

Les anémies hémolytiques congénitales

Définition – généralités

-les AHC sont caractérisées par une diminution de taux d'hémoglobine, due à un raccourcissement de la durée de vie des globules rouges, secondaire à une anomalie corpusculaire et elles sont de transmission héréditaire : on distingue

1 Les anomalies de forme par membrano-pathie ex : sphérocytose héréditaire (S.H)

2-les anomalies de l'HB ou hémoglobinopathie ex : syndromes thalassémique et drépanocytaire

3-les anomalies des enzymes ou erythroenzymopathies ex : le déficit en G6PD

Les syndromes thalassémiques

1-DEFINITION

Les éd thalassémiques sont des AHC héréditaires, à transmission autosomale récessive et caractérisées par un déficit ou un trouble de synthèse d'une des chaînes de la globine.

Selon la chaîne de la globine déficiente on distingue :

- Les betha-thalassémies (β -thal)
- Les alphas thalassémies (α - thal)

Les betha-thalassémies

2-Epidémiologie

Elles sont fréquentes dans le pourtour méditerranéen, au moyen orient et en extrême orient
En algérie la fréquence est de 2%.

3-physiopathologie

Les betha thal résultent en majorité de mutations ponctuelles sur le gène betha ; responsable d'un défaut de synthèse de l'hb non compensée avec hypochromie, microcytose. Ce déséquilibre entraîne une hémolyse.

L'anémie provoque une augmentation de la synthèse d'érythropoïétine ce qui entraîne une hyperplasie médullaire qui sera responsable d'une déformation osseuse

Cette érythropoïèse inefficace prend le relais avec une érythropoïèse hépato- splénique (extra-médullaire)

L'hémolyse entraîne la libération du fer d'où surcharge en fer et consommation des facteurs de l'érythropoïèse : acide folique.

4 la beta thalassémies

-la beta thalassémie majeur (homozygote) ou maladie de Cooley

- les signes cliniques : elle se manifeste tôt dans l'enfance à partir de 6 mois par l'installation progressive d'une pâleur cutanéo-muqueuse, un retard staturo-pondéral et une splénomégalie . L'interrogatoire retrouve dans les antécédents familiaux des cas similaires dans la fratrie. L'aspect des enfants est caractéristique ils ont un teint blafard, un subictère , un faciès mongoloïde (front bombé, pommettes saillantes, yeux étirés) et une dysmorphie cranio-faciale.

-signes biologiques

- hémogramme objective : une anémie (Hb < 7 g) microcytaire (VGM < 80 fl) hypochrome (CCMH < 32 %) régénérative (rétiq > 120000 / mm³) , le frottis de sang montre une anisopoikilocytose , une érythroblastose et une myélemie modérée

- Fer sérique > 1.8 mg /l

-la bilirubine indirecte > 10 mg/l

-l'électrophorèse de l'Hb affirme le diagnostic en montrant :

* une augmentation de l'Hb F

*Hb A2 est normale

*Hb A est diminuée dans les β^+ thal et absente dans les β^0 -thal

*l'enquête familiale confirme le diagnostic, les 2 parents sont des β - thal hétérozygotes (ils ont une pseudo polyglobulie microcytaire avec un taux d'Hb A2 > 3.3 %

* l'aspect radiologique : montre un crâne (en poile de brosse) , un amincissement des corticales

- évolution – complication

- au cours de l'évolution la splénomégalie augmente de volume et se complique d'un hypersplénisme et d'une hépatomégalie
- le retard staturo-pondéral s'aggrave et s'accompagne d'un retard pubertaire
- les infections à répétition sont fréquentes
- l'hémochromatose favorisée par les transfusions vient émailler l'évolution de cette maladie très invalidante et souvent la mort survient entre 15 et 20 ans par défaillance poly viscérale (cœur, foie, pancréas, glandes endocrines)

-

-le traitement

-but :

*maintenir un taux d'Hb entre 10 et 11 g/ dl par la transfusion sanguine(TS)

*lutter contre les complications de la maladie et des effets secondaires du traitement

*assurer le conseil génétique

*proposer la greffe de moelle allogénique à visée curative

- moyens

* la TS de culots globulaires phénotypes, déleucocytés, déplaquettés afin d'éviter les risques d'accidents immunologiques ou infectieux, la quantité apportée est de 10- 20 ml / k(250-500cc) toutes les 4 à 5 semaines

* la chélation du fer est obligatoire, débute lorsque le taux de ferritinémie est > 600 ng/ ml (la ferritinémie est évaluée tous les 6 mois) le chélateur employé est : la desferrioxamine (desferal)

-présentation : amp inj de 500 mg ; cp : 500 mg

- posologie : 20-40 mg/ kg / jr, 5 jrs/ semaine

-voie d'administration : IM, IV, S/C, P OS

Ce qui permet l'excrétion urinaire de 50 mg de fer / jr et la prescription de 200 mg / jr de vitC augmente cette excrétion.

