

Les anémies hémolytiques de l'enfant

Dr. Hamani.A
Module de pédiatrie

Objectifs :

- Connaitre le diagnostic clinique et biologique d'une hémolyse aiguë et chronique.
- Etablir le diagnostic clinique et biologique d'une anémie hémolytique congénitale
- Organiser la prise en charge d'un enfant présentant une anémie hémolytique congénitale.

1. Introduction

1.1 Définition

L'anémie hémolytique se définit par la destruction prématurée des globules rouges sans qu'il y ait compensation par une production équivalente d'érythrocytes par la moelle.

Selon le lieu où se produit l'hémolyse on distingue :

- L'hémolyse extra-vasculaire : la plus constante, s'accomplit sous l'action des macrophages de la moelle et la rate.
- L'hémolyse intra-vasculaire : se voit parfois brutalement au cours de l'évolution de certaines anémies hémolytiques.
- L'hémolyse intra-médullaire : exceptionnelle résulte de l'avortement des cellules de lignée rouge dans la moelle osseuse.

2.2 Intérêt

- Fréquence élevée : thalassémie, drépanocytose, G6PD....
- Prévention possible par conseil génétique.

2. Rappel physiologique

- **Hémoglobine** : est constituée d'un groupement non protéique (hème), et d'un groupement protéique (la globine), qui est formé par 4 chaînes polypeptidiques (ne sont pas semblables) chacune fixe un groupement hème
 - **Hémoglobine normale** :
- HB F : 75-80% chez le nouveau-né, disparaît vers 5-6 mois pour ne subsister qu'à l'état de trace voir < à 2%.
 - HB A1 : 95-98% de l'HB totale.
 - HB A2 : 2-3%.

▪ Hémoglobine pathologique

- Anomalie qualitative : la mutation d'un acide aminé soit sur la chaîne bêta soit la chaîne alpha aboutit à une hémoglobine différente de l'HB A1 (ex : les hémoglobinoses).
- Anomalie quantitative : réapparition après l'âge de 6 mois d'un pourcentage élevé de l'HB F (B /thalassémie, persistance héréditaire de l'HB F).
- Hémoglobine anormale constituée d'un seul type de chaîne : HB Barts (4 gamma), HB H (4 bêta)

3. Classification

On distingue 3 types d'anémies hémolytiques chez l'enfant

- a) Anémies par anomalies corpusculaires : peuvent être congénitales ; anomalie de la membrane du GR, de structure ou de synthèse de l'hémoglobine, déficit enzymatique, ou acquises ; telle que l' hémoglobinurie paroxystique nocturne .
- b) Anémies par anomalies extra corpusculaires : anémies immunologiques, anomalie du contenant (mécanique), hypersplénisme, infections/toxiques.
- c) Anémies par anomalie mixte : anémie congénitale sur laquelle se greffe une complication acquise.

4. diagnostic positif

- a) Hémolyse chronique : pâleur, ictère /sub-ictère, splénomégalie, +/- hépatomégalie
- b) Hémolyse aigue : pâleur intense, fièvre, frisson, douleurs abdominales, oligo-anurie.
- c) Bilan biologique : GR diminué, haptoglobine diminuée, taux de réticulocytes augmenté, bilirubine indirecte augmentée, fer sérique augmenté.

5. Diagnostic différentiel

- Fausses anémies : erreurs de mesure ou hémodilution.
- Anémies carencielles.
- Anémies post-hémorragiques.

6. Diagnostic étiologique

A/ Les anémies par anomalies corpusculaires :

Les anomalies de l'hémoglobine

- Les syndromes thalassémiques
- Définition

Les syndromes thalassémiques sont des maladies héréditaires de l'hémoglobine, caractérisés par la diminution ou l'absence de production de l'une des chaînes de globine normales, aboutissant à une baisse de production de l'hémoglobine (Hb) normale.

