

Congrès du GBFP – printemps 2019

# Quand plaquettes et globules sang-mêlent et brouillent la formule: l'hématologie pédiatrique bénigne

Christophe Barrea

Comité scientifique GBFP

L'hématologie non maligne en pédiatrie regroupe toutes les pathologies en dehors des leucémies et des lymphomes. Cette définition est peut-être un raccourci mais c'est la réalité. Et ces pathologies peuvent affecter tant les globules rouges que les globules blancs et les plaquettes – voire les trois lignées, et les facteurs de coagulation.

«Non maligne» est-il synonyme de «bénigne»? Pas nécessairement...

## Lignée rouge

Conduite à tenir devant une anémie: comment s'y retrouver?

*Dr L. Vanderfaellie, CHU, St-Pierre, Bruxelles*

Les valeurs normatives ainsi que les différentes pathologies diffèrent en fonction de l'âge: alors que la carence ferriprive survient fréquemment chez les enfants de plus de 6 mois, ce sont plutôt les anémies hémolytiques immunes, péri-infectieuses, ainsi que les anomalies héréditaires qui prédominent chez les moins de 6 mois. Notons que l'incidence de ces dernières varie également en fonction du sexe ainsi que de la race. Après une précision concernant les antécédents personnels et familiaux de l'enfant, l'anamnèse portera essentiellement sur les différents signes de l'anémie (pâleur, fatigue, céphalées, dyspnée) et d'hémolyse (urines foncées, ictère). La recherche de pertes de sang, d'une pathologie néoplasique ou rhumatologique, d'un risque de carence alimentaire,

la temporalité, la notion de voyage récent (malaria, hépatite, tuberculose), de prise médicamenteuse (G6PD), ainsi que l'analyse des lieux de vie (plomb) permettront une orientation étiologique.

La suspicion clinique sera confirmée par la biologie sanguine; les nombreuses analyses complémentaires disponibles comprenant notamment la mesure de la bilirubine, des LDH, du fer, de la ferritine, l'électrophorèse de l'hémoglobine, l'analyse du frottis sanguin, la ponction de moelle et, dans certains cas, les analyses génétiques, permettront la pose du diagnostic (**Tableau 1**).

**L'anémie hémolytique: comment s'orienter?**

*Dr N. Aladjidi, CHU Bordeaux*

L'hémolyse peut être corpusculaire (sphérocytose, elliptocytose, pyropoikilocytose, stomatocytose) ou extra-corpusculaire (immunologique, infectieuse, mécanique, toxique). Sur base d'une clinique exhaustive pouvant associer asthénie, pâleur, tachycardie, ictère, splénomégalie

et urines rouges/marrons, la mise en évidence de marqueurs biologiques (NFS, Hb, VGM, réticulocytes, haptoglobine, bilirubine indirecte, LDH, hémoglobinurie) apportera la confirmation de l'hémolyse. Après un interrogatoire fouillé, la réalisation d'un frottis sanguin, d'un test de Coombs, ainsi que

Tableau 1: Principales orientations anamnestiques et biologiques face aux différents types d'anémie.

Anémies	Microcytaire	Macrocytaire	Normocytaire
<b>Anamnèse</b>	Anamnèse diététique Pertes sanguines	Médicaments Anamnèse diététique	Médicaments Conditions de vie
<b>Laboratoire</b>	Bilan martial Electrophorèse de l'Hb	Frottis sanguin Dosage B9/B12 Hormones thyroïdiennes Coombs Ponction/biopsie de moelle	Frottis sanguin Bilan infectieux Dosage de plomb Ponction/biopsie de moelle

la réalisation d'une NFS chez les 2 parents orientera le diagnostic. Si l'étiologie n'est toutefois pas retrouvée, un bilan *pré-transfusionnel* plus spécifique et l'avis auprès de centres spécialisés seront recommandés.

### La drépanocytose: quelles nouveautés pour son traitement?

*Dr F. Bernaudin, CHI Créteil*

Ces 30 dernières années, de nombreux progrès ont été apportés avec des répercussions indéniables sur la survie et la morbidité de l'enfant drépanocytaire. Parmi l'arsenal thérapeutique actuellement disponible, notons principalement l'hydroxyurée, mais également les nouvelles molécules telles que la glutamine, le crizanlizumab, et le voxelotor, dont les indications sont affaires d'experts. Les greffes HLA-identiques myéloablatives, non-myéloablatives, ainsi que haplo-identiques familiales ont également permis une nette amélioration du pronostic de cette maladie. Enfin, les transfusions chroniques, parfois systématiques, restent essentielles pour la prévention de certaines complications.

