UNIVERSITE DE CONSTANTINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE

COURS DE 4ème ANNEE DE MEDECINE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020/2021

Dr Y. ATTARI

L'HEMOLYSE PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

SOMMAIRE

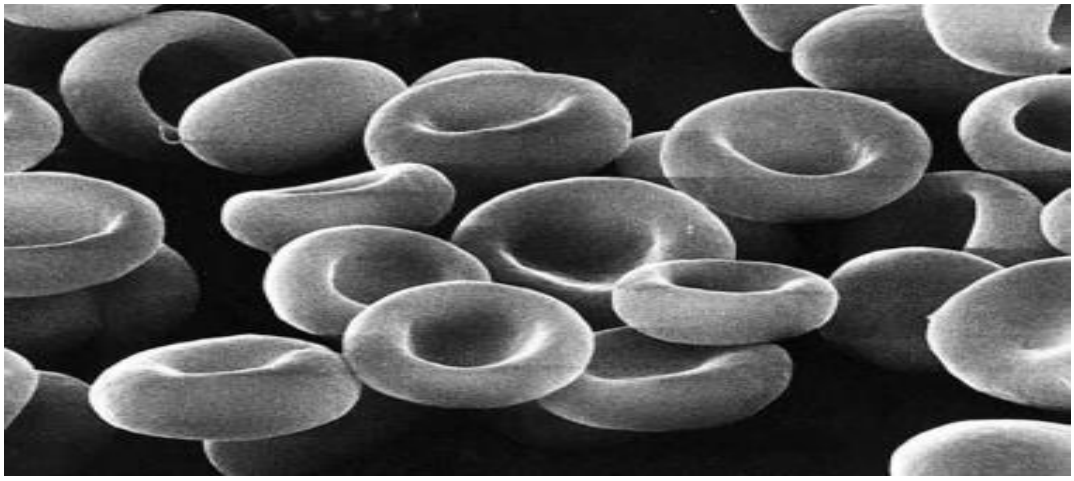
CHAPITRE 1 : rappel Physiologique sur la structure du globule rouge (Hémoglobine, membrane, enzymes)

Chapitre 2 : Physiologie de l'hémolyse normale

Chapitre 3 : l'hémolyse pathologique

CHAPITRE 1 : RAPPEL SUR LE GLOBULE ROUGE :

1- Morphologie :



GR dans les vaisseaux sanguins = petits disques biconcaves, de 2µm d'épaisseur et 7µm de diamètre

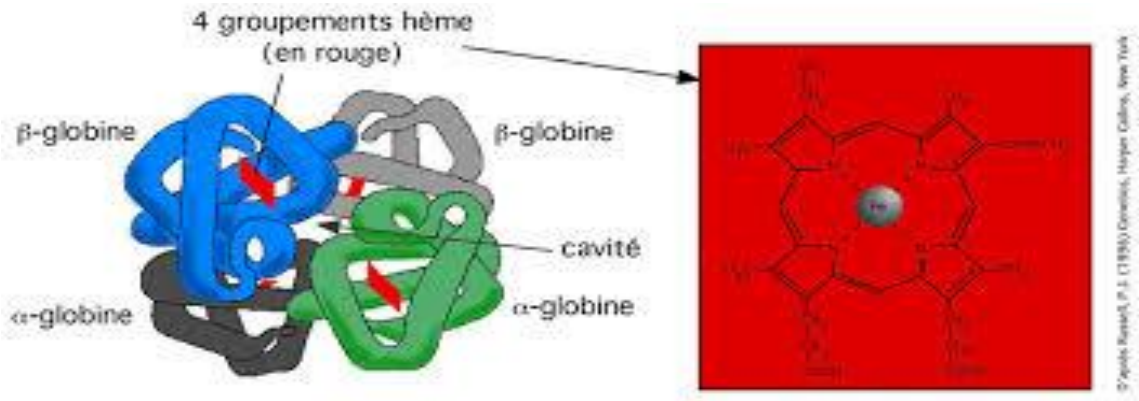
2- Structure du globule rouge :

Le GR peut être schématiquement représenté comme un sac (membrane) contenant de l'hémoglobine (pigment responsable de la

fonction de l'hémoglobine) et des enzymes (pour la protection de l'Hb et de la membrane contre l'oxydation).

