

LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES CHEZ L'ENFANT

I. INTRODUCTION :

1. Définition :

- L'hyperhémolyse ou destruction accélérée des globules rouges est la conséquence :
 - soit d'une fragilité anormale des hématies (hémolyse corpusculaire)
 - soit d'une agression externe (hémolyse extra-corpusculaire).
- Le siège de l'hémolyse est intratissulaire au sein du système réticulo-endothélial de la rate, du foie et de la moelle osseuse. Accessoirement l'hémolyse est intravasculaire.
- La durée de vie des GR est de 100 à 120 jours : l'hémolyse est un processus physiologique qui correspond à sa destruction.
- Du point de vue physiopathologique : 2 mécanismes principaux sont responsables d'hyperhémolyse :
 - mécanisme corpusculaire : anomalie intrinsèque du GR (hémoglobinopathies, déficits enzymatiques, anomalies de membrane).
 - mécanisme extracorporel : résultant d'une agression de la cellule par un agent extérieur (ex : hémolyse d'origine immunologique, mécanique, parasitaire toxique...)

2. INTÉRÊT :

- Fréquence élevée : thalassémie, Sphérocytose, drépanocytose.
- Prévention possible par conseil génétique.

II. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES:

- Plusieurs mécanismes sont possibles et peuvent même coexister :
 - o La plasticité membranaire peut être réduite: la cellule est détruite dans la rate, ce qui se rencontre aussi bien dans les anomalies corpusculaires qu'extracorporelles.
 - o un déficit enzymatique
 - o La membrane recouverte d'anticorps peut être reconnue comme anormale par les cellules phagocytaires et les histiocytes.

1. HÉMOGLOBINE :

- Constituée d'un groupement non protéique : l'hème (élément fonctionnel) et d'un groupement protéique : la globine.
- Hème : associant un atome de fer à état ferreux à une protoporphyrine.
- Molécule d'hémoglobine : formée par 4 chaînes polypeptidiques, chacune fixant un groupement hème. Les 4 chaînes polypeptidiques ne sont pas semblables : elles sont identiques 2 par 2.

* Pluralité des hémoglobines :

- Ce pigment respiratoire n'est pas une substance unique: il existe toute une série d'hémoglobines normales qui se distinguent non pas par l'hème qui est identique dans tous les cas, mais par la globine dont la structure est différente.

➤ Hémoglobines normales :

- ✓ Hb embryonnaire (Gower), fœtale F, adulte A1, adulte A2.
- ✓ Il existe 3 hémoglobines normales bien identifiées: Hb A1, A2 et F qui peuvent se trouver chez tout sujet normal dans des proportions qui varient avec l'âge.
- ✓ L'Hb Gower disparaît vers le 3ème mois de la vie intra-utérine.
- ✓ L'Hb F : 75 à 80% chez le nouveau né (le reste étant de l'Hb A), disparaît dans les 5 à 6 premiers mois pour ne subsister qu'à l'état de traces dont le taux est toujours inférieur à 2%.

- ✓ A partir du 6ème mois, l'Hb A1 représente 95 à 98% de la totalité du pigment, la fraction A2 représente 2 à 3%, l'Hb F est absente ou retrouvée à un taux inférieur à 2%.
- **Hémoglobines pathologiques :**
 - ✓ Anomalie qualitative : il existe toute une série d'hémoglobines pathologiques qui diffèrent de l'Hb A1 par une très minime modification représentée habituellement par la mutation d'un seul acide aminé, soit sur les chaînes alpha soit sur les chaînes bêta.
 - ✓ La mutation d'un seul acide aminé des chaînes bêta est l'anomalie en cause dans les hémoglobinoses les plus importantes : drépanocytoses, hémoglobinoses C, D et E (anomalie de structure).
 - ✓ Ainsi dans la drépanocytose : dans la chaîne bêta, le 6ème AA : l'acide glutamique est remplacé par la valine : dans ce cas l'Hb cesse d'être soluble quand elle n'est pas oxygénée et précipite dans le globule rouge sous forme de longs filaments qui déforment la cellule et lui donne une rigidité qui compromet sa survie.
 - ✓ Anomalie quantitative : réapparition après l'âge de 6 mois d'un pourcentage plus ou moins élevé d'Hb F : thalassémies bêta et persistance héréditaire de l'Hb F.
 - ✓ Hb anormales constituées d'un seul type de chaîne : Hb Bart (4 gamma), Hb H (4 bêta).

