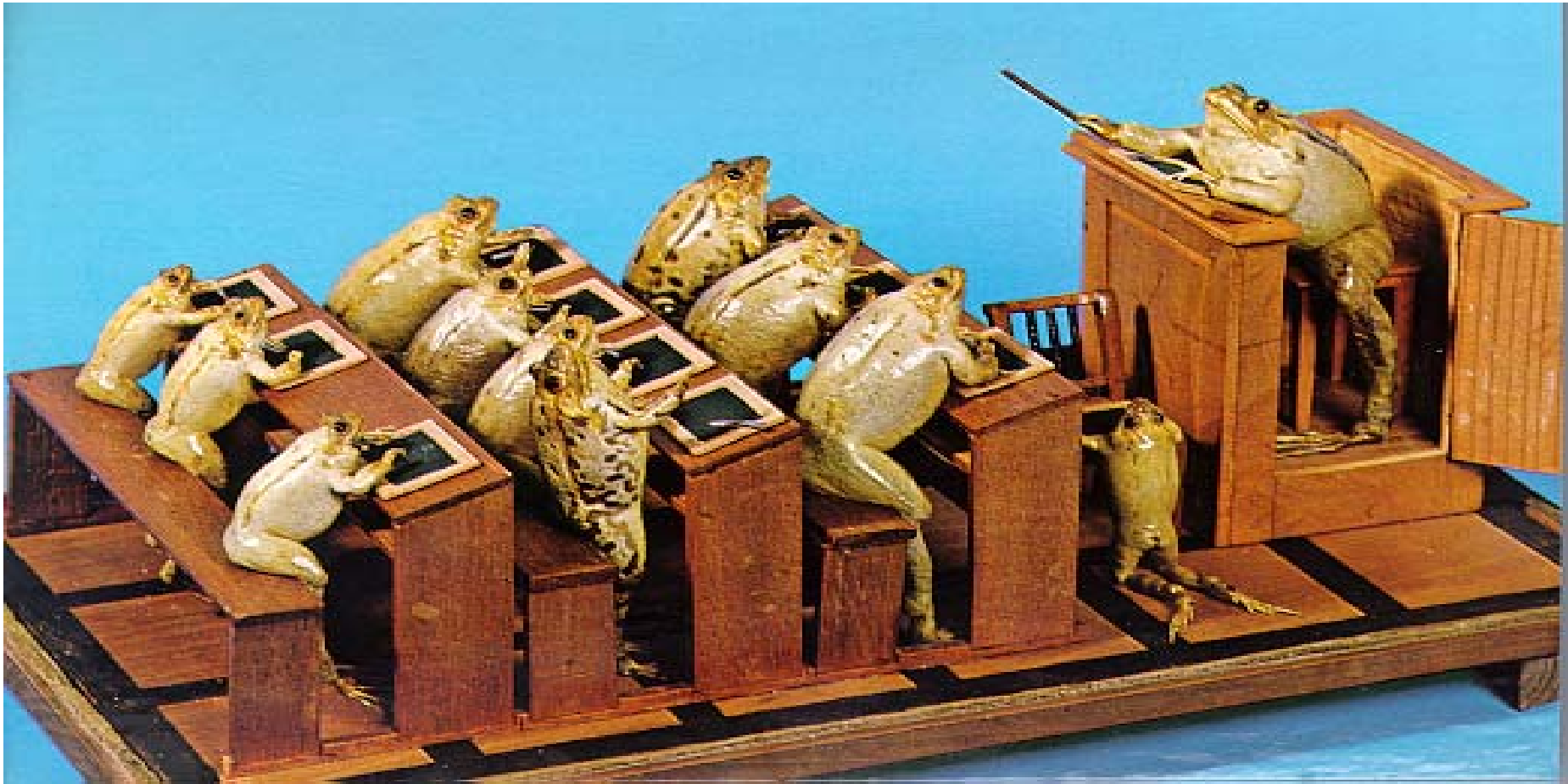


Cours sur l'anémie hémolytique

Section de Pharmacie



Dr Marie-José STELLING

Musée des grenouilles à Estavayer-le-Lac

paramètres de l'anémie

NUMÉRATION DES GLOBULES ROUGES

NUMÉRATION DES RÉTICULOCYTES

HÉMATOCRITE

HÉMOGLOBINE

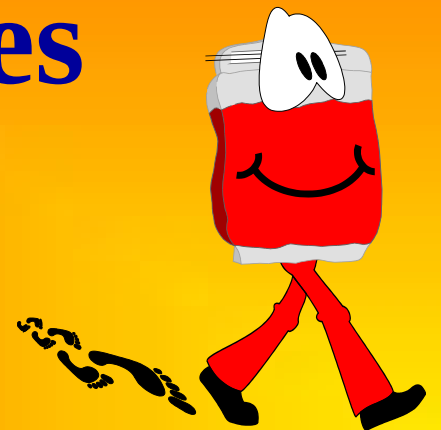
VGM



anémies régénératives

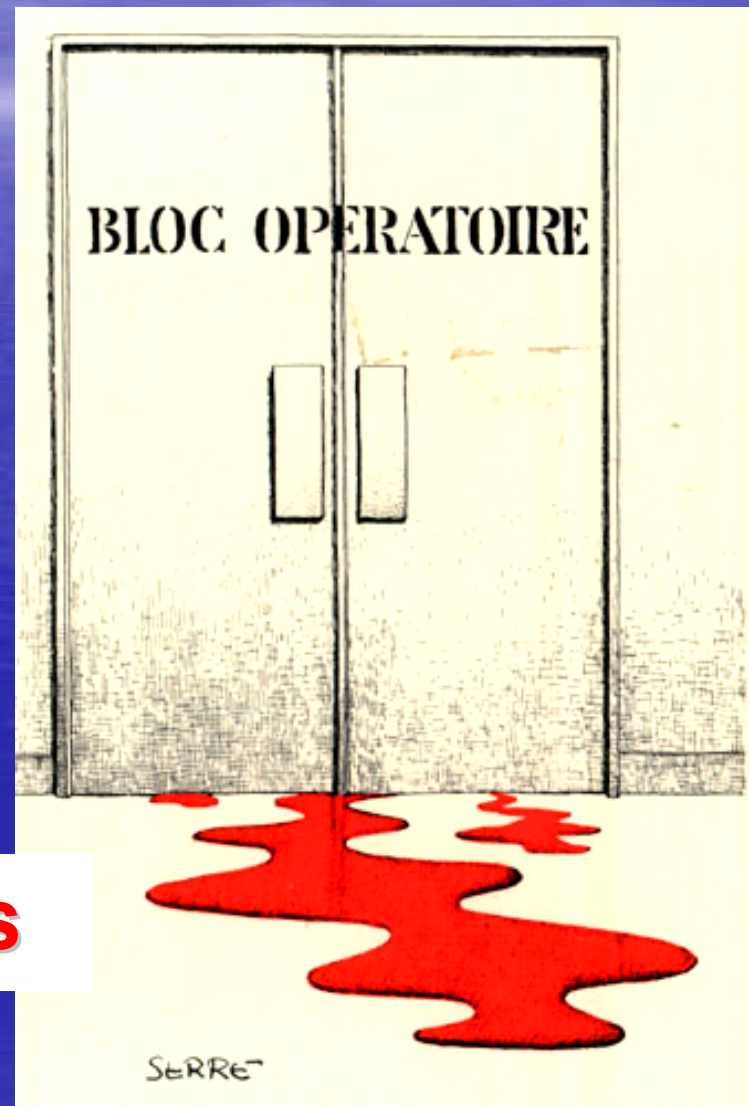
RÉTICULOCYTES $\geq$ 120 G/l

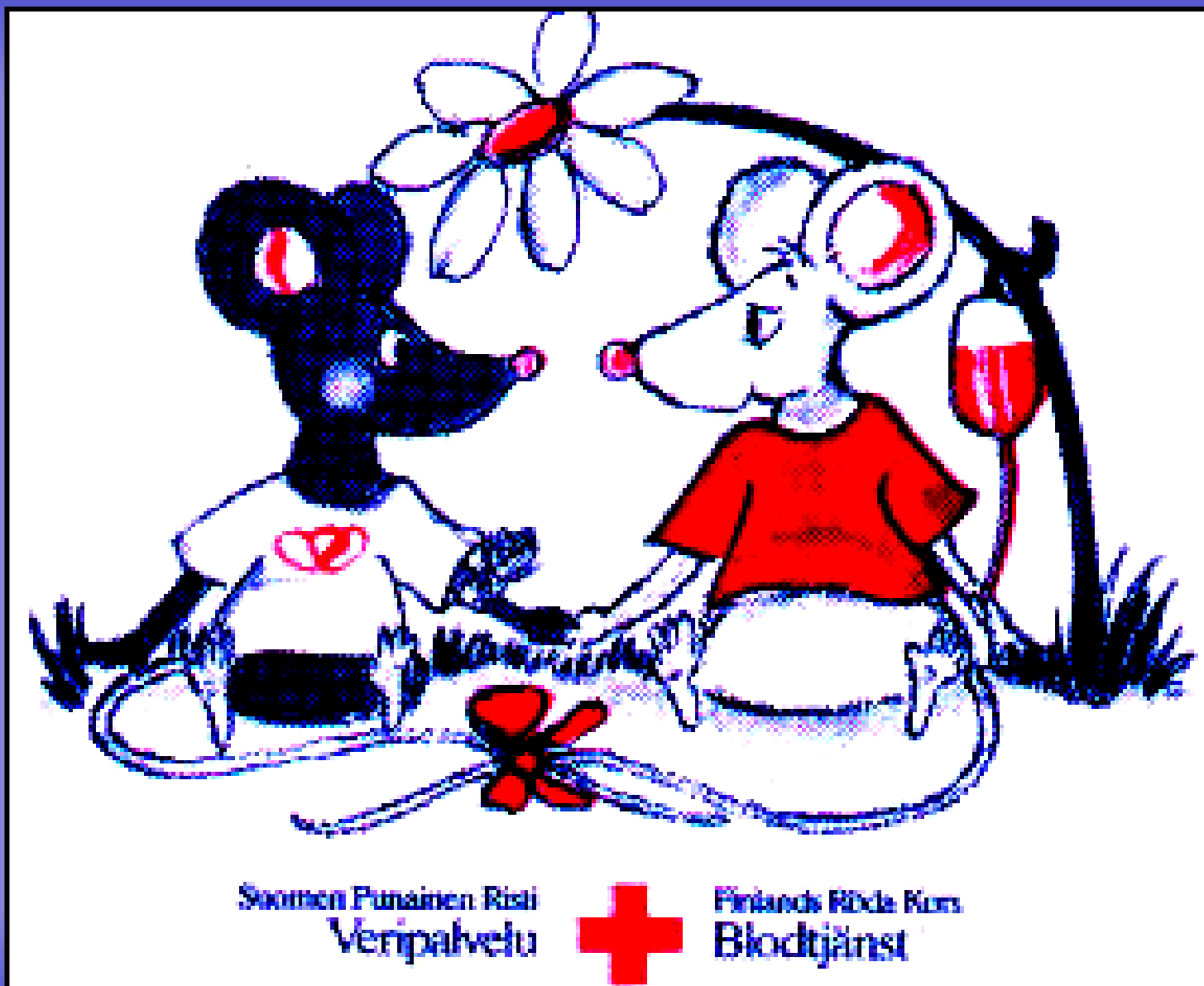
- ➡ **Hémorragies aiguës**
- ➡ **Anémies hémolytiques**



Anémies régénératives (périphériques)

Hémorragies aiguës





Anémies régénératives

☛ Anémies hémolytiques

⇒ Hémolyse extravasculaire

⇒ Hémolyse intravasculaire



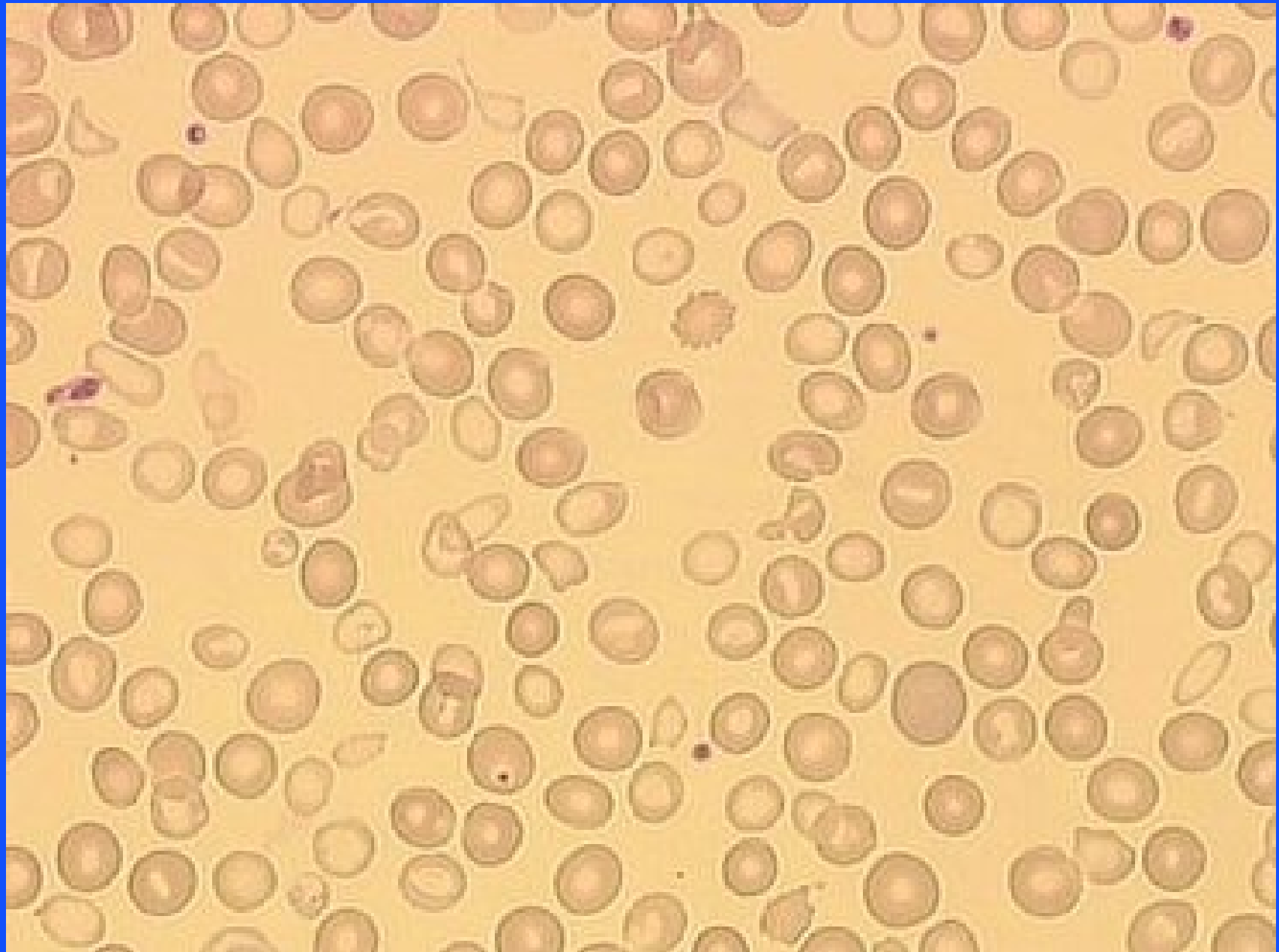
Anémie hémolytique

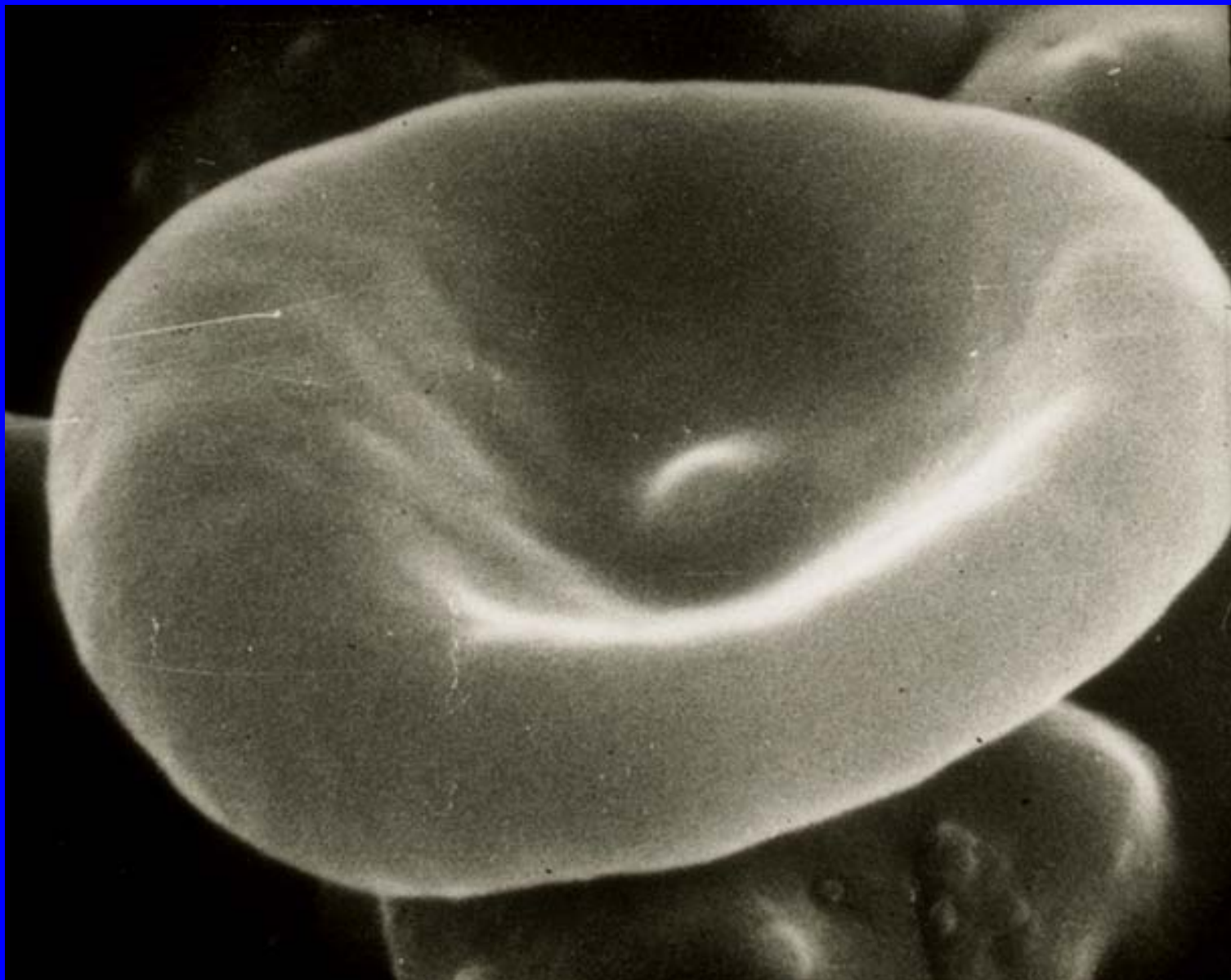
Hémogramme

GR ↓ Hb ↓ Ht ↓
VGM (↑) CCMH = N
Réticulocytes ↑
Moelle osseuse hypercellulaire

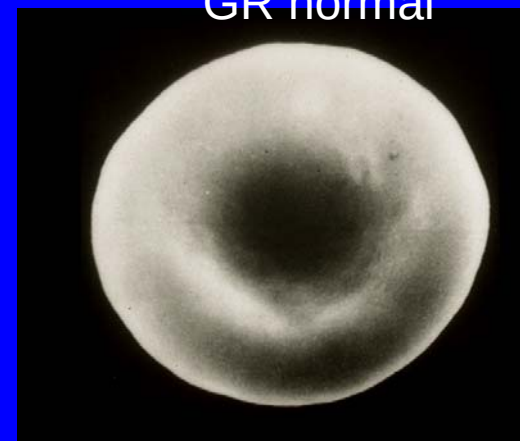
Sur le frottis sanguin:

