

# Anémies hémolytiques acquises

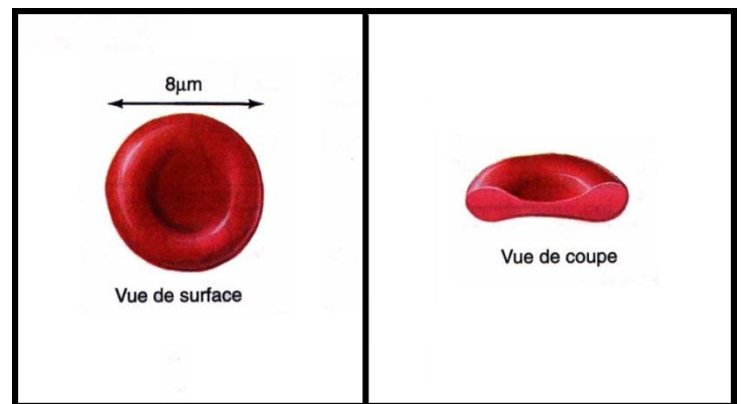
## I. Hémolyse :

- Hémolyse physiologique : c'est la destruction des globules rouges sénescents au bout de 120 jours
- Hémolyse pathologique : c'est le raccourcissement de la durée de vie des GR mois de 120 j en rapport à une cause corpusculaire ou extra corpusculaire

### RAPPEL :

#### 1. Structure des GR :

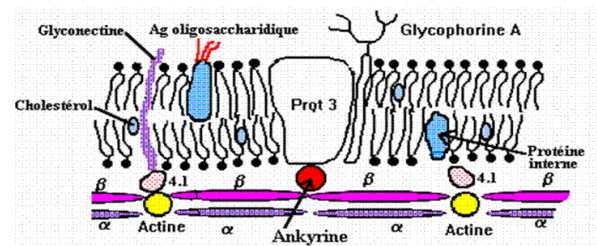
Le GR est une cellule sanguine mature anucléé et dépourvues des organites intracellulaire , de 7 à 8  $\mu\text{m}$  de diamètre qui a une forme d'un disque biconcave



#### a. Les constituants :

- Le GR a une structure relativement simple :  
Une membrane entourant une solution d'Hb

- La membrane (contenant) : aspect classique trilamellaire : formée d'une bicouche de nature protidique (intrinsèque = forment le squelette membranaire et extrinsèque) et une couche centrale de nature lipidique. Elle maintient la forme de la cellule, la déformabilité et la plasticité et elle porte les Ag des groupes sanguins.



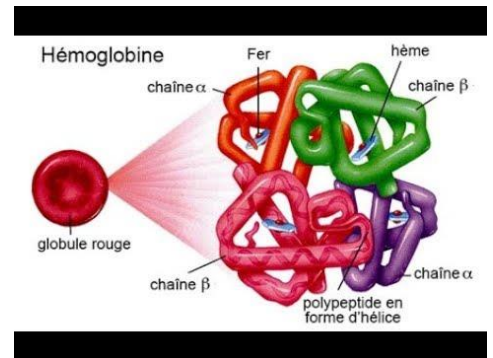
- Le contenu de GR :

\*Eau : 63%    \*Hb : 23%    \*Enzymes : 2%    \*Électrolytes :  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$   $\text{Ca}^{2+}$   $\text{HCO}_3^-$   $\text{Cl}^-$   $\text{Mg}^{2+}$

**Hb** : est un pigment rouge de nature protéique stable synthétisé dans le cytoplasme des érythroblastes médullaires jusqu'au réticulocyte, dont la fonction

principale est le transport de l'O<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub> et les ions H<sup>+</sup>. Elle est constituée de 2 composants :

- Une partie protéique = la globine : 4 chaînes polypeptidiques 2α2β
- Un groupement prosthétique = Hème : est un porphyrine contenant n atome de fer(Fe<sup>2+</sup>)



**Différents types d'Hb** : la nature des chaînes de la globine va définir le type de l'Hb

Il existe 2 types de familles de chaînes de globine : les chaînes α et les chaînes non α ou β

