

Hémolyse aigüe en pédiatrie : quelles orientations ?

Docteur Nathalie ALADJIDI, hématologue pédiatrique

CHU Pellegrin Enfants

Unité d'Hématologie Pédiatrique

Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE)

Place Amélie Raba-Léon

33076 Bordeaux cedex

nathalie.aladjidi@chu-bordeaux.fr

I. Diagnostic d'une anémie hémolytique :

Les manifestations cliniques révélatrices sont initialement peu spécifiques : vomissements, douleurs abdominales, fièvre, « enfant grognon ». L'association avec une pâleur, un subictère, une tachycardie, et une coloration anormalement foncée « rouge porto » des urines témoignent d'une hémolyse intra-vasculaire. Le mode d'installation est le plus souvent aigu et brutal. Des signes de gravité peuvent être d'emblée présents: choc, coma, insuffisance rénale aiguë, hépatite cholestatique avec sludge vésiculaire. La défaillance cardiaque est rare chez l'enfant. La splénomégalie, inconstante, témoigne de l'ancienneté de l'hémolyse.

L'anémie est d'intensité variable, l'hémoglobine souvent inférieure à 7 g/dl. Elle est régénérative, avec des réticulocytes $> 120 \times 10^9/L$, accompagnée d'une érythroblastose et/ou d'une érythromyélie, normo ou le plus souvent macrocytaire (du fait de la réticulocytose). Il est habituel d'observer sur le frottis sanguin une polychromatophilie, une anisocytose et une poïkilocytose. Les marqueurs classiques d'hémolyse sont l'haptoglobine effondrée (sensibilité proche de 100% en l'absence d'inflammation), l'augmentation de la bilirubine « libre » ou non conjuguée (sensibilité de 70-80%), et du taux de LDH (sensibilité de 80%). La réticulocytose est parfois initialement basse, du fait de l'action directe des auto-anticorps sur les progéniteurs érythroïdes, d'une infection concomitante par le parvovirus B19, ou d'une érythropoïèse inefficace (carence en folates). En cas d'hémolyse intra-vasculaire, une hémoglobinurie doit être spécifiquement recherchée.

II. Démarche diagnostique devant une anémie hémolytique aigüe :

L'origine ethnique, l'anamnèse familiale et l'âge de survenue permettent d'orienter le diagnostic dès l'interrogatoire, vers une cause constitutionnelle d'origine génétique: hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie,...), déficit enzymatique du globule rouge (G6PD, pyruvate kinase), maladie de la membrane érythrocytaire (sphérocytose héréditaire de Minkowski-Chauffard, elliptocytose, stomatocytose...). Le frottis sanguin, qui fournit des informations qualitatives non visibles sur l'automate, est un examen fondamental à réaliser en urgence devant toute hémolyse : il permet de visualiser des hématies falciformes, des sphérocytes, des elliptocytes, des stomatocytes.... Les examens spécialisés sont demandés en fonction du contexte : électrophorèse de l'hémoglobine, dosages enzymatiques, test de résistance osmotique globulaire ou ektacytométrie ou étude en cytométrie de flux, études génétiques.

Les étiologies d'hémolyse acquise sont également à rechercher, elles peuvent compliquer l'évolution d'une hémolyse constitutionnelle: présence de schizocytes =débris d'hématies fragmentées, faisant suspecter une hémolyse mécanique (micro-angiopathie thrombotique / syndrome hémolytique et urémique impliquant ADAMTS13, la protéase du facteur Willebrand et le complément, brûlures étendues, valves cardiaques, circulation extra-corporelle), facteurs plasmatiques (accès palustre, hépatopathie (maladie de Wilson), abetalipoprotéïnémie, hémoglobinurie paroxystique nocturne), ou cause immunologique, allo ou auto-immune La première cause d'anémie hémolytique aigüe acquise de l'enfant est l'anémie hémolytique auto-immune (AHA): l'âge médian de survenue est de 4 ans, un facteur infectieux déclenchant est à rechercher (EBV, mycoplasme, CMV...), dans près de 20% des cas, une consanguinité ou des antécédents familiaux dysimmunitaires sont associés.

