

Faculté de Médecine De Constantine

Cours d'enseignement cycle clinique

4ème ANNEE MEDECINE

Module d'HEMATOLOGIE

Année Universitaire : 2021-2022

ANEMIES HEMOLYTIQUES CONGENITALES

*Dr Mohamed Sid Ahmed
Maitre-assistant en Hématologie
HMRUC Constantine
sidahmedhematologie@gmail.com*

- **Anomalie de l'Hémoglobine : Béta thalassémie – Drépanocytose**
- **Déficit enzymatique : GPD – PK**
- **Anomalie de la membrane : Sphérocytose Héritaire**

A. RAPPEL :

1* Les différents types d'hémoglobines normales, leur taux et leurs structures :

Hb normales : HbA($\alpha_2\beta_2$) = 97% (2 chaînes α + 2 chaînes β)

Hb A2($\alpha_2\delta_2$) = 1.7 à 3.3%.

Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) = trace,

2* classification des anomalies de l'Hb : hémoglobinopathies

2.1) Anomalies quantitatives : diminution ou absence de synthèse d'une des chaînes de globine.

Les plus fréquentes :

- Beta thalassémie (diminution ou absence de chaîne).
- Alpha thalassémie (diminution ou absence de chaîne alpha).

2.2) Anomalies qualitatives : anomalie de la structure de l'hémoglobine, il en résulte une Hb anormale.

Les plus fréquentes :

- Drépanocytose : Hb S
- Hémoglobinose C

B. BETA THALASSEMIE :

1* Définition la beta thalassémie homozygote :

A.H.C à transmission autosomale récessive due à une diminution ou à une absence de synthèse de chaînes Beta-globine.

Diminution de synthèse de chaînes $\rightarrow \beta^+$

Absence de synthèse de chaînes $\rightarrow \beta^0$

2* répartition géographique et la fréquence du trait thalassémique en Algérie :

- Le trait Beta thalassémique en Algérie est de 02%.
- Fréquente au pourtour du bassin méditerranéen.

3* le mode de transmission :

- Transmission Mendélienne : autosomale récessive.
- 02 formes génotypiques : Homozygote, Hétérozygote.
- Les mariages consanguins augmentent les chances d'unir 02 sujets hétérozygotes.

4* le mécanisme physiopathologique et les conséquences cliniques et biologiques de la forme Homozygote :

A- les mécanismes de l'anémie :

L'absence ou la diminution des chaînes entraîne un excès de chaînes. Les tétramères sont instables et peu solubles, ils s'oxydent et précipitent dans l'érythroblaste, induisant des altérations des membranes et destruction des érythroblastes, ils sont toxiques pour la membrane cellulaire et nucléaire des érythroblastes.

La conséquence est :

- La destruction des érythroblastes dans la MO, c'est l'**érythropoïèse inefficace** et une **anémie peu régénérative** (1^{ère} mécanisme de l'anémie)

Les érythroblastes synthétisant HbF arrivent à maturation peu chargés en Hb, d'où la **microcytose et l'hypochromie** des GR qui présentent des anomalies morphologiques : c'est la **poïkilocytose**.

- Ces anomalies de formes entraînent une Hémolyse (2^{ème} mécanisme de l'anémie) ayant comme conséquence clinique la **triade d'hémolyse chronique**

B- Les conséquences de l'anémie et de l'hémolyse :

- L'anémie profonde chronique à l'origine d'une hypoxie stimule la synthèse d'érythropoïétine ayant comme conséquence une hyperplasie érythroblastique avec expansion médullaire érythroblastique (EB) à l'origine **des dysmorphies cranio-faciales**.
- le fer provenant de l'hyper hémolyse, de l'augmentation de l'absorption digestive et le fer des transfusions au long cours est à l'origine d'une surcharge en fer puis d'une hémochromatose.
- L'hyper-hémolyse entraîne une surconsommation d'acide folique, une lithiase vésiculaire par hyper bilirubinémie et une hyper uricémie.

5* Les 3 formes cliniques de la Beta thalassémie :

- Majeure : maladie de Cooley
- Intermédiaire
- Mineure : hétérozygote

6* Décrire le tableau clinique de la thalassémie majeure ou maladie de Cooley :

A/ Clinique : les signes cliniques apparaissent lors de la commutation des 02 Hb

- Début : entre 6-18 mois
- L'interrogatoire recherchera : des cas similaires familiaux, notion de transfusion, et une consanguinité
- Connaître les circonstances de découverte (CDD) : Cassure de la courbe de croissance, PCM, infection à répétition.
- Manifestations cliniques :
 - RSP.

- Triade d'hémolyse chronique : PCM + subictère conjonctival + SPM/HPM.
- Dismorphies cranio-faciale.



B/ Les examens complémentaires pour poser le diagnostic :

b.1. Les examens d'orientation

FNS : Hb < 7 g/dl anémie sévère microcytaire hypochrome.

Retic : > 120.000 régénérative.

FS : dystrophies des GR avec signes de régénération (Polychromatophilie, erythroblastémie et myélémie).

b.2. Bilan d'hémolyse : Bilirubine ind > 10 mg/l. Fer sérique augmenté > 70 g/l, LDH : élevé

b.3. Les examens spécifiques (laboratoire spécialisé)

- Electrophorèse de l'Hb à PH alcalin (faite avant toute transfusion) :

- . HbA = 0 (B⁰), HbA présente avec taux faible (B⁺ ≤ 10%).
- . HbA₂ : normale ou légèrement augmentée.
- . HbF : majoritaire

Forme B⁰/B⁰

Hb A = 00%

Hb F > 95%

Hb A₂ = normale ou élevée

Forme B⁰/B⁺

Hb A = 5 à 45%

Hb F = 50 à 95%

Hb A₂ = normale ou élevée

-Confirmation diagnostic : par l'enquête familiale chez les 02 parents :

- . FNS : pseudo polyglobulie microcytaire.
- . Electrophorèse d'Hb : A2 \geq 3,3%. Ils sont des beta thalassémiques hétérozygotes

7* Les différentes complications liées à la maladie de Cooley et celles liées au traitement :

- . Lithiase vésiculaire
- . Hypersplénisme
- . Infections
- . Crise aplasique par carence en acide Folique.
- . Hémochromatose des gonades : hypogonadisme : retard pubertaire, pas de puberté, accentuation du RSP.
- . Complications liées aux transfusions sanguines : allo immunisation

8* la forme intermédiaire et mineure :

A) BETA THALASSEMIE INTERMEDIAIRE :

- . Découverte plus tardive
- . Tableau clinique moins bruyant.
- . Triade d'hémolyse chronique
- . Déformation CF modérées.
- . FNS : Hb : 7-9 g/dl.
- . Indépendance transfusionnelle

B) THALASSEMIE MINEURE OU TRAIT THALASSEMIQUE OU HETEROZYGOTE :

- . Asymptomatique
- . FNS : pseudo polyglobulie microcytaire
- . Dosage de la A2 > 3,3%.

