



REVIEW ARTICLE

Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: What Are the Therapeutic Perspectives?

Djamila BELAMRI¹, Hasna SEHAB¹, Amina BOUGOUIZI¹, Abdehak RÉTIMA¹, Malika NACEUR²

ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) stands as one of the first conditions recognized as an autoimmune disease. It is rare in children and distinctly different from the adult form. This disease involves the immune-mediated destruction of erythrocytes by autoantibodies and complement, occurring either within the bloodstream or in the extravascular space of the spleen and liver. AIHA is classified based on the thermal characteristics and isotype of the autoantibodies responsible for red blood cell lysis into three types: warm autoantibody AIHA (WAIHA), which constitutes the majority of childhood AIHA cases; cold autoantibody AIHA (CAIHA); and paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH). The varying characteristics of the autoantibodies involved in red cell lysis account for the clinical polymorphism of anti-erythrocyte autoimmunization. This spectrum ranges from simple sensitization without hemolysis—evidenced only by a positive direct antiglobulin test (DAT)—to acute, severe hemolysis and includes forms with a much more gradual onset. The treatment landscape for this condition has been revolutionized by the introduction of targeted therapies, primarily monoclonal antibodies. In this review, we aim to briefly summarize the pathophysiology, clinical and biological manifestations, etiologies, and novel therapeutics of AIHA in children.

Keywords: Autoimmune hemolytic anemia, autoantibodies, monoclonal antibodies, direct antiglobulin test.

1. Université Badji Mokhtar, Faculté de Médecine d'Annaba – Algérie. 2. Faculté de Médecine d'Oran – Algérie.

Received: 09 Oct 2025

Accepted: 15 Nov 2025

Correspondance to: Amina BOUGOUIZI
E-mail : mina_boug@yahoo.fr

1. INTRODUCTION

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est une affection hématologique rare chez l'enfant et exceptionnelle chez le nourrisson. Elle diffère de la forme de l'adulte par sa rareté, l'hétérogénéité de ses causes et les difficultés de sa prise en charge. Sa physiopathologie est jusque-là mal connue. Cette pathologie représente la principale cause de l'hémolyse extracorpusculaire chez l'enfant. Elle se définit par la destruction prématuée des globules rouges, liée à la présence d'autoanticorps (AAC) dirigés contre un ou plusieurs antigènes érythrocytaires autologues. Les globules rouges, une fois recouverts d'AAC, seront détruits soit par phagocytose dans les tissus, induisant une hémolyse intratissulaire. Soit par lyse ou par destruction du globule rouge qui se fera en présence du complément dans la circulation sanguine, entraînant une hémolyse intravasculaire. Son incidence annuelle dans la population générale est de 0,8 à 3/100 000 habitants/an et sa prévalence est de 17/100 000 habitants [1]. Son incidence chez les moins de 20 ans est de 0,2/100 000 habitants [1]. En France, moins de 50 enfants atteints d'AHAI sont recensés chaque année [2]. En Algérie, deux études, l'une réalisée à Alger [3] et l'autre à Annaba [4], ont recensé respectivement : 27 cas en 20 ans pour la première étude et quatre cas en quatre ans pour la deuxième série. Contrairement à ce qui est observé chez l'adulte, la prédominance masculine

dans cette pathologie et la brutalité de son tableau clinique sont de règle chez l'enfant [5]. Les AHAI sont classées selon les caractéristiques thermiques et selon l'isotype des AAC responsables de la lyse des globules rouges. Ainsi, on distingue les AHAI à AAC chauds (AHAI-C) qui représentent la majeure partie des AHAI de l'enfant (70-90 %), les AHAI à AAC froids (AHAI-F) et l'hémoglobinurie paroxystique à frigore (HPF) qui sont plus rares chez l'enfant (16-32 %) [5]. Après plusieurs décennies de stéroïdes et de splénectomie comme principales stratégies thérapeutiques de cette pathologie, l'avènement des thérapies ciblées, notamment le rituximab, a révolutionné la prise en charge de cette pathologie en améliorant l'efficacité à moyen terme et en réduisant les toxicités [6]. Récemment, une attention particulière est portée aux nouveaux anticorps monoclonaux ciblant directement les différents mécanismes pathogènes spécifiques responsables de la survenue de l'AHAI, dans le but de gérer au mieux cette pathologie. De telles nouvelles approches paraissent très prometteuses [7]. L'objectif de cette mise au point est donc de dresser un état des lieux synthétique et actualisé des perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de l'AHAI de l'enfant.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

Le processus auto-immun résulte d'une rupture de la tolérance de l'organisme contre ses constituants ou d'une perturbation des systèmes régulateurs. En effet, les lymphocytes T et B d'un sujet sain reconnaissent avec une faible affinité les antigènes du soi, ainsi que des AAC (IgM, IgG, IgA) de faible concentration [8, 9]. Selon l'optimum thermique d'action de l'AAC, on distingue :

