

2025

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)



Anémie Hémolytique Auto-Immune de l'enfant et l'adolescent

Ce PNDS a été coordonné par le Dr Aurélia ALIMI et le Pr Sébastien HERITIER du Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE) sous l'égide de la filière de santé MaRIH.



Liste des participants à l'élaboration de ce PNDS

Coordination

Dr Aurélia ALIMI, pédiatre hématologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)
Pr Sébastien HERITIER, pédiatre hématologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)

Groupe de travail

Dr Nathalie ALADJIDI, pédiatre hématologue, CHU de Bordeaux (CEREVANCE : centre coordinateur)
Dr Fanny ALBY-LAURENT, pédiatre hématologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)
Pr Stéphane DUCASSOU, pédiatre hématologue, CHU de Bordeaux (CEREVANCE : centre coordinateur)
Dr Mony FAHD, pédiatre hématologue, Hôpital Robert-Debré, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)
Pr Thierry LEBLANC, pédiatre hématologue, Hôpital Robert-Debré, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)
Pr Guy LEVERGER, pédiatre hématologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)
Dr Isabelle MELKI, pédiatre rhumatologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris
Dr Thomas MODOT, biologiste, Etablissement Français du Sang, Hôpital Saint-Antoine, Paris
Pr Despina MOSHOUS, pédiatre immunologiste, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Dr Amélie PERRIERE, pédiatre endocrinologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris
Pr France PIRENNE, biologiste, Etablissement Français du Sang, Université Paris Est Créteil
Dr Isabelle VINATIER, biologiste, Etablissement Français du Sang, Le Chesnay
Pr Tim ULINSKI, pédiatre néphrologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

Groupe de relecture

Pr Pascal BARAT, pédiatre endocrinologue, CHU de Bordeaux
Pr Vincent BARLOGIS, pédiatre hématologue, CHU de Marseille (CEREVANCE : centre de compétence)
Dr Marion BLACHEZ, pédiatre, Hôpital St Camille, Bry-sur-Marne
Dr Nathalie GARNIER, pédiatre hématologue, Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Lyon (CEREVANCE : centre de compétence)
Pr Romain GUEDJ, pédiatre urgentiste, Hôpital Armand-Trousseau, Paris
Dr Corinne GUITTON, pédiatre hématologue, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre (CEREVANCE : centre de compétence)
Dr Jérôme HADJADJ, médecine interne adulte, Hôpital Saint Antoine, Paris (CRMR CERECAL : centre de compétence)
Monsieur Serge LABORDE, président de l'association de patient O'CYTO
Pr Hélène LAPILLONNE, hématologue biologiste, Hôpital Armand-Trousseau, Paris
Dr Margaux LAULHE, pédiatre endocrinologue, Hôpital Robert-Debré, Paris
Pr Marc MICHEL, médecine interne adulte, Hôpital Henri-Mondor, Créteil (CRMR CERECAL : centre coordinateur)
Pr Marlène PASQUET, pédiatre hématologue, CHU de Toulouse (CEREVANCE : centre de compétence)
Dr Claire PLUCHART, pédiatre hématologue, CHU de Reims (CEREVANCE : centre de compétence)
Pr Corinne PONDARRE, pédiatre hématologue, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
Pr Jérôme RAMBAUD, pédiatre réanimateur, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

SOMMAIRE

Synthèse à l'attention des pédiatres de ville et médecins généralistes	10
1. Physiopathologie et classification des AHAI	10
2. Diagnostic d'une AHAI	11
3. Bilan complémentaire au diagnostic	13
4. Principes de prise en charge	14
4.1 Mesures symptomatiques	14
4.2 AHAI à Ac « chauds ».....	15
4.3 AHAI à Ac « froids » et à hémolysine biphasique	16
5. Suivi.....	16
Synthèse à l'intention des médecins spécialistes.....	18
1- Généralités sur les AHAI / Classification.....	18
2- Diagnostic d'AHAI	20
2.1 Symptômes révélateurs	20
2.2 Examens complémentaires utiles pour le diagnostic d'AHAI	20
2.3. Rechercher une maladie/cause associée, quels examens et dans quel but ?.....	24
2.4. Diagnostics différentiels.....	27
2.5. Établir un pronostic.....	28
3- Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'AHAI	29
3.1 Mesures générales	30
3.2 Transfusion sanguine	31
3.2.1 Bilan pré-transfusionnel	31
3.2.2 Indications et modalités transfusionnelles	33
3.3 Traitements spécifiques des AHAI de l'enfant et adolescent	35
3.3.1 Critères d'efficacité	35
3.3.2 Traitements spécifiques des AHAI à Ac chauds (EDA IgG ou IgG+complément).....	36
3.3.2.1 Traitement de première ligne : corticothérapie	36
3.3.2.2 Traitement de 2 ^e ligne : Rituximab.....	39
3.3.2.3 Autres traitement de 2 ^e ligne, ou de 3 ^e ligne : les immunosuppresseurs	41
3.3.2.4 Traitements en cas d'échec des lignes thérapeutiques antérieures	43
3.3.2.5 Autres traitements pouvant être utiles mais non évalués en pédiatrie	46
3.3.2.6 Schéma résumé du traitement spécifique d'une AHAI à Ac chauds de l'enfant	48
3.3.3 Traitements spécifiques des AHAI à Ac froids et l'AHAI à Ac biphasique de Donath-Landsteiner.....	49
3.4 Situations particulières	50
3.5 Informations associées au traitement de l'AHAI	51
4- Éducation thérapeutique et mesures de surveillance	51
5- Suivi d'une anémie hémolytique auto-immune.....	53
6- Annexes	56
Annexe1 : Les AHAI médicamenteuses.....	56
Annexe 2. Schéma vaccinal avant traitement par rituximab ou une splénectomie, et prophylaxie anti-infectieuse post-splénectomie	58
Annexe 3. Références bibliographiques sélectionnées apparaissant dans le document.	61

Liste des abréviations




AAN	Anticorps anti-nucléaires
Ac	Anticorps
ACC	Anticoagulant circulant
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
ALD	Affection de longue durée
ALPS	<i>Autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CEREDIH	Centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héritaires
CGR	Concentrés de globules rouges
CIVD	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CMV	Cytomegalovirus
DICV	Déficit immunitaire commun variable
DIH	Déficit immunitaire héréditaire
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i>
EDA	Examen direct à l'antiglobuline, ou test direct à l'antiglobuline (TDA) ou test de Coombs direct
EFS	Etablissement français du sang
ETP	Education thérapeutique du patient
Epo	Erythropoïétine
G/L	Giga (10 ⁹)/litre
GR	Globules rouges (également appelés hématies ou érythrocytes)
Hb	Hémoglobine
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
IgIV	Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses
LDH	Lactate déshydrogénase
LED	Lupus érythémateux disséminé
LEMP	Leucoencéphalite multifocale progressive
MAT	Microangiopathie thrombotique
NFS	Numération-formule sanguine
NR	Non rémission, c'est-à-dire incapacité à obtenir une rémission complète ou partielle
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
PTT	Purpura thrombotique thrombocytopénique
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières, réalisée par le test indirect à l'antiglobuline (TIA, ou test de Coombs indirect). En cas d'auto-Ac présents dans le plasma, des procédures spécifiques préalablement à la RAI (en particulier des adsorptions) sont nécessaires pour identifier les allo-Ac
RC	Rémission complète : normalisation du taux d'hémoglobine pour l'âge, pas de signe d'hémolyse (en particulier réticulocytes normaux), absence de transfusion
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RH	Système rhésus qui comprend une cinquantaine d'antigènes de nature polypeptidique dont 5 présentent un intérêt clinique en médecine transfusionnelle : antigènes D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5)
Rh +	Expression de l'antigène D (85% des individus en France qui sont dits Rhésus positifs Rh +). Pour les autres qui sont Rh -, l'antigène D est absent de la membrane de leur GR et leur phénotype est donc D- (RH : -1).
RP	Rémission partielle : augmentation du taux d'hémoglobine de > 2 g/dL ou normalisation de l'hémoglobine sans résolution de l'hémolyse ; et absence de transfusion au cours des 7 derniers jours.
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
TCA	Temps de Céphaline Activé
TP	Temps de Prothrombine
TPMT	Thiopurine méthyltransferase
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Liens utiles

Centres de référence maladies rares et filières

	CEREVANCE CRM de cytopénies auto-immunes de l'enfant	https://cerevance.org/
	CERECAL CRM de cytopénies auto-immunes de l'adulte	http://www.cerecai.fr
	CEREDIH CRM des déficits immunitaires primitifs	https://www.ceredih.fr/
	Filière MaRIH Maladies rares en Immunologie et Hématologie	https://marih.fr/
	Centre de référence du lupus, du syndrome des anticorps anti-phospholipides et des autres maladies auto-immunes rares	www.pitiesalpetriere.aphp.fr/lupus/
	RAISE Centres de référence des maladies rhumatologiques inflammatoires, des maladies auto-immunes et interféronopathies systémiques de l'enfant	https://maladiesrares-necker.aphp.fr/raise/
	fai²r Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares	https://www.fai2r.org/
	MCGRE Filière de santé maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse	https://filiere-mcgre.fr/




Autres sites médicaux

	Société d'hématologie immunologie pédiatrique	www.sitedelaship.com
	ORPHANET Le site des maladies rares	www.orpha.net
	HAS Haute Autorité de Santé	https://www.has-sante.fr/
	Site sur la transition entre la pédiatrie et la médecine d'adultes	https://transitionmaladiesrares.com/


Autres PNDS

En rédaction	Syndrome d'Evans de l'enfant et l'adolescent	
2025	PTI de l'enfant et l'adolescent	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3601597/fr/purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adolescent?id=p_3601597&preview=true
2024	AHAI de l'adulte	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-07/pnds_ahai_de_ladulte_version_2024.pdf
2024	Lupus systémique de l'adulte et de l'enfant	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/pnds_ls.pdf
2023	Déficits immunitaires héréditaires	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/pnds_di_web_2023.pdf
2022	Syndrome des antiphospholipides de l'adulte et de l'enfant	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/pnds_sapl_vf_3.pdf
2021	Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU)	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/syndrome_lipodystrophique_de_dunnigan_-_pnds_2021-02-10_13-00-54_570.pdf
2021	Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques par anomalies de la membrane érythrocytaire	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/pnds_spherocytose_hereditaire_et_autres_anemies_hemol_par_anomalie_mb_gr.pdf
2017	PNDS AHAI de l'adulte et de l'enfant	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-02/pnds_ahai_version_actualisee_2017.pdf

Associations de patients

	<p>O'CYTO Association de patients atteints de cytopénies autoimmunes</p>	<p>https://o-cyto.org/</p>
	<p>AMAPTI Association de patients atteints de PTI (patients adultes)</p>	<p>https://sites.google.com/site/associationamapti/</p>
	<p>Alliance maladies rares Association regroupant des associations de patients atteints de maladies rares</p>	<p>https://alliance-maladies-rares.org/</p>

Information aux patients

	<p>Maladies rares Info service Site d'informations pour les patients atteints de maladie rare</p>	<p>https://www.maladiesraresinfo.org/</p>
---	--	--

OBJECTIF DU PNDS

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un enfant ou adolescent présentant une anémie hémolytique auto-immune (AHAI).

Cette maladie touchant toutes les tranches d'âge, adultes comme enfants, ce document a été rédigé spécifiquement pour la prise en charge des AHAI de l'enfant et de l'adolescent, mettant en avant les spécificités pédiatriques de prise en charge. Ce document a été rédigé par des pédiatres hémat-immunologues, des médecins de l'Etablissement français du sang (EFS), ainsi que des spécialistes d'autres disciplines pédiatriques, avec la contribution d'un groupe de relecteurs.

Il s'agit d'un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas couvrir tous les cas spécifiques (comorbidités, particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc...). Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole vise néanmoins à définir les principes fondamentaux de prise en charge d'un patient d'âge pédiatrique atteint d'AHAH. Cette mise à jour (2025) intègre les données récentes de la littérature médicale notamment en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique.

Chaque fois que nécessaire, dans chaque région, les médecins en charge d'un enfant atteint d'AHAH pourront contacter les médecins d'un des sites du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE) qui sont disponibles pour aider à la prise en charge et une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire est organisée mensuellement, pour discuter les cas difficiles.

Les AHAI sont des affections qui peuvent être prises en charge au titre de l'ALD 2: « insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques ».

METHODOLOGIE

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012. Les sources principales utilisées pour élaborer le guide ont été les suivantes :

- Le texte du PNDS élaboré en 2017, qui était commun aux AHAI de l'enfant et de l'adulte
- Une synthèse des principales études et recommandations issues de la littérature (PubMed), avec une attention particulière aux publications postérieures à 2017, portant sur le diagnostic, les caractéristiques et le traitement de l'AHAH chez l'enfant et l'adolescent.
- La mise en application de ces recommandations dans cette nouvelle version actualisée du PNDS a été discutée et validée par un groupe de travail pluridisciplinaire incluant des pédiatres, des immunologistes et biologistes. Une relecture critique a ensuite été réalisée par un groupe de spécialistes issus des disciplines concernées incluant des pédiatres urgentistes et réanimateurs, mais aussi des hématologues et médecins internistes d'adultes, des médecins biologistes impliqués dans le diagnostic, des pédiatres exerçant en centre hospitalier général, et des représentants des associations de patients.
- Pour les aspects thérapeutiques, différents grades de recommandations ont été émis, en fonction des données de la littérature selon les niveaux de preuves explicités dans le tableau ci-dessous (référence HAS 2013). Il convient de noter que les recommandations de prise en charge, en particulier les indications thérapeutiques, reposent essentiellement sur des avis d'experts pour les AHAI de l'enfant et de l'adolescent. A ce jour, aucun essai randomisé n'a été réalisé pour les AHAI de l'enfant.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

PROFESSIONNELS IMPLIQUES

La prise en charge des AHAI requiert une expertise spécialisée en coordination avec le pédiatre de l'enfant ou son médecin traitant.

Différents professionnels de santé sont impliqués dans cette prise en charge :

- Les médecins de première ligne : le pédiatre ou le médecin traitant, le médecin urgentiste, et le pédiatre hospitalier du centre de proximité
- Les spécialistes : pédiatres hématologues, pédiatres immunologistes ou pédiatres internistes, médecins de l'EFS, hémato-biologistes et si nécessaire les médecins réanimateurs
- Les pharmaciens

En fonction du stade de la prise en charge et des besoins du patient, le recours à d'autres professionnels de santé est nécessaire :

- Infirmier(e)
- Professionnels de santé formés à l'éducation thérapeutique
- Diététicien(ne), pour des conseils diététiques si traitement par corticoïdes au long cours
- Psychologue et assistant(e) social(e) pour un soutien à l'adaptation du projet de vie et mise en place des aides sociales.
- Médecin scolaire, enseignant en Activité Physique Adaptée pour l'enfant, voire médecin du travail pour un adolescent.

Dans les situations difficiles, le médecin traitant et le spécialiste peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant. <https://cerevance.org/>

Une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire est organisée en ligne chaque mois (contact : sec.cerevance@chu-bordeaux.fr) pour discuter des cas complexes.

Synthèse à l'attention des pédiatres de ville et médecins généralistes

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est définie comme une diminution de la durée de vie des globules rouges (GR) par des mécanismes auto-immuns, généralement médiés par des auto-anticorps (Ac) dirigés contre les antigènes de surface des globules rouges (GR). L'incidence annuelle de l'AHAH chez l'enfant est estimée à 8 par million d'enfants de moins de 18 ans (versus environ 20 par million chez l'adulte). Tous les âges sont concernés, notamment les jeunes enfants avec environ un quart des cas survenant chez les enfants de moins de 2 ans. Le sex-ratio est équilibré avec une prédominance masculine chez le jeune enfant, et un rapport qui s'inverse à partir de l'adolescence. A la phase aiguë, certaines situations peuvent engager le pronostic vital : anémie très profonde, insuffisance rénale aiguë, choc, nécessitant dans tous les cas une prise en charge hospitalière. Par la suite, le pronostic dépend surtout de la présence ou non d'une pathologie immunologique sous-jacente (déficit immunitaire héréditaire [DIH], autre maladie auto-immune), avec pour un certain nombre de patients (principalement dans les AHAI à Ac chauds) la nécessité d'un traitement immunosuppresseur prolongé et un risque infectieux associé à ces traitements.

1. Physiopathologie et classification des AHAI

Les AHAI pédiatriques sont subdivisées en deux profils discernables par le résultat de **l'examen direct à l'antiglobuline (EDA, ou test de Coombs direct)** qui guide la prise en charge initiale.

Un EDA de type complément (C3d) isolé, se voit dans environ un quart des AHAI pédiatriques ; il correspond, sauf rares exceptions, soit au « syndrome des agglutinines froides post-infectieux », soit à la présence d'une hémolysine biphasique (Ac de Donath-Landsteiner), réalisant un tableau d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Ces deux conditions, parfois regroupées dans la littérature sous le terme d'AHAH « froides », résultent d'une dysrégulation temporaire de l'immunité déclenchée par une infection aiguë bénigne. Elles évoluent généralement de manière spontanément favorable, sans récurrence après une phase aiguë initiale souvent marquée par une anémie sévère. En laboratoire, la distinction entre ces deux types peut être faite par la recherche d'agglutinines froides et un test de Donath-Landsteiner, mais en pratique clinique, leur prise en charge est similaire. La « maladie des agglutinines froides » le plus souvent en lien avec la présence d'une IgM monoclonale à activité auto-Ac anti-GR et donc à une hémopathie clonale B indolente, est l'apanage de l'adulte et n'existe pas en pédiatrie.

Les AHAI à Ac chauds qui représentent environ les trois quarts des AHAI de l'enfant, sont en règle associées à un EDA rendu positif de type IgG seul ou IgG + complément (C3d). Les auto-Ac sont dits « chauds » car leur activité hémolytique maximale s'exerce à des températures proches de la température corporelle physiologique de 37 °C. L'hémolyse est plutôt extravasculaire (principalement dans la rate). Dans 25–50 % des cas, l'AHAH est dite secondaire et s'associe à une autre pathologie immunitaire (DIH ou maladie(s) auto-immune(s)), diagnostiquée parfois plusieurs années après l'AHAH, justifiant un suivi prolongé et des explorations immunologiques séquentielles systématiques.

Enfin, il faut souligner que, dans de rares cas, l'EDA peut être négatif dans d'authentiques AHAI. Dans ces situations, il convient d'exclure les autres causes d'hémolyse acquise ou une poussée d'hémolyse constitutionnelle. Un EDA élargi avec réactif anti-IgA (et, si disponible, anti-IgM) sera également demandé, réalisable auprès de quelques laboratoires de l'Etablissement français du sang (EFS), afin de ne pas méconnaître d'exceptionnelles AHAI à IgA.

2. Diagnostic d'une AHAI

La prise en charge d'une AHAI relève d'une prise en charge spécialisée hospitalière au moins lors de la phase initiale, afin de permettre un bilan diagnostique et de mettre en œuvre le traitement sous surveillance rapprochée. Le but de ce chapitre est de permettre au médecin généraliste ou pédiatre de savoir évoquer et diagnostiquer une AHAI et d'écarter les principales autres causes d'hémolyse.

Il faudra systématiquement évoquer ce diagnostic devant un syndrome anémique associé à des signes d'hémolyse clinique (**Tableau I**). **Le plus souvent, la présentation au diagnostic est aiguë et brutale avec un syndrome anémique plus ou moins marqué (fatigue, malaise, pâleur franche, essoufflement, palpitations, voire troubles de la conscience), des urines foncées, un ictère d'intensité variable**, et, de façon inconstante des douleurs abdominales ou lombaires, de la fièvre, et une splénomégalie. En cas d'hémoglobinurie, les urines prennent une teinte foncée, évoquant une coloration « rouge porto » ou « coca-cola ». La bandelette urinaire détecte alors la présence de « sang », correspondant en réalité à la présence de globine (positivité en cas d'hématurie, hémoglobinurie, et de myoglobinurie). Cela peut faussement orienter vers une hématurie ; la réalisation d'un ECBU permettra de l'infirmier. Plus rarement, la présentation est subaiguë avec syndrome anémique compensé (asthénie, pâleur), subictère conjonctival et/ou ictère cutané. En présence d'agglutinines froides, des troubles microcirculatoires peuvent être présents : acrocyanose au froid, livedo, exceptionnellement nécroses cutanées distales.

Sur le plan biologique, le diagnostic d'AHAI repose sur un **triolet associant anémie, signes biologiques d'hémolyse, et la positivité de l'examen direct à l'EDA**.

L'hémogramme met en évidence une **anémie normochrome, le plus souvent d'emblée régénérative (réticulocytes > 120 G/L)**, discrètement macrocytaire du fait de l'hyper-réticulocytose. Il peut s'y associer la présence d'érythroblastes circulants en cas de régénération médullaire importante, ainsi qu'une polynucléose à neutrophiles. **Un taux de réticulocytes normal voire bas dans les premiers jours est présent dans 1/3 des cas et ne doit pas faire écarter le diagnostic d'AHAI** (taux de réticulocytes <120 G/L le temps que la compensation médullaire se mette en place, et/ou carence martiale ou primo-infection parvovirus B19).

Le frottis sanguin qui fournit des informations qualitatives non visibles sur l'automate est un examen fondamental à réaliser en urgence devant toute hémolyse quelle qu'en soit la cause présumée et fournit des éléments importants pour le diagnostic positif et différentiel. Au cours des AHAI, il est habituel d'observer une anisocytose et une poïkilocytose sans macrocytose des GR matures, et de façon assez fréquente, des sphérocytes témoignant d'une « re-sphérisation » des GR après arrachage des complexes antigènes-Ac lors du passage splénique, et parfois d'une polychromatophilie en cas de réticulocytose. En présence d'agglutinines froides à titre élevé dans le cadre d'une AHAI à Ac froids, une agglutination dans le tube peut survenir rendant parfois impossible la détermination du nombre de GR et de l'hématocrite (mais n'empêchant normalement pas l'évaluation du taux d'hémoglobine), et le cytologiste identifiera un aspect d'agglutination des GR sur le frottis sanguin.

Il permet également de réorienter le diagnostic vers une autre cause d'hémolyse :

- La mise en évidence de schizocytes $\geq 1\%$, surtout si elle est associée à une thrombopénie, fera évoquer le diagnostic de microangiopathie thrombotique (syndrome hémolytique et urémique ou purpura thrombotique thrombocytopénique), qui nécessite une prise en charge urgente selon des modalités thérapeutiques différentes de celles de l'AHAI.
- Accès palustre (observation directe des hématies parasitées).
- Autres causes d'anémie hémolytique constitutionnelle, telles que le déficit en G6PD (GR « mordus », GR fantômes ou hemi-ghost), les membranopathies ou hémoglobinopathies (sphérocytes, elliptocytes,

stomatocytes, drépanocytes, cellules cibles, microcytose combinée à d'autres anomalies cytologiques associées aux hémoglobinopathies comme les thalassémies).

Ces données permettront, en particulier en cas d'EDA négatif, et au vu du contexte, d'orienter les explorations vers ces autres causes d'hémolyse.

Le bilan biochimique permet de confirmer le mécanisme hémolytique de l'anémie : bilirubine non conjuguée augmentée (marqueur biochimique d'hémolyse le plus spécifique des trois, sauf en cas de maladie de Gilbert), taux d'haptoglobine bas ou effondré, taux de LDH augmenté. La baisse de l'haptoglobine (en l'absence de syndrome inflammatoire concomitant) reste le marqueur d'hémolyse le plus sensible mais aucun de ces trois paramètres ne présente une spécificité absolue pour l'hémolyse (Barcellini & Fattizzo, 2015). La bandelette urinaire visera à identifier une hémoglobinurie.

La nature immunologique de l'hémolyse est confirmée par la positivité de l'EDA : cette positivité authentifie la présence d'Ac et/ou de dépôts de fractions du complément à la surface des globules rouges, et constitue un élément fort en faveur du diagnostic (sensibilité $\geq 95\%$).

Dans les AHAI à Ac chauds (activité hémolytique maximale de l'Ac à 37 °C), l'hémolyse est essentiellement extra-vasculaire (=intra-tissulaire, via le système réticulo-endothélial), alors que dans les AHAI à Ac froids (activité hémolytique maximale de l'Ac sous 20 °C) ou à hémolysine biphasique, l'hémolyse est plutôt intravasculaire (**Tableau I**).

Dès lors qu'une anémie hémolytique acquise est suspectée, une hospitalisation est recommandée afin de permettre une évaluation spécialisée rapide et une surveillance adaptée (risque d'aggravation rapide). Elle s'impose en urgence en cas d'anémie avec une hémoglobine < 7–8 g/dL et/ou en cas de mauvaise tolérance clinique.

Tableau I : Caractéristiques cliniques et biologiques de l'hémolyse

	Hémolyse extra-vasculaire*	Hémolyse intra-vasculaire**
Cliniques		
Ictère	+	Retardé
Splénomégalie	+	-
Douleurs lombaires	-	+
Fièvre \pm frissons	-	+
Urines « porto » ou « coca-cola »	-	++
Biologiques		
Réticulocytes élevés	+++ Cependant, dans les premiers jours suivant le diagnostic, le taux de réticulocytes est normal dans un tiers des cas (le temps que la compensation médullaire s'initie)	+++
Bilirubine libre	Elévation précoce	Elévation retardée
LDH élevées	+ à ++	++ à +++
Haptoglobine	Basse ou effondrée	Effondrée
Hémoglobinurie (Bandelette urinaire)	Absente	+ à ++ (avec ECBU sans hématurie)

* plutôt dans les AHAI à Ac chauds ; ** plutôt dans les AHAI à Ac froids pédiatriques et à hémolysine biphasique

3. Bilan complémentaire au diagnostic

Le bilan au diagnostic d'une AHAI est réalisé selon la temporalité suivante, en tenant compte de l'état clinique du patient et de la sévérité de l'anémie :

- **En priorité : bilan diagnostique et pré transfusionnel** : Hémogramme avec réticulocytes, frottis sanguin ; biochimie (bilirubine libre et conjuguée, urée, créatininémie, ionogramme, LDH, haptoglobine) ; EDA (Coombs direct) ; bilan pré-transfusionnel (groupage sanguin avec phénotypage étendu, recherche d'agglutinines irrégulières [RAI]) ; bandelette urinaire. Dans certaines situations la transfusion est une urgence absolue malgré les difficultés éventuelles à définir précisément le groupe sanguin et la spécificité de l'auto-Ac.

En cas de doute diagnostique sur les résultats du premier bilan (en particulier si EDA négatif), un bilan de diagnostics différentiels (à réaliser immédiatement avant de brancher la poche de transfusion en cas d'anémie sévère ou mal tolérée, avec un prélèvement sanguin de quantité raisonnable dans ce contexte) doit être considéré : dosage G6PD (à associer au dosage de pyruvate kinase ou hexokinase), test EMA, électrophorèse de l'hémoglobine. Ce bilan ne doit pas retarder une transfusion si celle-ci est cliniquement urgente.

- Une fois le patient stabilisé (bon état hémodynamique, correction d'une anémie sévère mal tolérée par transfusion) : Bilan étiologique (Tableau II), à réaliser si possible de manière précoce dans la prise en charge, car certains examens immunologiques peuvent être rapidement faussés par les traitements de l'AHAI, notamment les corticoïdes. Ce bilan vise à identifier une cause secondaire d'AHAI, en particulier une maladie auto-immune associée et un DIH. Il est systématiquement indiqué en cas d'AHAI à Ac chauds, et pour toute AHAI avec manifestations immunopathologiques (auto-immunes ou auto-inflammatoires – cf. notes du Tableau II, Pincez *et al*, 2022b), ou en cas d'évolution atypique de l'AHAI (évolution prolongée ou récidivante), ou en cas de contexte évocateur de DIH. En effet, une cytopénie auto-immune à l'âge pédiatrique peut révéler un DIH, y compris plus tardivement dans la vie, impliquant des stratégies thérapeutiques différentes et spécifiques.

