

LES ANÉMIES REGENERATIVES

Dr SIALI N

DIAGNOSTIC d'une ANEMIE REGENERATIVE



Réticulocytes > 120 000/mm³



Signes d'hémolyse ?

Biliurubine ↑, LDH ↑,
Haptoglobine ↓

négatif

HEMORRAGIE ?

positif

HEMOLYSE

Coombs

Frottis sanguin ++++

informatif

positif

**AH
Corpusculaire**

**AH Extra
Corpusculaire**

AHAI

- **Membrane**

- Minkowski-Chauffard

- **Hémoglobine**

- thalassémie

- **drépanocytose**

- **Enzyme**

- G6PD, Pyruvate kinase

- **Paludisme**

- **Mécanique**

- Valve de Starr

- **Toxique**

- champignons

I -DEFINITION:

C'est une anémie due à une destruction excessive des hématies liée à:
Une anomalie corpusculaire → hématies pathologiques.

Une anomalie extra-corpusculaire → hématies normales détruites par
un agent extérieur

entraînant un raccourcissement de la durée de vie des GR (< 120 j)

II-Manifestation cliniques des anémies hémolytiques:

Hémolyse chronique (intratissulaire)

Triade hémolytique:

Anémie,

Ictère : selles non décolorées et urines orangées

Splénomégalie

Hémolyse aiguë (intra vasculaire)

Signes d'état de choc : fièvre ,frissons ,pâleur ,hypotension

Signes digestives Dlr Abdo ,vomissement, diarrhée

Signes rénaux lombalgies

urines rouges+++

pfs insuff rénale



III- Manifestation biologique

- **FNS:** Anémie (HB bas) normocytaire (VGM ≥ 80 fl) normochrome(CCMH 32- 36 %) régénérative (retic $>120\,000/\text{mm}^3$)

Stigmates d'hémolyse

Bilirubine indirecte ou libre $>10\text{mg/l}$

Urobilinurie élevée, stercobilinogene augmenté

Hémoglobinurie (A H intravasculaire)

