

HEMOLYSE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

**Dr HAMOUDA. H
Université Ferhat Abbas1
Faculté de médecine de Sétif**

PLAN DU COURS

- I. Définition
- II. Mécanisme de l'hémolyse physiologique
- III. Sièges de l'hémolyse
- IV. Conséquences de l'hémolyse
- V. Compensation médullaire
- VI. Exploration
- VII. Hémolyse pathologique
- VIII. Conclusion

I. DEFINITION

- 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.
- phénomène irréversible due au vieillissement des GR c'est donc une **mort physiologique par sénescence** .

II. MECANISME DE L'HEMOLYSE PHYSIOLOGIQUE

- Le GR est une cellule anucléé qui naît avec un équipement enzymatique non renouvelable
- l'intégrité de sa structure lui permet d'assurer sa fonction et de baigner dans un environnement plasmatique favorable.
- L'hémolyse est liée au vieillissement du GR et cette sénescence est marquée par la diminution de l'équipement enzymatique due à l'absence de renouvellement qui a pour conséquence la diminution de la protection de la membrane et l'Hb contre l'oxydation irréversible et la présence d'Hb oxydée (corps de Heinz) faciliterait leur phagocytose par les macrophages de la rate

❖ **Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer la fin de vie des GR :**

- ❑ **Modification des flux ioniques**, avec augmentation du Ca^{++} et diminution du potassium intracellulaire, induisant une déshydratation et une **diminution de la déformabilité**
- ❑ **Diminution de la charge négative** de la membrane, par perte progressive d'acide sialique sur la partie externe des glycoprotéines membranaires, facilitant la phagocytose par les macrophages.
- ❑ **Hypothèse immunologique** Présence de faibles quantités d'Ac anti protéine et anti glycolipides, se fixant préférentiellement sur les GR âgés, facilitant leur phagocytose par les macrophages.

Les hématies âgées subissent des modifications importantes :

- Le changement de forme : sphérotation :
- La déformabilité est moindre ,
- La densité augmente ,
- La fragilité s'accroît ,
- La sensibilité aux oxydants augmente ,
- La teneur en eau baisse ,
- La teneur en potassium baisse ,
- La teneur en sodium et calcium augmente ,
- La teneur en esters phosphoriques baisse ,
- Les lipides totaux diminuent ,
- L'utilisation du glucose est moindre ,
- ATP et 2-3 DPG baisseraient ,
- NADH et NADPH baissent ,
- Les groupes thiols SH sont moins abondants ,
- La mét-hémoglobine augmente ,
- L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène s'accroît .

- On retiendra surtout la baisse de nombreuses activités enzymatiques ,notamment , apo- et co-enzymes qui ne peuvent être renouvelées ni régénérées .
- Le déficit de la glycolyse anaérobie entraîne sans doute un déficit en ATP avec perte de la déformabilité membranaire conduisant au trappage dans le système macrophagique et une chute concomittante de NADH avec mét-hémoglobinisation , mais ce n'est pas un facteur de destruction globulaire .
 - Le déficit du shunt des pentoses va priver l'hématie de NADPH , donc diminuer le glutathion réduit , facteur de protection contre la méthémoglobinisation, surtout la dénaturation des protéines et enzymes à groupe thiols ou la production de peroxydes , puissants agents hémolytiques .

III. SIEGE DE L'HEMOLYSE

- L'hémolyse en intra-tissulaire
- L'hémolyse en intra-vasculaire

L'hémolyse intra-tissulaire:(85%)

Les globules rouges âgés, après une durée de vie normale de 120 jours , sont séquestrés dans le système réticulo-endothéliale puis phagocytés par les macrophages du système des phagocytes mononuclées.

Chez le sujet normal, la majorité des globules rouges sont détruits dans les macrophages **de la moelle osseuse (minimum 50%)**. Le reste de l'hémolyse se répartit dans l'organisme, en particulier dans **la rate et le foie**

L'hémolyse 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.

IV. CONSEQUENCE DE L'HEMOLYSE(1)

Chaque jour la destruction de 1 / 120ème des GR libère 6 à 8g d'hémoglobine.

❖ *Au niveau du macrophage :*

L'hémoglobine va être catabolisée :

- La partie globinique est hydrolysée en acides aminés qui rejoignent le pool métabolique général.
- La partie hémique est dégradée par une hème-oxygénase, présente dans les macrophages, qui ouvre le cycle tétrapyrolique qui libère :

A- Le fer : Les 2/3 du fer passe dans la circulation où il est repris par la transferrine, le 1/3 restant demeure dans les macrophages sous forme de ferritine et d'hémosidérine.

B- la biliverdine réduite en bilirubine .

La bilirubine est libérée dans le plasma ; elle est insoluble dans l'eau , et se lie à l'albumine qui la transporte aux hépatocytes , elle est dite bilirubine non conjuguée ou indirecte ou libre.

