



THESE

Pour l'obtention du

Grade de Docteur en Sciences Médicales

Les anémies chez l'enfant
Diagnostic et perspective

Présenté par

Belabbes abderahman

Rahmouni mustapha

Encadré par : Pr.Massen

Pr.Smahi

Dr.dib

الأستاذ زهير ماسن
طبيب الأطفال
Pr. Zouhir MASSEN
Pédiatre

Docteur
Maître Assistant
en Pédiatrie
DIB S.A.

Nous remercions le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir donné« la force pour sarvoire, ainsi que /' audace pour dépasser toutes les difficultés.

Il nous est agréable d'exprimer notre profonde gratitude **A** Pr. Bendeddouche le chef de service de pédiatrie qui nous a permis d'effectuer ce travail au sein du service, nos sincères remerciements **à** Dr. DIB d'avoir encadré ce mémoire de .fin d'Etude, et de nous avoir guide par ses critiques, toujours constructives et fondamentales, ainsi que les conseils et encouragements continus qu' il a su donner avec gentillesse. **A** tous le personnel du service qui nous a facilité la réalisation de ce modeste projet de fin d'étude.

Enfin, nos vives remerciements s'adressent **à** tous nos professeurs d'université pour leurs contributions **à** notre formation scientifique.

Resume:

);> L'anémie est une pathologie fréquente de l'enfance; L'anémie carencielle est reconnue, dans le monde entier, comme le type d'anémie le plus fréquent notamment chez l'enfant; l'anémie inflammatoire trouve aussi sa place chez l'enfant en vue de la fréquence des méningites, des infections et de la Leucémie aigüe qui devenue de plus en plus fréquente chez l'enfant; aussi que l'anémie hémolytique notamment la drépanocytose, AHA!, et la sphérocytose sont non négligeables.

~ Dans ce Mémoire, on a essayé de répondre à des questions fréquemment posées, notamment à la lumière des résultats d'une analyse rétrospective de 210 enfants hospitalisés au service de pédiatrie au niveau de l'établissement hospitalier spécialisé mère et enfant de Tlemcen.

Mots clés : Anémie ferriprive, microcytose, taux d'hémoglobine, anémie hémolytique.

Tables des matieres:

I. Introduction.

II. Rappel physiologique: érythropoïèse.

III. Définition.

IV. Diagnostic de L'anémie : -

Diagnostic clinique.

- Diagnostic positive.

- Diagnostic de mechanism.

Diagramme decisionnel:

∴ Anémies microcytaires hypochromes:

I: Anémie par carence martiale.

II: Anémie inflammatoire.

III : Syndromes thalassémiques.

IV: Saturnisme (intoxication au plomb).

V : Anémies sideroblastiques microcytaires et hypochromes.

• ∴ Anémies normocytaire ou macrocytaires arégénératives :

• Anémies due à une pathologie médullaire :

I : Anémies secondaires à une atteinte élective de la lignée rouge (erythroblastopenie) :

Erythroblastopenie congénitale ou maladie de Blackfan-Diamond.

Erythroblastopenie aigue transitoire.

Erythroblastopenie lié au Parvovirus B19.

II : Anémies secondaires à une atteinte médullaire globale :

Anémies liées à un envahissement médullaire.

Anémies liées à une aplasie médullaire.

Anémies lié à UN syndrome myelodysplasique.

Anémies megaloblastiques.

• Anémie due à une pathologie extra médullaire.

• ∴ Anémies normocytaire (ou macrocytaires) régénératives :

I: Anémies hemolytiques constitutionnelles:

Anomalie de la membrane du GR : sphérocytose héréditaire.

Déficits enzymatiques : déficit en G6PD.

Anomalies de structure de l'hémoglobine : la drépanocytose.

II: Anémies hemolytiques acquises.

Etude pratique:

1. Objectifs.

2. Matériels et méthodes

3. Résultats,

4. Discussion.

I. Introduction:

Comme symptôme observé dans tous les domaines de la pathologie (infections, carences, anomalies génétiques, immunologiques, nutritionnelles et métaboliques, cancers, endocrinopathies, maladies rénales, hépatiques ou du tube digestif, agressions de l'environnement), l'anémie n'est pas l'apanage de l'hématologie. C'est un problème de santé publique étendu avec des conséquences majeures sur la santé aussi bien que sur le développement économique et social.

Bien que la prévalence de l'anémie varie considérablement selon les régions et les groupes de population et que des données fiables sur la prévalence manquent encore, il est vraisemblable que dans les régions où les ressources sont limitées, une proportion significative de jeunes enfants sont anémiques.

• L'anémie, qu'elle soit à traduction clinique ou qu'elle soit purement biologique, est toujours pathologique. Elle est définie à partir de la concentration sanguine de l'hémoglobine quand elle est située au-dessous d'un seuil donné. La baisse du taux d'hémoglobine, n'est pas suffisante pour la caractériser ~ il faut systématiquement obtenir le volume globulaire moyen et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine. Seuls, ces deux paramètres, pourront permettre de classer les différents types d'anémie. Le chiffre des réticulocytes témoignant des caractères régénératifs ou non de l'anémie est la troisième constante éventuellement à obtenir pour définir le caractère central ou périphérique de l'anémie.

II. Rappel physiologique : erythropoïèse :

La connaissance de la physiologie de l'érythrocyte (globule rouge ou hématie) et de la lignée érythroblastique permet d'organiser une approche opérationnelle du diagnostic étiologique et du traitement de l'anémie.

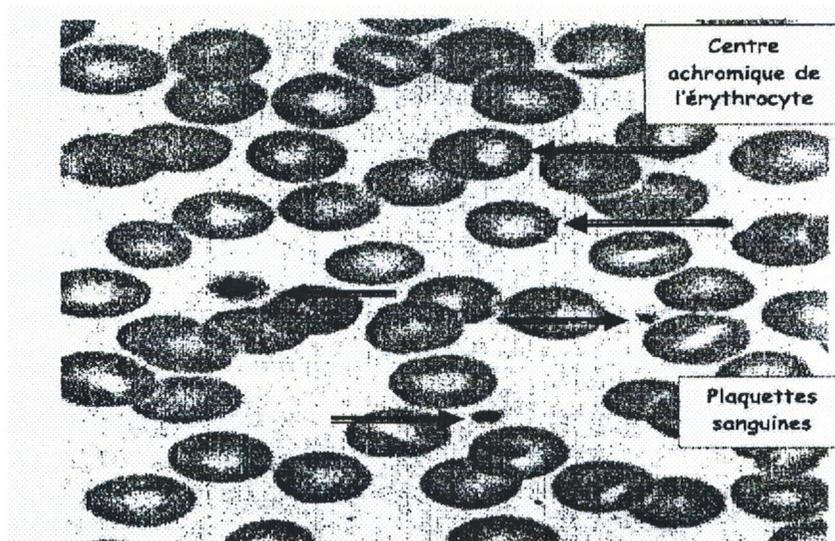
La cellule responsable : le globule rouge ou érythrocyte



* Le globule rouge est une cellule anucléée. Dans la circulation sanguine, il possède une forme de disque biconcave (Figure). La forme biconcave du globule rouge dans la circulation sanguine est nécessaire à la déformabilité de l'érythrocyte. De plus, elle augmente la surface des échanges gazeux. Le diamètre du globule rouge est 8 μm . Son épaisseur est de 2,5 μm sur les bords à 1 μm dans la partie centrale de la biconcavité. Son volume est de 82 à 98 μm^3 : Tous ces paramètres varient environ de +/- 5 % à l'état physiologique.

Sur le frottis, les érythrocytes sont colorés en rose-orange par le Giemsa. Au centre d'un frottis bien réalisé, ils sont séparés les uns des autres, circulaires et présentant un centre plus clair qui se fond graduellement à un anneau périphérique plus coloré.

Frottis erythrocytaire normal:



* Une telle forme globulaire est maintenue grâce aux cytosquelettes du globule rouge. Il reste néanmoins déformable pour autoriser le passage dans les petits capillaires de l'organisme.

* Le globule rouge contient la molécule d'hémoglobine qui représente 32-36% de son contenu. L'hémoglobine est l'association d'une protéine, la globine, et d'un pigment complexe, l'hème qui contient du fer et qui donne sa couleur rouge à l'hémoglobine et donne aux globules rouges") est la protéine qui se trouve dans les globules rouges (GR), aussi appelés érythrocytes. L'hémoglobine est responsable de la fonction oxyphorique du globule rouge. Elle assure le transport de l'oxygène à partir des poumons et le distribue dans tout l'organisme, ainsi que le transport du dioxyde de carbone (CO₂) des tissus vers les poumons. La détection de l'anémie nécessite une prise de sang.

. Chez l'adulte, il existe 98 % d'HbA, moins de 2 % d'HbA₂ et des traces d'HbF.

* Le globule rouge vit 120 jours, il meurt par vieillissement. Il fait dès lors l'objet d'une phagocytose par les macrophages médullaires et spléniques,

L'érythropoïèse est le processus qui conduit à la production de globule rouge à partir d'une cellule souche pluripotente. Cette production est régulée pour maintenir une masse globulaire physiologique constante en s'adaptant aux besoins.

Embryologie :

- Des la troisième semaine de la vie intra-utérine, les premiers érythroblastes apparaissent dans le mésoblaste embryonnaire. Ce sont les mégalo-blastes synthétisant des HB embryonnaires. Ils ont disparu à la fin du troisième mois.
- Des la fin du 2^{ème} mois, l'érythropoïèse a lieu dans le foie et la rate. Elle est normoblastique, avec synthèse d'HB foetale.
- A partir du 5^{ème} mois, débute l'hématopoïèse médullaire, il y a colonisation progressive de la moelle jusqu'au 9^{ème} mois, où elle représente l'essentielle du tissu hématopoïétique.

synthèse des chaînes *B d'HB*, qui a commencée des le 2^{ème} moi, devient prépondérante en fin de grossesse.

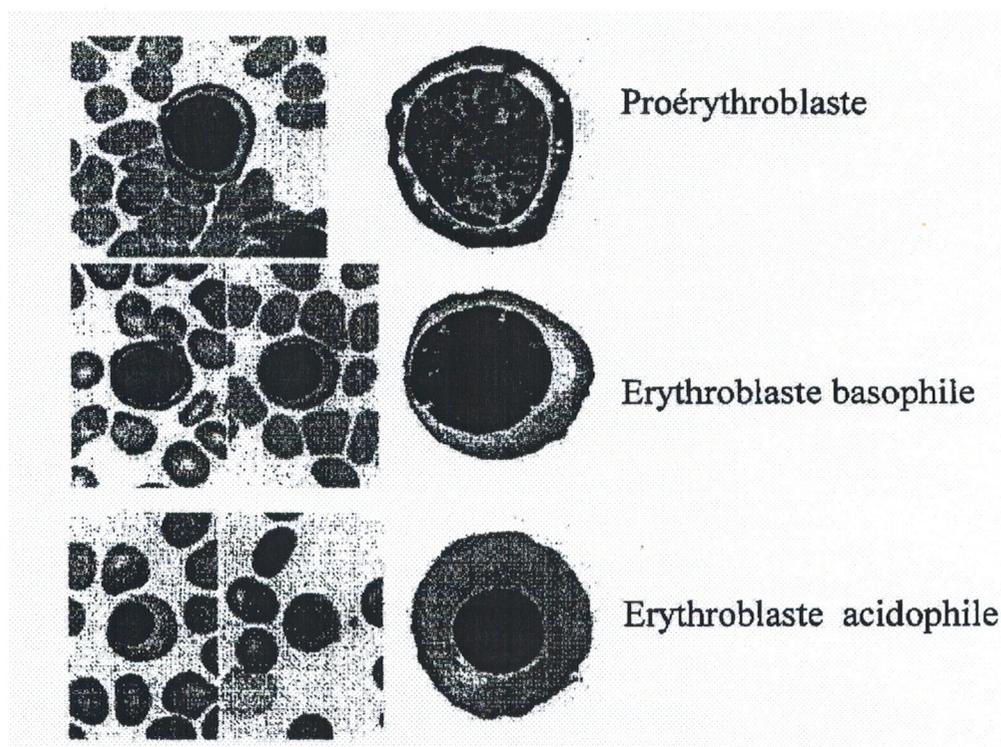
- A la naissance, l'Erythropoïèse hémato-splénique disparaît et seule persiste l'Erythropoïèse médullaire,

Il ya deux compartiments médullaires de l'érythropoïèse sont celui des pros-géniteurs et celui des précurseurs,

- Les progéniteurs érythroblastique: ils naissent à partir d'un pro-géniteur multipotent, la GFU-GEMM. Ce sont des cellules engagées de façon irréversible vers l'Erythropoïèse. Ces progéniteurs ne sont pas morphologiquement reconnaissables.
- Les précurseurs **érythroblastique**: sont morphologiquement reconnaissables. Différents stades morphologiques sont décrits dans la maturation de la lignée érythroblastique,

○ La lignée érythroblastique est bien identifiable sur les frottis médullaires,

Elle représente 22 à 33% des cellules nucléées médullaires,



La lignée Erythroblastique comprend :

-un compartiment de différenciation et d'amplification : comprend les stades précoces du développement érythroblastique : stades de proérythroblaste (0-1 %) et érythroblaste basophile (4-8%). Ces cellules sont capables de se diviser. La basophilie intense cytoplasmique du proérythroblaste est liée à sa richesse en acide ribonucléique .

_un compartiment de maturation: érythroblastes polychromatophiles : 8-12% et acidophiles: 10-12%. la synthèse hémoglobinique débute au stade d'érythroblaste polychromatophiles. La synthèse progressive de l'hémoglobine confère à la lignée érythroblastique les particularités de maturation cytoplasmique.

„~ - Cette synthèse-hémoglobinique se poursuit dans l'érythroblaste acidophile et se complète au stade reticulocytaire pour atteindre dans l'hématie une concentration de 32-36 % du contenu de l'hématie,

- **La durée de l'érythropoïèse**, du proérythroblaste au reticulocyte dure 7 jours. La phase finale de l'érythropoïèse est caractérisée par l'expulsion nucléaire dans l'érythroblastique acidophile.

Un proérythroblaste subit 4 divisions pour donner naissance à 8 à 32 GR.

L'expulsion du noyau

L'expulsion du noyau est la règle à l'état normal, la cellule pousse de nombreuses excroissances ce qui explique l'aspect polylobé du contour cellulaire, ce qui correspond aux mouvements particuliers de la cellule à ce stade.

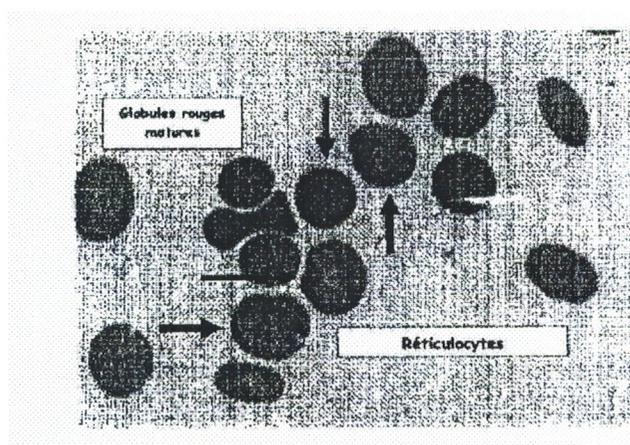
Le reticulocyte

La détermination du taux des réticulocytes est un témoin fidèle de l'activité érythropoïétique.

Le réticulocyte est le stade de maturation qui commence après l'expulsion du noyau et se termine lorsque la cellule est mure c'est-à-dire que l'érythrocyte a pris une forme biconcave et ne contient plus aucune organelle. Le réticulocyte a traversé le sinus veineux médullaire depuis moins de 24 heures, il a une durée de vie maximale de 48 heures dans le sang. Il évoluera en hématie mature caractérisée, sur le frottis érythrocytaire, par un contenu cytoplasmique totalement anucléé et sans organelles (sans mitochondrie ni réticulum endoplasmique).

Les réticulocytes sont caractérisés par la persistance de résidus chromatiniens intracytoplasmiques bien visibles sur une coloration de bleu de crésyl.

Reticulocytes au bleu crésyl



- Le taux normal de réticulocytes est compris entre 30 à 80 Giga/l pour un taux d'hémoglobine normal (ils représentent environ 1 % des globules rouges).

- L'augmentation de l'activité érythropoïétique qui survient en compensation d'une augmentation du catabolisme des hématies (diminution de la durée de vie du globule rouge < 120 jours) est associée à une augmentation du taux des réticulocytes supérieur ou égal à 120 Giga/l,

Régulation de L'Erythropoïèse :

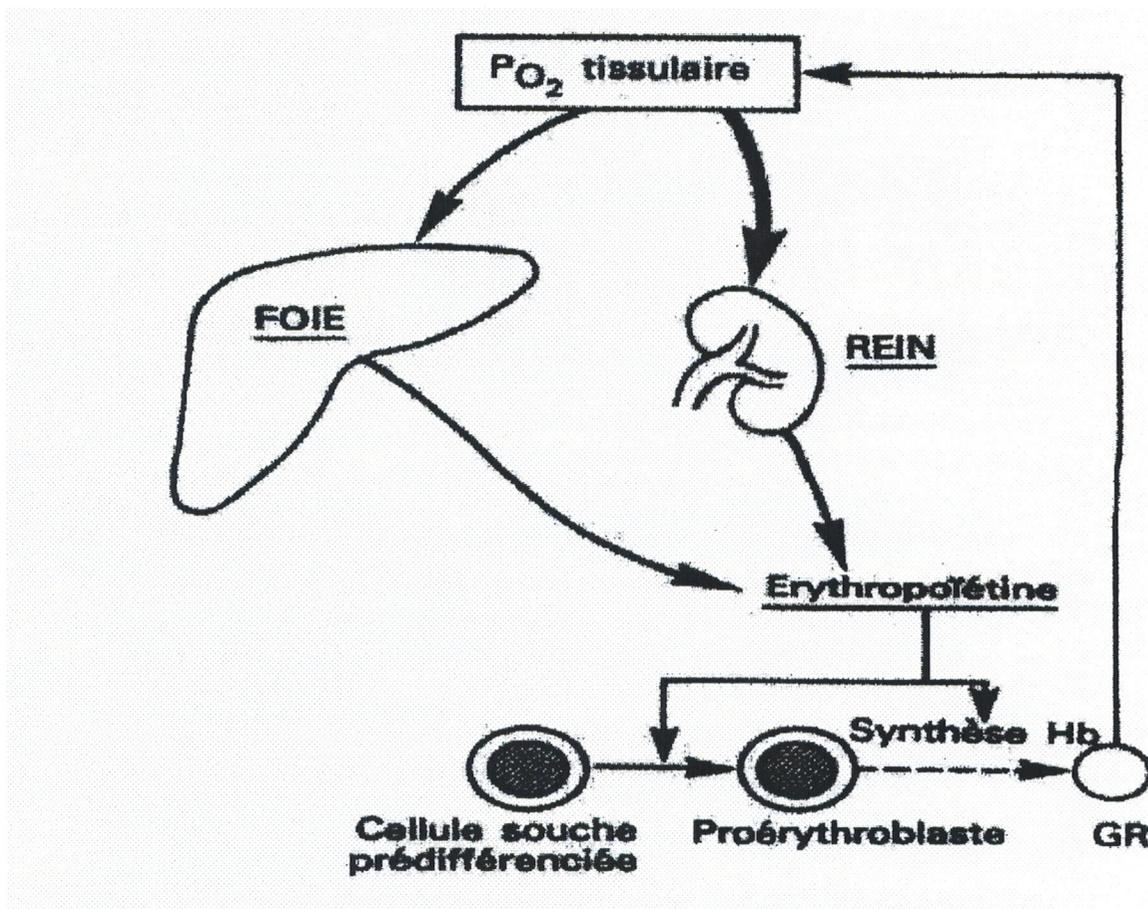
''' Il existe des facteurs exogènes nécessaires à l' Erythropoïèse :

- le fer pour la synthèse de l'hémoglobine ;
- l'acide folique pour la synthèse du DNA;
- la vitamine B12 pour la régénération des formes actives des folates.