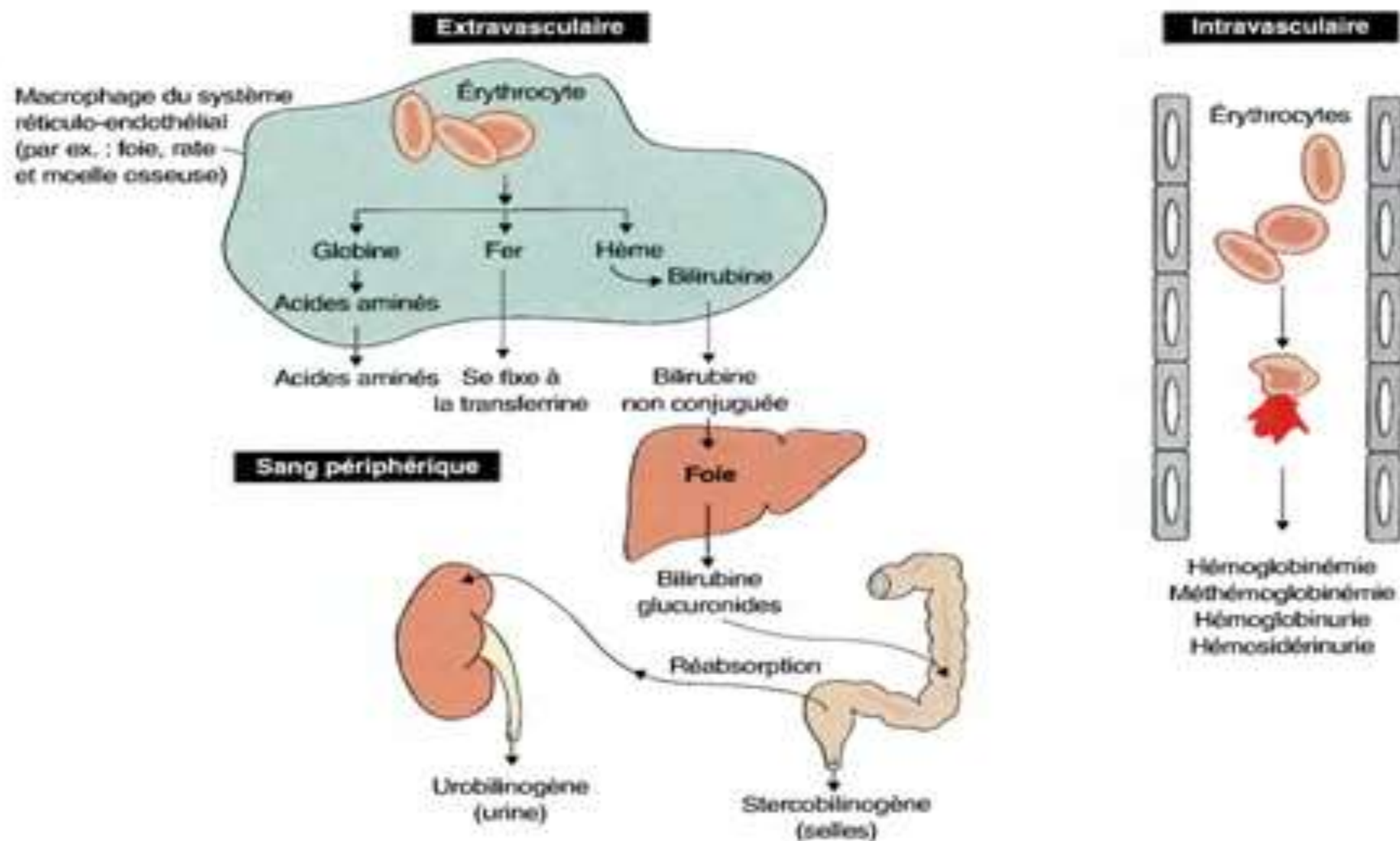
Augmentation du fer sérique

Haptoglobine très abaissée

LDH très élevées

CIVD, hyperkaliémie (anémie aigue intra vasculaire)

PHYSIOLOGIE DE LA DESTRUCTION DES ERYTHROCYTES



IV – DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

A- les anémies hémolytiques corpusculaires

anomalies de Mb, Hémoglobine ou déficits enzymatiques , sont d'origine constitutionnelles (sauf HPN)

A-1) Anomalies de membrane:

- 1) **sphérocytose héréditaire:** ou maladie de Minkowski-Chauffard(déficits en protéine de membrane tq spectrine, pr 4.2, ankyrine, bande 3 avec dysfonctionnement des ATPases (entrée Na⁺ et eau, présence de microspherocytes.

Transmission génétique : Transmission autosomale dominante dans 2/3 des cas. La maladie est autosomale récessive dans 1/3 des cas

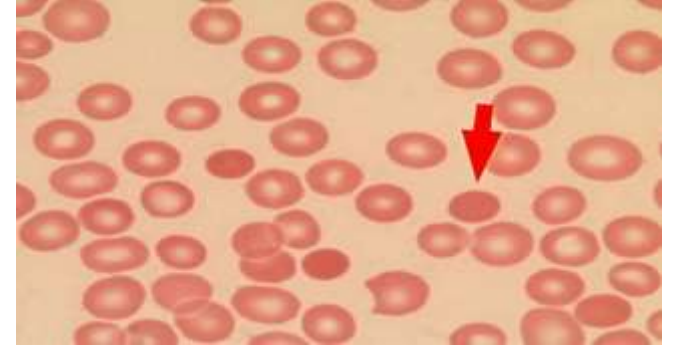
- **Circonstances de découverte et principaux signes cliniques:**
Découverte possible à tout âge, surtout chez l'enfant ou l'adolescent qui présente :
 - La triade hémolytique
 - parfois lors de l'enquête familiale parce qu'un membre de la famille est atteint.
 - Elle peut rester longtemps méconnue (quelques cas diagnostiqués à l'âge adulte).
 - Parfois la survenue brutale d'une crise de déglobulisation (crise d'érythroblastopénie aiguë transitoire).

- **Diagnostic biologique Hémogramme :**

- Anémie le plus souvent modérée (9 – 12 g/dl)
- absente dans 30% des cas car compensée par la régénération médullaire.
- CCMH élevée : 35 – 38 %.
- Réticulocytes : 200 – 500 G/L Sur frottis sanguin : Présence d'un petit nombre de sphérocytes (5 à 10%) = hématies de petit diamètre, rondes et très denses

➤ **Technique actuelle de diagnostic : le test EMA**

(cyrtométrie de flux)



➤ **Tests d'hémolyse.**

- Ektacytométrie en gradient osmotique.
- Test de fragilité aux solutions hypotoniques

➤ Electrophorèse des protéines membranaires

➤ Recherche de l'anomalie moléculaire au niveau génique

Complications:

- Crise de déglobulisation aiguë par érythroblastopénie.
- complications lithiasiques et biliaires secondaires à l'hyperproduction de bilirubine.
- Chez l'enfant, les formes graves retentissent sur le développement staturopondéral
- Carence en folates par surconsommation

Traitement

- La splénectomie corrige la diminution de la durée de vie des érythrocytes, bien que la sphérocytose persiste; elle peut être inutile dans les cas légers ; chez l'enfant, elle doit être postposée, si possible jusqu'à l'âge de 6 ans.
- Administrer de l'acide folique à titre prophylactique dans les cas graves.
- Les lithiases vésiculaires pigmentaires peuvent provoquer une cholécystite.
- Si la cholécystectomie s'impose, il y a lieu de pratiquer aussi une splénectomie pour réduire le risque de récurrence des lithiases biliaires.