9* les examens complémentaires à effectuer avant toute transfusion :

Groupage phénotypé dans le système Rhésus et Kell.

Sérologie virale (HIV, hépatite B et C)

Recherche d'agglutines irrégulières (RAI)

10* TRAITEMENT :

A) SYMPTOMATIQUE :

- . TRT de l'anémie : **transfusion** de culots globulaires phénotypés compatibilisés filtrés
- . Lutter contre l'**infection** : antibio prophylaxie Oспен (PO).
- . La vaccination : anti grippal / 1 an , anti pneumocoque / 5 ans , anti Covid 19
- . Lutter contre la carence **en folates** : Vitamine : **B9**

- . Lutter contre la surcharge en fer : **la Chélation.**

Ce TRT sera débuté dès que la Ferritine ≥ 1000 ng/ml ou après 10 à 15 transfusions afin de maintenir un taux de Ferritine ≤ 500 ng/ml pour éviter les complications poly viscérales de la surcharge en fer.

- . **Splénectomie** en cas d'hypersplénisme, après l'âge de 05 ans, précédée de la vaccination Anti-pneumococcique.
- . **Inducteur de l'HbF** (Hydroxyurée :Hydréa):permet un espacement des transfusions

B) CURATIF :

- greffe de moelle osseuse allo génique (GMO) si donneur HLA compatible intra familiale
- la thérapie génique (espoir)

C) LA SURVEILLANCE : elle est mensuelle, trimestriel et annuelle. Elle est clinique, biologique et radiologique.

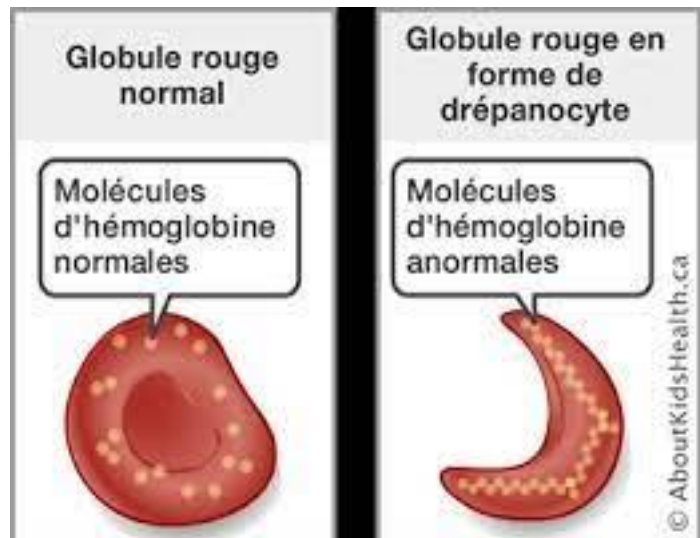
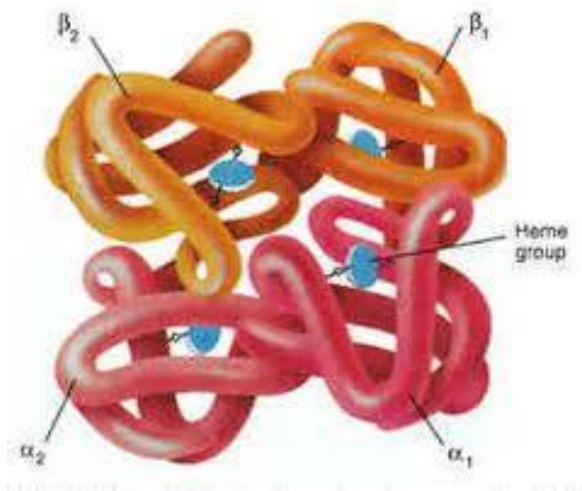
11* la prévention de la maladie :

Diagnostic Pré Natale
Conseil Génétique
Dépistage des hétérozygotes.

C. DREPANOCYTOSE :

1* Définition de la drépanocytose :

AHC caractérisée par le remplacement de l'acide glutamique par la valine en position 6 sur la chaîne Beta de la globine aboutissant à la formation d'une Hb anormale : Hb S de transmission autosomale récessive.



2* répartition géographique :

- Le trait drépanocytaire est de 1% en Algérie.
- Il existe des foyers à l'Est : Annaba, Taraf, Skikda et au Sud : Touggourt, Ouargla ou le trait drépanocytaire peut atteindre un taux de 3%.
- Fréquence maximale dans la population noire : Américaine, Afrique noire et bassin méditerranéen.

3* mode de transmission :

- Autosomale récessive, 02 formes génotypiques : homozygote et hétérozygote
- Un mariage consanguin augmente les chances d'unir 02 sujets hétérozygotes

4* mécanisme physiopathologique de la drépanocytose homozygote :

Lors de la désoxygénation qui suit le passage dans la microcirculation, la molécule d'Hb subit un changement de conformation :

- 1) **Elle établit des liaisons avec d'autres HbS :** c'est la polymérisation et la falciformation des GR qui se déforment en faucilles: ce sont des drépanocytes,
- 2) **Les drépanocytes rigides obstruent les petits vaisseaux entraînant des Crises vaso-occlusives aiguës** (se manifestant par des douleurs) et forment des micro thrombus à l'origine d'infarctus tissulaires (involution splénique, nécrose des têtes fémorales, atteinte de la rétine, intestin)
- 3) **Le GR drépanocytaire est fragile Hémolyse : triade d'hémolyse chronique**
- 4) **la falciformation** entraîne une altération de la membrane du GR drépanocytaire ayant comme conséquences