''' L'Erythropoïèse est régulée par l'Erythropoïétine synthétisée par les cellules capillaires peritubulaires du Rein. Sa synthèse est dépendante de la **P02 tissulaire**,

L'Erythropoïétine physiologique est de 8.7 à 18.3 mU /mL. Elle agit sur un récepteur à l'Erythropoïétine exprimée sur les progéniteurs érythroblastique et les cellules érythroblastique,

La stimulation de la lignée érythroblastique est assurée par l'érythropoïétine essentiellement. Les hormones thyroïdiennes, les androgènes et l'hormone de croissance accessoirement. Les facteurs inhibiteurs de l'Erythropoïèse sont le TNF -alpha, le MIP-béta.



III. Definition:

L'anémie est une diminution de la quantité d'hémoglobine fonctionnelle circulante totale. Elle est définie comme l'abaissement de la concentration en hémoglobine du sang périphérique en deçà de valeurs qu'on considère comme généralement normales en fonction de l'âge.

Chez l'enfant, l'O.M.S. définit l'anémie à partir des taux d'hémoglobine suivants :

- Hb < 11g/100 ml (6 mois - 6 ans)
- Hb < 12g/100 ml (6 ans - 14 ans)

Un enfant est anémique lorsque le taux d'Hb est en dessous de deux déviations standard par rapport à la moyenne pour son âge.

Rappel: Hémogramme normal **et** pathologique :

L'hémogramme (hémogramme) est le résultat de l'étude du sang.

C'est un examen d'orientation pour l'étude de plusieurs pathologies. Il apporte les informations de deux ordres :

- quantitatif: étude des éléments figurés du sang périphérique,
- qualitatif: étude de la composition, volume, taille des éléments cellulaires et les qualités des constituants.

La variation des différents paramètres des hématies et/ou de l'hémogramme permet le plus souvent une orientation étiologique. L'intérêt de cette étude est de montrer qu'avec un bon raisonnement et parfois peu d'examen mais bien orientés, on peut faire le diagnostic des anémies et prendre en charge correctement les enfants présentant une anémie.

A - Paramètres étudiés :

1 : Numération des GR.

2 : Taux d'hémoglobine.

3 : Taux d'hématocrite.

4 : Constantes érythrocytaires (mesurées et/ou calculées) :

- a) Volume globulaire moyen: hématocrite (fraction)/Chiffres des G.R. (10¹²/l) .Taux N = 80-98μ³
- V.G.M. Normal Anémie normocytaire
 - V.G.M. Bas Anémie microcytaire
 - V.G.M. Elevé Anémie macrocytaire

b) Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine: TCMH exprime en pg (10- 12g)
=Hémoglobine /Nbre de GR

c) Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine : CCMH hémoglobine /hématocrite (fraction) .Taux N = 30 à 35g/dl

C.C.M. H : Nonnale Anémie normo chrome.

C.C.M. H: bas Anémie hypochrome.

5: Numération reticulocytaire :

-Le nombre de réticulocytes est essentiel à connaître, en particulier dans les anémies normo ou macrocytaires, car il permet d'affirmer le caractère régénératif ou arégénératif d'une anémie, il s'interprète donc toujours en fonction du taux d'Hb.

* Augmentation si activité médullaire accrue (hémolyse, déperdition sanguine)

* Diminution si anémie par atteinte médullaire (ou, à un moindre titre par carence martiale)

- Valeur nonnale = 1 à 2 % du nombre de globules rouges soit environ 50 à 100 G/L ($Gil = 109/L$).

6 : Anomalies de taille, forme et de coloration des globules rouges :

a) Anomalies de taille :

- anisocytose = variation de taille des GR
- microcytose = diminution de taille du GR
- macrocytose = augmentation de taille du GR

b) Anomalies de forme:

- poikilocytose = variation de forme des GR
- sphérocyte = perte de la forme normale du GR (disque biconcave), pour devenir une sphère. S'observe dans la sphérocytose héréditaire et les anémies hémolytiques auto-immunes -
- drépanocyte = GR en faucille, S'observe dans la drépanocytose
- schizocyte = GR fragmenté.

S'observe dans les anémies hémolytiques d'origine mécanique.

c) Anomalies de coloration:

- hypochromie = GR peu coloré.
- Constante dans les anémies par carence martiale

7 : Présence d'éléments jeunes de la lignée rouge:

La présence dans le sang d'érythroblastes s'observe en période néonatale et au cours des fortes régénérations médullaires (thalassémie, anémie hémolytique auto-immune).

8 : Présence d'inclusions intra érythrocytaires

- a) **Corps de Jolly** (restes nucléaires) chez le sujet splenectomisé
- b) **Anneaux de Cabot**: anémies graves (en particulier anémie mégalo-blastique).
- c) **Hématies à ponctuations basophiles** (condensation de la substance basophile des réticulocytes). Lors de l'intoxication au plomb, thalassémie, dysérythropoïèse,
- d) **Corps de Heinz**: précipitation d'hémoglobine dénaturée. Se voit après splenectomie dans certaines anémies hémolytiques

9: Numération des leucocytes et des plaquettes + formule leucocytaire.

B - Valeurs nonnales de la lignée érythrocytaire et variations physiologiques :

~ Chez l'enfant, l'hémogramme s'interprète toujours en fonction de l'âge, puisque les valeurs normales varient considérablement pendant les différentes périodes de la vie.

	10-12ans	3-6ans	1an	3mois	Nouveau-né	
	4,7+/-0,7	4,8+/-0,7	4,4+/-0,8	4+/-0,8	5,2+/-1	(n
	13+/-1.5	13+/-1	12+/-1	11.5+/-1.5	17.2+/-2.5	(c
1,	41+/-4	40+/-4	39+/-5	38+/-6	54+/-8	~:'
	84+/-7	81+/-8	78+/-6	96+/-5	102+/-10	V
	27+/-3	27+/-3	27+/-4	29+/-5	33+/-4	T(
13	33+/-2	33+/-2	33+/-2	33+/-2	33+/-2	C(

1 : Le taux d'hémoglobine :

-physiologiquement élevé à la naissance en moyen de 16.5 g/dl.

C'est « la polyglobulie transitoire physiologique néonatale » liée à la relative hypoxie de l'environnement intra-utérin.

-Après la naissance, l'augmentation soudaine de l'oxygénation des tissus entraîne une diminution de l'érythropoïèse, et ce jusqu'à 6 à 8 semaines après la naissance. Le taux d'Hb diminue progressivement d'environ 1.0 g/dl par semaine, et atteint le minimum de 11.5 g/dl entre 2 et 6 mois.

-L'érythropoïèse, stimulée par la diminution du taux d'Hb reprend vers le deuxième mois, ce qui permet d'assurer le maintien d'un taux d'Hb autour de 10.0 pendant les 2 à 3 premières années de vie.

-Après l'âge de 2-3 ans, le taux d'Hb augmente progressivement, mais les valeurs adultes ne sont atteintes qu'après la puberté,

2 : L'hématocrite et le nombre d'hématies :

-diminuent également après la naissance, mais de façon plus modérée (les hématies deviennent microcytaires et hypochromes) Minimum à 2-6 mois. Puis remontée progressive des globules rouges, plus rapide que le taux d'Hb.

3 : VGM et TCHM :

-suit l'évolution du taux d'Hb

-Maximum à la naissance (macrocytose physiologique)

-minimum entre 6 mois et 2 ans, valeurs adultes atteintes après la puberté.

IV. Diagnostic de l'anémie :

Les anémies sont les affections hématologiques les plus fréquentes de l'enfant. Il faut savoir les reconnaître et aborder le diagnostic étiologique en tenant compte des données cliniques et biologiques.

A - Diagnostic clinique

Les signes cliniques de l'anémie traduisent l'hypoxie tissulaire et les mécanismes d'adaptation, en particulier cardio-vasculaires, à cette hypoxie.

Le caractère plus ou moins urgent de la prise en charge d'une anémie dépend de la tolérance clinique beaucoup plus que de son degré biologique. Plus l'installation de l'anémie est rapide, plus elle est mal tolérée cliniquement.

1. Sur le plan clinique on recherche:

-une pâleur cutané-muqueuse : s'apprécie au niveau des paumes, et surtout au niveau des conjonctives en particulier chez l'enfant noir.

-une asthénie avec dyspnée d'effort ou chez le nourrisson des difficultés à la prise des biberons,

-une hypotrophie, une cassure de la courbe staturo-pondérale chez le nourrisson (anémie chronique),

-un souffle systolique fonctionnel, maximal à l'apex,

-une tachycardie, une polypnée sans cyanose.

On recherche systématiquement des signes de mauvaise tolérance de l'anémie

-cardio-vasculaire : dyspnée voire polypnée d'effort ou de repos, tachycardie d'effort ou de

- repos: collapsus cardio-vasculaire.

-troubles de la conscience ou du comportement: apathie, agitation, angoisse.

~ Les signes cliniques de mauvaise tolérance de l'anémie doivent motiver une prise en charge symptomatique et thérapeutique en extrême urgence.

B - Diagnostic positif :

Une fois le diagnostic clinique évoqué, il faut le confirmer par un hémogramme. Les traitements à l'aveugle, ou les traitements d'Épreuve sont injustifiés. Ils font perdre du temps et induisent le plus souvent des dépenses inutiles.

};> *Le diagnostic biologique d'une anémie doit toujours précéder son traitement.*

};> *Le diagnostic positif se base exclusivement sur le taux d'Hb :*

L'anémie est définie chez l'enfant par une diminution du taux d'Hb en dessous de deux déviations standard par rapport à la moyenne pour l'âge.

C - Diagnostic de mécanisme:

L'orientation Étiologique est guidée par la clinique et la biologie.

1, Sur le plan clinique :

L'interrogatoire reprend :

- L'âge.
- Le sexe (pathologie liée à l'X)
- l'origine Ethnique (hémoglobinopathies),
- les antécédents familiaux (maladie du globule rouge, ictère, splénomégalie, notion de lithiase vésiculaire) orientant vers une pathologie hémolytique héréditaire,
- Chez le nourrisson, les antécédents maternels sont importants (carence martiale durant la grossesse, multiparité), en faveur d'une étiologie carencielle à l'anémie.

a) Dans les ATCD personnels:

- on recherche la notion d'un ictère néonatal prolongé (anémies hémolytiques constitutionnelles), d'une prématurité (carence martiale) ;
- on évalue le régime: allaitement maternel prolongé chez le nourrisson, alimentation lactée exclusive chez l'enfant,
- on recherche des troubles du comportement alimentaire chez le petit enfant (syndrome PICA, ingestions de peintures au plomb) qui orientent vers une cause carencielle.
- on recherche d'éventuels troubles digestifs (diarrhée) reflétant une malabsorption.
- on recherche une hémorragie extériorisée (rectorragies du diverticule de Meckel, oesophagite du RGO ou la prise d'AINS responsables de saignements digestifs répétés, ou douleurs épigastriques évocatrices de gastrite).
- on recherche d'autres prises médicamenteuses car certaines peuvent expliquer une hémolyse (oxydants, ingestion de reyes), une anémie mégaloblastique (phénytoïne), voire une aplasie médullaire,

b) A l'examen physique, on recherche:

- une malnutrition en faveur d'une étiologie carencielle, ou par malabsorption
- un ictère et une splénomégalie en faveur d'une hémolyse,
- des signes cliniques d'anomalies des autres lignées médullaires (syndrome hémorragique avec purpura, syndrome tumoral, syndrome infectieux avec stomatite des neutropénies) qui orientent vers une cause centrale de l'anémie.

2. Sur le plan biologique.:

- Le diagnostic de mécanisme est orienté par le VGM, le TCHM, et le nombre de réticulocytes qu'il faut demander obligatoirement s'il n'y a pas de microcytose.
- Le frottis sanguin (dépistage d'une pathologie de la membrane, recherche de schizocytes, recherche de cellules anormales) est souvent utile pour l'orientation étiologique,

On peut distinguer 3 groupes d'anémies qui ont chacun leurs mécanismes et leurs causes propres:

a) Anémies microcytaires et hypochromes

Elles sont toujours dues à un défaut de synthèse de l'hémoglobine.

Il s'agit le plus souvent d'un défaut de synthèse de l'hème, dans la grande majorité des cas par manque de fer (carence martiale) plus rarement par trouble de l'utilisation du fer (anémies inflammatoires ou anémies sidérolastiques). Parfois, la diminution de synthèse de l'Hb est due à un défaut de synthèse de la globine (syndromes thalassémiques),

b) Anémies normocytaires ou macrocytaires arégénératives :

Le taux de réticulocytes est bas (anémie arégénérative)

Elles sont d'origine centrale, et imposent la réalisation d'un myélogramme (en dehors d'une insuffisance rénale).

c) Anémies normo ou macrocytaires régénératives

Le taux de réticulocytes est élevé

Elles sont dues à une hyper-destruction périphérique des GR (anémies hémolytiques) ou à une hémorragie aiguë, En dehors des situations souvent cliniquement évidentes d'hémorragies aiguës, L'examen clé est le bilan d'hémolyse complet.

.. ; Anémies microcytaires hypochromes - ..

A - Définition :

L'existence d'une microcytose traduit une anomalie de synthèse de l'hémoglobine (soit hème soit globine) et dans la grande majorité des cas est le reflet d'une anomalie d'utilisation du fer.

B - Diagnostic:

Anémie avec VGM bas (GR petit) et TCHM abaissé (GR peu coloré).

La diminution du VGM précède habituellement celle de la TCMH.

L'Étiologie dominante chez l'enfant est la carence martiale.

Le diagnostic repose donc sur le dosage de la Ferritine, qui renseigne sur l'état des réserves en fer, ou le fer sérique, ce qui permettra de différencier : les anémies microcytaires à fer bas, des anémies microcytaires à fer normal.

Un taux abaissé (90 % des anémies microcytaires de l'enfant) signe la carence martiale.

I : Anémie par carence martiale :

C'est la plus fréquente des anémies de l'enfant.

Désordre nutritionnel plus commun dans le monde, selon l'OMS,

F: 15 à 20 % de la population mondiale soit 700 millions à 1 milliard de personnes.

Pays en voie de développement > pays industrialisés,

1 : Physiopathologie :

- Le fer est un constituant majeur de l'hème et toute carence martiale va rapidement limiter l'érythropoïèse.

- Les réserves en fer se constituent pour les 2/3 lors du dernier trimestre de la grossesse. Elles ne sont suffisantes que pour les 4 premiers mois de vie, d'où l'importance des apports en fer chez l'enfant, en particulier pendant la première année de vie où la croissance et l'augmentation de la masse sanguine sont importantes. On estime que la quantité de fer liée à l'Hb passe de 175 mg à la naissance à 320 mg à l'âge de 1 an.

Les besoins en fer sont également importants lors de la poussée de croissance pubertaire, Pour faire face à ces besoins en fer, l'organisme doit puiser dans son alimentation la quantité nécessaire. Le fer ainsi absorbé, après passage de la muqueuse intestinale, va se répartir en trois pools :

- 1 pool d'utilisation ;
- 1 pool de stockage constitué par le fer fixé à la ferritine ;
- 1 pool de régulation.

Ainsi, sur le plan biologique :

- le dosage de ferritine permet d'apprécier le stock global de l'organisme

- la concentration en fer sérique mesure la quantité de fer présent dans le plasma, lié à une protéine de transport, la transferrine, dont on peut apprécier le coefficient de saturation.

On peut donc comprendre que l'anémie par carence martiale se déroulera en trois stades :

- D'abord se produit une déplétion en fer de l'organisme (Effondrement de la ferritine, protéine de stockage du fer) sans retentissement sur l'Erythropoïèse.
- Puis la synthèse d'Hb est ralentie, alors que les divisions nucléaires se font normalement expliquant la microcytose (à ce stade le fer sérique est abaissé et apparaît une élévation de la transferrine).
- Le troisième stade est la chute du taux d'Hb avec apparition d'une anémie hypo chrome, peu régénérative.

-La carence martiale retentit aussi sur tous les métabolismes faisant intervenir les molécules hémiques ou le fer (myoglobine, cytochrome et nombreuses enzymes). Ceci explique les manifestations associées à l'anémie, lorsque l'anémie est par carence martiale, telles que le déficit immunitaire et les troubles du développement psychomoteur.

2 : Epidémiologie :

*La carence martiale s'observe surtout entre 6 mois et 2-3 ans. Les facteurs favorisants sont :

-Diététiques et sociaux (apports nutritionnels insuffisants, régime inadapté), Les plus fréquents.

-Maternels (multiparité et carence maternelle)

-Obstétricaux (prématurité, gémellarité, hypotrophie)

-Néonataux (hémorragies, prélèvements sanguins)

*L'autre tranche d'âge concernée est l'adolescence en particulier chez les filles, lors de la mise en place des règles,

3 : Description clinique :

-Le syndrome anémique est de constitution progressive ce qui explique sa remarquable tolérance chez l'enfant même quand le taux d'Hb est très bas ($< 40 \text{ G/L}$).

-Les signes spécifiques de la carence en fer: ongles fins et cassants, fissures des commissures labiales, glossite, sécheresse cutanée sont exceptionnels chez l'enfant :

-En revanche, la carence martiale chez l'enfant est fréquemment responsable d'une anorexie, d'une tristesse, apathie, irritabilité voire d'un retard de développement psychomoteur et d'une susceptibilité aux infections (voies aériennes supérieures),

-Les troubles du comportement alimentaire, à type de PICA, sont une particularité pédiatrique fréquente et à connaître.

Le pica est un trouble du comportement qui consiste à éprouver le besoin irrésistible de manger des substances comestibles ou non (terre, glaçons (pacophagie), cailloux, chocolat, comichons, riz, écailles de peintures ...). La prédominance féminine est la règle. S'observe surtout dans la seconde enfance et à la puberté chez la fille. S'observe plus volontiers dans certaines populations (Afrique, Antilles: prévalence $> 50 \%$ des carences martiales, surtout géophagie ; Maghreb $> 35 \%$, riz et pacophagie ; Europe $> 6 \%$ riz et pacophagie). Deux théories s'opposent :

Le trouble alimentaire est primitif et responsable de la carence martiale (terre et amidon ont une capacité chélatrice sur le fer),

Ou le trouble alimentaire est secondaire à la carence martiale, Thèse étayée par la disparition du Pica après correction de la carence martiale. Attention! Le Pica n'est jamais spontanément avoué par le patient, le rechercher de façon systématique.

4: Examens biologiques:

*

		Coefficient d'absorption	Ferritine $\mu\text{G/L}$	Ferserque ($\mu\text{Moles/l}$)	CTF(%)	VGM (fl)	TGMH (pg)	Hg (g/l)
valeurs normales		5 à 40	>12	sup10	>16	>70	>14	>110
Carences en fer	Stade prelatent	>50	!	N	N	N	N	N
Carence en fer	Stade latent	>50	!!	!	!	NOU!	Nou!	N
Carence en fer	Stade manifeste	>50	!!!	!!	!!	!!	!!	!

NFS : *anémie microcytaire, hypochrome et non régénérative

*hyperplaquettose fréquente

-bilan martial:

* classiquement : fer sérique bas, capacité totale de fixation de la transferrine élevée et coefficient de saturation effondré, ferritine effondrée (inf 10 $\mu\text{G/L}$)

en pratique, ne demander que le dosage de la Ferritine ou du fer sérique selon les recommandations.