*Fonctions de l'hémoglobine : Le rôle est essentiel de l'hémoglobine est le transport de l'oxygène des poumons aux tissus et du CO2 des tissus aux poumons. Au niveau des poumons l'oxygène se fixe sur l'Hb désoxygénée pour former l'oxyhémoglobine (4 molécules d'O2 pour une molécule d'Hb).

III. MÉCANISME DE L' HÉMOLYSE:

- 2 groupes sont à distinguer selon le siège de destruction des GR:

1. Hémolyses extra-vasculaires :

- siège : les érythrocytes sont détruits dans le système réticulo-endothélial de la rate, du foie et aussi de la moelle osseuse.
- conséquences : Hyperhémolyse : destruction d'une quantité anormalement élevée d'Hb aboutissant à la formation excessive de bilirubine libre (1g d'hémoglobine = 35 mg de bilirubine).
- Cette bilirubine est captée par le foie, conjuguée et éliminée par la bile. Elle arrive dans l'intestin où elle est en partie dégradée et éliminée sous forme de stercobilinogène (selles), d'urobilinogène dans les urines, et en partie réabsorbée (cycle entéro-hépatique).
- Si l'hyperhémolyse est assez durable il se produit une hyperplasie du système réticulo-endothélial (splénomégalie).
- Hyperactivité érythropoïèse embryonnaire entraîne une hépatomégalie.

2. Hémolyses intravasculaires :

- La destruction intravasculaire des hématies libère de l'hémoglobine :
- il en résulte une hémoglobinémie avec hémoglobinurie.
- L'Hb plasmatique se lie à l'haptoglobine (dont le taux baisse), à l'albumine avec formation de méthémalbumine.

3. ETIOPATHOGENIE :

- 2 groupes d'étiologies selon que la destruction frappe des hématies normales (hémolyses dites corpusculaires) :

* ANÉMIES HÉMOLYTIQUES CORPUSCULAIRES :

- ✓ anomalies de l'hémoglobine
- ✓ déficits enzymatiques
- ✓ anomalies de la membrane

* ANÉMIES HÉMOLYTIQUES EXTRA-CORPUSCULAIRES :

- ✓ hémolyses immunologiques par anticorps
- ✓ hémolyses non immunologiques

IV. CARACTERES GENERAUX DES ANEMIES HEMOLYTIQUES :

1. Caractères cliniques :

- Pâleur, Ictère d'intensité variable
- Signes associés : rate est souvent augmentée de volume, hépatomégalie, hémoglobinurie parfois, selles non décolorées.

2. Caractères biologiques :

a. Hématologiques :

- anémie variable (peut être très importante) : toujours normochrome sauf dans la thalassémie où elle est hypochrome.
- réticulocytose élevée (> 120.000/mm³)
- hématies nucléées (érythroblastose) dans sang circulant.
- Myélogramme: importante érythroblastose

b. Signes biochimiques :

- **sidérémie le plus souvent augmenté.**
- bilirubinémie indirecte est plus ou moins élevée
- électrophorèse hémoglobine : anomalies qualitatives caractéristiques dans les formes constitutionnelles.
- dosage des enzymes érythrocytaires : déficit enzymatique.

c. Études isotopiques : indication exceptionnelle (Détermine siège électif de l'hyperhémolyse).

V. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

* Anémies hémolytiques immunologiques :

- Nouveau né: incompatibilités fœto-maternelles RH, ABO...
- A.H immunoallergiques : médicaments...

* Anémies hémolytiques acquises : (test de COOMBS direct positif)

- Anémies aiguë post rhinopharyngite type complément
- Anémie aiguë à agglutinines froides

VI. ANÉMIES HÉMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES :

A. A.H.C AVEC ANOMALIE QUALITATIVE DE L'HÉMOGLOBINE OU HEMOGLOBINOSES :

1. THALASSÉMIES :

- Dues à une synthèse quantitativement déséquilibré des chaînes de la globine. La plus grande conséquence est la fragilisation des hématies entraînant une hyperhémolyse, très modérée dans les formes hétérozygotes, très sévères dans les formes homozygotes.
- Dans tous les cas il se produit une diminution de la quantité d'hémoglobine synthétisée, d'où l'hypochromie signe constant ce toutes les variétés de thalassémies.
- Dans les thalassémies bêta : la diminution de la synthèse des chaînes polypeptidiques porte sur les chaînes bêta : alors que la synthèse des chaînes alpha étant produite normalement.

