

ANEMIE HEMOLYTIQUE

- ◆ C'est une anémie liée à la destruction excessive des hématies par une :
 - **anomalie corpusculaire** → *hématie pathologique*
 - **anomalie extra-corpusculaire** → *hématie normale détruite par un agent extérieur*
 - ↳ *Raccourcissement de la durée de vie des GR*

I - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR L'HEMOLYSE

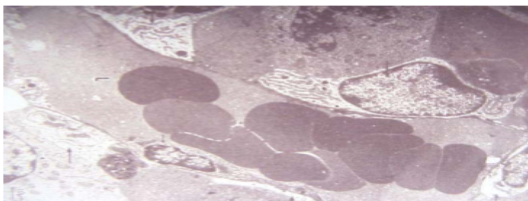
- ◆ L'hémolyse est un phénomène irréversible conduisant à la destruction des GR, et la libération de leur contenu :

- ↳ *en intra-tissulaire 90 % : macrophages*
- ↳ *en intra-vasculaire 10-20%*

↳ **2 tableaux cliniques différents selon le lieu d'hémolyse**

- ↳ **hémolyse chronique** → **extra-vasculaire**
- ↳ **hémolyse aigüe** → **intra-vasculaire**

1) Hémolyse intratissulaire



➤ **En physiologie:** GR vieilliss (120 jrs)

- ↳ *ralentissement métabolique*
- ↳ *altérations membranaires*
- ↳ *phénomènes oxydatifs*
- ↳ *hyperhydratation => sphéricité*
- ↳ *diminution de la plasticité.*
- ↳ *captation par les macrophages = phagocytose dans MO + foie +*

➤ **En pathologie:** exagération de l'hémolyse physiologique:

- ↳ **Hème**
 - ↳ *protoporphyrine*
 - ↳ *bilirubine* très lipophile transportée par albumine vers le foie.
 - ↳ *bilirubine conjuguée hydrosoluble*
 - ↳ *bile* ↳ *selles* ↳ *stercobilinogène*
 - ↳ *réabsorption* ↳ *urobilinogène*
 - ↳ *hème* → *fer capté par les érythroblastes*
- ↳ **AA de la globine** sont réutilisés pour de nouvelles synthèses protéiques

II - DIAGNOSTIC POSITIF :

A - Forme typique: *hémolyse chronique :*

a) Clinique : *triade hémolytique*

- *pâleur*
- *ictère cutanéomuqueux*
selles non décolorées
urines orangées
- *splénomégalie*

b) Biologique :

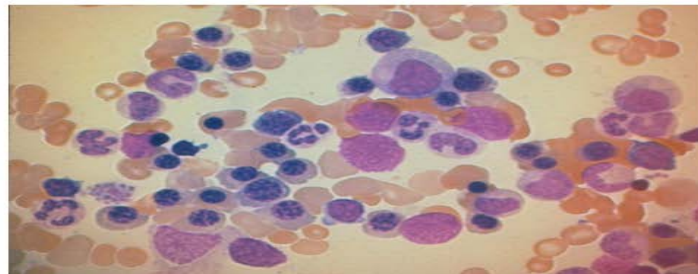
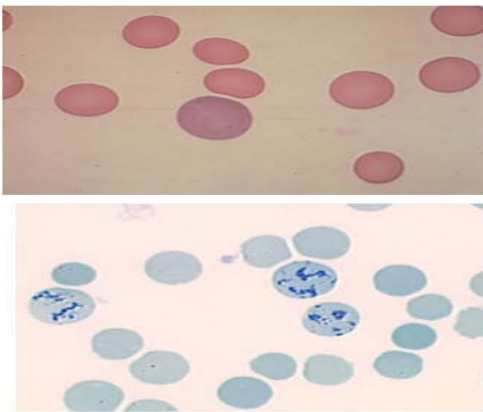
1) Signe d'hémolyse :

- anémie
- augmentation des produits du catabolisme GR

- ↳ *bilirubine libre élevée*
- ↳ *haptoglobine effondrée*
- ↳ *augmentation du fer sérique*
- ↳ *augmentation des LDH*

2) Signe de régénération médullaire :

- Sang: réticulocytose $> 120000/mm^3$
- MO: Erythroblastose médullaire $> 30\%$



IV - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

A - Signes orientation

1) Interrogatoire :

- antécédents familiaux
- ethniques
- personnels : ictère dans l'enfance
- récents : prise thérapeutique, syndrome infectieux

2) Examen :

- anomalies morphologiques

3) Rx :