Hb embryonnaires : sac vitellin ( 0 à 3 mois )

- \*Gower 1 (ζ2,ε2)
- \*Gower 2(α2,ε2)
- \*Portland(ζ2,γ2)

Hb de nné :

- \*HbA α2β2 : 20%
- \*HbA2 α2δ2 : 0.5%
- \*HbF α2γ2 : 80%

Hb adultes :

- \*HbA α2β2 : 97%
- \*HbA2 α2δ2 : 2à3%(inf à 3.5%)
- \*HbF α2γ2 : inf à 1%

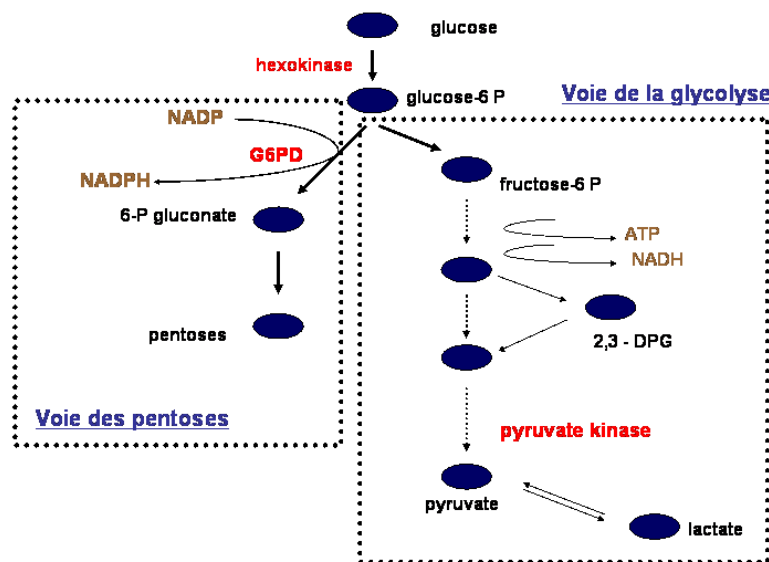
### b.Activités métaboliques de GR :

le métabolisme énergétique de GR (la glycolyse) a 2 buts :

- Maintenir en activité un système réducteur puissant ( NADH , NADPH ) qui protège l'Hb contre l'oxydation de ces constituants
- La production de l'ATP par la voie principale de la glycolyse qu'elle est indispensable pour le bon fonctionnement de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> et les échanges membranaires

**NADH** est fourni par la voie principale de la glycolyse ( glycolyse anaérobie : voie d'EMBDEN MAYRHOF)

**NADPH** est fourni par la voie accessoire (glycolyse aérobie : shunte des pentoses)



## 2. Mécanisme de l'hémolyse physiologique :

à l'état physiologique chaque jour 1/120 des GR âgés sont hémolysés et la MO libère une quantité égale des GR jeunes.

Les globules rouges ne possèdent ni noyau ni des organites (mitochondrie, ribosome...) : sont incapables de renouveler le stock enzymatique de la glycolyse

**L'hémolyse est due à l'épuisement du stock enzymatique nécessaire pour le métabolisme énergétique des GR ( G6PD , PK) qui se traduit par :**

**Une diminution progressive de l'ATP et de système de réduction de glutathion ( NADH , NADPH ) ce qui va provoquer :**

### ➤ **Dysfonctionnement de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>**

Avec une augmentation de sodium et une diminution de potassium en intracellulaire=une hyperhydratation des GR qui deviennent sphériques

### ➤ **Phénomènes oxydatifs**

\*La formation de méthémoglobine (une Hb à fer oxydé Fe<sup>3+</sup> non fonctionnelle) . Pour qu'il soit fonctionnelle elle a besoin de méthémoglobine réductase dont les coenzymes sont NADH et NADPH qui sont fournis par la glycolyse érythrocytaire

\*Perte des lipides membranaires

## 3. siège de l'hémolyse physiologique

les GR âgés vont subir :