➤ Formes de thalassémies :

- Thalassémie bêta : (bassin méditerranéen) : cette forme affecte la synthèse de l'Hb A1, d'où augmentation des fractions F et A2.
- Thalassémie alpha : très fréquente en Extrême Orient.
 - ✓ Affecte l'élaboration des fractions A1, F et A2 qui possèdent toute les trois des chaînes alpha.
 - ✓ Compensation par augmentation des chaînes bêta : Hémoglobine H (bêta 4), ou des chaînes gamma : hémoglobine Bart's (gamma 4).

- Mode de transmission :
 - La bêta thalassémie est transmise héréditairement comme toutes les autres hémoglobinoses selon un mode intermédiaire entre la dominance et récessivité.
 - Dans un couple dont les 2 membres sont porteurs : 25% des enfants hériteront le gène à la fois de leur père et de leur mère et présenteront les manifestations graves de la maladie de Cooley, 50% sont porteurs hétérozygotes et 25 % entièrement sains.
- Répartition ethniques :
 - Particulièrement fréquente dans tout le bassin Méditerranéen (presque uniquement sous formes bêta).

1.1. BETA THALASSEMIE HOMOZYGOTE : Thalassémie majeure ou maladie de Cooley.

a. Signes cliniques :

- Mode de début : dès 6ème mois : anémie légère et splénomégalie et hépatomégalie importante.
- Pâleur constante, subi-ictère conjonctival
- Splénomégalie importante.
- Faciès caractéristique : aspect mongoloïde : élargissement des os malaires, hypertélorisme et aspect bridé des yeux, aplatissement de la base du nez, protrusion du rebord du maxillaires et de la lèvre supérieure (tous ces signes sont surtout marqués chez les enfants mal transfusés).
- Retard staturo-pondéral
- cardiomégalie
- Développement intellectuel est normal chez ces malades.

b. Signes radiologiques :

- crâne : épaissement important de la voûte s'associant à de fines striations allant de la table externe à la table interne : aspect en "poils de brosse".
- ostéoporose généralisée
- fractures pathologiques très rares
- retard pubertaire.

c. signes hématologiques :

- anémie constante et importante : hypochrome microcytaire.
 - **résistance osmotique** des hématies est élevée
 - frottis sanguin : pâleur des hématies et très grande irrégularité de leurs formes: Hypochromie, anisocytose, polikylocytose, hématies en cibles.
 - taux de réticulocytes dans le sang circulant modérément élevé.
 - érythroblastes dans le sang circulant.
 - chiffres leucocytes et des plaquettes habituellement normaux.
- (Possibilité d'hyperleucocytose d'entraînement lors de l'hémolyse et chez enfants mal transfusés. Les plaquettes et les leucocytes peuvent être diminués en cas de splénomégalie importante).
- Moelle : riche : augmentation des érythroblastes.

d. Signes biochimiques :

- Électrophorèse de l'hémoglobine :
Présence constante d'un pourcentage important d'hémoglobine fœtale : taux d'Hb F variable d'un malade à l'autre : de 40 à 90% ; Absence d'Hb A). Il n'y pas de relation précise entre la gravité de la maladie et le taux de la fraction fœtale. La fraction A2 est normale ou légèrement augmentée (moins de 10 %)
- Signes biochimiques caractéristiques d'une hyperhémolyse :
 - ✓ Hyperbilirubinémie non conjuguée
 - ✓ Sidérémie augmentée
 - ✓ Dosage de la ferritine sérique : décèle une augmentation importante traduisant la constitution de dépôts de fer.

