

Hémolyse physiologique et pathologique

Anémies hémolytiques acquises

Dr. Otsmane H

Plan

I) Hémolyse physiologique

-Définition

-Rappel physiologique :

- A) structure de globule rouge
- B) Activités métaboliques des GR
- C) Mécanismes de l'hémolyse physiologique
- D) Siege de l'hémolyse physiologique
- E) Conséquences de l'hémolyse physiologique

II) Hémolyse pathologique : Anémies hémolytiques acquises

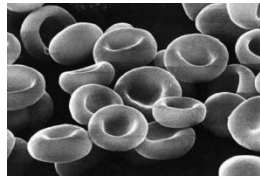
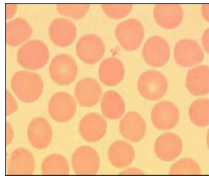
- Hémolyse pathologique intra tissulaire
- Hémolyse pathologique intra vasculaire

III) Conclusion

I) Hémolyse physiologique

- ❑ **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 moins de 120 jours en rapport à une cause corpusculaire ou extra corpusculaire

Rappel physiologique:



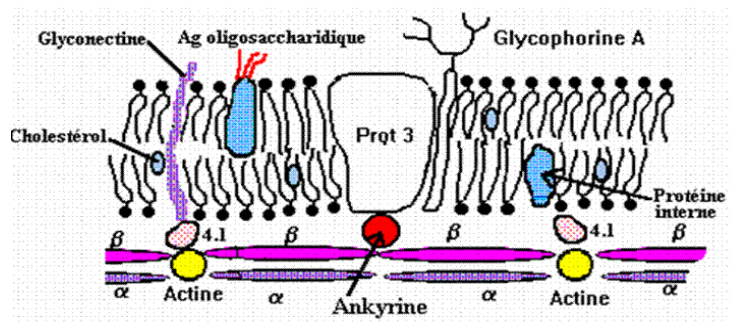
A) Structure de GR: le GR est une cellule sanguine mature anucléée et dépourvue des organites intracellulaire, de 7 à 8 µm de diamètre qui a une forme d'un disque biconcave

Les constituants:

Le globule rouge a une structure relativement simple :
solution d'**Hémoglobine**

une membrane entourant une

- ❑ **la membrane** : Aspect classique tri laminaire: formée d'une bicouche de nature protidique (intrinsèques = forment le squelette membranaire et extrinsèques) et une couche centrale de nature lipidique

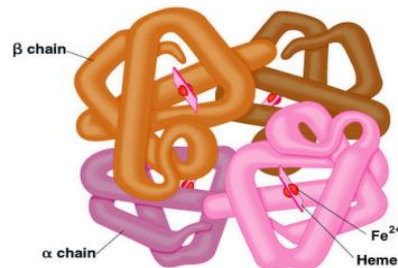


Rôle: maintien de la forme de la cellule, la déformabilité et la plasticité, elle porte les Ag des groupes sanguins

❑ Le contenu de GR

- ❖ Eau =63%
- ❖ Hb= 34%
- ❖ Enzyme =2%
- ❖ Electrolytes Na⁺ , K⁺,Ca⁺⁺, HCO₃⁻, Cl⁻ Mg⁺⁺

- **L'hémoglobine** : est un pigment rouge de nature protéique stable synthétisée dans le cytoplasme des érythroblastes médullaire jusqu'au réticulocyte, dont la fonction principale est le transport de l'O₂ et du CO₂ et les ions H⁺
- Elle est constituée de 2 composants :
 - une partie protéique = **la globine** : 4 chaînes polypeptidiques (2 chaînes α et de chaînes β)
 - un groupement prosthétique = **Hème** : est une porphyrine contenant un atome de fer (Fe²⁺)



Différentes types d' hémoglobine 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 de la famille α
- les chaînes de la famille non α ou β

1) Hémoglobines Embryonnaires sac vitellin (0 à 03 mois) : 03 type d'hémoglobine

- GOWER I (ζ 2, ϵ 2)
- GOWER II (α 2, ϵ 2)
- Portland (ζ 2, γ 2)