- polychromatophilie liée à l'immaturité des hématies (grand nombre de réticulocytes)
- présence anormale d'érythroblastes acidophiles

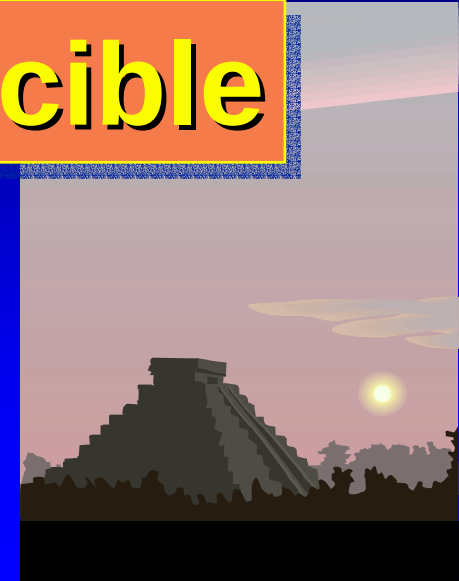
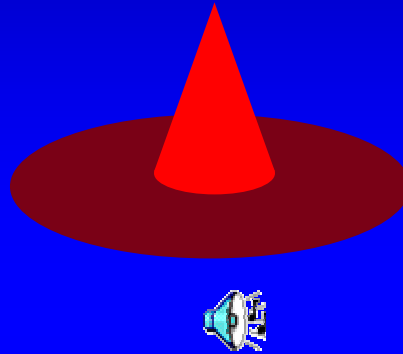




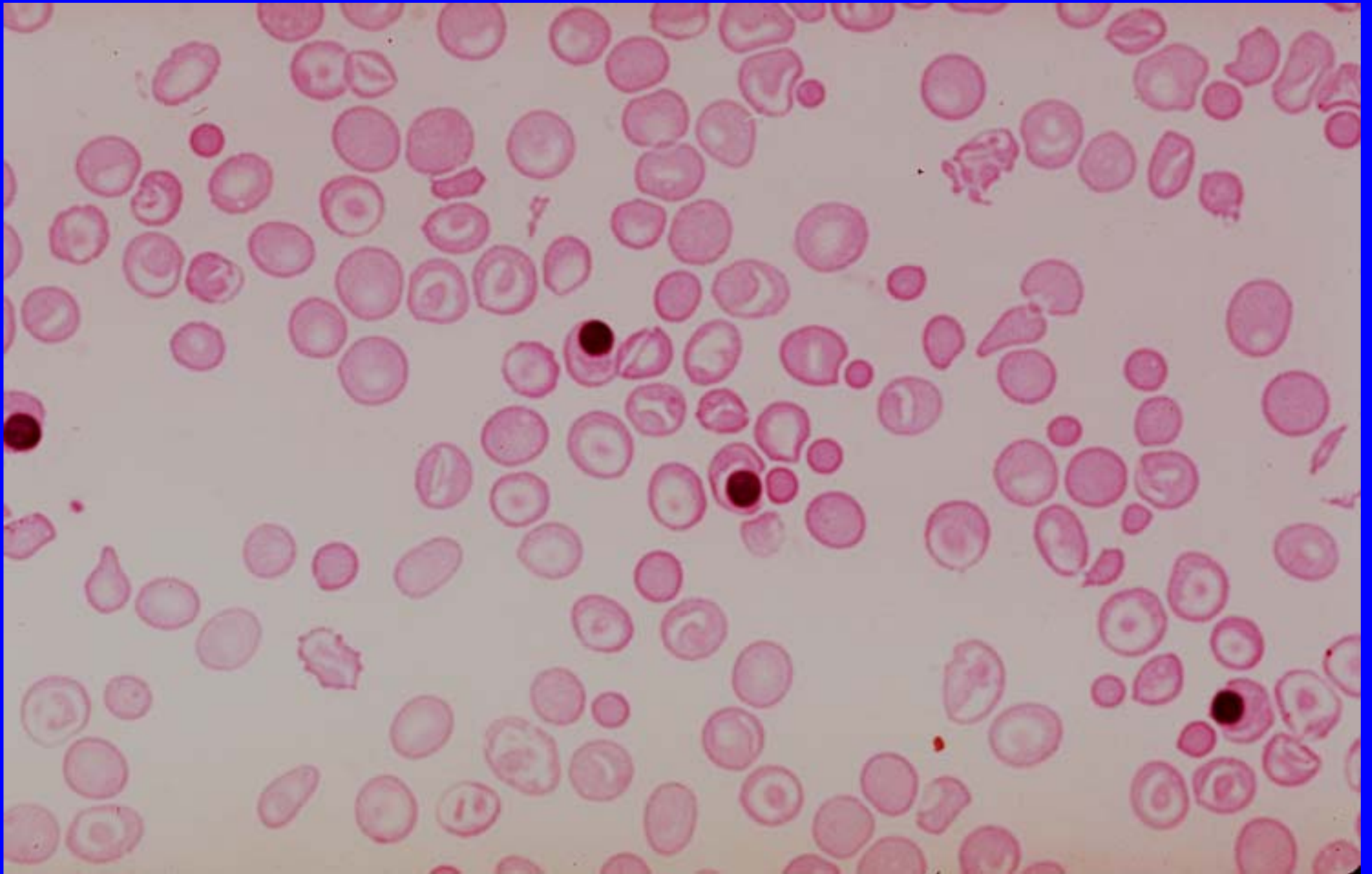
GR normal



Cellule en forme de cible



- l'augmentation du cholestérol et des lécitines membranaires accroissent la surface de l'hématie
- la cellule cible correspond aux replis de la membrane



Thalassémie majeure avec cellules cibles en grand nombre

Anémies régénératives (périphériques)

- **Anémies hémolytiques**
 - **d'origine corpusculaire: héréditaire**
 - **d'origine extracorporelle: acquise**

Anémies hémolytiques

☛ d'origine corpusculaire

- *** anomalie des enzymes

- *** anomalie de la membrane

- *** anomalie de l'hémoglobine

thalassémie

drépanocytose

Les hémoglobines humaines

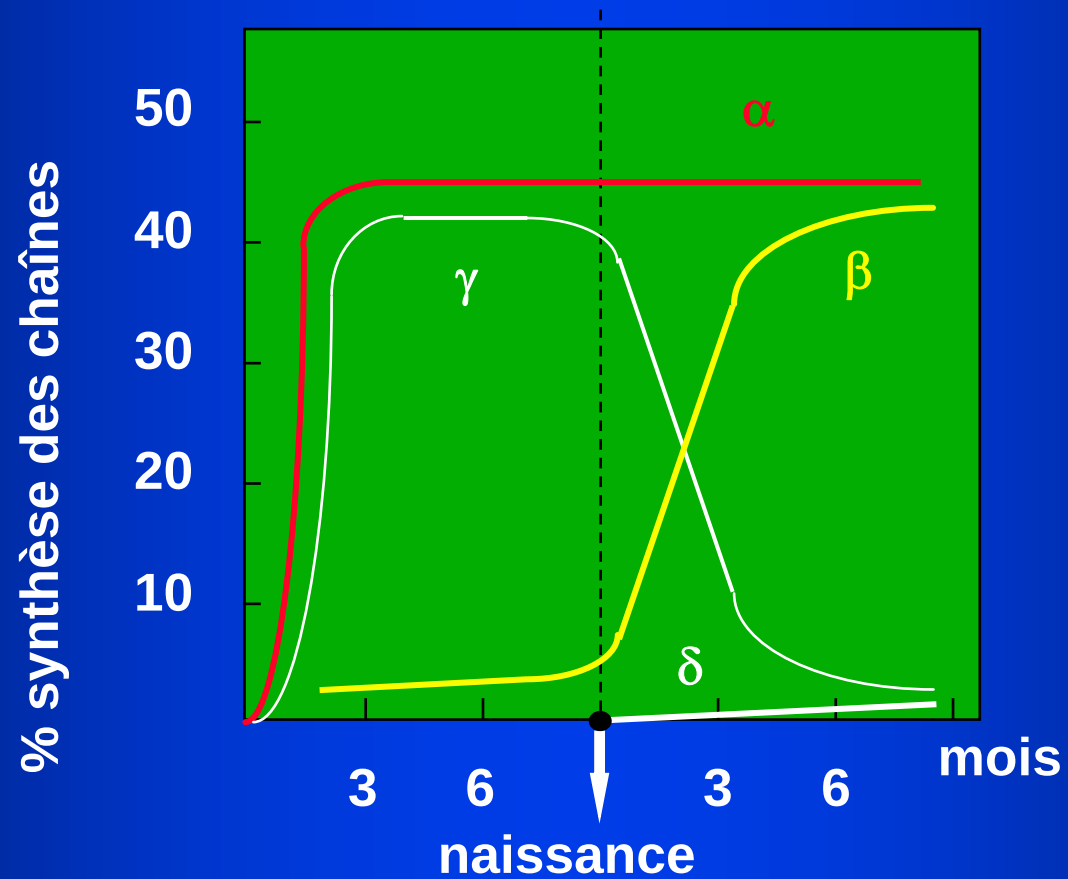
Avant la naissance :

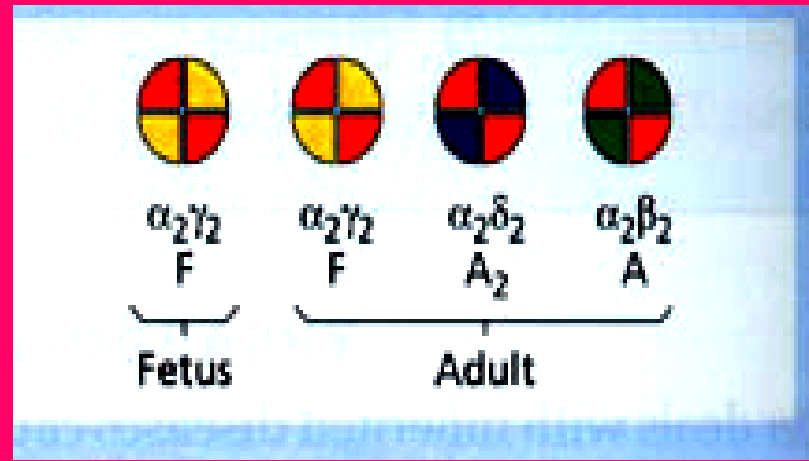
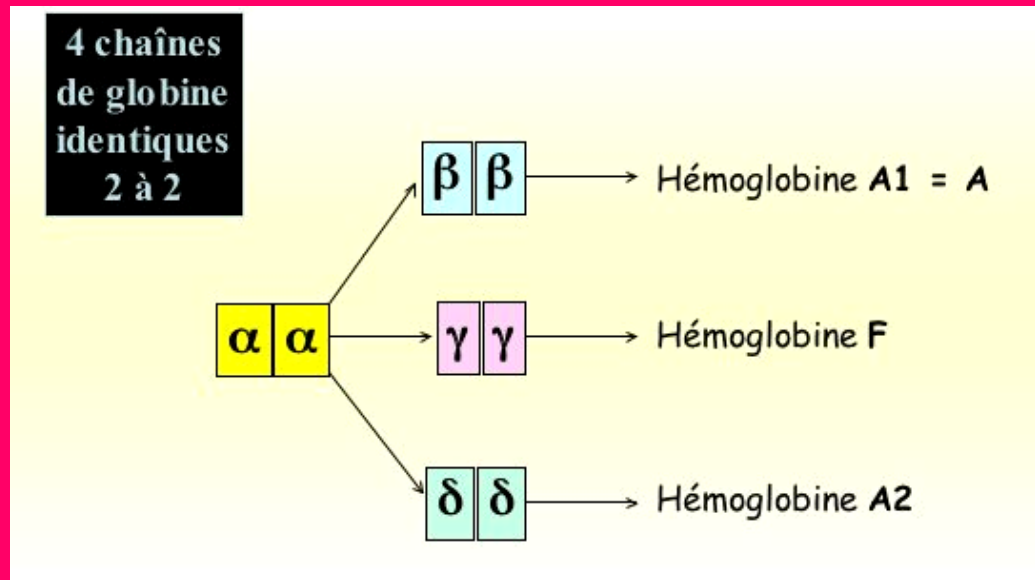
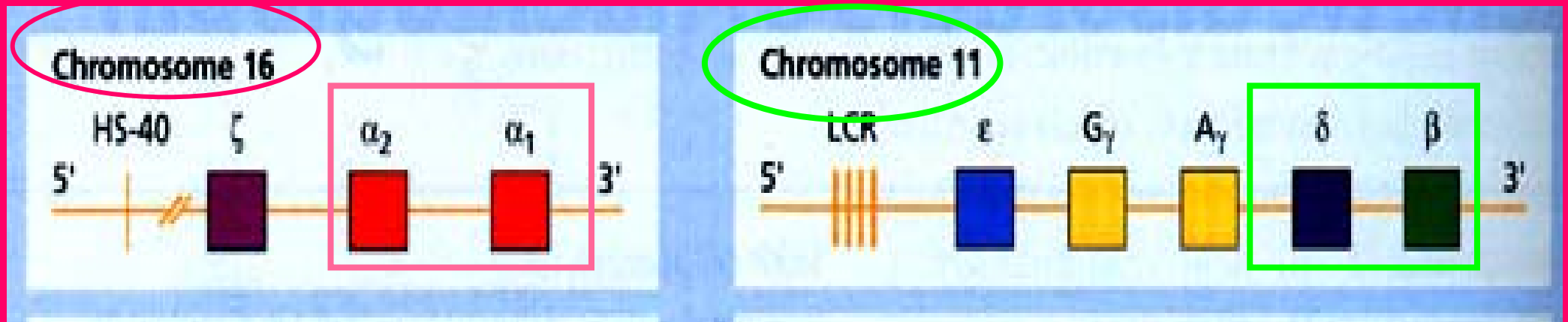
Hb F	—————→	α^2	γ^2	
Hb A1	—————→	α^2	β^2	(traces)

Après la naissance :

Hb A1	—————→	α^2	β^2	97 %
Hb A2	—————→	α^2	δ^2	1-3 %
Hb F	—————→	α^2	γ^2	(traces)

Evolution de la synthèse de différentes chaînes globiniques





hémoglobinopathie quantitative:

thalassémie

défaut de synthèse de la globine

α -thalassémies: diminution ou absence de synthèse des chaînes α

β -thalassémies: diminution ou absence de synthèse des chaînes β

α - thalassémie

Anomalie de synthèse : Chaîne α

Hb en excès : Hb H (β_4) chez l'adulte

: Hb Bart (γ_4) chez le bébé

L'Hb H, instable, précipite dans les hématies et est visible par colorants vitaux (Corps de Heinz)

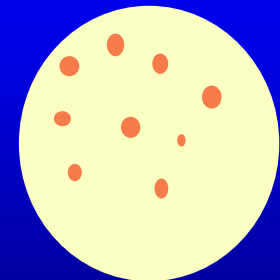






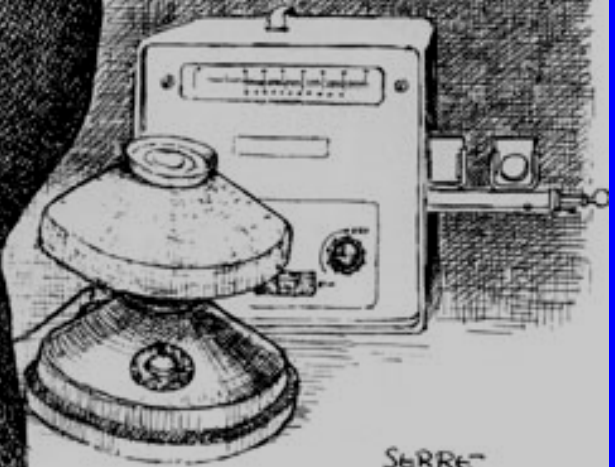
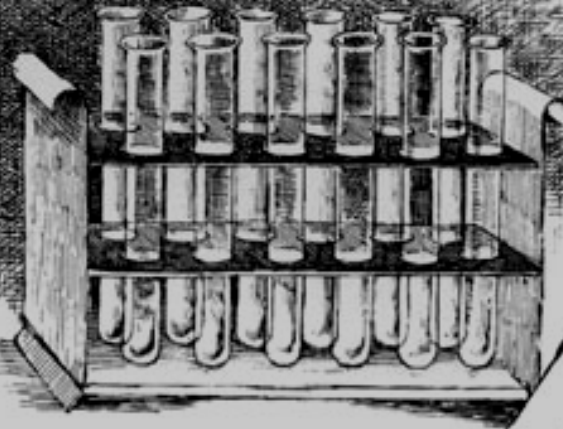
Fig. 6.5 α -thalassaemia: hydrops fetalis, the result of deletion of all four α -globin genes (homozygous α^0 -thalassaemia). The main haemoglobin present is Hb Barts (γ_4). The condition is incompatible with life beyond the fetal stage. (Courtesy of Professor D. Todd.)

