

Faculté De Médecine De Constantine
Cours d'Enseignement Cycle Clinique
4^{ème} Année Médecine
Module d'Hématologie
Année Universitaire : 2021-2022

HEMOLYSE

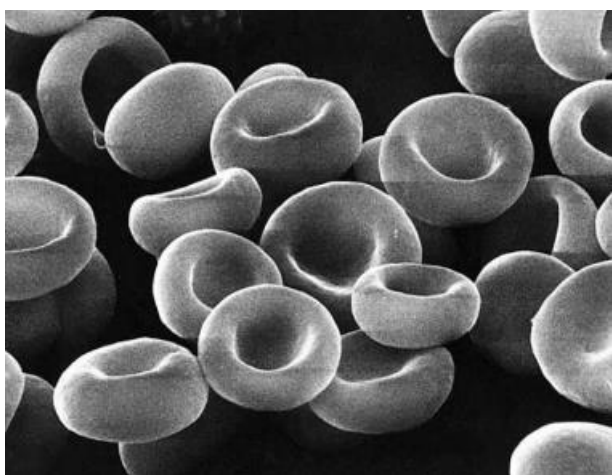
Dr Mohamed Sid Ahmed
Maitre-assistant en Hématologie
HMRUC Constantine
sidahmedhematologie@gmail.com

PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE :

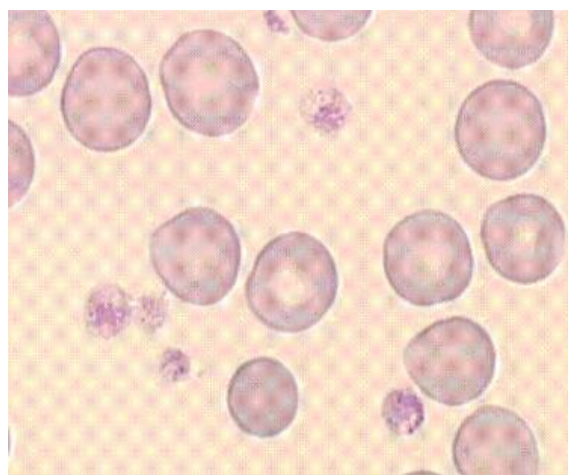
A-INTRODUCTION :

- Le globule rouge (GR) ou hématie ou érythrocyte est une cellule anucléée qui contient de l'**hémoglobine** (Hb) : c'est ce pigment respiratoire qui transporte l'oxygène des poumons vers les tissus et est responsable de la fonction de l'hématie.
- Il provient des **érythroblastes** de la moelle osseuse.
- Sa durée de vie est d'environ 120 jours.

1. MORPHOLOGIE GENERALE :



GR dans les vaisseaux sanguins
= petits disques souvent biconcaves, de $2\mu\text{m}$ d'épaisseur et $7\mu\text{m}$ de diamètre



GR sur frottis sanguin coloré = petits éléments sans noyau ayant l'aspect d'un disque avec centre clair

2- LES RETICULOCYTES :

C'est le stade avant dernier de la maturation des érythroblastes pour donner des GR matures. Ils ont une durée de vie de 2j dans le sang,

Leur Nb permet de déterminer les capacités de régénération de la moelle osseuse :

Réticulocytes = 20 – 100 000 élt/mm³ (soit 0.5 – 2% des GR).

Une anémie est régénérative si le Nb de réticulocytes est $> 120\,000$ élt/mm³,

Une anémie est non régénérative si le Nb de réticulocytes est $< 120\,000$ élt/mm³,

B- 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).