### FLASH: l'anémie ferriprive

*Dr A. Bruwier, GHdC, Charleroi*

La carence martiale est la carence nutritionnelle la plus fréquente. Si celle-ci n'est pas reconnue, elle peut aboutir à une anémie microcytaire et hypochrome. La ferritine est le meilleur marqueur de la réserve

en fer, mais ne peut être interprétée en cas d'inflammation, d'IRC ou d'affection maligne. Dans ces conditions, le dosage du fer, de la transferrine (augmenté en cas de carence martiale) et de son coefficient de saturation qui reflète la quantité de fer disponible pour l'érythroïèse (diminué en cas de carence martiale) est indiqué.

En cas de ferritine < 12-15µg/l ou de symptômes de carence martiale, un traitement de 3-6mg/kg/j de fer élémentaire est proposé jusqu'à 3 mois après normalisation du taux d'Hb. En cas de non-réponse thérapeutique, après avoir exclu une mauvaise compliance, une réévaluation complémentaire est nécessaire afin d'exclure une infection intercurrente, une perte de sang occulte, une malabsorption, une IRC ou un autre diagnostic hématologique. Un traitement IV de fer (5mg/kg max 500mg), voire une transfusion sanguine peuvent alors être proposés.

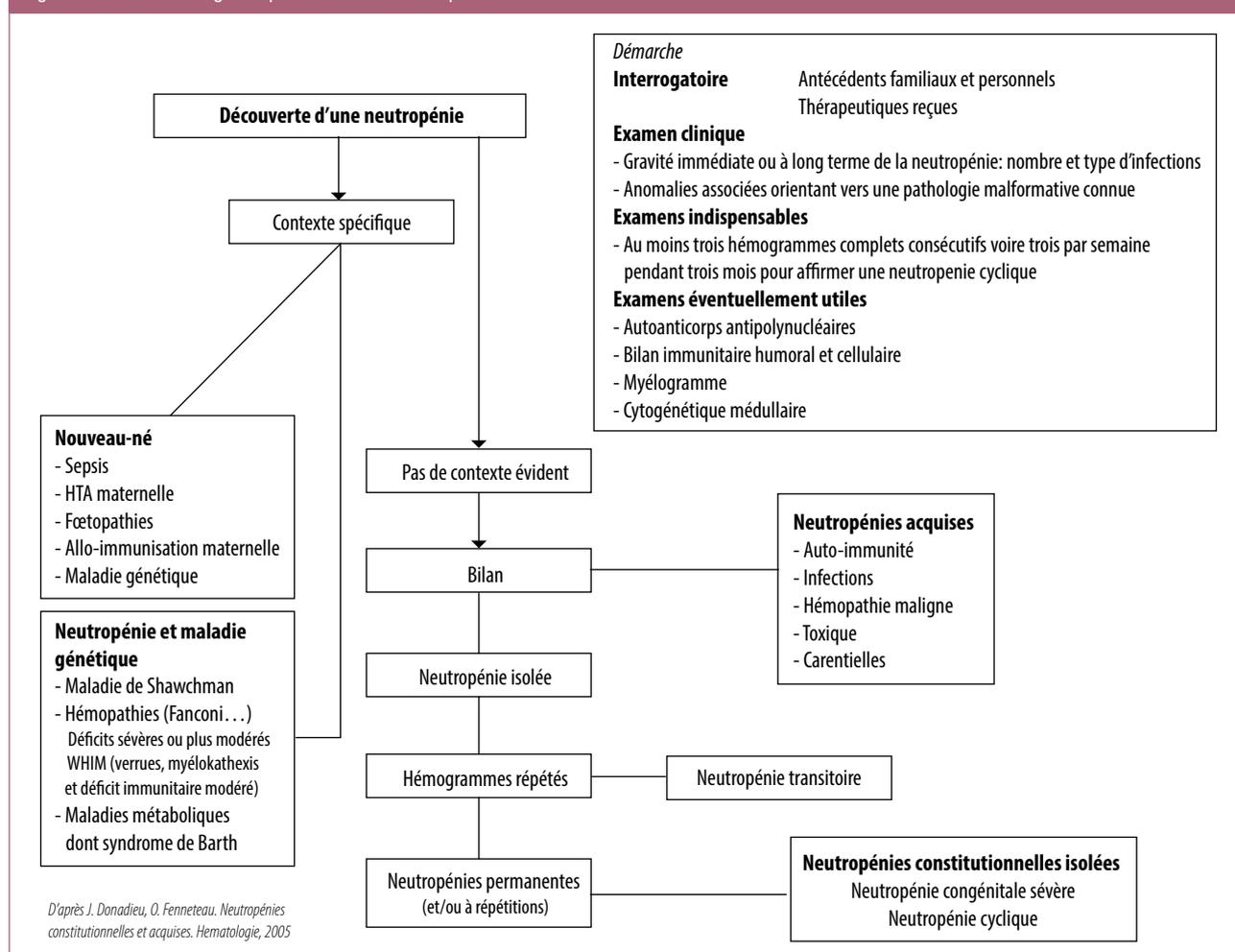
### Lignée blanche

#### Neutropénie: quand faut-il s'inquiéter?

*Dr A. Ferster, HUDERF, Bruxelles*

Par définition, une neutropénie constitue la diminution des PMN sous la norme pour l'âge et le groupe ethnique. Elle augmente la susceptibilité aux infections bactériennes et fongiques avec parfois des signes cliniques atténués dus à l'absence de pus.

Figure 1: Démarche diagnostique devant une neutropénie.



Les neutropénies peuvent être acquises (infectieuses, médicamenteuses, auto-immunes, hémopathies, carence, endocrinopathie, idiopathiques) ou, plus rarement, congénitales. La démarche diagnostique complexe est résumée dans la **figure 1**. L'arsenal thérapeutique comprend l'antibioprophylaxie, le G-CSH ainsi que la greffe.

### Lymphopénie : quand penser à un déficit immunitaire ?

Dr B Florkin, SUHOPL, CHR, Liège

