

# SYNDROME D'EVANS CHEZ L'ENFANT

## EVANS SYNDROME IN CHILDREN

M. WELI<sup>1,2</sup>; I. ALLELA<sup>1,2</sup>; M. HSAIRI<sup>1,2</sup>; M. AMMAR<sup>1,2</sup>; B. MAALEJ<sup>1,2</sup> ET L. GARGOURI<sup>1,2</sup>

1 : Service de Pédiatrie B, CHU Hédi Chaker, Sfax- Tunisie.

2 : Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax-Tunisie.

### Résumé

Le syndrome d'Evans est une pathologie auto-immune rare définie par l'association d'au moins deux cytopénies auto-immunes, principalement l'anémie hémolytique auto-immune et le purpura thrombopénique immunologique, survenant de manière simultanée ou successive. Il touche préférentiellement l'enfant et se caractérise par une évolution imprévisible, marquée par des rechutes fréquentes et une tendance à la chronicité. Un suivi prolongé et multidisciplinaire demeure indispensable pour améliorer le pronostic et prévenir les complications.

**Mots - Clés :** Auto-immunité ; Anémie hémolytique ; Syndrome hémorragique ; Déficit immunitaire ; Enfant.

### Abstract

Evans syndrome is a rare autoimmune disorder characterized by the presence of at least two immune-mediated cytopenias, most commonly autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura, occurring simultaneously or sequentially. It primarily affects children and exhibits an unpredictable course with frequent relapses and chronic progression. Long-term, multidisciplinary follow-up is essential to optimize outcomes and prevent complications.

**Key-Words :** Autoimmunity; Hemolytic anemia; Thrombocytopenia; Immune deficiency; Pediatrics.

### ملخص

متلازمة إيفانز هي اضطراب مناعي ذاتي نادر يتميز بوجود نقصين دمويين مناعيين على الأقل، غالبًا فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي ونقص للصفائح الدموية المناعية، ويحدث بشكل متزامن أو متوالي. تصيب تفاضليا الأطفال وتتميز بمسار غير متوقع مع انتكاسات متكررة وميل نحو المزمنة. تُعد المتابعة الطويلة متعددة التخصصات ضرورية لتحسين النتائج ومنع المضاعفات

**الكلمات المفتاحية :** الصحة النفسية في العمل ; الذكاء العاطفي ; الممرضون.

### Correspondance

Manel Weli : Service de psychiatrie C, CHU Hédi Chaker Sfax- Tunisie

E-mail : manelweli@gmail.com

Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## I. INTRODUCTION

Le syndrome d'Evans (SE) se caractérise par la présence de deux ou plusieurs cytopénies auto-immunes survenant de façon simultanée ou séquentielle avec un délai d'apparition et une durée variable [1]. Il s'agit d'une affection hématologique auto-immune rare et sévère, décrite pour la première fois en 1951 par Evans [2].

Les cytopénies auto-immunes primaires, autrefois qualifiées d'idiopathiques, se caractérisent par la destruction d'une seule lignée cellulaire, comme c'est le cas dans la thrombocytopénie immunitaire (PTI), l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et la neutropénie auto-immune (NAI). Elles peuvent également toucher plusieurs lignées simultanément. La coexistence d'une AHAI et d'une PTI oriente vers un diagnostic de syndrome d'Evans. [3,4].

Il est essentiel d'écarter les autres cytopénies auto-immunes secondaires, telles que celles associées aux maladies auto-immunes (comme le lupus), aux immunodéficiences, aux lymphoproliférations, aux cancers, ou survenant comme complication d'une greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques. [1,5,6].

## II. Épidémiologie

### 1. Incidence et prévalence

Le syndrome d'Evans est une affection auto-immune rare en pédiatrie. La première série de cas pédiatriques a été rapportée en 1980[2].

Avec une incidence globale de 1,8 patients pour 1 000 000/ années, le syndrome d'Evans est environ 10 fois plus rare que l'AHAI et 30 fois plus rare que le PTI [7].

Le syndrome d'Evans représente moins de 5% des cytopénies auto-immunes pédiatriques[8].

Son incidence varie entre 0,5 et 1,2 cas / million d'enfants par an, selon les données danoises recueillies entre 1981 et 2015 [9]. Dans cette même étude, la prévalence est passée de 6,7 cas par million en 1990 à 19,3 cas par million en 2015, traduisant une meilleure reconnaissance diagnostique et un suivi prolongé des patients [9].

En France, les registres pédiatriques rapportent une hausse de l'incidence de la maladie[10].

Enfin, les données géographiques sont très incomplètes : il existe des séries et rapports de cas dispersés en Afrique, mais aucune grande étude épidémiologique pédiatrique publiée n'est

disponible pour la plupart des pays africains (Tunisie, Maghreb, grand-Afrique) [11].

### 2. Age

Le syndrome d'Evans chez l'enfant peut survenir à tout âge de la période pédiatrique, du nourrisson à l'adolescent.

Toutefois, la majorité des cas rapportés dans les séries pédiatriques concernent les enfants d'âge scolaire, avec un âge moyen de survenue situé entre 5 et 10 ans [12].

Les formes précoces (avant 2 ans) sont rares faisant suspecter une cause secondaire, notamment un déficit immunitaire primitif ou un syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) [8].

### 3. Sexe

Dans les séries pédiatriques publiées, le syndrome d'Evans touche à la fois les garçons et les filles, mais certaines études rapportent une légère prédominance féminine suggérant un rôle potentiel de **facteurs hormonaux ou génétiques**.

Selon Aladjidi et coll., environ 55–60% des cas concernaient des filles, avec un sexe ratio fille/garçon à 1,3 [13].

