

COMMENT J'EXPLORE...

UNE ANÉMIE CHEZ L'ENFANT

HINDRYCKX E (1), CHANTRAIN CF (2)

RÉSUMÉ : L'anémie est un problème commun en pédiatrie. Sa cause la plus fréquente est la carence en fer mais elle peut aussi être liée à une pathologie constitutionnelle ou acquise de la moelle osseuse ou du globule rouge. Nous décrivons une approche pratique pour orienter rapidement la démarche diagnostique et la prise en charge de l'anémie chez l'enfant. Elle se base sur l'histoire personnelle et l'examen clinique, le volume globulaire moyen, le dosage de la ferritinémie, la réticulocytose et le profil hémolytique.

MOTS-CLÉS : Anémie - Pédiatrie - Carence en fer - Hémoglobinopathie - Hémolyse

HOW I EXPLORE... ANEMIA IN CHILDREN

SUMMARY : Anemia is a common problem in pediatrics. The most frequent cause is iron deficiency, but it can also be associated to a constitutional or acquired pathology of the bone marrow or red blood cells. We describe a practical approach for rapidly guiding the diagnosis and management of anemia in children. It is based on the history and clinical examination, mean corpuscular volume, ferritinemia, reticulocytosis and hemolytic profile.

KEYWORDS : Anemia - Pediatrics - Iron deficiency - Hemoglobinopathy - Hemolysis

INTRODUCTION

L'anémie est le désordre hématologique le plus fréquent chez l'enfant. En 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait qu'elle touchait environ 2 milliards de personnes, soit un quart de la population mondiale et la moitié des enfants de moins de 5 ans (1). L'anémie correspond à une diminution de plus de deux déviations standards (DS) du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite. Ces paramètres varient en fonction de l'âge (**Tableau I**). De façon résumée, on parle d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl entre 6 mois et 5 ans, lorsqu'il est inférieur à 11,5 g/dl entre 5 et 12 ans et lorsqu'il est inférieur à 12 g/dl chez les filles et à 13 g/dl chez les garçons au-dessus de 12 ans (2).

Le spectre étiologique de l'anémie est très étendu. En pédiatrie, elle est souvent liée à une carence en fer, mais elle peut aussi être le symptôme d'une pathologie acquise plus aiguë ou révélatrice d'une maladie constitutionnelle du globule rouge ou de la moelle osseuse. L'anémie peut nécessiter une prise en charge rapide ou spécialisée et ne doit jamais rester inexpliquée. Nous proposons ici une approche diagnostique pratique s'appuyant sur des caractéristiques cliniques et biologiques facilement accessibles en routine (**Figure 1**). Cette démarche s'articule autour de quatre orientations : l'histoire et l'examen clinique, le volume des globules rouges, le bilan martial et la réticulocytose associée à un profil hémolytique.

HISTOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

Les antécédents personnels et familiaux de l'enfant peuvent guider ou suggérer certains diagnostics.

Il faut relever particulièrement l'origine ethnique (β -thalassémie dans le bassin méditerranéen, α -thalassémie et hémoglobinose E en Asie, drépanocytose et hémoglobinose C en Afrique, sphérocytose chez les caucasiens), des antécédents d'anémie, d'ictère néonatal, de splénectomie ou de cholécystectomie (évo-catrice d'une hémolyse chronique), une prématurité ou un retard de croissance (à risque de favoriser une carence martiale), des troubles alimentaires, des saignements anormaux, une pathologie ou une inflammation chroniques. L'âge de l'enfant, l'intensité des symptômes et la vitesse d'apparition de l'anémie et ses répercussions cliniques peuvent être aussi de bons indicateurs. Les anémies carentielles s'installent de façon insidieuse et sont bien supportées. Des urines foncées et un subictère qui apparaissent de façon subite évoquent une hémolyse aiguë.

