

# Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

---

Notes d' hé matologie et  
d'immunologie pé diatriques:  
2° cycle

---

Professeur Oreste Battisti

---

Faculté de Mé decine ULG

---

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

### Sommaire

1 Anémies microcytaires.....	6
Les carences martiales.....	6
1.1 Prévalence de l'anémie nutritionnelle.....	7
1.2 Rappel sur le métabolisme du fer.....	8
1.3 Etiologies.....	10
1.4 Diagnostic de la forme typique des carences martiales du nourrisson.....	11
1.5 Formes cliniques.....	13
1.6 Diagnostic différentiel.....	14
1.7 Traitement des carences martiales.....	15
2 Anémies hémolytiques.....	16
2.1 Anémies hémolytiques constitutionnelles.....	16
2.2 Anémies hémolytiques acquises.....	26
➔ Situation néonatale : la Maladie hémorragique du nouveau-né.....	35
1 Rappel de la situation hémostatique du nouveau-né.....	35
2 Diagnostic positif de la maladie hémorragique du nouveau-né.....	35
2.1 Signes cliniques : manifestations hémorragiques.....	35
2.2 Signes biologiques.....	37
3 Traitement.....	37
3.1 Traitement préventif.....	37
3.2 Traitement curatif.....	37
4 Diagnostic différentiel.....	37
4.1 Autres déficits en facteurs vitamine K dépendants.....	37
4.2 Thrombopénies.....	38
4.3 Déficit congénitaux.....	39

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

Conclusion .....	39
Situation néonatale : .....	40
Ictères à bilirubine non conjuguée du nouveau-né .....	40
Troubles de la coagulation : l'Hémophilie .....	62
1 Incidence de l'hémophilie.....	62
2 Hérité de l'hémophilie .....	62
3 Manifestations de l'hémophilie .....	63
4 Diagnostic différentiel .....	65
5 Traitement .....	65
Hémorragies .....	70
Interventions chirurgicales.....	70
Hémorragies .....	71
Degré d'hémorragie .....	71
Activité .....	71
Interventions chirurgicales.....	71
Les Purpuras .....	87
1 Diagnostic positif et conduite à tenir .....	87
2 Diagnostic différentiel .....	88
3 Diagnostic étiologique .....	89
1 Diagnostic positif.....	97
2 Diagnostic différentiel.....	98
3 Evolution et traitement.....	99
PTI AIGU en abrégé .....	101
• Urines (hématurie ?) .....	101
FORMES ACQUISES .....	103

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

FORMES HÉRÉDITAIRES.....	103
ÉPREUVES À RÉALISER EN CAS D'HYPERCOAGULABILITÉ .....	106
TYPES DE DESORDRES .....	107
BESOIN DE MONITORING ? .....	113
EFFETS SECONDAIRES .....	113
PEAU/MUQUEUSE .....	117
PLQ.....	117
TS↑ .....	125
HT<25%.....	125
ERREUR TECHNIQUE .....	125
NUMERATION .....	125
PLAQUETTES.....	125
N.....	125
TQ↑ .....	127
TCA↑.....	127
Recherche INHIBITEURS .....	129
Les globules blancs :Les neutropénies.....	138
Le patient neutropénique fébrile.....	147
Déficits immunitaires de l'enfant .....	154
Lecture pour les curieux : Syndromic immunodeficiencies .....	166

### Globules rouges et hémoglobines: Les anémies

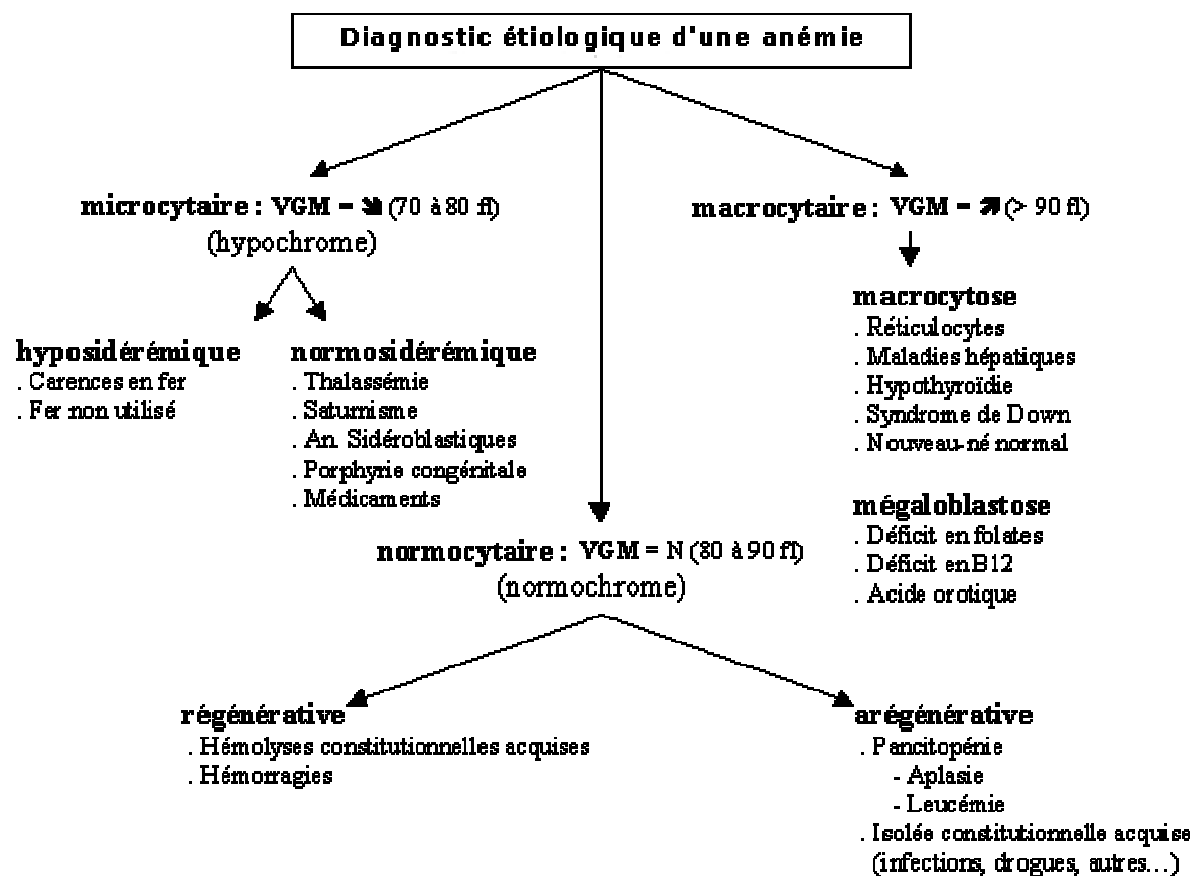
L'anémie se définit par une diminution de la masse des globules rouges ou de la concentration de l'hémoglobine circulante par rapport aux valeurs correspondant à l'âge de l'enfant. Elle se définit pour des valeurs inférieures à -2DS. Ainsi, 2,5% d'enfants sains sont considérés avoir une anémie modérée.

L'anémie peut être découverte soit à l'occasion d'une numération systématique, soit en raison de symptômes liés à l'anémie : pâleur de la peau et des muqueuses, asthénie, polypnée, tachycardie, céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreilles, souffle systolique anorganique, troubles de la conscience.

La démarche diagnostique repose sur les éléments suivants :

- **interrogatoire et données cliniques** : antécédents de l'enfant (prématurité, gémellité, cas familiaux, conditions d'alimentation, notions de récurrence), l'ethnie, le début brutal ou progressif, des signes cliniques associés (ictère sans décoloration des selles ni urines foncées, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies, signes hémorragiques, douleurs articulaires ou osseuses, couleur des urines).

- **données biologiques** : des examens simples permettent d'orienter le diagnostic : chiffre des globules rouges avec taux d'Hb, d'Ht, VGM, TGMHb, numération des réticulocytes, mesure de la bilirubinémie, sidérémie avec mesure de la capacité totale de fixation de la transferrine et coefficient de saturation, numération des leucocytes et des plaquettes.



### 1 Anémies microcytaires

Elles sont dominées par les carences martiales.

#### Les carences martiales

Elles réalisent des anémies hypochromes hyposidérémiques. On distingue :

- les carences d'apport,
- les carences par hémorragie.

La carence en fer est fréquente et souvent nutritionnelle surtout entre 6 mois et 2 ans. Sa découverte dans la seconde enfance impose de rechercher une hémorragie.

Le diagnostic est en règle facile. Il est le plus souvent évoqué devant une anémie microcytaire découverte lors d'un examen systématique, en raison de la bonne tolérance clinique.

Le traitement martial per or est efficace. Il doit être donné suffisamment longtemps pour restaurer les réserves. A cela s'ajoute bien sûr le traitement d'une éventuelle hémorragie. Nous insistons sur la nécessité d'une alimentation diversifiée.

### 1.1 Prévalence de l'anémie nutritionnelle

La carence en fer constitue, selon l'O.M.S, le trouble nutritionnel le plus répandu dans le monde, environ 15% de la population mondiale. Les femmes en âge de procréer, notamment les femmes enceintes et les enfants, surtout en période de croissance rapide (les deux premières années et au cours de l'adolescence) sont les groupes à plus haut risque de carence martiale. Peu d'études ont évalué avec précision le statut du fer des enfants avec les nouveaux indicateurs biochimiques qui permettent un diagnostic précis de la carence en fer depuis le stade de la déplétion des réserves jusqu'à celui de l'anémie ferriprive.

Une étude publiée en 1989, effectuée en France entre Décembre 1985 et Mai 1986, a montré que la carence en fer avec des indicateurs biochimiques fiables apparaît donc largement répandue dans une population présumée saine.

Pour les enfants nés de parents français métropolitains, 29% à 10 mois, 13% à 2 ans et 7% à 4 ans ont des signes biochimiques évidents de carence en fer.

Pour les enfants nés de parents immigrés, les prévalences sont respectivement de 50%; de 44% et de 15%. Il existe une anémie par carence martiale chez respectivement 8%, 3% et 0,3% des enfants nés de parents français métropolitains ; chez 23%, 24% et 4% nés de parents immigrés. Ainsi donc la carence en fer et l'anémie ferriprive sont plus répandues chez les enfants nés de parents immigrés.

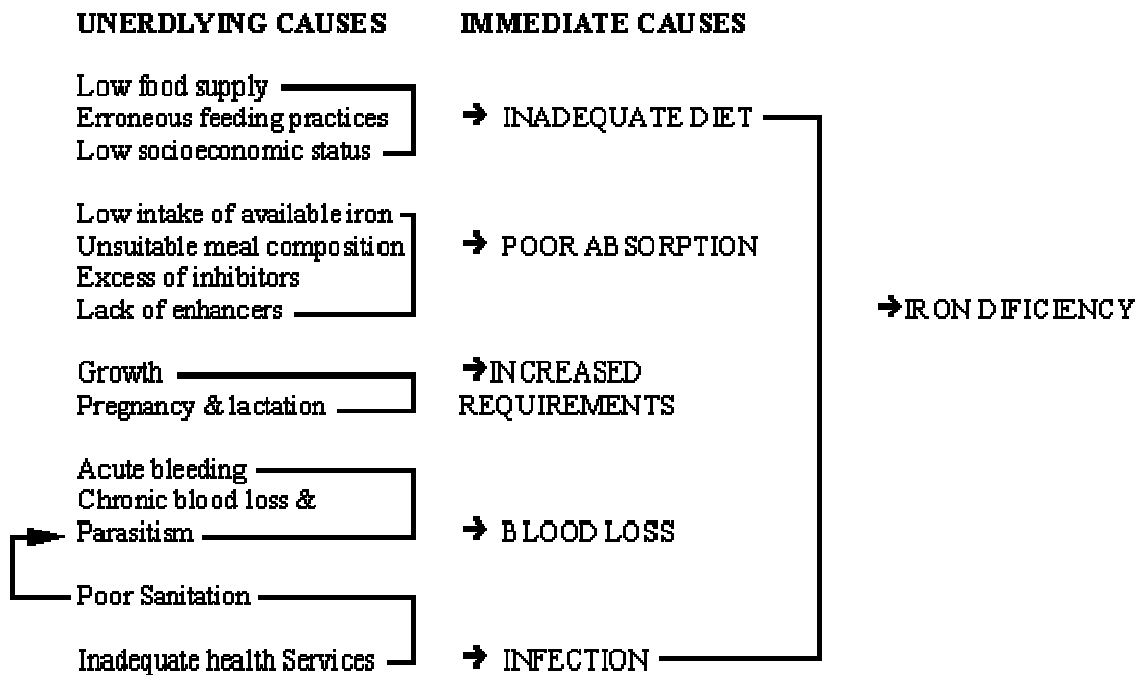
Les enfants de 10 mois ainsi que ceux nés de parents immigrés constituent un groupe à risque.

Dans le monde, la prévalence de l'anémie est élevée :

- Bangladesh (82%) pour les enfants de moins de 4 ans,
- Indonésie : entre 6 mois et 6 ans, elle est de 37;8% à 3% des enfants bien nourris mais à niveau socio-économique faible et elle varie de 85% à 100% lorsque les enfants sont dénutris,
- Philippines : elle est de 45% chez les enfant de moins de 9 ans,
- Argentine : elle est de 30%.
- Etats-Unis, le déficit en fer constitue encore un problème chez les enfants de 3 ans où la prévalence de l'anémie (hémoglobine inférieure à 11g pour 100) varie de 7% à 14% parmi les enfants blancs et de 1% à 39% parmi les noirs.

**Au total** : il n'est pas facile d'évaluer avec précision la prévalence de l'anémie en fer, d'une part parce qu'il n'y a pas eu de grandes études dans les pays où les moyens techniques le permettent, et que, d'autre part, dans les pays où la prévalence est la plus élevée, les moyens biologiques sont plus rudimentaires. Toutefois, on peut conclure que la prévalence est élevée et en particulier dans les pays en voie de développement. Plusieurs facteurs peuvent être intriqués sur lesquels nous reviendrons (schéma 1).

Schéma 1 : d'après R. FLORENTINO (in 1)



### 1.2 Rappel sur le métabolisme du fer

#### 1.2.1 Répartition du fer dans l'organisme

Les composés contenant du fer se groupent en deux catégories :

- le fer servant aux fonctions enzymatiques et métaboliques,
- le fer de stockage et de transport.

Chez l'enfant, le fer se répartit comme suit :

- fer hémoglobinique : 75%,
- fer de stockage (ferritine + hémosidérine) : 20%,
- myoglobine : 4%,
- enzymes + transferrine : 1%.

Chez le nouveau-né normal la quantité totale de fer est de 75 mg/kg. Chez le prématuré elle est de 70 mg/kg. Après l'âge de 6 mois, elle est de 50 mg/kg. La teneur en fer est proportionnelle au poids du corps et à la masse hémoglobinique (la ligature précoce du cordon peut diminuer le capital en fer de 15% à 30%).

La plus grande partie du fer est contenue dans l'hémoglobine. C'est un atome actif des groupes prosthétiques héminiques de nombreux enzymes.

---

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

Dans le plasma, la transferrine (sidérophiline) transporte le fer des sites d'absorption et de stockage vers la moëlle érythropoïétique. A l'état normal, elle n'est jamais saturée. Son taux augmente quand la sidéremie diminue. Le taux normal du fer sérique est de 12,5 à 25  $\mu\text{mol/l}$ .

Le fer de réserve se trouve sous forme de ferritine et d'hémosidérine. Le fer de la ferritine est facilement échangeable avec la transferrine. Elle peut être dosée et son taux est proportionnel aux réserves. L'hémosidérine est une autre forme de stockage du fer. Le stockage a lieu dans le foie, dans les cellules du système réticuloendothélial et dans les précurseurs érythrocytaires de la moëlle. A la naissance, le taux de ferritine est élevé, 100 à 200 ng/ml. A l'âge de 15 ans, le taux est de 30 ng/ml. En moyenne, 1 ng/ml de ferritine sérique correspond à 10 mg de fer de réserve sous forme de ferritine.

### 1.2.2 Absorption du fer

Elle dépend de la quantité et de la forme de fer présent dans les aliments, des interactions avec les autres composants alimentaires et de la régulation de l'absorption au niveau de la muqueuse. Elle se fait au niveau du duodénum et la partie haute de l'iléon ; elle est proportionnelle aux besoins. Une augmentation de l'érythropoïèse (anémie hémolytique chronique, érythropoïèse inefficace) ou une baisse des réserves de fer favorisant l'absorption intestinale. Le fer héminique de la viande est mieux absorbé que le fer végétal ou le fer ferritique du foie et du poisson. La viande animale a un effet facilitant de l'absorption du fer par un mécanisme inconnu. Il existe une excellente biodisponibilité du fer du lait maternel (45 à 75%) comparée à celle du lait de vache (10%).

La vitamine C augmente l'absorption et d'autres facteurs la diminuent (thé, son, phytates et argile).

### 1.2.3 Besoins en fer

Les besoins en fer sont importants lors de la croissance et en particulier les deux premières années et lors de l'adolescence.

La perte de fer est faible, en moyenne 1mg/jour chez l'adulte et 20 $\mu\text{g/kg/j}$  chez l'enfant. Lors de l'installation des règles, les pertes sont nettement majorées.

Le capital martial d'un nouveau-né est voisin de 250 mg de la naissance à 4 mois et de 500 mg à l'âge d'un an soit une augmentation de 250 mg en 8 mois soit environ 1 mg/j.

Entre 6 mois et 10 ans, les besoins sont de l'ordre de 1 mg de fer absorbé par jour, ce qui suppose un apport alimentaire moyen de fer de 10 mg/jour, compte-tenu d'une absorption de 10%.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

Tableau I : **Estimated requirements of absorbed iron for boys (mg/days)**

AGE	0-6 months	6-12 months	1-2 years	2-8 years
Requirements for growth(a)	0,25	0,53	0,29	0,23
Iron Losses(b)	0,24	0,37	0,46	0,56
Total requirements	0,49	0,90	0,75	0,79

a) Calculated from data by Smith and Rios (9)

(b) Estimated at 0,04 mg/kg from 0-2 years and 0,03 mg/kg from 2-8 years;

*d'après A. STEKEL*

### 1.3 Etiologies

#### 1.3.1 Besoins physiologiques augmentés :

- la prématurité : la prévention doit être systématique
- périodes de croissance rapide : deux premières années et période pubertaire.

#### 1.3.2 Carences d'apport et diminution de l'assimilation :

- régime pauvre en fer : erreurs de régimes. La supplémentation des laits en fer est nécessaire. Toutefois, il semble y avoir un déplacement de l'anémie ferriprive de la première année vers la deuxième ou troisième année.
- malabsorption : syndrome coeliaque, chirurgie gastrique, pica, entéropathie au lait de vache.

#### 1.3.3 Les hémorragies :

Il s'agit souvent d'hémorragies chroniques, 2 ml de sang éliminent 1 mg de fer.

- hémorragies survenant chez le fœtus avant la naissance, pendant l'accouchement ou en période néonatale,
- oesophagite, maladie chronique de l'intestin, ulcère, polypes, angiomes,
- parasitoses intestinales : ankylostomes, shistosomes,
- facteurs de saignement : médicaments, troubles chroniques de l'hémostase, varices oesophagiennes, épistaxis et hématuries récidivantes, règles abondantes,

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- iatrogènes : prélèvements itératifs, en particulier chez les petits enfants.

**Au total** : lorsqu'une carence d'apport peut être éliminée, il faut absolument rechercher une hémorragie. Il faut tout d'abord rechercher un saignement digestif. La recherche de sang dans les selles n'est pas un examen très pertinent. Aussi, il ne faut pas hésiter à faire une fibroscopie digestive, une colonoscopie ou une rectoscopie.

### 1.4 Diagnostic de la forme typique des carences martiales du nourrisson

On est amené à découvrir une carence martiale soit lors d'un examen biologique systématique, soit devant des manifestations cliniques d'intensité variable.

#### 1.4.1 L'interrogatoire

Précise les antécédents concernant le déroulement de la grossesse, l'état à la naissance et les conditions de vie et d'alimentation.

#### 1.4.2 Les signes cliniques

Ces signes cliniques dépendant de l'importance et de la durée de la carence :

- la pâleur est un signe habituel, isolée dans les formes modérées ou associée à d'autres symptômes dans les formes plus graves.
- altération de l'état général : asthénie, anorexie, tristesse, apathie ou irritabilité, perte de poids,
- tachycardie, souffle systolique, lipothymies, vertiges, dyspnée d'effort en cas d'anémie sévère,
- fièvre liée à des infections traînantes et répétées, notamment pulmonaires et ORL,
- troubles gastro-intestinaux en rapport avec une entéropathie exsudative et des défauts de sécrétion des enzymes digestifs,
- hépatomégalie et splénomégalie : modérées et inconstantes,
- ongles fins et cassants : atrophie des papilles de la langue ; inflammations des gencives, de l'anus et du vagin. Ceci est exceptionnel chez l'enfant et souvent le fait de polycarences en vitamines ou oligoéléments, d'apport ou d'absorption.

#### 1.4.3 Les signes biologiques

Pour affirmer le diagnostic, il faut tenir compte des variations des paramètres érythrocytaires en fonction de l'âge (tableaux II et III)

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

**Tableau II : Valeurs normales de la numération des globules rouges en fonction de l'âge.**  
(d'après référence 3)

	Nouveau-né	3 mois	1 an	3-6 ans	10-12 ans
<b>Globule rouges</b> (millions/mm <sup>3</sup> )	5,2 ± 1	4 ± 0,8	4,4 ± 0,8	4,8 ± 0,7	4,7 ± 0,7
<b>Hémoglobine</b> (g/100 ml)	17,2 ± 2,5	11,5 ± 1,5	12 ± 1	13 ± 1	13 ± 1,5
<b>Hématocrite</b> (%)	54 ± 8	38 ± 6	39 ± 6	40 ± 4	41 ± 4
<b>VGM</b> (m <sup>3</sup> )	102 ± 10	96 ± 5	78 ± 8	81 ± 8	84 ± 7
<b>TCMH</b> (Picogrammes)	33 ± 4	29 ± 5	27 ± 4	27 ± 3	27 ± 3
<b>CCMH</b> (%)	33 ± 2	33 ± 2	33 ± 2	33 ± 2	33 ± 2

**Tableau III : Valeurs normales et pathologiques de la ferritine et du fer sérique**  
(d'après référence 3)

	Normale 6 mois - 2 ans	Carence prélatente	Carence latente	Carence manifeste
<b>Ferritine</b> (ng/ml)	30	20	10	< 10
<b>Capacité totale de la fixation de la sidérophiline</b> (g/100 ml)	330 ± 70	360	390	410
<b>Saturation de la sidérophiline</b> (%)	35 ± 15	30	< 15	< 10
<b>Fer sérique</b> (g/100 ml)	95 ± 30	95	< 60	< 40
<b>Globules rouges</b>	normaux	normaux	normaux	microcytose puis anémie

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

· **Hémogramme** : il s'agit d'une anémie microcytaire et hypochrome. Le taux des érythrocytes est normal ou diminué. Les éléments caractéristiques sont : une diminution de l'hémoglobine inférieure à 11 g/dl, une diminution de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine inférieure à 24 pg avant 2 ans et à 25 ensuite, un volume globulaire inférieur à 70 fl avant 1 an et inférieur à 74 fl ensuite. La concentration en hémoglobine a peu d'intérêt. Sur lames, les érythrocytes ont une taille réduite à centre pâle avec un mince anneau d'hémoglobine (annulocyte). Par ailleurs, les leucocytes sont normaux, les plaquettes un peu augmentées. Les réticulocytes sont normaux ou légèrement élevés.

· **Diminution du fer sérique** : la sidéremie est basse, inférieure à 10  $\mu\text{mol/l}$ . La capacité totale de fixation de la transferrine est augmentée et le coefficient de saturation est diminué parallèlement au fer sérique.

· **Ferritine sérique** : la ferritine est une protéine qui reflète l'état des stocks tissulaires en fer. Sa diminution est le témoin le plus précoce d'une carence martiale et son taux normal entre 6 mois et 2 ans, est de l'ordre de 30 ng/ml. Une ferritine inférieure à 12  $\mu\text{grammes/l}$  (ou ng/ml) indique une déplétion du stock de fer. Ceci étant, lors des syndromes inflammatoires, il peut y avoir une élévation de la ferritine pouvant persister plusieurs semaines après la période symptomatique et il en est de même avec les atteintes hépatiques.

Aussi, lors des syndromes des maladies inflammatoires, lorsque la ferritine est inférieure à 50  $\mu\text{grammes/l}$ , on peut craindre un déficit en fer.

· **Dosages de la protoporphyrine érythrocytaire**. Il y a une accumulation de la protoporphyrine dans les globules rouges lorsqu'il y a insuffisamment de fer pour former l'hème. Il existe des accumulations de protoporphyrine lors des intoxications par le plomb et lors des déficits en fer. La limite supérieure de la protoporphyrine érythrocytaire est d'environ 3  $\mu\text{grammes/g}$  d'hémoglobine.

Aussi, ces examens biologiques permettront de classer les étapes d'un déficit en fer :

- **Première étape** : diminution de la ferritine seule qui correspond à une diminution des réserves. Une coloration d'un étalement médullaire pourrait montrer une telle déplétion. Les sidéroblastes sont diminués.

- **Seconde étape** : diminution du transport du fer. Cette étape est transitoire, caractérisées par une diminution du fer sérique et une augmentation de la capacité de fixation du fer.

- **Troisième étape** : diminution de la production d'hémoglobine avec élévation de la protoporphyrine érythrocytaire et apparition d'une anémie et d'une microcytose.

### 1.5 Formes cliniques

#### 1.5.1 Carences martiales du nourrisson.

##### 1.5.1.1 Formes frustes

Très fréquentes. L'anémie est modérée et parfois seule l'hyposidéremie est notée.

### 1.5.1.2 Cardiopathies congénitales cyanogènes

En raison d'une augmentation de l'hémoglobinosynthèse, une supplémentation martiale est justifiée.

### 1.5.1.3 Syndrome de Von Jaksch Luzet

Ce syndrome correspond non seulement à une carence martiale sévère mais à une polycarence en vitamines et en oligoéléments. Le tableau associe tous les signes de carence martiale et de rachitisme. Le bilan biologique montre un effondrement du fer sérique, une myélémie et une moëlle pauvre. Ce syndrome est le résultat de trois phénomènes : hyperhémolyse corpusculaire, une insuffisance médullaire, une érythropoïèse hépatosplénique de compensation.

### 1.5.1.4 Anémie hypochrome associée à une hypocupréinie.

### 1.5.2 Carences martiales de la deuxième enfance

- Après l'âge de 3 ans : la carence martiale est exceptionnelle. Cela survient dans les cas de carence martiale du 1er âge non traités ou d'une anorexie. Dans les autres cas, il faut toujours rechercher une hémorragie.
- Période pré et pubertaire : outre les causes précédentes, il faut penser à l'augmentation des besoins chez les filles.

## 1.6 Diagnostic différentiel

Le diagnostic se pose essentiellement avec des anémies microcytaires et hypochromes. Le diagnostic positif d'une carence martiale est en règle, facile, en tenant compte de l'interrogatoire avec en particulier les antécédents obstétricaux, les conditions d'alimentation, l'examen clinique et le tableau biologique.

### 1.6.1 Les anémies inflammatoires

Il existe une mauvaise réutilisation du fer à partir des globules rouges sénescents et une baisse de l'absorption du fer. De plus, l'utilisation d'anti-inflammatoires peut favoriser les saignements occultes. Il s'agit le plus souvent d'une infection chronique avec syndrome inflammatoires (augmentation de la vitesse de sédimentation, du fibrinogène et des a 2 globulines et de la CRP), et plus rarement, d'une inflammation aiguë

Le déficit en fer et l'inflammation se caractérisent en commun par une anémie moyenne, un fer sérique bas, une élévation de la protoporphyrine érythrocytaire et un volume globulaire modérément abaissé. Deux tests de laboratoire peuvent donner des résultats divergents. Dans l'inflammation chronique, la sidérophiline est souvent diminuée et la ferritine normale ou élevée; dans les carences en fer, la sidérophiline est augmentée et la ferritine est diminuée. Nous rappelons qu'une ferritine sérique inférieure à 25-30µgrammes/l, chez les patients anémiques

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

avec une arthrite rhumatoïde, une maladie rénale ou des maladies hépatiques, suggère une carence en fer.

### 1.6.2 Thalassémie mineure

A côté du déficit en fer, la thalassémie mineure est la cause la plus fréquente des anémies modérées avec microcytose. Dans ce cas, le volume globulaire est généralement très abaissé. Le diagnostic est fait par l'électrophorèse de l'hémoglobine qui révèle une élévation de l'hémoglobine A2. L'électrophorèse ne doit être faite que lorsque le taux de fer sérique est normal. La thalassémie peut être suspectée et le diagnostic sera fait par une étude de la synthèse des chaînes.

### 1.6.3 Intoxications au plomb

### 1.6.4 Déficit nutritionnel combiné

Les combinaisons bien documentées comprennent soit un déficit protéino-calorique, soit un déficit en folates. Chacun de ces déficits peut être responsable d'anémie et compliquer le diagnostic de carence martiale.

## 1.7 Traitement des carences martiales

### 1.7.1 Traitement préventif

- durant la grossesse, la mère doit avoir un apport de fer suffisant,
- ne pas ligaturer trop tôt le cordon,
- recommander l'allaitement maternel,
- supplémenter les nouveau-nés à risque à partir du 2<sup>ème</sup> mois et pendant 3 mois, 2mg/kg/jour, de fer élément. Ceci étant, le Comité de Nutrition de l'Académie Américaine de Pédiatrie recommande des doses complémentaires de fer en cours de la première année de vie (commencer à 4 mois pour les enfants à terme et à 2 mois pour les prématurés et enfants à risque) avec une posologie qui ne devrait pas dépasser 1 mg/kg/j. pour les enfants à terme et 2mg/kg/j. pour les pré-termes, sans dépasser 15 mg/j.
- diversifier précocement l'alimentation avec des légumes variés et de la viande. Nous rappelons que la biodisponibilité du fer varie considérablement selon les aliments et leur préparation, et selon l'importance chimique au niveau de l'intestin. Il existe deux compartiments en terme d'absorption ; les pools ferriques héminique et non héminique. Le fer héminique présent dans l'hémoglobine et la myoglobine est bien absorbé et relativement peu touché par la composition des aliments. Par contre, le fer non héminique présent dans les légumes, les céréales et quelques aliments d'origine animale est mal absorbé et nettement influencé par des substances facilitatrices ou inhibitrices,
- utiliser des laits, des farines et des céréales enrichies en fer,
- éviter les pertes excessives de fer : traiter les maladies parasitaires, hémorragies lors d'une gastro-entérite.

### 1.7.2 Traitement curatif

#### 1.7.2.1 Les produits utilisés :

La voie parentérale (I.M ou I.V) est à proscrire en raison du risque de choc pouvant être mortel. La voie orale est la voie habituelle et on peut utiliser différents sels de fer (Gluconate, Fumarate, Ascorbate, sulfate,...).

#### 1.7.2.2 La conduite du traitement :

- Prescription de fer per os
- Traitement d'attaque : 5 à 10 mg/kg/j. de fer élément en 2 à 3 prises à distance des repas (vérifier la proportion de fer métal contenue dans la spécialité prescrite). Les selles sont colorées en noir. En cas de posologie élevée, des signes d'intolérance peuvent apparaître (vomissements, diarrhée, constipation). Ce traitement est en règle poursuivi pendant 2 mois.
- Traitement de consolidation : il est recommandé de faire un relais (3 à 5 mg/kg/j. de fer élément) pendant 2 à 3 mois pour reconstituer le stock de fer.
- Transfusion sanguine réservée aux anémies sévères (hémoglobine < à 5g/dl).

#### 1.7.2.3 Evolution ou traitement

- amélioration clinique avec reprise de l'appétit, recoloration cutanée et meilleur caractère,
- crise réticulocytaire entre 5<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> jour puis remontée de l'hémoglobine.
- la ferritine permet d'évaluer la reconstitution du stock martial.

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

### 1.7.3 Traitement d'une étiologie

## 2 Anémies hémolytiques

### 2.1 Anémies hémolytiques constitutionnelles

Les anémies hémolytiques constitutionnelles :

- sont des maladies héréditaires qui se manifestent plus ou moins tôt chez l'enfant,
- sont dues à une obstruction des globules rouges par un mécanisme corpusculaire génétiquement déterminé,
- ont des manifestations communes à côté de leur spécificité : une anémie, un ictère et souvent une splénomégalie,

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- se subdivisent en trois groupes selon l'anomalie responsable : la membrane, l'hémoglobine et les enzymes érythrocytaires.

### 2.1.1 Anomalie de la membrane (maladie de Minkowski-Chauffard)

La **maladie de Minkowski-Chauffard** ou **sphérocytose héréditaire** est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de la membrane du globule rouge dans les pays d'Europe du Nord. C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante dans au moins 75 % des cas (déficit en spectrine b ou en protéine 3), à transmission autosomique récessive (déficit en spectrine a ou en protéine 4.2) ou liée à une mutation dans quelques cas.

#### 2.1.1.1 Diagnostic positif de la forme typique

##### 2.1.1.1.1 Clinique

Les manifestations initiales peuvent apparaître de la naissance à l'âge adulte mais elles surviennent préférentiellement durant l'enfance. Elles sont dominées par l'anémie, l'ictère, et la splénomégalie. Le tableau est cependant variable :

- les enfants sont parfois asymptomatiques
- troubles de l'état général : épisodes de fatigue, irritabilité, pâleur au moment des crises de déglobulisation. Celles-ci sont souvent favorisées par une surinfection virale.
- l'ictère : en règle peu intense, il s'accroît lors des épisodes de déglobulisation.
- la splénomégalie : modérée, sans corrélation entre sa taille et la sévérité de l'hémolyse.

##### 2.1.1.1.2 Examens biologiques

- anémie normocytaire modérée ou sévère à l'occasion des épisodes de déglobulisation. Le taux d'hémoglobine est parfois normal (anémie compensée).
- sphérocytose
- les réticulocytes sont toujours augmentés, quel que soit le taux d'hémoglobine
- la résistance osmotique aux solutions hypotoniques est diminuée mais ce test n'est pas pathognomonique de la maladie.
- l'étude de l'autohémolyse spontanée in vitro à 37° (test de Dacie) montre une augmentation de la destruction spontanée des hématies ; l'autohémolyse est prévenue par l'addition de glucose,
- le myélogramme montrerait une hyperplasie érythroblastique
- la bilirubine indirecte est augmentée de façon variable, l'haptoglobine est diminuée. Le fer sérique est normal ;
- l'étude isotopique des hématies montre une diminution de la 1/2 vie (10 à 15 jours) avec une sequestration splénique. Cet examen est rarement fait pour le diagnostic mais parfois avant la splénectomie.

##### 2.1.1.1.3 Le diagnostic repose sur :

- la notion d'une anémie hémolytique avec sphérocytose,
- les antécédents familiaux,

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- la diminution de la résistante osmotique aux solutions hypotoniques
- absence d'anomalies des autres examens : électrophorèse de l'hémoglobine, enzymes érythrocytaires, coombs négatif.

### **2.1.1.2 Formes cliniques**

#### **2.1.1.2.1 A révélation néonatale**

Un ictère hémolytique néonatal avec un test de Coombs négatif est évocateur. Il peut nécessiter une photothérapie ou une transfusion d'échange. Le diagnostic, souvent difficile en période néonatale, est réalisé à partir de 6 mois. Le diagnostic différentiel se pose avec l'incompatibilité ABO. foetomaternelle dans les groupes sanguins. Ces formes à révélation précoce ne sont pas plus sévères après la période néonatale.

#### **2.1.1.2.2 Formes graves**

Une faible proportion des enfants (< 5 %) ont une forme grave. Les épisodes de déglobulisation fréquents et importants nécessitent des transfusions. La répétition des transfusions peut être une indication à faire une splénectomie.

#### **2.1.1.2.3 Formes modérées**

Ces formes sont souvent asymptomatiques et découvertes devant une splénomégalie modérée ou une lithiase biliaire durant l'enfance ou à l'âge adulte.

#### **2.1.1.2.4 Formes selon l'évolution**

- crises de déglobulisation : accès d'hémolyse avec ictère et douleur abdominale à l'occasion d'un épisode infectieux. Ces accidents sont habituels, de fréquence variable et souvent modérés. Toutefois, une déglobulisation importante peut nécessiter une transfusion.
- crises aplasiques : moins fréquentes mais plus graves. Ce sont des crises d'érythroblastopénie transitoires souvent dûes au parvovirus B19. Le tableau est celui d'une anémie non régénérative pendant quelques jours.
- lithiase vésiculaire : se rencontre surtout chez l'adolescent et l'adulte mais est possible chez l'enfant. Elle est la conséquence de l'hémolyse chronique.

### **2.1.1.3 Diagnostic différentiel**

- Le diagnostic positif est en règle facile : notion familiale, fragilité osmotique des érythrocytes. Il peut être plus difficile dans certaines situations : période prénatale, crises aplasiques, et formes modérées.
- Le diagnostic différentiel se pose avec les autres anomalies membranaires dont l'elliptocytose héréditaire.

### 2.1.1.4 Conduite à tenir

- transfusion en cas de déglobulisation sévère ou de crises aplasiques
- splénectomie : elle est indiquée chez la plupart des enfants âgés de plus de 6 ans, après avoir effectué une vaccination contre le pneumocoque. L'indication est exceptionnelle avant l'âge de 6 ans et discutée dans les formes bien tolérées découvertes tardivement. Après splénectomie, l'enfant va très bien. Il reçoit une antibioprophylaxie par la pénicilline jusqu'à l'âge de 10 ans mais il reste prédisposé aux septicémies.

