

Anémie hémolytique

Définition

Anémie par diminution de la durée de vie du globule rouge, inférieure à 120 jours. De cause corpusculaire ou extra-corpusculaire.

Classification

La destruction anormalement prématurée du globules rouges est :

- **Congénitale** : par anomalie de l'un de ses constituants (hémoglobine, membrane ou enzyme), il s'agit le plus souvent d'une hémolyse chronique à l'exception du déficit congénital en G6PD. Les anomalies membranaires ou enzymatiques sont à révélation néonatale contrairement aux anomalies de l'hémoglobine qui se révèlent à partir de 6 mois en-dehors de l'anasarque fœto-placentaire de l' α -thalassémie
 - **Anomalies de l'hémoglobine** :
 - **Quantitatives** : syndrome thalassémique autosomique récessif par anomalie génétique de de la synthèse des chaînes de globine (dans sa quantité)
 - ✓ **Alpha(α) thalassémie** : déficit de synthèse des chaînes α . Comporte trois tableaux cliniques, selon l'atteinte de 4, 3, 2 ou 1 gène responsable de la synthèse des chaînes α
 - ✓ **Bêta(β) thalassémie** : déficit de synthèse des chaînes β (la β thalassémie homozygote majeure ou maladie de Cooley, la β thalassémie homozygote intermédiaire et la β thalassémie hétérozygote ou mineure ou trait thalassémique)
 - **Qualitatives** : la plus importante par sa fréquence et sa gravité est la drépanocytose ou syndrome drépanocytaire majeur comportant la forme homozygote S/S, les doubles hétérozygotes S/Bêta, S/C...
 - **Anomalies membranaires** : la plus fréquente est la sphérocytose héréditaire autosomale dominante par anomalie de la structure de la membrane érythrocytaire.
 - **Anomalies enzymatiques** : déficit de l'une des voies de la glycolyse, principale anaérobie (Pyruvate kinase → hémolyse chronique) ou accessoire aérobie (G6PD → hémolyse aigue)
- **Acquise** : agression d'un globule rouge intègre par un agent exogène (immunologique, infectieux, toxique, ou mécanique), engendrant le plus souvent une hémolyse aigue.

Anémies hémolytiques congénitales

β -thalassémie

- **Maladie de Cooley** : β -thalassémie homozygote majeure
 - Bassin méditerranéen, extrême orient, l'extension de la maladie est favorisée par la consanguinité et le déplacement des populations dans le monde. Au moins, 2% de la population Algérienne est porteuse du trait thalassémique
 - **Transmission** : anomalie génétique sur le chromosome 16. Autosomale récessive, un couple hétérozygote a 1 risque sur 4 d'avoir un enfant homozygote malade, 1 chance sur 4 d'avoir un enfant sain, 2 risques sur 4 d'avoir un trait thalassémique

