

Université Ferhat Abbés 1 de Sétif
Faculté de médecine de Sétif
Département de médecine
Module d'hématologie
Enseignant : Dr H. Hamouda
Année universitaire : 2019- 2020

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES CONGENITALES

I. GENERALITES

II. LA SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE

- II.1 Définition
- II.2 Pathogénie
- II.3 Etude clinique
- II.4 Evolution – Traitement

III. LES ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR DEFICIT ENZYMATIQUE

- III.1 Définition – Généralités
- III.2 Données cliniques
- III.3 Données biologiques
- III.4 Traitement – Evolution

IV. LES ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR ANOMALIE DE L'HEMOGLOBINE

- IV.1 Généralités – Rappel physiologique
- IV.2 LES HEMOGLOBINOSES
 - IV.2.1 DREPANOCYTOSE
 - IV.2.1.1 Pathogénie
 - IV.2.1.2 Etude clinique
 - IV.2.1.3 Examen biologique
 - IV.2.1.4 Traitement
 - IV.2.2 HEMOGLOBINOSE C
 - IV.2.3 BETA THALASSEMIES
 - IV.2.3.1 Etude clinique
 - IV.2.3.2 Evolution – complications
 - IV.2.3.3 Traitement

I. GENERALITES :

Les anémies hémolytiques congénitales sont des maladies corpusculaires (GR) qui se traduisent par un raccourcissement exagéré de la durée de vie des globules rouges (GR). Avec comme conséquence, des signes témoignant de la destruction des GR et de la régénération médullaire.

Les anomalies congénitales peuvent être dues :

- Soit à une anomalie de la membrane érythrocytaire (Sphérocytose +++)
- Soit à un déficit en équipement enzymatique.
- Soit à une anomalie de l'hémoglobine.

II. SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE (Maladie de Minkowski- Chauffard)

II.1 Définition

C'est une maladie à transmission autosomique dominante qui touche les deux sexes, en Europe, elle est la plus fréquente, comparativement au pays du Maghreb. En Algérie cette anomalie est moins fréquente que les hémoglobinopathies congénitales.

II.2 Pathogénie

La membrane du GR par son intégrité et sa structure lipido-protidique, assure l'équilibre osmotique et les échanges des ions entre le milieu intra et extracellulaire du GR, et lui donne le pouvoir de déformabilité et d'élasticité.

La sphérocytose est due à une anomalie quantitative ou qualitative d'une des protéines d'ancrages du cytosquelette de la membrane du GR, dont la plus fréquente est **le déficit en spectrine**. Cette anomalie déstabilise la membrane, permettant une inflation hydro sodée, un gonflement du GR (sphérocyte) puis son éclatement après une demi vie courte. Le degré de l'hémolyse varie d'une famille à l'autre en fonction du degré du déficit et la qualité de déficit. La destruction se passe dans le système réticulo-endothélial (SRE) comme à l'état normal mais d'une manière exagérée et essentiellement au niveau de la rate.

II.3 Etude clinique

A - Clinique L'âge et les circonstances de découverte sont très variables

-A la naissance : La révélation de la maladie par un ictère néonatale (inconstant).

-A la deuxième enfance à l'occasion d'un tableau associant un ictère modéré et une splénomégalie. L'anémie est souvent peu intense ou discrète.

L'enquête familiale : anamnèse et examen clinique des parents et fratrie est importante

B – Biologie :

- L'hémogramme : montre souvent une anémie légère à modérée, normocytaire normochrome hyper-régénérative.

- Frottis sanguin : montre des GR de petit diamètre (microsphérocytes de 20- 100%).

- le bilan d'hémolyse : BRB indirecte > 15mg/l, taux de LDH élevé, fer sérique est N ou >.

- La confirmation du diagnostic repose sur :

- L'étude de la résistance globulaire : Examen qui confirme la fragilité de la membrane du GR aux solutions hypotoniques, cet examen se traduit par une déviation de la courbe du malade à droite par rapport à celle du témoin.

- D'autres examens sont au même degré de sensibilité mais rapides comme le Pink test qui a le même principe que la résistance globulaire classique et l'étude de la résistance des GR

par cytométrie en flux en adjonction de l'éosine, cet examen est actuellement le plus recommandé et d'une fiabilité supérieure.

II.4 Evolution – Traitement

L'évolution est chronique, elle peut être émaillée de complications surtout à l'enfance par des accès d'hémolyses sévères, d'hypersplénisme, des infections répétées, carences en folates et tardivement des lithiases pigmentaires de la vésicule biliaire(LV).

