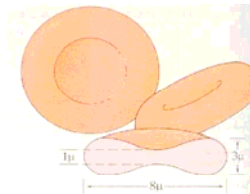


Diagnostic d'une anémie en pédiatrie: démarche diagnostique, prise en charge thérapeutique.

Dr.F.Toutain

Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique du
CHU de Rennes



Les anémies en pédiatrie

- Affections hématologiques les plus fréquentes de l'enfant
- Savoir les reconnaître
- Aborder le Dg étiologique selon l'histoire médicale, les données cliniques, biologiques



Hémogramme: paramètres étudiés

- * Numération des GR (T/l)
- * Taux d'hémoglobine (g/l)
- * Taux d'hématocrite (%)
- * Constantes érythrocytaires:
 - Volume globulaire moyen: VGM (fl): $Ht/Nbre\ de\ GR$
 - Teneur corpusculaire en hémoglobine: TCMH (pg) = $Hémoglobine/Nbre\ de\ GR$
 - Concentration corpusculaire moyenne en Hg: CCMH (g/l) de masse globulaire = Hg/Ht
- * Numération réticulocytaire: régénératif ou non d'une anémie (N:50-100G/l)

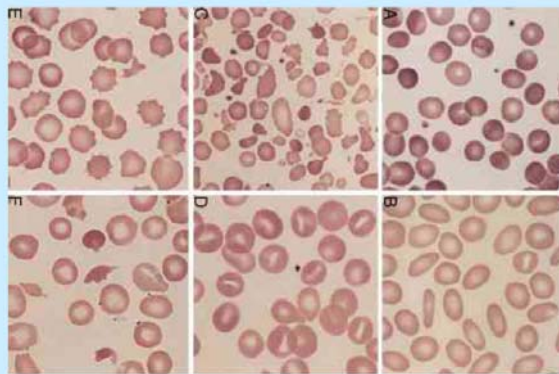


Hémogramme: paramètres étudiés

- * Anomalies de taille, forme et coloration des GR
 - Taille: anisocytose, microcytose, macrocytose
 - Forme: poikilocytose, sphérocyte, drépanocyte, schizocyte
 - Coloration: hypochromie
- * Présence d'éléments jeunes de la lignée rouge: érythroblastes
- * Présence d'inclusions intra-érythrocytaires: corps de Jolly, Anneaux de cabot, hématies à ponctuations basophiles, corps de Héinz
- * Numération des leucocytes et des plaquettes = formule leucocytaire

Anomalies de forme des GR

- A. Sphérocytose
- B. Elliptocytose
- C. Pyropoikilocytose
- D. Stomatocytose
- E. Acanthocytose
- F. Fragmentation

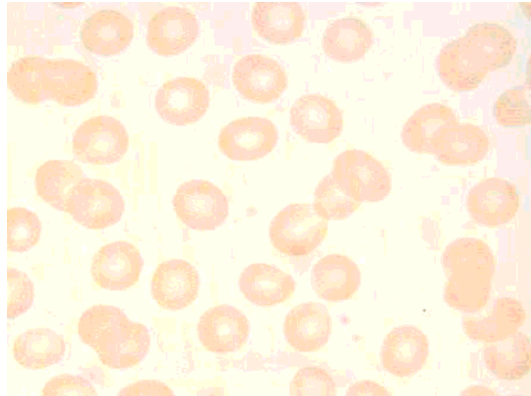


Hg/HT: valeurs normales

| | Nouveau-né | 3mois | 1an | 3-6ans | 10-12ans |
|---|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| GR (millions/m ³) | 5,2+/-1 | 4+/-0,8 | 4,4+/-0,8 | 4,8+/-0,7 | 4,7+/-0,7 |
| Hg (g/100ml) | 17,2+/-2,5 | 11,5+/-1,5 | 12+/-1 | 13+/-1 | 13+/-1,5 |
| Ht (%) | 54+/-8 | 38+/-6 | 39+/-6 | 40+/-4 | 41+/-4 |
| VGM (m³) | 102+/-10 | 96+/-5 | 78+/-8 | 81+/-8 | 84+/-7 |
| TCMH (pg) | 33+/-4 | 29+/-5 | 27+/-4 | 27+/-3 | 27+/-3 |
| CCMH (%) | 33+/-2 | 33+/-2 | 33+/-2 | 33+/-2 | 33+/-2 |

