

Anémies hémolytiques de l'enfant

I) Introduction

- On parle d'anémie si le taux d'Hb est en deçà de :
 - Nourrisson (1mois-2ans) : <11g/dl.
 - Enfant (>2ans) : < 12g/dl.
- L'anémie est dite hémolytique si la durée de vie des GR (N : 100-120J) est raccourcie par une destruction anormale, elle s'accompagne généralement par une compensation médullaire insuffisante.

Lorsque la destruction est de siège splénique ou médullaire donc dans le SRH, on parle d'hémolyse extravasculaire.

L'anémie est dite intravasculaire si la destruction des GR a lieu dans les vaisseaux sanguins.

II) Diagnostic clinique et biologique

1. Hémolyse intra vasculaire

Clinique :

L'anémie est le plus souvent d'installation rapide avec pâleur intense, dyspnée, tachycardie, cyanose, céphalées, oligurie, prostration voire état de choc.. Le pronostic vital peut être mis en jeu.

L'ictère est discret au début, les urines sont foncées

Les causes peuvent être d'origines congénitales ou acquises.

Biologie :

- Hb et GR abaissée, réticulocytes élevés (anémie régénérative)
- Bilirubine indirecte, LDH et fer sérique élevés
- Taux d'Haptoglobine bas voire nul (Bon témoin de l'Hémolyse intra Vasculaire).
- Au niveau des urines on note : Hémoglobinurie. puis une hémosidérinurie

2. Hémolyse extra vasculaire

Clinique :

L'anémie est modérée et peut être absente si l'hémolyse est peu importante et la compensation médullaire satisfaisante ou être grave dans le cas contraire. L'hémolyse est du type chronique avec souvent retentissement sur la croissance et l'état général.

L'ictère peut être discret ou foncé. La SPM est constante sauf dans la drépanocytose.

L'HPM : Rare

Biologie :

Le diagnostic d'Hémolyse repose sur l'association de signes de destruction érythrocytaire et l'Hyperproduction médullaire :

Anémie, Augmentation du Taux de réticulocytes $> 100.000 / \text{mm}^3$ (taux normal : 50-100.000 / mm^3 après l'âge de 1 mois).

Bilirubine indirecte augmentée reflet de l'augmentation du catabolisme de l'Hb avec augmentation du stercobilinogène et de l'urobilinogène (urobilinurie). Augmentation du fer sérique

III) Diagnostic étiologique

Les causes des anémies hémolytiques sont regroupées en causes corpusculaires c'est à dire anomalies du GR (membrane, structure ou de synthèse de l'Hb, d'enzymes), causes extracorporelles (immunologiques, mécaniques, hypersplénisme, infectieuses ou toxiques) et en causes mixtes (anomalie congénitale sur laquelle survient une cause acquise).

1) Anémies Hémolytiques Acquises :

Elles sont très rares chez l'enfant. Le GR est normal mais un mécanisme extérieur physique, mécanique ou immunologique entraîne sa destruction. L'anamnèse, la positivité ou non de l'enquête immunologique (test de coombs direct, l'élution des anticorps fixés sur la surface des GR, la recherche et le titrage des auto anticorps libres) permet de distinguer les anémies immunologiques de celles qui ne le sont pas.

a) Anémies Hémolytiques Immunologiques :

Accidents transfusionnels : par erreur ou chez le polytransfusé.

Anémie par incompatibilité foeto-maternelle par iso anticorps

Anémie par anticorps immuno-allergiques : Prise médicamenteuse.

Anémie Hémolytique auto-immune. Auto anticorps

b) Anémie Hémolytique non Immunologique :

Anémie Hémolytique infectieuse : infection bactérienne ou parasitaire (paludisme)

Anémie Hémolytique toxique par ex : venin de serpent.

Anémie Hémolytique de cause mécanique : prothèses cardiaques, Sd Hémolytique et urémique (micro angiopathie glomérulaire), la CIVD, la Circulation extra corporelle.