A-2) -LES HÉMOGLOBINOPATHIES:

1) LES SYNDROMES THALASSEMIQUES

-Définition: Les thalassémies sont des anémies hémolytiques congénitales liées à une anomalie **quantitative** de l'Hb:
hémoglobinopathies congénitales quantitatives liées à un défaut de synthèse de l'une des chaînes de globine de l'Hb : α ou bien β (alpha thalassémie ou beta thalassémie)

Répartition géographique

- Pourtour du bassin méditerranéen
- Moyen orient

THALASSÉMIE



1-a) Les β THALASSEMIES :

Défaut de synthèse de la chaîne β de globine partiel β^+ ou total β^0 .

Les chaînes α en excès s'apparient avec les chaînes :

les chaînes $\gamma \rightarrow$ Hb F.

les chaînes $\delta \rightarrow$ Hb A₂

Transmission génétique : Transmission autosomale récessive.

- **Diagnostic** : type de description : Forme majeure : maladie de COOLEY ou la β thalassémie homozygote β^0/β^+

1/Aspect clinique :

début: entre 03 mois et 18 mois.

Cassure de la courbe de croissance.

Clinique : triade hémolytique (anémie, ictère, splénomégalie). hypotonie. visage mongoloïde: déformation osseuse liée à une hyperplasie médullaire ectopique.

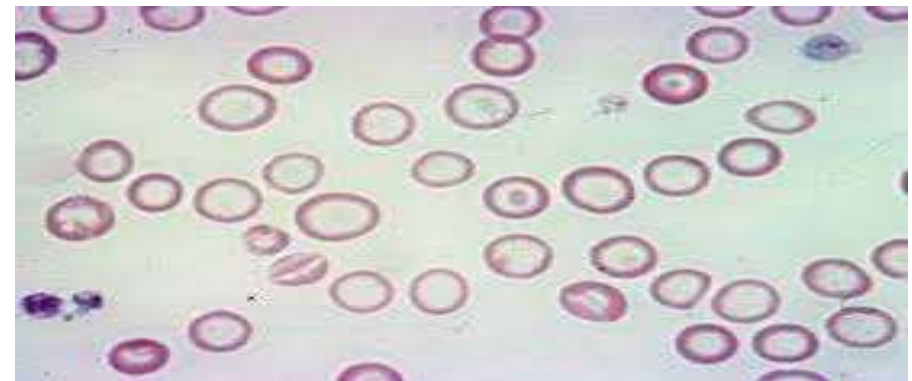




2/Les signes biologiques Signes d'hémolyse + régénération médullaire:
Hémogramme : Anémie majeure (4 à 7 g/dl), microcytaire (60 – 70 fl) et hypochrome, peu régénérative ; liée à une érythropoïèse inefficace et une hyper hémolyse.

Frottis sanguin : microcytose, poïkilocytose avec annulocytose, hématies en cible.

Signes d'hémolyse : Sidérémie et ferritinémie élevées, bilirubine libre augmentée, LDH augmentée.



3/diagnostic positif :

Electrophorèse de l'Hb :

Beta 0Thalassemie : HbF = 90 à 95% (Hb à forte affinité pour l'O₂) Hb A₂ = 3 à 7%

Beta +Thalassémie : HbF = 50 à 80% Hb A = 5 à 45% HbA₂ = 3 à 7%

L'enquête familiale : FNS et électrophorèse de l'hémoglobine chez les deux parents : β thalassémie hétérozygote (trait thalassémique)
présence d'une Hb A₂ > 3,3%

4/Evolution et complications:

- **Les infections à répétition**
- **Une hépatosplénomégalie importante : hypersplénisme**
- **Insuffisance cardiaque: anémie et hémochromatose (surcharge en fer).**
- **Hémochromatose:** aggravé par la transfusion évolue en insuffisance cardiaque et hépatique.