- **Physiopathologie :**
 - L'excès des chaînes α précipite au niveau de la membrane érythrocytaire depuis l'érythroblaste jusqu'au réticulocyte, ce qui explique l'hémolyse précoce intra-médullaire ou érythropoïèse inefficace et l'hémolyse périphérique
 - L'hémochromatose ou la surcharge en fer relève de plusieurs facteurs : avortement médullaire, hémolyse périphérique, augmentation de l'absorption intestinale du fer, transfusions sanguines
- **Présentation clinique :** découverte précoce des 6 mois, avec une phase d'état à un an
 - Retard staturo-pondéral
 - Triade hémolytique : pâleur, ictère, splénomégalie
 - Dysmorphie cranio-faciale, par déformation osseuse, avec érythropoïèse accrue (faciès asiatique, massif facial, hypertrophie malaire et maxillaire, bosses frontales)
- **Biologie :**
 - Anémie microcytaire hypochrome constamment hémoglobine <7 g/dl, peu régénérative, (réticulocytes entre 120.000 et 250.000/mm³)
 - **Frottis sanguin :** dystrophie érythrocytaire caractéristique (anisocytose, poikilocytose), signes de régénération
 - **Electrophorèse de l'hémoglobine :**
 - ✓ Absence d'hémoglobine anormale
 - ✓ Absence d'HbA (β 0) ou taux faible d'HbA (β +)
 - ✓ Etude de la Résistance à la Dénaturation Alcaline (RDA) : 30 à 95 % d'HbF
 - ✓ HbA2 variable
- **Enquête familiale :** parents porteurs d'un trait thalassémique
 - Asymptomatiques
 - Porteurs d'une micro-pseudo-polyglobulie : GR : 6 M/mm³, microcytose (VGM : 50 à 60 m³) + hypochromie
 - Electrophorèse de l'HbA₂ supérieure à 3,3%
- **Bilan radiologique :** sans intérêt diagnostique
 - Radiographie du crâne en poils de brosse
- **Evolution / Complications :**
 - **Sans traitement :** décès par anémie à 5 ans
 - **Avec traitement :** complications :
 - ✓ **Retard staturo-pondéral :** insuffisance transfusionnelle
 - ✓ **Retard pubertaire :** par anémie et hémochromatose
 - ✓ **Déformation osseuse :** insuffisance transfusionnelle
 - ✓ **Hypersplénisme :** apparition d'une leucopénie et/ou d'une thrombopénie et accroissement des besoins transfusionnels > 220 cc/kg/an
 - ✓ **Risque infectieux :** aggravé par la splénectomie
 - ✓ **Hémochromatose avec défaillance multi-viscérale :**
 - ❖ **Cutanée :** teint ardoisé
 - ❖ **Ferritine très élevée :** quand supérieur à 2500 ng/cc → risque d'hémochromatose cardiaque majeur
 - ❖ **Atteinte cardiaque :** dès la 2^e décennie, premier motif de décès en cas d'insuffisance transfusionnelle et mauvaise chélation (IRM cardiaque)
 - ❖ **Atteinte glandulaire :** Diabète, cirrhose, hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne...)
 - ✓ **Complications de l'hémolyse chronique :** lithiase biliaire
 - ✓ **Atteinte osseuse et cartilagineuse :** ostéoporose et effets secondaires des chélateurs du fer lorsque le sujet survit jusqu'à l'âge adulte

➤ **Traitement :**

▪ **But :**

- ✓ Améliorer le confort par un traitement symptomatique
- ✓ Espérer une guérison par une greffe de moelle osseuse
- ✓ Surtout, une prévention de la maladie par un conseil génétique

▪ **Armes thérapeutiques :**

- ✓ **Transfusions sanguines** : culots globulaires filtrés phénotypes, pour une hémoglobine pré-transfusionnelle supérieure à 9 g/dl à raison de 15 à 20 cc/kg /3 à 4 semaines dès le diagnostic et à vie
- ✓ **Chélation du fer** : à débiter vers l'âge de 2 ans ou après (10 à 20), culots globulaires transfusés ou lorsque la ferritine dépasse 600 ng/cc
 - ❖ **Deferoxamine (Desferal)** : ampoule de 500 mg, 30 à 40 mg/kg/j, chélateur de référence
 - **Sous-cutanée continue** (10 h par jour, 5 jours par semaine) avec une pompe à Desferal (meilleure voie d'administration)
 - **Sous-cutanée de 20 minutes 2 fois par jour**
 - **Intra musculaires** : inefficace
 - **Intraveineuse continue** : en cas d'atteinte viscérale
 - **Effets secondaires** : rares : réactions allergiques, douleurs aux points d'injection, toxicité auditive et ophtalmologique et surtout la non-compliance au traitement
 - ❖ **Deferiprone** : per os, comprimés de 250, 500 mg
 - **Dose** : 75 mg/kg en 3 prises par jour
 - **Effets secondaires** : arthralgies, agranulocytose
 - ❖ **Deferasirox (Exjade)** : gélules de 125, 250, 500 mg
 - **Dose** : 25 à 30 mg/kg/j en 1 prise par jour
 - Mieux toléré, semble équivalent au Desferal
- ✓ **Splénectomie** : dès le diagnostic d'hypersplénisme, précédée de vaccinations, à l'apparition d'un des éléments suivants, indication au-delà de 5 ans
 - ❖ Neutropénie et/ou thrombopénie
 - ❖ Débord splénique supérieur à 6 cm
 - ❖ Accroissement des besoins transfusionnels supérieur à 220 cc/kg/j ou quotient transfusionnel > 1,2
- ✓ **Prévention de la carence en folate** : supplémentation en Foldine (5 mg/j)
- ✓ **Prévention et traitement des infections** : antibioprophylaxie par pénicilline, antibiotiques à large spectre en cas d'infections avérées, calendrier vaccinal national et anti-méningocoque, pneumocoque, viral et hémophiles, surtout après splénectomie
- ✓ **Conseil génétique** : volet le plus important du traitement, comporte :
 - ❖ La recherche des hétérozygotes dans la fratrie et dans la population en général surtout au niveau des foyers
 - ❖ Information sur le risque de naissance d'un enfant atteint de la forme homozygote chez des couples hétérozygotes
 - ❖ Information sur la possibilité d'un diagnostic ante natal avec éventuel avortement thérapeutique
- ✓ **Greffe de moelle osseuse** : seul traitement curatif
- ✓ **Thérapie génique**