En plus des signes d'anémie (pâleur, tachycardie, souffle fonctionnel, ...), il convient de rechercher, à l'examen clinique, des signes dysmorphiques associés à une pathologie congénitale (anomalie du pouce ou du radius, malformation uro-génitale ou cardiaque dans les anémies de Fanconi et Diamond-Blackfan, ...), des répercussions éventuelles sur le développement staturo-pondéral ou psychomoteur de l'enfant, la présence d'un foyer infectieux ou inflammatoire, d'une hépato-splénomégalie, des signes de diathèse hémorragique ou d'autres signes suggérant une pathologie hématologique plus large.

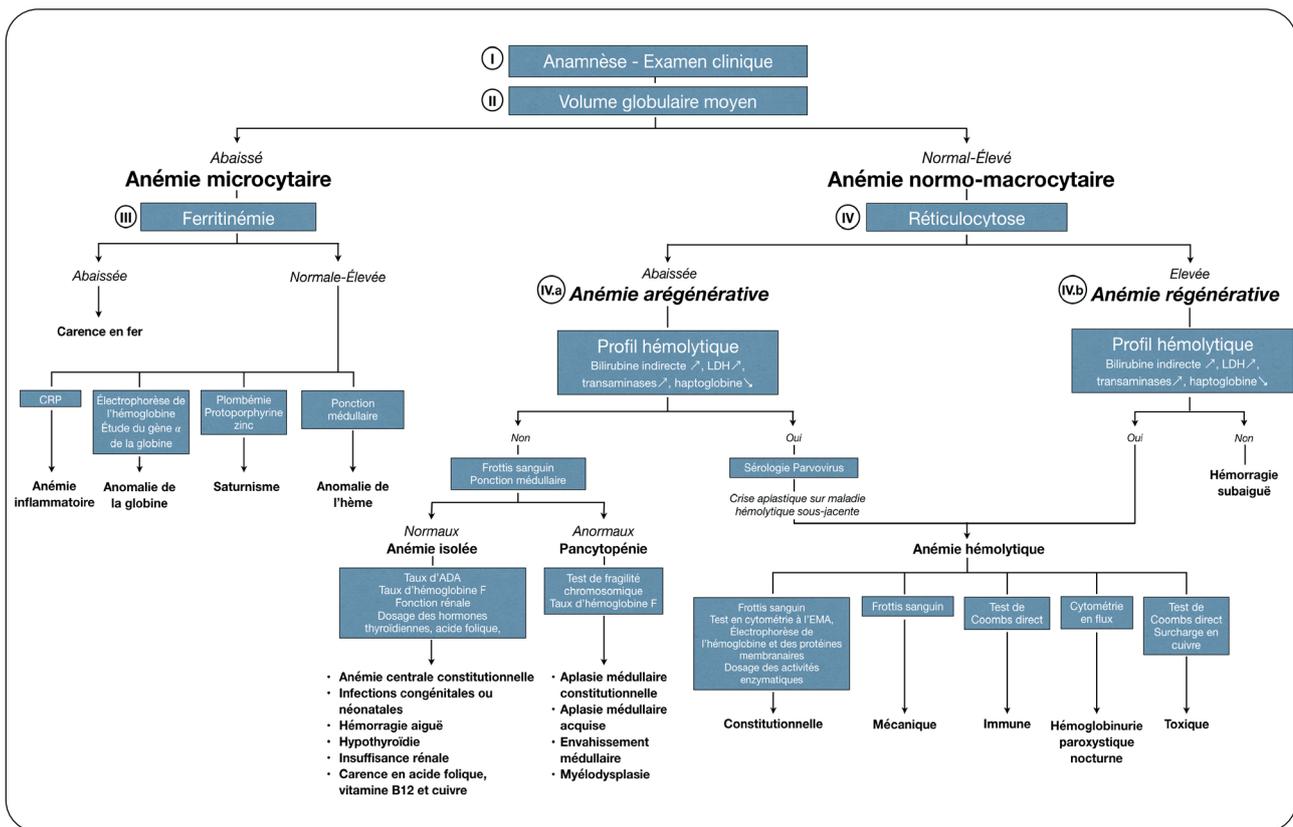
(1) Étudiante Médecine Master 3, ULiège, Belgique.