Tableau II : Bilan diagnostique et à visée étiologique au diagnostic d'AHAI de l'enfant/adolescent

➤ Toutes AHAI (systématiquement)	
Bilan diagnostique : Hémogramme + compte des réticulocytes, frottis sanguin ; biochimie (bilirubine libre et conjuguée, urée, créatininémie, ionogramme, LDH et haptoglobine) ; EDA (=Coombs direct) ; bilan pré-transfusionnel (groupage sanguin avec phénotypage étendu, RAI) ; bandelette urinaire.	
Faire préciser à l'interrogatoire / examen clinique :	
Consanguinité / origine familiale commune (arbre généalogique)	
Antécédents familiaux et personnels de maladie auto-immune / déficit immunitaire	
Antécédents infectieux atypiques : infections sévères et/ou récurrentes	
Recherches de manifestations immunopathologiques cliniques	
Prises médicamenteuses, tension artérielle	
Infection récente/ en cours, virale ou bactérienne	
➤ AHAI à Ac chauds (EDA IgG, ou IgG + complément)	
➤ Toutes AHAI avec manifestation immunopathologique clinique et critère évocateur d'un déficit immunitaire*	
Maladie recherchée	Examens recommandés
Déficit immunitaire	Dosage IgG, A, M et sérologies post vaccinales ; phénotypage lymphocytaire T, B, NK, et % Tαβ doubles négatifs, dosage vitamine B12 ± discuter la réalisation des sous-populations T naïves et mémoires, et phénotypage B étendu, et panel génétique ciblant les gènes impliqués dans les déficits immunitaires ± Radiographie du thorax si symptômes respiratoires

Infection	Sérologies VHB, VHC, VIH ± bilan infectieux orienté selon la clinique (trigger viral), en particulier PCR parvovirus B19 si réticulocytopenie
Lupus systémique, autre maladie auto-immune associée	Protéinurie/créatinine urinaire sur une miction Ac antinucléaires (AAN) Bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma-GT, bilirubinémie TSH et Ac anti-thyroperoxydase Si éléments cliniques évocateurs de lupus, ou AAN positifs ($\geq 1/160^{**}$) ou protéinurie, compléter le bilan auto-immun : Ac anti-antigènes nucléaires solubles (ENA), Ac anti-ADN natif, Ac antiphospholipides (ACC, anti-B2GP1, anticardiolipines), dosage C3, C4. ± autres auto-Ac ou imageries, en fonction des anomalies cliniques/biologiques constatées (EFR, DLCO, échographie cardiaque, etc.)
➤ AHAI à Ac froids et hémolysine biphasique (EDA complément seul)	
Infection aiguë	Orientés selon la clinique et/ou le contexte épidémique : par exemple sérologie IgM et IgG ou PCR sanguines pour CMV, EBV, Parvovirus B19 (y penser si réticulocytopenie), HHV6 ; PCR <i>Mycoplasma pneumoniae</i> dans les sécrétions naso-pharyngées et/ou virologie respiratoire sur point d'appel

*Manifestations immunopathologiques cliniques (i) Splénomégalie clinique dans les antécédents ou persistante après rémission de l'hémolyse, ou disproportionnée en taille et/ou adénomégalie(s) persistante(s) ; (ii) Manifestations extra-hématologiques évocatrices de maladie auto-immune ou auto-inflammatoire (rénales, cutanées, articulaires ...). En particulier, dans le lupus, protéinurie, photosensibilité, érythème malaire, arthralgies, douleurs abdominales ou thoraciques, dyspnée, troubles neuropsychiatriques dont troubles cognitifs/mnésiques et ralentissement psychomoteur, céphalées inhabituelles, etc.

Contexte de déficit immunitaire héréditaire (i) Antécédents familiaux de DIH, de décès infectieux en bas âge ou de consanguinité; (ii) Antécédent d'infections répétées : plus de 6-8 otites par an chez les moins de 4 ans, ou plus de 2-4 otites par an chez les plus de 4 ans, ou persistance des otites après l'âge de 5 ans ; ou plus de 2 sinusites ou une pneumonie par an, ou antibiothérapie répétée plus de 5 fois par an; (iii) Antécédent d'infection sévère ou atypique : un seul épisode d'infection bactérienne invasive, ou plus d'un mois de traitement antibiotique/an ou un traitement antibiotique intraveineux, ou mycose cutanéomuqueuse persistante et/ou récurrente, ou infections virales répétées ou chroniques; (iv) Diarrhée chronique avec perte de poids, ou ralentissement ou cassure de la croissance staturo-pondérale; (v) Allergies sévères, ou eczéma sévère; (vi) Antécédent de pathologies oncologiques inhabituelles pour l'âge.

D'après (Pincez et al, 2022b), et les PNDS lupus systémique 2024, PNDS déficit immunitaire 2023.

** Si les AAN sont $\geq 1/160$ avec un DFS70 isolé, cela n'est pas considéré comme un marqueur pathologique.

4. Principes de prise en charge

L'hospitalisation initiale est systématiquement indiquée en cas de suspicion d'AHAI chez l'enfant et l'adolescent pour confirmer le diagnostic, réaliser le bilan complémentaire initial, initier un traitement, et effectuer une surveillance initiale car une aggravation brutale pouvant mettre en jeu le pronostic vital est possible. L'enfant sera orienté vers une unité de soins continus en cas de signes de gravité clinique (troubles de la conscience, troubles hémodynamiques, oligoanurie), et cela doit être discuté systématiquement en cas d'anémie profonde < 5 g/dL.

4.1 Mesures symptomatiques

- Transfusion sanguine : L'indication de transfuser est posée par le clinicien en charge du patient, en tenant compte de la tolérance clinique de l'anémie, du taux d'hémoglobine, tout en prenant en compte la cinétique de déglobulisation et les comorbidités éventuelles du patient. En cas de symptômes d'hypoxie significative en particulier de troubles de la conscience, d'instabilité hémodynamique, ou de signes d'ischémie myocardique, la transfusion doit être réalisée en urgence et ce, quels que soient les résultats des tests de compatibilité.

- Il n'y a pas de seuil d'hémoglobine établi pour indiquer une transfusion mais un taux d'hémoglobine < 6-7 g/dL avec une cinétique de déglobulisation rapide doit alerter et faire anticiper une décision de transfusion. Le CEREVANCE recommande par ailleurs une transfusion systématique si l'Hb est < 5 g/dL. Il ne faut pas hésiter à faire plusieurs évaluations par jour du taux d'Hb, éventuellement par HemoCue, car il peut varier rapidement (hémolyse, hémodilution).
- Prévention des complications aiguës de l'hémolyse : pose d'un abord veineux de bonne qualité, oxygénation éventuelle et maintien d'une bonne hydratation, adaptée à l'état cardiovasculaire du patient, afin de prévenir les conséquences rénales de l'hémolyse.
- Supplémentation systématique en acide folique ou folinique à bonne dose (≥ 5 mg/j), poursuivie jusqu'à disparition de l'hémolyse.
- En cas d'AHAI à Ac froids et AHAI à Ac biphasiques : Mesures de protection vis-à-vis du froid (port de gants, chaussettes épaisses, culots réchauffés si transfusion, etc.)
- Traitement probabiliste précoce de toute infection bactérienne (ou virale si celle-ci est accessible à un traitement) suspectée pouvant aggraver ou pérenniser l'hémolyse.

4.2 AHAI à Ac « chauds »

Les corticoïdes constituent le traitement de 1^{re} ligne des AHAI à Ac chauds. La posologie initiale est de 2 mg/kg/jour (maximum 100 mg/jour) de prednisone ou équivalent chez l'enfant, à maintenir pendant au moins 14 jours. La voie intraveineuse (méthylprednisolone), au moins pour la phase initiale de traitement, est recommandée. Lorsqu'une réponse à la corticothérapie est obtenue, une décroissance est initiée au bout de 2 à 4 semaines. La corticothérapie doit ensuite être poursuivie pour une durée totale d'environ 6 mois avec une décroissance qui doit être progressive, plus rapide jusqu'à 0,5 mg/kg/j, puis plus lente ensuite.

Si la corticothérapie s'avère totalement inefficace avec nécessité d'un support transfusionnel après 2 semaines de corticothérapie bien conduite, ou de persistance d'une anémie < 10 g/dL (< 9 g/dL chez le nourrisson de moins de 6 mois) à J30 de corticothérapie, une 2^e ligne de traitement est indiquée.

Le recours à un traitement de 2^e ligne est également indiqué à visée « d'épargne cortisonique », en cas de corticodépendance (définie dans le **Tableau 6** de la synthèse à l'intention des médecins spécialistes de ce PNDS) ou en cas de rechute de l'AHAI après l'arrêt de la corticothérapie (surtout si elle est précoce dans les 6 mois après l'arrêt du traitement par corticoïdes). En cas de mise en évidence d'une pathologie immunologique associée ou suspectée (DIH), le traitement par corticoïde pourra être adapté ou associé à un autre traitement selon le contexte.

Au total, environ un tiers des patients nécessiteront un traitement de deuxième ligne et le choix recommandé est le rituximab. Toutefois, un autre traitement doit être envisagé dans certaines situations comme par exemple l'*autoimmune lymphoproliferative syndrome* (ALPS), où le rituximab est à éviter. D'une façon générale, en cas de DIH caractérisé, le traitement de 2^e ligne à choisir est à discuter avec l'immunologiste spécialiste des DIH. D'autres lignes thérapeutiques sont ensuite envisageables dont les immunosuppresseurs, et des traitements ciblant les plasmocytes, la splénectomie étant réservée aux situations réfractaires aux lignes thérapeutiques antérieures. Le contexte propre à chaque patient pourra faire prioriser certains par rapport à d'autres, et il est fortement recommandé de valider l'indication de ces traitements de 3^e ligne et au-delà en RCP nationale des cytopénies auto-immunes de l'enfant. Également, bien que l'enregistrement de tous les patients atteints d'AHAI soit recommandé dans la cohorte nationale OBS'CEREVANCE, celui des patients recevant un traitement de 3^e ligne ou au-delà est d'autant plus important, afin de permettre une évaluation rigoureuse du profil bénéfice/risque de ces thérapeutiques.

Lorsque la corticothérapie est associée au rituximab ou à un traitement immunosuppresseur, une prophylaxie de la pneumocystose est systématiquement envisagée. Également, une prophylaxie des infections pneumococciques par exemple par pénicilline V sera à considérer, en particulier chez le

jeune enfant surtout s'il n'a pas réalisé les trois injections du vaccin pneumococcique conjugué, ou en cas de suspicion de DIH sous-jacent. Enfin, le programme vaccinal obligatoire et recommandé doit autant que possible être maintenu, à l'exception des vaccins vivants atténués qui sont contre-indiqués en cas de traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, ou selon la présence d'un DIH associé. En pratique, ces vaccinations sont réalisées après contrôle de la phase aiguë de l'hémolyse.

4.3 AHAI à Ac « froids » et à hémolysine biphasique

Les AHAI à Ac froids et à hémolysine biphasique ont un EDA positif de type complément (C3d+) isolé et sont des situations en règle transitoires avec un pronostic favorable après la phase aiguë, marquée par une hémolyse nécessitant souvent une transfusion. Bien que la corticothérapie soit souvent initiée en urgence de façon empirique, son efficacité n'est pas prouvée et son arrêt rapide est recommandé une fois le diagnostic posé (pas plus de 7 jours à dose maximale, et pas plus de 3 semaines de traitement si un schéma de décroissance progressive est préféré à un arrêt plus rapide). De rares présentations d'AHAI de type complément isolé sont associées à des DIH (ALPS par exemple), et donc toute situation ayant une évolution prolongée ou récidivante ou associée à des manifestations immunopathologiques cliniques doit faire l'objet d'un bilan étiologique spécifié dans le tableau II. Dans ces contextes, le recours à des traitements de deuxième ligne pourra être discuté.

Comme un facteur infectieux est souvent déclenchant, il sera recherché en fonction de la clinique et du contexte épidémique, puis traité lorsqu'un traitement spécifique est disponible (*Mycoplasma pneumoniae* en particulier).

5. Suivi

Après obtention d'une rémission, la surveillance alternée entre le médecin spécialiste et le médecin traitant est mise en place. La prise d'acide folique est poursuivie jusqu'à disparition de l'hémolyse.

Dans le contexte des AHAI post-infectieuses avec EDA de type complément isolé d'évolution rapidement favorable et sans manifestations immunopathologiques associées, le suivi spécialisé après rémission complète ne sera pas systématiquement prolongé.

En revanche, dans les AHAI à Ac chauds, passée la prise en charge initiale hospitalière, le suivi sera très rapproché au début avec des évaluations une à deux fois par semaine initialement, puis progressivement espacées. En phase d'activité de l'AHAI, l'enfant/adolescent sera évalué 3 à 4 fois par an au minimum par le médecin spécialiste référent et en étroite collaboration avec le médecin/pédiatre traitant, puis 1 à 2 fois par an en phase de rémission. Durant le suivi, chaque poussée d'hémolyse ou épisode infectieux justifie à chaque fois une consultation urgente. En cas de complication ou d'apparition d'un autre fait clinique, un nouveau bilan étiologique est nécessaire pour identifier une maladie immunitaire (auto-immunité systémique ou spécifique d'organe, DIH).

Dans le cadre de la corticothérapie souvent prescrite au long cours, en plus de la prévention adaptée du risque infectieux, il est essentiel de rappeler certaines précautions : ne jamais interrompre brutalement le traitement, surveiller la courbe staturo-pondérale, les effets métaboliques de la corticothérapie (hypertension, diabète), assurer des apports calciques adaptés et une supplémentation en vitamine D selon les recommandations. Enfin, le médecin traitant doit avoir en tête le risque d'insuffisance surrénalienne après l'arrêt de la corticothérapie, avec une connaissance des symptômes évocateurs (anorexie, nausées, vomissements, malaise, asthénie, douleurs abdominales, myalgies/arthralgies), nécessitant l'instauration d'un traitement substitutif par hydrocortisone si symptômes évocateurs, ou d'une situation de stress (infection, chirurgie, traumatisme) et la prise d'un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue.

La surveillance d'une AHAI doit être poursuivie sur le long terme (= pendant plusieurs années) en cas d'AHAI à Ac chauds et pour les rares formes d'AHAI à Ac froids avec manifestations immunopathologiques ou récidivantes. En effet, une autre maladie auto-immune ou des manifestations d'un DIH, parfois diagnostiqué plusieurs années après le diagnostic d'AHAI, peuvent survenir aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

La transition vers le suivi adulte doit être anticipée dès l'adolescence: support d'information discuté avec le patient, visant à vérifier ses connaissances de la maladie et du traitement sur plusieurs visites ; transmissions selon les habitudes des équipes ; période de transition avec consultations conjointes ou alternées.

1- Généralités sur les AHAI / Classification

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est définie comme une diminution de la durée de vie des globules rouges (GR) par des mécanismes auto-immuns, généralement médiés par des auto-anticorps (Ac) dirigés contre les antigènes de surface des globules rouges (GR). Les GR sont alors lysés par le système réticulo-endothélial et/ou le système du complément. L'incidence annuelle de l'AHAI est estimée à 8 par million d'enfants/adolescents de moins de 18 ans (versus environ 20 par million chez l'adulte).

Sont distinguées trois sous-types d'AHAI selon les propriétés immuno-chimiques de l'auto-Ac en cause :

- Les AHAI à Ac chauds, Ac qui exercent leur activité hémolytique maximale à des températures proches de 37 °C. L'examen direct à l'antiglobuline (EDA, ou test de Coombs direct) est le plus souvent rendu positif de type IgG seul ou IgG + complément (C3d) ; il s'agit du type d'AHAI le plus fréquent (~75 % des cas) chez l'enfant comme chez l'adulte. Les AHAI à Ac chauds ont un risque plus important d'évolution chronique et de récurrence et sont plus souvent associées à une autre maladie auto-immune présente dès le diagnostic ou se développant secondairement (purpura thrombopénique immunologique [PTI] réalisant alors un syndrome d'Evans, ou lupus systémique par exemple), et/ou à un déficit immunitaire héréditaire (DIH). Concernant le PTI et le syndrome d'Evans, se référer aux PNDS spécifiques (PNDS PTI pédiatrique 2025, et PNDS syndrome d'Evans pédiatrique en cours de rédaction).

- Les AHAI à Ac froids, Ac en général de type IgM polyclonale, qui exercent leur activité hémolytique maximale à des températures < 20 °C avec un optimum proche de 4 °C. L'EDA est dans ce cas le plus souvent rendu positif de type complément (C3d) isolé. La recherche d'agglutinines froides est positive : seuil de positivité habituellement défini $\geq 1/64$, bien qu'aucune donnée pédiatrique ne soit disponible pour définir un seuil significatif pour cette tranche d'âge, et certains auteurs indiquent que le meilleur test pour déterminer la nature pathologique d'un Ac froid est l'étude de l'amplitude thermique (évaluant la capacité de l'Ac à se lier aux GR à 30 °C ou plus, reflétant la température corporelle [Johnson & Puca, 2022]). Ces AHAI surviennent chez l'enfant souvent dans un contexte infectieux avec une évolution généralement favorable passée la phase aiguë initiale où l'anémie peut être sévère. La « maladie des agglutinines froides » liée à la présence d'une IgM monoclonale anti-GR dans le cadre d'une hémopathie clonale B indolente, est l'apanage de l'adulte et n'existe pas en pédiatrie. Chez l'enfant, cette génération transitoire d'IgM polyclonale en contexte infectieux est parfois appelée dans les publications « syndrome secondaire des agglutinines froides post-infectieux » (Berentsen & Barcellini, 2021).

- Enfin, l'AHAI à Ac biphasique de Donath-Landsteiner est liée à un auto-Ac, le plus souvent de type IgG, qui se fixe sur les GR à basse température (30 °C, au niveau des extrémités) et initie l'activation des protéines du complément. Ce n'est qu'à 37 °C (température corporelle centrale) que l'activation finale de la cascade du complément aboutit à une hémolyse intravasculaire. Celle-ci correspond au tableau d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Dans ce cas, l'EDA est le plus souvent rendu positif de type complément (anti-C3d) isolé, bien que d'autres résultats de l'EDA soient possibles (en particulier un EDA négatif, Jacobs *et al*, 2023) et la recherche d'agglutinines froides est négative.

Les principales caractéristiques des différentes formes d’AHAI de l’enfant sont résumées dans le **tableau 1** ci-dessous :

Tableau 1 : Classification et caractéristiques principales des AHAI de l’enfant

Types d’AHAI	Type d’hémolyse prédominante	Terrain	Classe d’Ig, agglutinines froides (AF)	Optimum thermique	Spécificité de l’EDA	Spécificité de l’Ac / cible(s) antigénique(s)
AHAI à Ac «chauds»	Hémolyse surtout tissulaire (rate)	25–50 % des cas sont associés à une autre maladie auto-immune et/ou un DIH	IgG +++ >> IgA ou IgM. Recherche d’AF inutile si EDA IgG + isolé	37 °C	IgG ± C3d le plus souvent	Antigène public ou parfois, antigène RH
AHAI à Ac « froids »	Hémolyse aiguë surtout intra-vasculaire	Jeune enfant, présentation aiguë – évolution rapidement favorable après la période initiale, récurrence inhabituelle	IgM polyclonale, titre AF $\geq 1/64$ mais donnée non documentée chez l’enfant	4 °C Etude possible de l’amplitude thermique de l’Ac	C3d le plus souvent	Antigène public (I>I)
Hémoglobinurie paroxystique <i>a frigore</i>	Hémolyse aiguë surtout intra-vasculaire	Jeune enfant, présentation aiguë – évolution rapidement favorable après la période initiale, récurrence inhabituelle	IgG (hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner) Recherche d’AF négative	Fixation et initiation cascade du complément à 30 °C, puis décrochage à 37 °C avec finalisation de l’activation de la cascade du complément	C3d le plus souvent	Antigène public (antigène P)

Les AHAI médicamenteuses sont une cause exceptionnelle d’AHAI chez l’enfant mais doivent être envisagées en cas de prise médicamenteuse récente. Tout médicament récemment introduit doit être considéré comme une cause potentielle, et son arrêt envisagé.

Les deux mécanismes immunologiques potentiellement en cause sont :

i) le mécanisme immuno-allergique (le plus fréquent) où les Ac produits sont dépendants de la présence du médicament pour générer l’hémolyse.

ii) un mécanisme lié à des Ac indépendants du médicament : le médicament induit la production d’auto-Ac anti-GR qui persistent en l’absence du médicament (Jäger *et al*, 2020).

Devant une suspicion d’AHAI médicamenteuse, on doit réaliser un EDA (généralement positif) et une recherche d’agglutinines irrégulières (RAI, ou test indirect à l’antiglobuline [TIA] ou Coombs indirect). Pour les AHAI médicamenteuses de mécanisme immuno-allergique, la RAI ne sera positive que si elle est réalisée précocement et en présence du médicament. La recherche d’ « Ac anti-médicament » peut être effectuée auprès du laboratoire de biologie médicale de référence de l’Etablissement français du sang (EFS) de l’hôpital Saint-Antoine à Paris. Les AHAI médicamenteuses font l’objet d’un paragraphe spécifique dans l’**Annexe 1**.

2- Diagnostic d’AHAI

En pédiatrie, l’AHAI est un diagnostic qui doit être évoqué à tout âge, y compris chez le jeune enfant, environ un quart des cas survenant chez les enfants de moins de 2 ans. Le sex-ratio est équilibré avec une prédominance masculine chez le jeune enfant, et un rapport qui s’inverse à partir de l’adolescence (Aladjidi *et al*, 2011).

2.1 Symptômes révélateurs

Les symptômes sont variables en termes d’intensité et sont typiquement ceux de l’anémie : fatigue, dyspnée, pression/douleur thoracique, palpitations, tachycardie, pâleur brutale, vertiges, malaises voire troubles de la conscience et coma.

Les symptômes relatifs à l’hémolyse sont l’ictère et la splénomégalie. Un ictère important peut être présent, même en cas d’hémolyse légère, chez les patients atteints du syndrome de Gilbert (5-10 % de la population caucasienne).

En cas d’hémolyse intra-vasculaire, une présentation aiguë et brutale peut associer également fièvre, frissons, douleurs lombaires, et hémoglobinurie (urines foncées « porto » ou « coca-cola ») associés à un syndrome anémique marqué (**Tableau 2**). Enfin, chez le jeune enfant, des troubles digestifs non spécifiques peuvent être présents (vomissements, difficultés d’alimentation).

En présence d’agglutinines froides, des troubles microcirculatoires peuvent être présents : acrocyanose au froid, livedo, exceptionnellement nécroses cutanées distales.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et biologiques de l’hémolyse

	Hémolyse extra-vasculaire*	Hémolyse intra-vasculaire**
Cliniques		
Ictère	+	Retardé
Splénomégalie	+	-
Douleurs lombaires	-	+
Fièvre ± frissons	-	+
Urines « porto » ou « coca-cola »	-	++
Biologiques		
Réticulocytes élevés	+++ Cependant, dans les premiers jours suivant le diagnostic, le taux de réticulocytes est normal dans un tiers des cas (le temps que la compensation médullaire s’initie)	+++
Bilirubine libre	Elévation précoce	Elévation retardée
LDH élevées	+ à ++	++ à +++
Haptoglobine	Basse ou effondrée	Effondrée
Hémoglobinurie (Bandelette urinaire)	Absente	+ à ++ (avec ECBU sans hématurie)

* plutôt dans les AHAI à Ac chauds ; ** plutôt dans les AHAI à Ac froids pédiatriques et à hémolysine biphasique

2.2 Examens complémentaires utiles pour le diagnostic d’AHAI

Hémogramme + compte des réticulocytes :

Il met en évidence une anémie normochrome, le plus souvent d’emblée régénérative (réticulocytes > 120 G/L), discrètement macrocytaire sur les données de l’automate, du fait de l’hyper-réticulocytose (mais sans macrocytose avérée sur le frottis). Il peut s’y associer la présence d’érythroblastes circulants en cas de régénération médullaire importante, ainsi qu’une polynucléose à neutrophiles. Un taux de réticulocytes normal (taux de réticulocytes < 120 G/L) voire bas dans les premiers jours est présent

dans un tiers des cas le temps que la compensation médullaire se mette en place, ou en cas d'auto-immunité dirigée contre les précurseurs, avec érythroblastopénie, ou de primo-infection par le parvovirus B19, ou en cas de carence martiale importante.

Afin de savoir si l'érythropoïèse compensatrice et la réticulocytose sont adaptées à la profondeur de l'anémie, il est possible de calculer l'index de régénération médullaire ou *Bone marrow reticulocytes index* (BMRI). Cet index, validé chez l'adulte (Fattizzo *et al*, 2018), ne bénéficie toutefois pas encore de données validées en pédiatrie. Il est calculé selon la formule suivante : Taux de réticulocytes (G/L) x taux d'hémoglobine (g/dL) / valeur basse de la normale du taux d'hémoglobine pour l'âge (g/dL). Si ce résultat est inférieur à 121, la réticulocytose est jugée inadaptée.

Une thrombopénie et/ou une neutropénie d'intensité variable peuvent être associées en cas de syndrome d'Evans.

A noter qu'en présence d'agglutinines froides à titre élevé dans le cadre d'une AHAI à Ac froids, une agglutination dans le tube peut survenir rendant parfois impossible la détermination du nombre de GR et de l'hématocrite (mais n'empêchant normalement pas l'évaluation du taux d'hémoglobine), et le cytologiste identifiera un aspect d'agglutination des GR sur le frottis sanguin. En pareil cas, pour éviter les problèmes d'analyse biologique, le tube doit être acheminé rapidement au laboratoire et transporté à 37 °C.

Examen des hématies (GR) sur lame (= frottis sanguin) :

Le frottis sanguin qui fournit des informations qualitatives non visibles sur l'automate est un examen fondamental à réaliser en urgence devant toute hémolyse quelle qu'en soit la cause présumée. Dans le cadre d'une suspicion d'AHAI, il fournit des éléments importants pour le diagnostic positif et différentiel. Au cours des AHAI, il est habituel d'observer une anisocytose* sans macrocytose des GR matures, une poïkilocytose*, et en cas d'hyper-réticulocytose une polychromatophilie*. La présence de sphérocytes*, témoignant d'une « re-sphérisation » des GR après arrachage des complexes antigènes-Ac lors du passage splénique, s'observe souvent dans les AHAI, et n'est donc pas spécifique de la sphérocytose héréditaire. La présence de schizocytes (débris de GR fragmentés) surtout en présence d'une thrombopénie associée, traduit une hémolyse mécanique et doit faire suspecter en priorité une microangiopathie thrombotique (MAT) : syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) qui nécessitent une prise en charge urgente selon des modalités thérapeutiques différentes de celles de l'AHAI (cf. PNDS Syndrome hémolytique et urémique 2021). Le frottis sanguin peut orienter vers d'autres causes d'anémies hémolytiques, qu'elles soient constitutionnelles ou acquises. Il peut révéler des signes évocateurs d'un déficit en G6PD (globules rouges mordus, fantômes ou hemi-ghosts), ou encore des anomalies morphologiques compatibles avec des membranopathies ou des hémoglobinoopathies : sphérocytes, elliptocytes, stomatocytes, drépanocytes, cellules cibles, microcytose associée à d'autres anomalies cytologiques caractéristiques des thalassémies. Il peut également permettre de diagnostiquer un accès palustre par la visualisation directe des parasites intra-érythrocytaires. Ces observations, en particulier en cas d'EDA négatif, et au vu du contexte clinique, permettent d'orienter les investigations vers d'autres causes d'anémies hémolytiques.

