

Hémolyse

Définition

Diminution de la durée de vie du globule rouge à moins de 120 jours :

- De cause corpusculaire, par anomalie d'un des constituants de la cellule (Hémoglobine, enzyme ou membrane), tableau d'hémolyse chronique
- De cause extra-corpusculaire, par agression d'un globule rouge normal, tableau d'hémolyse aigue

Rappel physiologique et physiopathologie

Globule rouge : dépourvu de noyau et de respiration cellulaire, donc, incapable de synthèse protéique, son capital enzymatique est celui hérité du réticulocyte. Son rôle principal est le transport de l'oxygène du poumon au tissu

Constituants du globule rouge :

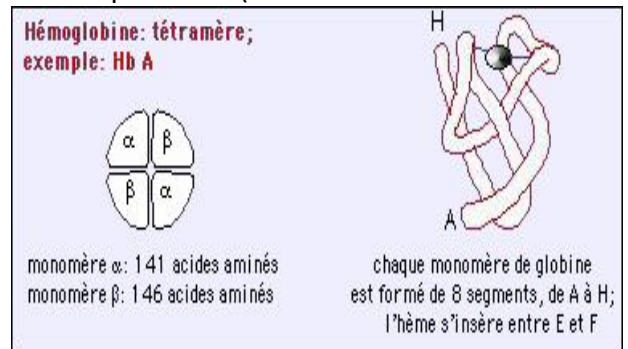
- **Membrane** : protéino-lipidique, souple et déformable, formée de 2 couches lipidiques recouvertes à l'intérieur et à l'extérieur par une couche protéique
 - **Lipides** : 42% (65% phospholipides, 23% cholestérol, 12% acides gras)
 - **Glucides** : 8% oligosaccharides (glycoprotéines et glycolipides)
 - **Protéines** : 50%
- **Lipides membranaires** : ont un rôle dans :
 - La fluidité et la perméabilité de la membrane
 - La fluidité des globules rouges dans la circulation par leur répartition asymétrique
 - L'activité antigénique des glycolipides
 - L'amarrage de multiples protéines à la surface externe de la membrane (antigènes de groupes sanguins, acétylcholinestérase...)
- **Protéines membranaires** :
 - **Protéines intrinsèques** (trame membranaire ou protéines transmembranaires) : traversent les couches lipidiques, constituées des protéines 3, glycophorines A
 - **Protéines du squelette membranaire** : en grillage, à la face interne de la double couche lipidique. Les plus importantes (spectrine, actine et protéine 4,1). Les autres protéines 4,2 (ankyrine, adductine)
- **Interactions des molécules membranaires** :
 - **Entre les protéines** : limitation de la mobilité rotatoire et transversale, maintien de la physiologie du globule rouge
 - **Interactions protéines-lipides** :
 - ✓ Maintien de l'asymétrie des deux couches lipidiques activité de certaines enzymes membranaires
 - ✓ Les enzymes de la glycolyse aérobie ne récupèrent leur activité que lorsqu'elles sont libérées de la bande 3
 - ✓ Moins de 1% d'hémoglobine se lie à la bande 3, fractions en échange très rapide avec le plasma, les hémoglobines S et C se lient à la membrane en quantité plus importante que l'hémoglobine A, et les dérivés d'oxydations s'attachent solidement à la bande 3

- **Hémoglobine** : tétramère constitué de :

- **Globine polypeptide** : constituée de 4 chaînes identiques 2 à 2 (2 chaînes α et 2 chaînes non- α)

- **Hème** : contient le fer qui fixe l'oxygène. Les valeurs normales de l'hémoglobine sont : 13 g/dl chez l'homme, 12 g/dl chez la femme et 11 g/dl chez l'enfant. Chez l'homme, existe 3 variétés physiologiques d'hémoglobine :

- **HbA1** ($\alpha_2 \beta_2$) : 97 à 98 %
- **HbA2** ($\alpha_2 \delta_2$) : 2 à 3 %
- **HbF** ($\alpha_2 \gamma_2$) : traces