**Des modifications biochimiques** (une diminution de contenu enzymatique, un ralentissement métabolique, une perte des lipides membranaires, un phénomène oxydatif)

**Des modifications morphologiques** : une tendance à la sphéricité par réduction de la surface membranaire ou hyperhydratation, une diminution de la déformabilité entraînant une stagnation dans les capillaires

- **85%** de l'hémolyse physiologique et en **intra tissulaire** par le système de phagocyte mononucléé : **50% MO, 25% foie, 25% rate**
  - **15%** de l'hémolyse physiologique est en **intra vasculaire**
4. conséquences de l'hémolyse physiologique et devenir des constituants des GR

#### a) en intra tissulaire

L'**Hb** va se dégrader en **hème** et en **globine**

-La partie **globinique** est hydrolysée en AA qui vont rejoindre le pool global de métabolisme

-La partie **héminique** est dégradée par **l'hème-oxygénase** en biliverdine et en fer

-Le fer est transporté par la transferrine vers la moelle osseuse pour la synthèse de l'**HB** ou bien il est stocké sous forme de ferritine

-La biliverdine est réduite en BNC (bilirubine non conjugué) sous l'action de **la bilirubine réductase** puis libérée dans le sang

-La BNC est transportée vers les hépatocytes par l'albumine

-Au niveau du foie, la BNC sera conjuguée en BC par la **glucoro-conjugase** puis la BC sera libérée dans l'intestin

-Sous l'action des flores intestinales, la BC sera transformée en urobilinogène et en stercobilinogène puis en urobiline et stercobiline

-Une grande quantité est éliminée dans les selles et une petite partie est réabsorbée par l'intestin et passe par le rein

#### b) Hémolyse physiologique intra vasculaire

Une faible partie de l'hémolyse physiologique se déroule au sein même de la circulation sanguine

**L'hémoglobine est libérée dans le plasma** ou elle forme un complexe avec **l'haptoglobine**, synthétisée par le foie puis ce complexe est capté par les hépatocytes et l'**HB** sera dégradée

(la taille **du complexe haptoglobine-hémoglobine** ne lui permet pas de traverser le glomérule rénal)

## II. Hémolyse pathologique :

C'est la destruction des GR sous l'effet d'un processus hémolytique intrinsèque ou corpusculaire (tableau d'hémolyse intratissulaire) ou extrinsèque=extra corpusculaire (un tableau d'hémolyse intra vasculaire)

## a. Hémolyse pathologique inta tissulaire :

- **tableau clinique :**

- \***A l'interrogatoire** : on précise : l'âge, l'origine, la notion de consanguinité des parents, notion de cas similaire dans la famille

- \***Le mode de début** : **chronique**

- \***Signes cliniques** : triade de l'hémolyse chronique (pâleur, subictère, SPM)
    - Parfois des complications liées à l'hémolyse chronique : lithiase biliaire pigmentaire, ulcère de la jambe, hémochromatose(surcharge en fer)

- **signes biologiques :**

- \***hémogramme** : anémie régénérative

- \***frottis sanguin** : poikilocytose (drépanocyte, cellules en larmes ovalocytes, schizocytes), signes de régénération (érythroblaste, myélémie...)

- \***signes biologiques d'hémolyse** : BNC  $\nearrow$  , fer sérique  $\nearrow$  , LDH  $\nearrow$

## b. Hémolyse pathologique intra vasculaire :

- **Tableau clinique :**

- \***le mode de début** : le plus souvent **aigue**

- \***A l'interrogatoire** :

- notion de prise médicamenteuse ou d'exposition au produits toxiques

- notion d'une transfusion sanguine

- notion d'un syndrome infectieux

- \***signes cliniques** :

- la fièvre, les frissons (en rapport avec la libération par les cellules détruites des substances pyrogènes)

- un état de choc : hypotension, tachycardie, oligo-anurie

- les douleurs abdominales, vomissements, diarrhée

- lombalgie

- pâleur cutanéomuqueuse

- urines rouges (hémoglobinurie)