### 2.1.2 Anomalies de l'hémoglobine

#### 2.1.2.1 Les thalassémies

Les thalassémies sont des anémies héréditaires. Elles se caractérisent par une diminution ou une absence de synthèse des chaînes a (a thalassémies) ou des chaînes b (b thalassémies) de l'hémoglobine. Les autres chaînes sont normales. Elles se transmettent selon un mode autosomique récessif. Le diagnostic anténatal est possible.

##### 2.1.2.1.1 Les thalassémies b

Elle est particulièrement fréquente dans le bassin méditerranéen.

##### 2.1.2.1.1.1 Forme homozygote (maladie de Cooley)

La maladie est habituellement diagnostiquée entre 6 mois et 2 ans quand l'anémie physiologique du nouveau-né ne se répare pas.

#### Signes cliniques :

- Pâleur : constante souvent associée à un ictère conjonctival
- Hépatosplénomégalie : modérée chez les sujets jeunes, elle peut devenir volumineuse et gênante chez les enfants mal transfusés.
- le faciès est particulier en raison de l'hyperplasie érythropoïétique : élargissement des os malaires, hypertélorisme, aplatissement de la base du nez, protrusion du rebord du maxillaire supérieur et de la lèvre supérieure. Ces anomalies sont réduites voire absentes chez les enfants bien transfusés.
- retard staturo-pondéral : parfois dès les premiers mois de vie.

#### Signes radiologiques :

Ils peuvent être présents dès les 6 premiers mois de vie mais surtout à partir d'un an. Comme les anomalies morphologiques, ils sont réduits ou absents si le taux d'hémoglobine est maintenu près de la normale.

- élargissement de la voûte du crâne avec des striations (aspect en poil de brosse)
- ostéoporose et aspect aréolaire de l'os

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- amincissement des corticales
- le scanner a été utilisé pour évaluer la surcharge en fer de divers organes.

### Les signes biologiques :

- anémie hypochrome et microcytaire, constante et importante. Le taux d'hémoglobine varie entre 50 et 90 g/l et le volume globulaire moyen est inférieur à 60 fl.
- les réticulocytes sont modérément augmentés, 2 à 6 %, ce qui témoigne d'une érythropoïèse inefficace en raison de la précipitation de chaînes  $\alpha$  dans les érythroblastes.
- le myélogramme : la moelle est très riche avec hyperplasie érythroïde.
- la bilirubine est augmentée
- le fer sérique et la ferritine sont élevés
- l'électrophorèse de l'hémoglobine permet le diagnostic avec la présence constante d'un pourcentage élevé d'HbF : HbF = 20 à 100 %, HbA2 = 2 à 7 %, HbA1 = parfois présent.

### Evolution :

Les complications sont liées à l'hypoxie chronique et à la surcharge en fer. Avec un support transfusionnel bien conduit, les décès de la première décennie sont rares. La surcharge en fer est responsable de complications : retard pubertaire, retard de croissance, insuffisance thyroïdienne et surrénalienne, atteinte hépatique et insuffisance cardiaque.

### Traitement :

- Transfusions régulières pour maintenir un taux d'Hb  $\geq 10$  g/dl avec une chélation du fer par Déferoxamine.
- splénectomie en cas de splénomégalie massive avec hypersplénisme.
- transplantation médullaire allogénique est le seul traitement efficace.

#### 2.1.2.1.1.2 Thalassémie intermédiaire

Les manifestations cliniques se situent entre la thalassémie majeure et le trait thalassémique.

### Données génétiques :

Il s'agit d'un groupe hétérogène avec divers déterminismes génétiques :

- b thalassémie homozygote : expression résiduelle du gène b
- d b thalassémie
- b thalassémie hétérozygote.

### Diagnostic et évolution :

Ce sont les signes d'une maladie de Cooley atténuée. L'asthénie, la splénomégalie et les anomalies morphologiques sont moins importantes.

Le taux d'hémoglobine se maintient entre 70 et 90 g/l et souvent au dessus de 10 g/l.

Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine : HbF = 20 à 100 %, HbA2 = 1 à 7 %, HbA1 = 0 à 80 % selon le génotype.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

Le pronostic est bien meilleur que dans la forme majeure. Cette forme est compatible avec une croissance et un développement normaux. Une surcharge en fer est possible.

### **Traitement :**

- si le patient maintient son taux d'hémoglobine à au moins 70 g/l, il n'est pas transfusé.
- un support transfusionnel est parfois nécessaire à l'âge adulte.
- la splénectomie est indiquée si la splénomégalie est volumineuse avec un hypersplénisme.

### **2.1.2.1.1.3 Thalassémie mineure (trait thalassémique)**

Cette forme est présente chez les hétérozygotes.

### **Diagnostic positif :**

- Elles sont généralement asymptomatiques. Parfois ces enfants sont pâles, se plaignent de fatigabilité avec une rate légèrement palpable.
- Il existe une pseudo-polyglobulie associée à une discrète anémie hypochrome et microcytaire. On peut noter sur le frottis une anisocytose et des cellules cibles. Le fer sérique est normal. L'électrophorèse montre une augmentation de l'hémoglobine A2, 4 à 8 % ( $N \leq 3,5$  %).

### **Evolution :**

Cette forme est bien tolérée et souvent découverte fortuitement lors d'une numération faite lors d'un bilan systématique.

### **Diagnostic différentiel :**

Il faut d'abord éliminer la carence en fer par un dosage du fer sérique et de la sidérophiline. La microcytose est souvent plus importante dans la thalassémie.

Une fois éliminée une carence en fer, on effectue une électrophorèse de l'hémoglobine. Il faut se rappeler qu'une carence en fer sous-estime le taux d'HbA2.

### **2.1.2.1.2 Les thalassémies a**



## La thalassémie et le trait thalassémique

---

- **Atteinte génétique** dans la synthèse de la chaîne  $\beta$  ou  $\alpha$  concernant surtout le pourtour de la méditerranée et le Moyen-Orient
- Forme homozygote ( forme majeure) ou hétérozygote ( forme mineure )
  - + HbF et A2
- **Symptômes:** surtout dans les formes homozygotes
  - beta-thalassémie: hémolyse, ictère, anémie, hématopoïèse « hypertrophique » (  $\rightarrow$  signes cliniques ), hémosidérose.
  - alpha-thalassémie: surtout dans les formes étendues : 4 gènes = hydrops fœtal avec Hb Barts; 3 gènes= HbH: hémolyse chronique
  - DD avec anémie microcytaire
- **Traitement:**
  - Transfusion
  - Greffe médullaire
  - Élimination de l'excès en fer
  - Des atteintes hémosidériques ( cœur, foie, pancréas, glandes endocrines )
  - Des atteintes infectieuses

Prof O Battisti, hématologie non oncologique

10

Elles se rencontrent surtout en Extrême-Orient. Les  $\alpha$  thalassémies s'expriment selon 4 formes cliniques, selon le nombre de gènes défectueux ou absents. Ces gènes sont portés par le chromosome 16.

### - Porteurs silencieux

### - Trait $\alpha$ thalassémique

### - Anasarque foetoplacentaire de Bart

Il s'agit d'un anasarque foetoplacentaire identique à celui de la maladie rhésus. L'enfant est prématuré et souvent mort-né. La mort est constante. Il existe une anémie sévère. N'ayant pas de chaîne  $\alpha$ , le sang contient Hb Bart (g 4), HbH (b4) et un peu d'Hb Portland (Z2g2).

### - Hémoglobine H

Le tableau clinique évoque une maladie de Cooley atténuée. A la naissance, c'est une anémie très hypochrome.

L'hémoglobine varie de 70 à 100 g/l avec des épisodes de déglobulisation possibles. Le taux d'HbH varie de 3 à 30 % selon les cas. Cette hémoglobine a une forte affinité pour l'oxygène et n'a pas d'effet Bohr, donc peu fonctionnelle.

Ces patients ont une vie normale avec quelques précautions.

### 2.1.2.2 La Drépanocytose

La drépanocytose est une hémoglobinopathie très fréquente dans certains pays, en particulier l'Afrique sub-saharienne et ses migrants. C'est une anomalie de structure de l'hémoglobine, lié à

---

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

un changement du 6ème acide aminé de la chaîne  $\beta$  : acide glutamique par de la valine. Cette hémoglobine se polymérise lors de l'hypoxie, ce qui entraîne des microthromboses.

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive.

### 2.1.2.2.1 Forme homozygote

#### 2.1.2.2.1.1 Signes cliniques

Les nouveau-nés ne sont pas anémiques à cause de l'effet protecteur de l'HbF. Les premiers signes apparaissent vers le deuxième ou troisième trimestre. Les manifestations sont variables. Certains sont asymptomatiques tandis que d'autres sont accablés d'épisodes douloureux.

#### Signes d'anémie hémolytique :

- pâleur avec subictère.
- splénomégalie : constante et modérée jusque l'âge de 5 ans. Elle involue par la suite.
- hépatomégalie, souvent importante.

#### Crises drépanocytaires :

- crises douloureuses vaso-occlusives : Elles sont aiguës, douloureuses, dues à une falciformation intravasculaire responsable d'un infarctus tissulaire. Les douleurs osseuses sont fréquentes, en particulier les mains et les pieds avant l'âge de 5 ans. Les crises douloureuses ostéo-articulaires peuvent s'accompagner de fièvre et simuler une ostéomyélite ou un rhumatisme articulaire aigu. Les douleurs thoraciques et abdominales, des accidents vasculaires, neurologiques sont classiques.
- crises de séquestration splénique : séquestration massive d'hématies dans la rate responsable d'une anémie sévère avant l'autosplénectomie, parfois responsable de mort.
- crises d'érythroblastopénie, souvent favorisées par des infections bactériennes ou virales.

#### Lésions viscérales et osseuses :

Lors de l'évolution, tous les viscères peuvent être touchés par des microthromboses.

#### L'infection :

C'est une cause habituelle de mort. Les germes le plus souvent en cause sont : pneumocoque, l'hémophilus influenzae, les salmonelles et le mycoplasme. Les ostéomyélites, les septicémies, les méningites sont habituelles.

#### 2.1.2.2.1.2 Signes biologiques

##### Biologie standard :

- anémie constante avec une hémoglobine entre 60 et 80 g/l, généralement bien tolérée,
- bilirubinémie élevée,
- réticulocytes élevés : 20 à 30 %,
- présence d'hématies falciformes sur lame. Cette déformation peut être majorée en privant les hématies d'oxygène (test de Emmel).

### **Electrophorèse de l'hémoglobine :**

- HbS > 50 % avec présence d'un taux variable d'HbA2 et d'HbF.

#### **2.1.2.2.1.3 Traitement**

Il existe un pic de mortalité entre 1 et 3 ans causé par l'infection. Avec une prise en charge précoce, la probabilité de survie à l'âge de 20 ans est de 85 %.

- surveillance régulière : fréquence des complications, prise en charge familiale et scolaire.
- vaccination contre le pneumocoque, l'hémophilus et l'hépatite B
- prophylaxie par la pénicilline
- traiter les crises douloureuses : hydratation et analgésiques
- transfusion : crise de déglobulisation ou de séquestration, préparation à une chirurgie.
- L'hydréa est utilisé dans les formes particulièrement sévères.

#### **2.1.2.2.1.4 Diagnostic anténatal**

Il est possible sur sang foetal en mesurant la synthèse de globine ou mieux par amniocentèse et biopsie de trophoblastes pour obtenir l'ADN.

#### **2.1.2.2.2 Forme hétérozygote**

L'enfant atteint d'une forme hétérozygote présente rarement des signes cliniques. Des accidents paroxystiques modérés peuvent toutefois survenir tels que des douleurs abdominales lors des hypoxies : avion mal pressurisé, anesthésie générale, plongée sous-marine.

L'anémie est inconstante. Le diagnostic repose sur le test de falciformation et surtout sur l'électrophorèse de l'Hb avec un taux HbS < 50 %.

La drépanocytose hétérozygote ne nécessite aucun traitement.

### **2.1.3 Déficiences enzymatiques**

#### **2.1.3.1 Déficit en G 6 PD**

Le G 6 PD intervient dans la voie des pentoses. La majorité des enfants porteurs de ce déficit n'ont pas d'anémie. Elle est déclenchée par un agent extérieur. Le gène codant par la G6PD (Gd) est étroitement lié à ceux qui codent pour le facteur VIII et les pigments de la rétine. Le déficit en G6PD est dû à des anomalies de structure plutôt qu'à une diminution du nombre des molécules normales. C'est une maladie héréditaire à transmission récessive liée au sexe.

##### **2.1.3.1.1 Facteurs déclenchant l'hémolyse**

La sensibilité des sujets est variable vis à vis des agents hémolysants.

- médicaments,

---

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- aliments : fèves,
- infections virales, acidose diabétique.

### 2.1.3.1.2 Signes cliniques

En période néonatale, le déficit peut se révéler par une jaunisse qui débute vers les 2ème ou 3ème jours de vie ; la jaunisse est plus importante que ne le laisserait supposer l'anémie. Les formes modérées ne nécessitent pas de traitement ; une photothérapie est indiquée dans les formes intermédiaires et une transfusion d'échange dans les formes graves car l'hyperbilirubinémie néonatale peut entraîner des séquelles neurologiques.

Un enfant avec un déficit en G6PD est cliniquement et hématologiquement normal la plupart du temps. Quelques heures après la prise d'un agent déclenchant (médicaments, fèves), survient une crise brutale d'hémolyse avec fièvre, céphalées, douleurs abdominales et lombaires, hémoglobinurie (urines de couleur rouge sombre, coca cola ou porto). Puis l'ictère devient évident avec une splénomégalie modérée.

La variante B(-) de type méditerranéen est plus bruyante que le type A(-) du sujet noir.

### 2.1.3.1.3 Le diagnostic

- au moment des crises, la déglobulisation est souvent sévère et les réticulocytes sont augmentés. Entre les crises, le taux des érythrocytes est normal,
- génétique : transmission récessive liée au sexe,
- le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit en G6PD. La réticulocytose augmente l'activité enzymatique de sorte qu'il faut en tenir compte dans l'interprétation des résultats. Chez les hétérozygotes, le taux de G6PD est intermédiaire entre un taux normal et un déficit complet.

### 2.1.3.1.4 Le traitement

- transfusion lors de la déglobulisation sévère et parfois transfusion d'échange en période néonatale.
- En dehors des crises, l'enfant va bien.
- Le traitement est surtout préventif : exclusion des fèves, ne pas prendre certains médicaments dont la liste est remise au porteur du déficit.

### 2.1.3.2 Déficiences en pyruvate kinase et autres désordres de la glycolyse

Ces déficiences sont rares, de transmission autosomique récessive ou dominante.

Dans la forme homozygote, ils se manifestent par une anémie hémolytique chronique. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'anémie hémolytique et l'absence ou une diminution importante de l'activité enzymatique.

Des transfusions sont souvent nécessaires en raison de l'hémolyse. La splénectomie est indiquée en cas de splénomégalie avec hypersplénisme.

**En conclusion**, l'orientation vers une anémie hémolytique constitutionnelle est souvent facile en raison du caractère ethnique, familial, l'absence de maladie associée et la négativité du test de Coombs. Trois examens permettent le diagnostic : étude de la résistance osmotique des

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

érythrocytes aux solutions hypotoniques, électrophorèse de l'hémoglobine, mesure des activités enzymatiques et en particulier la G6PD chez les garçons.

### **2.2 Anémies hémolytiques acquises**

L'hémolyse est de type extracorporelle. Deux types d'hémolyse peuvent survenir :

- hémolyse intravasculaire : pâleur intense, polypnée, tachycardie, fièvre, douleurs diffuses, urines rouges ou noires. L'anémie est sévère.
- hémolyse extravasculaire : pâleur, subictère, splénomégalie, bilirubine élevée.

#### **2.2.1 Anémies hémolytiques immunologiques**

##### **2.2.1.1 Accidents transfusionnels**

Ces accidents rares peuvent survenir en cas d'erreurs transfusionnelles ou chez les polytransfusés. Les transfusions de sang total avec un anticorps immuns (donneurs dangereux) pourraient être dangereuses.

##### **2.2.1.2 Anémie par incompatibilité foetomaternelle**

Il s'agit d'alloanticorps.

##### **2.2.1.3 Anticorps immunoallergiques**

Le médicament joue le rôle d'antigène. Ces étiologies sont exceptionnelles chez l'enfant. Le test de Coombs peut être transitoirement positif. Les médicaments incriminés : antibiotiques de type pénicilline, PAS, sulfamides, antihistaminiques, chlorpromazine, quinine.

##### **2.2.1.4 Anémies hémolytiques auto-immunes**

###### **2.2.1.4.1 Clinique**

C'est la survenue d'un tableau d'anémie aiguë brutale : pâleur, asthénie, fièvre, ictère, parfois splénomégalie et hémoglobinurie. Ce tableau peut être isolé ou associé à des signes infectieux.

###### **2.2.1.4.2 Biologie**

- anémie hémolytique.
- test de Coombs direct : positif (C, IgG ou IgM).

###### **2.2.1.4.3 Recherche d'une étiologie**

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- infection O.R.L. : la recherche virale est souvent négative.
- mycoplasme pneumo : pneumopathie (agglutines froides).
- divers agents viraux.
- idiopathique.

### **2.2.1.4.4 Traitement**

- transfusions souvent répétées.
- exsanguino-transfusion, plasmaphérèse, immunoglobines intra-veineuses en cas d'anémie grave.
- corticoïdes : 2 mg/kg/j.

### **2.2.1.4.5 Evolution**

- aiguës transitoires guérissant en 2 à 3 mois.
- chroniques : le test de Coombs reste positif et l'hémolyse persiste. La splénectomie peut être induée.

## **2.2.2 Anémies hémolytiques non immunologiques**

### **2.2.2.1 Anémies hémolytiques et parasitaires**

Les septicémies, bactériennes ou parasitaires peuvent être en cause. La recherche de parasites intraérythrocytaire (goutte épaisse) permet facilement le diagnostic d'accès palustre.

### **2.2.2.2 Anémies hémolytiques toxiques**

En dehors des substances nocives rapportées dans les déficits en G 6 PD ou lors d'hémolyses par anticorps immunoallergiques, il faut citer : tétrachlorure de carbone, venins de serpent et champignons, eau distillée en I.V.

### **2.2.2.3 Syndrome hémolytique et urémique**

Ce syndrome survient quelques jours après une gastroentérite fébrile associant une anémie hémolytique et une insuffisance rénale. Le traitement est uniquement symptomatique : transfusion, diurétiques ou dialyse. L'évolution dépend de la récupération de la fonction rénale, le risque étant l'insuffisance rénale chronique.

### **2.2.2.4 Anémies hémolytiques des prothèses cardiaques**

### **2.2.2.5 Maladie de Marchiafava - Micheli**

C'est l'hémoglobinurie nocturne paroxystique. Le diagnostic repose sur le test de Ham et Dacie mettant en évidence l'augmentation de l'hémolyse en milieu acide.

### Les anémies microcytaires:

Après être normocytaires, lorsque les réserves sont déficientes

---

- **Apport insuffisant en fer:**
  - Analyser le régime
- **Fer mal absorbé**
  - Malabsorption digestive
- **Fer mal utilisé**
  - <Inflammation chronique
  - > Synthèse GR: insuffisance rénale
- **Fer perdu**
  - Pertes occultes digestives
  - Pertes cutanées

Prof O Battisti, hématologie non  
oncologique

6

### Les anémies macrocytaires

---

- **Vitamine B12:**
  - Apport insuffisant
  - Absorption insuffisante
- **Acid folique:**
  - Apport insuffisant
  - Utilisation détournée
- Atteinte hépatique
- Atteinte thyroïdienne
- Atteinte médullaire
- En phase régénérative

Prof O Battisti, hématologie non  
oncologique

7

**ANEMIE HEMOLYTIQUE : Exemple type de Bilan de départ et prise en charge:**

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- Sang complet - Réticulo. - Haptoglobine - Bili. - LDH - Ac. folique - Vit.B12
- Coombs direct - Anticorps anti-G.R. irréguliers - Agglutinines froides
- Frotti sanguin : morphologie des G.R. - Résistance globulaire - Electrophorèse de l'Hb
- Ig A-G-M - Anticorps anti-nucléaires - Anticorps anti-DNA
- Sérologies rougeole, varicelle, oreillons, hépatite A, hépatite B, EBV, CMV, mycoplasme
- Sérothèque ( 10ml sur tube sec, à conserver dans le frigo des S.I.E, avec date et nom )
- RU SU

**! Myélogramme avant toute corticothérapie**

**Attitude si anémie hémolytique auto-immune :**

→ Ig 1g/kg/j IV lente (min. 5h) 2 jours de suite.

→ Corticoïdes : Solu-Médrol 2mg/kg/j IV.

Si Hb < 7gr/l et mauvaise tolérance clinique ® Transfusion de culot globulaire.irradié déleucocyté

Prévenir la tranfusion qu'il s'agit d'une A.H.A.I.

**Attention aux réactions transfusionnelles !**

Suivre : Sang complet - Réticulo.

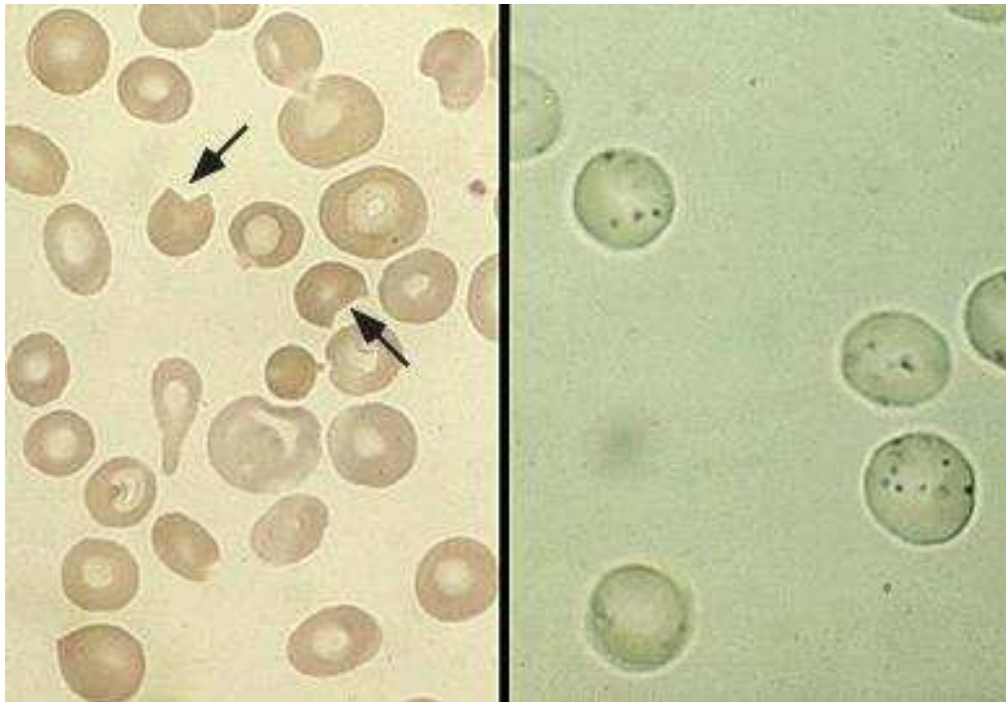
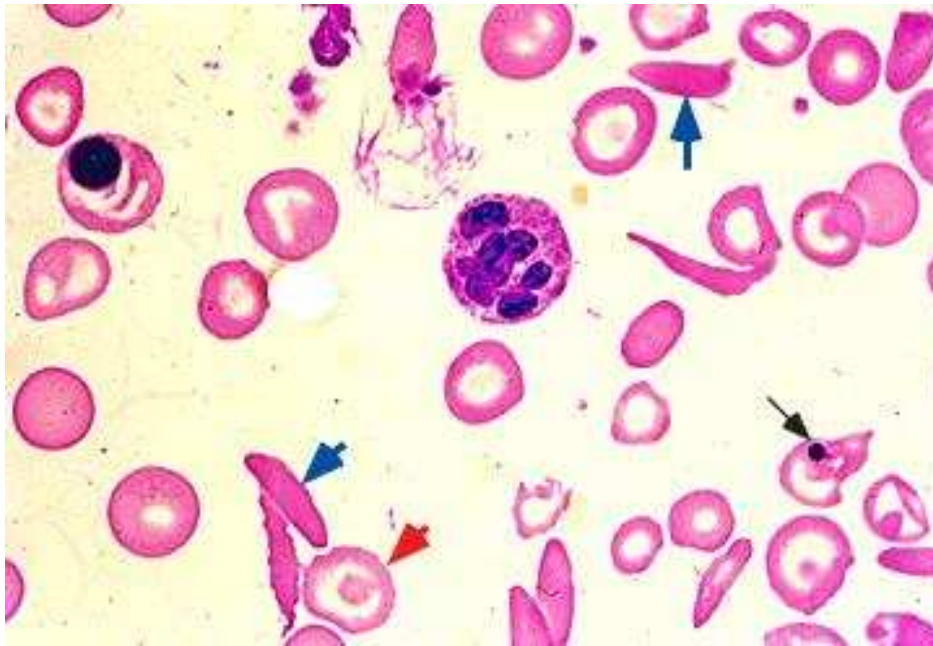


Figure: corpuscules de Heinz de l'anémie hémolytique



**Figure frottis d'une anémie falciforme**

### La DREPANOCYTOSE : Protocole de traitement " aigu "



#### Drépanocytose et trait drépanocytaire

- **Atteinte génétique:** noirs africains, américains, antillais, aussi en Inde, au Moyen-Orient, pourtour de la méditerranée.
- **Anomalie de synthèse de l'hémoglobine:**
  - forme homozygote (HbSS) et hétérozygote ( HbS)
  - DD avec l'HbSC
  - Cette anomalie fait se déformer l'hémoglobine en cas d'hypoxie:
    - Les GR ont une forme en faucille
    - Obstruction et hémolyse mécanique
    - Syndrome occlusif artériel douloureux
  - **Enclenchement d'un cercle vicieux:** l'HbS se déforme en cas d'acidose et ou d'hypovolhémie, l'ischémie engendrée aggrave l'acidose
- **Symptômes:** anémie, crise douloureuse, crise hémolytique, susceptibilité aux infections (auto splénectomie) et atteintes multi organes post-occlusions artérielles ( cœur, membres, rétines,...).
- **Les principes du traitement aigu seront:** hyperhydratation, correction de l'acidose métabolique, lutte contre la douleur
- **Les principes du traitement de fond** seront: vaccinations, transfusions, pénicilline, acide folique, hydroxyurea, greffe médullaire

Prof O Battisti, hématologie non oncologique

9

#### Indications :

Crise vaso-occlusive. Séquestration splénique. Acute chest syndrome. AVC. ...

#### Principes de base :

Hydrater ( 2000 ml / m<sup>2</sup> ).

Eviter et / corriger l'acidose

Oxygéner.

Traiter la douleur.

Traiter l'infection.

Eviter l'hypothermie.

#### En pratique :

→ **Hyperhydratation alcaline** = [ Perfusion G5% - LP  $\frac{3}{4}$  -  $\frac{1}{4}$  ] 2 l / m<sup>2</sup> / 24 h

+ Bicar.Na<sup>+</sup> 3 mEq / kg / 24 h ( NaHCO<sub>3</sub> 8.4 % : 1 mEq = 1 ml )

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

pH urinaire doit > 7

→ **Antibiotiques** = Augmentin° ou Claforan° IV

→ **Antidouleurs** = Paracétamol → Tramadol → Morphines si nécessaire ; **! Pas d'aspirine !**

→ **O<sub>2</sub>** si acute chest syndrome ou insuffisance respiratoire

→ **Transfusion** :si chute de l'Hb < 8 gr., séquestration splénique, AVC, ou acute chest syndrome = Culot globulaire déleucocyté irradié



## Période périnatale et néonatale

---

- **L'ictère néonatal à bilirubine non conjuguée:**
  - Forme physiologique
  - Forme pathologique
  - L'ictère nucléaire
- **L'hémolyse néonatale**
  - Inc Rhésus
  - Inc ABO
  - Déficit en G-6-PD
  - Déficit en pyruvate kinase
  - La microsphérocytose
- **La polycythémie néonatale**
  - l'enfant de mère diabétique
  - Le retard de croissance intra-utérine
  - Les jumeaux avec transfuseur-tarnsfusé
- **L'anémie néonatale**
  - Perte de sang: hémorragie ombilicale, placentaire, pulmonaire
  - Hémolyse
  - défaut de production; la situation du prématuré

### → Situation néonatale : la Maladie hémorragique du nouveau-né

Elle correspond à une exagération des modifications transitoires et physiologiques de la coagulation.

#### 1 Rappel de la situation hémostatique du nouveau-né

L'hémostase du nouveau-né dépend de l'âge gestationnel et post-natal des enfants. Les prélèvements sont souvent plus difficiles nécessitant des microtechniques. Les protéines de la coagulation ne traversent pas la barrière placentaire ; elles apparaissent à la 10ème semaine d'âge gestationnel et augmentent progressivement selon l'âge gestationnel.

**1. Les taux des facteurs vitamine K dépendants** et synthétisés par le foie (II, VII, IX et X) sont diminués chez le nouveau-né normal à terme ( $35\% \pm 10$ ) et davantage chez le prématuré. Ces facteurs du complexe prothrombinique remontent à partir de J5 et atteignent les taux des adultes entre 3 et 6 mois. Ce déficit est dû à l'immaturité hépatique et une hypovitaminose K;

**2. Certains facteurs sont normaux** : facteurs V, VII, Willebrand (vWF), VIII et fibrinogène.

**3. Le taux des plaquettes est normal.** L'agrégation dépend de l'activateur. Toutefois, la rétraction du caillot dépendant des plaquettes est normale.

#### 2 Diagnostic positif de la maladie hémorragique du nouveau-né

##### 2.1 Signes cliniques : manifestations hémorragiques

L'examen clinique apprécie le lieu, le siège, la date de survenue et le caractère isolé ou non de l'hémorragie.

##### 2.1.1 Les formes classiques

Les signes hémorragiques apparaissent entre les 2<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours.

##### 2.1.1.1 Les hémorragies digestives :

De beaucoup les plus fréquentes : méléna plus ou moins abondant, survenant généralement les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours de vie. Il existe probablement de nombreuses formes occultes non diagnostiquées.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

L'hématémèse est également fréquente et très souvent le début de la maladie est marqué par un vomissement qui teinte l'oreiller et inquiète beaucoup la mère. Il doit être différencié du sang dégluti d'origine maternelle.

### 2.1.1.2 Les hémorragies ombilicales

Elles apparaissent au 2ème jour. Il s'agit souvent d'un suintement continu difficile à arrêter.

### 2.1.1.3 Les hémorragies cutanées

Elles sont plus rares : ecchymoses ou hématomes.

### 2.1.1.4 Le céphalhématome

Il peut être une manifestation de la maladie hémorragique. Rappelons qu'il se différencie de la bosse séro-sanguine par le fait qu'il occupe le territoire d'un os de la voûte crânienne et ne chevauche pas les sutures. Rappelons également qu'il s'associe souvent à des lésions hémorragiques intra-crâniennes.

### 2.1.1.5 Les hémorragies intra-crâniennes

Hémorragies méningées, hématomes sous-duraux qui peuvent avoir des conséquences ultérieures. Il existe souvent dans ce cas des hémorragies rétinienne.

### 2.1.1.6 L'hématome du cuir chevelu

Il constitue une forme particulière qu'il ne faut pas méconnaître, car cet hématome peut retirer un tiers du volume sanguin et créer un état d'anémie aiguë. On le diagnostique par l'aspect épaissi du cuir chevelu dans sa totalité.

### 2.1.2 Forme précoce

Il s'agit souvent d'une hémorragie sévère survenant les 24 premières heures et souvent secondaire à une prise médicamenteuse de la mère (antivitamine K, anti-convulsivants, rifampicine, INH)

### 2.1.3 Forme tardive

Elle survient au-delà de la première semaine chez des enfants nourris au sein. Ces formes sont souvent associées à une maladie sous-jacente : diarrhée chronique, maladie coeliaque.

### 2.2 Signes biologiques

Ils se traduisent par :

- une baisse importante du T.P.
- un effondrement des facteurs vitamine K-dépendants : II, VII, IX et X. Le facteur V est normal.
- dosage des formes décarboxylées des facteurs vitamine K dépendants (PIVKA).

### 3 Traitement

#### 3.1 Traitement préventif

Il faut donner systématiquement à tous les nouveau-nés, le premier jour de la vie, de la vitamine K, à la dose de 1 à 2 mg/kg. En fait, on propose 1 mg en I.M ou 5 mg per os en une prise. Pendant l'allaitement maternel, il est conseillé de prescrire 1 mg de vit K per os par semaine.

#### 3.2 Traitement curatif

Il consiste à :

- compenser l'anémie liée à l'hémorragie avec des transfusions de culot dont la quantité est fonction de l'importance de l'hémorragie et variable selon le degré de l'anémie jugée par le taux d'hémoglobine. Ceci est rare.
- restaurer l'hémostase :

- vitamine K1 en intraveineux lent ou en sous-cutané : 10 à 20 mg.
- plasma frais (20 à 30 ml/kg) congelé,
- facteur IX.

### 4 Diagnostic différentiel

#### 4.1 Autres déficits en facteurs vitamine K dépendants

Liés soit à une carence vitaminique, soit à une insuffisance hépatique.

##### 4.1.1 L'avitaminose K

Elle peut se voir lorsque la mère est traitée par des antivitamines K. La maladie survient précocement dès le 1er ou le 2ème jour

### 4.1.2 L'ictère cholestatique du nouveau-né

Dans ce cas, existent des carences par mal-absorption et le déficit peut être corrigé par la vitamine K intra-veineuse.

### 4.1.3 L'insuffisance hépato-cellulaire

Le déficit des facteurs vitamine K dépendants n'est pas corrigé par l'injection intra-veineuse de vitamine K et le facteur V est diminué.

## 4.2 Thrombopénies

Les thrombopénies peuvent être isolées ou associées à d'autres anomalies de l'hémostase.

### 4.2.1 Isolées

Les manifestations hémorragiques se traduisant par un purpura, prédominant au niveau du tronc, il peut être associé à une hémorragie viscérale. Quatre étiologies sont plus fréquentes :

**1. Infections :** soit une foetopathie, soit une infection néonatale. Il existe généralement une hépatosplénomégalie ;

**2. Immunologiques :** l'examen clinique de l'enfant normal ; les manifestations hémorragiques sont souvent précoces, mais deux mécanismes sont possibles :

- auto-anticorps antiplaquettes maternels transmis. Le taux des plaquettes de la mère est normal ou diminué. La thrombopénie néonatale peut survenir dès la naissance ou au cours de la première semaine.
- allo-immunisation anti-plaquettes : le taux des plaquettes de la mère est normal.

**3. Associée à des malformations congénitales :**

- rubéole (origine centrale) ;
- aplasie radiale (aplasie améga-caryocytaire) ;
- hémangiome géant (consommation locale de plaquettes).

**4. Toxiques :** médicaments donnés à la mère : la quinine et les diurétiques thiazidiques. A noter que l'acide acétylsalicylique (Aspirine<sup>®</sup>) ne donne pas de thrombopénie, mais il a une action anti-agrégante ; risque immunoallergique de l'aspirine.

### 4.2.2 Thrombopénie associée à d'autres facteurs déficitaires

1. **Syndrome de coagulation intravasculaire disséminée** : il se produit une consommation de facteurs de l'hémostase. La C.I.V.D. entraîne une hémorragie et des thromboses artériolocapillaires responsables d'anoxie. Les circonstances de survenue sont diverses : anoxie néonatale, collapsus, hypothermie, infections, détresse vitale. Le syndrome hémorragique est important : purpura, saignement aux points de piqûre, saignement nasal, larges ecchymoses. Le tableau biologique précoce associe : thrombopénie, chute des facteurs V, VIII et XIII, chute du fibrinogène, augmentation des produits de dégradation de la fibrine.

2. **Insuffisance hépato-cellulaire sévère** : il existe une atteinte successive des facteurs VII, II, V et I;

### 4.3 Déficits congénitaux

#### 4.3.1 Déficit en fibrinogène ou en facteur XIII

Hémorragie ombilicale à la chute du cordon ; transmission selon le mode autosomique récessif.

#### 4.3.2 Maladie de Glanzmann

C'est une thrombopathie constitutionnelle avec plaquettes en nombre normal mais le temps de saignement est très allongé. Elle se transmet selon le mode autosomique récessif.

#### 4.3.3 Hémophilie

Elle s'exprime rarement en période néonatale, sauf en cas d'aggravation particulière (circoncision, ponction fémorale). Elle a une transmission récessive liée au sexe.

### Conclusion

Il faut penser en premier à la maladie hémorragique mais il ne faut pas oublier la possibilité de maladies plus rares et pour cela :

1. Rechercher les antécédents familiaux de déficits constitutionnels et au besoin, dresser un arbre généalogique,
2. Etudier les antécédents maternels pour rechercher d'une part une prise médicamenteuse, car certaines drogues interfèrent avec les mécanismes de coagulation (acide acétylsalicylique, prométhazine, anticoagulants dicoumariniques,

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

anticonvulsivants barbituriques); d'autre part, des antécédents pathologiques (signes infectieux pendant la grossesse), antécédents de thrombopénie, splénectomie) ;

3. Préciser l'histoire du nouveau-né : les circonstances de l'accouchement seront soigneusement précisées : traumatisme obstétrical, anoxie prolongée. On précisera également si le nouveau-né a reçu de la vitamine K, la maladie hémorragique survenant rarement chez les enfants ayant une prophylaxie correcte dès la naissance.

### → Situation néonatale :

#### Ictères à bilirubine non conjuguée du nouveau-né

#### 1 Le métabolisme de la bilirubine

##### **Dans le système réticulo-endothélial :**

L'hème provient de la dégradation des globules rouges (80 %) mais aussi des cytochromes (20 %). L'hème est ensuite transformé en biliverdine grâce à l'hème oxygénase puis en bilirubine grâce à une réductase. La bilirubine est déversée dans le secteur vasculaire.