1- Les AAC anti-érythrocytaires chauds dont la réactivité maximale est de 37 °C. Ces derniers sont le plus souvent de type IgG fixant ou non le complément et sont dirigés contre les autoantigènes du système Rhésus. Exceptionnellement, ces AAC sont de type IgA ou de type IgM [8]. Les globules rouges, une fois sensibilisés par les IgG chaudes (IgG-C), sont principalement détruits par érythrophagocytose splénique via la fixation de ces AAC aux récepteurs Fc_y localisés à la surface des macrophages [9]. Généralement, la phagocytose des globules rouges sensibilisés se fait en totalité, mais parfois elle ne concerne qu'une partie des globules rouges, laissant échapper un fragment de cellule qui, du fait de l'excès de membrane, prend une forme sphérique, plus rigide que les hématies normales. Ces globules rouges de forme sphérique sont libérés dans la circulation mais rapidement repris et détruits lors de leur passage dans la rate [9] (Figure 1). L'Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC) est une autre voie de destruction globulaire par les cellules Natural Killer qui possèdent des récepteurs pour les fragments Fc_y (Figure 1). L'implication du complément dans ce type d'hémolyse ; médiée par les IgG-C ; est rare voire exceptionnelle. Lorsqu'elle se produit, ce type d'hémolyse nécessite deux molécules d'IgG espacées de manière appropriée pour que la liaison du complément C1q puisse initier soit la voie classique du complément, menant ainsi à une hémolyse extravasculaire dans le foie via la protéine C3b ; soit la voie alterne causant une hémolyse intravasculaire via la protéine C5b avec le recrutement du complexe d'attaque membranaire (CAM) [10] (Figure 1).

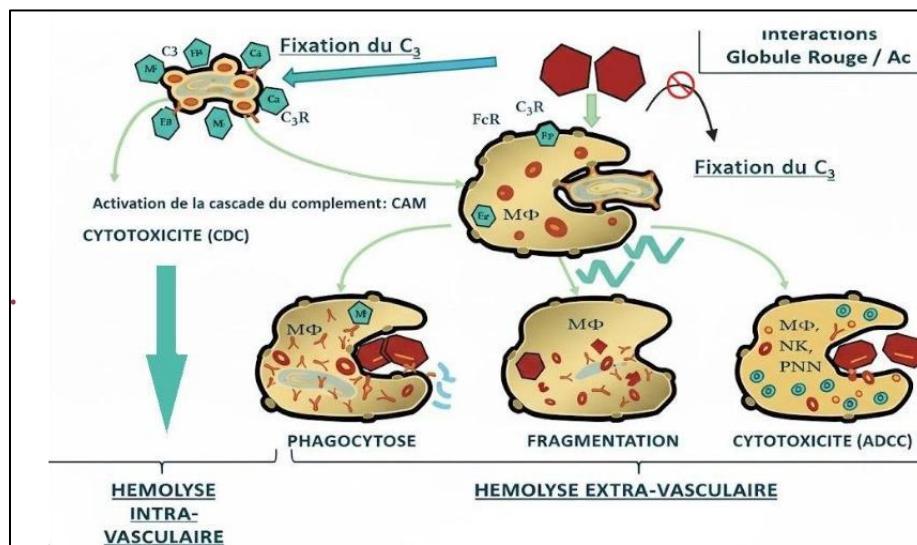


Figure 1 : Modalités de destruction des globules rouges par AAC chauds (IgG-C).

2- Les agglutinines froides ont un optimum de fixation entre 0 et 4 °C avec une amplitude thermique pouvant atteindre jusqu'à 30 °C. Il s'agit le plus souvent des IgM dirigées contre les polysaccharides des antigènes (i, I) du système ABO. Exceptionnellement, elles sont

de type IgG ou de type IgA [9]. Une fois que ces AAC froids (AAC-F) fixent les antigènes (i, I) à la surface des hématies, ils induisent la lyse des globules rouges au niveau du foie, en faisant intervenir le complément, du fait de l'absence de récepteur Fcy sur les phagocytes [10]. Après fixation du complément, la destruction des globules rouges peut se produire soit par la voie classique du complément menant à l'hémolyse extravasculaire dans le foie (cellules de Kupffer), soit par la voie alterne causant une hémolyse intravasculaire par perforation membranaire secondaire à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM). Cette dernière possibilité reste un mécanisme mineur lorsque le titre d'IgM est faible [9] (Figure 2).

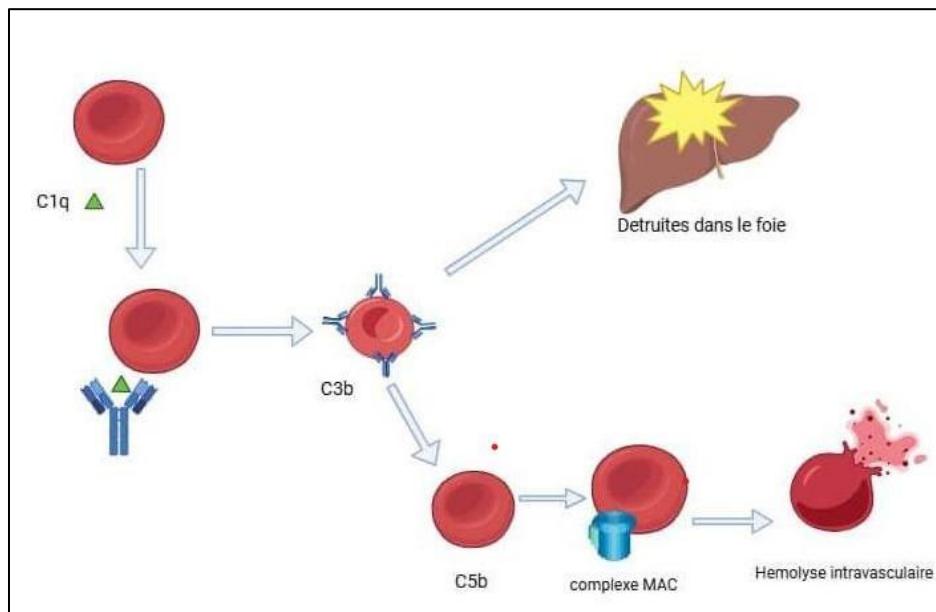


Figure 2. Hémolyse intra et extra vasculaire par AAC froids de type IgM.