β - thalassémie majeure

Cas extrême : Absence de chaîne β
 $\alpha_2\beta_0$

d'où: $\nearrow \nearrow$ Hb F = $\alpha_2\gamma_2$
 $\nearrow$ Hb A₂

LABORATOIRE
ANALYSES
DU SANG

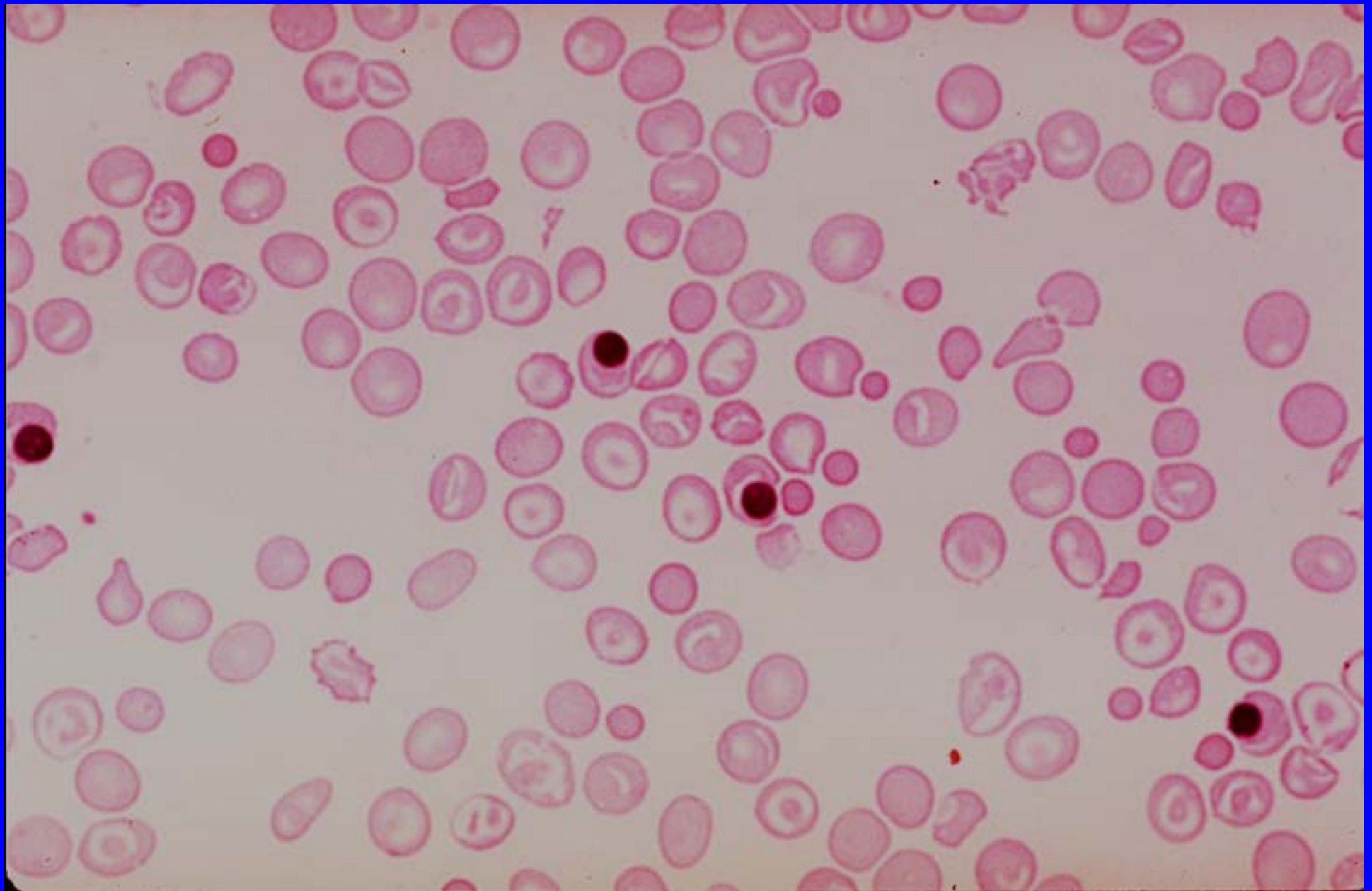


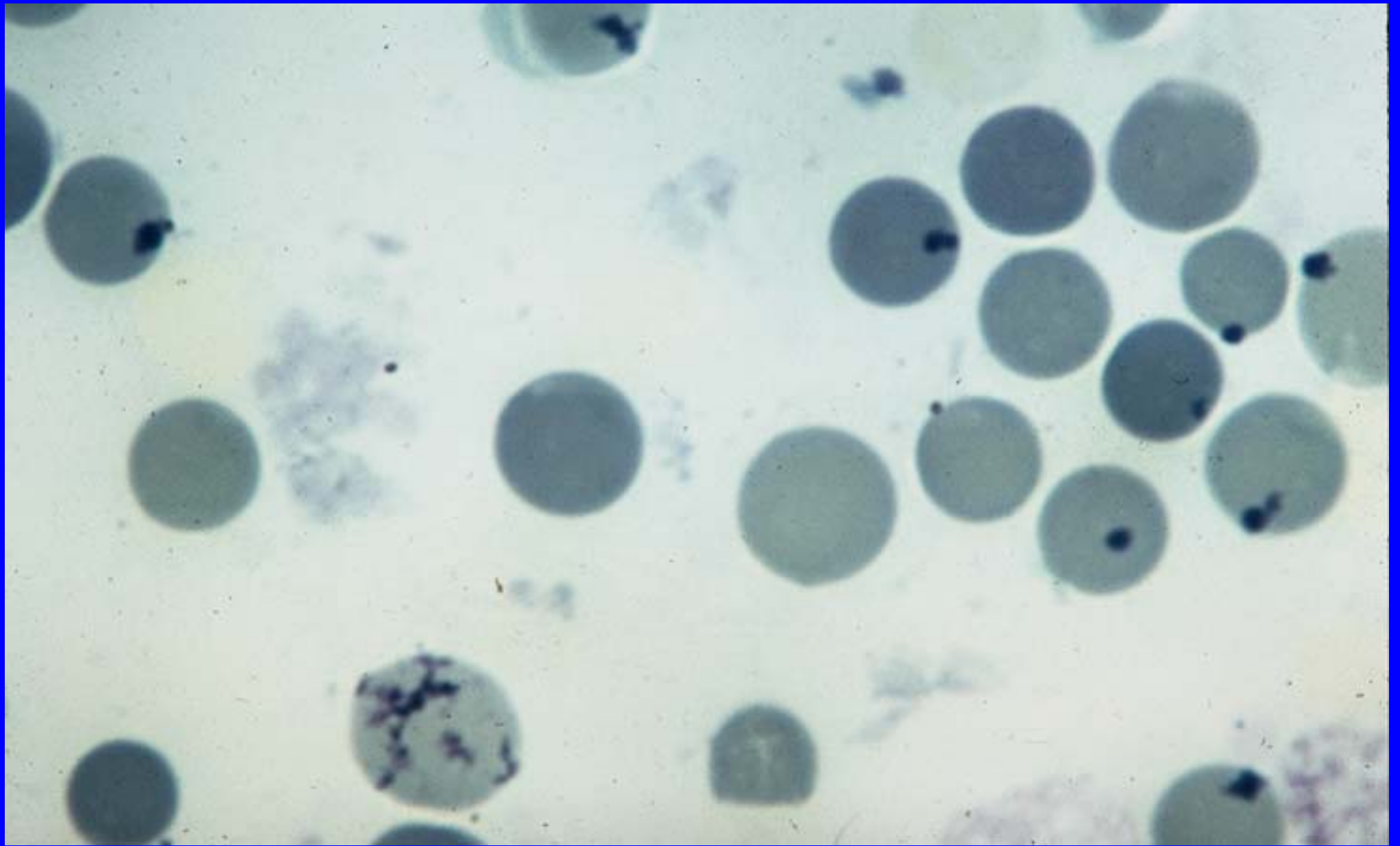
SERRE™

β - thalassémie majeure

Frottis de sang périphérique :

- Anisocytose
- Poïkilocytose
- Microcytose avec cellules cibles
- Hypochromie
- Corps de Heinz (excès de chaînes libres α)





β - thalassémie majeure

Manifestations cliniques :

- ☐ Anémie sévère avec hémolyse
- ☐ Erythropoïèse augmentée
- ☐ Splénomégalie et hépatomégalie dues à la captation augmentée des GR et à l'érythropoïèse extramédullaire



*β -Thalassaemia major:
characteristic facies of a 2
year-old Middle Eastern
includes prominent maxilla
and widening of the bridge
the nose. There is also ma
bossing of the frontal and
parietal bones and zygoma
giving a mongoloid
appearance.*





Fig. 5.11
 β -Thalassaemia major: overall view of the boy in Fig. 5.6, showing enlargement of the liver and spleen, and stunted growth. The child had been

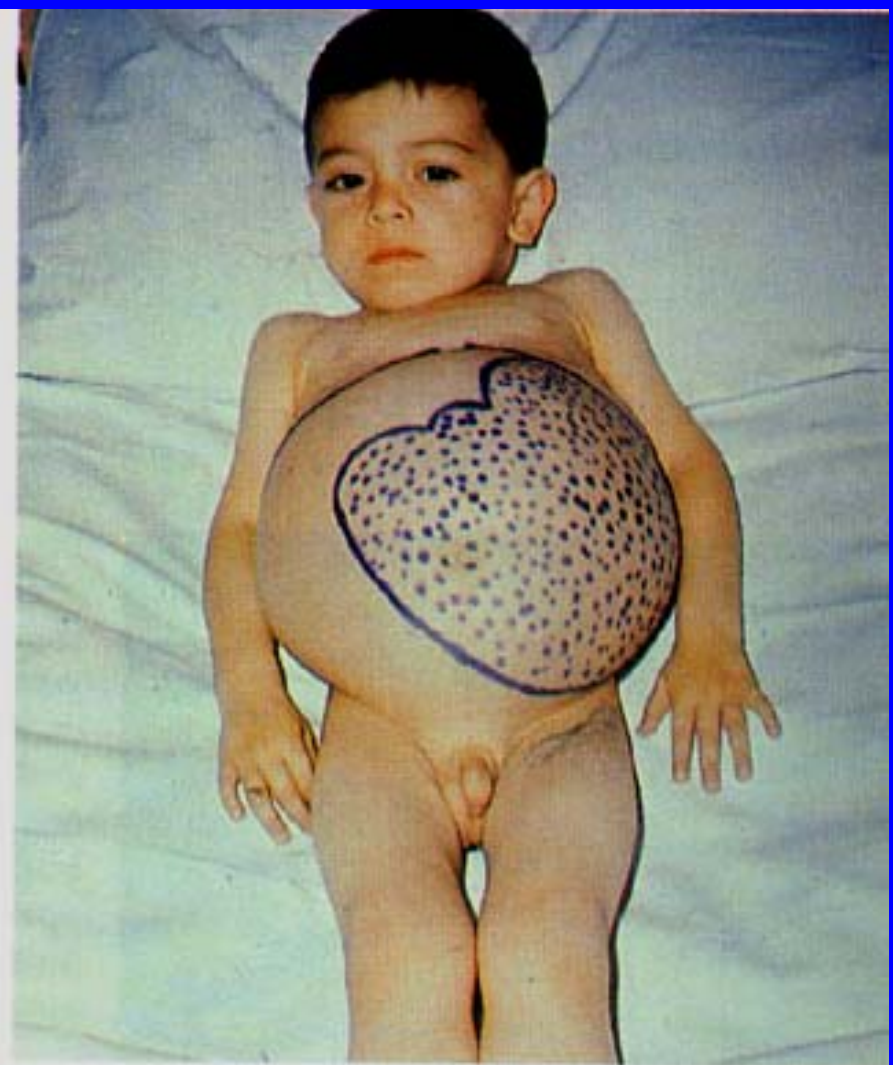


Fig. 5.12
 β -Thalassaemia major: this 4-year-old inadequately transfused Cypriot boy has enlargement of the spleen to an unusual degree. It

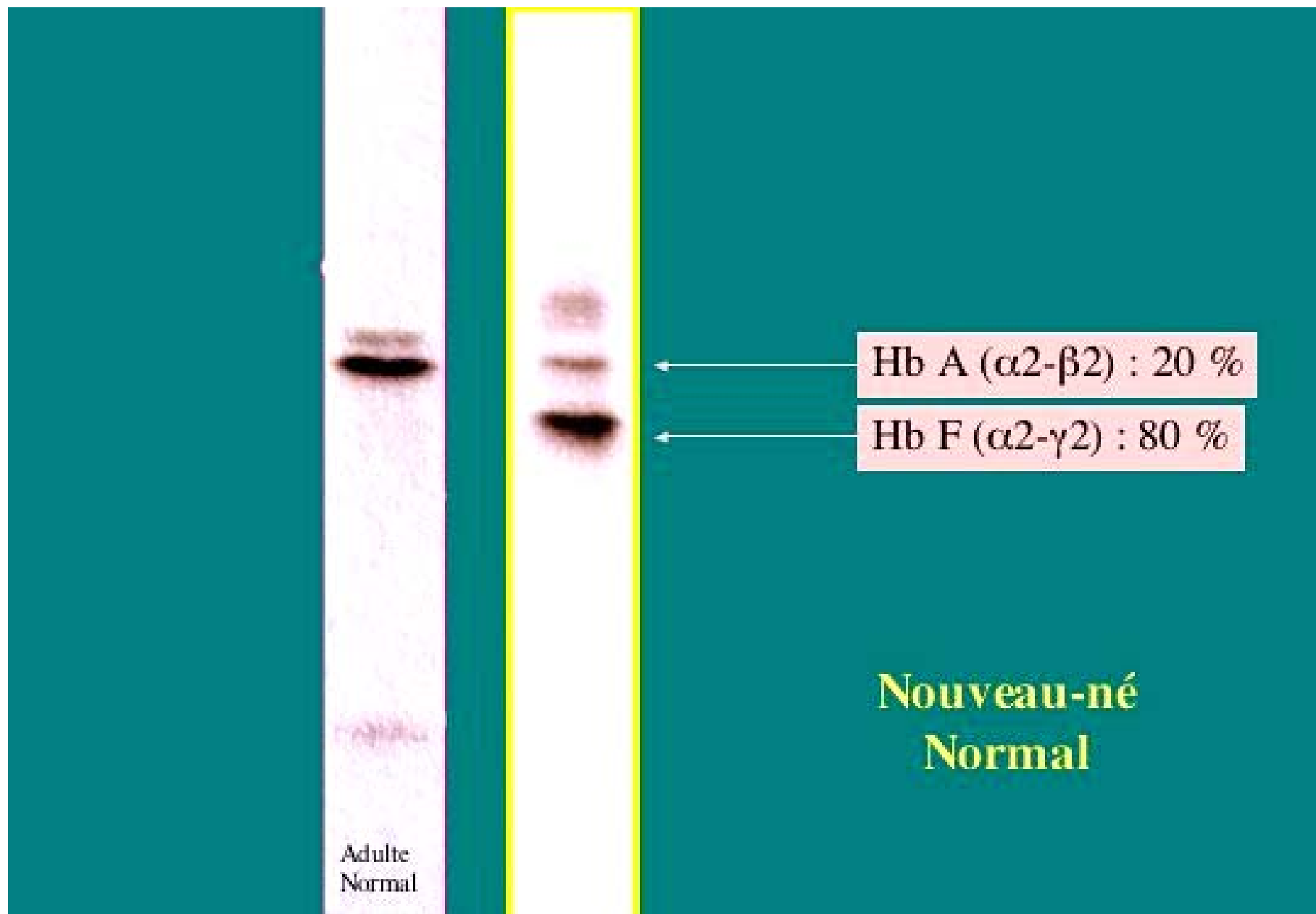
β - thalassémie majeure

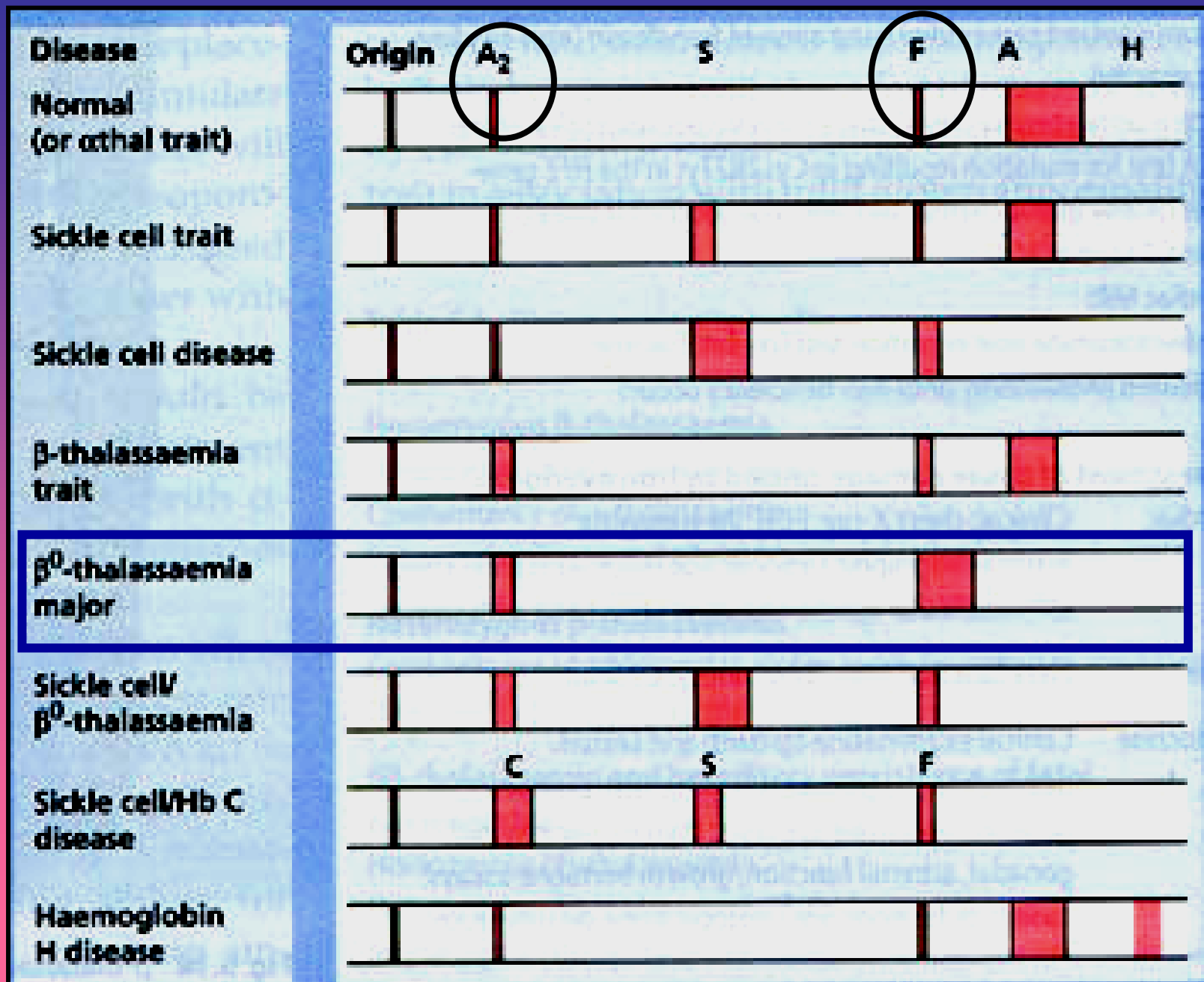
Traitement :