## III. Physiopathologie

Une interaction complexe entre des facteurs polygéniques, environnementaux et épigénétiques semble favoriser la prédisposition à l'auto-immunité [14].

Le syndrome d'Evans pédiatrique présente un immunophénotype unique caractérisé par un dysfonctionnement étendu des lymphocytes T et B[7].

Une diminution des lymphocytes T auxiliaires (helper) et une augmentation des lymphocytes T suppresseurs ont été notées chez certains patients atteints de SE, entraînant une réduction du ratio CD4/CD8, ainsi que des anomalies des immunoglobulines [14].

Dans certains cas, la pathogénie impliquerait une diminution du contrôle exercé par les lymphocytes T sur les clones de lymphocytes B auto-réactifs, se traduisant par une altération du rapport Th1/Th2, avec une production accrue d'IL-10 et d'IFN- $\gamma$  et une suppression complète du TGF- $\beta$  [14].

Une série de mécanismes additionnels pourrait également y contribuer, notamment la perte de lymphocytes naïfs, la réduction du répertoire des récepteurs antigéniques, une apoptose dysrégulée, une prolifération lymphocytaire altérée, ainsi qu'un

déséquilibre entre les sous-populations Th17 et T régulatrices, favorisant l'accumulation de cellules auto-réactives responsables des cytopénies [14].

La persistance de plasmocytes à longue durée de vie, résistants aux traitements immunosuppresseurs et aux thérapies de déplétion lymphocytaire B, contribuerait au maintien de la mémoire auto-immune, en sécrétant de manière continue des auto-anticorps pathogènes responsables des rechutes et de la chronicité de la maladie [14].

## IV. Étude clinique

### 1. Signes généraux

Dans la plupart des études pédiatriques, la **pâleur cutanéomuqueuse** constitue le signe le plus constant, traduisant la baisse du taux d'hémoglobine liée à la destruction auto-immune des globules rouges [12].

Elle est souvent associée à une **asthénie importante**, une **fatigabilité rapide** et parfois une **intolérance à l'effort**, surtout lorsque l'anémie s'installe de manière aiguë.

Ces manifestations sont rapportées dans plus de 80% des séries cliniques pédiatriques, comme l'a montré l'étude multicentrique de Rivière et al [15].

L'**ictère cutanéomuqueux** représente un autre signe fréquent, bien que d'intensité variable selon la sévérité de l'hémolyse. Il est secondaire à l'hyperbilirubinémie non conjuguée résultant de la dégradation accélérée de l'hémoglobine.

Dans certaines séries, environ 50% des enfants présentent un ictère au moment du diagnostic, parfois associé à des **urines foncées** ou à une **splénomégalie modérée**, témoignant d'une activité hémolytique soutenue [12,15,16].

La **fièvre** peut accompagner les poussées hémolytiques, mais elle doit toujours faire rechercher une cause infectieuse concomitante, notamment chez les patients sous traitement immunosuppresseur.

Dans les formes chroniques, certains enfants présentent également un **ralentissement de la croissance staturo-pondérale**, liés à l'inflammation chronique, à la corticothérapie prolongée ou à la maladie auto-immune associée.

### 2. Manifestations hémorragiques

Chez l'enfant, elles constituent souvent le motif principal de consultation ou de découverte fortuite du syndrome.

Selon plusieurs séries pédiatriques, notamment celles de Rivière et al. [17] et de Oliveira et al.

[18], les signes hémorragiques sont présents chez **70 à 90%** des patients au moment du diagnostic.

Les manifestations les plus fréquentes sont le **purpura pétéchiol** et les **ecchymoses spontanées**, souvent localisées sur les membres inférieurs, le tronc ou les zones de pression. Ces lésions sont caractéristiques d'une thrombopénie sévère et apparaissent sans traumatisme [19].

Les **épistaxis** et **gingivorragies** constituent des signes muqueux précoces, traduisant une atteinte plus profonde de la lignée plaquettaire.

Dans les formes graves, on peut observer des **hématuries macroscopiques**, des **méléna**, voire des **hémorragies digestives** ou des **métrorragies** chez l'adolescente, bien que ces formes soient plus rares [18].

Cliniquement, les épisodes hémorragiques peuvent être isolés ou précéder de quelques jours l'apparition des signes d'anémie hémolytique. Leur évolution est souvent **par poussées récidivantes**, en parallèle des fluctuations du taux plaquettaire [18].

Dans les formes chroniques, les saignements cutanés dominent le tableau, alors que les hémorragies viscérales ou cérébrales restent exceptionnelles, mais graves [13].

### 3. Signes liés à l'anémie hémolytique

\***Pâleur cutanéomuqueuse** souvent marquée, traduisant la diminution rapide du taux d'hémoglobine

\***Ictère franc ou discret**, lié à l'hyperbilirubinémie non conjuguée secondaire à la destruction accrue des hématies, associé parfois à des **urines foncées**, témoignant d'une bilirubinurie ou d'une hémoglobinurie lors des phases aiguës.

\***Splénomégalie** fréquente, traduisant l'hyperactivité du système monocyte-macrophage.

\*Dans certains cas, l'installation est **brutale** avec signes d'hémolyse aiguë et des signes de mal-tolérance de l'anémie imposant une prise en charge urgente.

### 4. Signes liés à une pathologie sous-jacente

\***Fièvre prolongée ou récurrente** : souvent le signe d'un processus infectieux ou inflammatoire chronique sous-jacent, elle peut précéder ou accompagner les poussées hémolytiques.

\***Asthénie persistante et altération de l'état général** : traduisent la chronicité du processus

pathologique, parfois liée à une inflammation systémique ou une atteinte auto-immune étendue.

\***Rash cutané ou lésions photosensibles** : peuvent traduire une atteinte cutanée auto-immune ou une hypersensibilité immunologique.