Déshydratation qui favorise la falciformation

Fragilisation du GR

Surface externe GR pro coagulante

D'où l'adhérence du GR à l'endothélium, interaction à des cellules multiples (PNN, plaquette) dans un contexte inflammation amplifications des accidents vaso occlusifs

5* Les facteurs favorisant la falciformation:

Situations d'hypoxie : Séjour en altitude R anesthésie générale, infection (Pneumopathie), insuffisance cardiaque

Situations d'hyperviscosité : Déshydratation, fièvre, acidose, changement brusque de température

6* Le tableau clinique de la forme homozygote S/S :

-Le début : entre 06 mois et 1 an quand l'HbF diminue et laisse place à l'HbS

-L'examen clinique :

- . Tableau d'hémolyse chronique avec accès aigu d'hémolyse (PCM, subictère conjonctival, SPM)
- . Crises douloureuses (Effort + Stress+ Fièvre + DSH)
- . Retard staturo- pondéral moins marqué

7* les différentes manifestations cliniques selon la tranche d'âge :

[06 à 3 ans] :

- Triade d'hémolyse chronique (pâleur, subictère, SPM)
- Séquestration splénique
- Crises vaso occlusives (CVO) :
Syndrome main pied (gonflement articulaire douloureux),
douleurs abdominales



[3 à 15 ans] :

- Triade d'hémolyse chronique (disparition de la SPM après 10 ans)
- CVO : (douleurs osseuses - Priapisme, syndrome thoracique....)
- Infection : Urinaire + Ostéomyélite
- Crise aplasique

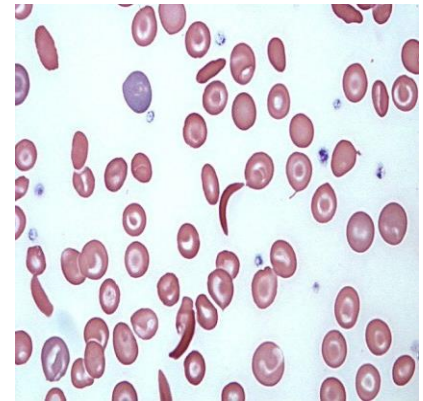
[Plus 15 ans] :

- PCM, Ictère
- CVO
- Infection
- Lithiase vésiculaire
- Complications dégénératives :Ostéo-nécrose de la tête fémorale ; HTAP, ulcère de jambe, rétinopathies,

8* les examens complémentaires pour poser le diagnostic:

a/ Examens d'orientation :

- . FNS : Hb : 7 à 9 g/dl (variable d'un patient à l'autre) normocytaire normochrome
- . Retic : > 120 000 (trèsrégénérative)
- . FS : drépanocytes

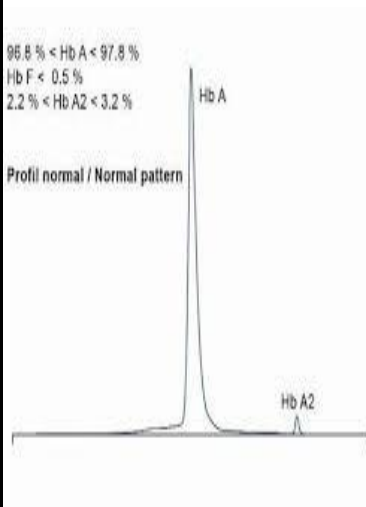


b/ Bilan d'hémolyse :

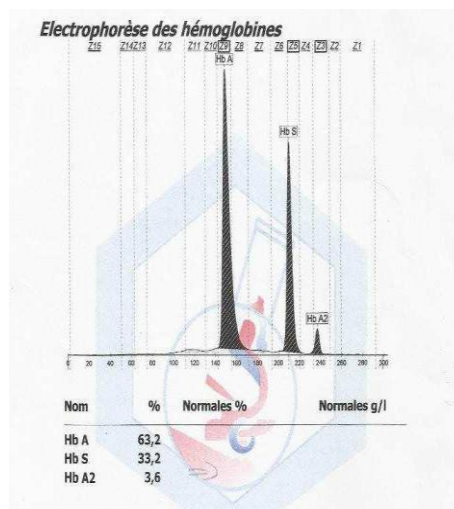
- hyperbilirubinémie indirecte
- Fer sérique augmenté
- LDH augmentées

c/ Examens spécifiques :

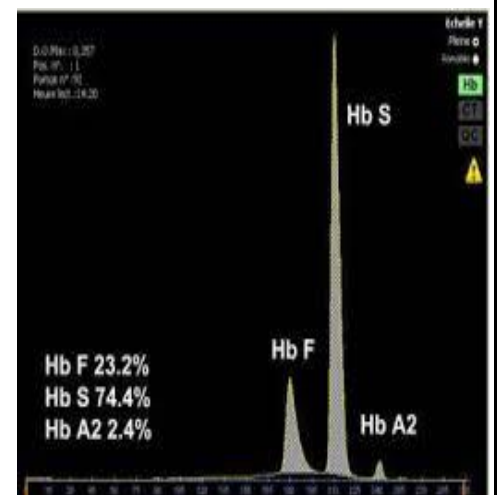
- Test de falciformation : positif
- Electrophorèse de l'hémoglobine du patient : Hb A = 0 et présence de l'Hb S majoritaire
- L'enquête chez les deux parents :
 - . FNS : sans anomalie
 - . Electrophorèse de l'hémoglobine : S hétérozygote chez les 02 parents (Hb S = 40%, A = 60%)



SUJET NORMAL



S/A Hétérozygote

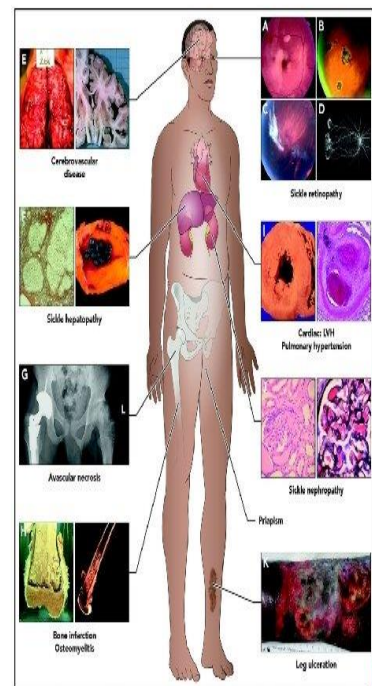


S/S homozygote

9* les complications de la drépanocytose :

