

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES DE L'ENFANT

DR SMAHI MC (EHS MERE- ENFANT, TLEMCEN)

DR BOUALI H (EPSP, TLEMCEN)

DR LOUDJEDI-MOUEDDEN W (EPSP, AIN-TEMOUCHENT)

JUILLET 2002

(Révisé en novembre 2009)

Objectifs

- I. Reconnaître les signes cliniques et biologiques d'une hémolyse aiguë et chronique.
- II. Faire le diagnostic d'une anémie hémolytique congénitale.
- III. Connaître les principes de prise en charge de la β -thalassémie, de la drépanocytose, de la sphérocytose héréditaire et du déficit en G6PD chez l'enfant.
- IV. Connaître les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques des anémies hémolytiques auto-immunes chez l'enfant.

I- GENERALITES

Une anémie est dite hémolytique si la durée de vie moyenne des érythrocytes est raccourcie, sans qu'il y ait compensation par une production équivalente par la moelle.

Elle s'accompagne de signes d'hypercatabolisme de l'Hb et de régénération médullaire active.

Les anémies hémolytiques congénitales sont fréquentes en Algérie, en particulier les thalassémies, qui posent de très difficiles problèmes de prise en charge et leur prévention n'est pratiquement pas faite.

Des progrès thérapeutiques sont venus s'ajouter actuellement à la greffe de moelle osseuse. Ils sont représentés surtout par la chélation orale et l'utilisation de l'hydroxyurée.

II- PHYSIOPATHOLOGIE

Les anémies hémolytiques sont la conséquence d'une durée de vie écourtée. Ce phénomène est apprécié de façon précise par les méthodes isotopiques utilisant le Cr⁵¹ ou le Fe⁵⁹.

L'hémolyse entraîne une augmentation de la production d'érythropoïétine et de l'activité érythropoïétique de la moelle. L'anémie n'apparaît que si la durée de vie est abrégée à un degré tel que les capacités d'une érythropoïèse accrue sont débordées. Au-dessus de ce seuil, l'hémolyse est dite "compensée".

Les caractéristiques cliniques et biologiques des anémies hémolytiques dépendent du lieu où se produit l'hémolyse, du mécanisme de celle-ci et de l'intensité de la régénération cellulaire.

II-1- Site de l'hémolyse

II-1-1- L'hémolyse extravasculaire :

C'est la plus constante. Elle s'accomplit comme à l'état normal sous l'action des macrophages de la rate. L'hémoglobine est dégradée en bilirubine indirecte (⇒ hyperbilirubinémie, urobilinurie, ↑ du stercobilinogène). Les molécules de globine sont métabolisées. Le fer libéré en excès s'accumule notamment dans les cellules du système des phagocytes mononucléés.

II-1-2- L'hémolyse intravasculaire :

Induit les phénomènes suivants :

- Apparition dans le plasma d'Hb libre en quantité infime.
- Formation de méthémoglobine, combinaison d'hématine et d'albumine.
- Formation également d'un complexe constitué d'hématine et d'haptoglobine, protéine chargée de véhiculer l'hème vers le système réticulo-endothélial.
- Présence d'hémoglobine dans les urines (⇒ hémoglobinurie).
- Apparition d'hémosidérine dans les urines, due à la desquamation des cellules tubulaires.

II-1-3- L'hémolyse intramédullaire :

Elle est exceptionnelle. Elle résulte d'un avortement intramédullaire des cellules de la lignée érythrocytaire. On observera parfois une augmentation de la bilirubine indirecte, une hyperactivité de la M.O., sans réticulocytose périphérique (ex: thalassémie majeure).

II-2- Mécanisme de l'hémolyse

On distingue :

II-2-1- les anémies par anomalie corpusculaire :

L'anémie concerne le GR lui-même, par atteinte du cytosquelette membranaire, de la source d'énergie ou par déficit qualitatif ou quantitatif de la synthèse de l'hémoglobine. Seuls les GR des malades ont une durée de vie écourtée, alors que le GR transfusé a une durée de vie normale.

Ces anomalies peuvent être héréditaires ou acquises.

II-2-1-1- Anomalie de la membrane

+ Anomalie de la membrane :

Sphérocytose héréditaire +++, elliptocytose, ananthocytose, etc...

