

# Les Anémies Hémolytiques de l'enfant

## I. Introduction

### 1. Définition

La caractéristique commune des anémies hémolytiques est l'excès de destruction des hématies. La durée de vie moyenne des globules rouges (GR) est de 120 jours : l'hémolyse est un processus physiologique qui correspond à la destruction des GR. L'hyperhémolyse pathologique des hématies peut résulter soit :

- D'une agression des GR normaux par un facteur d'environnement traumatique, toxique, infectieux ou immunologique : **l'hémolyse est dite extracorporelle** et elle est habituellement acquise.
- D'une anomalie intrinsèque des GR par anomalie de la structure ou de la fonction des GR : **l'hémolyse est dite intracorporelle** et elle est habituellement héréditaire.

### 2. Intérêt

- Fréquence élevée à cet âge des hémolyses constitutionnelles: thalassémies, drépanocytose, sphérocytose héréditaire...
- Prévention : meilleur moyen de lutter contre les anémies hémolytiques constitutionnelles possible par le conseil génétique

## II. Rappel physiologique

### 1. L'hémolyse physiologique

L'hémolyse physiologique s'effectue dans le système réticulo-endothélial (la moelle osseuse, la rate et le foie). Le vieillissement érythrocytaire s'accompagne d'anomalies du métabolisme énergétique (activités enzymatiques de la glycolyse aérobie et anaérobie), de la membrane cellulaire (intégrité de la forme et du volume érythrocytaire assurée par l'équilibre du flux ionique  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  lui-même contrôlé par la pompe  $(\text{Na}^+, \text{K}^+)\text{-ATP}$  dépendante), favorisant la détection et la destruction des hématies altérées par les phagocytes mononucléés du système réticulo-endothélial. Dans la rate, seules les hématies ayant une déformabilité encore suffisante peuvent traverser sans être détruites son fin

réseau capillaire, dont le diamètre n'excède pas 3 $\mu$ . Les autres cellules sont phagocytées par les macrophages dans la pulpe rouge.

- La globine est dégradée en acides aminés
- L'hème est dégradé en protoporphyrine (qui sera métabolisée en bilirubine), en monoxyde de carbone et en fer
- Le fer libéré est stocké dans les macrophages ou transporté vers la moelle osseuse pour participer à la synthèse d'hémoglobine des hématies nouvellement produites.

### **III. Physiopathologie**

#### **1. Destruction par hémolyse prématurée**

Elle relève de plusieurs mécanismes plus ou moins intriqués :

- **Diminution du rapport érythrocytaire surface/volume** : la microcirculation sanguine exige une grande déformabilité du GR, ce qui est réalisé par sa forme biconcave. Cette morphologie donne un excès de surface d'environ 60 à 70% par rapport à celle d'une sphère de même volume, mais non déformable. Toute réduction de surface rapproche la cellule de cette sphère et augmente sa fragilité osmotique (ex : la sphérocytose).
- **Altérations structurales membranaires** : ex : modification du squelette membranaire responsable de l'anomalie morphologique et de la fragilité cellulaire de l'elliptocytose héréditaire ( par anomalie de la sous unité  $\alpha$  de la spectrine.
- **Augmentation de la viscosité intra cellulaire** (ex : la drépanocytose)
- **Hypersplénisme** : toute grosse rate quelle qu'en soit sa cause peut développer une activité macrophagique exagérée à l'égard des GR, leucocytes et plaquettes qui la traversent.

#### **2. Siège de l'hémolyse**

##### **2.1 Hémolyses extra-vasculaires ou intra tissulaire:**

Les GR sont détruits dans le système réticulo-endothélial de la rate, du foie et aussi de la moelle osseuse. La destruction d'une quantité anormalement élevée d'hémoglobine (HB) aboutit à la formation excessive de bilirubine libre (1g d'HB = 35mg de bilirubine). Cette bilirubine est captée par le foie, conjuguée et éliminée par la bile. Elle arrive dans l'intestin **ou** elle est en partie dégradée et éliminée sous forme de stercobilinogène dans les selles, d'urobilinogène dans les urines, et en partie réabsorbée ( cycle entérohépatique). Si l'hyperhémolyse est durable, il se produit une hyperplasie du système réticulo-endothélial (splénomégalie, hépatomégalie). Hyperactivité érythropoïèse embryonnaire (HPM).

Hyperplasie érythropoïétique et surcharge en fer

**2.2 Hémolyses intra- vasculaires** : la destruction intravasculaire des hématies libère de l'hémoglobine.

- L'hémoglobine libérée se dissocie en dimères que fixe l'haptoglobine (les haptoglobines sont des protéines plasmatiques liées à l'HB pour former un complexe éliminé par le foie). La taille du complexe Haptoglobine-HB ne lui permet pas de traverser le glomérule rénal. Le taux sanguin d'haptoglobine baisse.
- Si la capacité de fixation de l'haptoglobine est débordée, l'HB en excès reste libre et traverse le filtre glomérulaire entraînant une hémoglobinurie (qui donne la coloration foncée des urines) L'HB excrétée dans les urines est en partie réabsorbée par les tubules rénaux et dégradée en hémosidérine (hémosidérinurie).
- L'hémoglobine libérée peut être éliminée par une 3<sup>ème</sup> voie : oxydée en méthémoglobine avec libération du noyau hémique qui se lie à l'albumine et l'hémopexine. La fixation des composants hémiques à ces protéines prévient leur élimination rénale par filtration glomérulaire et favorise leur captation hépatique.