(2) Service de Pédiatrie, secteur d'Hémo-Oncologie, CHC Montléglia, Liège, Belgique.

Tableau I. Normes des paramètres érythrocytaires en fonction de l'âge (selon (2))

Age	Taux d'hémoglobine (g/dl)		Hématocrite (%)		Volume globulaire moyen (µm³)	
	Moyenne	-2DS	Moyenne	-2DS	Moyenne	-2DS
Terme	16,5	13,5	51	42	108	98
1 mois	13,9	10,7	44	33	101	91
6 mois	12,6	11,1	36	31	76	68
6 mois - 2 ans	12,0	10,5	36	33	78	70
2 - 6 ans	12,5	11,5	37	34	81	75
6 - 12 ans	13,5	11,5	40	35	86	77
12 - 18 ans (fille)	14,0	12,0	41	37	90	78
12 - 18 ans (garçon)	14,5	13	43	36	88	78
Adulte (femme)	14,0	12,0	41	36	90	80
Adulte (homme)	15,5	13,5	47	41	90	80

Figure 1. Approche diagnostique d'une anémie chez l'enfant



version online : <https://rmlg.uliege.be/file/3867/3260>

VOLUME GLOBULAIRE MOYEN

Sur le plan biologique, le volume globulaire moyen (VGM) est un premier paramètre qui

donne une orientation étiologique. On distingue ainsi les anémies microcytaires avec un VGM diminué (< 80 µm³), les anémies normocytaires avec un VGM normal (80-100 µm³) et les anémies macrocytaires pour lesquelles le VGM est augmenté (> 100 µm³).

ANÉMIES MICROCYTAIRES ET BILAN MARTIAL

Les anémies microcytaires sont la conséquence d'un déficit de production de l'hémoglobine soit lié à un problème de fer, soit à une anomalie de la synthèse des chaînes protéiques de la globine ou de l'hème (3, 4). Chez l'enfant, la cause la plus fréquente d'anémie microcytaire est le déficit en fer. Ce diagnostic est d'autant plus probable que l'on retrouve un facteur de risque tel quel, un antécédent de prématurité, de retard de croissance intra-utérin, de spoliation sanguine en période néonatale (hémorragie placentaire, transfusion materno-fœtale ou jumeau transfuseur,...), un apport alimentaire inadéquat (allaitement maternel exclusif prolongé, lait inadapté, diversification retardée, régime végétarien, ...), une maladie digestive altérant l'absorption du fer ou des saignements excessifs. Le paramètre le plus simple pour confirmer une carence en fer est la mesure d'un taux de ferritine diminué, en dehors d'un contexte inflammatoire (vérifié par un dosage normal de la C-réactive protéine (CRP)) (5).

Si la ferritinémie est normale, élevée ou difficile à interpréter dans un contexte inflammatoire, plusieurs analyses complémentaires peuvent être envisagées. L'inflammation chronique entraîne une diminution de la production d'érythropoïétine et diminue la biodisponibilité du fer avec, comme conséquence, une anémie normocytaire ou microcytaire modérée (le VGM est rarement inférieur à $70 \mu\text{m}^3$). Ces patients ont classiquement une ferritine augmentée, avec une diminution du coefficient de la saturation de la transferrine et de la capacité totale de fixation de la transferrine (5). Dans le futur, le dosage de taux élevés de l'hepcidine pourrait être un marqueur biologique d'anémie inflammatoire (6).

L'électrophorèse de l'hémoglobine est une technique simple et rapide pour détecter les pathologies de la synthèse de l'hémoglobine. Le **Tableau II** (online : <https://rmlg.uliege.be/file/3867/3260>) résume les profils caractéristiques des principales hémoglobinopathies à l'état hétéro- et homozygote. À noter que les diagnostics des traits α -thalassémiques avec 1 ou 2 allèles inactivés ne sont pas détectés à l'électrophorèse et nécessitent une analyse moléculaire des gènes de la chaîne α de la globine.