- Transfusion de CE + chélateur de fer
- Splénectomie
- TMO



β-thalassaemia major: subcutaneous infusion
examine infusion in progress using a portable, bat





hémoglobinopathie qualitative:

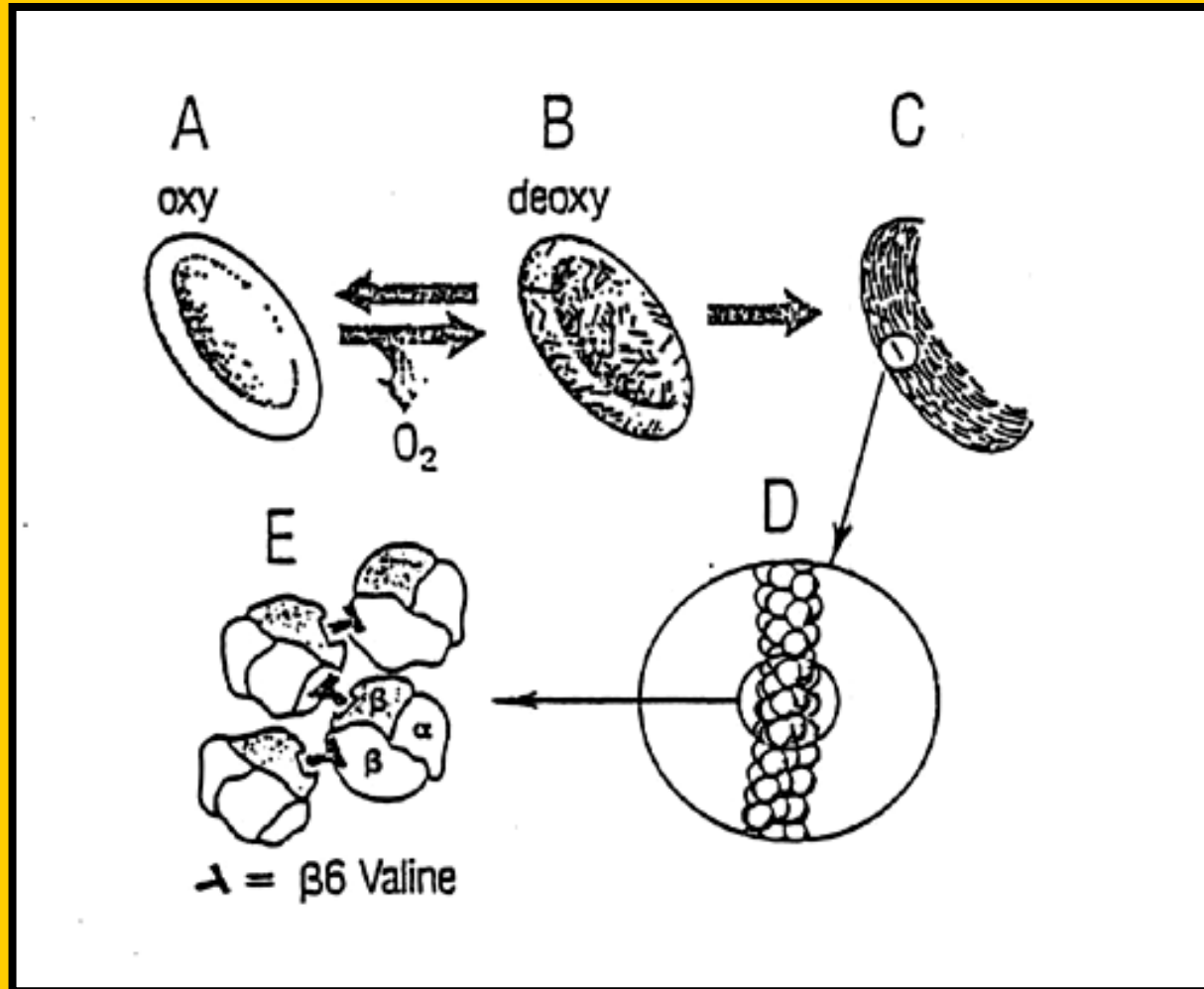
anémie falciforme ou drépanocytose

Drépanocytose ou hémoglobinosose S

du grec "drepanos" = Faucille

de l'anglais "sickle" = Faucille (Hb S)

L'acide glutamique de la *position 6*
est remplacé par une valine



HbS se polymérise en privation d' O_2 , d'où des hématies falciformes "rigides" avec :

- ⇒ **Obstruction des capillaires avec microthromboses**
- ⇒ **Hyperhémolyse des drépanocytes avec anémie**

**Conditions favorisantes
du déclenchement
d'un accident vaso-occlusif**

hypoxie

fièvre

acidose

déshydratation

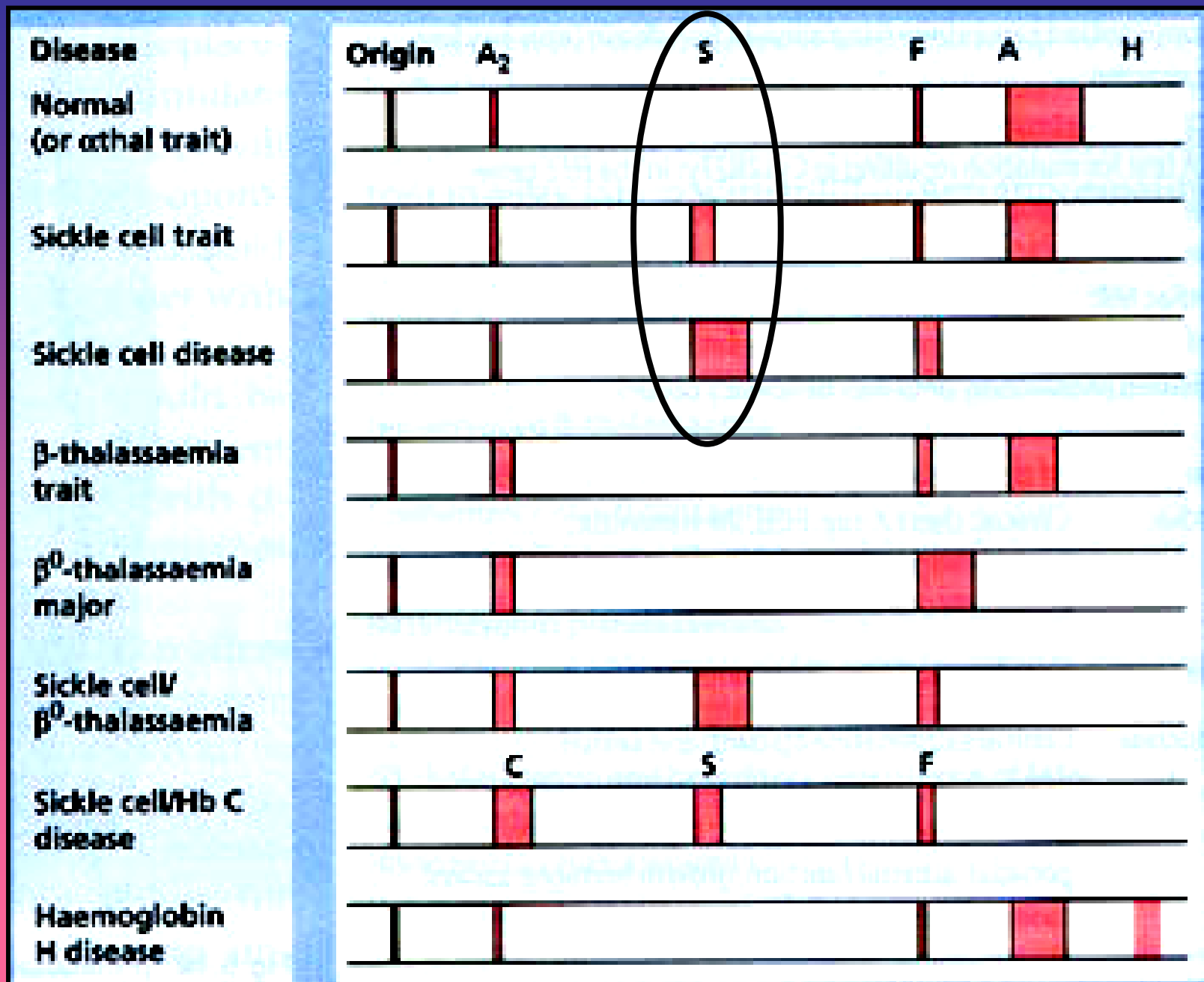
Polymérisation de la désoxy HbS

acidose

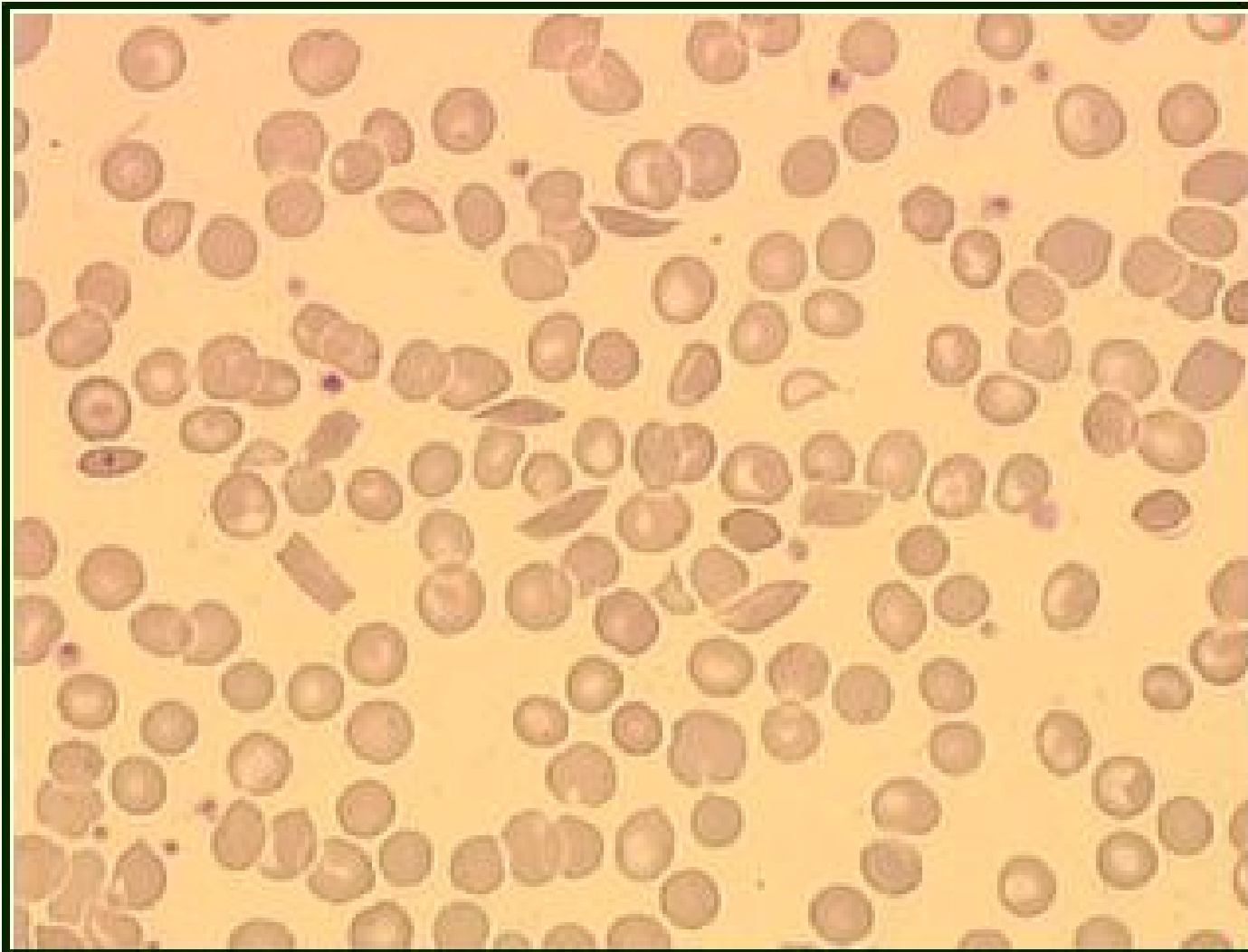
falciformation

hypoxie

Accidents vaso-occlusifs



Hématies falciformes = Drépanocytes









Anémies hémolytiques

☛ d'origine extracorporelle acquise

- * immunologique
- * mécanique
- * toxique
- * due à des parasites

anémie hémolytique du nouveau-né

immunologique

⇒ **allo-immunisation**



Anémie hémolytique du nouveau-né

**L'immunisation maternelle
la plus fréquente:**

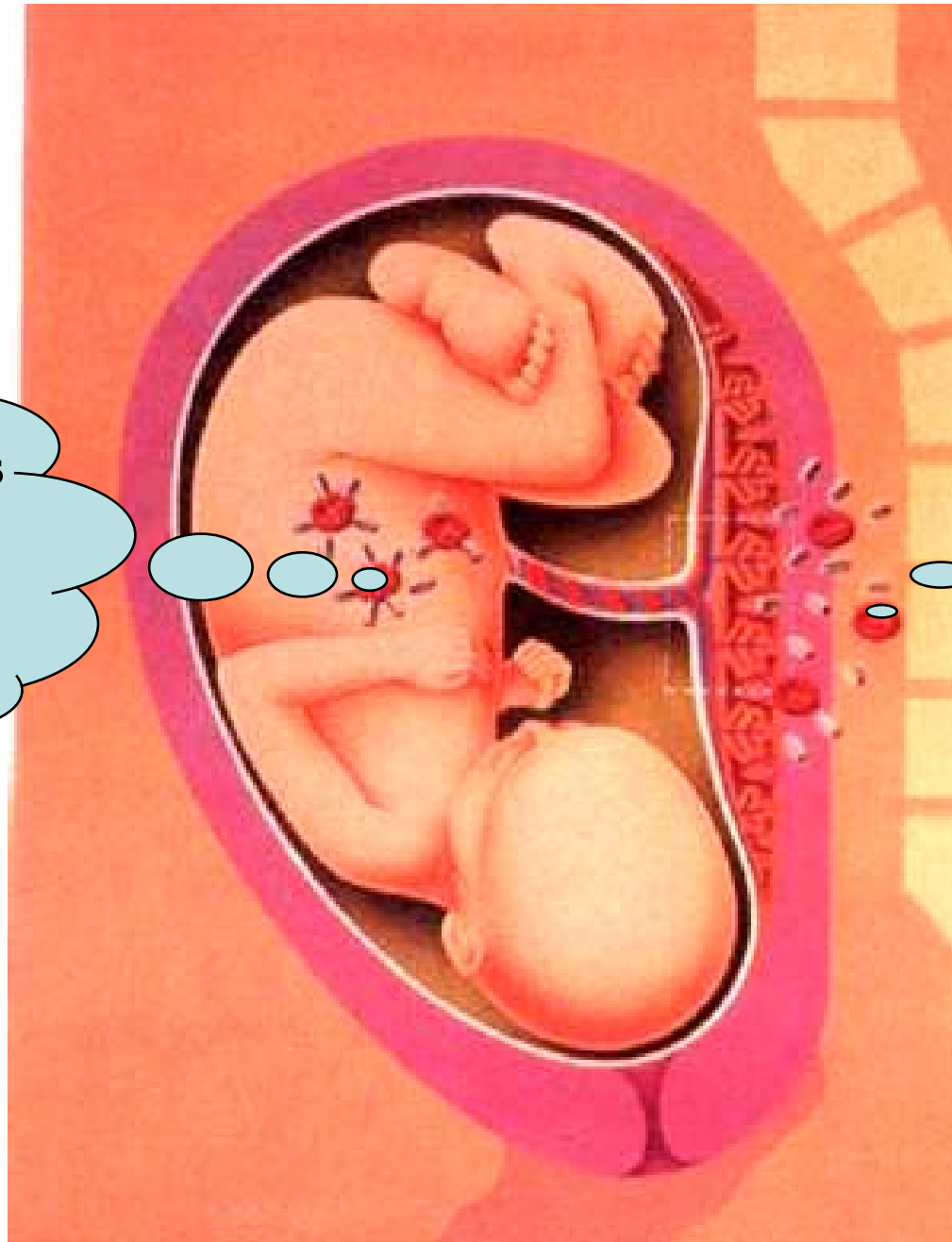
- **envers l'antigène D du
système Rhésus
(mère RH négative)**



