

# Association séquestration splénique et agglutinine froide chez un enfant drépanocytaire

## Association of splenic sequestration and cold agglutinin in a child with sickle cell disease

Jouini. H <sup>(1)</sup>, Dabboubi. R <sup>(2)</sup>, Gara. K <sup>(1)</sup>, Wali. F <sup>(2)</sup>, Becheur. M <sup>(1)</sup>  
Messaoud. T <sup>(2)</sup>, Toumi. NEH <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Laboratoire d'Hématologie - Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

<sup>(2)</sup> Laboratoire de Biochimie - Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

### RÉSUMÉ

La séquestration splénique aigue est une complication grave des syndromes drépanocytaires majeurs pouvant être déclenchée par une infection. Elle est responsable de la majoration du syndrome anémique qui risque de s'accroître devant l'apparition d'agglutinines froides. Nous rapportons un cas d'agglutinine froide de découverte fortuite chez un enfant drépanocytaire âgé de 22 mois atteint d'une pneumopathie à streptocoque compliquée de séquestration splénique. Les anomalies relevées au niveau des paramètres érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH) et l'agglutination macroscopique des hématies ont fait suspecter la présence d'une agglutinine froide. Le TCD était positif type complément et la RAI était positive à +4°C.

Le patient a bien évolué après transfusion. A travers cette observation nous insistons sur le caractère urgent de la prise en charge transfusionnelle en cas de séquestration splénique aigue et nous passons en revue les caractéristiques biologiques de l'agglutinine froide ainsi que son impact clinique.

**Mots clés :** enfant – drépanocytose- agglutinines froides – séquestration splénique.

### ABSTRACT

Splenic sequestration is a severe complication in sickle cell disease. It is often triggered by a viral infection. This one can also lead to the production of cold agglutinin (CA) and aggravate the anemia.

We report a case of CA in a 22 months old child with sickle cell disease suffering from a streptococcal pneumonia complicated with splenic sequestration. The anomalies noticed in the erythrocytic parameters and the macroscopic agglutination of red blood cells, gave rise to the suspicion of CA. The direct coombs test and the antibody screening were positive. The transfusion was well tolerated by the patient. Through this observation, we emphasize the urgency of the transfusion in patient with splenic sequestration, and we highlight the biological and clinical characteristics of CA as well as their clinical impact.

**Key words:** child- sickle cell disease- cold agglutinin-splenic sequestration.

### INTRODUCTION

La drépanocytose est une hémoglobinopathie constitutionnelle à transmission autosomale récessive.

La sévérité du tableau clinique varie d'un sujet à un autre et dépend principalement de la forme de la maladie. Les sujets hétérozygotes et hétérozygotes composites S-β thalassémie et S/C présentent généralement une forme atténuée alors que les sujets homozygotes SS souffrent d'une forme plus sévère. La gravité de la maladie est essentiellement en rapport avec certaines complications à savoir le syndrome thoracique aigu, l'accident vasculaire cérébral et la séquestration splénique [1].

Chez le nourrisson, une infection bénigne peut déclencher une séquestration splénique aiguë ou subaiguë et être responsable de l'apparition transitoire d'agglutinine froide (AF).

Selon les caractéristiques de l'AF, le syndrome anémique peut être aggravé [2]. Nous rapportons le cas d'un nourrisson drépanocytaire hospitalisé pour pneumopathie à streptocoque compliquée de séquestration splénique aigue (SSA). Une AF d'isotype IgM a été découverte fortuitement sur un hémogramme.

Auteur correspondant :

**Dr. JOUINI hamida**

Laboratoire d'hématologie, hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis, Bab Saadoun 1004 Jabbary, Tunis, Tunisie

**Tél : 20 461 290**

**E-mail : jouinihamida@gmail.com**

## PATIENT ET OBSERVATION :

Il s'agit d'un nourrisson âgé de 22 mois, originaire du Nord Ouest de la Tunisie. Il a été hospitalisé pour une toux dyspnéisante et une fièvre aigue chiffrée à 39°C malgré la prise d'amoxicilline, de paracétamol et de bétaméthasone. Il est issu d'un mariage non consanguin. L'interrogatoire a révélé des antécédents d'infection materno-foetale et de méningite à pneumocoque à l'âge de 9 mois compliquée de convulsions. L'examen pulmonaire a objectivé une polypnée à 40 cycles/mn et des râles ronflants au champ pulmonaire droit. L'examen abdominal n'a pas montré d'hépatosplénomégalie.