2.1- hémoglobine : elle est constituée de :

La globine est une protéine de 141 ou 146 AA, de structure enroulée sur elle-même, et au sein de laquelle se positionne une molécule d'hème, dans une poche hydrophobe. Chaque globine est subdivisée en 8 zones (A à H), utiles pour positionner les anomalies moléculaires en pathologie.
L'hémoglobine est constituée de 4 globines, identiques 2 à 2, et à un PM de 64.5 kDa.
Par exemple l'hémoglobine A est l'hémoglobine adulte, constituée de 2 chaînes alpha (141 AA) et de 2 chaînes bêta (146 AA) (= alpha2 bêta 2).



Différents stades de formation de l'hémoglobine chez l'être humain :

- ✓ Chez l'embryon on retrouve l'hémoglobine embryonnaire Gower 1 (zéta2 epsilon2), puis plus tardivement (début du 3ième mois de gestation) les hémoglobines Gower 2 (alpha2 epsilon2) et Portland (zéta2 gamma2) quand débute la synthèse des chaines gamma et alpha.

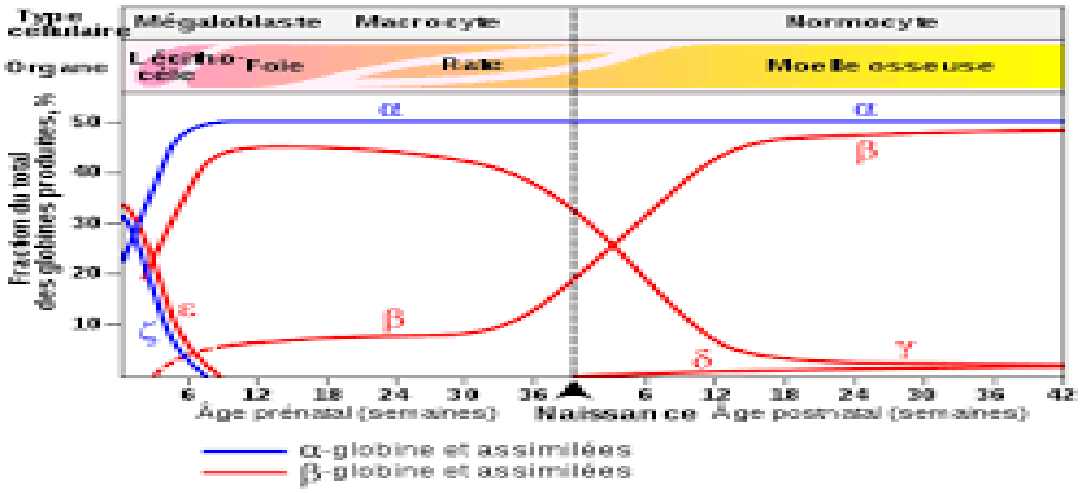
- ✓ A partir de 5 – 6 mois la synthèse de chaîne gamma est majoritaire par rapport aux chaines Zeta et Epsilon, et l'Hb F est majoritaire (Hb fœtale : alpha2 gamma2)

- ✓ Au voisinage de la naissance la synthèse de chaîne bêta débute (Hb A ou adulte = alpha2 bêta2), de même que la chaîne delta (qui reste minoritaire, donnant l'Hb A2 alpha2 delta2) ;

- ✓ Dès la naissance la synthèse de chaine gamma cesse : l'Hb F aura totalement disparu du sang avant l'âge de 1 an.

✓ Chez l'adulte on retrouve : Hb A (alpha2 bêta2) > 97 %
Hb A2 (alpha2 delta2) 1 – 3 %
Hb F (alpha2 gamma2) < 1 %

Il y a 2 gènes alpha (alpha1 et alpha2) sur chaque chromosome 16, et un seul gène bêta sur chaque chromosome 11.



2.2- la membrane :

Aspect classique trilaminaire (deux couches opaques entourant une couche claire) en microscopie électronique, constituée de :

Lipides = 42% (65% de phospholipides, 23% de cholestérol, 12% d'acides gras)