\***Arthralgies ou arthrites diffuses** : leur présence évoque une participation inflammatoire systémique touchant les articulations.

\***Ulcérations buccales ou aphtes récidivants** : signes fréquents d'un processus auto-immun systémique ou d'une immunodépression sous-jacente.

\***Adénopathies superficielles ou profondes** : peuvent indiquer une activation immunitaire persistante ou une prolifération lymphoïde.

\***Diarrhées chroniques ou troubles digestifs persistants** : orientent vers une atteinte immunitaire intestinale ou une malabsorption secondaire.

\***Infections respiratoires ou ORL répétées** : traduisent un possible déficit immunitaire associé ou une immunodépression iatrogène.

\***Sueurs nocturnes ou syndrome tumoral** : peuvent révéler une prolifération lymphoïde ou une activation inflammatoire majeure.

## V. Biologie

### 1. Anomalies hématologiques

\***Anémie normocytaire ou macrocytaire normochrome régénérative** : avec un taux de réticulocytes élevé (>120 000/mm<sup>3</sup>) [12,15].

\***Thrombopénie fréquemment sévère** auto-immun (<100 000/mm<sup>3</sup>), confirmée par la présence d'anticorps anti-plaquettes [15].

\***Leucopénie ou neutropénie** auto-immune possible mais plus rare.

### 2. Signes biologiques d'hémolyse

\*Augmentation de la bilirubine indirecte, des LDH (lactate déshydrogénase) et de façon modérée des transaminases.

\*Effondrement de l'haptoglobine plasmatique, consommée lors de l'hémolyse, il s'agit du marqueur le plus sensible d'hémolyse (sensibilité ~ 95%).

\*Le frottis sanguin est utile pour éliminer un certain nombre d'anémies hémolytiques corpusculaires ou extra-corpusculaires [20].

Dans ce cadre, l'absence (ou la présence en faible nombre) de schizocytes est un élément déterminant pour éliminer une micro-angiopathie thrombotique.

### \*TCD positif :

La spécificité du test, essentiellement de type IgG et/ou complément, détermine le type d'AHAI.

Un test direct à l'antiglobuline (TDA) positif de type IgG seul ou IgG + complément (C3d) traduit la présence d'autoanticorps « chauds », alors qu'un test positif de type complément isolé traduit habituellement la présence d'un autoanticorps « froid » de type IgM [20].

Dans le syndrome d'Evans, le TCD est généralement positif pour les IgG ± C3d.

Il faut noter que dans d'authentiques AHAI, le TCD peut être négatif (~5% des AHAI) et ce: lorsque les auto-anticorps sont présents en quantité trop faible, si l'affinité de l'autoanticorps est très faible ou lorsque il s'agit d'un auto-anticorps de type IgA[20].

## VI. Classification

Le syndrome d'Evans est classé en deux grands types selon la présence ou non d'une cause identifiée. La forme **primitive (ou idiopathique)** correspond aux cas où aucune pathologie sous-jacente n'est retrouvée après un bilan étiologique complet.

Elle est plus fréquente chez l'enfant et résulte d'un désordre auto-immun isolé affectant plusieurs lignées hématopoïétiques. À l'inverse, la forme **secondaire** s'intègre dans le cadre d'une maladie systémique, le plus souvent un lupus érythémateux disséminé, une immunodéficience primitive, une infection virale chronique ou plus rarement une hémopathie maligne (Figure 1) [13].

Selon les études, le syndrome d'Evans peut être secondaire dans 10 à 45% des cas [13,18].

Le syndrome d'Evans est classé selon l'existence ou non d'une cause sous-jacente identifiable, mais aussi selon le mode d'apparition et, plus récemment, selon les mécanismes immunologiques impliqués (Tableau I).

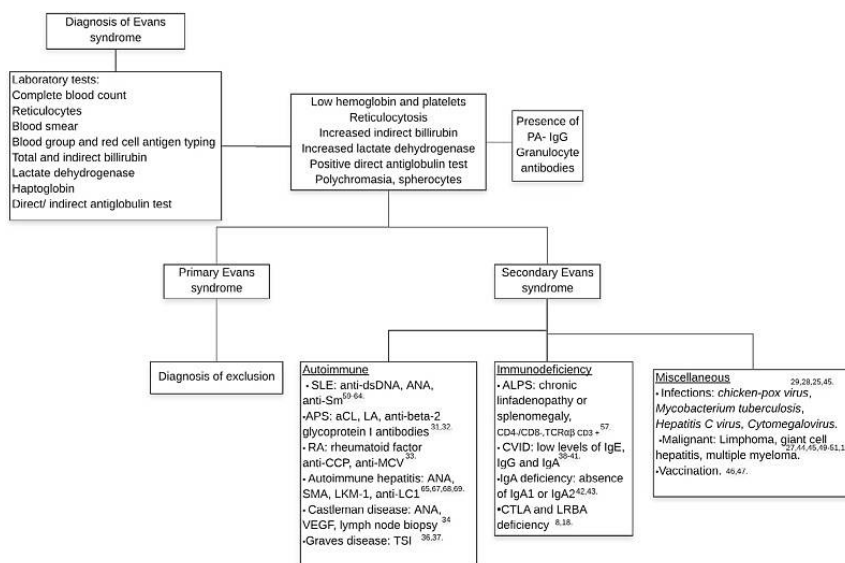


Figure 1 : Démarche diagnostique devant un syndrome d’Evans[13]

Tableau I : Classification du syndrome d’Evans

Catégorie	Sous-types	Caractéristiques principales
1. Selon l'étiologie	<b>Primitif (idiopathique)</b>	Aucune cause identifiée après un bilan complet ; forme fréquente chez l'enfant ; dysrégulation auto-immune isolée.
	<b>Secondaire</b>	Associé à : maladie auto-immune, immunodéficience primitive, infection chronique, hémopathie maligne
2. Selon le mode d'apparition	<b>Simultané</b>	AHAI + thrombopénie apparaissent au même moment.
	<b>Séquentiel</b>	Cytopénies survenant successivement ; la forme la plus fréquente.
3. Selon les mécanismes immunologiques (classification moderne)	<b>Dérégulation immunitaire primaire</b>	Mutations CTLA4, LRBA, STAT3-GOF, TACI
	<b>Non liée à une anomalie génétique connue</b>	Anciennes formes « idiopathiques » véritables.