## **IV. Diagnostic de l'hémolyse**

### **1. Signes cliniques**

#### **1.1 Tableau d'hémolyse chronique extravasculaire**

- Pâleur, ictère d'intensité variable
- Splénomégalie ± hépatomégalie
- Dismorphie crânio-faciale par expansion de la moelle au niveau des os plats de la face
- Retard staturo-pondéral

#### **1.2 Tableau d'hémolyse aigue intravasculaire**

- Début brutal, installation d'une pâleur avec douleurs abdominales lombaires, vomissements, céphalées, fièvre, frissons, ictère
- Élément caractéristique : coloration foncée des urines (porto ou rouge cerise) qui traduit l'hémoglobinurie
- Splénomégalie modérée et souvent transitoire

### **2. Signes biologiques**

#### **2.1 Signes hématologiques**

- Taux d'hémoglobine abaissé ou normal (si l'hémolyse est compensée). L'anémie est normochrome normocytaire ou macrocytaire sauf dans la thalassémie où elle est microcytaire hypochrome.
- Augmentation du nombre de réticulocytes ( $> 120\,000/\text{mm}^3$ )
- Le frottis sanguin peut montrer une polychromatophilie, une modification de la forme des GR (sphérocytes, schizocytes, drépanocytes...). On peut noter dans le sang périphérique des hématies nucléées (érythroblastes).
- La moelle osseuse montre une augmentation de l'érythropoïèse (importante érythroblastose). Elle n'est pas nécessaire au diagnostic dans la plupart des cas.

## 2.2 Signes biochimiques

- Augmentation de la bilirubine indirecte et du fer sérique
- Baisse de l'haptoglobine sérique
- Augmentation des enzymes lactico-déshydrogénases (LDH)
- Le stercobilinogène des selles et l'urobilinogène des urines sont augmentés

## 3. Signes Isotopiques

Le marquage isotopique des érythrocytes à l'aide de chrome radioactif ( $\text{Cr}^{51}$ ) mesure leur durée de vie et évalue les sites de destruction érythrocytaire par comptage de surface. Il est utile pour prédire l'intérêt de la splénectomie.

## V. Anémies hémolytiques constitutionnelles

Elles sont d'origine héréditaire et sont liées à une anomalie soit de l'hémoglobine, soit des enzymes érythrocytaires, soit de la membrane du globule rouge.

### A. Les anomalies de l'hémoglobine

Elles sont essentiellement représentées par la diminution de synthèse des chaînes de globine (Thalassémies), et les anomalies structurelles de l'hémoglobine (drépanocytose, hémoglobinose C..).

#### 1. Anomalies de synthèse de l'hémoglobine : les Thalassémies

Les syndromes thalassémiques sont la conséquence de l'insuffisance ou de l'absence de production d'une ou plusieurs des chaînes composant l'hémoglobine chez l'homme. Selon la chaîne de globine affectée, on distingue les  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\delta\beta$ -,  $\gamma\delta\beta$ - thalassémies. Les

$\alpha$ - et  $\beta$ - thalassémies sont les plus fréquentes et les plus graves. Les syndromes thalassémiques se transmettent génétiquement selon le mode Mendélien autosomique récessif. Les hétérozygotes sont généralement bien portants. Les thalassémies homozygotes ont une expression clinique variable.

## **Les Béta thalassémies**

### a. Bases moléculaires et mode de transmission

Les  $\beta$ - thalassémies résultent de la diminution ( $\beta^+$ ) ou de l'absence ( $\beta^\circ$ ) de production de la chaîne  $\beta$  de l'HB A ( $\alpha_2 \beta_2$ ). Le gène de globine  $\beta$  est situé sur le bras court du chromosome 11. De nombreuses mutations responsables de phénotypes  $\beta$  thalassémiques ont été décrites (plus de 130 actuellement).

### b. Répartition dans le monde de la $\beta$ thalassémie

Elle est particulièrement fréquente autour du bassin méditerranéen, au moyen- orient, dans le sous continent indien et en Asie.

### c. Classification des syndromes $\beta$ thalassémiques

- $\beta$  thalassémie majeure ou **maladie de Cooley**
- $\beta$  thalassémie intermédiaire
- $\beta$  thalassémie hétérozygote ou trait thalassémique
- $\beta$  thalassémie associée à d'autres anomalies de l'hémoglobine

### d. Mécanisme de l'anémie dans la forme majeure

La diminution ( $\beta^+$  thalassémie) ou l'absence ( $\beta^\circ$  thalassémie) de production de chaînes  $\beta$  a en fait 2 conséquences :

- La diminution de la quantité d'HB A dans le GR
- Le déséquilibre du ratio des chaînes  $\alpha$  avec un excès de chaînes  $\alpha$  libres. Ces chaînes  $\alpha$  précipitent dans les précurseurs érythroïdes médullaires ; ces précurseurs sont alors détruits, d'où une érythropoïèse inefficace dont l'importance est corrélée à la gravité de la maladie. L'hémolyse périphérique des rares érythrocytes libérés dans la circulation est un phénomène mineur dans la genèse de l'anémie.