> L'effondrement du taux de Ferritine signe la carence martiale et suffit: au diagnostic

> Une ferritine normale n'exclut pas une carence martiale lorsqu'il existe un syndrome inflammatoire associé, en raison de l'élévation non spécifique de la ferritine qui en résulte.

-Le myélogramme est inutile

S'il est fait, la coloration de Perls (bleu de Prusse) montre une absence de fer dans les macrophages et une diminution des sidéroblastes (érythroblastes contenant du fer), objectivant la pauvreté des réserves.

5: Diagnostic étiologique de La carence martiale:

a) Causes diététiques dans l'immense majorité des cas:

NB : La carence en fer constitue selon l'OMS le trouble nutritionnel le plus répandu dans le monde.

C'est donc un véritable problème de santé publique,

''' Allaitement précoce au lait de vache (relativement pauvre en fer /lait maternel)

''' Régime lacto-farineux exclusif et prolongé

''' Anorexie pour les viandes et les légumes

b) Cause obstétricales ou néonatales :

* Carence maternelle en fer

* Gemellarite

''' Prematurite

* Hypotrophie,

''' Transfusion fœto-maternelle

''' Hémorragies ou prélèvements itératifs en période néonatale c)

c) Troubles de l'absorption du fer:

* Pica (cause et/ou conséquence)

0 Entéropathies chroniques : maladie cœliaque, intolérance aux protéines du lait de vache .

d) Pertes sanguines :

1 __Hémorragies digestives chroniques

-Gastrite, ulcère gastrique ou duodénal

-Saignements occultes secondaires à une prise chronique d'aspirine ou AINS

-Diverticule de Meckel, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique

-Oesophagite, varices oesophagiennes sur hypertension portale

"Ménorragies ou métrorragies

"Hémorragies répétées des enfants atteints de troubles congénitaux de l'hémostase *

Prélèvements sanguins répétés (*2 mL de sang = 1 mg de fer*)

"Troubles psychiatriques : syndrome de Lathénie de Ferjol

En pratique:

*Dans l'immense majorité des cas, la carence en fer a une origine nutritionnelle et est secondaire à une carence d'apport. C'est l'interrogatoire qui fait alors le diagnostic, lorsque la carence d'apport est évidente (causes diététiques et sociales, ou obstétricales ou neonatales). Dans ce cas, on ne fera un bilan étiologique que si la carence en fer se reconstitue malgré un traitement correct.

*Rarement, la carence d'apport n'est pas évidente, ou la carence en fer survient à un âge inhabituel, ou elle se reconstitue malgré un traitement correct, ou il existe des signes cliniques qui orientent d'emblée vers des troubles de l'absorption du fer ou des pertes sanguines. Dans ce cas, un bilan étiologique est d'emblée nécessaire, hiérarchisé par la symptomatologie clinique.

6 : Traitement de la carence martiale:

a) curatif:

-Fer: 5 à 10 mg/kg/j de fer élément per os en 2 à 3 prises au-delà de 1 an car moins bien toléré au plan digestif)

Fer ferreux mieux absorbé que le fer ferrique (Ferrostrane)

Meilleure absorption à jeun ou avec du jus d'orange (vit C) mais en cas d'intolérance digestive, il peut être donné au cours des repas.

-Peut entraîner des intolérances digestives à type de douleurs gastriques, constipation ou diarrhée, colore les selles en noir (prévenir les parents)

-Durée du traitement : PROLONGE = 3-6 mois, afin de reconstituer les réserves en fer de l'organisme

Efficacité rapide : amélioration clinique avec reprise de l'appétit et meilleur caractère, crise réticulocytaire au 8^{ème} -11^{ème} jour, correction du taux d'Hb au deuxième mois, puis correction de la microcytose. Le contrôle biologique n'est pas nécessaire dans les carences martiales simples.

-Fer IV à proscrire en raison du risque de choc pouvant être mortel.

-Transfusion sanguine: exceptionnelle car anémie chronique et bien tolérée en général.

Un échec de traitement est presque toujours lié à une mauvaise compliance thérapeutique ou un traitement insuffisant.

b) Préventif:

-Supplémentation en fer chez la femme enceinte (consensus pas clair: NFP et ferritine à la fin premier trimestre de la grossesse ? ou traitement systématique de la 12^{ème} semaine à l'accouchement).

-Supplémentation en fer systématique s'il existe des facteurs de risque materno-foetaux de carence martiale. Doit commencer dès la huitième semaine, date à laquelle l'érythropoïèse devient très active (1 mg/kg/j sans dépasser 15 mg/j). Doit être poursuivi jusqu'à 1 an.

-Pas de lait de vache, mais utilisation de laits de suite (2ème âge) ou lait de croissance jusqu'à 3 ans qui sont systématiquement enrichis en fer.

-diversification de l'alimentation avec des légumes variés et de la viande (le fer héminique contenu dans les viandes est bien absorbé, le fer non héminique contenu dans les légumes et les céréales est beaucoup moins bien absorbé et varie considérablement selon les aliments et leur préparation).

II : Anémie inflammatoire :

Elle est microcytaire arégenerative (parfois normocytaire).

Mécanisme: Elle est due à un trouble de l'utilisation du fer, les partenaires de l'inflammation (lymphocytes, macrophages) libèrent diverses cytokines (TNF α , IFN γ , IL-1) qui inhibent la croissance des pré-géniteurs érythroblastiques et limitent la production et l'action de l'érythropoïétine. Ces cytokines agissent sur les macrophages qui captent le fer, lequel ne va plus à l'érythropoïèse. Récemment, un des médiateurs de l'anémie inflammatoire a été identifié, il s'agit de l'hepcidine (petit peptide synthétisé par le foie sous l'action d'IL6). Sa synthèse est augmentée en cas de processus inflammatoire.

L'augmentation du taux d'hepcidine entraîne une séquestration du fer dans les macrophages (absence de relargage du fer macrophagique) et une diminution de l'absorption intestinale du fer. Il est envisageable que dans l'avenir, on puisse traiter les anémies inflammatoires par des molécules dirigées spécifiquement contre l'hepcidine.

Le diagnostic repose sur :

-Le contexte clinique de la maladie inflammatoire : Chez l'enfant (très différent de l'adulte !) elle s'intègre dans les syndromes inflammatoires sévères et chroniques tels que les arthrites chroniques juvéniles ou le lupus ou la maladie de Crohn. C'est-à-dire que le contexte clinique est d'emblée pathologique, ce n'est pas comme dans la carence martiale, un enfant qui va bien. La maladie associée est au premier plan.

Des épisodes infectieux, ORL répétés ne suffisent en général pas à donner une anémie inflammatoire.

-le contexte biologique :

Le bilan martial montre un fer sérique abaissé, une transferrine diminuée avec saturation normale et une ferritine élevée, Le diagnostic est donc à évoquer devant une anémie microcytaire arégenerative avec ferritine élevée,

Il existe en plus des signes biologiques en faveur d'un syndrome inflammatoire : augmentation de la vitesse de sédimentation, augmentation du fibrinogène, des α 2-globulines, présence d'une thrombocytose.

Le traitement est celui de la maladie sous-jacente.

III : Syndromes thalassémiques :

1: Définition :

Les thalassémies sont définies par une diminution de la synthèse d'une des chaînes de la globine. Elles sont désignées par la chaîne de globine déficiente : β thalassemie (chaîne β déficiente) a thalassémie (chaîne α déficiente),

Les β thalasseemies sont répandues du bassin méditerranéen au Sud-est asiatique. Les α thalasseemies sont particulièrement fréquentes dans le Sud-est asiatique.

Les syndromes thalassemiques sont transmis selon le mode mendélien autosomique. Le diagnostic repose sur électrophorèse de l'hémoglobine

2: Structure et organisation des gènes de l'**Hb**:

L'hémoglobine normale est constituée de 2 chaînes α -et 2 chaînes non α . Dans l'érythroblaste normal, il y a toujours un équilibre de synthèse parfait entre les chaînes α -globine et non- α -globine.

L'Hb foetale (HbF) est composée de 2 chaînes α et 2 chaînes γ ($\alpha_2\gamma_2$). Cette Hb est majoritaire pendant la vie fœtale et à la naissance, puis diminue progressivement jusqu'à l'âge de 6 à 12 mois.

Dans le GR adulte normal, il existe

< 1% d'**HbF**

97 à 98 % d'**HbA1** faite de 2 chaînes α et 2 chaînes β ($\alpha_2\beta_2$),

2 à 3 % d'**HbA2** faite de 2 chaînes α et 2 chaînes δ ($\alpha_2\delta_2$).

Il existe 4 gènes α (2 gènes contigus par chromosome 16) et 2 gènes β (sur chromosome 11).

3/ **β thalasseemies** :

a) Physiopathologie moléculaire:

Les mutations naturelles se traduisant par un défaut de synthèse de la chaîne β sont très nombreuses (> 100). La classification retenue considère l'étape finale de la synthèse protéique :

SI la production est diminuée mais persiste, on parle de **β^+ thalassémie**.

SI la production est nulle, on parle **β^0 thalassémie**

b) Physiopathologie clinique :

A : β thalassémie mineure (ou trait β thalassémique) :

Elle affecte les sujets hétérozygotes (1 seul gène B muté).

-Pas de traduction clinique.

-Biologie: anémie (modérée) hypochrome et microcytaire

(prononcée) expliquée par la diminution de la synthèse de la chaîne β d'hémoglobine ce qui entraîne une réduction de la quantité d'hémoglobine contenue dans chaque hématie.

On observe parfois une pseudopolyglobulie avec 5 à 7 millions d'hématies/mm³.

Reticulocytes un peu augmentés, Ferritine normale (en dehors d'une carence en fer ajoutée),

Diagnostic positif

Analyse de l'Hb : "augmentation de l'HbA₂, de 4 à 8 % (VN<3.5 %)

" Augmentation possible, mais pas constante de l'HbF

B : β thalassémie majeure ou maladie de Cooley:

C la forme homozygote qui affecte les malades porteurs des 2 gènes β mutés (de type β^0 ou β^+), avec réduction totale ou extrême de la chaîne β .

/ Anémie

-Apparaît entre 6 mois et 2 ans (quand la synthèse d'HbF disparaît)

-Double mécanisme:

" *Erythropoïèse inefficace* : augmentation relative des chaînes α dans l'érythroblaste qui précipitent sous formes d'inclusions (corps de Fessas) très toxiques, et entraînent une destruction de l'érythroblaste dans la moelle.

" *Hyper hémolyse* : certains érythroblastes parviennent à donner naissance à un reticulocyte, puis 1 GR. Le GR circulant pauvre en Hb et déformé est fragile et à une demi-vie raccourcie (définition de l'hémolyse). L'anémie est ainsi souvent associée à un ictère conjonctival (comme toutes les anémies hémolytiques)

../ Déformations morphologiques:

Dues à une hypertrophie de la lignée Erythroblastique (pour compenser l'anémie), Cette expansion majeure est à l'origine de la déformation des os qui fabriquent le sang chez l'enfant : **aspect disgracieux** : élargissement des os malaires, protrusion du maxillaire supérieur, un hypertélorisme, compressions médullaires par hypertrophie des vertèbres, Au plan radiologique, on peut voir un élargissement de la voûte du crâne avec des striations (aspect en poil de brosse), un amincissement des cortices.

L'expansion érythroblastique s'exprime aussi dans le sang: présence d'érythroblastes pouvant atteindre

50 à 100 G/L

../ Hépatomégalie et splénomégalie :

Apparaissent dans les premiers mois de vie et sont responsables du gros ventre des enfants atteints de thalassémie majeure.

L'hépatomégalie est due à l'érythropoïèse ectopique.

La splénomégalie est mixte, due à l'hyper hémolyse et l'hyperplasie du système des phagocytes mononucléés et la circulation anormale des cellules thalassémiques engorgeant la rate.

L'hypersplénisme est un état hématologique caractérisé par une grosse rate associée à une anémie et (au) une leucopénie et (ou) une thrombopénie, et par la disparition des signes de cytopénie périphérique après splénectomie.

Chez les patients thalassémiques, la leucopénie et la thrombopénie ne sont observées aujourd'hui que chez les malades insuffisamment transfusés. Chez les malades correctement traités, c'est l'augmentation régulière des besoins transfusionnels mesurés chaque année en ml/kg de poids/an qui témoigne de l'hypersplénisme. Un patient régulièrement transfusé, dont les besoins transfusionnels dépassent 200 ml/kg/an, est atteint d'un hypersplénisme et doit être splénectomisé,

Surcharge en fer: Constante

-Deux mécanismes :

*hyperabsorption digestive du fer en réponse à l'anémie (hyperabsorption majeure en cas de dysérythropoïèse),

*transfusions sanguines itératives : un malade atteint de thalassémie homozygote reçoit 150 à 200 ml/kg de poids de concentrés globulaires, il accumule 0,75 à 1 g de fer/kg de poids en 10 à 12 ans. Ce fer se répartit dans l'organisme et altère certains tissus.

-Principaux organes cibles : myocarde, foie, glandes endocrines Responsable des complications telles que retard pubertaire, retard de croissance, insuffisance thyroïdienne, surrénalienne, insuffisance hépatique et cardiaque.

Diagnostic positif:

L'hémogramme montre une anémie souvent inférieure à 7 g/dl, microcytaire au normocytaire, hypochrome (TGMH < 26 pg et CCMH < 33 g/dl) avec une anisocytose et une poikilocytose.

L'erythroblastose sanguine est habituelle.

L'Electrophorèse de l'Hb :

- Augmentation constante du taux d'HbF >20% (20 à 100 %)
- Absence d'HbA1 dans les β^0 thalassémies
- Diminution importante du taux d'HbA1 dans les β^+ thalassémies
- Taux d'HbA2 normal ou élevé

-**Diagnostic génotypique** : indispensable lorsqu'un diagnostic prénatal est envisagé.

Traitement:

-Transfusions régulières pour maintenir un taux: d'Hb > 95 g/l et assurer une croissance normale pendant l'enfance. C'est un régime d'hyper transfusion, pour éviter l'expansion érythroblastique (sinon, les os se déforment).

-Chélation du fer par perfusions de **Desféral (20 à 40 mg/kg/j par voie sous-cutanée sur 12 H)**.

Chélateur oral (Exjade) vient d'obtenir l' AMM (debut 2007)

-Splénectomie en cas de splénomégalie massive avec hypersplénisme (Leuco neutropénie, thrombopénie, et augmentation des besoins transfusionnels).

Transplantation médullaire allogénique : seul traitement curatif

Evolution:

Meilleure depuis le régime d'hyper transfusion et la chélation. Les décès sont liés aux complications de la surcharge en fer (notamment décès par atteinte cardiaque). Plus le

.. traitement chelateur est bien fait, meilleure sont la qualité et l'esperance de vie.

! Esperance de vie en constante augmentation, mais maladie chronique invalidante et lourde.

Prise en charge ALD 10.

D'ou l'importance fondamentale du conseil génétique aux parents (risque de récidence de 25 % à chaque grossesse) et aux hétérozygotes.

Diagnostic prénatal (moléculaire) possible. Interruption thérapeutique de grossesse proposée, mais laissée au libre choix des parents.

C : β thalassémie intermédiaire :

Ce sont les formes cliniques intermédiaires entre la forme hétérozygote et la forme majeure. il s'agit le plus souvent de sujets homozygotes pour une mutation de type B^+ permettant une synthèse résiduelle de chaîne β .

4 : α thalassémie :

a) Physiopathologie des lésions moléculaires :

Dans la majorité des cas, la lésion moléculaire est une délétion. Comme il existe 4 gènes α globine, on observe 4 types d' α thalassémie.

Nomenclature des α -thalassemies

Phenotype	Nombre de genes a deletes	Genotype
α -thalassemie silencieuse ou α -thalassemie 2	1	α + thalassemie heterozygote (- $\alpha / \alpha \alpha$)
α thalassemie mineure ou α -thalassemie 1	2	α o thalassemie heterozygote (cis) (--/ $\alpha \alpha$.) α + thalassemie homozygote (trans) (- α /- α)
Hemoglobinose H	3	(--/- α)
<i>Hydrops fetalis</i>	4	α o thalassemie homozygote (- -1--)

b) Physiopathologic des signes cliniques :

Délétion d'l gène α : (α thal silencieuse) : -Le plus souvent, pas de signe clinique, ni sur l'hémogramme, ni sur l'analyse de l'Hb

-Parfois, microcytose modérée .

Délétion de 2 gènes α : (trait α thal) :

-Anemie discrète. Microcytose. Hypochromie.

-Analyse de 1 'Hb : * 5 a 10 % Hb Bart (γ_4) à la naissance

*Normale chez l'adulte.

Le diagnostic est un diagnostic d'exclusion (absence de carence martiale, absence de trait β thal) et est suspecté par l'histoire familiale. IL peut être confirmé par l'Etude génétique.

Délétion de 3 gènes α : Hémoglobine H :

* **Anémie** présente dès la naissance, microcytaire et hypochrome (Hb 70-80 g/l). L'anémie a ici aussi un double mécanisme, mais l'hémolyse prédomine sur l'Erythropoïèse inefficace (les chaînes β en excès sont moins toxiques que les chaînes α).

Comme dans la **β thalassémie**, il peut exister des déformations squelettiques et une hépatosplénomégalie, atténuées par rapport à la maladie de Cooley. Leurs mécanismes sont identiques à ceux de la **β thalassémie**,

*Le diagnostic :

- Analyse de l'Hb : *20 à 30 % Hb Bart (γ_4) à la naissance

*5 à 30 % Hb H (β_4) chez l'adulte

-Sur la NFP, chez le splénectomisé, les corps des Heinz (précipitation de l'Hb H) sont visibles dans les GR.

-La biologie moléculaire établit le diagnostic génotypique.

L'Evolution clinique est celle d'une thalassémie modérée, et les enfants atteignent l'âge adulte en règle générale, La complication la plus fréquente est la splénomégalie avec ses risques d'hypersplénisme ; les autres sont l'aggravation de l'anémie due à une infection surajoutée ou une prise médicamenteuse, les ulcères de jambe, les complications habituelles de l'hémolyse comme la lithiase biliaire et le déficit en acide folique.

Délétion de 4 gènes α ; (*Hydrops fetalis*) :

Incompatible avec la vie. Le décès survient **in utéro** ou juste après la naissance dans un tableau d'anasarque foeto-placentaire.

Si le sang de l'enfant peut être prélevé avant qu'il ne meure, l'Electrophorese note la présence d'hémoglobine Bart's (au moins 80 %) et d'hémoglobine H (environ 10 %) sans HbA ni HbF. Le risque d'*Hydrops fetalis* justifie le diagnostic prénatal dans les α -thalassemies.

IV: Saturnisme (intoxication au plomb) :

Cause non exceptionnelle d'anémie microcytaire et surtout hypochrome chez l'enfant.

a) Les facteurs de risque sont les séjours réguliers dans un appartement construit avant 1949 et l'habitation dans une zone proche d'une source d'exposition industrielle. Ils sont bien sur sociaux, et concernent des familles dans des situations de précarités (populations itinérantes, immigration récente),

b) L'anémie de l'intoxication au plomb est due à une inhibition de la synthèse de l'hème (d'où la microcytose et l'hypochromie), mais aussi il y a une hémolyse (diminution de la durée de vie des hématies),

c) Le **tableau** clinique comporte des signes digestifs (coliques, constipation) et neurologiques (troubles du comportement et risques d'encéphalopathies aiguës hypertensives et convulsivantes) et une atteinte rénale à type de tubulopathie. Sur les radiographies des os longs, il existe des bandes denses métaphysaires,

Le diagnostic doit être évoqué de principe devant toute anémie hypochrome, en particulier si elle résiste à un traitement martial. L'existence d'un pica associé est très évocatrice (enfant qui mange des écailles de peintures).
La ferritine peut être abaissée en cas de carence martiale associée (ce qui est fréquent) ou élevée,

d) Le diagnostic positif:

Dosage de plombémie : $> 0.5 \mu\text{mol/L}$ ou $> 100 \mu\text{g/l}$

e) Le saturnisme est une maladie à Déclaration Obligatoire.