L'intoxication au plomb, de plus en plus rarement rapportée en Belgique, est suspectée par une augmentation de la protoporphyrine zinc, un précurseur de l'hème lié au zinc et un dosage excessif du taux sanguin en plomb (3).

Les anomalies de la synthèse protéique de l'hème sont caractérisées par la présence de sidéroblastes en couronne dans la moelle

osseuse due à une accumulation pathologique de fer dans les mitochondries. Chez l'enfant, ces anomalies, plus rares, sont souvent constitutionnelles et peuvent être confirmées par un bilan génétique. Il en va de même des déficits constitutionnels du métabolisme du fer (atransferrinémie, ferroportine, transporteur métal divalent-1 (DMT1),...) à évoquer face à des anémies microcytaires inexpliquées et/ou réfractaires au traitement martial (4).

ANÉMIES NORMOCYTAIRES OU MACROCYTAIRES, RÉTICULOCYTOSES ET PROFIL HÉMOLYTIQUE

En présence d'une anémie normocytaire ou macrocytaire, le nombre de réticulocytes permet d'évaluer l'activité médullaire et, ainsi, de différencier les anémies arégénératives (réticulocytose diminuée) et les anémies régénératives (réticulocytose augmentée).

Cette mesure doit être complétée par la recherche de signes cliniques (subictère, urines foncées) et biologiques (frottis sanguin, augmentation des taux sériques de bilirubine indirecte, de lactate déshydrogénase (LDH), de transaminases, et diminution des taux sériques d'haptoglobine) d'hémolyse.

ANÉMIES NORMO- OU MACROCYTAIRES ARÉGÉNÉRATIVES

Une anémie arégénérative avec un profil hémolytique doit faire rechercher une crise aplastique dans un contexte d'hémolyse chronique. Chez l'enfant, ce phénomène est fréquemment observé dans le décours d'une infection à Parvovirus B19. Il peut entraîner une aggravation aiguë de l'anémie et est parfois révélateur de la pathologie constitutionnelle sous-jacente. L'infection est confirmée par un profil sérologique compatible avec une infection récente à Parvovirus B19 et l'évolution de l'épisode érythroblastopénique est rapidement favorable. L'origine de l'hémolyse doit néanmoins être investiguée comme décrit ci-dessous.

L'anémie arégénérative doit surtout faire suspecter une pathologie plus étendue de la moelle osseuse. L'examen du frottis sanguin est essentiel. Il permet d'évaluer les autres populations sanguines et d'identifier des cellules morphologiquement anormales. En cas d'atteinte d'au moins deux lignées hématopoïétiques, une ponction médullaire est indiquée à la recherche d'une aplasie médullaire constitutionnelle ou acquise (**Tableau III**), ou d'une infiltration médullaire (leucémie, myélodysplasie, neuroblastome, ...). Le test de fragilité chromosomique et une augmentation du taux d'hémoglobine

Tableau III. Principales causes d'aplasie médullaire chez l'enfant

Causes constitutionnelles	Causes acquises
Anémie de Fanconi Ribosomopathies : - Anémie de Diamond-Blackfan - Syndrome de Shwachman-Diamond Dyskératose congénitale Déficit en GATA2 Thrombopénie amégacaryocytaire congénitale Autres : syndrome de Pearson, SAMD9,...	Exposition à des toxiques, chimiques Carence en acide folique, vitamine B12 Infection virale Radiation Hémoglobinurie paroxystique nocturne Thymome Idiopathique (mécanisme immun)

SAMD9: Sterile Alpha Motif Domain-containing protein 9

foétale (hémoglobine F) peuvent révéler une anémie de Fanconi. Les gènes identifiés dans les aplasies constitutionnelles sont de plus en plus nombreux et doivent être étudiés en fonction du contexte clinique (7).