- **β -thalassémie homozygote intermédiaire** : définition clinique et biologique :
 - Âge diagnostique tardif, au-delà de 4 ans et même plus tardivement
 - Survie plus longue par rapport à la forme majeure, avec laquelle elle partage les mêmes complications bien que tardives
 - Hémoglobine spontanément stable à 7 g/dl
 - **Transfusions ponctuelles** : Si hémoglobine < 7 g/dl, déformations osseuses, infections graves
 - Inducteurs de la synthèse de l'hémoglobine F
- **β -thalassémie hétérozygote** : trait thalassémique, β -thalassémie mineure
 - **Circonstances de découverte** :
 - Enquête familiale
 - Découverte fortuite
 - Dépistage systématique
 - **Diagnostic différentiel biologique** :
 - **Anémie ferriprive** : anémie microcytaire hypochrome hyposiderémique
 - Possible association anémie ferriprive et trait thalassémique. L'électrophorèse est faite après correction de la carence (la carence martiale fausse le dosage de l'HbA₂)
- **Autres syndromes thalassémiques** : double hétérozygotie :
 - **C/ β -thalassémie** : tableau de thalassémie homozygote intermédiaire avec au frottis sanguin de nombreuses cellules cibles
 - Tableau d'hémolyse chronique
 - Anémie microcytaire hypochrome, nombreuses cellules cibles au frottis sanguin
 - **Electrophorèse de l'hémoglobine** : présence d'une hémoglobine C, A et A₂
 - **Enquête** : parents asymptomatiques, l'un porte un trait thalassémique, l'autre un trait C
 - **E/ β -thalassémie** :
 - Tableau d'hémolyse chronique
 - Anémie microcytaire hypochrome
 - **Electrophorèse de l'hémoglobine** : présence d'une hémoglobine E, A et A₂
 - **Enquête** : parents asymptomatiques, l'un porte un trait thalassémique, l'autre un trait E
 - **Autres associations**

α -thalassémie

Sud asiatique, trois tableaux cliniques :

- **Anasarque foeto-placentaire** : incompatibilité avec la vie, mortel *in utero* ou à la naissance (hémoglobine Barts : γ_4 , très peu d'hémoglobine H, β_4 , atteinte de 4 gènes)
- **Hémoglobinose H** : microcytose néonatale, plus tard, tableau de β -thalassémie intermédiaire, Hémoglobine (Hémoglobine Barts et Hémoglobine H, atteinte de 3 gènes)
- **α -thalassémie** : atteinte de 2 gènes, asymptomatique avec microcytose, pseudo-polyglobulie et HbA₂ diminué, diagnostic génétique
- L'atteinte d'un seul gène est cliniquement et biologiquement asymptomatique, le diagnostic est génétique.