1. LA MEMBRANE :

1.1. STRUCTURE :

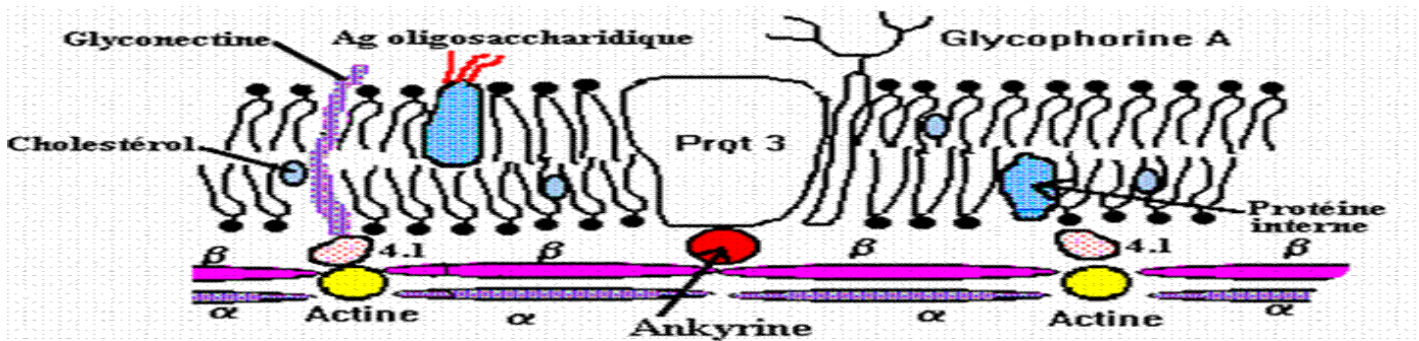
Bicouche de phospholipide, constituée de :

Lipides = 42% (65% de phospholipides +++), Glucides = 8% , Protéines = 50%

Protéines extrinsèques transmembranaires assurant la transmission des messages de l'extérieur vers l'intérieur surtout la protéine bande 3.

Protéines du cytosquelette = essentiellement la spectrine (alpha et bêta) qui permet le maintien de la structure du GR, 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)



1.2. PROPRIETES PHYSIQUES :

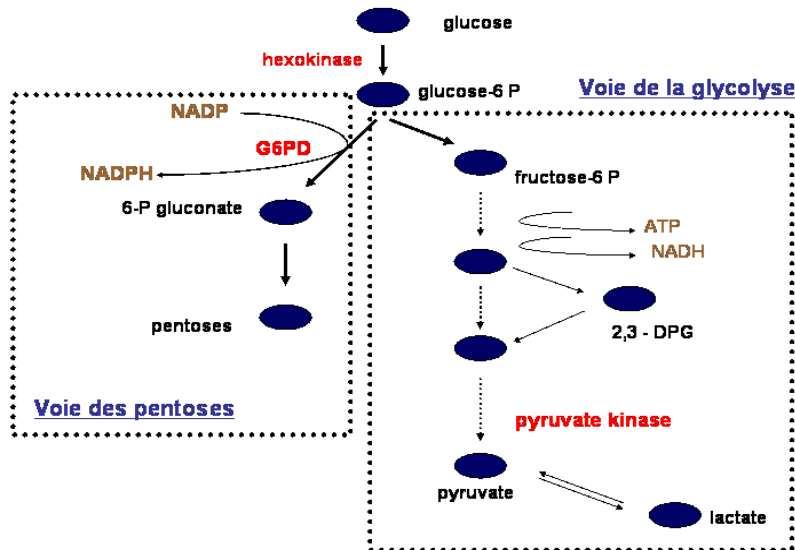
- La forme biconcave est la morphologie la plus apte à la déformabilité : les GR passent dans des capillaires de 3 μm de diamètre.
- Quand le GR s'écarte de la forme biconcave, il devient fragile, moins souple, ne circule plus dans les petits capillaires et s'hémolyse.
- La charge négative de la membrane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

2. METABOLISME ENERGETIQUES ET ENZYMES ERYTHROCYTAIRES :

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

Maintenir l'intégrité de la membrane,

Maintenir l'Hb sous sa forme active, c'est-à-dire réduite (= fer à l'état divalent).