- **Enquête familiale :** père et mère hétérozygotes permet de confirmer le diagnostic (enquête dans la fratrie).

e. Évolution et pronostic :

- C'est l'A.H.C dont le pronostic est le plus sévère. Avant les méthodes actuelles du traitement, la moitié des enfants décédaient avant 10 ans.
- Cependant un petit nombre présentent une forme plus atténuée permettant de survivre, certains pouvant atteindre l'âge adulte et procréer : formes intermédiaires (10 % des cas): Hb F inférieure à 30 %)
- Le pronostic a été transformé par le traitement transfusionnel :
- Les enfants correctement transfusés atteignent facilement la 2ème décennie de vie et souvent la troisième.
- La puberté se fait de façon tardive mais normale.
- Cependant ces enfants présentent une importance surcharge en fer qui est la cause de la mort

- Cause de la mort :
 - ✓ La plus souvent par insuffisance cardiaque irréductible
 - ✓ Plus rarement insuffisance hépatique grave.
- Complications rares :
 - ✓ lithiases biliaires ; diabète.
 - ✓ crises de déglobulisation

f. TRT :

- Traitement palliatif : transfusionnel, médication chélatrice du fer, splénectomie

***traitement transfusionnel :** Il doit être utilisé d'une manière systématiquement répétée de manière à maintenir un taux d'hémoglobine au dessus de 10 g/100 ml.

- De préférence : hématies déplasmatisés, déleucocytées et déplaquettées (ce qui n'est pas possible en Algérie).
- utilisation de culot globulaire: Groupage phénotype : permet de réduire l'incidence des réactions transfusionnelles. (3 cc/kg de culot globulaire pour augmenter d' 1g le taux d'Hb).

***splénectomie :** La rate dans La maladie de Cooley n'est pas une rate hémolytique

- Indications : rate très importante (hypersplénisme : quand la rate devient très volumineuse prend un pouvoir hémolytique)
- Age de la splénectomie : après 6 - 7 ans. (Car risques infectieux).

***Médications chélatrices du fer :** Desferrioxamine B : (Desferal) :

- voie IV : 100 à 200 mg/Kg/j (sans dépasser 8 g/jour) par pompe en sous-cutané continue la nuit 6 jours sur 7 (meilleure méthode, non possible en Algérie)
- sinon 500 à 1000 mg/j (15 à 20 jours après chaque transfusion)

***Médications diverses :**

- administration d'acide folique du fait de l'hyperactivité médullaire.
- antibiothérapie en cas de suspicion d'infection.

1.2 BETA THALASSEMIE HETEROZYGOTE :

- L'anémie est absente et la latence clinique habituelle. Parfois il existe une pâleur et une rate légèrement palpable.

- Signes hématologiques :
 - ✓ polyglobulie modérée, microcytose,
 - ✓ hypochromie relative (CCMH normal avec TCMH diminué)
 - ✓ frottis sanguin : cellules en cibles, hypochromie
 - ✓ réticulocytes normaux, sidérémie normale, bilirubinémie normale

- Diagnostic :
 - Augmentation Fraction A2 supérieure à 4% [4,5% à 8%] (Taux normal 2 à 3,5%).
 - Dans de très rares cas (5%) : augmentation modérée de la fraction F (allant de 4 à 10%) associée toujours à une augmentation de l'Hb A2.
- Évolution :

Dans l'immense majorité des cas l'anomalie est très bien tolérée. Aucun traitement en dehors du conseil génétique.

1. 3. AUTRES FORMES DE THALASSÉMIES :

- Thalassémie alpha: très fréquente en Extrême Orient

2. DRÉPANOCYTOSE :

- Se caractérise par la présence d'une hémoglobine pathologique et par une anomalie morphologique particulière des globules rouges.

➤ Mode de transmission :

- Le gène drépanocytaire se comporte comme un gène autosomique semi-dominant dont l'expression très modérée à l'état hétérozygote se renforce considérablement dans l'homozygotisme.

- Répartition ethnique :

Surtout sujets de race noire, En Algérie surtout sud du pays, atlas saharien. (Fréquence dans le monde plus grande que celle de la thalassémie (50 millions d'individus). On constate un certain degré de résistance vis à vis du plasmodium falciparum.

2.1. DRÉPANOCYTOSE HOMOZYGOTE : Drépanocytose majeure.

a. Signes cliniques :

- Les signes apparaissent dans le 2ème ou 3ème trimestre de vie :

- ✓ Pâleur, sub-ictère.
- ✓ Splénomégalie constante mais souvent modérée. La rate diminue rapidement avec l'âge jusqu'à ne plus être palpable, chez certains malades, (involution caractéristique due à des infarctus répétés).
- ✓ Hépatomégalie parfois importante.
- ✓ faciès moins accentué que maladie Cooley.
- ✓ Retard staturo-pondéral, retard pubertaire.