Syndromes drépanocytaires majeurs

Anémie hémolytique congénitale autosomale récessive

Génétique : Anomalie ponctuelle sur un codon situé sur le chromosome 11, responsable du remplacement ponctuel de l'acide glutamique par la valine en position 6 sur la chaîne β globine. Il en résulte la synthèse d'une hémoglobine anormale ou HbS

Physiopathologie : l'HbS en situation d'hypoxie, polymérise et entraîne la falciformation du globule rouge, qui perd alors ses qualités de souplesse, déformabilité avec impossibilité de passage dans les petits vaisseaux

- Autres facteurs intervenant dans la falciformation :
 - Interaction drépanocyte/endothélium
 - Interaction drépanocyte/constituants vasculaires (globules blancs, plaquettes)
 - Déséquilibre NO/ET-1 en faveur de la vasoconstriction
- Ces anomalies expliquent les manifestations suivantes :
 - Hyper-hémolyse
 - Complications aiguës vaso-occlusives douloureuses, infectieuses et hématologiques
 - Complications dégénératives ultérieures
- Facteurs intervenant dans la falciformation :
 - **Facteurs favorisant la falciformation** : hypoxie, stase vasculaire, anesthésie, défaillance cardio-respiratoire, déshydratation, froid, stress
 - **Facteurs protégeant contre la falciformation** : HbA, taux d'HbF élevé, présence d'une α -thalassémie
- Variabilité génétique d'où variabilité phénotypique

Tableau clinique : type de description : syndrome drépanocytaire type S/S

- Anémie hémolytique chronique d'âge de révélation variable, avec :
 - Tendance à la disparition de la splénomégalie au-delà de 6 ans
 - Retard pondéral plus marqué que le retard statural
 - Dymorphie cranio-faciale moins marquée que dans la β -thalassémie.

Evolution : émaillée de complications aiguës et chroniques.

- **Hématologiques** : aiguës, qui sont des urgences transfusionnelles :
 - **Anémie arégénérative** : par carence en folate, érythroblastopénie (infection par le parvovirus B19) ou infarctus médullaire
 - **Anémie régénérative** :
 - **Accès d'hémolyse aiguë** : déclenchée par une virose
 - **Séquestration splénique** : ballonnement, douleurs abdominales, augmentation brutale du volume de la rate avec état de choc, apanage de l'enfant avec tendance à la récurrence
- **Vaso-occlusives** : aiguës :
 - **Crise vaso-occlusives simples** : douleurs des membres, articulaires, abdominales ou lombaires pouvant poser un problème de diagnostic différentiel avec un Rhumatisme Articulaire Aigu, une ostéomyélite, un abdomen chirurgical. Le syndrome main pied est l'apanage nourrisson (de mauvais pronostic)
 - **Crise vaso-occlusives graves** :
 - **Accidents vasculaires cérébraux** : urgence neurologique et vitale (hémorragique, ischémique)
 - **Syndrome thoracique aigu** : détresse respiratoire aiguë possiblement déclenchée par une infection pulmonaire, nécessitant une réanimation et transfusion ou échange-transfusion
 - **Priapisme** : mettant le pronostic fonctionnel en jeu
- **Infectieuses** : aiguë, les germes les plus fréquents sont les germes encapsulés (pneumocoque, salmonelle, staphylocoque), méningite à Salmonelle, à pneumocoque ; ostéomyélite à salmonelle ; pneumopathie à pneumocoque

- **Complications à long terme** : dégénératives ou par hémochromatose
 - Atteinte oculaire, rénale, osseuse (nécrose des têtes humérales mais surtout fémorales, atteinte vertébrales), pulmonaire dégénératives
 - Atteinte par hémochromatose comme dans la thalassémie mais moins importantes et tardives

Explorations

- **Hémogramme** : anémie normocytaire normochrome régénérative, drépanocytes au frottis sanguin
- **Test de solubilité** : positif, l'HbS est 50 fois moins soluble que l'HbA
- **Test de falciformation** : positif, une goutte de sang entre lame et lamelle pendant 24 h → tous les globules rouges sont en faux
- **Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin** : HbS > 85% ; HbF = 2 à 25 %, HbA₂ < 3,3%
- **Enquête familiale** : parents asymptomatiques, HbS : 40%, HbA : 60%, HbF : trace