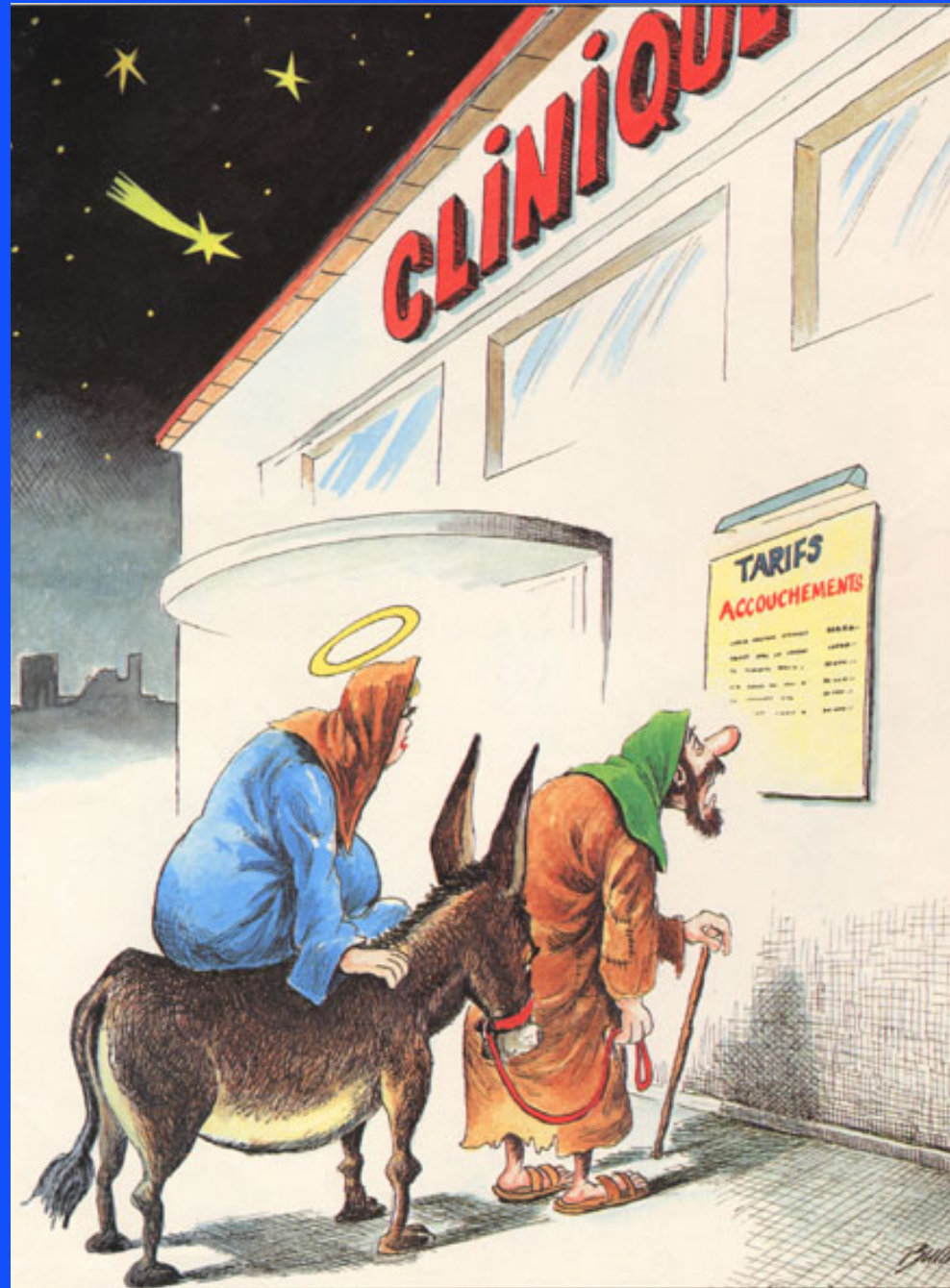
Anémie hémolytique du nouveau-né

- ✱ La présence chez le fœtus d'un antigène hérité du père et absent chez la mère peut favoriser la formation d'anticorps correspondant dans l'organisme maternel.**
- ✱ Ces anticorps diffusent par voie placentaire dans la circulation fœtale et peuvent se fixer sur les hématies du fœtus et provoquer une anémie sévère.**

Foetus Rh (D) pos
anti-D maternel
sur ses hématies



Mère Rh nég.
avec anti-D



surveillance biologique pendant la grossesse

- ➡ groupe ABO et typisation RH
- ➡ détection et titration des anticorps irréguliers

*Autres examens
(hématologique et chimique)*





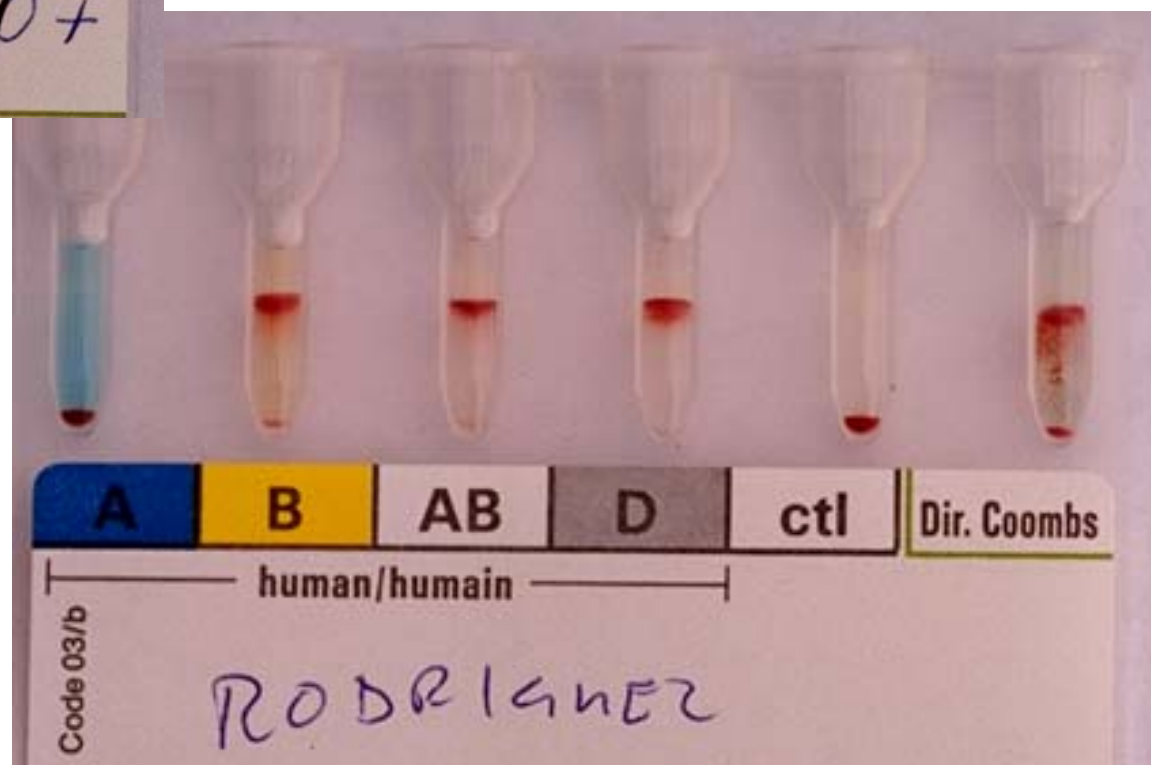
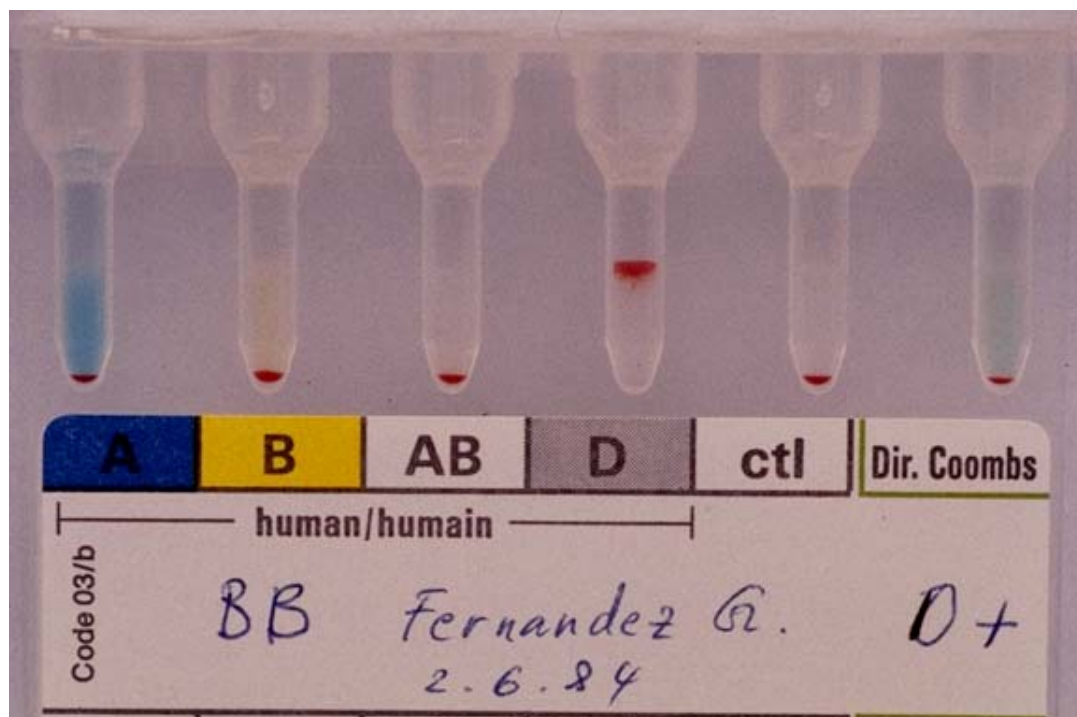
Néonatalogie

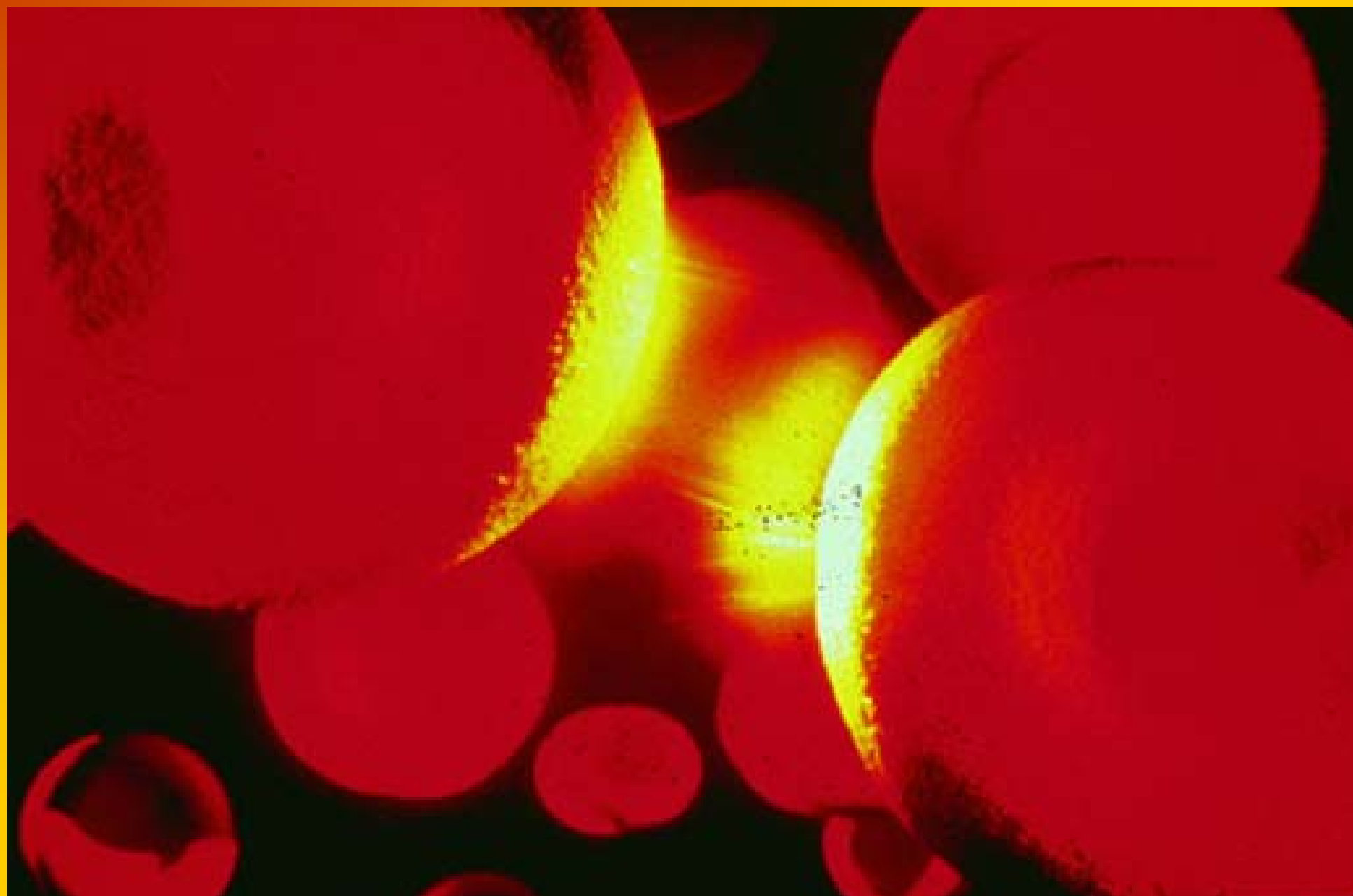


Groupage ABO et RH

groupe ABO (test érythrocytaire seulement)

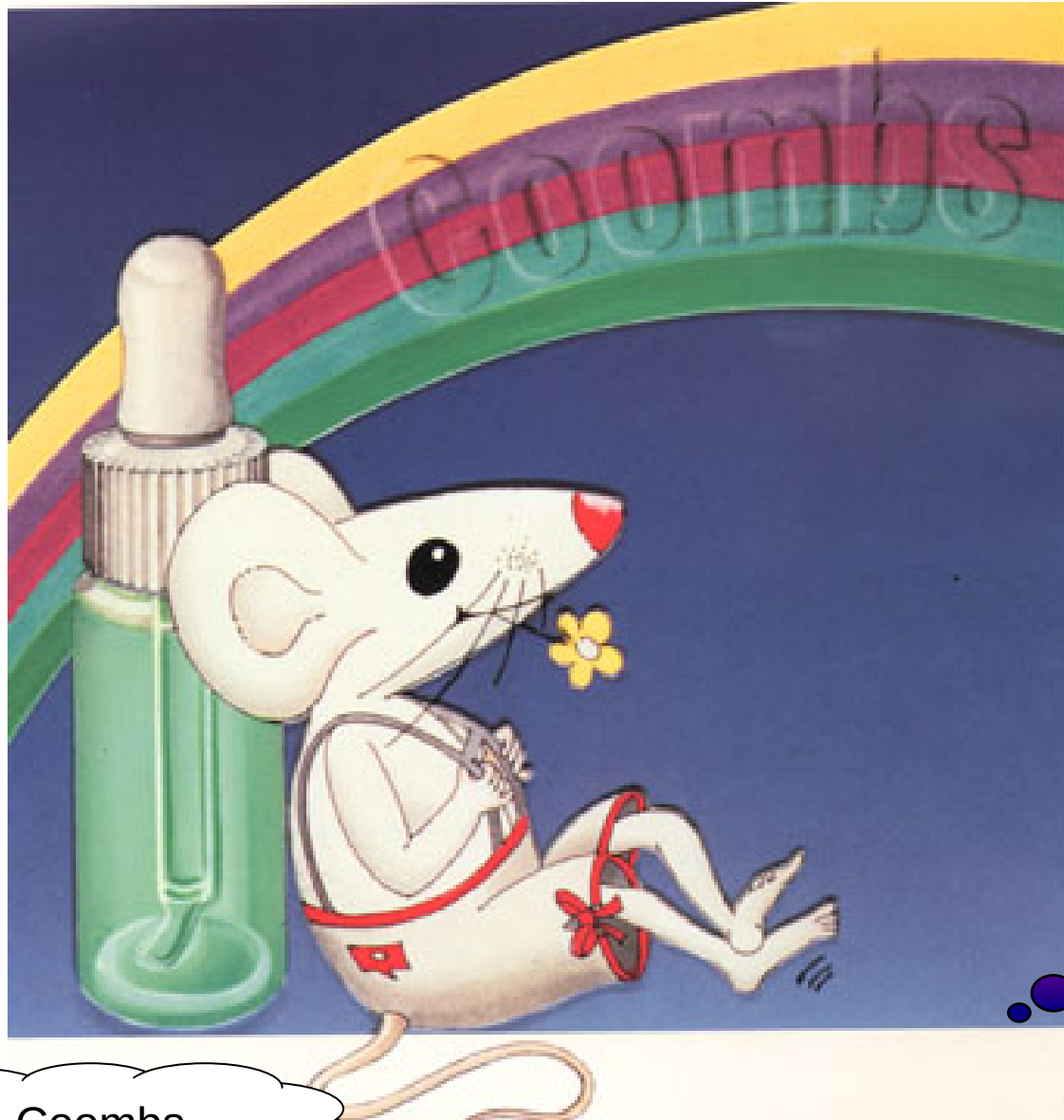
Coombs direct obligatoire





A microscopic image showing fetal red blood cells (erythrocytes) with maternal IgG antibodies attached to their surface. The cells are stained pinkish-red, and the antibodies appear as small, dark, Y-shaped structures. The background is a light, grainy texture.