- **les signes biologiques :**

- FNS** : anémie le plus souvent normocytaire, normochrome, régénérative

- haptoglobine effondrée**

- LDH  $\nearrow$  $\nearrow$ , bilirubine  $\nearrow$  $\nearrow$

- hémoglobinurie, hémoglobinémie**

## Etiologies des AHA :

### ❖ Les anémies hémolytiques acquises non-immunologique :

<p><b>Causes mécaniques :</b> Hémolyse est due à la rupture traumatique de la mb érythrocytaire à cause d'une <u>anomalie circulatoire</u></p>	<p>*maladies cardiovasculaires : prothèse ou valve métallique, circulation extracorporelle *micro angiopathie thrombotique : purpura thrombotique thrombocytopénique = PTT et le syndrome hémolytique et urémique = SHU) ou l'anémie est due à une fragmentation des hématies dans les petits vaisseaux frottis sanguin : présence des <b>schizocytes</b></p>
<p><b>Causes toxiques chimiques et médicamenteuses</b></p>	<p>*Agents oxydants: dapsons, sulfamides, le cisplatine et divers produits toxiques comme naphthalines , nitrate phénol... *Venins: morsure d'araignées et de serpent *Végétants: champignons</p>
<p><b>Causes physiques ou biochimiques</b></p>	<p>*Brulures étendues: lorsque plus de 15-20% de la surface corporelle est atteinte ( l'hémoglobinurie est habituelle) *Le noyade: l'hémolyse est due à l'absorption massive de l'eau</p>
<p><b>Causes infectieuses</b></p>	<p>*parasitaires <b>Palludisme</b> -la cause d'anémie hémolytique la plus fréquente dans le monde -l'hémolyse est due à la présence des parasites dans les hématies qui perturbe la fonction membranaire entraînant une diminution de la déformabilité des GR <b>La babésiose</b> due à un protozoaire (babesia), transmise à l'homme par les tiques à partir d'un réservoir animal (un rongeur), responsable d'une hémolyse intravasculaire fulminante *bactériennes <b>Septicémie à clostridium perfringins :</b> l'hémolyse est liée aux toxines élaborées par ce dernier, cette lécithinase entraîne la destruction des GR par la libération de lysolécithine de la membrane érythrocytaire <b>Bartonellose :</b> provoquée par un coccobacille gram négatif ,inoculé à l'homme par la pique d'un phlébotome *virales : rougeole, varicelle, herpès, grippe, HIV, hépatite, mononucléose infectieuse , maladies à cytomégalovirus...</p>

❖ Les anémies hémolytiques acquises immunologique :

<p><b>Immuno-allergiques d'origine médicamenteuse</b></p>	<p>les mécanismes physiopathologiques de l'hémolyse sont soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*<b>auto-immuns</b> : certains médicament comme le <math>\alpha</math>-méthyl dopa qui peuvent induire une hémolyse par des auto-AC de type IgG anti-érythrocytaires (<b>le plus souvent, l'hémolyse est intra tissulaire</b>)</li> <li>*les substances médicamenteuses peuvent se fixer directement sur la membrane érythrocytaire (céphalosporine, érythromycine, pénicilline, tétracycline...), des AC sériques produits contre ces substances se lient aux hématies recouvertes par les médicaments et provoquent leurs lyse en présence de complément</li> </ul> <p>L'hémolyse est intra vasculaire le plus souvent sévère  <b>L'hémolyse cesse dès l'arrêt du médicament et récidive à sa reprise</b></p>	
<p><b>Allo-immunisation</b></p>	<p>-Est la conséquence de l'introduction dans l'organisme d'un allo-anticorps érythrocytaire</p> <p>-observée essentiellement dans 2 circonstances :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*au décours d'une <b>transfusion sanguine</b></li> <li>*lors d'une grossesse compliquée d'une <b>immunisation foeto-maternelle</b> (mère Rh- enfant Rh+)</li> </ul>	
<p><b>Auto-immune</b></p>	<p>-C'est le 1<sup>er</sup> syndrome auto-immun décrit chez l'homme liées à la présence des auto-AC dirigés contre les propres Ag érythrocytaires de la mb des GR</p> <p>-Plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant</p> <p><b>-Physiopathologie :</b>  les AC anti-érythrocytaires sont classés selon leur température optimale d'action in vitro en :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*<b>AC chauds</b> (37°C)</li> <li>*<b>AC froids</b> (04°C)</li> <li>*Quand la fixation d'auto-AC sur l'hématie est à 04°C et l'hémolyse a lieu à 37°C on parle <b>d'AC biphase</b></li> </ul>	
	<p><b>AHAI à anticorps chauds :</b></p> <p>-C'est la forme la plus fréquente (<b>80%</b>)</p> <p>-Elle est idiopathique dans 50% des cas et secondaire ou associée aux affections suivant dans 50% des cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*syndromes lymphoprolifératifs</li> <li>*tumeurs solides</li> <li>*les maladies de collagène et autres affections dysimmunitaires : LED, PR, périarthrite noueuse,</li> </ul>	<p><b>AHAI à anticorps froids :</b></p> <p>-Représente le <b>1/3</b> des cas auto-AC le plus souvent de nature <b>IgM</b></p> <p>-déclenchée par l'exposition au froids</p> <p>-Les crises de l'hémolyse sont intra ou extra vasculaires</p> <p>-Plusieurs tableaux cliniques sont observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*<b>chez l'adulte entre 50 et 60 ans</b> : se manifeste dans le cadre des maladies des agglutinines froides</li> </ul>