Le traitement repose essentiellement sur les folates (Acide folique) à titre préventif ou curatif. La splénectomie est le traitement de choix, elle permet de corriger l'anémie. Chez l'enfant elle sera dans la mesure du possible reculée après l'âge de 5 ans en raison du risque infectieux menaçant.

III. ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR DEFICIT ENZYMATIQUE

III.1 Définition – Généralités

Ce groupe est dominé par le déficit en G6PD qui atteint 3% de la population algérienne.

Cette enzyme intervient dans la voie des pentoses de la glycolyse, responsable de la transformation de NADPH en NADH ce dernier est nécessaire à la réduction du glutathion oxydé en glutathion réduit assurant ainsi la protection du GR des agents oxydants.

La maladie est transmise selon le mode récessif lié au sexe, car le gène du G6PD est situé sur le chromosome X, comme dans l'hémophilie. Le garçon est exposé à faire des hémolyses très sérieuses parfois menaçantes s'il se met en contact avec des agents oxydants : alimentaires (Fèves surtout), médicament (aspirine, sulfamides, les antipaludéens).

III.2 Données cliniques

Le tableau clinique le plus caractéristique est celui d'une crise d'hémolyse aigue intra vasculaire déclenchée par un des agents oxydants sus-cités chez un garçon étant cliniquement normal en dehors des crises.

La crise débute dans les heures qui suivent la prise de l'agent oxydant, par des troubles parfois sévères avec une fièvre, céphalées, douleurs abdominales et lombaires et émission d'urines rouges (Hémoglobinurie) et rapidement une pâleur qui peut se terminer par un état de choc.

III.3 Données biologiques

- L'hémogramme : objective une anémie sévère normocytaire hyper-régénérative
- L'Haptoglobine est effondrée, l'Hémoglobémie et Hémoglobinurie augmentées traduisant le caractère intra vasculaire de l'hémolyse.
- Possibilité d'atteinte rénale dans les formes sévères suite à un état de choc.
- Le diagnostic repose essentiellement sur le **dosage de G6PD** en dehors des crises. Cette dernière est très diminuée en dehors des crises.

III.4 Traitement – Evolution

La crise est de très brève durée, le rétablissement est rapide si la prise en charge est précoce, par des transfusions.

La prévention est la base thérapeutique : consiste à éviter les substances dangereuses déjà citées.

IV. ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR ANOMALIE DE L'HEMOGLOBINE

IV.1 Généralités et rappel physiologique

Les anomalies de l'hémoglobine sont responsables de la grande majorité des anémies hémolytiques héréditaires et constituent un problème de santé publique en Algérie. On distingue deux groupes :

- Les anomalies de structure ou hémoglobinopathies (hémoglobinoses).
- Les déficits de synthèse des chaînes de globine (thalassémies).

Rappel physiologique de l'hémoglobine

L'hémoglobine est en effet une structure complexe, formée par le fer, la protoporphyrine et la globine. Celle-ci est constituée de quatre chaînes identiques alignées deux à deux.

Chez le fœtus l'hémoglobine est particulière dite Hb F, composée de deux chaînes alpha et deux chaînes gamma ($\alpha_2 + \gamma_2$), cette Hb est majoritaire à la naissance (75-85%) et disparaît au 6^{ème} mois de la vie et ne reste qu'à l'état de traces après l'âge de 1 an et chez l'adulte (<1%).

Chez l'adulte l'Hb A1 constitue la majorité du pigment respiratoire (98%), est formée de deux chaînes alpha et deux chaînes bêta ($\alpha_2 + \beta_2$). Il existe, associé à la fraction A1, une fraction minoritaire dite HbA2 ($\alpha_2 + \delta_2$) à un taux < 3,3%.

IV.2 LES HEMOGLOBINOSES

En Algérie, les hémoglobinoses sont représentées essentiellement par l'**hémoglobinoase S (Drépanocytose ou Sickle cells)** et l'**hémoglobinoase C** qui à l'état hétérozygote, atteignent près de 3- 5% de la population.

IV.2.1 DREPANOCYTOSE

L'Hb S ($\alpha_2 - \beta_2$) est une anomalie qualitative due à une mutation du 6^{ème} acide aminé de la chaîne bêta (Acide glutamique) par un autre acide aminé (La valine). Cette mutation est responsable d'un changement des propriétés physiques du GR avec phénomène de falciformation du GR ce qui détermine la sévérité de la maladie à l'état homozygote.

