

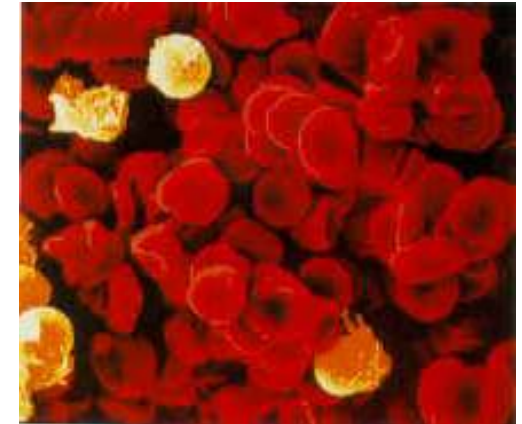
ANEMIE HEMOLYTIQUE

I - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

II - DIAGNOSTIC POSITIF

III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

IV- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE



A - Arguments d'orientation

B - AH congénitales / corpusculaires

- 1-Anomalie de la membrane
- 2-Anomalie de l'hémoglobine
- 3-Anomalie des enzymes

C - AH acquises / extra-corpusculaires

- 1-Immunes
- 2-Infectieuses et parasitaires
- 3-Médicamenteuses et toxiques
- 4-Mécaniques
- 5-Diverses

D - AH acquises et corpusculaires

Hémoglobinurie Nocturne Paroxystique

ANEMIE HEMOLYTIQUE

- ◆ C'est une anémie liée à la destruction excessive des hématies par une :
 - **anomalie corpusculaire** → *hématie pathologique*
 - **anomalie extra-corpulaire** → *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 aiguë → intra-vasculaire**

1) Hémolyse intratissulaire



➤ En physiologie: GR vieilliss (120 jrs)

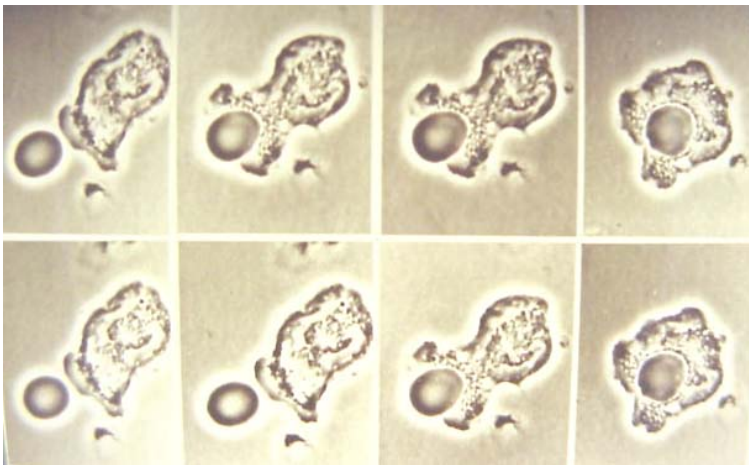
- ☞ *ralentissement métabolique*
- ☞ *alterations membranaires*
- ☞ *phénomènes oxydatifs*
- ☞ *hyperhydratation => sphéricité*
- ☞ *diminution de la plasticité.*
- ☞ *captation par les macrophages*
= phagocytose dans MO + foie + rate

➤ En pathologie: exagération de l'hémolyse physiologique:

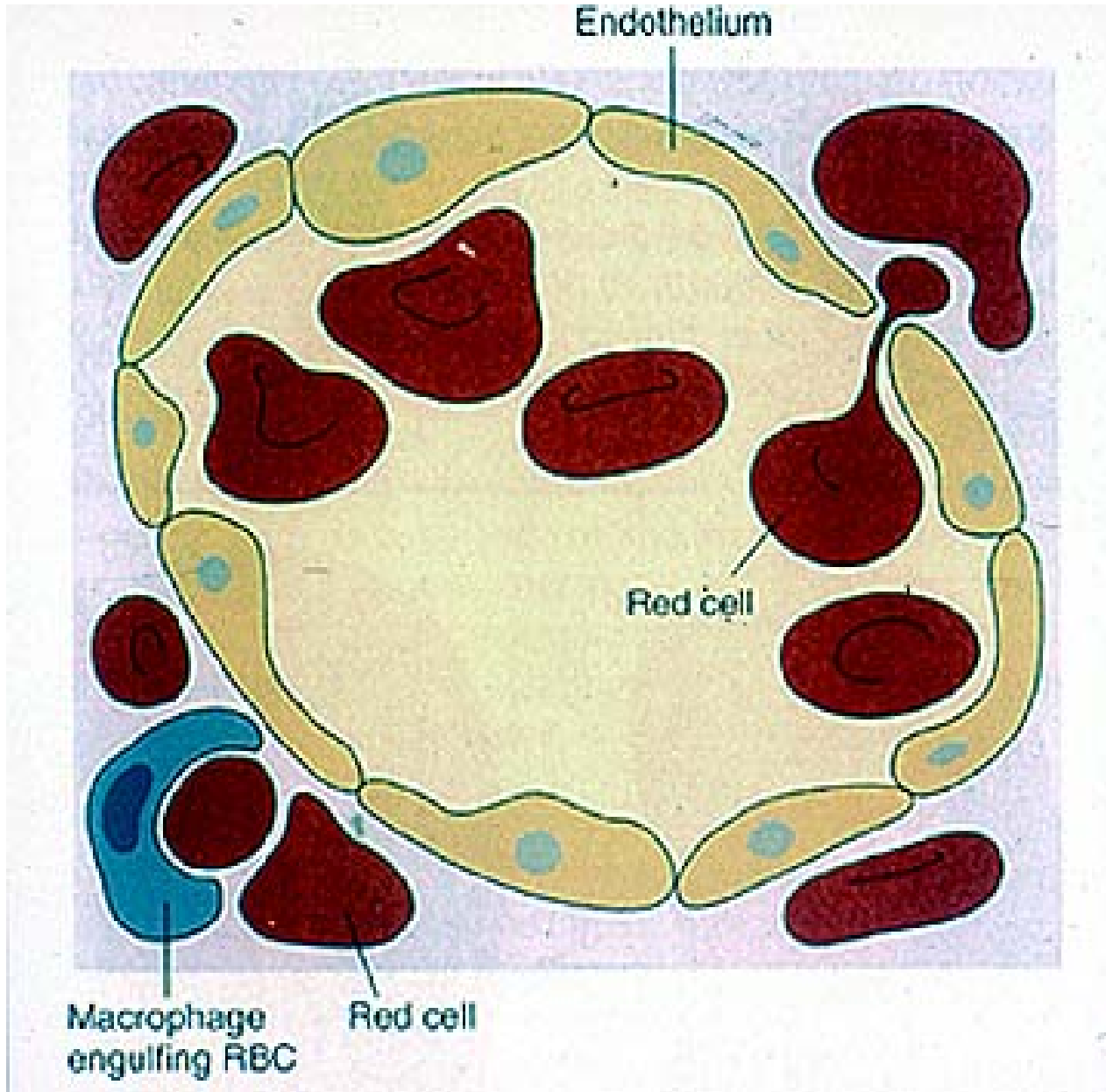
↪ **Héme**

- ☞ **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



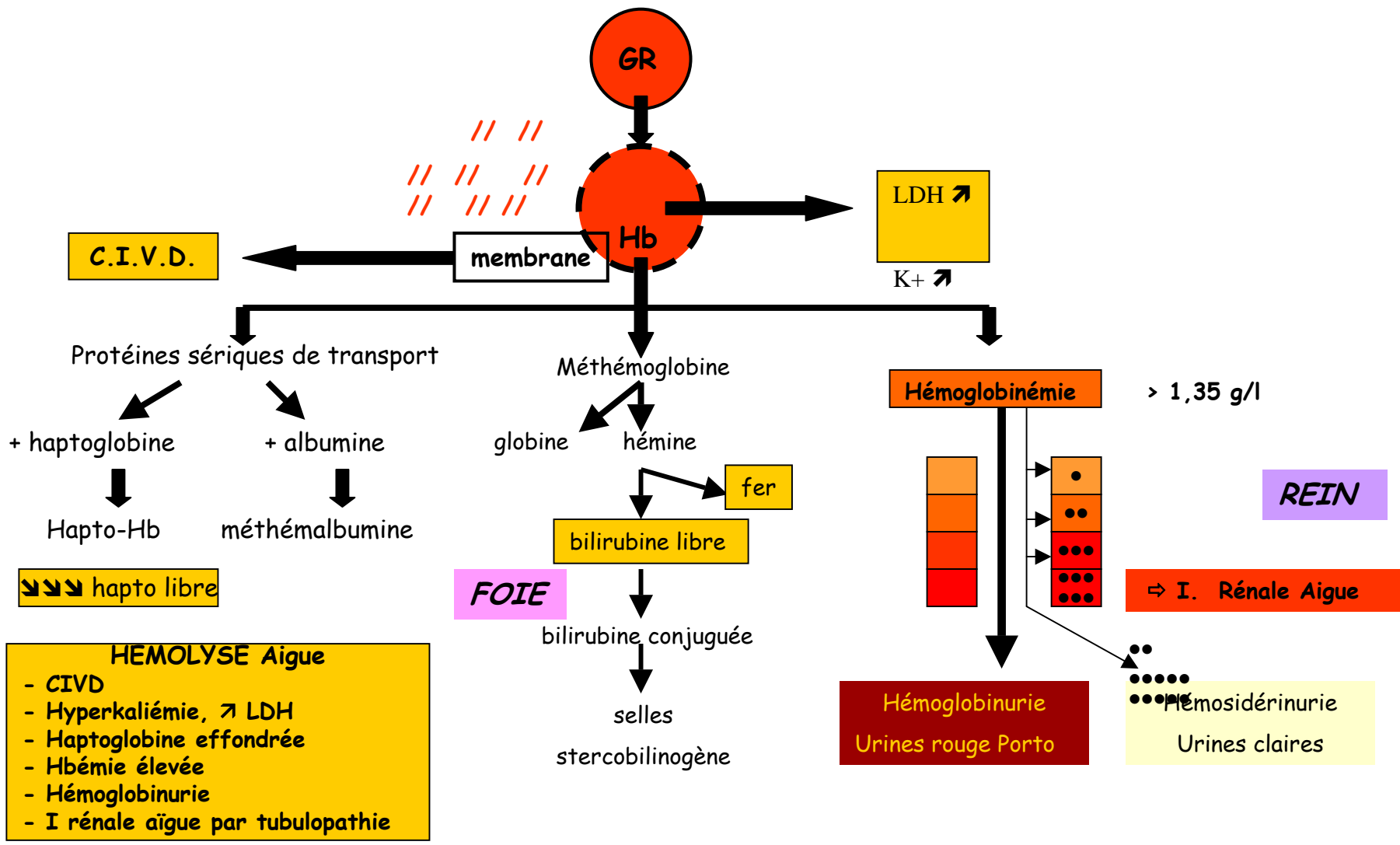
Hémolyse extravasculaire (rate)