## La $\beta$ thalassémie majeure homozygote ou maladie de Cooley

C'est la  $\beta$  thalassémie ayant le phénotype clinique le plus sévère.

### 1. Signes cliniques

- Age de début : dès le 6<sup>ème</sup> mois, parfois plus tôt à 3 mois ou les premières années (1-5 ans)

- Pâleur constante s'aggravant progressivement, ictère conjonctival
- Une hépato-splénomégalie s'installe progressivement
- Retard de croissance, le développement intellectuel est normal
- Faciès thalassémique typique quand les enfants ne sont pas correctement transfusés : aspect mongoloïde (asiatique) avec élargissement des os malaires, hypertélorisme, et aspect bridé des yeux, aplatissement de la base du nez, protrusion du maxillaire supérieur et de la lèvre supérieure, bombement du crâne. Ce faciès résulte d'un élargissement des cavités médullaires, d'un amincissement cortical avec ostéoporose.

## **2. Signes biologiques**

### Signes hématologiques

- Anémie constante souvent inférieure à 7g/dl, microcytaire hypochrome
- Au frottis sanguin : les GR ont une morphologie très anormale : anisocytose, poïkilocytose, cellules cibles, schizocytes, et un degré variable d'érythroblastose
- Réticulocytes modérément élevé : le chiffre absolu des réticulocytes est inférieur à celui attendu pour le degré de l'anémie
- Résistance osmotique des GR élevée
- Nombre de leucocytes et plaquettes habituellement normaux. On peut voir une hyperleucocytose d'entraînement lors de l'hémolyse. Les plaquettes et leucocytes peuvent être diminués en cas de splénomégalie importante (hypersplénisme).
- Moelle osseuse très riche en érythroblastes ( le myélogramme n'est habituellement non nécessaire au diagnostic).

### Signes biochimiques

- Augmentation de la bilirubine indirecte, du fer sérique, de la ferritine
- Électrophorèse de l'hémoglobine : présence constante d'un pourcentage élevé d'HB F variable d'un patient à l'autre (40% - 90%). Il n'y a pas de relation précise entre la gravité de la maladie et le taux d'HB F. Le taux d'HB A2 est variable, normal ou augmenté (moins de 10%).
- **L'enquête familiale** est obligatoire pour confirmer le diagnostic. Le père et la mère sont  $\beta$  thalassémiques hétérozygotes (ils ont une augmentation de l'HB A2 à l'électrophorèse de l'hémoglobine). L'enquête familiale doit également concerner la fratrie.

### Biologie moléculaire

Elle permet un diagnostic précis de la thalassémie, notamment en cas de décès des parents ou de transfusions antérieures. Elle est indispensable si on envisage un diagnostic anténatal.

### **3. Signes radiologiques**

- Cardiomégalie (cœur anémique)
- Crâne : épaissement de la voûte associé à de fines striations allant de la table externe à la table interne et réalisant l'aspect « en poils de brosse »
- Ostéoporose généralisée, une trabéculatation grossière, corticales minces
- Fractures pathologiques : rares
- Rachis : vertèbres en diabolos

### **4. Traitement de la $\beta$ thalassémie majeure**

Il repose sur 3 mesures principales : la transfusion sanguine, la chélation du fer, la splénectomie.

#### **1. La transfusion sanguine :**

- Elle a pour objectif de corriger l'anémie et de maintenir un taux d'HB en permanence au dessus de 9 -10g/dl pour corriger l'anémie, éviter les déformations morphologiques et l'hépto-splénomégalie. Les transfusions se font de façon régulière et systématique toutes les 3 à 4 semaines.
- Le produit sanguin idéal est le concentré érythrocytaire déleucocyté. Les transfusions se font avec des concentrés de GR phénotypés dans le système ABO, Rhésus (D, c, C, e, E) et Kell compatibles.
- Volume de sang transfusé : 15ml/kg/ 3 semaines à 20ml/kg/ 4 semaines, en 3-4 heures (3cc/Kg de culot globulaire augmentent de 1g l'HB). La consommation annuelle normale est de 150 -200ml/Kg/an de concentrés érythrocytaires.
- Complications de la transfusion : les infections (hépatite B, C, HIV), accidents d'allo-immunisations, aggravation de la surcharge en fer.