3- L'hémolysine de Donath-Landsteiner est un AAC de type IgG dirigé contre l'antigène P. Cette hémolysine a un comportement biphasique, elle fixe le complément à +3 °C et active la cascade du complément à 37 °C, conduisant ainsi à une hémolyse par perforation membranaire liée au complexe d'attaque membranaire, et donc à une hémolyse intravasculaire sévère rapidement résolutive. Ce type d'hémolyse est responsable de l'hémoglobinurie paroxystique à frigore (HPF) [10] (Figure 3).

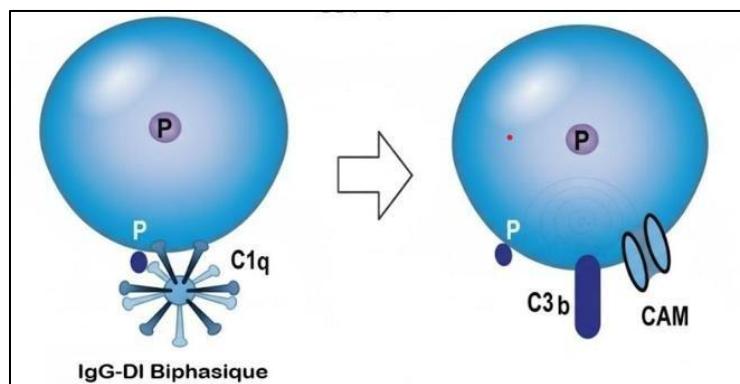


Figure 3. Mécanisme d'action de l'IgG polyclonale de Donath -Landsteiner.

Au total, nous pouvons conclure que la nature de l'isotype (IgG, IgM, IgA...) conditionne l'affinité du macrophage pour le fragment Fcy et la capacité d'activer le complément [9]. Cela explique d'ailleurs le polymorphisme clinique des auto-immunisations

antiérythrocytaires, allant de la simple sensibilisation sans hémolyse se traduisant uniquement par un test direct à l'antiglobuline positif (TDA+) à la grande déglobulisation aiguë en passant par des formes d'installation beaucoup plus progressive [10].

3. PRÉSENTATION CLINIQUE

L'AHAI chez l'enfant survient à tout âge. Dans une étude réalisée en 2022, à la clinique Sainte-Thérèse, CHU d'Annaba, l'âge moyen observé était de 4,5 ans, ce qui concorde avec les données des différentes séries publiées [2-4]. Le spectre d'expression clinique de cette pathologie est très variable, allant de l'hémolyse chronique bien compensée à la crise hémolytique aiguë potentiellement mortelle. Le tableau clinique de l'hémolyse intravasculaire n'a aucune originalité, il se caractérise par son mode d'installation brutal, la présence de fièvre, des frissons, d'une dyspnée d'effort, des douleurs lombaires associées à une insuffisance rénale et à des urines rouge-brun, ainsi que par une anémie profonde mal tolérée avec un taux d'haptoglobuline bas et un taux d'hémosidérinurie élevé [5]. Dans l'hémolyse intratissulaire, la symptomatologie se résume à un mode de révélation subaigu caractérisé par une simple fébricule, la triade classique de l'hémolyse chronique (splénomégalie, ictere, anémie peu marquée) et des urines foncées. Quant aux troubles vasomoteurs ou aux signes d'acrocyanose (doigts, orteils, bouts du nez...), ils n'apparaîtront que lorsqu'il s'agit d'une AHAI-F [5]. La caractéristique spécifique de cette pathologie chez l'enfant par rapport à l'adulte est son mode de révélation aigu, brutal et sévère associé à des signes de gravité (état de choc, coma, insuffisance rénale aiguë...), mettant le plus souvent le pronostic vital des enfants en jeu [9,10].

4. TESTS BIOLOGIQUES CLÉS POUR UN DIAGNOSTIC RAPIDE AU PAVILLON DES URGENCES:

Le frottis sanguin périphérique (FSP)

Le FSP représente le premier test clé d'orientation du diagnostic de l'AHAI et en même temps un test permettant d'éliminer les pathologies pouvant prêter à confusion avec l'AHAI [12]. En effet, la présence de sphérocytes confirme qu'il s'agit bien d'une hémolyse extravasculaire. Il faut savoir que ces cellules sont également retrouvées dans la microsphérocytose héréditaire et par conséquent elles ne sont pas spécifiques de l'AHAI. Pour trancher, l'apport du test direct à l'antiglobuline (TDA) serait d'un grand intérêt, car sa négativité est spécifique à l'AHAI à agglutinines chauds (AHAI-C) et ceci dans 30 à 40 % des cas [9,12]. L'autoagglutination des globules rouges à température ambiante en pile d'assiettes, observée au FSP et sa disparition après réchauffement du prélèvement à 37 °C plaident en faveur d'une AHAI à agglutinines froides (AHAI-F) [12]. L'absence de schizocytes (débris de globules rouges fragmentés) ou leur faible présence à moins de 6 % permet d'éarter définitivement la microangiopathie thrombotique [9]. En revanche, leur présence dans des proportions élevées en association avec une thrombopénie traduit une hémolyse mécanique liée à une microangiopathie thrombotique ou bien à une défaillance d'organe. Une telle situation doit faire suspecter en priorité un purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun, dont la prise en charge diffère complètement de celle de l'AHAI [5]. La présence au FSP d'anisocytose, de polychromatophilie, d'érythroblastes et d'hyperréticulocytose est très habituelle dans l'AHAI. Le FSP permet également d'éarter les anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises (figure 4).