-Classification de la thalassémie

Il existe deux catégories principales, en fonction de la chaîne de globine atteinte :

► Les α thalassémies (α thal), pour lesquelles un ou plusieurs gènes de la globine α sont délétés : elles sont plus fréquentes en Asie du sud-est.

► Les β thalassémies (β thal), pour lesquelles un ou les deux gènes de la globine β sont anormaux (mutés) : elles sont plus fréquentes dans le bassin méditerranéen, au Moyen Orient, en Inde, Chine et en Asie du SE.

-mode de transmission : autosomique et récessif

➡ Les β thalassémies (maladie de Cooley)

Les patients ont les 2 gènes de B globine mutés ; on définit les :

B^0 thal = absence totale de synthèse de chaîne β (absence d'HbA₁ dans le sang),

B^+ thal = synthèse modérée de chaîne β (présence d'un peu d'HbA₁ dans le sang).

***clinique** : Le diagnostic de β thalassémie majeure est habituellement porté entre 6 et 24 mois.

- Pâleur apparaît progressivement à partir de 6 mois.
- Un sub-ictère ou un ictère.
- Retard de croissance important ; mortalité accrue avant 2 ans en l'absence de transfusions ;
- Déformations osseuses progressives par expansion des espaces intra médullaires [aspect particulier des os : facies mongoloïde : élargissement des os maxillaires, hypertélorisme, aspect bridé des yeux aplatissement de la base du nez.
- Splénomégalie et hépatomégalie de + en + volumineuses, avec hypersplénisme important.
- Complications liées à l'hémochromatose apparaissant vers 8 – 10 ans, en absence de chélation de fer.

*** Biologie**

+ Hémogramme : Anémie majeure : Hb = 4 – 7 g/dl ; microcytaire ; hypochrome ; réticulocytes : Nb N ou à peine augmenté

- Sur frottis : poikilocytose avec hématies en cible (très aplaties, de grande taille et très pâles, appelées aussi leptocytes), hématies en larve (splénomégalie), hématies ponctuées (dysérythropoïèse).
- Erythroblastémie : parfois > 100 % des leucocytes.
- Plaquettes : nombre normal ou diminué (hypersplénisme).
- Leucocytes : nombre normal

+ Biochimie

-Electrophorèse de l'hémoglobine

β^0 thalassémie : Hb A₁ = 0 %, HbF = 90 - 95 %, Hb A₂ = 3.5 - 7 %.

β^+ thalassémie (et hétérozygote composite (β^0/β^+) : Hb A₁ = 5 - 45 %, Hb F = 50 à 80 %, Hb A₂ = 3.5-7 %.

- Bilan d'hémolyse perturbé : bilirubine libre, LDH sont augmentées ; haptoglobine diminuée

- Sidérémie et ferritinémie élevées.

- Recherche de corps de Heinz (coloration avec le cristal violet) positive : précipitation de l'excès de chaînes α normales dans les GR.

***enquête familiale** : les deux parents sont des B thalassémies mineurs.

***signes radiologiques** :

- Au niveau de la voûte du crâne : aspect en poil de brosse.

- Ostéoporose généralisée

*** Evolution/pronostic**

- L'évolution naturelle est marquée par l'augmentation de la rate, la survenue d'une insuffisance cardiaque et d'une surcharge en fer.

- Il existe des accidents thrombotiques, liés aux effets pro-coagulants des phospholipides de la membrane des GR.

*** Traitement** : Inhiber l'érythropoïèse thalassémique

Objectifs:

- Taux Hb > (9 - 10,5) g/dl.

- Croissance staturo-pondérale satisfaisante.

- Activité scolaire et ludique normale.

Produits sanguins :

- Culots globulaires déleucocytés.