- **Enzymes** : produisent l'énergie et les constituants nécessaires à la survie du globule rouge par glycolyse. L'épuisement naturel, au bout de 120 jours, de ce capital enzymatique provoque la mort normale du globule rouge

- **Voie principale anaérobie directe d'Embden-Meyerhof** : représente 90%. Transforme une molécule de glucose en pyruvate. Les principales enzymes de cette voie sont : Pyruvate kinase, Héxokinase, phospho-hexose isomérase, phospho-fructokinase, produit

- ✓ **ATP** :

- ❖ Nécessaire à la glycolyse anaérobie
- ❖ Substrat des ATPases réglant les transferts de cations
- ❖ Nécessaire dans les échanges des lipides membranaires
- ❖ Impliqué dans la synthèse de la purine et pyrimidine nucléotide
- ❖ Règle l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène
- ❖ Inhibiteur du pyruvate kinase et de la phospho-fructokinase, règle donc le débit de la glycolyse anaérobie

- ✓ **NADH** : coenzyme de la méthémoglobine réductase physiologique, de la glutathion réductase et d'autres enzymes

- **Shunt ou cycle des pentoses** : aérobie, accessoire, représente 10%

- ✓ **Enzymes principales** : glucose-6-phosphate-déshydrogénase, 6-phosphogluconate déshydrogénase

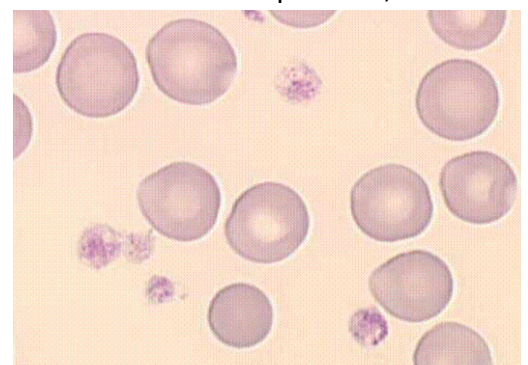
- ✓ **Produit** : NADPH (nicotinamide di-nucléotide phosphate réduit) :

- ❖ Coenzyme de la glutathion réductase
- ❖ Accessoirement, coenzyme de la méthémoglobine réductase
- ❖ Est l'élément initiateur de la voie des pentoses

- **Cycle du di-phospho-glycérate de Rapoport-Luebering** : activité enzymatique principale est la production de la 2,3 di-phospho-glycérate dont les rôles sont :

- ✓ Réduction de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène en se fixant dans la cavité centrale de la molécule de la désoxy-hémoglobine
- ✓ Régulation de la glycolyse
- ✓ Modification de la mobilité latérale de la bande 3

Morphologie du globule rouge : au microscope optique, coloration MGG, les globules rouges ont la même forme, taille et couleur ; disque biconcave de 8 microns de diamètre et 2 microns d'épaisseur, avec une pâleur centrale et périphérie rose (hémoglobine en périphérie)



Hémolyse physiologique

Destruction des globules rouges, après une vie de 120 jours, compensée par une production médullaire équivalente de réticulocytes (0,5 à 2,8 %). Chaque jour, destruction et production de 1/120^e des globules rouges

- **Siège de l'hémolyse** : la destruction est essentiellement intra-tissulaire par le macrophage. 50 % dans la moelle osseuse, 50% dans la rate et le foie, une faible proportion des globules rouges est hémolysée dans le système vasculaire
- **Devenir des constituants du globule rouge** :
 - **Dans le système réticulo-endothélial** (extra-vasculaire) :
 - **Globine** : est dégradée en acides aminés qui rejoignent le pool des acides aminés de l'organisme
 - **Hème** : est dissocié en proto-porphyrine et fer
 - ✓ **Proto-porphyrine** : transformée en bilirubine libre puis conjuguée dans le foie, est excrétée dans la bile (cycle entéro-hépatique) où elle se transforme en strécobilinogène puis strécobiline, une partie est réabsorbée puis éliminée dans les urines urobilinogène puis urobiline
 - ✓ **Fer** : rejoint le cercle fermé du métabolisme du fer
 - **Hémolyse intra-vasculaire** : faible partie de l'hémolyse physiologique. L'hémoglobine libérée est liée à l'haptoglobine qui la transporte vers le foie où elle est lysée, lorsque l'haptoglobine est dépassée, l'hémoglobine reste libre dans le plasma d'où l'hémoglobinémie élevée, puis éliminée dans les urines d'où hémoglobinurie et hémosidérinurie (qui peut altérer la fonction rénale jusqu'à l'anurie et l'insuffisance rénale).