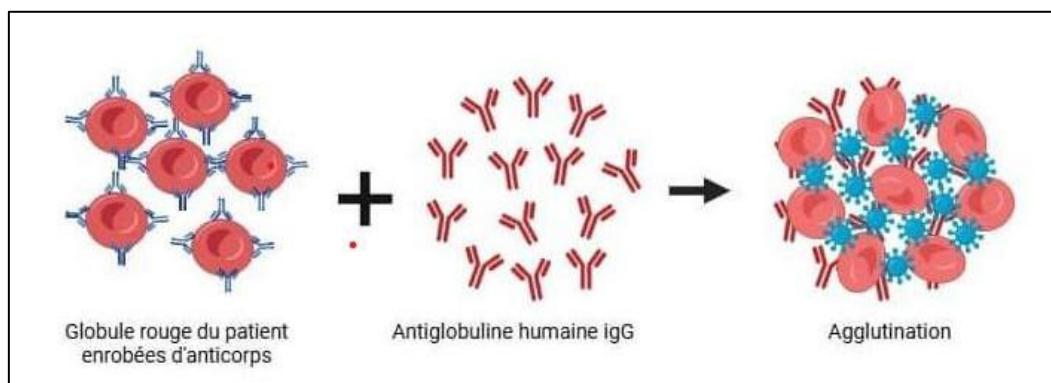


Figure 4. Mécanisme d'agglutination du TDA.

Test direct à l'antiglobuline (TDA)

Le TDA représente le second test biologique clé rapide pour le diagnostic de l'AHAI. Il s'agit d'une méthode semi-quantitative très sensible et très spécifique (sensibilité de 95 % et spécificité de 80 %) qui permet de mettre en évidence les AAC ou bien les protéines du complément à la surface des globules rouges, par agglutination in vitro, à l'aide d'antiglobuline polyspécifique dirigée contre tous les types d'immunoglobulines et contre le complément (anti-IgG, anti-C3d) [5]. En cas de positivité du test, la nature de la protéine responsable est déterminée grâce à l'utilisation d'une antiglobuline monospécifique (anti-IgG, anti-C3d, anti-IgM, anti-IgA) [5,9]. Le seuil de positivité dans la technique classique du TDA est de 500 AAC à la surface des globules rouges, alors que des titres beaucoup plus faibles peuvent également donner aussi une hémolyse in vivo, d'où la notion du TDA négatif. D'où l'intérêt de l'utilisation du TDA avec la technique sur gel, dont la sensibilité est meilleure et le seuil de positivité est très bas (100-150 AAC par globule rouge) [13]. Les résultats obtenus avec ce test sont soit des AAC de type IgG ou IgG + complément dans l'AHAI-C, soit des AAC de type IgM ou mixtes dans AHAI-F.

Pièges du TDA positif

Dans le cas des anémies hémolytiques autres que les AHAI (médicaments, allo-immunisations post-transfusionnelles, hypergammaglobulinémie, injection d'immunoglobulines...), l'anticorps dans ces situations est de type monospécifique dirigé contre un antigène absent de la surface des globules rouges du patient. Devant un TDA positif d'un patient transfusé récemment (moins de 4 mois), la règle est d'impliquer en priorité la présence d'un allo-AC plutôt que d'un AAC [13]. Un TDA positif en absence d'un tableau clinique d'hémolyse n'a aucune valeur pathologique. Cette situation existe chez environ 1/13 000 donneurs sains [13]. L'intensité de la positivité du TDA n'est pas forcément corrélée à l'intensité de l'hémolyse.

Causes d'un TDA négatif

Avant de conclure à la négativité d'un TDA, il est nécessaire d'éliminer en premier lieu une erreur d'ordre technique. La négativité du test peut également s'expliquer par un faible nombre d'autoanticorps fixés sur les globules rouges ou par une faible affinité de ces anticorps, ou bien par la présence d'un isotype rare, tel que les IgA, retrouvés dans environ 3 % des cas. [13].

Autres tests immunologiques non obligatoires en urgence

Test d'élution : ce test consiste à détacher les AAC fixés sur les hématies en utilisant des moyens physiques (chaleur) ou chimiques (acide, éther). Ce test n'est pas indispensable au diagnostic, il permet de confirmer la présence d'un AAC, d'étudier sa spécificité et de distinguer les AAC des allo-AC. Ses indications sont la coexistence d'un allo-AC et d'un AAC lorsqu'il s'agit de patients prétransfusés), un TDA négatif ou d'une AHAI induite par un médicament [13].

Test indirect à l'antiglobuline (TIA) ou test de Coombs indirect : dans ce test, le sérum du malade est mis en contact avec des hématies tests connues, puis sont lavées et mises en contact avec une antiglobuline, ce qui va entraîner une agglutination, confirmant ainsi qu'il s'agit bien de globules rouges sensibilisés. Sa positivité est de 50 %, il permet de déterminer la spécificité de l'AAC et de confirmer la présence d'allo-AC [9,12].