β thalassémies intermédiaire:

- Croissance normale du patient
- Retard pubertaire est habituel
- **Anémie modérée 7 à 9,5 g/dl**
- Microcytose et hypochromie
- Réticulocyte normale ou peu élevée

Hb A > 50 %

Hb F = élevée

Hb A2 = élevée

β thalassémies mineure ou trait thalassémique:

- C'est la forme B^0/B ou B^+/B (B thalassemie heterozygote)
- **Asymptomatique** cliniquement
- **Pseudopolyglobulie, microcytose et hypochromie.**
- **À l'électrophorèse Hb A2 > 3,3%**
- **CONSEIL GENETIQUE**

5/Traitement

- Transfusions de globules rouges concentrés régulières pour maintenir l'hémoglobine au-dessus de 9-10 g/dl, appauvries en leucocytes afin de réduire le risque de sensibilisation HLA et de transmission d'une maladie, par exemple le cytomégalovirus.
- Chélation du fer à l'aide de déferoxamine (DFX) sous-cutanée pendant 8-12 h, 5-7 nuits par semaine. La DFX peut être administrée en plus par voie intraveineuse au moment de la transfusion sanguine via un sachet séparé. La vitamine C orale augmente l'excrétion provoquée par le DFX. Un chélateur du fer actif par la voie orale (déféripone) existe pour les personnes chez qui l'administration de DFX est impossible.
- La prévention de l'hépatite B est réalisée par immunisation précoce. Il peut être nécessaire de traiter par interféron + ribavirine les patients déjà atteints d'hépatite chronique active provoquée par le virus de l'hépatite C.

- La splénectomie est nécessaire si les besoins de sang sont excessifs. Elle doit être reportée, si possible, jusqu'à l'âge de 6 ans, précédée par la vaccination et suivie par un traitement à vie par une pénicilline orale. Si le nombre de plaquettes reste élevé, une faible dose d'aspirine réduit le risque thromboembolique
- La transplantation de moelle osseuse provenant d'un frère ou d'une sœur HLA compatible permet d'obtenir une survie à long terme sans maladie chez jusqu'à 90% des patients à risque favorable, mais seulement près de 50% chez les patients à risque (chez qui la chélation a été insuffisante auparavant et présentant une hépatomégalie et une fibrose hépatique).
- Traiter les complications de la surcharge en fer: lésions cardiaques, des glandes endocrines, hépatiques.
- Une ostéoporose peut être provoquée par l'expansion de la moelle, des insuffisances endocriniennes.

2) Les syndromes drépanocytaires :

LA DREPANOCYTOSE HOMOZYGOTE

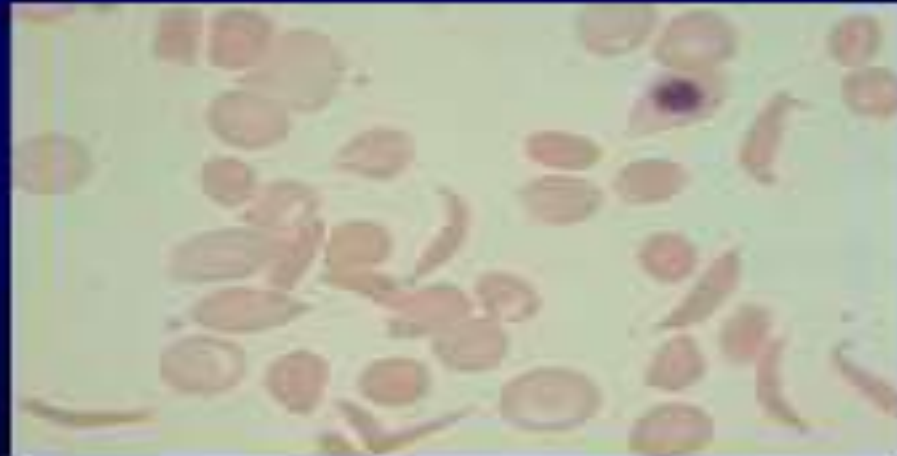
2-a)DEFINITION: anémie hémolytique congénitale liée à une anomalie **qualitative** de l'hémoglobine A qui est remplacée par une hémoglobine anormale→HbS « sickel ».

Transmission autosomale récessive

En milieu désoxygéné : Polymérisation de l'Hb S et altération de la mb.
Déshydratation et stress cellulaire oxydatif. Avec déformation des GR en faucille (drépanocyte). (Falciformation)



Sickled Red Blood Cells



2-b) DIAGNOSTIC :

Les circonstances de découverte:

Triade hémolytique (splénomégalie fibreuse en « galet » → atrophie splénique au delà de 06 ans et disparition totale après 10 ans)

Accident inaugural. (Vaso-occlusif, ou Infectieux : infections à répétition surtout au bas âge).