- Phénotypés (système ABO,RH,kell,kidd,Duffy)

- Toutes les 3-5 semaines, quantité (15-20 ml/kg)

Traitement chélateur de fer :

- Après 10 à 20 transfusions et/ou Ferritinémie > 1000 μ g/

Soit en monothérapie:

- La déféroxamine (desferal®) ; DFO, dose 20-60mg/kg/j en s/c.
- La déférasirox (Exjade®) : DFX, dose 20-40mg/kg/j intérêt dans la thalassémie intermédiaire +++
- La défériprone (Kelfer®) DFP si contre-indication à la DFO (actuellement non disponible), dose 50-100mg/kg/j.

Soit protocole combiné/sévérité la surcharge en fer:

- DFO+DFX
- DFO+DFP

La splénectomie :

1. Indication

- Besoins transfusionnels augmentés (consommation annuelle > 200-220ml/kg/an)
- Hypersplénisme: SPM, leucopénie, thrombopénie
- Age > 5 ans

2. Préparation de la splénectomie

- Vaccination contre : l'hépatite, hémophilus influenzae b, pneumocoque, méningocoque.
- Antibioprophylaxie: pénicillinothérapie quotidienne.
- Recherche de lithiases vésiculaires.

Traitement curatif

- Greffes de cellules souches hématopoïétiques.
- Thérapie génique.

Prévention :

- Enquête familiale.
- Conseil génétique.
- Dépistage anténatal.
- Dépistage néonatal.

➡ BETA THALASSÉMIE INTERMÉDIAIRE

- homozygotes pour des mutations bénignes du gène de à globine.

1. Clinique

- Anémie peu marquée, découverte plus tardivement (vers 2 – 4 ans), et absence de dépendance transfusionnelle.

- Anomalies osseuses, splénomégalie, ictère, risque thromboembolique accru (2 fois plus que dans β thalassémie majeure, augmenté après splénectomie.

- Le développement staturo-pondéral est normal.

- Hémogramme : Hb: 7,5 – 12 g/dL, microcytose, hypochromie modérée.

- Réticulocytes < 120 G/L

- Frottis : quelques cellules cibles, anisopoïkilocytose absente ou modérée. Parfois 1-2% d'érythroblastes.

- Electrophorèse de l'Hb : même chose que B thalassémie majeure.

- On observe ici une absorption intestinale excessive du fer.

➡ B- thalassémie mineure ou trait thalassémique :

- Une mutation sur un seul gène de β globine.

- Etat asymptomatique.

- Hémogramme : anémie modérée ou absente, microcytose, pas d'hypochromie, polyglobulie
Réticulocytes < 120 G/L-

- Electrophorèse de l'hémoglobine : HbF = 1-2 %, HbA2 = 3,5 – 7 %.

- Intérêt du conseil génétique.

➡ Autres formes apparentées aux β thalassémies :

1. Les ($\delta\beta$) thalassémies et les δ thalassémies.

2. Doubles hétérozygotes β thal mineure / α thal mineure (2 gènes défectueux)

3. Hémoglobinoses S / β thalassémie.

4. Hémoglobinoses C / β thalassémie (Afrique, Méditerranée).

5. Hémoglobinoses E / β thalassémie (Asie du SE, Inde).

6. Persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (PHHF).

➡ Les α thalassémies

Les α thalassémies sont le plus souvent de nature délétionnelle. La délétion entraîne en général l'absence de synthèse de chaîne α correspondante.

Conséquences pour l'érythropoïèse, excès relatif de production des chaînes γ et β lié au défaut plus ou moins majeur de chaîne α , Il se forme des tétramères γ_4 (Hb Bart's) et β_4 (HbH), relativement stables.

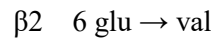
▪ Les hémoglobinoses

***la drépanocytose homozygote**

Anémie hémolytique corpusculaire constitutionnelle liée à une mutation ponctuelle sur le gène de la β globine. Elle est l'une des plus sévères et des plus fréquentes maladies mono-géniques du monde.