#### **2. Le traitement chélateur du fer**

- Le traitement chélateur est démarré après une vingtaine de transfusions et que la ferritinémie a atteint 1000  $\mu$ g/l. Les méthodes d'estimation de la surcharge en fer sont : le dosage de la ferritine, imagerie hépatique et/ou cardiaque par résonance magnétique (IRM)
- La Deferoxamine ( Desféral) est le médicament pour lequel on dispose du plus grand recul quant à son efficacité et à sa tolérance. La voie recommandée est la voie sous cutanée pendant 8 à 10 heures avec une pompe portable 5 à 7 jours/semaine à la posologie de 40mg/Kg/j. Son coût est élevé.
- Ou chélation par voie orale : Déferosirox (Exjade), Défériprone ( Ferriprox)

#### **3. La splénectomie**

- Elle est indiquée en cas d'hypersplénisme avec augmentation des besoins transfusionnels supérieurs à 200 – 220 ml/Kg (quand les transfusions deviennent inefficaces).
- Doit être au mieux réalisée après l'âge de 5 – 6 ans en raison des risques infectieux

- L'enfant doit recevoir le vaccin anti-pneumococcique avant la chirurgie, et un rappel tous les 5 ans à vie.
- une prophylaxie anti-infectieuse par Pénicilline orale 100 000 U/Kg pour les moins de 10Kg et 50 000U/Kg au-delà en 2 prises. La durée de cette prophylaxie est controversée, mais dans tous les cas au moins 5 ans après splénectomie, idéalement à vie.
- Les risques liés à la splénectomie sont : infectieux (en particulier dus au pneumocoque, mais aussi H.influenzae, méningocoque, et streptocoque), risques thromboemboliques.

#### **4. La greffe de moelle osseuse**

La greffe de moelle osseuse allogénique est le seul traitement curatif définitif de la maladie. Elle peut être proposée lorsqu'il existe un donneur intra familial, et si la surcharge en fer est modérée et l'état hépatique de bonne qualité. Elle permet d'arrêter les transfusions, le traitement chélateur de fer, d'améliorer la qualité de vie et d'éviter beaucoup de morbidités liées à la maladie.

### **5 . Evolution et pronostic de la maladie de Cooley**

Il dépend essentiellement de la qualité du traitement : décès dans les premières années de vie sans traitement, espérance de vie de 30 ans à 45 ans chez les malades bien traités.

Les complications sont essentiellement liées à la surcharge en fer :

- Insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique, troubles du rythme
- Complications endocriniennes : retard statural, pubertaire, hypothyroïdie clinique ou biologique, hypoparathyroïdie, et diabète insulino-dépendant.
- Complications hépatiques pouvant aller jusqu'à la cirrhose

### **6 . Autres formes de $\beta$ Thalassémie**

#### **$\beta$ thalassémie intermédiaire**

Sa définition est clinique ; il s'agit d'une forme atténuée de maladie de Cooley. L'anémie est bien tolérée, dépassant souvent 7g/dl. Les besoins transfusionnels, à l'inverse de la forme majeure sont rares ou absents.

#### **$\beta$ thalassémie hétérozygote**

Sujet asymptomatique, hémoglobine normal ou discrètement abaissé ,microcytose, à l'électrophorèse de l'HB on note une HBA2 > 3,5% sauf en cas de carence martiale ( en cas de doute, chercher la carence et refaire le dosage de l'HBA2 après traitement.



## $\beta$ thalassémie associée à d'autres anomalies de l'HB

- C/  $\beta$  thalassémie : sont des hétérozygotes composites pour l'HB C et la  $\beta$  thalassémie. Le tableau est celui d'une thalassémie intermédiaire.
- S/  $\beta$  thalassémie : doivent être considérés comme des syndromes drépanocytaires majeurs et pris en charge en tant que tels.

## Prévention de la $\beta$ thalassémie

La lutte contre la  $\beta$  thalassémie passe essentiellement par le conseil génétique et le dépistage des hétérozygotes:

- information des familles, expliquer les risques liés à la consanguinité, intérêt du dépistage prénuptial.
- enquête systématique et dépistage familial des hétérozygotes

Le diagnostic prénatal chez les femmes à risque d'engendrer un enfant homozygote peut se faire par étude de l'ADN par biologie moléculaire à partir d'un prélèvement de villosités choriales à partir de 8 à 12 semaines d'aménorrhée ou par amniocentèse à partir de 17 semaines d'aménorrhée.

- .

## **Les $\alpha$ thalassémies**

Elles sont, dans la majorité des cas la conséquence d'une délétion  $\pm$  étendue d'un ou des gènes  $\alpha$  (au nombre de 4) : on distingue

- Délétion des 4 gènes  $\alpha$  : syndrome d'hydrops foetalis (anasarque foeto-placentaire) incompatible avec la vie.
- Délétion de 3 gènes  $\alpha$  : hémoglobinose H (tableau de thalassémie intermédiaire)
- Délétion de 2 gènes  $\alpha$  : asymptomatique, microcytose sans anémie, électrophorèse de l'HB normale.
- Délétion de 1 gène  $\alpha$  : asymptomatique cliniquement et biologiquement

## **2 . Anomalies de structure de l'hémoglobine**

### La drépanocytose

La drépanocytose est une maladie constitutionnelle de l'HB caractérisée par une anomalie de structure de la chaîne Béta de globine aboutissant à la production d'une HB anormale, l'HB S. C'est la plus fréquente des hémoglobinopathies.