Hémolyse pathologique

Destruction prématurée du globule rouges, en moins de 120 jours. Deux tableaux cliniques :

- **Hémolyse chronique intra-tissulaire** : concerne essentiellement les anémies hémolytiques congénitales (anomalie d'un des constituants du globule rouge), corpusculaire
- **Hémolyse aigue intra-vasculaire** : concerne essentiellement les anémies hémolytiques acquises par anomalie de l'environnement du globule rouge, extra-corpusculaire
- **Exception** : déficit en G6PD (hémolyse aigue), anomalie congénitale du globule rouge

Hémolyse chronique

Diagnostic positif

- **Examen clinique** : Triade hémolytique : dont les trois éléments sont variablement associés
 - **Pâleur** : avec un syndrome anémique d'intensité variable
 - **Ictère** : coloration jaune de peau et muqueuses
 - **Splénomégalie** : augmentation du volume de la rate
- **Biologie** :
 - **Hémogramme + Réticulocytes** :
 - Anémie régénérative d'intensité variable, taux de réticulocytes supérieur à 120.000/mm³. VGM et CCMH variables
 - Les autres lignées (globules blancs et plaquettes) sont morphologiquement normales, et en nombre normal ou augmenté
 - Signes de régénération au frottis sanguin : érythroblastose, poly-chromatophilie, myélemie
 - **Biochimie** :
 - Hyper-bilirubinémie indirecte supérieure à 10 mg/l
 - Elévation des LDH de l'urobiline
 - Elévation du fer sérique, du coefficient de saturation et de la ferritine
 - L'haptoglobine est diminuée, l'hémoglobinémie et l'hémoglobinurie sont augmentées mais ces trois éléments sont modifiés surtout dans l'hémolyse intravasculaire

Diagnostic étiologique

- **Anamnèse** : rechercher une consanguinité, antécédents personnels d'ictère, de transfusions néonataux, antécédents familiaux, de splénectomie
- **Examen clinique** : en plus de la triade hémolytique, évaluer la dysmorphie cranio-faciale, le retard staturo-pondéral, les douleurs osseuses, l'ulcère de jambe, aspect selecto des urines
- **Différentes étiologies** :
 - **Anomalies de l'hémoglobine** :
 - **Anomalies quantitatives de l'hémoglobine** : syndrome thalassémique : α -thalassémie, β -thalassémie (plus fréquente dans nos régions, autosomales récessives). La forme majeure ou maladie de Cooley est précoce grave se présente avec :
 - ✓ Triade hémolytique, une dysmorphie cranio-faciale, et un retard staturo-pondéral
 - ✓ Anémie hémolytique microcytaire hypochrome
 - ✓ **Confirmation diagnostique** : par l'étude de l'hémoglobine du patient et de ses parents (électrophorèse de l'hémoglobine) qui montre une diminution ou disparition de l'HbA remplacée par de l'HbF et absence d'hémoglobine anormale
 - **Anomalies qualitatives de l'hémoglobine** : nous citerons les syndromes drépanocytaires, hémoglobinopathie autosomale récessive, caractérisée par un tableau d'hémolyse chronique sur lequel se greffent des complications aiguës vaso-occlusives, hématologiques ou infectieuses et des complications tardives dégénératives. Caractéristiques :
 - ✓ Anémie hémolytique normocytaire normochrome dans sa forme homozygote
 - ✓ **Confirmation diagnostique** : étude de l'hémoglobine des patient et parents qui retrouvent une hémoglobine anormale HbS.
 - **Anomalies de la membrane érythrocytaire** :
 - **Sphérocytose héréditaire** (maladie de Minkowski Chauffard) : possibilité de manifestation néonatale, sinon, l'âge de révélation est variable, avec :
 - ✓ Tableau d'hémolyse chronique
 - ✓ Le diagnostic est fait par l'étude de la résistance aux solutés hypotoniques de la membrane érythrocytaire
 - ✓ Elle répond favorablement à la splénectomie
 - **Anomalies enzymatiques** :
 - **Déficit enzymatique de la voie anaérobie** (pyruvate kinase) : autosome récessif, à l'origine d'un tableau d'hémolyse chronique, possible manifestation néonatale
 - **Déficit de la G6PD** : gonosomique récessif, lié au sexe, enzyme de la voie accessoire, donne un tableau d'hémolyse aiguë avec possible manifestation néonatale déclenchée par un produit oxydant (fève, quinine, bactrim, aspirine...)