Il est considéré comme un problème majeur de santé publique et fait l'objet d'un système de surveillance nationale chez l'enfant mineur. Tout dosage de plombémie $> 0.5 \mu\text{mol/l}$ ou $> 100 \mu\text{g/l}$ doit faire l'objet d'une déclaration auprès de la DDASS. Cette déclaration déclenche une enquête environnementale et sociale réalisée à domicile et autres lieux fréquentés

f) Traitement :

-Préventif: repérage précoce des enfants exposés

-Curatif:

*en milieu hospitalier, selon le taux de plombémie : $> 250 \mu\text{g/l}$, à discuter ; $> 450 \mu\text{g/l}$, obligatoire

"chélation : EDTA (éthylène-diamine-tétra-acétique) $1500 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ en perfusion continue pendant 5 jours et BAL (British anti-Lewisite) $450 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ en 4 à 6 IM, ou DMSA $1000 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ per os pendant 5 jours. Plusieurs cures nécessaires. "suppression de l'intoxication.

V : Anémies sideroblastiques microcytaires et hypochromes :

-Elles sont très rares chez l'enfant et le plus souvent constitutionnelles (anémie sideroblastique liée à l'X par déficit en ALA synthase 2, anémie sideroblastique liée à l'X avec ataxie liée à une mutation du gène ABC7, etc).

-Elles sont dues à un défaut d'utilisation du fer, présent dans les érythroblastes (dans le compartiment mitochondrial) mais qui n'est pas incorporé dans l'hème,

-Elles sont à évoquer devant une anémie microcytaire régénérative avec ferritine élevée lorsque les autres Etiologies (inflammatoires ou syndrome thalassémiques) ont été éliminées.

Le diagnostic se fait par le myélogramme avec coloration de Perls (sideroblastes en couronne):

Anémies normocytaire ou macrocytaires arégénératives

A - Définition :

-Anémie avec VGM normal ou élevé,

-L'absence de régénération ou l'insuffisance de régénération devant une anémie, se définit par un **chiffre de réticulocytes inférieur à 150000/mm³**.

Cette absence de régénération ne peut être affirmée que si le phénomène ayant induit l'anémie évolue depuis plus d'une semaine. C'est le temps nécessaire pour que la moelle produise un chiffre suffisant de réticulocytes.

NB : il faut éliminer une fausse macrocytose par hyper réticulocytose (les réticulocytes sont plus gros que les GR).

B - Diagnostic étiologique :

Les anémies normocytaire ou macrocytaires arégénératives sont toujours la conséquence d'une insuffisance de production médullaire: Elles imposent la réalisation d'un myélogramme.

Cette atteinte centrale peut être secondaire à une pathologie extra hématologique ou due à une pathologie médullaire .

___ Anémies due à une pathologie médullaire:

La ponction permettra ainsi de différencier plusieurs aspects cytologiques : l'absence de lignée rouge médullaire ou Erythroblastopénie ; des anomalies morphologiques des cellules médullaires soit à type de mégaloblastose, soit à type de dysérythropoïèse. Enfin, la ponction est peu riche en cellules ou normale, imposant alors **la Biopsie médullaire**.

I : Anémies secondaires à une atteinte élective de la lignée rouge (Erythroblastopénie) :

Le myélogramme révèle une lignée érythroblastique très pauvre ou absente (érythroblastes < 5%. VN: 20 à 30 %)

1 : Erythroblastopénie congénitale ou maladie de Blackfan-Diamond :

-Il s'agit d'une maladie génétique hétérozygote de transmission variable (AR, AD). Incidence de 1 cas pour 100 000 naissances. Le démantèlement des gènes impliqués dans cette maladie est en explosion, ce sont tous des gènes codant pour des protéines ribosomales (Rps19;24)

a) La physiopathologie:

Est liée à une mort cellulaire par apoptose des progéniteurs érythroïdes. Elle fait partie des maladies génétiques associant défaut d'hématopoïèse par apoptose excessive conduisant à l'insuffisance médullaire, anomalies congénitales et prédisposition aux cancers.

b) Description clinique :

- Anémie de révélation néonatale ou avant 1 an dans 90 % des cas.
- Dans 1/3 des cas, l'examen clinique outre l'anémie, est anormal (retard de croissance, hypertélorisme, malformations de pouces, oculaires et rénales, hypogonadisme et parfois retard mental).
- Evolution variable:
 - Correction de l'anémie à la puberté dans certains cas
 - Anémie chronique et définitive le plus souvent.
- Complications :
 - Evolution vers une hypoplasie médullaire globale voire une leucémie aigue myéloblastique
 - Complications liées aux transfusions répétées (surcharge martiale)

c) Description biologique :

*NFP : anémie profonde, souvent macrocytaire Réticulocytes éffondrés "Myélogramme : érythroblastopénie $\leq 5\%$). Autres lignées souvent normales au début.

d) Traitement :

- ***Corticoïdes** : efficaces dans 2/3 des cas (augmentation des réticulocytes et correction de l'anémie)
- "Transfusions régulières, chez les enfants corticorésistants ou corticodépendants à de trop fortes doses.
- "En association avec la transfusion, la chélation du fer est nécessaire
- "Transplantation de cellules souches hématopoïétiques dans les cas sévères si donneur HLA identique familial.

2: Erythroblastopénie aigue transitoire :

-S'observe surtout chez les jeunes enfants (6 mois à 4 ans) sans ATCD particulier avec un pic de fréquence entre 24 et 30 mois.

-L'étiologie est supposée virale. On retrouve dans la moitié des cas, la notion d'un épisode viral ayant précédé d'un mois environ le diagnostic de l'anémie

a) Description clinique :

Examen normal en dehors de l'anémie,

b) Description biologique :

-NFP : anémie marquée (Hb 40 à 60 g/l), nonochrome, normocytaire et arégénératives Autres lignées le plus souvent normales, mais neutropénie et thrombopénie modérées sont possibles.

-Myélogramme :

Lignée érythroblastique hypoplasique ou parfois déjà en voie de régénération. Près de 10 % Des enfants sont déjà en phase de reconstitution lors du diagnostic qui correspond le plus souvent au nadir de l'anémie.

c) Traitement:

Transfusion (1 à 2 transfusions globulaires)

La majorité des enfants évolue vers la guérison entre 1 à 2 mois.

3 : Erythroblastopénie liée au Parvovirus B19 :

- L'antigène P porté par la membrane du GR est le récepteur du Parvovirus B 19.
- Celui-ci est responsable d'une érythroblastopénie aigue, le plus souvent sans traduction clinique chez le sujet normal.
- Chez les enfants atteints d'anémie hémolytique constitutionnelle ou auto-immune, l'infection par le parvovirus entraîne une chute importante du taux d'Hb avec chute concomitante du taux de réticulocytes. Elle est parfois révélatrice de l'hémopathie.
- Des infections chroniques à Parvovirus ont été décrites chez des sujets immunodéprimés.
- Le diagnostic repose sur la sérologie, avec apparition d'Im puis d'IgG anti-parvovirus, ou par la mise en évidence du virus par PCR dans le sérum ou la moelle osseuse
- Le traitement consiste en une transfusion de GR.

11 : Anémies secondaires à une atteinte médullaire globale :

1 : Anémies liées à un envahissement médullaire :

La ponction sternale permettra d'objectiver un envahissement par des cellules tumorales hématopoïétiques (leucémie aigue, lymphome, myélome) ou extra hématopoïétiques (métastases).

En plus de l'anémie, il existe souvent (mais pas toujours) une neutropénie ou une thrombopénie associées, voire une blastose périphérique.

Le diagnostic est porté par le myélogramme qui montre et précise l'envahissement médullaire.

Leucémies aiguës :

Les leucémies aiguës sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures (blastes), bloquées dans leur processus de différenciation. Ces cellules anormales envahissent la moelle osseuse et l'empêchent de fabriquer les cellules normales.

On définit 2 types de LA: lymphoblastiques (LAL) et myéloblastique (LAM), en fonction de l'origine du précurseur hématopoïétique atteint.

Les leucémies aiguës constituent le plus fréquent des cancers de l'enfant, et sont 20 fois plus fréquentes chez les enfants porteurs d'une trisomie 21.

L'évolution spontanée était rapidement mortelle dans des tableaux d'infections sévères ou d'hémorragies importantes. Actuellement, les thérapeutiques modernes entraînent une rémission dans 95% des cas de leucémies aiguës lymphoblastiques.

• La physiopathologie :

- Dans les LA, la moelle est envahie par des cellules malignes immatures résultant de mutations survenues dans les précurseurs myéloïdes ou lymphoïdes qui peut être Multipotent, ou déjà engagé dans la lignée granuleuse

- Le mécanisme de leucémo-génèse: est de type " multi-étapes " avec mutations successives de gènes de type oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeur aboutissant à un phénotype leucémique.

.,.,_ L'accumulation des cellules leucémique entraine

1- capacité de prolifération accrue

2- perte de capacité de différenciation totale jusqu'à la cellule mature, conférant aux cellules tumorales un avantage de survie lié à un échappement aux règles de mort cellulaire programmée (apoptose).

• Conséquences:

-Envahissement médullaire: Signes d'insuffisance médullaire.

-Envahissement d'organes: Syndrome tumoral

-Blastes = cellules jeunes riches en acides nucléiques, la lyse tumorale est responsable de complications métaboliques (insuff. rénale, hyperuricémie, K⁺, Na⁺ ...)

• Clinique:

Les signes cliniques traduisent soit l'insuffisance médullaire soit l'infiltration viscérale par les cellules anormales.

L'insuffisance médullaire entraîne :

-Une baisse des globules rouges donc une anémie : pâleur, asthénie, amaigrissement, altération de l'état général;

-Une baisse des leucocytes donc une fragilité vis-à-vis des infections: angines trainantes, fièvre inexpliquée ...

-Une baisse des plaquettes donc une thrombopénie : hémorragies, épistaxis, pétéchies, purpura, ecchymoses etc ...

L'infiltration des organes par les cellules leucémiques provoque : -Une

augmentation du volume du foie et/ou de la rate;

-Une augmentation de volume des ganglions lymphatiques ;

-Des douleurs osseuses ou ostéo-articulaires ;

-Des douleurs abdominales ;

• Biologie:

NFS: précocément, au stade "leucémique", les cellules cancéreuses ne sont pas encore apparues dans la circulation sanguine, elle montre :

-anémie normochrome arégénérative,

-neutropénie,

-thrombopénie.

Plustardivement, elle met en évidence les cellules jeunes anormales (blastés) qui sont passées dans la circulation. Ces résultats imposent de pratiquer une ponction de moelle afin de réaliser un frottis ou myélogramme.

Frottis sanguin : coloration MGG

- BLASTES +++: cellules jeunes

Myélogramme :

-Il confirme le diagnostic montrant une infiltration médullaire par des blastés > 20% (OMS) : cellules monomorphes dont l'aspect correspond soit à l'aspect FAB L1 soit FAB L2.

Coloration cytochimique :

LAM si blastés + >3%

LAL si blastés + <3%

On distingue en effet deux formes principales:

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques ou L.A.L., les plus fréquentes entre 18 mois et 16 ans, très sensibles aux traitements modernes puisque les rémissions complètes sont atteintes dans 90% des cas pendant de nombreux mois.
- Les leucémies aiguës myéloblastiques ou L.A.M. touchant surtout les enfants de plus de 12 ans et plus graves.

Etude histologique :

L'étude histologique par biopsie ostéo-médullaire (BOM) n'a aucune indication dans le diagnostic

Autres examens :

-Radiographie pulmonaire : systématique à l'entrée pour rechercher un foyer infectieux, une cardiomégalie pouvant témoigner d'une insuffisance cardiaque, un poumon de leucostase.

-Ponction lombaire.

-Bilan d'hémostase : recherche d'anomalies de la coagulation, Temps de Quick, Temps de céphaline active, Dosage des cofacteurs II, V, VII, X, dosage du fibrinogène, recherche de complexes solubles et de produits de dégradation du fibrinogène (PDF).

-Bilan biochimique: recherche de complications métaboliques:

Syndrome de lyse cellulaire associant hyperuricémie, hyperphosphorémie, hypo au hyperkaliémie, pouvant entraîner une IR

Ces anomalies métaboliques doivent être corrigées avant le début du traitement.

.,. Diagnostic différentiel :

- Proliférations d'autres cellules hématopoïétiques: LLC, Lymphome, MNI
- Prolifération non-hématopoïétique: neuroblastomes
- Syndromes myélodysplasiques: blastose < 20%

• Traitement:

TRT Symptomatique:

- L'anémie: transfusion culots globulaires phénotypés
- Sd hémorragique: corticoïdes à dose hémostatique: 0,25mg/kg/jour, CUP, CSP
- Sd infectieux: isolement, hygiène corporelle, bains de bouche. Si $t > 38$: recherche foyers infectieux et ATB large spectre adaptée ultérieurement antibiogramme
- Complications métaboliques: hyperhydratation.

Traitement spécifique :

Un traitement d'induction qui a pour but de réduire la masse tumorale à un niveau de maladie résiduelle imperceptible et restaurer une hématopoïèse normale

La prophylaxie méningée

• Complications:

- L'aplasie médullaire est provoquée par le traitement qui soigne en quelque sorte la leucémie mais entraîne des infections graves ou des hémorragies sévères,
- Les différents traitements ont un effet immunodépresseur et rendent très sensibles les enfants aux infections virales (varicelle, rougeole etc ...)
- Des infiltrations leucémiques localisées peuvent atteindre les méninges (méningite leucémique) .

2 : Anémies liées à une insuffisance médullaire quantitative (aplasie médullaire) :

-L'aplasie médullaire est une insuffisance médullaire quantitative, c'est à dire une insuffisance de production médullaire par diminution voire disparition des progéniteurs hématopoïétiques normaux et remplacement par du tissu adipeux

- La symptomatologie clinique associe syndrome anémique, hémorragique ou infectieux mais il n'existe pas de syndrome tumoral.

-Au plan biologique :

• "L'anémie est normocytaire et arégenerative, Elle peut être isolée ou associée à une neutropénie et/ou une thrombopénie,

*Le myélogramme montre une moelle pauvre, et non envahie comme lors d'une leucopathie maligne ou d'une néoplasie,

*Le caryotype sur moelle est normal le plus souvent.

"La biopsie de moelle osseuse (indispensable lorsque le myélogramme est pauvre) montre une cellularité faible avec raréfaction des progéniteurs érythroblastiques, mégacaryoblastiques et granuleux (l'insuffisance médullaire peut prédominer sur 1 des lignées initialement). La moelle osseuse est remplacée par du tissu adipeux.

-Au plan étiologique, il peut s'agir d'aplasie médullaire constitutionnelle (maladie de Fanconi, dyskeratose congénitale, amégacaryocytose congénitale) ou d'une aplasie médullaire acquise (le plus souvent idiopathique, parfois aplasie médicamenteuse (chloramphénicol, hydantome), ou post hépatitique (réaction auto-immune déclenchée par l'infection virale), ou aplasie d'origine auto-immune, ou encore liée à une hémoglobinurie paroxystique nocturne). Chez l'enfant, il faut toujours rechercher une cause constitutionnelle à l'aplasie médullaire. -Le traitement de l'aplasie médullaire idiopathique est urgent, et la prise en charge se fait en secteur protégé du fait des risques infectieux importants.

"Le traitement de choix reste chez l'enfant la greffe de moelle osseuse HLA identique à partir d'un donneur familial lorsqu'il est présent (guérison 90%).

*En l'absence de donneur familial, le traitement est immunosuppresseur (association de corticothérapie, sérum anti-lymphocytaire, ciclosporine). La récupération hématologique peut être espérée dans 50 % des cas, avec un risque de rechute ultérieure ou d'évolution vers une leucémie. En cas d'échec, on peut proposer une greffe en situation phénoïdétique à partir d'un donneur non apparenté du fichier.

3 : Anémies liées à une insuffisance médullaire qualitative (syndrome myélodysplasique) :

-Les syndromes myélodysplasiques sont rares chez l'enfant, mais non exceptionnels. Il s'agit d'affections médullaires où la moelle osseuse est riche avec des lignées érythroblastique, mégacaryocytaire et granuleuse présentes et abondantes, mais anormales qualitativement, conduisant à un défaut de production médullaire. Ce sont donc des insuffisances médullaires qualitatives, où l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie sont la conséquence d'une hématoïèse inefficace (Dysérythroïèse, Dysmégacaryoïèse et Dysgranuloïèse respectivement). La myélodysplasie peut n'affecter qu'une seule lignée initialement ou plusieurs lignées d'emblée. Les syndromes myélodysplasiques sont dus à une atteinte clonale de la cellule souche hématoïétique et constituent des états pré leucémiques,

-Au plan biologique, l'anémie est volontiers macrocytaire et arégenerative (la macrocytose traduit toujours une diminution de la synthèse de l'ADN). Elle est isolée ou associée à une neutropénie ou une thrombopénie. Parfois, c'est une thrombopénie isolée qui révèle la myélodysplasie,

-Le myélogramme montre classiquement une moelle riche avec des progéniteurs nombreux, mais morphologiquement anormaux. On parle de Dysérythroïèse lorsque la lignée érythroblastique est anormale (érythroblastes macrocytaires, ponctuations basophiles), de Dysmégacaryoïèse lorsque les mégacaryocytes sont anormaux (micro mégacaryocytes, mégacaryocytes géants) et de Dysgranuloïèse (défaut de segmentation, hypo granulation)

lorsque les granuleux sont anormaux.: En plus de la dysmyélopoïèse, il faut rechercher la présence de blastes.

-Le caryotype médullaire est indispensable. La présence d'anomalies caryotypiques telles qu'une monosomie 7 est un facteur de gravité, avec un risque accru d'évolution vers une leucémie myéloblastique.

-La biopsie médullaire n'est pas indispensable dans les formes classiques à moelle riche. Elle est réalisée dans les formes à moelle pauvre. Dans ce cas, en plus des signes d'insuffisance médullaire quantitative (diminution des progéniteurs), il existe des signes d'insuffisance médullaire qualitatifs (progéniteurs morphologiquement anormaux).

-Le seul traitement curatif est la transplantation de moelle osseuse géno ou phénoïdétique.

4 : Cas particulier de la maladie de Fanconi :

-C'est la plus fréquente des aplasies médullaires constitutionnelles. Elle est de transmission autosomique récessive. La fréquence de l'hétérozygotie est estimée à 1/11 300. Elle est due à un défaut de réparation de l'ADN, par mutation de plus de 10 différents gènes tous impliqués dans la réparation de l'ADN.

-Description clinique :

*Les manifestations hématologiques apparaissent en moyenne vers 7 ans, (rarement avant 1 an).

L'atteinte hématologique débute souvent par une macrocytose, une cytopénie (anémie, thrombopénie ou neutropénie) avant l'installation d'une pancytopénie, L'anémie est macrocytaire a régénérative.

*Les manifestations extra hématologiques physiques, sont inconstantes et diversement associées :

RCIU, retard statural, microcéphalie sans retard intellectuel, anomalies cutanées (taches dépigmentées ou café au lait), anomalies de la colonne radiale (pouce surnuméraire, hypoplasie du pouce, absence de pouls radial), visage particulier (faciès triangulaire avec micrognathie), malformations rénales (rein unique, rein en fer à cheval, reflux vésicourétéral), osseuses, ou cardiaques.