##### **Dans le secteur vasculaire :**

La bilirubine peut être soit liée à l'albumine (deux sites connus de liaison) soit libre. Une partie de cette forme libre pourra se fixer sur des sites cutanés ; la partie restante est la seule toxique pour l'organisme.

A noter que le dosage de bilirubine standard ne tient pas compte de la forme liée et non liée à l'albumine.

##### **Dans le foie :**

La bilirubine est captée au pôle vasculaire de l'hépatocyte ; deux protéines de transport Y la ligandine et Z transportent la bilirubine qui vient de perdre sa liaison avec l'albumine, vers l'hépatocyte.

Dans l'hépatocyte, la bilirubine sera conjuguée à de l'acide glucuronique sous l'influence de l'enzyme glycuronyl transférase. L'acide glycuronique est un produit intermédiaire du cycle de Krebs.

La bilirubine parvient au pôle biliaire de l'hépatocyte, passe dans la voie biliaire puis le duodénum.

##### **Dans l'intestin :**

La bilirubine conjuguée va se transformer en urobilinogène (qui peut être réabsorbé et

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

donner de l'urobiline, éliminable dans les urines,) et en stercobilinogène puis stercobiline qui colore les selles.

A noter que certaines bactéries intestinales possèdent un enzyme la bêtaglycuronidase capable de redéconjuguer la bilirubine qui repasse alors dans la circulation générale.

### 2 Définition des hyperbilirubinémies non conjuguées pathologiques

Tous les nouveau-nés présentent un ictère dit physiologique maximum au cinquième jour de vie. La surveillance de cet ictère en Maternité s'effectuera par la mesure du taux de bilirubine accumulé au niveau des sites cutanés (bilirubinomètre) et s'il y a doute, on pratiquera un dosage sanguin.

On dit qu'il y a hyperbilirubinémie non conjuguée pathologique lorsque le taux de bilirubine est :

- supérieur à 10 % du poids du corps pour un enfant de poids de naissance < 2 kgs 500 (exemple : 150 mmol/l pour un enfant de 1500 gr).
- supérieur à 250 mmol/l pour un enfant de poids de naissance > 2 kgs 500.

### 3 Les principales étiologies des ictères à bilirubine non conjuguée

#### 3.1 L'ictère simple du nouveau-né

##### 3.1.1 Physiopathologie

En période néonatale, il y a accumulation de bilirubine ; en effet, les globules rouges du nouveau-né ont une demi-vie plus courte, l'activité cytochrome est très importante, l'hème oxygénase secrété sous l'influence de l'adrénaline et du glucagon est très actif.

Cette bilirubine n'est pas totalement captée, loin s'en faut, par le pôle vasculaire de l'hépatocyte ; en effet, une partie du courant sanguin peut, dans les premières heures de vie, court-circuiter le foie par le biais du canal d'Arantius ; la protéine Y et la protéine Z ne sont synthétisées qu'en post-natal.

Dans la cellule hépatique, l'enzyme glycuronyl transférase n'est synthétisé que progressivement ; l'acide glucuronique, qui se lie à la bilirubine, est un intermédiaire du cycle de Krebs lui-même dépendant des apports énergétiques, faibles dans les premières heures de vie.

Au total : excès de production de bilirubine et défaut de captation hépatique et de conjugaison de cette bilirubine.

Une hypoglycémie et/ou une hypothermie (défaut d'apport d'acide glucuronique, activation de l'hème oxygénase), une hypoxie périnatale (persistance de la

---

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

perméabilité du canal d'Arantius, synthèse retardée des enzymes), les collections sanguines (bosse séro-sanguine, céphalématome), ou encore d'autres facteurs intervenant dans l'adaptation à la vie extra-utérine, pourront majorer cet ictère simple.

### 3.1.2 Diagnostic

C'est un diagnostic d'élimination : test de Coombs direct négatif, absence d'incompatibilité dans le système ABO.

### 3.2 Les ictères secondaires aux hémolyses

La destruction exagérée des globules rouges conduit à la formation d'hème puis de bilirubine. Toutes les causes d'hémolyse peuvent donc entraîner un ictère à bilirubine non conjuguée.

#### 3.2.1 Les incompatibilités sanguines foeto-maternelles

- les allo-iso-immunisations rhésus, (antigènes responsables : D ou plus souvent maintenant c C E). Le diagnostic est fait le plus souvent pendant la vie foetale ; le test de Coombs direct chez le nouveau-né est positif.

- l'incompatibilité dans le système ABO : ce diagnostic est évoqué de principe lorsque la mère est de groupe O+, que l'enfant est de groupe A ou B. L'hémolyse est moins sévère que dans les ictères par allo-iso-immunisation. Le test de Coombs direct est le plus souvent négatif. Le diagnostic repose sur la mise en évidence dans le sang maternel d'agglutinines irrégulières de type anti A ou anti B.

#### 3.2.2 Les hémolyses par microsphérocytose.

#### 3.2.3 Les hémolyses par hémoglobinopathie.

#### 3.2.4 Les hémolyses par enzymopathie : déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase, déficit en pyruvate kinase.

#### 3.2.5 Les hémolyses dans le cadre des infections parasitaires, virales ou bactériennes.

### 3.3 Les ictères par défaut de glycuconjugaison hépatique

- ictère au lait maternel : une lipase contenue dans certains laits maternels, hydrolyse les triglycérides ; les acides gras libérés agissent comme inhibiteurs compétitifs de la bilirubine au niveau de la glucuronyl transférase. L'ictère reste modéré, dure le temps de l'allaitement, ne contre-indique en rien l'allaitement maternel.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- ictère de l'hypothyroïdie : l'ictère à bilirubine non conjuguée est l'un des signes classiques de l'hypothyroïdie congénitale ; les hormones thyroïdiennes sont en effet nécessaires à la synthèse de l'enzyme glycuronyl transférase.

- ictère de la maladie de Gilbert : il est lié à un déficit partiel de la glycuronyl transférase ; il s'agit d'une maladie autosomique dominante ; l'ictère reste modéré en période néonatale.

- l'ictère de la maladie de Crigler Najjar : il s'agit d'un déficit enzymatique complet dans la forme du type I, partiel dans la forme du type II, seul viable.

### 4 Traitement des ictères à bilirubinémie non conjuguée

#### 4.1 L'exsanguino-transfusion

Elle se discute lorsque le taux de bilirubine est supérieur à 350 mmol/l ; elle permet dans le même temps une élimination de la bilirubine, des anticorps, une correction de l'anémie ; cette technique expose cependant à des complications.

Son indication actuelle est réservée aux allo-iso-immunisations sévères.

#### 4.2 Les agents médicamenteux

- les métalloporphyrines agissent en inhibant l'hème oxygénase donc en limitant la production de biliverdine puis de bilirubine. Elles ne sont pas utilisées en France et sont plutôt réservées au traitement des ictères ABO.

- le phénobarbital agit en favorisant la synthèse des protéines Y et Z et la synthèse de l'enzyme glycuronyl transférase. L'utilisation du Gardéнал est actuellement réservé à l'ictère de la maladie de Crigler Najjar du type II.

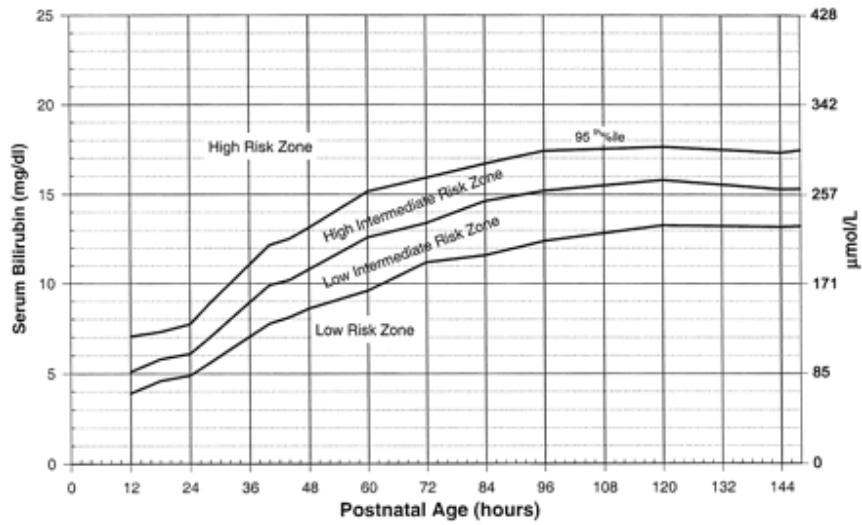
- le clofibrate (Lipavlon) agit en favorisant la synthèse de l'enzyme glycuronyl transférase ; il est couramment utilisé chez l'enfant prématuré.

#### 4.3 La photothérapie

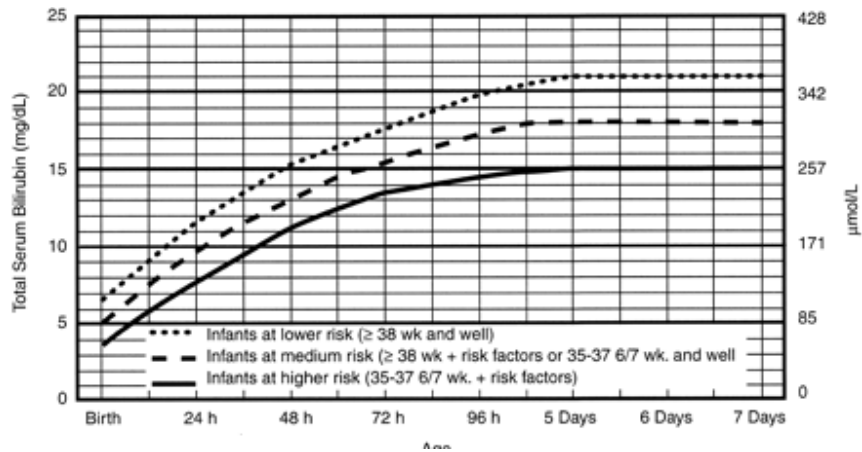
La lumière bleue ou verte, agit en transformant la molécule de bilirubine non soluble dans l'eau, en deux photo-isomères solubles dans l'eau, donc atoxiques.

La photothérapie reste par sa facilité d'emploi le traitement de choix de la majorité des ictères à bilirubine non conjuguée ; elle a cependant ses impératifs et ses inconvénients : danger de l'irradiation oculaire, risque d'apnée ....

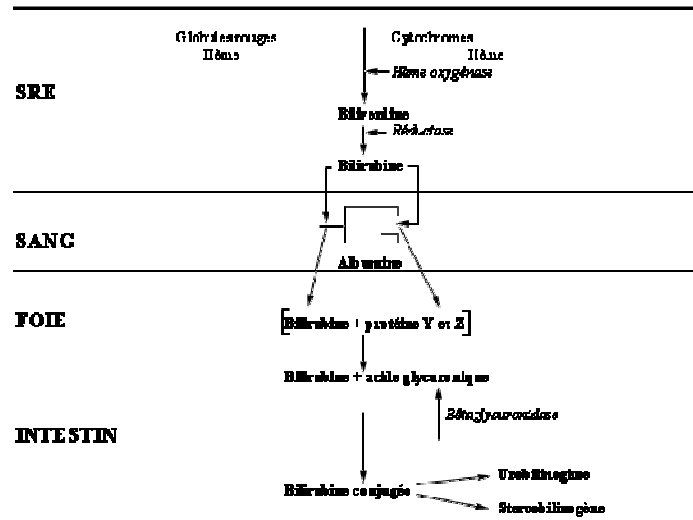
## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle



Courbe indicative de l'évolution de la bilirubinémie sanguine



## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle



### Métabolisme de la bilirubine

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

Lecture pour les curieux

### Postnatal diagnosis and management of alloimmune hemolytic disease of the newborn

**INTRODUCTION** — Alloimmune hemolytic disease of the newborn (HDN) is caused by the destruction of red blood cells (RBCs) of the neonate or fetus by maternal IgG antibodies. These antibodies are produced when fetal erythrocytes, which express an RBC antigen not expressed in the mother, gain access to the maternal circulation [1] .

Transfer of maternal antibodies across the placenta depends upon the Fc component of the IgG molecule, which is different in IgA and IgM. As a result, only maternal IgG causes HDN.

The postnatal diagnosis and management of alloimmune HDN in the newborn will be reviewed here. The prenatal diagnosis and management of HDN are discussed separately.

**TYPES OF HDN** — Alloimmune HDN primarily involves the major blood groups of Rhesus (Rh), A, B, AB, and O. However, minor blood group incompatibilities (Kell, Duffy, MNS system, and P system) can also result in significant disease.

**Rh hemolytic disease** — Individuals are classified as Rh negative or positive based upon the expression of the major D antigen on the erythrocyte. The original description of alloimmune HDN was due to Rh(D) incompatibility, which is associated with the most severe form of the disease (hydrops fetalis).

The frequency of Rh(D)-negative blood types varies with ethnicity. In the United States, about 15 percent of non-Hispanic whites, 7 percent of Hispanics and blacks, and less than 1 percent of Asians are Rh negative.

Despite the introduction of antenatal Rh(D) immune globulin prophylaxis in the 1960s, which significantly reduced alloimmune sensitization in pregnant women who are Rh(D) negative, Rh incompatibility remains the most common cause of alloimmune HDN because of the lack of uniform administration of prophylactic therapy [2,3] . In 1991, the estimated incidence of Rh alloimmune HDN was 10.6 per 10,000 total births in the United States [3] .

Although Rh(D) incompatibility remains the most frequent cause of Rh HDN, some of the other more than 44 Rh antigens, particularly E and C, have been associated with HDN.

Maternal sensitization is due to a previous exposure to Rh antigen either through transfusion with Rh-positive RBCs, or pregnancy with an Rh-positive offspring. Thus, in the absence of transfusion, Rh alloimmune HDN generally does not occur in the first pregnancy.

In affected pregnancies, in-utero interventions such as intrauterine transfusions and early delivery have reduced the severity of disease in the newborn, resulting in decreased neonatal morbidity and mortality rates.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

In the affected neonate, clinical manifestations of Rh alloimmune HDN range from mild, self-limited hemolytic disease to severe life-threatening anemia (eg, hydrops fetalis). Hyperbilirubinemia usually occurs within the first 24 hours of life.

**ABO hemolytic disease** — Humans have four major blood groups in the ABO system (A, B, AB, O). At about three to six months of age, individuals naturally begin to make A and/or B antibodies to the antigens (found ubiquitously in food and bacteria) they do not possess. As a result, in contrast to Rh disease, ABO alloimmune HDN can occur with the first pregnancy.

Although ABO incompatibility occurs in about 15 percent of all pregnancies, it results in neonatal hemolytic disease in only 4 percent of such pregnancies (ie, 0.6 percent of all pregnancies). ABO hemolytic disease is more common and severe in infants of African descent [4] .

Infants with ABO HDN generally have less severe disease than those with Rh incompatibility. As examples, hydrops fetalis due to ABO alloimmune HDN is rare and clinically significant hemolysis is uncommon as less than 0.1 percent of infants with evidence of hemolysis will require exchange transfusions [4,5] .

Affected infants are usually asymptomatic at birth and have either no or mild anemia. They generally develop hyperbilirubinemia within the first 24 hours of birth.

**Minor blood groups hemolytic disease** — Minor blood group antibodies develop in response to exposure to foreign RBC minor group antigens (eg, Kell, MNS blood system, and Duffy) from a previous transfusion or pregnancy, or from exposure to bacteria or viruses that express these antigens.

The clinical disease associated with alloimmune HDN due to minor blood groups ranges from mild (hyperbilirubinemia) to severe including hydrops fetalis. The variability is in part dependent upon the blood group. In particular, Kell HDN can be severe and may require intrauterine intervention.

**DIAGNOSIS** — HDN can be diagnosed postnatally, which will be reviewed here, or antenatally, which is discussed separately. HDN is based upon the following:

- Demonstration of incompatible blood types between the infant and mother. The most common incompatibilities are:
  - Rh(D) positive infant born to an Rh(D) negative mother
  - A or B blood type in an infant born to a mother with group O blood type
- Demonstration of hemolysis — Peripheral blood smear findings consistent with HDN include decreased number of RBCs, reticulocytosis, macrocytosis, and polychromasia. Microspherocytosis (due to partial membrane loss) is commonly seen in the peripheral

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

smear of infants with ABO alloimmune HDN, but it is generally not seen in infants with Rh disease.

- Demonstration of antibody-mediated hemolysis by either a positive direct or indirect antiglobulin test (Coombs test).

- A positive direct antiglobulin test demonstrates the presence of maternal antibody on the neonate's RBCs. In this test, agglutination of RBCs from the neonate, when suspended with serum that contains antibodies to IgG, indicates the presence of maternal antibody on the RBC cell surface.

A limitation is that this test may not detect sensitized RBCs in ABO alloimmune HDN because the A and B antigens are less well developed in neonates than in older children and adults. In addition, the antigenic sites are fewer and further apart on neonatal RBCs, making agglutination with the Coombs' reagent more difficult [5].

If the direct antiglobulin test is negative, elution of the infant's RBCs frees the bound maternal antibodies into the serum. An indirect antiglobulin test is performed with the eluted serum.

A positive indirect antiglobulin test demonstrates the presence of free maternal antibody in the infant's eluted serum. In this test, RBCs with a specific antigen, such as Rh(D), A, or B, are incubated with the infant's serum. Antibodies to the specific antigen will adhere to the RBCs. The RBCs are then washed and suspended in serum containing antihuman globulin (Coombs serum). Agglutination of red cells coated with maternal antibody indicates the presence of free maternal antibodies in the neonatal serum [6].

In infants with suspected ABO hemolytic disease with both a negative direct antiglobulin test, and indirect test of the infant's eluted serum, other causes for hyperbilirubinemia should be sought. Specifically, evaluations for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, pyruvate kinase deficiency, and the UGT1A1 promoter associated with Gilbert syndrome should be performed.

In infants with Rh alloimmune HDN who have received intrauterine transfusions, the direct antiglobulin test may be negative because the presence of donor Rh-negative RBCs makes agglutination more difficult. In contrast, the indirect test will remain strongly positive.

**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS** — The differential diagnosis for alloimmune HDN include other causes of neonatal jaundice and/or anemia. Alloimmune HDN is differentiated from the following disorders by the presence of a positive direct or indirect antiglobulin test (Coombs). In addition to being in the differential diagnosis of alloimmune HDN, these disorders can occur concomitantly in an infant with alloimmune HDN. Such infants with potential for more than one cause of hyperbilirubinemia are at risk for severe hyperbilirubinemia .

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- Erythrocyte membrane defects — The peripheral blood smear and the negative antiglobulin tests distinguish the inherited erythrocyte membrane defects such as hereditary spherocytosis or elliptocytosis from alloimmune HDN.
- Erythrocyte enzyme defects — Erythrocyte enzyme defects - Enzyme assays confirm the diagnosis of erythrocyte enzyme defects such as glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) or pyruvate kinase deficiencies. The presence of Heinz bodies on peripheral blood smear is consistent with a diagnosis of G6PD deficiency.
- Gilbert's syndrome — Gilbert's syndrome - Gilbert's syndrome is the most common inherited disorder of bilirubin glucuronidation. It results from a mutation in the promoter region of the UGT1A1 gene causing a reduced production of UGT, which leads to unconjugated hyperbilirubinemia. A normal hematocrit, reticulocyte count, and peripheral blood smear distinguish this disorder from alloimmune HDN.

**CLINICAL PRESENTATION** — As discussed previously, clinical manifestations of alloimmune HDN range from mild, self-limited hemolytic disease (eg, hyperbilirubinemia) to severe life-threatening anemia (eg, hydrops fetalis).

- Hyperbilirubinemia — Less severely affected infants typically present with unexpected hyperbilirubinemia within the first 24 hours of life. They may also have symptomatic anemia (eg, lethargy or tachycardia) but without signs of circulatory collapse. The degree of anemia varies depending upon the type of HDN. Infants with ABO incompatibility generally have no or only minor anemia at birth. Whereas, infants with Rh or some minor blood group incompatibilities can present with symptomatic anemia that require RBC transfusion.
- Hydrops fetalis — Infants with hydrops fetalis present with skin edema, pleural or pericardial effusion, or ascites. Infants with Rh(D) and some minor blood group incompatibilities, such as Kell, are at risk for hydrops fetalis, especially without antenatal care. ABO alloimmune HDN is generally less severe than that caused by the Rh and Kell systems, however, there are case reports of hydrops fetalis due to ABO incompatibility [4]. Neonates with hydrops fetalis may present at delivery with shock or near shock and require emergent transfusion.

**MANAGEMENT** — In developed countries, routine antenatal care includes screening for maternal antibodies that can potentially cause alloimmune HDN. If such antibodies are detected,

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

management is directed towards monitoring maternal antibody titers and the condition of the fetus (ie, fetal anemia), and if necessary, intervening with fetal RBC transfusions. Antenatal care and the prevention of maternal Rh sensitization have significantly reduced the number of infants born with severe manifestations of alloimmune HDN.

Postnatal management for affected infants is focused on treating the anemia and hyperbilirubinemia caused by hemolysis of neonatal RBCs.

### **Anemia**

**Early** — The severity of the anemia at birth is variable. As discussed above, neonates can present with severe HDN (eg, hydrops fetalis) resulting in significant morbidity or death, particularly in the absence of antenatal care. Infants with Rh(D) and some minor blood group incompatibilities, such as Kell, are at risk for hydrops fetalis. (See "Clinical presentation" above and see "Postnatal care of hydrops fetalis").

The status of a newborn with HDN due to Rh or Kell incompatibility cannot be predicted with certainty at the time of delivery, even if antenatal care has been provided. As a result, delivery room management should anticipate the needs of the most severely affected infant including the ability to emergently transfuse packed group O, Rh(D) negative RBCs in neonates with severe life-threatening anemia.

At delivery, assessment includes evaluation of the infant's respiratory and cardiovascular system, and the severity of hemolysis. Pallor, tachycardia, and tachypnea are findings suggestive of symptomatic anemia. Respiratory distress may also be due to pleural effusions or pulmonary hypoplasia in infants with hydrops fetalis. (See "Clinical presentation" above).

Thoracentesis or paracentesis may be required in infants with significant respiratory distress due to pleural effusions and/or ascites [8]. Emergent transfusion with group O, Rh(D) negative RBCs is required if the infant is in shock or pending shock due to severe anemia. (See "Postnatal care of hydrops fetalis").

In all cases if alloimmune HDN is suspected or known, cord blood should be sent for the following [8]:

- Blood type and antiglobulin (Coombs) test to confirm the diagnosis.
- Hematocrit, reticulocyte count, and bilirubin concentration to guide decisions on therapeutic interventions (eg, transfusions and/or phototherapy).
- Cross match for subsequent transfusion.

Transfusion with cross-matched RBC is indicated in infants with symptomatic anemia (eg, lethargy or tachycardia) but who do not have signs of circulatory collapse.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

In infants with severe anemia and hyperbilirubinemia, exchange transfusion is preferred over simple transfusion because it not only corrects anemia but also reduces hemolysis by replacing antibody-coated neonatal RBCs with donor RBCs, which do not have the sensitizing antigen, and removes a portion of the unbound maternal antibody. In severely hydropic infants, early exchange transfusion appears to also improve oxygenation [8] . (See "Postnatal care of hydrops fetalis").

Our criteria for exchange transfusion for hyperbilirubinemia are based upon the American Academy of Pediatrics (AAP) guidelines for the management of hyperbilirubinemia (show figure 1) [9] . The AAP guidelines for exchange transfusions and a description about the procedure itself including its risk are discussed in detail separately. (See "Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and near-term infants", section on Exchange transfusion).

Early exchange transfusions require skilled and available personnel to perform the procedure. If there is a delay or inability to perform an exchange transfusion, simple transfusion with packed RBCs may be used recognizing that repeat transfusions may be necessary because of ongoing hemolysis. In addition, the use of intravenous gamma globulin (IVIG) has reduced the need for exchange transfusion especially in infants with ABO hemolytic disease. (See "Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and near-term infants", section on Intravenous immunoglobulin).

In our institution, we perform exchange or simple transfusions based upon the following settings:

- If an infant has severe anemia and hyperbilirubinemia, an exchange transfusion is performed based upon the exchange transfusion criteria of the AAP for hyperbilirubinemia (show figure 1).

- If there is not severe hyperbilirubinemia or there is a delay in performing an exchange transfusion and the symptoms of anemia are moderate to severe, a simple transfusion is performed.

- If there is not severe hyperbilirubinemia, the symptoms of anemia are mild but the infant is at risk for late anemia, the infant is started on a course of recombinant erythropoietin (rhEpo) and iron supplementation [10] .

The selection of appropriate blood products for RBC transfusions in infants with alloimmune HDN is discussed separately. (See "Red cell transfusion in infants and children: Selection of blood products", section on Hemolytic disease of the newborn).

If there is not symptomatic anemia, interventions to correct the infant's anemia are not required but exchange transfusion may still be needed because of hyperbilirubinemia. (See "Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and near-term infants", section on Exchange transfusion and see "Hyperbilirubinemia" below).

**Late** — Late onset anemia presenting one to three weeks after birth may be seen in neonates with ABO [11] , minor blood groups (eg, Gerbich [12] and Kell system [13] ), and Rh [14] incompatibilities.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

Late-onset anemia may be due to immune destruction of erythroid progenitors [12] and/or suppression of erythropoiesis [13,14]. In infants who received intrauterine transfusions, hemolytic anemia may also be delayed until the majority of the donor RBCs is replaced with the RBCs of the affected infant (which express the alloimmune antigen and therefore, are vulnerable to persistent maternal antibody-mediated hemolysis).

Simple transfusion is generally used in infants who are symptomatic. In addition, recombinant erythropoietin (rhEpo) has been reported to be of benefit in infants with late anemia caused by Kell or Rh incompatibility [13,14]. Erythropoietin has also been used to successfully treat anemia in an infant with severe ABO alloimmune HDN [11].

In our practice, with late-onset anemia we administer rhEpo subcutaneously three times a week at a dose of 400 U/kg for two weeks. In addition, supplemental elemental iron is given as 6 mg/kg per day for those infants on enteral feedings [14]. Longer courses of rhEpo also may be beneficial [13,14].

**Hyperbilirubinemia** — The treatment of unconjugated neonatal hyperbilirubinemia is discussed in greater detail separately. The following is a summary of the management of hyperbilirubinemia in infants with alloimmune HDN. (See "Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and near-term infants").

In infants with hyperbilirubinemia due to alloimmune HDN, monitoring serum bilirubin levels, oral hydration, and phototherapy are the mainstays of management. For infants who do not respond to these conventional measures, intravenous fluid supplementation and/or exchange transfusion may be necessary to treat hyperbilirubinemia. In addition, intravenous immunoglobulin (IVIG) may be useful in reducing the need for exchange transfusion.

- **Phototherapy** — Phototherapy is the most commonly used intervention to treat and prevent severe hyperbilirubinemia. It is an effective and safe intervention. The AAP has developed guidelines for the initiation and discontinuation of phototherapy based upon total serum bilirubin (TSB) values at specific hourly age of the patient, gestational age, and the presence or absence of risk factors for hyperbilirubinemia including alloimmune HDN (show figure 2). (See "Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and near-term infants", section on Phototherapy).
- **Hydration** — Phototherapy increases insensible skin losses and as a result the fluid requirements of infants undergoing phototherapy are increased. In addition, by-products of phototherapy are eliminated in the urine. If oral hydration is inadequate, intravenous hydration may be necessary. (See "Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and near-term infants", section on Hydration).

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- Exchange transfusion — Exchange transfusion is used to treat severe anemia, as previously discussed, and severe hyperbilirubinemia. Exchange transfusion removes serum bilirubin and decreases hemolysis by the removal of antibody-coated neonatal RBCs and unbound maternal antibody.

Immediate exchange transfusion is recommended if the infant demonstrates signs of acute bilirubin encephalopathy (ABE), such as lethargy, hypotonia, poor sucking, or high-pitched cry. (See "Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and near-term infants" section on Exchange transfusions and see "Clinical manifestations of unconjugated hyperbilirubinemia in term and near-term infants", section on Acute bilirubin encephalopathy).

The optimal threshold for initiating exchange transfusion in infants with alloimmune HDN to prevent ABE is unknown [8] . Based upon clinical practice, a cord bilirubin level greater than 4.5 mg/dL (77  $\mu$ mol/L) has been suggested as an initial threshold for exchange transfusion [15] . However, others have suggested that cord bilirubin levels are not useful in predicting postnatal TSB levels in neonates with alloimmune HDN [16] . An alternative method uses a rise of TSB greater than 0.5 mg/dL (8  $\mu$ mol/L) per hour, despite intensive phototherapy, as an indication for exchange transfusion [8,16] .

As discussed above, the AAP has developed guidelines for exchange transfusion based upon TSB values at specific hourly ages of the patient, gestational age, and the presence or absence of risk factors for hyperbilirubinemia including alloimmune HDN (show figure 1).

In our practice, we perform an exchange transfusion if the TSB persists above the threshold values outlined by these guidelines after a trial of phototherapy, IVIG, and intravenous hydration (show figure 1). With prenatal diagnosis and management of alloimmune HDN and the use of IVIG, few infants require exchange transfusions. (See "Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and near-term infants" section on Exchange transfusions).

- Immunoglobulin therapy — Several clinical trials have demonstrated that intravenous immunoglobulin (IVIG) reduces the need for exchange transfusion for hyperbilirubinemia in infants with hemolytic disease caused by Rh or ABO incompatibility [17-23] .

This was illustrated in two systematic reviews, which pooled data from three [23] and four clinical trials [17] . In the largest trial included in both reviews, IVIG (1000 mg/kg per dose IV) or placebo was randomly assigned to 116 infants with alloimmune HDN. Infants who received IVIG compared with the control group had a lower rate of exchange transfusions (14 versus 38 percent) [21] . Similar results were seen in a second randomized control trial of 43 infants also included in both analyses, which administered IVIG at a lower dose (500 mg/kg per dose) [22] .

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

Although the mechanism of action is uncertain, IVIG is thought to inhibit hemolysis by blocking antibody receptors on RBCs. Limited data exist for its use in other blood group incompatibilities such as anti-C and anti-E disease [18,24] .

The AAP guidelines recommend the administration of IVIG in infants with alloimmune HDN if the TSB is rising despite intensive phototherapy or is within 2 or 3 mg/dL (34 to 51 micromol/L) of the threshold for exchange transfusion [9] . The dose may be repeated in 12 hours if necessary.

**Breastfeeding** — Although maternal antibodies are present in breast milk, very little antibody is absorbed [25] . Thus, mothers should be encouraged to breastfeed.

**SUMMARY AND RECOMMENDATION** — Alloimmune hemolytic disease of the newborn (HDN) is caused by the destruction of red cells of the neonate or fetus by maternal IgG antibodies. Incompatibility between mother and offspring of a major blood group (Rhesus [Rh] and ABO) or minor blood group (Kell, Duffy, MNS system, and P system) causes HDN that may result in clinically significant neonatal anemia and/or hyperbilirubinemia.

### Clinical presentation and diagnosis

- Rh HDN — Although the introduction of Rh immune globulin prophylaxis has significantly reduced sensitization in pregnant Rh-negative women, Rh incompatibility is the most common cause of alloimmune HDN. Clinical manifestations of Rh HDN range from mild, self-limited hemolytic disease to hydrops fetalis. Antenatal care including intrauterine transfusion has decreased the rates of neonatal morbidity and mortality due to Rh alloimmune HDN. (See "Rh hemolytic disease" above and see "Pathogenesis and prenatal diagnosis of Rhesus (Rh) alloimmunization").
- ABO HDN — Infants with ABO HDN generally have less severe disease than those with Rh hemolytic disease. Affected infants are usually asymptomatic at birth and develop hyperbilirubinemia within the first 24 hours of birth. Anemia is usually either absent or mild. (See "ABO hemolytic disease" above).
- Minor blood groups — The clinical disease associated with alloimmune HDN due to minor blood groups ranges from mild (hyperbilirubinemia) to severe manifestations including hydrops fetalis (show table 2A-2B). In particular, Kell HDN can be severe and may require intrauterine intervention. (See "Minor blood groups hemolytic disease" above and see "Significance of minor red blood cell antibodies during pregnancy").
- The diagnosis of alloimmune HDN is based upon demonstrating incompatible blood types between the mother and her infant, and the presence of antibody-mediated hemolysis by either a positive direct or indirect antiglobulin tests (Coombs test), and

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

evidence of hemolysis on a peripheral blood smear of the infant. (See "Diagnosis" above).

- The differential diagnosis for alloimmune HDN includes other causes of neonatal jaundice and/or anemia. Alloimmune HDN is differentiated from these disorders by the presence of a positive direct and/or indirect antiglobulin test. (See "Differential diagnosis" above).
- The degree of anemia varies in infants with alloimmune HDN. Anemia may present at birth (early) or not until one to three weeks of age (late). (See "Management" aboveSee "Management" above).
- In infants with alloimmune HDN, hyperbilirubinemia generally presents within the first 24 hours of life.

### Management

- In infants with alloimmune HDN with shock or pending shock due to severe anemia, at delivery, emergent transfusion is required. We recommend using group O, Rh (D) negative red blood cells (RBCs) versus cross-matched RBCs (**Grade 1C**).
- In infants who have early symptomatic anemia without signs of circulatory compromise, we recommend cross-matched RBCs transfusion (**Grade 1C**).

In our institution, we perform exchange or simple transfusions based upon the following settings:

- If an infant has severe anemia and hyperbilirubinemia, an exchange transfusion is performed based upon the exchange transfusion criteria of the American Academy of Pediatrics for hyperbilirubinemia (show figure 1).

- If there is not severe hyperbilirubinemia or there is a delay in performing an exchange transfusion and the symptoms of anemia are moderate, a simple transfusion is performed.

- If there is not severe hyperbilirubinemia and the symptoms of anemia are mild, the infant is started on a course of recombinant erythropoietin (rhEpo) and iron supplementation.

- In infants with late onset symptomatic anemia, we recommend simple transfusion of cross-matched blood versus no intervention (**Grade 1C**). (See "Indications for red cell transfusion in infants and children" section on Infants less than 4 months of age).

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

- Management of hyperbilirubinemia due to HDN includes monitoring serum bilirubin levels, oral hydration, and phototherapy. For infants who do not respond to conventional measures, intravenous fluid supplementation, intravenous immunoglobulin, and exchange transfusion may be used. (See "Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and near-term infants", and see "Hyperbilirubinemia" above).
- We recommend immediate exchange transfusion if the infant demonstrates signs of acute bilirubin encephalopathy (ABE) (See "Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and near-term infants", and see "Hyperbilirubinemia" above).