2) Hémolyse intravasculaire :

◆ Rôle variable

- ☞ en physiologie: lieu mineur d'hémolyse
- ☞ en pathologie: lieu majeur si hémolyse aigüe



- HEMOLYSE Aigue**
- CIVD
 - Hyperkaliémie, ↗ LDH
 - Haptoglobine effondrée
 - Hbémie élevée
 - Hémoglobinurie
 - I rénale aigue par tubulopathie

◆ Devenir des constituants : libération dans la circulation

➤ **membrane**

☞ *phospholipides intravasculaires*

☞ *CIVD*

➤ **cytoplasme**

☞ *K⁺ : hyperkaliémie*

☞ *LDH*

➤ **Hb : hémoglobinémie**

☞ *dégradation enzymatique : méthémoglobine*

☞ *bilirubine libre.*

☞ *adsorbée par les protéines sériques haptoglobine =*

☞ *complexe hapto-hémoglobine*

☞ *effondrement de l'hapto libre*

☞ *albumine ☞ méthémalbuminémie.*

☞ *ultrafiltrée par le glomérule et réabsorbée par le tubule*

☞ *tubulopathie => Insuffisance rénale*

☞ *hemoglobinurie : urines " Porto "*
(intense et aigue)

☞ *hémosidérinurie urines claires*
(modérée et chronique)

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*

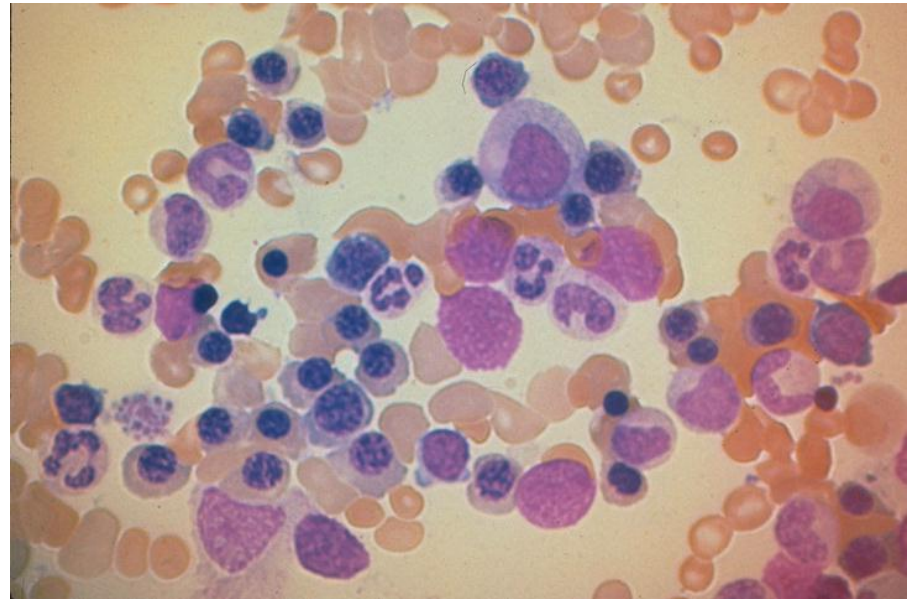
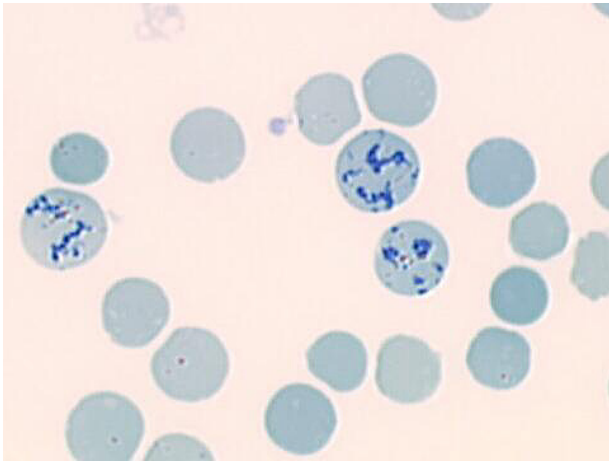
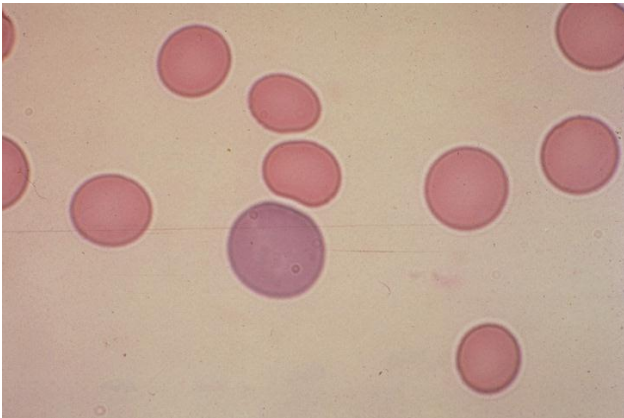
↳ *haptoglobine effondrée*

↳ *augmentation du fer sérique*

↳ *augmentation des LDH*

2) Signe de régénération médullaire :

- Sang: *réticulocytose* > 120000/mm³
- MO: *Erythroblastose médullaire* > 30 %



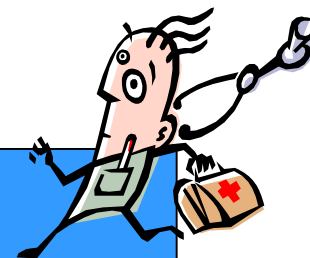
B - Formes de Diagnostic difficile :

1- formes chroniques difficiles:

- anémie discrète
- hémolyse masquée par erythroblastopénie
ex: parvoVirus dans les AHC
 - ↳ *Hémosidérinurie*
 - ↳ *durée de vie GR**

2 - formes aiguës:

- cliniquement:
 - ☞ choc anurique +++
 - ☞ douleurs lombaires ++
 - ☞ douleurs abdominales aiguës atypiques
 - ↳ *sonder le malade: Urines " Porto "*
- biologiquement:
 - ☞ anémie aigue
 - ☞ CIVD, hyperkaliémie, LDH++
 - ☞ hémoglobininémie plasmatique ++
 - ☞ hémoglobininurie ++

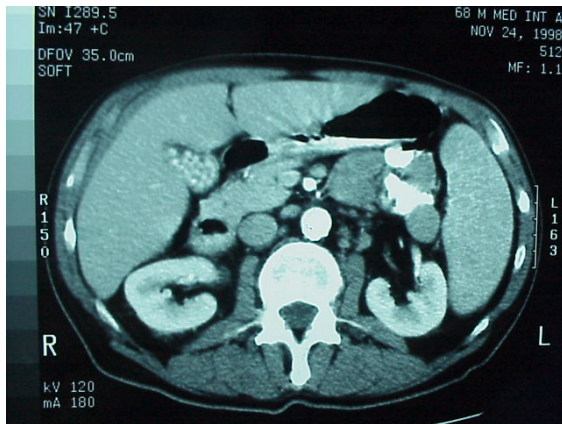


urgence vitale+++

III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1- Ictères non hémolytiques à bilirubine conjuguée :

- *ictères métaboliques.*
- *hépatites virales.*
- *ictères mixtes par lithiase pigmentaire +++*



2 - Ictères non hémolytiques à bilirubine libre :

- *maladie de Gilbert :*
5 % population
pas de signe de régénération médullaire
déficit partiel en glycuronyltransferase.
- *maladie de Crigler-Najjar*
déficit complet glycuronyltransferase.

✎ *mais hémoglobine et réticulocytose sont normales*

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 - ANEMIES HEMOLYTIQUES CORPUSCULAIRES

- **Congénitales** par anomalie héréditaire de :
 - ☞ *la membrane*
 - ☞ *l'hémoglobine*
 - ☞ *les enzymes*

- Seule la maladie de Marchiafava-Michelli est ***corpusculaire acquise***.

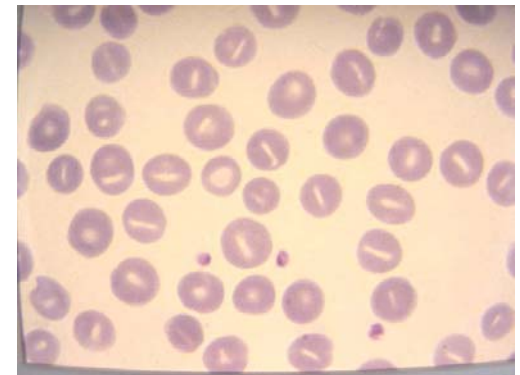
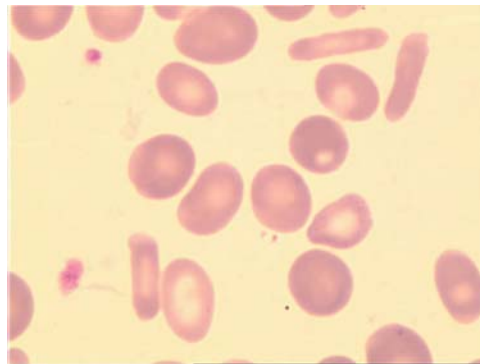
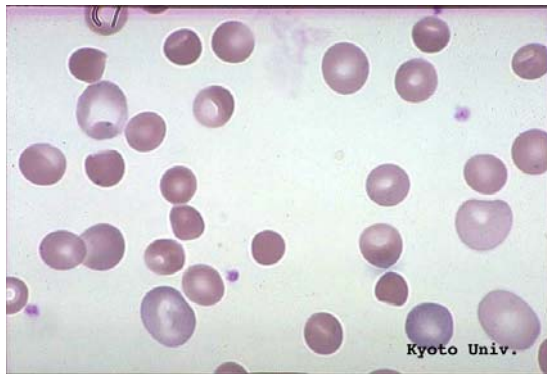
1) AHC par atteinte de la membrane