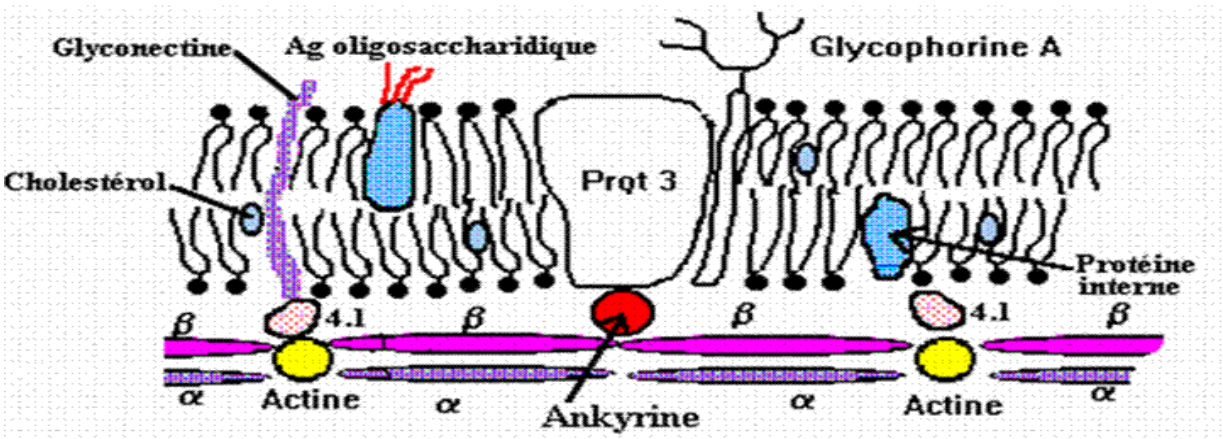
Glucides = 8% (la partie oligosaccharidique des glycoprotéines et des glycolipides)

Protéines = 50%

Protéines extrinsèques transmembranaires assurant la transmission des messages de l'extérieur vers l'intérieur (à la face interne = la plupart des protéines du cytosquelette du globule rouge, et à la face externe = principalement des récepteurs, surtout la protéine bande 3 et la glycophorine A),

Protéines du cytosquelette = essentiellement la spectrine (alpha et bêta) qui permet le maintien de la structure du GR (lorsqu'elle est sous sa forme tétramérique), et la protéine 4.1 dont le rôle est de faciliter la liaison entre la spectrine et l'actine.

L'ankyrine (protéine d'ancrage) a pour rôle de rattacher le squelette membranaire au reste de la membrane (= entre la chaîne bêta de la spectrine et la protéine bande 3)



- ✓ La forme biconcave est la morphologie la plus apte à la déformabilité : les GR passent dans des capillaires de 3 µm de diamètre.
- ✓ Quand le GR s'écarte de la forme biconcave, il devient fragile, moins souple, ne circule plus dans les petits capillaires et s'hémolyse.
- ✓ La charge négative de la membrane permet d'éviter l'agglutination des hématies.

2.3- les enzymes :

Le GR doit produire de l'énergie pour 2 objectifs principaux :

Maintenir l'intégrité de la membrane, pour assurer le maintien de l'équilibre ionique par fonctionnement des pompes Na+, Ka+, ATP ase qui nécessitent de l'ATP

Maintenir l'Hb sous sa forme active, c'est-à-dire réduite (= fer à l'état divalent). Normalement, chez l'adulte, il y a < 1% de méthémoglobine (= fer à l'état trivalent).

Le GR produit l'énergie par 2 voies principaux :

La glycolyse anaérobie La principale enzyme est la Pyruvate Kinase (PK)

Le shunt des pentoses : La principale enzyme est le Glucose-6-Phosphate- Déshydrogénase (G6PD)

Chapitre 2

HEMOLYSE PHYSIOLOGIQUE

I/ Définition :

- L 'hémolyse est la destruction physiologique du globule rouge au terme de sa vie de 120 jours, c'est l'hémolyse normale ou l'hémolyse physiologique.
- L 'hémolyse pathologique ou hyper hémolyse est la diminution de la durée de vie des GR.

La cause peut être corpusculaire ou extra corpusculaire

II/ Mécanisme de l'hémolyse physiologique :

1- Structure du GR ;

- ✓ Cellule anucléée : disque biconcave de 7~8μ
- ✓ Forme, taille et coloration : identique
- ✓ Constitué :
  - Membrane : souple, déformabilité, Ag des GS
  - Hb : 33% GR, synthèse MO, fonction transport de l'02
  - Enzymes : PK et G6PD, rôle glycolytique

2- Mécanisme de l'hémolyse physiologique :

- ✓ Epuisement du capital enzyme par absence de renouvellement
- ✓ Modification des flux ioniques
- ✓ Conséquences :
  - Baisse du volume globulaire
  - Diminution de l'ATP et glutathion réduit
  - Augmentation du Na^+ et diminution du K^+ intracellulaire
  - Formation de méthémoglobine
  - Aboutissant à un gonflement cellulaire : hémolyse dans SRE