- Localisations viscérales et osseuses : Ces localisations très propres à la drépanocytose sont la conséquence principalement des microthromboses répétées dues à des accès de falciformation in vivo (en plus de l'anoxie et de la surcharge en fer).

- Tous les viscères peuvent être concernés :

- ✓ Manifestations neurologiques: hémiparésie, paralysie nerfs crâniens, crises d'épilepsie, coma.
- ✓ Atteintes osseuses : les plus fréquentes : sont caractéristiques :
 - Crises répétées de gonflement douloureux des extrémités des mains et des doigts.
 - Ostéomyélites (fréquence des ostéites dues à des salmonelles).
 - Lésions d'ostéonécrose dont la plus caractéristique est la nécrose aseptique de la tête fémorale.
- ✓ Manifestations pulmonaires : infections broncho-pulmonaires à répétition (surtout à pneumocoque).
- ✓ Atteinte oculaire : décollement rétine. Au fond d'œil petites lésions hémorragiques et cicatrices de thromboses artériolaires.
- ✓ Atteinte cardiaque : cardiomégalie.
- ✓ Atteinte urinaire : hématurie non rare, syndrome néphrotique.
- ✓ Fréquence des infections surajoutées : (broncho-pneumopathies, septicémies, méningites...).
- ✓ Ulcères des jambes: particulièrement fréquent dans la drépanocytose
- ✓ Lithiase biliaire

➤ **CRISES DREPANOCYTAIRES :**

→ Crises douloureuses vasculo-occlusives :

- ✓ liées à des accès de falciformation in vivo, peuvent être provoquée (avion, anesthésie)
- ✓ Douleurs abdominales : -tableau chirurgical.
- ✓ Douleurs thoraciques, rachis dorsolombaire.

→ Crises de déglobulisation :

- ✓ en rapport avec une érythroblastopénie brutale (syndrome d'Owren-Gasser) peuvent se voir dans la drépanocytose sans atteindre la fréquence qu'elles ont dans la sphérocytose.

b. Signes radiologiques :

- Identique à ceux thalassémie homozygote mais moins marqué.
- Certains manifestations radiologiques sont propres à la drépanocytose :
- Périostite : fines bandes juxtaposées parallèle à la face externe de l'os (lors des crises douloureuses des membres)
- Images lacunaires et aspects de nécrose aseptique dont la plus au niveau de l'extrémité supérieure du fémur.
- Images d'ostéite.

c. Signes hématologiques :

- Signas d'anémie hémolytique avec érythropoïèse efficace.
- anémie normochrome, réticulose importante.
- érythroblastose, **résistance osmotique des hématies normale.**
- fait à souligner : vitesse de sédimentation est généralement basse
(Du fait de la falciformation qui tend à se produire dans le tube et qui retient le dépôt des hématies).
- frottis sanguin : drépanocytes (aspect en faucille)
- **Épreuve falciformation provoquée** : laisser une partie du sang entre lame et lamelle quelques heures, ou utiliser une substance réductrice : presque tous les GR prennent la forme en faucille.

d. Signes biochimiques :

- Électrophorèse hémoglobine : mise en évidence fraction S (S = sickle = faucille) / Hb S >85 % pas d'hémoglobine A1. Une certaine quantité d'Hb F pouvant parfois dépasser 20 % est souvent associée à l'Hb S.
- On peut également observer une augmentation modérée et inconstante de la fraction A2.
- Hyperbilirubinémie, fer sérique augmenté.
- Enquête familiale : confirme le diagnostic.

f. Évolution et pronostic :

- Souvent capricieuse. Moins grave que la maladie de Cooley. En général le pronostic est mauvais: sans traitement correct beaucoup de malades meurent dans l'enfance ou l'adolescence.
- Décès : du fait de l'anémie chronique, au cours crises sévère, souvent par complication infectieuse.
- Le pronostic est moins grave quand traitement est correct.
- Un certain nombre (non négligeable) de patient peuvent atteindre l'âge adulte et procréer. - De même il existe des formes homozygotes atténuées.

g. Traitement :

➤ Traitement de l'anémie :

→ Traitement transfusionnel : doit être largement utilisé comme dans la thalassémie. Toutefois certains patients présentent une anémie modérée pendant les périodes prolongées :

- ✓ Transfusion quand le taux d'Hb à 11 g/100 ml (limite tolérée : 10 g/100 ml pour certains) : hématies déplasmatisées, déleucocytées, déplaquettées (à défaut culot globulaire).