Voie directe = glycolyse anaérobie. 90% du glucose est métabolisé par cette voie, qui nécessite **l'enzyme PK.**

Cycle des hexoses monophosphates: shunt des pentoses; glycolyse aérobie : Ce cycle nécessite un enzymes principale: **la glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD)** .

Cycle du 2,3 DPG = shunt de Rappoport-Luebering: greffé sur la voie anaérobie, qui régule l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

3. HEMOGLOBINE :

L'hème est formé de la protoporphyrine, à laquelle est lié un atome de fer à l'état ferreux en position centrale de l'hème pour fixer $L'O_2$.

L' O_2 ne peut se lier que si le fer est à l'état ferreux [si fer à l'état ferrique = méthémoglobine qui ne fixe pas l' O_2].

Chaque complexe hème + globine forme une sous unité : les quatre sous-unités s'adaptent les unes aux autres pour former un tétraèdre = la molécule d'hémoglobine.

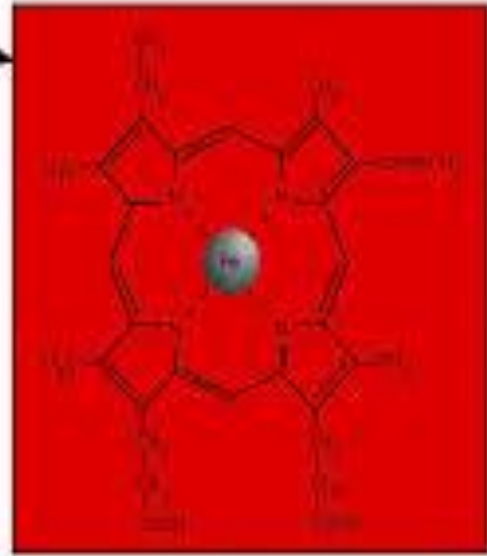
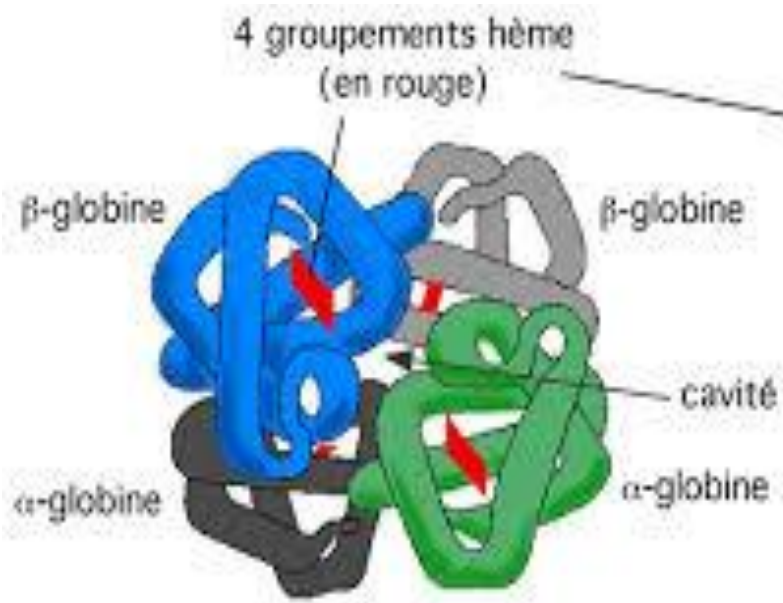
La globine est une protéine de 141 ou 146 AA, de structure enroulée sur elle-même, et au sein de laquelle se positionne une molécule d'hème., dans une poche hydrophobe.

L'hémoglobine est constituée de 4 globines, identiques 2 à 2.

Par exemple l'hémoglobine A est l'hémoglobine adulte, constituée de 2 chaînes alpha (141 AA) et de 2 chaînes bêta (146 AA).