Les lymphopénies peuvent être globales ou toucher un sous-type spécifique de lymphocytes. Elles peuvent être primaires ou secondaires, notamment au VIH, entéropathies exsudatives, lymphangiectasies intestinales, hypersplénisme, sepsis, virémies, ou iatrogène (immunosuppresseurs, chimiothérapie, Ac monoclonaux).

Les répercussions cliniques principales varient s'il s'agit d'une lymphopénie T (sensibilité infectieuse principalement aux virus/parasites/levures, dysrégulation immunitaire et augmentation du risque de cancer) ou d'une lymphopénie B (infections ORL et pulmonaire, risque d'entérovirose chronique, sensibilité au norovirus).

Après un contrôle sanguin (1 semaine à 1 mois en fonction de la clinique) confirmant une lymphopénie persistante (< 2.000 chez le nouveau-né, < 4.000 chez le nourrisson, < 1.500 chez l'enfant), un diagnostic étiologique rapide est nécessaire afin d'éliminer tout SCID et/ou causes secondaires traitables. En cas de déficit immunitaire combiné, certains traitements prophylactiques (bactrim, fluconazole, aciclovir, Ig) ainsi qu'une greffe de moelle osseuse peuvent être indiqués.

### Hyperéosinophilie: quand investiguer?

Dr P Philippet, SUHOPL, CHC, Liège

L'hyperéosinophilie peut être primitive (> 1.500/mm<sup>3</sup> pendant 1 mois OU éosinophilie tissulaire sur biopsie ET atteinte spécifique d'organe liée aux éosinophiles), ou, plus fréquemment, secondaire. Parmi celles-ci, les principales étiologies rassemblent les parasitoses, les médicaments, les allergies, les pathologies dysimmunitaires ainsi que certains cancers.

Après une anamnèse fouillée, le bilan complémentaire réalisé en cas d'hyperéosinophilie modérée persistante (> 1.500/mm<sup>3</sup>), sévère (> 5.000/mm<sup>3</sup>) ou d'atteinte d'organe comprendra en 1<sup>er</sup> intention: sang complet, vit B12, IgE, tryptase, sérologies infectieuses, urines et selles. Le bilan d'organes, les biopsies de tissu, la recherche d'auto-immunité, la ponction de moelle ainsi que certaines analyses génétiques peuvent être demandés en 2<sup>ème</sup> intention.