*Anisocytose : hématies de taille différente ; *poïkilocytose : hématies de formes variées ; *polychromatophilie : hématies de grande taille et de couleur gris bleu au MGG contenant des résidus d'ARN avec une hémoglobination incomplète - ce sont les jeunes réticulocytes (macrocytaires, hypochromes), retrouvés au cours de toutes anémies régénératives ; *sphérocytes : hématies hyperdenses parfaitement sphériques, sans halo clair central.

NB : Parfois, dans les AHAI, des images de phagocytose d'hématies par les polynucléaires ou les monocytes sont retrouvées. *D'après Fenneteau O. Anomalies morphologiques érythrocytaires. Horizons Hemato. 2014;04:31-34.*

Bilan biochimique :

- Confirmation du mécanisme hémolytique de l'anémie : augmentation de la bilirubine non conjuguée (= bilirubine libre) plasmatique, augmentation du taux de LDH, diminution du taux d'haptoglobine. La baisse de l'haptoglobine (en l'absence de syndrome inflammatoire concomitant) reste le marqueur d'hémolyse le plus sensible mais aucun de ces trois paramètres ne présente une spécificité absolue pour l'hémolyse (Barcellini & Fattizzo, 2015).

- Évaluation de la tolérance de l'hémolyse et des éventuelles complications, en particulier rénales : réalisation d'un ionogramme complet, avec dosage de l'urée et de la créatininémie.

Bandelette urinaire :

La bandelette urinaire permet la recherche d'une hémoglobinurie, qui témoigne d'une hémolyse intravasculaire, mise en évidence par la détection de la présence de « sang ». Cette détection repose sur la présence de globine et donne un résultat positif en cas d'hématurie, d'hémoglobinurie ou de myoglobinurie. En cas de doute entre une hémoglobinurie et une hématurie, un ECBU doit être réalisé : dans l'hémoglobinurie, il n'y a pas d'hématies dans les urines, contrairement à l'hématurie où elles sont visibles à l'examen microscopique (**Tableau 2**).

Confirmation du caractère immunologique de l'hémolyse par l'examen direct à l'antiglobuline (= test de Coombs direct):

Cette confirmation repose sur l'examen direct à l'antiglobuline (EDA ou test de Coombs direct) réalisable en urgence, test qualitatif réalisé sur colonnes en gel dont la positivité témoigne de la présence d'Ac (correspondant à des auto-Ac dans le contexte d'AHAI) et/ou de fractions du complément fixés à la surface des GR. Sa spécificité (anti-IgG et/ou complément) est systématiquement déterminée en routine. En cas de positivité, celle-ci est exprimée de façon semi-quantitative selon une graduation de 1+ à 4+, témoignant de la sensibilisation plus ou moins importante des GR par les Ac.

Une positivité de type IgG ± complément (C3d) signe généralement le diagnostic d'AHAI à Ac chauds de type IgG. Dans ce cas, la RAI s'avère souvent positive du fait de la présence de l'auto-Ac également détectable en circulation dans le plasma. Cela complique le dépistage d'allo-Ac d'intérêt transfusionnel éventuellement présents et masqués (surtout si antécédent de transfusion). L'évaluation de la spécificité vis-à-vis des antigènes érythrocytaires peut être réalisée à partir du profil réactionnel (en RAI) des auto-Ac plasmatiques ou, à défaut, de celui de l'éluât obtenu par élution directe à partir des GR du patient. Généralement, il est dirigé contre un antigène public. Il est également possible de procéder au titrage des auto-Ac chauds. Cependant, ces tests ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires et ne sont pas indispensables au diagnostic en pratique courante. Leur utilité pour la prise en charge du patient n'est pas démontrée, sauf si la spécificité correspond à un antigène individualisé dont on peut tenir compte dans la compatibilité (ce qui est rarement le cas). Enfin, la spécificité antigénique (RH, protéine bande 3 ou glycophorine A) n'est pas associée à une sévérité particulière de l'AHAI sur des données adultes (Chadebech *et al*, 2018).

L'étude de la spécificité présente un intérêt diagnostique particulier dans un cas précis : la suspicion d'AHAI médicamenteuse de mécanisme immuno-allergique qui généralement est associée à un EDA positif de type IgG. Dans cette situation, les Ac ne sont pas détectables dans l'éluât, car celui-ci ne contient plus de traces du médicament. C'est l'anamnèse qui, associée à ce profil réactionnel inhabituel, motivera la mise en œuvre de techniques spécifiques (« recherche d'Ac anti-médicament ») pour confirmer une AHAI médicamenteuse (**Annexe 1**, (Johnson & Puca, 2022)).

En cas de positivité de type complément (C3d) isolée, sans participation de type IgG ou avec une positivité faible IgG, l'examen doit être complété par une recherche spécifique d'agglutinines froides à 4 °C, avec titrage et, si possible, étude de l'amplitude thermique. Un titre ≥ 64 à 4 °C est considéré

comme pathologique, bien qu'aucune donnée validée ne soit disponible dans les AHAI à Ac froids de l'enfant. L'étude de l'amplitude thermique permet d'identifier les agglutinines froides également détectables à 22 °C, à 30 °C, voire à 37 °C, ce qui traduirait une capacité de sensibilisation des hématies plus proches des conditions physiologiques et serait associé à un tableau clinique plus sévère (Despotovic & Kim, 2022). Ainsi, ce serait moins le titre que l'amplitude thermique, surtout lorsqu'elle se rapproche de la température corporelle, qui témoignerait de l'impact clinique de l'agglutinine froide.

En cas d'hémoglobinurie témoignant d'une hémolyse intra-vasculaire marquée, en particulier en cas d'AHAI de type complément isolé sans agglutinines froides et de tableau clinique évocateur, il convient de rechercher une hémolysine biphasique dite de Donath-Landsteiner (Ladogana *et al*, 2017). Un test spécifique, le test de Donath-Landsteiner, permet d'identifier un Ac qui présente la particularité de se fixer sur les hématies à basse température et de provoquer une hémolyse intravasculaire par activation finale de la cascade du complément à 37 °C.

En cas de forte suspicion d'AHAI associée à un EDA négatif, il est possible de faire réaliser auprès de quelques laboratoires un EDA élargi à la recherche d'IgM, IgA et C3c, ce qui permet d'identifier en particulier les exceptionnelles AHAI à IgA (Jäger *et al*, 2020, **Tableau 3**).

Tableau 3 : Causes de faux positifs et de faux négatifs à l'examen direct à l'antiglobuline (EDA) dans le diagnostic des AHAI. Un EDA positif indique la présence d'Ac et/ou de fractions du complément fixés à la surface des globules rouges. Il n'existe pas de données de prévalence chez l'enfant, mais chez l'adulte, 0,1 à 0,4 % des donneurs de sang présentent un EDA positif sans hémolyse (auto-Ac biologiques sans expression clinique). La sensibilité de l'EDA pour le diagnostic d'AHAI est estimée ≥ 95 %. Les erreurs de manipulation ou préparation des échantillons ne sont pas abordées dans ce tableau.

Faux négatifs de l'EDA (EDA négatif dans le cadre d'une AHAI) (Rodberg, 2022; Zantek <i>et al</i> , 2012; Garratty, 2005)	
Causes	Complément d'exploration
Auto-Ac d'isotypes plus rares (IgA, IgM chaudes mais dans ce cas EDA souvent positif en C3d)	=> réalisation d'un EDA élargi à la recherche d'IgM, IgA et C3c
Ac de faible affinité ou en quantité trop faible	=> Réalisation d'une élution à partir des GR du patient, suivie de RAI avec l'éluat (augmente sensibilité de détection de certains auto-Ac)
Hémolysine biphasique	EDA négatif dans environ 10% des cas => réalisation d'un test de Donath-Landsteiner (+++ si tableau d'hémolyse intra-vasculaire)
Hémolyse sévère (mal documenté)	=> Répéter l'EDA à distance
Faux positifs de l'EDA (EDA positif en l'absence d'AHAI)	
Causes	Remarques / références
Daratumumab	Ce sont surtout les RAI qui sont positives, l'EDA devenant souvent négatif par perte d'expression de CD38 sur les GR du patient / <i>Nedumcheril et al. J Blood Med. 2021</i>
Immunoglobulines polyvalentes à forte dose	Peu documenté, parfois peut entrainer des hémolyses post IgIV / <i>Robertson et al. Transfusion 1987 ; Moscow et al. Transfusion 1987 ; Sedlin et al. Front Pediatr. 2023</i>
Hypergammaglobulinémie	Peu documenté, publications anciennes / <i>Huh et al. Am J Clin Pathol. 1988 ; Bickaci et al. Pediatr Hematol Oncol. 2012</i>
Artésunate dans le traitement d'un accès palustre	EDA positif de manière transitoire, sans lien démontré avec une AHAI ; ne doit pas conduire à l'administration de corticoïdes systémiques / <i>Paccoud et al. Int J Infect Dis . 2023</i>

Dans ce cas, le clinicien doit donc prescrire spécifiquement cet EDA élargi auprès du laboratoire EFS car il n'est pas réalisé de façon systématique. Certains auteurs proposent également la réalisation d'une élution à partir des GR du patient, suivie d'une RAI avec l'éluat, afin d'augmenter la sensibilité de détection de certains auto-Ac.

Aucune technique commercialisée ne permet d'augmenter la valeur diagnostique de l'EDA. Certains auteurs mentionnent des EDA avec des méthodes plus sensibles par cytométrie de flux (Voulgaridou & Kalfa, 2021). Cependant, ces techniques ne sont pas disponibles en France en pratique clinique et leur meilleure sensibilité est contrebalancée par une moins bonne spécificité avec des résultats à interpréter avec prudence et en fonction du contexte clinique et de l'évolution (Segel & Lichtman, 2014).

Dans tous les cas dans ces situations d'AHAI à EDA négatifs, il est indispensable de considérer et éliminer les diagnostics différentiels (autres causes d'hémolyse congénitale ou acquise – cf section 2.4 Diagnostics différentiels).

2.3. Rechercher une maladie/cause associée, quels examens et dans quel but ?

L'AHAI peut s'associer à une autre auto-immunité ou pathologie dysimmunitaire, surtout dans le cas des AHAI à Ac chauds. Celle-ci peut précéder ou être concomitante de l'AHAI ou survenir dans les mois/années suivant le diagnostic d'AHAI. L'association à un PTI est l'association la plus typique et concerne environ un tiers des AHAI à Ac chauds, réalisant un syndrome d'Evans qui fait l'objet d'un PNDS distinct (cf PNDS syndrome d'Evans de l'enfant en cours de rédaction) du fait des spécificités de ce dernier. Cependant à la phase aiguë initiale, la prise en charge de l'AHAI est similaire.

Au diagnostic d'AHAI, la recherche de manifestations immunopathologiques cliniques sera systématique à l'interrogatoire et lors de l'examen clinique. Ces manifestations, en particulier celles pouvant évoquer un lupus ou un DIH, sont résumées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Manifestations immunopathologiques cliniques et critères évocateurs d'un déficit immunitaire D'après (Pincez *et al*, 2022b), et les PNDS lupus systémique 2024, PNDS déficit immunitaire 2023

<p>Lymphoprolifération : Splénomégalie clinique dans les antécédents ou persistante après rémission de l'hémolyse, ou disproportionnée en taille et/ou adénomégalie(s) persistante(s).</p>
<p>Manifestations extra-hématologiques évocatrices de maladie auto-immune ou auto-inflammatoire, en particulier rénales, dermatologiques, articulaires, digestives, pulmonaires, cardiaques, neurologiques, ophtalmologiques, hématologiques, hépatiques et endocriniennes.</p> <p>Les principales atteintes rencontrées dans le lupus sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cutanées : photosensibilité, érythème malaire, alopecie, lupus discoïde, engelures. - Rénales : protéinurie, plus rarement insuffisance rénale, HTA, syndrome néphrotique ou néphritique. - Articulaires : arthralgies, plus rares arthrites. - Abdominales : douleurs abdominales, entérites, pancréatites. - Pulmonaires: dyspnée en lien avec une pneumopathie interstitielle, signes cliniques de pleurésie. - Cardiaques : signes de péricardite, plus rarement troubles de la conduction ou du rythme, myocardite. - Neurologiques : troubles neuropsychiatriques (hallucinations, troubles cognitifs et mnésiques, ralentissement psychomoteur, labilité thymique, inversion du rythme nyctéméral), céphalées inhabituelles, épilepsie, thromboses évocatrices de SAPL, et, plus rarement, atteinte du système nerveux périphérique.
<p>Manifestations cliniques devant faire suspecter un déficit immunitaire héréditaire (DIH), en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents familiaux de DIH, de décès infectieux en bas âge ou de consanguinité. - Antécédent d'infections répétées : plus de 6-8 otites par an chez les moins de 4 ans, ou plus de 2-4 otites par an chez les plus de 4 ans, ou persistance des otites après l'âge de 5 ans ; ou plus de 2 sinusites ou une pneumonie par an, ou antibiothérapie répétée plus de 5 fois par an. - Antécédent d'infection sévère ou atypique : un seul épisode d'infection bactérienne invasive ; ou plus d'un mois de traitement antibiotique/an ou un traitement antibiotique intraveineux ; ou mycose cutanéomuqueuse persistante et/ou récurrente ; ou infections virales répétées ou chroniques (EBV, CMV, HSV, rougeole, varicelle, zona, etc.). - Diarrhée chronique avec perte de poids ; ralentissement ou cassure de la croissance staturo-pondérale. - Allergies sévères (alimentaires...), eczéma sévère. - Certaines pathologies oncologiques inhabituelles pour l'âge (comme le lymphome de Hodgkin en période pré-pubertaire).

Un bilan biologique à visée immunologique, recherchant notamment des marqueurs biologiques d'auto-immunité ou de DIH, est systématiquement recommandé dans les situations suivantes :

- Toutes les AHAI à Ac chauds
- Les autres formes d'AHAI de l'enfant (notamment à Ac froids) en présence de manifestations immunopathologiques cliniques spécifiées dans le **Tableau 4**, ou en cas d'évolution atypique de l'AHAI (évolution prolongée ou récidivante).

Ce bilan, détaillé dans le **Tableau 5**, doit être réalisé une fois le patient stabilisé (bon état hémodynamique, correction d'une anémie sévère mal tolérée par transfusion), mais si possible de manière précoce dans la prise en charge, car certains examens peuvent être rapidement faussés par les traitements de l'AHAI, notamment les corticoïdes.

Il comportera :

- Un bilan d'auto-immunité : protéinurie/créatinine urinaire sur une miction, Ac antinucléaires (AAN), bilan hépatique (dépistage d'une hépatite auto-immune), dosage TSH et Ac anti-thyroperoxydase.
 - Un bilan immunologique : dosage IgG, A, M et sérologies post vaccinales ; phénotypage lymphocytaire T, B, NK ; % T CD3+ $\alpha\beta$ + double négatifs (CD4- et CD8-) et dosage vitamine B12, ces deux derniers biomarqueurs étant anormalement élevés dans l'*autoimmune lymphoproliferative syndrome* (ALPS). En fonction du contexte, il peut être discuté un dosage des sous-populations T naïves et mémoires, et d'un phénotypage B étendu.
 - Dépistage d'infection virale chronique : sérologies VHB, VHC, VIH.
 - Radiographie du thorax si symptômes respiratoires.
- En cas d'éléments cliniques évocateurs de lupus, d'AAN positifs ($\geq 1/160$, en dehors des AAN isolés de type anti-DFS70, considérés comme non pathologiques) ou de protéinurie, le bilan auto-immun sera complété par la recherche d'Ac anti antigènes nucléaires solubles (ENA), d'Ac anti-ADN natif, d'Ac antiphospholipides (anticoagulants circulants de type lupique [ACC], Ac anti-B2GP1, anticardiolipine), dosage C3, C4. La recherche d'autres atteintes d'organes sera également réalisée (cf PNDS lupus systémique 2024).

En cas de suspicion de DIH et en fonction des premiers résultats, les explorations complémentaires seront discutées avec le biologiste immunologiste : étude de l'expression de certaines protéines en cytométrie de flux ou par western-blot, et panel génétique ciblant les gènes impliqués dans les DIH.

Les principaux DIH et syndromes génétiques associées aux cytopénies auto-immunes de l'enfant sont précisés dans le PNDS syndrome d'Evans de l'enfant en cours de rédaction. Il faut cependant noter que les AHAI pédiatriques surviennent fréquemment à un jeune âge et les manifestations immunopathologiques cliniques peuvent manquer au diagnostic d'AHAI, celles-ci pouvant apparaître plus tardivement dans l'histoire clinique du patient (cf section 5- Suivi). Ainsi, l'hypothèse d'une pathologie sous-jacente associée devra être reconsidérée au cours du suivi selon l'apparition de nouvelles manifestations cliniques / immunopathologiques chez le patient.

Le diagnostic de manifestations auto-immunes concernant d'autres organes, ou d'une pathologie sous-jacente associée est important pour, d'une part, la prise en charge globale adéquate avec des modalités de suivi spécifique, et d'autre part pour une prise en charge de la cytopénie auto-immune qui pourra être adaptée (cf Section 3- Prise en charge thérapeutique). En effet, il faudra intégrer l'ensemble des atteintes systémiques si celles-ci s'associent à l'AHAI dans le choix thérapeutique final et on peut par ailleurs proposer un traitement ciblé dans certains cas.

Tableau 5 : Bilan diagnostique et à visée étiologique au diagnostic d’AHAI de l’enfant/adolescent

➤ Toutes AHAI (systématiquement)	
<p>Bilan diagnostique : Hémogramme + compte des réticulocytes, frottis sanguin ; Biochimie (bilirubine libre et conjuguée, urée, créatininémie, ionogramme, LDH et haptoglobine) ; EDA (=Coombs direct) ; bilan pré-transfusionnel (groupage sanguin avec phénotypage étendu, RAI) ; bandelette urinaire.</p> <p>Faire préciser à l’interrogatoire / examen clinique :</p> <p>Consanguinité / origine familiale commune (arbre généalogique) Antécédents familiaux et personnels de maladie auto-immune / déficit immunitaire Antécédents infectieux atypiques : infections sévères et/ou récurrentes Recherches de manifestations immunopathologiques cliniques Prises médicamenteuses, tension artérielle Infection récente/ en cours, virale ou bactérienne</p>	
➤ AHAI à Ac chauds (EDA IgG, ou IgG + complément)	
➤ Toutes AHAI avec manifestation immunopathologique clinique et critère évocateur d’un déficit immunitaire (Cf Tableau 4)	
Maladie recherchée	Examens recommandés
Déficit immunitaire	Dosage IgG, A, M et sérologies post vaccinales ; phénotypage lymphocytaire T, B, NK, et % Tαβ doubles négatifs, dosage vitamine B12 ± discuter la réalisation des sous-populations T naïves et mémoires, et phénotypage B étendu, et panel génétique ciblant les gènes impliqués dans les déficits immunitaires à discuter selon les précédents résultats ± Radiographie du thorax si symptômes respiratoires
Infection	Sérologies VHB, VHC, VIH ± bilan infectieux orienté selon la clinique (trigger viral), en particulier PCR parvovirus B19 si réticulocytopenie
Lupus systémique, autre maladie auto-immune associée	Protéinurie/créatinine urinaire sur une miction Ac antinucléaires (AAN) Bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma-GT, bilirubinémie TSH et Ac anti-thyroperoxydase Si éléments cliniques évocateurs de lupus, ou AAN positifs ($\geq 1/160^*$) ou protéinurie, compléter le bilan auto-immun : Ac anti-antigènes nucléaires solubles (ENA), Ac anti-ADN natif, Ac antiphospholipides (ACC, anti-B2GP1, anticardiolipines), dosage C3, C4. ± autres auto-Ac ou imageries, en fonction des anomalies cliniques/biologiques constatées (EFR, DLCO, échographie cardiaque, etc.)
➤ AHAI à Ac froids et hémolysine biphasique (EDA complément seul)	
Infection aiguë	Orientés selon la clinique et/ou le contexte épidémique : par exemple sérologie IgM et IgG ou PCR sanguines pour CMV, EBV, Parvovirus B19 (y penser si réticulocytopenie), HHV6 ; PCR <i>Mycoplasma pneumoniae</i> dans les sécrétions naso-pharyngées et/ou virologie respiratoire sur point d’appel

* Si les AAN sont $\geq 1/160$ avec un DFS70 isolé, cela n’est pas considéré comme un marqueur pathologique.

Enfin, pour les AHAI à Ac froids et l’AHAI à Ac biphasique de Donath-Landsteiner (hémoglobinuries paroxystiques *a frigore*), l’identification d’une infection jouant le rôle de facteur déclenchant sera à documenter cliniquement et par des examens microbiologiques qui sont non systématiques mais orientés selon la clinique : primo-infection virale CMV, EBV, Parvovirus B19, infections virales des voies aériennes supérieures (dont SARS-Cov-2, VRS, grippe, ...), infection virale digestive, une varicelle ou encore une infection respiratoire à *Mycoplasma pneumoniae* (cf. **Tableau 5**). L’identification de ces facteurs déclenchants infectieux n’a en règle pas d’impact concret sur la prise en charge du patient, en dehors de l’infection à *Mycoplasma pneumoniae* qui sera traitée par antibiothérapie adaptée.

2.4. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels d'une AHAI sont les autres causes d'hémolyse constitutionnelle (déficits enzymatiques, hémoglobinopathies, membranopathies) ou acquises (microangiopathie thrombotique [MAT], paludisme). Les antécédents, le contexte clinico-anamnestique et l'examen du frottis sanguin, associés au résultat de l'EDA, sont essentiels pour orienter le diagnostic. Il est important de rappeler que la présence de sphérocytes sur le frottis est fréquente dans l'AHAI à Ac chauds. En revanche, leur présence en cas d'EDA négatif doit faire rechercher une sphérocytose héréditaire (maladie de Minkowski-Chauffard), dont le diagnostic est réalisé par un test EMA \pm une ektacytométrie (cf. PNDS Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques par anomalie de la membrane érythrocytaire 2021).

Le diagnostic d'AHAI à EDA négatif (~ 5% des AHAI) doit rester un diagnostic d'exclusion. S'il existe d'authentiques formes d'AHAI à EDA négatif, notamment dans le contexte d'un syndrome ALPS sous-jacent, il est impératif d'éliminer au préalable d'autres causes d'hémolyse :

- Selon contexte clinique : paludisme, et autres agents infectieux plus rarement mis en cause tels babésia, *Clostridium perfringens* ; toxiques (venins, champignons, loxoscelisme).
- Poussée d'anémie hémolytique corpusculaire : une présentation aiguë avec anémie sévère peut être observée principalement en cas de déficit en G6PD, de séquestration splénique dans la drépanocytose, ou les cas exceptionnels d'hémoglobines instables. Les autres pathologies du GR (en particulier les membranopathies) entraînent généralement un tableau hémolytique plus modéré, mais devront tout de même être évoquées, en particulier si le frottis sanguin est évocateur, comme diagnostics différentiels d'AHAI de présentation moins brutale. Dans ce contexte, la lecture du frottis sanguin prétransfusionnel par l'hémato-biologiste cytologiste, avec une relecture spécialisée si nécessaire, est essentielle (examen de la morphologie des GR, cf section 2.2). En cas de doute diagnostique, les examens suivants seront alors à envisager (à réaliser immédiatement avant de brancher la poche de transfusion en cas d'anémie sévère ou mal tolérée, avec un prélèvement sanguin de volume raisonnable dans ce contexte) : électrophorèse de l'hémoglobine, test EMA \pm ektacytométrie, dosage du G6PD (à associer impérativement au dosage d'une autre enzyme comme la pyruvate kinase ou l'hexokinase) voire, selon le contexte, d'autres enzymes érythrocytaires (pyruvate kinase, TPI, GPI, pyrimidine 5' nucléotidase) malgré la rareté de ces déficits (cf. PNDS Déficit en G6PD 2017). Si ces prélèvements n'ont pas pu être réalisés avant transfusion, ils pourront l'être à distance de 3 mois de la dernière transfusion, et en attendant, la réalisation de ce bilan chez les parents peut être des éléments d'orientation fort vers l'une de ces pathologies du GR. Des analyses génétiques pourront être envisagées si une cause constitutionnelle reste suspectée après ce bilan et en fonction de l'évolution. Celles-ci incluront le séquençage haut débit d'un panel de gènes impliqués dans les pathologies du GR, ainsi que le séquençage spécifique des gènes *HBA* et *HBB*, si non intégrés aux panels standards. Par ailleurs, la recherche d'une hémoglobine instable, dont le diagnostic peut être difficile à établir par électrophorèse de l'hémoglobine, pourra également justifier un séquençage des gènes *HBA* et *HBB*.
- Carences en vitamine B12, ou plus exceptionnellement en B9, en particulier lorsqu'elle est liée à une anomalie du métabolisme intracellulaire de ces vitamines (frottis évocateur avec anémie macrocytaire arégénérative, neutrophiles hypersegmentés, \pm présence de fragments d'hématies sur le frottis sanguin ressemblant à des schizocytes), confirmées par un dosage de l'homocystéine.
- Maladie de Wilson (anomalie du métabolisme du cuivre, généralement associée à des anomalies du bilan hépatique, cf. PNDS Maladie de Wilson 2021).
- Exceptionnels cas pédiatriques d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), diagnostiquée par la recherche d'un clone HPN par cytométrie en flux.

En cas de thrombopénie associée, le principal diagnostic différentiel du syndrome d'Evans est la microangiopathie thrombotique (MAT). La présence de schizocytes sur le frottis sanguin, avec un seuil de positivité supérieur à 1 %, oriente alors vers ce diagnostic, mais dans tous les cas la présence de schizocytes doit conduire à une surveillance du pourcentage de schizocytes sur plusieurs jours, afin d'en évaluer l'évolutivité. Les MAT peuvent s'observer dans un SHU infectieux, lié soit à une infection à *Escherichia coli* productrice de shigatoxine (STEC), soit à un pneumocoque producteur de neuraminidase. Elles peuvent également survenir dans un SHU atypique (cf. PNDS Syndrome hémolytique et urémique 2021), en lien avec une anomalie de la voie alterne du système du complément, ou un PTT (activité ADAMTS13 < 5%). Par ailleurs, une MAT peut accompagner un lupus systémique. Enfin, un déficit en vitamine B9 ou B12 (carence ou anomalie de leur métabolisme) peut se révéler par un tableau « pseudo-MAT », avec un taux de LDH très élevé (témoin de l'avortement intra-médullaire des progéniteurs érythroïdes) et de fragments d'hématies sur le frottis sanguin ressemblant à des schizocytes. Le diagnostic repose alors sur le dosage des vitamines B9 et B12 sanguines, mais surtout sur la mesure de l'homocystéine plasmatique et de l'acide méthylmalonique urinaire, plus fiable et témoin de la carence vitaminique en intracellulaire.

Recommandations du PNDS :

Le bilan au diagnostic d'une AHAI est réalisé selon la temporalité suivante, en tenant compte de l'état clinique du patient et de la sévérité de l'anémie :

- En priorité : bilan diagnostique et pré-transfusionnel : Hémogramme avec réticulocytes, frottis sanguin ; biochimie (bilirubine libre et conjuguée, urée, créatininémie, ionogramme, LDH, haptoglobine) ; EDA (Coombs direct) ; bilan pré-transfusionnel (groupage sanguin avec phénotypage étendu, RAI) ; bandelette urinaire.

En cas de doute diagnostique sur les résultats du premier bilan, un bilan de diagnostics différentiels (à réaliser immédiatement avant de brancher la poche de transfusion en cas d'anémie sévère ou mal tolérée, avec un prélèvement sanguin de quantité raisonnable dans ce contexte) doit être considéré : bilan avec dosage G6PD (associé au dosage de pyruvate kinase ou hexokinase), test EMA, électrophorèse de l'hémoglobine. Ce bilan ne doit pas retarder une transfusion si celle-ci est cliniquement urgente.

- Une fois le patient stabilisé (bon état hémodynamique, correction d'une anémie sévère mal tolérée par transfusion) : Bilan étiologique (cf. Tableau 5), à réaliser si possible de manière précoce dans la prise en charge, car certains examens peuvent être rapidement faussés par les traitements de l'AHAI, notamment les corticoïdes.