3- Siege de I 'hémolyse

- ✓ Physiologique : (SRE) phagocytose par les macrophages.
  - MO : 50%
  - Rate : 25%
  - Foie : 25%
- ✓ Pathologique :
  - Rate+++
  - Foie +

4- Phénomène de compensation :

Production= destruction / taux de rétic : 0,5-2% (20 000-80 000)

5- Hémolyse intra -tissulaire :

- **Prépondérante à l'état normal (85%)**, elle est assurée par les macrophages de la moelle osseuse, de la rate et du foie. En pathologie les GR légèrement altérés seront plutôt phagocytés dans la rate, alors que fortement altérés ils le seront aussi bien dans la rate que le foie.
- **Une suite de réactions va dissocier l'Hb en globine et en hème :**

- **La globine est dégradée** (catabolisme des protéines),

- **le fer de l'hème est recyclé dans l'érythropoïèse** ou stocké dans les macrophages,

- **l'hème est dégradé** par l'hème oxydase **pour produire** la biliverdine, puis **la bilirubine**

- **La bilirubine est d'abord appelée « libre »** : soluble dans les graisses mais insoluble dans l'eau, elle est libérée hors des macrophages et véhiculée dans le plasma par l'albumine, qui la transporte jusqu'aux hépatocytes ;

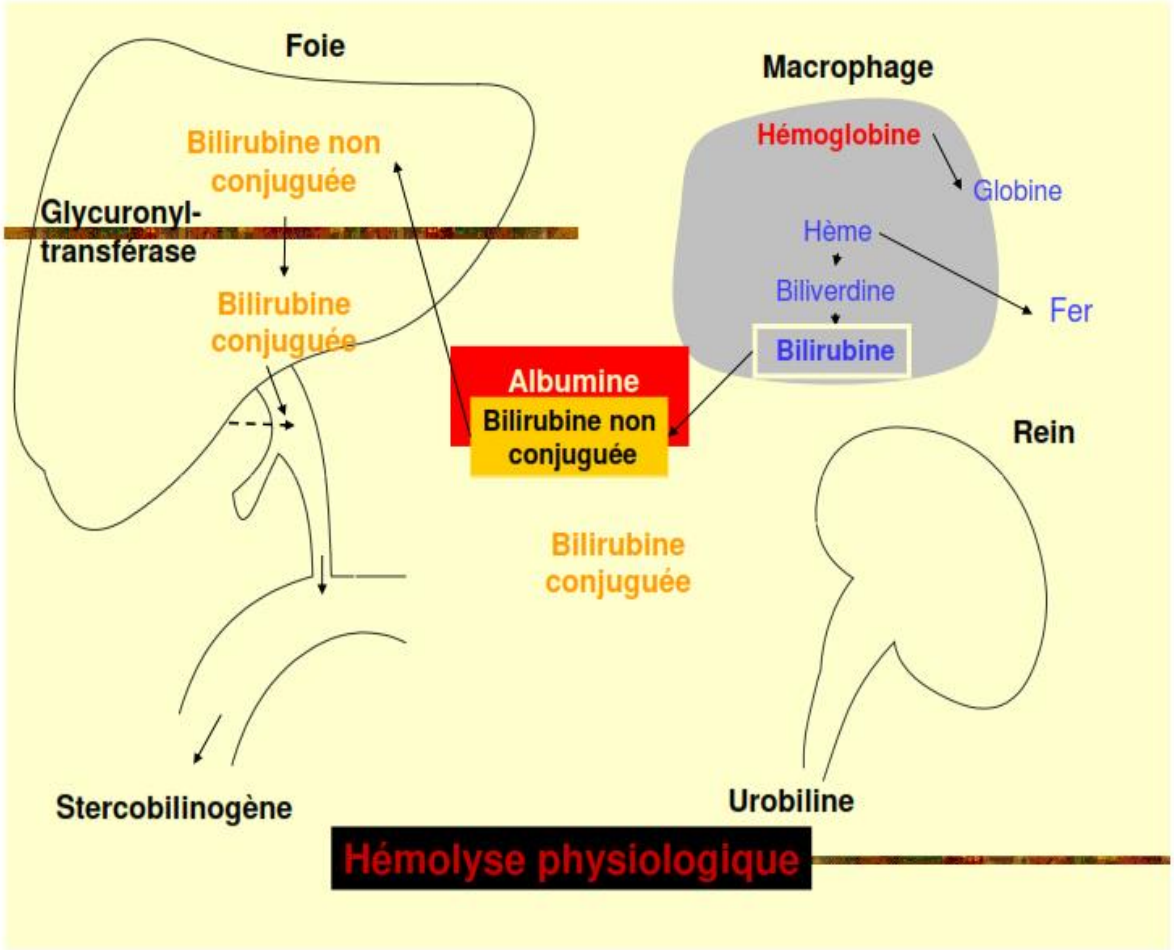
- **la bilirubine est glycuroconjuguée dans les hépatocytes** (2 molécules de glycuronide / molécule de bilirubine), et devient soluble ;