- CVO
- Infarctus splénique, mésentérique, rénaux, pulmonaire, cérébraux, priapisme, thoracique
- Crises de déglobulisation : Hyper hémolyse, séquestration splénique, crise aplasique (Carence en folates)
- Syndrome thoracique aigu :
 - Complication grave mettant en jeu le pronostic vital
 - Il est multifactoriel: Infection, embolie pulmonaire, infarctus costaux
 - Tableau clinique : Toux + Fièvre + Dyspnée + Expectoration Crépitant ou souffle tubaire Infiltrat radiologique
- Accident vasculaire cérébral
- Nécrose des têtes fémorales et humérales
- La morbidité infantile est importante, l'espérance de vie peut atteindre 40 à 50 ans et plus

La Drépanocytose complications chroniques



©2018 by American Society of Hematology. Swee Lay Thein, and Jo Howard Blood 2018;132:1750-1760



10* les autres syndromes drépanocytaires:

- a/- Drépanocytose hétérozygote : asymptomatique sauf situation d'hypoxie sévère
- b/- S-thalassémie : double hétérozygote fait partie des syndromes drépanocytaires majeurs
- c/- S/C (association de S avec Hémoglobine C)

11* les examens complémentaires à effectuer avant tout traitement :

Groupage sanguin phénotypé dans le système Rhésus et Kell
Sérologie virale : HIV, HCB, HCV
Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

12* TRAITEMENT :

A) TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

- Prévention des CVO : par une hygiène de vie (éviter les facteurs qui déclenchent la CVO)
- Lutter contre la douleur
- **CAT devant une CVO :**
 - Repos au chaud et au calme,
 - Hyperhydratation, Oxygénothérapie,
 - Prescrire des antalgiques mineurs (Paracétamol / Aspirine)
 - Si pas de sédation, passer aux antalgiques majeurs : dérivés morphiniques
 - Si au bout de 12 à 24 H persistance des douleurs : indiquer **la transfusion ou l'échange partiel selon le taux d'hémoglobine**
- Prévenir la carence en acide folique 5 mg 2 x/ j, 15j/mois
- Antibiothérapie prophylactique : Oracilline ou Extencilline
- La vaccination : anti grippal / 1 an , anti pneumocoque / 5 ans , anti Covid 19

- La chélation sera indiquée si Ferritinémie > 1000 µg/l
- **L'inducteur de l'Hb F Hydréa (Hydroxyurée) :** augmente la synthèse de l'Hb F, il sera indiqué si la fréquence des CVO ≥ 3 / an (03 hospitalisations)

B) TRAITEMENT CURATIF :

- greffe de moelle osseuse allo génique (GMO) si donneur HLA compatible intra familiale
- la thérapie génique (espoir)

C) LA SURVEILLANCE : le suivi sont mensuels, trimestriels et semestriels. Le suivi est clinique, biologique et radiologique pour la détection de complications liées à la maladie et au traitement

13* les mesures à prendre pour la prévention de la maladie :

- Dépistage des formes hétérozygotes,
- Conseil génétique
- Diagnostic prénatal

D. LE DEFICIT EN G6PD

1* INTRODUCTION – DEFINITION :

- AHC liée à une anomalie corpusculaire du globule rouge (déficit enzymatique en G6PD)
- Le gène de la G6PD est localisé sur le chromosome X donc la transmission est liée à l'X
- Un déficit enzymatique s'exprime surtout chez les hommes portant un gène variant, alors que les femmes hétérozygotes sont habituellement cliniquement normales.
- Le déficit en G6PD est très fréquent dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne et également dans le bassin méditerranéen

2* PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HÉMOLYSE :

Les GR déficitaires en G6PD et exposés aux oxydants perdent rapidement tout leur glutathion réduit, les globules rouges deviennent rigides. Tous ces GR sont alors phagocytés par les macrophages du SRH, du foie et de la rate.

Une hémolyse extravasculaire aussi bien qu'intravasculaire peut survenir, donnant naissance à une hémoglobinémie et une hémoglobinurie.

3* La crise hémolytique d'installation aiguë, brutale :

L'accident hémolytique c'est une hémolyse sévère qui survient après *exposition à certains agents toxiques, l'ingestion de fèves, ou une infection.*

- **Deux à quatre jours après la prise du toxique**, on observe ictère, pâleur, des urines sombres, avec ou sans douleur abdominale et dorsale, d'installation brutale.
- **Chute rapide de l'hémoglobine :** Hb = 3 à 7 g/dl à l'hémogramme)

- En réponse à l'anémie, une **crise réticulocytaire apparaît dans les 5 jours et est maximale 7 à 10 jours après début de l'hémolyse.**

- **Paramètres biochimiques de l'hémolyse:** haptoglobine effondrée, bilirubine libre augmentée, LDH élevée, hémoglobinurie parfois.

4* Les agents responsables de la crise aiguë hémolytique :

- Divers médicaments

Plusieurs antipaludéens (quinine et dérivés)

Sulfamides et sulfones

Nombreux anti infectieux (sulfamides, quinolones, nitrofurantoïnes et autres)

Divers composants comme : **vitamine C, bleu de méthylène, analgésiques antipyrétiques**, toxiques (naphtaline, nitrates...)

- Les fèves.

- **L'infection est un facteur très fréquent d'hémolyse** (infections bactériennes ou virales, notamment l'hépatite virale).

5* MÉTHODE DIAGNOSTIQUE :

Mesure de l'activité enzymatique du G6PD

6* TRAITEMENT :

- Education des enfants et leurs familles

- Il faut absolument **proscrire tout médicament connu comme pouvant induire l'hémolyse.**

Certains médicaments peuvent cependant être utilisés à doses contrôlées (aspirine, certains antipaludéens).

- Si une anémie sévère et symptomatique, une transfusion sanguine peut être nécessaire.