- anomalies de la voûte du crâne
- lithiase pigmentaire
- anomalies morphologiques des mains

4) bilan :

- test de Coombs
- étude du frottis érythrocytaire +++
- résistance osmotique
- Electrophorèse de l'hémoglobine

B - Anémies hémolytiques corpusculaires

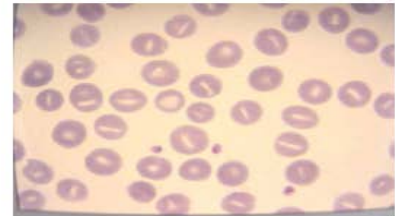
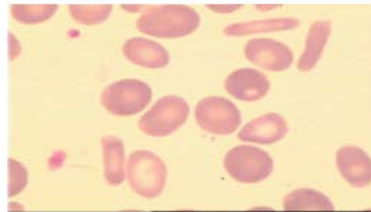
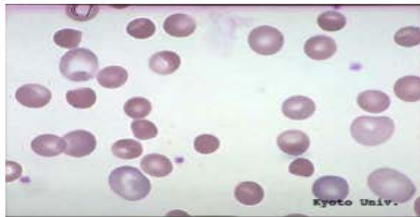
➤ **Congénitales** par anomalie héréditaire de :

- ☞ la membrane
- ☞ l'hémoglobine
- ☞ les enzymes

1) AHC par atteinte de la membrane

➤ 3 variétés :

- ☞ maladie de Minkowski Chauffard ou microsphérocytose
déficit en protéine du complexe horizontal
- ☞ ovalocytose ou elliptocytose
déficit en protéine du complexe horizontal
- ☞ stomatocytose. *déficit en protéine 7.2*
risque de thrombose → splénectomie contr' indiquée



➤ *des lésions moléculaires de la membrane érythrocytaire au niveau du cytosquelette.*

- ☞ spectrine
- ☞ actine
- ☞ protéine 4.1

➤ *rigidité des hématies et séquestration dans les capillaires spléniques.*

◆ Maladie de Minkowski Chauffard

➤ la plus fréquente des AHC en France (race blanche)

1) **Argument génétique** +++

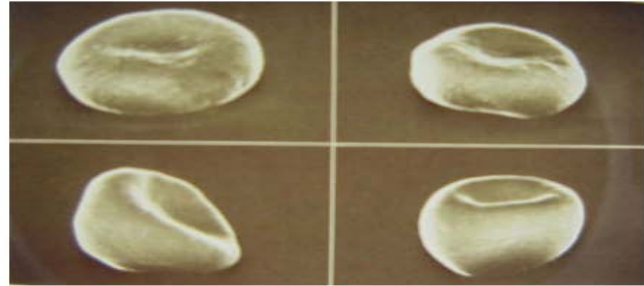
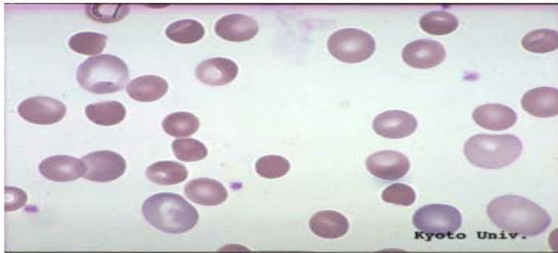
➤ tare à transmission **DA**

2) **Clinique** :

➤ découverte dans l'enfance ou par étude de la famille.
☞ *triade hémolytique.*

3) **Biologie** :

➤ frottis : *microcytose (6 μ au lieu de 7,7 μ > 20 %) sphérocytose sanguine.*



◆ Maladie de Minkowski Chauffard

3) **Biologie** :

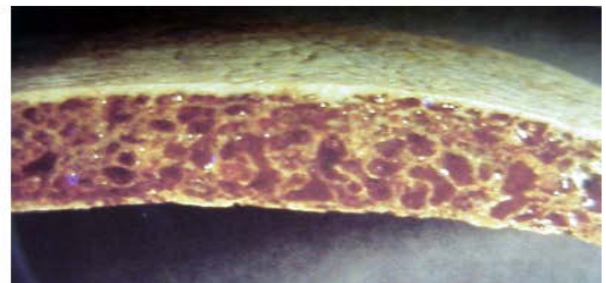
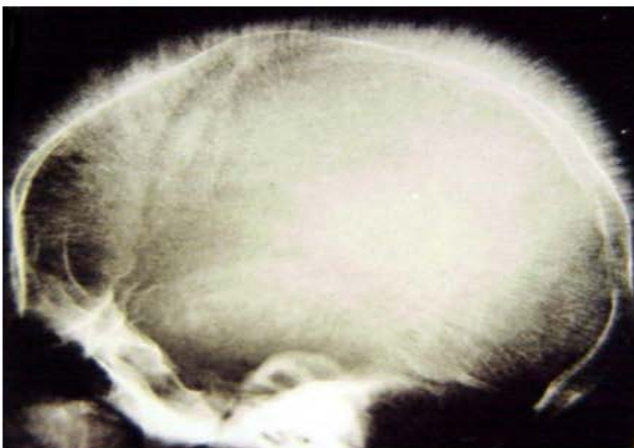
➤ frottis : *microcytose (6 μ au lieu de 7,7 μ > 20 %) sphérocytose sanguine.*