- **la bilirubine est ensuite excrétée par la bile** dans le duodénum où elle est transformée en stercobiline (éliminée dans les selles) et en urobilinogène et urobiline dont une partie (15%) est réabsorbée (**cycle entéro-hépatique**) et finalement éliminée dans les urines.

- **Valeurs normales** : bilirubine libre < 10 mg/L ou < 17 µmol/L

  Bilirubine conjuguée < 3 mg/L ou < 5 µmol/L

Au cours de l'hémolyse la quantité de bilirubine libre sérique augmente.



7- Hémolyse intra vasculaire.

Représente environ 15% de l'hémolyse physiologique, par lyse osmotique des GR vieillis ou fragmentation (diminution de déformabilité) dans les capillaires de taille réduite.
L'hémoglobine libre se fixe à l'haptoglobine (Hp = alpha2 globuline synthétisée par le foie).
La demi vie de l'Hp libre est de 4-5j dans le plasma, alors que celle du complexe Hp-Hb est < 30 minutes (élimination hépatique avec catabolisme des 2 protéines).
Valeur normale de l'haptoglobine sérique de l'adulte = 0.7 – 2.5 g/L

Dans l'hémolyse intratissulaire l'Hp est très basse (= 0.1 – 0.5 g/L), et dans d'hémolyse intravasculaire l'Hp peut disparaître totalement du plasma (< 0.03 g/L)
L'Hb libre est alors en partie captée par les hépatocytes et en partie dissociée en dimères qui traversent le filtre glomérulaire rénal où ils sont partiellement réabsorbés. La réabsorption est limitée et l'excès d'Hb libre peut provoquer une hémoglobinurie et une tubulopathie (qui avec l'état de choc induit l'insuffisance rénale aiguë).

CHAPITRE3 : MECANISME DE l'HEMOLYSE PATHOLOGIQUE :

1. Physiopathologie de l'hyper hémolyse :

   - Hémolyse extra vasculaire tissulaire (Tableau chronique)
   - Hémolyse intra vasculaire (Tableau aigue)