Cassure de la courbe de croissance.

Les signes cliniques

les crises vaso-occlusives: dues à des micro- thromboses, brutales, déclenchées par:

L'hypoxie. Le froid. La déshydratation. Les infections. Les bains de mer.

Le Symptôme majeur: douleurs osseuses et articulaires localisées ou généralisées.

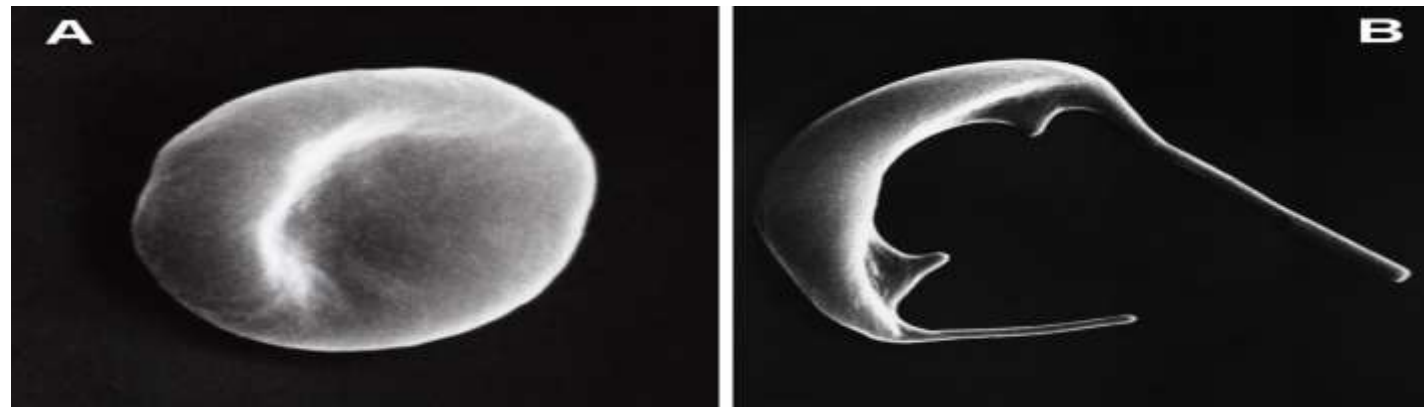
Les crises hématologiques: Chute brutale du taux de l'Hb.

- Les Signes biologiques:

- L'Hémogramme: Anémie modérée: Hb <7g/dl normocytaire, normochrome, Reticulocytes>200000 elts/mm³, Hyperleucocytose: GB : >15000 elts/mm³. Plaquettes : taux normal.

- Le Frottis de sang : Aniso-poïkilocytose : **érythrocytes en faucilles**. Discrète myélémie et érythroblastose.

- Le Bilan biochimique: Bilirubine libre : \nearrow Fer sérique : augmenté LDH élevé



2-c) Diagnostic positif :

Électrophorèse de l'Hb:

