

UNIVERSITE DE CONSTANTINE  
DEPARTEMENT DE MEDECINE  
COURS DE 4<sup>ème</sup> ANNEE DE MEDECINE  
ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 / 2021  
Dr Y. ATTARI

## LES ANEMIES HEMOLYTIQUES CONGENTALES

### I. Définition :

Maladies génétiques à transmission héréditaires dues à une anomalie intrinsèque du globule rouge :

1. Hémoglobinopathie :

- ✓ Quantitatif : syndrome thalassémique
- ✓ Qualitatif : hémoglobinose S

2. Enzymatiques : G6PD. PK

3. Atteinte de la membrane : MicroSphérocytose Héréditaire = MSH

### II. Hémoglobinopathies : Syndrome thalassémique :

#### A- BÊTA-Thalassémie Hétérozygote:

Un seul gène bêta sur chaque chromosome 11.

La mutation se porte sur un seul gène

**Clinique :** sujets normaux, parfois on constate une pâleur cutanéomuqueuse modérée, rarement un sub-ictère conjonctival

Le diagnostic est souvent fait fortuitement lors d'un bilan systémique où la découverte d'une splénomégalie radiologique, mais le plus souvent révélé par une complication surtout une lithiase vésiculaire

#### Biologie :

Anémie modérée entre 9 - 11 g/dl parfois pas d'anémie

Pseudo polyglobulie : GR > normal

Microcytose : VGM < 80 fl

Ferritinémie : normale

**DIAGNOSTIC :** repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine

HbA = 93-97%

HbA2 = 3,3 - 7%

Traitement : préventif repose sur le conseil génétique

## B- Béta-thalassémie homozygote : « maladie de Cooley »

- ✓ C'est une anémie hémolytique congénitale quantitative corpusculaire
- ✓ Maladie génétique la + fréquente (>300 millions de porteurs)
- ✓ Constitutionnels (autosomique récessif)
- ✓ Dus à une diminution ou l'absence de synthèse de l'une des chaînes de globine normale  $\beta$
- ✓  $\beta$ -thalassémies homozygote : mutation porte sur les 2 gènes  $\beta$  sur le chromosome 11
  - $\beta^0$  existe une absence totale de production de chaîne  $\beta$
  - $\beta^+$  existe une production résiduelle de chaîne  $\beta$
- ✓  $\beta$ -thalassémies hétérozygote : mutation porte sur un seul gène  $\beta$
- ✓ Le gène des chaînes  $\alpha$  s'exprime à l'état normal

### 1. Clinique :

- ✓ Les premières manifestations de la thalassémie majeure apparaissent généralement entre 6 et 12 mois.
- ✓ Fatigue excessive et une sensation de faiblesse Le nourrisson peut sembler très fatigué, pleurer beaucoup, mange moins s'essoufflant à la prise des biberons
- ✓ Pâleur cutanéomuqueuse, Subictère ou ictère
- ✓ Hépto-Splénomégalie
- ✓ Faciès particulier : déformation mandibulaire et implantation des dents anormale, épaissement de la voûte crânienne (aspect en poil de brosse en Rx), amincissement des corticales, ostéoporose
- ✓ Infections à répétition
- ✓ Retard staturo-pondéral et pubertaire

## 2. Biologie :

- ✓ Hb=4-7g/dl, VGM=60-70fl, CCMH < 32%, rétic : normaux ou élevés
- ✓ Frottis : microcytes, hématies cibles, ponctuations basophiles
- ✓ Ferritinémie augmentée

## 3. Diagnostic positif : repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine

- ✓  $\beta^0$  thal : HbF= 50-95% HbA2= 3-7% HbA = 0
- ✓  $\beta^+$  thal et double hétérozygote ( $\beta^0/\beta^+$ ) : HbF=50-80%: HbA=5-45%, HbA2=3-7%

## 4. Complications :

- ❖ Complications cardiaques :
  - ✓ Insuffisance cardiaque congestive
  - ✓ Troubles du rythme ou mort subite.
  - ✓ La cardiomyopathie
  
- ❖ Complications hépatiques et biliaires :
  - ✓ Hépatopathie.
  - ✓ Infection HCV.
  - ✓ Cirrhose
  
- ❖ Complications endocriniennes
  - ✓ L'hypogonadisme
  - ✓ Le retard statural
  - ✓ L'hypothyroïdie
  - ✓ Diabète insulino-dépendant
  - ✓ Ostéoporose.
  