Cette classification présente un **intérêt pronostique et thérapeutique majeur**, les formes secondaires étant généralement plus sévères, plus résistantes aux traitements de première ligne et nécessitant une approche thérapeutique adaptée la maladie causale[21].

### 1. Causes auto-immunes

Le lupus érythémateux systémique (LES) et le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) représentent les associations les plus fréquemment décrites[19].

Selon Nathalie et al, parmi 12 enfants, 4 présentaient d'autres maladies auto-immunes associées. Les manifestations observées étaient une thyroïdite, une maladie cœliaque, un psoriasis, un vitiligo, une myosite et une glomérulonéphrite membranoproliférative[22].

Selon Amanda B et al, chez environ 18% des cas, le syndrome d'Evans se développe secondairement à une maladie auto-immune sous-jacente (LES, SAPL, syndrome de Sjogren) [21].

### 2. Causes infectieuses

Les infections virales ou bactériennes sont reconnues comme des facteurs déclenchants ou aggravants dans le syndrome d'Evans suggérant que la stimulation antigénique ou la dysrégulation immunitaire induite par les agents infectieux peut initier ou exacerber la destruction auto-immune des cellules sanguines.

Selon Nathalie et al, une infection a été mise en évidence au cours du diagnostic initial du syndrome d'Evans chez plusieurs patients. Ainsi, une infection concomitante a été identifiée dans cinq cas présentant un syndrome d'Evans : trois étaient liés au virus Epstein-Barr, un à une tuberculose et un au parvovirus B19. Par ailleurs, dans les formes séquentielles, 13 patients présentaient une infection documentée (notamment à CMV, au parvovirus B19, au VZV, à *Mycoplasma pneumoniae*, ainsi qu'un cas à EBV et un cas à rotavirus [13].

Selon Bruna Paccola et al, 40% des patients ayant un syndrome d'Evans secondaire présentaient une infection aiguë, comprenant deux cas de pneumonie, trois infections des voies respiratoires supérieures, deux infections urinaires et un cas associant une hépatite A à une infection urinaire [18].

Le VIH constitue une cause virale possible à considérer, un TCD positif est rapporté dans 20 à

40% des patients positifs au VIH, liée soit à une dysrégulation des lymphocytes B par les lymphocytes T infectés, soit à une activation directe des lymphocytes B par le virus, soit encore à une réponse anormale à d'autres virus ou agents opportunistes associés au VIH [23].

### 3. Déficit immunitaire

Chez l'enfant, le syndrome d'Evans peut être associé à un déficit immunitaire ou en révéler un. Il peut se présenter sous la forme d'un syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS) ou d'autres déficits immunitaires sous-jacents, tels que le DICV, les syndromes de Wiskott-Aldrich ou IPEX, un déficit en Stat5b ou en CD25, ou des mutations touchant CTLA-4..[16].

Selon Hbib et al, chez l'enfant, 65 % des syndromes d'Evans présentent une anomalie monogénique, et 40 % d'entre eux portent des mutations pathogènes déjà reconnues comme impliquées dans les immunodéficiences primaires, notamment TNFRSF6, CTLA4, STAT3, PIK3CD, CBL, ADAR1, LRBA, RAG1 et KRAS.[6].

Selon Ben khaled et al, un déficit immunitaire a été objectivé chez 55% des patients [24]. [24].

### 4. Hémopathie maligne

Le syndrome d'Evans peut être une manifestation paranéoplasique d'une leucémie ou lymphome [15](Tableau II).

Tableau II : Les principales causes du syndrome d'Evans

<i>Étiologie secondaire suspectée</i>	<i>Signes cliniques évocateurs</i>	<i>Examens complémentaires à demander</i>
<b>Lupus érythémateux systémique(LES)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rash malaire, photosensibilité</li> <li>- Arthralgies, arthrites</li> <li>- Ulcérations buccales</li> <li>- Protéinurie, hématurie</li> <li>- Sérosite (pleurésie/péricardite)</li> <li>- Splénomégalie, adénopathies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ANA, anti-dsDNA</li> <li>Dosage du complément (C3, C4)</li> <li>- Bilan rénal et urinaire - Recherche d'anticorps antiphospholipides</li> </ul>
<b>Immunodéficience primitive (DICV, ALPS, mutations CTLA4/LRBA/STAT3)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections ORL ou pulmonaires récidivantes</li> <li>- Diarrhées chroniques, malabsorption</li> <li>- Splénomégalie, adénopathies multiples</li> <li>- Retard staturo-pondéral</li> <li>- Antécédents familiaux similaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosage des immunoglobulines sériques - Typage lymphocytaire (CD3, CD4, CD8, CD19) - Recherche de doublets lymphocytaires (ALPS) - Étude génétique ciblée (CTLA4, LRBA, STAT3)</li> </ul>
<b>Syndrome lymphoprolifératif ou hémopathie maligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénopathies volumineuses - Splénomégalie marquée - Fièvre prolongée, amaigrissement, sueurs nocturnes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frottis sanguin - Myélogramme, biopsie médullaire - Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien</li> </ul>
<b>Infection virale (EBV, CMV, VIH, hépatites, Parvovirus B19)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fièvre, asthénie - Angine, adénopathies cervicales - Cytolyse hépatique, ictère – Splénomégalie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologies virales EBV, CMV, VIH, VHB, VHC - PCR virales selon le contexte - Bilan hépatique</li> </ul>
<b>Cause médicamenteuse / post-vaccinale (rare)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémolyse survenant après introduction d'un médicament (<math>\beta</math>-lactamines, AINS, antibiotiques) - Régression après arrêt du traitement suspect</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamnèse médicamenteuse détaillée</li> </ul>

## VII. Prise en charge thérapeutique

### 1. Transfusion de concentrés érythrocytaires

Les transfusions de concentrés érythrocytaires doivent être réservées aux patients très symptomatiques, susceptibles de présenter des événements menaçant le pronostic vital.