→ La rate ayant une tendance spontanée à s'atrophier progressivement, la splénectomie n'est généralement pas indiquée.

- Desferrioxémine : même indication que maladie de Cooley.

- Traitement des crises douloureuses :
 - ✓ Perfusion abondante de solutés isotoniques (hyperhydratation): la déshydratation est un facteur d'aggravation de la crise.
 - ✓ Transfusion de culot globulaire
 - ✓ Antalgiques : acide acétyl salicylique
 - ✓ Oxygénothérapie
- Traitement et prévention des complications :
 - ✓ Traitement de toute infection par antibiothérapie adaptée.
 - ✓ Traitement prophylactique : Extencilline.
 - ✓ Vaccination anti-pneumonique

2.2. DREPANOCYTOSE HETEROZYGOTE :

- Elle est cliniquement latente : le porteur hétérozygote présente très rarement des signes cliniques. Cette latence n'est pas absolue cependant, ces porteurs peuvent présenter des accidents paroxystiques sous formes de crises douloureuses : quand sujet est en état d'anoxie (avion mal pressurisé, anesthésie générale) marine).

→ Signes biologiques :

- ✓ Teste de falciformation constamment positifs mais de façon moins rapide et moins caractéristique que la forme homozygote.
- ✓ Électrophorèse hémoglobine : 2 fractions hémoglobiniques :
 - Fraction A1 et Fraction S : le taux de S est toujours inférieur à celui de A1.
- ✓ Par ailleurs aucun signe hématologique : taux d'hémoglobine, nombre, GR, VGM, sidéremie normaux.

→ Traitement : Précautions lors séjours en altitude, anesthésie générale. Conseil génétique.

3. FORMES ASSOCIÉES :

* Thalasso-drépanocytose : gène thalassémique d'un parent et gène drépanocytaire de l'autre parent : anémie hémolytique souvent grave dont les caractères cliniques et hématologiques sont empruntés à la fois à la thalassémie et à la drépanocytose.

- Test de falciformation est positif

- Électrophorèse de l'Hémoglobine :

- o 2 fractions : F et S le plus souvent (dans ce cas l'enquête familiale est nécessaire pour la différencier avec la drépanocytose homozygote).
- o Soit 3 fractions : A, F et S. Le pronostic est assez semblable à celui de la drépanocytose homozygote.

*Drépanocytose-hémoglobinose C : Hb S/S (moins fréquente).

4 .AUTRES HEMOGLOBINOSES :

- ✓ hémoglobinoses C, D et E
- ✓ hémoglobinoses avec anomalies du transport de l'oxygène
- ✓ persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale
- ✓ thalassémie à hémoglobine lepreux.

B. À.H.C PAR ANOMALIES DE LA MEMBRANE:

1. SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE (MALADIE DE MINKOWSKI- CHAUFFARD)

a. TRANSMISSION :

- Mode autosomique dominant (parents indemnes parfois)
- Pas d'électivité ethnique.

b. PHYSIOPATHOLOGIE :

- Aucune anomalie de l'hémoglobine, aucun déficit enzymatique. La perturbation porte sur la membrane (anomalie biochimique non élucidée ; sur les protéines de la membrane ou sur les enzymes membranaires).

- L'anomalie de la membrane entraîne une pénétration passive accrue de sodium et d'eau entraînant la disparition de la forme discoïde de l'hématie qui tend à prendre l'aspect d'une sphère : les mécanismes de la pompe à sodium accroissent leur activité, évitant la lyse osmotique du GR
- 2ème conséquence : diminution de la souplesse et de la déformabilité de la membrane : rigidité de l'hématie qui perd donc sa déformabilité : **sphérocytes** sont mal adaptés dans les petits vaisseaux de la rate où ils restent enclavés (rétention intrasplénique de ces cellules anormales).

c. SIGNES CLINIQUES :

- L'âge de découverte est variable :
- parfois **ictère néonatal**.
- soit dans **les premiers mois de la vie (forme sévère)**.
- souvent tolérance bonne et la maladie est diagnostiquée dans la 2ème enfance, voire à l'âge adulte.
- soit dépistage systématique lors d'un cas familial

→ 2 Signes cliniques fondamentaux :