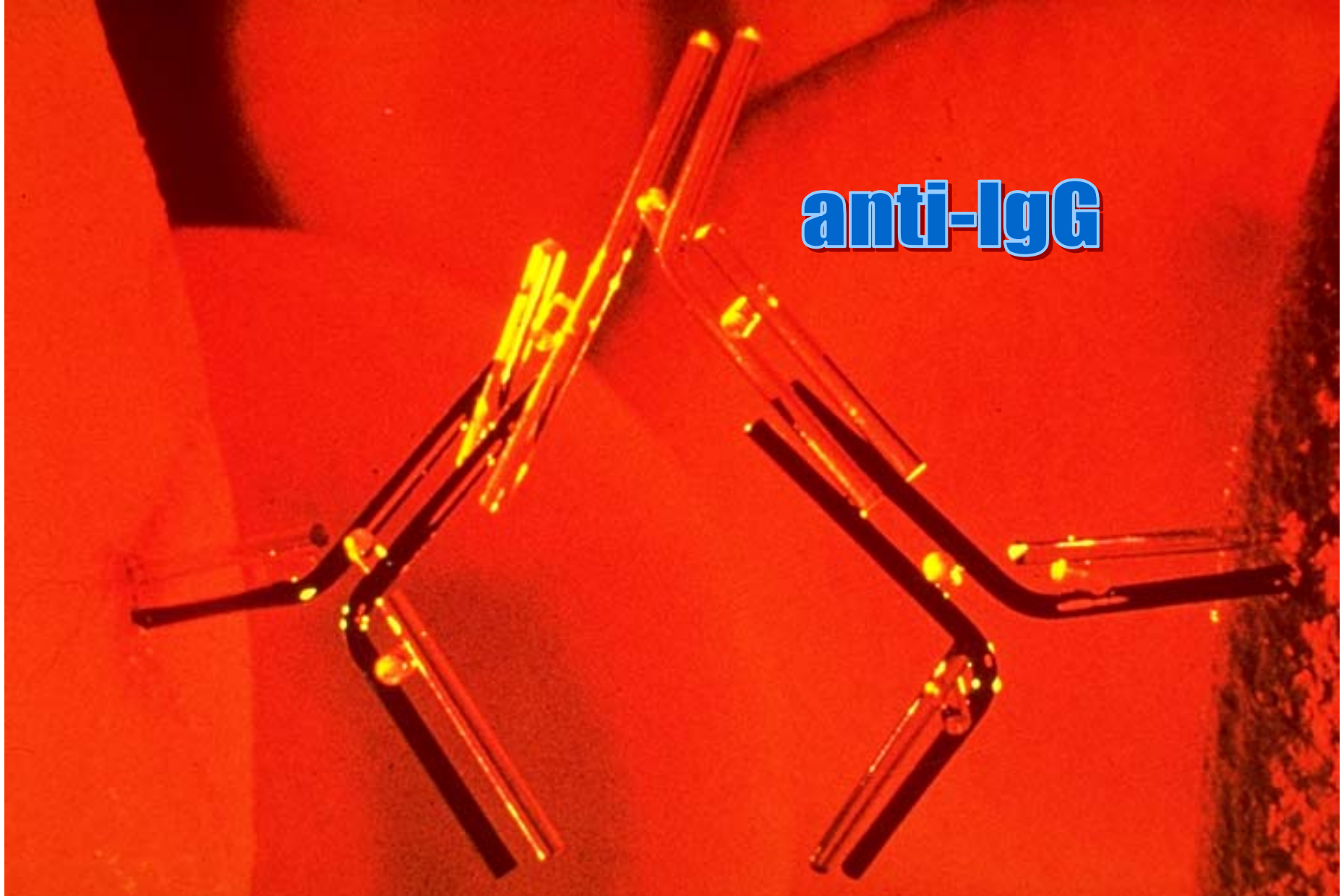
IgG maternelles fixées sur les hématies du fœtus



Réactif de Coombs

Anti-IgG
Anti-C3d

anti-IgG

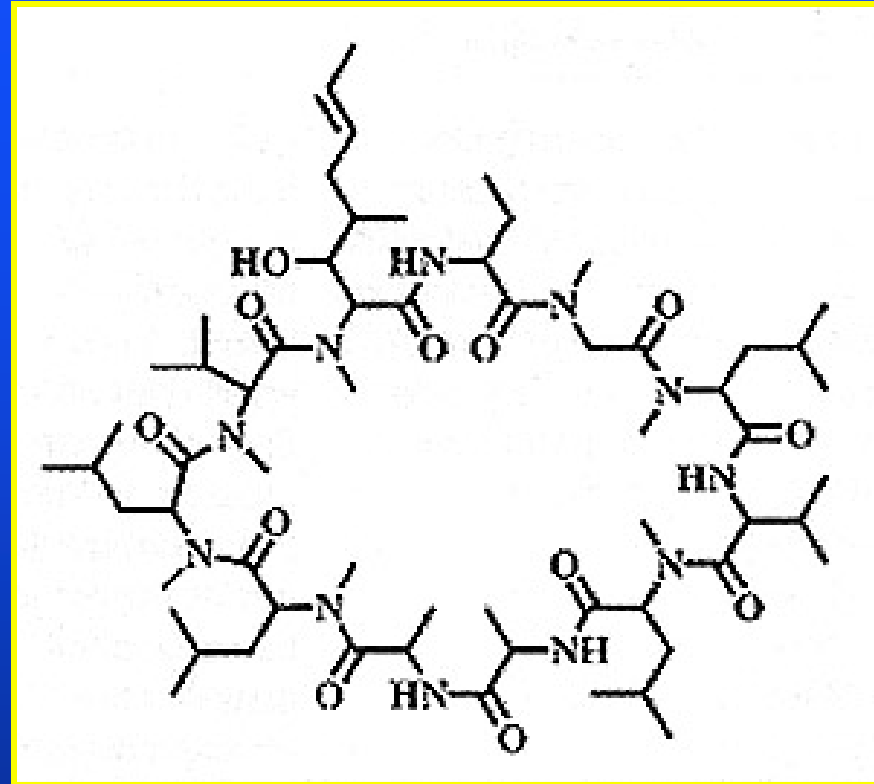




Anémies régénératives (périphériques)

- **Anémies hémolytiques**
 - ✚ **d'origine extracorpusculaire**
 - ✱ **immunologique**
 - ⇒ **allo-immunisation**
 - ⇒ **auto-immunisation**
 - ⇒ **allergies médicamenteuses**

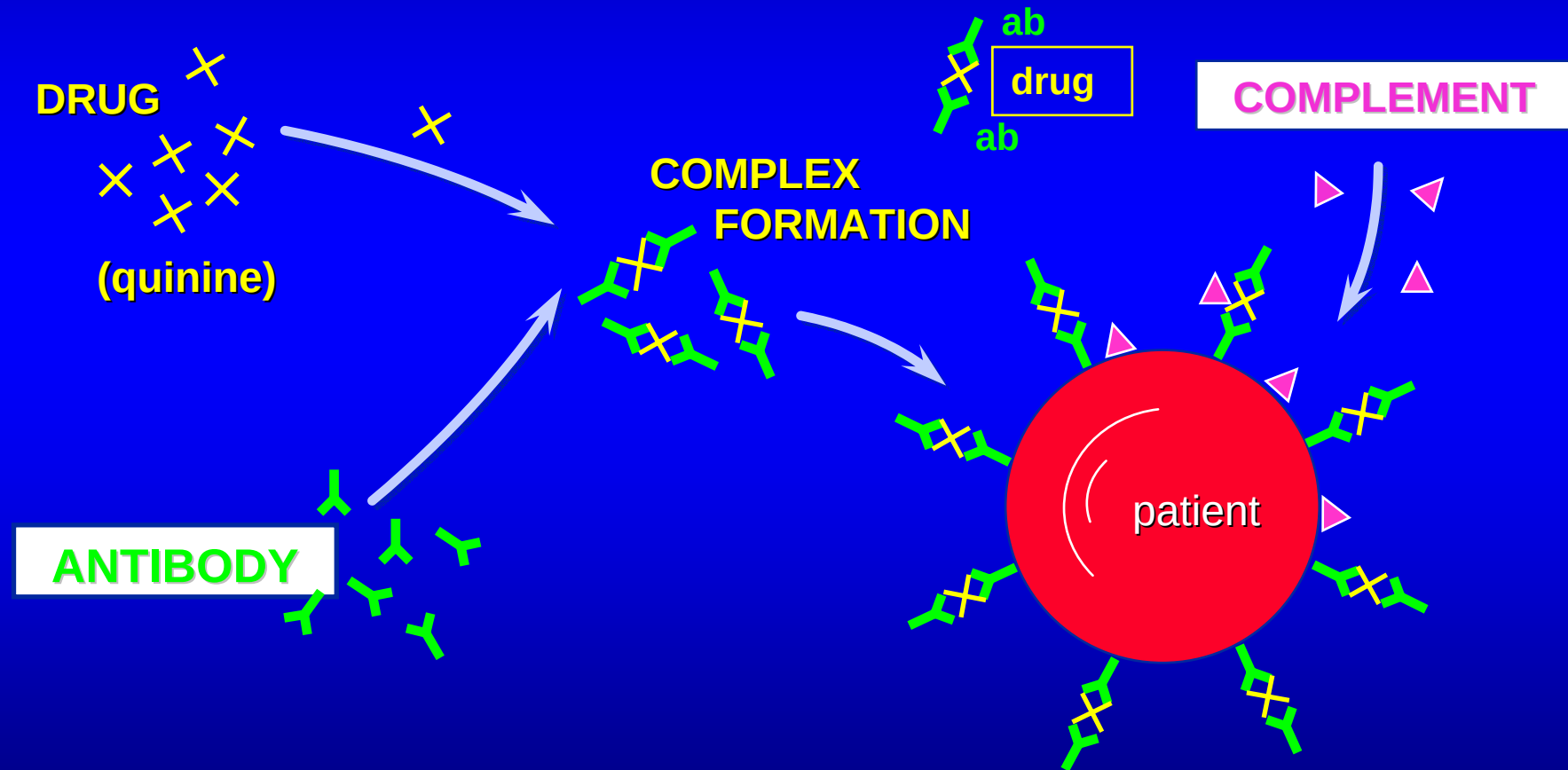
immunologique $\Rightarrow$ allergies médicamenteuses



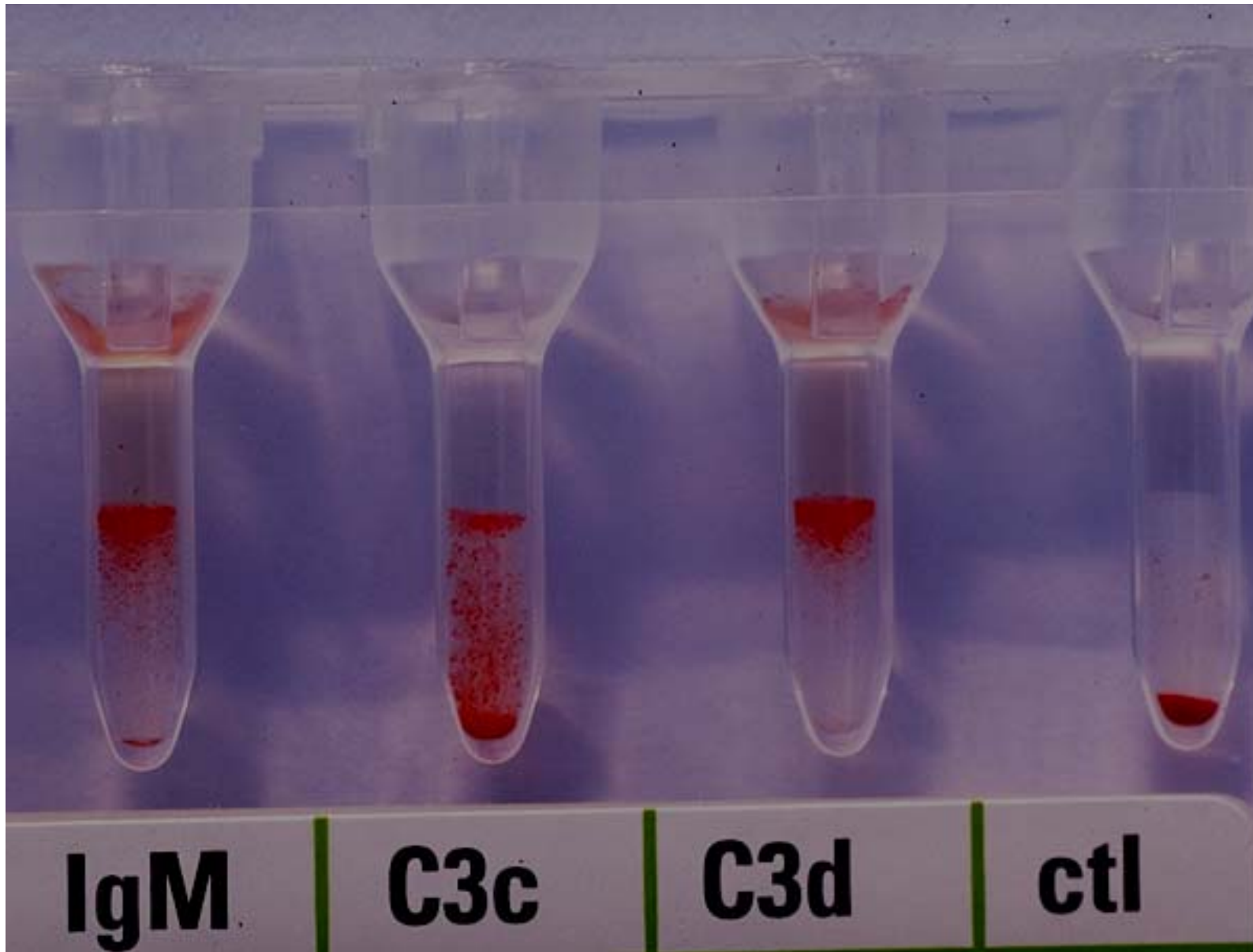
cyclosporine A



Mécanisme par complexes immuns

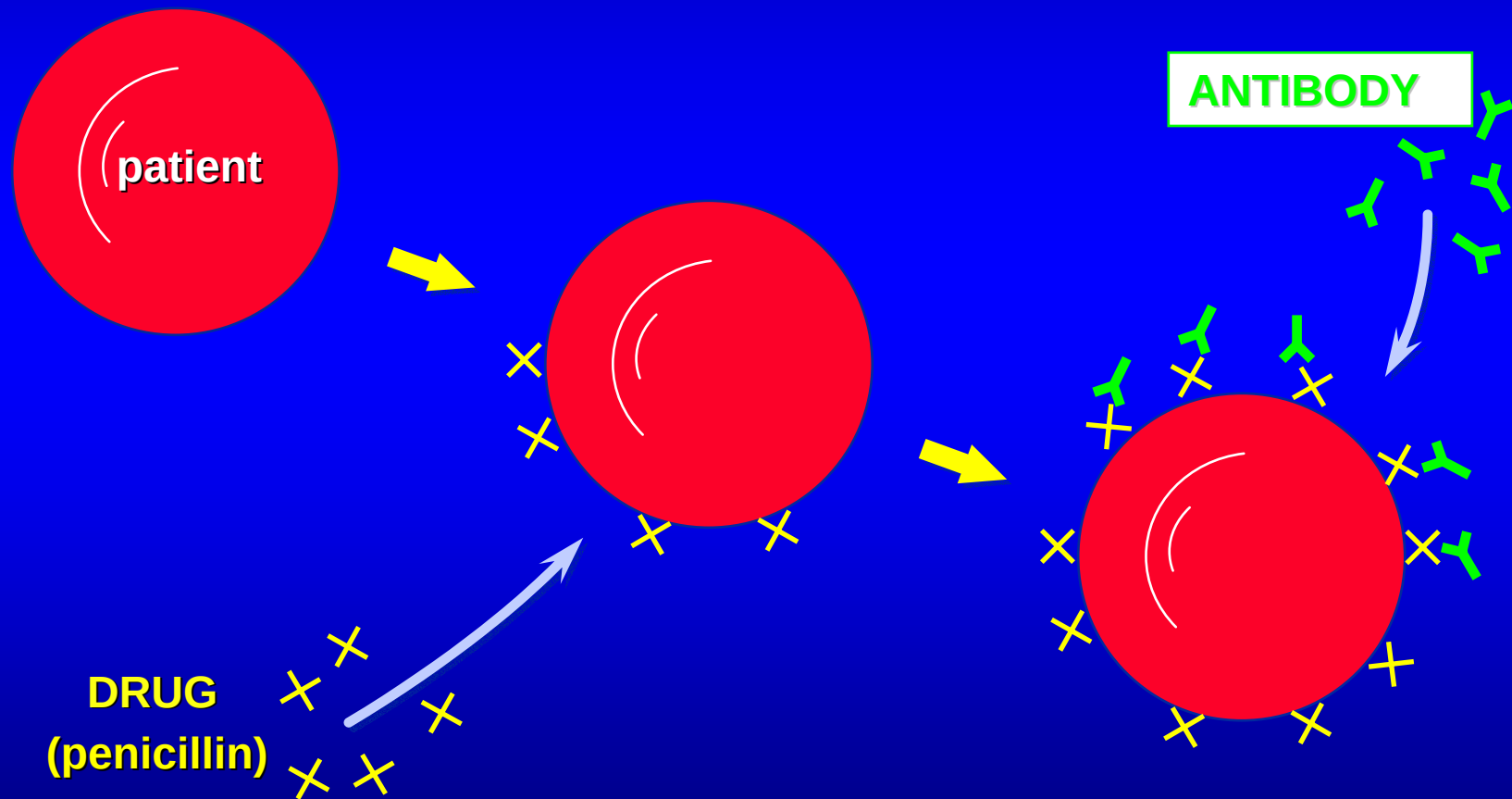


Drug	Therapeutic Category	Possible Mechanism
Quinidine	Cardiac depressant, antiarrhythmic	DD-DA, DD-IC
Quinine	Antimalarial	DD-IC
Acetaminophen	Analgesic, antipyretic	DD-IC
Aminopyrine	Analgesic, antipyretic	DD-IC
Amphotericin B	Antifungal, antibiotic	DD-IC
Ampicillin	Antibacterial	DD-IC
Antazoline	Antihistamine	DD-IC
Apazone (azapropazone)	Anti-inflammatory, analgesic	DI, DD-DA
Buthiazide (butizide)	Diuretic, antihypertensive	DD-IC
Carbenicillin	Antibacterial	DD-DA
Carbimazole	Thyroid inhibitor	DD-IC
Carboplatin	Antineoplastic	DD-DA, DD-IC
Carbromal	Sedative; hypnotic	DD-DA
Catergen	Diarrheal astringent, treatment of hepatic disease	DI
Cephalosporins	Antibacterials	
First generation		NIA, DD-DA
Second generation		DD-IC, DD-DA, DI
Third generation		DD-IC, DD-DA, DI



hémolyse intravasculaire par activation du Complément par complexes immuns (drogue-antidrogue)