-Le diagnostic repose sur la recherche systématique d'anomalies associées évocatrices (échographie rénale et cardiaque, bilan radiologique osseux) et sur le caryotype constitutionnel avec recherche de fragilité chromosomique. Celui-ci met en évidence des cassures chromosomiques, spontanées et surtout provoquées *in vitro* par un agent alkylant (cassures radiales typiques). Un autre test biologique est actuellement disponible, il s'agit du test Fanc D2 (western blot ou l'on étudie l'ubiquitination de la protéine FancD2, qui est altérée dans la plupart des anémies de Fanconi). Le diagnostic peut être confirmé par la recherche de mutations géniques (mais disponible dans très peu de laboratoires). Le plus souvent, on fait le diagnostic du gène impliqué par étude du groupe de complémentation.

-L'évolution se fait vers l'aggravation de l'aplasie médullaire. 30 % des cas se compliquent d'une leucémie aigue myéloblastique, En l'absence de traitement, l'âge médian de décès était de 13 ans, le plus souvent de complications hématologiques. A l'âge adulte, pour ceux qui

Qui survivent, il existe un risque important de cancer épidermoïde.

-Traitement :

*Les androgènes (Nilevar) sont efficaces dans certains cas, et permettent d'augmenter la production médullaire et de réduire les besoins transfusionnels.

"Le seul traitement curatif de l'aplasie médullaire est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Mais les risques de la procédure sont élevés du fait du défaut de réparation de l'ADN (toxicité majeure de la chimiothérapie). Ce traitement ne guérit que la moelle osseuse, et n'empêche pas les autres cancers ultérieurs. Il permet d'augmenter la durée de survie dans les formes où l'aplasie est précoce et sévère, mais augmente le risque de cancers ultérieurs,

-Le diagnostic prénatal est possible par le caryotype ou par analyse moléculaire si l'anomalie génique a pu être identifiée. Récemment, le DPI (diagnostic préimplantatoire) a été utilisé (USA surtout) pour sélectionner des embryons à la fois sains et HLA identiques, dans l'objectif de réaliser une greffe de cellules de cordon.

5 : Cas particulier du Syndrome de Pearson:

-Il s'agit d'une affection entrant dans le cadre des cytopathies mitochondriales. Elle est due à une délétion d'un segment d'ADN mitochondrial. La plupart des cas sont sporadiques, mais la transmission peut se faire par les mères.

-L'atteinte hématologique peut être révélatrice et apparaît en général dans les 2 premières années de vie.

IL s'agit d'une anémie macrocytaire non régénérative.

-La moelle est caractéristique par la présence de sidéroblastes en couronne (50 % des érythroblastes) et par la vacuolisation des précurseurs médullaires érythroïdes et myéloïdes.

-Le diagnostic est conforté par la présence d'une acidose métabolique avec élévation du rapport lactates/pyruvates. Il est confirmé par la mise en évidence de la délétion du génome mitochondrial.

-L'évolution se fait vers une insuffisance pancréatique exocrine et une défaillance viscérale (musculaire, rénale, hépatique etc ...). Le décès se produit avant l'âge de 5 ans. Il n'y a pas de traitement curatif.

6: Anémies mégaloblastiques :

Elles ont en commun une anémie macrocytaire et non régénérative et une mégaloblastose au myélogramme, La mégaloblastose est secondaire à un trouble de la synthèse de l'ADN. Leurs étiologies sont diverses.

a) Anémies secondaires à une anomalie du métabolisme de la vitamine B12 et des folates ou une carence.

-La cause carencielle en B12 ou folates est rare chez l'enfant. Chez l'adolescent, la carence en B12 par anémie de Biermer peut rarement s'observer.

-Le plus souvent chez l'enfant, il s'agit de troubles congénitaux du métabolisme de ces vitamines. Les manifestations neurologiques (retard psychomoteur, comitialité, hypotonie) sont quasi constantes. Il s'agit de maladies métaboliques dont l'exploration relève de milieux spécialisés.

b) Anémie thiaminosensible mégaloblastique :

-Elle est secondaire à une mutation homozygote dans le récepteur de haute affinité de la vitamine B1 (gène SLC19A2). Il s'agit donc d'une maladie récessive autosomique. Le diagnostic moléculaire ne se fait que dans de rares laboratoires seulement

-Le tableau clinique associe une anémie macrocytaire non régénérative (**Hb de 20 à 110 G/L**) avec parfois neutropénie et thrombopénie associées, une surdité neurosensorielle et un diabète insulino-dépendant. Les premiers symptômes apparaissent dans la première décennie.

-Le myélogramme révèle une mégalo-blastose voire parfois la présence de sideroblastes en couronne.

-Le traitement par Vit B12 à dose pharmacologique corrige l'anémie qui récidive à l'arrêt du traitement. Il peut aussi, améliorer le diabète et l'atteinte sensorielle .



ANEMIES DUES A UNE PATHOLOGIE EXTRA

MEDULAIRE

1. Anémie due à une insuffisance rénale :

Due à l'absence de production d'érythropoïétine. L'intensité est proportionnelle à l'insuffisance rénale mesurée par le taux sanguin de créatinine.

2. Anémie au cours des insuffisances endocrines:

De nombreuses pathologies endocrines s'accompagnent d'une anémie non régénérative. Thyroïdienne (hypo- ou hyperthyroïdie), insuffisance surrénalienne, hypogonadisme, hyperparathyroïdies, hypopituitarisme

3. Syndrome inflammatoire débutant :

Avant l'apparition de la microcytose, l'anémie inflammatoire est normocytaire ; le contexte clinique et biologique permet d'affirmer le diagnostic.

4. Hémodilution:

IL faut la suspecter quand l' anémie apparaît dans un contexte évocateur : insuffisance cardiaque gauche, splénomégalie, présence d'un pic à l'électrophorèse des protéines au niveau des β_2 au α -globulines.

En dehors de ces circonstances, une exploration de la moelle s' impose par une ponction sternale dans un premier temps.

Anémies normocytaires (ou macrocytaires) regeneratives

A - Définition .

Anémie avec VGM normal ou élevé

Réticulocytes élevés $>150\ 000/mm^3$ (sont responsables de la macrocytose). Le caractère régénératif affirme la nature périphérique de l'anémie,

B - Diagnostic :

Elles sont la conséquence soit d'une perte de GR par hémorragie aiguë (dans ce cas, le tableau clinique est évocateur), soit d'un raccourcissement de la durée de vie des GR. Ce sont alors les anémies hémolytiques.

Les anémies hémolytiques sont :

*soit constitutionnelles et alors corpusculaires : Il s'agit alors d'une anomalie génétique d'un des 3 composants du GR (membrane, enzymes érythrocytaires ou hémoglobine),

*soit acquises extra-corpusculaires. C'est le cas des anémies hémolytiques auto-immunes ou des 2

*à part, les anémies hémolytiques acquises corpusculaires (hémoglobinurie paroxystique nocturne) qui se voient chez l'adulte,

-Les anémies hémolytiques ont en commun certaines manifestations: une anémie, un ictère et souvent une splénomégalie (dans les formes chroniques).

-Le diagnostic est orienté par la présentation clinique. Lorsque l'anémie survient dans un contexte aigu, chez un enfant sans ATCD, elle est à priori acquise. Lorsqu'elle survient chez un nourrisson, d'autant plus qu'il a des ATCD d'ictère neonatal, et que l'anémie est chronique, il faut en priorité évoquer et rechercher une cause constitutionnelle.

↳ *L'examen à faire en priorité est le bilan d'hémolyse complet, avant toute transfusion: NFP, réticulocytes, haptoglobine, bilirubine, résistances globulaires totales, dosage des enzymes glycolytiques érythrocytaires, test de Coombs direct et indirect, électrophorèse de l'Hb. Ajoutez les 2 groupages et les ACI, car ces anémies nécessitent souvent des transfusions, parfois en urgence.*

↳ Dans certains cas l'anémie est mal supportée (souvent lorsqu'elle est aiguë), et si vous prélevez tout le bilan, vous risquez d'aggraver l'enfant. Dans ce cas, ne prélevez que ce qui est indispensable à la prise en charge

↳ immédiate (Groupe, Coombs et ACI), commander le sang et prélever le reste juste avant la transfusion (quand la voie d'abord veineuse est posée, et que le sang est disponible auprès de l'enfant),

I : Anémies hémolytiques constitutionnelles :

Elle s'inscrit le plus souvent dans une histoire familiale qu'il faut rechercher; elle peut être due à des anomalies de membrane, anomalies de l'hémoglobine ou anomalies enzymatiques,

1 - Anémie hémolytique par anomalie de la membrane du GR :

Le chef de file est la sphérocytose héréditaire (SH) ou maladie de Minkowski Chauffard,

a) Physiopathologie:

Elle est caractérisée par une fragilité osmotique des GR, secondaire à une anomalie de la membrane, par mutations de gènes codant des protéines membranaires du GR.

Ces mutations entraînent une perte de la forme discocytaire (biconcave) normale du GR avec passage à une sphère. Les sphérocytes sont sélectivement captés et détruits par la rate.

b) Épidémiologie:

-C'est la plus fréquente des anomalies héréditaires du GR (incidence 1/3000 naissances)

-Sa transmission habituelle est autosomique dominante,

-dans 20 % des cas, l'absence d'ATCD familial suggère une mutation de novo (taux de mutations spontanées élevé),

c) Signes cliniques :

* ATCD évocateurs d'ictère neonatal prolongé ou ATCD familial de splénectomie, d'anémie ou d'ictère.

* Triade caractéristique : anémie, splénomégalie, et ictère -

Anémie :

Elle apparaît en général durant l'enfance. Il existe des formes néonatales (le diagnostic différentiel se fait alors avec une incompatibilité ABO foeto maternelle). Il s'agit d'une anémie chronique, en général modérée avec des épisodes d'accentuation de l'anémie lors des infections virales et de l'infection à Parvovirus B19 (crise érythroblastopénique) -Splénomégalie habituelle, augmente lors des épisodes d'accentuation de l'anémie

-Ictère variable

d) Signes biologiques:

* *Communs à toutes les anémies hémolytiques :*

-Anémie normocytaire (parfois VGM faiblement diminuée, mais CCHM augmenté) très régénérative (Reticulocytes > 200- 500 Gil)

-Hyper catabolisme de l'Hb : ictère à BRB libre, diminution de l'haptoglobine. *

Signes biologiques caractéristiques

-Sphérocytose= GR dense et petit sur le frottis sanguin (% de sphérocytes de 5 à 40 %)

-Bilan d'hémolyse :

* Résistance diminuée aux solutions hypotoniques (Na Cl), *

Auto hémolyse spontanée accrue, corrigée par le glucose

-Ektacytométrie (Paris) : Meilleure méthode de diagnostic, spécifique et sensible. Elle étudie la déformabilité des GR en fonction de l'osmolarité du milieu. Déformabilité diminuée dans la SH.

e) Diagnostic positif :

}- Sur l'électrophorese (EP) des protéines du GR (Paris):

Déficit en Ankyrine > déficit en bêta spectrine > déficit en bande 3 > déficit en protéine 4.2 En pratique le diagnostic repose:

-ATCD familiaux : vérifier que l'anémie est hémolytique, qu'il y a des sphérocytes sur le frottis sanguin, et qu'il existe une fragilité aux solutions hypotoniques. Ceci suffit au diagnostic.

-en l'absence d'ATCD familial; confirmer la SH par la courbe des index de déformabilité à l'Ektacytomètre, voire dans certains cas par l'électrophorese des protéines membranaires.

1) Complications:

"Crises aiguës de déglobulisation

... Erythroblastopénie transitoire lors de l'infection à Parvovirus B19. Dans ce cas, l'anémie s'aggrave et surtout devient Arégénérative, Le diagnostic est confirmé par la sérologie.

*Lithiase vésiculaire compliquée ou non (la production de pigments biliaires favorise la formation de calculs vésiculaires),

*Carence en folates (comme dans toutes les anémies hémolytiques chroniques).

g) Traitement :

↳ Transfusions à la demande (en fonction de la tolérance clinique)

↳ AC folique en cas d'HI importante (spéciafoline 5 mg, 5 jours par semaine)

↳ Epo recombinante dans la période post-natale au la production médullaire est déprimée :

*NeoRecormon (1000 U/kg par semaine en 3 fois)

* Associer un traitement par fer pendant toute la durée du traitement par epo

↳ Splénectomie: corrige l'anémie et l'hémolyse alors que l'anomalie des GR persiste avec ses conséquences morphologiques.

"Indications : patients symptomatiques (ayant besoin de transfusions, ou très ictériques) pour éviter les épisodes d'anémies sévères et la formation de calculs vésiculaires,

La cholécystectomie (indiquée si lithiases vésiculaires) doit toujours être accompagnée de splénectomie pour éviter la formation de nouveaux calculs dans les voies biliaires.

* **Age**: si possible après 4 ans (rôle fondamental de la rate pour la fabrication d'AC lors des infections par les germes encapsulés.)

***Prévention des infections à germes encapsulés par la vaccination 15 jours minimum avant la splénectomie (anti pneumo, méningo, haemophilus) et l'oracilline (80 000 à 100000 U/kg/lj) recommandée à vie et au moins 5 ans après la splénectomie,**

2 - Anémie hémolytique par déficits enzymatiques :

a) Le chef de file : **Déficit en G6PD**

* Physiopathologie :

La G6PD est la première et principale enzyme de la voie des pentoses, seule source de régénération du NADPH, lui-même essentiel pour la prévention des dommages liés aux oxydants en général. En cas de déficit en G6PD, la production de NADPH est insuffisante. En cas d'exposition à un agent oxydant, se produit une crise hémolytique aiguë (l'oxydation entraîne la dénaturation de l'Hb, responsable de dommages irréversibles de la membrane et d'une hémolyse intra vasculaire pour les GR les plus lésés ou extravasculaire). En l'absence d'exposition aux agents oxydants, l'hémolyse est modérée.

*Génétique :

Le gène de la G6PD est situé sur le chromosome X. Il existe de nombreux variants de l'enzyme. Les deux plus importants variants anormaux sont le variant A (-) présent chez 10 % des noirs dont l'activité est de 5 à 10 % de l'enzyme normale, et le variant méditerranéen, le plus fréquent chez les sujets caucasiens, dont l'activité est de 1 % de l'enzyme normale.

***Epidémiologie :**

Enzymopathie la plus fréquente dans le monde. Atteint plus particulièrement les populations d'Afrique, d'Asie de Sud-est, et du pourtour méditerranéen.

***Description clinique**

Sujet masculin le plus souvent (cas féminins possibles vu la fréquence élevée de l'hétérozygotie)

-Ictère néonatal habituel, associé à une anémie moins importante que ne le laisserait supposer l'ictère.

-Poussées d'anémies hémolytiques aiguës-déclenchées par-un agent oxydant, médicamenteux, ou contenu dans les fèves, ou lors des infections virales. Les cas de favisme sont particulièrement sévères,

L'hémolyse apparaît quelques heures à 2 à 3 jours après l'exposition, avec pâleur, hémoglobinurie et ictère. La rate est souvent palpable. Les douleurs abdominales, dorsales et l'état de choc se voient dans les formes graves avec hémolyse importante. La récupération est en général rapide (ce sont surtout les GR vieillissants qui sont sensibles aux oxydants)

-L'anémie hémolytique chronique est plus rare et s'observe surtout dans les variants méditerranéens. Elle peut être sévère et nécessiter un support transfusionnel.

*Description biologique :

-NFP : normale en dehors des crises aiguës et des formes chroniques.

Anémie hémolytique régénérative, diminution de l'haptoglobine, et augmentation de la BRB en cas d'hémolyse.

Sur le frottis, présence de corps de Heinz (précipitation de l'Hb)

-Diagnostic positif: détermination de l'activité G6PD qui est abaissée.

*Traitement:

Surtout préventif. Exclusion des fèves et des médicaments oxydants (liste à communiquer aux parents et à mettre dans le carnet de santé de l'enfant)

Transfusion si hémolyse importante. Splénectomie inefficace.

b) Déficit en Pyruvate Kinase

Le plus fréquent en Europe

- Transmission autosomique récessive

-Tableau d'hémolyse chronique franche avec poussées (ictère et splénomégalie habituels).

-Risque de lithiases vésiculaires

-Diagnostic: détermination de l'activité qui est effondrée

- Traitement : splénectomie dans les cas avec hémolyse sévère. Fait disparaître les poussées, mais l'hémolyse chronique persiste. c)

Autres déficits enzymatiques

Plus rares. Pour le diagnostic, demander le dosage de toutes les enzymes du GR. à distance des transfusions.

3 : Anémies hémolytiques par anomalies de structure de l'hémoglobine : La drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine due à la mutation du 6^{ème} codon de la chaîne B globine B6 Glu>val (HbS). Les sujets hétérozygotes sont dits AS et les homozygotes SS. Il existe d'autres anomalies de l'hémoglobine: l'Hb C et la B thalassémie, qui se transmettent également sur le mode récessif autosomique. Lorsque ces anomalies s'associent, elles donnent naissance à des hétérozygoties composites. La drépanocytose homozygote SS ou les hétérozygoties composites SC et SB thalassémiques sont regroupés dans le cadre des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM).

a) Epidémiologie:

Le gène muté est fréquent dans les populations noires d'Afrique centrale, des Antilles, aux USA et au Proche Orient. La protection contre le paludisme apportée par la mutation explique la grande fréquence de la maladie en Afrique centrale. En France, on estime qu'environ 15000 personnes sont atteintes de drépanocytose ou SDM. 250 à 300 nouveaux malades

Naissent chaque année, soit 1 NNé/3500 naissances.(première maladie génétique dépistée actuellement, avant la mucoviscidose ou L'hypothyroïdie congénitale) ,

b) Drépanocytose homozygote:

La Drépanocytose homozygote, de transmission autosomique récessive, est caractérisée par une concentration élevée d'HB S. L'Hb S polymérisé (forme des agrégats) quand elle est désoxygénée.

Cette polymérisation aboutit à la déformation (forme en faucille) et la rigidification des GR, expliquant les deux signes cliniques majeurs de la maladie - l'anémie hémolytique (l'anémie des drépanocytaires est due à un raccourcissement de la durée de vie du GR drépanocytaire fragile),

- les accidents vaso-occlusifs (obstruction distale de la circulation sanguine par les GR falciformes entraînant un défaut de perfusion des tissus de l'organisme).

*Description clinique :

La symptomatologie de la drépanocytose est dominée, sur un fond d'anémie chronique, par trois types d'événements :

-des phénomènes vaso-occlusifs douloureux, responsables d'infarctus viscéraux et osseux

-des infections sévères

-des épisodes d'accentuation de l'anémie (au cours des infections, de la crise de séquestration splénique, ou de l'infection à Parvovirus B19).

1 : De 0 à 3 mois :

Les enfants sont asymptomatiques du fait de la protection apportée par l'Hb fœtale.

2 : De 3 mois à 5 ans :

Les enfants présentent une anémie, en général bien tolérée, d'intensité moyenne (Hb de 65 à 95g/l). La triade paleure, ictère, splénomégalie modérée est la règle avant l'âge de 5 ans chez les enfants homozygotes, puis l'atrophie progressive par micro-infarctus répétés fait disparaître la splénomégalie.

)> Le syndrome pied-main est souvent révélateur de la maladie entre 6 et 18 mois. Il est caractérisé par une tuméfaction douloureuse et chaude du dos des mains et des pieds avec impotence fonctionnelle. Il est dû à une vaso-occlusion des métatarses et métacarpes,

:>.. Les infections aiguës à Pneumocoques, hémolytiques et sévères (pneumonies, septicémies et méningites) étaient la première cause de mortalité chez le jeune enfant. Le dépistage néonatal avec les mesures associées ont fait reculer le décès par infections. D'autres infections sévères à Haemophilus, méningocoques ou Salmonelles peuvent être rencontrées,

)> Les séquestrations spléniques (anémie brutale avec grosse rate douloureuse) sont graves et engagent le pronostic vital, car il s'agit d'anémie aiguë. Elles peuvent apparaître dès l'âge 3 mois et touchent jusqu'à 30% des enfants avant l'âge de 5 ans. Elles sont dues à la séquestration brutale de sang dans la rate (vaso-occlusion empêchant l'efflux de sang en dehors de la rate, mais l'afflux de sang persiste),

La gravité des infections et des crises de séquestration splénique (15% à 30% de décès par infections et anémie aiguë avant la mise en place d'une éducation parentale et d'une antibioprophylaxie) justifie le dépistage néonatal précoce.