HbA = 00%

HbF = 1-10%

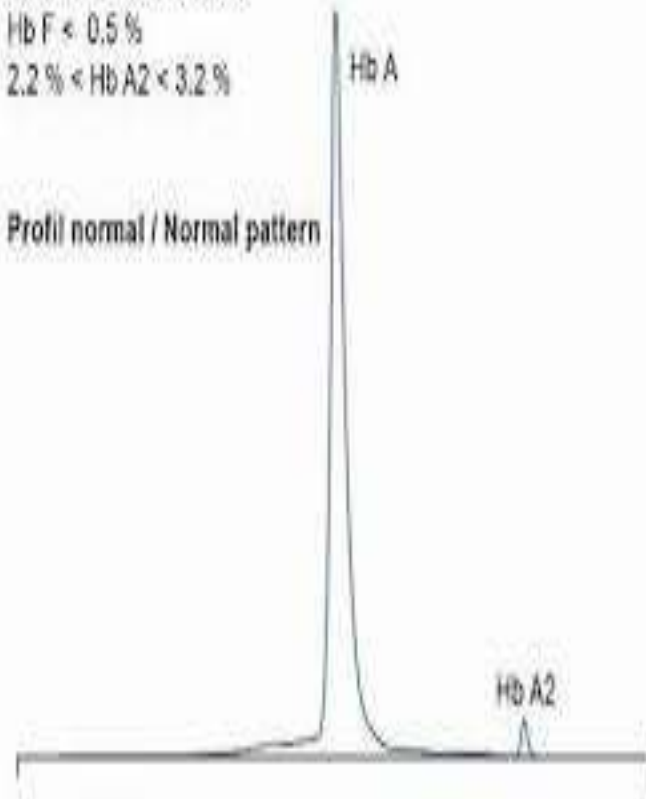
HbS = 80-95%

HbA2 = 2-3.4%

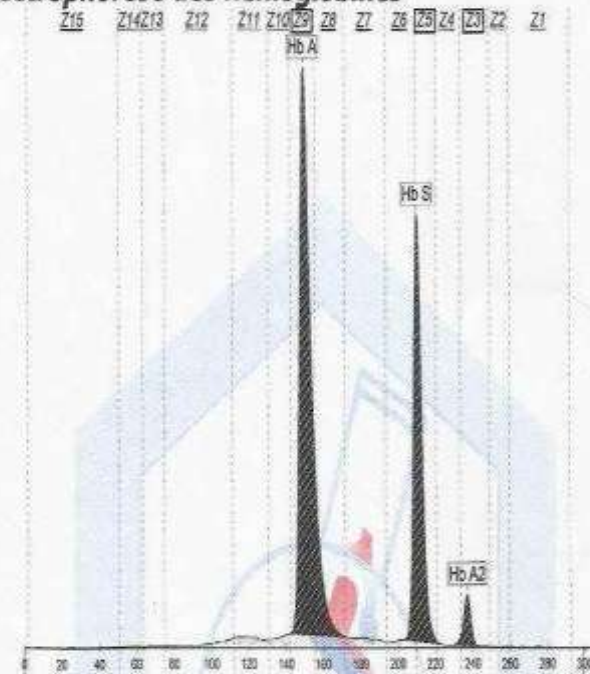
Enquête familiale : électrophorèse de l'Hb chez les deux parents : drépanocytose hétérozygote ou trait drépanocytaire : (Hb A=50-60%), (Hb S=30-40%)

$95.8 \% < \text{Hb A} < 97.8 \%$
 $\text{Hb F} < 0.5 \%$
 $2.2 \% < \text{Hb A2} < 3.2 \%$

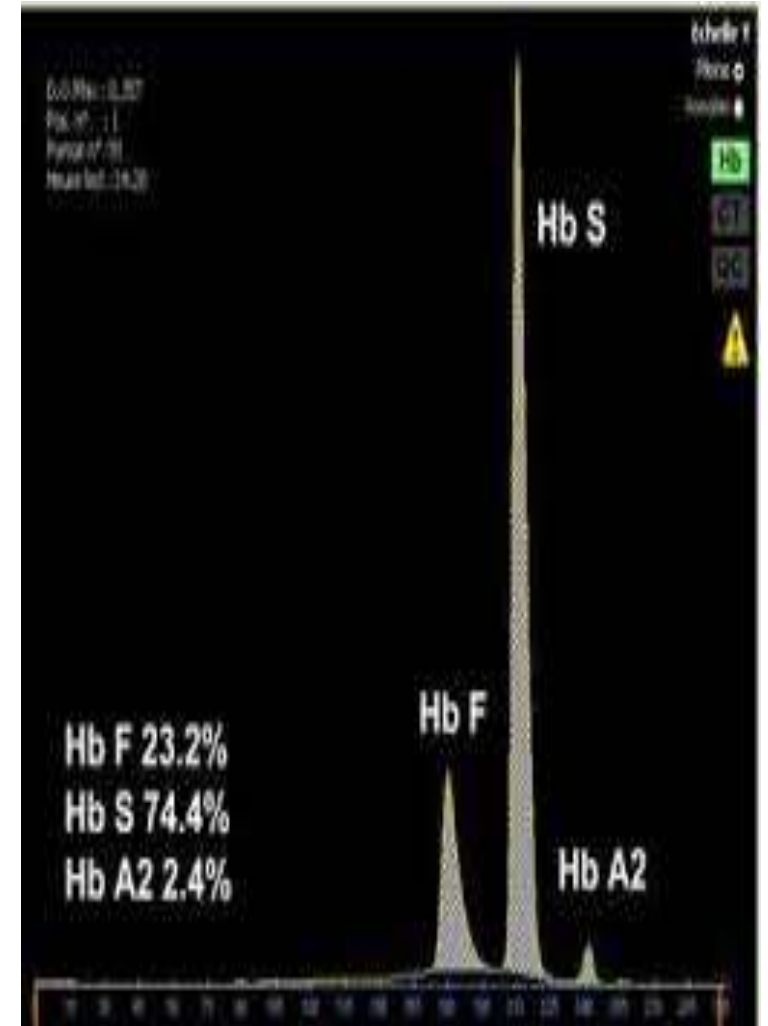
Profil normal / Normal pattern



Electrophorèse des hémoglobines



Nom	%	Normales %	Normales g/l
Hb A	63,2		
Hb S	33,2		
Hb A2	3,6		



Hb F 23.2%
 Hb S 74.4%
 Hb A2 2.4%

2-d)EVOLUTION-COMPLICATIONS :