- En cas d'hémolyse chronique, **une supplémentation en folates** est parfois conseillée

E. LE DEFICIT EN PK

1* INTRODUCTION – DEFINITION :

- AH congénital corpusculaire par déficit en enzyme PK

- **La transmission étant autosomale récessive,**

- **Sévérité de l'hémolyse très variable**

- Les patients avec hémolyse sévère ont un ictère chronique et vont développer les complications cliniques des états hémolytiques chroniques (calculs biliaires, crises aplasiques transitoires liées au virus B19, déficit en acide folique).

- La splénomégalie est fréquente mais pas constante.

2* MÉTHODE DIAGNOSTIQUE :

- Le dosage de l'activité enzymatique du PK

3* TRAITEMENT :

La splénectomie a un effet bénéfique en améliorant le degré de l'hémolyse et de l'anémie.

F. Sphérocytose héréditaire

Maladie de Minkowski-Chauffard

1* DEFINITION :

La sphérocytose héréditaire (SH) ou, est une **anémie hémolytique constitutionnelle** liée à la présence de GR de forme sphérique sur le frottis sanguin, et secondaire à **une anomalie génétique d'une des protéines de la membrane du GR.**

2* PHYSIOPATHOLOGIE :

La maladie est la conséquence d'une **anomalie quantitative ou/et qualitative de l'une des protéines membranaires** impliquées dans l'attachement du cytosquelette à la membrane du GR.

Les protéines impliquées sont : bande 3 (50 % des cas)
spectrine (30 % des cas)

Les GR produits par la moelle osseuse (MO) ont initialement une morphologie normale, mais perdent rapidement une partie de leur surface membranaire :

► la membrane libère des microvésicules et le GR devient sphérique : diminution du rapport surface/volume, de la déformabilité et deshydratation (CCMH élevée).

3* TRANSMISSION GENETIQUE :

Dans 75 % des cas : transmission autosomale dominante,

Il existe des mutations de novo

4* CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE ET PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES :

Découverte possible à tout âge, mais **surtout chez l'enfant ou l'adolescent**

Parfois lors de l'enquête familiale parce qu'un membre de la famille est atteint. Dans la plupart des cas le tableau clinique est assez homogène parmi tous les membres d'une même famille.

Symptomatologie d'une triade hémolytique

- Classification :

On peut catégoriser les patients selon la symptomatologie et l'hémoglobine sanguine et le % des sphérocytes :

Asymptomatique (20 % des cas)

Mineure / modérée (40 %)

Modérée (30 %)

Sévère (10 %)

5* DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

1. HÉMOGRAMME :

- **Hémoglobine** : anémie le plus souvent modérée (9 – 12 g/dL)

VGM : normal

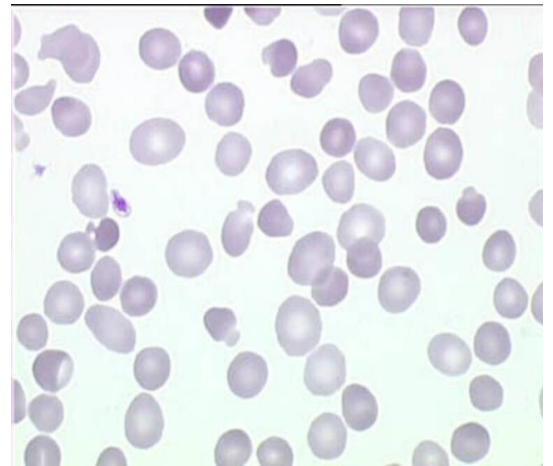
CCMH élevée dans plus de la moitié des cas, qui traduit l'existence de GR hyperdenses, hyperchromes, déshydratés

- **Réticulocytes** : > 120 000 élt/mm³

- **Leucocytes et plaquettes** : valeurs normales (↑ si poussées d'hyperhémolyse)

- **Morphologie des GR sur frottis sanguin** :

Présence de sphérocytes hématies de petit diamètre, rondes et très denses.



2. SIGNES BIOLOGIQUES D'HEMOLYSE :

- Haptoglobine très diminuée
- Bilirubine libre augmentée
- LDH augmentée
- Test de Coombs direct **NEGATIF**

3.1. TECHNIQUE ACTUELLE DE DIAGNOSTIC : LE TEST EMA.

On mesure la fluorescence (cytométrie de flux) des GR après incubation avec l'éosine 5' – maléimide (EMA)

3.2. TESTS D'HEMOLYSE :

- **Ektacytométrie en gradient osmotique.**

Mesure l'indice de déformabilité des GR soumis à des forces de cisaillement

- **Test de fragilité aux solutions hypotoniques**

Dans la SH, l'hémolyse est plus précoce

3.4. LES EXAMENS UTILES DANS LES CAS OU LE DIAGNOSTIC NE PEUT ETRE AFFIRME AVEC LES TECHNIQUES PRECEDENTES.

- Electrophorèse des protéines membranaires
- Recherche de l'anomalie moléculaire au niveau génique

6* DIAGNOSTIC POSITIF :

Il est facile quand : antécédents familiaux, signes cliniques évidents (pâleur, ictère, splénomégalie), bilan d'hémolyse perturbé, sphérocytes sur frottis, et test EMA positif.

7* EVOLUTION, RISQUES ET COMPLICATIONS, PARTICULARITES.

- **Poussées d'hyperhémolyse** avec accentuation de l'ictère, de l'anémie, augmentation du nb de réticulocytes et du volume splénique, souvent observées chez l'enfant en association à des infections virales.

- **Crise de déglobulisation aiguë par érythroblastopénie** (= crise de Owren et Gasser) secondaire à la primo-infection par le parvovirus B19.
- L'évolution est souvent marquée par les **complications biliaires** (lithiase vésiculaire, cholangite), secondaires à l'hyperproduction de bilirubine.
- Chez l'enfant, les formes graves retentissent sur le développement staturo-pondéral
- Carence en folates par surconsommation (femmes enceintes, croissance, sujets âgés, poussées d'hyperhémolyse)

8* TRAITEMENT :

➤ **DANS > 50 % DES CAS.**

Simple suivi clinique, avec hémogramme à des délais fonction de la valeur de l'hémoglobine.

➤ **DANS LES AUTRES SITUATIONS.**

- Traitement symptomatique, si besoin.