2.5. Établir un pronostic

Le pronostic à la phase aiguë du diagnostic est surtout fonction de la sévérité de l'anémie, et de sa tolérance clinique, elle-même influencée par la rapidité d'installation. Le pronostic vital est engagé lorsque l'anémie est profonde (hémoglobine $\leq 5\text{g/dL}$), d'installation brutale, en l'absence de transfusion administrée rapidement (Yürek *et al*, 2015; Petz, 2004; Conley *et al*, 1980).

Une réticulocytopenie initiale est également un facteur aggravant et peut justifier la réalisation d'un myélogramme si elle persiste. Une érythroblastopénie implique souvent des besoins transfusionnels importants jusqu'au contrôle de l'auto-immunité.

L'existence d'une cardiopathie sous-jacente et/ou d'une maladie pulmonaire constitue un terrain à risque de mauvaise tolérance de l'anémie.

Sur les données de la cohorte nationale française OBS'CEREVANCE (2004-2020, n = 699), 11% des enfants et adolescents pris en charge pour AHAI présentaient une hémoglobine ≤ 5 g/dL (taux médian à 3,7 g/dL) au diagnostic ; étaient concernées aussi bien des AHAI à Ac chauds que des AHAI à Ac froids. Une prise en charge initiale en unité de soins continus (durée médiane de séjour : 1 jour) a été réalisée pour environ un tiers d'entre eux, avec cinq patients présentant des troubles de la conscience et un patient avec un syndrome coronarien aigu. Une prise en charge transfusionnelle à la phase aiguë pour 97% des patients (80% dans les 24 premières heures), associée à une corticothérapie (96%) a permis d'éviter un décès précoce. Le risque de thrombose qui contribue à la morbi-mortalité de l'AHAI chez l'adulte n'est pas documenté chez l'enfant. Le taux de mortalité de 4% observé dans la cohorte OBS'CEREVANCE était principalement lié à une complication infectieuse favorisée par le traitement, la maladie dysimmunitaire ou le DIH sous-jacent (Aladjidi *et al*, 2011).

3- Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'AHAI

Objectifs

Le traitement médical a pour principaux objectifs :

- De corriger rapidement une anémie sévère
- D'entraîner idéalement une guérison ou, à défaut, une rémission prolongée tout en maintenant un taux d'hémoglobine le plus proche possible de la normale.
- De permettre une qualité de vie satisfaisante
- D'assurer un suivi adapté tout au long de l'âge pédiatrique, et d'assurer une transition réussie en cas de nécessité d'un suivi à l'âge adulte.

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique des enfants et adolescents atteints d'AHAI sont :

- Le pédiatre hématologue aidé des laboratoires d'hématologie et d'hémato-immunologie de l'EFS pour la confirmation du diagnostic, la mise en route du traitement et son suivi, la surveillance des complications éventuelles, et la mise en œuvre du suivi au long cours.
- Le pédiatre réanimateur, en particulier à la phase initiale en cas d'anémie sévère avec hypoxie tissulaire.
- Le médecin du centre de transfusion EFS (hémobiologiste), responsable des investigations immuno-hématologiques diagnostiques (EDA, RAI, autres tests pour caractériser l'AHAI et réaliser les tests pré-transfusionnels), et responsable de la délivrance éventuelle des concentrés de globules rouges (CGR).
- Le pédiatre rhumatologue ou interniste en cas de maladie systémique associée, et le pédiatre immunologiste spécialiste des DIH si un DIH est associé.
- L'immunologiste des laboratoires spécialisés dans l'exploration des DIH.
- Le médecin traitant (généraliste ou pédiatre), et les médecins des centres hospitaliers de proximité proches du domicile pour la prise en charge des complications aiguës durant le suivi : poussée de la maladie, effets secondaires notamment infectieux.

Les médecins traitants et spécialistes pourront faire appel au réseau du centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant CEREVANCE (<https://cerevance.org/>).

Le recours à des professionnels paramédicaux sera utile à différents stades de la prise en charge, en particulier infirmier(e), diététicien(ne) (pour les conseils nutritionnels en cas de traitement prolongé par corticoïdes), psychologue (pour un soutien à l'adaptation du projet de vie), assistant(e) social(e).

3.1 Mesures générales

Au diagnostic, une hospitalisation urgente en milieu spécialisé (en unité de soins continus si besoin) est préconisée, afin de réaliser le bilan diagnostique initial (confirmer le diagnostic d'AHAI, envisager et écarter les diagnostics différentiels), de prendre en charge l'anémie aiguë, d'initier les traitements spécialisés, et d'assurer une surveillance rapprochée en cas d'anémie profonde et/ou mal tolérée. Ainsi, la suspicion diagnostique doit indiquer un rapprochement vers une structure spécialisée.

- Une supplémentation en acide folique ou en acide folinique est systématiquement indiquée (poursuivie jusqu'à disparition de l'hémolyse) afin de prévenir une carence en folates secondaire à l'hémolyse, ainsi que le dépistage et la correction d'une éventuelle carence martiale. L'acide folique (vitamine B9) est prescrit à la dose d'au moins 5 mg par jour, afin de prévenir une carence en folates secondaire à l'hémolyse chronique. A la phase initiale dans les situations sévères, de plus fortes doses quotidiennes (20 à 30 mg/m²) d'acide folinique sont proposées par certains experts. En effet, l'acide folinique est la forme active de l'acide folique, après réduction par la dihydrofolate réductase, dont l'efficacité n'est pas impactée par des traitements inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (tel que le triméthoprim/ sulfaméthoxazole).

Les autres mesures générales sont :

- Maintien d'une bonne hydratation (1,5 à 2 L/m², maximum 3L/24h) intraveineuse ou per os, à adapter à l'état cardio-vasculaire du patient, pour prévenir les conséquences rénales de l'hémolyse (surtout si hémolyse intra-vasculaire).
- Mesures de protection vis-à-vis du froid (port de gants, de chaussettes épaisses, culots réchauffés si transfusion, etc.) dans le cas d'AHAI à Ac froids et AHAI à Ac biphasiques de Donath-Landsteiner.
- Traitement probabiliste précoce de toute infection bactérienne (ou virale si celle-ci est accessible à un traitement) suspectée pouvant aggraver ou pérenniser l'hémolyse.
- Prévention des complications infectieuses par une mise à jour régulière des vaccinations conformément au calendrier vaccinal (à l'exception des vaccins vivants atténués en cas d'immunodépression), une vaccination annuelle contre la grippe saisonnière, ainsi que les vaccinations recommandées avant un traitement par rituximab ou, plus exceptionnellement, avant une splénectomie (cf. **Annexe 2**). En pratique, ces vaccinations seront réalisées après contrôle de la phase aiguë de l'hémolyse.

Prise en charge des formes sévères d'AHAI en situation d'urgence vitale

Une hospitalisation en unité de soins continus est indiquée en présence de signes cliniques de gravité : troubles de la conscience, dyspnée, souffrance myocardique, instabilité hémodynamique, oligo-anurie ou insuffisance rénale. Elle doit également être systématiquement discutée en cas d'anémie profonde (Hb < 5 g/dL), en particulier si elle est réfractaire aux transfusions avec nécessité de transfusions répétées plusieurs fois par jour.

Mesures immédiates à mettre en œuvre :

- Oxygénothérapie, pose de deux voies veineuses périphériques de bon calibre, surveillance cardiorespiratoire continue (scope).
- Transfusion de CGR en situation d'urgence vitale, en cas d'anémie mal tolérée ou menaçant le pronostic vital, sans attendre les résultats des tests de compatibilité. Des CGR de groupe O peuvent être utilisés si nécessaire. La vitesse de transfusion est adaptée à la nécessité de corriger rapidement les signes d'hypoxie ; la transfusion peut alors être perfusée rapidement.

- En cas d'hypo-perfusion viscérale avérée (tachycardie ± hypotension, oligo-anurie, trouble de conscience, anomalie de perfusion périphérique), il faut considérer le patient comme étant un choc hémorragique et débiter immédiatement un remplissage vasculaire (20 cc/kg sur 20 min) en attendant l'arrivée des CGR.

- Hydratation adaptée à l'état hémodynamique, afin de prévenir les complications rénales de l'hémolyse.

- Supplémentation systématique en acide folique (ou folinique) et initiation d'une corticothérapie intraveineuse.

- Protection contre le froid en cas de suspicion d'AHAI à auto-Ac froids ou de Donath-Landsteiner.

Dans certaines situations critiques, des transfusions pluriquotidiennes peuvent s'avérer nécessaire, avec des schémas qualifiés de transfusion « quasi-continue » ou « continue sur 24 h ». Les volumes requis peuvent atteindre 10 à 15 mL/kg de CGR toutes les 6 à 8 heures. La surveillance rapprochée doit être poursuivie, avec un suivi de la diurèse, la quantification d'une hémoglobinurie éventuelle (contrôle visuel de la couleur des urines + bandelette urinaire), témoignant du degré d'hémolyse intravasculaire. Une NFS doit être réalisée avant chaque transfusion de CGR, de même que l'ionogramme, la créatininémie et la calcémie. Le taux de réticulocytes et la bilirubinémie seront contrôlés quotidiennement. La tolérance hémodynamique doit faire l'objet d'une surveillance rapprochée, avec, si besoin, des échographies cardiaques et/ou des radiographies thoraciques répétées.

La prise en charge est adaptée en lien étroit entre le réanimateur et le pédiatre hématologue. La mise en œuvre des traitements spécifiques des AHAI à auto-Ac chauds doit être réalisée dans les meilleurs délais. En complément de la corticothérapie intraveineuse, peuvent également être discutés :

- le rituximab précoce en cas d'anémie sévère persistante malgré les transfusions, avec mise en jeu du pronostic vital ;

- les immunoglobulines polyvalentes (cf p.38) ;

- l'érythropoïétine recombinante (cf p.46, section 3.3.2.5) ;

- les échanges plasmatiques (cf p.47, section 3.3.2.5) ;

L'avis du centre de référence peut être sollicité.

3.2 Transfusion sanguine

3.2.1 Bilan pré-transfusionnel

Ces tests sont réalisés sous la responsabilité du médecin de l'EFS.

Groupage sanguin

Le groupage sanguin ABO, RhD, C, E, c, e et Kell, et phénotypage étendu (par génotypage si nécessaire) est systématique et à réaliser en urgence (Berentsen & Barcellini, 2021). Le phénotypage étendu (MNS, Kidd, et Duffy) permettra de faciliter l'identification d'éventuels Ac d'allo-immunisation à la RAI et d'établir le protocole transfusionnel. Toutefois lorsque le patient présente un EDA fortement positif à Ac chauds, le groupage peut être problématique pour les techniques en test indirect à l'antiglobuline qui nécessitent une incubation à 37 °C. Les GR étant saturés par l'auto-Ac, l'antiglobuline de révélation les détectera systématiquement, que le réactif de groupage se soit ou non fixé, induisant des faux positifs. Ce n'est pas le cas pour la détermination du groupe ABO, qui se réalise à 22 °C. Dans ce contexte d'auto-Ac chauds, il est alors possible d'utiliser des réactifs de type IgM, ne nécessitant pas d'antiglobuline révélatrice, mais ceux-ci ne sont pas disponibles pour toutes les spécificités antigéniques. Un traitement préalable des GR visant à les désensibiliser peut également être réalisé, mais il altère en partie certains antigènes membranaires des GR (Johnson & Puca, 2022), et il n'est que rarement pratiqué en France. Pour éviter les difficultés techniques précédemment décrites, la détermination du groupe sanguin RH et du phénotype érythrocytaire étendu du patient par génotypage en biologie moléculaire constitue pour beaucoup d'auteurs un outil précieux pour la

pratique transfusionnelle dans le contexte d’AHAI à Ac chauds (El Kenz *et al*, 2014; Ladogana *et al*, 2017; Jäger *et al*, 2020; Ziman *et al*, 2017). Toutefois, le plus souvent les résultats ne sont disponibles qu’en 48-72 heures.

Dans le cadre d’agglutinines froides, la réalisation du groupe ABO qui se réalise à 22 °C peut poser problème car les GR sensibilisés auto-agglutinent. Les GR doivent alors être incubés et lavés à 37 °C.

Cela étant, la réalisation du groupe ABO ne doit pas être un frein à une transfusion urgente, et des CGR de groupe O peuvent être transfusés si nécessaire.

Recherche d’agglutinines irrégulières (RAI)

Les RAI visent à détecter et identifier un allo-Ac susceptible de réagir avec les GR transfusés et provoquer une réaction hémolytique transfusionnelle aiguë. Le test de référence est le test indirect à l’antiglobine (Coombs indirect). Après incubation du plasma avec des GR tests, la sensibilisation de ces GR tests par des allo-Ac, essentiellement de type IgG, est révélée par une antiglobuline anti-IgG. Les RAI sont systématiquement indiquées et réglementaires avant toute transfusion (sauf urgence vitale immédiate), quel que soit le contexte.

La connaissance d’allo-Ac dans l’historique (RAI), de même que les situations immunisantes (transfusion et grossesse) doivent être portées à la connaissance de l’EFS pour un conseil transfusionnel adapté. **Chez l’enfant et l’adolescent pris en charge à la phase initiale de leur première poussée d’AHAI, les difficultés de réalisation des RAI ne constitueront pas un obstacle à la toute première transfusion, puisqu’aucun évènement immunogène n’aura pu générer d’allo-Ac. En revanche, la prudence sera de mise pour les transfusions ultérieures.** Une étude multicentrique menée sur une cohorte de patients (âge > 1 an), dont environ la moitié présentaient une authentique AHAI, ayant bénéficié d’une recherche d’allo-Ac ≥ 30 jours après la transfusion, a montré que 15,1 % d’entre eux développaient un allo-Ac (Delaney *et al*, 2020). Cela montre que dans cette population le dépistage d’allo-Ac est important avant toute transfusion, avec des RAI valables 72 heures comme pour toute transfusion. A noter que dans cette étude la stratégie transfusionnelle était inégale en fonction des centres (certains patients avaient reçu des CGR non phénotypé RH Kell).

En cas d’AHAI à Ac chauds, la RAI est fréquemment positive, liée à la présence des auto-Ac anti-GR circulants dans le plasma du patient, reconnaissant l’ensemble des GR tests. Dans ce contexte, la technique d’adsorption constitue la méthode optimale pour éliminer les auto-Ac du plasma du patient et obtenir un plasma résiduel à tester en RAI (ne présentant alors que les allo-Ac d’intérêt transfusionnel si ceux-ci sont produits par le patient). Le plasma est mis en contact soit avec les propres GR du patient (auto-adsorption), soit avec des GR tests homologues sélectionnés (allo-adsorption). L’auto-adsorption est la méthode à privilégier, mais est rarement réalisable, car elle nécessite une quantité non négligeable de GR du patient, parfois difficile à obtenir chez un jeune enfant. De plus, elle ne peut être réalisée qu’à distance d’une transfusion (> 3 mois), car des allo-Ac pourraient être adsorbés sur les GR transfusés. Enfin, la saturation des GR autologues diminue la capacité d’adsorption des GR autologues sensibilisés. Des techniques spécialisées permettent de « décaper » les GR autologues, mais elles sont rarement utilisées en routine. C’est donc la plupart du temps la technique d’allo-adsorption qui est utilisée, et ce d’autant que les auto-Ac ont des cibles antigéniques de fréquence élevée (exprimées sur tous les GR). Les GR tests d’adsorption sont sélectionnés en fonction du phénotype du patient pour prévenir l’allo-adsorption d’allo-Ac. Le plasma adsorbé, et débarrassé des auto Ac est ensuite testé en RAI. D’autres tests de dépistage des allo-Ac ont été proposés, comme la méthode de dilution (proposée par (Øyen & Angeles, 1995), mais remis en cause par de nombreux auteurs (Ziman *et al*, 2017), car le titre des allo-Ac peut être inférieur à celui des auto-Ac. Ainsi, la méthode d’adsorption reste la méthode de référence mais pour certains auteurs, un allègement de la lourdeur et de la fréquence de ces tests ainsi que de la fréquence des contrôles au cours de la prise en charge du patient est possible si le phénotype érythrocytaire complet du patient est connu, et que les transfusions antérieures ont été réalisées en phéno-compatible étendu (Shirey *et al*. Transfusion 2002).

3.2.2 Indications et modalités transfusionnelles

Indication transfusionnelles

Les données de la cohorte française OBS'CEREVANCE montrent que la majorité des enfants pris en charge pour une AHAI vont bénéficier d'une transfusion (65%), et cette proportion monte à 97% pour les patients avec une hémoglobine < 5g/dL au diagnostic (Aladjidi et al. Haematologica 2011). Celle-ci pourra être indiquée en contexte d'urgence dès la phase initiale, en raison de la sévérité de l'anémie et de la mauvaise tolérance clinique. Elle pourra être renouvelée, notamment en cas d'érythroblastopénie associée, en attendant la rémission, dont l'obtention peut nécessiter plusieurs jours à plusieurs semaines, compte tenu de l'efficacité retardée de la corticothérapie dans les AHAI à Ac chauds.

- **L'indication de transfusion est posée par le clinicien en charge du patient**, en tenant compte de la tolérance clinique de l'anémie, du taux d'hémoglobine, en tenant compte de la cinétique de déglobulisation et les comorbidités éventuelles du patient. Le degré d'urgence devra être indiqué à l'EFS.

- **Il n'y a pas de seuil d'hémoglobine établi pour indiquer une transfusion. Plusieurs éléments sont à considérer par le clinicien :**

1) La tolérance clinique : En cas de symptômes d'hypoxie significative en particulier de troubles de la conscience, d'instabilité hémodynamique, ou de signes d'ischémie myocardique, la transfusion doit être réalisée sans délai et quel que soit les résultats des tests de compatibilité.

2) Le taux d'hémoglobine : le consensus est qu'un taux d'hémoglobine < 6-7 g/dL avec une cinétique de déglobulisation rapide doit alerter et faire anticiper une décision de transfusion (Johnson & Puca, 2022). Le CEREVANCE recommande par ailleurs une transfusion systématique si l'Hb est inférieure à 5 g/dL. Il ne faut pas hésiter à faire plusieurs évaluations par jour du taux d'Hb, éventuellement avec un HemoCue, car il peut varier rapidement (hémolyse, hémodilution).

3) La présence d'une réticulocytopénie (réticulocytes < 20 G/L) doit être aussi considérée comme un indicateur de mauvais pronostic dans la prise en charge initiale d'une anémie, témoin d'une réponse érythropoïétique inadéquate et associée à des besoins transfusionnels plus élevés. Le calcul du BMRI (cf. section 2.2), encore en cours d'évaluation en pédiatrie, peut affiner l'interprétation d'une réticulocytose comme étant adaptée ou non au degré d'anémie (jugée inadaptée si le BMRI est < 121).

4) Plus rarement chez l'enfant une comorbidité exposant à une mauvaise tolérance de l'anémie.

En cas d'anémie sévère (< 5-6 g/dL) ou mal tolérée, le patient doit être maintenu au repos avec une oxygénothérapie en attendant la transfusion.

Il est impératif d'effectuer un remplissage vasculaire en urgence chez tout patient avec anémie sévère et signe d'hypoperfusion viscérale (20 cc/kg IV en 20 minutes). Cela permet d'augmenter le débit cardiaque. Le soluté peut être un soluté balancé (Ringer lactate ou Plasmalyte) ou non (sérum physiologique). La transfusion sera réalisée dès l'arrivée des produits sanguins car à la différence d'un authentique choc hémorragique, les anémies aiguës hémolytiques n'ont qu'une composante hypovolémique faible.

En cas d'anémie engageant le pronostic vital et si le temps manque pour terminer les tests pré-transfusionnels, des CGR O (ou appariés au groupe ABO, RH [D, C, E, c, e] et Kell du patient, s'il est connu) doivent être commandés et transfusés en urgence vitale immédiate. En effet, la prévention d'un collapsus hémodynamique et d'une détérioration clinique due à une anémie profonde dépasse de loin le risque de réaction hémolytique due à un allo-Ac. Par ailleurs, dans un contexte pédiatrique, où les patients n'ont généralement pas d'antécédents transfusionnels, la probabilité d'allo-Ac sous-jacents est très faible et peut rassurer sur la sécurité des GR transfusés dans la prise en charge initiale. Dans

tous les cas, le contrôle ultime pré-transfusionnel au lit du malade est obligatoire, confirmant la compatibilité du groupe ABO du receveur et du donneur (Jäger *et al*, 2020).

Choix du CGR à transfuser

Le clinicien détermine l'indication et le délai souhaité pour la transfusion. En fonction de ce délai, l'EFS identifie et délivre le CGR « le mieux adapté ». Une bonne communication entre le médecin clinicien prenant en charge le patient et le médecin de l'EFS ou du dépôt de délivrance est indispensable. Elle doit se faire par un échange direct (Petz, 2004). La sélection du CGR optimal en termes de phénotype pour la transfusion dépend de l'urgence, des capacités et des ressources du service transfusionnel de l'hôpital, ainsi que du bilan pré-transfusionnel. Dans la situation idéale, lorsque le phénotype RH (D, C, c, E, e) et Kell du patient est disponible et/ou obtenu rapidement, et que la RAI peut être réalisée, il est préconisé de **transfuser des CGR phénocompatibles RH et Kell**, et tenant compte d'un allo-Ac préexistant. Dans ce dernier cas, des épreuves de compatibilité au laboratoire sont réalisées avec le plasma issu de l'épreuve d'adsorption (le plasma natif présentant des auto-Ac sera réactif avec tous les CGR sélectionnés). Si le phénotype érythrocytaire étendu du patient est connu (FY, JK, MNS), la phénocompatibilité dans ces 3 systèmes peut se discuter pour réduire le risque d'immunisation secondaire (Ziman *et al*, 2017; Johnson & Puca, 2022). Cette stratégie peut se justifier chez les patients pédiatriques, en raison du faible nombre de patients concernés chaque année dans ce contexte de maladie rare. Il a été montré que dans le contexte de transfusion d'AHAI, des allo-Ac peuvent secondairement apparaître. Cependant à ce stade, il n'y a pas de consensus pour affirmer qu'une transfusion en phéno-compatible étendu permette de prévenir efficacement la survenue d'allo-immunisation secondaire (Delaney *et al*, 2020).

Si indication à des corticoïdes, ils sont à débiter dans ce contexte dans les meilleurs délais.

Le rendement transfusionnel n'est pas optimal dans le contexte d'AHAI, car les GR transfusés sont également la cible des auto-Ac dirigés contre des antigènes de fréquence élevée (publics). Ceci étant, la survie des GR transfusés est généralement aussi bonne que celle des GR du patient. Le taux d'Hb peut également avoir été surévalué ou avoir encore baissé depuis le prélèvement. En cas d'anémie sévère, la transfusion est donc indispensable pour « passer le cap ». Elle apporte un bénéfice temporaire significatif.

Le choix du CGR "le mieux adapté" parmi ceux disponibles auprès du centre de délivrance (EFS ou dépôt conventionné), basé sur le groupe/phénotype érythrocytaire du patient et prenant en compte la présence d'allo-Ac éventuels, constitue la priorité (Johnson & Puca, 2022).

Modalité de transfusion

Aucune étude publiée ne permet de préciser la vitesse de transfusion optimale des CGR dans le contexte d'AHAI. La recommandation du CEREVANCE est de transfuser le volume de CGR souhaité par voie intraveineuse lente, sur une durée de 4 heures minimum à 6 heures, avec un contrôle de la NFS en post-transfusion. En cas d'hémolyse sévère, la durée de transfusion peut être prolongée ; *a contrario*, elle peut être raccourcie en cas d'hypoxie tissulaire grave engageant le pronostic vital (en lien avec l'équipe de réanimation/ urgentiste).

Dans certaines situations très sévères, la transfusion doit être répétée de façon pluriquotidienne, faisant alors parler de transfusion « quasi-continue » ou « continue sur 24h ». Les besoins peuvent être de 10-15 ml/kg de CGR transfusés toutes les 6-8h. Le patient doit alors bénéficier d'une surveillance rapprochée sous scope (en une unité de soins continus si besoin), avec un suivi de la diurèse, la quantification d'une hémoglobinurie éventuelle (contrôle visuel de la couleur des urines + bandelette urinaire), témoignant du degré d'hémolyse intravasculaire. La NFS est à contrôler avant chaque CGR ainsi que le ionogramme, la créatininémie et la calcémie ; le taux de réticulocytes et la bilirubinémie

seront eux contrôlés quotidiennement ; la tolérance hémodynamique de ces transfusions sera surveillée avec au besoin des échographies cardiaques et/ou radiographies du thorax répétées.

En cas d’AHAI à Ac froids ou à Ac biphasiques de Donath-Landsteiner, les CGR doivent être réchauffés au minimum à température ambiante juste avant la transfusion. Idéalement, ils seront réchauffés à 37 °C à l’aide d’un dispositif adapté (« réchauffeur de tubulure ») branché sur le système de perfusion, à condition que l’obtention et la mise en place de ce dispositif ne retardent pas une transfusion urgente.

3.3 Traitements spécifiques des AHAI de l’enfant et adolescent

3.3.1 Critères d’efficacité

Les objectifs de ces traitements sont d’obtenir une résolution du processus hémolytique auto-immun, avec obtention d’une rémission prolongée, et une amélioration de la qualité de vie du patient. Les critères de réponse objectifs, tels que définis dans les études prospectives, peuvent également être utiles en pratique clinique. Ils ne sont pas consensuels selon les études, et les critères de réponse selon le consensus international pour les AHAI de l’adulte publié en 2020, adaptés à la pédiatrie sont présentés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Définitions dans le contexte d’AHAI de l’enfant et adolescents (adapté de Jäger *et al*, 2020)

Définitions des réponses	<p>Réponse complète (RC) : normalisation du taux d'hémoglobine pour l'âge* + pas de signe d'hémolyse (LDH, bilirubine libre et haptoglobine normaux), réticulocytes normaux + absence de transfusion au cours des 7 derniers jours**</p> <p>Réponse partielle (RP) : augmentation du taux d'hémoglobine de > 2 g/dL ou normalisation de l'hémoglobine sans résolution de l'hémolyse + absence de transfusion au cours des 7 derniers jours</p> <p>Dans ce PNDS, une bonne réponse partielle est définie comme une normalisation du taux d'hémoglobine pour l'âge*, mais sans correspondre à la définition de RC.</p> <p>Non réponse (NR) : incapacité à obtenir une réponse à un traitement en tenant compte du délai d’action du traitement (corticoïdes : 1 mois, rituximab : 2 mois, azathioprine : 3 mois, etc.)</p>
Résistance et dépendance aux stéroïdes	<p>Corticorésistance : absence de réponse hématologique (RP ou RC) après 4 semaines à 2 mg/kg de predniso(lo)ne.</p> <p>Corticodépendance : nécessité de poursuite de la predniso(lo)ne à une dose > 1mg/kg/jour (ou > 30 mg) au-delà de 3 mois après l’initiation de la décroissance ou ≥ 0,25 mg/kg/j (ou > 10 mg/j) au-delà de 6 mois pour maintenir une RC ou au moins une bonne réponse partielle avec un taux d’hémoglobine normal pour l’âge.</p>
Durée de rémission	Durée entre l’obtention d’un statut de RC sans aucun traitement en cours prescrit pour l’AHAI, et la survenue d’une rechute

* Valeur limite inférieure de l’hémoglobine (-2DS) en fonction de l’âge : 1-6 mois : 9,5 g/dL ; 6-24 mois : 11 g/dL ; 2-12 ans : 11,5 g/dL ; 12-18 ans : 12 g/dL (Gallagher, 2022)

**La négativation de l’EDA n’est pas un objectif thérapeutique en soi et une RC prolongée est possible avec un EDA qui reste positif.