5. STIGMATES HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES

Hémogramme

Le taux de l'hémoglobine (Hb) dans l'AHAI est en général inférieur à 7 g/dl, mais dans certaines situations gravissimes, ce taux descend en dessous de 4 g/dl. Du fait de l'hyperproduction médullaire en début d'hémolyse, la valeur de l'Hb peut être normale ou subnormale. La macrocytose observée dans l'AHAI est expliquée par l'importance du volume des réticulocytes, dépassant 20 % celui des globules rouges définitifs, et par le déficit en folates lié à la surconsommation dans une érythropoïèse excessive [13]. L'hyperchromie (CCMH de 150 g/dl) rapportée dans l'AHAI témoigne de la présence d'AAC-F. Cette hyperchromie est due à la présence des globules rouges en forme d'amas, lesquels sont mal comptés par les automates, faisant ainsi ressortir un taux d'hématocrite bas [13]. Le taux de réticulocytes très élevé observé dans cette pathologie est de règle et l'existence d'une thrombopénie associée à l'AHAI plaide en faveur d'un syndrome d'Evans. Dans le cas où le taux de lymphocytes est élevé, une lymphoprolifération maligne est fortement suspectée [12].

Haptoglobuline

La sensibilité de ce marqueur dans l'AHAI est de 95 %. Dans l'hémolyse intratissulaire, le taux d'haptoglobuline est bas, inférieur à 0,5 g/l (N= 0,7-2,5 g/l). Ce taux devient indétectable (inférieur à 0,03 g/l) lorsqu'il s'agit d'une hémolyse intravasculaire. Il convient de

rappeler que ce taux s'élève dans certaines pathologies telles que les syndromes inflammatoires ou les affections hépatiques, d'où l'intérêt d'une interprétation prudente de ce marqueur [12].

Lactate déshydrogénase (LDH)

Le taux de LDH dans l'AHAI est très élevé, pouvant dépasser trois fois la normale dans l'hémolyse intravasculaire (80%). Cette élévation provient des mitochondries des réticulocytes et des érythroblastes lysés lors de l'hémolyse [12].

Hyperbilirubinémie libre : elle est présente dans 80 % des cas et est beaucoup plus fréquente dans l'hémolyse intratissulaire.

6. INVESTIGATIONS ETIOLOGIQUES RECOMMANDÉES

Le centre de référence national pour les cytopénies auto-immunes de l'enfant et la société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique CEREVANCE/SHIP [14], recommandent de rechercher dans cette pathologie : les AC antiphospholipides, les AC antinucléaires, le dosage des AC type (IgG, IgA, IgM), du complément (C3, C4, CH50), l'immunophénotypage lymphocytaire et érythrocytaire, la pratique d'une radiographie du thorax et d'une échographie abdominale, et la recherche d'une infection à (Mycoplasma, Epstein-Barr virus, parvovirus 19). Dans le cas où ce bilan s'avère négatif, le diagnostic d'AHAI idiopathique est retenu avec pour obligation la répétition périodique de ce même bilan [14]. Une étude récente a signalé des concentrations sériques élevées du facteur d'activation de la cellule B « facteur BAFF » dans cette pathologie. Il s'agit d'une cytokine de la famille TNF dont le rôle est de réguler la survie, la maturation et la différenciation des lymphocytes. Cette cytokine est étroitement liée à divers troubles auto-immuns et est fréquemment retrouvée avec des taux élevés chez des patients avec un TDA positif type IgG+ C 3d [13]. Une attention particulière est accordée aux patients souffrant d'une hémoglobinopathie (drépanocytose, β thalassémie majeure) ; cette pathologie étant très répandue dans le bassin méditerranéen, comme c'est le cas dans notre pays. En effet, il a été prouvé que ces patients développeront avec le temps des AAC et cette auto-immunité serait étroitement liée à l'allo-immunisation. En effet, ces AAC apparaissent en moyenne au bout de 99 mois après les transfusions et sont capables d'induire des crises hémolytiques et d'augmenter les besoins transfusionnels [15].

7. ÉTIOLOGIES DE L'AHAI DE L'ENFANT

Le CEREVANCE/SHIP[14] classe l'AHAI selon l'isotype de l'AAC responsable de l'hémolyse.

1. Lorsqu'il s'agit d'AAC-chauds, on distingue : les AHAI idiopathiques, parmi lesquelles le syndrome d'Evans qui est retrouvé dans une proportion de 13 à 73 % ; il s'agit d'une cytopénie auto-immune idiopathique définie par la survenue simultanée ou décalée (10 ans après) d'une AHAI et d'un purpura thrombopénique immunologique, et les AHAI secondaires qui regroupent : les maladies auto-immunes (Lupus érythémateux disséminé (LED) dans 20-40 % des cas, hépatite auto-immune, syndrome primaire des antiphospholipides, thyroïdite, diabète de type 2, hépatite à cellules géantes), les déficits immunitaires dans 5-10 % des cas (déficit immunitaire combiné variable (DICV), syndrome de Wiscott-Aldrich, déficit immunitaire acquis,...), le syndrome immunoprolifératif, les infections (hépatite C, tuberculose, syphilis, mononucléose infectieuse , SIDA,...), les médicaments dans un cas sur un million (antibiotiques (42 %), anti-inflammatoires (15 %), anticancéreux (11 %), les hémopathies (leucémie aiguë lymphoblastique, maladie d'Hodgkin,..) [5].

2. Lorsqu'il s'agit d'AAC froids, on distingue aussi les infections (Mycoplasma, Kala-Azar, endocardite, listériose, ..), l'hémoglobinurie paroxystique à frigore (fréquente chez l'enfant, qui peut être secondaire elle aussi à une infection à (E.coli, parvovirus 19, Herpes,...) ou idiopathique.