+ Anomalie de la structure ou de synthèse de l'hémoglobine :

- Anomalie de synthèse des globines :

- Les thalassémies : β thalassémie, α thalassémie.
- Hémoglobinopathies par anomalies structurales partielles : hémoglobinoses S (drépanocytose), C, D, E.
- Hémoglobinopathies double hétérozygotes : (SC, S thal...)

- Anomalies de la synthèse de l'hème : porphyries.

+ Anomalie par atteinte de la source d'énergie ou enzymopathies :

Déficit en G6PD +++, en pyruvate kinase, glutathion réductase

II-2-1-2- Les anémies par anomalies corpusculaires acquises

- Hémoglobinémie paroxystique nocturne.
- Carence en vit. B₁₂, ac. Folique et fer.

II-2-2- les anémies par anomalie extracorpulaire :

II-2-2-1- Les anémies immunologiques

+ Allo-immunisation :

- Maladie hémolytique rhésus.
- Hémolyse aiguë post-erreur transfusionnelle.

- Développement d'agglutinines irrégulières.
- + Anémie par allergie médicamenteuse.
- + Auto-immunisation

II-2-2-2- Les anémies de causes mécaniques

- Les hématies sont fragmentées par la turbulence du flux sanguin à travers :
- + Un réseau de fibrine : CIVD, syndrome hémolytique et urémique.
 - + Un obstacle mécanique : prothèse valvulaire cardiaque, CEC ...
 - + Par écrasement : hémoglobinurie de marche.

II-2-2-3- Les anémies par hypersplénisme

II-2-2-4- Les anémies par hypersplénisme

- + Bactériennes :
 - Septicémie +++.
 - BGN (INN +++), BGP (streptocoque hémolytique dans le cadre de l'endocardite d'Osler, staphylocoque doré ...), anaérobies
- + Virales : MNI, CMV, herpès virus, rubéole congénitale, HIV.
- + Mycoplasmes : mycoplasma pneumoniae.
- + Parasitaires : toxoplasmose congénitale ou acquise, kala azar, paludisme.

II-2-2-5- Hémolyse d'origine physico-chimique ou toxique

- + Venin de serpent.
- + Médicaments et toxiques.
- + Noyade en eau douce.
- + Brûlures graves.

II-2-3- les anémies par anomalie mixte :

Ce sont les anomalies congénitales (corpusculaires) sur lesquelles se greffe une complication acquise (extracorpulaire). Ex: la thalassémique hyper transfusé.

II-3- Les signes de régénération

Que l'hémolyse soit aiguë ou chronique, la moelle va essayer de compenser la perte des GR en augmentant sa production, d'où l'hyperéculocytose $> 100\ 000/\text{mm}^3$ (Nle : 50 à 100 000/ mm^3) et le passage de cellules jeunes dans le sang (polychromatophilie).

III- DIAGNOSTIC POSITIF |

3 situations cliniques principales peuvent se présenter :

III-1- Crise d'hémolyse aiguë |

III-1-1- Tableau clinique :

D'évolution rapide, il associe un malaise général, avec fièvre, frissons, polypnée, pâleur intense, tachycardie, douleurs abdominales, ictère tardif, splénomégalie, oligoanurie, etc... ; Et parfois des signes de choc et/ou de CIVD et/ou d'insuffisance rénale aiguë (par néphropathie tubulo-interstitielle).

III-1-2- Tableau biologique :

- Anémie normochrome normocytaire (ou macrocytaire) hyper-régénérative (hyperreticulocytose secondaire)
- Hémoglobinémie avec hémoglobinurie et une haptoglobine effondrée.
- Bilirubinémie indirecte retardée.
- Le FSP donne 3 types d'informations :
 - Liées au rajeunissement de la population globulaire : anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie.
 - Liées à des anomalies morphologiques : non spécifiques (schizocytes) ou spécifiques.
 - Liées à la présence d'inclusion intra-érythrocytaires. Ex: Corps de Heinz.

A ce stade du diagnostic, il y a indication d'un traitement d'urgence (transfusion, hyperhydratation alcaline...), et les investigations complémentaires sont différées.

III-2- Anémie hémolytique chronique |

Situation la plus fréquente.

III-2-1- Tableau clinique, caractérisé par :

III-2-1-1- L'anémie chronique : pâleur, asthénie, tachycardie

Il existe une adaptation relative, ce qui explique que l'anémie soit relativement bien supportée. Par contre, l'anoxie chronique est à l'origine d'un retard staturo-pondéral et/ou pubertaire.