- la splénectomie après 5 ans à éviter : risque infectieux .
- est indiquée en cas d'hypersplénisme : débord splénique > 6 cm une thrombopénie , une neutropénie et inefficacité transfusionnelle
- elle sera précédée d'une vaccination antipneumococcique (pneumovax) à répéter tous les 3 ans
- le risque infectieux est prévenu par une antibiothérapie à vie à base de pénicilline à raison de 1 à 2 million / jr
- l'acide folique (foldine) : administrée à raison de 3 CP/j, 15 j / mois pour prévenir une carence en folate due à une hémolyse
- la greffe a visée curative s'il y a un donneur HLA compatible.

- **la bêta thalassémie intermédiaire**

elle peut se manifester à un âge un peu avancé (adolescence) par :

- une pâleur
- un sub-ictère
- une splénomégalie
- Le taux d' Hb est entre 7 – 9 g/ dl, l'anémie est hypochrome microcytaire
- L'électrophorèse de l'Hb montre une augmentation de l'Hb F de l'Hb A2 et des traces de l'Hb A.

Traitement : les TS sont administrés lors de la croissance, la puberté et les grossesses

La prévention des infections : une antibiothérapie en continu

La prévention de la carence en folates : par l'acide folique

La splénectomie : indiquée en cas d'hypersplénisme

- **la bêta thalassémie hétérozygote**

Elle est asymptomatique et se révèle lors d'une enquête familiale ou par la réalisation d'un hémogramme qui met en évidence une pseudo polyglobulie microcytaire (GR>6 million et VGM<70 FL) , une discrète splénomégalie est possible l'électrophorèse de l'Hb montre une élévation du taux d'Hb A2> 3.5 % .

Le risque est la transmission de la maladie

L'Hb peut être basse lors d'une hyposidérémie qu'il faudrait traiter et refaire le dosage de l'HbA2.

Traitement : c'est le conseil génétique, il faut dépister et conseiller d'éviter le mariage entre hétérozygotes.

- les alpha thalassémies (α) sont fréquentes dans le sud asiatique, sont dues à défaut de fonctionnement des gènes α
 - l'inactivation des 4 gènes est incompatible avec la vie (Hb Bart :) entraîne une maladie létale avant la naissance ou juste après la naissance
 - l'atteinte des 3 gènes α aboutit à la formation de l'Hb et entraîne une hémolyse
 - l'atteinte de 2 ou 1 gène α forme l' α thalassémie mineure

La drépanocytose

*Définition : elle est une hème globunopathie héréditaire transmise selon le mode autosomale récessif caractérisée par la présence d'une Hb anormale : Hb S.

*épidémiologie

La drépanocytose est rencontrée en Amérique, en Afrique, en Algérie sa fréquence est faible (1%) avec des foyers à Bouira, Annaba, Ouargla et Tougourt

- physiopathologie

L'Hb S résulte d'une mutation ponctuelle du 6^{em} acide aminé de globine (acide glutamique) remplacé par la valine au niveau de la chaîne β sous faible pression partielle d'oxygène, les molécules d'Hb S au lieu de rester indépendantes, échangent des liaisons, il se forme des ponts entre la valine 1 et la valine 6 aboutissant à une polymérisation des molécules d'Hb S de longues fibres d'Hb S rigides et insolubles se forment aboutissant à une gélification

Ces GR perdent leur plasticité, prennent un aspect de faucilles (drépanocytes), s'agglutinent et bloquent les petits vaisseaux formant un thrombus

L'accumulation de GR falciformes au sein de la micro circulation est à l'origine d'infarctus tissulaires se traduisant par des phénomènes douloureux (crises vaso occlusives)

Fonctionnels (involution splénique et sensibilité aux infections)

La diminution de la durée de vie des GR est à l'origine d'ACHC

Les facteurs favorisant la falciformation sont

- le froid
- la déshydratation
- Et l'acidose

*type de description : drépanocytose homozygote

- clinique

La maladie est diagnostiquée au cours de l'enfance, elle se manifeste par des crises vaso occlusives, traduisent par des douleurs osseuses, abdominales ou par des complications (infection, ostéonécrose aseptique)

-biologie

* l'hémogramme : montre une anémie (Hb : 7 -10 g/ gl) normochrome (VGM : 90-100 fl), normocytaire (CCMH : 32%) régénérative (rétiq : 120000-200000/ mm³) la lame de sang montre la présence de drépanocytes

- La bilirubine ind > 10 mg/l

-le fer sérique > 1.8 mg/ l

-l'électrophorèse de l'Hb affirme le diagnostic en montrant : Hb S >85%, Hb F : 2-15 % Hb A2 < 3.3 %, Hb A absente.