3. Lorsqu'il s'agit d'AAC mixtes, le LED est retrouvé dans une proportion de moins de 5 %. [14]. La plupart des séries publiées sur les étiologies de l'AHAI chez l'enfant s'accordent sur la fréquence de l'AHAI à agglutinines chaudes et son origine idiopathique et immunologique. Les autres causes, bien que rares, ont toutefois été rapportées quand même dans la littérature .

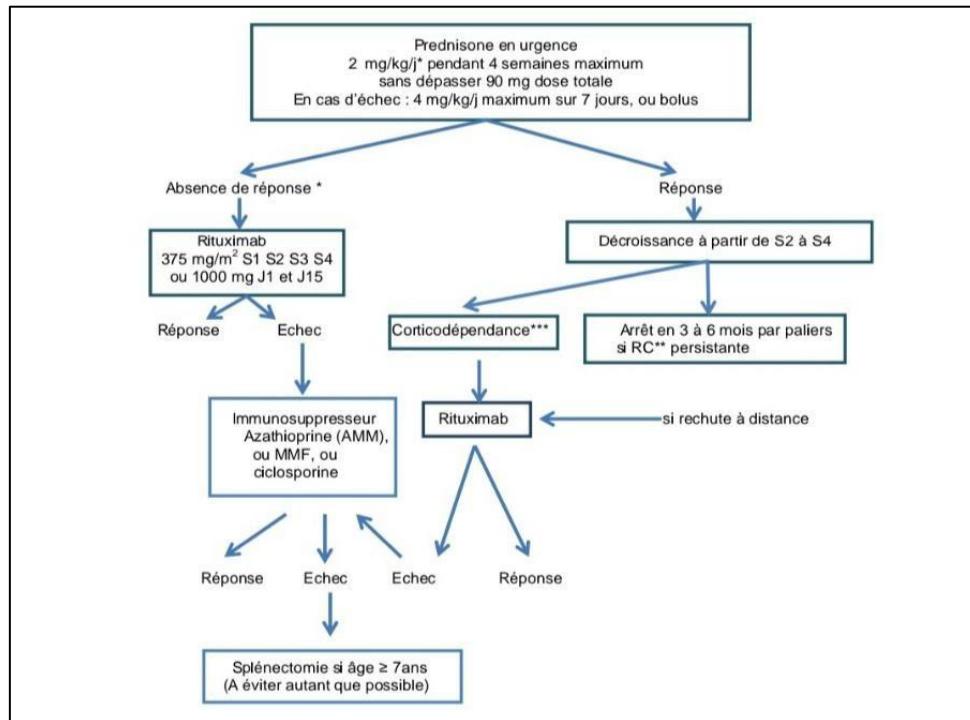
8. PRISE EN CHARGE

En l'absence des études randomisées sur le traitement de l'AHAI chez l'enfant, les stratégies thérapeutiques de cette pathologie ne sont donc basées que sur des études rétrospectives et sur des cas rapportés dans la littérature [5]. Dans le cas de l'hémolyse intravasculaire fulminante, la priorité est donnée à la surveillance stricte des grandes fonctions vitales et à l'application des mesures générales. La transfusion sanguine occupe une place importante, notamment lorsque le pronostic vital du patient est mis en jeu (Hb < 5 g/dl), et ceci même si le caractère panagglutinant des IgG-chaud rend le test de compatibilité et la recherche d'allo-AC difficiles[16].

Dans le cas de l'anémie modérée (au-delà de 9 g/dl), l'abstention thérapeutique est de règle avec un suivi régulier. La transfusion, quand elle est indiquée, fait appel au concentré érythrocytaire aussi phéno-compatible que possible dans les systèmes ABO, Rh, Kell et le système immunogène. Le rythme de la transfusion est de 2 ml/min durant les 10 à 15 premières minutes, puis il s'élève à 5 ml/min sous surveillance de la chimie des urines et un suivi ultérieur post-transfusionnel (recherche des allo-AC) [5, 16]. En revanche, l'identification en pratique d'un tel concentré érythrocytaire parfaitement compatible avec le groupage du patient est souvent illusoire, car techniquement son identification se heurte à une double difficulté, l'agglutination des hématies du panel par les AAC chauds (IgG-C) du receveur : panagglutinines (antigènes publics, antigène Rhésus, glycophorine A, ...) et le risque d'allo-AC masqué par un AAC qui constitue tout le danger. D'où l'intérêt d'une concertation étroite entre pédiatre et hémobiologiste afin de discuter et d'évaluer le rapport risques/bénéfices de la transfusion [16].