2) Hb de nouveau née :

- HbA α 2 β 2: 20%
- HbA2 α 2 δ 2 : 0,5%
- HbF α 2 γ 2 : **80%**

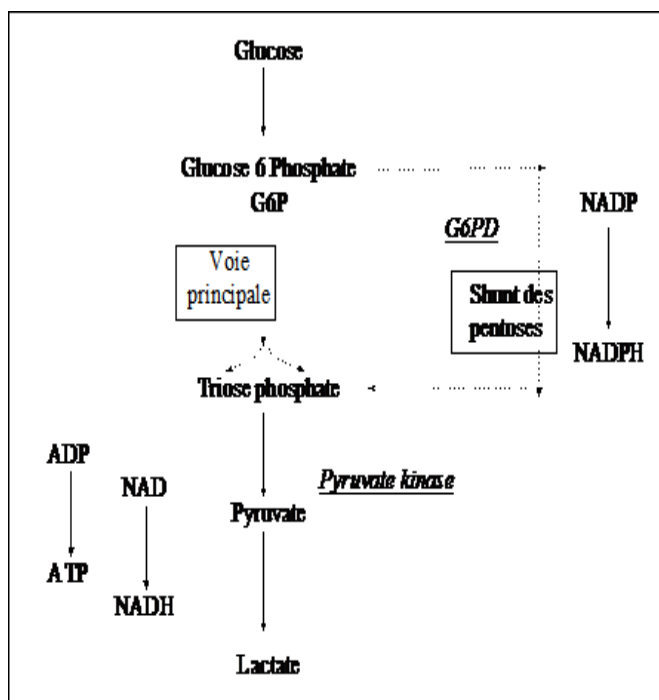
3) Hémoglobines Adultes :

- HbA (α 2 β 2) **97%**
- HbA2 (α 2 δ 2) 2 à 3 % inférieur à 3,5
- HbF (α 2 γ 2) inf 1%

B) Activités métaboliques de GR

Le métabolisme énergétique de GR (la glycolyse) a deux buts:

- ❑ Maintenir en activité un système réducteur puissant (NADH, NADPH) qui protège l'hémoglobine 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⁺/K⁺ et les échanges membranaire
- Le **NADH (nicotinamide adénine dinucleotide)** est fourni par la voie principale de la glycolyse (la glycolyse anaérobie = voie d'EMBDEN MAYRHOF)
- Le **NADPH (nicotinamide adénine dinucleotide phosphate)** est fourni par la voie accessoire (la glycolyse aérobie = shunte des pentoses)



C) Mécanisme de l' hémolyse physiologique :

A 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 incapable de renouveler le stock enzymatique de la glycolyse

L'hémolyse est due à l' épuisement de stocke 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⁺/K⁺** 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 hémoglobine à fer oxydé Fe³⁺ non fonctionnelle)
-Pour qu'il soit fonctionnelle elle a besoin de méthémoglobine réductase dont les coenzyme sont NADH et NADPH qui sont fournis par la glycolyse érythrocytaire
 Perte des lipides membranaires

D) siège de l'hémolyse physiologique

Les GR âgés vont subir:

Des modifications biochimique (une diminution de contenu enzymatique, un ralentissement métabolique, une perte des lipides membranaire, un phénomène oxydatif)

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

- **85%** de l'hémolyse physiologique est en **intra tissulaire** par le système des phagocyte mononuclée :
 - **50%** dans la moelle osseuse
 - **25%** le foie
 - **25%** la rate
- **15 %** de l'hémolyse physiologique est en **intra vasculaire**

E) Conséquence de l'hémolyse physiologique et devenir des constituants des GR:

➤ **En intatissulaire :**

L'hémoglobine va se dégradée 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'hémoglobine ou bien il est stocké sous forme de ferritine
- La **biliverdine** est réduite en **BNC** sous l'action de **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 quantité est réabsorbée par l'intestin et passe par le rein.