Le traitement consiste en la prise en charge du facteur étiologique et/ou, en cas d'hyperéosinophilie essentielle ou délétère, en l'administration de corticoïdes (prednisolone 1mg/kg/j pendant 5 jours), d'anti-IL5 ou parfois d'imatinib en cas de SHE clonal.

### Hemostase

#### Quand s'inquiéter devant un bilan de coagulation perturbé?

Dr A. Van Damme, UCL, Bruxelles

L'hémostase est un processus complexe qui nécessite une connaissance détaillée des différentes étapes de la réponse hémostatique.

Figure 2: Algorithme de mise au point d'une hyperéosinophilie.

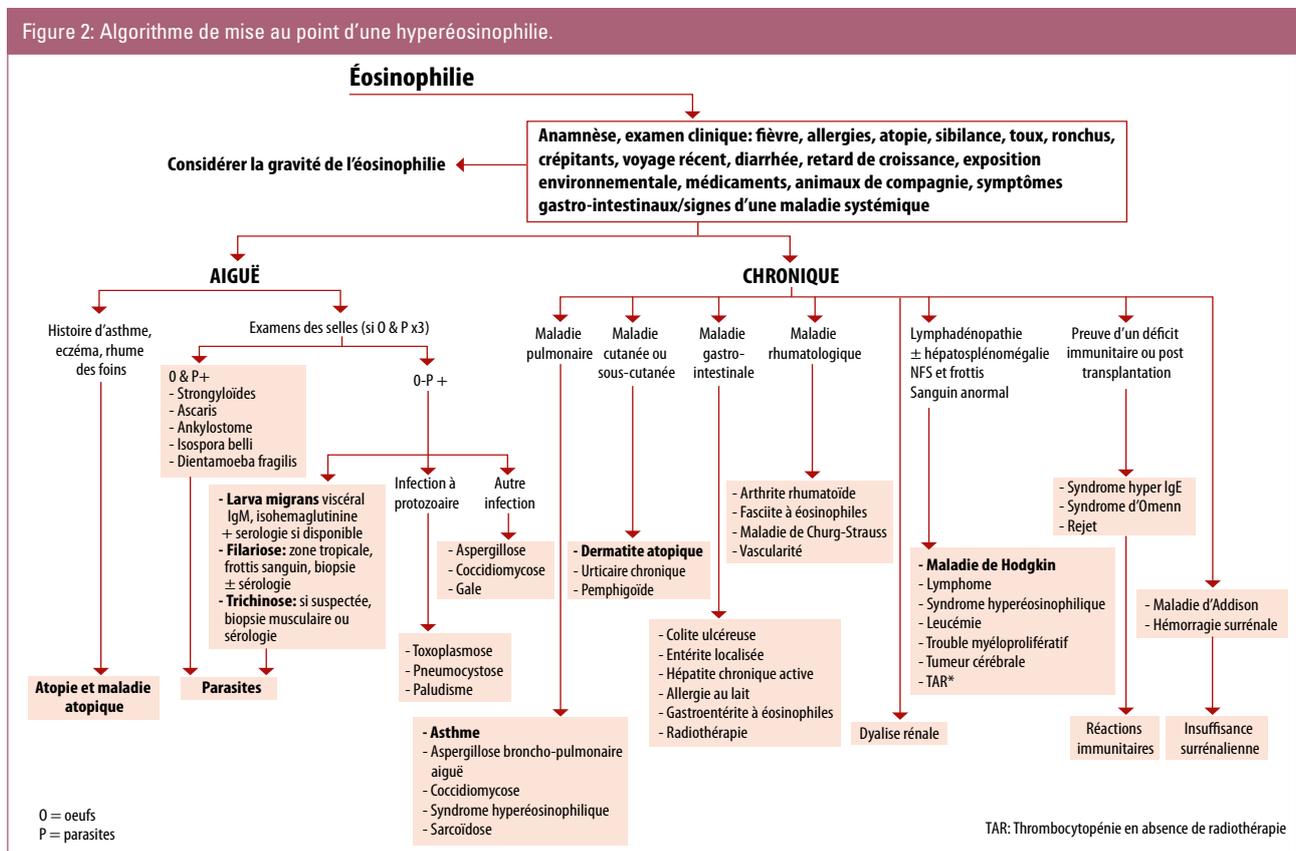