➤ ⚡ **résistance globulaire aux solutés hypotoniques**

◆ Maladie de Minkowski Chauffard

4) **Bilan complet** : dystrophies associées

➤ **crâne** : épaissement des os de la voûte "**en poils de brosse**".
brachycéphalie.



◆ Maladie de Minkowski Chauffard

4) Bilan complet : dystrophies associées

- **doigts** : poly, brachy, syndactylie.



Evolution :

- complications de déglobulisation aiguë
hyperhémolyse,
érythroblastopénie aiguë (parvoVirus).
- retard staturo-pondéral, pubertaire.
- lithiase biliaire pigmentaire.
- ulcères de jambes

Traitement

La splénectomie corrige la diminution de la durée de vie des érythrocytes, bien que la sphérocytose persiste; elle peut être inutile dans les cas légers ; chez l'enfant, elle doit être postposée, si possible jusqu'à l'âge de 6 ans.

. **Administrer de l'acide folique** à titre prophylactique dans les cas graves.

. Les lithiases vésiculaires pigmentaires peuvent provoquer une cholécystite.

Si **la cholécystectomie** s'impose, il y a lieu de pratiquer aussi une splénectomie pour réduire le risque de récurrence des lithiases biliaires.

Les syndromes thalassémiques

Les syndromes thalassémiques sont des **maladies héréditaires** de l'hémoglobine caractérisées par la diminution ou l'absence de production de l'une des chaînes de globine normales, aboutissant à une baisse de production de l'hémoglobine (Hb) normale.

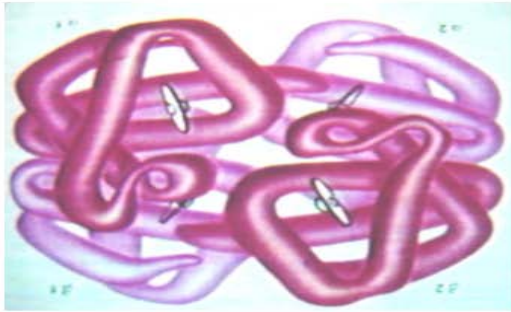
Il en existe deux catégories principales, en fonction de la chaîne de globine atteinte :

► **les α thalassémies** (α thal), pour lesquelles un ou plusieurs gènes de la globine α sont délétés : elles sont plus fréquentes en Asie du sud-est, mais observées également en Afrique.

► **les β thalassémies** (β thal), pour lesquelles un ou les deux gènes de la globine β sont anormaux (mutés) : elles sont plus fréquentes dans le bassin méditerranéen, au Moyen Orient, en Inde, Chine et en Asie

2) AHC par atteinte de Hémoglobine

rappel sur la structure de Hémoglobine



> hème

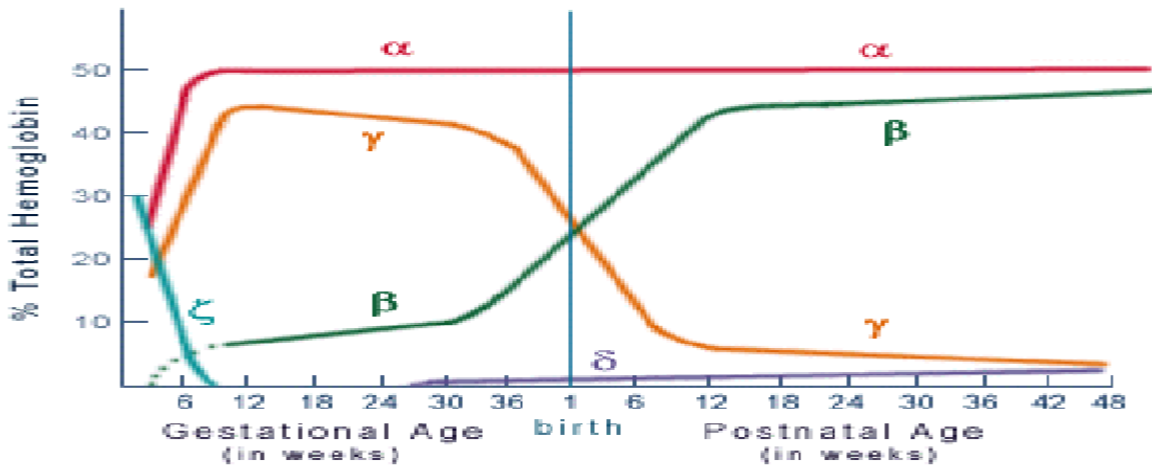
noyau tétrapyrrolique
atome de fer
↳ pathologie : porphyries