➤ **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 captée 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 intra tissulaire)

Ou extrinsèque = extra corpusculaire (un tableau d'hémolyse intra vasculaire)

II) – A) Hémolyse pathologique intra tissulaire

1 – tableau clinique:

- À 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 – ictère – SPM

Parfois des complications qui sont liées à l'hémolyse chroniques :

- une lithiase biliaire pigmentaire
- un ulcère de la jambe
- hémochromatose

- Les signes biologiques:

Hémogramme : anémie régénérative

Frottis sanguin : poikilocytose (drépanocytes , cellules en larmes , ovalocytes , schysocytes.....)

Signes de régénération (érythroblastes, myélémie....)

Signes biochimiques : BNC élevé, fer sérique élevé, LDH élevé

II- B) Hémolyse pathologique intra vasculaire

1) Tableau clinique

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

- À l'interrogatoire** :

- Notion de prise médicamenteuse ou d'exposition aux 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 pyrogène)

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

-Des douleurs abdominales, vomissements, diarrhée

-Lombalgie

-Une pâleur cutanéomuqueuse

-Urines rouges (hémoglobinurie)

- Les signes biologiques** :

- FNS: une anémie le plus souvent normocytaire , normochrome, régénérative
- Haptoglobine effondrée
- LDH élevé
- Hémoglobinurie
- Hémoglobinémie
- Bilirubine libre élevée

❑ **Étiologies des anémies hémolytiques acquises**

❑ **A) Les anémies hémolytiques acquises non immunologiques:**

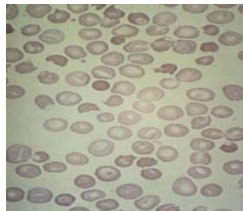
➤ **Causes mécaniques :** l'hémolyse est due à la rupture traumatique de la membrane érythrocytaire a cause d'une anomalie circulatoire

▪ Maladies cardiovasculaires :

- Prothèse ou valve métallique

- circulation extracorporelle

▪ Microangiopathies thrombotiques (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



▪ Au frottis sanguin : présence des schizocytes

➤ **les causes toxiques chimiques et médicamenteuses :**

▪ Agents oxydants (dapsons, sulfamides, le cisplatine ... et divers produits toxique comme naphthaline, nitrates, phénol ...: entraînent

Une Oxydation des constituants de l'Hb (méthémoglobine), des lipides et des protéines de la membrane érythrocytaire

▪ venins : morsure d'araignées et de serpent

▪ Végétales : champignons

➤ **les causes physique ou biochimique:**

▪ **Brûlures étendues:** lorsque plus de 15 à 20% de la surface corporelle est atteinte, l'hémoglobinurie est habituelle

▪ **La noyade :** l'hémolyse est due à l'absorption massive de l'eau

➤ **Causes infectieuses :**

❑ **Parasitaires:**

Paludisme :

▪ 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

La babésiose : due a un protozoaire (babesia), transmise à l'homme par une tique à partir d'un réservoir animale (un rongeur), responsable d'une hémolyse intra vasculaire fulminante.

❑ Bactériennes

Septicémie à clostridium perfringins : l'hémolyse est liée aux toxines élaborées par ce dernier, cette lécithinase entraîne la destruction de GR par la libération de lysolécithine de la membrane érythrocytaire

Bartonellose: provoquée par un coccobaccille gram négatif, inoculé à l'homme par la pique d'un phlébotome.

❑ **Virales**: la rougeole, varicelle, Herpès, Grippe, HIV, hépatites, MNI, maladies à cytomégalovirus

❑ **B) Les anémies hémolytiques acquises immunologiques** : 03 mécanismes physiopathologiques :

1- **Allo-immunisation** : dues aux allo-AC naturels ou irréguliers anti – érythrocytaires

2- **Immuno-Allergiques**: liée a la présence des anticorps anti médicaments

3- **Auto-immunisation** : auto anticorps anti érythrocytaires

1) Immuno-Allergiques ou d'origine médicamenteuse:

Les mécanismes physiopathologiques des hémolyses sont soit :

- Auto-immuns : certains médicaments comme le α -méthyl dopa qui peuvent induire une hémolyse par des auto-AC de type IgG anti- érythrocytaires