- ictère qui est habituel : généralement léger.
- splénomégalie : constante. Habituellement modérée, rarement importante (augmente dans les périodes d'aggravation)
- L'hépatomégalie est rarement associée (modérée)
- Fréquence des signes associés : asthénie, fatigabilité, anorexie, troubles digestifs, sensibilité aux infections. Très rarement des anomalies morphologiques de la face et des modifications radiologiques de la voûte crânienne.

d. SIGNES HÉMATOLOGIQUES :

- **anémie** : peut être absente ou n'apparaître que de façon intermittente, souvent modérée. - Anémie normochrome normocytaire.
- frottis sanguin : GR apparaissent petits : la plupart des hématies ont un diamètre nettement diminué. La coexistence d'une microcytose diamétrique et d'un VGM normal permet d'affirmer la déformation sphérocytaire.
- **réticulocytose** : est toujours supérieure à la normale, 10 à 20% parfois plus. L'importance de la réticulocytose en l'absence fréquente de l'anémie témoigne de l'efficacité de l'érythropoïèse.
- diminution de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques
- Myélogramme: **forte hyperplasie érythroblastique** pouvant dépasser 50 %.

e. SIGNES BIOCHIMIQUES :

- bilirubine libre augmentée,
- sidérémie augmentée
- aucune anomalie qualitative de l'hémoglobine.

f. SIGNES ISOTOPIQUES :

- diminution importante de la demi-vie des hématies.
- très importante séquestration splénique du radio-traceur. L'exploration isotopique est inutile dans tous les cas où la sphérocytose peut être affirmée avec certitude du fait d'un contexte familial caractéristique.

g. ÉVOLUTION :

- Le pronostic est meilleur que dans la maladie de Cooley ou dans la drépanocytose homozygote.
- Souvent anémie modérée, assez bien tolérée ne nécessitant que très rarement des transfusions.
- dans un pourcentage élevé des cas cette tolérance est très bonne, à tel point que le diagnostic n'est souvent posé qu'à l'âge adulte.
- à l'opposé on peut voir des cas mal tolérés nécessitant des transfusions de sang et indication de la splénectomie.
- Même dans les formes non ou peu anémiques, des complications peuvent survenir.

h. COMPLICATIONS :

1. crises de déglobulisation : accentuation de l'ictère, augmentation du volume de la rate, parfois hémoglobinurie, état fébrile fréquent. On note une diminution du taux des GR (moins de 1.000.000/mm³) du taux d'hémoglobine, hyperbilirubinémie, réticulocytose très élevée.

Moelle : importante hyperplasie érythroblastique.

Traitement : transfusionnel.

2. crises d'aplasie médullaire : poussées anémiques dues à une aplasie médullaire transitoire (érythroblastopénie aiguë ou syndrome d'Owren-Gasser) portant sur la lignée érythroblastique, les autres lignées demeurent normales.

- Surviennent souvent après une infection des voies aériennes supérieures.

- Durée brève des crises : en quelques jours l'aplasie se corrige sans aucun traitement en dehors des transfusions sanguines.

3. complications éloignées : Apparaissent même quand la maladie est bien tolérée en apparence (surtout chez l'adolescent et à l'âge adulte) : lithiase biliaire : rare chez l'enfant. Échographie vésiculaire : bon moyen de dépistage.

i. TRT:

➤ Formes néonatales : photothérapie et exsanguino transfusion.

➤ Formes anémiques : traitement transfusionnel

- **Le seul traitement efficace est la splénectomie dont la maladie de Minkowski-Chauffard constitue la meilleure indication.**

- Période optimale pour l'intervention: entre 6 - 10 ans (à cet âge le risque infectieux inhérent à la splénectomie est moins sévère).

- Les résultats de la splénectomie sont constants et excellents.

- La possibilité de récurrences doit faire rechercher des rates surnuméraires (par examen isotopique) et faire leur ablation.

- la déformation sphérocytaire des hématies persistera après splénectomie: avec diminution du diamètre moyen des hématies et diminution de la résistance osmotique également. L'anomalie génétique persistera et le patient la transmettra à la moitié de ses enfants.

2. AUTRES MALADIES CONSTITUTIONNELLES PAR ANOMALIE DE LA MEMBRANE : très rares.

- Elliptocytose ou ovalocytose héréditaire.