- les infections : favorisées par l'asplénie, localisations : Poumons, Sphère ORL, Appareil urinaire, L'os.

-CRISES VASO-OCCLUSIVES (AVC, infarctus mésentérique, priapisme...)

-Les complications chroniques: atteintes dégénératives poly viscérales
15ans→âge adulte Retard pondéral et pubertaire. Ostéo nécrose aseptique des têtes fémorales. Cardiomégalie et surcharge myocardique. Lithiase biliaire et pigmentaire. Ulcères de jambes

2-e) Traitement

- . **Général** - éviter les facteurs déclenchants connus des crises de l'anémie falciforme, principalement la déshydratation et les infections. Administrer de l'acide folique, un vaccin contre le pneumocoque, le HIE et le méningocoque, et de la pénicilline orale, indéfiniment, pour compenser l'atrophie splénique.
- . **La crise vaso-occlusive** est traitée par hydratation, habituellement à l'aide de sérum physiologique, analgésique (par exemple infusion sous-cutanée de morphine) ; O₂ en cas d'hypoxie ; antibiotiques en cas d'infection.
- . **Transfusion de globules rouges** en cas d'anémie grave (séquestration ou crise aplasique) ou sous forme de programme thérapeutique de 3-6 mois pour les patients présentant des crises récidivant fréquemment ou pendant 2-3 ans après une crise atteignant le système nerveux central.
- . **La falciformation grave** ou les crises de séquestration (par exemple «syndrome thoracique" et AVC) sont traitées en phase aiguë par exsanguino-transfusion pour abaisser les taux d'Hb S à moins de 30%. Les patientes enceintes et les patients subissant une anesthésie générale peuvent avoir besoin d'une transfusion pour réduire les taux d'HB S sous 30 %.
- . **Hydroxyurée** par voie orale (20-40 mg/kg/jour) réduit à la fois la fréquence et la durée des crises d'anémie falciforme. Bien que son mode d'action soit inconnu, augmente la production d'Hb F, diminue la concentration intracellulaire de Hb S en augmentant le VCM et inhibé les interactions prothrombotiques entre les cellules falciformes et l'endothélium.

- LA DREPANOCYTOSE HETEROZYGOTE : asymptomatique, découverte lors d'une enquête familiale. Hémogramme : sans particularités. Electrophorèse de l'hémoglobine: – Hb A: 55→66%. – Hb S: 40→45%. – Hb A2 <3,3%, Hb F traces

Evolution : sans complications

Traitement : conseil génétique

Hétérozygoties composites: S/C et S/β

A-3) les déficits enzymatiques:

A-3-a) déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase G6PD:

maladie autosomale à transmission autosomale récessive liée au sexe
hommes atteints et femmes porteuses parfois atteintes si formes
homozygotes déclenchée par tout phénomène oxydant (les mdts le
infections l'ingestion de fèves ou inhalation du pollen de fèves)

les signes cliniques: apparaissent en qlq heures à 3 jours une asthénie
profonde, des douleurs abdominales et lombaires, une fièvre, un ictère,
une splénomégalie et une hémoglobininurie sombre