Taux d'Hg et de GR varie en fonction de l'âge

Frottis sanguin normal



Dg clinique

- Caractère urgent de prise en charge dépend de la tolérance clinique: + installation rapide, + elle est mal tolérée
- Signes cliniques traduisent l'hypoxie tissulaire et les mécanismes d'adaptation
- Pâleur cutanéomuqueuse (paumes, conjonctives)
- Asthénie, dyspnée d'effort, difficultés à la prise des biberons
- SS fonctionnel
- Tachycardie, polypnée sans cyanose
- Céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreilles
- Hypotrophie, cassure staturo-pondérale
- Signes de mauvaise tolérance: cardio-vasculaire, troubles de la conscience, du comportement

Pâleur cutané-conjonctivale



Signes spécifiques

- **Peau**
 - Hyperpigmentation : anémie Fanconi
 - Pétéchies, ecchymoses : anémie aplastique
 - Jaunisse : hémolyse
- **Tête**
 - Difformité faciale : thalassémie
 - Glossite : anémie du fer
- **Abdomen**
 - Hépto-splénomégalie
- **Extrémités**
 - Anomalies du pouce : Fanconi; Blackfan-Diamond
- **Neuro**



Antécédents personnels et familiaux

| | |
|---|---|
| Âge | 6 mois-6 ans : carence en fer |
| Histoire familiale & génétique | X-linked : G6PD Autosomal dominant : sphérocytose Autosomal récessif : HgS , Fanconi Cholélithiase, ictère, splénectomie |
| Race | HbS , HbC : Noirs Thalassémie : Méditerranée α -thal : Orientaux G6PD : Noirs, Grecs, Juifs sépharades |



Antécédents personnels et familiaux

| | |
|----------------------|--|
| Nutrition | Lait de vache : anémie de fer Diète végétarienne : carence en vit B ₁₂ Lait de chèvre : carence en folate |
| Médicaments | G6PD et agents susceptibles Anémie hémolytique (Pénicilline) Suppression de moelle |
| Tube digestif | Malabsorption Allergie au lait |
| Infection | Giardia, EBV, CMV Parvovirus, Mycoplasma |

Antécédents personnels et familiaux

- ATCD maternels (carence martiale durant la grossesse, multiparité, gemellité, grossesses rapprochées)
- Ictère néonatal prolongé
- Prématurité, poids de naissance
- Hémorragie extériorisée, RGO, prise d'AINS
- Troubles digestifs

Comment choisir l'approche diagnostic ?

Diminution de production de globules rouges

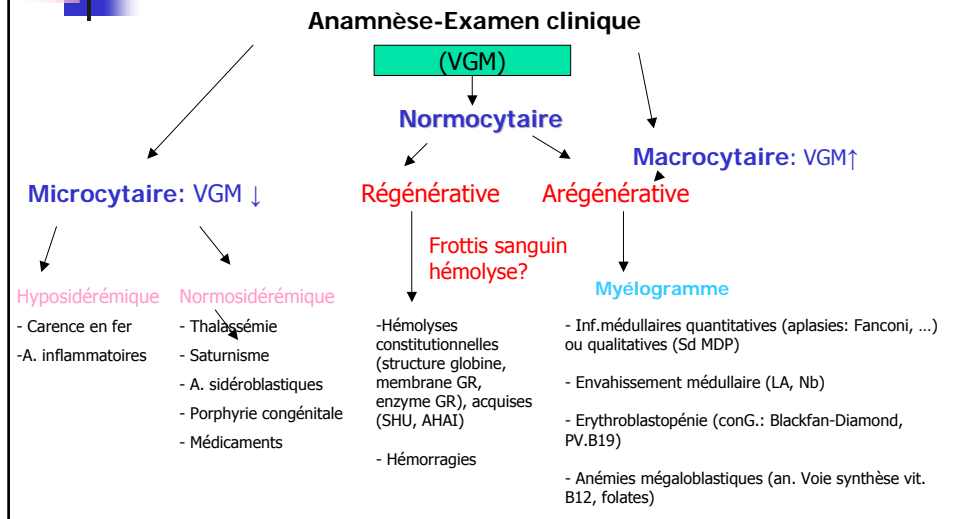


Anémie



Augmentation de destruction de globules rouges

Diagnostic étiologique d'une anémie



Anémie microcytaire hypochrome

Fer sérique, ferritine, EP.Hg, VS, CRP, étude génétique du gène Hg alpha, plombémie