En effet, les concentrés érythrocytaires transfusés peuvent être détruits par l'auto-anticorps, entraînant une hyper-activation supplémentaire du processus immunologique anormal[23].

La variabilité importante de la réactivité des auto-anticorps rend, en effet, difficile la recherche d'un donneur réellement compatible, et le choix de l'unité « la mieux compatible disponible » doit être soigneusement effectué sur la base d'un phénotypage érythrocytaire étendu [23].

De petites quantités de CGR (3 ml/kg), déplétées en leucocytes, doivent être administrées lentement sous surveillance attentive[16,23].

En cas d'événements mettant en jeu le pronostic vital et ne répondant pas aux transfusions, l'échange plasmatique peut constituer une option pour éliminer les anticorps circulants, bien que son efficacité ne soit pas entièrement établie[3,23].

### 2. Corticoïdes

Dans les AHAI à auto-anticorps « chauds » qu'elles soient primitives ou secondaires, le traitement initial repose sur la corticothérapie par voie générale [16]. La posologie initiale est de 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent chez l'enfant (dose maximale 90 mg), à maintenir pendant 3 à 4 semaines.

En cas de rémission complète, on tente la décroissance lente sur 6 mois : diminuer de 0.2mg/kg chaque 15 jours jusqu'à 1mg/kg puis 0.1 à 0.2mg/kg chaque mois[16].

En cas de rechute, le retour à la dose minimale efficace est recommandé.

En cas de cortico-dépendance à faible dose (<0.2mg/kg/j), la prolongation de la corticothérapie est envisagée avec dépistage des effets secondaires du traitement.

Dans les formes sévères, on commence par des corticoïdes intraveineux, soit de la méthylprednisolone à dose modérée (2–4 mg/kg/j en 4 injections), soit en bolus à forte dose (30 mg/kg/j, maximum 1000 mg, pendant 3 jours), ou encore par dexaméthasone à haute dose (40 mg/j du jour 1 au jour 4).[16].

Chez tous les patients, pour réduire les effets secondaires, en particulier infectieux, il convient

d'atteindre le plus rapidement possible la dose minimale efficace, définie comme celle permettant de maintenir au moins une rémission partielle de l'AHAI (hémoglobine  $\geq 10$  g/dl avec un gain  $\geq 2$  g par rapport au taux initial). La réduction progressive de la dose se fait par paliers, en moyenne tous les 10 jours à partir de la dose initiale.[25].

La durée totale du traitement par corticoïdes n'est pas clairement établie et repose principalement sur des données empiriques, elle varie entre 6 à 12mois[14] (Figure 2).

### 3. Immunoglobulines

À la différence du PTI et selon les rares données disponibles, l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) est relativement modeste chez l'enfant atteint d'AHAI à anticorps « chauds », avec seulement 40 à 50 % de réponses initiales. En conséquence, le recours aux IgIV qui n'ont pas d'AMM dans cette indication, n'est pas recommandé en pratique courante à l'exception de formes particulièrement sévères, cortico-résistantes et dépendantes des transfusions et en cas de thrombopénie marquée, lorsque les corticoïdes sont inefficaces ou que des doses trop élevées sont nécessaires pour maintenir la rémission, ou encore en cas de survenue d'effets toxiques [16,18].

En l'absence de données spécifiques et par analogie avec le PTI, les doses recommandées se situent entre 1 et 2 g/kg. Il convient de noter que l'administration d'IgIV peut parfois provoquer une hémolyse et, dans ce contexte, augmenter potentiellement le risque thrombotique. [16].

### 4. Traitements de deuxième ligne

Les traitements de seconde ligne sont utilisés lorsque les patients présentent un échec au traitement de première intention (après 4 semaines) soit une cortico-résistance, ou lorsqu'ils développent une cytopénie récidivante, une dépendance à forte dose aux corticoïdes[23].

La résistance au traitement initial observée pourrait être liée à la forte prévalence des formes secondaires du syndrome d'Evans. Dans ces situations, les études montrent une plus grande nécessité de recourir aux traitements de seconde ligne par rapport aux formes primitives[13,18].

Ces traitements comprennent les anticorps monoclonaux (rituximab et alemtuzumab), la chimiothérapie (cyclophosphamide), les agents immunosuppresseurs (sirolimus, ciclosporine et mycophénolatemofétil), les agonistes du récepteur

de la thrombopoïétine (TPO-RAs), l'azathioprine et le bortézomib [18,23].

Le traitement par rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant quatre semaines consécutives) constituait la thérapie de seconde ligne la plus fréquemment utilisée, et le taux de réponse était proche de 76% (Figure 3) [15,18]. Le rituximab peut également être utilisé dans un objectif d'« épargne cortisonique », si cortico-dépendance durable (dose > 10 mg/j) ou de rechute précoce dans les 6 mois de l'AHAI après l'arrêt de la prednisone. [16].