3.3.2 Traitements spécifiques des AHAI à auto-Ac chauds (EDA IgG ou IgG+complément)

(Ladogana *et al*, 2017; Jäger *et al*, 2020; Voulgaridou & Kalfa, 2021; Berentsen & Barcellini, 2021; Kuter, 2022)

3.3.2.1 Traitement de première ligne : corticothérapie

Dans les AHAI à auto-Ac chauds, le traitement initial repose sur la corticothérapie par voie générale (grade B/C). La posologie initiale est de 2 mg/kg/jour en deux prises (maximum 100 mg/jour) de prednisone ou équivalent chez l'enfant, à maintenir pendant au moins 14 jours. Compte tenu de la variabilité d'absorption, la voie intraveineuse (méthylprednisolone), au moins à la phase initiale de traitement, est recommandée (à poursuivre si possible – en fonction de l'abord veineux – par voie intraveineuse jusqu'à obtention d'une réponse partielle). Dans les formes graves, la posologie de méthylprednisolone est transitoirement augmentée par certains à 4 mg/kg/j en 2 à 4 administrations quotidiennes pendant 3 à 4 jours (jamais de prescription d'une posologie > 2 mg/kg/j pendant plus d'une semaine), mais sans preuve démontrée d'efficacité de cette stratégie. En effet, la réponse aux corticoïdes demande au moins 8 jours pour être objective et il n'est pas établi que des posologies supérieures apportent un bénéfice. Il n'y a pas d'étude randomisée disponible dans l'AHAI à Ac chauds que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant ayant comparé différentes modalités de la corticothérapie entre elles (que cela soit pour le type de corticoïdes : predniso(lo)ne, méthylprednisolone, ou pour la posologie dont les bolus de méthylprednisolone).

Les deux seuls essais prospectifs randomisés (essai danois, n=64 ; essai français, n=32 inclus) réalisés chez des patients adultes atteints d'AHAI à Ac chauds ont tous deux comparé la corticothérapie seule (prednisolone 1,5 mg/kg/j pendant 2 semaines suivie d'un schéma de décroissance stricte ou prednisone 1 mg/kg/j au moins 2 semaines suivi d'une décroissance adaptée au statut de la maladie) ou en association à du rituximab (375 mg/m² à J1, J8, J15 et J22 ; 1 g dose totale J1 et J15, respectivement) en première intention chez l'adulte avec des résultats similaires : le bras prednisolone-rituximab avait un taux de réponse significativement plus élevé à 12 mois (75 % contre 36 % ; et 75 % contre 31 %, respectivement). Aucune des deux études n'a révélé un excès d'événements indésirables ou graves dans le bras rituximab (Birgens *et al*, 2013; Michel *et al*, 2017). Toutefois, aucune des deux études n'avait une puissance ni un suivi suffisant pour déterminer si l'ajout de rituximab en première intention a amélioré la rémission à long terme ou réduit le besoin d'autres traitements (Jäger *et al*, 2020). Chez les adultes dans le PNDS AHAI 2024, le rituximab (hors AMM) est indiqué en cas de persistance de l'anémie et d'une hémolyse active avec besoins transfusionnels après au moins 2 semaines de corticothérapie, ou dans le cadre d'une stratégie d'épargne cortisonique (sujet âgé > 75 ans, comorbidité de type diabète, hypertension, obésité ...) ou d'emblée en cas de forme grave. En pédiatrie, il n'y a pas suffisamment d'éléments pour l'indiquer en première ligne dans les AHAI à Ac chauds de l'enfant, avant l'évaluation de l'efficacité de la corticothérapie entre J15 et J30 de celle-ci. Une utilisation avant J15 de corticothérapie doit donc actuellement rester exceptionnelle mais se discute dans des situations particulièrement sévères (AHAI avec anémie sévère persistante malgré les transfusions avec mise en jeu du pronostic vital) ou contexte particulier (pathologie associée laissant présager une intolérance à la corticothérapie au long cours), après avis du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant CEREVANCE. Dans tous les cas, il faudra avoir éliminé au préalable un ALPS par un bilan immunologique adapté (section 2.3), compte tenu du sur-risque infectieux associé au rituximab chez ces patients.

Recommandations du PNDS :

- Initier une corticothérapie IV (méthylprednisolone) à 2 mg/kg/jour (max 100 mg/j) en 2 administrations quotidiennes
- Maintenir cette posologie pendant au moins 14 jours.

Durant cette période initiale de 14 jours, les soins de support adaptés sont à mettre en œuvre ainsi que des transfusions sanguines si besoin. Dans les formes sévères avec érythroblastopénie ou réticulocytose insuffisante, discuter l'administration d'EPO (hors AMM, p.46) en plus de la corticothérapie. L'administration d'IgIV (voir fin de cette section p. 38) et des traitements figurant dans la section « Autres traitements pouvant être utiles mais non évalués en pédiatrie » tels que mentionnés dans la **section 3.3.2.5**, peuvent être discutés, mais sans données actuellement sur le rapport bénéfice/risque pour le patient.

En cas de mise en évidence d'une pathologie immunologique associée ou suspectée (maladie auto-immune comme un lupus, DIH), il faudra discuter l'adaptation du traitement par corticoïdes et l'ajout d'un autre traitement adapté spécifiquement à cette pathologie selon le contexte.

Avec ce schéma de corticothérapie comme traitement de première intention des AHAI à auto-Ac chauds, une réponse est attendue chez environ 80 % des adultes après 3-4 semaines de traitement (Roumier *et al*, 2014; Ladogana *et al*, 2017; Berentsen & Barcellini, 2021). Chez les répondeurs à la corticothérapie, le délai médian de réponse variait selon les études : 7 jours [2–21] chez 62 adultes (Pirofsky, 1975), 21 jours en médiane et 25 ± 15 jours en moyenne chez 53 adultes (Roumier *et al*, 2014), et 9 jours [6–28] chez 17 enfants (Naithani *et al*, 2007). À noter que, selon Roumier *et al.*, une réponse avant J21 n'était pas prédictive d'une rémission durable, tandis que l'obtention d'une RC plutôt qu'une RP l'était.

Un traitement de 2^e ligne (cf. section 3.3.2.2) est indiqué chez les patients pour qui la corticothérapie est insuffisamment efficace : nécessité d'un support transfusionnel après 2 semaines de corticothérapie bien conduite, ou persistance à J30 d'une anémie < 10 g/dL (< 9 g/dL chez le nourrisson avant 6 mois).

Lorsqu'une réponse à la corticothérapie est obtenue, elle doit être poursuivie en association aux mesures décrites dans la section « éducation thérapeutique ». La durée totale du traitement par corticoïdes repose sur des données empiriques. Le consensus actuel est que la corticothérapie ne doit pas être arrêtée avant 3 mois à partir de la rémission complète. Chez l'enfant, le CEREVANCE recommande une durée totale de 3 à 6 mois avec une décroissance qui doit être progressive, par paliers de 10 jours, un peu plus rapide jusqu'à 0,5 mg/kg/j, puis plus lente ensuite. Certains experts tiennent compte de la rapidité de réponse.

Par exemple pour un enfant de moins de 30kg, baisse de 0,15 mg/kg/10 jours jusqu'à 0,5 mg/kg/j, puis baisse par palier de 0,1 mg/kg/15jours.

Pour les enfants/adolescents entre 30 et 50 kg, par exemple baisse de 0,2 mg/kg/10 jours jusqu'à 0,6 mg/kg/j, puis baisse par palier de 0,1 mg/kg / 15 jours.

Pour les enfants/adolescents de 50 kg ou plus, pour qui la dose initiale de prednisone a été capée à 100 mg/j, la décroissance pourra être par exemple par paliers de 10 mg tous les 10 jours jusqu'à 30 mg/j, puis une baisse plus lente par paliers successifs de 15 jours : 30 mg, 20 mg, 10 mg, 7,5 mg, et 5 mg.

Certains experts proposent, une fois la décroissance réalisée jusqu'à 0,5 mg/kg, de poursuivre une décroissance de façon encore plus lente (par exemple 0,1 mg/kg/mois) pour une durée totale de corticothérapie de 9-12 mois (sans preuve scientifique) afin de diminuer l'incidence des rechutes.

Chaque palier de décroissance est validé avant tout par l'absence de récurrence de l'anémie, en se référant aux normes pour l'âge (**Tableau 6**), plutôt que par le taux de réticulocytes. La bilirubinémie peut, en l'absence de maladie de Gilbert, aider à distinguer régénération et hémolyse. En revanche, les LDH n'ont pas d'intérêt, et il n'est pas utile de reconstrôler systématiquement l'EDA, qui peut rester longtemps positif même en RC.

En cas de rechute sous corticothérapie, une réponse peut être à nouveau obtenue après augmentation de la dose à l'équivalent d'au moins deux paliers de dose supérieurs par rapport au dernier seuil minimal efficace. Néanmoins, une rechute lors de la décroissance doit conduire à envisager un traitement de 2^e ligne (rituximab le plus souvent). Celui-ci sera systématiquement indiqué si cette rechute est associée à la réapparition de besoins transfusionnels, ou survient à des doses encore élevées de corticoïdes compte tenu du délai écoulé depuis le début de la décroissance. Ces critères d'indication du traitement de 2^e ligne pourront être adaptés en fonction du contexte et des comorbidités éventuelles du patient (diabète, obésité...), afin de limiter les effets secondaires d'une corticothérapie prolongée à forte dose (grade B).

En cas de mise en évidence d'une pathologie immunologique associée ou sous-jacente (maladie auto-immune comme un lupus, DIH), le traitement par corticoïde pourra être adapté ou associé à un autre traitement après avis de l'immunologiste pédiatre spécialiste des DIH, ou du rhumatologue/interniste pédiatre en fonction de la situation. A titre d'exemple, en cas d'association avec un lupus (PNDS Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant), bien qu'il n'existe pas de preuve que l'hydroxychloroquine ait un effet d'épargne de la corticothérapie dans les AHAI associées au lupus, certains experts la recommandent systématiquement dans ce contexte, en association avec les corticoïdes, par analogie avec le PTI associé au lupus et compte tenu du fait que ce médicament est indiqué dans la plupart des cas de lupus (Berentsen & Barcellini, 2021).

Immunoglobulines polyvalentes : (hors AMM)

L'utilisation des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) a été rapportée dans l'AHAI, associée aux corticoïdes dans des études anciennes (Flores *et al*, 1993) et une plus récente (Michel *et al*, 2024) montrant une réponse chez un tiers des patients, donc bien inférieure à celle observée dans le PTI. Flores *et al*. ont rapporté que la présence d'une hépatomégalie et un faible taux d'hémoglobine avant le traitement était associée à une meilleure réponse aux IgIV (schéma de 0,4-0,5 g/kg/j pendant 5 jours). Une tendance vers une meilleure réponse a également été observée chez les sujets pédiatriques. Ce traitement peut donc constituer un traitement adjuvant aux autres traitements (dont les corticoïdes), en particulier en cas d'anémie < 6-7 g/dL (Ladogana *et al*, 2017; Jäger *et al*, 2020). Voulgaridou et Kalfa, du Cincinnati Children's Hospital, proposent, dans les AHAI pédiatriques à Ac chauds, un traitement supplémentaire de première intention par IgIV (1 g/kg/jour pendant 2 jours) lorsque la réponse aux corticoïdes en situation aiguë est jugée « mauvaise », par exemple en cas d'hémolyse nécessitant de multiples transfusions 24 à 48 heures après l'initiation des stéroïdes (Voulgaridou & Kalfa, 2021)

En conséquence, le recours aux IgIV, qui n'ont pas d'AMM dans cette indication, n'est pas recommandé systématiquement, mais peut être envisagé dans les formes particulièrement sévères d'AHAI à Ac chauds, dépendantes des transfusions. Les doses à utiliser peuvent être, en l'absence de données et par analogie avec le PTI, de 1 à 2 g/kg administrés sur une période de 3 à 4 jours ; il n'existe pas de données disponibles dans la littérature permettant de déterminer si l'administration d'IgIV améliore le rendement transfusionnel dans l'AHAI. La prescription d'IgIV, hors AMM dans cette indication, doit donc rester prudente et individualisée, en tenant compte de la fonction rénale du

patient et du risque thrombotique (lié à l'hyperviscosité plasmatique induite par les IgIV), avec, si besoin, l'initiation d'une prophylaxie antithrombotique.

3.3.2.2 Traitement de 2^e ligne : Rituximab

Indication

Un traitement de 2^e ligne est indiqué dans les situations suivantes :

- Corticothérapie insuffisamment efficace : nécessité d'un support transfusionnel après 2 semaines de traitement bien conduit, ou si une anémie persistante < 10 g/dL (< 9 g/dL chez le nourrisson avant 6 mois) est toujours présente à J30.

Le recours à une deuxième ligne de traitement est également envisagé dans les cas suivants :

- Rechute lors de la décroissance de la corticothérapie, notamment si elle s'accompagne d'un besoin transfusionnel.

- Difficulté à réduire la corticothérapie au rythme souhaité. Cette situation doit conduire à envisager un traitement de 2^e ligne, et il s'impose dès lors qu'est atteint un critère de corticodépendance, tel que défini dans le **Tableau 6** : nécessité de maintenir une corticothérapie ≥ 1 mg/kg/j (ou > 30 mg/j) au-delà de 3 mois après le début de la décroissance, ou $\geq 0,25$ mg/kg/j (ou > 10 mg/j) au-delà de 6 mois, dans un objectif d'épargne cortisonique.

- Rechute après arrêt de la corticothérapie, en particulier si elle survient dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

Il n'y a pas eu d'essai comparatif évaluant les traitements de deuxième ligne, mais sur la base des deux essais réalisés chez l'adulte (Birgens *et al*, 2013; Michel *et al*, 2017), le rituximab (hors AMM, grade A) présente un bon rapport bénéfice/risque dans ce contexte, à l'exception du contexte d'ALPS où un sur-risque infectieux a été rapporté (Rao *et al*, 2009). Son utilisation reste en revanche possible dans d'autres DIH, en particulier en cas d'AHAI sévère et corticodépendante associée à un déficit immunitaire de type commun variable (DICV). Toutefois, dans ce cas, un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes doit être systématiquement envisagé après le rituximab (s'il n'a pas déjà été instauré) afin de minimiser le risque infectieux.

Chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (Ag HBs+ ou Ac anti-HBc+), si l'indication du rituximab est retenue, un traitement antiviral doit être administré en parallèle pour prévenir tout risque de réactivation virale.

L'étude publiée par Ducassou *et al* en 2017 n'a pas mis en évidence d'évolution moins favorable chez les nourrissons de moins d'un an recevant du rituximab dans cette indication. Toutefois, les patients atteints de DIH étaient exclus de cette analyse rétrospective. Ainsi, avant l'âge d'un an, la prescription de rituximab versus un autre traitement immunosuppresseur doit être soigneusement évaluée et discutée de manière collégiale.

Les biosimilaires du rituximab peuvent être utilisés selon le marché hospitalier local.

Bilan pré-thérapeutique et prophylaxie infectieuse

Si non réalisé récemment (**Tableau 5**), il faut réaliser un bilan immunitaire avec taux d'immunoglobulines et immunophénotypage étendu, et s'assurer d'avoir éliminé un ALPS (% T α β doubles négatifs, dosage vitamine B12), et vérifier les sérologies VIH, VHB, VHC.

Compte tenu notamment du risque d'hypogammaglobulinémie post-rituximab parfois prolongée, il est recommandé, dans la mesure du possible, de procéder aux vaccinations avant l'initiation du traitement, en priorité contre le pneumocoque (**cf Annexe 2**. Schéma vaccinal avant traitement par rituximab ou une splénectomie, et prophylaxie anti-infectieuse post-splénectomie). Toutefois, en pratique, ces vaccinations sont réalisées après contrôle de la phase aiguë de l'hémolyse.

En cas d'association avec la corticothérapie, une prophylaxie de la pneumocystose doit être initiée. De plus, une prophylaxie des infections pneumococciques, notamment par pénicilline V, doit être envisagée, en particulier chez le jeune enfant, surtout s'il n'a pas reçu le schéma vaccinal complet contre le pneumocoque ou en cas de suspicion de DIH sous-jacent.

Schéma d'administration

Il peut être utilisé soit selon le schéma classique de 4 injections hebdomadaires à 375 mg/m²/injection pendant 4 semaines, soit selon le schéma type « polyarthrite rhumatoïde », correspondant à une dose fixe de 1000 mg/injection, administrée à 2 semaines d'intervalle (J1 et J15) chez les adolescents.

Compte tenu des réactions parfois sévères pendant l'administration, le rituximab doit être administré sous surveillance rapprochée (première dose à faire en hospitalisation conventionnelle pour surveillance pendant 24 h) et une prémédication par méthylprednisolone IV associée à du paracétamol et à un antihistaminique est systématique.

Efficacité attendue et surveillance post-rituximab

En pédiatrie, le CEREVANCE a rapporté en 2017 une cohorte de 61 enfants (patients avec DIH exclus de cette étude), traités par rituximab pour une AHAI (âge médian 5,5 ans ; dont 13 patients avec corticorésistance ; 4 doses hebdomadaires de 375 mg/m² (n = 50) ; délai médian diagnostic-rituximab de 9,9 mois). Le taux de réponse était de 75 % (n = 46, dont n = 40 en RC) dans un délai médian de 1,6 mois (Ducassou *et al*, 2017). Parmi les répondeurs, 43 % ont présenté une rechute, survenant après un délai médian de 10,8 mois suivant l'initiation du rituximab. Pour la majorité des répondeurs, les corticoïdes ont été diminués de moitié en 1,2 mois, sous 0,5 mg/kg en 2 mois, et arrêtés au bout de 6,7 mois pour 31 patients. Concernant la tolérance, deux patients ont présenté des réactions « allergiques » et un patient a développé une maladie sérique. Aucune leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été rapportée. Chez l'adulte, le taux de réponse globale à 1 an rapporté est de 75 %.

Ainsi, en cas de réponse au rituximab (qui peut prendre jusqu'à deux mois après le début du traitement), la corticothérapie ne doit pas être arrêtée prématurément après la cure de rituximab, mais doit être diminuée de façon progressive sur au moins 8 à 10 semaines.

En l'absence de réponse au rituximab, l'évaluation de la déplétion des lymphocytes B par phénotypage sanguin, la recherche d'Ac anti-rituximab (voire dosage du rituximab) sont utiles. En cas de non déplétion B ou de réaction anaphylactique au rituximab ou de maladie sérique, d'autres anti-CD20 humanisés (hors AMM) tels que l'obinutuzumab peuvent être envisagés, à discuter en RCP. De plus, son pouvoir supérieur de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac, comparé à celui du rituximab, pourrait théoriquement offrir une meilleure efficacité.

Une hypogammaglobulinémie, symptomatique ou non, peut survenir après un traitement par rituximab. Il est donc recommandé de surveiller le dosage pondéral des immunoglobulines (en particulier le taux d'IgG) tous les trois mois pendant au moins deux à trois ans après le traitement, ainsi que le taux de lymphocytes B jusqu'à réplétion B.

En cas de réponse à la fois bonne et prolongée (par exemple > 12 mois) avec rechute de l'AHAI associée à une réapparition des B, une seconde cure de rituximab peut être discutée en RCP.

En cas d'hypogammaglobulinémie symptomatique (infections, en particulier à germes encapsulés), un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes doit être initié, avec des injections toutes les 3 à 4 semaines par voie intraveineuse (IgIV) ou selon un schéma hebdomadaire en administration sous-cutanée. La survenue d'une hypogammaglobulinémie, en particulier si elle persiste, doit conduire à un bilan immunologique approfondi si non fait antérieurement (analyse des sous-populations lymphocytaires, voire étude génétique) afin d'exclure un DIH « démasqué » par le rituximab. Enfin, une neutropénie retardée (≥ 4 semaines après) induite par le rituximab peut rarement survenir (délai

médian d'apparition de 5 mois), avec un risque de complications infectieuses majorées, même si des infections sévères sont rarement rapportées dans ce contexte (Salmon *et al*, 2015).

Recommandation du PNDS :

En dehors d'un contexte spécifique comme l'ALPS, le traitement de 2^e ligne de choix est le rituximab.

Il est indiqué si :

- Nécessité d'un support transfusionnel après 2 semaines de corticothérapie bien conduite.
- Persistance d'une anémie < 10 g/dL (< 9 g/dL chez le nourrisson avant 6 mois) à J30 de corticothérapie.
- Rechute lors de la décroissance de la corticothérapie, surtout si elle s'accompagne d'un besoin transfusionnel.
- Difficulté à réduire la corticothérapie au rythme souhaité. Cette situation doit conduire à envisager un traitement de 2^e ligne, et il s'impose dès lors qu'est atteint un critère de corticodépendance : nécessité de maintenir une corticothérapie ≥ 1 mg/kg/j (ou > 30 mg/j) au-delà de 3 mois après le début de la décroissance, ou $\geq 0,25$ mg/kg/j (ou > 10 mg/j) au-delà de 6 mois, dans un objectif d'épargne cortisonique.
- Rechute (surtout si elle est précoce dans les 6 mois) de l'AHAI après l'arrêt de la corticothérapie.

Ces critères pour l'indication du traitement de 2^e ligne pourront être adaptés en fonction du contexte et des comorbidités éventuelles du patient (diabète, obésité...), afin de limiter les effets secondaires d'une corticothérapie prolongée en première ligne.

Chez le jeune nourrisson de moins d'un an, si un traitement de 2^e ligne est indiqué, la prescription de rituximab versus un autre traitement immunosuppresseur doit être pesée et discutée collégalement.

En cas de mise en évidence d'une pathologie immunologique associée ou sous-jacente (maladie auto-immune comme un lupus, ou DIH), le choix du traitement de deuxième ligne doit être discuté avec un pédiatre rhumatologue/interniste ou un pédiatre immunologiste spécialisé dans les DIH.

3.3.2.3 Autres traitement de 2^e ligne, ou de 3^e ligne : les immunosuppresseurs

En cas de contre-indication au rituximab en 2^e ligne, d'échec de ce traitement, ou de réponse de courte durée, le recours aux immunosuppresseurs doit être envisagé. Leur utilisation précède la splénectomie dans le contexte pédiatrique, afin de retarder ou, si possible, d'éviter celle-ci (grade C). Globalement, sur la base d'études rétrospectives portant le plus souvent sur un faible nombre de patients, leur efficacité est estimée entre 40 et 60 %, mais ces taux de réponse rapportés reposent principalement sur des données provenant de petites séries rétrospectives et de rapports de cas regroupés. De telles analyses doivent être interprétées avec prudence en raison d'un biais de sélection, d'un biais de publication et du caractère hétérogène des critères de réponse.

Il n'existe pas d'étude comparative permettant de guider le choix d'un traitement immunosuppresseur plutôt qu'un autre dans cette indication, mais le prescripteur peut tenir compte des éléments suivants :

- L'azathioprine est le seul à avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.
- Le mycophénolate mofétil est particulièrement intéressant en cas de lupus systémique associé, et aussi potentiellement dans un contexte de DIH.
- Des données d'efficacité intéressantes ont été publiées pour la ciclosporine dans le contexte d'AHAI à Ac chauds pédiatriques hors contexte de DIH.
- Le sirolimus est envisagé en premier lieu en cas d'ALPS, ou de DIH avec signes cliniques (lymphoprolifération) ou marqueurs biologiques d'ALPS.

Azathioprine (AMM) :

Elle est prescrite à la posologie initiale de 2 mg/kg/jour, en une prise par jour à prendre à distance d'une prise de laitage (1h minimum). Il est habituellement recommandé une durée de traitement de minimum 3-4 mois pour pouvoir statuer sur son efficacité. Ce traitement est habituellement bien toléré. L'intérêt du dépistage des patients à risque de myélotoxicité sévère par le génotypage pré-thérapeutique de la TPMT a été établi dans les entéropathies inflammatoires et le CEREVANCE recommande ce génotypage dans le contexte d'AHAI. Le dosage des métabolites de l'azathioprine (6-TGN et 6-MMP, à doser au moins un mois après l'initiation du traitement et/ou modification de la dose, et à distance d'une transfusion sanguine > 1 mois) permet de vérifier l'observance au traitement et constitue un paramètre potentiellement intéressant pour évaluer l'efficacité et/ou la toxicité du traitement (Guillot *et al*, 2018) ; néanmoins aucune étude corrélant l'efficacité de l'azathioprine dans les AHAI et les taux de métabolites n'est disponible. L'azathioprine est disponible dans les pharmacies de ville (comprimés pelliculés de 25 mg et 50 mg). Une fiche de recommandation sur l'utilisation de l'azathioprine est disponible sur le site du CEREVANCE <https://cerevance.org/les-traitements/>.

Mycophénolate mofétil (hors AMM) :

Il est prescrit à la posologie initiale de 600 mg/m² x 2/j (Panigrahi *et al*, 2017) à prendre à heures fixes au cours ou en dehors d'un repas. Les dosages sanguins (aire sous la courbe [AUC] calculée à partir de 3 prélèvements effectués à 20 minutes, 1 heure et 3 heures après la prise ; dosage à réaliser à l'équilibre [½ vie 12-16h], dans le mois qui suit l'initiation, après chaque modification) sont potentiellement utiles pour adapter les doses et/ou évaluer l'observance en cas d'inefficacité, ou en cas d'effet indésirable. Il n'y a néanmoins aucune étude disponible corrélant les taux de mycophénolate mofétil et l'efficacité dans les AHAI de l'enfant. Il est habituellement recommandé une durée de traitement de minimum 2-3 mois pour pouvoir statuer sur son efficacité. Des troubles digestifs non spécifiques (diarrhées, douleur abdominale) peuvent être observés. En cas d'intolérance digestive, la prescription de mycophénolate sodique (Myfortic®) constitue une alternative. En cas d'inefficacité associée à une AUC faible, l'optimisation posologique peut s'appuyer sur les cibles validées pour le syndrome néphrotique ou le lupus (Woillard *et al*, 2014; Chakrabarti *et al*, 2021). Le mycophénolate mofétil est formellement contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un risque avéré d'embryo-fœtototoxicité. Une contraception est obligatoire chez les femmes en âge de procréer. Le plan de gestion des risques associés à cette molécule impose l'information de l'ensemble des patients sur le risque tératogène, un test de grossesse préalable et la signature annuelle d'un accord de soins pour les patientes susceptibles de procréer. Ce document conditionne la dispensation du médicament par les pharmaciens et est téléchargeable sur le site de l'ANSM:

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/07/mycophenolate-accord-de-soins-2018-07-16.pdf>

Le mycophénolate mofétil est disponible en pharmacie de ville. En cas de prescription de la poudre pour forme buvable, il est recommandé, selon le RCP, que la reconstitution soit réalisée par un pharmacien avant la délivrance au patient, en raison du volume précis à utiliser, de l'absence de dispositif médical fourni pour la reconstitution, et du caractère tératogène du médicament (éviter tout contact de la poudre avec la peau, les muqueuses ou son inhalation).

Une fiche de recommandation sur l'utilisation du mycophénolate mofétil est disponible sur le site du CEREVANCE <https://cerevance.org/les-traitements/>.

Ciclosporine A (hors AMM) :

La ciclosporine A est prescrite à la posologie orale initiale de 3-6 mg/kg/j (en deux prises par jour). Son efficacité a été rapportée dans les AHAI, en particulier en l'absence de DIH sous-jacent (Penel Page *et al*, 2018). La surveillance régulière du taux résiduel de ciclosporinémie permet de vérifier l'observance, et d'adapter la dose en cas d'intolérance et/ou d'inefficacité. Il n'y a néanmoins aucune étude disponible corrélant les taux de ciclosporine et l'efficacité dans les AHAI de l'enfant. Il n'y a pas de données pour dire qu'il faut un taux aussi élevé que dans les aplasies médullaires, et au regard des

données actuelles, on viserait plutôt 100 ng/mL pour éviter des effets secondaires néfastes (taux ne devant pas dépasser 150 ng/mL dans l'indication AHAI pédiatrique). Son délai d'efficacité pourrait être plus court comparé aux autres immunosuppresseurs, mais aucune donnée comparative spécifique à la pédiatrie n'est disponible. Parmi les effets secondaires rapportés, les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, l'augmentation de la créatininémie, et l'hirsutisme, et ce traitement est associé à de nombreuses interactions médicamenteuses.