Saturnisme

* FDR:

- habitations construites avant 1949, proche d'une source d'exposition industrielle
- Bas niveau-socio-économique
- Clinique: S. digestifs (constipation, coliques), S. neuro (troubles du comportement, encéphalopathie), S.rénaux (tubulopathie)
- Plombémie $>0,5\mu\text{mol/l}$ ou $>100\mu\text{g/l}$
- Maladie à déclaration obligatoire (DDASS)



Anémie ferriprive

- Désordre nutritionnel le plus commun dans le monde, selon l'OMS.
- F: 15 à 20 % de la population mondiale soit 700millions à 1milliard de personnes.
- Pays en voie de développement > pays industrialisés.
- Cause la plus fréquente des anémies de l'enfance et de l'adolescence dans les pays industrialisés.

Anémie ferriprive: Epidémiologie

Dommergues JP, Arch Fr Pedatr, 1989

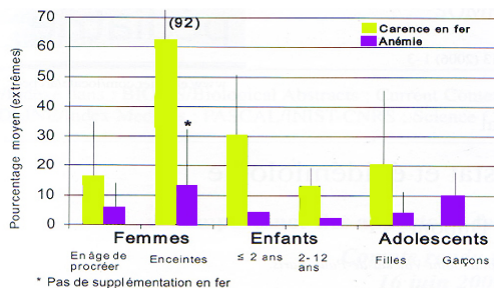
| Ethnie/Age | Carence martiale | Anémie ferriprive |
|-------------------------------|------------------|-------------------|
| Français métropolitain | | |
| 10 mois | 29% | 8% |
| 2ans | 12% | 3% |
| 4ans | 7% | 0,3% |
| Origine Nord-africaine | | |
| 10 mois | 52% | 20% |
| 2ans | 38% | 19% |
| 4ans | 11% | 2% |
| Origine Sud-Saharienne | | |
| 10 mois | 57% | 38% |
| 2ans | 64% | 42% |
| 4ans | 26% | 5% |

Prévalence de carence martiale et d'anémie ferriprive chez 3676 enfants français (Paris)

Anémie ferriprive: Epidémiologie

Hercberg, Public Health nutrition, 2001.

Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle du Centre National des Arts et Métiers de Paris.



Fréquence en Europe élevée de la carence martiale et de l'anémie chez les enfants < 2ans.



Les facteurs de risque

- Stock total de fer d'environ 75mg/kg à la naissance (2/3 accumulés au cours du dernier trimestre de la grossesse).
- Réserves en fer néo-natale moins importante chez l'enfant prématuré et de petit poids de naissance.

| Age | Besoins liés à la croissance (mg/j) | Pertes basales (mg/j) | Besoin total (mg/j) | Besoin total (mg/j) |
|------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|
| | | | Médiane (mg/j) | 95 th (mg/j) |
| 4-12mois | 0,56 | 0,21 | 0,77 | 0,96 |
| 13-24mois | 0,22 | 0,25 | 0,47 | 0,59 |
| 2-5ans | 0,22 | 0,34 | 0,56 | 0,70 |
| 6-11ans | 0,39 | 0,56 | 0,95 | 1,19 |
| Filles 12-16ans | 0,85 | 0,79 | 1,64 | 2,05 |
| Garçons 12-16ans | 0,65 | 0,80 | 1,65 | 1,81 |



Anémie ferriprive: biologie

- Hg, VGM, TCMH
- Fer sérique↓, ferritine↓, CTF↑, saturation transferrine↓, CRP



Anémie ferriprive: biologie

| | | Coefficient d'absorption | Ferritine (µg/l) | Fer sérique (µmol/l) | CTF(%) | VGM (fl) | TGMH (pg) | Hg (g/l) |
|------------------|-----------------|--------------------------|------------------|----------------------|--------|----------|-----------|----------|
| Valeurs normales | | 5 à 40 | >12 | >10 | >16 | >70 | >24 | >110 |
| Carence en fer | Stade prélatent | >50 | ↓ | N | N | N | N | N |
| Carence en fer | Stade latent | >50 | ↓↓ | ↓ | ↓ | N ou ↓ | N ou ↓ | N |
| Carence en fer | Stade manifeste | >50 | ↓↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | ↓ |



Anémie ferriprive: Les facteurs de risque

- Les facteurs pré-et périnataux par la réduction des stocks foetaux.
- Les situations d'apports insuffisants.
- Une absorption insuffisante.
- Les pertes excessives.