➤ 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.*

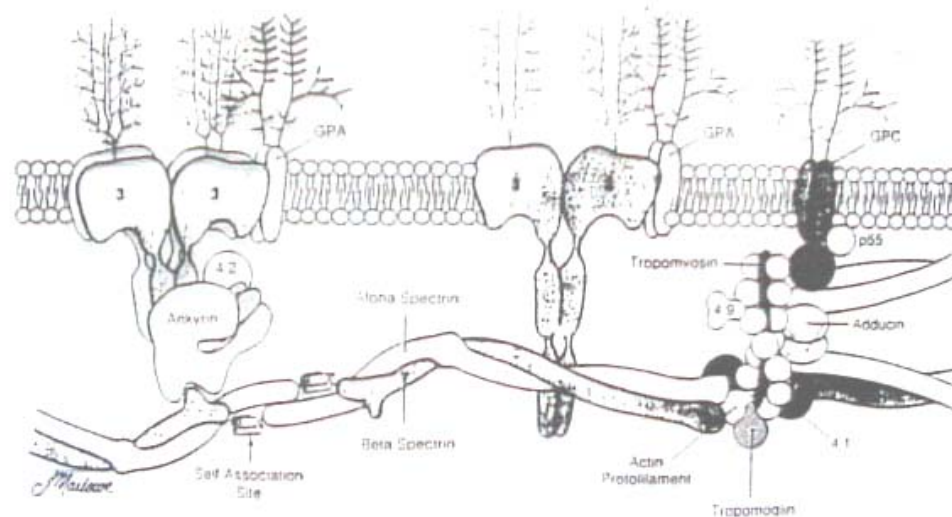
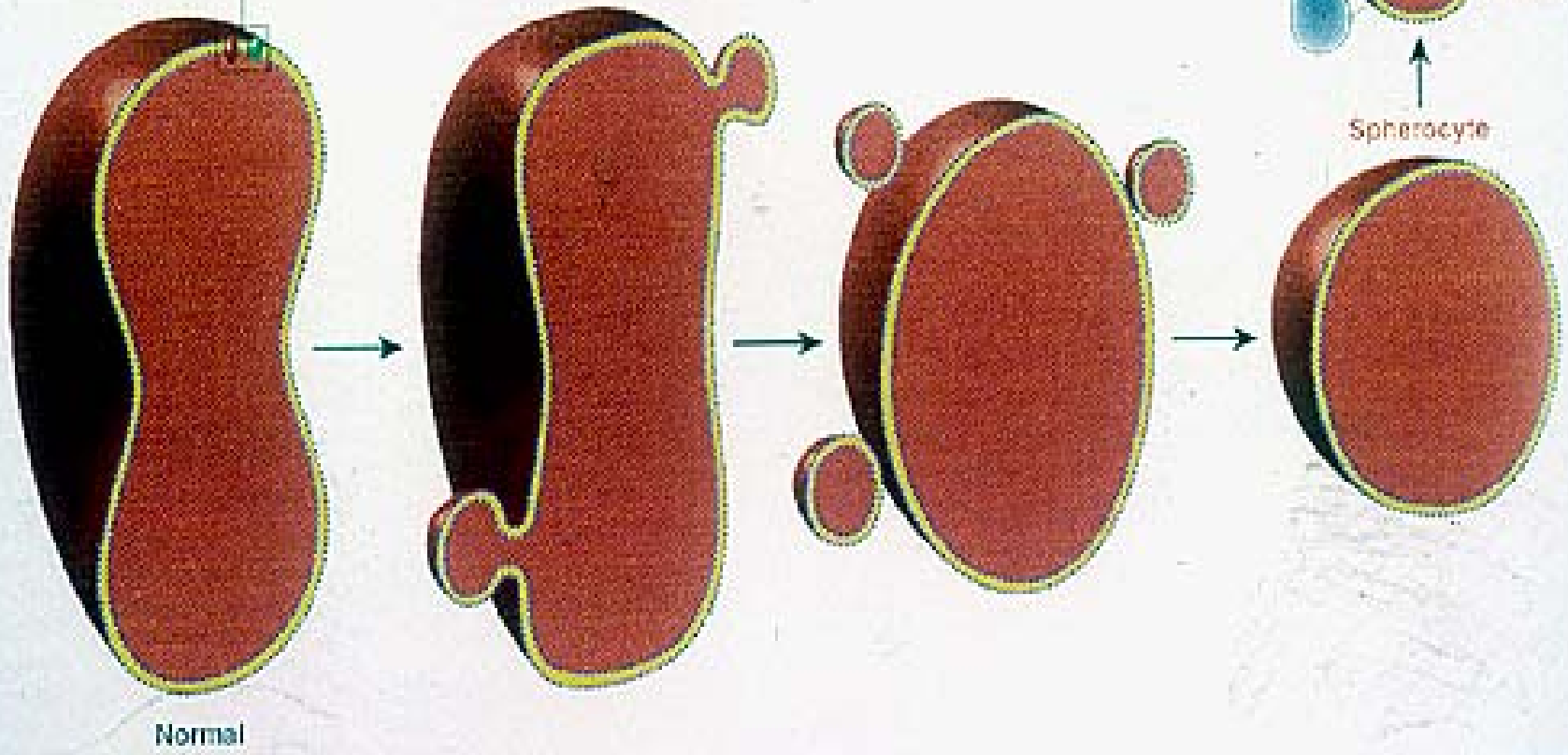
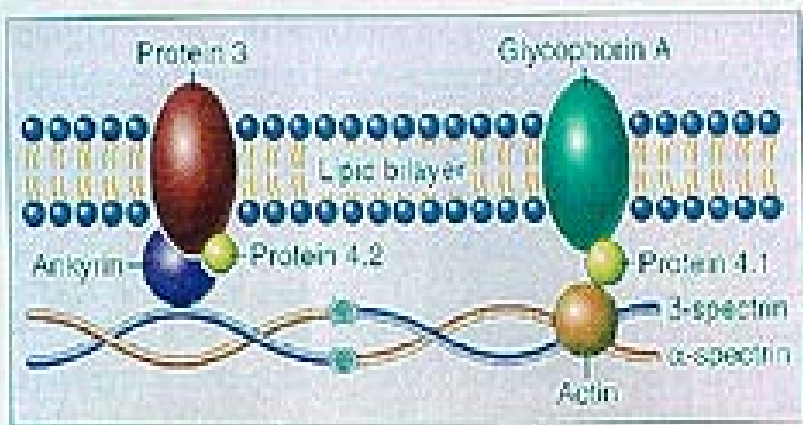


Figure 1. Schematic model of the red cell membrane. The relative position of the various proteins is correct, but the proteins and lipids are not drawn to scale. From Lux SE, Palek J''



◆ Maladie de Minkowski Chauffard

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

ent **génétique +++**

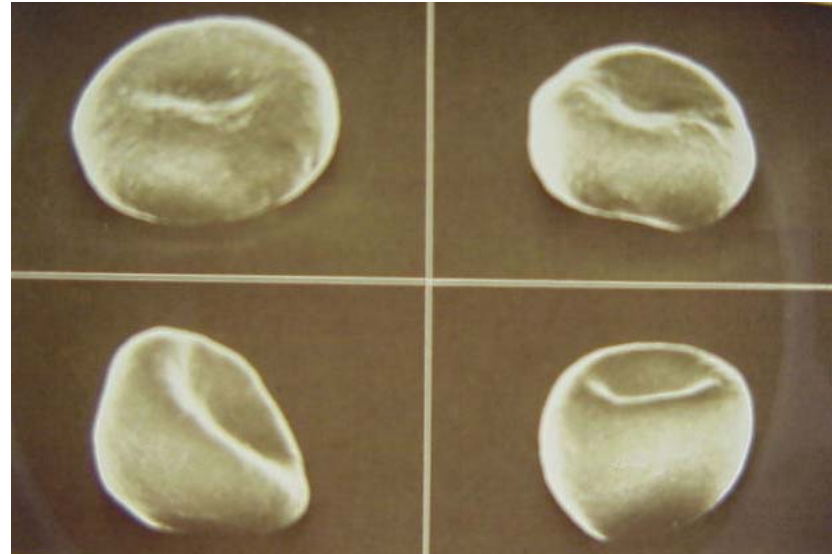
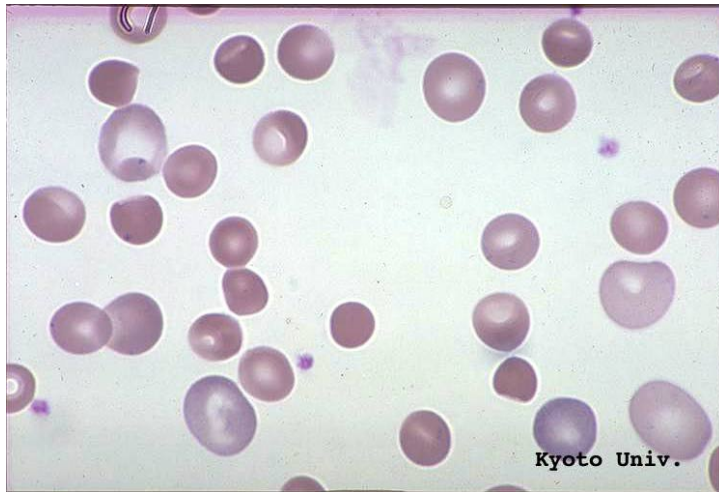
- tare à transmission **DA**

2) Clinique :

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

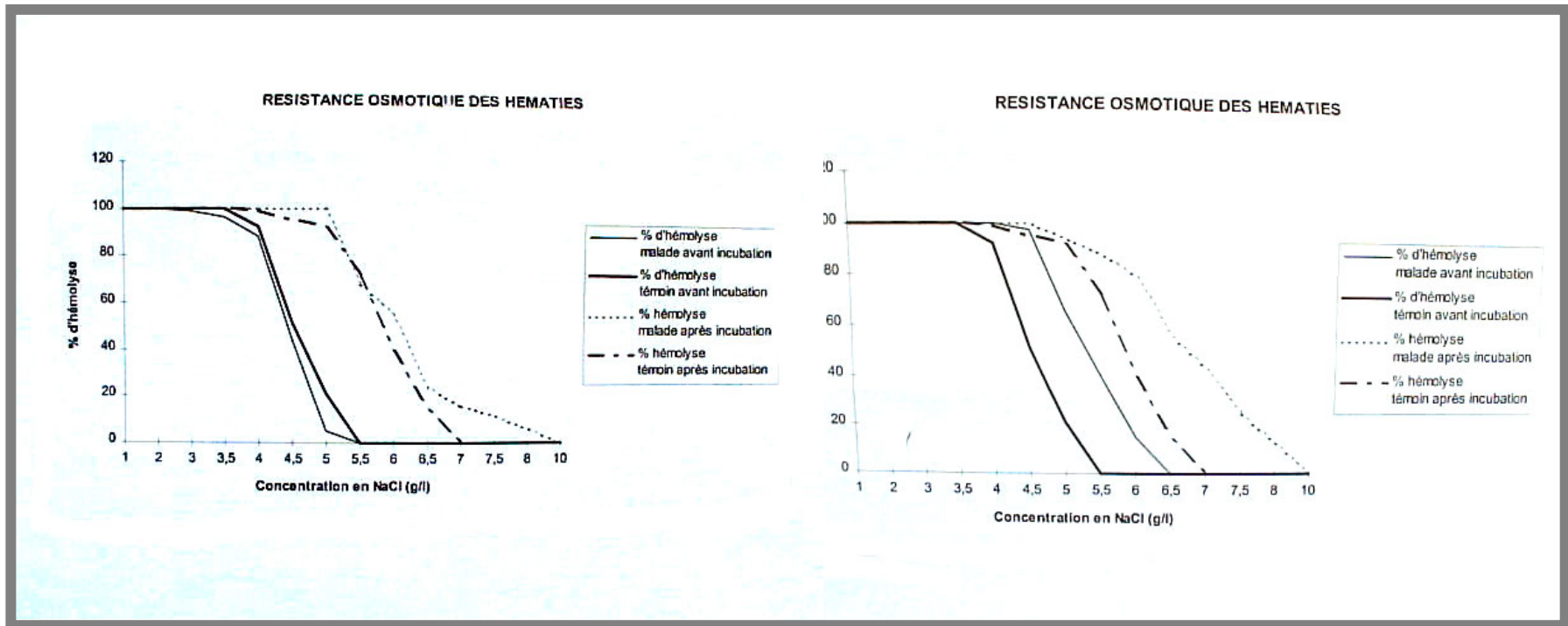
3) Biologie :