#### a. Répartition

Elle affecte surtout les sujets noirs. Elle est très fréquente en Afrique centrale et occidentale, en Amérique (nord et sud), aux Antilles. Elle existe au Maghreb, Sicile, Grèce, Moyen-Orient. Sa prévalence est élevée en particulier dans les régions où la malaria est ou a été répandue, étant donné que le portage confère une certaine protection contre le *falciparum malariae*.

**b. Mode de transmission** : l'affection est transmise sur le mode autosomique récessif. Les homozygotes sont S/S, les hétérozygotes sont A/S.

**c. L'hémoglobine S** : c'est un tétramère où les chaînes  $\beta$  de globine sont anormales par remplacement de l'acide glutamique hydrophile  $\beta 6$  par une valine hydrophobe. Cette substitution modifie la configuration spatiale de l'HB. Lorsqu'elle est à l'état désoxygéné, la valine  $\beta 6$  va former une liaison hydrophobe avec un autre tétramère de globine. L'HB S forme ainsi des polymères dont la construction sera stabilisée par des liaisons multiples au niveau des zones de contact entre molécules d'HB. L'HB F inhibe la polymérisation de l'HB S et les GR qui en contiennent plus de 20% gardent leur intégrité même en situation d'hypoxie.

**d. Conséquences de l'HB S sur l'hématie** : l'enchevêtrement des molécules d'HB S désoxygénée formé par leur polymérisation est responsable de déformations du globule rouge en faucille. Les polymères d'HB S se lient à la face interne de la membrane érythrocytaire. Ils sont responsables d'altérations de structure membranaire probablement responsables d'une augmentation pro-coagulante. Ils induisent ces altérations de la membrane avec augmentation de la perméabilité aux ions, avec pour conséquence une déshydratation cellulaire contribuant à l'irréversibilité de la falciformation. Le GR drépanocytaire perd ses propriétés de déformabilité et d'élasticité, aboutissant à une hémolyse prématurée. La présence de drépanocytes est responsable d'altérations des propriétés rhéologiques du GR, d'une augmentation de la viscosité sanguine et par là de complications vaso-occlusives. Les organes les plus menacés d'ischémie sont les tissus à vascularisation terminale, la moelle osseuse incluse dans une structure rigide, et les organes fonctionnant physiologiquement à basse PO<sub>2</sub> (rate, médullaire du rein, rétine, muscles).

## **Diagnostic de la drépanocytose homozygote**

- 1. Signes cliniques** : la drépanocytose associe 3 grandes catégories de manifestations cliniques qui sont liées :
  - à l'anémie hémolytique chronique
  - aux phénomènes vaso-occlusifs
  - à la susceptibilité extrême à l'infection

Le diagnostic est habituellement fait vers 6 mois – 1an lorsque l'HbF laisse place à l'HbS.

- Pâleur, subictère
- Une splénomégalie existe dès les premiers mois de la vie, persiste pendant quelques années et disparaît vers l'âge de 6 ans (phénomène d'auto splénectomie due aux infarctus répétés)
- Parfois hépatomégalie
- Faciès mongoloïde moins accentué que dans la maladie de Cooley
- Retard pondéral, croissance staturale en général normale, retard pubertaire modéré

**La maladie peut se manifester par des complications aiguës:**

Des crises douloureuses

Elles dominent la symptomatologie de la maladie drépanocytaire. On les désigne souvent sous le terme crises vaso-occlusives.

- Dactylite (syndrome pied-mains) : un gonflement douloureux des petits os des mains et /ou des pieds peut survenir dès l'âge de 3-4 mois (en général 6 mois à 2 ans).
- Crises douloureuses osseuses chez les enfants plus âgés, se produisent dans les zones juxta-articulaires des os longs préférentiellement le fémur et l'humérus, du sternum, du rachis et du bassin. Les facteurs déclenchant des crises sont l'exposition au froid, les infections, une déshydratation, un stress émotionnel, altitude élevée, la fatigue. Toute crise douloureuse peut être compliquée par une déglobulisation, un syndrome thoracique aigu consécutif à une embolie graisseuse, ou bien sûr une surinfection de l'os ischémié.
- Crise douloureuse abdominale : par infarctus de la rate, ou du mésentère. Elle peut mimer un abdomen chirurgical aigu

Les autres manifestations viscérales aiguës de la maladie sont :

- Neurologiques : accidents vasculaires cérébraux. L'infarctus secondaire à l'occlusion d'un vaisseau cérébral entraîne le plus souvent une hémiplégie.
- Pulmonaires : pneumopathies, syndrome thoracique aigu multifactoriel (infection, embolie pulmonaire, œdème parenchymateux, infarctus costaux) qui associe douleur, dyspnée, image radiologique anormale.
- Accidents neurosensoriels (amaurose par occlusion de l'artère centrale de la rétine)
- Complications génito-urinaires : priapisme, atteinte rénale (infarctus rénaux, tubulopathie).
- Le priapisme caractérisé par des douleurs et une congestion vasculaire.