1. Physiopathologie

L' HbS est le résultat de la substitution de l'acide glutamique, en valine, au niveau du 6^{ème} AA du segment A de la chaîne :



En milieu désoxygéné, ou en présence de cytokines libérées par l'infection ou l'inflammation, l'HbS se polymérise et se colle à la membrane du GR, les GR se déforment en faucille (= drépanocytes) : responsable : des infarctus dans divers organe, une hémolyse secondaire.

2. Epidémiologie

✓ Répartition ethnique :

-Chez les sujets noirs d'Afrique équatoriale, le pourtour méditerranéen, le Moyen Orient, le continent indien et les zones de migration de ces populations (Amérique du nord et du sud et l'europe).

✓ Transmission :

Maladie à transmission autosomique: les sujets hétérozygotes sont AS et cliniquement sains, et les homozygotes SS sont malades.

3. Aspects cliniques

L'affection débute entre 5-9 mois, à la fin du premier semestre de la vie, les signes de l'anémie hémolytique s'installe (pâleur, sub-ictère, SPM) quand l'HB F a disparu, schématiquement la drépanocytose évolue en 3 étapes :

- avant 5 ans : syndrome main pieds, infections sévères, séquestration splénique.
- entre 5-15 ans : l'âge des crises vaso-occlusives, toujours risque d'infection, il n'y a plus de séquestration en raison de l'asplénie fonctionnelle.
- après 15 : les accidents vaso-occlusifs polymorphes et les atteintes dégénératives.

4. diagnostic biologique

- NFS : anémie normochrome, normocytaire, régénérative, leucocytes : nombre normal, ou parfois augmenté (polynucléose neutrophile).Plaquettes : nombre normal.
- Bilirubine indirecte augmentée, haptoglobine diminuée constamment.
- frottis sanguin : présence d'hématie falciforme, cellules cible.
- test de falciformation ou test d'Emmel : positif.
- électrophorèse de l'Hb : HBS : 75-90%, HBA2 normale, HBF : 0.5-20%, HBA1 :0%.
- l'enquête familiale : les deux parents sont drépanocytes hétérozygotes.

- Hb A = 55 - 70%

- Hb S = 30 - 45%

5. signes radiologiques :

Les signes radiologiques ne sont pas spécifiques, ils traduisent l'anémie hémolytique chronique :

- Elargissement des espaces médullaires, amincissement des corticales, trabéculations à large maille, ostéoporose (au niveau du crâne : aspect en poils de brosse, rachis : corps vertébraux biconcave).

6. Complications

❖ Complications aiguës

- Crises douloureuses drépanocytaires : diverses circonstances peuvent les provoquer : déshydratation, acidose, hyperthermie, infection, hypoxémie, exposition au froid, l'altitude ...

- Crises de séquestration splénique.

- L'érythroblastopénie aiguë transitoire suite à une infection avec parvovirus B19, provoque une absence de régénération médullaire et un syndrome anémique sévère.

- Infections : causes importantes de mortalité et morbidité chez l'enfant, les germes les plus fréquents (pneumocoque, salmonelle, haemophilus influenza) sont responsables des méningites, septicémies, ostéomyélites, pneumopathies...

- Accidents vaso-occlusifs graves : les déficits neurologiques, syndrome thoracique aiguë, le priapisme, l'amaurose, les nécroses papillaires.

- Hyper bilirubinémie : crises de séquestration hépatique.

❖ complications chroniques.

A long terme les accidents ischémiques aboutissent à des séquelles définitives et diverses altérations sont observables : cardio-pulmonaires (HTAP), rénales, endocriniennes (retard de croissance), neuro-sensorielles (cécité, surdité, déficits moteurs), ostéoarticulaires, ...

7. Traitement

Buts :

- Prévenir les infections et les traiter.
- Prendre en charge la douleur.
- Traiter les complications.