III-2-1-2- Le syndrome hémolytique

Ictère, splénomégalie, hépatomégalie.

III-2-1-3- Les signes osseux

Epaississement des os plats et remaniements morphologiques de la face et du crâne, à l'origine de l'aspect mongoloïde des enfants et de la turicéphalie.

III-2-1-5- Signes évoquant une étiologie particulière

Ex: douleurs osseuses \Rightarrow drépanocytose.

III-2-1-6- Signes non spécifiques

Infections récidivantes.

III-2-2- Tableau radiologique :

Elargissement des cavités osseuses et amincissement des corticales \Rightarrow aspect en "poils de brosse" au niveau de la convexité du crâne.

III-2-3- Tableau biologique :

- Anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire régénérative, avec réticulocytose élevée, leucocytose d'entraînement et parfois érythroblastose périphérique.
- Hyperbilirubinémie indirecte, hypersidérémie, éventuellement hémossidérinurie.

III-2-4- Les épreuves isotopiques, d'utilisation exceptionnelle :

\Rightarrow Dans le cadre des anémies hémolytiques chroniques, il est souvent nécessaire de poser des indications thérapeutiques symptomatiques en même temps que sont poursuivies les investigations pour parvenir au diagnostic étiologique.

III-3- Syndrome hémolytique latent

Asymptomatique, il est dépisté à l'occasion d'une :

- Enquête familiale.
- Complication (lithiase vésiculaire, ulcère de jambe ...)
- Découverte d'une splénomégalie isolée.

IV- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL |

IV-1- Crise de déglobulisation aiguë |

IV-1-1- Urgence chirurgicale

IV-1-2- Hématurie (ou des urines colorées)

IV-2- Syndrome hémolytique chronique |

Les hémorragies cliniques occultes, et notamment dans le cadre de l'hypertension portale

V- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE-PRISE EN CHARGE |

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES CORPUSCULAIRES

I- ANOMALIES DE LA MEMBRANE

Donnent lieu à des anomalies morphologiques évocatrices du diagnostic.

I-1- La maladie de Minkowski–Chauffard ou sphérocytose héréditaire

C'est le plus fréquent des syndromes hémolytiques congénitaux chez les populations européennes non méditerranéennes.

I-1-1- Transmission :

Le plus souvent selon le mode autosomique dominant (des formes récessives existent).

I-1-2- Physiopathologie:

Le mécanisme moléculaire retenu est une diminution quantitative ou un défaut qualitatif d'une protéine du cytosquelette membranaire : la spectrine, traduisant la perte d'une partie de la membrane donc une diminution de sa surface.

La principale conséquence semble être une perméabilité exagérée de la membrane au sodium et une diminution de la souplesse et de la déformabilité de la membrane. Ainsi les sphérocytes sont mal adaptés à la circulation dans les très petits vaisseaux où ils restent facilement enclavés en particulier au niveau de la rate.

I-1-3- Présentation clinique :

Sa présentation clinique selon la triade clinique : ictère, pâleur, splénomégalie, recouvre le polymorphisme habituel des syndromes hémolytiques.

- Crise de déglobulisation aiguë (à déclenchement viral)
- Syndrome hémolytique chronique avec anémie (tableau le plus fréquent)
- Syndrome hémolytique latent.
- Une révélation néonatale par ictère prolongé est possible

I-1-4- Critères biologiques du diagnostic:

- Microsphérocytose sur le frottis périphérique (plus de 20% des hématies sont des microsphérocytes, de diamètre moyen diminué : 6 à 7 μ au lieu de 7.5 μ), pouvant être également retrouvé chez l'un des parents à l'enquête étiologique.
- La diminution de la résistance osmotique des GR aux solutions hypotoniques (début d'hémolyse de 7 à 5 % au lieu de 4.5 %)
- Augmentation de l'auto hémolyse in vitro (non spécifique)
- Etude par ektacytomètre de la déformabilité en fonction de l'osmolarité du milieu (+++)

I-1-5- L'évolution est chronique avec des risques :

III-1-5-1- De complications aiguës

- Déglobulisation massive par majoration de l'hémolyse ou accès d'érythroblastopénie tous les deux favorisés par une infection virale,
- une lithiase biliaire et choléstase par migration de calculs,
- douleur abdominale par infarctus splénique.

III-1-5-2- De complications chroniques

- Carence en folates, ulcères de jambes,
- hypersplénisme chronique,
- retard de croissance,
- rarement hémochromatose.