- ❖ Complications thromboemboliques :
  - Veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose portale)
  - Artériels (accidents vasculaire cérébral ou ischémique transitoire)
  
- ❖ Complications infectieuses

❖ Autres complications liées aux transfusions : allo-immunisation

## 5. Traitement :

- ✓ Hygiène de vie, repos, préventions des infections.
- ✓ Hydratation.
- ✓ Supplémentation en acide folique 5 à 10 mg/j à vie
- ✓ Transfusion selon les besoins
- ✓ Antibiothérapie, vitaminothérapie, vaccination
- ✓ Utilisation des chélateurs de fer afin de prévenir les complications
- ✓ Greffe de moelle osseuse chez les patients homozygotes
- ✓ Dépistage et conseil génétique

## B. Hémoglobinoses S = drépanocytose :

- Anémie hémolytique corpusculaire héréditaire autosomique récessive.
- Anomalie de la structure des chaînes  $\beta$  de la globine
- HbS= résultat d'une substitution de l'acide glutamique par une Valine au niveau de la 6ème acide aminée
- Altération de la fonction membranaire ( $\uparrow$ perméabilité aux ions, déshydratation,
- Cristallisation de l'HbS et déformation caractéristique irréversible du GR en faucille = drépanocyte
- GR rigides ont une durée de vie courte, éliminés par la rate => hyperviscosité et complications vaso-occlusives

### 1. Clinique :

Drépanocytose homozygote SS : signes apparaissent quelques mois après la naissance

Les signes cliniques apparaissent 6 - 12 mois après la naissance (HbF est remplacé par l'HbS) est en fonction de l'âge :

## 06 mois à 05 ans

- ✓ CVO qui se manifeste par le syndrome main-pied : gonflement douloureux des mains et des pieds
- ✓ Syndrome anémique d'importance variable
- ✓ SPM, retard staturo-pondéral
- ✓ Infections (pneumopathie, ORL.....)

## 06 à 15 ans :

- ✓ CVO : crises douloureuses touchant surtout l'appareil leuco-moteur (os et articulation) mais aussi l'abdomen, thorax ....
- ✓ Asplénie fonctionnelle : par des microinfarctus de la rate avec comme conséquence des infections graves [méningite, septicémie ...]

> **15 ans : complications dégénératives** (Accidents ischémiques ⇒ séquelles définitives) :

- ✓ Cardiopulmonaires : HTAP, cardiomyopathie
- ✓ Hépatobiliaires : lithiases, cirrhose
- ✓ Rénales : atteinte tubulaire distale, goutte, syndrome néphrotique, glomérulosclérose
- ✓ Endocrinienne : hypothyroïdie, retard de croissance, retard pubertaire
- ✓ Ostéoarticulaires : ostéomyélite chronique, destruction Cartilages de croissance, arthropathies post ostéonécrose
- ✓ Neurologiques : retard des acquisitions cognitives, surdité, c civit , déficits moteurs, comitialité

## 2. Facteurs favorisant des crises vaso-occlusives

### ❖ Hypoxie

- ✓ Infections
- ✓ Anesthésie Générale
- ✓ Altitude
- ✓ Effort prolongé
- ✓ Course à pied
- ✓ Insuffisance respiratoire

### ❖ Déshydratation

- ✓ Forte chaleur
- ✓ Effort prolongé
- ✓ Infection avec fièvre

❖ Stress

### 3. Complications :

#### a- Aigue :

- ✓ Crises douloureuses secondaires à l'hypoxie = Accidents ischémiques, vaso-occlusifs (AVC, infarctus, mésentérique, priapisme...)

Facteurs favorisants : Déshydratation, diabète, effort, froid, altitude, Hyperthermie, infection, asthme, apnée du sommeil, HTA, grossesse ...

- ✓ Causes locales (garrot, compression)

b- Chronique : surviennent dès l'âge de 15 ans.

### 4. Biologie :

NFS anémie 7-9g/dl, normochrome, normocytaire ou discrètement macrocytaire, régénérative (200 000 - 600 000 élé/mm<sup>3</sup>)

Hyperleucocytose à PN, Thrombocytose

Frottis : anisopoikilocytose, drépanocytes+++ , quelques corps de Jolly

### 5. Diagnostic positif :

Electrophorèse de l'Hb :

- HbS= 80- 95%
- HbA absente
- HbF = 1-10% HbA2 = 2-4%

### 6. Traitement : PREVENTION+++++ :

- ✓ Education des parents et des enfants
- ✓ Vaccination (anti-pneumocoque, Haemophilus influenzae, méningocoque)
- ✓ Bonne hydratation
- ✓ Eviter l'exposition au froid, les avions dépressurisés, altitude, éviter le stress, fatigue excessive
- ✓ Exercice modéré