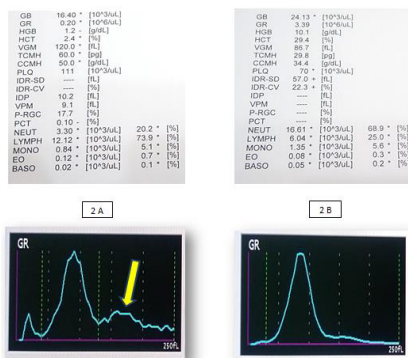
A l'admission, l'hémogramme a révélé une anémie (Hb :6.5g/dl) normochrome (TCMH : 27.8 pg) normocytaire (VGM : 84 fl) régénérative (réticulocytes à 272.650/mm<sup>3</sup>), des plaquettes à 164.000/mm<sup>3</sup> et une hyperleucocytose (GB : 21.370/mm<sup>3</sup>) de type polynucléose neutrophile. Le Test de Coombs Direct (TCD) était négatif. Le frottis sanguin a révélé la présence de quelques drépanocytes.

L'électrophorèse de l'hémoglobine (Hb S : 70%) a permis de confirmer le diagnostic de la drépanocytose. La CRP était à 200 mg/L. La sérologie de mycoplasme était négative.

La radiographie du thorax a montré un syndrome bronchique avec un foyer parenchymateux compatible avec le diagnostic d'une pneumopathie à pneumocoque. Le patient a été mis sous bi-antibiothérapie (Clarid® et Claforan®).

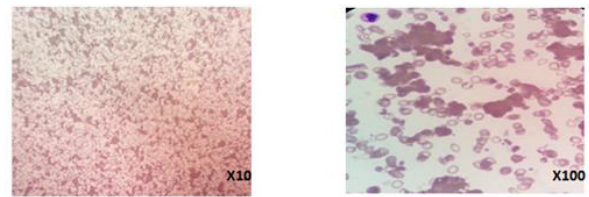
Au 12ème jour de son hospitalisation, l'évolution clinique a été marquée par l'aggravation de la toux avec tachypnée, râles ronflants et altération de l'état de conscience associée à une défaillance hémodynamique. Une splénomégalie franche à 4 cm a été notée au cours de cette évolution.

Les données de l'hémogramme ont montré des anomalies au niveau des paramètres érythrocytaires : numération des GR effondrée à 0,2.10<sup>6</sup> /µl, CCMH et VGM augmentés (CCMH : 50g/dl, VGM : 120 fl). L'histogramme des GR a révélé la présence de deux pics témoin d'une double population érythrocytaire (Figure 1).



**Figure 1 :** Perturbation de la numération globulaire en présence d'agglutinines froides « double population érythrocytaire » (2A) et normalisation des indices érythrocytaires après transfusion (2B) en présence d'agglutinines froides.

L'association d'une chute rapide de l'Hb à 1.2g/dl (initialement à 7.1g/dl) et d'une augmentation brutale du volume de la rate de plus de 2 cm était en faveur d'une crise aigue de séquestration splénique. L'auto-agglutination des GR sur frottis sanguin (Figure 2)



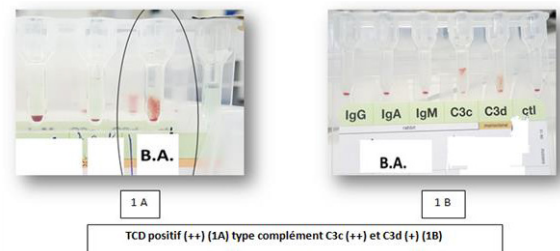
**Figure 2 :** Agglutinats de GR sur frottis sanguin aux faible et fort grossissements.