I-1-6- Le traitement repose sur :

III-1-6-1- Les transfusions

Elles ne seront faites que si :

- L'anémie est mal tolérée
- ou si survient une érythroblastopénie

III-1-6-2- Exsanguino-transfusion

En cas d'hyperbilirubinémie néonatale majeure.

III-1-6-3- Prescription d'acide folique per os systématique

III-1-6-2- La splénectomie

Elle comporte des risques importants, toute la vie, d'infections graves en particulier à pneumocoque, méningocoque et hémophilus influenzae. Elle doit toujours être précédé d'une vaccination anti pneumococcique et suivie d'une penicilinothérapie à vie.

Elle est réservée aux formes transfusées régulièrement, aux malades très fatigués ou aux splénomégalies volumineuses. La cholécystectomie sera pratiquée en même temps s'il existe une lithiase. L'âge de la splénectomie dépend de la tolérance de l'anémie. Il est habituel de ne pas la discuter avant 5 ans sauf si la fréquence des transfusions ou un contexte particulier y incite. .

I-2- Autres anomalies membranaires

Plus rare : elliptocytose ou ovalocytose, acanthocytose, poïkylocytose, etc.

II- ENZYMOPATHIES HEREDITAIRES

II-1- Déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD)

- C'est une maladie héréditaire liée au sexe, ou le déficit en G6PD provoque une accumulation de l'Hb non réduite et une fragilisation de la membrane par production accrue de peroxydes toxiques.
- Elle touche en particulier les sujets de race noire (type A : anémie avec activité enzymatique à 20% de la normale et peu symptomatique), et ceux originaires du pourtour méditerranéen (type B : avec activité enzymatique à 8 ou 10% de la normale, et aux manifestations cliniques plus marquées) .Son incidence en Algérie est de 3%.
- Les aspects cliniques et biologiques sont variables :

II-1-1- Crise hémolytique aiguë de type B

Déficit de type blanc ou méditerranéen. La crise est déclenché par la prise de médicaments (antipaludéens de synthèse type primaquine, aspirine, sulfamides, phénacétine, nitofuranes, naphtaline, vitamines C et K), par une infection (virale type hépatite ou bactérienne) par l'absorption de fève (favisme) et dans le cadre d'une acidocétose diabétique .

II-1-2- Crise d'hémolyse type A:

Type noir : généralement moins sévère que la précédente.

II-1-3- Ictère néonatal par déficit en G6PD:

II-1-4- Anémie hémolytique chronique : rare

- Le diagnostic biologique du déficit devra être effectué au mieux, à distance de l'épisode hémolytique (environ 04 semaines), par un dosage quantitatif de l'activité enzymatique et en tenant compte du chiffre des réticulocytes.
- L'évolution peut être sévère dans les crises de déglobulisation aiguë qu'il faut s'efforcer de prévenir en évitant les médicaments et les toxiques hémolytiques ainsi que les infections.
- Le traitement des crises de déglobulisation aiguë est symptomatique : transfusion, hyperhydratation au besoin.

II-2- Déficit en Pyruvate Kinase

- C'est une maladie autosomale récessive, touchant toutes les races, où le déficit enzymatique provoque une carence en ATP et une fragilisation de la membrane responsable d'une anémie hémolytique chronique.
- Présence de petites hématies crénelées au frottis (signe inconstant) et d'une auto-hémolyse augmentée in vitro et non corrigés par le glucose.
- La confirmation diagnostic est apportée par le dosage de l'activité enzymatique franchement abaissée.
- Son traitement repose sur les transfusions répétées et la splénectomie (en présence d'une destruction splénique prédominante).

III- ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR ANOMALIE DE L'HEMOGLOBINE :

Chaque molécule d'Hb est constitué de 4 chaînes polypeptidiques (globines), portant chacune une molécule d'hème fixant le fer et l'oxygène. La synthèse de molécules de globine est génétiquement déterminée et subit une maturation développementale.

- A la naissance le taux d'Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) est de 50 à 85%, celui de l'Hb A₂ ($\alpha_2\beta_2$) est de 15 à 40%, celui de l' A₂ ($\alpha_2\delta_2$) est inférieur à 0,3%.
- Vers 3 mois le taux d'Hb F est de 10 à 20 %
- Chez l'adulte l'Hb F est inférieur à 1% l'Hb A est entre 95 à 98 %, Hb A2 entre 1 et 3%.