Anémie aiguë : par séquestration splénique aiguë potentiellement fatale, ou erythroblastopénie due au Parvovirus.

Les infections : L'hyposplénie joue un rôle favorisant : pneumopathies, méningites , septicémies ( pneumocoques en particulier), ostéomyélites à salmonelles non typhiques ou à staphylocoques.

Complications chroniques :

- Ulcères de jambe : sont rares chez l'enfant
- Lithiase vésiculaire pigmentaire
- Rétinopathies prolifératives
- Insuffisance respiratoire, insuffisance rénale
- Ostéonécroses aseptiques des têtes fémorales ou humérales, des corps vertébraux

## **2. Signes biologiques**

- Anémie plus ou moins sévère (7g à 9 g/dl) normochrome, normocytaire
- Frottis sanguin : drépanocytes spontanés, poïkilocytose, érythroblastose, corps de Jolly (témoins de la faible fonctionnalité de la rate)
- Réticulocytes très élevés ( 200 000 à 600 000/mm<sup>3</sup>), hyperleucocytose 15000 à 20 000/mm<sup>3</sup> avec polynucléose
- Résistance globulaire osmotique augmentée
- Biochimie : sidérémie augmentée, bilirubine indirecte augmentée
- Le test de falciformation (test d'Emmel) provoque la formation de drépanocytes
- *Le test de solubilité (test d'Itano) atteste de la faible solubilité de l'HbS à l'état désoxygéné*
- L'électrophorèse de l'Hb montre la présence d'hémoglobines S, F, A2 : absence d'HbA mais 75% à 90% d'Hb S, 2 à 4% d'HbA2, 1 à 15% d'Hb F

## **3. Signes radiologiques**

- Os de la voûte du crâne épaissis, diaphyses des os longs amincies, rachis ostéoporotique (vertèbres à plateaux concaves, vertèbres en H)
- Périostite : fines bandes juxtaposées parallèles à la face externe de l'os (lors des crises douloureuses des membres)
- Images d'osteite
- Aspect de nécrose aseptique (extrémité fémorale supérieure)

## **4. Différents formes de drépanocytose**

- Drépanocytose hétérozygote A/S : ne sont habituellement pas symptomatiques, mais peuvent faire des infarctus spléniques en situations d'hypoxie sévère
- Hétérozygotes composites S/C et S/ $\beta$  : ils réalisent avec la drépanocytose majeure S/S les syndromes drépanocytaires majeurs. Leur expression clinique est voisine de celle de la drépanocytose homozygote.

## **5. Prise en charge**

- Information et éducation des parents : connaissance des facteurs déclenchant les crises vaso-occlusives : hypoxie (altitude, effort excessif, vêtements trop serrés), hyperthermie, exposition au froid, stress, tabac.
- Nécessité d'une hydratation abondante, qui doit être encore majorée en cas de fièvre, d'effort sportif, de réchauffement du climat. En cas de crise douloureuse ils sont augmentés à 2,5 l/m<sup>2</sup>.
- Traitement antalgique en cas de crise douloureuse : paracétamol per os ou un autre AINS, antispasmodique en cas de douleur abdominale. En cas d'inefficacité un traitement par codeïne doit être ajouté et renouvelé toutes les 6 heures en cas d'efficacité. En cas de résistance à ces traitements ou de crise hyperalgique, l'enfant doit être hospitalisé, le recours à un antalgique de palier 3 (morphinique) est parfois nécessaire.
- Dans la drépanocytose SS le taux moyen d'HB est de 8g/dl. L'HB S ayant une affinité diminuée pour l'oxygène, l'adaptation fonctionnelle est satisfaisante dans la majorité des cas. Cependant, l'anémie peut s'aggraver dans certaines circonstances et nécessiter une correction (crise de séquestration splénique, crise d'érythroblastopénie). Si nécessaire, la transfusion doit se faire avec des concentrés érythrocytaires phénotypés. La transfusion doit remonter le taux d'HB à sa valeur habituelle sans le dépasser pour éviter de majorer l'hyperviscosité sanguine.
- Prophylaxie des infections instaurée dès le diagnostic posé : Penicilline V 100 000U/Kg jusqu'à un poids de 10 Kg puis 50 000U/Kg au delà en 2 à 3 prises
- Vaccination anti-pneumococcique avec un rappel tous les 5 ans, vaccination anti-grippale en période hivernale
- Prescription facile d'une antibiothérapie en cas de fièvre
- Supplémentation en acide folique : ½ à 1 cp de 5mg/jour
- Réalisation de toute intervention chirurgicale dans un centre spécialisé avec préparation transfusionnelle pré-opératoire (échanges transfusionnelles pour abaisser le taux d'hémoglobine S).
- Surveillance régulière pour dépister les complications chroniques nécessitant un traitement spécifique : rétinopathie, surcharge en fer, vasculopathie cérébrale, lithiase vésiculaire, atteinte rénale, atteinte virale post transfusionnelle...