La nature auto-immune est affirmée par la positivité du test de Coombs direct, agglutination *in vitro* des hématies autologues recouvertes d'auto-anticorps et/ou de complément, et du test de Coombs indirect. Il est utile, en lien avec le laboratoire d'immunohématologie de l'EFS, de préciser la spécificité du test de Coombs (IgG, IgG+C3, C3 isolé en cas d'IgM ou encore IgA) et les caractéristiques physico-chimiques de l'auto-anticorps (anticorps « chaud », agglutinine froide, hémolyse biphasique). Il est parfois impossible à identifier précisément, à la phase aiguë, tant l'agglutination des hématies par le processus auto-immun est intense. L'association d'une AHAI à une thrombopénie ou à une neutropénie auto-immunes constitue un syndrome d'Evans. L'association d'une AHAI à une hépatite à cellules géantes est une affection très rare et sévère du nourrisson. Un déficit immunitaire ou une maladie auto-immune systémique ou d'organe doivent être recherchés activement.

III. Attitude pratique, en urgence, devant une hémolyse aigüe :

a. Mesures symptomatiques urgentes

Au diagnostic d'hémolyse aigüe, une hospitalisation est le plus souvent justifiée et l'hématologue pédiatre peut être contacté. Les mesures générales symptomatiques incluent la pose d'une voie veineuse, une éventuelle oxygénothérapie nasale, une hydratation suffisante, une supplémentation en acide folique, un traitement antalgique en cas de douleurs, la recherche et le traitement actif de toute infection. Une surveillance clinique pluri-quotidienne (tolérance de l'anémie, coloration des urines, ictère, splénomégalie, douleurs) et biologique quotidienne de la NFS et des marqueurs d'hémolyse est justifiée.

Une transfusion est souvent nécessaire à la phase initiale pour passer un cap, notamment en cas d'anémie sévère accompagnée d'hypoxie tissulaire, lorsque la tolérance clinique est mauvaise et/ou la déglobulisation rapide. Il est indispensable de prélever tous les examens nécessaires au diagnostic étiologique avant toute transfusion, ainsi qu'une détermination du groupe sanguin avec phénotype étendu et de la RAI. Dans les cas d'AHAI, l'identification de concentrés érythrocytaires totalement compatibles se heurte à une double difficulté : l'agglutination des hématies du panel par les anticorps du receveur (le plus fréquent), et le risque d'un allo-anticorps masqué par les auto-anticorps (le plus dangereux). Par ailleurs, le rendement transfusionnel est habituellement relativement faible, les hématies transfusées pouvant être l'objet d'une hémolyse intra-vasculaire. La décision de transfusion nécessite par conséquent une concertation étroite entre l'hématologue et le médecin de l'EFS.

Les traitements spécifiques urgents sont également discutés: corticothérapie intraveineuse pour une AHAI, hydratation, antalgiques ou anti-infectieux pour une drépanocytose...

b. Lorsque l'étiologie est confirmée

L'annonce d'un diagnostic de pathologie constitutionnelle et de certaines des pathologies acquises est souvent faite conjointement par le pédiatre des urgences et le pédiatre référent de la spécialité. Ainsi, la famille fait-elle connaissance avec la structure et l'équipe des urgences, susceptibles d'accueillir à nouveau l'enfant ultérieurement. Des explications spécialisées sont données sur la maladie, son évolution habituelle, les modalités des traitements spécialisés (éviction d'aliments et médicaments, prévention anti-infectieuse, rythme des transfusions, chélation du fer, greffe de moelle, immunosuppresseurs...), du conseil génétique éventuel et de la surveillance. Il s'agit souvent de « maladies rares », longue durée, nécessitant une prise en charge pluri-professionnelle partagée entre les équipes de proximité et les équipes de CHU, avec accompagnement scolaire, familial et social.

Les recommandations de diagnostic et de soins, les études en cours, les liens avec les associations de familles sont disponibles sur le site de la Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP) : <http://www.sfpediatrie.com/>.