L'hypersplénisme

2) Anémies Hémolytiques Congénitales :

A Les Thalassémies :

Sont dues à un défaut de synthèse d'une des 02 chaînes de l'Hb normale A ($\alpha_2\beta_2$). Selon la chaîne de globine insuffisamment synthétisée (α ou β) on parle d' α thalassémie ou de β thalassémie.

Maladies héréditaires transmises sur le mode récessif.

Les α Thalassémies :

Affections résultant d'un défaut de synthèse des chaînes alpha de d'Hb. En fonction du degré de déficit en chaîne α , les manifestations cliniques vont des formes asymptomatiques aux formes létales comme l'anasarque foeto-placentaire.

Les β Thalassémies :

1)- β Thalassémie Homozygote ou Maladie de Cooley :

Physiopathologie de la β Thalassémie majeure

Pas d'anémie à la naissance car l'Hb F est le principal constituant de l'Hb. Puis au cours des premiers mois, le déficit en chaîne β va entraîner une augmentation des chaînes α au sein de l'érythroblaste qui vont être détruite dans la moelle d'où l'érythropoïèse inefficace, parallèlement, certains érythroblastes donnent naissance à un GR pauvre en Hb et déformé et par conséquent va avoir une durée de vie courte. L'érythropoïèse inefficace plus l'hyperhémolyse vont entraîner une anémie profonde avec sécrétion d'érythropoïétine secondaire et hyperproduction médullaire de GR aboutissant à son hypertrophie et à la déformation des os courts : (crâne, os maxillaires), extrémités des os longs

Clinique :

Elle se traduit, dès les premiers mois de vie par une pâleur, sub-ictère, ballonnement abdominal et retard de développement staturo-pondéral.

Par ailleurs le faciès est particulier « Faciès Mongoloïde » avec front bombé, yeux bridés, pommettes saillantes, la base du nez aplatie avec un hypertélorisme. Secondaire à l'hyperplasie des os plats de la face. Un TRT transfusionnel correct évite l'apparition de ces signes.

HPM – SPM parfois énorme

Signes Radiologiques Osseux :

Aspect en « Poils de Brosse » de la voûte crânienne, ostéoporose généralisée, corticales minces avec parfois fractures pathologiques. Ces anomalies sont évitées chez les enfants bien transfusés.

Biologie :

- Anémie microcytaire hypochrome souvent inférieur à 7g/100ml, régénérative. Le frottis montre : une hypochromie de GR, une anisocytose, poïkilocytose, et une érythroblastose importante.

- Hyperbilirubinémie, L'hypersidérémie et hyperferritinémie constantes.

- L'Électrophorèse de l'Hb permet le Dg : augmentation de l'Hb F qui peut aller jusqu'à 60 à 100 %. L'HbA2 peut être normale, parfois élevée mais ne dépasse pas 9 à 10%. L'Hb A peut persister (b β + thal) ou pas b β ° thal)

Complications

1) Liées à la Maladie :

Retard staturo-pondéral.

Déformations osseuses.

Retard pubertaire

Hémochromatose foie \rightarrow : cirrhose.

Glandes endocrines \rightarrow déficits

Cardiaque : \rightarrow Cardiomyopathie Hypertrophique

Hypersplénisme.

Rupture / Rate.

2) Liées à la transfusion de sang:

Allo immunisation (leucoplaquettaire – système Rh – sous groupe)

Surinfections (virales – bactériennes).

Excès en fer.

Traitement :

Il n'y a pas de TRT curatif. Le TRT est palliatif et comporte 3 volets :

- Transfusions
- Chélation
- Splénectomie

TRT Transfusionnel : A pour but :

Allonger la survie.

Rendre la vie plus confortable.

Assure une croissance normale staturo-pondérale et pubertaire en maintenant un taux d'Hb (> 11g/100ml par des transfusions régulières et répétées) entre 3-4 semaines.

Le sang doit être phénotypé, débuté tôt dans la vie sous forme de culot globulaire ou hématies deleucocytées, déplaquettées, déplasmatisées, à faire passer en 3-4h en perfusion.