- traiter les crises aiguës par transfusion
- supplémer en folates si hémolyse chronique sévère.

- Splénectomie.

N'est envisagée que dans les formes sévères, symptomatiques, mal supportées.

La splénectomie totale nécessite : âge > 8 – 10 ans, une vaccination (Pneumocoque et Haemophilus) puis une pénicillinothérapie (pénicilline semi-synthétique orale au minimum 18 mois) en général jusqu'à la puberté. Mais attention aux accidents infectieux aigus = septicémie, méningite.

La splénectomie partielle (80-90 % du volume splénique) ou subtotale (98% du volume splénique) évite le risque infectieux post-splénectomie (par maintien d'une quantité suffisante d'immunité splénique).

- Cholécystectomie.

En cas de complication secondaire à la présence de calculs.

Un conseil génétique est souhaitable

Faculté de Médecine De Constantine

Cours d'enseignement cycle clinique

4ème ANNEE MEDECINE

Module d'HEMATOLOGIE

Année Universitaire : 2021-2022

ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES

*Dr Mohamed Sid Ahmed
Maitre-assistant en Hématologie
HMRUC Constantine
sidahmedhematologie@gmail.com*

- **Anémie Hémolytique Acquisée Non Immunologique**
- **Anémie Hémolytique Auto Immune**

ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES NON IMMUNOLOGIQUES :

1. DEFINITION :

AH extra corpusculaires secondaires à la destruction prématurée des GR par ailleurs normaux par une agression extérieure à ceux-ci.

Trois situations prédominent : origine infectieuse, toxique, ou fragmentation des GR (mécanique)

On y inclut l'hémoglobinurie nocturne paroxystique

2. PRESENTATION CLINIQUE GENERALE :

Hémolyse :

- **soit chronique**, avec pâleur, ictère +/- marqué et urines foncées (= excès d'urobiline),

- **soit aiguë**, avec hyperthermie avec frissons, malaise intense, nausées, douleurs abdominales, douleurs lombaires, pâleur intense et signes d'anémie aiguë, état de choc pouvant précéder le coma : **elle correspond à une hémolyse intravasculaire et constitue une urgence médicale.**

Le contexte doit être précisé impérativement

3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

3.1. QUAND L'HÉMOLYSE EST CHRONIQUE :

Anémie modérée, compensée par un nombre élevé de réticulocytes.

Bilan d'hémolyse perturbé : augmentation de la bilirubine libre et des LDH ; haptoglobine diminuée.

3.2. DANS LE CADRE D'UN ACCIDENT HÉMOLYTIQUE AIGU :

Anémie normochrome normocytaire parfois macrocytaire

N° réticulocytes : augmentation 3-5 j après le début de l'hémolyse

Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et petite myélémie si hémolyse massive.

Plaquettes : souvent un peu augmenté, parfois diminué si CIVD associée.

Myélogramme : Inutile (mécanisme périphérique : montrerait une moelle riche avec hyperplasie érythroblastique).

Biochimie : bilan d'hémolyse perturbé :

Hémoglobininémie libre plasmatique > 100 mg/l

Haptoglobine < 0.3 g/L

Augmentation des LDH,

Excès de bilirubine libre

Etude des urines :

Hémoglobinurie (à différencier de l'hématurie, où les GR sont intacts après examen microscopique et compte d'Addis) ;

hémossidérinurie secondaire (après 1-3 semaines)

Autres :

Rechercher les signes d'insuffisance rénale (ionogramme sanguin, créatinine...)

Augmentation non spécifique du fer sérique et de la ferritinémie

4. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

4.1. CAUSES INFECTIEUSES :

Les infections parasitaires, bactériennes et virales :

***Paludisme, Trypanosomiase** (maladie du sommeil ; Afrique), **Leishmaniose viscérale.**

*Septicémie à *Clostridium perfringens*, autres infections bactériennes soit par effet direct ou libération d'un composant hémolytique (streptococcus), soit indirectement (AH par fragmentation de type SHU ou en association avec une CIVD).

*CMV : par association d'action toxique pure et d'une réaction immune avec formation d'auto Ac.

4.2. CAUSES TOXIQUES CHIMIQUES ET MÉDICAMENTEUSES :

- **action lipolytique** : benzène, toluène
- **agents oxydants** : divers produits toxiques (phénol, nitrates, colorants à base d'aniline)
- **intoxication par le plomb** (peintures, batteries au plomb : inhalation de vapeurs)
- **inhalation d'hydrogène arsénié** (industrie des métaux)
- **morsure de serpents.**
- **champignons** (amanite phalloïde)

4.3. CAUSES PHYSIQUES :

- **brûlures étendues**
- **gelures majeures**

4.4. CAUSES MECANIQUES : SITUATIONS LIÉES À UNE FRAGMENTATION DES HÉMATIES

L'hémolyse est ici liée à la rupture directe des hématies par choc sur un obstacle, produisant des schizocytes.

4.4.1. Maladies du cœur.

- Toutes les situations provoquant une turbulence excessive intracardiaque : déplacement de prothèses valvulaires, maladies des valves cardiaques,

4.4.2. Microangiopathies thrombotiques (MAT).

4.5 HEMOGLOBINURIE NOCTURNE PAROXYSTIQUE (HNP; maladie de Marchiafava – Micheli)

- Maladie clonale rare de la cellule souche hématopoïétique liée à une mutation somatique acquise du gène PIG-A, provoquant la perte d'ancrage de diverses molécules de la surface cellulaire qui protège la membrane du GR de l'action hémolytique du complément.

- **Comme DAF ou CD55** (decay accelerating factor, qui limite la formation de C3 convertase) et **MIRL ou CD 59** (Membrane inhibitor of reactive lysis, protège la membrane de la lyse médiée par le complément).

- Maladie observée surtout chez l'adulte jeune (médiane vers 30 - 40 ans).

- **Deux principaux modes de découverte :**

Forme classique (3/4 des pts) : maladie hémolytique et/ ou thrombosante « de novo »,

Forme aplasique (1/4 des pts) : dans les suites d'une aplasie médullaire.

5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Ce sont globalement des maladies rares

La présentation clinique autant que les antécédents (+++), l'interrogatoire (si possible), et un bilan biologique basique avec hémogramme, recherche de schizocytes, et bilan d'hémolyse, vont orienter le diagnostic.