Sirolimus (hors AMM) :

L'efficacité du sirolimus a été rapportée chez des enfants atteints d'ALPS, dans des AHAI post-transplantation ou associées à certains DIH. Il est prescrit à la posologie initiale de 2 mg/m²/j en une prise orale quotidienne à prendre au cours ou en dehors d'un repas, à heures fixes. Il est habituellement recommandé une durée de traitement de 2-3 mois minimum pour pouvoir statuer sur son efficacité. Les principaux effets secondaires sont l'HTA (suivi nécessaire), les aphtes (fréquents) et les dyslipidémies. Une surveillance régulière de la protéinurie (rapport protéine urinaire/créatininurie) est nécessaire, car des atteintes rénales glomérulaires sévères sont possibles et nécessitent l'arrêt du traitement. Le dosage sanguin permet avant tout de vérifier l'observance et d'adapter la posologie en cas de seuil exposant à une toxicité. Le CEREVANCE recommande un dosage à J7 afin de s'assurer de l'absence de taux toxique (> 15 ng/mL). La zone thérapeutique est définie entre 4 et 14 ng/ml après 3 semaines de traitement. Dans le cas des ALPS, la réponse est généralement maintenue avec des taux plus faibles (2 à 5 ng/mL), ce qui offre un meilleur profil de tolérance (Klemann *et al*, 2017).

Les patients peuvent passer des comprimés à la forme buvable sur la base de 1 mg pour 1 mg, et vice versa. Il est toutefois recommandé de suivre les concentrations résiduelles après un changement de galénique. La forme buvable doit être diluée dans 60 mL d'eau ou de jus d'orange. Le médicament est disponible en pharmacie de ville. Une fiche de recommandation sur l'utilisation du sirolimus est disponible sur le site du CEREVANCE <https://cerevance.org/les-traitements/>.

Recommandation du PNDS :

Il n'existe pas de données comparatives dans la littérature permettant de prioriser un immunosuppresseur par rapport à un autre. Cependant, le contexte clinique de chaque patient peut orienter le choix d'un traitement plutôt qu'un autre, comme précisé dans le texte.

En raison de cette absence de données robustes, il est fortement recommandé d'inclure et de suivre les patients dans la cohorte OBS'CEREVANCE. Cela permettra, à l'avenir, d'obtenir des données en l'absence d'essai.

En fonction de la ligne thérapeutique d'utilisation de ces traitements / association avec d'autres traitements (corticothérapie, rituximab), du terrain du patient, et du degré d'immunosuppression induit — en particulier en cas de lymphopénie, notamment de lymphopénie CD4 en tenant compte de l'âge — la prophylaxie anti-infectieuse (pneumocystose, infections pneumococques, etc.) sera adaptée.

3.3.2.4 Traitements en cas d'échec des lignes thérapeutiques antérieures

Bortézomib (hors AMM) :

Le bortézomib inhibe la voie ubiquitine-protéasome qui joue un rôle important dans la régulation de la croissance cellulaire, tant dans les cellules normales que néoplasiques. Il dispose d'une AMM pour le traitement du myélome multiple et du lymphome à cellules du manteau récidivant/réfractaire, avec, dans ces néoplasies un effet pro-apoptotique sur les plasmocytes et les lymphocytes. Son métabolisme est essentiellement hépatique.

Dans les AHAI à Ac chauds, son efficacité a été rapportée dans le contexte de syndrome d'Evans, de lupus, en post-greffe, ou encore chez des adultes atteints d'hémopathie lymphoïde. En pédiatrie, seuls quelques cas cliniques ont été publiés (post-greffe, n=4 ; syndrome d'Evans, n=2). Chez l'adulte également, les données reposent surtout sur des cas cliniques, avec la limite d'un biais de publication en faveur des patients répondeurs. L'étude rétrospective de Fadlallah et al. en 2019 est la plus importante dans le contexte d'AHAI à Ac chauds, rapportant une efficacité de l'association bortézomib + dexaméthasone chez 6 patients sur 8, après échec de plusieurs lignes de traitement (rituximab, splénectomie et au moins un immunosuppresseur) avec deux points importants : i) au moins 2 cycles ont été nécessaires pour obtenir une réponse chez ces patients adultes, avec certains qui n'ont présenté une RC qu'après six cycles (à noter que cet élément n'apparaît pas dans les cas cliniques pédiatriques qui rapportent des réponses plus rapides) ; ii) la persistance d'une hémolyse compensée chez la plupart des patients adultes répondeurs suggère que plusieurs cycles sont nécessaires pour obtenir une RC (Fadlallah *et al*, 2019).

L'administration sous-cutanée est à privilégier du fait d'une meilleure tolérance (Moreau *et al*, 2011) ; le schéma d'administration est le suivant : 1,3 mg/m² deux fois par semaine pendant 2 semaines (jours 1, 4, 8 et 11 ; au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de bortézomib) sur des cycles de 3 semaines (période de repos de 10 jours [jours 12 à 21]).

Il est recommandé de faire un minimum de 2 cycles pour juger de la réponse à ce traitement ; une fois la réponse obtenue, il n'y a pas de données disponibles en pédiatrie en faveur ou en défaveur de la poursuite du traitement selon un schéma donné. Il pourrait être licite alors de proposer un schéma d'entretien (Pasquale et al. Ther Adv Hematol. 2021) : une administration par semaine pendant 4 semaines (jours 1, 8, 15 et 22) sur des cycles de 5 semaines (pas d'injection à J29) avant l'arrêt de ce traitement, mais il est recommandé de discuter ces situations en RCP nationale des cytopénies auto-immunes de l'enfant. Les effets secondaires principaux sont la neuropathie périphérique (principalement sensorielle), et une toxicité hématologique (thrombocytopénie et neutropénie) peut également être observée.

En cas de déplétion des cellules B et des plasmocytes par le rituximab et le bortézomib, une substitution par immunoglobulines polyvalentes doit être initiée, en plus des autres prophylaxies adaptées au degré d'immunosuppression induit ou du terrain sous-jacent.

Daratumumab (hors AMM) :

Le daratumumab est un Ac monoclonal anti-CD38 développé pour cibler les plasmocytes tumoraux dans le myélome multiple. Comme pour le bortézomib, avec une expérience clinique limitée basée sur des cas cliniques, il a été rapporté comme efficace dans des cas cliniques d'AHAI pédiatriques et adultes à Ac chauds en particulier lorsqu'elles surviennent en post-greffe.

La posologie est une injection hebdomadaire intraveineuse de 16 mg/kg à poursuivre au moins 4 semaines (4 injections a priori suffisantes pour induire une rémission chez les répondeurs, [Crickx *et al*, 2021; Jalink *et al*, 2024]). Cependant, le nombre optimal d'injections reste à déterminer de même que le taux de réponse qui ne peut être encore défini devant le faible nombre de données disponibles. Les effets secondaires sont les réactions liées à la perfusion qui s'amenuisent avec les injections suivantes. Il doit donc être administré sous surveillance rapprochée et une prémédication par méthylprednisolone IV associée à du paracétamol et à un antihistaminique.

Une forme sous-cutanée du daratumumab est également disponible. Elle est plus simple à réaliser et est a priori associée à un moindre risque de réactions liées à l'administration. Chez les adultes traités pour un myélome, une équivalence pharmacocinétique et clinique a été montrée entre la dose intraveineuse de 16 mg/kg hebdomadaire et la dose fixe de 1800 mg en sous-cutané hebdomadaire (Mateos *et al*, 2020). Toutefois, aucune donnée n'est encore disponible sur la posologie optimale en sous-cutané chez l'enfant.

En cas de déplétion des cellules B et des plasmocytes par le rituximab et le daratumumab, une substitution par immunoglobulines polyvalentes doit être initiée en plus des autres prophylaxies adaptées au degré d'immunosuppression induit ou du terrain sous-jacent. La probabilité et le délai de récupération complète de l'immunité humorale après ce régime sont inconnus (Schuetz *et al*, 2018).

Il convient de noter que le CD38 est faiblement exprimé sur les GR et le daratumumab entraîne donc une interférence dans les tests de compatibilité des banques de sang (RAI « faussement » positif) pendant une durée pouvant aller jusqu'à 5 mois. La banque de sang doit donc être informée de ce traitement. Enfin, comme le CD38 est également exprimé sur diverses autres cellules hématopoïétiques, certains patients peuvent développer une lymphopénie, une neutropénie, une anémie et une thrombocytopénie.

Recommandation du PNDS :

Malgré le nombre encore très limité de données dans la littérature, le bortézomib ou le daratumumab peuvent être utiles pour le traitement des patients avec AHAI à Ac chauds réfractaires à au moins 3 lignes de traitement (corticothérapie, rituximab et immunosuppresseur) et sont à discuter avant la splénectomie.

Il est fortement recommandé de valider l'indication de ces traitements en RCP nationale des cytopénies auto-immune de l'enfant, et d'enregistrer le patient dans la cohorte nationale OBS'CEREVANCE pour pouvoir juger dans le futur, du profil bénéfique/risque de ce traitement.

En cas de déplétion des cellules B et des plasmocytes, une substitution en IgIV doit être systématique tant que persiste le défaut humoral, en plus des autres prophylaxies adaptées au degré d'immunosuppression induit ou du terrain sous-jacent (pneumocystose, infections pneumococques, ...).

Splénectomie :

Elle fait partie des traitements à discuter en dernière ligne de traitement dans les AHAI pédiatriques, en cas d'échec et/ou rechute après les traitements antérieurs. Chez l'adulte, elle fait partie des options à discuter en 3^e ou 4^e ligne (PNDS AHAI de l'adulte 2024, Berentsen & Barcellini, 2021). Il n'existe pas d'étude disponible permettant de hiérarchiser la place de la splénectomie dans l'AHAI à Ac chauds par rapport à un traitement par immunosuppresseur de type azathioprine ou mycophénolate mofetil, ou même le bortézomib ou le daratumumab. Ainsi, parmi les traitements de 3^e ligne, certains experts la relèguent après les autres traitements mentionnés dans l'arsenal thérapeutique (Kuter, 2022).

Les taux de rémission à long terme de l'AHAI après splénectomie sont, selon les études, de 50 à 70% chez l'adulte. En pédiatrie, le taux d'efficacité était comparable sur la base des données de la cohorte française pédiatrique OBS'CEREVANCE (n=19 patients AHAI et n=22 patients Evans), avec comme facteur de risque d'échec la présence de manifestations immunopathologiques (Pincez *et al*, 2022a). Les risques infectieux au long cours qui ne sont que partiellement réduits par les vaccinations préalables (**cf. Annexe 2**. Schéma vaccinal avant traitement par rituximab ou une splénectomie, et prophylaxie anti-infectieuse post-splénectomie) s'ajoutent à ceux du terrain sous-jacent, et des autres immunosuppresseurs. Le rapport bénéfique/risque de la splénectomie doit être soigneusement évalué chez les patients ayant des antécédents thromboemboliques et/ou chez les patients atteints d'AHAI secondaire à un lupus systémique et/ou à un syndrome des antiphospholipides et/ou en cas de DIH.

Le CEREVANCE recommande la pratique systématique de tests génétiques pour exclure un DIH sous-jacent avant splénectomie.

La morbi-mortalité péri-opératoire a nettement diminué grâce à la généralisation de la coelioscopie. Cependant elle est associée à un risque de thrombose veineuse, notamment de thrombose dans le système veineux portal en post-opératoire dans le contexte d'hémolyse active. Ce risque doit être pris en compte et la prévention vis-à-vis du risque de thrombose veineuse doit être discutée dans la période péri et post-opératoire (prévention par héparine de bas poids moléculaire systématique chez l'adulte) La splénectomie est fortement déconseillée dans le cadre d'un ALPS du fait d'une majoration importante du risque infectieux.

Recommandation du PNDS :

Dans les AHAI à Ac chauds de l'enfant, la splénectomie constitue un traitement de dernier recours, dont l'indication doit être validée en RCP nationale des cytopénies auto-immunes de l'enfant. Elle sera dans tous les cas à éviter avant l'âge de 5 ans en raison d'un risque infectieux majoré par les germes encapsulés dans cette tranche d'âge, ainsi que dans un contexte de DIH (à exclure par des tests génétiques) ou en présence de manifestations immunopathologiques associées. Sa réalisation impose des mesures prophylactiques, notamment des vaccinations, ainsi qu'un suivi adapté (cf. **Annexe 2**).

Chimiothérapie cytotoxique : Cyclophosphamide (hors AMM)

Le cyclophosphamide a été utilisé chez l'adulte, selon deux schémas principaux : en pulses mensuels (Thabet & Faisal, Indian J Hematol Blood Transfus. 2014, n=17), ou en schéma plus intensif sur 4 jours (Moyo et al. Blood 2002, n=9). Ces approches se fondent sur des données rétrospectives limitées et rapportent une efficacité chez certains patients adultes. Il n'y a pas de donnée en pédiatrie pouvant valider l'utilisation de ce traitement. En raison de sa nature d'agent alkylant, le cyclophosphamide expose à une toxicité gonadique (risque d'aménorrhée ou d'azoospermie), ainsi qu'à un potentiel leucémogène. Son utilisation doit donc être strictement limitée chez l'enfant, et réservée à des situations exceptionnelles, après évaluation du rapport bénéfice/risque et information des familles.

3.3.2.5 Autres traitements pouvant être utiles mais non évalués en pédiatrie

Agents stimulants l'érythropoïèse (Erythropoïétine recombinante) : (hors AMM)

Par analogie avec l'utilisation des agonistes du récepteur à la thrombopoïétine dans le PTI, le recours à un agent stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine recombinante, Epo) peut s'avérer utile dans les formes sévères d'AHAI dépendantes des transfusions en particulier lorsque le niveau de la réticulocytose est inadapté comparé au degré de l'anémie (Fattizzo *et al*, 2024). Il a été montré chez l'adulte que le taux d'Epo était inférieur aux valeurs attendues compte tenu du degré d'anémie dans les AHAI comparées aux autres causes d'anémie (Fattizzo *et al*, 2021). Sur la base de données rétrospectives issues de la littérature concernant des patients adultes, ce traitement (prescription hors AMM) peut apporter une amélioration de l'anémie sur des situations sévères évoluant depuis plusieurs semaines. En l'absence de recommandations précises, il n'est pas possible de proposer un schéma type. À titre indicatif, des posologies ont été décrites dans le PNDS Sphérocytose héréditaire 2021, dans le contexte de prévention des transfusions lors de la réticulopénie physiologique du premier mois de vie.

L'efficacité et la tolérance de cette stratégie devront être confirmées dans des études prospectives, et il n'y a aucune donnée pédiatrique. Dans l'état actuel des connaissances, ce traitement doit être réservé à des situations particulièrement sévères après avis spécialisé, en particulier en cas de réticulocytose jugée inadaptée (calcul du BMRI, *Bone marrow reticulocytes index*, selon la formule : Taux de réticulocytes (G/L) x taux d'hémoglobine (g/dL) / valeur basse de la normale du taux d'hémoglobine (g/dL) pour l'âge. Si ce rapport est < 121, la réticulocytose est jugée inadaptée).

Les inhibiteurs du complément : (hors AMM)

L'inhibition du complément à différents niveaux de la cascade du complément constitue une nouvelle approche prometteuse pour les AHAI à Ac « froids », et les AHAI à Ac chauds réfractaires, ou les situations d'urgence avec poussée hémolytique sévère. Toutefois, à ce stade, une utilisation ponctuelle lors de poussées aiguës, notamment dans des situations d'urgence, n'est pas validée faute d'étude clinique dans ce contexte. Du fait de leur mécanisme d'action, leur effet est seulement suspensif et nécessite donc une administration chronique et/ou la poursuite de traitements « curatifs » des AHAI. Il faut souligner que les patients traités présentent une sensibilité accrue aux infections graves, en particulier les infections causées par des bactéries encapsulées. Ainsi une vaccination préalable contre les bactéries encapsulées avant le début du traitement est recommandée au moins deux semaines avant l'administration, conformément aux résumés des caractéristiques du produit et aux recommandations vaccinales en vigueur.

Schématiquement, 3 sous-types ont été développés et/ou sont en développement :

- Les anti-C5 sont des agents inhibiteurs du complément en aval tels que l'éculizumab (qui a l'AMM pour l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et le SHU atypique) qui empêche l'activation du C5 et prévient l'activation de la cascade terminale du complément et ont, a priori, un impact limité sur l'hémolyse extra-vasculaire. Dans la maladie chronique des agglutinines froides de l'adulte, une première étude de phase 2 a montré une réduction de l'hémolyse et des besoins transfusionnels (Röth *et al*, 2018). Les effets sont jugés modérés (ce qui pouvait être attendu) puisque l'inhibition de C5 ne bloquera pas l'hémolyse extravasculaire médiée par C3b, qui est prédominante dans la maladie chronique des agglutinines froides. Il n'y avait pas non plus d'effet constaté sur les troubles circulatoires périphériques. En cas d'hémolyse intra-vasculaire marquée comme c'est le cas dans l'AHAI à Ac biphasique de Donath-Landsteiner, son utilisation ponctuelle en situation d'urgence hémolytique a été rapportée chez l'enfant (Lau-Braunhut *et al*, 2019), illustrant dans la pratique clinique l'intérêt théorique que ce traitement peut avoir dans des situations d'AHAI avec poussée d'hémolyse intravasculaire mettant en jeu le pronostic vital. Cette utilisation exceptionnelle, hors AMM, doit impérativement faire l'objet d'un avis spécialisé du centre de référence CEREVANCE.

- Les anti-C1 : de développement plus récent que les anti-C5 visent le complexe C1 responsable en amont de l'activation de la voie classique du complément après liaison Ag-Ac, entraînant par la suite les dépôts de C3 à la surface du GR. L'efficacité du sutimlimab (inhibiteur du C1s) a été montrée dans une première étude sur 24 patients adultes atteints de maladie chronique des agglutinines froides de l'adulte, puis dans une étude randomisée contre placebo (Röth *et al*, 2021, 2022). Il a été approuvé dans le traitement de la maladie chronique des agglutinines froides par la FDA et l'EMA. En dehors de la maladie chronique des agglutinines froides de l'adulte, il n'y a pas eu d'utilisation publiée des anti-C1 dans les AHAI, mais un essai est en cours dans les AHAI à Ac chauds (ANX005, <https://clinicaltrials.gov/NCT04691570>)

- Les anti-C3 sont les plus récents en développement et inhibent à la fois les voies classique et alterne du complément (Bortolotti *et al*, 2023). Des résultats préliminaires ont montré une activité dans la maladie chronique des agglutinines froides et l'AHAI à Ac chauds avec EDA positif IgG+C3 (Gertz *et al*. Hemasphere 2019, abstract congrès EHA) ; un essai clinique en cours dans ces indications avec le Pegcetacoplan/APL-2 (<https://clinicaltrials.gov/NCT03226678>)

Les échanges plasmatiques:

Les échanges plasmatiques (avec utilisation d'albumine au lieu de plasma, pour éviter une supplémentation en complément) ont été efficaces dans des cas isolés d'AHAI à Ac chauds et froids, mais l'effet est suspensif, de courte durée et il n'existe aucune étude systématique rapportant son bénéfice (Berentsen & Barcellini, 2021). À noter que l'immunoabsorption, une autre technique déplétive des auto- Ac circulants, pourrait également être discutée dans cette indication, avec là aussi un effet attendu suspensif et de courte durée. Ainsi, ces approches peuvent être envisagées dans des situations d'AHAI gravissimes, en attendant l'efficacité d'autres traitements (rituximab ou autres).

3.3.2.6 Schéma résumé du traitement spécifique d'une AHAI à Ac chauds de l'enfant

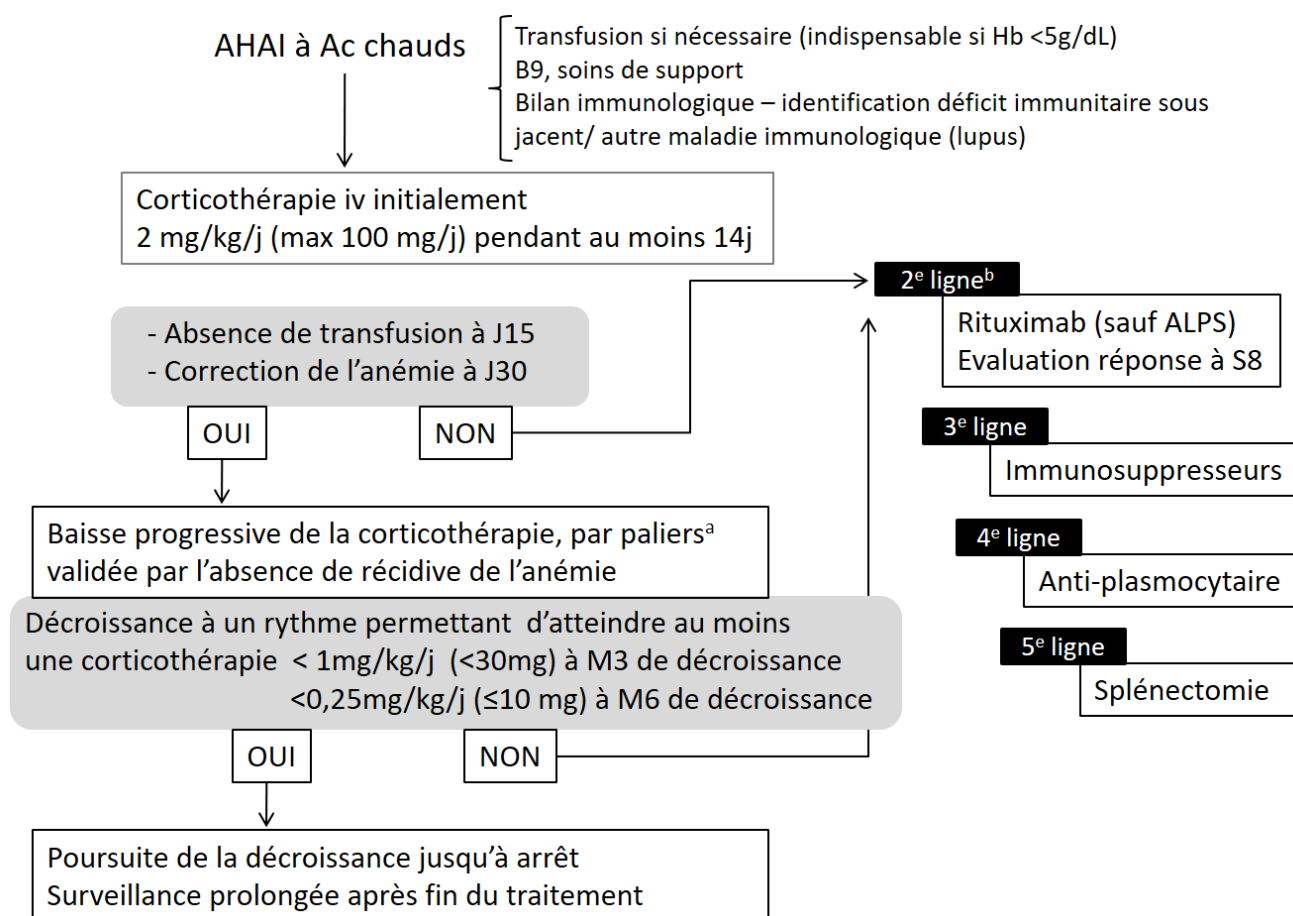


Figure 1 : Traitement d'une AHAI à Ac « chauds » de l'enfant et l'adolescent (hors contexte de déficit immunitaire héréditaire, de lupus, ou en post-greffe^c)

^a Palier de décroissance validé avant tout par l'absence de récurrence de l'anémie, plutôt que par le taux de réticulocytes. La bilirubinémie peut, en l'absence de maladie de Gilbert, éventuellement aider à trancher entre régénération et hémolyse.

^b En l'absence d'ALPS, le rituximab est le traitement de 2^e ligne de choix. Avant l'âge d'un an, la prescription de rituximab versus un autre traitement immunosuppresseur doit être systématiquement discutée.

Le traitement de 2^e ligne est indiqué dans les situations suivantes : i) Corticothérapie insuffisamment efficace : nécessité d'un support transfusionnel après 2 semaines, ou si une anémie persistante < 10 g/dL (< 9 g/dL chez le nourrisson avant 6 mois) est toujours présente à J30. ii) Rechute lors de la décroissance de la corticothérapie. iii) Difficulté à réduire la corticothérapie au rythme souhaité. Dans cette situation, un recours à un traitement de 2^e ligne est à envisager, et il s'impose dès lors qu'est atteint un critère de cortico dépendance (Tableau 6) : nécessité de maintenir une corticothérapie ≥ 1 mg/kg/j (ou > 30 mg/j) au-delà de 3 mois après le début de la décroissance, ou $\geq 0,25$ mg/kg/j (ou > 10 mg/j) au-delà de 6 mois. iv) Rechute après arrêt de la corticothérapie, en particulier si elle survient dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. v) Possible avant J15 de corticoïdes si anémie sévère persistante malgré les transfusions avec mise en jeu du pronostic vital ou pathologie associée laissant présager une intolérance à la corticothérapie au long cours.

^c En cas d'AHAI post-greffe, ou associée à un déficit immunitaire héréditaire ou un lupus, la prise en charge doit être discutée collégialement.

3.3.3 Traitements spécifiques des AHAI à Ac froids et l'AHAI à Ac biphasique de Donath-Landsteiner

Dans le contexte pédiatrique, la prise en charge des AHAI à Ac froids n'a pas fait l'objet d'essais cliniques dédiés. Les publications et recommandations internationales dans ce contexte sont surtout axées sur la prise en charge de la maladie des agglutinines froides de l'adulte avec de courts paragraphes sur le syndrome secondaire des agglutinines froides (génération transitoire d'Ac froids de type IgM polyclonale en contexte infectieux) et l'AHAI à Ac biphasique de Donath-Landsteiner (Ladogana *et al*, 2017; Jäger *et al*, 2020; Voulgaridou & Kalfa, 2021; Berentsen & Barcellini, 2021; Kuter, 2022; Despotovic & Kim, 2022)

- Concernant l'AHAI à Ac biphasique de Donath-Landsteiner, Jacobs *et al.* ont fait une revue exhaustive de la littérature (rapportant n=230 patients d'âge pédiatrique et adulte ; âge médian au diagnostic 5 ans) permettant d'avoir un focus spécifique sur cette présentation rare d'AHAI marquée par des symptômes d'hémolyse intra-vasculaire au premier plan (Jacobs *et al*, 2023). L'hémoglobine médiane au diagnostic était à 6.5 g/dL et 72.6% des patients ont bénéficié d'une transfusion. La majorité des patients avaient reçu au moins une dose de corticoïdes mais n=72 patients n'avaient pas reçu de traitement spécifique. Il n'a pas été rapporté de différence de durée de séjour hospitalier en cas d'administration ou non de corticoïdes (moyenne, 15 jours) mais ceux ayant reçus des corticoïdes avaient un taux inférieur d'hémoglobine au diagnostic (6.0 vs. 7.7 g/dL). Pour 23 patients (~10%), il est rapporté une évolution chronique ou une récurrence, avec les co-morbidités sous-jacentes suivantes : syphilis (n=6), néoplasie hématologique (n=3), la représentativité des cas pédiatriques dans ce contexte n'apparaissant pas. Concernant les cas pédiatriques, un seul décès est rapporté chez une fille de 3 ans sans comorbidités rapportées.