	<p>sclérodémie...</p> <p>*médicaments : <math>\alpha</math>-méthyl dopa(Aldomet)</p> <p><b>-Sur le plan clinique</b> : soit un tableau d'une hémolyse aigue intra vasculaire ou chronique intra tissulaire (THC)</p> <p><b>-Sur le plan biologique</b> :</p> <p>FNS : anémie normocytaire ou macrocytaire régénérative</p> <p>Frottis sanguin : poikilocytose avec sphérocytose, érythroblastose</p> <p>Test de coombs direct (permet de détecter les AC qui sont fixés sur les Ag des GR) positif de type <b>IgG</b></p> <p><b>-Traitement</b> :</p> <p>-symptomatique (ac folique →à cause de sa consommation excessive-, transfusion sanguine)</p> <p>-étiologique (les formes secondaires)</p> <p>-corticoïdes, anti-CD20, Ig à haute dose, splénectomie pour les AHAI idiopathique</p>	<p>(maladie de Waldenstrom), se traduit par une hémolyse modérée avec des poussées aigues déclenchées par le froid et des troubles vasomoteurs des extrémités (acrocyanose, sd de Raynaud, ischémie cutanée)</p> <p>L'agglutinine froide est une <b>IgM</b>, le test de Coombs est positif de types complément</p> <p><b>*chez adulte jeune c'est la forme aigue transitoire post infectieuse</b> :</p> <p>après une pneumonie atypique avec une hémolyse intra vasculaire aigue et des troubles ischémiques des extrémités</p> <p>Le test de Coombs est positif de type complément, l'hémolysine est de type <b>IgM</b></p> <p><b>*l'hémoglobinurie paroxystique a frigore de Donath landsteiner de l'enfant</b> :</p> <p>-se manifeste par un syndrome hémolytique aigue sévère déclenché par l'exposition au froid</p> <p>-elle est souvent secondaire à une infection virale rhinopharyngée et évolue rapidement vers la guérison</p> <p>-cette forme est rare chez l'adulte se rencontre au cour de <b>la phase secondaire de la syphilis</b></p> <p>-due à une hémolysine biphasique de classe <b>IgG</b> qui se fixe à 4°c e active le complément à 37°c</p>
--	---	---

### III. Conclsion :

- ✓ Les anémies hémolytiques acquises sont des manifestations cliniques et biologiques due à une cause le plus souvent extracorpusculaire
- ✓ Réalisant soit un tableau d'hémolyse intra tissulaire ou intravasculaire de gravité variable
- ✓ Le pronostique dépend de la sévérité de tableau clinique et de l'étiologie en cause