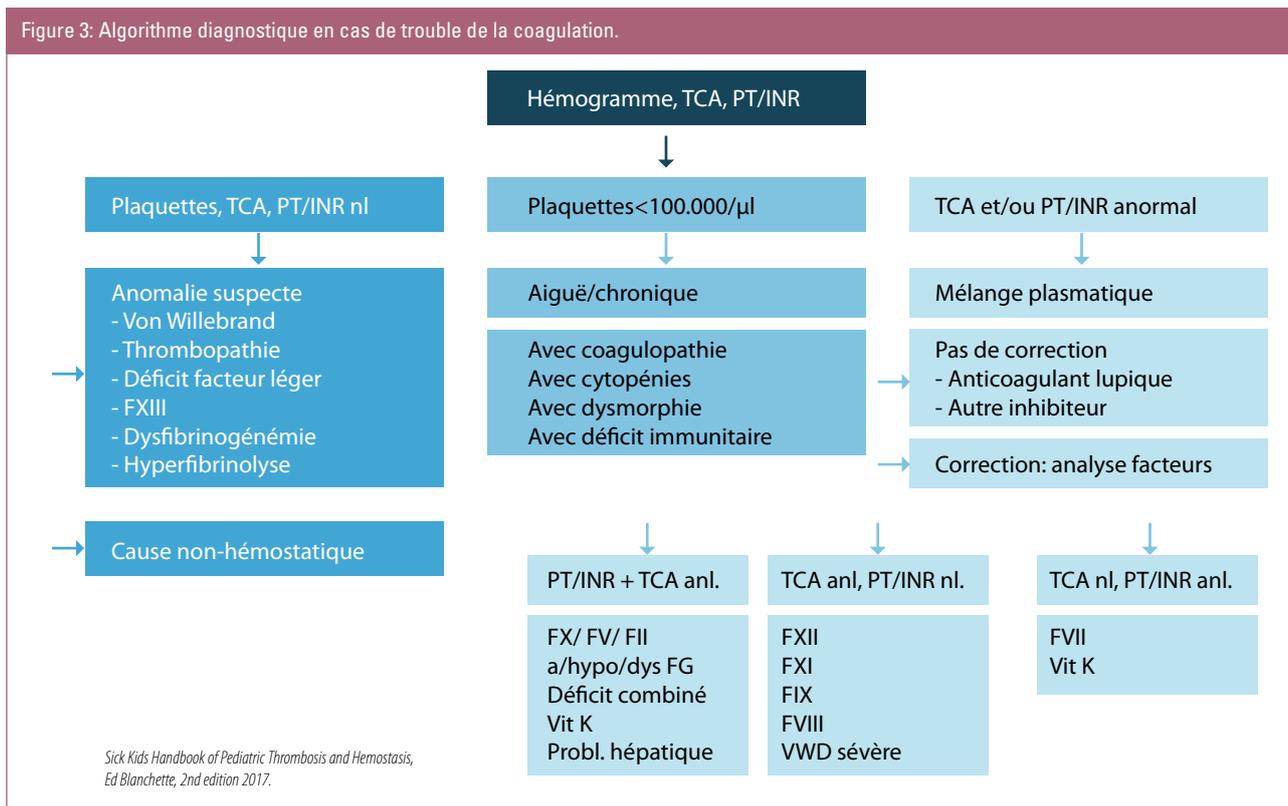


Figure 3: Algorithme diagnostique en cas de trouble de la coagulation.



Alors que les troubles de l'hémostase primaire sont responsables d'hématomes, d'épistaxis, de ménorragie et de saignement des muqueuses, les troubles de coagulation seront quant à eux responsables d'hémarthrose et d'hématomes musculaires.

En présence d'antécédents suspects et/ou de résultats anormaux confirmés, un avis spécialisé est indiqué afin d'affiner le diagnostic, de proposer une prophylaxie ainsi que de prodiguer des recommandations peropératoires.