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



◆ Maladie de Minkowski Chauffard

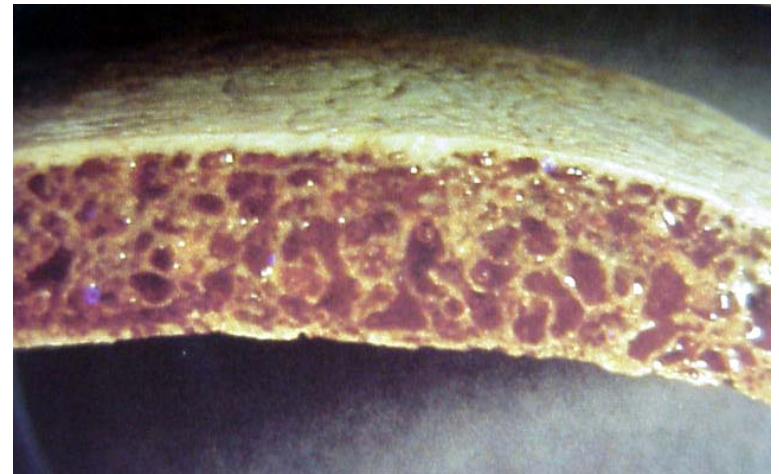
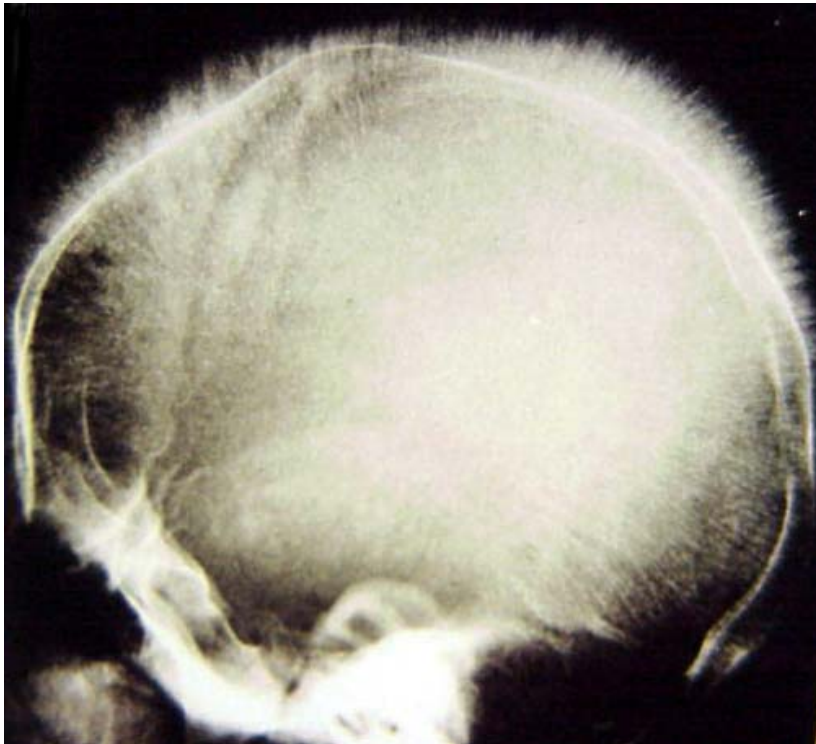
- frottis : *microcytose* (6μ au lieu de $7,7 \mu$ > 20 %) *sphérocytose sanguine*.
- ↘ résistance globulaire aux solutés hypotoniques



◆ 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.

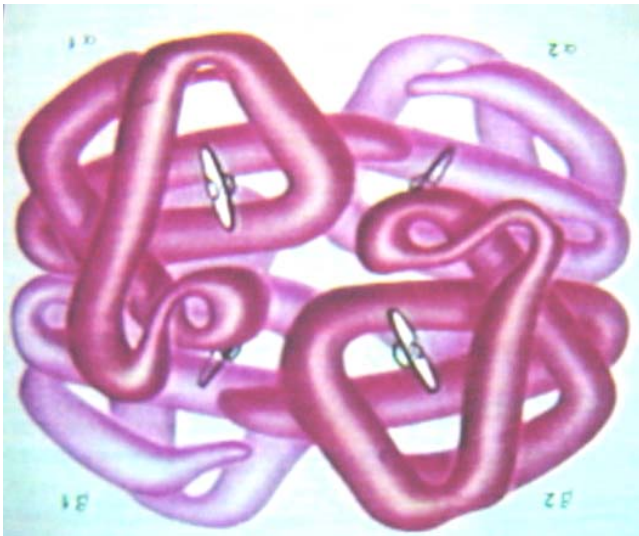


Evolution :

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

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%

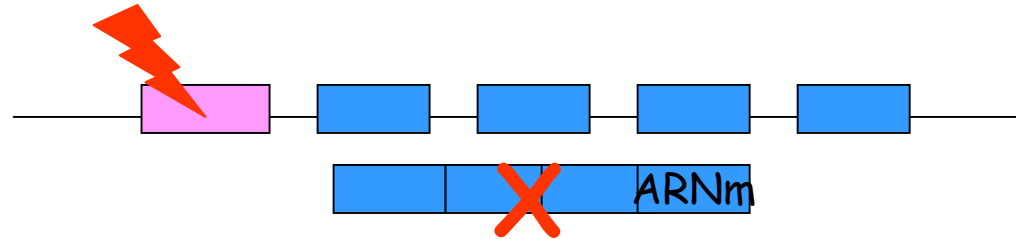
2) AHC par atteinte de Hémoglobine

2 variétés :

➤ hémoglobinopathies

atteinte des **gènes de régulation** de la synthèse de la globine

ex. : thalassémie.

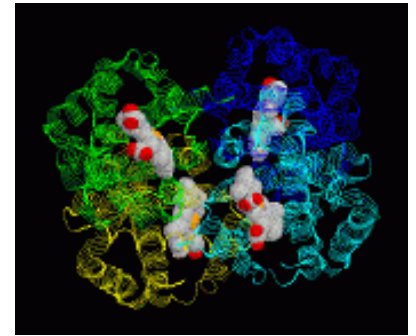
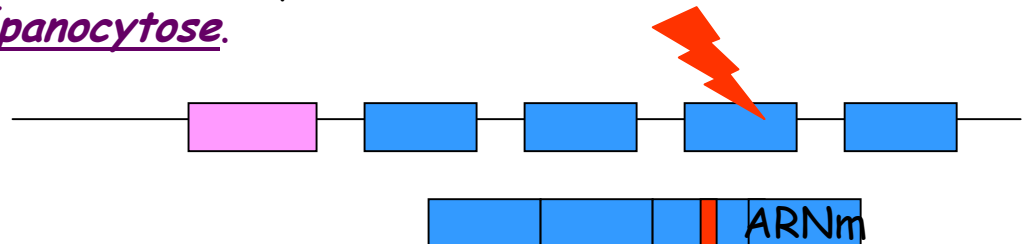


hémoglobinoses :

par atteinte des **gènes de structure**.

mutation ponctuelle conduit à la synthèse d'une chaîne avec une anomalie ponctuelle.

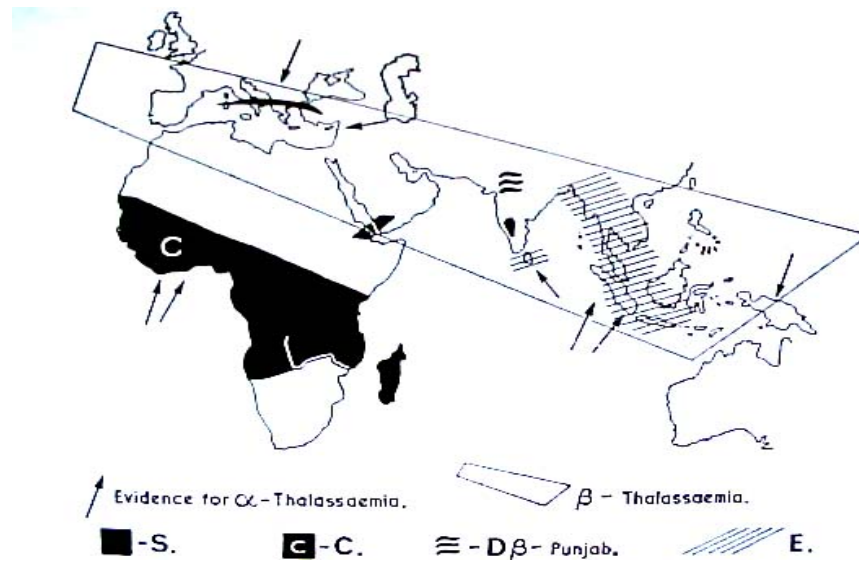
ex. : drépanocytose.