Traitements spécifiques de l'AHAI-C idiopathique

Le traitement est considéré comme une urgence médicale, reposant principalement sur la corticothérapie (50-80 %), qui dans les formes sévères est administrée en intraveineuse (méthylprednisolone) à raison de 1-2 mg/kg/6-8 h pendant 48-72 h puis relais par la voie orale (2 mg/kg/jour durant quatre semaines) une fois que la crise hémolytique est stabilisée. La dégresssion est effectuée de façon très progressive sur 4-12 mois guidée par le TDA et les taux (d'Hb, des réticulocytes) : supérieur à 11 g/dl et inférieur à 120 x10⁹/l respectivement [5]. Ces corticoïdes agissent en réduisant la densité des récepteurs FC₀ situés sur les phagocytes de la rate les premiers jours et induisent un effet négatif sur la production des AAC sur plusieurs semaines [5]. Après plusieurs décennies de stéroïdes et de splénectomie comme principales stratégies thérapeutiques, l'avènement des thérapies ciblées a révolutionné l'approche thérapeutique en améliorant l'efficacité à moyen terme et en réduisant la toxicité. Les AC monoclonaux, notamment le rituximab qui est un anti-CD20, emprunté au domaine des troubles lymphoprolifératifs, ont été la première thérapie ciblée utilisée dans les AHAI à la fin des années 2000. Il est administré en 2^e intention dans les AHAI-C à la dose de 375 mg/m²/4 semaines avec un taux de réussite de 60-90 % et dans les formes de corticorésistance. Dans les AHAI-F, il est administré en première intention avec un taux de réussite de 50-60% [5, 7]. Cette molécule agit en induisant une déplétion en lymphocytes B responsables de la production des AAC, en entravant l'efficacité des lymphocytes comme cellules présentatrices d'antigène et en réduisant la production de cytokines. La supériorité de l'association stéroïdes et rituximab par rapport au rituximab seul a été démontrée par deux essais cliniques de phase 3. Ces derniers ont conclu à un taux de rémission complète à un an dans 75 % contre 39 % et à 36 mois de 70 % contre 23 % [7] (figure 5).



Quoi de neuf sur les nouvelles thérapeutiques

Depuis l'an 2000, plusieurs autres AC monoclonaux ont été étudiés dans la gestion des AHAI dans le but de cibler des mécanismes pathogènes très spécifiques, à savoir :

1. Les AC ciblant l'activation des lymphocytes B (linalumab anti-BAFF/ADCC, povecicept anti-BAFF/APRIL, obexelimab [CD19 et Fc δ RIIB], qui font actuellement l'objet d'études dans le cadre d'essais cliniques, dans le but d'établir une immunomodulation à long terme et de prolonger la survie sans rechute [7, 17].
2. Les agents antiplasmocytes (daratumumab anti-CD38+++ à longue durée de vie ont été rapportés dans peu de séries pédiatriques. Leurs indications sont : les AHAI rituximab résistantes, les AHAI multiréfractaires graves et les rechutes [18].
3. Les AC anticomplément (éculizumab anti-C5, sutimlimab anti-C1s, pegcetacoplan anti C3, ANX005 anti-C1q) [17], sont indiqués dans l'AHAI par activation du complément. Malheureusement, ces derniers n'empêchent pas la production d'AC et sont inefficaces sur les symptômes (absence d'effet sur l'agglutination des globules rouges).
4. Les AC inhibant le récepteur Fc δ (nipocalimab) réduisent la demi-vie des AAC (traitement dit promoteur) [7,17].

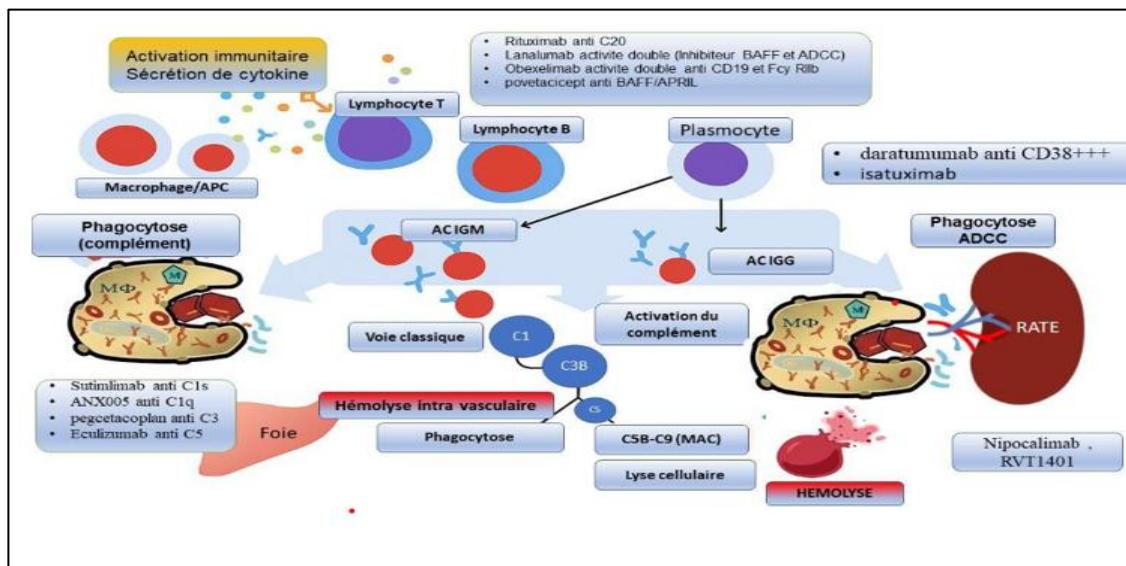


Figure 6. Thérapies à base d'AC monoclonaux dans L'AHAI.

Réflexion sur les combinaisons de molécules et action sur d'autres voies de ciblage

Combinaisons de médicaments

Dans le but d'obtenir un contrôle rapide de la maladie et une rémission durable hors traitement, une réflexion sur différentes combinaisons thérapeutiques a été proposée comme alternative dans le traitement des AHAI. À titre d'exemple, une combinaison entre AC ciblant les lymphocytes B et un anti-FcRn, une autre combinaison entre le sutimlimab anti-C1s et le rituximab anti-CD20 [17].