> 4 chaînes de globine

chromosome 16 des 4 gènes α
chromosome 11 les gènes β, γ, δ

> Hb chez l'adulte

HbA $\alpha_2\beta_2$ 97%
HbA2 $\alpha_2\gamma_2$ 2%
HbF $\alpha_2\delta_2$ 1%

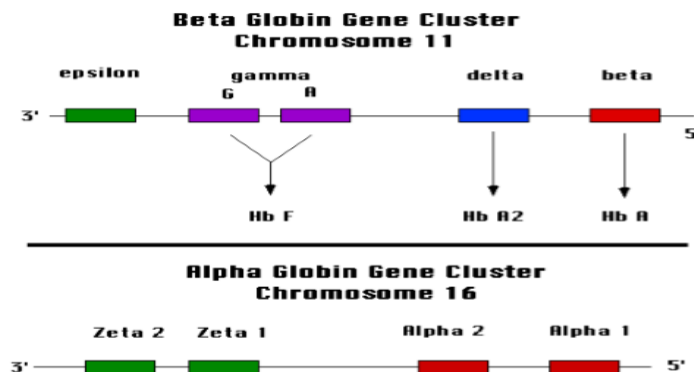


1 - HEMOGLOBINOPATHIES

a) β -thalassémies

> mécanisme:

- ↳ Défaut de synthèse de la chaîne β partiel β^+ ou total β^0
- ↳ chaînes α s'apparient avec les chaînes
 - les chaînes γ \rightarrow Hb F
 - les chaînes δ \rightarrow Hb A2



➤ **Forme majeure : maladie de COOLEY**

- **homozygote** β^0 / β^0
- **début** : vers 1 an.
- **clinique** :
 - ↗ triade hémolytique.
 - ↗ hypotonie.
 - ↗ visage mongoloïde / turicéphalie (aspect en poils de brosse).



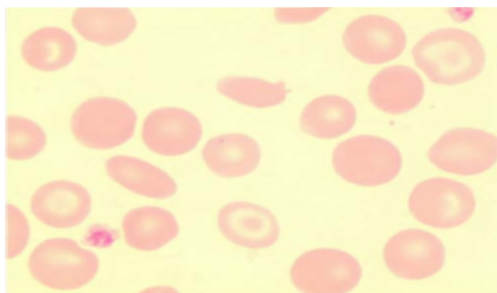
Situation clinique

- Absence d'anémie à la naissance : l'anémie apparaît progressivement 3 à 6 mois après la naissance et devient progressivement sévère (l'HbF n'est pas remplacée par l'HbA).
- Aux signes habituels de l'anémie sévère s'ajoutent parfois un subictère ou un ictère.
- retard de croissance important ; mortalité accrue avant 2 ans en l'absence de transfusions ;
- déformations osseuses progressives par expansion des espaces intramédullaires (secondaire à l'érythropoïèse excessive) [aspect particulier des os : facies mongoloïde, et à l'imagerie une voûte crânienne en « poils de brosse »] ;
- splénomégalie et hépatomégalie de + en + volumineuses, avec hypersplénisme important ;
- complications liées à l'hémochromatose apparaissant vers 8 – 10 ans ;
- s'ils n'ont pas été transfusés de manière adéquate, bon nombre d'enfants meurent avant la puberté.

Le diagnostic de β thal majeure est habituellement porté entre 6 et 24 mois.

- **biologie** : Signe d'hémolyse + régénération médullaire.