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

L'Hb a pour fonction le **transport de l'oxygène aux tissus.**



© Joseph Russo, P. 3. (1999) Concepts, Morgan Kaufmann, New York

L'HEMOLYSE ET SON EXPLORATION :

1. DÉFINITION :

Hémolyse = destruction des globules rouges (GR) arrivés au terme de leur vie circulatoire de 120 j, associée à la libération puis au catabolisme de l'hémoglobine.

Majoritairement par un mécanisme **intra tissulaire (phagocytose ; 85%)**,
Minoritairement par hémolyse **intra vasculaire (= dans le torrent circulatoire ; 15%)**.

L'hémolyse pathologique amplifie l'un ou l'autre de ces 2 mécanismes.

Cette hémolyse excessive = hyper hémolyse = hémolyse pathologique : est habituellement accompagnée d'une régénération médullaire = augmentation du nombre des réticulocytes dans le sang.

2. VIEILLISSEMENT DES GR :

Les GR sont dépourvus d'appareil de synthèse :

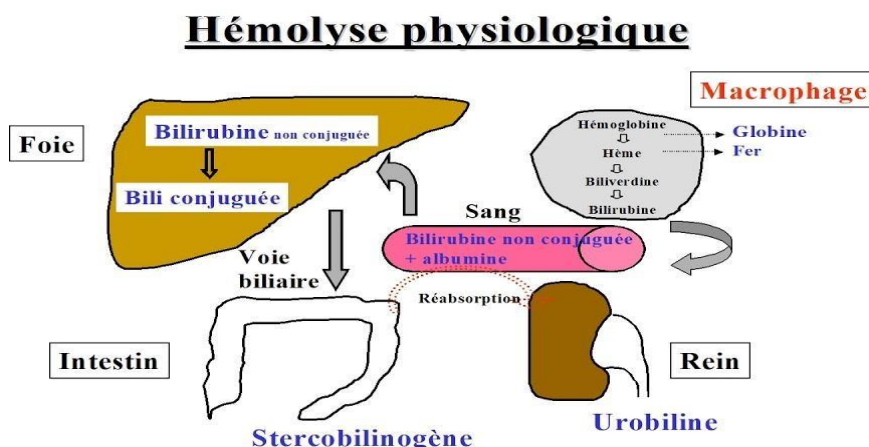
- **Une diminution progressive de l'activité des enzymes érythrocytaires** sans renouvellement diminue la protection de la membrane et l'Hb contre l'oxydation irréversible. La présence d'Hb oxydée (corps de Heinz) faciliterait leur phagocytose par les macrophages de la rate.
- **Modification des flux ioniques**, induisant une déshydratation et une **diminution de la déformabilité**
- **Diminution de la charge négative de la membrane** facilitant la phagocytose par les macrophages.

3. HEMOLYSE INTRA TISSULAIRE :

Prépondérante à l'état normal (85%), elle est assurée par les macrophages de la moelle osseuse, de la rate et du 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 et véhiculée dans le plasma par l'albumine, qui la transporte jusqu'aux hépatocytes ;
- **la bilirubine est glycoconjuguée 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.

4. HEMOLYSE INTRA VASCULAIRE :

Représente environ 15% de l'hémolyse physiologique, par lyse osmotique des GR vieilliss ou fragmentation (diminution de déformabilité) dans les capillaires de taille réduite.

L'hémoglobine libre se fixe à l'haptoglobine

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 alpha-bêta 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).

L'hème peut se fixer également à l'albumine et à l'hémopexine (bêta glycoprotéine synthétisée par le foie). Le complexe hémopexine – hème est capté par les hépatocytes : l'hémopexine est libérée du complexe et retourne dans le plasma tandis que l'hème est dégradé.