1 - HEMOGLOBINOPATHIES

a) β -thalassémies

- les plus fréquentes
- géographie : **pourtour méditerranéen ; Sud Est Asiatique.**



1 - HEMOGLOBINOPATHIES

a) β -thalassémies

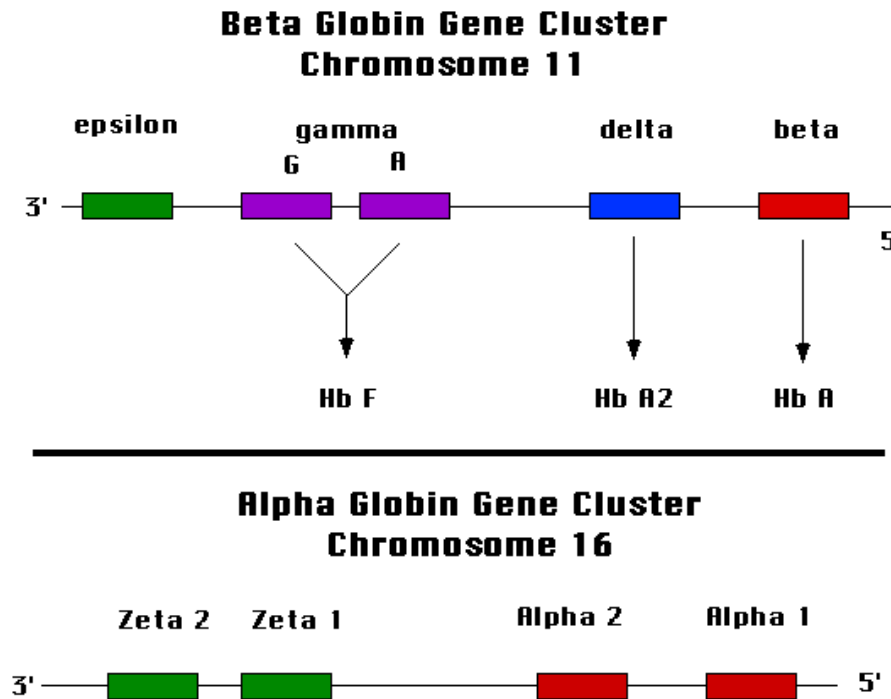
➤ mécanisme:

↳ 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



1 - HEMOGLOBINOPATHIES

a) β -thalassémies

➤ **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).*

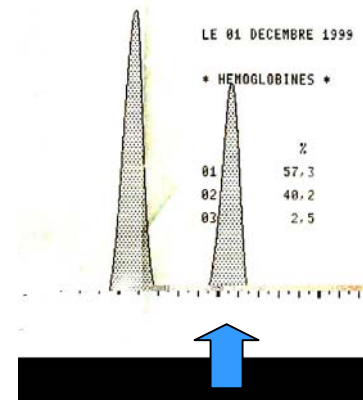
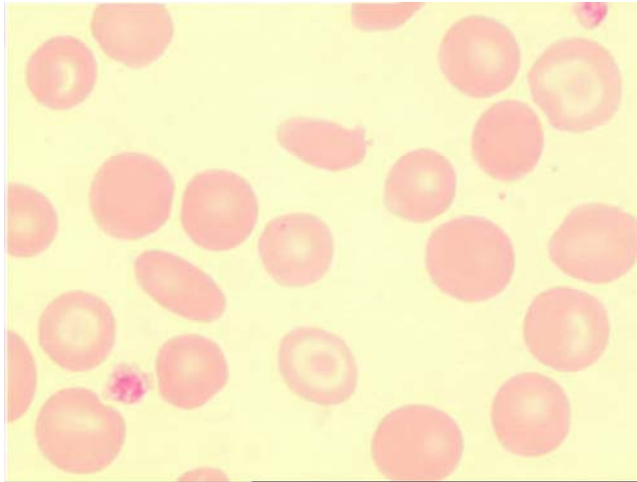


1 - HEMOGLOBINOPATHIES

a) β -thalassémies

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

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



➤ **Forme mineure : "trait thalassémique"**

hétérozygote β^0 / β^+

- Diagnostic sur un dépistage familial
- NFS : *fausse polyglobulie microcytaire.*

● électrophorèse Hb : *HbA2 > 4 %, F > 1 %*

👉 **DEPISTAGE PRENATAL +++**

b) α -thalassémies

➤ ethnies : grecs, turcs, chinois.

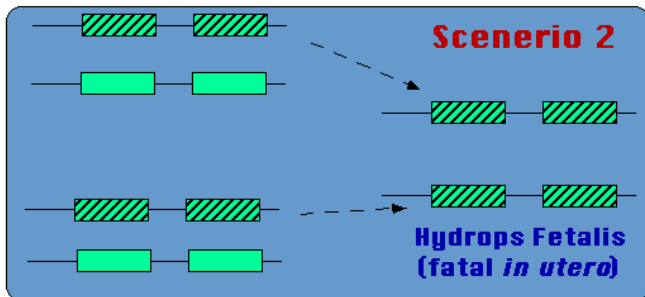
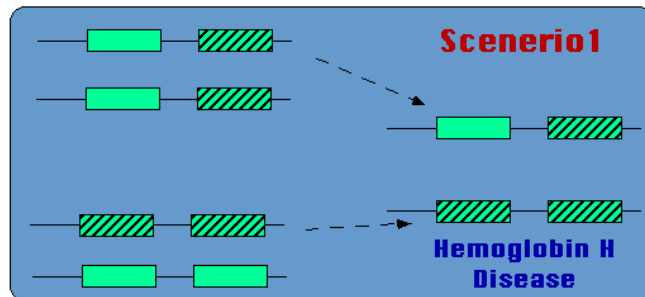
➤ chaîne α : 4 gènes.

☞ 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)

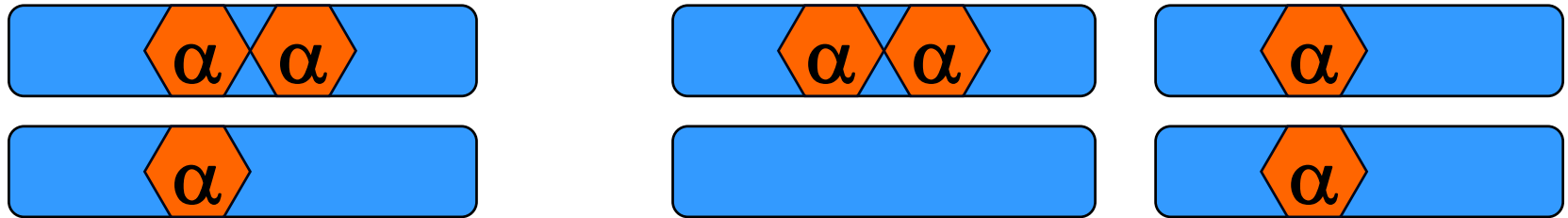
☞ absence des 4 gènes : **Hydrops foetalis**
Hb Bart ($\gamma 4$) : très forte affinité pour O₂
qu'elle ne libère pas dans les tissus.

Alpha Globin Gene Deletion
Two Genes per Chromosome



α - Thalassemia

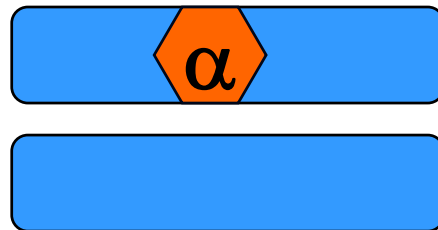
Chromosome 16



Porteur Silencieux

α - thalassemia trait
(+/- anemia)

HbH
disease



severe anemia



Hb Bart

Hydrops fetalis
(lethal in utero)

2 - HEMOGLOBINOSES

a) Hémoglobinoses S : drépanocytose

➤ mécanisme:

↳ Mutation ponctuelle sur la chaîne β \rightarrow Hb S

● Hypoxie déclenche une agrégation des molécules d'Hémoglobine

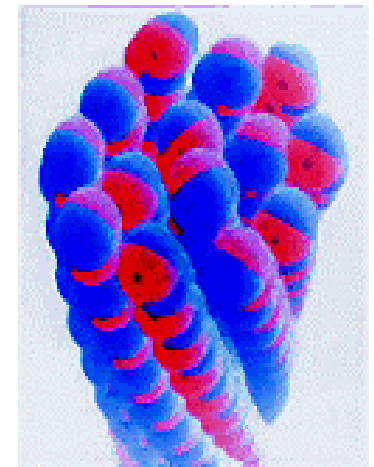
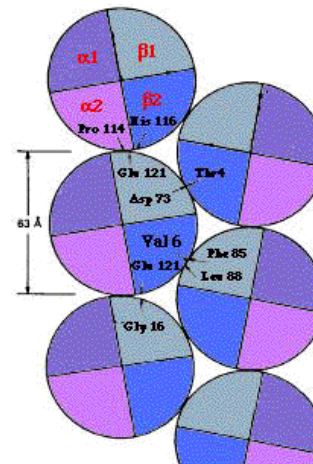
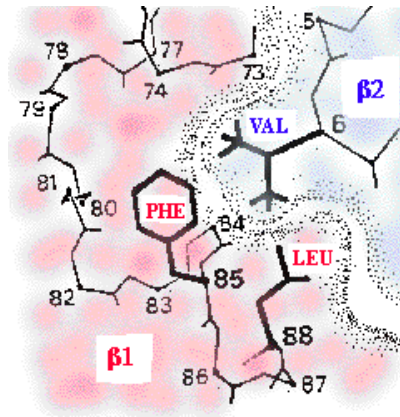
↳ falciformation des Gr

↳ Thromboses +++

L'expression:

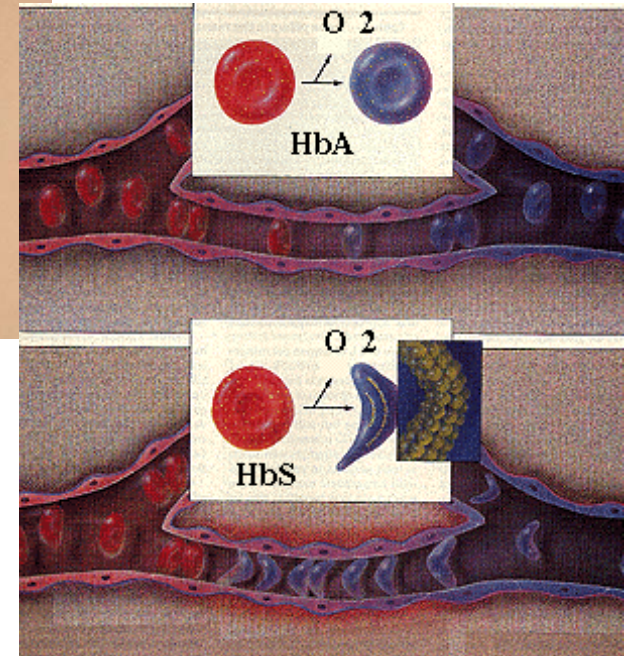
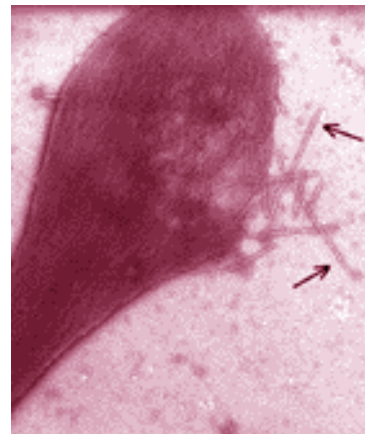
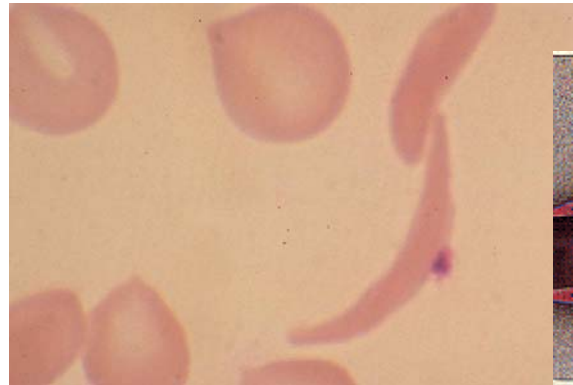
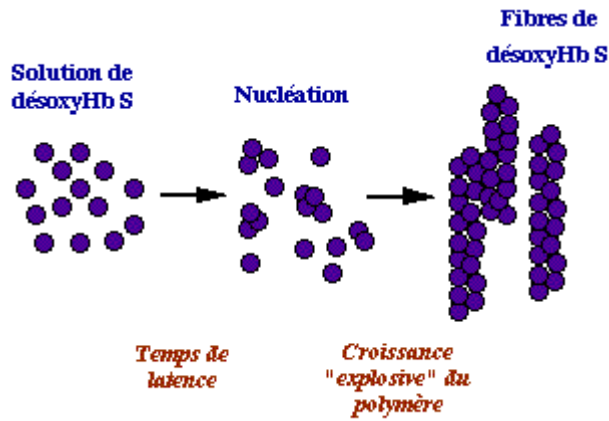
Hb S [β 6(A3) Glu \rightarrow Val]

indique que l'acide glutamique en 6^{ème} position de la chaîne bêta, et en 3^{ème} position de l'hélice A, est remplacé par une valine dans l'Hb S