↗ frottis sang : *hématies cibles*.
↗ *résistance osmotique* ↗
↗ électrophorèse Hb:
 ↘ HbA
 ↗ HbF(20 à 80 %) , ↗ HbA2.



examens biologiques

- FNS: anémie constante sévère <7g/dl; microcytaire ou normocytaire; hypochrome; régénérative

- Hyperbilirubinémie libre; siderémie normale ou augmentée
- FSP: dystrophie érythrocytaire
- **Electrophorèse de l'hémoglobine**

β^0 thalassémie : Hb A = 0 % **HbF = 90 - 95 %** Hb A2 = 3.5 - 7 %

β^+ thal (et hétérozygote composite (β^0/β^+)) : Hb A = 5 - 45 %

Hb F = 50 à 80 % Hb A2 = 3.5 - 7 %

Traitement

- 1- . Transfusions de globules rouges concentrés régulières pour maintenir l'hémoglobine au-dessus de 9-10 g/dl, appauvries en leucocytes afin de réduire le risque de sensibilisation HLA et de transmission d'une maladie, par exemple le cytomégalovirus.
- 2- Chélation du fer à l'aide de déferoxamine (DFX) sous-cutanée pendant 8-12 h, 5-7 nuits par semaine. La DFX peut être administrée en plus par voie intraveineuse au moment de la transfusion sanguine via un sachet séparé. La vitamine C orale augmente l'excrétion provoquée par le DFX. Un chélateur du fer actif par la voie orale (déféripone) existe pour les personnes chez qui l'administration de DFX est impossible.
- 3- La prévention de l'hépatite B est réalisée par immunisation précoce. Il peut être nécessaire de traiter par interféron + ribavirine les patients déjà atteints d'hépatite chronique active provoquée par le virus de l'hépatite C.
- 4- La splénectomie est nécessaire si les besoins de sang sont excessifs. Elle doit être reportée, si possible, jusqu'à l'âge de 6 ans, précédée par la vaccination et suivie par un traitement à vie par une pénicilline orale. Si le nombre de plaquettes reste élevé, une faible dose d'aspirine réduit le risque thromboembolique
- 5- La transplantation de moelle osseuse provenant d'un frère ou d'une sœur HLA compatible permet d'obtenir une survie à long terme sans maladie chez jusqu'à 90% des patients à risque favorable, mais seulement près de 50% chez les patients à risque (chez qui la chélation a été insuffisante auparavant et présentant une hépatomégalie et une fibrose hépatique).
- 6- Traiter les complications de la surcharge en fer: lésions cardiaques, des glandes endocrines, hépatiques.
- 7- Une ostéoporose peut être provoquée par l'expansion de la moelle, des insuffisances endocriniennes.

Autres formes:

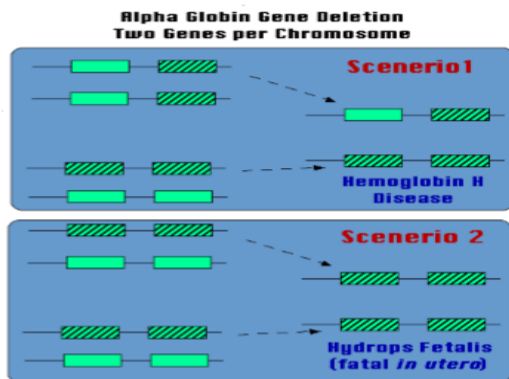
Thalassémie intermédiaire

- anémie cliniquement peu marquée, habituellement découverte plus tardivement (vers 2 – 4 ans), et absence de dépendance transfusionnelle ;

- **Electrophorèse de l'hémoglobine** on retrouve HbF (10-80 %), HbA HbA2, et un peu de HbA si mutation β^+ .
- **Mineure**
- Anémie modérée ou absente :
- **Electrophorèse de l'hémoglobine.** Adulte : HbF = 1-2 % HbA2 = 3,5 – 7 %

b) α -thalassémies

- ethnies : grecs, turcs, chinois.
- chaîne α : 4 gènes.



- absence 1 à 2 gènes α (α^0 / α ; $\alpha + / \alpha +$) = **microcytose sans anémie.**
- absence de 3/4 gènes : **hémoglobinose H** $\delta 4 + \beta 4$ (HbH)
- absence des 4 gènes : **Hydrops foetalis** Hb Bart ($\gamma 4$) : très forte affinité qu'elle ne libère pas dans les tissus.

α Thalassémie

Normalement, les gènes de la globine a sont au nombre de quatre, deux sur chaque chromosome 16 . La gravité de la thalassémie a dépend du nombre de gènes supprimés ou, moins fréquemment, dysfonctionnels.