5. LE BILAN D'HEMOLYSE :

5.1. HEMOGRAMME :

- l'anémie (une hémoglobine normale à l'hémogramme devra faire évoquer une hémolyse compensée par la régénération médullaire)
- habituellement régénérative : N° des réticulocytes > 120 000 élt/mm³
(Qui peut être normale au début de l'hémolyse).
- leucocytes et plaquettes : parfois augmenté dite d'entraînement lors des fortes poussées d'hémolyse,

5.2. PARAMETRES BIOCHIMIQUES BASIQUES DE L'HEMOLYSE :

Bilirubine libre augmentée
 Fer sérique augmenté
 Haptoglobine sérique effondrée, souvent < 0.1 G/L
 LDH sérique augmentée

Test de Coombs direct pour caractériser la nature immunologique ou non de l'hémolyse.

Puis, en fonction de la situation, divers examens spécialisés peuvent être réalisés, selon l'hypothèse diagnostique évoquée :

- Electrophorèse de l'Hémoglobine (hémoglobinopathies)
- Dosage enzymatique : G6PD ; PK (enzymopathies)
- Test EMA pour caractériser la sphérocytose héréditaire,
 - Expression de certaines molécules (CD55 et CD59) à la membrane des GR ou des leucocytes par cytométrie de flux (caractérisation de l'HNP),

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 FS : fl)
- ✓ GB normal ou augmenté (hyperleucocytose d'entraînement)
- ✓ Plaquette normal ou augmenté
- ✓ Rétic > 120 000 élé/mm³

• Signes d'hémolyse :

- ✓ myélémie et érythroblastose
- ✓ Bilirubine totale et indirecte augmentée
- ✓ IIémosidirémie

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 : 0.3-2 g/l)
- ✓ Hémoglobinémie si les capacités de fixation sont dépassées.
- Plasma rosit
- ✓ 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 > 120 000/mm³
- ✓ Moelle osseuse (érythroblastose)

BILAN D'HEMOLYSE

CLINIQUE

Triade hémolytique

- PCM
- Ictère
- SPM



BIOCHIMIE :

- LDH élevé
- Bil Ind élevé
- Fer sérique élevé
- Haptoglobine basse

HEMOGRAMME

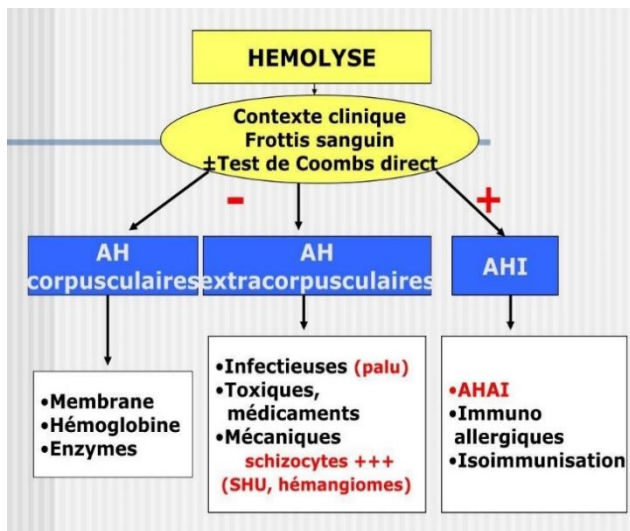
- Anémie régénérative
- Taux de Rétic > 120 000 élt/mm3

• FROTTIS SANGUIN signe de régénération

- Macrocytose
- polychromatophilie
- Myélémie
- Erythroblastose

ETIOLOGIE

- Interrogatoire
- **Bilan étiologique**
- E.Hb
- **TCD**



| HEREDITAIRES | ACQUISES |
|---|--|
| Hémoglobinopathies <ul style="list-style-type: none"> ■ Thalassémie ■ Drépanocytose ■ Autre: HbC... | Immune <ul style="list-style-type: none"> ■ AHAI ■ Allo-immune |
| A. Membrane <ul style="list-style-type: none"> ■ Sphérocytose ■ Elliptocytose | Médicamenteuse |
| A. Enzymatiques <ul style="list-style-type: none"> ■ G6PD ■ Pyruvate Kinase | Micro-angiopathie <ul style="list-style-type: none"> ■ Sd Hémolytique et urémique (Purpura thrombopénique et thrombotique) |