III-1- Les thalassémies

Ce sont des affections hétérogènes, dues à un déséquilibre de synthèse des chaînes de globine. Chez le sujet normal, le rapport de synthèse des chaînes α sur les chaînes non α (bêta + delta + gamma) est voisin de 1.

III-1-1- Bêta thalassémies :

Sujet méditerranéen, africain et asiatique (sud est).

La synthèse des chaînes β étant diminuée il s'en suit un excès relatif des chaînes α qui précipitent sous la membrane érythrocytaire entraînant des modifications membranaires, un trapping érythrocytaire et une hémolyse dans le système réticulo – endothélial ainsi que dans la moelle. La compensation du syndrome hémolytique s'effectue par une hyperplasie des zones d'érythropoïèse, ainsi que par une augmentation relative de la synthèse d'Hb A₂. Mais du fait de la libération d'une grande quantité de fer dans la circulation on aboutit à une hémossidérose (foie, cœur et glandes endocrines).

Il existe une large confusion dans la littérature entre les formes génétiques (homozygotie, hétérozygotie) et les formes cliniques.

III-1-1-1- *Forme majeure ou maladie de COOLEY :*

Etat homozygote ou double hétérozygote.

1 - diagnostic positif :

- Le plus souvent avant 1an
- Syndrome hémolytique avec anémie plus ou moins intense **microcytaire**, macrocytaire ou normocytaire, hypersidéremique, hépatosplénomégalie, déformations osseuses, retentissement sur l'état général. Les complications de l'hyper hémolyse sont de règle.
- La NFS révèle une anémie regenerative avec hyper-reticulocytose modérée (5à15%)
- La FSP montre une dystrophie importante des GR avec une anisopoïkylocytose, elliptocytose, présence de cellule cibles et un nombre variable d'érythroblastes.
- L'électrophorèse de l'Hb montre une HbF très augmentée et une HbA absente (β_0 thalassémie) .ou très faible ($\beta+$ thalassémie).

2 - Evolution:

- Lorsqu'une prise en charge adéquate n'est pas possible, les malades décèdent pendant la période pédiatrique.
- Sous régime hypertransfusionnel et chélation martiale l'espérance de vie passe à 20 ou 30ans.
- Les espoirs sont actuellement portés sur la greffe de moelle.

3 - Prise en charge d'une B thalassémie majeure :

a) but de la prise en charge :

- Mise au repos de la moelle en maintenant constamment l'Hb au dessus de 12gr/100ml (régime hyper transfusionnel) ce qui permettra une croissance staturopondéral et pubertaire dans les limites de la normale et permet d'éviter les déformations morphologiques.
- Eviter les complications de la maladie (surcharge martiale, hypersplénisme et l'infection).

b) modalité du traitement

- La transfusion sanguine :
 - Qualité du sang : concentré érythrocytaire déleucocyté, déplaquetté et déplasmatisé, phénotypé pour les systèmes ABO, rhésus, kell, kid et duphy. Le culot lave doit être utilisé dans les 4 heures.

- Quantité et rythme transfusionnels : 3 ml/kg de culot globulaire sont nécessaires pour élever le taux d'Hb de 1g/dl. En général la quantité à transfusé est de l'ordre de 15 à 20 cc/kg toutes les 3 à 4 semaines en 2 à 3 heures (sauf si problème cardiaque : en 4 à 6 heures).
- Surveillance du traitement transfusionnel : chaque enfant doit avoir un carnet transfusionnel détaillé mentionnant : Hb pré et post transfusionnelles, volume exacte et date des transfusions, référence des sachets de concentré érythrocytaire, résultat des épreuves de compatibilité sanguine, etc...Ces éléments permettent de calculer le taux d'Hb moyen annuel et la consommation annuelle de sangs (ml/an). La consommation annuelle normale pour un taux d'Hb moyen de 12g/dl est de l'ordre de 200 cc/kg/an de concentré érythrocytaire. Ainsi une augmentation de la consommation peut correspondre soit à une allo immunisation soit à un hypersplénisme faisant discuter alors une splénectomie.
- Complications du traitement transfusionnel :
 - surcharge martiale : appréciée par le dosage de la ferritine sérique (1 litre de concentré érythrocytaire apporte environ 750 mgr de fer).
 - allo immunisation :
 - 1/ *anti-érythrocytaire : sa prévention passe par l'utilisation de sang phénotypé, et la recherche systématique d'agglutinines irrégulières avant chaque transfusion.*
 - 2/ *anti leucoplaquettaire : responsable du syndrome frissons-hyperthermie prévenue par l'utilisation du sang lavé ou filtré*
 - infections post transfusionnel :
 - syphilis, paludisme, kala azar : rares.
 - Hépatite B (vaccination obligatoire),
 - CMV, HIV, hépatite C, d'où l'intérêt des contrôles sérologiques réguliers.
- L'hydroxyurée:
 - L'hydroxyurée est un traitement substitutif à la transfusion sanguine. Elle peut éliminer un besoin de transfusion chez les enfants atteints de bêta-thalassémie majeure ou intermédiaire.