Anémie ferriprive: clinique

- Souvent **asymptomatique**.
- **Syndrome anémique** rare dans nos régions, de constitution progressive. Signes non spécifiques : lassitude, dyspnée d'effort, palpitations, vertiges, pâleur cutané-conjonctivale, tachycardie, souffle systolique, hépatosplénomégalie lors d'anémie sévère et chronique
- **La carence martiale** :
 - Exceptionnellement symptômes spécifiques : troubles de phanères, signes cutanés, troubles digestifs.
 - Fréquemment: anorexie, tristesse, apathie, irritabilité, altération des capacités de concentration, jusqu'au trouble de l'attention, hyperactivité voire d'un retard psycho-moteur, susceptibilité aux infections (ORL chronique et pulmonaires).
 - Troubles du comportement alimentaire, à type de PICA

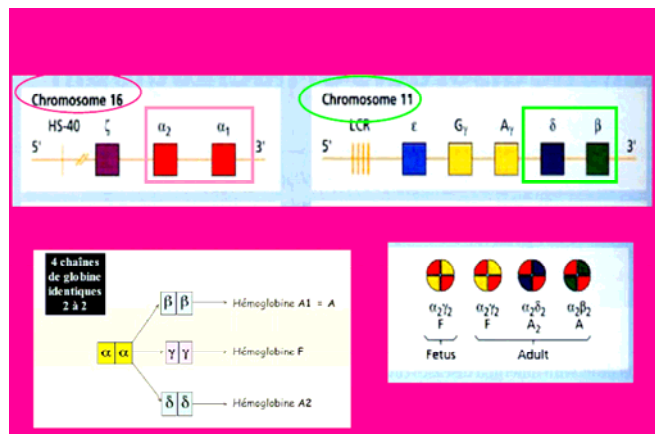


Traitement: préventif

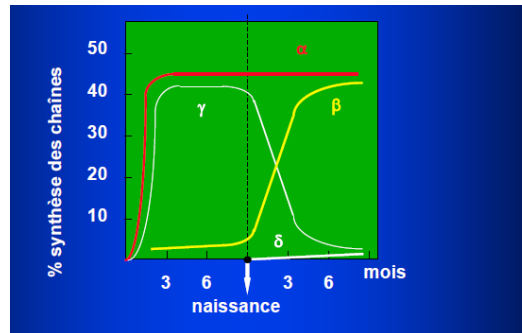
- **1) Chez le nouveau-né à terme allaité:**
 - * Promouvoir l'allaitement maternel qui peut-être exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois.
 - * Après 6 mois, supplémentation en fer recommandée (céréales enrichies en fer, ou d'autres aliments et laits enrichis en fer).
- **2) Chez les enfants nés à terme et non allaités:**
 - Utiliser des laits infantiles enrichis en fer (au moins 750ml/j avant 6 mois et 500ml/j entre 6 et 36mois) tout en apportant du calcium suffisant sans trop de protéines.
 - Lait de vache non recommandé avant l'âge de 1an
 - Les yaourts ou desserts lactés, c'est-à-dire les produits laitiers adaptés sont préférables aux autres laitages.
- **3) Chez les nouveaux-nés de faible poids de naissance:** supplémentation en fer de 2 à 8 semaines aux doses de 2 à 4mg/kg/j jusqu'à l'âge de 6mois.
- **4) Nouveaux-nés prématurés:** supplémentation qui doit être mise en route dès que l'alimentation est bien tolérée pour une durée de plusieurs mois.
- **5) Les femmes enceintes:** supplémentation en fer le plus précocement possible pendant une période d'au moins 8 à 12 semaines, en particulier lors du dernier trimestre de la grossesse.