Traitement

- **Transfusions** :
 - Transfusions ponctuelles si hémoglobine < 7 g/dl
 - Programme transfusionnel après la 2^e séquestration splénique
 - Echange transfusionnel en urgence si accident vasculaire cérébral, syndrome thoracique aigu, priapisme, crise vaso-occlusive et syndrome infectieux sévères
 - Programme d'échange transfusionnel si atteinte viscérale, grossesse, prévention primaire (échographie trans-crânienne) ou secondaire d'un AVC
- **Traitement antalgique** :
 - Hyperhydratation : 2 à 3 l/m²
 - **Antalgiques** :
 - **Premier palier** : paracétamol, anti-inflammatoires non-stéroïdiens
 - **Deuxième palier** : codéine
 - **Troisième palier** : morphine
 - Echange-transfusion
- **Traitement et prévention des infections** (idem thalassémie)
- **Prévention de la carence en folates**
- **Inducteurs de la synthèse de l'HbF** : Hydroxyurée
- **Grefe de moelle osseuse des formes graves** : traitement curateur
- **Conseil génétique** : aussi important que dans la thalassémie.

Autres syndromes drépanocytaires

- **S/C** : aggravation de l'hémoglobine C par des crises vaso-occlusives et le risque infectieux, avec persistance de la splénomégalie, présence de cellules cibles au frottis sanguin. HbC et HbS à l'électrophorèse de l'hémoglobine
 - **Enquête familiale** : parents asymptomatiques, l'un porteur d'un trait S, l'autre d'un trait C
- **S/β** : persistance de la splénomégalie, manifestation d'hémolyse chronique et accidents de la drépanocytose. Présence d'une microcytose et d'une hypochromie chez un drépanocytaire majeur.

Hémoglobinose C

- Autosomale récessive, foyer à Ouargla (ouest Algérie)
- Peu symptomatique, découverte souvent fortuite et tardive, cellules cibles au frottis sanguin
- Diagnostic à l'électrophorèse de l'hémoglobine qui montre la présence d'HbC sans HbA
- L'enquête familiale retrouve deux parents porteurs du trait C (asymptomatique, sans anémie avec à l'électrophorèse de l'hémoglobine présence d'hémoglobine C et A).

Anomalies de la membrane (Maladie de Minkowski Chauffard)

- Anémie hémolytique congénitale autosomale dominante, sporadique dans environ 25% des cas
- Anomalie génétique de la structure de la membrane érythrocytaire, le globule rouge devient sphérique, perd sa forme biconcave et ses capacités de souplesse et de déformabilité, sa résistance aux solutés hypotoniques est diminuée avec tendance au gonflement par accroissement de la perméabilité au sodium, le passage dans les orifices étroits de la rate devient difficile d'où la séquestration dans cet organe
- **Présentation** : triade hémolytique, d'intensité variable, révélation néonatale dans 50% des cas. Complications d'hémolyse chronique (ulcère de jambe, séquestration, fortuite ou lors d'une enquête)
- **Diagnostic** : micro-sphérocytes au frottis sanguin, diminution de la résistance aux solutés hypotoniques, électrophorèse des protéines membranaires, cytométrie en flux
- **Evolution** : meilleur pronostic
- **Traitement** :
 - Exanguino-transfusion, transfusion, chez le nouveau-né (devant une anémie hémolytique néonatale), transfusions ponctuelles si besoins
 - Splénectomie : meilleure indication, si échec de ce geste, évoquer une erreur diagnostique ou une rate surnuméraire. La splénectomie est indiquée dans les formes très symptomatiques.

Enzymopathies

Déficit en Glucose-6 Phosphate Déshydrogénase (G6PD) : gonosomique récessive, affecte plusieurs dizaines de milliers de personnes dans le monde, 3% des Algériens sont porteurs du déficit, facteurs déclenchants l'hémolyse : fèves médicaments...