- **Anasarque fœtal**

Dans l'anasarque fœtal, les quatre gènes sont tous inactifs. Le fœtus est incapable de produire de l'hémoglobine HbA foetale ($\alpha_2 \gamma_2$) ou adulte ($\alpha_1 \beta_2$). La mort survient in utero ou au cours de la période néonatale.

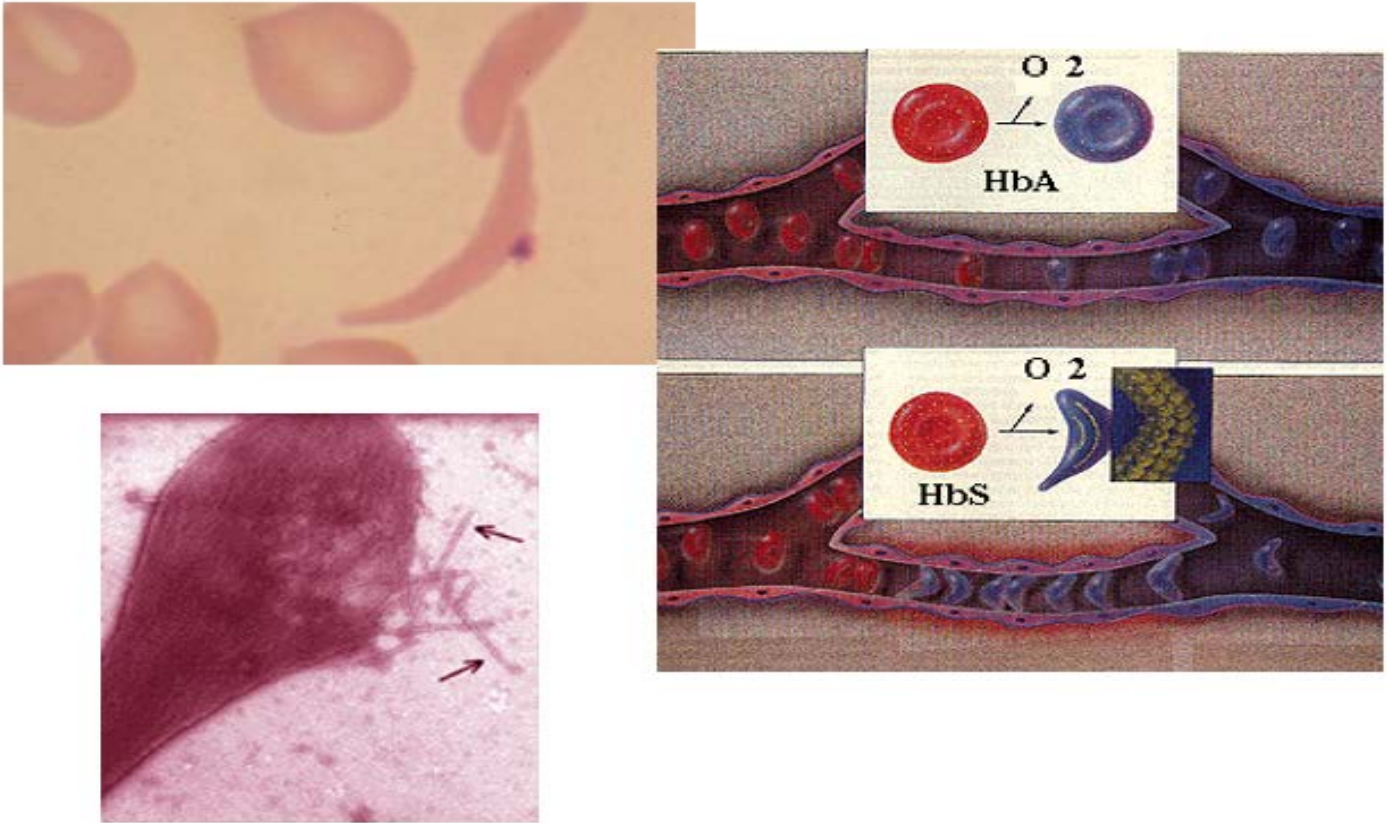
- **Maladie à hémoglobine H**

Elle est provoquée par la suppression ou l'absence de fonctionnalité de trois des quatre gènes a. Anémie nettement microcytaire hypochrome (Hb 6-11,0 g/dl); splénomégalie fréquente. Absence de déformations osseuses et de signes de surcharge en fer. L'électrophorèse de l'hémoglobine met en évidence 4-10% d'hémoglobine H ($\beta 4$) et la coloration supravitale montre des érythrocytes « en balle de golf".