- Le mécanisme d'action de l'hydroxyurée consiste à augmenter la production d'hémoglobine foetale de 91 à 98% par une réactivation des gènes gamma dont le mécanisme n'est pas encore élucidé.
- la dose d'hydroxyurée administrée est de 18.35+/-2.1 mg/Kg/jour, donnée tous les jours, en deux prises. L'hydroxyurée se présente sous forme de capsule de 500 mg
- Chélation martiale:
 - fait appel le plus souvent à la desferrioxamine (desfera)l.
 - elle est entamée quand la ferritinémie atteint 700 à 800 ng /ml. En pratique ce chiffre est atteint après 1 an de transfusion.
 - la méthode recommandée est l'administration quotidienne par voie sous cutané pendant 8 à 10 heures à l'aide d'une pompe. La perfusion se faisant pendant la nuit, ce qui permet au malade d'avoir une activité diurne tout a fait normale. La voie IV est réservée aux malades ayant une ferritinémie très élevée.
 - La déféripone (DFP), chélateur actif par voie orale, est actuellement indiqué lorsque le traitement par désféral est contre-indiqué ou inadéquat.
 - Le déférasirox (DFX), chélateur actif par voie orale, a obtenu l'AMM en 2006 (en France). Il est indiqué en première intention chez les patients thalassémiques âgés de plus de 6 ans recevant des transfusions fréquentes et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle.
- Traitement hématinique :

Consiste en l'administration quotidienne 7 jours par mois d'acide folique, de vit B6 et E et mensuelle de vit B12 (100 γ en IM).
- Prévention de l'infection :

Soins dentaires, vaccination anti pneumococcique et anti hépatite B, pénicilliothérapie orale quotidienne (ou extencillinothérapie).
- Information génétique :

Il faut informer les parents sur le risque de récurrence à la prochaine grossesse (25%) et les possibilités de diagnostic anténatal (biopsie chorale à la 10^{ème} semaine d'aménorrhée ou amniocentèse à la 20^{ème} semaine).

- La Transplantation de Moelle Osseuse :
 - 95% des patients atteints de bêta-thalassémie peuvent être guéris par une transplantation de moelle osseuse si la procédure a lieu assez tôt et à partir d'un donneur qui serait le frère ou la soeur du malade avec un HLA identique.
 - Une controverse existe cependant sur la question de savoir si l'on peut prendre le risque d'un traitement susceptible de guérir la thalassémie au prix d'un éventuel décès à court terme, de complications sérieuses liées à la réaction du greffon contre l'hôte et une éventuelle stérilité à long terme, ou bien, s'il est préférable d'être traité par transfusion et chélation du fer sans complication grave à court terme, mais avec un risque léthal à long terme et les inconvénients d'un traitement continu astreignant. Il est clair que dans ce domaine chaque cas est particulier.

III-1-1-2- *Forme mineure (état hétérozygote) :*

Asymptomatiques le plus souvent, leu diagnostic est fait le plus souvent lors d'un bilan systématique ou lors d'une enquête familiale. On retrouve une microcytose, une hypochromie, un fer sérique normal ou élevé, et une augmentation de l'Hb A₂ au delà de 3,5 %.

III-1-1-3- *Formes intermédiaires :*

Elles sont définies par leurs symptomatologies cliniques, de gravité intermédiaire, entre anémie de COOLEY et la forme hétérozygote. Les besoins transfusionnels sont modérés ou nuls. Parfois un hypersplénisme explique l'augmentation des besoins transfusionnels.