### Hémophilies: quoi de neuf Docteur?

*Dr PQ Lê, HUDERF, Iris Sud, Bruxelles*

Les hémophilies sont des troubles hémorragiques héréditaires à transmission récessive liés à l'X dont la sévérité clinique dépend de la sévérité du déficit. On reconnaît les hémophilies A avec un déficit en facteur VIII (85%), et les hémophilies B avec un déficit en facteurs IX (15%). Les complications comprennent principalement les saignements spontanés/traumatiques superficiels et surtout profonds au niveau des muscles, des articulations, et des organes internes. Depuis les années 2010 sont apparus dans l'arsenal thérapeutique des concentrés de facteurs de longue durée d'action, des facteurs de substitution (emicizumab), ainsi que les nouvelles thérapies géniques permettant l'amélioration de la prise en charge de ces patients.

### Quel bilan de coagulation en cas d'AVC ou de thrombose?

*Dr JM Minon, CHR, Liège*

L'incidence des accidents thrombotiques chez l'enfant est nettement moindre par rapport à celle de l'adulte avec un risque dépendant du terrain, des circonstances (cathétérisme, période néonatale) et des facteurs génétiques.

Un bilan de thrombophilie est ainsi indiqué en cas d'AVC ou de thrombose veineuse NON provoqués chez l'enfant, survenant en dehors de la période néonatale. Dans ces cas précis seront recherchés les déficits en inhibiteurs (AT, PC, PS), la résistance à la PCa (FVL > 90%), une mutation FIIG2021A, une hyperhomocytéinémie, et un syndrome des APL (anticoagulant lupique, anti-cardiolipides IgG, et anti-β2 GPI IgG).

### FLASH: Bilan pré-op chez l'enfant: oui ou non?

*Dr F. Veyckemans, CHRU Lille*

Un bilan systématique sera réalisé avant l'âge de la marche, avant une chirurgie hémorragique ou en cas d'anamnèse positive. Celui-ci comprendra une numération des plaquettes, la mesure du Quick/INR, du TCA, du fibrinogène (du FVW, du cofacteur de la ristocétine et parfois du facteur XIII).

Quelques cas particulier: le dosage des protéines C et AT III sera réalisé en cas de cardiopathie cyanogène, des D-dimères en cas de malformation veineuse importante, et des protéines C et S en cas de thrombophilie.

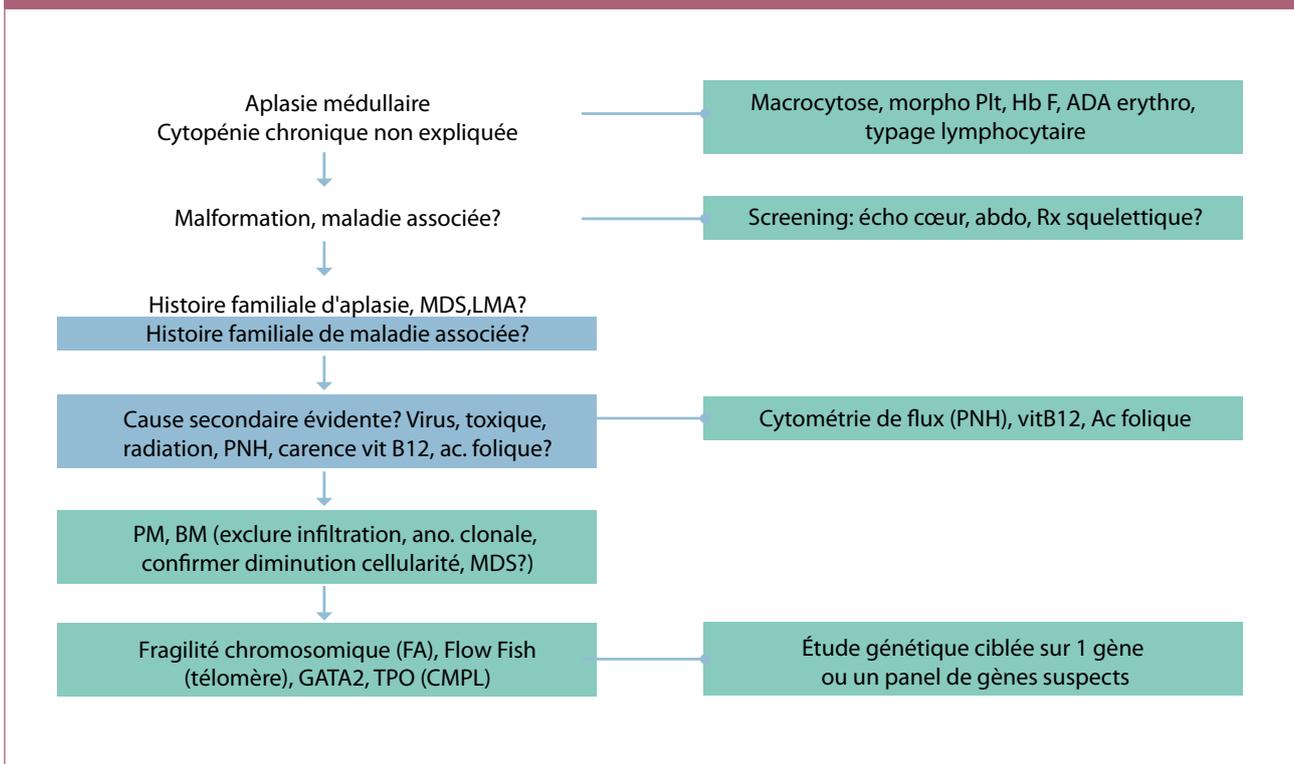
### PTI: quelles avancées en 2019?