### GRAPHICS

#### Non-Rh(D) antibodies and risk of associated HDFN

Antigen system	Specific antigen	Antigen system	Specific antigen	Antigen system	Specific antigen
<b>Frequently associated with severe disease</b>					
Kell	-K (K1)				
Rhesus	-c				
<b>Infrequently associated with severe disease</b>					
Colton	-Coa	MNS	-Mta	Rhesus	-HOFM
	-Co3		-MUT		-LOCR
Diego	-ELO		-Mur		-Riv
	-Dia		-Mv		-Rh29
	-Dib		-s		-Rh32
	-Wra		-sD		-Rh42
	-Wrb		-S		-Rh46
Duffy	-Fya		-U		-STEM
Kell	-Jsa		-Vw		-Tar
	-Jsb	Rhesus	-Bea	Other antigens	-HJK
	-k (K2)		-C		-JFV
	-Kpa		-Ce		-JONES

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

	-Kpb		-Cw		-Kg
	-K11		-Cx		-MAM
	-K22		-ce		-REIT
	-Ku		-Dw		-Rd
	-Ula		-E		
Kidd	-Jka		-Ew		
MNS	-Ena		-Evans		
	-Far		-e		
	-Hil		-G		
	-Hut		-Goa		
	-M		-Hr		
	-Mia		-Hr0		
	-Mit		-JAL		
<b>Associated with mild disease</b>					
Dombrock	-Doa	Gerbich	-Ge2	Scianna	-Sc2
	-Gya		-Ge3	Other	-Vel
	-Hy		-Ge4		-Lan
	-Joa		-Lsa		-Ata
Duffy	-Fyb	Kidd	-Jkb		-Jra
	-Fy3		-Jk3		

*Reproduced with permission from: Moise, KJ. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice, 5th ed, Creasy, RK, Resnik, R, Iams, JD (Eds), Saunders, Philadelphia 2004. p. 555. Copyright ©2004 Elsevier Science.*

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

### Minor RBC antibodies pregnancy1

#### Minor red blood cell antibodies associated with hemolytic disease of the newborn

Blood system	Specific antigens	Severity of hemolytic disease of the newborn (HDN)
Kell	K	Mild to severe
	k	Mild
	Ko	Mild
	Kp(a)	Mild
	Kp(b)	Mild
	Js(a)	Mild
	Js(b)	Mild
Duffy	Fy(a)	Mild to severe
	Fy(b)	Not a cause of HDN
	Fy(3)	Mild
Kidd	Jk(a)	Mild to severe
	Jk(b)	Mild to severe
	Jk(3)	Mild
Lewis	Le(a)	Not a cause of HDN
	Le(b)	Not a cause of HDN
I	I	Not a cause of HDN
	i	Not a cause of HDN
MNSs	M	Mild to severe
	N	Mild
	S	Mild to severe
	s	Mild to severe
	U	Mild to severe
	Mi(a)	Moderate
	Mt(a)	Moderate

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

	Vw	Mild
	Mur	Mild
	Hil	Mild
	Hut	Mild
Lutheran	Lu(a)	Mild
	Lu(b)	Mild
Diego	Di(a)	Mild to severe
	Di(b)	Mild to severe
Xg	Xg(a)	Mild
P	PP1P(k)	Mild to severe
	P1	Not a cause of HDN

*Adapted from data in Weinstein, L. Clin Obstet Gynecol 1982; 25:327 and Reid, ME, Toy, PTCY. In: Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed, Nathan, DG, Orkin, SH (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1998, p. 1768.*

### Minor red blood cell antibodies associated with hemolytic disease of the newborn

Blood system	Specific antigens	Severity of hemolytic disease of the newborn (HDN)
Public antigens	Yt(a)	Moderate to severe
	Yt(b)	Mild
	Lan	Mild
	En(a)	Moderate
	Ge	Mild
	Jr(a)	Mild
	Co(a)	Severe
	Co(a-b-)	Mild
Private antigens	Batty	Mild
	Becker	Mild
	Berrens	Mild

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

Biles	Moderate
Ch/RG	Not a cause of HDN
Cromer	Mild
Dombrock	Mild
Evans	Mild
Gerbich	Not a cause of HDN
Gonzales	Mild
Good	Severe
H	Not a cause of HDN
Heibel	Moderate
Hunt	Mild
Indian	Not a cause of HDN
Jobbins	Mild
Knops	Not a cause of HDN
LW	Mild
Radin	Moderate
Rm	Mild
Scianna	Not a cause of HDN
Ven	Mild
Wright(a)	Severe
Wright(b)	Mild
XK	Not a cause of HDN
Zd	Moderate

*Adapted from data in Weinstein, L. Clin Obstet Gynecol 1982; 25:327 and Reid, ME, Toy, PTCY. In: Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed, Nathan, DG, Orkin, SH (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1998, p. 1768.*

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

The dashed lines for the first 24 hours indicate uncertainty due to a wide range of clinical circumstances and a range of responses to phototherapy. Immediate exchange transfusion is recommended if infant shows signs of acute bilirubin encephalopathy (hypertonia, arching, retrocollis, opisthotonos, fever, high pitched cry) or if TSB is  $\geq 5$  mg/dL (85  $\mu$ mol/L) above these lines. Risk factors include isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis. Measure serum albumin and calculate B/A ratio. Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin. If infant is well and 35-37 6/7 wk (median risk) can individualize TSB levels for exchange based on actual gestational age. Note that these suggested levels represent a consensus of most of the committee but are based on limited evidence, and the levels shown are approximations. During birth hospitalization, exchange transfusion is recommended if the TSB rises to these levels despite intensive phototherapy. For readmitted infants, if the TSB level is above the exchange level, repeat TSB measurement every 2 to 3 hours and consider exchange if the TSB remains above the levels indicated after intensive phototherapy for 6 hours. *Reproduced with permission from Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004; 114:297. Copyright © 2004 The American Academy of Pediatrics.*

Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin. Risk factors include isoimmune hemolytic diseases, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or albumin  $<3.0$  g/dL (if measured). For well infants 35-37 6/7 wk can adjust TSB levels for intervention around the medium risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 wks and at higher TSB levels for those closer to 37 6/7 wk. It is an option to provide conventional phototherapy in hospital or at home at TSB levels 2-3 mg/dL (35-50  $\mu$ mol/L) below those shown but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors. Note: These guidelines are based on limited evidence and the levels shown are approximations. The guidelines refer to the use of intensive phototherapy which should be used when the TSB exceeds the line indicated for each category. Infants are designated as "higher risk" because of the potential negative effects of the conditions listed on albumin binding of bilirubin, the blood-brain barrier, and the susceptibility of the brain cells to damage by bilirubin. *Reproduced with permission from Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004; 114:297. Copyright ©2004 The American Academy of Pediatrics.*

**Troubles de la coagulation : l'Hémophilie**

C'est une maladie hémorragique héréditaire à transmission récessive liée au sexe. Il en existe deux variétés, soit un déficit en facteur VIII, soit un déficit en facteur IX. Les possibilités thérapeutiques substitutives actuelles leur laissent espérer une vie subnormale.

**1 Incidence de l'hémophilie**

L'incidence est de l'ordre de 1/5 000 garçons. En France, il y aurait 4 à 5000 hémophiles, 40 à 50 naissent chaque année.

Elle se répartit ainsi : hémophilie A (déficit en VIII) = 80 % et hémophilie B (déficit en IX) = 20%.

**2 Hérité de l'hémophilie**

C'est une maladie à transmission récessive liée au chromosome X. En dehors des cas de mutations -toujours possibles- ces enfants naissent le plus souvent d'un homme normal (XY) avec une femme conductrice (Xh X). Cette figure illustre la transmission :

soit :

	X	Y	<ul style="list-style-type: none"><li>• 25% de femmes conductrices</li><li>• 25% de femmes normales</li><li>• 25% de garçons hémophiles</li><li>• 25% de garçons normaux</li></ul>
Xh	XXh	YXh	
X	XX	XY	

**Remarques :**

- dans les 3/4 des cas, on retrouve des antécédents familiaux,
- il existe deux types de conductrices :

- les conductrices obligatoires sont "les filles d'un hémophile, les soeurs d'hémophiles qui ont un fils hémophile, les mères des deux ou plus de deux enfants hémophiles patents"
- les conductrices possibles sont "les filles d'une conductrice obligatoire ou les soeurs d'un hémophile". Le risque génétique entre les deux est différent.

- les associations d'hémophiles paraissent favoriser la survenue de véritables hémophilies féminines (nées de père hémophile et d'une mère vectrice).

### 3 Manifestations de l'hémophilie

#### 3.1 Clinique

La symptomatologie est identique dans les deux formes ; elle dépend de la sévérité du déficit.

##### 3.1.1 Circonstances de découverte

1- parfois lors d'un examen systématique dans le cadre d'une enquête familiale ou avant une intervention chirurgicale.

2 - le plus souvent, il s'agit de manifestations hémorragiques :

- rares en période néonatale (risque d'hémorragie cérébrale).
- parfois avant 1 an. ; le diagnostic est évoqué lors d'une circoncision rituelle très hémorragique, un volumineux céphalhématome, des hématomes récidivants ou au point d'injection des vaccinations, une plaie hémorragique.
- elles apparaissent surtout au moment de la marche où les hématomes et les hémarthroses deviennent de plus en plus fréquents++.

##### 3.1.2 Les manifestations hémorragiques de la forme typique

Les saignements sont surtout profonds, articulaires et musculaires.

##### 3.1.2.1 Les hémarthroses

###### 3.1.2.1.1 hémarthroses aiguës

La première hémarthrose survient souvent après un traumatisme minime mais ultérieurement, elles surviennent spontanément, au moins en apparence. Les genoux, les coudes et les chevilles sont les plus souvent touchés. L'hémarthrose constituée se traduit par :

- la douleur : vive, permanente, exacerbée par la mobilisation et par la palpation. Elle est calmée en quelques heures par la perfusion de fraction anti-hémophilique à dose suffisante.
- le gonflement articulaire est visible et doit être mesuré au mètre ruban en prenant soigneusement les repères,
- l'augmentation de la chaleur locale,
- la limitation des mouvements est liée à l'épanchement intraarticulaire. Le flexum doit être mesuré au rapporteur pour suivre l'évolution.

###### 3.1.2.1.2 arthropathie chronique

Elle est fréquente et secondaire à la récurrence des hémorragies intra-articulaires.

Elle se traduit par une limitation et une déformation de l'articulation ainsi que par une

diminution de la force musculaire. C'est une complication très invalidante à long terme. Le traitement précoce des hémarthroses réduit ce risque.

### **3.1.2.2 Les hématomes**

Un traumatisme est habituel ; la douleur est généralement le signe révélateur : on essaie d'apprécier la tuméfaction et l'état de tension.

#### **3.1.2.2.1 Les hématomes intramusculaires**

Leur gravité tient à l'importance de la gaine du muscle. Ainsi les hémorragies dans les muscles à grande gaine (cuisse, fessier, abdominaux superficiels) peuvent entraîner des anémies graves chez le petit enfant. Dans les muscles à petite gaine (face antérieure de l'avant-bras, paume de la main et mollet), les hémorragies entraînent des compressions vasculo-nerveuses (syndrome de Volkman).

L'hématome de psoas est fréquent et le diagnostic difficile avant la phase d'état. Au début, il s'agit d'une douleur modérée au niveau du pli inguinal avec une flexion de la hanche en rotation interne. L'extension est impossible. Une échographie en urgence peut objectiver l'hématome. La complication à redouter est la compression du nerf crural.

Les hématomes rétropéritonéaux sont rares, de diagnostic difficile avec une douleur abdominale mal définie. Une échographie ou un scanner peuvent montrer l'hématome.

#### **3.1.2.2.2 Manifestations hémorragiques diverses**

Elles sont fréquentes. Les hématomes du plancher de la bouche ou du cou peuvent entraîner une asphyxie ; hématurie, hémorragie digestive, peau, langue,...

#### **3.1.2.3 Les autres manifestations hémorragiques graves**

Elles sont moins fréquentes et souvent post-traumatiques. Elles concernent les viscères profonds et les hémorragies intra-cérébrales. Ces dernières doivent être évoquées après un traumatisme même minime++.

### **3.1.3 Dans les formes atténuées**

Les hémorragies sont minimales ou absentes.

## **3.2 Biologie**

Les facteurs VIII et IX interviennent dans l'élaboration de la prothrombinase par la voie endogène.

Le diagnostic est essentiellement biologique et repose sur des tests simples :

- éléments négatifs : numération des plaquettes, temps de saignement et temps de Quick sont normaux
- éléments positifs :

- allongement du temps de céphaline-Kaolin qui est souvent double ou triple du

témoin.

- l'activité des facteurs coagulants VIII ou IX est effondrée.

Ce dosage permet de définir la sévérité :

- taux de facteur  $\leq 1\%$  H. majeure
- taux de facteur 1 à 5 % H. modérée
- taux de facteur 5 à 25 % H. atténuée
- taux de facteur 25 à 50 % H. frustré.

### 4 Diagnostic différentiel

On discute le diagnostic avec TQ normal et TCK allongé.

#### 4.1 Maladie de Willebrand

- transmission autosomique dominante
- manifestations moins sévères que dans l'hémophilie
- diagnostic :

- TS allongé,
- plaquettes normales,
- TCK allongé,
- VIII antigène ou cofacteur de la ristocétine : diminué.

#### 4.2 Anticoagulants anti-facteurs VIII ou anti IX

Surtout au cours des maladies de système (ex. le lupus) ou après des perfusions de facteurs anti-hémophiliques. Ils se caractérisent par un allongement du TCK.

#### 4.3 Déficit en facteur XI

Exceptionnel.

### 5 Traitement

#### 5.1 Traitement préventif

##### 5.1.1 Etablir une carte d'affiliation

A l'association des hémophiles où seront consignés toutes les transfusions de produits sanguins et les incidents.

##### 5.1.2 Etablir des règles de conduite :

- toutes les vaccinations sont possibles. Le vaccin contre l'hépatite B est recommandé très précocement,
- interdire des intramusculaires,
- se méfier des médicaments ayant une action sur l'hémostase : aspirine, anti-inflammatoire,

- bien comprimer après une ponction veineuse,
- bonne hygiène dentaire.

### **5.1.3 Enquête familiale**

Pour dépister d'autres hémophiles et les conductrices.

### **5.1.4 Aborder la possibilité du diagnostic anténatal**

Lors du conseil génétique.

**Traitement curatif de l'hémophilie**

→ TRAITEMENTS DES HEMOPHILES SANS INHIBITEUR

**A. Traitement des hémophiles A mineurs :**

Lorsque le taux de facteur VIII est supérieur à 5%, on peut utiliser du MINIRIN (DDAVP), qui relargue les réserves de l'organisme en facteur VIII en augmentant 4 à 10 fois son taux, et entraîne une correction transitoire de l'hémostase. Cela permet la réalisation de gestes simples (extractions dentaires,..) ou l'arrêt d'un saignement en cours.

- Il est utilisé par voie IV en 30' dans 50 cc de GLUCOSE 5% (ampoule dosée à 4 gamma / 1 ml). En Belgique, il n'existe pas sous forme de spray nasal à

concentration autre que celle de l'usage urologique et donc ne convient pas.

- Son intérêt est de ne contenir aucun dérivé humain ou animal.

- La posologie est de 0,3 gamma/kg soit un peu moins d'une ampoule pour 10 kg ; il peut être renouvelé au bout de 12 heures, selon avis médical. Effet maximum après 30 à 60 minutes.

- Risque : flush facial, céphalées

- Précaution : risque de rétention hydrosodée, nécessitant de limiter les apports en boisson ou en perfusion pendant les heures suivantes.

Apport hydrique en fonction du poids et jusqu'à 750 ml/24h pour un adulte et ce jusqu'à la fin du traitement.

Surveiller le poids, les urines et ions sanguins (risque convulsif s/ hyponatrémie).

Il est nécessaire d'effectuer un test thérapeutique « à froid » afin de s'assurer de l'efficacité du Minirin.

Voir résultats à + 1h et + 4h car taux chute.

Si non réponse au Minirin, \_ injection F 8

### Traitement de l'hémophilie A sévère sans inhibiteur :

- L'injection d'1U/kg de facteur VIII, d'origine plasmatique ou recombinante, augmente le taux de facteur VIII circulant de 2 %. Meilleure \_ de FVIII quand origine plasmatique.
- La demi-vie du facteur VIII est de 8 à 12h environ.

### Traitement de l'hémophilie B sévère sans inhibiteur :

- L'injection d'1 unité/kg de facteur IX plasmatique augmente le taux de facteur IX circulant d'environ 1 %
- L'injection d'1 unité/kg de facteur IX recombinant augmente le taux de facteur IX circulant de 0,5 % en moyenne.
- La demi-vie du facteur IX plasmatique ou recombinant est de 12 à 18 h environ.

### Hémorragies

- Saignements modérés dans les articulations, muscles ou sous la peau  
20 à 40 UI / kg / 12 à 24 h pdt 1 à 3 jours, jusqu'à cicatrisation ou disparition de la douleur

#### Saignements sévères :

- Hémarthroses
- Hémorragies musculaires
- Hématomes plus importants ou hématome avant-bras , psoas, crural, fessier
- Traumatisme crânien ou abdominal
- Perte de connaissance
- Fractures

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- hémorragies digestives

30 à 60 UI / kg

(50 UI/kg) / 12 à 24 h pdt 3 à 4 jours

- Saignements menaçant la vie (face, cou, bouche) 60 à 100 UI / kg / 8 à 24 h  
disparition de l'hémorragie

### Interventions chirurgicales

- Mineures (y compris les extractions dentaires) 30 à 60 UI / kg une seule injection préopératoire (-45')

- Majeures 80 à 100 UI / kg en pré et postopératoire / 8 à 24 h en fonction de l'évolution et jusqu'à cicatrisation puis maintenir traitement minimum encore 7 jours pour que F VIII = 30 à 60 %

PRESENTATION : (selon les marques)

- 250 UI / flacon

- 500 UI / flacon

- 1000 UI / flacon

MODE D'ADMINISTRATION : - I.V.D. lente (2 à 4 ml / minute)

- **Seulement en cas d'intervention conséquent** : en perfusion continue, après un bolus I.V. *Tout arrêt accidentel de la perfusion fait chuter le taux atteint et doit donc être signalé au médecin.*

EFFETS INDESIRABLES :

- Allergie : - Céphalées, petits frissons => diminuer le débit d'injection

- OEdème de Quincke

- Agglutination des Globules rouges dans la seringue ou tubulure en cas de reflux sanguin => ne pas tester le reflux sanguin en cours d'injection

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- Inhibiteurs : 5 à 20 % dans l'hémophilie A

**Facteur VIII** → RECOMBINATE ( Baxter)

<b>Hémorragies</b>		
Degré d'hémorragie	Activité	Fréquence des perfusions
Saignements modérés dans les articulations, les muscles ou sous la peau	20 - 40 UI / kg	/ 12 à 24h pdt 1 à 3 jours
Hémarthroses Hémorragies musculaires Hématomes plus importants	30 - 60 UI / kg	/ 12 à 24h pdt 3 jours
Saignements menaçant la vie	60 - 100 UI / kg	/ 8 à 24h → disparition de l'hémo.
<b>Interventions chirurgicales</b>		
Mineures ( y compris les extractions dentaires)	60 - 80 UI / kg	1 seule injection pré -op.
Majeure	80 - 100 UI / kg	Pré - post op. / 8 à 24h en fonction évolution

Effets indésirables : allergies, inhibiteurs

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

**Facteur IX** → BENEFIX ( Baxter)

Hémorragies		
Degré d'hémorragie	Activité	Fréquence des perfusions
Saignements modérés dans les articulations, les muscles ou sous la peau	20 - 40 UI / kg	/ 12 à 24h pdt 1 à 3 jours
Hémarthroses Hémorragies musculaires Hématomes plus importants	30 - 60 UI / kg	/ 12 à 24h pdt 3 jours
Saignements menaçant la vie	60 - 100 UI / kg	/ 8 à 24h → disparition de l'hémo.
Interventions chirurgicales		
Mineures ( y compris les extractions dentaires)	60 - 80 UI / kg	1 seule injection pré -op.
Majeure	80 - 100 UI / kg	Pré - post op. / 8 à 24h en fonction évolution

Effets indésirables : allergies, inhibiteurs

### B. Prophylaxie

La prophylaxie est utilisée chez les hémophiles sévères sans anticoagulant

circulant. Elle n'évite pas tous les accidents hémorragiques ni les saignements à minima. Elle ne permet pas non plus de faire les activités physiques incompatibles avec l'hémophilie.

- Objectif : prévention des saignements articulaires et des lésions qui en résulteraient.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- Maintenir des taux de facteurs de coagulation toujours mesurables (> 1 %)

- Quand commencer ? :

Le premier saignement survient souvent entre l'âge de 12-18 mois et 3-4 ans .

On débute le traitement prophylactique lorsque deux saignements au niveau d'une même articulation se succèdent. La prophylaxie se poursuit jusqu'à l'adolescence.

- Hémo A : facteur XIII : 3 fois par semaine càd tous les 2 jours.

Hémo B : facteur IX : 2 fois par semaine càd tous les 3 Jours.

La dose doit être injectée le matin.

Prophylaxie à long terme chez l'hémophile A sévère : 20 à 40 UI /kg/dose.

(Remarque : chez les jeunes enfants de moins de 6 ans : augmenter les doses jusque 50 UI / kg)

### 2) TRAITEMENT DES HEMOPHILES AVEC INHIBITEUR

#### A. Rappels concernant les inhibiteurs

Aucun traitement n'est aussi efficace que le facteur VIII ou IX

La **découverte d'un inhibiteur** se fait

- soit à l'occasion d'un bilan systématique
- soit devant l'inefficacité d'un traitement par facteur VIII ou IX lors d'un accident hémorragique.

Les **facteurs de risque** principaux sont :

- les hémophiles sévères (50 %, soit un hémophile sur deux !)

(modérés et mineurs ssi porteurs de la mutation intro 22)

- les hémophiles A
- les patients au cours des premiers traitements

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- en cas de traitement intensif
- changement de traitement (produit, fréquence, rythme)
- si dans la famille, un membre hémophile a déjà développé un inhibiteur.
- l'hémophile d'origine africaine ou sud-américaine.

La mesure de l'inhibiteur (titrage de l'anticorps) est exprimée en Unité Bethesda (UB).

Cette mesure permet de :

a) étudier la possibilité de traiter ou non par du facteur VIII ou IX en cas d'accident hémorragique grave :

La neutralisation de l'anticorps est possible en milieu hospitalier avec des titres allant jusqu'à 10 UB.

b) suivre l'évolution de l'anticorps dans le temps :

- Disparition définitive de l'anticorps => ACC transitoire.
- Diminution progressive pouvant se négativer au bout d'un certain temps ou restant en plateau à un taux +/- élevé.
- Mais chaque stimulation antigénique peut provoquer une nouvelle augmentation de l'anticorps, qui peut être plus élevé que précédemment (*relance anamnétique*).

L'hémophile de type fort répondeur ne pourra plus être traité par du facteur VIII ou IX pendant plusieurs mois.

c) définir les forts répondeurs et les faibles répondeurs :

1 UB = quantité d'anticorps neutralisant 50% de FVIII.

< 5 UB = faible répondeur

> 10 UB = fort répondeur

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

5-10 UB = à évaluer en réponse anamnétique.

Le système immunitaire du faible répondeur réagit de façon moins violente aux traitements par FVIII ou FIX.

Son traitement modifie peu le titre de l'anticorps qui reste inférieur à 5 UB.

Mais un patient **faible répondeur peut à tout moment devenir fort répondeur => PRUDENCE !!!**

**B. Chez l'hémophile avec inhibiteur,**

**Comment traiter les accidents hémorragiques et les prévenir ?**

Quatre catégories de médicaments sont disponibles :

**- Les facteurs VIII et IX :**

Ces facteurs peuvent être utilisés chez les hémophiles A ou B avec des inhibiteurs de type faible répondeur à condition d'augmenter les doses. Mais il existe toujours la possibilité de voir un anticorps faible devenir fort répondeur.

**- Le facteur VII activé recombinant (NOVO-SEVEN®) :**

\_ Disponible depuis 1996, il ne relance pas l'anticorps,  
\_ Sécurité virale vis à vis des virus humains de par son origine recombinante,

\_ Inconvénient : demi-vie courte = 1h30 à 4h

=> nécessité d'injections répétées toutes les 2 à 4 heures,

\_ Utilisation des voies veineuses +++ => mise en place d'un PAC,

\_ Petits volumes : 0,90 à 120 µgr / kg/ dose,

\_ Risques de thrombose.

**- Les complexes prothrombiques activés (FEIBA®) :**

\_ Sont des médicaments plasmatiques contenant des traces de VIII et de

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

IX activé => risque de relance de l'anticorps,

\_ D'origine plasmatique (PDS = produit dérivé du sang), mais

transmission virale faible,

\_ Risque de thrombose,

\_ Demi-vie = 8 à 12 heures,

\_ 80 U/kg/dose (1000 U = 20 ml).

- **Le facteur VIII porcin (HYATEC®) :**

\_ rarement utilisé du fait des progrès des autres médicaments,

\_ Croisement anti-VIII porcin et anti-VIII humain,

\_ PDS (càd produit dérivé du sang) où existe le risque de transmission virale.

**EN CAS D'ACCIDENT GRAVISSIME, LE MEILLEUR TRAITEMENT**

**COAGULANT RESTE LE F VIII OU F IX.**

On peut tenter de saturer l'inhibiteur en apportant des doses massives qui vont neutraliser tout l'anticorps (titre maximal saturable = 10 UB).

On peut également avoir recours à des plasmaphérèses qui vont capturer l'inhibiteur pour permettre de traiter l'hémorragie par du FVIII ou FIX. Cela nécessite des équipes très spécialisées.

*En conclusion*, chez l'hémophile avec inhibiteur, le traitement des accidents

hémorragiques doit être encore plus précoce ; les immobilisations et autres « petits moyens » ont une grande importance.

**C. Comment tenter de faire disparaître l'inhibiteur ?**

Devant toute apparition d'inhibiteur, l'induction d'une tolérance immune peut être discutée.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

**L'induction d'une tolérance immune** consiste à injecter régulièrement du FVIII ou FIX à un rythme prédéfini allant du quotidien à 3 fois par semaine. Son but est de faire disparaître l'inhibiteur en "désensibilisant", en habituant l'organisme à accepter le FVIII ou FIX.

Cela nécessite souvent la mise en place d'un PAC.

Le succès d'un tel traitement nécessite la compliance de la famille et du patient, et l'organisation des soins à domicile (formation d'une infirmière ou des parents à utiliser le PAC...)

La réussite du traitement par l'induction d'une tolérance immune est de 60 à 90 % dans l'hémophilie A et près de 90 % lorsque l'inhibiteur est récent. D'où l'importance d'un titrage régulier. Par contre, les chances de succès sont nettement inférieures chez l'hémophile B.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

### HEMOPHILIES en abrégé

- **Hémophilie A** : déficit fact. VIII XR
- **Hémophilie B** : déficit fact. IX XR
  
- Sévère si < 1 %. Modéré : 2-5 %. Frustre : 6-40 %
- Risque de saignement spontané si < 2 %
- Si saignement : faire remonter à > 30 %

<u>½ vie</u>	<u>Effet</u>	<u>Tt préventif</u>
• <b>Fact. VIII</b> : 8 - 12 h. U/kg/2-3 j	0,5 U/kg ⇒ 1 % fact.	20
• <b>Fact. IX</b> : 12 - 24 h.		20 U/kg/3-4 j

➤ UI à transfuser = pds (kg) x 0.5 x taux désiré (%)

- Risque vital - face, cou, bouche : 50 U/kg/12 h x 2, puis 25 U/kg/12h x 2
- Avant-bras, psoas, crural, fessier - Hémarthrose - Hémorr. gastro-intestinale : 25 U/kg/12 h x 2, puis 12.5 U/kg/12h x 2

➤ Hématome autre : compression

➤ Lacération étendue peau - Avt opération : 50 U/kg

- **Hémophilie A** :
  - Factane<sup>®</sup> (DCF) 250-1000 UI
  - Monoclate P<sup>®</sup> (Centeon) 500-1000 UI
  - Hemofil M<sup>®</sup> (Baxter) 250-500-1000 UI } plasma - Ac monoclonaux

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- **Recombinate<sup>®</sup>** (Baxter) 250-500-1000 UI
  - **Kogenate<sup>®</sup>** (Bayer) 250-500-1000 UI
  - **Kogenate SF<sup>®</sup>** (Bayer) : sans albumine recombinants
  - **Refacto<sup>®</sup>** (Wyeth) 250-500-1000 UI
  - **Helixate<sup>®</sup>** (Aventis) 250-500-1000 UI
- 
- **Hémophilie B :**
    - **Facteur IX SD<sup>®</sup>** (DCF) 250-1000 UI
    - **Mononine P<sup>®</sup>** (Centeon) 250-500-1000 UI plasma - Ac  
monoclonaux
  
  - **Benefix<sup>®</sup>** (Baxter) 250-500-1000 UI recombinant

### von WILLEBRAND

- AD
- 1-2 % de la population
  
- PFA - TCK - Fact. VIII coagulant - Fact. Von Willebrand Ag - Cofacteur Ristocétine
  - vW > si infection, post-op, stress, grossesse, ...
  - vW < si groupe sanguin O

- Type I : AD - 70 %

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

### Quantitatif

- Type II : AD ou AR  
Qualitatif  
  
II A - B - C - D - E - F - G - H - N
- Type III : AR  
vW = 0  $\Rightarrow$  fact. VIII  $\ll$
- **MINIRIN<sup>®</sup> = DDAVP = ADH = Vasopressine**
  - I.nasal 100  $\mu$ g/ml ou 10  $\mu$ g/spray
  - IV/IM/SC 4  $\mu$ g/ml
  
  - 0.4  $\mu$ g/kg IV15-30' dans 50 ml LP
    - $\Rightarrow$   $\uparrow$  fact. VIII et vW x 4
    - à répéter après 12 h si nécessaire
- **Facteur von Willebrand SD<sup>®</sup> (DCF)**
  - Lyophilisé + 40 ml AD
  - 40 UI vW et 20 UI fact. VIII / 1 ml  $\Rightarrow$  800 UI vW et 400 UI fact. VIII / flacon
  
  - 20 - 50 U/kg/8-12 h selon la gravité du déficit
- **Haemate P<sup>®</sup> (Centeon - Aventis)**
  - 550 UI vW et 250 UI fact. VIII / 10 ml
  - 1100 UI vW et 500 UI fact. VIII / 20 ml
  
  - 2200 UI vW et 1000 UI fact. VIII / 30 ml

### LE PATIENT HEMOPHILE AUX URGENCES

Généralement, le patient hémophile traite les hémorragies mineures par auto-perfusion à domicile. Toutefois, dans le cas d'une hémorragie importante, spontanée ou sur traumatisme, l'hémophile peut se présenter aux Urgences.

#### **On y rencontre :**

- les jeunes patients, pour qui l'affection est nouvelle et inconnue des parents
- les parents ne sachant pas encore administrer le facteur de coagulation

NB : < 4 ans : infirmières pédiatriques ou pédiatre,

> 4-5 ans : parents ou soignants,

> 12-14 ans : patient.

- les jeunes enfants qui, devenant plus mobiles, subissent des chutes plus fréquentes.

#### **La plupart des patients ont peur du service d'urgences :**

- l'hémophilie est une maladie rare et donc mal connue de la plupart des médecins.
- Souvent, en l'absence de signes évidents d'hémorragie, on ne croit pas le patient qui réclame un traitement immédiat. Or, il est impératif de traiter dès le soupçon d'hémorragie. L'efficacité du traitement dépend de la rapidité de son instauration car les hémorragies sont de longue durée plutôt qu'intenses.

#### **Si un enfant hémophile se présente aux urgences :**

- **Installez - le immédiatement.** Ne jamais faire attendre un patient hémophile :
- traiter le plus rapidement possible

. **Ecoutez le patient et croyez-le.** Lorsqu'un enfant méconnu présente de nombreux hématomes, il faut non seulement exclure les sévices corporels, mais aussi effectuer

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

un prélèvement sanguin à la recherche de troubles de la coagulation. (30 % des cas n'ont pas d'antécédents familiaux connus).

- **Considérez que toute symptomatologie est la conséquence d'une hémorragie** (céphalées...).

- **Prévenez le médecin** et expliquez qu'il s'agit d'un **patient hémophile**.

### **Premiers soins :**

**Repos | glace Contention Elévation**

- surélever le membre atteint + compression,

- appliquer de la glace sur l'articulation atteinte ou sur l'hématome ce qui provoquera une contraction musculaire

\_ moins de sang vers la partie touchée

\_ diminution de la pression et donc de la douleur

- prise des paramètres importants. Jamais de prise de température rectale.

### **Anamnèse**

**Questions à poser d'emblée :**

- Type d'hémophilie ? A ou B

- Sévérité de l'hémophilie ? (tjrs la même dans une même famille)

- Présence d'un inhibiteur ou non ?

- Quelle est la substance coagulante utilisée ?

- Nombre d'unités ?

- Tenue du carnet ?

- Prophylaxie ?

- Carte d'hémophile ?

### Urgence de la prise en charge thérapeutique

**A. Il existe des hémorragies pouvant comporter un risque vital exigeant une injection immédiate :**

- traumatisme crânien,
- céphalée persistante,
- hémorragie oculaire,
- traumatisme au niveau de la gorge,
- traumatisme vertébral,
- traumatisme abdominal,
- violente douleur abdominale,
- hémorragie digestive,
- hémorragie iliopsoatique,
- hémorragie rétro-péritonéale,
- hémarthrose de la hanche,
- hématome important du quadriceps,
- fractures et luxations,
- traumatisme grave : accident de la route, chute dans l'escalier,...

Ces hémorragies nécessitent généralement une hospitalisation.

**B. Il existe des hémorragies dangereuses sur le plan fonctionnel :**

- aisselle,
- face interne de l'avant-bras,
- paume de la main,

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- fesse,
- aine,
- creux poplité,
- mollet.

En raison du risque de compression neurale et vasculaire pouvant atteindre toutes les loges, il faut administrer le facteur de coagulation dès que possible.

**Dans ces cas, il faut injecter le facteur de coagulation :**

- AVANT que le patient ne se rende aux examens demandés : rx, écho, scan,...
- AVANT tout examen invasif ou traitement tel que :  
suture, PL, ponction artérielle, placement sonde gastrique.  
(- Ne pas attendre le résultat du facteur 8 ou 9).

**Quelques hémorragies ne requérant pas l'administration immédiate de facteur de coagulation**

**Plaies de la bouche et de la langue** (sauf frein de la langue et amygdale qui nécessite un facteur de coagulation)

- Rincer la bouche avec de l'eau froide,
- Ne pas s'allonger, se mettre en position assise,
- Comprimer manuellement pendant 10 minutes avec une compresse pliée,
- Faire un bain de bouche avec de l'Exacyl® : ce médicament peut être bu mais il faudra alors respecter la dose de 5mgr/kg/Bain de bouche 4 fois par jour.

L'Exacyl®, inhibiteur de la fibrinolyse, protège le caillot formé, prévient une récurrence du saignement, est surtout utile en cas de saignement des muqueuses.

- Compléter le traitement en suçant des glaces ou des glaçons,
- Ne pas redonner la tétine : le fait de sucer fait re-saigner,

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- Alimentation semi-liquide ou mixée et froide pendant au moins 3 ou 4 jours.

### Les ecchymoses ou hématomes sous-cutanés :

- Fréquents chez les enfants, non douloureux, disparaissent généralement spontanément,
- Appliquer un cryogel sur l'hématome,
- Masser quelques minutes avec pommade à l'arnica 2 à 4 x/jour,
- Poser un bandage.

### Petites coupures et écorchures :

- désinfecter,
- pansement compressif 10 min.

### Perte de dent de lait

- Compression locale avec une compresse imbibée d'Exacyl®

### Epistaxis

- Rester calme,
- Se moucher énergiquement,
- Rincer la narine qui saigne avec du sérum physiologique et la comprimer à la base pendant 10 mn. Si les deux narines sont concernées, comprimer les 2 côtés pendant 10 mn en respirant par la bouche,
- Se mettre en position assise, la tête légèrement inclinée en avant,
- Gargariser la bouche avec de l'eau et recracher afin de déceler un saignement postérieur non extériorisé par le nez mais par la gorge,

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- Si le sang continue de s'écouler, se moucher à nouveau puis mécher avec un hémostatique. L'enfoncer suffisamment pour une meilleure efficacité ; continuer la compression au moins 5 minutes,

- Ne jamais tirer sur la mèche sinon le saignement peut recommencer. Cette mèche doit tomber toute seule. Au bout de 24 à 48 h, on l'humidifiera avec du sérum physiologique.

- En dehors de la période hémorragique, lubrifier la muqueuse avec de la vaseline 2 fois / jour pendant une semaine,

- Si saignement persiste : traitement par Exacyl®

### **Hématurie (non récidivante):**

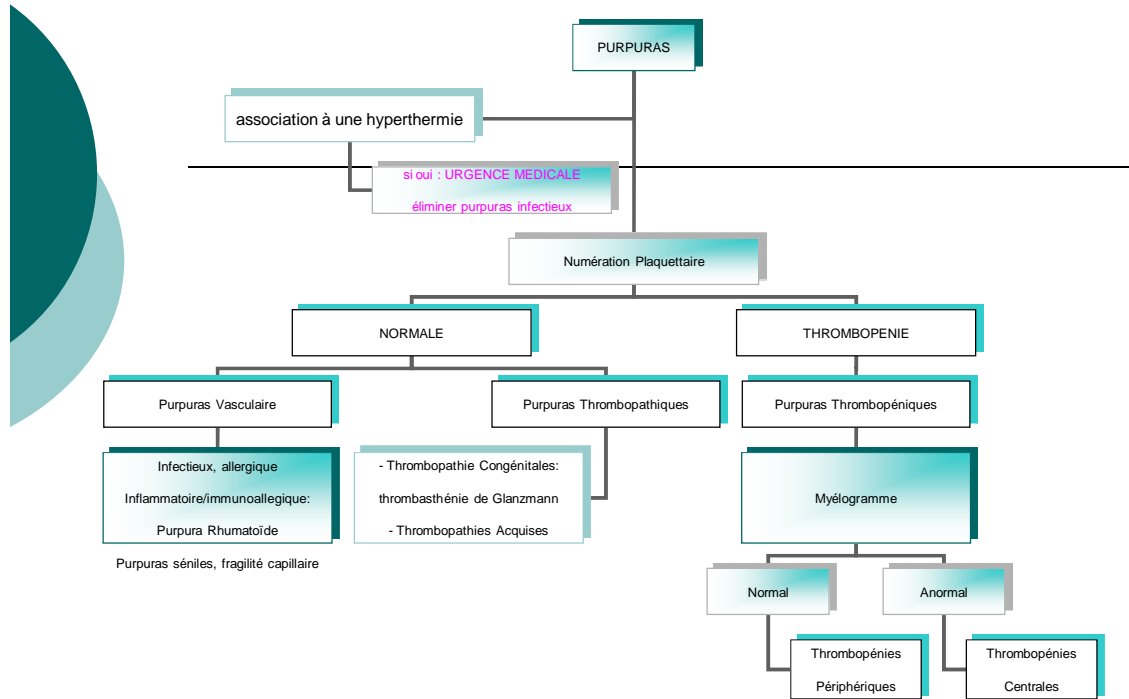
- Faire boire abondamment,  
- Repos strict au lit,

- Surveillance des urines pendant 2 ou 3 jours,

- Ne JAMAIS administrer d'antifibrinolytiques (Exacyl®) qui pourrait former des caillots et susciter des coliques néphrétiques.

**Si ces hémorragies persistent, on administre du facteur de coagulation.**

# Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle



Prof O Battisti, hématologie non oncologique

14

Les Purpuras



Le purpura est une extravasation du sang hors des vaisseaux dans les couches superficielles de la peau et des muqueuses. Il ne s'efface pas à la vitropression ni à l'étirement de la peau. Il apparaît spontanément ou pour un traumatisme minime et il évolue par les divers stades de la biligénèse locale.

**1 Diagnostic positif et conduite à tenir**

Le diagnostic positif repose sur la définition sémiologique. On distingue trois formes de purpura :

- pétéchiés : petites taches hémorragiques de 1 à 4 mm de diamètre.,

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- ecchymoses : nappes hémorragiques aux contours mal limités,
- vibices : stries linéaires aux plis de flexion.

La conduite à tenir est déterminée à partir des éléments suivants :

### 1.1 Anamnèse

- antécédents hémorragiques personnels ou familiaux,
- circonstances d'apparition, prise de médicaments.

### 1.2 Données de l'examen

#### 1.2.1 Clinique

- purpura isolé ou associé à d'autres manifestations hémorragiques : épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives, urinaires, cérébroméningées,...
- autres symptômes : fièvre, adénopathies, hépatosplénomégalies, arthrites ou arthralgies...