On exclut les diverses étiologies d'anémies hémolytiques avec les examens simples :

- Morphologie érythrocytaire sur frottis (schizocytes, sphérocytes, inclusions parasitaires),
- Test de Coombs direct (AHAI).

On envisage dans un second temps l'exclusion des diverses AH constitutionnelles.

ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO IMMUNES (AHAI)

1. DEFINITION :

AH liées à la **présence d'Auto-Ac dirigés contre un Ag de la surface des GR** : les GR recouverts d'Ac sont « sensibilisés » et seront détruits, soit :

- par phagocytose dans les tissus (= **hémolyse intra tissulaire**),
- soit par lyse en présence de complément dans la circulation sanguine (= **hémolyse intra vasculaire**)

Les GR ont une durée de vie raccourcie.

Ce sont les plus fréquentes des AH acquises d'origine extra corpusculaire

2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE, ASPECTS CLINIQUES :

➤ Formes pauci ou asymptomatiques :

- * Situation la plus fréquente ;
- * Souvent reliées à une hémolyse intra tissulaire,
- * Peuvent être révélées par **une triade hémolytique** :

Syndrome anémique d'importance variable, un subictère ou ictère et une splénomégalie (souvent modérée)

La triade hémolytique peut être incomplète (absence de splénomégalie)

➤ Formes symptomatiques :

- * Souvent liées à une crise hémolytique intra vasculaire.
- * Constituent souvent une urgence hématologique,
- * La déglobulisation est souvent brutale, massive : pâleur, fièvre, douleurs abdominales, hémoglobinurie (insuffisance rénale).

➤ On recherchera des manifestations au froid (acrocyanose, phénomène de Raynaud) ou des ulcérations cutanées, évoquant une agglutinine froide.

➤ Splénomégalie modérée dans 1/3 des cas ; si plus importante, rechercher d'emblée un syndrome lymphoprolifératif.

4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE POSITIF :

4.1. HEMOGRAMME :

* **Anémie modérée, parfois sévère. (Parfois Hb < 5g/dl)**

Normochrome, normocytaire ou macrocytaire.

La macrocytose (jusque 110 fL) est liée au fait que les réticulocytes ont un volume de 20% supérieur à celui des GR définitifs, ce qui fait augmenter le volume moyen des hématies.

Remarque : la macrocytose est parfois secondaire à une carence en folates liée à une consommation accrue par l'érythropoïèse excessive (dans l'hémolyse chronique)

* **Régénérative : réticulocytes = > 120 000 élt/mm³**

Remarque : la N° rétic est parfois « normale » au court des 3 premiers jours d'une crise hémolytique,

* **Frottis sanguin :**

- Anisocytose avec macrocytose et **polychromatophilie** (liée aux réticulocytes : plus grands, souvent un peu bleutés),
- des **sphérocytes** s'observent dans 1/3 des cas (jusque 100% des GR) : secondaires à la phagocytose de fragments de membrane recouverts d'Ac par les macrophages lors du passage des GR dans la rate, ce qui entraîne une perte de protéines et la sphérisation.
- **absence de schizocytes** (important pour le diagnostic différentiel).
- **Erythro-myélémie** = présence d'érythroblastes circulants voir des myélocytes (signe de régénération)

* **Leucocytes :**

Nombre normal ; parfois polynucléose neutrophile dans les poussées aiguës.
Une lymphocytose au-delà de 5000 élt/mm³ devra être exploré : lymphoprolifération maligne

*** Plaquettes :**

Nombre le plus souvent normal

Petite augmentation possible lors des crises aiguës hémolytiques

Si thrombopénie : évoquer un syndrome d'Evans (très rare) = coexistence d'au moins 2 cytopénies auto-immunes (ici AHAI et PTI).

4.2. MYELOGRAMME :

N'est pas réalisé pour le diagnostic de l'AHAI, mais dans le cadre du bilan étiologique :

- moelle riche avec hyperplasie érythroblastique.
- étudier le nombre et la morphologie lymphocytaires : syndrome lymphoprolifératif associé ?

4.3. SIGNES BIOCHIMIQUES D'HEMOLYSE :

- **Bilirubine augmentée**, essentiellement
- **fer sérique augmenté**
- **LDH augmentées**,
- **Haptoglobine.**

hémolyse intratissulaire : Hp très basse (= 0.1 – 0.5 g/L) (N= 0.7 – 2.5 g/L),

hémolyse intravasculaire : souvent < 0.03 g/L (= indosable).

***Hémoglobine libre plasmatique** : augmentée dans l'AH intra vasculaire. L'Hb libre non captée par l'haptoglobine se retrouve dans les urines : une **hémoglobinurie** apparaît, avec risque d'anurie (insuffisance rénale aiguë possible).

4.4. LES TESTS IMMUNO-HEMATOLOGIQUES :

4.4.1. Test de coombs direct, ou test a l'antiglobuline :

Met en évidence des Ac ou des composants du complément fixés à la surface des GR.

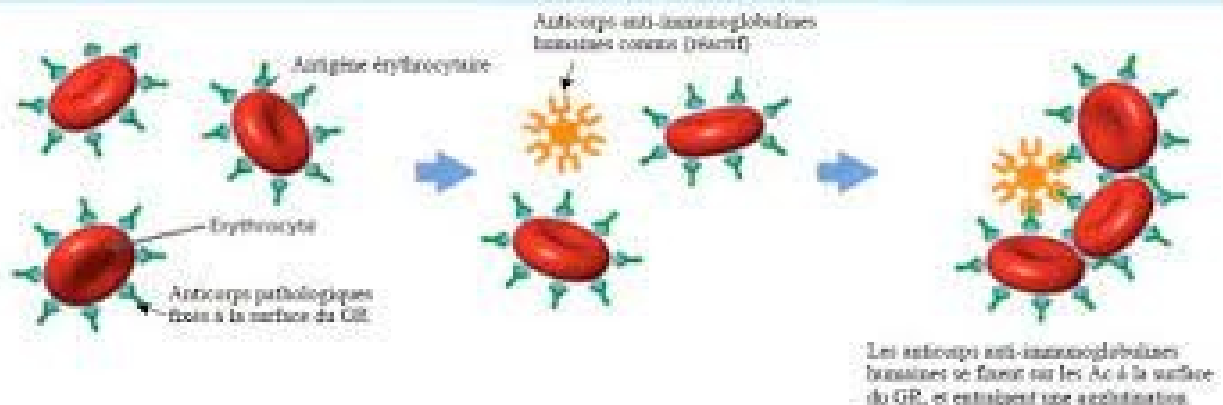
On utilise successivement :

Une **antiglobuline polyspécifique** (dirigée contre tous les types d'Ig et le complément),

Puis diverses antiglobulines **monospécifiques** : anti IgG, anti IgM, anti-C' (C3d isolé).