- Acanthocytose, Stomatocytose, Pykrocytose.

C. À.H.C PAR DÉFICIT ENZYMATIQUE :

1. DÉFICIT EN G 6 PHOSPHATE DÉSHYDROGÉNASE :

- Est l'une des hémopathies les plus fréquentes touchant l'espèce humaine.

- Le G6PD est une enzyme intervenant dans une voie métabolique particulière du glucose, la voie des pentoses.

→ Mécanisme de transmission : Le gène conditionnant la structure de la G6PD est porté par le chromosome X. Les particularités génétiques et le mode de transmission sont donc identiques à ceux de l'hémophilie. Le garçon est par définition un hémizygotte ayant toujours l'expression totale du gène. La femme hétérozygote transmet le gène à la fois à la moitié des garçons et à la moitié des filles (l'homme ne peut évidemment transmettre l'affection qu'à ses filles). En fait la fille n'est pas toujours une vectrice indemne d'accidents : des crises hémolytiques sévères ont été observées chez des filles (filles homozygotes et hétérozygotes avec activité enzymatique très abaissée).

- Répartition ethnique : touche 100 millions d'individus.
- ✓ Très grande fréquence dans le bassin Méditerranéen
- ✓ Très grande fréquence également chez les Noirs, en Extrême-Orient.

- Substances dangereuses chez les enzymopathies :
 - ✓ Antipaludéens : primaquine, pamaquine.
 - ✓ Antithermiques : phénacétine, acide acétyl salicylique.
 - ✓ Sulfamides : sulfisexazole (gantrisine)...
 - ✓ Médications diverses : Vit K, nitrofurantoïne, chloramphénicol.
 - ✓ Substances végétales : Fèves crues +++
 - ✓ Infections : hépatite virale, mononucléose infectieuse, fièvre typhoïde.

a. CLINIQUE :

- La crise est presque toujours déclenchée par l'absorption de fèves crues ou plus rarement de fèves cuites (caractère saisonnier). En dehors des fèves un certain nombre de médicaments peuvent être des facteurs déclenchants. Il en est de même de certaines infections microbiennes ou virales.

→ Crises apparaissent de façon stéréotypée :

- Garçon qui présente 24-48 h après absorption de fèves crues des troubles parfois sévères: fièvre, céphalées ; douleurs abdominales et lombaires violentes, Ictère plus ou moins intense.
- Élément caractéristique (permet d'affirmer la crise d'hémolyse intravasculaire): hémoglobinurie : urines porto ou rouge cerise.

Examen des urines : absence d'hématies, présence d'hémoglobine.

- Splénomégalie souvent modérée et transitoire
- Signes généraux : fièvre, vomissements, prostration.

La crise d'hémolyse est toujours de durée brève, surtout si le patient est transfusé: en 3 à 6 j l'ictère disparaît, les urines deviennent claires, la splénomégalie n'est plus perçue.

b. SIGNES BIOLOGIQUES :

- Anémie sévère normochrome. Nombreuses hématies contenant des corps de Heinz.
- Réticulocytose très élevée jusqu'à 40%
- Érythroblastose.
- Leucocytose importante, bilirubine élevée.
- Médullogramme : importante hyperplasie érythroblastique
- Diagnostic : Dosage enzymatique + + +

c. FORMES CLINIQUES :

- Ictère néo-natal : cet ictère peut être déclenché par une médication dangereuse ou être spontané.
- Anémie hémolytique chronique : rare

d. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :

- Les crises se produisent chaque fois que le patient consomme des fèves ou reçoit des médicaments dangereux.
- Les manifestations paroxystiques du déficit en G6PD paraissent s'atténuer avec l'âge, les adultes semblant beaucoup moins sensibles aux agents nocifs. Le pronostic est en général bon, la mort exceptionnelle.
- Dans l'intervalle des crises l'anomalie n'a aucun retentissement sur l'état de santé du patient.
- Recherche déficit chez les autres membres de la famille.

e. TRAITEMENT : il est simple :

- ✓ Transfusionnel
- ✓ En dehors des crises : aucun traitement en dehors de la prévention (éviter les agents nocifs).

2. AUTRES DÉFICITS ENZYMATIQUES : très rares.

- déficit en pyruvate kinase: le plus fréquent après déficit G6PD
- déficits en hexokinase, en glutathion réductase...