#### 1.2.2 Examens complémentaires d'orientation

- hémogramme avec numération des plaquettes,
- hémostase (TQ, TCK, temps de thrombine et dosage de la fibrine),
- éventuellement, temps de saignement et étude de la fonction plaquettaire.

Ainsi, on aura des purpuras avec :

- **taux de plaquettes normal** : purpuras vasculaires ou thrombopathiques,
- **taux de plaquettes diminué** : purpuras thrombocytopéniques.

### 1.3 Apprécier la gravité ++

- Un purpura avec fièvre doit faire craindre une septicémie, notamment à méningocoques et nécessiter un traitement d'urgence.
- Taux de plaquettes : une thrombopénie inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup>, peut être responsable d'une hémorragie grave. Le risque hémorragique est d'autant plus important que la thrombopénie est sévère et qu'elle est d'origine centrale.
- Signes cliniques hémorragiques : en l'absence d'un traumatisme, un purpura modéré ne se complique pas d'hémorragie grave.

## 2 Diagnostic différentiel

Le purpura se distingue des lésions suivantes :

- **angiomes** : tumeurs vasculaires,
- **taches rubis** : angiomes nodulaires, rouge rubis, légèrement saillants. Ils

persistent à la vitropression,

- **angiomes stellaires**, point rouge central d'où partent des ramifications capillaires,
- **télangiectasies** : dilatations pulsatiles anormales et permanentes des petits vaisseaux et des muqueuses. L'exemple est représenté par la maladie de Rendu-Osler. C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive.

### 3 Diagnostic étiologique

Il existe trois groupes étiologiques :

- 1 - le purpura vasculaire,
- 2 - le purpura thrombocytopathique,
- 3 - le purpura thrombocytopénique,  
au sein duquel nous individualiserons :
- 4 - le purpura thrombopénique idiopathique (PTI).

#### 3.1 Purpuras vasculaires

##### 3.1.1 Purpuras infectieux

Les septicémies à méningocoques, streptocoques (endocardite d'Osler), staphylocoques, à candida et diverses infections virales peuvent être en cause.

**Le modèle est représenté par le purpura méningococcique** où l'on peut schématiser deux tableaux :

- dans la forme aiguë, le purpura est pétéchial, un peu nécrotique, dispersé sur toutes les parties du corps sans autres signes hémorragiques. L'existence d'une fièvre et d'un syndrome méningé évoque facilement le diagnostic. Une nuque souple et une P.L normale ne doivent pas faire éliminer la possibilité d'une méningococcémie.
- dans la forme suraiguë, l'éruption purpurique est représentée par de grandes ecchymoses violacées, à contours imprécis et d'extension rapide (purpura fulminans de Hénoch).

##### 3.1.2 Oedème aigu hémorragique du nourrisson (OAHN)

L'OAHN touche le nourrisson entre 5 et 24 mois. Il survient habituellement l'hiver, deux semaines après un facteur déclenchant : infection des voies aériennes supérieures, vaccination ou prise médicamenteuse. L'étiologie est inconnue, sans doute une vascularite immunoallergique.

##### 3.1.2.1 Tableau clinique

Il est impressionnant par la symptomatologie cutanée mais rassurant par l'état général conservé. Il associe :

- une **fièvre** inaugurale à 38° - 40° ,
- des **oedèmes douloureux**, inflammatoires, souvent bilatéraux et siègeant

principalement sur le dos des mains et des pieds, les oreilles et le visage. D'autres localisations sont possibles.

- **purpura polymorphe** : papule érythémateuse et oedémateuse d'extension centrifuge réalisant des éléments en cocardes avec un centre purpurique qui n'est jamais bulleux (diagnostic différentiel avec l'érythème polymorphe). Elles apparaissent par poussées. A côté des lésions en cocarde, il existe des lésions pétéchiiales et nécrotiques.

### 3.1.2.2 Tableau biologique

- hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles,
- augmentation de la VS et de la CRP,
- le taux de plaquette est normal.

### 3.1.2.3 Evolution

Elle est simple sans complications en 10 à 15 jours. Plusieurs poussées d'oedèmes et de lésions cutanées sont possibles mais la guérison est sans séquelles.

### 3.1.2.4 Diagnostic différentiel

Purpura fulminans, syndrome de Kawasaki, érythème polymorphe, syndrome de Sylverman.

### 3.1.3 Purpura rhumatoïde (Schönlein-Henoch)

#### 3.1.3.1 Clinique

Ce syndrome apparaît à tout âge, mais surtout chez l'enfant. Le début peut être précédé d'un épisode "grippal" ou survenir spontanément :

- **le purpura est remarquable (100%)**

- maculaire, maculopapuleux et parfois nécrotique,
- symétrique : membres inférieurs mais aussi membres supérieurs, avant-bras et coudes, fesses. Le visage et le thorax sont en règle respectés.



- évolue par poussées, déclenchées ou exagérées par l'orthostatisme,
- des éruptions urticariennes sont possibles.

### - *les douleurs articulaires (80%)*

- intéressent toutes les articulations mais surtout les chevilles, les genoux et les poignets.
- soit simples arthralgies, soit arthrites mobiles et fugaces,
- guérissent sans séquelles.

### - *troubles digestifs variables (60%)*

- douleurs abdominales modérées ou violentes à type de coliques avec vomissements, pouvant être responsables d'une intolérance alimentaire,
- hémorragies intestinales, hématomes de parois,
- rarement : invagination intestinale, perforation ou occlusion.

### - *manifestations rénales (30%)*

- survenant généralement au cours du premier mois d'évolution,
- soit hématurie ou glomérulonéphrite, soit plus rarement un syndrome néphrotique. La biopsie rénale montre des dépôts mélangiaux d'IgA en immunofluorescence.

#### 3.1.3.2 Examens complémentaires

L'hémogramme et l'exploration de l'hémostase sont normaux. La V.S est normale ou modérément accélérée. Il n'y a pas d'examen spécifique de la maladie ++.

#### 3.1.3.3 Evolution

Le traitement est symptomatique avec repos au lit au moment des poussées importantes. Deux complications sont redoutées :

- troubles digestifs sévères : ils s'accompagnent de douleurs vives et d'une dénutrition importante. La corticothérapie à 1mg/kg/jour pendant une semaine s'avère en général efficace en cas d'intolérance alimentaire grave.
- l'atteinte rénale conditionne le pronostic à long terme avec un risque d'insuffisance rénale définitif. Au cours des trois premiers mois, il est prudent de rechercher et de surveiller une protéinurie et une hématurie. L'existence d'une insuffisance rénale, d'une hypertension artérielle, d'un syndrome néphrotique (protéinurie supérieure à 5cg/kg/j) justifie une biopsie rénale. Cette néphropathie se caractérise par des dépôts d'IgA dans le mésangium. Une prolifération épithéliale importante ainsi qu'une infiltration interstitielle justifie un traitement médical pour essayer de stopper l'évolution des lésions. Une simple protéinurie et/ou hématurie ne constituent pas une indication de biopsie rénale d'emblée.

#### 3.1.4 Purpuras médicamenteux

Les médicaments les plus souvent incriminés sont : aspirine, antibiotiques, sulfamides, iode, barbituriques, phénothiazines, anticoagulants oraux.

#### 3.1.5 Néonatal

Dans certaines conditions obstétricales (présentation de siège, circulaire du cordon, hypertension veineuse), on note un purpura pétéchial ou en plages ecchymotiques localisé. Il est prudent de s'assurer d'un taux normal de plaquettes.

#### 3.1.6 Purpuras dysglobulinémiques

##### 3.1.6.1 Clinique

- purpura souvent inaugural, au niveau des membres inférieurs, symétriques. Il évolue par poussées de durée variable, parfois nécrotique, laissant souvent place à une dermite ocre.
- autres symptômes parfois associés : arthralgies, syndrome de Raynaud.

### 3.1.6.2 Biologie

- V.S très augmentée dans les 2/3 des cas,
- hypergammaglobulinémie.

### 3.1.6.3 Evolution

Elle dépend de l'étiologie. Il faut rechercher une maladie de système, telle un lupus.

### 3.1.7 Autres causes

- traumatiques : piqûres par des insectes, des parasites ou des objets pointus.
- scorbut, cirrhose.

## 3.2 Purpuras thrombocytopathiques

Les thrombocytopathies sont des maladies plaquettaires liées à une anomalie qualitative des plaquettes. Le nombre des plaquettes est normal. Elles peuvent être constitutionnelles et héréditaires ou acquises.

### 3.2.1 Thrombocytopathies constitutionnelles

La mieux connue est la thrombasthénie de Glanzmann.

#### 3.2.1.1 Clinique

Purpura chronique débutant dans la petite enfance. les hémorragies sont surtout muqueuses : épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives, ménométrorragies.

#### 3.2.1.2 Biologie

- numération plaquettaire normale,
- allongement du temps de saignement,
- défaut d'agrégation des plaquettes.

#### 3.2.1.3 Evolution

Il faut toujours se méfier d'une hémorragie grave. Les transfusions de plaquettes sont efficaces. Lorsque l'enfant devient plus âgé, les hémorragies s'atténuent. Un traitement hormonal est souvent nécessaire lors de la puberté chez les filles.

### 3.2.2 Thrombocytopathies acquises

- 1 - médicaments : aspirine, anti-inflammatoires, antihistaminiques, antibiotiques et anticoagulants ;
- 2 - au cours de certaines maladies, syndromes myéloprolifératifs, états pré leucémiques, maladie de Waldenström, insuffisance rénale chronique.

### 3.3 Purpuras thrombocytopéniques

**Se définissent par un taux de plaquettes inférieur à 150 000/mm<sup>3</sup>.**

Le myélogramme est un examen *indispensable* à la recherche de l'existence ou non de mégacaryocytes.

#### 3.3.1 Thrombocytopénies par trouble de la production médullaire

Elles se caractérisent par une diminution du nombre des mégacaryocytes.

##### 3.3.1.1 Troubles congénitaux héréditaires

Le purpura apparaît dans la période néonatale ou au cours des premières années. Il s'agit de maladies rares.

##### 3.3.1.2 Troubles acquis

- leucémies et aplasies médullaires : la thrombopénie est souvent associée à une atteinte des autres lignées,
- toxicité électives de la lignée mégacaryocytaire après prise de diurétiques thiazidiques.

#### 3.3.2 Thrombocytopénies par destruction excessive

Les caractéristiques de ces thrombopénies sont :

- thrombopénie inférieure à 150 000/mm<sup>3</sup>,
- myélogramme riche contenant de nombreux mégacaryocytes, sans anomalie des autres lignées.
- durée de vie des plaquettes diminuée,
- elles sont acquises.

##### 3.3.2.1 Origine infectieuse

Une thrombocytopénie peut s'observer au cours de nombreuses infections virales, microbiennes ou mycosiques :

- les infections les plus courantes sont la rubéole, la rougeole, la varicelle, la mononucléose infectieuse, le cytomégalovirus et le VIH. Le purpura apparaît généralement dans la semaine qui suit l'épisode viral et il disparaît rapidement. Un purpura thrombopénique peut être un mode de découverte d'une infection par le VIH. La thrombopénie est inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup>.
- les infections microbiennes graves sont parfois en cause, notamment en période néonatale. Le traitement est surtout celui de l'infection.
- les infections mycosiques : fièvre, malade immunodéprimé.

### 3.3.2.2 Origine médicamenteuse immuno-allergique

Ce mécanisme implique une sensibilisation préalable de l'organisme, c'est-à-dire une première prise médicamenteuse plusieurs jours ou semaines auparavant ;

- le purpura et les hémorragies apparaissent dans les heures qui suivent la prise du médicament. La thrombopénie peut être extrême avec un risque hémorragique ;  
- les principaux médicaments : analgésiques (Aspirine, anti-inflammatoires), antibiotiques (Pénicilline, Sulfamides), anticonvulsivants et sédatifs (Sédormid, barbituriques, hydantoïnes, Carbamazépine, Valproate de sodium) et la Quinine et Quinidine.

### 3.3.2.3 Thrombocytopénie par coagulation intravasculaire

La diminution des plaquettes s'explique par un processus thrombotique des petits vaisseaux :

- *soit consommation intravasculaire disséminée*. La thrombopénie est associée à une chute des autres facteurs de la coagulation. Elle survient dans un contexte de choc, de septicémie ou de leucémie promyélocytaire ;  
- *soit consommation intravasculaire localisée*, avec trois groupes étiologiques :

- chez le nouveau-né, il faut penser à un angiome géant du foie ;
- le syndrome hémolytique et urémique d'étiologie inconnue survient surtout chez l'enfant de moins de 3 ans. Le tableau clinique est marqué par une phase prodromique (fièvre, diarrhée, rhino-pharyngite, vomissements) suivie en 4 à 5 jours d'une phase d'état : pâleur importante, oligo ou anurie. Le tableau biologique objective une anémie hémolytique avec des schizocytes, une thrombopénie et souvent une hyperleucocytose ainsi qu'une insuffisance rénale (le test de Coombs direct est en règle négatif). Cette affection justifie une hospitalisation. Le pronostic dépend de l'atteinte rénale où il existe des lésions de microangiopathie thrombotique. Le traitement initial est symptomatique : diurétiques, hypotenseurs et éventuellement, une dialyse. L'évolution se fait dans 1/4 des cas vers une insuffisance rénale terminale justifiant une épuration extrarénale.
- le syndrome thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moskowicz) se rencontre surtout chez le grand enfant ou l'adulte.

### 3.3.2.4 Thrombocytopénies néonatales immunes

Les thrombopénies néonatales immunes sont dues à l'existence d'anticorps de type IgG chez la mère durant la grossesse et dirigés contre les antigènes plaquettaires. Ces anticorps transmis de la mère à l'enfant peuvent franchir la barrière placentaire à partir de la 14<sup>ème</sup> semaine de gestation. On distingue deux situations : les allo immunisations et les thrombopénies auto-immunes :

- **Thrombopénies allo-immunes** : dues à une immunisation maternelle contre les antigènes spécifiques des plaquettes, présents chez le fœtus et que la mère ne

possède pas. L'immunisation est favorisée par certains groupes HLA. La thrombopénie foetale peut exister tôt, dès la 20ème semaine de gestation. Classiquement, elle est découverte dès la naissance ou les deux premiers jours de vie par un purpura. Toutefois, le risque d'une hémorragie grave, en particulier cérébrale, existe dès l'accouchement et durant toute la phase de thrombopénie. Le diagnostic repose sur une thrombopénie chez l'enfant, un taux normal de plaquettes maternelles et la mise en évidence d'anticorps sériques maternels dirigés contre les antigènes foetaux.

En cas de grossesse à risques, on propose un diagnostic anténatal par ponction de sang foetal au cordon. En fin de grossesse, si le taux des plaquettes est inférieur à  $100 \times 10^9/l$ , on propose une césarienne. De toute façon, la surveillance doit être rigoureuse la première semaine de vie. Un traitement par immunoglobulines s'impose si le taux de plaquettes est  $< 50 \times 10^9/l$ .

- **Thrombopénies auto-immunes.** Elle est due à l'existence d'une thrombopénie auto-immune chez la mère. Le taux des plaquettes maternelles est en règle diminué mais ne permet pas de prévoir le taux du nouveau-né. La grossesse de la mère se déroule habituellement bien et l'affection est parfois découverte en raison de la thrombopénie du nourrisson. Chez le nouveau-né, le purpura apparaît au bout de quelques heures ou la première semaine. Comme précédemment le taux plaquettaire anténatal par ponction de sang foetal est possible et fiable. Un accouchement par voie basse est autorisé si le taux est  $> 100 \times 10^9 /l$ . Le nouveau-né est étroitement surveillé et traité par immunoglobulines I.V si le taux plaquettaire est  $< 50.10^9/l$ .

***Les thrombopénies néonatales non immunes sont exceptionnelles.***

### **3.3.2.5 - Thrombocytopénies au cours de diverses affections**

lupus, anémie hémolytique auto-immune, hypersplénisme, hémolyse avec incompatibilité foeto-maternelle sévère, après transfusions importantes.

### **3.3.2.6 Thrombocytopénies familiales ou au cours de déficits immunitaires**

Elles sont exceptionnelles.

### **3.3.2.7 Purpura thrombopénique idiopathique**

Ce diagnostic est envisagé quand aucune cause n'est retrouvée (cf ci-après) ++.



### Les thrombopénies

---

- **La forme aiguë ( PTI )**
  - Souvent après une infection virale: « confusion » entre le virus et les PS
  - Surtout entre 2 et 10 ans
  - Fille = garçon
  - Traitement: suivant le taux de plaquettes et/ou les signes cliniques de diathèse hémorragique
- Ig en iv = plusieurs schémas 0.8 g ou 1 g/kg 1 ou 2 x; parfois corticoïdes
- **La forme chronique:** si dure > 6 mois

Prof O Battisti, hématologie non  
oncologique

16

### Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)

Ce purpura lié à une hyperdestruction des plaquettes d'origine immunologique, d'où parfois l'appellation de purpura thrombocytopénique auto-immun.

#### 1 Diagnostic positif

##### 1.1 Signes cliniques

Il s'agit le plus souvent d'un jeune enfant de 2 à 10 ans ou l'adulte jeune. Le début est brutal par un purpura pétéchial et ecchymotique, principalement cutané et parfois muqueux. Il peut s'associer des épistaxis et des hémorragies viscérales : buccales, hématuries, hémorragies digestives ou cérébro-méningées. La présence de bulles hémorragiques endobuccales est un facteur de gravité. L'état général est excellent. L'examen clinique est par ailleurs normal, une splénomégalie modérée est rare. Il survient soit spontanément soit au décours d'une infection d'allure virale ou après vaccination (ex. ROR).

### 1.2 Examen biologique

#### 1.2.1 Numération formule sanguine (NFS) et plaquettes

Il existe une thrombopénie isolée, souvent inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup>

Il peut y avoir une anémie en cas d'hémorragie.

#### 1.2.2 Le myélogramme++

- riche, avec intégrité des lignées rouges et blanches,
- contient de nombreux mégacaryocytes.

Le diagnostic du PTI est souvent évident de sorte que certains ne font pas de myélogramme systématiquement, mais il est obligatoire en cas de corticothérapie.

#### 1.2.3 Test de la coagulation

- inutiles pour le diagnostic,
- anomalies de l'hémostase primaire : fragilité capillaire, allongement du T.S., irrétraction du caillot,
- les temps de Quick, de céphaline-kaolin et dosage du fibrinogène sont normaux.

#### 1.2.4 Enquête immunologique

à la recherche d'anticorps fixés sur les plaquettes : test de Dixon, Coombs plaquettaire. Cet examen est difficile et nécessite une quantité importante de sang. Aussi, il est en règle difficile de le faire chez l'enfant.

#### 1.2.5 Enquête étiologique

anticorps antinucléaires, anti EBV, anti CMV, anti HIV et anti hépatite B.

### 2 Diagnostic différentiel

#### 2.1 Eliminer les purpuras vasculaires

Dans ce cas, le taux des plaquettes est normal.

#### 2.2 Eliminer les purpuras thrombopathiques

Le taux des plaquettes est normal mais le T.S est allongé.

#### 2.3 Eliminer les autres causes de thrombopénie

##### 2.3.1 centrale

le myélogramme montre l'absence de mégacaryocytes,

##### 2.3.2 périphérique

le diagnostic repose sur l'élimination des étiologies précédemment rapportées. Ce diagnostic est facile avec l'anamnèse et un examen clinique normal.

### 3 Evolution et traitement

#### 3.1 Evolution des deux premiers mois

La gravité de la maladie est liée à l'importance des signes clinique hémorragiques et au taux de plaquettes (inférieur à 30 000/mm<sup>3</sup>). Il n'y a pas d'hémorragie grave en absence de purpura. Les risques hémorragiques surviennent surtout au début de la maladie.

##### 3.1.1 Forme commune purpurique

On envisage un traitement lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 30.10<sup>9</sup>/l ou s'il existe un purpura important. Au-dessus, on se contente d'une simple surveillance avec parfois une rémission spontanée. Dans la plupart des cas, on propose une corticothérapie à la posologie de 2 à 4 mg/kg/j pendant une semaine avec un arrêt en une semaine quelque soit l'évolution. Si les signes hémorragiques paraissent menaçants, certains proposent les immunoglobulines à haute dose (1g/kg/j durant 2 jours) car elles sont plus rapidement efficaces. L'évolution est jugée sur le taux de plaquettes et l'existence ou non de signes hémorragiques. Il faut arrêter le sport, les activités violentes et contre-indiquer les intramusculaires.

##### 3.1.2 Formes graves avec hémorragie autre que le purpura

- les transfusions de plaquettes sont transitoirement efficaces et n'ont qu'un intérêt ponctuel lors d'une hémorragie viscérale grave.
- les plasmaphérèses : difficiles chez l'enfant,
- les gammaglobulines standards à fortes doses (1g/kg/j durant 2 jours) doivent être préférées aux autres traitements.

Dans ces deux formes, l'évolution immédiate est schématiquement la suivante :

soit remontée rapide des plaquettes et normalisation en une semaine. En cas de remontée franche et de normalisation, le taux reste habituellement normal à l'arrêt du traitement.

soit remontée partielle ou lentement subnormale. On peut assister à une rechute à l'arrêt du traitement.

soit échec complet. Cela est rare.

#### 3.2 Evolution à long terme

##### 3.2.1 En cas de rémission complète

L'évolution est en règle favorable. Des rechutes transitoires peuvent survenir lors d'un épisode viral. Les vaccinations peuvent être réalisées un an après la rémission complète.

### 3.2.2 En l'absence de rémission complète

on surveille régulièrement l'enfant et on parle de thrombopénie chronique après 6 mois d'évolution.

- si le taux des plaquettes est supérieur à 30.109/l, le risque hémorragique est très faible. L'abstention thérapeutique est de règle. Très souvent, après plusieurs mois ou années les plaquettes augmentent progressivement et peuvent se normaliser. Il n'y a pas d'indication à faire une splénectomie ;
- si le taux des plaquettes est inférieur à 30.109/l, une surveillance étroite s'impose. En l'absence de signes hémorragiques, l'abstention thérapeutique est de règle. En présence de signes hémorragiques (ex. purpura important,...), la splénectomie est indiquée. Certains la réalisent après une durée de vie des plaquettes qui est généralement inférieure à deux jours. avec une séquestration splénique exclusive.

### 3.2.3 Risque d'anticorps anti plaquettes

chez les nouveaux-nés de mères qui ont des antécédents de PTI. Il faut prévenir les filles de ce risque sans les inquiéter. Quelque soit le taux des plaquettes maternelles, le nouveau-né peut avoir une thrombopénie dès la naissance ou au cours de la première semaine par passage transplacentaire d'auto-anticorps transmis.



Forme aiguë → Score de Buchanan:  
plus il est élevé, plus c'est sérieux  
et → le taux de plaquettes

---

- Comptage des pétéchies ( cut-off = 100 )
- Comptage des échy-moses ( cut-off = 5 )
- Présences de saignements, d'hémorragies externes ou internes

Taux de plaquettes ( cut-off = 10000/mm<sup>3</sup>)

Traitement:

- Methylpredisolone 2mg/kg/12h pendant 48hres
- Transfusion de plaquettes
- Ig IV 0.8-1 g/kg



### PTI chronique:

---

- Splénectomie
- Pas de corticothérapie de longue durée
- Anticorps anti rhesus D ( WINRHO ) → provocation d'une confusion entre GR et plaquettes
- Anticorps anti-CD20 ( rituximab ) → provocation d'un shut down des Lymphocytes B autoréactifs

### **PTI AIGU en abrégé**

#### **Bilan de départ :**

- **Bio. :** Sg.c. plaq., CRP, Fibr., P.S., IgA-G-M, Ac. anti-plaquettes, Coombs, C3 - C4 - CH50, FAN, Compatibilité, Sérothèque (10 ml sur tube sec, à conserver dans le frigo des S.I.E., avec date et nom).
- **Myélogramme :** 1) Si autre lignée atteinte  
2) Si signes cliniques (hépato- ou splénomégalie, adénopathies, asthénie, ...)

#### **3) Avant toute corticothérapie**

- **Urines** (hématurie ?)
- **F.O.**
- **Scan SNC** en cas de signes neurologiques

#### **Attitude :**

- 1) **Plaquettes > 50 000 sans signe hémorragique autre que les pétéchies et sans autre signe clinique :**  
→ Retour à domicile. Contrôle biologique après 24 ou 48 h.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- 2) **Plaquettes 10 000 - 20 000 sans signe hémorragique cutané ou muqueux et sans autre signe clinique (découverte fortuite) :**  
→ Hospitaliser. Surveillance. Contrôle biologique après 24 h.
- 3) **Plaquettes 20 000 - 50 000 sans signe hémorragique autre que les pétéchies et sans autre signe clinique :**  
→ Hospitaliser. Surveillance. Contrôle biologique après 24 h.
- 4) **Plaquettes < 50 000 avec saignement muqueux (épistaxis, gingivorrhagie) et sans autre signe clinique :**  
→ Ig (Multigam°) 1 g/kg/dose IV lente (5 h), 2 jours de suite.
- 5) **Plaquettes < 20 000 avec signes hémorragiques cutanés ou muqueux, sans autre signe clinique :**  
→ Ig (Multigam°) 1 g/kg/dose IV lente (5 h), 2 jours de suite.  
  
→ Si réponse transitoire : discuter 2ème cure d'Ig ou corticothérapie (Prednisolone 1 mg/kg/j).
- 6) **Plaquettes < 10 000 avec ou sans signes hémorragiques cutanés ou muqueux, sans autre signe clinique :**  
→ Ig (Multigam°) 1 g/kg/dose IV lente (5 h), 2 jours de suite.
- 7) **Diathèse hémorragique : F.O., hématurie, hémorragie intracrânienne, ... quelque soit le nombre de plaquettes :**  
→ Ig (Multigam°) 1 g/kg/dose IV lente (5 h), 2 jours de suite.  
  
+ Corticoïdes : Solu-Médrol 30 mg/kg/j IV lente, 3 jours; puis Prednisolone 1 mg/kg/j.  
  
+ Transfusion de plaquettes.  
  
+ Si rebelle : discuter immunosuppresseurs (Immuran), splénectomie, ...

N.B. : ! Pas d'Ig IV si déficit complet en IgA.

### L'HYPERCOAGULABILITE OU LA THROMBOPHILIE :

#### Aspects intéressants pour le pédiatre

→ L'hypercoagulabilité, également appelée thrombophilie, est une maladie qui prédispose le patient à une thrombo-embolie veineuse (TEV) et, parfois, artérielle.  
→ Parfois, l'hypercoagulabilité peut entraîner un avortement spontané en fin de grossesse et des fausses couches à répétition, par la suite, tout comme un retard de développement intra-utérin et, probablement, d'autres complications obstétricales.

Le dépistage systématique de l'hypercoagulabilité est habituellement infructueux et peut donner des résultats faussement positifs qui mèneront à un faux diagnostic d'hypercoagulabilité.

#### FORMES ACQUISES

→ Les causes passagères et traitables peuvent inclure l'immobilisation, un trauma ou une chirurgie lourde, l'usage de contraceptifs oraux, l'hormonothérapie substitutive, et un voyage prolongé.

→ Les causes qui sont généralement irréversibles comprennent les maladies myéloprolifératives, le syndrome néphrotique, les tumeurs malignes, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et le syndrome des anticorps antiphospholipides.

#### FORMES HÉRÉDITAIRES

→ les déficits : en antithrombine, en protéine C, en protéine S,

→ l'élévation des taux du facteur VIII, du facteur V Leiden (résistance à la protéine C activée) et du facteur II 20210A, la dysfibrinogénémie.

La plupart de ces anomalies sont transmises selon un mode autosomique dominant. -  
→ L'hyperhomocystéinémie peut être héréditaire ou acquise; par ailleurs des facteurs non héréditaires peuvent influencer sur le taux de facteur VIII.

### CAS QUI DOIVENT FAIRE L'OBJET D'EXAMENS EN VUE DU DÉPISTAGE DE LA THROMBOPHILIE

- / Survenue d'une thrombose à un jeune âge
- / TEV idiopathique
- / TEV récurrente
- / Thrombose localisée à un endroit inhabituel
- / Antécédents familiaux de TEV ou prédisposition héréditaire à l'hypercoagulabilité
- / Nécrose cutanée induite par la warfarine
- / Récidive ou dissémination d'une thrombose en dépit d'un traitement anticoagulant approprié.

### EXPLORATION D'UNE PRÉDISPOSITION AUX THROMBOSES :

#### Remarques :

- Les dosages effectués au moment où la maladie est à un stade aigu ou pendant un traitement anticoagulant risquent de ne pas être fiables et de donner lieu à un diagnostic erroné. Par exemple, le traitement anticoagulant par la warfarine peut modifier les taux de protéine C, de protéine S et d'antithrombine, ainsi que les résultats des tests mesurant le taux d'anticoagulant circulant ou la résistance à la protéine C activée.
- L'héparine, quant à elle, risque de modifier le dosage de l'antithrombine. Une thrombose, une maladie inflammatoire ou une grossesse récentes peuvent également fausser les résultats de certaines de ces épreuves. Chez l'enfant, les taux normaux peuvent être différents de ceux chez l'adulte.
- À l'exception des contraceptifs oraux, de l'hyperhomocystéinémie et du syndrome des anticorps antiphospholipides, les anomalies d'hypercoagulabilité qui prédisposent aux TEV ne sont probablement pas, en temps normal, susceptibles de mener à des thromboembolies artérielles. Il n'est pas nécessaire d'effectuer des examens systématiques dans ce cas.
- La plupart des anomalies héréditaires prédisposant aux thromboses doivent être

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

confirmées par un deuxième dosage réalisé dans des circonstances idéales.

- Il est souhaitable de confirmer la présence d'une anomalie familiale chez les parents du premier degré des patients dont les résultats des examens fonctionnels sont positifs.
- Il est recommandé d'entreprendre une batterie de tests. En effet, il n'est pas rare qu'un patient souffrant d'une TEV présente plusieurs anomalies à la fois.
- La signification de la présence d'anticorps anticardiolipine chez les sujets souffrant d'une TEV est actuellement controversée.
- Les sujets chez lesquels apparaît une TEV durant une circonstance clinique passagère à risque élevé (par exemple, après une intervention chirurgicale), sont peu susceptibles de souffrir de thrombose à répétition après un traitement d'une durée de trois mois. Ils doivent cependant faire l'objet d'une thromboprophylaxie appropriée pour parer à des circonstances où le risque est élevé. De plus, en cas de prédisposition probable aux thromboses, il serait justifié d'effectuer une exploration plus approfondie.
- Les patients victimes d'une TEV, qui présentent en même temps une tumeur maligne, des anticoagulants circulants ou une hémoglobinurie paroxystique nocturne ou d'autres facteurs de risque constants, sont exposés à un risque élevé de TEV à répétition. Dans leur cas, il faudrait envisager un traitement anticoagulant à long terme. Dans la plupart de ces cas (par exemple, en présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides), il est recommandé de consulter un spécialiste.
- Les sujets qui souffrent d'un trouble d'hypercoagulabilité héréditaire doivent recevoir les conseils appropriés, notamment sur la nécessité d'un dépistage chez des parents de premier degré.
- Après un premier épisode de TEV spontanée, il faut envisager chez ces patients un traitement anticoagulant prolongé. Toutefois, ce traitement prolongé doit être adapté aux besoins individuels de chaque patient. Il doit tenir compte de divers facteurs, tels que la nature exacte du trouble, les circonstances où il est survenu, les risques du traitement anticoagulant et les préférences du patient. Dans tous les cas, il est recommandé de consulter un spécialiste. Les recommandations peuvent changer en fonction des découvertes quant à l'évolution naturelle du trouble et des résultats des essais cliniques.
- Les sujets qui présentent des thrombophilies héréditaires et certaines thrombophilies acquises sont exposés à un risque accru, mais variable de TEV, lors de la grossesse, de l'usage de contraceptifs oraux ou du recours à une

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

hormonothérapie substitutive. La prise en charge, dans ces cas, doit être guidée par les conseils d'un spécialiste et les préférences éclairées des patientes.

- On ne cesse de découvrir de nouvelles causes de la thrombophilie. Ces découvertes détermineront également les modifications qu'on apportera aux recommandations concernant la prise en charge.

### ÉPREUVES À RÉALISER EN CAS D'HYPERCOAGULABILITÉ

- \_ Hémogramme, temps de Quick, PTT
- \_ Protéines C et S
- \_ Antithrombine
- \_ Facteur V Leiden (et/ou résistance à la protéine C activée)
- \_ Facteur VIII C
- \_ Facteur II 20210 A
- \_ Taux d'homocystéine à jeun
- \_ Anticoagulant circulant
- \_ Anticorps anticardioline

***Les anomalies de l'hémostase qui prédisposent aux thromboses sont:***

1. Les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation
2. Les anticoagulants circulants de type antiprothrombinase
3. Les anomalies de la fibrinolyse
4. l'homocystinurie qui est un type de désordre thrombogène : anomalies génétiques dans le métabolisme de l'homocystine, avec accumulation des précurseurs - homocystéine, méthionine- dans les cellules et les liquides de l'organisme, ce qui

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

d'une part interfère notamment avec le métabolisme de la substance basale dans la paroi des vaisseaux et d'autre part stimule l'adhésivité plaquettaire.

***Ces anomalies peuvent être congénitales ou acquises.***

→ ACQUISES :

- voies centrales veineuses ou artérielles
- syndrome néphrotique
- déficit AT III, PC, PS
- LLA (30% d'accidents TE !)
- maladie cardiovasculaire (malformation, cathétérisme, prothèse),
- chirurgie traumatisme
- anticoagulants circulants (antiphospholipides, anticardiolipine, anticoag. lupique)
- inhibiteurs des activateurs du plasminogène, hypofibrinolyse

→ CONGÉNITALES

- déficit en facteur : AT III, PC, PS, (XII), plasminogène, tPA
- résistance à la PCa - facteur V Leiden
- dysfibrinogénémie, dysplasminogénémie
- hyperhomocystinurie

Chez un nouveau-né : tester parents + fiable car l'interprétation résultats est difficile

### TYPES DE DESORDRES

→ Déficit AT III

Constitutionnel (AD) : quantitatif (risque ++) ou qualitatif (risque variable)

Acquis :

- CIVD, TVE massive (consommation)

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- médicaments (oestrogènes, asparaginase, héparine non fractionnées)
- maladie hépatique
- chirurgie (cardio, abdo, ortho. majeures)
- syndrome néphrotique
- Déficit protéine C

Constitutionnel (AD) : homoZ (sévère ++, nné) ou hétéroZ (risque variable, nombreux asymptomatiques)

Acquis :

- CIVD
- maladie hépatique
- traitement AVK
- chirurgie majeure
- Ac anti-PC (exceptionnel)

→ Déficit protéine S

Beaucoup de sujets asymptomatiques ; plutôt thromboses artérielles ?

Constitutionnel (AD), quantitatif ou qualitatif

Acquis :

- CIVD
- maladie hépatique
- carence vit K ou AVK
- réaction inflammatoire aigue (□ protéine S libre)
- LED, syndr. néphrotique, état inflammatoire, chirurgie majeure
- oestrogènes
- HIV

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

→ Résistance à la protéine C activée

90% = facteur V Leiden □ mutation du f V □ insensible à la protéolyse par la PCa.

Présent chez au moins 15% des adultes avec une thrombose veineuse inexplicée

→ Anomalies fibrinolyse

-déficit en plasminogène (AD), rôle discuté ; ou dysplasminogénémie

-déficit en tPA ou excès de son activateur (constitutionnel ou acquis)

-déficit en f XII : rôle discuté

→ Anticoagulants circulants

-prédisposent à thrombose veineuse et/ou artérielle

+/- fausses couches spontanées répétées

+/- thrombopénie

-primitif ou associé à une maladie auto-immune

On distingue :

i. les inhibiteurs spécifiques des protéines de la coagulation

- anti-F VIII le + fréquent

allo-Ac chez les hémophiles

auto-Ac (post-partum, maladie AI, cancer, réaction médicamenteuse, spontané-ches 50% des personnes âgées !...)

- anti-F IX : +rare

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- autres anti-facteurs : très rares

ii. les inhibiteurs de la fibrinoformation

- antithrombinase, antipolymérase de la fibrine

- les antiphospholipides

! effet anticoagulant IN VITRO mais thrombogène in vivo !!

(par effet PS libre ou aPCR notamment)

-2 grands groupes : les anticardioline et les anticoagulants lupiques

-fréquents après des infections virales ou certains traitements

-transitoires ou permanents

NB : les antiphospholipides dans les maladies auto-immunes, qui prédisposent aux thromboses sont ceux qui perturbent les tests de coagulation, pas les marqueurs immuno.

	Anti VIII, IX, XI	Anti V, II, X	Antithrombine Antipolymérase	Antiphospholip.
TCA			+-	
TQ	N		+-	+-
TT	N	N	ou N	N

### A PROPOS DES ANTICOAGULANTS LUPIQUES CHEZ L'ENFANT

2 grands types d'anticoagulants lupiques chez l'enfant :

- un type fréquent, bénin, transitoire, probablement post-infectieux, asymptomatique chez la majorité mais associé chez un petit nombre à des saignements modérés dus à une hypoprothrombinémie

- un second type, le type " autoimmun " de l'adulte, survenant en majorité à l'adolescence, persiste et est hautement associés à des complications thromboemboliques.

Remarque : ne pas post poser une chirurgie chez un enfant avec anti-coagulant lupique si asymptomatique et tout le reste du bilan normal !

### TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES CHEZ L'ENFANT

Les recommandations courantes actuelles chez l'enfant continuent d'être en majorité extrapolées des recommandations chez l'adulte.