2 - HEMOGLOBINOSES

a) Hémoglobinoses S : drépanocytose

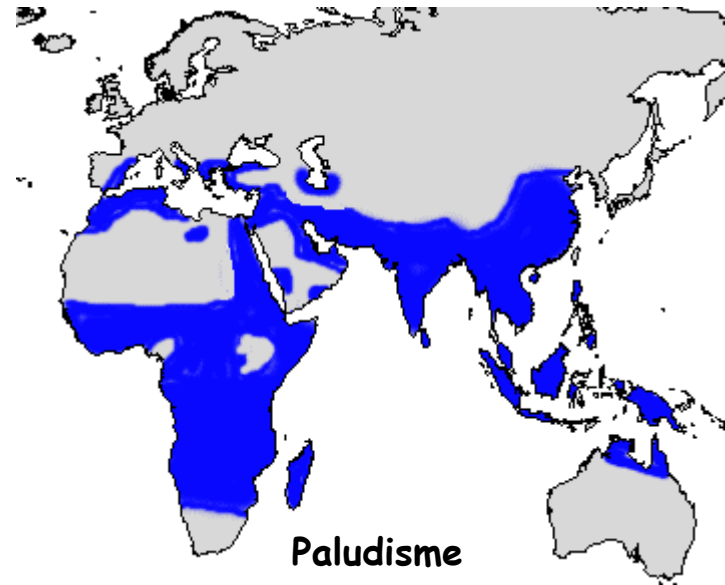
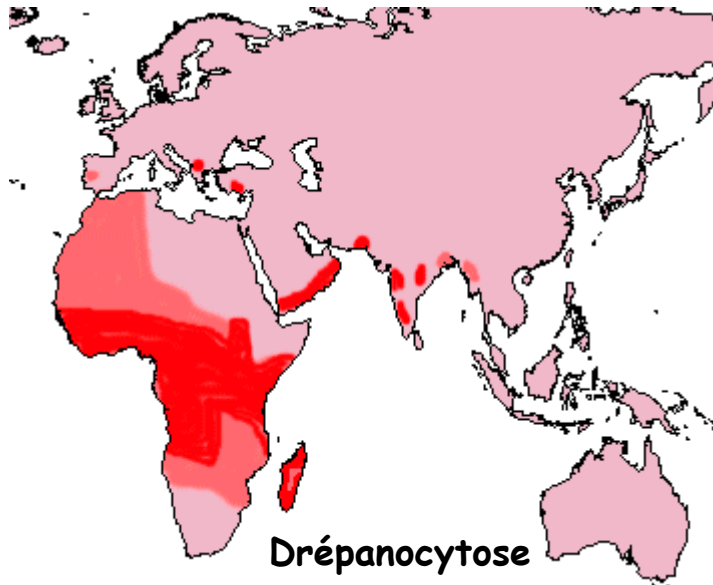


2 - HEMOGLOBINOSES

a) Hémoglobinoses S : drépanocytose

➤ Forme homozygote :

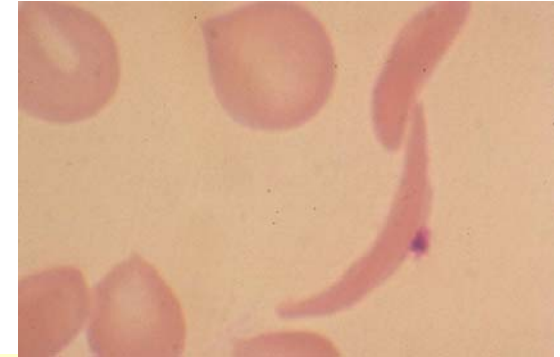
ethnie : Afrique Noire en zone de paludisme



2 - HEMOGLOBINOSES

a) Hémoglobinoses S : drépanocytose

➤ **Forme homozygote :**



- ☞ **ethnie** : *Afrique Noire en zone de paludisme*
- ☞ **début** : *tôt dans l'enfance.*
- ☞ **clinique** : *hypotrophie, anomalies massif facial.*
triade hémolytique.
infarctus successifs.
- ☞ **Rx** : *infarctus osseux " vertèbres diabolos "*
- ☞ **Evolution** : *crises paroxystiques dues à des accidents thrombotiques dans des circonstances anoxiantes :*
 - *nécrose aseptique de la hanche*
 - *infarctus splénique*
 - *thrombose art. rétinienne : CECITE.*
 - *thrombose corps caverneux: PRIAPISME.*
- ☞ **Diagnostic biologique** :
 - *frottis : hématies falciformes*
 - *électrophorèse Hb :*
 - présence d'une HbS +*
 - ➔ HbF*

point important

➤ **Forme hétérozygote : sicklémie mineure.**

☞ **Fruste** : déclenchement des crises hypoxiques par:
voyages en avion, anesthésies.

frottis : *déclencher la falciformation par hypoxie*

- *5' après garrot.*

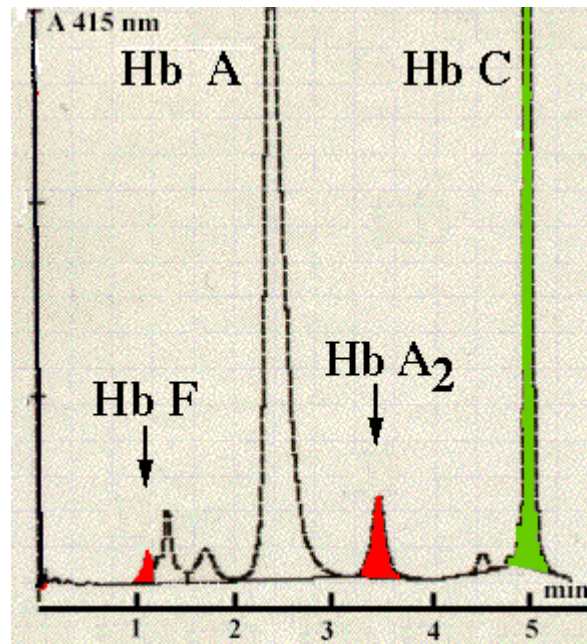
- *GR 6 H à 37° entre lame et lamelle.*

- *réduction bisulfite de Na.*

électrophorèse Hb : *HbA 60 % ; HbS 30 %.*

b) Autres hémoglobinoses

- **Hémoglobinoses C**  *Noir*
protège # le paludisme
- **Hémoglobinoses D**  *Asie*
migre comme HbS à pH 9,6
- **Hémoglobinoses E**  *Khmers*
- **Hémoglobinoses Zurich**  *Hb instable.*

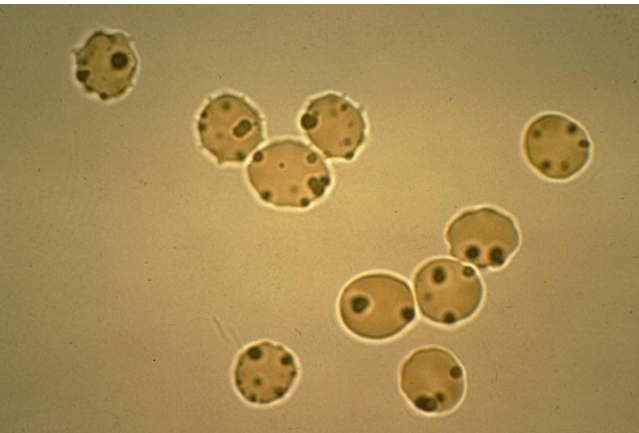


3) AHC par atteinte des enzymes

■ Déficit en G6PD

- Déclenchement des crises hémolytiques par **prise de médicaments**.
- Transmission récessive liée au sexe, H > F.

◆ *Forme A : touche les Noirs.*



- ☞ hémolyse 24-48 heures après la prise de
 - *Sulfamides*
 - *Antipaludéens de synthèse*
 - *Vitamine C*

- ☞ Diagnostic :
 - présence de Corps de Heinz*
précipité d'hémoglobine
 - baisse activité en G6PD : 10 %*

◆ *Forme B : atteint les Blancs.*

- hémolyse provoquée par les médicaments
 - fèves (divicine)*
 - quinines*

■ Déficit en pyruvate kinase

- *AH chronique non sphérocytaire*
- *déficit enzymatique 2ème cause en France*



C - ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES

AH sont liées à l'agression de l'hématie par un agent extérieur.