3 : De 5 à 15 ans :

le tableau clinique est dominé par les crises-vaso-occlusives hyperalgiques.'

La répétition des infarctus fait disparaître la rate qui s'atrophie (asplénie fonctionnelle).

Les crises douloureuses sont favorisées par une infection, une déshydratation, une hypoxie, l'aggravation de l'anémie. Leur fréquence et leur intensité sont très variables selon les malades. Les crises osseuses sont les plus fréquentes, mais elles peuvent affecter n'importe quel territoire : crises abdominales, crises pulmonaires (syndrome thoracique aigu), priapisme par obstruction des corps caverneux chez le garçon avec risques d'impuissance, crises neurologiques avec accidents vasculaires cérébraux (hémiparésie, convulsions), et risques de séquelles neurologiques. 15% des enfants drépanocytaires homozygotes vont faire un AVC clinique en l'absence de prévention, 15% vont présenter des AVC infra cliniques.

Le dépistage de la vasculopathie cérébrale est possible, avant la survenue d'AVC par le doppler transcranien, d'où l'importance du suivi spécialisé et des bilans annuels.

C'est à cet âge que l'on observe les érythroblastopénies lors de l'infection à Parvovirus B 19 (aggravation de l'anémie sans splénomégalie, Réticulocytes éffondrés),

4 : Au-delà de 15 ans :

Les crises se rarefont, mais les atteintes chroniques et dégénératives se développent :-
rétinopathie,

-lithiase vésiculaire (du fait de l'hémolyse chronique qui augmente la production de pigments biliaires, retrouvée chez 12 % des enfants de 5 à 7 ans, mais dont la fréquence augmente avec l'âge),

-insuffisance rénale chronique,

-ostéo-arthropathie (ostéonécrose aseptique de la tête fémorale présente chez 5 % des enfants de 10 à 14 ans, 8 % entre 15 et 24 ans, atteinte bilatérale dans la moitié des cas, atteinte asymptomatique dans près d'1 cas/2),

-insuffisance cardiaque liée à l'anémie chronique, insuffisance respiratoire, HTAP, etc Un retard staturo-pondéral et pubertaire est fréquent.

*Description biologique:

-NFP : *anémie nonochrome, normocytaire, régénérative retrouve
des drepanoanocytos,



Le taux moyen de l'hémoglobine circulante est proche de 8 g/dl ; avec des variations importantes selon les malades de 6 à 10 g/dl,

La leucocytose est souvent élevée à 10 000-20 000 éléments/mm³ (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles) ; cette particularité est observée même en dehors de toute complication infectieuse ou inflammatoire

-Le diagnostic positif:

* Analyse de l'hémoglobine: présence d'une Hb de structure anormale, l'HbS. HbF souvent augmentée. Absence d'Hb A1.

La mortalité et la morbidité de la maladie sont d'autant moins sévères que le taux d'HbF est élevé,

*Biologie moléculaire pour le diagnostic prénatal.

*Traitement:

Prophylactique

> Prophylaxie anti infectieuse à débiter dès les premiers mois de vie

1 : Oracilline : 80 000 à 100 000 U/kg/j en 2 à 3 prises

2 : vaccinations :

- Vaccination anti haemophilus (+DT Coq P) dès l'âge de 2 mois
- Vaccination anti pneumo (Prevenir 7 valences) dès l'âge de 2 mois, à poursuivre par Pneumo 23 (23 valences) dès l'âge de 2 ans, puis rappel tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 10 ans, puis rappel tous les 5 ans.
- Vaccination anti méningo dès l'âge de 2 ans, puis tous les 5 ans.
- Vaccination anti hépatite B du fait des risques de transmission par les transfusions.
- Vaccination antigrippale recommandée à partir de 1 an. Primo vaccination avec 1/2 dose de vaccin répété à 1 mois d'intervalle (0,5 ml). Rappel chaque année (demi dose jusqu'à l'âge de 10 ans, puis dose entière).

> Education des parents pour prévenir les infections et les décès par anémie aigue

1 : Risque infectieux

- Surveillance de la température (les parents doivent avoir un thermomètre)
- Si température élevée (>38.5),
 - "consulter rapidement un médecin
 - *faire baisser la fièvre rapidement (paracétamol : 15 ml/kg)
 - *faire boire abondamment

2 : Hydratation suffisante du nourrisson

3 : Si paleur anormale (conjonctives, peau des mains et des pieds) ou troubles de conscience.

Depart immédiat vers le centre hospitalier le plus proche

4 : Si augmentation du volume de la rate (apprendre aux parents à palper l'hypochondre G)
depart immédiat vers le centre hospitalier le plus proche

Traitement curatif :

""CVO : hyperhydratation orale ou IV (2L/m²) et antalgiques (paracétamol, morphine)

""Transfusion :

- Pas d'indication dans l'anémie chronique et en cas de EVO simple
- Transfusion obligatoire et urgente si crise de séquestration splénique et infection à Parvovirus.

*Dans certaines crises graves (AVC, syndrome thoracique aigu), échange transfusionnel.

Traitement étiologique :

"Hydrée (cytostatique) : augmente le taux d'HbF. Est indiquée en cas de CVO fréquentes (> 3 dans l'année), épisode de syndrome thoracique aigu, et anémie profonde (augmente le taux d'Hb de base).

Risques potentiels carcinogènes et tératogènes

"Programme d'échanges transfusionnels : pour maintenir en permanence un taux d'Hb S < 30%.

Indication. principale : prévention des récives d' AVC.,et prévention de l' AVCEn cas de doppler transcranien anormal (l'accélération des flux sanguins dans les gros vaisseaux est un facteur prédictif de survenue d' A VC chez le drépanocytaire)

"Transplantation de moelle osseuse : réservée aux cas graves. Seul traitement curatif actuel.

Tres bons résultats (> 90% de guérison)

"Thérapie génique : premiers essais chez l'homme ont débute en 2008.

La drépanocytose homozygote est une maladie invalidante chronique grave: Les parents formant un couple à risque doivent être informés de la possibilité de diagnostic prénatal .Si le foetus est atteint, et si les parents le souhaitent, l'interruption thérapeutique de grossesse sera acceptée,

c) Drépanocytose hétérozygote:

-Elle est généralement asymptomatique. Des épisodes de falciformation ont rarement été rapportés, et survenus dans des conditions extrêmes (altitude tres élevée, efforts très intenses, plongée sous-marine, etc ...). La seule atteinte non exceptionnelle est rénale (diminution du pouvoir de concentration urinaire, nécrose papillaire avec hématurie macroscopique).

- La NFP et le frottis sont normaux.

-Le diagnostic se fait par l'analyse de l'Hb, qui révèle 35 à 45 % d'Hb S.

> Le principal risque est d'ordre génétique. Chez les sujets AS, il faut assurer un conseil génétique et proposer un diagnostic prénatal s'il s'agit d'une grossesse à risque.

II : Anémies hémolytiques acquises :

Elles sont dites extra corpusculaires, le globule rouge est normal, il est détruit par un agent ou un mécanisme qui lui est extérieur,

Elles peuvent comme chez l'adulte être :

-d'origine immuno-allergique (auto-AC contre un médicament).

-d'origine mécanique (SHU en particulier chez l'enfant).

-d'origine infectieuse (paludisme).

a) Anémies hémolytiques auto-immunes :

1 : Physiopathologie :

L' anémie est liée à la présence dans le plasma, ou à la surface des GR, d' auto-anti corps dirigés contre les antigènes de la membrane érythrocytaire, Les plus souvent les auto-AC sont de type IgG, dirigés contre un Ag du système rhésus, et ont un optimum thermique maximal à 37 DC. On parle d'auto-AC chauds. Les auto-AC de type IgM sont dirigés contre un Ag du système *I/i* et ont une activité maximale entre 0 et 30°C, on parle d'auto-AC froids. Ces derniers sont typiquement observés au cours d'une infection à mycoplasmes.

1 : Etiologies:

Les anémies hémolytiques auto-immunes de l'enfant s'observent dans des situations variées :

a) Infections virales (MNI, CMV, viroses respiratoires) ou bactériennes (mycoplasme); Ces formes post-infectieuses sont les plus fréquentes chez l' enfant et le plus souvent favorables.

b) Maladies auto-immunes : LED, arthrite chronique juvénile, hépatites ...

c) Déficits immunitaires: agammaglobulinémie de Bruton, hypogammaglobulinémies; .., syndrome de Wiskott-Aldrich ...

d) Néoplasies : maladies de Hodgkin L'âge médian au diagnostic est de 2.5 ans (60 % des enfants ont moins de 4 ans).

3 : Description clinique :

Début brutal. Deux types d'hémolyse peuvent survenir :

* Hémolyse intra vasculaire : paleure intense, polypnée, tachycardie, fièvre, douleurs diffuses, urines rouges ou noires (hémoglobinurie). L'anémie est sévère.

* Hémolyse extravasculaire : paleure, subictère, splénomégalie, bilirubine élevée,

On vérifiera toujours l'absence d'HTA et d'atteinte rénale pour ne pas méconnaître un Syndrome Hémolytique et Urémique (**schizocytes présents sur le frottis**).

4 : Examens complémentaires :

a) NFP : anémie normochrome, normocytaire. Réticulocytes très élevés (mais la réticulocytose peut être absente en cas de début très aigu). Présence de sphérocytes sur le frottis,

Leucocytose (avec myélémie) et hyperplaquetose habituelles (régénération médullaire)

b) Urines : hémoglobinurie (absence d'hématurie)

c) Augmentation de la BRB libre, diminution de l'haptoglobine (hémolyse)

d) Diagnostic positif:

* Test de Coombs direct (TCD) + (révèle la présence des auto-AC à la surface des GR) de type IgG, IgG + C ; IgM + C. Les IgM sont difficiles à révéler, car elles sont facilement détachées des GR, et le TCD peut être alors positif simplement pour le complément (C3 en général).

TDC à IgG ou IgG + C représente 2/3 des formes aigues de l'enfant. IgM + C 1/3.

*Test de Coombs indirect, met en évidence les AC après élimination et dans le sérum. Permet un titrage de l'AC et précise sa spécificité.

5 : Traitement :

* **Symptomatique** : hydratation et transfusions dans les formes sévères, Détermination du groupe sanguin difficile.

***Étiologique** : corticothérapie (dans les formes à IgG). 2 mg/kg/j voire 4 mg/kg/j en cas d'échec, A maintenir jusqu'à contrôle de l'hémolyse (Hb normalisée et réticulocytes < 100 G/l), puis décroissance très progressive sur 6 mois. Il existe (rarement chez l'enfant) des formes corticodépendantes, ou corticorésistantes. Leur traitement fait appel aux immunosuppresseurs (imurel, ciclosporine ...) et aux AC anti CD20 (**Mabthera**).

6 : Evolution

Globalement, la maladie est régressive 2 fois sur 3 et chronique 1 fois sur 3.

La gravité est dictée par l'existence d'une **crise hémolytique aigue grave** qui doit entraîner une conduite à tenir urgente.

b) Anémie hémolytique d'origine mécanique :

Éclatement des hématies dans le torrent circulatoire (macro angiopathies) (chocs directs sur obstacles ou turbulences excessives induites par des anomalies des gros vaisseaux) ou

consécutivement, .par. fragmentation -au .contact de travées- de fibrine intra vasculaires (micro angiopathies).

-Macro angiopathies:

Prothèses valvulaires ou vasculaires :

- anémie + importante si prothèse aortique mécanique ; rare avec bio prothèse
- anémie s'accroît à l'effort
- signe en général un dysfonctionnement (fuite)
- examen complémentaire : ETO
- Traitement : re intervention, fer (hémolyse intra vasculaire), corticothérapie, EPO
- recombinante pathologie valvulaire ou vasculaire non opérée : -
- coarctation de l'aorte
- rares cas d'endocardites infectieuses.
- rétrécissement aortique ou mitral.

-Micro angiopathies: atteinte des cellules endothéliales

Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) = syndrome de Moschcowitz

- anémie hémolytique avec schizocytes (Coombs négatif), thrombopénie, fièvre, JR, troubles neurologiques centraux
- physiopathologie : auto-AC dirige contre 1 enzyme qui clive le Wwf-> présence de multimères de très haut PM

Syndrome hémolytique urémique

- libération au niveau rénal
- protéase normale
- chez l'enfant (post infectieux : régresse spontanément) nourrisson ++ avec E. coli, Shigelles (vérotoxines)
- anémie « 8 gldl), atteinte rénale sévère, HTA, thrombopénie
- aussi par greffe de moelle.

c) Anémie hémolytique infectieuse :

-Septicémies à Clostridium perfringens : 0 par disparition des avortements « Sauvages »

Toxine a = phospholipase C induisant l'hydrolyse des phospholipides membranaires Ictère, IRA, anurie, hémoglobinurie, état de choc, coagulopathie de consornmation.

Traitement : fortes doses de peni G + chirurgie

- Paludisme : attention: GR non parasites ont une durée de vie diminuée

A évoquer en fonction du contexte.

Physiopathologie : altération de la membrane des hématies parasitées † destruction par la rate Accès palustre fébrile, IR (exceptionnel), ictère, neutropénié, monocytose,

Thrombopénie, hémoglobinurié, hématies parasitées sur goutte épaisse

Primo-invasion: anémie modérée

Accident hémolytique aigu par quinine: fièvre bilieuse hémoglobinurique

Traitement: antipaludéens + transfusions globulaires.

-Babésiose :

Anthropozoonose due à des protozoaires du genre Babesia, transmise par morsure de tique Fièvre, ictère, anémie, hémoglobinurie, hyperleucocytose, FS (parasites intra érythrocytaires) Grave si splénectomie

Traitement: pentamidine.

d) Hémoglobinurie paroxystique nocturne: maladie de Marchiava Micheli :

Anémic hémolytique acquise : susceptibilité accrue des hématies à l'activité lytique du complément (protéines qui s'opposent au complément ne se fixent pas)

Maladie clonale, touchant une cellule souche hématopoïétique ayant subi une mutation au niveau du système d'ancrage phospholipidique de certaines protéines de membrane (DAF, C8BP, CD 59)

Episodes hémoglobinuriques + anémie hémolytique + crise douloureuse abdominale

Diagnostic biologique: pan cytopénie + anomalies sur les autres lignées, test d'hémolyse in vitro (sérum acidifié avec du complément) + test de Ham-Dacie+ test au saccharose.

Evolution: complications thrombotiques sévères (veines sus hépatiques) - état pré leucémique au asymptomatiques.

Diagnostic par CMF : GR avec disparition CD 56/CD 59

Leuco CD 16 Monocytes CD 14

Traitement: culots globulaires (GR laves), anticoagulants, greffe de MO allo génique,

Conclusion:

Chez l'enfant, la démarche diagnostique d'une anémie a des particularités liées à la physiologie de l'enfant et la présence de maladies héréditaires et/ou génétiques dont le diagnostic est porté dans cette tranche d'âge, La Physiopathologie des anémies de l'enfant permet de distinguer des anémies par trouble de la production (avec des déficits en un des facteurs nécessaires à l'érythropoïèse(fer, vitamines, érythropoïétines, hormones, protéines) dont la carence martiale est la plus fréquente, ou des hypoplasies quantitatives, qualitatives ou environnementales de la lignée érythroblastique. des anémies par perte exagérée de sang, et des anémies par destruction exagérée .hyperhémolyses. Les éléments qui orientent le diagnostic sont l' anamnèse, les données de l'examen clinique et surtout l'analyse de l'hémogramme ; et d'autres examens complémentaires demandés en fonction de l'analyse de ces éléments.

L'etude
pratique:

1. Les objectifs:

1. Objectif général:

- L'objectif général de cette Etude vise à caractériser les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs des anémies chez l'enfant.

2. Objectifs spécifiques:

- Pour atteindre cet objectif général, la présente étude s'est assigné les objectifs spécifiques suivants :
- Préciser- le type d'anémie le plus fréquent chez ces patients.
- préciser la démographie des patients souffrant d'anémie ;
- décrire les profils cliniques, biologiques et évolutifs de ces patients.

II. Matériels et méthodes:

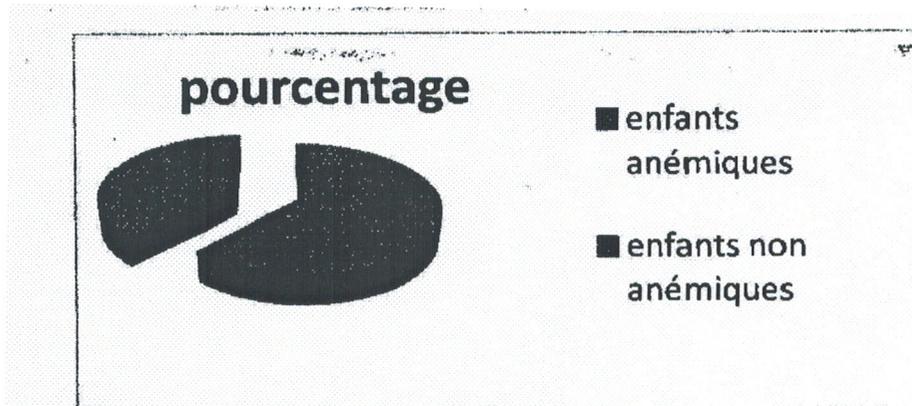
- Il s'agit d'une étude rétrospective; les informations ont été collectées grâce à une enquête faite sur une population de 210 enfants entre 2-12 ans hospitalisés au niveau du service de pédiatrie EHS de Tlemcen sur une période allant de octobre 2011 au juin 2012.
- Les données ont été recueillies sur un questionnaire préétabli.
- La collecte des données s'est faite sur dossier médical de consultation et d'hospitalisation.
- Les informations sont portés sur:
La répartition selon ; le sexe des malades, selon la tranche d'âge, l'âge par rapport au sexe, la saison, l'origine ethnique, la durée d'hospitalisation, le degré de la consanguinité, le début des troubles, le motif de consultation, les signes cliniques et biologiques, le type d'anémie, l'évolution et les complications de la maladie et selon la conduite à tenir thérapeutique.