Les thalassémies

Structure et organisation des gènes de globine



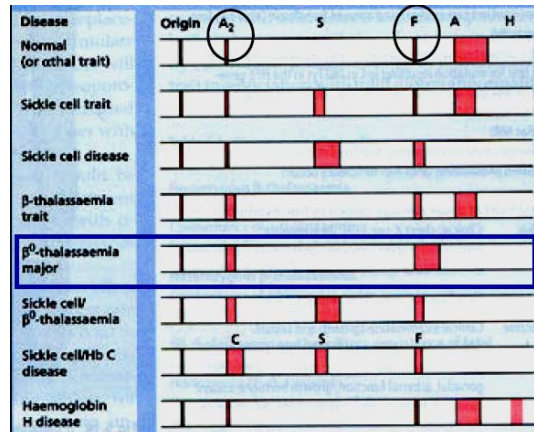
Les chaînes de globine



Les thalassémies

- **β-thalassémie:** diminution ou absence de synthèse de chaîne β de globine
Du bassin méditerranéen au Sud-Est asiatique
- **alpha-thalassémie:** diminution ou absence de synthèse de chaîne alpha de globine-Sud-Est asiatique
- TAR

β-thalassémie



β-thalassémie

- Défaut de synthèse de la chaîne β de la globine
 - β⁰ absence de synthèse
 - β⁺ défaillance de synthèse

| Génotypes | Syndromes |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| β ⁰ /β ⁰ | Thalassémie majeure |
| β ⁰ /β | Thalassémie mineure |
| β ⁺ /β ⁺ | Thalassémie majeure ou intermédiaire |
| β ⁺ /β | Thalassémie mineure |



β -thalassémie mineure: trait β thalassémique

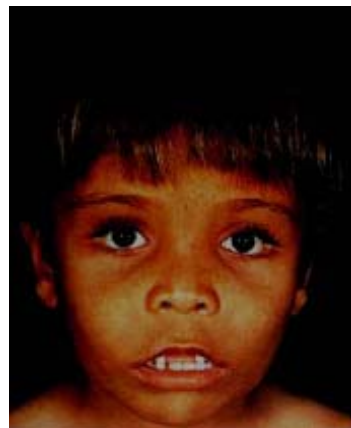
- Sujet hétérozygote
- Pas de traduction clinique
- Anémie hypochrome, microcytaire
+/- Pseudo-globulie
- Réticulocytes \uparrow ,
- EP-Hg: \uparrow HgA2 de 4 à 8% +/- HgF



B thalassémie majeure ou maladie de Cooley

- Anémie entre 6 et 12 mois
- Erythropoïèse inefficace/Hyperhémolyse
- Elargissement des os malaires, protusion du maxillaire supérieure, CM par hypertrophie des vertèbres, aplatissement de la base du nez
Hépto-splénomégalie
Surcharge en fer (foie, glandes endocrines, myocarde)→ retard pubertaire, de croissance, insuffisance thyroïdienne, IH, IC
- RX: élargissement voute du crane avec aspect en poil de brosse, amincissement des corticales
- Dg +: HgF>20%, HgA1:+/-, HgA2 nle ou élevée
- Conseil génétique +++

Protusion du maxillaire supérieure



Anémie inflammatoire

- Par trouble de l'utilisation du fer, absorption du fer, sécrétion EPO.
- Sd inflammatoires chroniques et sévères: ACJ, Lupus, Crohn
- B. Martial: fer sérique↓, transferrine↓, ferritine↑
VS, fibrinogène



Anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative

Conséquence d'une insuffisance de production médullaire

Myélogramme+++



Atteinte élective de la lignée rouge Anémie de Blackfan-Diamond (érythroblastopénie congénitale)

- Maladie génétique hétérologue de transmission variable (TAR, TAD)
- Incidence : 1/100000
- 25%: mutation d'un gène codant pour une protéine ribosomale (Rps29)
- Anémie de révélation NN ou avant 6 mois dans 90% des cas
- 1/3 cas: retard de croissance, hypertélorisme, épicanthus, anomalies oculaires, cardiaques, malformation des pouces, rénales, hypogonadisme, hypospade, retard mental
- Myélogramme: érythroblastopénie (<5%)
- Evolution: - correction de l'anémie à la puberté
- anémie chronique et définitive
- LAM ou hypoplasie médullaire globale
- complications liées aux transfusions répétées.