Les principales positivités sont : **IgG seul ou IgG + C3d,**
C3d isolé ou IgM + C3d

Test de Coombs direct met en évidence des anticorps fixés sur la membrane du GR



* Faux négatifs : erreur technique, quantité d'Ac trop faible, AHAI à IgA (3% des AHAI)

4.4.2. Recherche d'anticorps sériques = test de Coombs indirect :

Le sérum du malade est mis en contact avec des **hématies tests ou d'un panel connu**, puis les hématies sont lavées et mise en contact avec une antiglobuline : l'agglutination signe la présence d'Ac.
L'agglutination différentielle des hématies du panel choisi permet de déterminer la **spécificité de l'Ac**.

5. EXAMENS COMPLEMENTAIRES, CLASSIFICATION ET PRINCIPALES ETIOLOGIES :

*Chez l'enfant, on évoque :

Origine infectieuse, à Ac chauds ou froids = 15 % des AHAI,
Avec signes d'auto immunité = 30 % des AHAI,
Isolée = 55 % des AHAI.

*Chez l'adulte :

Secondaire = 50 % des AHAI,
Idiopathique = 50 % des AHAI : la découverte d'une AHAI peut précéder de + mois ou années le diagnostic d'une hémopathie ou d'une tumeur solide, et une surveillance prolongée est nécessaire.

5.1. AH à auto Ac chauds :

Les AHAI à Ac chauds représentent 70% du total des AHAI :
Plutôt responsables d'hémolyses chroniques intra tissulaires,
Température de fixation optimale des Ac = 37°C.
Test de Coombs direct positif IgG seul ou mixte (G+C').
Idiopathiques dans 50 % des cas. Diverses maladies doivent être recherchées :

MALADIE RECHERCHEE

Maladie auto-immune

Y penser chez un pt jeune ;
LEAD : 20% des AHAI Haires.
A évoquer devant toute AHAI (plus encore si syndrome d'Evans);
Autres : syndrome des antiphospholipides ; parfois au cours des maladies auto-immunes spécifiques d'organes (thyroïdite, hépatite, diabète), rectocolite hémorragique.

Hémopathie lymphoïde.

Y penser surtout après 50 ans
LNH de bas grade (zone marginale), maladie de Waldenström, LLC, lymphadénopathie angio-immunoblastique (maladie rare, mais TCD+ dans plus de la moitié des cas)

Infection virale

EXAMENS RECOMMANDES

Ac anti nucléaires (AAN), et si + :
Ag nucléaires solubles,
Anti DNA natif,
Dosage du C',
Anticoagulant lupique,
Ac anti cardiolipides
à discuter : Fractions C3 et C4 du C', CH50

Electrophorèse des protéines sériques et immunofixation,
Scanner thoraco-abdomino-pelvien
en fonction du contexte : Immunophénotype des lymphocytes circulants,
BOM, Biopsie ganglionnaire

Sérologies VHC, HIV, HBV
A discuter, en fonction du contexte : CMV et EBV (si contexte évocateur), parvovirus B19

5.2. AH à auto Ac froids

Optimum thermique bas (cependant parfois jusque 30 °C)

Hémolyse déclenchée à une température inférieure à 30°C ; intra vasculaire ou non.

Idiopathiques dans 50 % des cas. Deux types de maladies doivent être recherchés :

Maladie recherchée	Examens recommandés
Infection	En fonction du contexte : Sérologies : Mycoplasme, VIH, VHC, EBV, CMV PCR EBV, CMV
Hémopathie lymphoïde	Electrophorèse des protéines sériques et immunofixation, Scanner thoraco-abdomino-pelvien Immunophénotype des lymphocytes circulants si pas de contexte infectieux évident) A discuter, en fonction du contexte : BOM, Biopsie ganglionnaire

* Les AHAI post-infectieuses = aiguës, transitoires :

Au total 1/3 des AHAI à Ac froids.

Plus fréquentes chez l'enfant (= 10% des AHAI de l'enfant).

Liées à Mycoplasma pneumoniae +++

Peut nécessiter un support transfusionnel .

Résolution spontanée en qq semaines à 2-3 mois.

* Formes chroniques et maladie des agglutinines froides :

L'IgM est monoclonale, de titre élevé .

Elle est presque toujours découverte après 55 ans :

- soit fortuitement : l'IgM entraîne une agglutination des GR à froid et provoque une anomalie particulière de l'hémogramme à température ordinaire ;

- soit parce que l'on observe des manifestations cliniques : syndrome de Raynaud et acrocyanose au froid, hémolyse.

* Quel que soit le mode de découverte, elle est :

- soit associée à une hémopathie lymphoïde chronique (essentiellement un lymphome (75% des cas), de type lympho plasmocytaire dans 50% des cas, associé à un pic IgM monoclonal) ;

soit idiopathique .

6. EVOLUTION ET TRAITEMENT :

***AH A ANTICORPS FROIDS : POST INFECTIEUSES :** évolution favorable après un traitement anti infectieux (Mycoplasma).

*AH A ANTICORPS CHAUDS : AHAI :

Traitement de la maladie causale.

Traitement de fond : corticothérapie 1mg/kg/j = 80 % des pts répondent après 4 – 6 semaines.

Si inefficacité ou rechute, on peut envisager successivement : immunosuppresseurs (cyclophosphamide, ciclosporine), splénectomie.

***MALADIE DES AGGLUTININES FROIDES :**

Pas de traitement spécifique.

Limiter l'exposition au froid.

Si anémie mal tolérée : transfuser des CG réchauffés à 37°C.

Corticothérapie, splénectomie : peu efficaces.