Moyens :

- Mesures préventives :
 - ✓ large apport en boissons éviter les changements brusque de température (chaud/froid) et l'altitude.
 - ✓ effectuer correctement les vaccinations du programme national +antipneumococcique.

- ✓ antibiothérapie préventive : pénicilline V 50000ui/kg/j.
- ✓ acide folique 1 à 2 cp /j (15/30j)

- Transfusions : simple/au long cours/échange transfusionnel.

- Traitement de la crise vaso-occlusive : hyperhydratation 3l/m2, repos/réchauffement, antalgiques : paracétamol/ibuprofène voir codéine.

- Perspectives thérapeutiques :

- ✓ modulateur de l'expression de l'HB F : hydroxyurée.
- ✓ transplantation médullaire allogénique.
- ✓ La thérapie génique est en phase active d'étude.

- Conseil génétique et diagnostic prénatal.

* la drépanocytose hétérozygote :

- Absence de signes cliniques, cependant on peut observer chez eux des infarctus spléniques en situation d'hypoxie.

- Test de falciformation positif.

- Electrophorèse de l'HB : HBA₁ : 55-60%, HBS : 40-45%, HBA₂ :2-3%.

* S/B thalassémie :

- Manifestations cliniques variables, allant de formes très sévères à des situations quasi asymptomatiques.

- SPM qui persiste au-delà de la petite enfance responsable d'hypersplénisme.

- Anémie microcytaire.

- Electrophorèse: S/B°

{	HBS : 80-90%
	HBF: 5-20%
	HBA ₂ : 4-6%

S/B +

{	HBS : 60-80%
	HBF: 5-20%
	HBA ₂ : 4-6%
	HBA ₁ : 10-30%

*Hémoglobinoses S / α thalassémie:

L'association d'une α thalassémie avec une hémoglobinoses S diminue la quantité d'HbS de l'hématie, et diminue sa tendance à cristalliser. Crises douloureuses fréquentes, mais complications moins nombreuses.

*autres hémoglobinoïdes: C, D, E, S/C,....

Les anomalies de membrane

▪ **La sphérocytose héréditaire (maladie de Minkowski-Chauffard)**

1. Transmission :

- Maladie hémolytique héréditaire à transmission dominante dans 75%, et récessive dans 25%.

2. Physiopathologie :

Maladie caractérisée par la déformation sphérique de l'hématie, due à un déficit en un ou deux protéines du squelette membranaire responsable de la diminution de la déformabilité du GR (destruction rapide et séquestration splénique).

3. Aspect clinique :

- Age de survenue variable.
- Ictère habituel d'intensité variable.
- Splénomégalie constante, souvent modérée.
- Signes généraux : asthénie, anorexie.
- Susceptibilité aux infections.

4. Signes biologiques :

- Anémie absente ou modérée, normochrome, régénérative.
- Frottis sanguin : sphérocytes.
- Etude de la résistance osmotique du GR: hémolyse accrue aux solutions hypotoniques.
- Bilirubine indirecte élevée, haptoglobine basse, Sidérémie normale.
- L'étude isotopique : séquestration splénique.

5. Evolution/pronostic :

Pronostic est bien meilleur que les autres anémies hémolytiques congénitales, mais l'évolution peut être émaillée de complications :

- Crises d'hémolyse.
- Aplasie médullaire.
- Complications biliaires (lithiase vésiculaire, Cholangite).

6. Traitement :

- Dans > 50 % des cas, simple suivi clinique, avec hémogramme.

- Traitement symptomatique, si besoin :
 - traiter les crises aiguës par transfusion.
 - supplémenter en folates si hémolyse chronique sévère.
- Splénectomie si formes sévères, symptomatiques, mal supportées.
- Cholécystectomie.
- Conseil génétique est souhaitable.

▪ **Autres :**

- Elliptocytose ou ovalocytose héréditaire.
- Acanthocytose, Stomatocytose, Pykrocytose.