Lorsque l'enfant présente une I cardiaque ou que son Hb est < 5-6g/dl, la transfusion doit être lente : < 2ml/kh/h

Quantité à donner est de 3cc / Kg pour augmenter le taux d'Hb de 1g.

Le rythme transfusionnel est en moyenne de 4 à 6 semaines.

Les complications secondaires aux transfusions sont essentiellement la surcharge en fer, avec I cardiaque congestive, troubles du rythme et/ou de la conduction, péricardite, insuffisance endocriniennes multiples avec retard de croissance et pubertaire, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, diabète de type 1. Nécrose et fibrose hépatique.

L'allo-immunisation érythrocytaire (Ac anti RH 40-50%, anti Kell 30%, et les autres sous groupes) risque vital et même peut rendre les patients difficiles voire impossible à transfuser d'où la nécessité de la recherche des agglutinines irrégulières 15j après chaque transfusion.

Complications infectieuses : contamination par syphilis, paludisme, toxoplasmose, bactéries de souillures, virus B, C, HIV, EBV, CMV

Chélation :

La surcharge en fer est toujours présente même chez les enfants non ou mal transfusés car l'absorption de fer est multipliée par 5 à 10 dans les anémies chroniques. De plus, il faut savoir que chaque transfusion apporte 200 à 250 mg de fer donc à peu près pour un malade transfusé régulièrement, l'apport est de 0,4mg/kg/j.

La chélation est indiquée dès que la ferritine atteint 800-1000ng/ml, (généralement après 20 transfusions). Le médicament chélateur utilisé est la désferrioxamine « DESFERAL » qui se lie au fer pour être éliminé dans les urines.

La voie IV est la plus efficace, elle peut être donnée à forte dose à raison de 100-125 mg/kg/j pendant des semaines pour traiter les complications graves de l'intoxication martiale (DID, I cardiaque).

La voie sous cutané est la plus classique, il existe des pompes pour injections sous cutanées la nuit (8-10h) à raison de 40mg/kg/j soit 280 mg/kg/semaine. L'objectif de la chélation est de maintenir une ferritine < 500ng/ml. L'adjonction de Vit. C à la dose de 5mg/Kg/J accroît la chélation. Le premier signe d'efficacité du traitement est l'éclaircissement de la peau.

Attention : l'interprétation de la ferritine doit tenir compte de :

- La cytolysé hépatique (elle augmente avec celle ci quelque soit le statut martial),
- L'hémolyse
- L'infection,

La saturation de la sidérophiline doit être considérée pour l'analyse d'un taux élevé de transferrine : une saturation totale témoigne d'une surcharge importante et est un signe de

gravité car elle est le témoin de la fraction libre du fer circulant. L'IRM hépatique et cardiaque est un complément indispensable pour l'estimation de la surcharge.

Les complications de la désferrioxamine = douleurs, nodules, prurit local, voire réaction anaphylactique

Les complications oculaires et auditives s'observent chez les patients peu surchargés en fer et mis sous fortes doses, elles disparaissent à l'arrêt.

Infections à yersinia chez des patients surchargés en fer et recevant la désferrioxamine, certains enfants développent des troubles de la croissance osseuse sous fortes doses de désferrioxamine.

Le DEFERASIROX ou exjade : 20-30mg/kg une prise per os /j entraîne une excrétion du fer dans les selles, elle a une efficacité aussi remarquable que celle de la désferrioxamine

La Splénectomie :

A pour indication principale l'Hypersplénisme. On considère qu'il existe hypersplénisme lorsque les besoins transfusionnels doublent. (Consommation qui dépasse 200-220 ml /Kg /an de [C] érythrocytaire) avec la constatation parfois d'une leucopénie ou une thrombopénie.

Les Thérapeutiques Associées :

ATB en cas d'infections.

Pénicillothérapie quotidienne pour les splénectomisés. Vaccination antipneumocoque et contre l'hépatite B.

Adjonction de l'acide folique.

Prévention :

Conseil Génétique : Par le dépistage des Hétérozygotes, il faut éviter l'union entre 2 hétérozygotes ou du moins les grossesses.