2. Etiologie de l'hyper hémolyse :

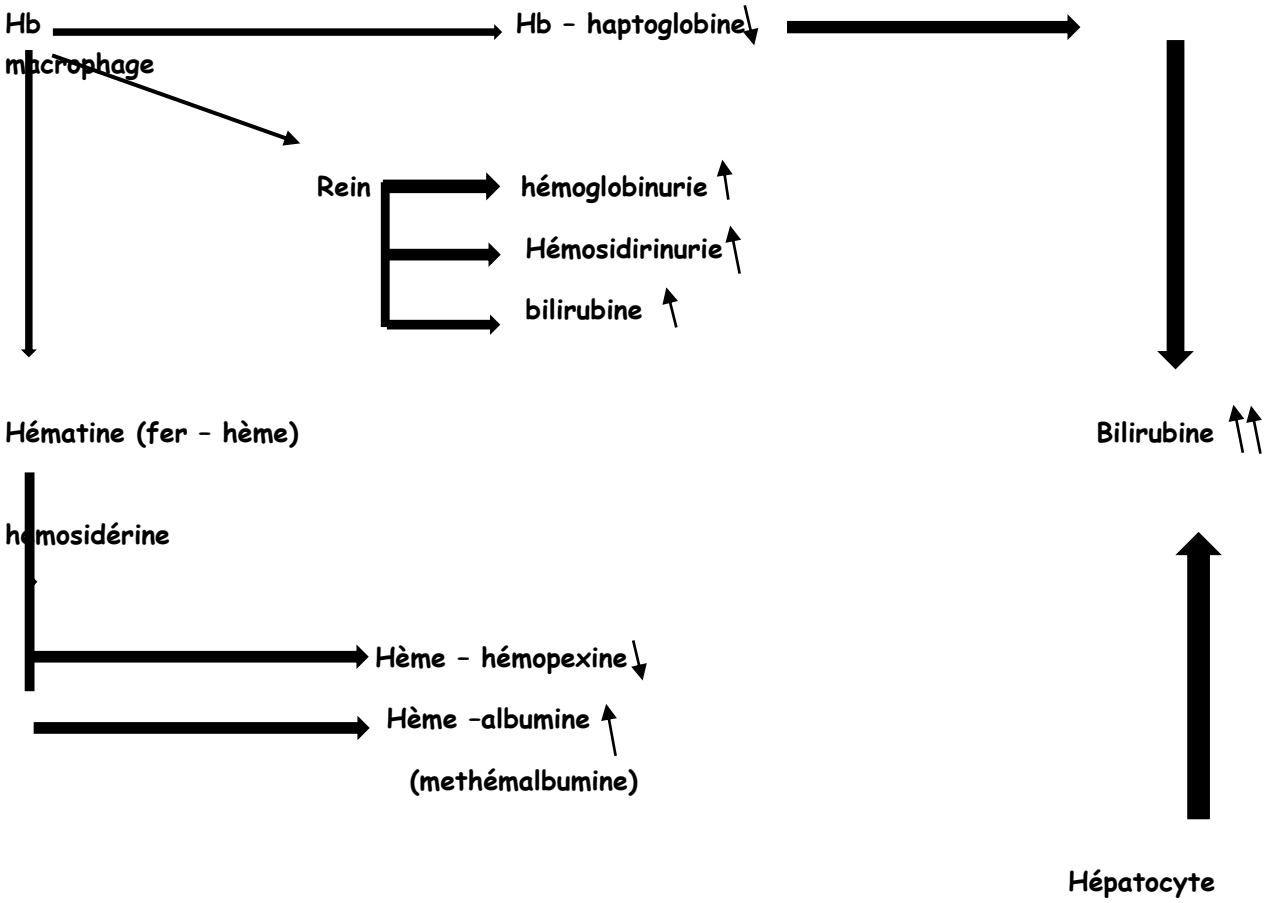
   a- Anémies hémolytiques acquises:

   - ✓ Infectieuse
   - ✓ Septicémie, paludisme
   - ✓ Toxique Pb, venin
   - ✓ Médicamenteuse a méthyl-dopa
   - ✓ Immunologique AHAI

   b- Anémies hémolytiques congénitale:

   - ✓ Anomalie membranaire : MSH - EH
   - ✓ Anomalie Hb : α / β thal -HbS -HbC
   - ✓ Anomalie enzymatique déficit PK / G6PO

3. Mécanisme : hémolyse intra vasculaire :



4. Tableau d'hémolyse chronique :

Clinique : triade d'hémolyse chronique

- ✓ Pâleur
- ✓ Ictère
- ✓ SPM

Biologie : anémie régénérative

- ✓ Hb < 10 g/dl
- ✓ VGM > 100 fl (NL = 80 – 100 fl)
- ✓ GB normal ou augmenté (hyperleucocytose d'entrainement)
- ✓ Plaquette normale ou augmenté
- ✓ Rétic > 120 000 élé/mm^3

Signes d'hémolyse :

- ✓ FS : myélémie et érythroblastose
- ✓ Bilirubine totale et indirecte augmentée
- ✓ Hémosidirémie

5. Tableau d'hémolyse intra vasculaire :

Clinique : tableau d'état de choc

- ✓ Pâleur intense +++
- ✓ Tachycardie
- ✓ Pouls filant
- ✓ Hypotension
- ✓ Oligurie avec urines rouge porto ou hémoglobinurie
- ✓ Insuffisance rénale

Biologie :

- ✓ Diminution du taux d'haptoglobine. (VN : 0.7-2.5 g/l)
- ✓ Hémoglobinémie si les capacités de fixation sont dépassées.
  - Plasma rosit si le taux de l'Hb Libre > 0.05 g/dl.
  - Dosé par méthode colorimétrique si le taux d'Hb > 1 g/dl.
- ✓ Hémoglobinurie si l'hémoglobinémie excède les capacités de transports de l 'haptoglobine.
- ✓ Bilirubine libre élevé
- ✓ Methemalbumine.
- ✓ Diminution d'hemopexine.

Signes d'érythropoïèse exagérés

- ✓ Hémogramme : macrocytose, polychromatophilie (Signe de jeunesse).
- ✓ Réticulocyte > 120 OOO/mm^3
- ✓ Moelle osseuse (érythroblastose)
- ✓ Le siège de l'hémolyse et révéler par examen isotopique