- Egalement, un travail récent basé sur la cohorte pédiatrique OBS'CEREVANCE a étudié 142 enfants (âge médian au diagnostic 3,2 ans) avec AHAI présentant un Coombs de type complément isolé (Blachez *et al. Blood Advances, in press*). Un facteur infectieux récent ou concomitant a été rapporté pour 63.4% des patients au diagnostic, et le taux médian d'hémoglobine au diagnostic était de 6,4 g/dL. 90,4% des patients ont bénéficié d'une transfusion. Une corticothérapie initiale a été prescrite au diagnostic pour 82,4% des patients, sans différence significative entre le groupe de patients traités et non traités en dehors d'un taux d'hémoglobine plus bas pour les patients traités (hémoglobine 6,3 g/dL versus 7,5 g/dL, P= 0,01), et le traitement n'a pas montré d'incidence sur le statut aux dernières nouvelles des patients. Aucun décès n'a été rapporté et l'évolution était favorable pour la grande majorité des patients. A noter tout de même que 5.6% (n=8) des patients ont présenté une récurrence, et le diagnostic de DIH a été porté pour 5 patients (ALPS, n = 4 ; déficit en ADA, n = 1).

- Sur l'ensemble de ces données, on peut considérer que le syndrome secondaire des agglutinines froides post-infectieux (génération transitoire d'Ac froids de type IgM polyclonale en contexte infectieux) et l'AHAI à Ac biphasique de Donath-Landsteiner constituent des situations hémolytiques aiguës transitoires dans la plupart des cas. Passée la phase aiguë, qui nécessite souvent une transfusion, le pronostic est globalement favorable.

L'indication d'une corticothérapie dans ce contexte, selon le schéma de l'AHAI à Ac chauds, ne repose sur aucune donnée. Sur le plan théorique, la corticothérapie n'est pas forcément dénuée d'intérêt sur les arguments suivants : i) les GR recouverts de C3b vont offrir la possibilité au système des phagocytes mononuclés riche en récepteurs C3b de les phagocyter (hémolyse extra-vasculaire, bien décrit dans la maladie des agglutinines froides de l'adulte où elle est prédominante (Gertz, 2022) ; ii) les corticoïdes ne sont pas strictement inefficaces dans la maladie des agglutinines froides de l'adulte bien que non recommandés car avec une efficacité partielle, observée qu'à forte dose et administrés sur une longue durée.

On peut aussi noter que dans les plus importantes séries rapportées ou revues, même si les corticoïdes n'ont pas de preuve d'efficacité dans ces indications, ils sont le plus souvent prescrits, en particulier en cas d'anémie sévère, et sans effet péjoratif sur l'évolution des patients.

Ainsi, l'instauration d'une corticothérapie en urgence dans ce contexte n'est pas délétère, le temps d'établir un diagnostic formel. Une fois le diagnostic de syndrome secondaire des agglutinines froides post-infectieux ou Ac biphasique de Donath-Landsteiner établi, aucune donnée ne confirmant l'efficacité de celle-ci, la corticothérapie peut être arrêtée rapidement au bout de quelques jours, en particulier si évolution favorable. Si elle est donnée plus longtemps, un schéma non toxique et de durée limitée doit être choisi : pas plus de 7 jours à dose maximale, et pas plus de 3 semaines de traitement si un schéma de décroissance progressive est préféré à un arrêt plus rapide.

La gestion de la phase aiguë repose essentiellement sur les mesures générales (cf section 3.1), le traitement symptomatique et la protection vis à vis du froid, compte tenu de l'activité de ces Ac surtout aux températures <37 °C (+++ protection des extrémités du corps en période hivernale). Ainsi, le maintien au chaud du patient, la mise de gants et de grosses chaussettes, et le réchauffement des apports oraux et des solutés perfusés (en particulier CGR si nécessaire) sont recommandés.

Comme un facteur infectieux est souvent déclenchant, celui-ci sera recherché et traité si accessible à un traitement spécifique. C'est notamment le cas de *Mycoplasma pneumoniae*, pour lequel un traitement par macrolides est habituellement prescrit, bien que son utilité sur la durée d'évolution de l'AHAI ne soit pas prouvée.

Enfin, compte tenu de l'implication du complément dans l'expression de ces AHAI, les inhibiteurs du complément représentent un intérêt théorique pour passer le cap de la phase aiguë comme discuté dans la section 3.3.2.5 « Autres traitements pouvant être utiles mais non évalués en pédiatrie ». En cas d'hémolyse intra-vasculaire marquée comme c'est le cas dans l'AHAI à Ac biphasique de Donath-Landsteiner, l'utilisation d'eculizumab a été rapportée chez un enfant (Lau-Braunhut *et al*, 2019). À ce stade, cette option thérapeutique doit être envisagée en dernier recours, uniquement en cas d'AHAI avec hémolyse intravasculaire sévère et une hémoglobine restant inférieure à 5 g/dL malgré transfusion, comme dans le cas clinique publié (situation a priori exceptionnelle).

L'utilisation d'un traitement de 2^e ligne dans ces contextes d'AHAI à Ac froids de l'enfant est exceptionnelle. Toutefois, l'étude récente de la cohorte OBS'CEREVANCE montre que des AHAI à EDA de type complément isolé peuvent, très rarement, être récidivantes et/ou associées à un DIH (ALPS en particulier, Blachez *et al. Blood Advances, in press*). Dans ces situations, une caractérisation biologique plus approfondie par tests immunohématologiques (test de Donath-Landsteiner, titrage et étude de l'amplitude thermique d'une agglutinine froide) est légitime, ainsi que les examens recommandés en cas d'AHAI à EDA négatif : réalisation d'un EDA élargi (auprès du laboratoire EFS), élution à partir des GR suivie d'une RAI avec l'éluat, afin de mieux caractériser les auto-Ac en cause. Des explorations immunologiques et des études des pathologies du GR doivent également être approfondies, notamment par panel(s) génétique(s) ou par une étude génétique plus large (exome ou génome). Le recours au rituximab ou à un autre immunosuppresseur sera alors discuté en fonction du contexte et/ou de la pathologie immunologique sous-jacente identifiée.

3.4 Situations particulières

AHAI post-greffe

Les AHAI survenant dans un contexte post-greffe (greffe de cellules souches hématopoïétiques, ou greffe d'organe solide) sont des formes rares mais potentiellement graves. Elles s'intègrent souvent dans un contexte de reconstitution immunitaire déséquilibrée, ou de dysimmunité induite par les

traitements immunosuppresseurs. Leur prise en charge doit impérativement être multidisciplinaire, en lien avec l'équipe ayant réalisé la greffe.

Adolescents et jeunes adultes (AJA)

La prise en charge des AHAI chez les adolescents et jeunes adultes (AJA) doit tenir compte de leurs spécificités, à l'interface entre la pédiatrie et la médecine adulte. En particulier dans ce groupe d'âge, une évaluation du risque thrombotique doit être réalisée, et la prévention doit être discutée au cas par cas. En effet, chez l'adulte, le risque accru de complications thromboemboliques au cours des AHAI est bien documenté (Maquet *et al*, 2021), et une prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse par héparine de bas poids moléculaire à dose préventive est systématiquement initiée chez les patients hospitalisés, y compris chez les sujets jeunes et autonomes (PNDS AHAI de l'adulte 2024).

3.5 Informations associées au traitement de l'AHAI

Les informations concernant la prise en charge avec le protocole de soin et les éléments de suivi doivent être transmises à tout autre médecin prenant en charge le patient ou susceptible d'intervenir dans le suivi. Ainsi, à la sortie du patient, un compte rendu détaillé doit être remis aux patients et envoyé aux médecins correspondants, mentionnant la prise en charge initiale, le traitement de sortie, le suivi prévu et les échéances à venir.

Les coordonnées du médecin spécialiste doivent être communiquées ainsi que les coordonnées à joindre en cas d'urgence.

A la sortie, les ordonnances de traitement sont remises aux patients, ainsi que les ordonnances de bilans sanguins à effectuer selon un rythme adapté au stade de la prise en charge du patient. Une ordonnance de bilan sanguin (comportant au minimum une NFS réticulocytes et RAI) à réaliser en cas de signe d'anémie se majorant est remise au patient, tout en précisant que en cas de symptômes sévères, une prise en charge en urgence hospitalière est nécessaire avec un bilan qui sera alors réalisé à l'admission du patient.

Enfin, une carte d'urgence, rédigée par le médecin spécialiste et remise au patient, indique la conduite à tenir en cas d'urgence, la présence éventuelle d'une splénectomie, ainsi que les coordonnées du service hospitalier à contacter.

Le médecin traitant ou le médecin spécialiste peuvent indiquer au patient qu'un livret d'information sur l'AHAI rédigé par le centre de référence de l'enfant et de l'adulte est téléchargeable sur le site :

https://marih.fr/wp-content/uploads/2019/12/livret_ahai_oui_hd.pdf

4- Éducation thérapeutique et mesures de surveillance

Il est essentiel que les patients et leur famille aient connaissance des signes cliniques d'anémie (pâleur inhabituelle, fatigue, dyspnée, pression/douleur thoracique, palpitations, vertiges, malaises), d'hémolyse (ictère, coloration foncée des urines), d'infection (fièvre) devant motiver une consultation et/ou la réalisation d'un bilan sanguin.

Une information sur les éventuels effets secondaires des traitements dont la survenue doit inciter à consulter rapidement est également importante.

Si des séances d'éducation thérapeutique du patient (ETP) sont proposées au sein de l'établissement de référence, il convient d'encourager les patients et leurs parents à y prendre part

(<https://o-cyto.org/education-therapeutique-du-patient-de-nouveaux-programmes-a-venir/>)

Précautions à prendre en cas de traitement par corticoïdes au long cours :

- L'alimentation thérapeutique recommandée est une alimentation normosodée à 6-8g/j et sans excès d'apports sucrés (limiter le grignotage entre les repas et les boissons sucrées, limiter à un produit sucré par repas). Il est conseillé un produit laitier à chaque repas (soit 4 par jour).

- L'apport systématique en vitamine D conformément aux recommandations pour l'âge se justifie : entre 0 et 2 ans 400 à 2000 UI par jour de vitamine D ; Entre 2 et 18 ans : en l'absence de facteur de risque, entre 400 et 800 UI par jour de vitamine D2 ou D3 ; en présence de facteurs de risque (obésité, peau noire, absence d'exposition solaire, régime végétarien), entre 800 et 1600 UI par jour de vitamine D. Si observance douteuse : supplémentation par 50 000 UI toutes les 6 semaines ou 80 000 à 100 000 UI tous les trimestres.

Les apports calciques quotidiens seront évalués à l'occasion d'une consultation de diététique qui évaluera les apports lactés ou les encouragera, et si les apports restent insuffisants, une supplémentation orale pourra être indiquée.

- En cas de diabète et/ou d'hypertension artérielle préexistante ou toute autre pathologie pouvant être décompensée par la corticothérapie, un suivi spécifique est indiqué et il sera discuté une adaptation thérapeutique.

- Chez l'enfant, la surveillance de la courbe de croissance staturale est particulièrement importante.

- La décroissance progressive des corticoïdes facilite la reprise de la fonction sécrétoire surrénalienne.

Mais il est essentiel d'informer la famille sur le risque d'insuffisance surrénalienne relative ou avérée en fin ou à l'arrêt de la corticothérapie, et de les sensibiliser aux signes évocateurs : anorexie, nausées, vomissements, malaise, asthénie, douleurs abdominales, myalgies ou arthralgies.

Compte tenu des durées souvent prolongées de corticothérapie dans les AHAI à Ac chauds, la question d'un relais substitutif a été discutée. L'attitude la plus consensuelle, en l'absence de données pédiatriques spécifiques, est d'instaurer une substitution par hydrocortisone à 8–10 mg/m²/j (en 2 prises), vers la toute fin de la décroissance de la corticothérapie.

Il n'existe pas de consensus formel sur les modalités d'initiation de cette substitution. Deux modalités sont proposées :

i) Une courte période de chevauchement avec la prednisone à partir du dernier palier (3 mg/m²/j [=5mg chez le grand adolescent] ou 0,1 mg/kg/j), avec un chevauchement de 15 jours donc (durée du dernier palier), suivie d'un dosage du cortisol après au moins 1 mois d'hydrocortisone pour évaluer la reprise de la fonction corticosurrénalienne. En pratique, beaucoup de pédiatres hématologues choisissent cette option.

ii) D'autres proposent l'initiation de la substitution uniquement si le dosage du cortisol plasmatique à 8h, réalisé avant l'arrêt prévu de la prednisone (à l'issue du dernier palier), révèle une insuffisance surrénalienne (cf. schéma ci-dessous).

Quel que soit le schéma choisi, c'est le dosage du cortisol plasmatique (entre 8h et 9h, à jeun, ≥24h après la dernière prise d'hydrocortisone ou de prednisone) qui guidera ensuite la suite de la prise en charge, selon l'arbre décisionnel suivant (adapté de Beuschlein *et al*, 2024) : i) cortisol < 144 nmol/L : poursuite de l'hydrocortisone substitutive ; ii) cortisol entre 144–317 nmol/L : arrêt de l'hydrocortisone possible mais maintien d'une prescription en cas de stress aigu ; iii) cortisol > 317 nmol/L : arrêt de l'hydrocortisone (reprise fonctionnelle considérée satisfaisante de l'axe corticotrope).

Dans tous les cas, il est important de garder en tête qu'en dessous de 6 mg/m²/j (environ 0,2 mg/kg/j) de prednisone, ou après son arrêt récent, une prescription d'hydrocortisone à administrer en cas de stress aigu (infection, chirurgie, traumatisme) est recommandée à la dose de 20–30 mg/m²/j en trois prises, même chez un patient déjà substitué en hydrocortisone. En cas de signes d'insuffisance surrénalienne confirmée ou douteuse, un avis endocrinologique est recommandé.

- Les patients doivent connaître leurs facteurs de risque infectieux, et savoir comment réagir devant les premiers symptômes. Les patients sous corticothérapie au long cours et/ou immunosuppresseurs doivent éviter d'entrer en contact avec des enfants/sujets atteints de varicelle, de zona ou de rougeole s'ils ne sont pas déjà immunisés vis-à-vis de ces virus. En cas de contagion, ils doivent prendre contact

avec le médecin spécialiste référent, qui jugera du risque infectieux et de l'attitude à proposer (immunoglobulines spécifiques, traitement antiviral).

Chez les patients originaires ou ayant séjourné en zone d'endémie de *Strongyloides stercoralis*, un dépistage pré-thérapeutique de l'anguillulose et/ou un traitement empirique par ivermectine est recommandé si une corticothérapie prolongée est indiquée.

Lorsque la corticothérapie est associée au rituximab ou à un traitement immunosuppresseur, une prophylaxie de la pneumocystose est systématiquement envisagée (pendant au moins 6 à 12 mois après le rituximab). Également, une prophylaxie des infections pneumococciques par exemple par pénicillines V sera à considérer, en particulier chez le jeune enfant surtout s'il n'a pas bénéficié d'un schéma vaccinal complet du vaccin pneumococcique conjugué, ou si suspicion de DIH sous-jacent.

Vaccinations :

L'utilisation de vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients atteints d'AHAI traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et/ou selon la présence d'un DIH.

Chez l'enfant, le programme vaccinal obligatoire et recommandé doit autant que possible être maintenu, et discuté au cas par cas avec le centre spécialisé. Le schéma vaccinal préconisé avant un traitement par rituximab et une splénectomie ainsi que les autres mesures préventives associées à une splénectomie sont précisées en **Annexe 2** (« Schéma vaccinal avant traitement par rituximab ou une splénectomie, et prophylaxie anti-infectieuse post-splénectomie »).

5- Suivi d'une anémie hémolytique auto-immune

Rythme et contenu des consultations :

Passée la prise en charge hospitalière initiale, le suivi sera très rapproché, avec des évaluations une à deux fois par semaine, puis il sera progressivement espacé. En phase d'activité de l'AHAI, l'enfant/adolescent sera évalué 3 à 4 fois par an au minimum par le médecin spécialiste référent et en étroite collaboration avec le médecin/pédiatre traitant, puis 1 à 2 fois par an en phase de rémission. La surveillance d'une AHAI doit être poursuivie sur le long terme en cas d'AHAI à Ac chauds et pour les rares formes d'AHAI à Ac froids avec manifestations immunopathologiques ou récidivantes. En effet, une autre maladie auto-immune ou des manifestations d'un DIH, parfois diagnostiqué plusieurs années après le diagnostic d'AHAI, peuvent survenir aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Le transfert du suivi de l'équipe pédiatrique vers l'équipe médicale « d'adultes » doit être anticipé dès l'adolescence : support d'information discuté avec le patient, visant à vérifier ses connaissances de la maladie et du traitement sur plusieurs visites ; transmissions selon les habitudes des équipes ; période de transition avec consultations conjointes ou alternées.

A chaque consultation sont évalués :

- i) l'activité de l'AHAI, des maladies associées éventuelles connues, l'observance et l'efficacité et la tolérance des traitements, le risque infectieux et événements infectieux intercurrents.
- ii) Dépistage ± suivi de manifestations immunopathologiques cliniques.
- iii) Suivi du développement staturopondéral et pubertaire, évaluation de la qualité de vie, du parcours scolaire et activités sportives au regard des objectifs et projets de vie que l'enfant et l'adolescent se fixent.

A la fin de la consultation, le rythme des bilans biologiques à effectuer (uniquement en cas de symptômes ou contrôle régulier, par exemple lors de la phase de décroissance des corticoïdes), leurs modalités de réalisation et de transmission seront définies, et le prochain rendez-vous de suivi sera fixé. Enfin, la conduite à tenir en cas d'évènement intercurrent sera réexpliquée.

En cas de complication ou de nouveau fait clinique, une nouvelle enquête « étiologique » peut s'avérer nécessaire, orientée sur les symptômes et doit à chaque fois faire envisager la possibilité d'une pathologie auto-immune associée, et/ou de reconsidérer le diagnostic de DIH à la lumière de ce nouveau symptôme/paramètre clinique.

Surveillance biologique :

Passée la phase aiguë initiale en hospitalisation, un hémogramme avec compte des réticulocytes à intervalles de temps réguliers : bihebdomadaire à hebdomadaire au début du traitement, puis à espacer progressivement à l'obtention d'une réponse au traitement. En particulier après chaque palier de diminution de la corticothérapie et avant chaque nouvelle décroissance, ce contrôle est à réaliser afin de ne pas méconnaître une rechute témoignant d'une cortico-dépendance. L'hémogramme constitue l'élément primordial pour évaluer l'activité de l'AHAI. Il doit être complété par le dosage de la bilirubine non conjuguée, qui peut représenter une aide supplémentaire à l'évaluation de l'activité de la maladie. A noter qu'en cas de persistance d'un taux élevé de bilirubine libre sur le long cours, une maladie de Gilbert doit être envisagée lorsque l'hémogramme et les autres paramètres d'hémolyse sont strictement normaux.

L'EDA reste le plus souvent positif même après l'obtention d'une rémission complète, et sa négativation n'est pas un objectif thérapeutique en soi. La valeur prédictive positive vis-à-vis d'un risque de rechute si l'EDA reste positif, et à l'inverse, la valeur prédictive négative vis-à-vis d'un risque de rechute lorsque l'EDA se négative ne sont pas établies dans la littérature. Son contrôle n'est donc justifié qu'en cas de nouvelle poussée d'hémolyse distincte d'une poussée antérieure, et éventuellement dans le cadre du suivi au long cours d'un patient avec AHAI à Ac chauds (maximum 1x/an) afin d'obtenir des données clinico-biologiques prospectives qui pourront être analysées secondairement dans le cadre de la cohorte OBS'CEREVANCE (à noter que l'EDA peut être faussement positif en cas de perfusion récente d'igIV, cf **Tableau 3**).

En cas de traitement par corticoïdes, en plus du contrôle de la tension artérielle, un suivi régulier de la kaliémie et de la glycémie est indiqué lors des prélèvements réalisés pour le contrôle de l'hémogramme.

Concernant les immunosuppresseurs, outre la surveillance biologique spécifique propre à chacun précisée dans leur RCP, il est licite de réaliser un contrôle du dosage pondéral des immunoglobulines afin de dépister l'apparition d'une hypogammaglobulinémie secondaire.

Comme déjà précisé, en cas d'AHAI à Ac chauds, ainsi que pour les rares formes d'AHAI à Ac froids avec manifestations immunopathologiques ou récidivantes, un bilan immunologique annuel peut être proposé en raison du risque d'apparition retardée d'une autre maladie auto-immune. Ce bilan comporte (et peut être complété en fonction des données clinico-anamnestiques) : protéinurie/créatinine urinaire sur une miction, urée, créatininémie, ASAT, ALAT, GGT, bilirubinémie libre et conjuguée, ferritinémie, glycémie, albuminémie, CRP. Selon la situation clinique (ou systématique pour certains), il peut être complété par un dosage des AAN, de la TSH, des Ac anti-thyroperoxydase, ainsi que des IgG, IgA et IgM. Comme au moment du bilan diagnostique, en cas d'éléments cliniques évocateurs de lupus, d'AAN positifs ($\geq 1/160$) ou de protéinurie, le bilan sera complété : Ac anti-antigènes nucléaires solubles (ENA), Ac anti-ADN natif, Ac antiphospholipides (ACC, anti-B2GP1, anticardiolipines) et dosage du C3, C4, \pm autres auto-Ac ou examens d'imagerie, en fonction des anomalies cliniques ou biologiques constatées (EFR, DLCO, échographie cardiaque, etc.).

Transition vers un service d'adultes

La transition est un processus devant aboutir au passage du jeune patient d'un service de soins pédiatriques vers un service pour adultes. Le transfert désigne le moment exact où la responsabilité médicale des soins est transférée du pédiatre au médecin d'adulte.

Les données du CEREVANCE soulignent la nécessité d'une transition réussie compte tenu du délai parfois important entre le diagnostic de cytopénie auto-immune et une évolution vers une maladie plus sévère. C'est particulièrement le cas pour les patients atteints de cytopénie auto-immune associée à des AAN positifs (risque d'évolution vers un lupus), et des formes secondaires à un DIH, contextes dans lesquels une perte de suivi peut avoir des conséquences sévères (Pincez *et al*, 2022b; Granel *et al*, 2024).

Le processus de transition doit suivre une procédure établie, anticipée et coordonnée, afin de minimiser le risque de perte de suivi. Il doit être volontaire, progressif et coordonné avec des médecins d'adultes formés ou habitués à la prise en charge de jeunes adultes, afin de préparer l'acquisition de l'autonomie nécessaire à la gestion de leur vie et de leur état de santé. De la qualité de ce processus de transition dépendra son efficacité et sa capacité à embarquer toute la confiance du patient acquise chez les pédiatres vers le monde des adultes. Selon les organisations locales, on pourra proposer des consultations communes et des consultations alternées, et impliquer des acteurs locaux et des structures dont l'activité est dédiée à la transition et l'autonomisation des adolescents. Au mieux ce processus doit faire l'objet d'une évaluation.

Le transfert se déroule habituellement vers 16-20 ans sans qu'il y ait de critère d'âge strict : on prendra en compte la pathologie, le statut pubertaire, la maturité globale de l'adolescent et aussi le cheminement parental. Chaque fois que possible, le transfert se fera à une phase de stabilité de la maladie. Lien utile : <https://transitionmaladiesrares.com/>

6- Annexes

Annexe 1 : Les AHAI médicamenteuses

Les AHAI médicamenteuses sont une cause rare d'AHAI et doivent être systématiquement envisagées en présence d'une anémie hémolytique d'allure « immunologique » d'installation récente, et tout médicament récemment introduit doit par conséquent être considéré comme potentiellement en cause et son arrêt doit être envisagé. L'EDA est classiquement positif en IgG ± C3d+, ou C3d+ isolé, mais sa négativité n'exclut pas le diagnostic.

Les deux mécanismes immunologiques potentiellement en cause sont :

i) le mécanisme immuno-allergique (le plus fréquent) où les Ac produits sont dépendants de la présence du médicament pour générer l'hémolyse. Les médicaments impliqués sont (liste non exhaustive) : pénicillines (+++ pipéracilline), céphalosporines (+++ ceftriaxone), tétracyclines, fluoroquinolones, la rifampicine, hydrocortisone, oxaliplatine, metformine, quinine, quinidine, amphotéricine B, thiopental, probénécide, diclofénac, etc...

Les Ac se fixent directement sur le médicament, ou l'épitope peut être mixte (composé à la fois d'éléments du GR et du médicament lié de manière non covalente au GR). La liaison de l'Ac peut être très forte (dans ce cas l'EDA est IgG+ et C3d-, ce qui est rapporté avec les pénicillines), ou plus faible (dans ce cas l'EDA est IgG- et C3d+, ce qui est rapporté avec la ceftriaxone).

ii) un mécanisme lié à des Ac indépendants du médicament : le médicament induit la production d'auto-Ac anti-GR qui peuvent persister à distance de l'arrêt du médicament. Les médicaments impliqués sont (liste non exhaustive) : céphalosporines, α -métyldopa, L-dopa, cladribine, fludarabine, interféron alpha, inhibiteurs de checkpoint, etc. (Jäger *et al*, 2020).

Devant une suspicion d'AHAI médicamenteuse, un EDA et une RAI doivent être réalisés. L'EDA est généralement positif, et en cas d'AHAI médicamenteuses avec Ac indépendants du médicament, la RAI est également positive. Pour les AHAI médicamenteuses de mécanisme immuno-allergique, la RAI n'est positive que si elle est réalisée précocement en présence du médicament.

Pour confirmer une AHAI médicamenteuse de mécanisme immuno-allergique en cas d'EDA IgG+, une procédure d'éluat peut être réalisée. Le résultat de la RAI réalisée avec cet éluat permet de trancher :

- Dans les AHAI à Ac chauds et les AHAI médicamenteuse avec Ac indépendants du médicament, l'éluat (qui contient l'auto-Ac IgG anti-GR) testé en RAI sera positif.

- Dans les AHAI médicamenteuses de mécanisme immuno-allergique, l'éluat (qui contient l'Ac responsable de l'hémolyse, mais plus de traces du médicament) sera négatif en RAI (Johnson & Puca, 2022). Ensuite, l'imputabilité du médicament peut être établie par la « recherche d'Ac anti-médicament ». En 2025, cette analyse est centralisée au niveau national au laboratoire de biologie médicale de référence de l'EFS de l'hôpital St Antoine, Paris. Pour cela, un prélèvement sanguin du patient (sur tube EDTA et tube sec) devra être envoyé après l'arrêt du médicament (soit après 5 à 7 demi-vies). Si possible, le médicament sous forme injectable devra également être fourni.

En pratique, le diagnostic d'AHAI médicamenteuse est donc un diagnostic présomptif, dans le cadre d'une AHAI survenant durant la prise d'un traitement potentiellement incriminé. Le mécanisme immuno-allergique est néanmoins fortement suspecté en cas d'hémolyse précoce et brutale, mal tolérée (fièvre, frissons, douleurs lombaires, choc, voire insuffisance rénale en lien avec une hémolyse intra-vasculaire), de régression rapide à l'arrêt du médicament, mais la présentation peut être plus progressive. À ce jour, plus de 150 médicaments ont été mis en cause dans la survenue d'une AHAI médicamenteuse. La classe thérapeutique la plus souvent incriminée est celle des antibiotiques, avec un mécanisme généralement immuno-allergique. En cas de doute sur l'imputabilité d'un nouveau

médicament récemment introduit dans la survenue d'une anémie hémolytique, le clinicien doit le déclarer au centre régional de pharmacovigilance. En présence d'une hémolyse aiguë faisant suite à l'introduction récente d'un médicament et surtout si l'EDA est négatif, le diagnostic différentiel d'AHAI médicamenteuse est le déficit en G6PD lorsque le médicament en question a un pouvoir oxydant.