III. Resultats:

~ Parmi 210 enfants hospitalisés: 130 sont anémiques

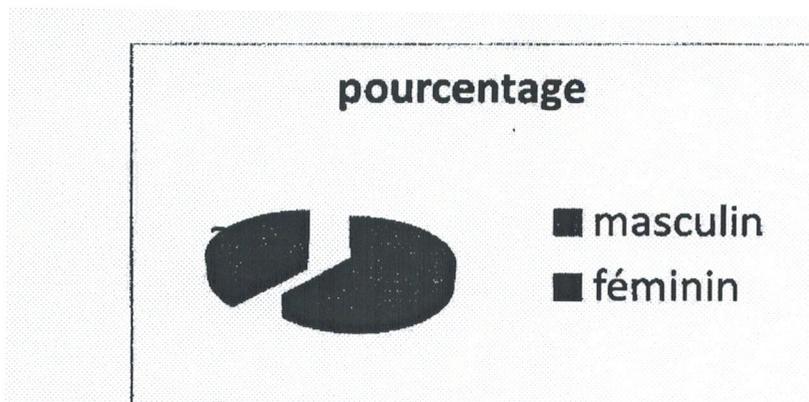
total	Enfants non anémiques	Enfants anémiques
210	80	130
100	38	62

Tableau1



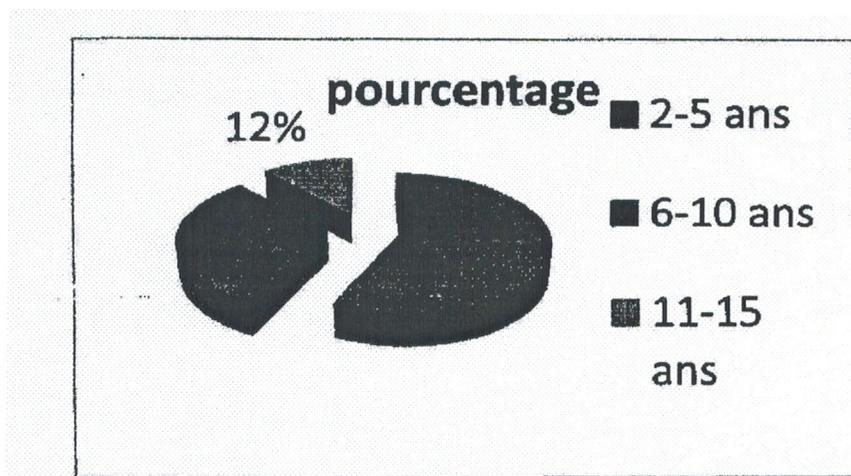
• Repartition selon le sexe :

sexe	masculin	feminin	total
nombre	80	50	130
pourcentage	61	39	100



••. Repartition seloD Page:

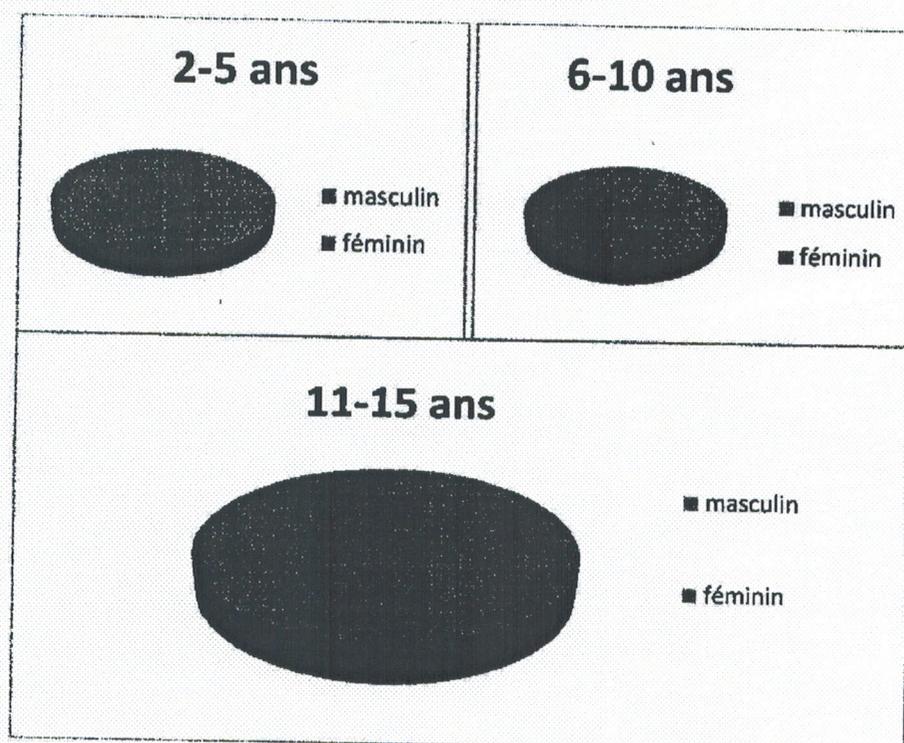
age	2-5 ans	6-10 ans	11-15 ans	total
nombre	74	41	15	130
pourcentage	57	31.5	11.5	100



•• Repartition de l'age par rapport au sexe :

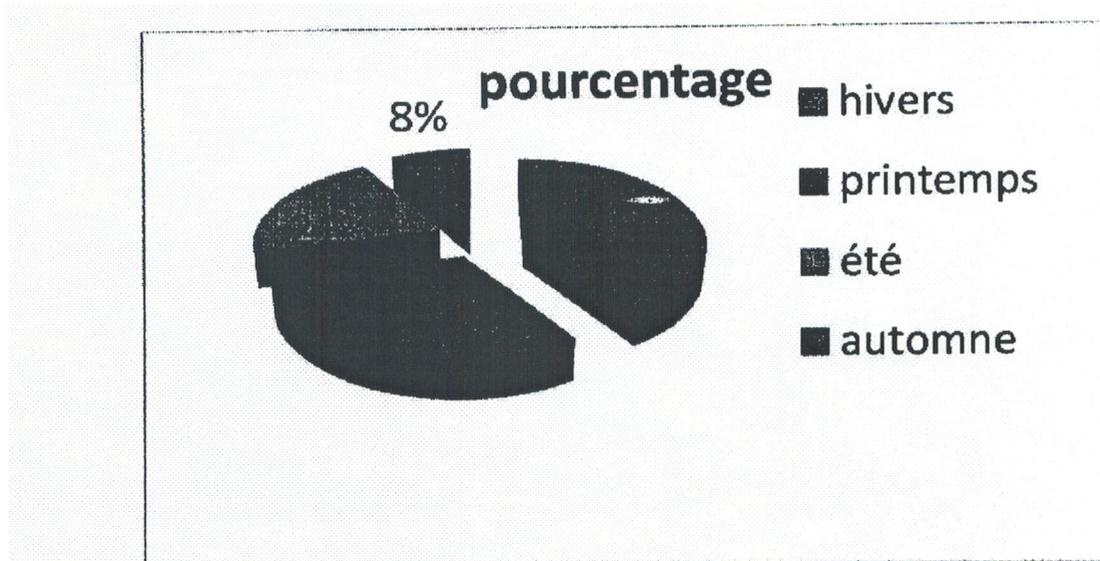
total	11-15 ans	6-10 ans	2-5
80	11	26	
50	4	15	
130	15	41	

Tableau 4



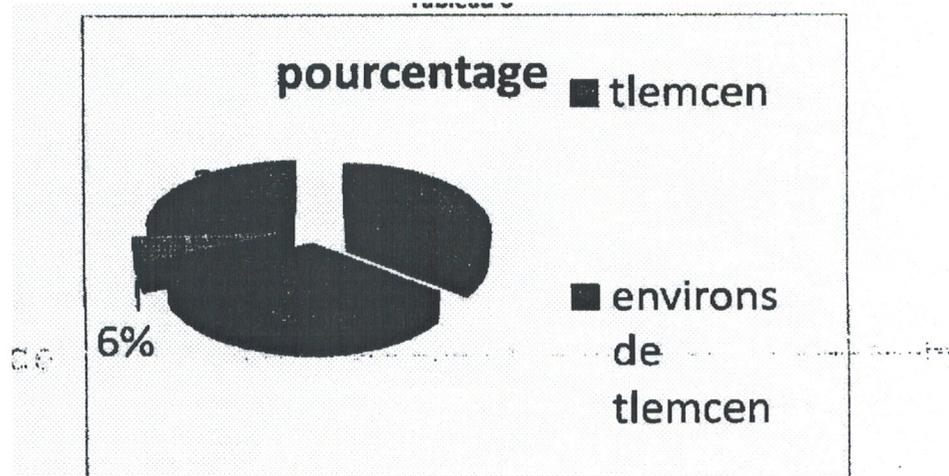
•. Repartition selon la saison :

saison	hivers	printemps	ete	automne	total
nombre	53	39	27	11	130
pourcentage	41	30	21	8	100



••. Repartition selon l'origine ethnique :

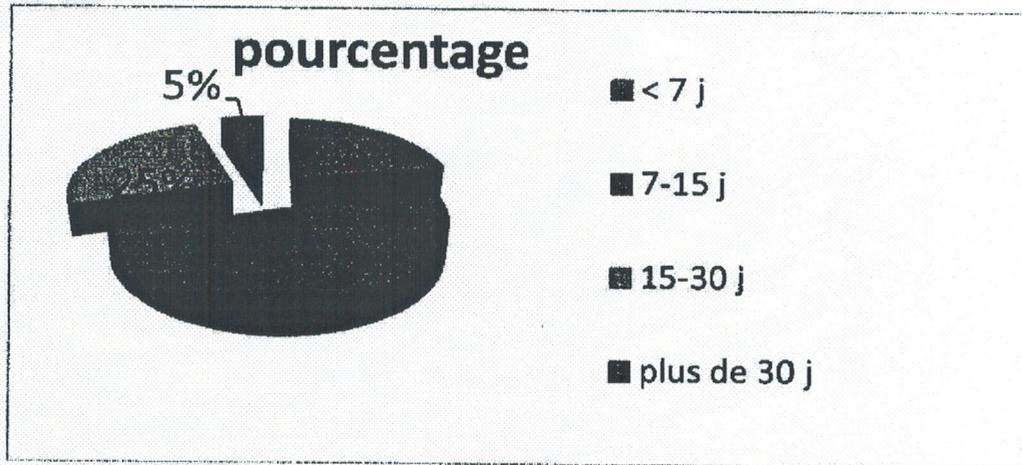
region	Tlemcen	Environs de Tlemcen	Horswilaya	Non precise	total
nombre	53	39	27	11	130
pourcentage	41	30	21	8	100



•• Repartition selon la durée d'hospitalisation:

total	Plus de 30 j	15-30 j	7-15 j	<7j	duree
130	7	32	62	29	nombre
100	5	25	48	22	pourcenta

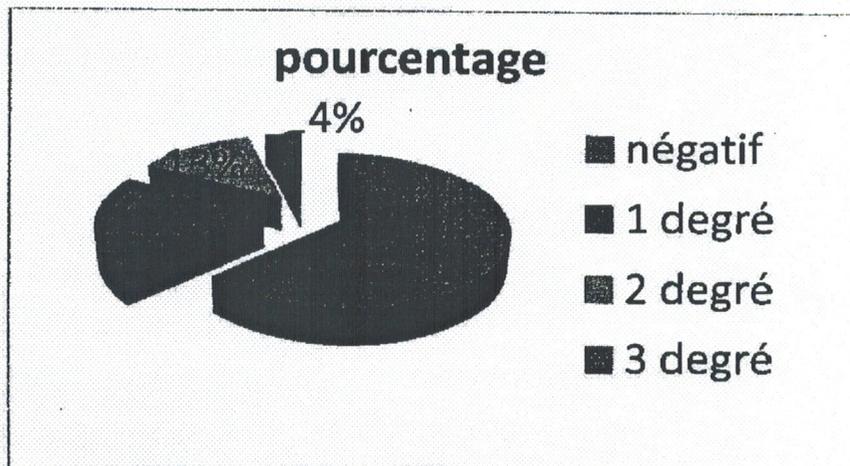
Tableau 7



•• Répartition selon le degré de consanguinité:

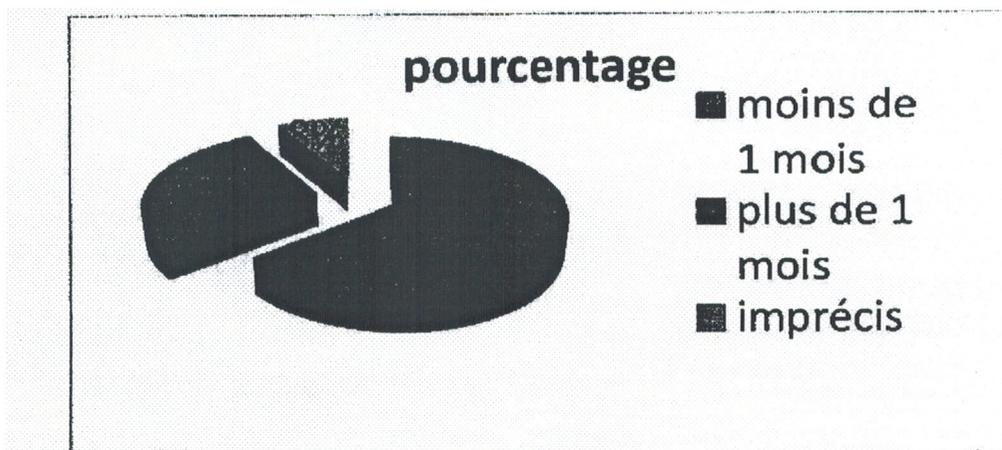
total	3 degre	2 degre	1 degre	negatif	degre
130	5	17	27	82	nombre
100	4	13	20	63	pourcen

Tableau 8



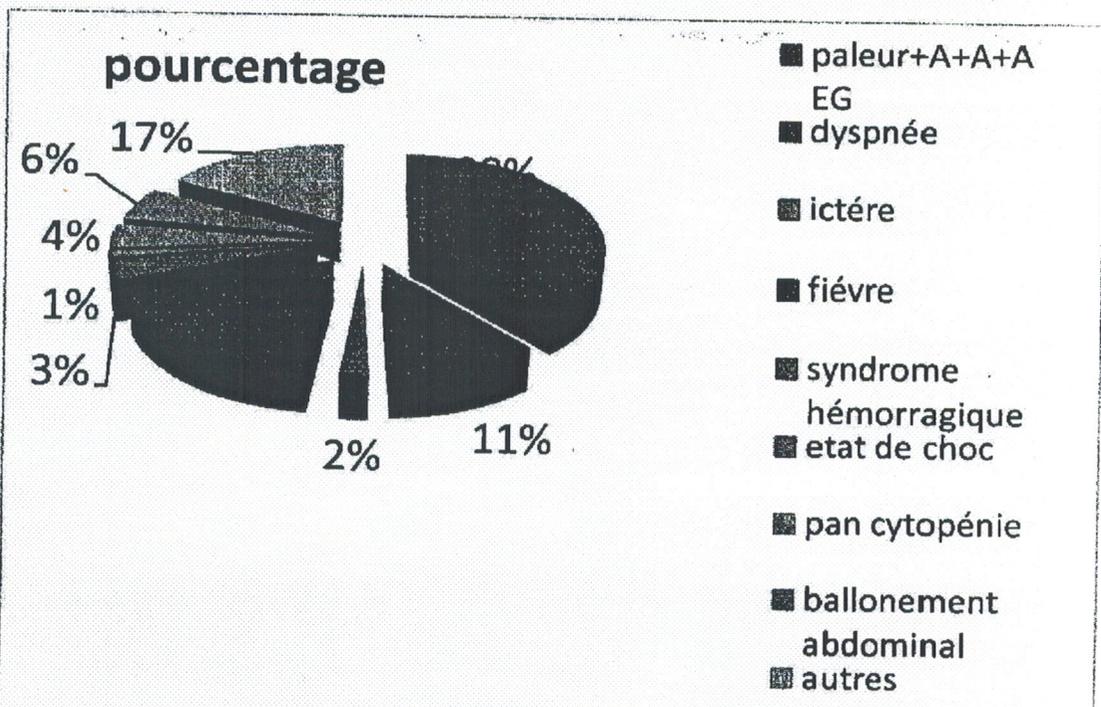
•. ~ Repartition selon le debut des troubles:

duree	< 1 mois	Plus d'1 mois	imprecis	total
nombre	84	36	10	130
pourcentage	64	28	8	100



•. Distribution selon motif d'hospitalisation :

Motif	Nombre	Pourcentage
P§leur+asthenie+a norexie+AEG	63	39
dyspnee	18	11
ictere	3	2
flevre	29	18
Syndrome hernorragique	4	3
Etat de choc	2	1
pan cvtopenle	6	4
8allonnement abdominal	9	6
" autres	" 27,,"	17,

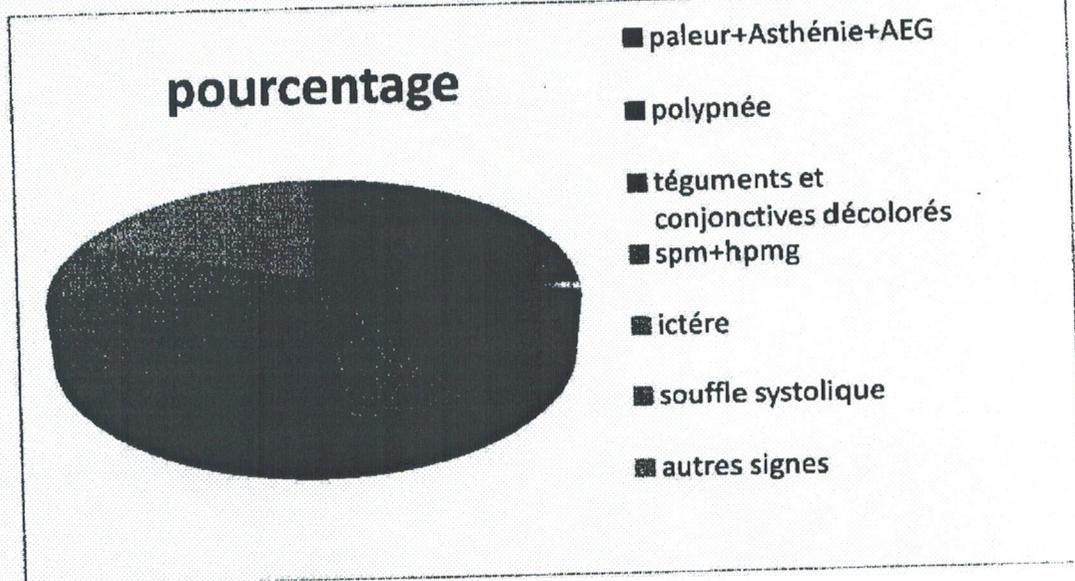


III> Repartition selon les signes cliniques :

Pourcentage	Nombre	Signes cliniques
33	117	Pa/eur+asthenie+AEG
7	26	polypnee
6	20	tachycardie
4	15	Souffle systolique
7	26	Téguments et conjonctives décolorés
12	44	fièvre
3	12	Distension abdominal
3	9	splénomégalie
2	5	hépatomégalie
3	10	ictère
2	7	Purpura pétechial
18	66	Autres signes

Tableau 11

Tableau 11



• Repartition selon les signes biologiques:

1. Taux dhemoglobine :

Hg (g/dl)	2.5-5.5	5.5-7.5	7.5-9.5	9.5-11.5	total
nombre	7	27	56	40	130
pourcentage	5	21	43	31	100

tableau 12

2. Taux dbematocrite :

Ht(%)	22+ou-2	+ou-2	31+ou-2	total
nombre	48	54	28	130
pourcentage	37	41	22	100

Tableau 13

3. Fer serique :

Fer serique	normal	augments	dIminue	Non fait	total
nombre	38	13	62	17	130
pourcentage	29	10	48	13	100

Tableau 14

4. capacité de fixation d

total	Non faite	diminue	augrnente	normal	CFE
130	11	22	57	40	nombre
100	8	17	44	31	pourcent

Tableau 15

5. CRP:

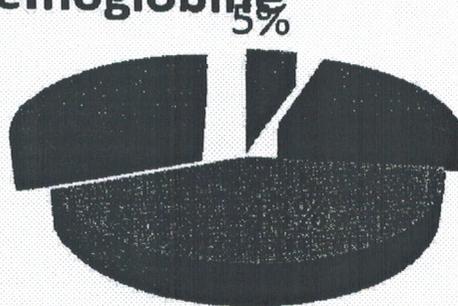
total	Non faite	positif	negatif	CRP
130	45	26	59	nombre
100	35	20	45	pourcenta

Tableau 16

6. TIBC:

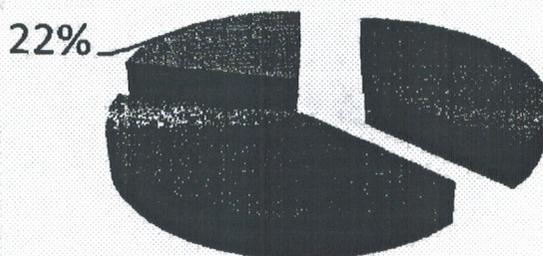
total	Non faite	diminue	augmente	normal	TIBC
130	42	6	17	65	nombre
100	32	5	13	50	pourcentag