Ainsi que la perturbation des paramètres érythrocytaires ont fait soupçonner la présence d'une agglutinine froide.

L'incubation du prélèvement NFS à 37°C pendant 1h a permis la correction de tous les paramètres, ce qui a confirmé le diagnostic d'AF.

Les examens immuno-hématologique sont permis d'étudier les caractéristiques de ces Anticorps(Ac). Le TCD était positif (++) de type C3c (++)/ C3d(+) en faveur d'un Ac de type IgM.

La RAI était positive à +4°C témoignant de la faible amplitude thermique de l'Ac (Figure 3).



**Figure 3 :** TCD positif (++) (1A) type complément C3c (++) et C3d (+) (1B). Agglutinats de GR sur frottis sanguin aux faible X10 et fort grossissements X100.

L'enfant a été hydraté puis transfusé par un concentré de globules rouges (CGR) phénotypé, compatible et déleucocyté à raison de 10 ml/kg pendant 4 heures. L'évolution était favorable.

## DISCUSSION

La drépanocytose est une hémoglobinopathie constitutionnelle à transmission autosomale récessive. Elle est due à la production de l'hémoglobine S (HbS), caractérisée par une solubilité diminuée et la polymérisation de sa forme désoxygénée.

Cette polymérisation est responsable de l'augmentation de la rigidité membranaire, provoquant des micro-thrombi dans les petits vaisseaux. Par ailleurs le GR est fragilisé d'où l'hémolyse accrue. Les deux principaux processus physiopathologiques responsables de la symptomatologie clinique de la drépanocytose SS sont l'occlusion vasculaire et l'anémie hémolytique chronique [1].

La fréquence des complications est fonction de l'âge. Certaines sont sévères et menacent le pronostic vital. On rapporte essentiellement des CVO (syndrome pieds-mains), des infections intercurrentes (*Streptococcus pneumoniae*, germes atypiques) et la SSA responsable d'une anémie aiguë profonde mal tolérée [2]. La SSA est fréquente chez le nourrisson et le jeune l'enfant est plus rare chez l'adulte [3]. En effet, la plupart des enfants drépanocytaires homozygotes développent une asplénie, suite à des infarctus spléniques répétés. Ainsi la SSA est une complication essentiellement pédiatrique. Cependant, les sujets hétérozygotes composites peuvent conserver leur rate à l'âge adulte et développent tardivement cette complication.

La SSA est définie par une chute de l'Hb d'au moins 2 g/dl et une augmentation brutale du volume de la rate de plus de 2 cm. Al-Salem et al, rapportent une diminution de l'Hb supérieure à 5 g/dl dans 40% des cas [2].

L'aggravation de l'anémie est souvent accompagnée d'une thrombopénie par séquestration splénique. La physiopathologie reste encore mal illustrée. Elle est probablement en relation avec un mauvais retour veineux lié à un état d'hypercoagulabilité. En effet, l'adhésion des hématies falciformes entraîne une activation endothéliale chronique avec expression continue du facteur tissulaire et du facteur VonWillbrand. De plus, il existe des phénomènes de micro thromboses. [3]. Au cours de cette complication aiguë, le facteur infectieux est fréquemment associé surtout chez le nourrisson. Il s'agit le plus souvent d'infection respiratoire d'origine virale [4]. Ces infections sont la première cause de mortalité et morbidité chez les enfants drépanocytaires de moins de 5 ans [5]. Dans notre observation, La SSA était secondaire à un épisode infectieux.

Le germe incriminé était le *Streptococcus pneumoniae*, comme rapporté par Douamba S et al. Les résultats de cette étude réalisée au Burkina Faso ont montré que *Streptococcus pneumoniae* et *Salmonella* sp étaient incriminés dans plus de 30% des cas [6]. L'épisode infectieux peut aussi être responsable de la production d'AF, accentuant l'hémolyse chronique [7]. Hiroto et al ont étudié l'expression des Ag I et i à la surface des hématies SS par une technique d'hémagglutination quantitative. Ils ont constaté que ces hématies possèdent une surexpression I et i par rapport aux hématies normales. Ces deux antigènes sont la cible des AF d'où leur implication dans l'aggravation de l'anémie [8]. La découverte des AF est souvent révélée par des anomalies des paramètres érythrocytaires déterminés par un automate d'hématologie fonctionnant à température ambiante. En effet, les hématies s'agrègent les unes aux autres pour donner des petits amas de GR. Ces derniers sont analysés en tant qu'une seule particule si leur volume ne dépasse pas 360 fl.