- le test de falciformation est positif

Il consiste à mettre une goutte de sang entre lame et lamelle pendant 24h, créant ainsi une atmosphère d'hypoxie :

En cas de drépanocytose homozygote tous les GR sont falciformes

En cas de drépanocytose hétérozygote la moitié des GR est falciforme

L'enquête familiale : objective une drépanocytose hétérozygote chez les 2 parents et permet de faire le dépistage dans la fratrie

Traitement

*le but est d'assurer le confort du malade par un traitement symptomatique qui consiste à traiter les infections, prendre en charge les crises vaso occlusives, hématologiques ou autres complications

*traitement préventif- éviter les facteurs déclenchants

Prévenir de la carence en folates se fait par l'administration de la foline

*une antibiothérapie est prescrite : pénicilline V orale (1 million / j)

*la vaccination est effectuée selon le schéma national elle est complétée par : anti hépatite B, le pneumovax et anti hémophilus influenza

*traitement des crises vaso occlusives

Dans un premier temps : repos au chaud et au calme, hyperhydratation, alcalinisation, aspirine et paracétamol si la crise ne cède pas : faire une perfusion de diclofénac + lidocaïne à 2% si échec ; antalgique majeurs ; dolosal ou temgésic si échec (12 h-24h) transfusion d'échange partiel (TEP) si Hb > 6 g/ dl associant une saignée compensée par une transfusion de sang qui a pour but de diminuer le taux d'Hb S au dessous de 40 % .

- traitement de fond

- l'hydroxyurée :hydrorea* qui a pour but d'augmenter la synthèse de l'Hb F à la dose de 15 – 20 mg / kg / jr

- la GMO allogénique est indiquée chez les sujets jeunes (15 ans) ayant un donneur HLA compatible.

- moyens de prévention

- .Conseil génétique

- .Dépistage des formes hétérozygotes

*la drépanocytose hétérozygote : elle est en générale asymptomatique

- les crises vaso- occlusives surviennent dans des cas d'anoxie grave

- l'électrophorèse de l'Hb : Hb S < 40%, le taux d'Hb A2 et l'Hb F sont normaux le reste est constituée d'Hb A

- conseil génétique : éviter le mariage entre hétérozygote afin de diminuer l'incidence de la maladie.

***hémoglobinoase C :**

- définition : il s'agit d'une anomalie de structure due au remplacement en 6AA ' ac - glutamique) par la lysine. En algérie sa fréquence est de 0.9 %.

- clinique : se résume à une splénomégalie

- biologie : l'hémoglobine montre une anémie modérée normochrome normocytaire régénérative .L'électrophorèse familiale montre un hétérozygotisme chez les 2 parents (Hb A/C) Traitement : il n'y a pas de traitement vu que l'affection est bénigne.

*le double hétérozygote.La microdrépanocytose ou thalasso- drépanocytose (S/β) le malade a hérité d'un gène drépanocytaire d'un parent et d'un gène thalassémique d'un autre.La clinique associe les signes de la drépanocytose (douleurs osseuses) et ceux de la thalassémie (pâleur, ictère ; splénomégalie) l'hémogramme montre une anémie hypochrome microcytaire régénérative et des drépanocytes sur le frottis de sang .

L'électrophorèse de l'Hb montre

- un taux d'Hb S> 80%

- Hb F est entre 2 – 15 %

- Hb A2 est normale ou élevée à plus de 3.3 %

- si Hb A est absente (β⁰) on parlera de Sβ⁰- thal et si l'Hb A est présente (β+) on parle de Sβ+thal .un parent est hétérozygote A/S et l'autre est β-thal hétérozygote.

Le traitement rejoint celui de la drépanocytose ou de la thalassémie.