*Dr S. Balbeur, CSPO, UCL Bruxelles*

Le purpura thrombocytopénique immun est une maladie auto-immune acquise caractérisée par une thrombocytopénie isolée (< 100.000/l) en l'absence d'autre cause/pathologie pouvant être associée à une thrombopénie; il s'agit donc d'un diagnostic d'exclusion.

En cas de PTI aigu (80%), la marche thérapeutique comprend l'abstention, les Ig IV (1g/kg dose unique), les corticoïdes (methylprednisolone

Figure 4: Démarche diagnostique face à une aplasie médullaire.



4mg/kg/j en 2x/j pendant 4 jours), la transfusion de plaquettes et un acte chirurgical qui sera posé en fonction de la thrombopénie et de la présence d'une hémorragie.

Le PTI chronique (20%) nécessite une prise en charge et une surveillance clinique et biologique spécifique. Les particularités thérapeutiques incluent le rituximab, les agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine (TPO-Rag), la splénectomie ainsi que l'administration d'autres immunosuppresseurs.

### Aplasia médullaire: un nouveau diagnostic?

*Dr C. Chantrain, SUHOPL, CHC, Liège*

L'aplasie médullaire est une situation clinique caractérisée par une diminution des 3 lignées hématologiques dans le sang périphérique, résultant d'une diminution ou d'une absence de production au niveau de la moelle osseuse, en dehors de toute infiltration anormale.

Outre les signes cliniques de l'atteinte des 3 lignées, une anamnèse et un examen clinique poussés permettront d'orienter la recherche étiologique afin de déterminer si l'aplasie médullaire est constitutionnelle (anémie de Fanconi, ribosomopathie, dyskératose congénitale, déficit en GATA2, CAMT...) ou acquise (toxiques, virus, radiation, hémoglobinurie paroxystique nocturne, thymome, idiopathique).

### Et les transfusions dans tout ça?

*Dr P. Demaret, CHC, Liège*

Bien que la transfusion de produits sanguins chez l'enfant soit bien moins fréquente que chez l'adulte, celle-ci n'est toutefois pas dépourvue de risque; la disponibilité des produits sanguins, le respect des donneurs et le coût des transfusions doivent également inciter à la réflexion.

L'indication d'une transfusion de globules rouges (10-20ml/kg en 2-4cc/kg/h) est indiquée si l'Hb est < 5g/dl; au-dessus des 5g/dl, l'indication de la transfusion fait principalement appel au jugement clinique. Les indications concernant la transfusion de plasma (10-15ml/kg) ne font pas consensus; en pratique, le choix dépendra de l'INR (> 1,5-2), de la présence d'un saignement ou d'une geste invasif programmé. Enfin, l'indication de la transfusion plaquettaire (1U/5-10kg avec un maximum de 6-8 unités) est indiquée si la thrombopénie est < 10.000/mm<sup>2</sup>; si celle-ci est > 10.000/mm<sup>3</sup>, l'indication dépendra de l'importance de la thrombopénie, du contexte clinique et des gestes invasifs prévus.