Cette attitude doit et va changer pour plusieurs raisons :

-l'importance et le sérieux des problèmes thromboemboliques chez l'enfant ont amené le développement de programmes institutionnels, nationaux et internationaux centrés sur la thrombophilie de l'enfant

-deux études internationales randomisées sur le rôle des LMWH dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques (DVP/TE) chez l'enfant sont en cours et formeront vraisemblablement la base pour de nouvelles recommandations thérapeutiques.

-le développement des moniteurs d'INR sur sang total à domicile contribuera de manière significative à la sécurité du traitement par ACO chez l'enfant.

### Problèmes posés en pédiatrie :

-accès veineux (pour héparine, pour monitoring ;espoir avec home monitoring)  
-monitoring + fréquent ! (réponse nettement plus exponentielle que chez adulte pour traitement par héparine ; TCA difficilement prédictible)

-valeurs tests souvent très variables

-héparine : ostéoporose

-AVK : interactions avec régime +++, difficilement contrôlable chez enfant, et traitement (antibiotiques) fréquents !

### INTERET DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRES (LMWH)

- pharmacocinétique plus facile (pas de réponse exponentielle comme pour héparine)  
- administration SC : mieux qu'IV, surtout grâce à Emla

- thrombocytopénie moins fréquente qu'avec héparine

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

Leur efficacité thérapeutique est médiée par la catalyse de l'inhibition de l'AT III (IIa, Xa) mais sont préférentiellement " anti-Xa " que IIa car ont une capacité moindre de fixer simultanément l'AT III et la fibrine (II).

L' enoxaparine (Clexane°) et reviparine ont déjà été bien étudiées chez l'enfant

ENOXAPARINE 1mg/Kg SC 2x/j pour anti-Xa 0.5-1 U/ml si > 2 mois

1.5 mg/Kg " " " si < 2 mois

REVIPARINE 100 U/Kg SC 2x/j " si > 2 mois

150 U/Kg " si < 2 mois

### BESOIN DE MONITORING ?

Controversé chez l'adulte, mais il paraît nécessaire chez l'enfant, car :

- pharmacocinétique chez un enfant en croissance !
- traitements plus longs que chez l'adulte ? effets ?
- atteintes rénales ou coagulopathies acquises ne sont pas rares chez l'enfant

En cas de traitement à long terme, et ceci est une règle générale en pédiatrie, il est nécessaire d'écouter les parents et les milieux d'accueil ( source d'erreurs potentielles )

### EFFETS SECONDAIRES

- héparin-induced thrombocytopenia moins fréquente
- ostéoporose ? pas encore d'étude à long terme sur croissance osseuse

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

Remarques :

- si il y aura plusieurs semaines de traitement, il faudra doser les anti-Xa toutes les 2-4 semaines ( car il y un risque d'accumulation )
- et si le traitement se fait sur un long terme, faire ostéodensitométrie.

### Les anomalies de la coagulation excès ou insuffisance au « bon » moment

- **Dysfonctionnement d'un facteur:**
  - Perte d'équilibre entre « vers la coagulation » et « vers la terminaison de la coagulation et l'élimination du thrombus»
  - Absent ou insuffisant: pour des raisons génétiques ou organiques ou de consommation
  - Malformé: pour des raisons génétiques
- **Dysfonctionnement des plaquettes sanguines:**
  - Insuffisantes car non produites ou détruites ou consommées

Prof O Battisti, hématologie non  
oncologique

22

### La coagulation sanguine

La lésion d'un vaisseau sanguin induit une **hémorragie**

Une hémorragie est une fuite de sang hors du système vasculaire

L'arrêt d'une hémorragie est due à la mise en place de **l'hémostase**

Les mécanismes de **l'hémostase** se déroulent en deux grandes étapes :

- l'hémostase primaire

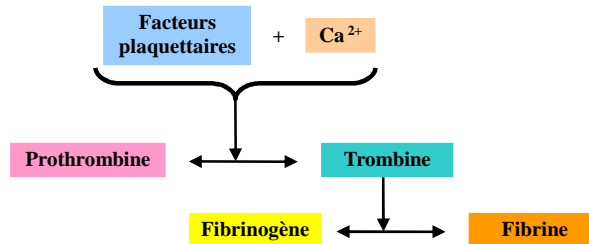
- l'hémostase secondaire

Prof O Battisti, hématologie non  
oncologique

30

Mécanisme d'activation de la fibrine

La formation de la **FIBRINE** résulte d'une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir des **facteurs de coagulations plasmatiques** d'origine hépatique et plaquettaire.



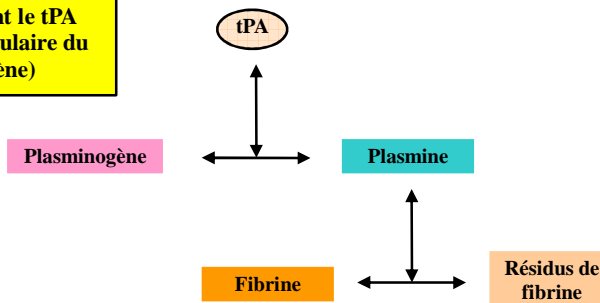
Certaines **HEMOPHILIES** sont dues à l'absence de certains facteurs plaquettaires. La cascade d'activation s'arrête. La fibrine ne peut se former. La caillot sanguin ne se forme pas et l'hémorragie continue

38

La coagulation sanguine

Mécanisme de dégradation de la fibrine

Les cellules endothéliales intactes libèrent le tPA (Activateur Tissulaire du plasminogène)



La fibrinolyse induite par la plasmine assure la dissolution du caillot sanguin

Le tPA est utilisé dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux (AVC) afin de détruire le plus rapidement possible le caillot sanguin à l'origine de cet accident

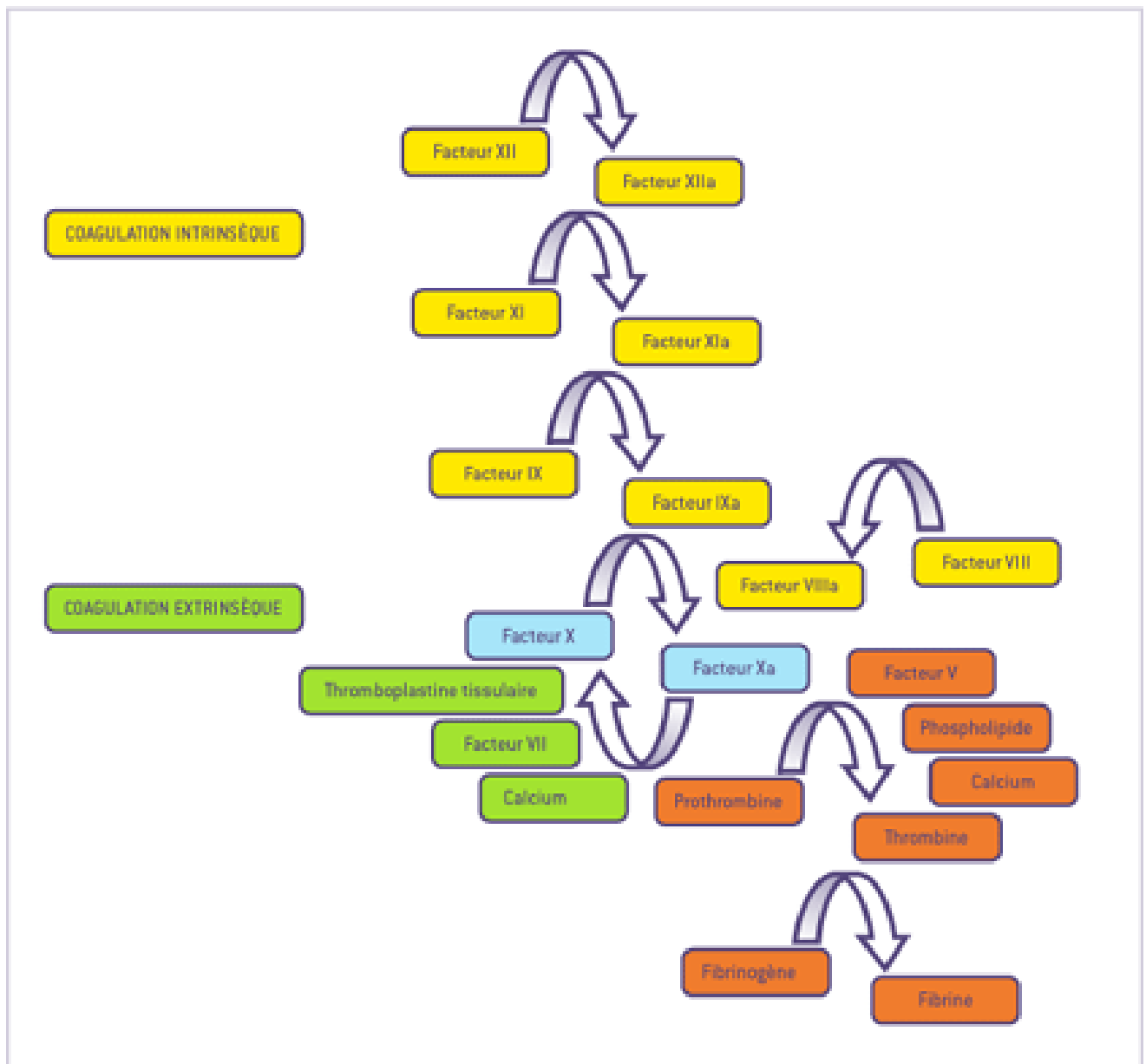


Figure rappel des voies de la coagulation

## L'hémorragie et les atteintes de la coagulation

### I. Evaluation clinique d'un saignement excessif

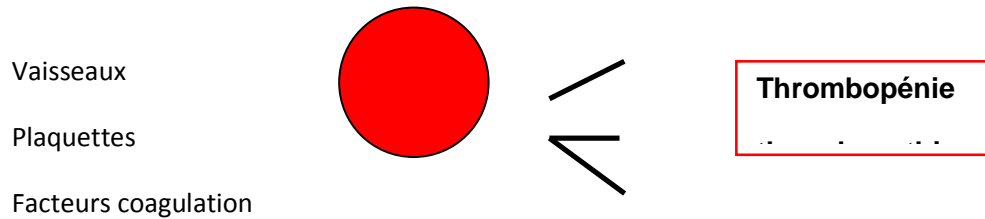
→ ANAMNESE + EXAMEN CLINIQUE

⇒ 1) Est-ce qu'un désordre hémorragique est probable ?

- spontanés
- excessifs ou prolongés après trauma ou petite chir.
- à plus d'un site ou à des sites inhabituels
- récidivants (ménorragie, épistaxis...)

→ ANAMNESE !!

⇒ 2) Quel type de désordre ?



### **PEAU/MUQUEUSE**

- Pétéchies → plq ou vascularite
- hémorragies muq. → maladie Vw ++
- bulles hémorr. ss-muq.
- purpura

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

### PROFOND/APRES ORL

hémarthroses

ecchymoses larges

coagulopathie

hématomes profonds

hémorr. après ORL

hémorr du cordon → déficit fXIII

### ⇒ 3) Congénital ou acquis ?

Age de début

Histoire familiale

Saignement dès le 1<sup>er</sup> " challenge "

Saignement excessif à chaque " challenge "

### ⇒ 4) Sévérité ?

## **II. Investigation**

### **◆ TESTS GLOBAUX**

1. plaquettes
2. temps de saignement (TS)
3. TCA ou aPTT
4. temps de Quick/temps de prothrombine (TQ/TP)
5. temps de thrombine (TT)
6. fibrinogène

### **◆ TESTS SPECIAUX**

- test d'agrégation plaquettaire
- recherche maladie Von Willebrand
- dosage des facteurs de la coagulation
- recherche d'un anticoagulant circulant
- temps de lyse du caillot
- PDF
- D-Dimères
- temps de lyse des euglobulines (von Kaulla)
- temps de reptilase (TR)

### **◆ TESTS AU BLOC OPERATOIRE**

- plaquette
- temps de coagulation sur sang total
- TCA et TQ sur sang total
- thromboélastogramme

# Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

## TESTS GLOBAUX

1. Plaquettes : 150-300.000/mm<sup>3</sup> \*

!! Fausses thrombopénies : agrégats plq → refaire sur tube CITRATE (pas EDTA)

HEMOSTASE  
PRIMAIRE

2. Temps de saignement (TS) :

-méthode de DUKE : 2-4 min\* → A ABANDONNER

-méthode d'IVY : 4-8 min\*

- Platelet Function Analyzer (PFA) → machine

épinéphrine 94-193

sec

!! tube citaté 3.8% Na+

ADP 71-118 sec

3. TCA ou aPTT :

VOIE INTRINSEQUE + COMMUNE      PK-KHPM-K-XII-XI-IX-VIII

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

→ Exprimé en seconde par rapport à un témoin

**25-40 sec\***

(définie par chaque labo, fonction du réactif utilisé)

**anormal si >1.2 témoin\***

**4. TQ OU TP :**

**VOIE EXTRINSEQUE +  
COMMUNE**

**VII**

→ Exprimé en sec. par rapport à un témoin **12-14 sec\***

Ou exprimé en % d'activité = **TP 70-100%\***

Ou exprimé en **INR** : standardisation entre les réactifs (pour suivi des patients sous AVK)

$$\text{INR} = \frac{\text{TQ malade}}{\text{TQ témoin}}^{\text{ISI}}$$

ISI = Indice de Sensibilité Internationale de la thromboplastine utilisée

TQ témoin

**5. Temps de Thrombine ( TT ) :**

**VOIE FINALE**

**II-I**

→ temps de formation caillot après introduction de fibrine

**15-20 sec\***

**anormal si >tps témoin + 6 sec**

**6. Fibrinogène :**

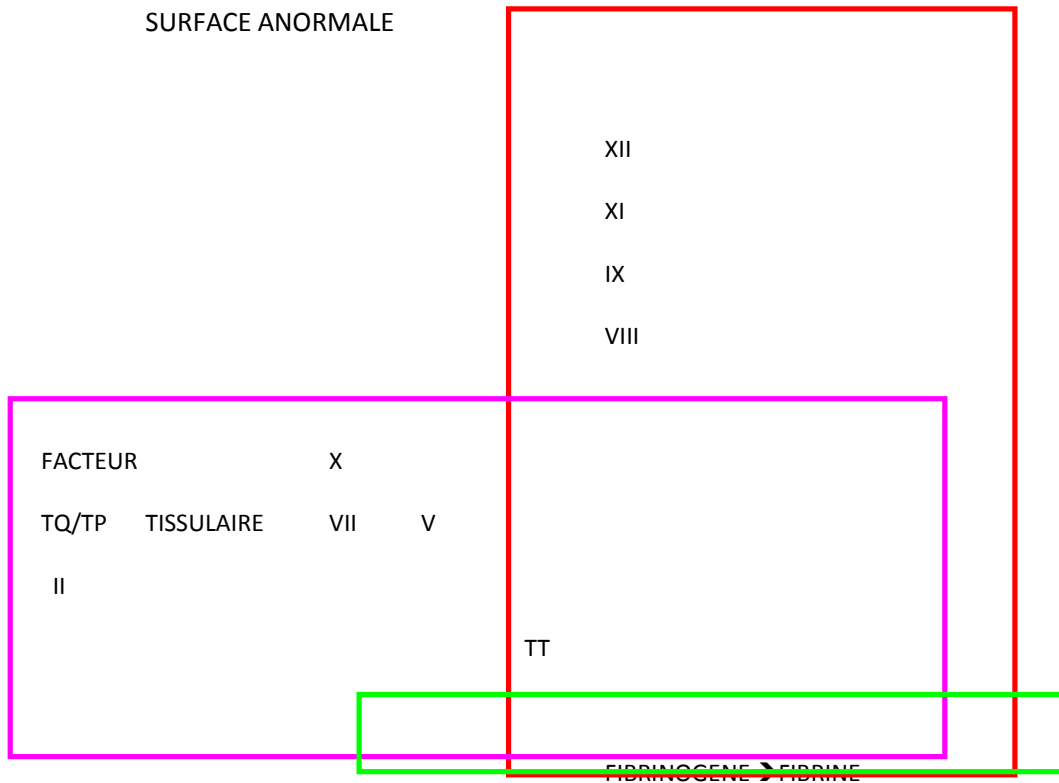
Pas en première intention pour certains **2-4 g /l**

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

APTT/TCA

SURFACE ANORMALE



# Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

## TESTS SPECIAUX

**1. Test d'agrégation plaquettaire** : stimulée par ADP, adrénaline et collagène

→ agrégomètre puis, test spécifiques (biochimie, morphol., microscopie électronique, analyse des glycoprot.membranaires).

**2. Recherche maladie de Von Willebrand** :

-dosage antigène vW (< chez patient O) !! très variable → répéter si suspicion ++

-dosage activité du cofacteur à la ristocétine (activité in vivo)

-dosage du facteur VIII coagulant

-analyse des multimères de vW

**3. Dosages des facteurs de la coagulation**

**4. Recherche d'un anticoagulant circulant** :

Si un test perturbé → M+T → pas de correction

→ Caractérisation de l'anticoagulant

→ Adjonction de phospholipides (saturation) → correction = anti-phospholipides

→ si ne se corrige pas, recherche d'un anti-facteur spécifique (ex : anti-fVIII)

**5. Temps de lyse du caillot** : fibrine — polymères insolubles : liaisons covalentes et  
incorporation de l' $\alpha$ 2-AP

XIIIa

→ adjonction d'urée → détecte déficit en fXIII et en  $\alpha$ 2-antiplasmine (non détectés par les autres !)

**6. PDF** : produits de dégradation du fibrinogène ET de la fibrine <10 $\mu$ g/ml

**7. D-Dimères** : produits spécifiques de la dégradation de la fibrine → ↑ quand dépôts fibrine

→ dans tous les états d'activation de la coagulation (CIVD, cancer, infection...)

**8. Temps de lyse des euglobulines (Von Kaulla)** : Test global d'exploration de la fibrinolyse du caillot d'euglobulines >3h

↓↓ dans fibrinolyse

↓ dans CIVD

**9. Temps de Reptilase (TR)** : venin insensible à l'héparine

→ remplace la thrombine pour faire le TT

→ sensible aux mêmes causes d'↑ du TT sauf due à l'héparine

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

### ➤ TESTS AU BLOC OPERATOIRE

- plaquette : appareil portable
- temps de coagulation sur sang total → étude temps de constitution du caillot (10-12 min à 37°, 16-18 min à 20°)
- + étude du temps de lyse du caillot (normal 72h → <1h dans fibrinolyse aigue)
- + recherche défibrination majeure : pas de formation de caillot
- TCA et TQ sur sang total (appareils spéciaux au bloc → références propres)
- Thromboélastogramme (TEG) : mesure coagulation totale + fibrinolyse avec graphique (fig.22)

### INTERPRETATION DES TESTS

- **test anormal → LE REFAIRE**, sur du **sang frais** (pas au KT !)
- **sensibilité limitée des tests globaux**
- tenir compte des réactions inflammatoires, d'une éventuelle grossesse
- sensibilité limitée pour le dépistage des déficits mineurs (un taux minimum de 30% est nécessaire pour les 2/3 des facteurs de la coagulation et d'hémostase primaire)
- incapacité de détecter des déficits rares mais parfois très graves (fXIII)
- ➔ **si tests négatifs mais suspicion clinique ++ → pousser + loin**

#### 1. ↑ TS isolée

VAISSEAU
PLAQUETTE

-vérifier une 2<sup>ème</sup> x

-hématocrite !! (si dilution → ↑ TS)

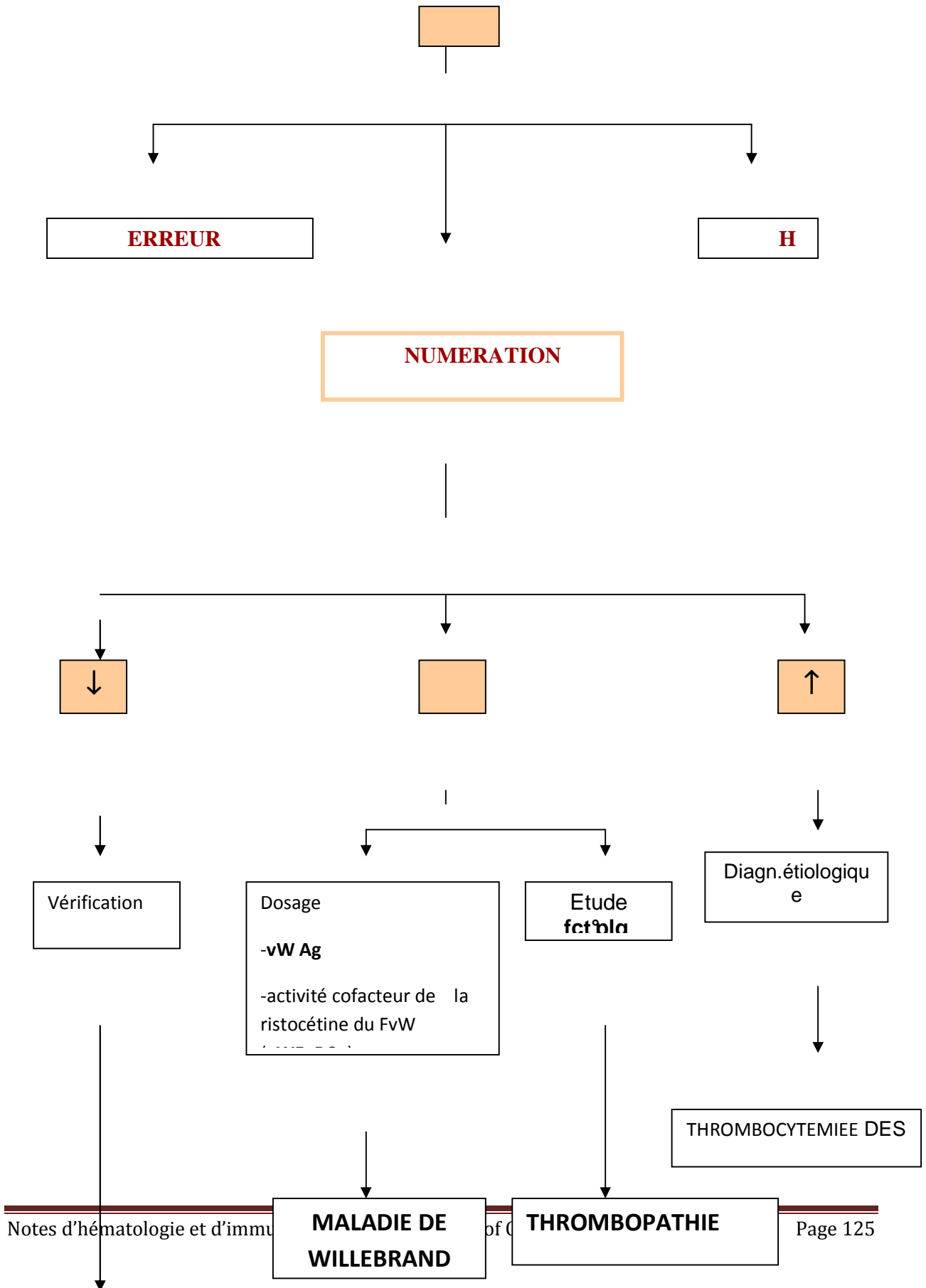
-numération plaquette

- **THROMBOPENIE** → !! pas de corrélation entre dg° thrombopénie et ↑ TS
- **THROMBOCYTEMIE** → hémopathie
- **NORMALES** → maladie von Willebrand **ou** anomalie fonctionnelle plaquette

NB : la maladie de vW est souvent associée à un déficit modéré en f VIII

→TCA manque de sensibilité pour des déficits modérés → sera le + souvent normal, parfois légèrement ↑.

# Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

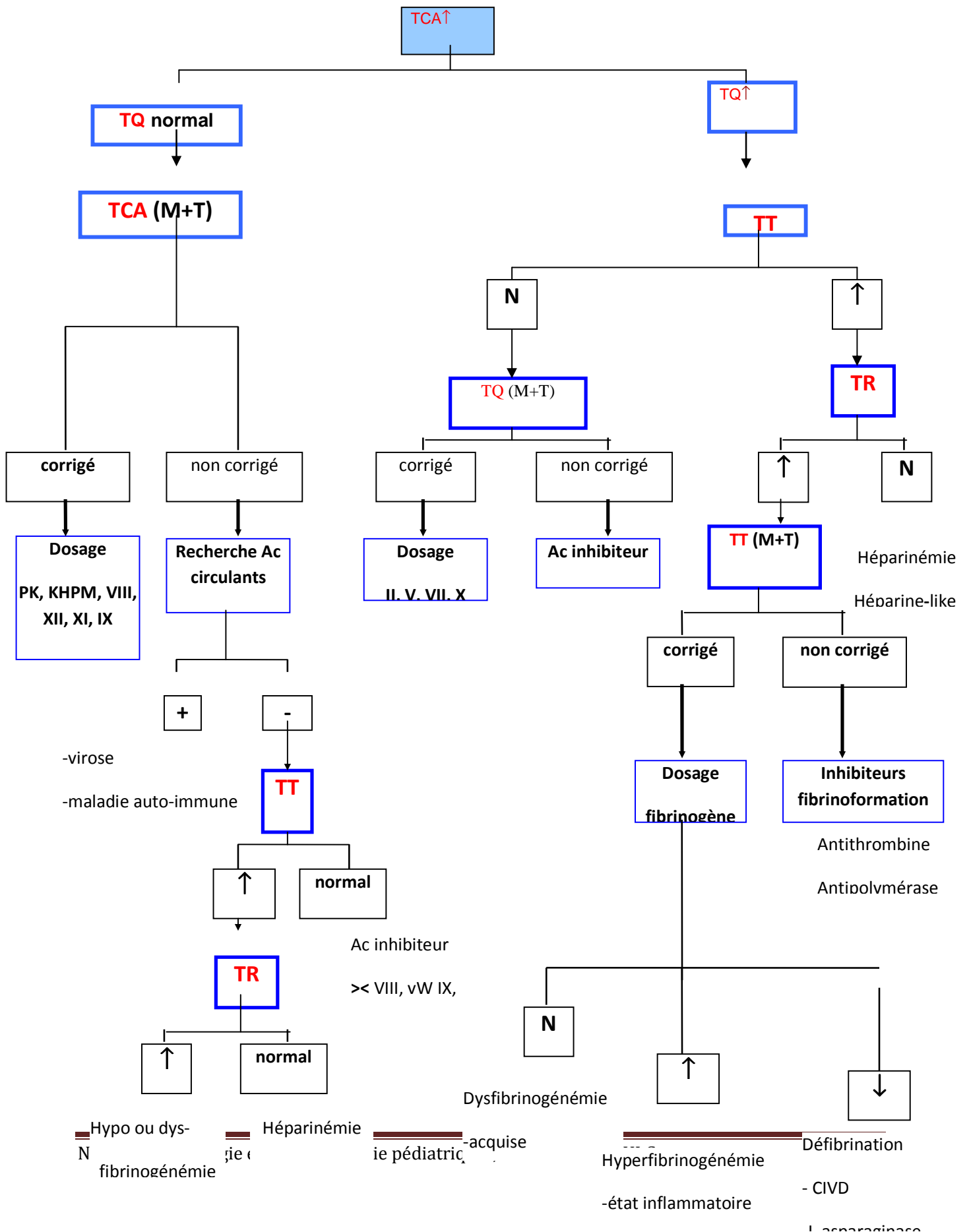


**THROMBOPENIE**

**2.↑ TCA**

- FAIRE **TEMPS DE QUICK** : anomalie **globale ou limitée** à une portion ?
- SI TQ ANORMAL : anomalie voie **commune ou finale**
- SI TQ NORMAL : anomalie voie **intrinsèque ou finale**
- **TQ ANORMAL** : faire **TT** pour déterminer si **commune ou finale**
- **TQ NORMAL** : “ mixing ” test (**inhibiteurs ?**) → si négatif → recherche Ac circulants (anti-phospholipides)
  - si négatif, chercher anomalie voie finale non détectée par TQ
  - faire TT → normal = inhibiteurs facteurs voie intrinsèque

# Notes d'hématologie pédiatriques : 2 cycle





## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

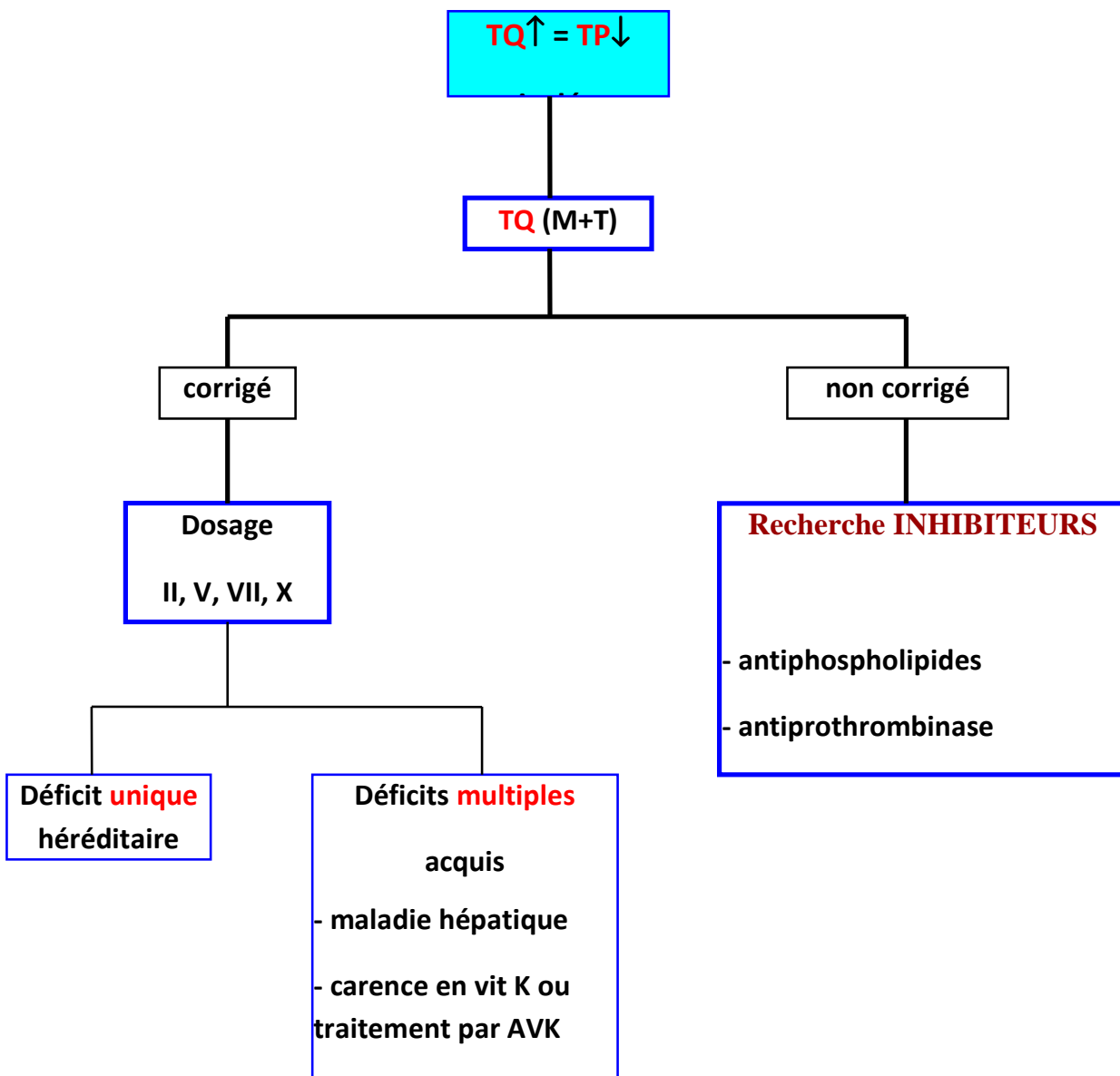
### 3. ↑ TQ isolée

VOIE EXTRINSEQUE +  
COMMUNE

→ élévation ISOLEE TQ = voie intrinsèque et finale normales → atteinte voie extrinsèque ou commune → II, VII, IX, X.

**Rappel** : - tous les facteurs sont dépendant du **foie** (SAUF le F VIII)

- les facteurs II, VII, IX et X + protéine C et S sont **VITAMINE K-dépendant**  
(→ "idem foie sauf V")



## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

### 4. ↑ TT isolée

VOIE FINALE

→ héparine ? → TEST REPTILASE : normal si héparinémie.

**Remarque** : l'héparine inhibe le Xa et le IIa mais donnera surtout une ↑ du TCA et du TT, avec une ↑ du TQ quand doses trop élevées

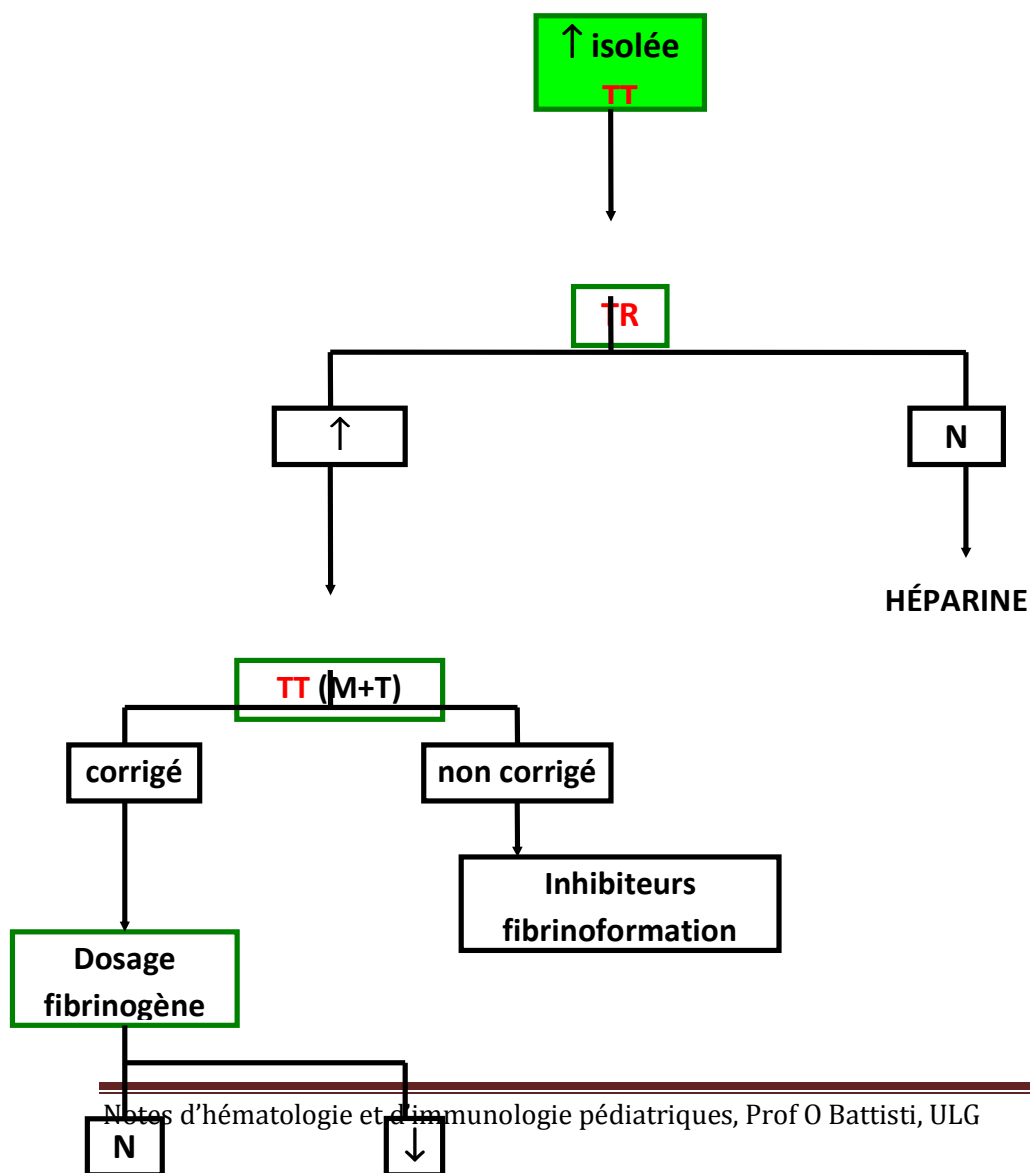
→ hypofibrinogénémie : risque hémorragie si profond

→ dysfibrinogénémie : risque hémorragie ou thrombotique ! mais le + souvent asymptomatique  
**!! ne détecte pas déficit en F XIII**

Intérêt dosage :

- PDF → FIBRINOLYSE

- D-Dimères → CIVD



# Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

## TYPES DE DESORDRES HEMORRAGIPARES

### 1. DESORDRES VASCULAIRES

→ vaisseaux enflammés ou infiltrés ou si perméabilité anormale

### 2. DESORDRES PLAQUETTAIRES

↑ TS

◆ QUANTITATIF = THROMBOCYTOPENIES

↑ TS, PLQ ↓

- ↑ destruction

\*consommation

\*immuno : médicaments

infection

auto-ac

- ↓ production → moëlle
- séquestration
- hémodilution

◆ QUALITATIF = THOMBOPATHIES

→ tests d'agrégation plaquettaire

↑ TS, PLQ nles

- acquises (fréquentes)
- \*médicamenteuses (AINS, ticlopidine, antibio..)

\*insuffisance rénale, dysglobulinémie, hémopathies...