A-3-b) déficit en pyruvate kinase

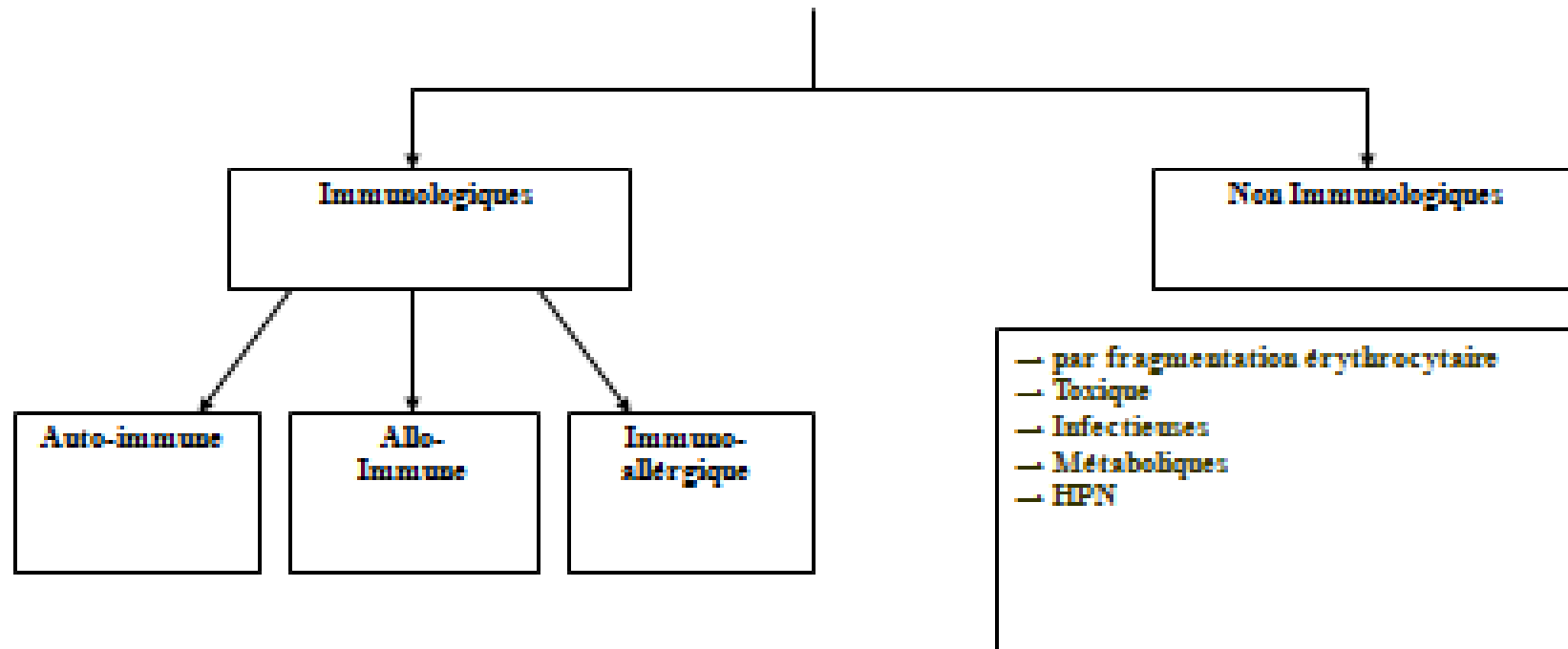
- **Traitement**

- Arrêter les médicaments responsables ou l'ingestion de fèves.
- Traiter les infections existantes.
- Transfuser des globules rouges si nécessaire.
- La splénectomie peut améliorer l'AH

B- LES ANEMIES HEMOLYTIQUES EXTRA CORPUSCULAIRES :

Définition : l'anémie hémolytique acquise est due à l'agression de l'érythrocyte par un facteur extrinsèque pouvant être immunologique ou non immunologique

Anémies Hémolytiques Acquises



ANÉMIES HÉMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES

- Allo immunisation : post transfusion , grossesse
- Immuno- allergique : médicaments
- Auto immune : AHAI (**TCD**)

1/ l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) :

Elle est définie par la présence d'auto anticorps dirigés contre les Antigènes de la surface des GR.

AH à Ac chauds : optimum d'action à 37°C, souvent IgG, fixant ou non le complément ; **70 % des cas**,

AH à Ac froids : optimum thermique à 22°C ou plus bas, souvent IgM, parfois IgG ; **30 % des cas**.

L'AHAI à Auto Ac chauds : 70% des cas

- Tableau d'hémolyse chronique intra tissulaire : **triade hémolytique + bilan d'hémolyse positif**
- Température de fixation optimale des Ac = 37°C.
- **Test de Coombs direct positif** IgG seul ou mixte (G+C').
- **Idiopathiques dans 50 %** des cas.
- **Les maladies à rechercher** : maladies auto-immunes, Hémopathie lymphoïde, Tumeurs solides, Déficit immunitaire, Infection virale

Médicaments : AINS, sulfamides, ceftriaxone, **l'alpha méthyl dopa (Aldomet)+++**

traitement : Traitement de la maladie causale. Traitement de fond : corticothérapie

AHAI à Auto Ac froids :

- **Infection** : Sérologies : Mycoplasme, VIH, VHC, EBV, CMV, EBV
- **Hémopathie lymphoïde**
- Formes chroniques et maladie des agglutinines froides.