Anémies par déficit enzymatique
--

▪ **Déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase :**

C'est l'une des hémopathies les plus fréquentes, le G6PD est une enzyme intervenant dans la voie métabolique du glucose (voie des pentoses).

1. Transmission :

- Le gène est porté par le chromosome X.

2. Répartition ethnique :

- Très grande fréquence dans le bassin méditerranéen, chez les noirs africain, en extrême orient.

3. Substances dangereuses chez les enzymopathies :

- Les antipaludéens.
- Les antipyrétiques : Aspirine®.
- Les sulfamides : Bactrim®.
- Médicaments divers : vitamine K, Nitofurantoine, chloramphénicol.
- Les substances végétales : fèves crues.
- Les infections (hépatite virale, MNI, fièvre typhoïde).

4. Clinique :

La crise d'hémolyse est déclenchée 24h-48h après ingestion de fèves crues souvent ou faiblement cuites, le tableau associe :

Fièvre, céphalée, douleurs abdominales et lombaires violentes, ictère plus ou moins intense, urines rouge porto ou cerise, SPM modérée et transitoire.

5. Biologie :

- Anémie sévère normochrome normocytaire, réticulocytose très élevée, bilirubine élevée.
- Le diagnostic est posé par le dosage enzymatique.

6. Traitement :

- Transfusion lors de la crise.
- Prévention : éviter l'agent déclenchant.

▪ Autres déficits :

- Déficit en pyruvate-kinase.
- Déficit en hexokinase.
- Déficit en glutathion réductase.

B / Anémies hémolytiques par anomalies extra-corpusculaires ou acquises

▪ Anémies hémolytiques auto-immunes :

1. Définition :

AH liées à la présence d'Auto-Ac dirigés contre un Ag de la surface des GR, les plus fréquentes des AH acquises d'origine extra corpusculaire.

2. Physiopathologie :

Les AHAI se classent selon 2 critères :

* selon l'optimum thermique d'action de l'Ac :

- AH à Ac chauds : optimum d'action à 37°C, souvent IgG, fixant ou non le complément ; 70 % des cas.
- AH à Ac froids : optimum thermique à 22°C ou plus bas, souvent IgM, parfois IgG ; 30 % des cas.

* selon l'origine :

- AHAI primitives : cause inconnue = 50% des cas.
- AHAI secondaires : associées à une maladie sous-jacente à rechercher = 50 % des cas.

3. Diagnostic :

- Anémie normochrome, normocytaire, ou macrocytaire, régénérative.
- Bilirubine augmentée, LDH augmentées, Haptoglobine très basse.
- Les tests immuno-hématologiques : test de Coombs direct, test de Coombs indirect, test d'élution directe.

4. Etiologies :

- Dans les formes aiguës : hémolyse lors des infections virales (rougeole, MNI, varicelle, mycoplasme pneumoniae...).
- Dans les formes chroniques : LED, déficit immunitaire grave.

5. Evolution :

Certaines AHAI ont une évolution aiguë guérissent en quelques jours ou semaines, d'autres ont une évolution chronique pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

6. Traitement :

- Une corticothérapie.
- Splénectomie.
- Les immunosuppresseurs.

▪ Le syndrome hémolytique et urémique :

Maladie qui associe une anémie hémolytique, insuffisance rénale et thrombopénie.

▪ Autres :

- L'hypersplénisme.
- Le paludisme.
- Les médicaments : sulfamides, vitamine K.
- Les brûlures.

Pour en savoir plus :

- Boukhelal H, Bensenouici ; les anémies hémolytiques de l'enfant Elément de pédiatrie OPU 2008.
- R Girot, EMC pédiatrie, Drépanocytose chez l'enfant article (4-080-A-20).
- R Girot, EMC pédiatrie, Thalassémie chez l'enfant article (4-080-A-30).
- <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/92-deficit-en-g6pd-en-pyruvate-kinase-en-pyrimidine-5-nucleotidase>.