Action sur une autre voie de ciblage (lymphocyte T)

Les voies de ciblage des différentes thérapeutiques citées ci-dessus sont soit les lymphocytes B, soit les plasmocytes, soit le complément. Le ciblage des lymphocytes T semble être une voie prometteuse dans la prise en charge de l'AHAI. Les raisons du ciblage de la voie des lymphocytes T sont : leur implication dans la présentation des antigènes, dans la production des cytokines et dans l'établissement d'un milieu pro-inflammatoire et apoptotique qui semble contribuer très probablement à la transition de la maladie vers la phase chronique [7,9,17].

Quant aux traitement des AHAI-C secondaires, il fait appel surtout à la prise en charge de la maladie causale. Celui des AHAI-F, il repose sur le maintien d'une atmosphère chaude, le traitement de l'infection en cause, le réchauffement des culots globulaires avant leur administration et le lavage des globules rouges au sérum physiologique réchauffé à 37°C afin d'éviter l'interaction des AAC-froids avec le groupage sanguin.

Dans l'hémoglobinurie paroxystique à frigore (HPA), la transfusion par le culot globulaire P positif bien réchauffé à défaut d'une transfusion culot globulaire P négatif est recommandée. La corticothérapie et la plasmaphérèse, semble avoir aussi une bonne efficacité [5, 9].

9. CONCLUSION

L'AHAI de l'enfant est une pathologie rare mais souvent gravissime nécessitant une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire. Son tableau clinique n'a aucune originalité malgré sa grande variabilité symptomatologique. La prise en charge des AHAI chez l'enfant demeure fonction de la gravité du tableau clinique et de la réponse aux différents traitements utilisés. L'efficacité du rituximab (anti CD20) est désormais prouvée maintenant. D'autres AC monoclonaux ciblant les différents mécanismes pathogènes de l'AHAI sont à l'étude et semblent être prometteurs dans la prise en charge de cette pathologie à moyen et à long terme.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This research received no external funding.

REFERENCES

1. Becheur M, Bouslama B, Slama H, Ferhati A, Rachedi Z, Oudjiti F, et al. Anémie hémolytique auto-immune de l'enfant. *Transfus Clin Biol*. 2015;22(5-6):291-8. doi: 10.1016/j.trcli.2015.08.005
2. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011;96(5):655-63. doi: 10.3324/haematol.2010.036053
3. Kedji L, Maoudj A, Berkouk K, Hadef F, Ouldbacha Y, Daoudi R. Anémies hémolytiques auto-immunes: à propos de 27 observations. *Arch Pediatr*. 2014;21(5 Suppl 1):744. doi: 10.1016/S0929-693X(14)71651-7
4. Belamri DJ. Anémie hémolytique auto-immune de l'enfant: à propos de 4 cas. Communication orale libre. 1er Congrès international d'hémobiologie; 15-16 juin 2022; Annaba, Algérie.
5. Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS): anémie hémolytique auto-immune de l'adulte et de l'enfant [Internet]. Saint-Denis: HAS; 2017 [consulté le 7 sep 2025]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
6. Philippe P. Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. *Presse Med*. 2007;36(12):1959-69. doi: 10.1016/j.lpm.2007.07.004
7. Fattizzo B, Barcellini W. Nouvelles thérapies pour le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune chaude. *Transfus Med Rev*. 2022;36(4):175-83. doi: 10.1016/j.tmrv.2022.09.002
8. Youinou P, Renaudineau Y. Le pourquoi et le comment de l'auto-immunité. *Rev Francoph Lab*. 2006;2006(381):21-2. doi: 10.1016/S0338-9898(06)80161-9
9. Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemias: from pathogenesis to therapy. *J Clin Med*. 2020;9(12):3859. doi: 10.3390/jcm9123859
10. Berentsen S, Barcellini W, Longo DL. Autoimmune hemolytic anemias. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1407-19. doi: 10.1056/NEJMra2033982
11. Belaabed S. Anémies hémolytiques auto-immunes chez l'enfant: à propos de 4 cas [thèse]. Rabat: Faculté de médecine de Rabat; 2020. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/123456789/18260>
12. Rigal D, Meyer F. Anémies hémolytiques auto-immunes: diagnostic biologique et nouvelles approches thérapeutiques. *Transfus Clin Biol*. 2011;18(3):277-85. doi: 10.1016/j.trcli.2011.03.009
13. Barcellini W, Fattizzo B. Diagnostic challenges in autoimmune hemolytic anemias. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(7):515-24. doi: 10.1080/17474086.2023.2213628
14. Centre de référence national pour les cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE), Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique (SHIP). Recommandations cliniques [Internet]. [consulté le 7 sep 2025]. Disponible sur: <https://cerevance.org>
15. Guirat-Dhouib N, Mezri M, Hmida H, Hmida S. High frequency of autoimmunization among transfusion-dependent Tunisian thalassemia patients. *Transfus Apher Sci*. 2011;45(3):199-202. doi: 10.1016/j.transci.2011.08.002
16. Aladjidi N, Petit H, Fernandez H, Orvain C, Bertrand Y, Bellmann F, et al. Anémie hémolytique aiguë de l'enfant: quand et comment transfuser dans l'urgence? *Transfus Clin Biol*. 2014;21(1):71. doi: 10.1016/j.trcli.2013.12.021
17. Cavallaro F, Barcellini W, Fattizzo B. Antibody-based therapies in autoimmune hemolytic anemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2023;23(12):1227-37. doi: 10.1080/14712598.2023.2274912
18. Schuetz C, Hoenig M, Moshous D, Weinstock C, Castelle M, Bendavid M, et al. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia. *Blood Adv*. 2018;2(19):2550-3. doi: 10.1182/bloodadvances.20180