Adsorption médicamenteuse

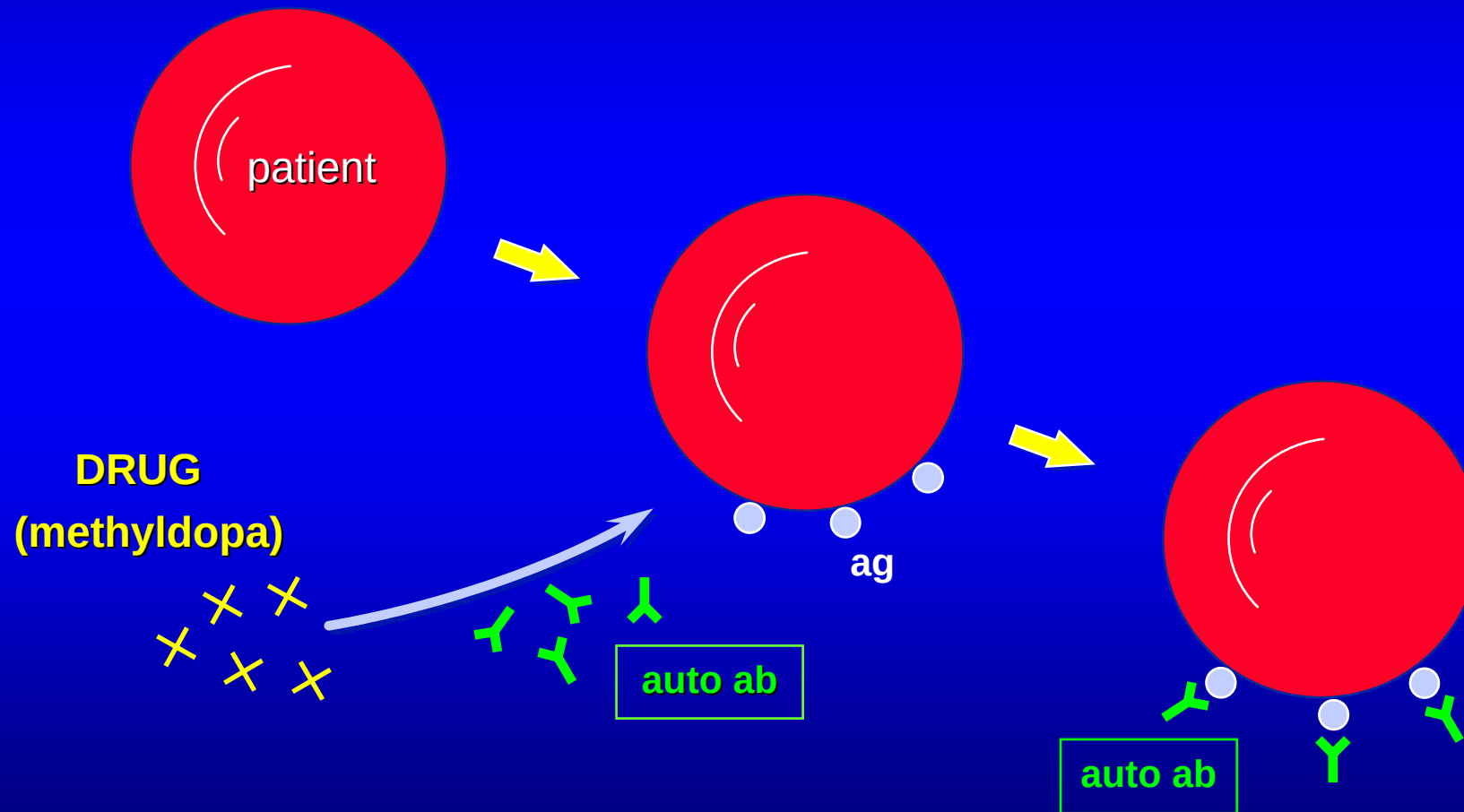


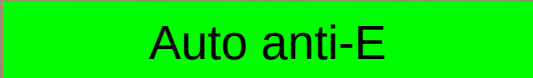
Drug	Therapeutic Category	Possible Mechanism
Melphalan	Antineoplastic	DD-IC
6-Mercaptopurine	Antineoplastic	DD-DA
Methadone	Narcotic analgesic	?
Methicillin	Antibacterial	DD-DA
Methotrexate	Antineoplastic, antimetabolite	DD-IC
Methyldopa	Antihypertensive	DI
Moxalactam (latamoxef)	Antibacterial	DD-IC, DI
Nafcillin	Antibacterial	DD-DA
Nomifensine	Antidepressant	DI, DD-IC
p-Aminosalicylic acid	Antitubercular	DD-IC
Penicillin G	Antibacterial	DD-DA
Phenacetin	Analgesic, antipyretic	DI, DD-IC
Piperacillin	Antibacterial	DD-DA, DD-IC
Podophyllotoxin	Antineoplastic, cathartic	?
Probenecid	Uricosuric	DD-IC
Procainamide	Cardiac depressant, antiarrhythmic	DI
Propyphenazone	Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory	DD-IC
Pyramidon	Analgesic, antipyretic	DD-IC
Quinidine	Cardiac depressant, antiarrhythmic	DD-DA, DD-IC
Quinine	Antimalarial	DD-IC
Ranitidine	Antagonist (to histamine H ₂ receptors)	?
Rifampin (rifampicin)	Antibacterial, antitubercular	DD-IC
Sodium pentothal	Anesthetic	DD-IC
Stibophen	Antischistosomal	DD-IC
Streptomycin	Antibacterial, tuberculostatic	DI, DD-DA, DD-IC
Sulbactam sodium	β -lactamase inhibitor/antibacterial	NIA
Sulfonamides	Antibiotics	DD-IC
Sulfonylurea derivatives	Antidiabetic	DD-IC
Sulindac	Anti-inflammatory	DD-DA, DI
Suprofen	Anti-inflammatory, analgesic	DD-IC, DI
Suramin	Antitrypanosomal, antifilarial	NIA
Temafloxacin	Antibacterial	DD-IC
Teniposide	Antineoplastic	DI, DD-IC
Tetracycline	Antibacterial, antirickettsial, antiamebic	DD-DA?, DD-IC
Thiopental	Anesthetic	DD-IC
Tolbutamide	Antidiabetic	DD-DA
Tolmetin	Anti-inflammatory	DI, DD-IC
Triamterene	Diuretic	DD-IC
Trimellitic anhydride	Used in preparation of dyes, resins, etc	?
Zomepirac	Analgesic, anti-inflammatory	DD-DA, DD-IC, DI



Drug - related autoantibodies

Formation d'autoanticorps



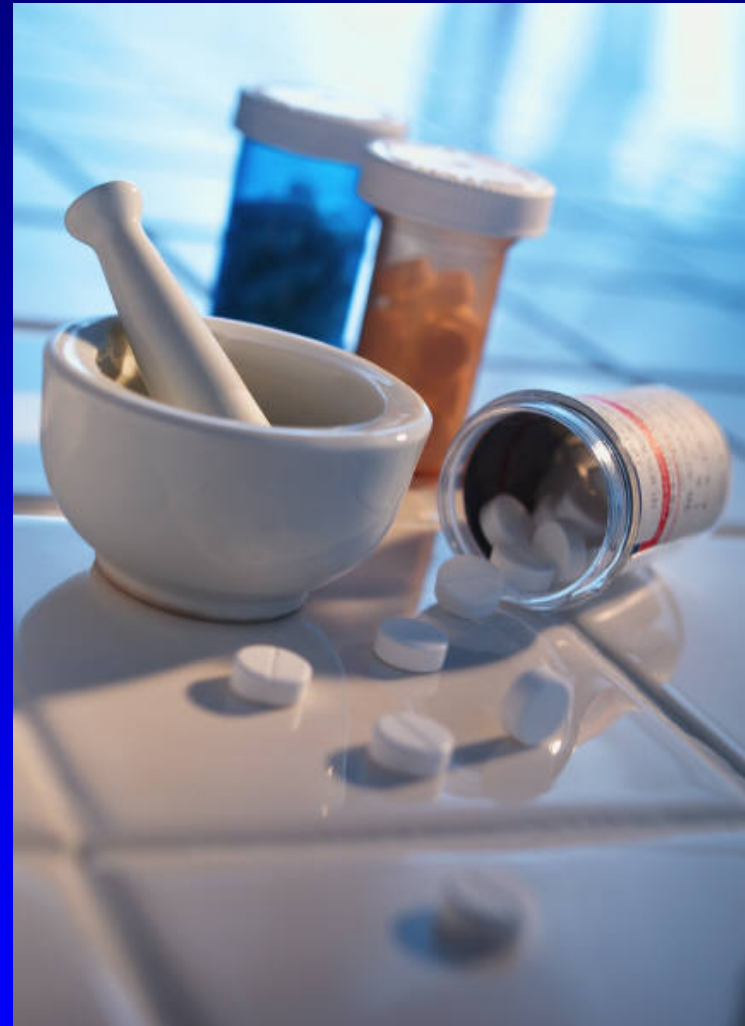


De nos jours, les médicaments causant des AHAï sont les analogues **des purines** comme **la fludarabine** (pour traiter les LLC) et aussi d'autres purines comme **la cladribine**.

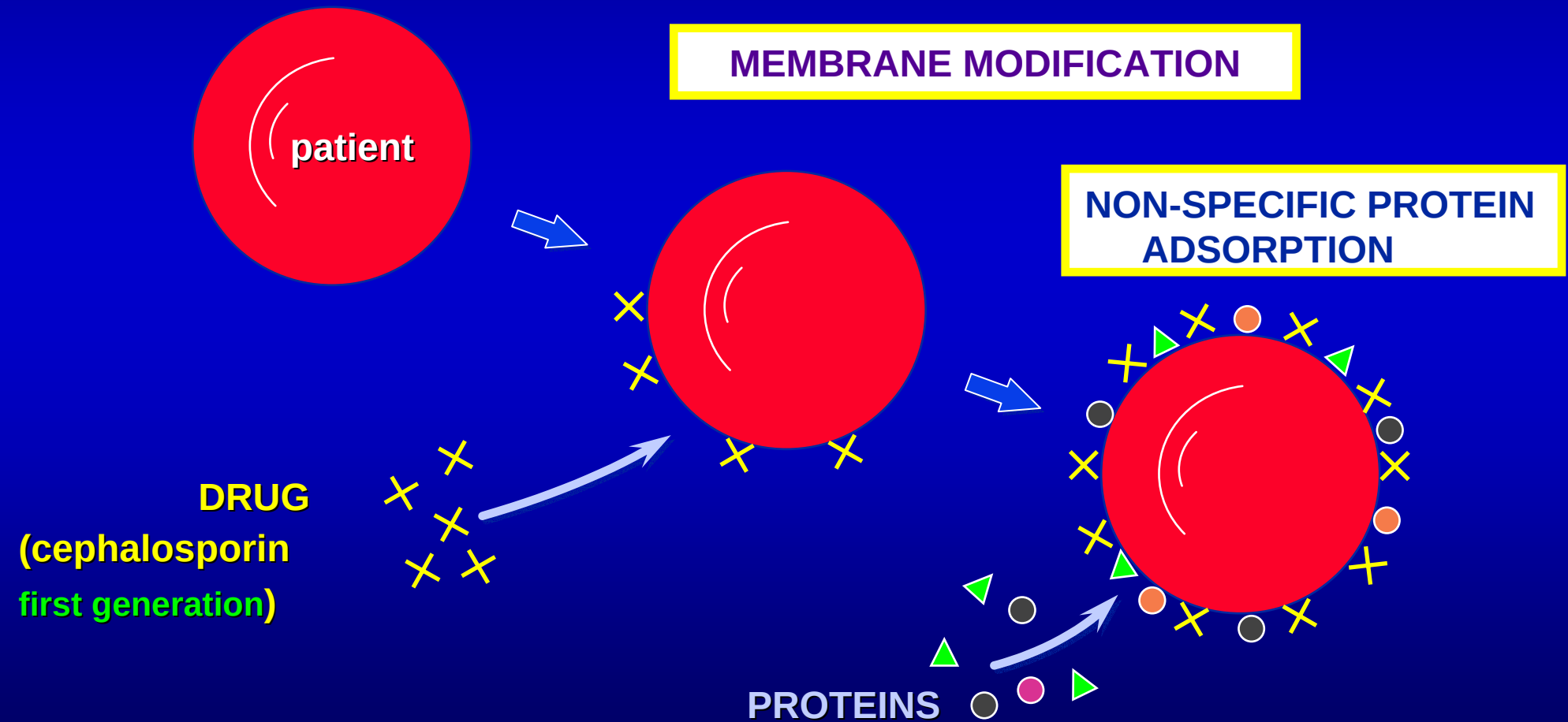


Beaucoup d'autres médicaments induisent des AHAI, mais pour prouver cela, il faut des tests d'immunohématologie **positifs** et une **anémie hémolytique**.

Dès l'arrêt du médicament, tout redevient négatif !



Modification de la membrane





George Garratty



**ASMT 17.09.2005 au Centre Paul Klee
avec le ventriloque Marc Métral**

la plupart des céphalosporines de 2ème et 3ème générations induisent des anticorps selon les 2 mécanismes immuns:

⇒ **par complexes immuns**

⇒ **adsorption du médicament**

Mais, un 3ème mécanisme n'est pas exclu....type autoanticorps

Oxaliplatin produisant une pancytopénie dans un cancer du rectum (1er cas)

- ▼ 79 ans, F., Hb = 12,8 g /dL
- ▼ Traitée initialement avec diverses drogues (fluorouracil) mais, **dès Oxaliplatin** (Hb = 9 g/ dL):
 - ⇒ thrombopénie, neutropénie et hémolyse légère
- ▼ Tests spécifiques qui démontrent la présence d'anti-oxaliplatin réagissant avec les plaquettes, les granulocytes et les hématies

Oxaliplatin produisant une pancytopenie dans un cancer du rectum (1er cas)

- ▼ médicaments produisant **une bi ou pancytopenie** sont rares
- ▼ mécanisme démontré est de type IC
- ▼ hémolyse est légère:
 - ✱ active peu le Complément (**anti-C3d +/-**) avec **destruction extravasculaire**
 - ✱ séquestration des plaquettes et des neutrophiles domine, donc moins de destruction érythrocytaire

Transfusion, vol 45, May 2005

Behrouz Mansouri, A. Salama and coll

Remarques

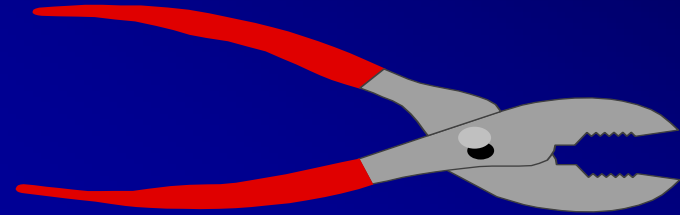
- ▼ Lors de la prise de certains médicaments (dans les thérapies lourdes et de longue durée), il serait judicieux de faire des analyses d'immuno-hématologie, type Coombs direct et recherche de sensibilité aux drogues
- ▼ Le patient a pu être sensibilisé auparavant lors d'une intervention chirurgicale où il n'a pas reçu du sang (donc pas de contrôle Coombs direct), mais où des antibiotiques ont été utilisés largement comme prophylaxie (même césarienne)

Anémies régénératives (périphériques)

- **Anémies hémolytiques**
 - ✚ **d'origine extracorporelle**
 - * immunologique
 - * **mécanique**
 - * toxique
 - * due à des parasites

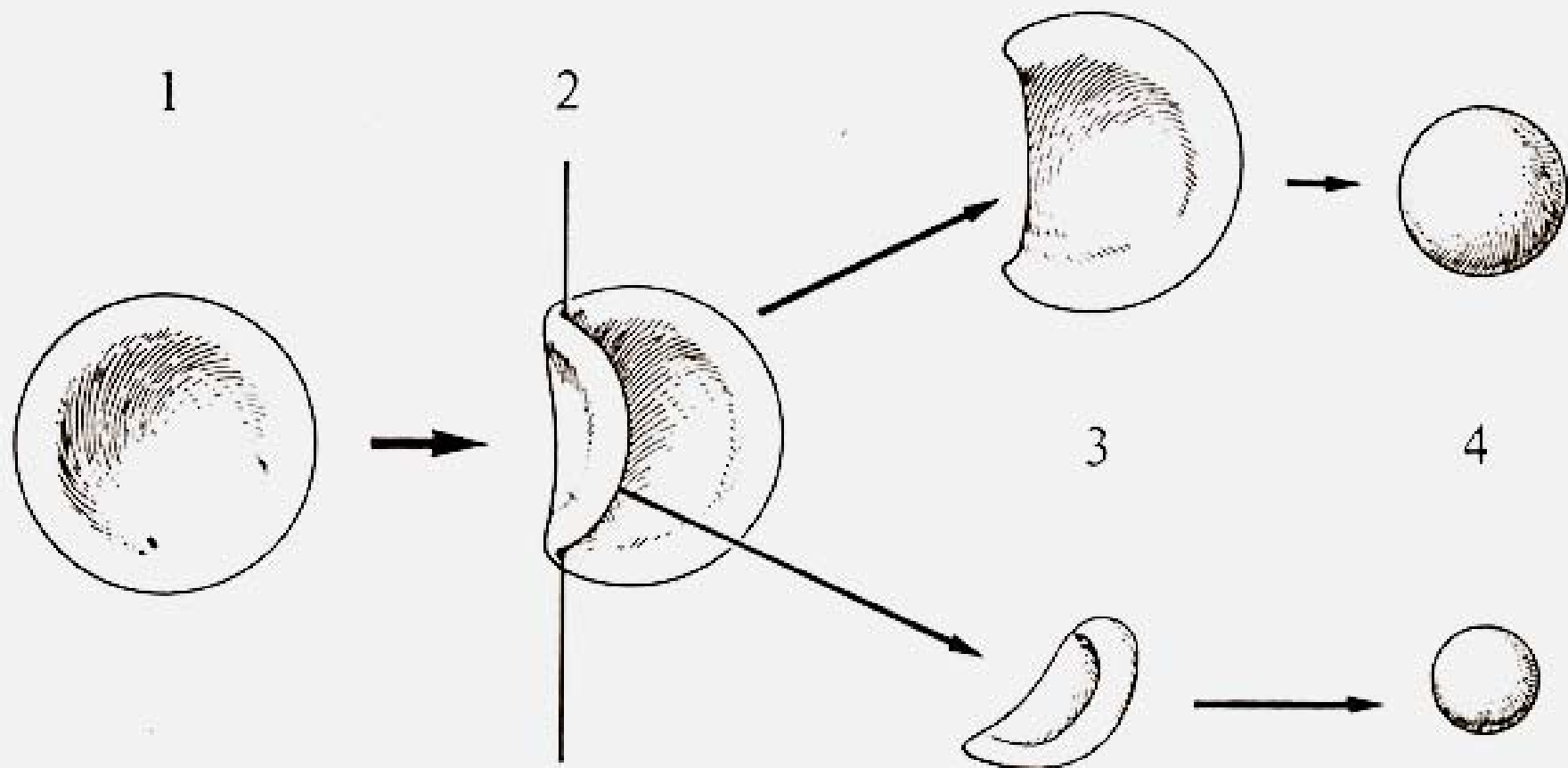
Anémie hémolytique extracorporelle

d'origine mécanique



fragmentation des érythrocytes (*schizocytes*)