Le plus souvent l'hémolyse est intra tissulaire

- Les substances médicamenteuses peuvent se fixées directement sur la membrane érythrocytaire (céphalosporine, érythromycine, pénicilline, tétracycline..), des anticorps sériques produits contre ces substance se lient aux hématies recouvertes par les médicaments et provoquent leurs lyse en présence de complément

L'hémolyse est intra vasculaire le plus souvent sévère

L'hémolyse cesse dès l'arrêt du médicament et récidive à sa reprise

2) Hémolyses allo-immunes ou Allo-immunisation :

- est la conséquence de l'introduction dans l'organisme d'un allo-anticorps érythrocytaire
- Observée essentiellement dans 02 circonstances :
 - Au décours d'une transfusion sanguine
 - Lors d'une grossesse compliquée d'une immunisation foëto-maternelle

3) Hémolyse auto-immune (AHAI):

- C'est le premier syndrome auto-immun décrit chez l'homme liées à la présence des Auto-AC dirigés contre les propres Ag érythrocytaires des la membrane des GR
- Plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant
- **Physiopathologie :**
- Les anticorps anti-érythrocytaires sont classés selon leurs température optimale d'action in vitro en :
 - **AC chauds** (37°C)
 - **AC froids** (04°C)
- Quand la fixation de l'AC sur l'hématie est à 04 °c et l'hémolyse à lieu à 37°c on parle d'AC

biphasique

3) -a- Anémie hémolytique auto-immune à Anticorps chauds

- C'est la forme la plus fréquente (**80%**)
- Elle est idiopathique dans **50%** des cas et secondaire ou associée aux affections suivant dans 50% des cas:
 - Syndromes lymphoprolifératifs
 - Les tumeurs solides
 - Les maladies de collagènes et autres affections dysimmunitaires : LED ; PR, périarthrite noueuse, la sclérodermie
 - Médicaments : α -methyl dopa (Aldomet)
- **Sur le plan clinique :** soit un tableau d'une hémolyse aigue intra-vasculaire ou chronique intra tissulaire (THC)
- **Sur le plan biologique :**
 - FNS : anémie normocytaire ou macrocytaire régénérative
 - Frottis sanguin : poikilocytose avec une sphérocytose, érythroblastose
 - Test de coombs direct (permet de détecter les AC qui sont fixés sur les Ag des GR) positif de type IgG
- **Traitement :** - **Symptomatique (acide folique, transfusion sanguine ,**
 - **Etiologique (les formes secondaires)**
 - **Corticoïdes / anti CD20/Ig à haute dose /la splénectomie** pour les AHAI idiopathique

3) -b- anémie hémolytique auto-immune à anticorps froids:

- Représente 1/3 des cas
- L'auto anticorps le plus souvent de nature IgM

- Déclenchée par l'exposition au froid
- Les crises d'hémolyses sont intra vasculaire ou intra tissulaire
- Plusieurs tableaux cliniques sont observés :
- **Chez l'adulte entre 50 et 60 ans** se manifeste dans le cadre **de la maladie des agglutinines froides** (maladie de waldenstrom)

Se traduit par une hémolyse modérée avec des poussés aigues déclenchés par le froid et des troubles vasomoteurs des extrémités

(Acrocyanose, syndrome de Raynaud, ischémie cutanée)

L'agglutinine froide est une IgM

Le teste de coombs est positif de type compliment

- **Chez adulte jeune** c'est la **forme aigue transitoire poste infectieuse** : après une pneumonie atypique avec une hémolyse intra-vasculaire aigue et des troubles ischémiques des extrémités

Le test de coombs est positif de type complément, l'hémolysine est de type IgM

- **L'hémoglobinurie paroxystique a frigore de Donath landsteiner**
 - Se manifeste par un syndrome hémolytique aigue sévère déclenché par l'exposition au froid
 - Elle est souvent secondaire à une infection virale rhinopharyngée et évolue **rapidement** vers la guérison
 - Cette forme est rare chez l'adulte se rencontre au cours de la **phase secondaire de la syphilis**
 - Due à une hémolysine biphasique de classe IgG qui se fixe à 04°C et active le complément à 37°C

III) Conclusion

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