La sphérocytose héréditaire

-Définition :

la SH ou maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD est une anémie hémolytique due a une anomalie corpusculaire au niveau de la membrane (spèctrine , protéine 4.1)La transmission est autosomale dominante (10%) des cas sont sporadiques.

-épidémiologie :

Elle est fréquente chez les population du nord de l'Europe, en algérie elle est évaluée à 1/1000 habitants.

-physiopathologie :

L'anomalie siège au niveau des protéines membranaires du GR , a savoir la spèctrine , l'ankyrine ou la protéine 4.1 ; cette anomalie perturbe le fonctionnement du métabolisme énergétique de l'ATP ayant pour conséquence une perméabilité accrue aux ions Na^+ , une diminution du rapport surface / volume , la cellule prend la forme d'un microsphérocyte rigide qui sera éliminé dans la rate .

Clinique :

La maladie se révèle dans l'enfance, mais parfois chez l'adulte ou même le sujet âgé .l'hémolyse est +/- marquée a type d'ictère ou sub-ictère, la splénomégalie est constante .les crises de déglobulisation peuvent survenir lors d'une infection la lithiase pigmentaire est fréquente.

Biologie

L'hélogramme montre une anémie modérée normochrome normocytaire régénérative avec un taux de réticulocytes $> 200000/\text{mm}^3$.la lame de sang montre des GR de petit diamètre, sans pâleur centrale ayant la forme d'une bille, appelées microsphérocytes. Le fer sérique et la bilirubine indirecte sont élevés.

La résistance globulaire aux solutions salines hypotoniques est diminuée

Principe : elle est pratiquée par rapport a un témoin , le test consiste a mesurer le degré d'hémolyse des GR laisses dans une série de solution salée a concentration croissante hémolysent plus vite que les GR normaux(l'hémolyse survient a des concentrations de $\text{NaCl} > 5 \text{ g/l}$ le tracé de la courbe est a droite et celui du témoin normal)

Traitement*

Les transfusions sanguines sont indiquées en cas d'anémie sévère

* la foline

*la splénectomie : doit se faire après l'âge de 5 ans pour éviter le risque infectieux (guérison).

La vaccination antipneumococcique est nécessaire avant l'intervention puis chaque 3 ans

Une cholécystectomie est indiquée en cas de lithiase

Les enzymopathies (PK, G6PD)

Définition

Les enzymopathies sont des anémies hémolytiques congénitales due a un déficit en G6PD ou en pyruvate kinase (PK).

Déficit en G6PD (glucose 6 phosphate déshydrogénase) : est une affection héréditaire récessive liées au sexe, en algérie sa fréquence est d 3%

Physiopathologie : maladie des garçons. Le déficit n G6PD entraîne un déficit en NADPH, énergie nécessaire a la transformation du glutathion oxydé en glutathion réduit qui assure la protection du GR contre les peroxydes. Son absence favorise l'hémolyse provoquée par les peroxydes induits par la prise de substances médicamenteuses. Sulfamides, aspirine, sels d'or, quinine ; AINS. Ou alimentaires : les fèves (favisme)

Clinique : le tableau clinique caractéristique est celui d'une crise aigue d'hémolyse intra-vasculaire déclenchée par la prise de certains médicaments ou aliments ou syndrome fébrile, entre les crises les sujets sont normaux

Biologie ; l'hémogramme montre (pendant les crises) : une anémie normochrome macrocytaire a corps de Heinz ; régénérative

Le diagnostic est affirmé par le dosage de l'activité de la G6PD qui sera basse . 3 mois après la crise réticulocytaire car les réticulocytes sont riches en enzymes. Le taux d'haptoglobine est bas.

Traitement : maintenir la diurèse ; transfusion sanguine ; éviter les substances nocives, faire l'enquête familiale.

Le déficit en pyruvate kinase (PK)

Définition : le déficit n PK est une èrythro- enzymopathie congénitale a transmission autosomale récessive

Physiopathologie : le déficit en PK provoque un déficit de régénération d'ATP et provoque une hémolyse extravasculaire par altération membranaire et perturbation Na^+/K^+ .

Clinique : la maladie peut se révéler par un ictère néonatal ou a un age tardif, la splénomégalie est constante. les complications de l'hémolyse chronique sont rares.

Biologie : l'hémogramme montre une anémie modérée normo chrome normocytaire regénérative .l'activité de la PK est de 0- 30% chez la malade et de 50% chez les parents

Traitement. La splénectomie est indiquée selon la gravité de l'hémolyse et de dépendance transfusionnelle ; mais les résultats sont moins spectaculaires que dans la sphérocytose.