L'hémoglobine



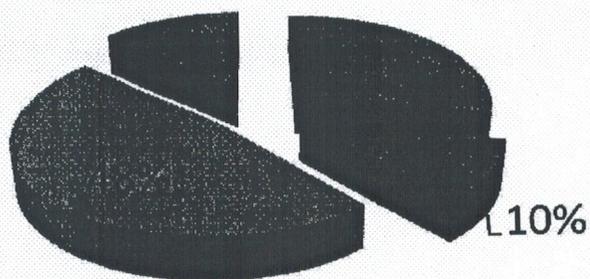
- 2,5-5,5
- 5,5-7,5
- 7,5-9,5
- 9,5-11,5

hématocrite



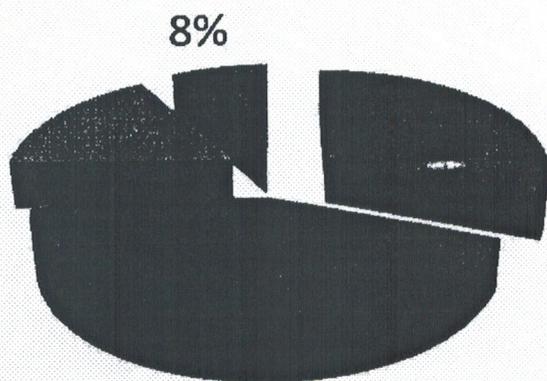
- 22+ou-2
- 27+ou-2
- 31+ou-2

fer sérique



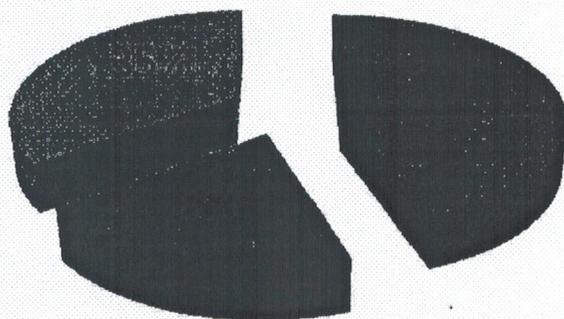
- normal
- augmenté
- diminué
- non fait

CFF



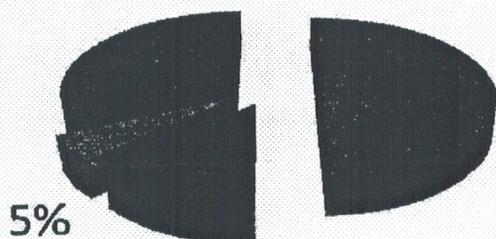
- normal
- augmenté
- diminué
- non faite

CRP



- négatif
- positif
- non faite

TIBC

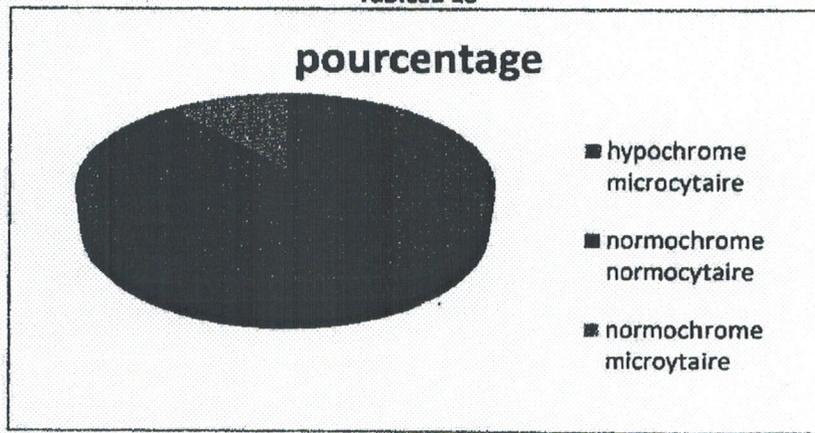


- normal
- augmenté
- diminué
- non faite

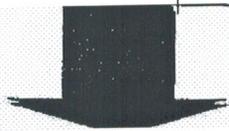
III- B:epartition selon le type d'anemie :

total	Normo chrome microcytaire	Norma chrome normocytaire		Hypochrome microcytaire	type
		aregeneratives	regenerative		
130	14	16	9	91	nombre
100	11	19		70	pourcentage

Tableau 18



total	autres	Anemie hernolvtique	Anemie inflammatoire	Anemie carentielle	Anemie
130	11	9	36	74	nombre
100	8	7	28	57	pourcentage



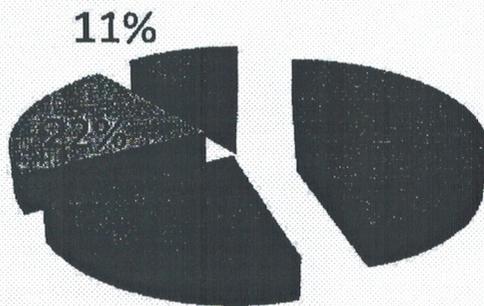
total	Anemie megaloblastique	Anemie fe
74	3	71
100	4	96

Tableau 20

total	Deficit en G6PD	drepanocytose	spherocytose	Anemie hemolytique auto-immune	Anemie normochrome regenerative
9	1	2	2	4	nombre
100	11	22	22	45	pourcentage

Tableau 22

anémie normochrome normocytaire régénérative

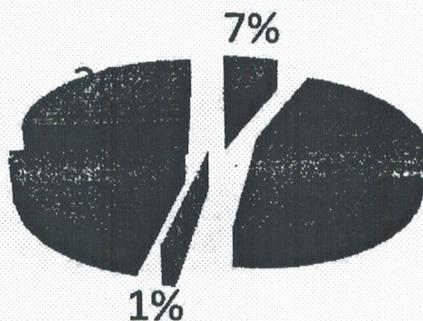


- AHAI
- sphérocytose
- drépanocytose
- déficit en G6PD

total	Anemie inflammatoire	Anemie megaloblastique	Anemie II aires à une Aplasie medullaire	Anemie par envahissement medullaire	Maladie de Blackfan-diaman	Anemie normochrome normocytaire aregenerative
16	4	3	1	7	1	nombre
100	25	19	6	44	6	pourcentage

Tableau 23

anémie normochrome normocytaire arégénérative



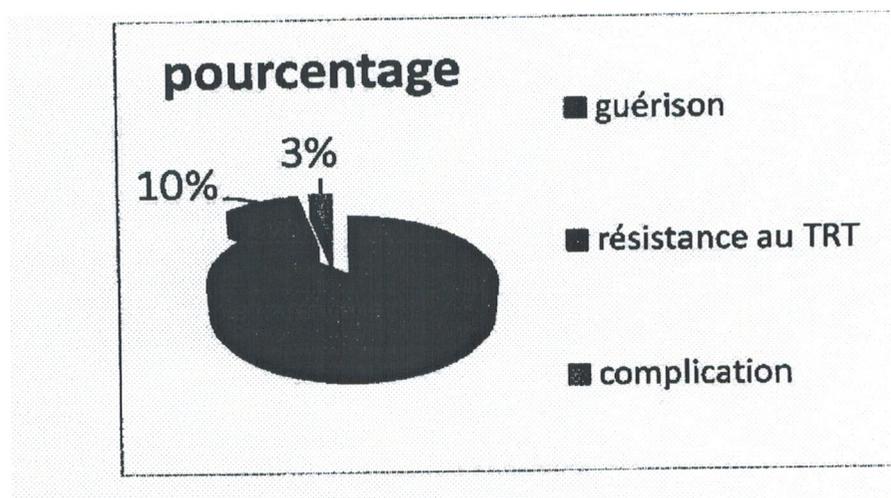
- maladie de Blackfan-diaman
- anémie par envahissement médullaire
- anémie par aplasie médullaire
- anémie mégaloblastique
- anémie inflammatoire

••. Repartition selon l'evolution de chague type d'anemie:

Anémie carentielle :

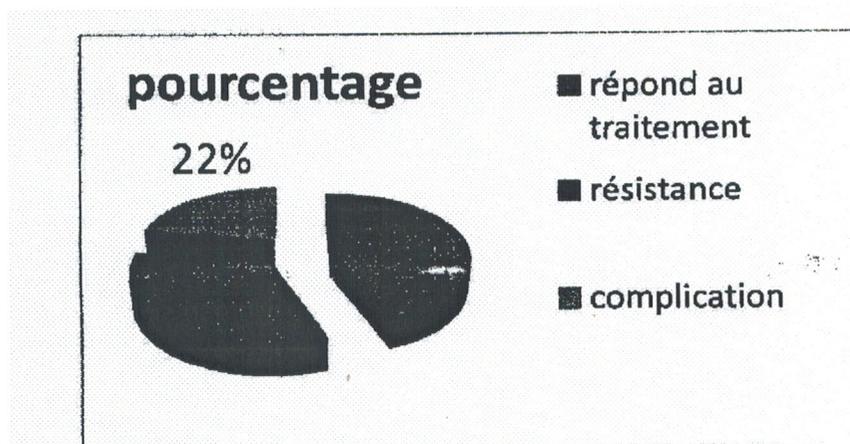
evolution	guerlson	Resistance au traitement	complication	total
nombre	62	11	l(décés :ATCD neuroblastome stade 1	74
pourcentage	84	14	2	100

Tableau 24



~ Anémie hémolytique :

evolution	Répond au traitement	Resistance au traitement	complication	total
nombre	4	3	2(.deces: AHAI severe . • Hypersplenisme stade IV).	9
pourcentage	44	33	22	100

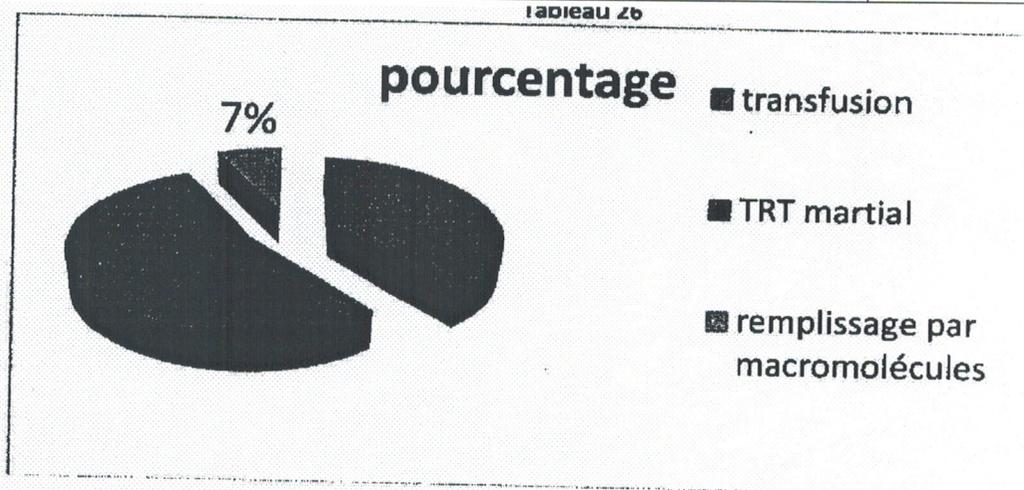


••. Repartition selon la CAT therapeutique

;- Anemie carentielle :

total	Remplissage par macromolecules	Traitement martial	Transfusion de culot globulaire	CAT
74	5	40	29	nombre
100	7	54	39	pourcentage

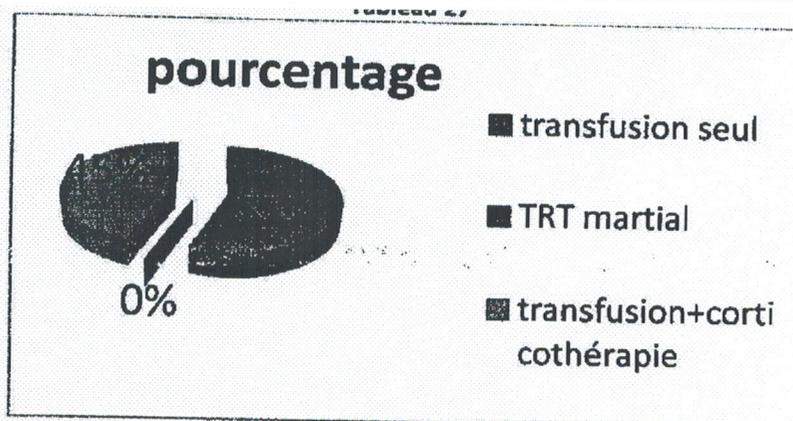
tableau 26



;- Anémie hémolytique :

total	Transfusion + corticothérapie	Traitement martial	Transfusion de culot globulaire	CAT
9	4	0	5	nombre
100	45	0	56	pourcentage

tableau 27



IV. discussion:

., L'anémie est un syndrome fréquent en pratique médicale quotidienne, Parmi les 210 enfants hospitalisés de janvier 2009 aujuin 2010, 130 sont anémiques bien qu'un nombre non négligeable de ces enfants sont hospitalisés pour d'autres pathologies (infection, hypotrophie, fièvre, hémorragie,) et dont l'hémo gramme à objectiver l'anémie.

+On voit dans notre étude que l' anémie est plus fréquente chez les enfants d'age préscolaire : 2-5 ans avec 57 % des cas puis les enfants d'age scolaire : 6- 10ans avec 31 ,5%.Ces enfants ont des besoins en fer particulièrement élevés du fait de l' expansion rapide des tissus et de la masse sanguine, en plus leur alimentation est en général déséquilibré ce qui les expose au risque de carence martiale, ce ci explique la fréquence des anémies à cet age.

+Sexe- ratio: 1.6 (8garçon pour 5 filles) ; on note une légère prédominance masculine en sachant que plus de la moitié des enfants de la population étudiée sont de sexe masculin (61 %) .

- Dans notre étude aussi on a remarqué que la période d'hivers et printemps note une fréquence plus élevé des anémies .

- La plus part des enfants de la population étudiée sont originaires et demeurant à la wilaya de Tlemcen, les environs de la.wilaya reviennent au second lieu.

+Pour le début des troubles 64 % ont un début aigu remontant à moins d'un mois délai suffisant pour l' apparition des premiers signes cliniques, et 28% consultent après un mois ce qui peut être expliqué par la négligence des parents aux signes cliniques ou par l'association à d'autres pathologies chroniques. Alors que la durée d'hospitalisation est dans 48% des cas entre 7 et 15 jours et dans 25% des cas entre 15 et 30 jours durée suffisante pour explorer et mettre en route un traitement, alors que la durée plus de 30 jours est réservée au cas d'anémie hémolytique, des leucémies et des pathologies lourdes ...

+Les anémies microcytaires hypochromes sont les plus fréquentes dans notre étude, avec un pourcentage de 70%, ces résultats concordent avec ceux des travaux de l'O.M.S. (60% des enfants de moins de 14 ans).

., Avec: 57% pour les anémies carencielles dont la *carence martiale* est la plus fréquente ceci peu être expliqué par l'accroissement des besoins en fer que ça soit physiologique (croissance) ou pathologique (infection ...).

28% pour les anémies inflammatoires, retrouvées au cours des infections, maladies rhumatismales, maladies de système

Et en fin les syndromes thalassémiques avec 3 cas de β Thalassémie

+Les anémies **normo chrome normocytaire** arrivent en seconde position avec un pourcentage de 19% et dont parmi eux des cas d'anémie hémolytiques :

../ 4 cas d'anémie hémolytique auto immune . ./'

2cas de sphérocytose .

../ 2cas de drépanocytose .

../ 1 cas de déficit en G6PD.

Des cas de leucémie dont 5 cas LAL, 2 cas LAM, 1 cas d'aplasie médullaire, 1 cas de maladie de Blackfan -Diamond.

"Sur le plan clinique : seul 39% des enfants consultent pour les signes habituels de l'anémie à savoir : Paleur+asthénie+anorexie, le reste consulte pour d'autres signes dont la fièvre est en premier et c'est au cours des bilans sanguins que l'anémie est découverte .

• La consanguinité est dans 63% des cas négative et dans 20% des cas **1^{er} degré** . •

'Les signes cliniques les plus fréquents sont : paleur, asthénie, AEG, polypnée, téguments et conjonctives décolorés, tachycardie, fièvre .

• Sur le plan biologique : Le taux moyen d'hémoglobine est entre 5.5-9.5 g /dl, le taux moyen d'hématocrite est entre 22-29 %.

+Le fer sérique est augmenté dans 48% des cas et normal dans 29% des cas, la capacité de fixation de fer est augmentée dans 44% des cas et normale dans 31 % des cas, ce qui est expliqué par la fréquence d'anémie carencielle .

• La CRP est négative dans 45% des cas et positive dans 20% des cas (association de l'anémie ad' autres infections).

Conclusion :

Le symptôme anémie fréquemment retrouve chez l'enfant, recouvre un monde pathologique varié dont la carence martiale est la plus fréquente. L'anémie constitue un problème de santé publique important dans le monde vu sa fréquence et son retentissement sur le développement physique et psychique de l'enfant à savoir fragilité aux infections, retard scolaire, retard staturo-pondéral.

Quand on observe parfois les comportements courants dans notre pratique quotidienne en regard d'un enfant anémique nous pousse le plus souvent à recourir à des prescriptions justifiées (fer, vitamines B12, transfusions) mais parfois abusives voire inutiles ~ alors que toute anémie doit être investiguée et traitée correctement ce qui nécessite une bonne évaluation de l'anémie et un bon sens du raisonnement pour aboutir à en reconnaître le mécanisme et la cause pour une prescription thérapeutique simple et rationnelle. Parfois, l'anémie a des causes multiples et c'est par la confrontation clinique et biologique, que l'on pourra déterminer l'ensemble des causes de l'anémie. Ainsi, la surveillance de l'évolution de l'anémie au décours du traitement permettra de conforter la justesse du diagnostic.

Référence:

-http://www.medix.free.fr/cours/pedia_c_016.

-<http://books.google.com/books?i>.

-<http://www.sante.uif-grenoble.fr/>,

-<http://sante-guerir.notrefamille.com!>.

-livre : Pediatric Par Antoine Bourrillon, Gregoire Benoist

-livre: Pediatric Par Sylvie Laporte, Guillaume Thouvenin page 226.

-livre : Pediatric Par Sylvie Laporte, Guillaume Thouvenin.

-www.santetropicale.com/Jresurne/S3704.pdf.

-[vvo», votre-enfant, com/wiki/Les anemies](http://vvo.votre-enfant.com/wiki/Les_anemies).

Remerciements

Nous remercions Dieu, de nous avoir accordé des connaissances de la science et de nous avoir aidé à réaliser ce travail.

Au terme de ce modeste travail,

nous tenons à remercier chaleureusement et respectivement, tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce modeste projet de fin d'étude, à savoir nos encadreurs MR. DIB, MR. SMAHI, MR. BENDEDOUCHE, MR MASSEN ET RESIDENTS.

Nos vifs remerciements vont tous d'abord à MR DIB, maître assistant des hôpitaux, qui nous a orientés vers les cas témoins étudiés à l'EH S Tlemcen, bien sûr, avec l'aide de tous le personnel où, nous avons pu développer notre travail avec l'aide précieuse de MR. DIB, qu'on remercie également.

Nous tenons à remercier

tous les enseignants qui nous ont suivi durant notre formation

ainsi que Mr smahi, Mr. bendedouche, Mr. massen et Mr. dib pour leurs précieux conseils.

Ce travail fut difficile mais très bénéfique à tout point de vue.

Merci à tous