Les syndromes derepanocytaires

Definition:

L'anémie à cellules falciformes (anémie à cellules falciformes homozygote) est une anémie hémolytique chronique provoquée par une mutation ponctuelle du gène de la globine entraînant une substitution de la valine pour l'acide glutamique en position 6 sur la chaîne de la globine. Ceci rend la Hb S insoluble sous sa forme désoxygénée. Les chaînes insolubles cristallisent dans les érythrocytes en provoquant une déformation en forme de lame de faux et une occlusion vasculaire.



Caractéristiques cliniques :

Elles sont semblables à celles des autres anémies hémolytiques chroniques et sont marquées par différents types de crises (crises vaso-occlusives).

1. **Occlusion des petits vaisseaux** provoquée par une augmentation de la déformation en lame de faux; les facteurs déclenchant habituels sont les infections, la déshydratation, l'acidose et la désoxygénation. La douleur abdominale est due à l'infarctissement des organes abdominaux, la douleur osseuse apparaît dans le dos, le bassin, les côtes et les os longs. L'infarctissement peut affecter le système nerveux central - en provoquant un accident vasculaire cérébral ou des crises épileptiques - les poumons, la rate ou les reins. Chez l'enfant, le " syndrome main-pied" est provoqué par un infarctissement des métaphyses des os courts.
2. **Crise de séquestration viscérale** provoquée par la déformation falciforme avec formation d'un pool d'érythrocytes dans le foie, la rate ou les poumons. La séquestration pulmonaire est partiellement responsable du syndrome thoracique aigu bien que l'infarctissement et l'infection y contribuent.
3. **Crises aplasiques** consécutives à une infection par le parvovirus B19. Celle-ci entraîne un arrêt temporaire de l'érythropoïèse qui reste sans conséquence chez les individus bien portants, mais, chez les patients chez qui la survie des
4. érythrocytes est réduite, comme l'Hb SS, elle peut provoquer rapidement une anémie grave nécessitant une transfusion sanguine.
4. **Sensibilité accrue aux infections.** La fonction splénique est réduite parce que l'infarctissement entraîne une auto-splénectomie dans les cas graves chez l'enfant. Les infections à pneumocoque peuvent provoquer une pneumonie et une
6. méningite. L'infarctissement de la muqueuse intestinale prédispose à l'infection par Salmonella et une ostéomyélite peut en résulter.

7. **5. Les autres caractéristiques cliniques** incluent les lithiases vésiculaires pigmentaires avec cholécystite, des ulcères de jambe chroniques, une nécrose avasculaire des têtes fémorales et humérales ou d'autres os, une cardiomyopathie, une rétinopathie proliférative et une nécrose papillaire rénale (entraînant une polyurie, une insuffisance de concentration de l'urine et une tendance à la déshydratation).

Examens biologiques:

- **Anémie** constante normocytaire ou macrocytaire normochrome régénérative
- **Hyperleucocytose** et plaquettes normales
- **FSP**: anisopoikilocytose avec qlq cellule falciformes
- Hyperbilirubinémie libre; siderémie normale ou augmenter
- **Electrophorèse de l'hémoglobine**: ph alcalin :absence Hb A; Hb F augmenter entre 2 et 15%; Hb A₂ <3,3% et une **HbS majeur >85%**
- **Enquête familiale** retrouve un trait drépanocytaire Hb A 60%; HbS 40%; Hb A₂ <3,3%

Traitement

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

Autres troubles drépanocytaires

□ L'hémoglobine S peut apparaître en combinaison avec d'autres anomalies génétiques de l'hémoglobine (composés hétérozygotes).

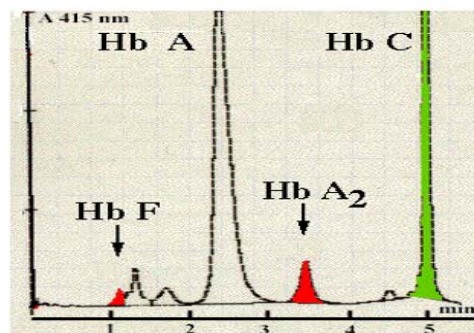
La Hb S/thalassémie ressemble cliniquement à la Hb SS mais la rate reste habituellement hypertrophiée et le VGM est diminué.

La maladie à Hb SC présente une gravité variant de légère à impossible à distinguer de l'anémie à cellules falciformes ; les complications thrombotiques sont particulièrement fréquentes.