1- AH DE CAUSES IMMUNOLOGIQUES:

Il peut s'agir de :

- une hémolyse par allo-immunisation
- une hémolyse par auto-immunisation

1-1- AH par allo-immunisation

➤ *accidents transfusionnels:*

ex:

- ☞ donneur universel dangereux:
O avec anti-A immun
- ☞ **agglutinines irrégulières** (polytransfusé)
- ☞ **maladie hémolytique du nouveau-né**
ex: Nouveau-né Rhésus + de mère Rhésus -

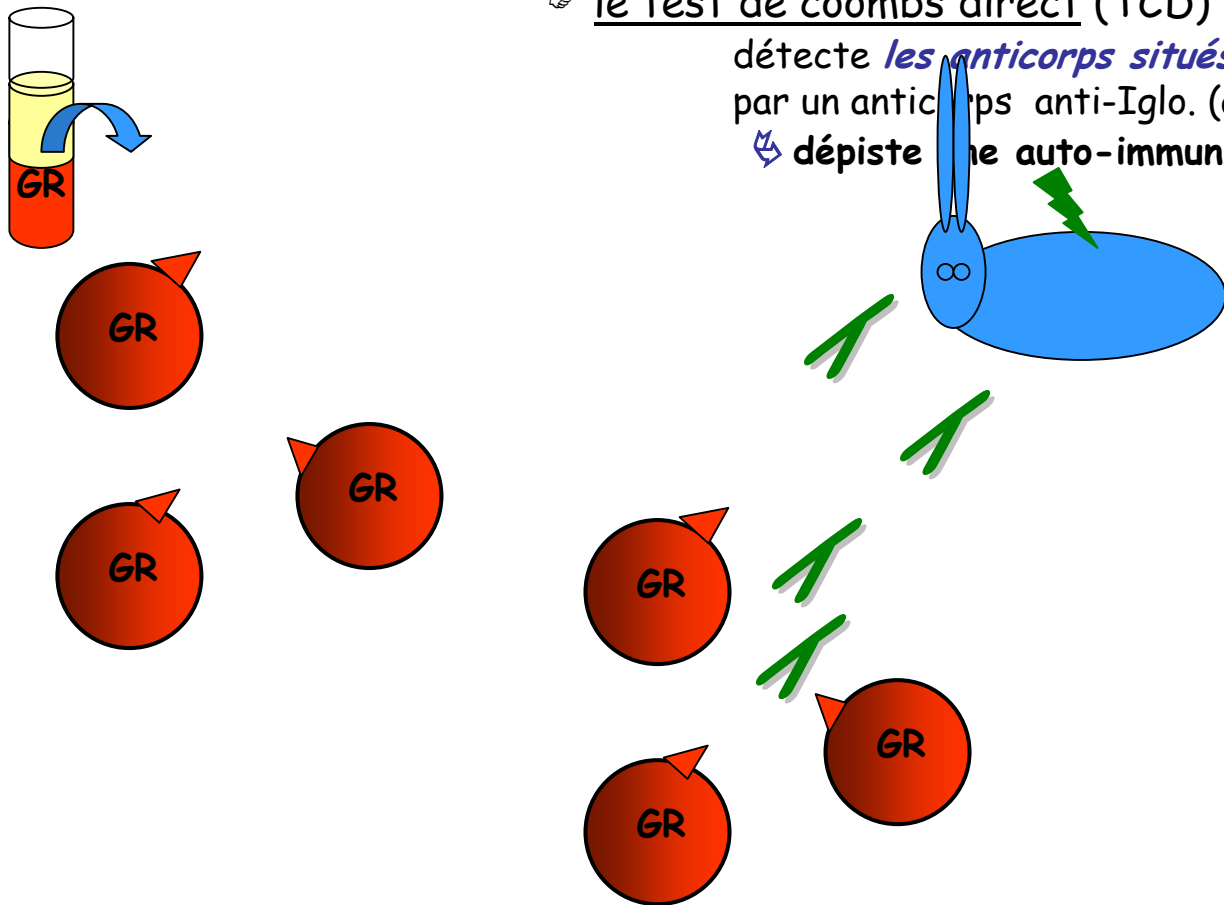


a) TEST de COOMBS

↳ le test de coombs direct (TCD)

détecte *les anticorps situés à la surface des GR*
par un anticorps anti-Iglo. (anti-IgG, anti-Ig-A, anti-C')

↳ dépiste le auto-immunisation anti-érythrocytaire



1-2- AH par auto-immunisation

Les plus fréquentes des AH acquises en France.

a) TEST de COOMBS

☞ le test de coombs direct (TCD)

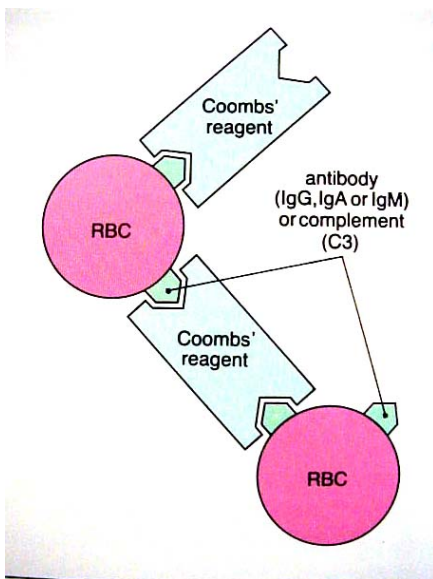
détecte *les anticorps situés à la surface des GR*
par un anticorps anti-Iglo. (anti-IgG, anti-Ig-A, anti-C')
☞ **dépiste une auto-immunisation anti-érythrocytaire**

☞ le test de coombs indirect (TCI)

détecte *les anticorps sériques libres dans le sérum*:

- 1) fixation des AC libres sur des GR témoins
- 2) test de Coombs direct

☞ **dépiste des agglutinines irrégulières (allo-immunisation)**



➤ lorsque le test de Coombs Direct est +, il faut déterminer:

1) type de AC: IgG, IgM, IgA, C'

2) Spécificité de AC:

☞ élution de AC fixé puis TCI

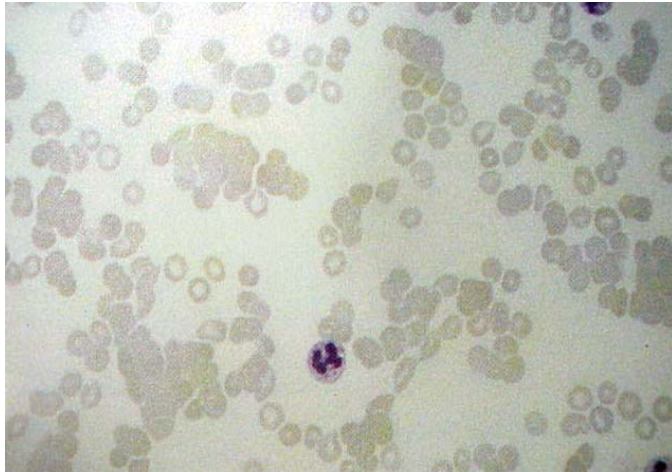
- anti Ii
- anti P/Tja
- anti Rhésus (nl)

3) Amplitude thermique de AC:

☞ Anticorps chauds (IgG) 37°+++

☞ agglutinines froides (IgM) 4°

☞ biphasique (IgG) se fixant à froid
et hémolysant à chaud



b)- DIFFERENTS TYPE D' HEMOLYSE AUTO-IMMUNE

tableau de la classification de Salmon

Type	Différences thermiques	Nature de l'anticorps	Spécificité	Causes
1	A.H.A.I froide	IgM C'	I,i	<ul style="list-style-type: none"> ☞ hémopathies lymphoïdes ☞ cirrhoses ☞ maladies virales
2	A.H.A.I chaude	IgM C'	I,i	<ul style="list-style-type: none"> ☞ hémopathies lymphoïdes ☞ cirrhoses ☞ collagénoses ☞ tumeurs épithéliales ☞ kyste ovarien
3	A.H.A.I chaude	C'	PTja	☞ Lederer-Brill
4	A.H.A.I chaude	IgG	Rh	<ul style="list-style-type: none"> ☞ souvent idiopathiques ☞ mais aussi cf type 2
5	A.H.A.I chaude	IgG C' ou IgG + IgM C'	Rh I,i	<ul style="list-style-type: none"> ☞ souvent lupus érythémateux ☞ mais aussi cf type 2
6	Hémolyse bithermique	IgG C'	P1 P2	<ul style="list-style-type: none"> ☞ syphilis ☞ maladies virales

c) - ETIOLOGIES:

➤ AH Aigue:

autoAC chaud:

AH de Lederer-Brill

AH brutale survenant chez l'enfant après une **rhinopharyngite** intense puis rapidement résolutif

autoAC froid: (IgM anti I , anti i)

pneumopathies à **mycoplasma pneumoniae**

hémolyse par agglu froides à J8-15 avec Raynaud
régression en 2 mois

viroses (CMV, MNI)

➤ **AH Chronique:**

secondaires (auto-anticorps chauds):

1) collagénoses : LED

2) Hémopathies Lymphoïdes:

LLC à rechercher systématiquement (30%)

Lymphome B, LAI (60%)

Waldenström (5 à 10%)

3) Néoplasies épithéliales

tumeurs de l'ovaire

4) α Methyl dopa : *Aldomet*®

➤ AH Chronique:

☞ *primitives:*

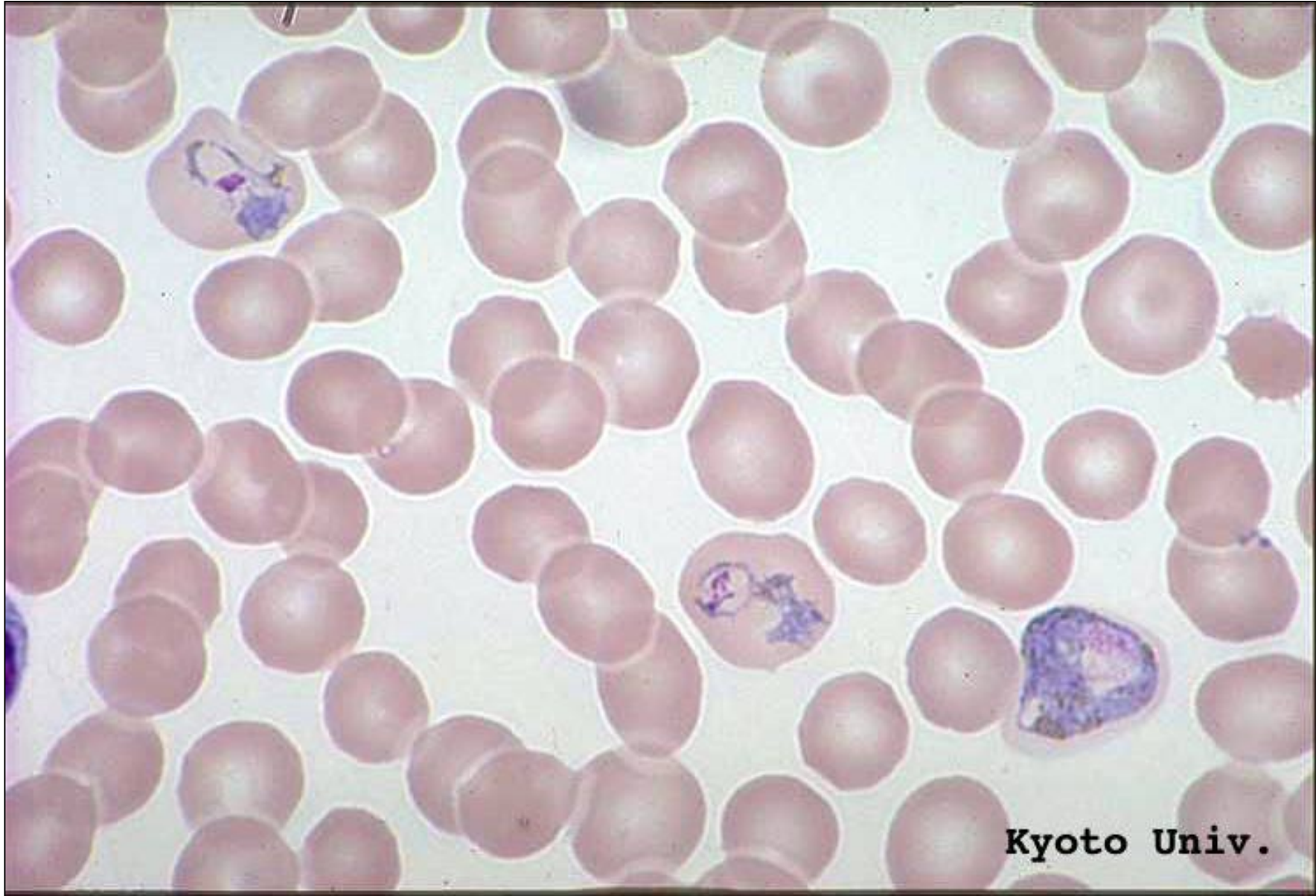


● Maladies des agglutinines froides

IgM monoclonale isolée avec une activité antiGR
adultes 50 à 60 ans,
tableau AHAI chronique modéré + sd de Raynaud
Ig monoclonale k ds 99% des cas
TCD + de type C' avec agglu froides
corticottt et splénectomie: INEFFICACES