Étant donné les bons résultats chez les patients atteints d'ALPS et les complications liées au rituximab, le MMF peut être administré (1.2g/m<sup>2</sup>/j) de manière plus précoce chez les enfants présentant un syndrome d'Evans secondaire à l'ALPS, après l'échec du traitement de première ligne[13,26,27].

Selon Kuzminova ZA et al, les associations de rituximab et de MMF, ainsi que de rituximab et de sirolimus, se sont également révélées efficaces et ont induit une rémission durable sans autre traitement chez respectivement 83,3% et 75% des patients[27].

Le sirolimus à la dose de 1 à 2 mg/m<sup>2</sup>/jour per os constitue aussi une option efficace et sûre dans les formes d'Evans hautement réfractaires, avec une réponse particulièrement excellente chez les patients atteints d'ALPS[9,18].

L'eltrombopag (agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, TPO-RA) constitue une option de traitement de seconde ligne dans les formes de syndrome d'Evans associées à une thrombocytémie sévère, réfractaires aux corticoïdes, à la splénectomie, aux IVIG et au rituximab avec un taux d'efficacité attendu est de 82%[9,18].

Enfin, bien que la transplantation de cellules souches hématopoïétiques puisse représenter une possibilité de traitement définitif du syndrome d'Evans, les publications à ce sujet restent rares et insuffisantes pour guider les décisions thérapeutiques.

## VIII. Pronostic

### 1. Infections

Les infections sont fréquemment observées en cas de déficit immunitaire primitif sous-jacent ou de traitement immunosuppresseur secondaire lourd, principalement une splénectomie [17,28].

Les infections constituent la cause de décès la plus fréquente (52%), en particulier en cas d'hypogammaglobulinémie associée [29].

### 2. Poussée de la maladie

Lors du suivi à long terme du syndrome d'Evans, les poussées de purpura thrombopénique immunologique sont plus fréquentes que celles d'AHAI[29].

Toutefois, la fréquence des rechutes diminue avec le temps et la proportion de patients atteignant une rémission complète et durable pour le PTI et l'AHAI augmente progressivement au fil des mois et des années[29].

### 3. Risque de néoplasie

Un autre point d'alerte est le risque accru de cancers décrit pour certains déficits immunitaires primitifs associés au syndrome d'Evans, à l'haploinsuffisance de CTLA4 ou au déficit en LRBA[30].

Le sur-risque de lymphome dans l'ALPS ne soit pas formellement établi, mais il a été démontré que les lymphomes surviennent surtout chez les patients ayant des mutations de FAS, avec un risque multiplié par 14 pour les lymphomes non hodgkiniens et par 51 pour les lymphomes hodgkiniens par rapport à la population générale[31].

Ainsi, les patients atteints de DICV présentent également un risque accru de lymphome, surtout en cas de lymphoprolifération[31].

Ce risque doit être réduit par des mesures préventives contre les infections chroniques ou l'auto-inflammation.

### 4. Mortalité

Le taux de mortalité pour ce syndrome reste élevé, à 10%, et la survie à 15 ans est de 84%, significativement différent des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique chronique seul (100%) ou d'AHAI (99%) [29].

Selon Thomas et al., les causes précoces de décès sont essentiellement liées à des hémorragies, notamment cérébrales, tandis que les infections constituent une cause de décès plus tardive [17].

Globalement, le tableau clinique du syndrome d'Evans évolue avec l'âge. Entre 10 et 20 ans, les cytopénies tendent à être mieux contrôlées, mais les manifestations immunologiques deviennent plus fréquentes. Avec l'avancée en âge, la maladie se montre plus sévère et le risque de mortalité augmente.

Le poids des manifestations immunologiques et celui des traitements contribuent au pic de mortalité

## SYNDROME D'EVANS CHEZ L'ENFANT

infectieuse observé à la fin de la deuxième décennie[17]. Les patients décédés avaient

d'ailleurs reçu davantage de traitements de seconde ligne, y compris une splénectomie[17].