Le Dg anténatal : il se fait par amniocentèse à partir de la 17^{ème} S d'aménorrhée ou par prélèvement de villosités choriales entre la 8^{ème} et 12^{ème} semaine.

Traitement Étiologique :

Traitement des formes sévères par greffe de Moelle.

2. β Thalassémie mineure :

- Présente chez les hétérozygotes.
- Généralement asymptomatique, une SPM de petite taille peut être observée
- Le taux d'Hb est le plus souvent normal mais on peut voir une discrète anémie hypochrome microcytaire (la microcytose est caractéristique de la maladie), le frottis sanguin peut montrer une anisocytose et une poïkilocytose, une réticulocytose normale ou peu élevée,
- Fer sérique normal.
- Électrophorèse de l'Hb : montre une augmentation de l'Hb A₂ 4 à 8% (N \leq 3 %)

B) La Drépanocytose :

Maladie caractérisée par une anomalie qualitative. La structure de la globine est atteinte par remplacement d'un acide aminé par un autre entraînant la formation d'une Hb pathologique qui est la « S ». (Ac glutamique \rightarrow Valine : en position 6).

1) Drépanocytose Homozygote : ou Hémoglobinose S

Transmission génétique autosomale récessive. Cette Hb mutée précipite en cas d'hypoxie, altitude, froid, infections et aussi déshydratation.

1) **Clinique** :début entre 5-9moisLe tableau clinique se caractérise par :

Anémie Hémolytique chronique avec en plus des crises de séquestration spléniques et d'érythroblastopénie qui accentuent l'anémie

Crises vaso occlusives. (Micro thrombus)

Infections répétées. (Déficit en phagocytose – production AC)

❖ **Anémie chronique** pouvant se compliquer de :

- Séquestration splénique responsable d'une anémie sévère dont le TRT est la transfusion.
- Erythro-Blastopénie transitoire : insuffisance médullaire transitoire favorisée par les infections bactériennes et/ou virales parvovirus B19.

❖ **Crises vaso occlusives** :

Les Hématies déformés en « Faucille » forment un thrombus, d'où la complication majeure de cette hémoglobinose les infarctus :

Douleurs osseuses et en particulier le syndrome pied – main avant 4 ans.

Crises douloureuses abdominales.

Crises douloureuses osseuses pouvant se compliquer d'une nécrose de la tête fémorale ou d'ostéomyélite récidivantes.

Infarctus spléniques répétés qui détruisent la rate.

Manifestations neurologiques dominées par les accidents vasculaires cérébraux.

❖ **Sensibilité accrue aux infections favorisée par l'asplénie.** Les germes les plus souvent en cause : Pneumo – HI – Salmonelles.

2) **Dg positif**

- Anémie Normochrome Normocytaire régénérative.

Test de falciformation « Teste d'EMMEL » sur les GR en milieu pauvre en O₂

Électrophorèse de l'Hb. Hb S : à 90 – 95% (> à 50 %)

A₂ : Normale

Hb F : 1%

3) **Traitement**

Préventif : Les crises vasoocclusives sont déclanchées par les infections, la fièvre, la déshydratation, l'hypoxie et l'exposition au froid. Le TRT préventif vise donc à prévenir ces situations :

- Etat d'hydratation optimal est important surtout en cas de fièvre.

- Prévention des infections :

Pénicillino-thérapie quotidienne dès l'âge

de 03 mois à dose préventive et poursuivi jusqu'à l'âge de 10 ans.

Pratique systématique du vaccin antipneumocoque si possible dès l'âge de 2 ans avec rappels ultérieurs.

Vaccination contre H.I type B et hépatite B

L'acide folique est utile 5 à 10mg/J tout les 3j

Les Transfusions : de culots globulaires phénotypes sont indiquées dans 3 situations différentes :

- Hb baisse au dessous de 7g/100ml.
- Au cours de certaines complications telles que :
 - ❖ Crise d'erythroblastopenie ou hémolytiques aiguës
 - ❖ Crise grave de thrombose
 - ❖ Séquestration splénique.

L'hydréa : est utilisé dans les formes particulièrement sévères.