● AHAI à auto-anticorps chauds idiopathiques :

tout âge
50 % des AHAI
hémolyse franche
TCD+ type IgG mixte de spécificité antiRh
parfois associé avec un Biermer, un PTI: sd d'Evans
réponse au corticottt



Kyoto Univ.

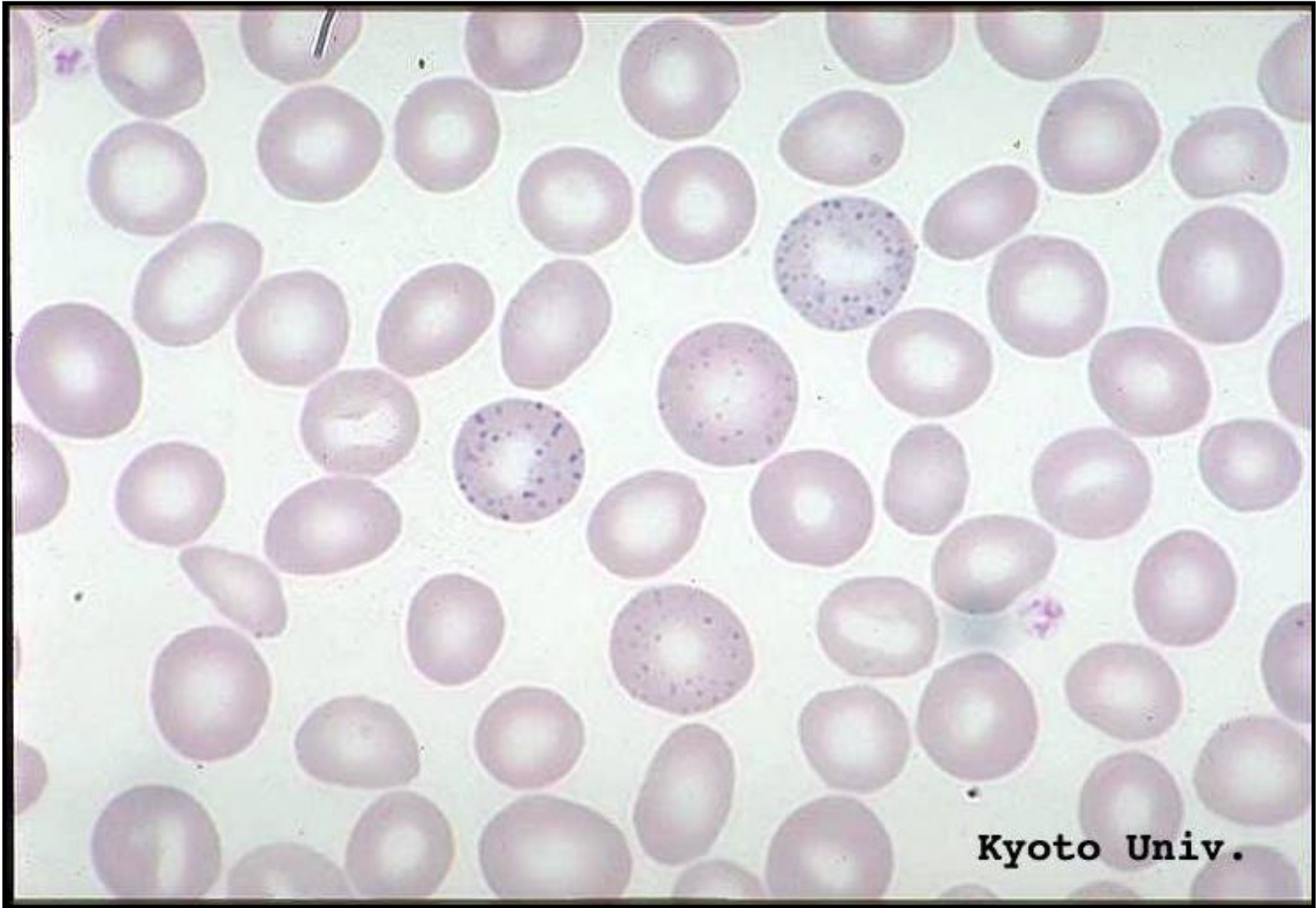
3- AH D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE ET TOXIQUE:

- AH surviennent en présence de médicaments
substances chimiques toxiques
- plusieurs mécanismes

↳ *recherche systématique devant toute hémolyse aigue intra-vasculaire*

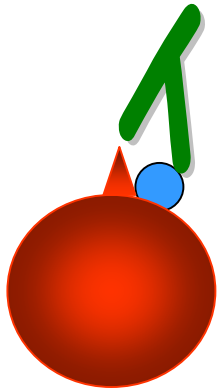
a) Toxicité Directe sur GR:

- *médicaments:*
 - ↳ antihistaminiques, sulfamides, dapsoné...
- *toxiques*
 - ↳ *animal:* venins de serpent, araignée, guêpe
 - ↳ *végétal:* amanite phalloïde
 - ↳ *industriels :*



Kyoto Univ.

b) Mécanisme Immunoallergique:



- **AC dirigé contre le médicament** et non contre l'Ag GR
médicament fixé sur la mb GR et joue un rôle d'**haptène**
 - ↳ adhésion passive sur la mb GR des ICxC
- l'hémolyse est indépendante de la dose.
- **chronologie évocatrice:**
 - ↳ phase sensibilatrice 5 à 9 jours avant la dose déclenchante.
- **diagnostic:** Coombs + en présence du médicament
 - ↳ ex: *Quinine, Penicillines, cephalosporines, sulfamides, Rifadine, Phénacétine, diclofénac®.*

CAT ↳ **EVICITION DEFINITIVE DU MEDICAMENT INCRIMINE**

4- AH D'ORIGINE MECANIQUE:

Hémolyse intravasculaire:

- Les GR sont fragmentées et éclatent à l'intérieur des vaisseaux.
- diagnostic posé sur la présence de **schizocytes sur le frottis**.
- Les principales étiologies sont:

➤ *mécaniques:*

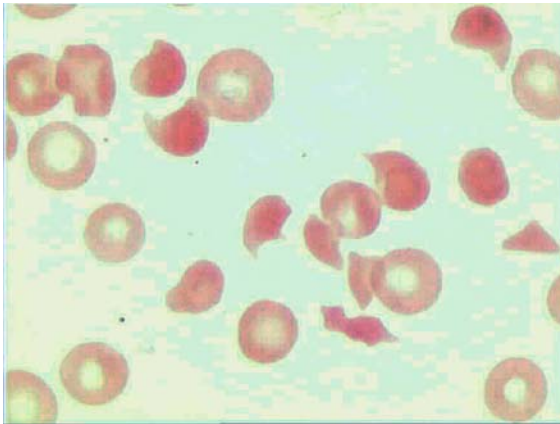
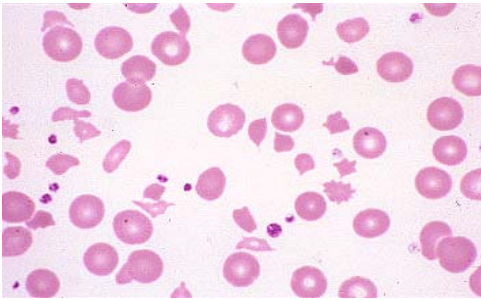
☞ polyvalvulaires

☞ valves de Starr

☞ Hémoglobinurie d'effort:

hémolyse après un effort intense:

- ☞ activité sportive de niveau compétition,
- ☞ reprise d'entraînement,
- ☞ sports: marathon, cyclisme, karaté....



➤ **micro-angiopathies:**

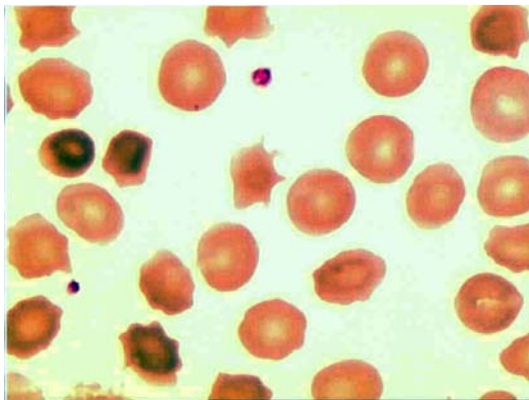
- ☞ Syndrome de Moschowitz
- ☞ HTA maligne
- ☞ angiomes géants

AH D'ORIGINE DIVERSE:

Sd de ZIEVE:

se éthylique + thrombopénie

- ☞ **acanthocytose**



D - ANEMIES HEMOLYTIQUES CORPUSCULAIRES ACQUISES

** Hémoglobinurie nocturne paroxystique
ou maladie de Marchiafava-Michelli*

- maladie rare
- fragilité des GR par hypersensibilité des cellules au C' : survenue d'une hémolyse lors de baisse pH nocturne.
- Test de Ham-Dacie : hémolyse acide



☞ *maladie moléculaire :*
mutation dans le gène PIG-A sur chromosome X
absence de protéine d'ancrage phosphatidylinositol glycan

formé avec ethanolamine membranaire
CD59 PI-linked protège la Mb de la lyse induite par C9
si déficit hémolyse par C9 induite par les V et les B

☞ dépiaté par AC monoclonal anti-CD55 et CD59