Traitement de la crise douloureuse : repos au chaud, antalgiques, boissons abondantes si elle est peu sévère. Les crises sévères nécessitent une hospitalisation : hyperhydratation, antalgiques majeurs. En cas de fièvre supérieure à 38°5 une antibiothérapie probabiliste doit être instituée (cefotaxime ou ceftriaxone par voie parentérale).

Dans certaines formes très sévères, certains traitements plus spécifiques sont proposés

- Echanges transfusionnels : accident vaso-occlusif grave, préparation à la chirurgie. L'objectif est remplacer les hématies drépanocytaires par des GR contenant de l'HB A (saignée/transfusion).
- hydroxyurée (hydrée) pour prévenir la récurrence de crises douloureuses vaso-occlusives sévères ou de syndrome thoracique. L'hydrée augmente le taux d'HB F ce qui inhibe la polymérisation de l'HB S.
- Rarement, greffe de moelle osseuse avec un donneur HLA identique notamment dans les cas de vasculopathie cérébrale.

**Le conseil génétique** : information des parents, enquête et dépistage familial. Le diagnostic prénatal chez les femmes à risque d'engendrer un enfant homozygote peut se faire par étude de l'ADN par biologie moléculaire à partir d'un prélèvement de villosités chorales à partir de 8 à 12 semaines d'aménorrhée ou par amniocentèse entre 15 et 20 semaines d'aménorrhée.

## **B . Les anomalies de membrane**

Les anomalies portant sur la composition protéique de la membrane sont responsables d'une hémolyse chronique. La principale anomalie est représentée par la sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski Chauffard.

L'intégrité de la forme et du volume érythrocytaire est essentielle à la survie de la cellule.

### **La sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski Chauffard**

Anomalie fréquente de membrane le plus souvent de transmission autosomique dominant (60% à 70% des cas), mais aussi autosomique récessive (10% à 15%) ou sporadique. Elle est liée à un déficit quantitatif ou qualitatif de certaines protéines de membrane du globule rouge en l'occurrence : ( spectrine, ankyrine, plus rarement protéine bande 3 ou protéine 4.2 ). C'est la maladie constitutionnelle du GR la plus fréquente en Europe du nord et en Amérique du nord.

#### **1. Physiopathologie**

L'anomalie de la membrane entraîne une pénétration passive accrue de sodium et d'eau entraînant la disparition de la forme discoïde du GR qui prend l'aspect d'une sphère. Les mécanismes de la pompe à sodium accroissent leur activité, évitant la lyse osmotique du GR. La 2<sup>ème</sup> conséquence : diminution de la souplesse et de la déformabilité de la membrane, d'où les sphérocytes ont du mal à traverser les petits vaisseaux de la rate ou ils restent enclavés et ils sont détruits.

#### **2. Signes cliniques**

1. L'âge de découverte est variable :
  - Ictère néo-natal prolongé associé à une splénomégalie

- Dès les premiers mois de vie par une anémie
- Peut être de diagnostic tardif dans la 2<sup>ème</sup> enfance voire à l'âge adulte
- Dépistage systématique lors d'un cas familial

## 2. Signes cliniques

- Ictère plus ou moins marqué, splénomégalie habituellement modérée avec ou sans hépatomégalie modérée associée
- Anomalies morphologiques de la face plus rarement
- Signes liés à l'anémie : pâleur, asthénie, fatigabilité

## 3. Signes biologiques

### 3.1 Signes hématologiques

- Anémie : peut être absente, ou n'apparaître que de façon intermittente, souvent modérée
- Présence de nombreux sphérocytes au frottis sanguin (les GR ont un diamètre diminué avec un VGM normal )
- Réticulocytose augmentée (10% - 20% et parfois plus). L'importance de la Réticulocytose en l'absence fréquente d'anémie témoigne de l'efficacité de l'érythropoïèse.
- Le myélogramme : forte hyperplasie érythroblastique pouvant dépasser 50%. Il n'est pas nécessaire au diagnostic
- Electrophorèse de l'hémoglobine normale
- Diminution de la résistance aux solutés hypotoniques des hématies
- Ektacytométrie (étudie la déformabilité du GR) : sensible et spécifique mais peu d'appareils dans le monde
- Electrophorèse des protéines membranaires : réservée à des laboratoires spécialisés.

**3.2. Signes Biochimiques** : augmentation de la bilirubine indirecte, du fer sérique, ferritine , LDH, baisse de l'haptoglobine

### 4. Signes isotopiques :

- Diminution de la demi-vie des hématies et séquestration splénique
- L'exploration isotopique est inutile quand le diagnostic peut être affirmé avec certitude du fait d'un contexte familial caractéristique.