- constitutionnelles (rares)

\*dystrophie thrombocytaire de Bernard et Soulier

\*thrombasténie de Glanzmann

### 3. PATHOL. ADHESION PLQ = MALADIE DE VON WILLEBRAND

TS +- ↑, TCA nl / +-↑

- le plus fréquent des déficits constitutionnels de l'hémostase
- prévalence : +- 1% population
- les formes bénignes et asymptomatiques sont les plus nombreuses
- est en fait un groupe de désordres génétiques → phénotype très variable

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- ◆ 70% = type I (AD) : déficits modérés, ↓ de tous les multimères (vW :Ag, vW :Rco, VIII)
- ◆ type III (Ar) : sévère++, déficit quasi complet de tous ; très rare
- ◆ type II (A, B, N, M) : anomalies fonctionnelles du F vW-variants moléculaires

QUALITE

### 4. PATHOL. FACTEURS

- majorité liée à manque d'un facteur
- minorité liés à une lyse précoce du caillot :
  - \*déficit en F XIII , en  $\alpha$ 2 antiplasmine
  - \* activation de la fibrinolyse

#### →DEFECT FACTEUR

- ◆ congénital → souvent un seul
- ◆ acquis → souvent plusieurs
- ◆ par ↓ vie → neutralisation (Ac) **ou** utilisation accrue (CIVD)
- ◆ par ↓ production

- CONGENITAL : les + fréquents = déficit en F VIII puis IX (hémophilie A et B) →Xr

\*sévère (<1% f)

\*modéré (1-5% f)

\*léger (6-30% f)

N.B. : Dans 10-15 % des hémophilies A sévères et 2% des hémophilies B sévères, des Ac antifacteur se développent → le traitement devient inefficace/épreuve TCA (M+T) ne se corrige pas → à rechercher systématiquement ! !

- autres déficits constitutionnels →corrélation degré déficit/degré ↑ tests variable !

- ACQUIS

- insuffisance hépatique (tous sauf VIII)
- déficit en vitamine K ou traitement AVK (II, VII, IX, X)
- consommation (CIVD)
- neutralisation → Ac anti-facteur (héparin-induced ; anti-f VIII)
- absorption anormale (ex : pour le F X dans amyloïdose)

N.B. : non discutés : les anomalies in vitro SANS manifestations in vivo (déficit en F XII)

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

### Les anticoagulants

INSTAURATION D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT PAR ANTIVITAMINE K (AVK), SINTROM° = ACENOCOUMAROL et MAREVAN° = WARFARINE.

**Dose** : Difficile car variable d'une personne à l'autre. Pas de dose de charge.

☒ Commencer par une dose moyenne de 2 – 3 mg /jour

Enfant : 0,2 mg /kg /jour warfarine (Marevan°)

0,1 mg /kg /jour acénocoumarol (Sintrom°) (max 3 mg /jour)

☒ Poursuivre l'héparine de bas poids moléculaires (HBPM) pendant 5 jours.

☒ INR à 2 reprises à 24 h d'intervalle.

☒ Ajuster la dose en fonction de l'INR en considérant la dose cumulée par semaine, ne pas changer chaque jour.

☒ Contrôler l'INR toutes les 3 semaines quand le patient est stable.

☒ Diminuer progressivement en 15 – 20 jours en cas d'arrêt programmé (risque de rebond).

#### **INR DOSES**

< 2 - 5 à 20 % /semaine, contrôle après 1 semaine

2 - 3 Pas de changement

Contrôle /3 semaines

3 – 4,5 selon cas 5 à 20 % /semaine

4,5 – 5 Arrêt de prise 1 jour dose de 10 à 20 %

Contrôle après 1 semaine

> 5 STOP

Contrôle INR /jour

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

(N. Francotte - P. Philippet 20.06.2007)

Le taux dépend de : - dose  
- apport alimentaire en vitamine K (aliments...)  
- médicaments  
- activité hépatique

! Carnet de bord : doit être tenu par le patient.

! Surveillance : plaintes

Apports intermittents de vit. K

Abondance des règles

Grossesse exclue

Alcool

N.B. : La latence d'action des AVK dépend de la rémanence des facteurs de coagulation et plus particulièrement :

Fact. II : 80 à 120 h

Fact. IX et X : 20 à 30 h

Fact. VII : 3 à 6 h

Ne pas commencer par une dose de charge !! car on risque alors de \_\_ facteur C et facteur S qui sont aussi des facteurs vitamines K dépendants avec risque de nécrose tissulaire.

(N. Francotte - P. Philippet 20.06.2007)

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

### GESTION DES ANTICOAGULANTS DE TYPE ANTIVITAMINE K (AVK)

#### LORS D'INTERVENTIONS

1) Au moment d'une intervention chirurgicale :

**Avant :**

- Doser INR 1 semaine avant l'intervention.
- Arrêt du traitement 3 à 7 jours avant l'intervention.
- Doser INR 1 à 2 jours après arrêt des anticoagulants.
- Dès que INR < 2, prendre le relais par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à doses thérapeutiques.
- 24 h avant l'intervention, donner la dernière dose d'HBPM.

**Après :**

- En post-op : reprendre l'HBPM 12 h après l'intervention, éventuellement à doses prophylactiques puis thérapeutiques.
- Reprendre AVK dès que possible : donner 2 anticoagulants (HBPM + AVK) pendant 5 jours (3 jours suffisent avec le Sintrom°).
- Quand INR > 2, stopper l'HBPM.

**Si intervention urgente :**

- Soit Vitamine K IV : délai d'efficacité = 5 h
- Soit perfusion de PPSB° (mieux, voir les abaques) : efficace en 1 – 2 h, mais ½ vie plus courte.

2) Soins dentaires :

- Ne pas arrêter l'AVK
- Vérifier INR 2 à 3 jours avant

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- Ajuster INR à 2 – 3
- Hémostase locale : matériel hémostatique
- Bains de bouche : Exacyl°

## Les globules blancs :Les neutropénies



### Les pathologies des globules blancs

- **Les neutropénies**: la Neutropenie = <1500 neutrophiles /microL »
- La neutropenie sévère= <500 neutrophiles /microL.
  - infantile granulocytosis (Kostmann's syndrome),
  - Shwachman-Diamond syndrome,
  - myelokathexis,
  - congenital dysgranulopoietic neutropenia,
  - the Chediak-Higashi syndrome.

« **These disorders are rare with an estimated frequency of two cases per million population** »

Prof O Battisti, hématologie non oncologique

20

### Définition

Une neutropénie est définie par une diminution du taux des polynucléaires neutrophiles au-dessous de 1,5 Giga/l (< 0,8 Giga/l chez l'africain).

L'exploration de la granulopoïèse se base sur :

- les données quantitatives et qualitatives de l'hémogramme concernant la lignée granuleuse ; le caractère d'atteinte isolée ou non de la lignée.
- Le myélogramme qui explore la lignée granuleuse : la granulopoïèse représente 43 à 70% des cellules nucléées médullaires.
- Il est au besoin complété par une biopsie ostéomédullaire.

### La granulopoïèse normale

#### Le myéloblaste

Il s'agit d'une cellule de 15-20 µm à noyau arrondi ou parfois identé par le centrosome. La structure chromatinienne est très fine et claire. Les nucléoles sont souvent nombreux. Le cytoplasme bleu clair renferme des granulations azurophiles.

#### Le promyélocyte

Il s'agit d'une cellule de 15-20 µm de diamètre qui possède un noyau ovalaire présentant souvent une petite concavité. La chromatine se condense par endroit. Le cytoplasme est faiblement mais nettement basophile. Les granulations azurophiles du promyélocyte sont variées dans leur taille leur forme et leur coloration (rouge vineux, rouge vif).

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

Le **myélocyte** est une cellule à noyau arrondi ou ovalaire parfois légèrement indenté. A mesure de la maturation, le cytoplasme vire de la basophilie à l'acidophilie légère. Les granulations spécifiques apparaissent d'abord autour du centrosome.

Le **métamyélocyte** présente un noyau réniforme ou en bâtonnet incurvé. Sa chromatine est dense. Les granulations sont colorées en beige marron ou lilas.

### Circonstances de découverte

Les manifestations cliniques des neutropénies dépendent de son intensité.

Devant une neutropénie, **le risque infectieux dépend de :**

#### 1- de l'importance de la neutropénie :

- entre 1,5 et 1 Giga/l PNN , le risque infectieux est minime voire nul ;
- entre 1 et 0,5 Giga/l PNN, le risque infectieux est modéré, sauf si la neutropénie est d'aggravation attendue après un traitement anti-tumoral par exemple ;

- entre 0,5 et 0,2 Giga/l PNN, le risque infectieux est majeur;
- en-dessous de 0,2 Giga/l PNN, le risque infectieux est extrême et comportant un risque vital si un événement infectieux survient.

2- **d'éventuels déficits fonctionnels associés du PNN**, comme dans les neutropénies des syndromes myélodysplasiques.

3- **de l'existence de foyers infectieux chroniques** de type sinusien, dentaire ou vésiculaire qui peuvent s'exprimer lors d'une neutropénie sévère.

**Une antibiothérapie empirique en urgence** doit être réalisée quand le taux de PNN réel ou attendu est  $< 0,5$  Giga/l ; l'antibiothérapie étant adaptée aux résultats microbiologiques et/ou à l'émergence de foyers infectieux. Il peut s'agir **d'un tableau infectieux aigu** avec fièvre, frissons et parfois retentissement hémodynamique avec choc septique ou parfois d'une fièvre prolongée de plus faible intensité. Si la neutropénie est sévère  $< 0,5$  Giga/l et, qui plus est, en cas d'agranulocytose aiguë, il survient des manifestations infectieuses : il s'agit du syndrome infectieux d'origine granulocytaire. Si la neutropénie se prolonge, il existe **un risque de survenue d'une infection aspergillaire et d'aspergillose pulmonaire invasive**. Le risque infectieux est celui de la survenue d'une complication vitale : le choc septique.

### Diagnostic positif

Il repose sur la réalisation **d'un hémogramme** demandé de façon systématique, en situation pré opératoire ou devant l'existence d'un syndrome infectieux d'origine granulocytaire, bactérien et caractérisé par sa résistance au traitement ou son caractère récidivant.

Il existe des **neutropénies bénignes chroniques** ou « **pseudo-neutropénies** », d'intensité modérée (taux de PNN  $> 1,0$  Giga/l). Il s'agit d'un excès de margination des PNN sur les parois vasculaires (trouble de la répartition des PNN), définissant un secteur marginal des PNN s'additionnant au secteur circulant seulement numéroté lors de l'hémogramme. L'accroissement stable du pool marginal des PNN s'observe chez les sujets noirs et les femmes en période de pré ménopause. Un test de démargination des PNN par une injection d'adrénaline ou de corticoïdes démontrerait le phénomène.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

Leur évolution est bénigne et il n'existe pas de risque infectieux (le nombre de PNN reste suffisant pour éviter toute infection).

Il existe des **neutropénies constitutionnelles physiologiques** chez les sujets d'ascendance africaine. Elles sont asymptomatiques. Le taux de PNN circulants est entre 0,8 Giga/L et 1,5 Giga/L.

### **Diagnostic étiologique**

**Il se base sur :**

#### **1- sur l'examen clinique**

L'examen clinique recherche les circonstances d'apparition du syndrome infectieux d'origine granulocytaire : apparition aiguë du syndrome infectieux ; l'existence de signes généraux associés ; l'existence d'une consommation médicamenteuse ; l'existence d'une modification de volume des organes hématopoïétiques ;

#### **2- sur l'analyse rigoureuse de l'héogramme**

Existent-t-il des modifications du frottis sanguin et de la morphologie du polynucléaire neutrophile sur lame ; existe-t-il des anomalies morphologiques érythrocytaires associées; existent-t-il des modifications de la formule leucocytaire ?; la neutropénie est-elle caractère isolée ou non ?.

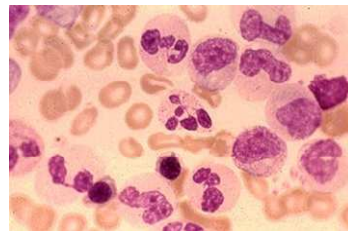
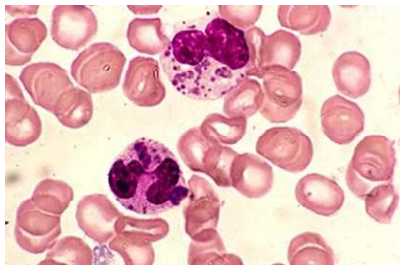
### 3- L'examen du myélogramme

#### Les dysfonctionnements leucocytaires

---

Chediak-Higashi syndrome:  
Albinisme,...

myélokathexis



Prof O Battisti, hématologie non  
oncologique

21

L'analyse du myélogramme appréhende la richesse globale médullaire, précise le nombre normal, augmenté ou diminué des cellules de la lignée granuleuse, appréhender leur morphologie et l'existence de signes de dysgranulopoïèse; l'existence d'une infiltration anormale. Le recours à la biopsie ostéo-médullaire est rarement nécessaire afin d'apprécier la richesse globale de la moelle osseuse et la richesse réelle en éléments segmentés médullaires et réaliser une coloration de la réticuline afin d'appréhender l'état du réseau de soutien de la moelle osseuse.

Dans les cas difficiles, **une culture des pro géniteurs granulo-monocytaires de type CFU-GM** peut être réalisée en aide au diagnostic étiologique de la neutropénie.

**Une neutropénie de nature immunologique s'accompagne d'une diminution de la durée de vie des polynucléaires neutrophiles (PNN)**

- (1) par destruction immunologique des PNN circulants ou de progéniteurs de la lignée granuleuse. L'anticorps peut également toucher les PNN médullaires voire les métamyélocytes. Ceci explique l'aspect du myélogramme des neutropénies immunologiques où est parfois observé une difficulté de maturation après le myélocyte.
- (2) **I Circonstances de découverte** Il s'agit d'un syndrome infectieux neutropénique d'apparition souvent aiguë ou de début insidieux ou pas d'expression clinique.
- (3) **II Diagnostic positif**

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- Il s'agit d'une **neutropénie strictement isolée** à l'hémogramme.
  - Le myélogramme montre l'existence d'une lignée granuleuse normale avec un index de maturation normal (Rapport M/E = 3,5 ± 0,5) (1), sans signes de dysgranulopoïèse.
  - La culture des pro géniteurs granulo-monocytaires (CFU-GM) montre une pousse normale ou augmentée lorsque le conflit immunologique touche les cellules matures de la lignée granuleuse (Métamyélocytes, PNN médullaires et circulants) ; aucune pousse lorsque le conflit immunologique touche les pro géniteurs granulo-monocytaires (CFU-GM) : c'est le cas de l'agranulocytose aiguë médicamenteuse de nature immuno-allergique.
  - Il n'existe aucune étiologie reconnue de neutropénie (1).
  - Il existe des anticorps sur la membrane du PNN (2).
- (1) Il n'existe pas de modification de l'examen clinique des organes hématopoïétiques. La neutropénie est habituellement prononcée (< 0,2 Giga/l), sans splénomégalie, strictement isolée car les autres lignées sanguines sont normales à l'hémogramme et il n'existe pas d'anomalie morphologique du frottis érythrocytaire. Le VGM est normal.
- (2) La détection d'anticorps anti-polynucléaires n'est pas toujours facile du fait de la neutropénie extrême. Plusieurs techniques sont utilisables pour affirmer leur présence : la granulo-agglutination ou **test de Coombs anti-polynucléaire** qui nécessite des PNN frais ; et la détection de l'anticorps circulant par immunofluorescence indirecte. La démonstration d'une spécificité de l'anticorps est un élément important de la nature immunologique de la neutropénie : anti-NA1, -NA2, anti-NB1. La spécificité la plus fréquente est anti-NA1. **III Diagnostic étiologique** La destruction des PNN est la conséquence d'un conflit immunologique se développant sur la membrane du PNN. Les neutropénies immunologiques correspondent à trois situations cliniques :
- 1- **l'anticorps est un auto anticorps** : il s'agit d'une neutropénie auto-immune soit de l'adulte soit de l'enfant;
  - 2- **l'anticorps est un allocataire** : l'anticorps provient de la mère dans une situation d'incompatibilité foeto-maternelle : il s'agit d'une neutropénie allo-immune.
  - 3- il existe un conflit immunologique s'exerçant contre l'ensemble de la lignée granuleuse y compris les pro géniteurs: c'est l'**agranulocytose aiguë médicamenteuse immuno-allergique**.

### Neutropénie auto-immune du nourrisson ou neutropénie auto-immune primitive

**a Circonstances de découverte.** Il s'agit d'un nourrisson d'âge médian 8 mois. Il s'agit d'une neutropénie chronique. Les épisodes infectieux sont de gravité modérée.

#### **b Diagnostic positif**

- **Hémogramme:** neutropénie profonde < 0.5 Giga/l, isolée, chronique
- **Myélogramme :** hyperplasie de la lignée granuleuse; parfois blocage tardif au métamyélocyte
- **Culture des CFU-GM:** pousse normale ou augmentée
- **Rechercher la présence d'auto anticorps anti-PN,** par granulo-agglutination ou IFI : anti-NA1; NA2; NB1...
- **Rechercher une infection à Parvovirus B19.**

**c Diagnostic de gravité** Il faut traiter rapidement les épisodes infectieux. Une évolution spontanément favorable est habituellement observée en 12 à 24 mois (pas de pathologie auto-immune associée). **d Traitement** Il repose sur la prophylaxie des infections : Bactrim 50 mg/kg/j de sulfaméthoxazole (SMZ). Si une infection survient, il faut réaliser une antibiothérapie IV rapide , associée soit à un traitement par immunoglobulines intra veineuses (IgIV) à fortes doses (400 mg/kg/j x 3 jours) et/ou par le G-CSF.

#### **C Neutropénies immunes néo-natales**

Chez la mère, il existe anticorps anti-PNN soit auto-Ac, soit allo-Ac traversant la barrière placentaire. Il s'agit le plus souvent d'une incompatibilité foeto-maternelle dans les systèmes de groupe spécifiques des PNN dont les cibles sont soit des antigènes (Ag) du système HLA, soit des Ag spécifiques du PNN (systèmes NA1/NA2, NB, NC...) . Il existe des AC maternels agglutinants les PN de l'enfant ou du père. Elles régressent spontanément en quelques semaines (3-20 semaines). S'il survient un événement infectieux, traitement par antibiothérapie IV associée à un traitement par IgIV.

**Leucémies LGL NK CD3-** Dans la leucémie à LGL NK CD3-, il existe une neutropénie dans 50% des cas mais le plus souvent la présentation clinique est en général bruyante marquée par une hépatosplénomégalie tumorale et des signes généraux et un syndrome d'insuffisance médullaire (l'anémie et la thrombopénie sont profondes). La description princeps de l'agranulocytose congénitale a été réalisée par Kostman en 1956. La transmission de la maladie est transmission autosomale et il existe des cas sporadiques.

- **Circonstances de découverte.** Il s'agit d'un syndrome infectieux d'origine granulocytaire néonatal : bactérien, mycotique; stomatite herpétique.

### **Agranulocytose constitutionnelle de Kostman ou agranulocytose congénitale**

▫ **Diagnostic positif**

1. **Hémogramme** : neutropénie  $< 0.2 \times 10^9/l$  et isolée; monocytose; éosinophilie; thrombocytose.
2. **Myélogramme** : hypoplasie de la lignée granuleuse avec blocage promyélocytaire.
3. **Culture CFU-GM**: pas de pousse.

▫ **Diagnostic de gravité**

Le risque infectieux est permanent. Il s'agit d'une grande urgence infectieuse si fièvre survient. Il existe une possibilité de survenue de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë (SMD/LA).

▫ **Traitement**

- **Il est préventif des infections** : - Bactrim prophylactique 50 mg/kg/j SMZ

- G-CSF (5 à 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ) si infections à répétition mais son utilisation est associée à un risque de MDS/LA (9%) .

- **Le traitement curatif** : il faut mettre en place une antibiothérapie IV d'urgence si survient un sepsis grave, selon la clinique elle sera associée à un traitement antifongique et/ou anti-herpès.

- Dans les formes sévères avec infections récidivantes, se pose la question de la recherche d'une recherche d'un donneur HLA identique familial.

### **Elles sont le plus souvent liées à une infection virale**

Dans l'infection VIH, la neutropénie est multifactorielle: infections opportunistes, traitements antiviraux, survenue de phénomènes auto-immuns, carences nutritionnelles.

**Les virus du groupe du virus Herpès** peuvent être responsables de neutropénie: varicelle-zona, CMV (après greffe), EBV (MNI), virus des hépatites (hépatite associée),

## Neutropénie infectieuse

parvovirus B19, myxovirus (myxovirus influenzae; oreillons, rubéole, rougeole) La neutropénie est réversible en quelques jours à semaines.

**Les autres causes infectieuses sont :**

- **bactériennes** : salmonellose, brucellose, septicémies à bacille gram négatif, mycobactéries, rickettsioses et dans les infections néonatales (Streptocoque B) ;
- **parasitaires** : leishmaniose, paludisme ;
- **fongiques** : histoplasmose.

Une neutropénie est fréquente lors de la phase initiale d'infections septicémiques par diapédèse tissulaire excessive.

Il existe des causes endocrinologiques de neutropénie (pathologie thyroïdienne, surrénalienne, hypophysaire) et des causes nutritionnelles (carence ferrique chez le nourrisson et petit enfant, folates, alcoolisme, vit.B12, cuivre, anorexie mentale).

Elles se révèlent dans l'enfance mais demeurent parfois cliniquement latentes. Une neutropénie de l'enfant ou du nourrisson doit de principe faire évoquer une cause héréditaire ou constitutionnelle.

**L'agranulocytose constitutionnelle de Kostmann** ou agranulocytose congénitale infantile.

**La neutropénie cyclique** : il s'agit d'une maladie autosomique dominante qui débute dans la deuxième enfance. La neutropénie est souvent extrême et évolue par cycles réguliers entrecoupés de périodes de normalisation : la périodicité est de 21 jours en moyenne. Elle est améliorée par le G-CSF. L'agranulocytose constitutionnelle et la neutropénie cyclique résultent de mutations du gène de l'élastase.

## Neutropénie endocrinologique et nutritionnelle

### Neutropénie héréditaire

**Les autres neutropénies constitutionnelles primitives :**

- elles sont soit isolées telles **des neutropénies familiales** dominantes sévères ou bénignes : la myélkathexis présente des PNN segmentés et vacuolisés ; le syndrome des leucocytes paresseux et les neutropénies ethniques bénignes sont rencontrées chez les Noirs ou les Juifs yéménites.
- ces neutropénies sont parfois associées à **une maladie congénitale complexe** telle la maladie de Schwachman-Diamond associant une neutropénie, une insuffisance pancréatique externe, une splénomégalie et souvent un retard de croissance. Il existe un risque d'évolution en leucémie aiguë.

**Neutropénies constitutionnelles de l'enfant a- Neutropénies constitutionnelles primitives**  
Agranulocytose constitutionnelle de Kostmann  
Neutropénie cyclique  
Myelokathexis  
Syndrome des leucocytes paresseux  
Neutropénie intermittente

**Neutropénies liées à une maladie génétique complexe**  
Déficit immunitaire cellulaire et / ou mixte DICS, syndr de Wiskott Aldrich, déficit MHCII, ataxie-télangiectasie  
Déficit humoral Bruton, dysglobulinémie de type I, hypogammaglobulinémie  
Déficit phagocytaire Chediak Higashi, Lymphohistiocytose

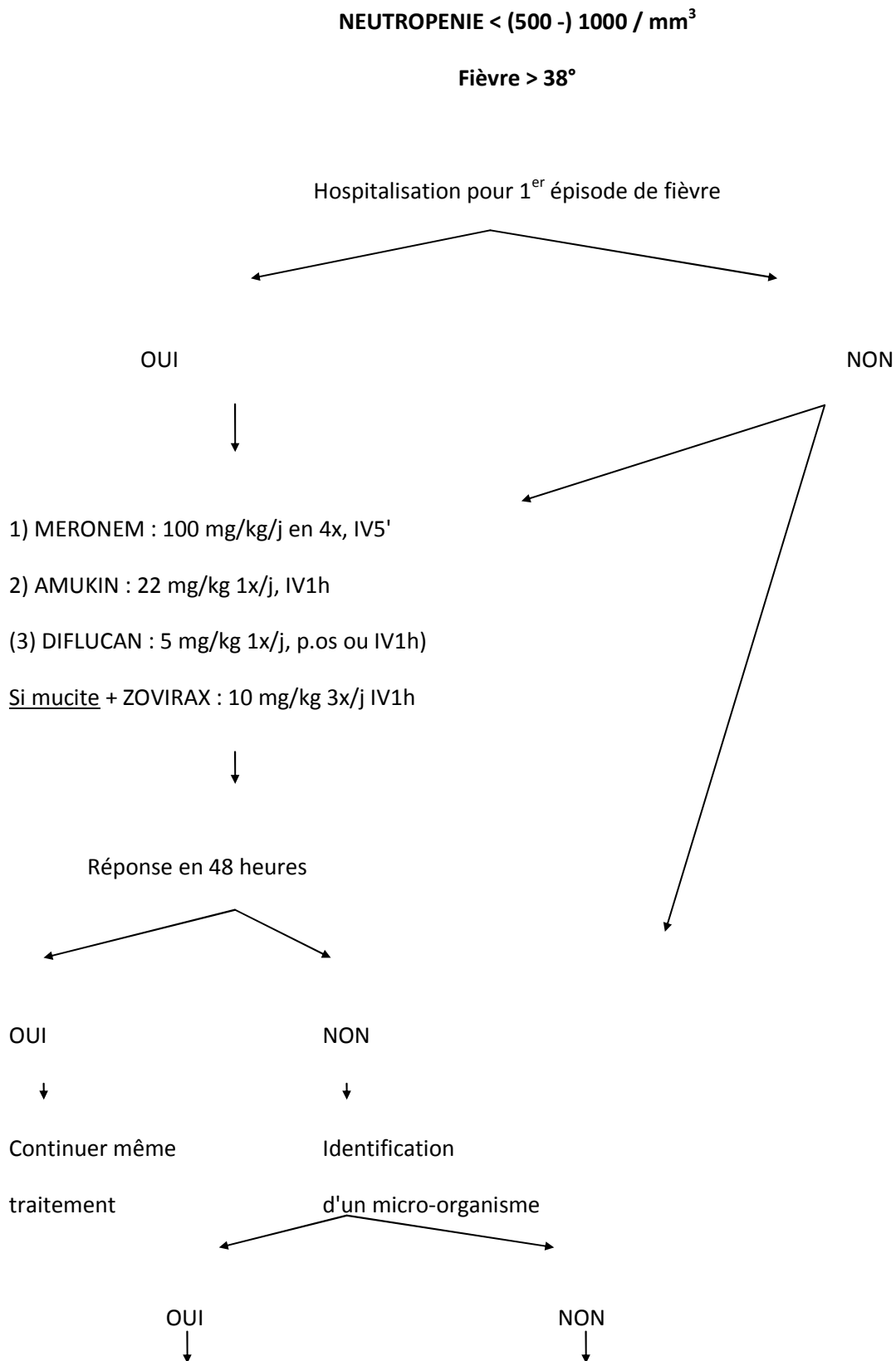
familiale, Cartilage hair hypoplasia Hémopathies constitutionnelles Fanconi, DC, monosomie 7, Shwachman Diamond, maladie de Blackfan-Diamond Maladies métaboliques Glycogénose Ib, aminoacidopathies Cytopathies mitochondriales Maladie de Pearson .

Il existe des **neutropénies néonatales non constitutionnelles**

Neutropénies infectieuses Infections materno-foetales Foetopathies virales (CMV)

Neutropénies immunes néonatales Neutropénies et souffrance foetale HTA maternelle Syndrome HELLP.

Le patient neutropénique fébrile



## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

Traitement adapté

Ajouter TARGOCID :

10 mg/kg 2x/j IVD J1,

1x/j J2 et suivants



Réponse en 24 - 48 heures



OUI



Continuer même  
traitement

NON



Identification d'un  
micro-organisme



OUI



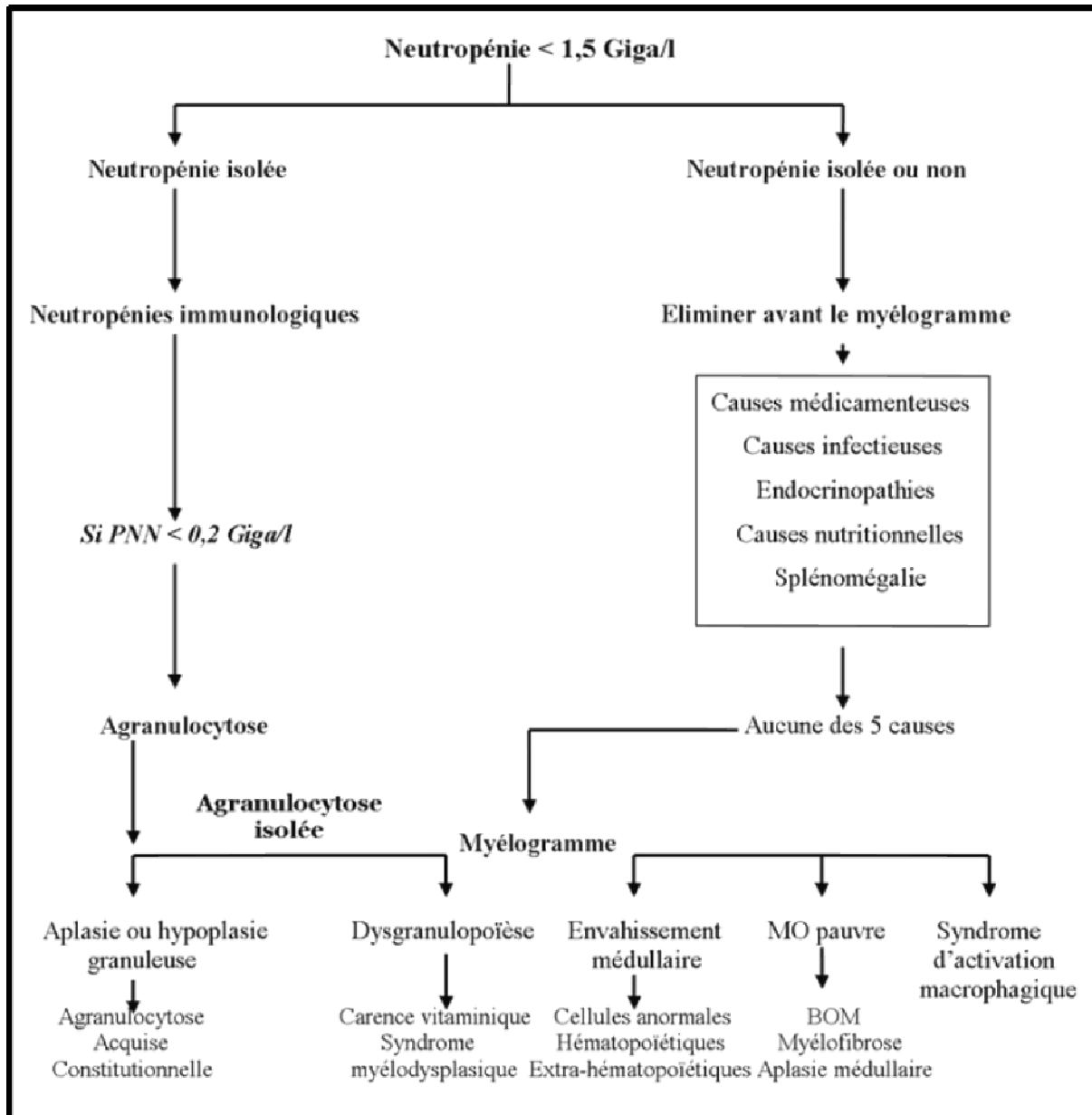
Traitement adapté

NON

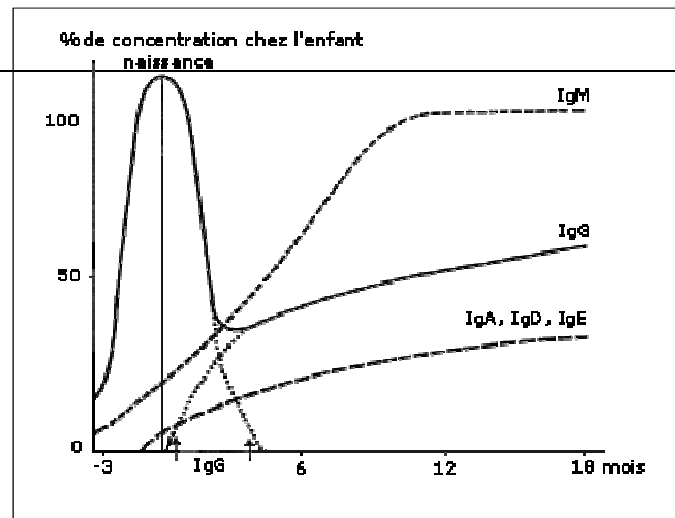


Ajouter FUNGIZONE :  
0,25 mg/kg 1x/j IV4h

/+ G-CSF (NEUPOGEN®) 5  $\gamma$ /kg 1x/j S.C.



### Évolution postnatale des immunoglobulines chez l'enfant



Prof O Battisti, fièvre -  
immunologie -HIV- Kawasaki 11

### Quand faut-il suspecter un trouble immunitaire ?

1. 6 à 8 otites/ 12 mois
2. 2 à 4 sinusites/ an
3. Antibiothérapie prolongée IV ou orale pour vaincre l'infection
4. > 2 pneumonies
5. Mauvaise croissance ou ralentissement
6. Infections cutanées profondes ou abcès récurrents
7. Candidose buccale ou ailleurs persistante après l'âge d'1 an
8. > 2 épisodes d'infection grave ( méningite, ostéomyélite, cellulite ou sepsis )
9. Histoire familiale de ce type là

Prof O Battisti, fièvre -  
immunologie -HIV- Kawasaki 30

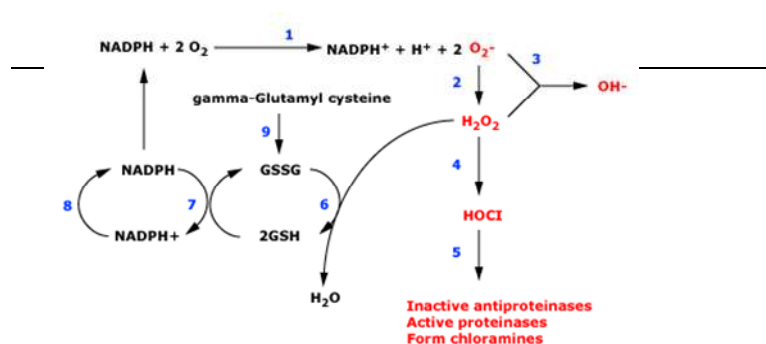
Séquence spontanée lors d'une infection:

- réaction non-immune et immune
- organisme extra ou intracellulaire

- « non immune »: Ag extracellulaire →
  - Activation du **complément et opsonines** ( et Ac spécifique )
  - Phagocytose : **macrophages et neutrophiles** ☉  
sensibilité aux G<sup>-</sup> et G<sup>+</sup>
  - **cascade du complément** + Ac spécifique ☉ sensibilité aux bactéries mucopolysaccharidiques et propension au lupus
- « immune » par **lymphocytes T**: ☉ les organismes intracellulaires ( salmonelle, mycobactérie, listeria, toxoplasme, herpès, CMV, HIV, candida ) → sécrétion de lymphokines → activation des « T killer cells »
- « immune » par **lymphocytes B** → **sécrétions Ac spécifiques**:

Prof O Battisti, fièvre - immunologie -HIV- Kawasaki 31

## Reactions of the respiratory burst pathway



The enzymes responsible for reactions 1 to 9 are as follows:

- (1) The respiratory burst oxidase (NADPH oxidase);
- (2) superoxide dismutase or spontaneous;
- (3) nonenzymatic Fe<sup>2+</sup>- catalyzed;
- (4) myeloperoxidase;(5) spontaneous; (6) glutathione peroxidase;
- (7) glutathione reductase; (8) glucose-6-phosphate dehydrogenase;
- (9) glutathione synthetase.



### Exemple de mise-au-point d'un trouble de l'immunité chez l'enfant

---

- Hémogramme classique et leucoconcentré: numération des lignées et visualisation cellulaire
- Immunité humorale:
  - dosage des Ig, électrophorèse des différentes Ig, ainsi que les sous-classes: IgG1,2,3,4, IgA,IgE,IgM
  - Dosage d'AC classiques post-vaccination
  - Dosage du complément
- Immunité cellulaire:
  - typage lymphocytaire

Prof O Battisti, fièvre -  
immunologie -HIV- Kawasaki 34



### Les troubles de l'immunité humorale

---

- Sensibilité aux bactéries suivantes:
  - Pneumocoque
  - Staphylocoque
  - Streptocoque
  - Hemophilus influenzae
- Sensibilité aux entérovirus

Prof O Battisti, fièvre -  
immunologie -HIV- Kawasaki 35



## Les troubles de l'immunité cellulaire

---

- Sensibilité aux bactéries suivantes:
  - Listéria
  - mycobactérie
- Sensibilité aux virus suivants:
  - herpès, CMV, rougeole, VRS
- Sensibilités aux champignons:  
Candida, aspergillus, pneumocystis carinii

Prof O Battisti, fièvre -  
immunologie -HIV- Kawasaki 36



## Relation entre infection et immunologie

---

- Le système immunitaire a comme mission de réagir à une allergène qui n'est pas connu → apparition d'un AC type IgM puis type IgG
- Le système nerveux possède un système immunitaire propre à lui, tout en étant aussi dépendant du système immunitaire extracérébral
- Parfois, il y a "confusion" entre cet allergène étranger et un composant propre au sujet → autoimmunité
- Cette autoimmunité peut concerner:
  - Une cellule extracérébrale
  - Une cellule intracérébrale
  - Les deux

Prof O Battisti, fièvre -  
immunologie -HIV- Kawasaki

41 41

### Déficits immunitaires de l'enfant

---

Les leucocytes sont responsables de l'immunité. Aussi une leucopénie sévère, une absence de leucocytes ou une anomalie fonctionnelle de ces cellules entraînent des déficits immunitaires. Les déficits peuvent être constitutionnels ou acquis.