Le VGM est sur-estimé et le nombre de GR est faussement diminué. Par conséquent, l'Ht calculé est très bas, alors que la CCMH est très élevée.

Cependant, le dosage spectrophotométrique de l'Hb dans le canal leucocytaire après lyse des GR est normal [9]. Dans notre observation, la numération des GR était effondrée, la CCMH et le VGM étaient augmentés. L'histogramme des volumes des hématies a montré la présence de 2 pics témoin d'une double population érythrocytaire normocytaire et macrocytaire. L'augmentation du VGM et de la CCMH (>36 g/dL) contraste avec une baisse de l'Ht et du nombre des GR. Elle est fortement pathognomonique de la présence d'agglutinines froides [7]. La normalisation de ces paramètres après réchauffement du prélèvement à 37°C a confirmé la présence d'AF. Les explorations immuno-hématologiques permettent de confirmer la présence d'un auto-anticorps froid, d'étudier son amplitude et son optimum thermique, de titrer l'Ac et éventuellement de préciser sa spécificité. Toutes ces caractéristiques sont importantes pour prédire le pouvoir hémolytique de l'Ac. Les facteurs prédictifs d'hémolyse sont multiples. Le titre de l'AF est un élément important mais il est souvent beaucoup moins informatif que l'amplitude thermique.

En effet, pour un même taux d'Ac, l'hémolyse est plus sévère si les Ac sont actifs à plus de 28 °C et à fortiori à 37°C [10].

Parmi les processus infectieux classiques liés à l'apparition des AF, les infections par *Mycoplasma pneumoniae* ou par certains virus (EBV, CMV, rubéole, varicelle) sont fréquentes. Ces agents pathogènes peuvent être associés à la production d'Ac de type IgM réagissant de façon croisée avec le système d'antigènes érythrocytaires I/i.

Certaines bactéries à activité sialidase sont également incriminées, notamment quelques espèces de pneumocoque. Ces bactéries exposent les Ag érythrocytaires normalement masqués d'où la production d'auto Ac.

Les manifestations cliniques des AF sont très hétérogènes allant des formes infra-cliniques aux crises hémolytiques intra-vasculaires sévères nécessitant parfois la transfusion. Ceci dépend essentiellement des caractéristiques immunochimiques, du titre et de l'isotype de l'auto-Ac impliqué [10].

Dans notre cas, l'incrimination de l'AF dans l'hémolyse n'est pas confirmée vu l'épisode de déglobulisation concomitant. Une transfusion urgente de concentrés érythrocytaires s'est déroulée sans incidents et a permis d'augmenter le taux de l'Hb à 10.1 g/dl.

La transfusion constitue la pierre angulaire du traitement des complications graves de la drépanocytose et lors de l'aggravation de l'anémie par des AF. Par ailleurs, elle permet la correction en urgence de l'hypovolémie aiguë et de l'anémie profonde.

Les règles de la transfusion sont strictes. Un débit de 10ml/Kg est préconisé pour aboutir à un taux d'Hb post-transfusionnel de 11 g/dL ou d'Ht à 36%. Il faut tenir compte du risque d'hyperviscosité lié au volume de GR déjà séquestrés dans la rate et qui seront remobilisés après transfusion[11].

Les concentrés érythrocytaires doivent être compatibles, déleucocytés et phénotypés afin de minimiser le risque d'allo immunisation. Il est également conseillé de pratiquer une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) 3 semaines après l'épisode transfusionnel [11].

Lorsque l'AF est à large amplitude thermique, il devient difficile de compatibiliser le sang à transfuser. En cas d'urgence transfusionnelle, le cross-match est comparé par rapport au témoin auto.[12].

Ainsi, la connaissance des caractéristiques biologiques des AF garantit une prise en charge bien conduite et améliore le pronostic du patient.