Une anémie arégénérative isolée peut aussi être d'origine congénitale ou acquise (8). Classiquement, l'anémie de Diamond-Blackfan touche la lignée érythrocytaire durant la première année de vie. Elle peut néanmoins s'étendre tardivement aux autres lignées sanguines. Elle est aussi associée à une augmentation de l'hémoglobine F et à un taux élevé d'adénosine désaminase (ADA) érythrocytaire (9). Des anomalies des gènes des protéines ribosomales sont retrouvées dans 60-70 % des cas. Parmi les causes acquises d'anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative, on retrouve, le plus fréquemment, l'hémorragie aiguë, les infections congénitales ou néonatales (CMV, HIV, rubéole, syphilis, ...), l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale, les carences en acide folique, en vitamine B12 (parfois associées à une diminution des leucocytes et plaquettes sanguines) et en cuivre (1, 2).

ANÉMIES NORMO- OU MACROCYTAIRES RÉGÉNÉRATIVES

Un nombre élevé de réticulocytes indique un mécanisme de compensation de la moelle osseuse suite à une perte sanguine (hémorragie subaiguë) ou à une destruction accrue des globules rouges (hémolyse). L'hémolyse est liée à divers mécanismes.

Anémies hémolytiques constitutionnelles

L'hémolyse peut, notamment, être provoquée par une anomalie constitutionnelle impliquant la membrane, le métabolisme des globules rouges ou la stabilité de l'hémoglobine.

Une élévation de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH ou MCHC en anglais), souvent > 36 g/dl, peut faire suspecter une pathologie de la membrane

(sphérocytose, elliptocytose, pyropoïkilocytose et stomatocytose héréditaire). Dans ces cas, le frottis sanguin montre des sphérocytes, des elliptocytes, des poïkilocytes ou des stomatocytes. Le test de fragilité osmotique peut être utilisé même si, pour la sphérocytose héréditaire, le test en cytométrie à l'éosine 5'maléimide (EMA) est devenu un élément central du bilan biologique. L'électrophorèse des protéines de membrane des globules rouges est utile pour identifier la protéine déficiente et des panels génétiques permettent, de plus en plus souvent, de confirmer le diagnostic (10).

Les désordres du métabolisme érythrocytaire les plus fréquents sont les déficits en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), pyruvate kinase, hexokinase, glucose phosphate isomérase et glutathion synthétase. L'association d'épisodes hémolytiques avec la prise de certains aliments (notamment les fèves) et substances (quinines, médicaments, ...) est suspecte de déficit en G6PD. Ces anomalies sont objectivées par le dosage des activités enzymatiques érythrocytaires et confirmées par analyse moléculaire (1).

Les anomalies de l'hémoglobine ont été abordées précédemment et sont identifiées par électrophorèse (Tableau II : <https://rmlg.uliege.be/file/3867/3260>). Les patients homozygotes présentent des anémies hémolytiques plus sévères avec augmentation significative de la réticulocytose, alors que les patients hétérozygotes ou porteurs ont une anémie microcytaire modérée sans augmentation de la réticulocytose.

Anémies hémolytiques mécaniques

La destruction des globules rouges peut aussi résulter d'une microangiopathie comme dans la coagulation intravasculaire disséminée, le syndrome hémolytique urémique ou le purpura thrombotique thrombocytopenique. Dans ces cas, l'hémolyse est associée à la présence de schizocytes et à une consommation des facteurs de coagulation et des plaquettes

sanguines. On retrouve ces situations dans des infections sévères, des malformations vasculaires (syndrome de Kasabach-Meritt), des expositions à certains médicaments (ciclosporine, quinine, mitomycine,...) et des déficits acquis ou congénitaux en ADAMTS13 («a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13») (1).