III-1-3- **Alpha thalassémies :**

La synthèse diminuée des chaînes alpha, donne lieu à un excès relatif des chaînes bêta et gamma qui forment des tétramères bêta 4 (Hb H) et gamma 4 (Hb BART'S) donnant lieu aux mêmes conséquences physiopathologiques que la bêta-thalassémie grosso-modo.

Les alpha-thalassémies du sud est asiatique présentent 4 formes clinico-génétiques:

- Forme avec hydrops foetalis (100% d'Hb BART'S à la naissance) : mortelle.
- Hémoglobinoze H (20 à 30% d'Hb Bart's) avec syndrome hémolytique variable.
- Syndrome hémolytique latent: l'un avec 5 à 10% d'Hb Bart's, l'autre avec 1 à 2%

Les alpha-thalassémies du bassin méditerranéen, moins bien étudiées ne semblent présenter que les 3 dernières formes. La prise en charge des alpha-thalassémies est analogue à celle des bêta-thalassémies.

III-2- Hémoglobinopathies par anomalies ponctuelles:

Le trouble ici n'est pas quantitatif mais qualitatif. C'est la structure de la globine qui est atteinte avec remplacement d'un AA par un autre. Ceci est dû à une anomalie du gène de structure. La transmission est autosomale récessive. La substitution d'un AA par un autre entraîne: une modification de la charge électrique, une méthémoglobinémie quand la structure est au niveau de l'hème et une instabilité de la molécule.

III-2-1- Drépanocytose ou hémoglobinose S:

III-2-1-1- *Forme homozygote* :

1- Aspects cliniques

Le début est précoce 5-9 mois par un tableau d'hémolyse chronique

- Crises douloureuses à début brutal, spontané ou déclenché par une infection, une DSH, le froid, l'hypoxémie, ou une acidose. Elles touchent électivement l'abdomen et l'os (pseudo rhumatisme avec possibilité de nécrose aseptique de la tête fémorale)
- Les infections sévères : en raison de l'asplénie fonctionnelle, à pneumocoque, hémophilus, salmonelle, staphylocoque, à topographie méningée, pulmonaire, ostéoarticulaire et septicémie.
- Séquestration splénique : avant 5 ans (après 10 ans, la splénomégalie manque). Elle représente une extrême urgence ; caractérisée par une augmentation brutale du volume de la rate, pâleur et signes de choc.
- Les crises aplasiques: diminution brusque de l'hyperactivité médullaire entraînant une diminution de l'Hb et des réticulocytes sans majoration de l'ictère après une infection virale.
- Les crises hyper hémolytiques : majoration de la pâleur est de l'ictère. l'Hb chute, la bilirubine indirecte et le taux de réticulocyte augmentent.
- les autres complications :
 - Neurologique : AVC, les hémorragies intracrâniennes,
 - Néphrologiques : oligoanurie, hématurie, HTA.
 - Cardiovasculaire: cardiomyopathie
 - Pulmonaire : broncho-pneumopathie, infarctus pulmonaire
 - Oculaire : rétinopathie

2 - Diagnostic : biologique

- FNS : anémie chronique normochrome, normocytaire, régénérative.
- Hyper bilirubinémie indirecte.
- Frottis de sang périphérique : présence de drépanocytes (GR en faucille).
- L'électrophorèse de l'Hb : confirme le diagnostic par la présence de l'HBS à 75-90% de l'Hb totale ; l'Hb A2 est normale (2 à 4 %) et une Hb fœtale variable (0,5 à 20%)

3 - Radiologie : sémiologie comparable a celle la maladie de Cooley

Elargissement des espaces médullaires , amincissement des corticales, trabéculations à larges mailles, ostéoporose au niveau du crâne, avec aspect en « poils de brosse »,et des corps vertébraux biconcaves au niveau du rachis.

4 - prise en charge :

- Mesures générales :
 - prévention des infections
 - soutien de l'hématopoïèse : acide folique ± fer.
 - éducation parentale.
 - règles hygiéno-diététiques : oxygénation (pas d'altitude), limitation des sports (effort prolongé).
 - traitement ambulatoire des complications
 - éviter les facteurs favorisant les crises : froid, fièvre, hypoxie, déshydratation, acidose.
 - prophylaxie anti infectieuse : oracillinothérapie quotidienne (0,5 MU/kg/j à 2 M/j en 03 prises).
- Traitement de base :
 - transfusion de culot globulaire phénotypé : dans 03 situations :
 - * *si l'Hb baisse au dessous de 7 gr /dl.*
 - * *lors de certaines complications*
 - * *dans la préparation au interventions*
 - traitements des crises vaso-occlusives :
 - * *réchauffer le malade*
 - * *hyperhydratation : 03L/m2 en IV*
 - * *antalgique : paracétamol, aspirine*
 - * *transfusion :si crise sévère*

III-2-1-2- Forme hétérozygote :

Asymptomatique à part de rares crises drépanocytaires lors des grandes hypo oxygénations, l'électrophorèse de l'Hb montre une HBS entre 30 et 40 %, une HB A2 normale est une HB A diminuée mais majoritaire.