Traitement des Crises Vaso occlusives :

Veillez à une bonne hydratation (3 L/m²), à la correction de l'acidose et au TRT des infections. Lutter contre la douleur par les analgésiques tout en évitant l'acide acétyl salicylique qui peut accroître l'acidose.

Transplantation Médullaire : A l'heure actuelle la seule thérapeutique curative.

Dg Anténatal :

Permet le Dg de l'état homozygote entre la 16^{ème} et 19^{ème} semaine de grossesse.
Conseil génétique doit faire partie de la prise en charge de la maladie.

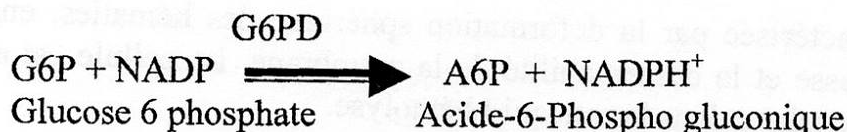
2) Drépanocytose hétérozygote :

Souvent silencieuse cliniquement peuvent dans de rares cas se traduire par une hémolyse discrète ou thrombose grave à l'occasion d'une anoxie.

Le diagnostic repose sur la positivité du test d'EMMEL, l'électrophorèse de l'Hb qui montre :
55-60% Hb A, 40-45% Hb S, 2-3% Hb A2

C) Anémies Hémolytiques par déficit enzymatique érythrocytaire

1°)- **Déficit en G6PD :** Transmission récessive liée au chromosome X



Le NADPH⁺ : agent réducteur qui grâce à son Ion H⁺, transforme le glutathion oxydé en glutathion réduit. Le glutathion réduit protège le GR contre les oxydants.

a)- **Clinique :** Se passe de façon stéréotypée.

1°)- 1^{ère} Phase : 24 à 48h après absorption de fèves crues, l'enfant présente une fièvre, cephalés et douleurs abdominales. Puis apparition d'une crise d'hémolyse aigue avec Ictère intense, SPM, anémie et urines foncées (hémoglobinurie).

2°)- 2^{ème} Phase : de durée brève 3-6j :

- ❖ Disparition de l'Ictère – urines claires.
- ❖ Disparition de la SPM
- ❖ Normalisation de l'anémie par augmentation de l'activité erythropoïtique.

b)- Biologie :

- ❖ Taux de GR très diminué
- ❖ Réticulocytose très élevée
- ❖ Corps de Heinz présents : nombreuses hématies contiennent de l'Hb dénaturée sous l'action de la substance nocive.
- ❖ Haptoglobine : taux très bas témoin de l'hémolyse intra-vasculaire.
- ❖ Dosage enzymatique par spectro-photomètre à faire à distance de l'épisode aiguë (car les hématies jeunes sont très riche en G6PD).

c)- Traitement :

- * Transfusion si anémie sévère ($Hb \leq 6g/100ml$)
- * Hémodialyse si insuffisance rénale aiguë sévère
- * Eviter les médicaments oxydants.

d)- Pronostic :

Bon en général pas d'anémie entre les crises. Rarement évolution vers la mort surtout si prise en charge précoce.

2°)- Déficit en Pyruvate kinase :

c'est le 2^{ème} type de déficit enzymatique. Transmission autosmale récessive. Le Dg repose sur le dosage de la Pyruvate-Kinase qui est franchement abaissée.

D)AH Constitutionnelle par anomalie de membrane : la spherocytose ou Maladie de MINKOWSKI –Chauffard.

a)- Définition : Caractérisée par la déformation sphérique des hématies, engendrant une diminution de la souplesse et la déformabilité de la membrane. La cellule est alors mal adaptée à la circulation et s'enclave dans la rate qui l'hémolyse.

b)- Clinique : Maladie a transmission autosomale dominante

- Pâleur
- Ictère
- SPM importante

c)- Biologie :

Anémie normochrome normocytaire

Sphérocytes au frottis

La résistance osmotique des hématies est très diminuée en Solution hypotonique

d)- Traitement :

La splénectomie