Annexe 2. Schéma vaccinal avant traitement par rituximab ou une splénectomie, et prophylaxie anti-infectieuse post-splénectomie

1) SPLENECTOMIE

Du fait de la perte des macrophages spécialisés dans l'opsonisation et la phagocytose des germes encapsulés qui ne sont présents que dans la rate, les patients splénectomisés sont à risque d'infections graves à germes encapsulés (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et *H. influenzae* de type b (HiB)) mais aussi à *S. aureus* et à *E. coli*. *S. pneumoniae* est responsable de 50 à 90 % des infections. Le risque de sepsis grave est dit maximal juste après et dans les 3 premières années suivant l'intervention chirurgicale mais des infections sévères à distance sont possibles même longtemps après la splénectomie et ce risque doit être rappelé au patient à chaque consultation. Ainsi une prophylaxie anti-infectieuse visant le pneumocoque et des vaccinations contre les germes encapsulés sont recommandées chez ces patients.

Vaccinations recommandées :

- ✓ Vaccination anti-pneumococcique au moins 2 semaines avant la splénectomie. Deux schémas sont actuellement possibles :
 - 1 injection de vaccin conjugué Prevenar 20® qui a l'AMM chez l'enfant mais qui n'est pas encore remboursé pour cette tranche d'âge. Il peut toutefois se faire à l'hôpital et a comme avantage qu'il n'est alors pas nécessaire de faire le Pneumovax®. Une injection est recommandée au moins 15 jours avant la splénectomie.
 - La 2^e possibilité est de réaliser 1 injection du vaccin conjugué Vaxneuvance® suivie d'une injection du vaccin polysaccharidique Pneumovax® 8 semaines après. Si le délai avant splénectomie ne permet pas d'attendre 8 semaines, le Vaxneuvance® doit être réalisé et le Pneumovax® sera réalisé 2 mois plus tard en post-splénectomie. Si le patient a déjà été vacciné avec le Prevenar 13® ou le Vaxneuvance®, il convient de répéter cette vaccination si la dernière dose date de plus de 12 mois. Un rappel de Pneumovax® devra être réalisé 3 ans plus tard si l'enfant est âgé de < 10 ans au moment de la splénectomie, sinon 5 ans plus tard. Il n'y a pas d'indication à réaliser d'autres rappels ensuite.
- ✓ Vaccination anti-méningococcique A, C, W135 et Y (Menveo® ou Nimenrix®) : une injection, et une vaccination anti-méningocoque B (Bexsero®) : 2 injections à 1 mois d'intervalle, au moins 2 semaines avant la splénectomie. Si le patient a déjà été vacciné contre les différents méningocoques, il convient de répéter cette vaccination si la dernière dose date de plus de 12 mois.

Un rappel de la vaccination anti-méningococcique A, C, W135 et Y est recommandée ensuite tous les 5 ans. Il n'existe pas pour le moment de données concernant la nécessité et le rythme de rappels de vaccination anti-méningocoque B.

- ✓ Vaccination anti-HiB (ActHib®) au moins 2 semaines avant la splénectomie. Si le patient a déjà été vacciné contre l'HiB, il convient de répéter cette vaccination si la dernière dose date de plus de 12 mois.
- ✓ Vaccination annuelle contre la grippe et le Covid-19.

Si aucune injection n'a pu être réalisée dans les 15 jours avant l'intervention (splénectomie en urgence), les vaccins seront réalisés 15 jours après l'intervention.

La remise au patient d'un document (carnet/ fiche du centre de référence) comportant les informations pratiques et utiles suivantes: splénectomie (date, motif), maladies associées, statut vaccinal, nécessité de revaccination périodique et antibioprophylaxie est vivement recommandée.

Une surveillance par un médecin référent est indiquée afin de réaliser et tenir à jour le programme vaccinal requis.

Antibioprophylaxie post-splénectomie :

Une antibioprophylaxie par pénicilline V, Oracilline® est systématiquement indiquée chez les enfants splénectomisés et doit être débutée en post-opératoire immédiat à la posologie suivante : 100 000 UI/kg/j en 2 prises chez l'enfant de moins de 10 kg ; 50 000 UI/kg/j en 2 prises chez l'enfant de 10 à 40 kg, 2 millions d'UI/j en 2 prises si > 40Kg.

Bien qu'il n'existe pas de consensus chez l'enfant, la prophylaxie par pénicilline orale (Oracilline®) doit être poursuivie au minimum 2-3 ans après la splénectomie ET au minimum jusqu'à l'âge de 5 ans pour les rares cas de splénectomie précoce. Elle peut être prolongée en cas d'infections ORL et/ou bronchiques récidivantes et de facteur de risque d'infection invasive à pneumocoque. En cas d'allergie avérée à la pénicilline, les macrolides (érythromycine) ou le sulfaméthoxazole/cotrimoxazole peuvent être une alternative. Les autres antibiotiques, céphalosporines notamment, doivent être réservés au traitement curatif éventuel.

Éducation du patient et prise en charge des épisodes infectieux :

L'éducation du patient et de ses proches est essentielle. Le patient ainsi que ses proches et son médecin traitant doivent être sensibilisés au risque infectieux et aux signes de gravité d'une infection. En effet, même en associant vaccin et antibioprophylaxie, la protection n'est pas totale.

En cas d'apparition de fièvre ou de symptômes pouvant évoquer une infection, l'enfant doit consulter en urgence et une antibiothérapie visant les germes encapsulés et notamment le pneumocoque doit être débutée le plus rapidement possible. Le choix de l'antibiotique et de sa voie d'administration sera fonction de la gravité du tableau clinique et du point d'appel infectieux. Le fait que le patient soit sous prophylaxie ou non doit également être pris en compte du fait du risque d'infection à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

En cas de voyage ou de situation à risque de difficultés d'accès rapide aux soins, le patient devra toujours avoir à sa disposition de l'amoxicilline (ou de la lévofloxacine en cas d'allergie aux pénicillines) qu'il pourra débuter immédiatement en cas de fièvre en attendant de pouvoir consulter un médecin.

En cas de voyage prévu dans une région d'endémie palustre ou en cas de morsure par une tique ou tout autre animal une prophylaxie spécifique doit être envisagée.

2) RITUXIMAB

Le rituximab entraîne une déplétion des lymphocytes B aboutissant à une hypogammaglobulinémie exposant les patients à une augmentation du risque infectieux et à une diminution de l'immunogénicité des vaccins. Parmi les infections qui ont été décrites chez les patients sous rituximab, les infections les plus fréquentes sont les infections virales et bactériennes ORL et respiratoires. Les infections graves sont des infections bactériennes (pneumonies, bactériémies) et fongiques.

La supplémentation en immunoglobulines polyvalentes, guidée par le monitoring des dosages d'IgG, et la vaccination peuvent permettre de diminuer ce risque infectieux.

Afin d'obtenir une meilleure réponse vaccinale, le timing de la vaccination doit essayer d'être optimal, au mieux 2 semaines avant le début du traitement.

Cependant, même si le rituximab diminue la réponse vaccinale humorale, les patients sont capables d'obtenir des réponses cellulaires non négligeables, et donc les vaccins peuvent être réalisés même si le traitement a déjà débuté. Toutefois, afin d'obtenir une immunogénicité optimale du vaccin, il est préférable que la vaccination soit espacée d'au moins 5 mois après la dernière dose de rituximab, et qu'elle soit réalisée au moins 2 à 4 semaines avant la dose suivante de rituximab.

Vaccinations recommandées :

- ✓ Vaccination anti-pneumococcique au mieux au moins 2 semaines avant le début du traitement par rituximab. Deux schémas sont actuellement possibles :
 - 1 injection de vaccin conjugué Prevenar 20[®] qui a l'AMM chez l'enfant mais qui n'est pas encore remboursé pour cette tranche d'âge. Il peut toutefois se faire à l'hôpital et a comme avantage qu'il n'est alors pas nécessaire de faire le Pneumovax[®]. Une injection est recommandée au moins 15 jours avant la splénectomie.
 - La 2^e possibilité est de réaliser 1 injection du vaccin conjugué Vaxneuvance[®] suivie d'une injection du vaccin polysaccharidique Pneumovax[®] 8 semaines après. Si le délai avant splénectomie ne permet pas d'attendre 8 semaines, le Vaxneuvance[®] doit être réalisé et le Pneumovax[®] sera réalisé 2 mois plus tard en post-splénectomie. Si le patient a déjà été vacciné avec le Prevenar 13[®] ou le Vaxneuvance[®], il convient de répéter cette vaccination si la dernière dose date de plus de 12 mois. Un rappel de Pneumovax[®] devra être réalisé 3 ans plus tard si l'enfant est âgé de < 10 ans au moment de la splénectomie, sinon 5 ans plus tard. Il n'y a pas d'indication à réaliser d'autres rappels ensuite.
- ✓ Vaccination anti-HiB (ActHib[®]) au moins 2 semaines avant le traitement par rituximab. Si le patient a déjà été vacciné contre l'HiB, il convient de répéter cette vaccination si la dernière dose date de plus de 12 mois.
- ✓ Vaccination contre la grippe et le Covid-19 chaque année pendant le traitement par rituximab.

Annexe 3. Références bibliographiques sélectionnées apparaissant dans le document

Aladjidi, N., Leverger, G., Leblanc, T., Picat, M.Q., Michel, G., Bertrand, Y., Bader-Meunier, B., Robert, A., Nelken, B., Gandemer, V., Savel, H., Stephan, J.L., Fouyssac, F., Jeanpetit, J., Thomas, C., Rohrllich, P., Baruchel, A., Fischer, A., Chêne, G., Perel, Y., et al (2011) New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*, **96**, 655–663.

Barcellini, W. & Fattizzo, B. (2015) Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Disease Markers*, **2015**, 635670.

Berentsen, S. & Barcellini, W. (2021) Autoimmune Hemolytic Anemias. *The New England Journal of Medicine*, **385**, 1407–1419.

Beuschlein, F., Else, T., Bancos, I., Hahner, S., Hamidi, O., van Hulsteijn, L., Husebye, E.S., Karavitaki, N., Prete, A., Vaidya, A., Yedinak, C. & Dekkers, O.M. (2024) European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology*, **190**, G25–G51.

Bianchi, C., Margot, H., Fernandes, H., Pasquet, M., Priqueler, L., Roy-Peaud, F., Bauduer, F., Bayart, S., Garnier, N., Fain, O., Van Gils, J., Joly, S.B., Rialland, F., Paillard, C., Deparis, M., Lambilliotte, A., Leblanc, T., Fahd, M., Leverger, G., Héritier, S., et al (2024) Autoimmune cytopenia and Kabuki syndrome in paediatrics: Insights in 11 patients. *British Journal of Haematology*, **204**, 1899–1907.

Birgens, H., Frederiksen, H., Hasselbalch, H.C., Rasmussen, I.H., Nielsen, O.J., Kjeldsen, L., Larsen, H., Mourits-Andersen, T., Plesner, T., Rønnov-Jessen, D., Vestergaard, H., Klausen, T.W. & Schöllkopf, C. (2013) A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*, **163**, 393–399.

Blachez M, Aladjidi N, Modot T, Fernandes H, Garnier N, Chastagner P, Bayart S, Armari-Alla C, Piguët C, Pasquet M, Paillard C, Pluchart C, Guitton C, Thomas C, Barlogis V, Pellier I, Stephan J-L, Benadiba J, Jeziorski E, Deparis M, Carausu L, Cheikh N, Li-Thiao-Te V, Lejeune J, Marie-Cardine A, Millot F, Abou Chahla W, Gay S, Alimi A, Petit A, Castelle M, Moshous D, Picard C, Rieux-Laucat F, Leblanc T, Ducassou S, Leverger G, Fahd M, Héritier S (2025) Childhood isolated C3d-positive AIHA: favorable prognosis but rare relapse or associated immunodeficiency. *Blood Advances* (in press)

Bortolotti, M., Barcellini, W. & Fattizzo, B. (2023) Molecular pharmacology in complement-mediated hemolytic disorders. *European Journal of Haematology*, **111**, 326–336.

Chadebech, P., Loustau, V., Janvier, D., Languille, L., Ripa, J., Tamagne, M., Bierling, P., Djoudi, R., Godeau, B., Michel, M., Pirenne, F. & Mahévas, M. (2018) Clinical severity in adult warm autoimmune hemolytic anemia and its relationship to antibody specificity. *Haematologica*, **103**, e35–e38.

Chakrabarti, K., Frame, D., Al Abbas, M. & McCune, W.J. (2021) The use of mycophenolate mofetil area under the curve. *Current Opinion in Rheumatology*, **33**, 221–232.

Conley, C.L., Lippman, S.M. & Ness, P. (1980) Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia. A medical emergency. *JAMA*, **244**, 1688–1690.

Crickx, E., Audia, S., Robbins, A., Boutboul, D., Comont, T., Cheminant, M., Oksenhendler, E., Godeau, B., Michel, M. & Mahevas, M. (2021) Daratumumab, an original approach for treating multi-refractory autoimmune cytopenia. *Haematologica*, **106**, 3198–3201.

Delaney, M., Apolseth, T.O., Bonet Bub, C., Cohn, C.S., Dunbar, N.M., Mauro Kutner, J., Murphy, M., Perelman, I., Selleng, K., Staves, J., Wendel, S., Ziman, A., & Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative (2020) Red-blood-cell alloimmunization and prophylactic antigen matching for transfusion in patients with warm autoantibodies. *Vox Sanguinis*, **115**, 515–524.

Délétion 22q11 Haute Autorité de Santé Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2589363/fr/deletion-22q11 [Accessed October 22, 2024].

Despotovic, J.M. & Kim, T.O. (2022) Cold AIHA and the best treatment strategies. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, **2022**, 90–95.

Ducassou, S., Leverger, G., Fernandes, H., Chambost, H., Bertrand, Y., Armari-Alla, C., Nelken, B., Monpoux, F., Guitton, C., Leblanc, T., Fisher, A., Lejars, O., Jeziorski, E., Fouissac, F., Lutz, P., Pasquet, M., Pellier, I., Pigué, C., Vic, P., Bayart, S., et al (2017) Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study. *British Journal of Haematology*, **177**, 751–758.

El Kenz, H., Efir, A., Le, P.Q., Thiry, C., Valsamis, J., Azerad, M.-A. & Corazza, F. (2014) Transfusion support of autoimmune hemolytic anemia: how could the blood group genotyping help? *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **163**, 36–42.

Fadlallah, J., Michel, M., Crickx, E., Limal, N., Costedoat, N., Malphettes, M., Fieschi, C., Galicier, L., Oksenhendler, E., Godeau, B., Audia, S. & Mahévas, M. (2019) Bortezomib and dexamethasone, an original approach for treating multi-refractory warm autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*, **187**, 124–128.

Fattizzo, B., Michel, M., Zaninoni, A., Giannotta, J., Guillet, S., Frederiksen, H., Vos, J.M.I., Mauro, F.R., Jilma, B., Patriarca, A., Zaja, F., Hill, A., Berentsen, S. & Barcellini, W. (2021) Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study. *Haematologica*, **106**, 622–625.

Fattizzo, B., Pedone, G.L., Brambilla, C., Pettine, L., Zaninoni, A., Passamonti, F. & Barcellini, W. (2024) Recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia with inadequate bone marrow response: a prospective analysis. *Blood Advances*, **8**, 1322–1327.

Fattizzo, B., Zaninoni, A., Gianelli, U., Zanella, A., Cortelezzi, A., Kulasekararaj, A.G. & Barcellini, W. (2018) Prognostic impact of bone marrow fibrosis and dyserythropoiesis in autoimmune hemolytic anemia. *American Journal of Hematology*, **93**, E88–E91.

Flores, G., Cunningham-Rundles, C., Newland, A.C. & Bussel, J.B. (1993) Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *American Journal of Hematology*, **44**, 237–242.

Gallagher, P.G. (2022) Anemia in the pediatric patient. *Blood*, **140**, 571–593.

Garratty, G. (2005) Immune Hemolytic Anemia Associated With Negative Routine Serology. *Seminars in Hematology*, **42**, 156–164.

Gertz, M.A. (2022) Updates on the Diagnosis and Management of Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **36**, 341–352.

Granel, J., Fernandes, H., Bader-Meunier, B., Guth, A., Richer, O., Pillet, P., Leverger, G., Ducassou, S., Fahd, M., Pasquet, M., Garnier, N., Barlogis, V., Guitton, C., Jeziorski, E., Thomas, C., Bayart, S., Cheikh, N., Paillard, C., Abou Chahla, W., Chastagner, P., et al (2024) Antinuclear antibody-associated autoimmune cytopenia in childhood is a risk factor for systemic lupus erythematosus. *Blood*, **143**, 1576–1585.

Guillot, V., Galli, G. & Viallard, J.-F. (2018) [Usefulness of thiopurine methyltransferase polymorphism study and metabolites measurement for patients treated by azathioprine]. *La Revue De Medecine Interne*, **39**, 421–426.

Haute Autorité de Santé - Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3493410/fr/lupus-systemique-de-l-adulte-et-de-l-enfant [Accessed October 22, 2024].

Jacobs, J.W., Figueroa Villalba, C.A., Booth, G.S., Woo, J.S., Stephens, L.D. & Adkins, B.D. (2023) Clinical and epidemiological features of paroxysmal cold hemoglobinuria: a systematic review. *Blood Advances*, **7**, 2520–2527.

Jäger, U., Barcellini, W., Broome, C.M., Gertz, M.A., Hill, A., Hill, Q.A., Jilma, B., Kuter, D.J., Michel, M., Montillo, M., Röth, A., Zeerleder, S.S. & Berentsen, S. (2020) Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Reviews*, **41**, 100648.

Jalink, M., Jacobs, C.F., Khwaja, J., Evers, D., Bruggeman, C., Fattizzo, B., Michel, M., Crickx, E., Hill, Q.A., Jaeger, U., Kater, A.P., Mäkelburg, A.B.U., Breedijk, A., Te Boekhorst, P.A.W., Hoeks, M.P.A., de Haas, M., D'Sa, S. & Vos, J.M.I. (2024) Daratumumab monotherapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia and cold agglutinin disease. *Blood Advances*, **8**, 2622–2634.

Johnson, S.T. & Puca, K.E. (2022) Evaluating patients with autoimmune hemolytic anemia in the transfusion service and immunohematology reference laboratory: pretransfusion testing challenges and best transfusion-management strategies. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, **2022**, 96–104.

Klemann, C., Esquivel, M., Magerus-Chatinet, A., Lorenz, M.R., Fuchs, I., Neveux, N., Castelle, M., Rohr, J., da Cunha, C.B., Ebinger, M., Kobbe, R., Kremens, B., Kollert, F., Gambineri, E., Lehmborg, K., Seidel, M.G., Siepermann, K., Voelker, T., Schuster, V., Goldacker, S., et al (2017)

Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Haematologica*, **102**, e52–e56.

Kuter, D.J. (2022) Warm autoimmune hemolytic anemia and the best treatment strategies. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, **2022**, 105–113.

Ladogana, S., Maruzzi, M., Samperi, P., Perrotta, S., Del Vecchio, G.C., Notarangelo, L.D., Farruggia, P., Verzegnassi, F., Masera, N., Saracco, P., Fasoli, S., Miano, M., Girelli, G., Barcellini, W., Zanella, A., Russo, G., & AIHA Committee of the Italian Association of Paediatric Onco-haematology (AIEOP) (2017) Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. *Blood Transfusion = Trasfusione Del Sangue*, **15**, 259–267.

Lau-Braunhut, S.A., Stone, H., Collins, G., Berentsen, S., Braun, B.S. & Zinter, M.S. (2019) Paroxysmal cold hemoglobinuria successfully treated with complement inhibition. *Blood Advances*, **3**, 3575–3578.

Maladie de Wilson *Haute Autorité de Santé* Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/c_640052/fr/maladie-de-wilson [Accessed October 22, 2024].

Maquet, J., Lafaurie, M., Walter, O., Sailler, L., Sommet, A., Lapeyre-Mestre, M., Michel, M. & Moulis, G. (2021) Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: A nationwide population-based study in France. *American Journal of Hematology*, **96**, E291–E293.

Mateos, M.-V., Nahi, H., Legiec, W., Grosicki, S., Vorobyev, V., Spicka, I., Hungria, V., Korenkova, S., Bahlis, N., Flogegard, M., Bladé, J., Moreau, P., Kaiser, M., Iida, S., Laubach, J., Magen, H., Cavo, M., Hulin, C., White, D., De Stefano, V., et al (2020) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Haematology*, **7**, e370–e380.

Michel, M., Saïr, M., Rivière, E., Moulis, G., Comont, T., Costedoat-Chalumeau, N., Pouchelon, C., Boutboul, D., Benyamine, A., Bert, A., Jeandel, P.-Y., Hamrouni, S., Belfeki, N., Lobbes, H., Dossier, A., Gobert, D., Mahevas, M., Godeau, B., Gallien, Y. & Ebbo, M. (2024) Intravenous immunoglobulin as a rescue therapy for severe adult autoimmune hemolytic anemia: Results from a French multicenter observational study. *American Journal of Hematology*, **99**, 1616–1619.

Michel, M., Terriou, L., Roudot-Thoraval, F., Hamidou, M., Ebbo, M., Le Guenno, G., Galicier, L., Audia, S., Royer, B., Morin, A.-S., Marie Michot, J., Jaccard, A., Frenzel, L., Khellaf, M. & Godeau, B. (2017) A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *American Journal of Hematology*, **92**, 23–27.

Moreau, P., Pylypenko, H., Grosicki, S., Karamanesht, I., Leleu, X., Grishunina, M., Rekhman, G., Masliak, Z., Robak, T., Shubina, A., Arnulf, B., Kropff, M., Cavet, J., Esseltine, D.-L., Feng, H., Girgis, S., van de Velde, H., Deraedt, W. & Harousseau, J.-L. (2011) Subcutaneous versus

intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet. Oncology*, **12**, 431–440.

Naithani, R., Agrawal, N., Mahapatra, M., Kumar, R., Pati, H.P. & Choudhry, V.P. (2007) Autoimmune hemolytic anemia in children. *Pediatric Hematology and Oncology*, **24**, 309–315.

Øyen, R. & Angeles, M.L. (1995) A simple screening method to evaluate the presence of alloantibodies with concomitant warm autoantibodies. *Immunohematology*, **11**, 85–87.

Panigrahi, A., Clark, A., Myers, J. & Raj, A. (2017) A novel immunomodulatory treatment involving mycophenolate mofetil and corticosteroids for pediatric autoimmune cytopenias. *Pediatric Blood & Cancer*, **64**, 287–293.

Penel Page, M., Bertrand, Y., Fernandes, H., Kherfollah, D., Leverger, G., Leblanc, T., Libbrecht, C., Michel, G., Jeziorski, E., Armari-Alla, C., Nelken, B., Pellier, I., Pasquet, M., Perel, Y. & Aladjidi, N. (2018) Treatment with cyclosporin in auto-immune cytopenias in children: The experience from the French cohort OBS’CEREVANCE. *American Journal of Hematology*.

Petz, L.D. (2004) A physician’s guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*, **124**, 712–716.

Pincez, T., Aladjidi, N., Héritier, S., Garnier, N., Fahd, M., Abou Chahla, W., Fernandes, H., Dichamp, C., Ducassou, S., Pasquet, M., Bayart, S., Moshous, D., Cheikh, N., Paillard, C., Plantaz, D., Jeziorski, E., Thomas, C., Guitton, C., Deparis, M., Marie Cardine, A., et al (2022a) Determinants of long-term outcomes of splenectomy in pediatric autoimmune cytopenias. *Blood*, **140**, 253–261.

Pincez, T., Fernandes, H., Leblanc, T., Michel, G., Barlogis, V., Bertrand, Y., Neven, B., Chahla, W.A., Pasquet, M., Guitton, C., Marie-Cardine, A., Pellier, I., Armari-Alla, C., Benadiba, J., Blouin, P., Jeziorski, E., Millot, F., Paillard, C., Thomas, C., Cheikh, N., et al (2022b) Long term follow-up of pediatric-onset Evans syndrome: broad immunopathological manifestations and high treatment burden. *Haematologica*, **107**, 457–466.

Pirofsky, B. (1975) Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clinics in Haematology*, **4**, 167–180.

Rao, V.K., Price, S., Perkins, K., Aldridge, P., Tretler, J., Davis, J., Dale, J.K., Gill, F., Hartman, K.R., Stork, L.C., Gnarra, D.J., Krishnamurti, L., Newburger, P.E., Puck, J. & Fleisher, T. (2009) Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatric Blood & Cancer*, **52**, 847–852.

Rodberg, K. (2022) DAT-Negative Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **36**, 307–313.

Röth, A., Barcellini, W., D’Sa, S., Miyakawa, Y., Broome, C.M., Michel, M., Kuter, D.J., Jilma, B., Tvedt, T.H.A., Fruebis, J., Jiang, X., Lin, S., Reuter, C., Morales-Arias, J., Hobbs, W. & Berentsen, S. (2021) Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 1323–1334.

Röth, A., Berentsen, S., Barcellini, W., D'Sa, S., Jilma, B., Michel, M., Weitz, I.C., Yamaguchi, M., Nishimura, J.-I., Vos, J.M.I., Storek, M., Wong, N., Patel, P., Jiang, X., Vagge, D.S., Wardęcki, M., Shafer, F., Lee, M. & Broome, C.M. (2022) Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood*, **140**, 980–991.

Röth, A., Bommer, M., Hüttmann, A., Herich-Terhürne, D., Kuklik, N., Rekowski, J., Lenz, V., Schrezenmeier, H. & Dührsen, U. (2018) Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Advances*, **2**, 2543–2549.

Roumier, M., Loustau, V., Guillaud, C., Languille, L., Mahevas, M., Khellaf, M., Limal, N., Noizat-Pirenne, F., Godeau, B. & Michel, M. (2014) Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *American Journal of Hematology*, **89**, E150-155.

Salmon, J.H., Cacoub, P., Combe, B., Sibilia, J., Pallot-Prades, B., Fain, O., Cantagrel, A., Dougados, M., Andres, E., Meyer, O., Carli, P., Pertuiset, E., Pane, I., Maurier, F., Ravaud, P., Mariette, X. & Gottenberg, J.E. (2015) Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *RMD open*, **1**, e000034.

Schuetz, C., Hoenig, M., Moshous, D., Weinstock, C., Castelle, M., Bendavid, M., Shimano, K., Tolbert, V., Schulz, A.S. & Dvorak, C.C. (2018) Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Advances*, **2**, 2550–2553.

Segel, G.B. & Lichtman, M.A. (2014) Direct antiglobulin ('Coombs') test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, **52**, 152–160.

Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques par anomalie de la membrane érythrocytaire *Haute Autorité de Santé* Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280228/fr/spherocytose-hereditaire-et-autres-anemies-hemolytiques-par-anomalie-de-la-membrane-erythrocytaire [Accessed October 22, 2024].

Voulgaridou, A. & Kalfa, T.A. (2021) Autoimmune Hemolytic Anemia in the Pediatric Setting. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, 216.

Woillard, J.-B., Bader-Meunier, B., Salomon, R., Ranchin, B., Decramer, S., Fischbach, M., Berard, E., Guignon, V., Harambat, J., Dunand, O., Tenenbaum, J., Marquet, P. & Saint-Marcoux, F. (2014) Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **78**, 867–876.

Yürek, S., Mayer, B., Almahallawi, M., Pruss, A. & Salama, A. (2015) Precautions surrounding blood transfusion in autoimmune haemolytic anaemias are overestimated. *Blood Transfusion* Available at: <https://doi.org/10.2450/2015.0326-14> [Accessed October 22, 2024].

Zantek, N.D., Koepsell, S.A., Tharp Jr., D.R. & Cohn, C.S. (2012) The direct antiglobulin test: A critical step in the evaluation of hemolysis. *American Journal of Hematology*, **87**, 707–709.

Ziman, A., Cohn, C., Carey, P.M., Dunbar, N.M., Fung, M.K., Greinacher, A., Stanworth, S., Heddle, N.M., Delaney, M., & the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative (2017) Warm-reactive (immunoglobulin G) autoantibodies and laboratory testing best practices: review of the literature and survey of current practice. *Transfusion*, **57**, 463–477.