Atteinte élective de la lignée rouge Erythroblastopénie liée au Parvovirus B19

- Si AHC ou AHAI: Hg↓, réticulocytes↓
- Sérologie PV B19 avec IgM puis IgG




Atteinte médullaire globale Anémie secondaire à une atteinte médullaire

- 1) Envahissement médullaire: LA , neuroblastome stade IV
 - Neutropénie, thrombopénie
 - Myélogramme
- 2) Aplasie médullaire: insuffisance de production voire disparition des progéniteurs hématopoïétiques (sd anémique, sd hémorragique, sd infectieux)
 - Myélogramme: moelle pauvre
BOM: cellularité faible, rares progéniteurs, tissu adipeux
 - Etiologie: - aplasie médullaire constitutionnelle: maladie de FANCONI, dyskératose congénitale, amégacaryocytose congénitale
 - aplasie médullaire acquise : idiopathique, médicamenteuse, post-hépatitique, auto-immune, HPN



Maladie de Fanconi

- Aplasie médullaire constitutionnelle-TAR
- F. hétérozygotie: 1/300
- Défaut de réparation ADN (mutations)
- Manifestations hématologiques: macrocytose, cytopénie, pancytopenie. Anémie macrocytaire arégénérative
- Anomalies associées: retard statural, microcéphalie, taches dépigmentées ou café au lait, pouce surnuméraire, hypoplasie du pouce, absence de pouls radial, faciès triangulaire avec micrognathie, malformations rénales, osseuses ou cardiaques
- Caryotype: recherche de fragilité chromosomique, cassures chromosomiques spontanées ou provoquées in vitro par alkylant
- Evolution: - 30% LAM



Atteinte médullaire globale Syndrome myélodysplasique

- Insuffisance médullaire qualitative
- Anémie macrocytaire, arégénérative +/- neutropénie, thrombopénie
- Myélogramme: moelle riche, progéniteurs nombreux mais anormaux-dysérythropoïèse-dysmégacaryopoïèse-dysgranulopoïèse
- Caryotype médullaire

Anémie normocytaire (ou macrocytaire)
régénérative

Anémies régénératives

anémies régénératives

RÉTICULOCYTES \geq 120 G/l

- ↳ Hémorragies aiguës
- ↳ Anémies hémolytiques



Hémorragies aiguës

Anémies régénératives (périphériques)



Anémie hémolytique constitutionnelle (membrane, enzyme GR, hémoglobine)

Frottis sanguin, T.R.osmotique GR, P.membrane GR, dosage
enzymes GR, EP.Hg, coombs direct et indirect



Maladie de Minkowski-Chauffard (sphérocytose héréditaire)

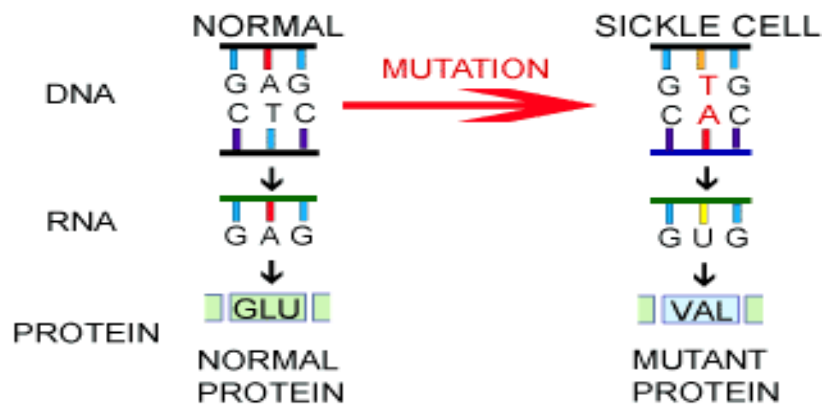
- TAD-Fragilité osmotique des GR secondaire à une anomalie de membrane des GR
- 20%: mutation de novo ou AR- ATCD familiaux+++
- I: 1/3000 naissances-Europe du Nord
- Clinique: anémie, splénomégalie, ictère
- Dg+: - Anémies chroniques modérées, accentuation si infections virales (PVB19)
 - Sphérocytose
 - Résistance osmotique aux solutions hypotoniques↓
 - Autohémolyse spontanée in-vitro (37°) accrue, corrigée par le glucose
 - Ektacytométrie
- Cx: crises aiguës de déglobulisation, lithiase vésiculaire, carence en folates



Syndrome drépanocytaire

- $\alpha 2 \beta 2$ ^{6glu} → val
- Autosomal récessif
 - Homozygotes → Anémie falciforme
 - Hétérozygotes → Trait falciforme