Une collaboration étroite clinicien-biologiste est impérative afin d'établir une stratégie transfusionnelle rigoureuse.

La splénectomie est à envisager devant la survenue d'un épisode grave de SSA mais cette alternative thérapeutique ne peut être pratiquée qu'après l'âge de 5 ans.

En effet, elle expose l'enfant à un risque élevé de thrombose et d'accidents infectieux à germes encapsulés, en particulier le pneumocoque [1].

## CONCLUSION

La drépanocytose majeure SS est une maladie génétique, chronique et invalidante considérée comme un vrai problème de santé publique.

Chez l'enfant de moins de 5 ans, l'anémie aiguë d'installation brutale secondaire à une SSA est l'une de complications les plus sévères. Elle est accompagnée d'un risque important de mortalité et de morbidité. La SSA constitue encore une des principales causes de décès chez les patients drépanocytaires dans les pays en voie de développement. La déglobulisation secondaire à la SSA peut être aggravée par la production d'AF suspectée devant la perturbation des paramètres érythrocytaires. Le bilan immunologique permet de préciser les caractéristiques biologiques de ces Ac et prédire leur pouvoir hémolytique.

Devant une SSA aggravée ou non par des AF, une prise en charge transfusionnelle par des concentrés de GR phénotypés, filtrés doit être immédiate afin d'éviter une évolution fatale.

En préventif, il est impératif de lutter contre les causes de décompensation liées au risque infectieux. Ainsi, le calendrier vaccinal du sujet drépanocytaire doit être à jour. Les parents doivent être sensibilisés aux signes d'alerte et au risque de récurrence de SSA. Une consultation en urgence est nécessaire au moindre signe de fièvre, d'anémie ou de splénomégalie.

## RÉFÉRENCES :

[1] Huynh-Moynot S, Moynot J C, Commandeur D and al, sickle cell disease : from molecular aspects to clinical practice, A case report and a literature analysis, *An Bio Clin* 2011; 66 (6): 679-84.

[2] Serraj K, Mecili M, Housni B, André E. complications aiguës de la drépanocytose de l'adulte: de la physiopathologie au traitement. *mt* 2012 ; 18 (4) : 239-50.

[3] Saidi H, Smart LR, Kamugisha E, Ambrose EE, Soka D, Peck RN, et al. Complications of sickle cell anaemia in children in Northwestern Tanzania. *Hematol Amst Neth*. 2016;21(4):248-56.

[4] Subramaniam S, Chao JH. Managing Acute Complications Of Sickle Cell Disease In Pediatric Patients. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2016;13(11):1-28.

[5] Beyeme-Owono M, Chiabi A. Physiopathologie et clinique de la drépanocytose chez l'enfant. *Clin Mother Child Health*. 2004;1(1):37-42.

[6] Douamba S, Nagalo N, Tamini L, Traoré I, Kam M, Kouéta F, Yé D. Syndromes drépanocytaires majeurs et infections associées chez l'enfant au Burkina Faso. *PanAfrican Medical Journal*. 2017; 26:7.

[7] Becheur M, Bouslama B, Slama H, Toumi NEH. Anémie hémolytique auto-immune de l'enfant. *Transfus Clin Biol*. 2015; 22 (5-6):29-18.

[8] Hiroto I, Terrence L. G, Olga E and Winfred C. A Case of Hemoglobin SC Disease With Cold Agglutinin-Induced Hemolysis. *Am. J. Hematol*. 2005; 78: 37-40.

[9] Godon A, Genevieve F, Marteau-Tessier A, Zandecki M. Automated hematology analysers and spurious counts; Part 3. Haemoglobin, red blood cells, cell count and indices, reticulocytes. *Ann Biol Clin*. 2012-4;(2):155-168.

[10] Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease: Review. *Br J Haematol*. mai 2011; 153(3): 309-17.

[11] Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol*. 1 2017;176 (2):192-209.

[12] Quist E, Koepsell S. Autoimmune Hemolytic Anemia and Red Blood Cell Autoantibodies. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(11):1455-8.