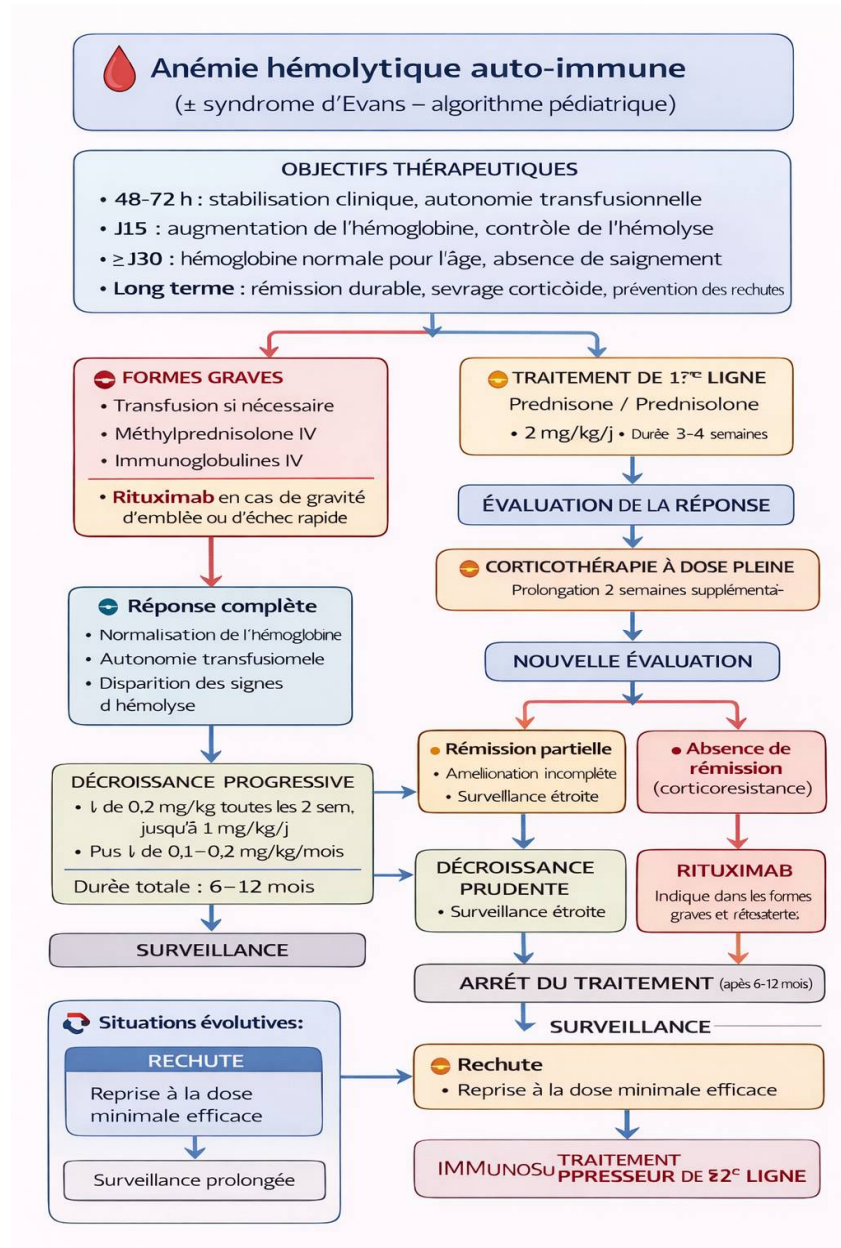


Figure 2 : Algorithme du traitement par corticothérapie du syndrome d'Evans

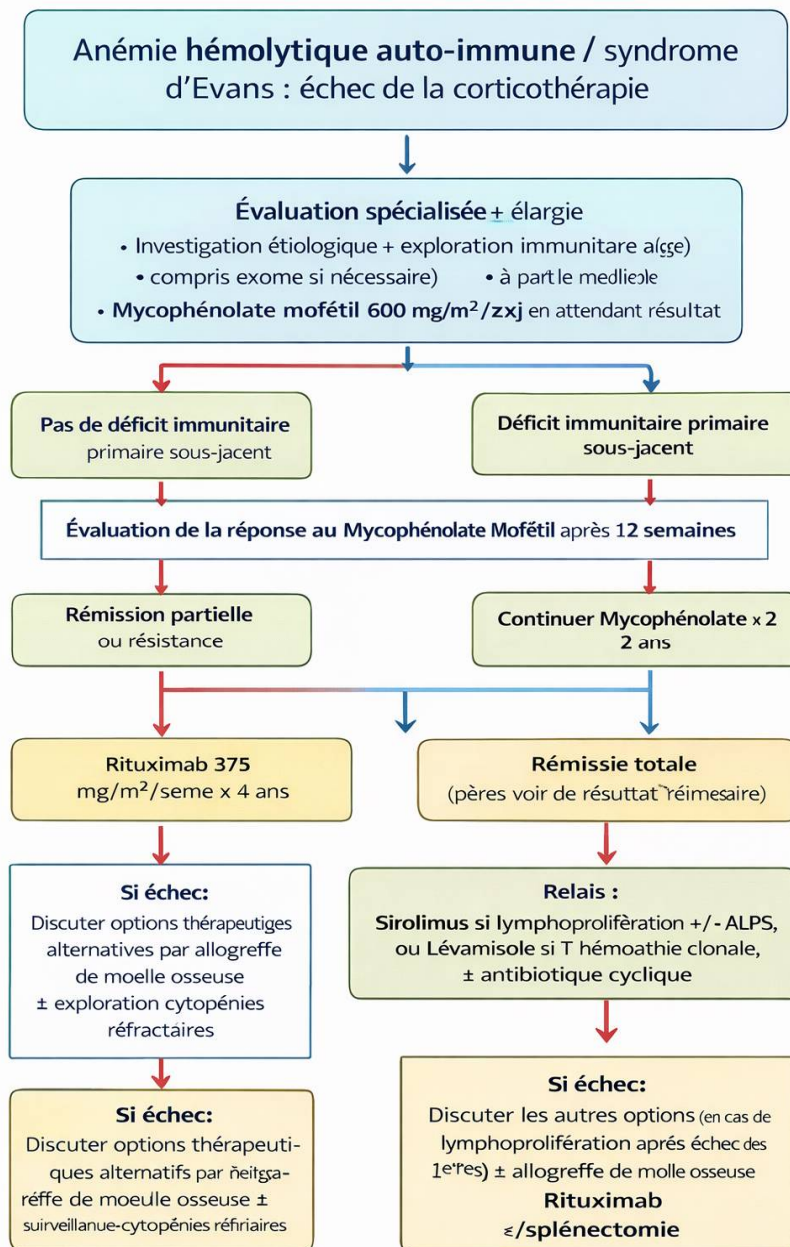


Figure 3 : Schéma thérapeutique du syndrome d'Evans

## IX. CONCLUSION

En conclusion, le syndrome d'Evans est une pathologie rare et hétérogène. Une évaluation clinique rigoureuse, un bilan biologique et radiologique complet, ainsi qu'un suivi longitudinal rapproché permettant de guider l'enquête étiologique.

L'identification précoce de la cause sous-jacente, notamment les déficits de régulation

immunitaire tels qu'ALPS ou le DICS, est essentielle pour orienter une prise en charge adaptée et limiter l'exposition aux traitements immunosuppresseurs potentiellement toxiques.

La survenue de complications infectieuses, hémorragiques sévères et des manifestations lymphoprolifératives ainsi que les effets secondaires liés aux traitements immunosuppresseurs conditionnent le pronostic.