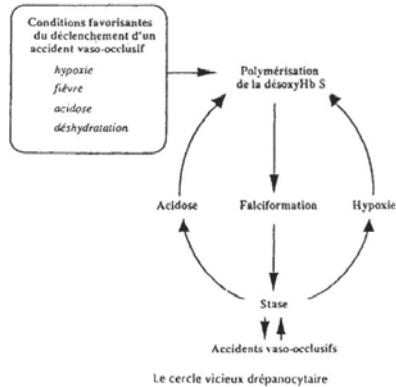
Drépanocytose



Drépanocytose

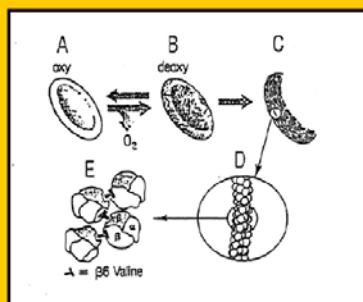
- Population noire d'Afrique centrale, Antilles, USA, Proche-Orient
- F: 1NN/3500 naissances en France
- TAR

Drépanocytose



Wajcman H., Lantz B., Girot R.: Les maladies du globule rouge, Flammarion, 1992, p. 184.

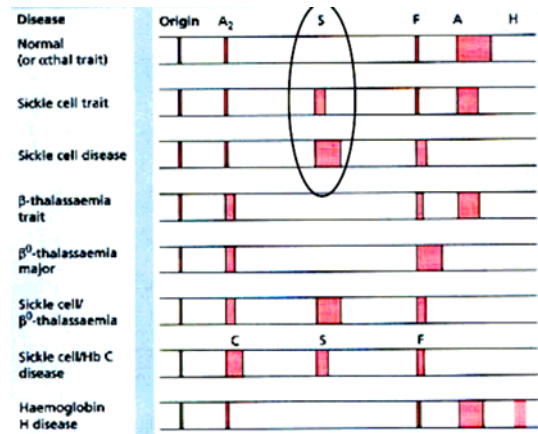
Drépanocytose



HbS se polymérise en privation d'O₂, d'où des hématies falciformes "rigides" avec :

- ⇒ Obstruction des capillaires avec microthromboses
- ⇒ Hyperhémolyse des drépanocytes avec anémie

Drépanocytose



Drépanocytose

- **Crise vaso-occlusive**
 - « Syndrome pied-main »
 - Abdominale
- **ACV**
 - Sténose artère carotide interne, moyenne, antérieure
- **Priapisme**
- **Syndrôme pulmonaire aiguë**
 - Infarctus et/ou infection
- **Crise de séquestration globulaire aiguë**
- **Crise aplastique**
 - parvovirus

- Infections sévères: pneumocoque, HI, salmonelles, mycoplasmes

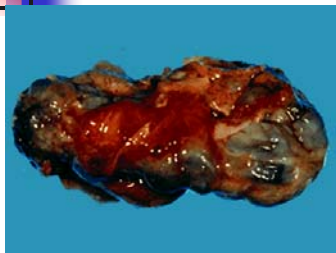
- Ostéomyélite, septicémies, méningites

- Electrophorèse de l'Hg: HgS >50%

Drépanocytes



Drépanocytose



Rate:

Obstruction veineuse aiguë
Hyposplénisme/ atrophie
Susceptibilité aux infections
→ *S. pneumoniae*

Rein:

Nécrose papillaire
Insuffisance rénale

Drépanocytose



Os et articulations:
Nécrose aseptique (tête fémorale
et/ou humérale)
Arthropathies chroniques
Susceptibilité aux ostéomyélites
→ *Salmonella*

Poumons:
- Syndrome respiratoire aigu



Drépanocytose: CVO





Traitement

- Prophylactique:

- Prophylaxie anti-infectieuse: oracilline (100000UI/Kg/J)

- Vaccinations:

- * Anti-haemophilus (+DTCoqP) dès l'âge de 2mois

- * Anti-pneumocoque (Prévenar) dès 2mois puis Pneumo 23 dès 2ans avec rappel tous les 3ans

- * Antiméningo dès 2ans puis tous les 5ans

- * Anti-hépatite B

- Antigrippale recommandée à partir de 1an

- Spéciafoldine



Traitement

Education +++

- Risques infectieux

- Hydratation suffisante

- * CS: si pâleur anormale ou troubles de la conscience, augmentation volume de rate, fièvre, douleurs