III-2-2- Les autres hémoglobinopathies :

- les hémoglobines instables
- les hémoglobinoses C, D, E
- les associations :
 - Thalassémie et drépanocytose(S-thal)
 - L'association SC
 - Hémoglobinoses C-thalassémie.

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES EXTRA-CORPUSCULAIRES

I- ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES (AHAI)

- **Les AHAI sont caractérisées par** la présence dans le plasma à la surface du globule rouge d'auto anticorps dirigés contre les propres antigènes érythrocytaires du sujet.
- **Le diagnostic est évoqué** devant la découverte d'une anémie d'allure hémolytique. Il repose sur la mise en évidence d'auto anticorps anti érythrocytaires faisant appel à 3 méthodes :
 - Le test de Coombs direct dont la positivité peut être de 3 types : IgG pur, mixte (IgG+complément±IgM), ou complément seul (C3+C4)
 - L'éluion des anticorps fixés à la surface des hématies et l'étude de leur spécificité
 - La recherche et le titrage des auto anticorps libres désignés selon les propriétés physico-chimiques des autoanticorps. On distingue ainsi :
 - Les anticorps « chauds » : actifs à 37°, de type IgG.
 - Les anticorps « froids » : optimum d'activité entre 0°et37°, de type IgM.
 - Les anticorps « bi phasiques » : se fixant à froid sur les GR, l'hémolyse se produisant à chaud, de nature IgM.

Dans la pratique pédiatrique, il s'agit presque exclusivement d'AHAI à AC « chauds ».

- **Le diagnostic peut être difficile** dans certains cas en l'absence d'hyperéreticulocytose ou de test de Coombs négatif.
- **Certaines AHAI ont une évolution** aiguë, et guérissent en quelques jours à quelques semaines. Alors, que d'autres ont une évolution chronique durant plusieurs années, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- **Les étiologies des AHAI** varient selon la forme de l'hémolyse :
 - Formes aiguës : l'hémolyse survient au décours d'un épisode infectieux viral : grippe, rougeole, varicelle, hépatite, oreillons, MNI ; ou à mycoplasme
 - Formes chroniques : se voient dans le lupus érythémateux aigu disséminé, certains déficits immunitaires graves, ou dans les formes idiopathiques.
- **Traitement :**
 - Les formes aiguës :
 - Corticothérapie à la dose de 2 mg/kg/j.
 - Si échec après 2 à 3 semaines, augmenter la dose à 3 mg/kg/j.
 - L'efficacité thérapeutique est jugée sur la normalisation des taux d'Hb et de réticulocytes.
 - Décroissance très progressive jusqu'à 0,5 mg/kg/j, suivi d'un traitement discontinu 1 jour sur 2.

- Les formes cortico-résistantes ou nécessitant une corticothérapie à forte dose :
 - Autres traitements d'efficacité incertaine :
 - Perfusions de gammaglobulines à fortes doses
 - Sérum anti-lymphocytaire
 - Etc....
 - Splénectomie si échec
 - Immunosuppresseurs si échec ou impossibilité de la splénectomie

II- LE SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE :

- Maladie touchant le jeune nourrisson
- Caractérisé par une micro angiopathie essentiellement rénale.
- Se manifeste par une insuffisance rénale aigue associée à une anémie hémolytique, une thrombopénie, et à une schizocytose au FSP.

VI- BIBLIOGRAPHIE

1. **G.SCHAISON et Coll, Hématologie de l'enfant, Flammarion 1995.**
2. **M.AGUERCIF, Anémies hémolytiques in Hématologie pédiatrique, SIMEP, 1986.**
3. **HAS (2008). Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires Haute Autorité de Santé. Paris, pp 48. Disponible sur : www.has-sante.fr**
4. **HAS (2005). Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Haute Autorité de Santé. Paris, pp 48. Disponible sur : www.has-sante.fr**