## 5. Les complications

- **Episodes de déglobulisation aigue** :
  - o Par exacerbation de l'hémolyse : avec accentuation de l'ictère, de la splénomégalie, et anémie très régénérative

- Imputables à une érythroblastopénie aiguë transitoire provoquée par une infection à parvovirus B19. Le virus à un tropisme spécifiquement érythroblastique et provoque une lyse de ces cellules pendant 10 – 14 jours au cours desquels l’anémie est arégénérative.
- **Complications biliaires** : lithiase biliaire pigmentaire surtout à l’adolescence ou à l’âge adulte
- Rarement foyers d’hématopoïèse extra médullaires, ulcères de jambe

### **6. Prise en charge**

- Formes néo-natales avec ictère : photothérapie, exsanguino-transfusion, transfusion sanguine
- les formes sévères associées à des épisodes de déglobulisation justifient le recours à la splénectomie. La splénectomie normalise la durée de vie des hématies bien que la sphérocytose persiste. La splénectomie doit être faite au-delà de l’âge de 5 à 6ans en raison du risque accru de complications infectieuses (septicémie fulminante). La période optimale pour l’intervention se situe entre 6 et 10 ans. Il est impératif de prévenir les infections par la vaccination anti-pneumococcique pré-opératoire et la pénicilline V. Après splénectomie, la récurrence doit faire rechercher des rates surnuméraires (par examen isotopique) et faire leur ablation.
- Administrer de l’acide folique 2,5 à 5mg/j à titre prophylactique
- Transfusion avec du culot phénotypé en cas d’anémie mal tolérée

**Autres maladies constitutionnelles par anomalie de membrane** : elliptocytose, acanthocytose, stomatocytose...

## **C . Les déficits enzymatiques**

### **Le déficit en G6PD**

C’est l’une des hémopathies les plus fréquentes. Le G6PD est une enzyme intervenant dans une voie métabolique particulière du glucose, la voie des pentoses. Ce déficit est transmis selon un mode récessif lié à l’X. Ce déficit donne naissance à des GR plus sensibles au stress oxydatif. La femme hétérozygote transmet le gène à la fois à la moitié des filles et à la moitié des garçons. Son expression est variable selon la nature du variant enzymatique exprimé : variant A, exprimé surtout chez les noirs africains, variant B observé surtout dans les populations méditerranéennes.

Substances dangereuses : ingestion de fèves, médicaments profuras ( antimalariques, sulfamides, nitrofuranes, chloramphenicol, analgésiques par exemple aspirine ( les doses modérées ne présentent pas de danger), antihelminthiques, analogues de la vitamine K

### **1 . Signes cliniques**



La crise est presque toujours déclenchée par l'ingestion de fèves crues, plus rarement cuites, ou par certains médicaments ou par certaines infections microbiennes ou virales.  
Les crises apparaissent de façon stéréotypée

- garçon qui présente 24 -48 heures après ingestion de fèves des troubles parfois sévères : fièvre, ictère, douleurs abdominales et lombaires, urines porto ou rouge cerise qui traduisent la présence d'hémoglobinurie.
- Splénomégalie modérée et transitoire
- Signes généraux : fièvre, vomissements, prostration
- La crise d'hémolyse est de durée brève, surtout si le patient est transfusé : en 3 à 6 jours, l'ictère disparaît, les urines deviennent claires, la SPM n'est plus perçue.

## **2 . Signes biologiques**

- Anémie sévère normochrome, nombreuses hématies contenant des corps de Heinz ( hémoglobine dénaturée).
- Réticulocytes très élevés, érythroblastose, leucocytose importante
- Augmentation de la bilirubine indirecte
- Diagnostic confirmé par dosage enzymatique à faire à distance de l'épisode aigu d'hémolyse.

## **3 . Formes cliniques**

- Forme néonatale révélée par un ictère
- Formes chroniques : rares

## **4 . Evolution et pronostic**

- Les crises se produisent chaque fois que le patient consomme des fèves ou reçoit des médicaments dangereux. Les manifestations paroxystiques du déficit en G6PD semblent s'atténuer avec l'âge.

## **5 . Traitement**

- Transfusion sanguine si nécessaire , acide folique
- En dehors des crises : aucun traitement mais prévention des crises en évitant les agents nocifs
- Rechercher le déficit chez les autres membres de la famille

Autres déficits enzymatiques : en pyruvate kinase (déficit enzymatique de la voie glycolytique d'Emden –Meyerhof)

# **VI. Anémies hémolytiques acquises**

Plus rares chez l'enfant que les hémolyses constitutionnelles : On citera

## 1 . Les hémolyses immunologiques

- Anémies hémolytiques auto-immunes : le test de Coombs direct positif permet de poser le diagnostic, mais il peut être négatif.
- Anémie hémolytique iso-immune : exemple : maladie hémolytique du nouveau né par incompatibilité foeto-maternelle.
- Hémolyses immuno-allergiques médicamenteuses

## 2. Les hémolyses non immunologiques

- Syndrome hémolytique et urémique (hémolyse par micro angiopathie) : survient chez le jeune enfant après gastroentérite .Le tableau associe un tableau d'insuffisance rénale aigue avec oligurie, HTA, anémie hémolytique et thrombopénie.
- Anémie hémolytique « mécaniques » (présence de schizocytes): prothèses valvulaires
- Hémolyses d'origine infectieuse : septicémies bactériennes, paludisme à Plasmodium falciparum