Quelle qu'en soit la cause, les infections répétées dominent le tableau. Elles peuvent paraître banales initialement mais leur récurrence à l'arrêt des antibiotiques, leur évolution anormalement traînante ou leur aggravation doivent alerter. Il s'agit souvent d'infections ORL, pulmonaires, digestives ou cutanées. D'autres localisations sont possibles de même qu'une atteinte septicémique.

La nature de l'agent pathogène varie selon l'anomalie immunitaire. Schématiquement : les neutropénies ou les anomalies fonctionnelles des granulocytes se compliquent d'infections bactériennes ou fongiques, les anomalies de l'immunité humorale par des infections bactériennes et les anomalies de l'immunité cellulaire par des infections opportunistes (virus, parasites, champignons).

#### 1 Développement du système immunitaire

##### 1.1 L'immunité non spécifique

Elle est représentée par le système granulo-monocytaire et le complément.

- **les granulocytes** sont à la naissance en nombre augmenté (supérieurs à 10000/mm<sup>3</sup>). Leur fonction de bactéricidie est satisfaisante. Toutefois elle est diminuée lors d'un épisode de surinfection. Il a été décrit des diminutions de la chimiotaxie et l'opsonisation de ces cellules.

- **Les monocytes et macrophages** du nouveau-né ont acquis toutes les fonctions à l'exception d'une diminution de la sécrétion des prostaglandines E<sub>2</sub>.

- **Le complément sérique** (CH 50) est diminué de moitié, mais le taux rejoint celui de l'adulte dans les premières semaines de la vie.

##### 1.2 Etude de l'immunité spécifique

L'immunité spécifique est représentée par les lymphocytes. On connaît mal les stades de différenciation des cellules souches pluripotentiels en lymphocytes contrairement à ce qu'on connaît avec les autres lignées cellulaires. Ces cellules lymphoïdes immatures donnent issue à deux voies distinctes soit des lymphocytes pré-T capables de migrer dans le thymus et des lymphocytes pré-B migrant dans un compartiment périphérique équivalent de la bourse de FABRICIUS que l'on retrouve chez les oiseaux.

### 1.2.1 Les lymphocytes T

Au cours de la vie foetale, les cellules pré-T migrent très tôt (10-12ème semaine) dans le thymus qui est composé essentiellement de cellules épithéliales provenant des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> poches branchiales pharyngées. Sous l'action d'hormone thymique (thymuline) sécrétée par les cellules épithéliales, il se produit une maturation des thymocytes dont on commence à voir les premières fonctions d'immunité cellulaire vers la 10-12ème semaine. Il se produit une maturation progressive et ces lymphocytes T migrent en périphérie dans les zones thymodépendantes de la rate et des ganglions puis circulent. Dans le sang d'un fœtus de 20-22 semaines, on peut détecter les lymphocytes T suppresseurs et facilitateurs (CD8-CD4). La numération de ces lymphocytes peut donc permettre un diagnostic anténatal à la 20-22ème semaine.

### 1.2.2 Les lymphocytes B

Les lymphocytes pré-B sont détectables par la présence de chaînes immunoglobulines dans leur cytoplasme. Puis, ces lymphocytes portent à leur surface des IgM et en faible nombre des récepteurs pour le fragment Fc des IgG que l'on retrouve dans le foie foetal vers la 9ème semaine et la moelle osseuse à partir de la 12-13ème semaine. Ces lymphocytes continuent leur maturation caractérisée par l'apparition de nouvelles classes d'Ig membranaires, IgD puis IgG, puis IgA et IgE, présence des récepteurs Fc et récepteurs pour le C3 et enfin par l'expression membranaire des antigènes de classe II du système HLA. Ils sont détectés vers la 12ème semaine dans le foie foetal, puis dans la moelle osseuse et dans les organes lymphoïdes périphériques burso-dépendants vers la 14-15ème semaine. Dans le sang, les lymphocytes B sont en nombre comparable à ceux de l'adulte vers la 18ème semaine. Dans le sang du fœtus, il est possible de faire un diagnostic

anténatal à la 20-22ème semaine, en effectuant une numération des lymphocytes B.

Ces lymphocytes B se transforment en plasmocytes sous l'effet d'une stimulation antigénique afin de produire les autres anticorps. Cette stimulation des lymphocytes B peut être effectuée uniquement par des antigènes dépendant de lymphocytes B ou faire intervenir des lymphocytes T dans le cas des antigènes dit thymodépendants. C'est là l'exemple de la coopération cellulaire entre les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Au cours de la vie foetale, la stimulation des lymphocytes B en plasmocytes est possible et paraît précoce puisqu'une production d'IgM a été remarquée dès la 12ème semaine. Les productions d'IgG et d'IgA sont plus tardives. Avant le 5ème mois de gestation, il se produit un transfert placentaire des IgG de la mère à l'enfant et ce transfert est beaucoup plus marqué durant le dernier mois. Ceci explique l'hypogammaglobulinémie du prématuré. Par ailleurs, à la naissance un nouveau-né normal n'a que des IgG maternelles (s'il n'y a pas eu de stimulation antigénique). Ces immunoglobulines vont diminuer progressivement après la naissance pour disparaître entre 3 et 6 mois. Entre temps le nouveau-né aura une production progressive de ces propres immunoglobulines dont les valeurs sont inférieures à celles de l'adulte. Avant d'interpréter un taux d'immunoglobulines chez l'enfant, il faut se référer aux courbes de référence pour l'âge. Les anticorps de classe IgA et IgM présents dans le lait de mère surtout en début de lactation jouent un rôle important dans les infections dues aux diverses bactéries, notamment les entérobactéries. A titre d'exemple, les lymphocytes B issus des plaques de PEYER sensibilisés aux antigènes intestinaux migrent vers la glande mammaire durant la lactation et produisent des anticorps spécifiques vis-à-vis des bactéries présentes chez la mère et qui ont donc le plus de chance d'ensemencer l'intestin du nouveau-né.

### 2 Déroulement de la réponse immunitaire

On décrit quatre étapes successives dans la réponse immunitaire quelle soit cellulaire ou humorale.

**La phase première** est dite d'induction ou de reconnaissance. La CPA (cellules présentant l'antigène) présente selon un mode de communication complexe, l'épitope à "son" récepteur lymphocytaire. Parallèlement, la CPA secrète une immuno hormone (IL 1) capable de favoriser l'activité du lymphocyte.

**La phase deux** est dite de prolifération clonale. Dans cette phase, l'antigène déclenche la multiplication des cellules spécifiques ainsi que la sécrétion de lymphokines aux fonctions multiples (dans la réponse cellulaire) et la synthèse d'immunoglobulines (dans la réponse humorale).

**La phase trois** est dénommée effectrice. C'est au cours de cette phase - réaction

d'élimination - que s'effectue la réaction des anticorps (réponse humorale) ou des cellules (réponse cellulaire) spécifiques avec l'antigène, et en général l'élimination de ce dernier ; réaction désignée sous le nom d'inflammatoire pouvant être aiguë ou chronique.

**La phase quatre**, qui peut artificiellement être rattachée aux trois précédentes, correspond à la génération de lymphocytes B ou T mémoires, dont la propriété est de recirculer dans l'attente d'une seconde ou d'une énième rencontre avec l'antigène. En fait ces cellules mémoires, sont des cellules qui s'ajoutent en grand nombre aux cellules préprogrammées dans la reconnaissance a priori de l'antigène. Leur plus grand nombre et peut-être le programme de fonctionnement plus élaboré de ces cellules, expliquent la nature de la réponse secondaire ou anamnestic beaucoup plus rapide et quantitativement plus performante que la réponse primaire. Ces cellules mémoires et la présence d'anticorps résiduels, expliquent notamment pourquoi un germe infectieux qui pénètre dans un organisme connu de lui, parce qu'il l'a immunisé antérieurement, sera immédiatement neutralisé, ce qui aura un double effet bénéfique pour l'hôte : absence d'infection et restimulation du système de défense.

### 3 Explorations de l'immunité

#### 3.1 Etude de l'immunité non spécifique

- Numération des polynucléaires : on parle de granulopénie lorsqu'il existe moins de 1000 granulocytes/mm<sup>3</sup>.
- Etude des fonctions des polynucléaires lorsque leur nombre est normal ou augmenté : chimiotactisme, phagocytose et étude de la fonction bactéricide (chimioluminescence).
- Dosage du complément CH50.

#### 3.2 Etude de l'immunité spécifique (responsable de la mémoire immunitaire)

##### 3.2.1 Etude de l'immunité cellulaire

Cette immunité est représentée par les lymphocytes T et les cellules NK.

- Numération des lymphocytes totaux d'après la numération sanguine. Taux des lymphocytes T : 75 %.
- Exploration de ces lymphocytes T. L'examen simple est la réaction

d'hypersensibilité retardée, représentée par la cuti à la tuberculine lorsque le malade a eu le B.C.G. On peut aussi étudier la fonction des lymphocytes T en les stimulant par différents mitogènes ou antigènes.

### 3.2.2 Explorations de l'immunité humorale

Cette immunité est représentée par les lymphocytes B.

- Numération des lymphocytes B (25 % des lymphocytes).
- Dosage pondéral des immunoglobulines : IgD, IgM, IgG, IgA et IgE.
- Dosage des anticorps après vaccinations et de groupes sanguins.

## 4 Déficits immunitaires

### 4.1 Définition

Toute situation du système immunitaire fragilisant l'organisme de façon passagère ou durable et favorisant la survenue d'infections graves. Il s'agit donc de syndromes dus à une anomalie de l'une ou l'autre des lignées cellulaires impliquées (lymphocytes T, B, PN, macro) dans la réponse immune. Ils peuvent être acquis ou congénitaux.

### 4.2 Circonstances cliniques de découverte

On peut être amené à rechercher un déficit immunitaire dans les circonstances suivantes :

Notion d'un déficit connu ou suspecté dans la famille ou la fratrie. Lorsque le déficit est bien caractérisé, le diagnostic anténatal est souvent possible.

Les signes évocateurs sont dominés par l'infection et les troubles digestifs. L'infection est localisée ou généralisée, à répétition, de type bactérien, viral, mycosique ou parasitaire. Les troubles digestifs sont dominés par la diarrhée chronique sévère, précoce, rebelle aux traitements classiques et/ou par une cassure de la courbe de poids.

Signes apparemment non évocateurs : eczéma et thrombopénie du nouveau-né, hypocalcémie et cardiopathies congénitales, manifestations auto-immunes ou d'hypersensibilité (arthrite, cytopénie, glomérulonéphrite), allergies et accidents médicamenteux.

Dissémination d'un vaccin vivant comme le BCG ("Bécégite") ou le virus polio oral.

### 4.3 Déficits immunitaires primitifs

#### 4.3.1 Déficits de l'immunité non spécifique (10 % des déficits immunitaires héréditaires)

##### 4.3.1.1 Anomalies fonctionnelles des granulocytes

**La granulomatose septique chronique familiale à transmission récessive liée au sexe** (ou encore autosomique récessive) est l'exemple typique. La phagocytose est normale mais le métabolisme oxydatif est nul. Les femmes sont vectrices et généralement asymptomatiques. Les infections apparaissent souvent au cours de la première année, siégeant au niveau de la peau, des ganglions, de la sphère ORL ou systémiques. Il s'agit d'infections bactériennes (en particulier de staphylocoque) ou fongiques (candida et aspergillus). Cette affection évolue avec formation de granulome dans les différents viscères. Il existe une hyperleucocytose avec augmentation des immunoglobulines. Le diagnostic repose sur le test de réduction du nitrobleu de tétrazolium et sur le test de chémiluminescence. Le traitement repose sur une antibiothérapie adaptée des surinfections. Certains proposent une antibiothérapie systématique.

Le pronostic est habituellement défavorable. Le diagnostic anténatal est possible.

Il existe d'autres anomalies qualitatives des phagocytes touchant le chimiotactisme et non la bactéricidie (syndrome de Buckley, syndrome de Chediak Higashi, syndrome du leucocyte paresseux) ou encore l'adhérence leucocytaire (LAD ou déficit d'adhésion leucocytaire).

##### 4.3.1.2 Agranulocytose (déficit quantitatif)

##### 4.3.1.3 Déficits du complément

Ils sont surtout responsables de manifestations auto-immunes. Les déficits en C3, C5, C6, C7 et même C8 sont néanmoins responsables d'infections bactériennes graves et sévères en particulier de méningites.

4.3.2 Déficits de l'immunité humorale (70 % des déficits immunitaires héréditaires dont la majorité sont des déficits en IgA)

### **Agammaglobulinémie liée au sexe (Bruton)**

Les infections de la sphère ORL, pulmonaires, digestives surviennent après le 6ème mois. Cette affection se transmet selon un mode récessif lié au sexe. Le diagnostic repose sur l'absence de lymphocytes B et d'immunoglobulines sériques. Le traitement substitutif apporte des immunoglobulines intraveineuses à la dose de 400 mg/kg afin de maintenir un taux résiduel d'IgG > 7-8 g/l (soit tous les 15 à 21 jours). L'évolution se fait vers la dilatation des bronches et l'insuffisance respiratoire chronique. Le traitement des surinfections bronchiques et la kinésithérapie respiratoire sont essentiels. Le diagnostic anténatal est possible (gène btk).

### **Déficits dissociés de l'immunité humorale**

Déficit en IgM sérique, déficit en IgA. Ce dernier déficit est fréquent (1/700) mais les manifestations ne sont pas univoques : infections ORL et bronchiques, allergies diverses, maladies auto-immunes (lupus, intolérance au gluten ...). Le déficit en IgG et IgA avec hyper IgM est en fait une maladie T puisqu'il s'agit d'un défaut d'expression par les lymphocytes T d'une molécule (ligand de CD40) jouant un rôle fondamental dans le phénomène de " switch " ou de commutation isotypique. Sa transmission est liée à l'X ou autosomique récessive et le tableau clinique associe des infections bactériennes trop fréquentes, une neutropénie parfois et une susceptibilité aux agents opportunistes.

### **Hypogammaglobulinémie transitoire de la première enfance**

Il s'agit de nourrissons présentant des infections ORL ou bronchiques après le 6ème mois de vie alors que les IgG maternelles ont disparu. Le taux des immunoglobulines est diminué mais le taux des lymphocytes B est normal. Les perfusions d'immunoglobulines sont nécessaires au cours d'infections.

### **Hypogammaglobulinémie à expression variable**

Ce groupe est très hétérogène, caractérisé par une hypogammaglobulinémie avec

présence de lymphocytes B. Le tableau est variable d'un malade à l'autre, dominé par des infections bactériennes et des manifestations inflammatoires chroniques (du tube digestif, infiltrats pulmonaires, polyadénopathie, hépatomégalie). Il est vraisemblable qu'un déficit cellulaire soit sous-jacent.

4.3.3 Déficiences touchant principalement les lymphocytes T (20 % des déficiences immunitaires héréditaires)

4.3.3.1 Déficiences de l'immunité cellulaire

- L'exemple typique est représenté par le **syndrome de Di George** : embryopathie liée à une anomalie de développement des 3ème et 4ème arcs branchiaux. La forme typique se révèle en période néonatale par une hypocalcémie sévère parfois responsable de convulsions et une cardiopathie. Il existe une aplasie thymique avec une absence de lymphocytes T.

- **Déficiences " fonctionnelles " T** : il s'agit de maladies rares à révélation plus tardive , riche en manifestations auto-immunes.

- **Défaut d'expression des molécules de classe II d'histocompatibilité** : se révèle vers 2 à 3 ans par une diarrhée chronique et une infection virale du groupe herpès.

4.3.3.2 Déficiences immunitaires mixtes affectant l'immunité humorale et cellulaire

- **Déficiences combinées sévères (DICS)** : les manifestations infectieuses, surtout de nature opportunistes, surviennent à partir du 2ème ou 3ème mois : ORL, pulmonaires, digestives avec hypotrophie et cassure de la courbe staturo-pondérale. Il n'existe pas de lymphocytes T (parfois présence de lymphocytes T d'origine maternelle) ; les lymphocytes B sont parfois présents. Le taux des immunoglobulines G est ininterprétable au cours du premier mois de la vie. Seule la transplantation médullaire permet la guérison dans 75 % des cas. Le diagnostic anténatal est possible.

4.3.3.3 Déficiences immunitaires mixtes associées à d'autres anomalies

Ataxie-télangiectasie à transmission AR (gène ATM identifié en juin 1995 en 11q22.23), syndrome de Wiscott-Aldrich lié à l'X (gène identifié en août 1994), candidose chronique cutanéomuqueuse.

### 4.4 Déficits immunitaires acquis - Classification

Ils constituent la cause la plus fréquente des déficits immunitaires.

#### 4.4.1 Hypoprotidémie et malnutrition

Les causes rencontrées sont : défauts d'apport de protéides, fuites protéidiques (syndrome néphrotique, entéropathies exsudatives, eczéma souvent sévère).

#### 4.4.2 Déficits en oligo-éléments (zinc, fer)

#### 4.4.3 Insuffisance rénale

#### 4.4.4 Causes médicamenteuses

- Tous les médicaments responsables de leucopénie sont responsables de déficits immunitaires. Le risque infectieux est d'autant plus sévère que la leucopénie est importante et prolongée. Par définition, on parle de neutropénie si  $< 1000$  granulocytes/mm<sup>3</sup> et de lymphopénie si  $< 800$  à  $1000$ /mm<sup>3</sup>.

- Chimiothérapie antinéoplasique : la leucopénie est due à la toxicité médullaire de la plupart de ces médicaments et est habituellement associée à une anémie et à une thrombopénie. Les cures de chimiothérapie sont reportées lorsque le taux des leucocytes est inférieur à  $2000$ /mm<sup>3</sup>. La survenue d'une fièvre chez un enfant traité par chimiothérapie fait craindre une infection et impose une numération formule sanguine afin de connaître le taux des leucocytes. Une granulopénie et/ou une lymphopénie nécessitent une prise en charge urgente (ATB IV).

- Les immunosuppresseurs ont souvent une toxicité médullaire globale ou parfois plus élective sur les lymphocytes (cyclophosphamide). Un tel traitement justifie une surveillance régulière des leucocytes et fait craindre des infections bactériennes mais aussi virales et à germes opportunistes. Les corticoïdes, dont le

mode d'action immunosuppressive est mal connu, se compliquent rarement d'infection en absence de déficit immunitaire par ailleurs.

- Médicaments responsables de neutropénie.

### 4.4.5 Splénectomie

l'absence de rate expose à des infections bactériennes parfois dramatiques. Ceci est dû à un déficit de l'opsonisation. Les germes les plus souvent rencontrés sont : streptocoque pneumoniae, méningocoque, hémophilus influenzae, salmonelles. La vaccination contre le pneumocoque et une antibiothérapie par la pénicilline constituent des mesures préventives. Cette situation se rencontre après splénectomie chirurgicale ou en cas de rate non fonctionnelle (ex:au cours de la drépanocytose).

### 4.4.6 Maladie de Hodgkin

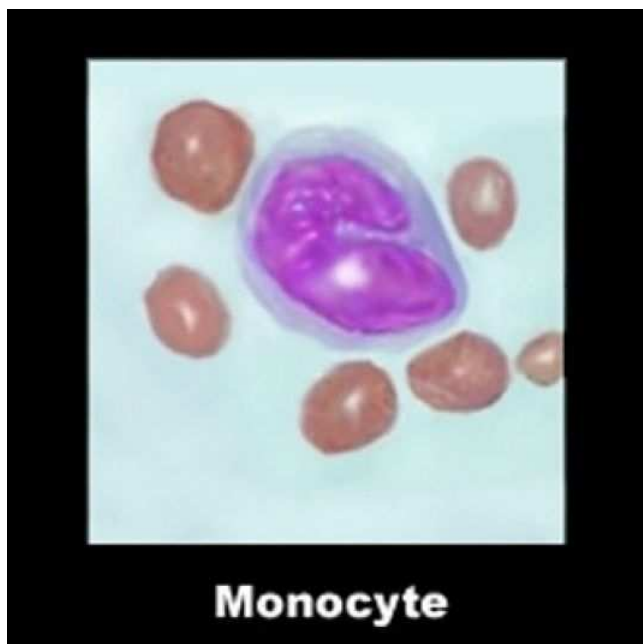
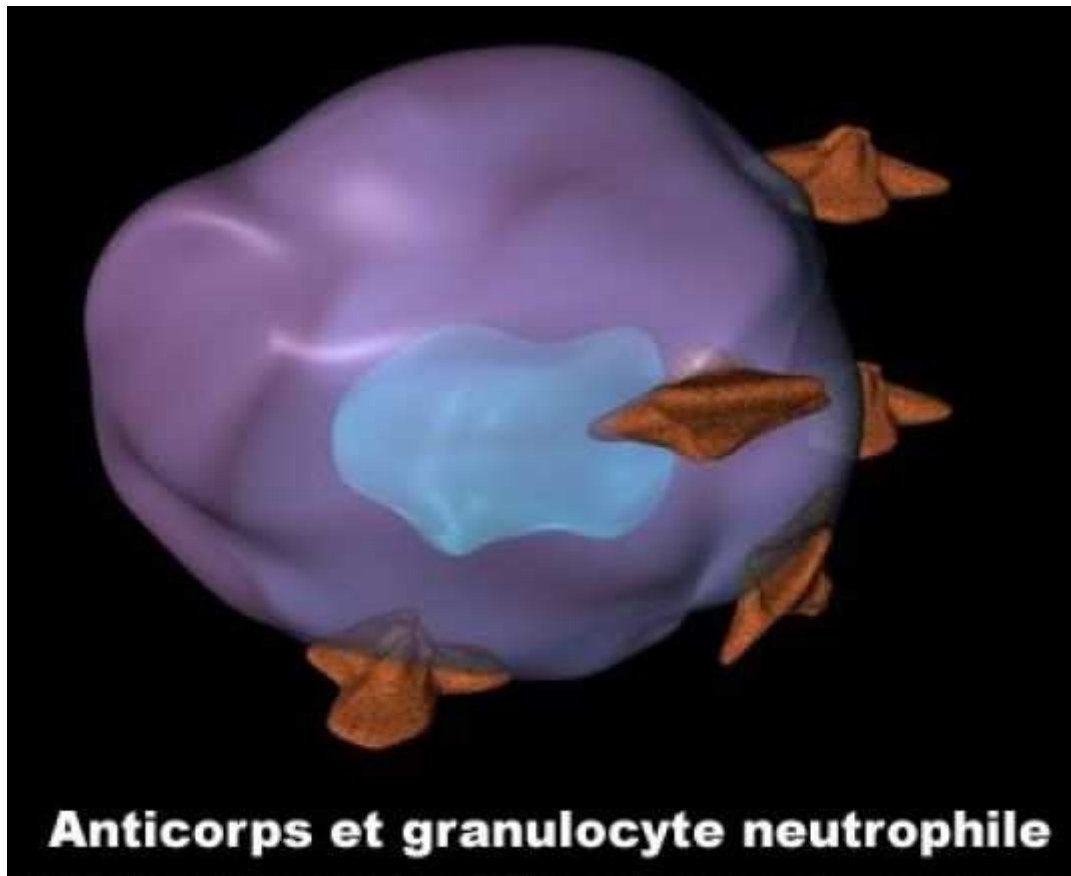
Le déficit se rencontre surtout dans les formes évoluées, III ou IV ; il y a négativation des tests cutanés.

### 4.4.7 Les infections virales

Les embryofœtopathies dues au virus de la rubéole ou au cytomégalovirus s'accompagnaient d'anomalies immunologiques mais il ne s'agissait pas de déficits immunitaires importants. Par ailleurs, certaines maladies virales, telle la rougeole, dépriment transitoirement l'immunité cellulaire avec négativation des tests cutanés.

En fait, seul le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut induire un déficit immunitaire majeur et prolongé (cf. chapitre correspondant).





## Lecture pour les curieux : Syndromic immunodeficiencies

### INTRODUCTION

A number of conditions featuring immunodeficiency may also present with clinical problems that are not directly due to the immunologic deficit. These conditions, termed syndromic immunodeficiencies, are in contrast to primary immunodeficiencies, in which infection is the primary manifestation and the immune problem is well-characterized. A large variety of manifestations have been described in the different syndromic immunodeficiencies and a number of organ systems may be involved. Some of these conditions feature metabolic derangements or chromosomal anomalies.

Several genetic disorders may well be considered as both primary or syndromic immunodeficiencies, since they have both characteristic organ dysfunction and/or dysmorphology unrelated to the immune system, as well as a consistent, well-defined immune deficiency. Conditions such as Wiskott-Aldrich syndrome and ataxia-telangiectasia could be considered as fitting both categories and are discussed separately.

Recognition of a syndromic immunodeficiency is important in several respects. For a patient with non-immune related anomalies who presents to the immunologist, it is critical to ascertain if the constellation of malformations is diagnostic for a specific syndrome. This may aid in giving an accurate prognosis for the immune defect. In addition, the diagnosis may alert the clinician to monitor for abnormalities in other organ systems. The prognosis for cognitive or motor development may also be impacted. Alternatively, if a child with one of these syndromes presents initially with non-immune medical problems, then it is important to establish if an immune defect is present so that appropriate intervention can be undertaken. In addition, being able to establish the correct diagnosis may also have implications for the recurrence risk of future pregnancies of the patient or the patient's family and relatives.

In this topic review, we will focus on the more common syndromic immune deficiencies in which immune defects are noted. A more complete delineation of syndromic immunodeficiencies, including rare conditions and those in which immune defects are only occasionally present, is available.

**CARTILAGE-HAIR HYPOPLASIA** – Cartilage-hair hypoplasia is an autosomal recessive form of short-limb dwarfism that is associated with a cellular immune defect.

**Clinical manifestations and laboratory abnormalities** – Cartilage-hair hypoplasia is characterized by short stature with disproportionate shortening of the limbs, fine sparse hair, and a cellular immune defect [2]. Metaphyseal dysplasia, which is present in the form of scalloped, flared, and sclerotic metaphyses, most frequently affects the lower extremities. Median adult heights are 131 and 122.5 cm for males and females, respectively [3].

Cellular immunity is primarily affected. Lymphopenia, impaired delayed type hypersensitivity responses, and decreased response to mitogen are characteristic [3]. In a series from Finland, in vitro evidence of abnormal cellular immunity was present in 88 percent of patients [2]. More than one-half had an increased susceptibility to infection, and 6 percent died of primary infections. Fatal varicella infection has been described in a number of patients. Humoral immune defects have also been noted in 35 percent of subjects [4].

Additional abnormalities may include:

- Anemia, which can be severe, is frequently present [2,5].
- An increased incidence of Hirschsprung disease has been observed [2].

---

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- The risk of cancer, particularly non-Hodgkin lymphoma and basal cell carcinoma, appears to be increased [6].

However, there is significant variability in the overall phenotype [3,7]. Some individuals have normal hair and may have normal immune function.

**Diagnosis** – The diagnosis should be considered in individuals with short stature and immune deficiency, especially if the hair is sparse. Diagnostic testing includes immunologic evaluation and radiographs of the long bones looking for characteristic bony changes. Mutation analysis may also be pursued to confirm the diagnosis.

**Pathogenesis** – The condition is caused by mutations in the gene encoding the RNA component of the RNA processing enzyme MRP [8]. MRP is a protein-RNA complex that plays a role in nucleolar processing of ribosomal RNA and in cleaving RNA in mitochondrial DNA synthesis.

**Treatment** – Treatment is supportive. Bone marrow transplant in one very severely affected patient corrected the immune dysfunction, but did not affect the bone abnormalities

**ICF SYNDROME** – The ICF syndrome is an unusual autosomal recessive condition. It is comprised of immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies.

**Pathogenesis** Defective chromosomal methylation was noted in affected patients [10]. Subsequently, mutations in the gene DNMT3B, which encodes a DNA methyltransferase, were identified as causative for most individuals with this syndrome [11,12]. However, other patients diagnosed with ICF do not have identified DNMT3B mutations [13,14].

**Clinical manifestations and laboratory abnormalities** Mental retardation frequently occurs. Characteristic facial features include ocular hypertelorism, flat nasal bridge, and protrusion of the tongue.

Immunodeficiency is manifest by the development of sinopulmonary, gastrointestinal, and cutaneous infections. The immune defect may affect both immunoglobulin levels and T cell number and function. Generally, at least two immunoglobulin classes are affected in each patient, and agammaglobulinemia can occur [15,16]. T cell number and response to mitogen may be decreased [16,17].

**Diagnosis** The centromeric instability most frequently involves chromosomes 1 and 16, often 9, and rarely 2 and 10 [15,18]. Deletions, breaks, interchanges between homologous and nonhomologous chromosomes, and multibranch configurations involving pericentric heterochromatin have been described. The ICF syndrome differs from other chromosome instability syndromes in that no hypersensitivity to clastogenic agents has been demonstrated, so the condition should not be considered a chromosome breakage syndrome.

The diagnosis should be considered in individuals with immune deficiency and the characteristic facial appearance. Most, but not all, patients have mental retardation.

**Treatment** Treatment is supportive. It is directed to the specific clinical and immunologic problems present in the individual.

Early diagnosis and intervention can improve outcome [19]. Some patients have normal cognitive development [20].

**GRISCELLI SYNDROME** The Griscelli syndrome is an autosomal recessive syndrome that features hypopigmentation and immune deficiency.

**Clinical manifestations and laboratory abnormalities** This condition is characterized by partial albinism, neutropenia and thrombocytopenia, and hemophagocytic lymphohistiocytosis [21-23]. Neurologic involvement may be progressive, possibly due to cerebral lymphohistiocytic infiltration [24,25].

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

Melanosomes accumulate in melanocytes, causing clumps of pigment in hair shafts. The absence of giant granules and the histologic characteristics of the hypopigmentation differentiate this condition from Chediak-Higashi syndrome.

The hemophagocytosis may be associated with a viral infection [26]. Neurologic complications may be caused by lymphohistiocytosis of the central nervous system.

Patients are susceptible to fungal, viral, and bacterial infections. The immune abnormalities may affect both the cellular and the humoral immune response, with neutropenia also being noted [23].

**Diagnosis** Griscelli syndrome should be considered in infants with silvery-gray hair, hepatosplenomegaly, and immune deficiency. Microscopic examination of the hair shaft can be used to confirm the diagnosis.

**Pathogenesis** Several mutations have been found in affected patients:

- Mutations in MYO5A, which encodes an unconventional myosin, were detected in affected patients with neurologic symptoms, who lacked the hemophagocytic syndrome and also lacked immunologic deficits [27,28]. This is referred to as type 1 Griscelli syndrome (GS1).
- Mutations in RAB27A, which encodes a GTP-binding protein of the Ras family, were identified in patients presenting primarily with the hemophagocytic syndrome and abnormal T cell and macrophage activation with variable neurologic involvement [28]. This is termed type 2 Griscelli syndrome (GS2) [29].
- Type 3 Griscelli syndrome is characterized by partial albinism alone, without immune or neurologic complications, and this type can be due to a mutation in MYO5A or in the gene that encodes for melanophilin (MLPH) [30].

**Treatment** Bone marrow transplant and peripheral blood stem cell transplant have been utilized to treat this condition, if the hemophagocytic syndrome and immunodeficiency are present [25,31].

Many patients die in childhood, and the cause is usually secondary to severe neurologic sequelae or recurrent infection. Bone marrow transplantation has been the only therapy that has consistently been successful [25,31,32].

**p14 DEFICIENCY** A syndrome of severe congenital neutropenia, short stature, cutaneous hypopigmentation, coarse facial features, and recurrent respiratory infections with *Streptococcus pneumoniae* has been described in four members of a single Caucasian family [33]. Deficiency of the endosomal adaptor protein p14 (also known as MAPBPIP) was identified in all patients, and functional reconstitution of granule activity was achieved with p14 gene transfer [33]. Defects in cytotoxic T cell activity and abnormal B cell differentiation were also noted. This condition is discussed elsewhere. (See "Congenital neutropenia", section on p14 deficiency).

**SCHIMKE IMMUNOSKELETAL DYSPLASIA** Schimke immunoskeletal dysplasia is an autosomal recessive condition which features skeletal, renal, and immune abnormalities.

**Clinical manifestations and laboratory abnormalities** The principal features of Schimke immunoskeletal dysplasia include short stature (often with prenatal growth deficiency), spondyloepiphyseal dysplasia, defective cellular immunity, and progressive renal failure [34,35].

Specific abnormalities include:

- Hyperpigmented macules are frequently present, especially on the trunk.

## Notes d'hématologie pédiatriques :2 cycle

---

- There is short stature with disproportionate shortening of the trunk and lumbar lordosis. The vertebral bodies may be abnormally shaped and epiphyseal changes are most frequently present in the proximal femur [35].
- Corneal opacities and other ophthalmologic abnormalities may be present.
- Patients eventually develop proteinuria and nephrotic syndrome, usually due to focal segmental glomerulosclerosis; this frequently progresses to end-stage renal disease.
- Approximately 50 percent have an arteriopathy with cerebral infarcts and/or ischemia. Most patients have normal cognitive development, and those with developmental delay have only a mild delay.

Patients are prone to viral, fungal, and bacterial infections, with recurrent infections being noted in approximately one-half of patients. T cell deficiency with decreased CD4+ number and impaired T cell function are often present, and humoral defects also occur [35-37]. Lymphopenia is characteristic (94 percent), can be recurrent, and is often associated with other hematological abnormalities including pancytopenia.

**Diagnosis** – The diagnosis should be considered in patients with short stature and immune deficiency. Renal function should be assessed if the diagnosis is suspected. Radiographs for the characteristic bony anomalies should be performed.

**Pathogenesis** – Mutations in the gene encoding the chromatin remodeling protein SMARCA1 (SWI/SNF2-related matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily a-like 1) have been detected in affected patients [38]. The protein participates in DNA-nucleosome restructuring that occurs during gene regulation and DNA replication and recombination.

**Treatment** – Thyroid, renal, and immune function should be monitored on a yearly basis. T cell number and subsets should be assessed. T cell function should also be assessed. Since humoral defects can also occur, evaluation for these abnormalities should be performed.

Renal transplants have been successfully used for those who progress to end-stage renal disease [35]. (See "[General principles of kidney transplantation in children](#)"). Of note, transplanted kidneys generally do not show recurrence of the renal disease [39]. Bone marrow transplant has been used to improve marrow function in severely affected cases, with one child showing markedly improved function at two years post-transplant [40].

**DELETION OF CHROMOSOME REGION 22q11.2 (DIGEORGE SYNDROME)** – Deletion of the 22q11.2 chromosome region is associated with the clinical conditions DiGeorge syndrome, Velocardiofacial syndrome (VCFS), and (in some patients) Opitz G/BBB syndrome. DiGeorge syndrome and VCFS are reviewed in more detail separately. (See "[Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of DiGeorge syndrome](#)" and see "[Syndromes with craniofacial abnormalities](#)").

The Opitz G/BBB syndrome is characterized by ocular hypertelorism, hypospadias, and laryngoesophageal defects. Some patients diagnosed with Opitz G/BBB syndrome have deletions of 22q11, although mutations in a gene on chromosome Xp22, named MID1, have been identified in others [41]. It is likely that a relatively small proportion of patients with Opitz G/BBB have deletions of 22q11.

**DELETION OF CHROMOSOME REGION 10p13-p14** – Deletions of the chromosome region 10p13-p14 are also associated with DiGeorge syndrome [42,43]. The deletions in these patients generally extend beyond the DiGeorge syndrome critical region to include the GATA3 gene [44]. This gene is also mutated in the syndrome of hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR syndrome) [45]. Patients with DiGeorge syndrome and 10p13-14 deletions more often have deafness than patients with underlying mutations in 22q11. (See "[Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of DiGeorge syndrome](#)")

**PARTIAL DELETIONS OF CHROMOSOME 4p (WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME)** – Deletions of chromosome 4p are associated with mental retardation, growth deficiency, and immune deficiencies. The critical region for the deletion is on chromosome 4p16.3.

**Clinical manifestations, laboratory abnormalities, and pathogenesis** – Affected patients have prenatal and postnatal growth failure, mental retardation, microcephaly, widely spaced eyes, and seizures. Hearing loss, optic coloboma, renal anomalies, and congenital heart disease may also be present. There is some correlation between deletion size and clinical severity [46].

Patients have frequent episodes of respiratory infections, due in part to recurrent aspiration. Antibody deficiencies are also common. Immune defects include common variable immunodeficiency, IgA and IgG2 subclass deficiency, IgA deficiency, and impaired polysaccharide responsiveness [47]. T cell immunity is normal. Immunodeficiency does not appear to correlate with deletion size.

**Diagnosis** – Many of the deletions are cytogenetically visible on a standard karyotype. In some cases, other techniques may be required for the diagnosis if the deletion is relatively small, such as fluorescence in situ hybridization (FISH) or array-based comparative genomic hybridization (CGH) directed to the critical region for the deletion.

**Treatment** – Treatment is supportive and directed to the specific clinical indications. Feeding difficulties are often present and if indicated, gastrostomy tube placement may be considered [48]. Audiologic screen, ophthalmologic evaluation, and careful cardiac exam may be performed. Developmental evaluation and appropriate intervention should be undertaken. Chromosome analysis of the parents should be performed.

**BLOOM SYNDROME** – Bloom syndrome, an autosomal recessive condition, is associated with short stature, a characteristic facial appearance, and increased risk of neoplasia. Bloom syndrome has been reported in a variety of ethnic groups, with an increased frequency in the Ashkenazi Jewish population. This condition is discussed in detail separately. (See "[Bloom syndrome](#)").

**NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME** – Nijmegen breakage syndrome, an autosomal recessive condition, is characterized by short stature and immune defects. The condition has been most frequently described in patients of Eastern European ancestry. This disorder is discussed in detail separately. (See "[Nijmegen breakage syndrome](#)").