- ✓ Acide folique 2cp/J
- ✓ Oracilline 100000UI/kg <10kg 50000UI/kg >10kg en 2-3 prises sans dépasser 2 million UI/J à vie.
  - En cas de crise douloureuse peu importante : repos chaud + antalgique
  - En cas de crise douloureuse importante : hospitalisation, repos chaud, antalgique, hyperhydratation, traitement du facteur déclenchant (hypoxie, infections...), traiter la déglobulisation aigue (transfusion de culots globulaires), accidents vaso-occlusifs (échanges transfusionnels)
- ✓ Greffe de moelle allogénique
- ✓ Dépistage et conseil génétique

### C· Composite S/B :

- ✓ Hb A2 élevé      HbF = 18%      HbS=30-40%      HbA=0  
Clinique : thalassémie + drépanocytose
- ✓ Parents : père hétérozygote drépanocytaire ou thalassémique  
Mère hétérozygote drépanocytaire ou thalassémique

### III- Enzymopathies :

#### A- Déficit en G6PD (Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase)

Transmission liée à l'X, Gène sur le chromosome X

En cas d'installation aigue, crise hémolytique

- ✓ Anémie hémolytique régénérative
- ✓ Rechercher le facteur déclenchant (agent toxique, ingestion de fève)
- ✓ 2-4J>F déclenchant : pâleur + ictère + urines sombres
- ✓ ↓Hb 3-7 g/dl ; frottis : hématies mordues
- ✓ Rétic ↑ (>7-10J)
- ✓ ↑ bilirubine libre, chute de l'haptoglobine, ↑ LDH, parfois hémoglobinurie

#### Diagnostic :

- ✓ Contexte de survenue : brutalité d'installation+ facteur déclenchant
- ✓ NFS+ FROTTIS+ (schizocytes)
- ✓ Mesure de l'activité enzymatique

#### Traitement :

- ✓ Education des enfants et leurs familles
- ✓ Interdiction des médicaments oxydants (sulfamides-sulfones, antipaludéens, vitamine C, bleu de méthylène.... Fèves pour le variant méditerranéen
- ✓ Parfois TS en cas d'anémie aiguë profonde mal tolérée

#### B- Déficit en PK : Pyruvate kinase

- ✓ Transmission autosomique récessive
- ✓ Hémolyse sévérité variable : hémolyse compensée à anémie sévère avec hémolyse (ictère, SPM, pâleur)
- ✓ Mesure de l'activité enzymatique



#### **IV- Anomalie de la membrane : MSH :**

Microsphérocytose héréditaire = maladie de MINSKOVKI - CHAUFFARD

- ✓ Maladie constitutionnelle du GR par anomalie des protéines membranaires du globule rouge (ankyrine, spectrine.....)
- ✓ Transmission dominante =75%
- ✓ Syndrome anémique témoin de l'Anémie régénérative de gravité variable selon les individus (asymptomatiques à patients TS-dépendants) :
  - SH asymptomatiques (Hb et réticulocytes normaux) pour l'âge
  - SH minime ( $12 < \text{Hb} < 15$  g/dl et réticulocytes 3-6%)
  - SH modérée ( $8 < \text{Hb} < 12$  g/dl et réticulocytes  $> 6\%$ )
  - SH sévère ( $6 < \text{Hb} < 8$  g/dl et réticulocytes  $> 10\%$ )
- ✓ SPM de taille variable et l'ictère d'intensité variable
- ✓ Révélations par des complications
  - Infection virale par le rétrovirus B19
  - Lithiase vésiculaire et cholangite
- ✓ Chez le nouveau-né : souvent anémie de révélation  $> 1$  mois (signe de gravité présente à la naissance dans 10% des cas = ictère précoce)

#### **Méthodes diagnostic**

NFS et indices érythrocytaires :

- ↓ Hb
- ↑ des réticulocytes =  $> 200. 10^9/L$
- ↑ CCMH
- Excès de cellules hyperdenses  $> 4\%$
- ↓VGM ( $< 80\text{fl}$ )

Frottis : sphéricités polychromatophilie

Signes d'hémolyse 1' bilirubine libre, chute de l'haptoglobine

**Tests spécifiques :**

- Résistance osmotique simple, peu sensible et spécificité 66%
- EKTACYTOMETRIE en gradient osmolaire
- CYTOMETRIE EN FLUX
- Electrophorèse des protéines membranaires

**Traitement :**

- ✓ Supplémentation en acide folique
- ✓ Splénectomie : indication dépend de la sévérité de l'anémie (retentissement sur l'état général)
- ✓ Transfusion sanguine en cas d'anémie sévère
- ✓ Traitement des complications : cholécystectomie