Traitement

- Curatif: CVO: hydratation + antalgiques
- Transfusion si séquestration splénique et infection à PVB19
- Hydrée si > 3 CVO dans l'année, STA, anémie profonde
- Programme d'échange transfusionnels (prévention récides AVC, si doppler TC anormal, STA)
- GMO



Déficit en G6PD

- Lié à l'X
- Afrique, Asie de Sud-Est, pourtour méditerranéen
- Sujets masculins
- Ictère néo-natal +/- anémie
- Dg+: activité G6PD
- Poussées par un agent oxydant, médicamenteux fèves, infections virales



Déficit en G6PD

- Médicaments
 - Sulfanilamides
 - Sulfaméthoxazole-triméthoprim

 - Antimalaria
 - Chloramphénicol
 - Bleu de Méthylène
 - Nitrofurantoïne
 - Vitamine K et analogues
 - Acide nalidixique



Déficit en G6PD

- Toxines
 - Benzène
 - Naphthalène
 - Phénylhydrazine
- Maladies
 - Infection virale ou bactérienne
 - Diabète
 - Hépatite
- Alimentation
 - Fèves, haricots (origine méditerranéenne)



Déficit en pyruvate-kinase

- Le plus fréquent en Europe
- TAR
- Tableau d'hémolyse chronique franche avec poussées (ictère et splénomégalie)
- Risques de lithiases vésiculaires
- Dg+: activité PK



Anémies hémolytiques acquises

- Par incompatibilité foeto-maternelle
- Accidents transfusionnels
- Infectieuse (paludisme)
- Mécanique (SHU)
- Immuno-allergique (médicament)
- AHAI



Anémie hémolytique auto-immune

- Infections virales (MNI, CMV, viroses respiratoires), mycoplasme
- Maladies auto-immunes (LED, ACJ, hépatites)
- Déficits immunitaires (Bruton, Wiskott-Aldrich)
- Néoplasies (Hodgkin)



Anémie hémolytique auto-immune

- Anémie aigue brutale: pâleur, asthénie, ictère, splénomégalie
- NFS-Plaquettes
- Hémoglobinurie
- ↑ bilirubine L, ↓ haptoglobine
- Test de coombs direct (IgG, IgG +C, IgM + C)
- Test de coombs indirect (titrage AC, sa spécificité)

Anémie hémolytique du nouveau-né



Anémie hémolytique du nouveau-né

Anémie hémolytique du nouveau-né

L'immunisation maternelle
la plus fréquente:
➢ envers l'antigène D du
système Rhésus
(mère RH négative)

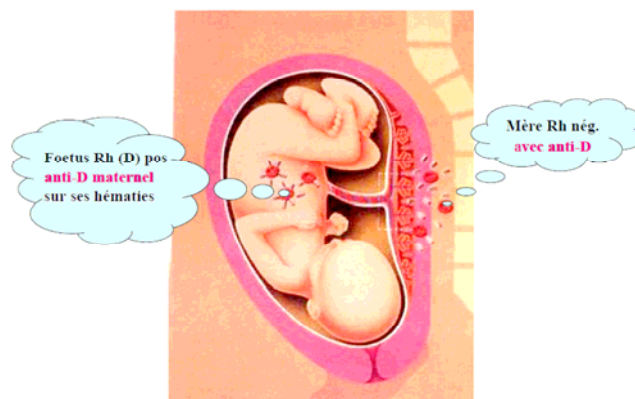


Anémie hémolytique du nouveau-né

Anémie hémolytique du nouveau-né

- * La présence chez le fœtus d'un antigène hérité du père et absent chez la mère peut favoriser la formation d'anticorps correspondant dans l'organisme maternel.
- * Ces anticorps diffusent par voie placentaire dans la circulation fœtale et peuvent se fixer sur les hématies du fœtus et provoquer une anémie sévère.

Anémie hémolytique du nouveau-né





Conclusion

TAKE HOME MESSAGES

- Les anémies sont des situations cliniques diverses mais non rares en pédiatrie
- Anémie ferriprive: 1^{ère} cause en pédiatrie d'anémie
- Anémie hémolytique: urgence médicale
- Tests très simple pour orienter le diagnostic (NFS-réticulocytes, frottis sanguin,...)