- **Hémolyse du sujet blanc** : type méditerranéen, rencontré en Algérie, favisme 1 à 3 jours après prise de fève : tableau d'hémolyse aigue intravasculaire variable, rechercher un antécédent du côté maternel. Possible révélation néonatale
 - **Diagnostic** : corps de Heinz au frottis sanguin, dosage enzymatique
- **Hémolyse du sujet noir sensible à la Primaquine** : hémolyse chronique sur laquelle se greffent des épisodes d'hémolyse aigue
- **Déficit en G6PD chez la fille** : par deux mécanismes :
 - Phénomène de lyonisation
 - Fille d'une mère conductrice et d'un père déficitaire
- **Traitement** : transfusions ponctuelles, exsanguino-transfusion en période néonatale, épuration rénale si retard au traitement transfusionnel, éviction définitive des facteurs favorisants (fèves, aspirine, sulfamides, chloramphénicol, bleu de méthylène, vit C...)

Déficit en pyruvate kinase

- **Présentation clinique** : polymorphe, autosomale récessive, ictère néonatal, triade hémolytique, diagnostic fortuit, complications d'hémolyse chronique, la grossesse est bien tolérée
- **Biologie** : anémie modérée, normocytaire normochrome régénérative, absence de corps de Heinz, activité enzymatique diminuée à 0-30 % et à 50 % chez les parents
- **Traitement** : transfusionnel, en fonction de la tolérance clinique. La splénectomie est moins efficace que dans la sphérocytose

Anémies hémolytiques acquises

Sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant

Anémies hémolytiques immunologiques

- **Auto-immunes** : le test de Coombs est positif dans 95% des cas
 - **Formes aiguës** : plus fréquentes chez l'enfant, sont post-infectieuses à mycoplasme pneumonie, infection virale (varicelle...), 40 à 70 % des cas, le test de Coombs est de type IgG ou IgG + complément. Le plus souvent d'évolution favorable en 3 mois
 - **Forme chronique** : infection virale, syndrome d'Evans, après transplantation d'organes, déficit immunitaire, lymphomes, maladie de système, prolifération tumorale (thymome, tumeur de l'ovaire, du cervelet)
 - **Traitement** : corticoïdes, splénectomie, immunoglobulines, anti-CD20
- **Allo-immunes** : post-transfusionnelle, par incompatibilité des groupes sanguins, iso-immunisation fœto-maternelle
- **Immuno-allergique** : médicamenteuse (pénicilline, céphalosporine, cisplatine), le produit responsable est suspendu définitivement

Anémies hémolytiques mécaniques

Fragmentation globulaire avec hémolyse intravasculaire, présence de Schizocytes, par :

- **Passage des globules rouges au niveau de vaisseaux anormaux** :
 - Syndrome hémolytique et urémique → syndrome neuro-anémique, avant l'âge de 4 ans
 - Syndrome de Moskowitz chez l'adulte ou le grand enfant avec lésions vasculaires et de thrombose
- **Passage des globules rouges au niveau de valves cardiaques métalliques**
- **Passage de globules rouges au niveau d'hémangiome géant**

Anémies hémolytiques toxiques ou infectieuses

Saturnisme, arsenic nitrobenzène, phénacétine, sulfamides, sulfone, Dpenicillamine, brûlures, gelures étendues, morsure de scorpion, infections bactérienne, parasitaires...

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Anomalie intrinsèque de la membrane érythrocytaire avec hypersensibilité à l'action du complément par déficit en protéines régulatrices du complément et atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique ; absence du CD 56 et 59 sur la membrane érythrocytaire. Y penser devant l'association : thrombose, hémolyse cytopénies. Peut évoluer vers une aplasie médullaire ou survenir après une aplasie médullaire.

Conclusion

- La prise en charge de l'anémie hémolytique passe par une étape de diagnostic positif puis de diagnostic étiologique
- La cause est essentiellement acquise chez l'adulte et surtout congénitale chez l'enfant
- La préoccupation dans notre pays est majeure dans les hémoglobinopathies qui existent en foyer et pour lesquelles l'arme essentielle est la prévention (de la naissance de nouveaux malades) et bien sûr, la prise en charge correcte des malades déjà nés.