**CONFLITS D'INTÉRÊT : aucun****REFERENCES**

- [1] Chenbah W, Ben Sayed N, Guermazi M, Emna B, Kmira Z, Achour B, et al. Syndrome d'Evans : étude rétrospective de 37 cas. *Rev Médecine Interne* 2019;40:A121.
- [2] Pui CH, Wilimas J, Wang W. Evans syndrome in childhood. *J Pediatr* 1980;97:754-758.
- [3] Blouin P, Auvrignon A, Pagnier A. Syndrome d'Evans : étude rétrospective de la société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique (36 cas). *EM-Consulte. Archives de Pédiatrie*. nov 2005;12(11):1600-1607.
- [4] Palvia AR, Damera AR, Magar S, Nandi AR, Goyal M. Diagnostic and Therapeutic Strategies in Evans Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. jul 2024;16:e64866.
- [5] Kim TO, Despotovic JM. Primary and Secondary Immune Cytopenias: Evaluation and Treatment Approach in Children. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33:489-506.
- [6] Hbib M, El Alaoui El Hanafi M, Kasmi Z, Ouair H, Benmiloud S, Aïlal F, et al. Les cytopénies auto-immunes de l'enfant : Quand penser au déficit immunitaire primitif? *Tunis Médicale* 2023;102:1-6.
- [7] Jiang D, Kuter DJ. Evans syndrome revisited. *Blood Rev* 2025;101322.
- [8] Audia S. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *J Clin Med*. nov 2020;9(12):3851.
- [9] Mannering N, Hansen DL, Frederiksen H. Evans syndrome in children below 13 years of age - A nationwide population-based cohort study. *PLoS ONE* 2020;15:e0231284.
- [10] Fattizzo B, Michel M, Giannotta JA, Hansen DL, Arguello M, Sutto E, et al. Evans syndrome in adults: an observational multicenter study. *Blood Adv* 2021;5:5468-5478.
- [11] Bashir BA, Othman SA, Malik AA. A rare haematological disorder in a Sudanese child: Evans syndrome, case report and literature review. *Sudan J Paediatr* 2021;21:89-94.
- [12] Wang WC. Evans syndrome in childhood: pathophysiology, clinical course, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988;10:330-338.
- [13] Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, Vareliette A, Rieux-Laucat F, Bertrand Y, et al. Evans Syndrome in Children: Long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Front Pediatr* 2015;3:79.
- [14] Mantadakis E, Farmaki E. Natural History, Pathogenesis, and Treatment of Evans Syndrome in Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39:413-419.
- [15] Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med* 2018;9:171-184.
- [16] Michel M. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) AHAI version actualisée. 2017.
- [17] Pincez T, Fernandes H, Leblanc T, Michel G, Barlogis V, Bertrand Y, et al. Long term follow-up of pediatric-onset Evans syndrome: broad immunopathological manifestations and high treatment burden. *Haematologica* 2021;107:457-466.
- [18] Blanco BP, Garanito MP. Pediatric Evans Syndrome: A 20-year experience from a tertiary center in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther* 2023;45:196-203.
- [19] Rivalta B, Zama D, Pancaldi G, Facchini E, Cantarini ME, Miniaci A, et al. Evans Syndrome in Childhood: Long Term Follow-Up and the Evolution in Primary Immunodeficiency or Rheumatological Disease. *Front Pediatr* 2019;7.
- [20] Michel M. Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps "chauds" et syndrome d'Evans de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*. 2008;29:105-114.
- [21] Grimes AB, Kim TO, Kirk SE, Flanagan J, Lambert MP, Grace RF, et al. Refractory autoimmune cytopenias in pediatric Evans syndrome with underlying systemic immune dysregulation. *Eur J Haematol* 2021;106:783-7.
- [22] Rivalta B, Zama D, Pancaldi G, Facchini E, Cantarini ME, Miniaci A, et al. Evans Syndrome in Childhood: Long Term Follow-Up and the Evolution in Primary Immunodeficiency or Rheumatological Disease. *Front Pediatr* 2019;7:304.
- [23] Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol* 2016;172:524-534.
- [24] Ben Khaled M, Mrad I, Khemakhem M, Ben Taieb A, Ben Fraj I, Rekaya S, et al. Evans Syndrome in Children: A Warning Sign of an Inborn Error of Immunity. *J Hum Immun* 2025;1:eARAPID2025abstract.16.
- [25] Michel M. Adult Evans' Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022;36:381-392.
- [26] Jiang D, Kuter DJ. Evans syndrome revisited. *Blood Rev* 2025;101322.
- [27] Kuzminova ZA, AKЖ, Pshonkin AV, BIIA, Raikina EV, BPE, et al. Evans syndrome in children: the results of a retrospective study of 54 patients. *Pediatr Hematol Immunopathol* 2021;20:74-83.
- [28] Pincez T, Aladjidi N, Héritier S, Garnier N, Fahd M, Abou Chahla W, et al. Determinants of long-term outcomes of splenectomy in pediatric autoimmune cytopenias. *Blood* 2022;140:253-61.
- [29] Aladjidi N, Pincez T, Rieux-Laucat F, Nugent D. Paediatric-onset Evans syndrome: Breaking away from refractory immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2023;203:28-35.
- [30] Egg D, Schwab C, Gabrysch A, Arkwright PD, Cheesman E, Giulino-Roth L, et al. Increased Risk for Malignancies in 131 Affected CTLA4 Mutation Carriers. *Front Immunol* 2018;9:2012.
- [31] Grimes AB. Evans Syndrome: Background, Clinical Presentation, Pathophysiology, and Management. In: Despotovic JM, editor. *Immune Hematol. Diagn. Manag. Autoimmune Cytopenias*, Cham: Springer International Publishing; 2018;125-150.