IV.2.1.1 Pathogénie

Les GR, porteurs de l'HbS précipitent à l'état désoxygéné, déformant le GR en forme de lune ou en banane (**drépanocyte**), cette cellule est facilement captée et phagocytée par le SRE d'où l'hyper hémolyse. Par ailleurs les drépanocytes par leur nombre élevé et leur rigidité provoquent des micro- thromboses dans les petits vaisseaux (responsable de douleurs), aboutissant à des nécroses tissulaires.

Chez un drépanocytaire hétérozygote, la maladie est latente souvent asymptomatique

IV.2.1.2 Etude clinique (TDD : Drépanocytose homozygote dite majeure)

La maladie se manifeste dès les premiers mois de la vie par :

- Un tableau d'hémolyse chronique : triade d'hémolyse= anémie, ictère et une SPM, la SPM disparaît avec le temps (à l'âge de 10 ans) du fait des infarctus spléniques répétés
- Des crises douloureuses dites vaso-occlusives peuvent être osseuses, abdominales simulant parfois à un tableau chirurgical, ces douleurs sont provoquées par les

infections, le froid, la déshydratation, et les efforts physiques, elles tendent à être moins fréquentes à partir de l'âge adulte. A côté de cette manifestation, il y a la possibilité de priapisme, qui constitue une urgence médico-chirurgicale.

- Le risque infectieux est majeur et menaçant surtout à l'enfance : méningite et les septicémies à germes GN, par effet d'hyposplenisme puis la splénectomie médicale (La rate chez les petits enfants est un organe de défense immunitaire majeur face aux germes encapsulés).
- Autres manifestations sont classiques pour toutes les anémies hémolytiques : carence en folates, lithiase vésiculaire, le retard staturo-pondéral chez l'enfant.

IV.2.1.3 Examen biologique

- l'Hémogramme : montre souvent une anémie modérée normocytaire régénérative.
- Le frottis sanguin : met en évidence des GR falciformés (drépanocytes)
- Le bilan d'hémolyse perturbé : BRBi augmentée, LDH élevée.
- Test de Falciformation (par utilisation d'un réducteur , comme l'hyposulfite de Na⁺): qui provoque la falciformation in vitro (100% dans la forme majeure et 50% dans la forme hétérozygote)
- Electrophorèse de l'Hb : confirme la maladie :
 1. chez l'homozygote : HbS majoritaire (80-90%), HbA1 : absente
 2. chez l'hétérozygote : HbS : 40%, HbA1=60%.
- L'enquête familiale : les parents sont des porteurs hétérozygotes.

IV.2.1.4 Traitement

* **Le traitement symptomatique :**

- Le traitement de la douleur par des antalgiques mineurs et majeurs, oxygénothérapie, et une bonne hydratation.
- Dans certaines situations réfractaires aux antalgiques, le recours aux échanges transfusionnelles (exsanguino-transfusion) est un des moyens efficaces utilisés a visée préventive dans les crises vaso-occlusives graves.
- Le traitement de l'infection par une antibiothérapie ciblée a défaut à large spectre.
- Vaccinothérapie antipneumoque et anti heamophilus en plus à l'ATBprophylaxie à partir de l'âge de 5 ans
- Supplémentation en folates.
- Transfusion sanguine si besoin

* **Le traitement spécifique :**

- Hydroxyurée : Gélule per os : 10- 20mg/kg/j, si plus de 3 crises douloureuses /an
- Greffe de moelle est la seule chance de guérison.
- Perspectives : Thérapie génique (correction génétique) : Espoir des maladies génétiques.

IV.2.2 HEMOGLOBINOSE C

L'Hémoglobinoase C, est la conséquence d'une mutation au niveau de la chaîne bêta du 6ème acide aminé (Ac Glutamique) par un autre acide aminé (la Lysine).

- *L'aspect clinique* dans la forme homozygote : l'anémie hémolytique est modérée. La SPM est toujours présente, l'anémie est discrète ou modérée, l'ictère est parfois absent.

Dans la forme hétérozygote : l'examen ne retrouve qu'une petite SPM.

- **L'aspect Biologique** : le bilan met évidence :

- FNS : Une anémie normocytaire régénérative chez l'homozygote, normale chez l'hétérozygote.
- Le frottis sanguin : dans les deux cas, on retrouve des GR en cibles.
- Electrophorèse de l'Hb :
 1. chez l'homozygote : HbC majoritaire (80- 98%), HbA1 absente
 2. Chez l'hétérozygote : HbC = 40%, HbA1=60%.