Le diagnostic des déficits enzymatiques se fait par le dosage des enzymes correspondantes.

Diagnostic différentiel

- **Splénomégalie** : infectieuse, tumorale, congestive, hématologique ou avortement médullaire dans le cadre d'un syndrome myélodysplasique
- **Ictère à bilirubine indirecte** : anomalie de la glycu-conjugaison ou de la captation de la bilirubine non conjuguée par le foie (syndrome Gillebert)

Hémolyse aigue

Diagnostic positif

- **Examen clinique** : tableau aigu d'hémolyse intravasculaire, urgence médicale
 - Pâleur avec la triade classique : choc + oligurie + urines foncées rouge selecto
 - Douleur abdominale et/ou lombaire
 - A l'extrême, anurie et insuffisance rénale
 - L'ictère et la splénomégalie sont tardifs et inconstants
- **Biologie** :
 - **Hémogramme et réticulocytes** :
 - Anémie normocytaire normochrome régénérative ($> 120.000/mm^3$), la réticulocytose peut être retardée de quelques jours
 - Les autres lignées sont morphologiquement normales, en nombre normal ou augmenté
 - Signes de régénération au frottis sanguin : érythroblastose sanguine, polychromatophilie, myélemie
 - **Biochimie** :
 - Hémoglobulinémie et hémoglobulinurie importantes. Haptoglobine effondrée
 - L'hyper-bilirubinémie indirecte est inconstante et tardive.

Diagnostic étiologique

- **Enquête étiologique** : rechercher prise médicamenteuse (α -méthyl-dopa), morsure de serpent, cardiopathie valvulaire opérée, notion de transfusion
- **Différentes étiologies** :
 - **Anémie hémolytique acquise immunologique** :
 - **Allo-immune** : post-transfusionnelle ou dans le cadre d'une allo-immunisation fœto-maternelle du nouveau-né (incompatibilité ABO)
 - **Auto-immune** : Test de Coombs positif dans 95 % des cas
 - ✓ **Infectieuse** : surtout chez l'enfant à mycoplasme ou post-virale
 - ✓ **Maladie immunologique** : Lupus, syndrome lympho-prolifératif avec auto-immunité
 - ✓ **Thymome**
 - ✓ **Tumeur** : cervelet, ovaire
 - **Immuno-allergique** : prise médicamenteuse, le test de Coombs peut être positif
 - **Anémies hémolytiques acquises non-immunologiques** : test de Coombs négatif
 - **Mécaniques** : avec schisocytes au frottis sanguin et test de Coombs négatif (valves cardiaques, syndrome hémolytique et urémique chez le nourrisson, micro-angiopathie thrombotique chez l'adulte)
 - **Infectieuses**
 - **Toxiques** : morsure de serpent
 - **Médicamenteuse**