- * sur surface anormale (valve cardiaque synthétique)
- * sur réseau de fibrine (maladie vasculaire)



Production des schizocytes, à partir de discocytes (1), par coupure sur un fil de fibrine (2). Les schizocytes (3) deviennent des sphéro-schizocytes (4), qui hémolysent rapidement. Un autre mécanisme de forma-



Anémies régénératives (périphériques)

- **Anémies hémolytiques**
 - ✚ **d'origine extracorporelle**
 - * immunologique
 - * mécanique
 - * **toxique**
 - * due à des parasites

👉 d'origine extracorporelle

✳️ toxique

Altération massive du métabolisme cellulaire

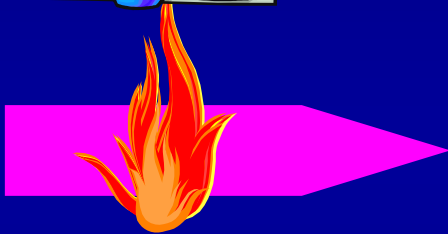
soit par agression directe sur la membrane
érythrocytaire

soit par précipitation de l'Hémoglobine
(corps de Heinz)

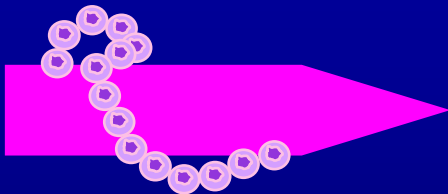
Anémie hémolytique toxique



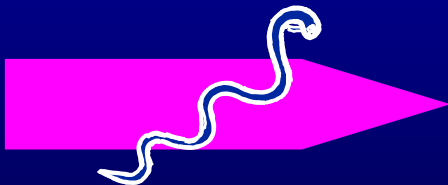
Origine oxydative



Brûlures étendues



Toxines bactériennes



Venins de serpent

Origine oxydative

Oxydation de l'Hb en méthémoglobine:

⇒ *corps de Heinz*

Oxydation des composants de la membrane érythrocytaire

- *Toxiques industriels (nitrites, chlorates, aniline)*
- *Médicaments:*
 - antipaludéens (quinine),*
 - sulfamidés,*
 - antibiotiques, antalgiques (paracétamol)*



Origine plurifactorielle

Intoxication au Pb:

(plombier, peintres, vaisselle en du Pb chez les Romains)

- ☛ Déficit de synthèse de l'hème (inhibition enzymatique du métabolisme des porphyrines)
- ☛ Inhibition de l'activité des pompes membranaires
 - ⇒ ponctuations basophiles sur le frottis sanguin

Intoxication au Cu:

Inhibition enzymatique en particulier Glucose-6-PD
(traitement de la vigne)

Anémie hémolytique toxique

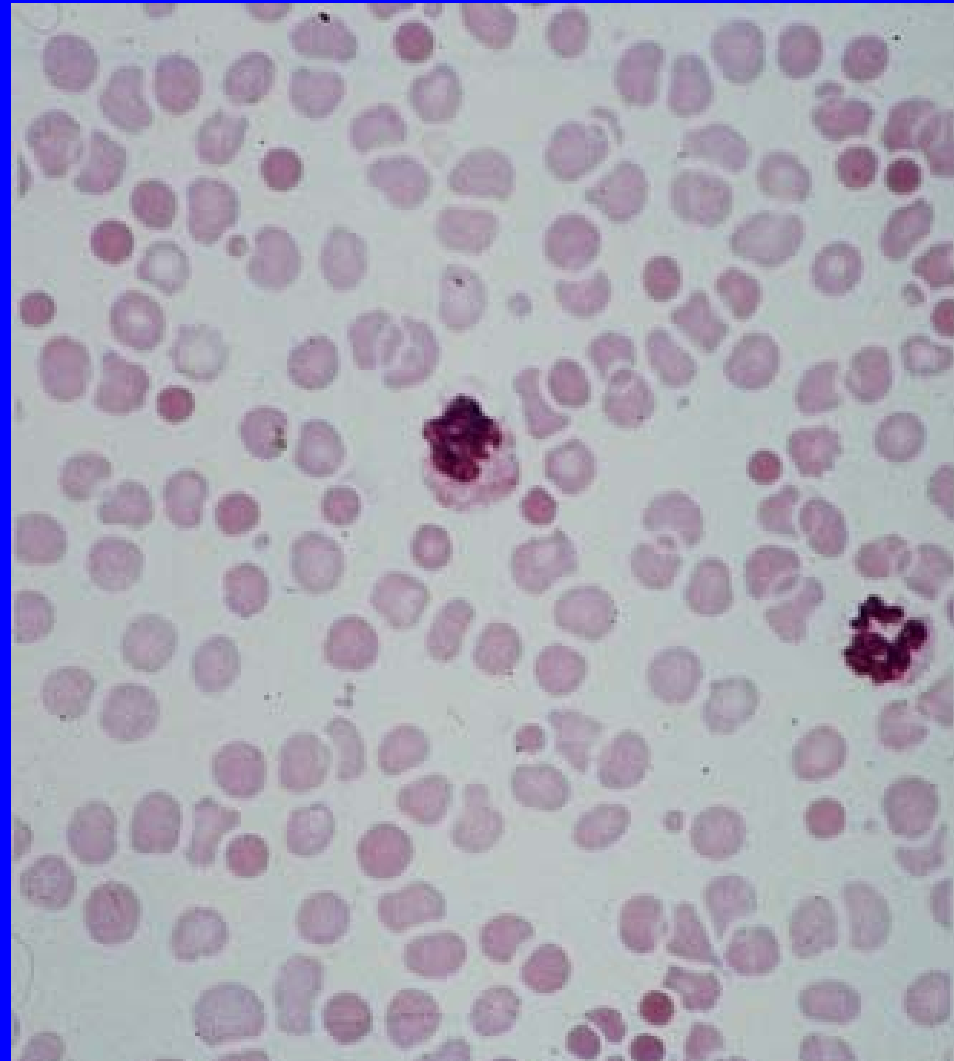
Brûlures étendues

- ☛ Sphérocytes
- ☛ Microcytes



L'agression touche la membrane





Haemolytic anaemia following extensive burns: peripheral blood film showing marked spherocytosis, including microspherocytic cells.

Anémie hémolytique toxique

⇒ Toxines bactériennes

Septicémie à

Clostridium Perfringens

☛ sphérocytes



Anémie hémolytique toxique

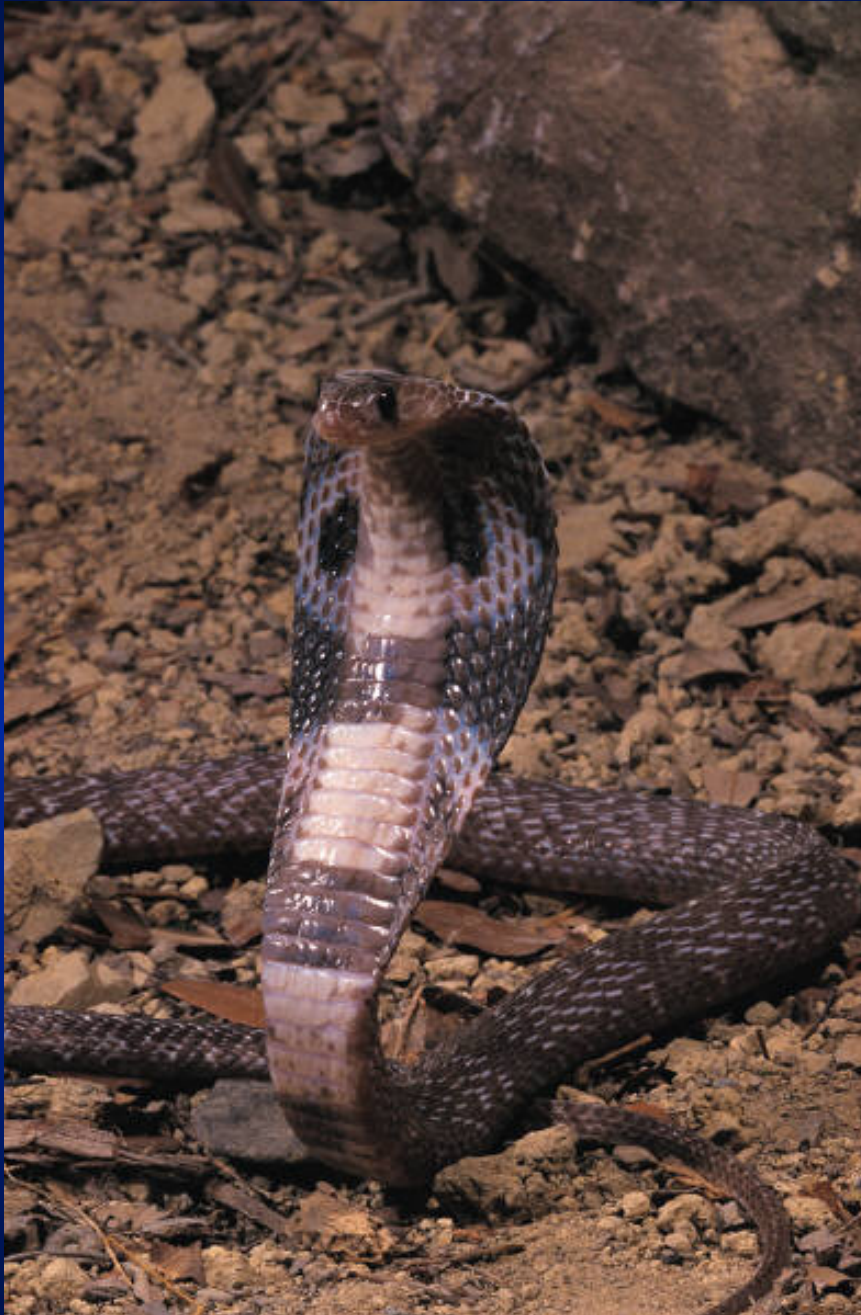
⇒ Venins de serpent,
de scorpion,
d'araignée





**venins = mélange complexe de protéines
à activité enzymatique
et à effet fibinolytique,
coagulant,
lipolytique et neurotoxique**





**le venin de Cobra
a une action hémolysante
(phospholipase et protéine lytique)
"Cobra venom factor"**

Anémies régénératives (périphériques)

- **Anémies hémolytiques**
 - ✚ **d'origine extracorporelle**
 - * immunologique
 - * mécanique
 - * toxique
 - * **due à des parasites**

Due à des parasites

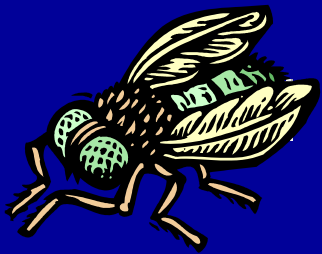
Action directe dur l'hématie

☞ malaria: plasmodium falciparum

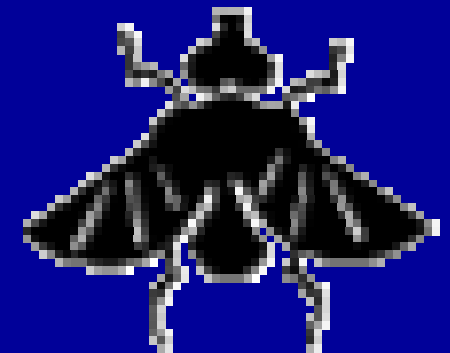
vivax

malariae

ovale

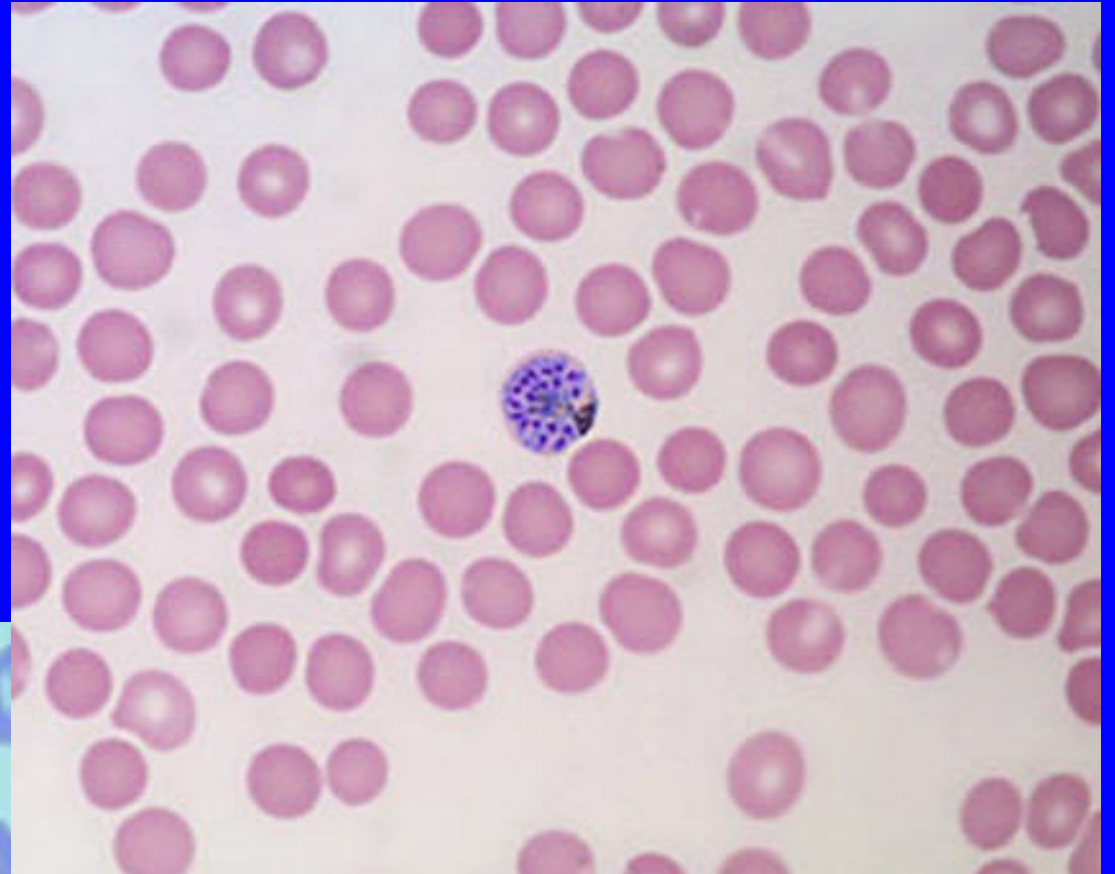


☞ babesiose

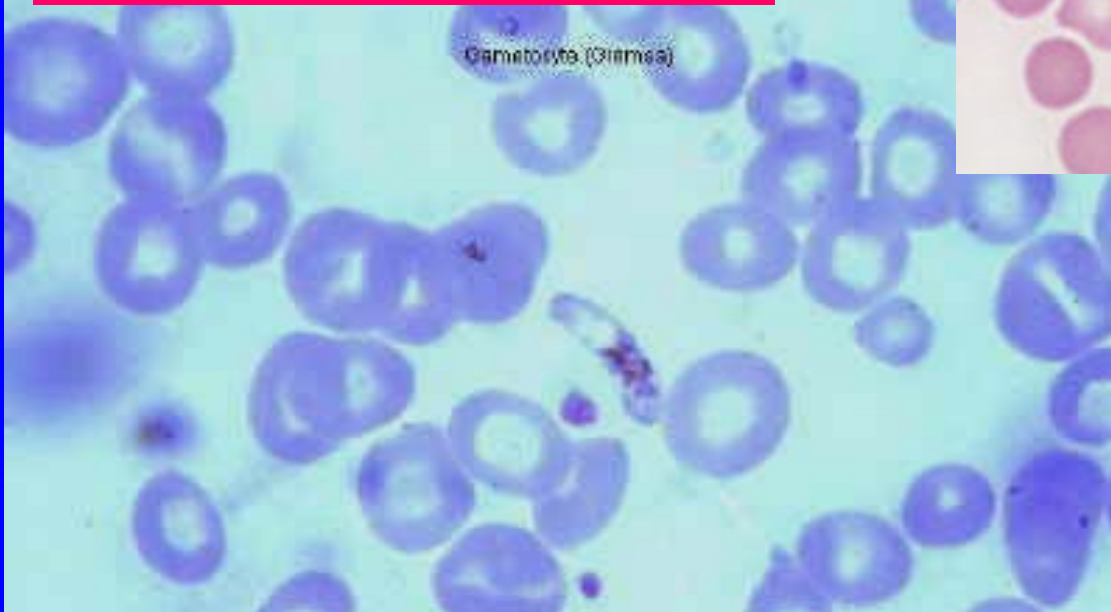




Anopheles



Plasmodium falciparum



Gametocyte (Ziemsa)

Plasmodium vivax

FIN