Anémies hémolytiques immunes

L'hémolyse médiée par le système immunitaire est détectée par le test de Coombs direct. Ce test met en évidence les immunoglobulines (Ig) et le complément liés à la surface des érythrocytes. Chez l'enfant, on retrouve essentiellement :

- les anémies néonatales allo-immunes résultant d'une immunisation maternelle et d'un passage transplacentaire d'anticorps dirigés le plus souvent contre les antigènes des groupes rhésus ou ABO;

- les anémies hémolytiques auto-immunes, conséquences d'une production primaire ou secondaire d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires. Selon la température à laquelle ces anticorps réagissent, on définit des anémies à anticorps chauds (le plus souvent des IgG), et anticorps froids (des IgM souvent associées en pédiatrie à des infections à *Mycoplasma pneumoniae* ou Epstein-Barr virus). L'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* est une troisième forme primaire et assez typique de l'enfant. Elle entraîne une hémolyse intravasculaire aiguë et transitoire survenant classiquement après une infection virale (1, 11).

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Cette pathologie, rare en pédiatrie, est liée à un déficit acquis en glycosyl-phosphatidylinositol (GPI), une protéine d'ancrage normalement exprimée à la surface des globules rouges. Elle entraîne une hémolyse chronique associée à des crises paroxystiques de destruction érythrocytaire intravasculaire médiée par le complément. Chez l'enfant, elle est fréquemment associée à une insuffisance médullaire progressive. Le test de Coombs est négatif et le diagnostic se fait aisément par cytométrie en flux, qui confirme la diminution de certains marqueurs à la surface des érythrocytes et des leucocytes (12).

Anémies hémolytiques d'origine toxique

Enfin, certains facteurs toxiques peuvent aussi être responsables d'une hémolyse. Parmi ceux-ci, on retrouve la surcharge en cuivre dans la maladie de Wilson, l'exposition à certains venins de serpents ou à d'autres toxines. Les anémies

hémolytiques associées aux médicaments sont souvent médiées par le système immunitaire (1).

CONCLUSION

L'anémie est un problème fréquemment rencontré par les médecins qui soignent les enfants. Ses causes sont diverses et elles peuvent être précisées aisément par une anamnèse systématique précise, un examen clinique rigoureux et des éléments biologiques facilement accessibles en routine. Une bonne connaissance du spectre étiologique et des mécanismes physiopathologiques est essentielle pour permettre une orientation diagnostique rapide et une prise en charge adéquate.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gallagher PG. Anemia in the pediatric patient. *Blood* 2022;**140**:571-93.
2. Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. *Am Fam Physician* 2010;**81**:1462-71.
3. Jain S, Kamat D. Evaluation of microcytic anemia. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;**48**:7-13.
4. Cappellini MD, Russo R, Andolfo I, Iolascon A. Inherited microcytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020;(1):465-70.
5. Snyers D, Chantrain CF. Diagnostic, prevention et traitement de la carence en fer chez l'enfant. *Belgische Kinderarts* 2013;**15**:261-4.
6. DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med* 2014;**371**:1324-31.
7. Young NS. Aplastic anemia. *N Engl J Med* 2018;**379**:1643-56.
8. Means RT. Pure red cell aplasia. *Blood* 2016;**128**:2504-9.
9. Jaako P, Flygare J, Karlsson S. Diamond-Blackfan anemia: pathogenesis, management and development of future therapies. 18th Congress of the European Hematology Association. 2013;**7**:101-8. Available from: https://library.ehaweb.org/conference/documents/97251/bone_marrow_failure_2_diamond-blackfan_anemia.pdf
10. Mohandas N. Inherited hemolytic anemia: a possessive beginner's guide. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;(1):377-81.
11. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias. *N Engl J Med* 2021;**385**:1407-19.
12. Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2012;**59**:525-9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Chantrain C, Service d'Hématologie-Oncologie pédiatrique, CHC Montlégia, Liège, Belgique.
Email : christophe.chantrain@chc.be