Sur le plan thérapeutique : le traitement dans les formes pauci ou peu symptomatique se limite à une supplémentation par l'acide folique 5 mg/ jour qui peut être ajustée en cas de grossesse. La transfusion sanguine est très exceptionnelle, la qualité de vie des patients est presque comme celle d'une personne normale.

IV.2.3. BETA THALASSEMIES

Généralités

Les thalassémies sont des anomalies quantitatives de l'Hb caractérisées par l'insuffisance ou l'absence de synthèse d'une chaîne de globine.

- Le déficit en chaînes bêta définit la bêta-thalassémie +++
- Le déficit en chaînes alpha : on parle de alpha-thalassémie +

La bêta thalassémie est la plus fréquente en Algérie, la sévérité de la maladie dépend du degré du déficit. L'absence de chaînes bêta définit la forme majeure homozygote dite aussi bêta zéro (β^0) thalassémie, et l'insuffisance de synthèse définit la bêta thalassémie plus (β^+).

Les conséquences : Les chaînes alpha étant produites en quantité normale, elles vont se coupler avec d'autres chaînes pour former un tétramère essentiellement les chaînes gamma donnant ainsi l'HbF ; l'excédent des chaînes alpha précipite à l'intérieur des GR, l'exposant à la destruction, souvent importante au niveau de la moelle osseuse (c'est l'érythropoïèse inefficace) et à moindre degré dans le SRE (la rate) à l'origine d'une anémie profonde.

IV.2.3.1 Etude clinique (TDD : La bêta thalassémie homozygote = la maladie de Cooley)

La forme homozygote est la plus grave, elle se manifeste dès la naissance par :

Signes cliniques :

- Une anémie sévère, un ictère, une SPM et une cassure de la courbe de croissance.
- Un peu plus tard des déformations osseuses commencent à s'installer surtout lorsque l'apport transfusionnel est insuffisant, avec une dysmorphie cranio-faciale donnant un aspect de faciès mongoloïde : Base du nez écrasée, crâne en tour, et une saillie des pommettes.
- Prédisposition à des infections répétées.

Signes biologiques :

- Hémogramme : anémie souvent sévère (Hb inf à 6g/dl), microcytaire (VGM<70 μ^3) hypochrome (CCMH< 28%) régénérative (taux de rétic sup à 150000/mm³).
- Bilan d'hémolyse : BRB libre > 20mg, LDH élevée, fer sérique normal ou élevé.
- Electrophorèse de l'Hb : affirme le diagnostic, montrant :
 1. HbF majoritaire (60- 100%)
 2. HbA1 absente
 3. HbA2 normale ou peu élevée
- L'enquête familiale : met en évidence chez les parents la forme hétérozygote.

1. FNS : une pseudo polyglobulie microcytaire : GR > 6M/mm³, VGM bas
2. Electrophorèse de l'Hb : taux d'HbA2 supérieur à 3,3%.

IV.2.3.2 Evolution – complications

L'évolution de cette maladie dans la forme majeure est grave. 50% meurent avant 10 ans et d'autres un peu plus tard du fait des complications.

- Retard pubertaire et les déformations osseuses avec risque de fracture des os par amincissement de la corticale.
- L'hypersplénisme : Augmentation de la taille de la rate, la cytopénie et l'inefficacité transfusionnelle.
- Surcharge en fer (hémochromatose) responsable de défaillance poly viscérale
- Autres complications classiques: carence en folates, l'ulcère de jambe, lithiases vésiculaires.

IV.2.3.3 Traitement

- *Transfusion phéno-identique* :

Grâce au programme transfusionnel, l'espérance de vie a été très nettement améliorée, cependant cette thérapeutique expose fortement le malade aux risques immunologiques post-transfusionnel et de maladies transmissibles (hépatites virales B et C) d'une part et le risque de surcharge en fer d'autres part.

- *Les chélateurs en fer* : ont permis de limiter et retarder la surcharge en fer, largement utilisés ; ils existent sous plusieurs formes : desféroxamine (desferal injectable), deferiprone (Kelfer) comprimés et actuellement l'EXJAD (comprimé 250 mg et 500mg) c'est la dernière molécule utilisée.

- *Supplémentation en folates* est toujours nécessaire, pour faire face à l'hyperconsommation des folates.

- *La splénectomie* : indiquée en cas d'hypersplénisme ou augmentation de besoins transfusionnels.

- *La greffe de moelle allogénique* à partir d'un donneur familial sain, représente le seul traitement curateur de la maladie à condition d'être réalisée chez les jeunes thalassémiques avant le stade des complications.

- *L'espoir* est comme celui de toute maladie génétique : la thérapie génique.

Dr H. HAMOUDA