-

b) Autres hémoglobinoses

➤ Hémoglobinoses C	☞	<i>Noir</i>
		<i>protège # le paludisme</i>
➤ Hémoglobinoses D	☞	<i>Asie</i>
		<i>migre comme HbS à pH 9,6</i>
➤ Hémoglobinoses E	☞	<i>Khmers</i>
➤ Hémoglobinoses Zurich	☞	<i>Hb instable.</i>



Anomalies enzymatiques

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

□ La G6PD est la première enzyme de la voie de l'hexose phosphate qui génère une réduction de puissance sous forme de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) réduite. Ce déficit donne naissance à des érythrocytes plus sensibles au stress oxydatif. Le gène se trouvant sur le chromosome X,

sa transmission est liée au sexe. De nombreuses enzymes mutantes apparaissent. Les sujets atteints de sexe masculin développent une AH en cas d'exposition des érythrocytes à un stress oxydatif, particulièrement par des médicaments,

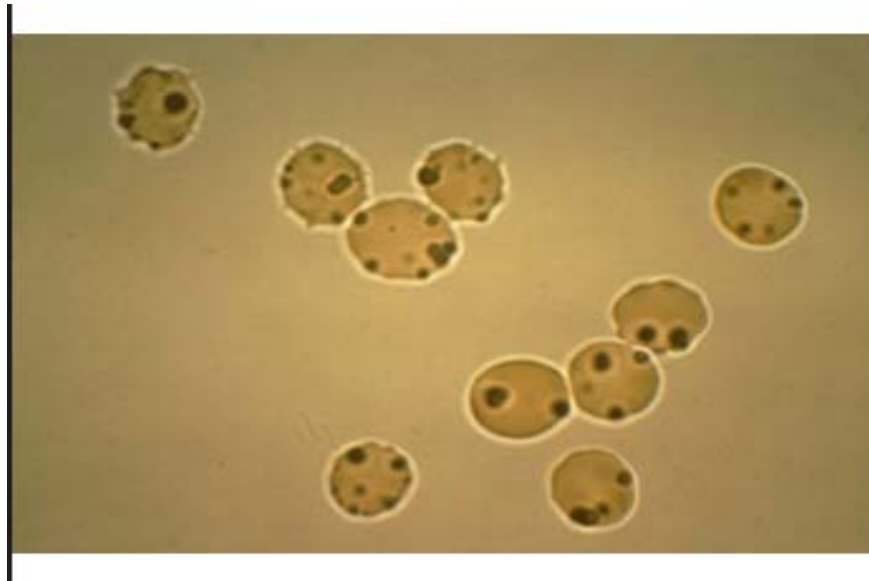
l'ingestion de fèves et pendant la période néonatale. Cette carence est fréquente dans les populations noires, méditerranéennes, au Moyen-Orient et en Extrême-Orient. Il existe des preuves épidémiologiques de l'existence d'une faible protection contre la malaria chez les individus atteints de carence en G6PD.

Caractéristiques cliniques et biologiques

. **La numération des éléments sanguins et le frottis** sanguin sont normaux entre les crises.

. **Pendant les crises**, les caractéristiques de l'hémolyse intravasculaire aiguë sont présentes.

. En cas de crise, le frottis sanguin montre des érythrocytes dépourvus partiellement d'hémoglobine et une polychromasie. Des corps de Heinz (hémoglobine dénaturée) sont visibles dans une préparation de réticulocytes avec coloration supravitale.



- . **L'hémolyse** est habituellement limitée parce que l'activité G6PD dans les réticulocytes est augmentée.
- . **Ictère néonatal fréquent.**
- . **Les tests de dépistage du déficit en G6PD** dans les érythrocytes mesurent la génération de NAD PH. L'enzyme peut aussi être caractérisée par électrophorèse, un test d'activité et une analyse d'ADN.
- . **Le diagnostic** doit être établi, si possible, à l'état stable car le réticulocytes présentent généralement une activité enzymatique plus importante et l'augmentation du nombre de réticulocytes résultant de l'hémolyse peut donner un résultat faussement normal.

Traitement

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

□

La carence en pyruvate kinase (PK)

est le déficit enzymatique de la voie (glycolytique) d'Embden-Meyerhof . La transmission est autosomique récessive. La courbe de dissociation de l'O₂ est déplacée vers la droite de sorte que les symptômes sont légers par rapport au degré d'anémie. La splénectomie améliore partiellement l'anémie.

D'autres déficits enzymatiques sont des causes rares d'AH et sont fréquemment associés à des maladies musculo-squelettiques.

□