IV. CONSEQUENCE DE L'HEMOLYSE(2)

❖ *Au niveau des hépatocytes :*

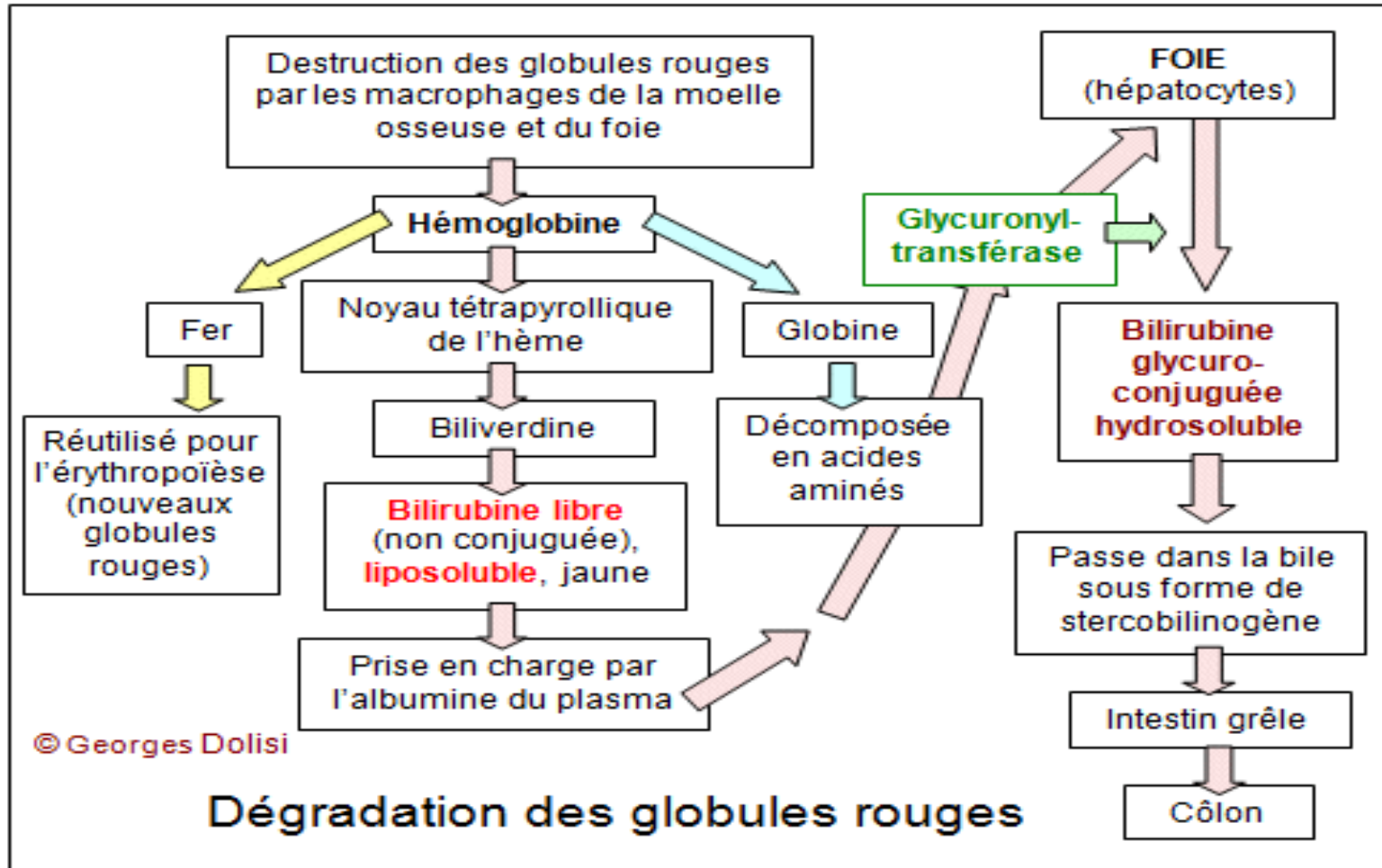
- La BNC se dégage de l'albumine et traverse rapidement, par diffusion facilitée, le pôle apical de l'hépatocyte
- La BNC subit une glucurono-conjugaison nécessitant la glycuronyl-transférase pour donner la BLB conjuguée ou bilirubine Directe qui est hydrosoluble.

❖ *Elimination de la BC :*

- Soluble dans l'eau, la BC est excrétée dans les canaux biliaires, elle sera transformée par les bactéries intestinales en **urobilinogène** et **stercobilinogène** qui s'oxydent en **urobiline** et **stercobiline**. La plus grande partie est éliminée dans les selles. Une petite quantité d'urobiline est réabsorbée par l'intestin et passe dans les urines
- La BC liée à l'albumine est transportée vers le rein où elle est éliminée par les urines qu'elle colore.

NB: BNC: Bilirubine non conjuguée

DIAGRAMME RECAPITULATIF DEGRADATION DES GLOBULES ROUGES



V. COMPENSATION MEDULLAIRE

A l'état normal il y a un équilibre entre la production et les pertes physiologiques.

Quotidiennement : 1/120 cellules (1% des GR) est détruite physiologiquement et remplacés par de nouveaux GR (Réticulocytes: GR nouveaux-nés).

*****Le taux de réticulocytes: est le meilleur reflet de la production médullaire.**

- Dans une situation pathologique(saignement ou hémolyse) la moelle peut multiplier sa production jusqu'à 6 – 8 fois.

VI. METHODES D'EXPLORATION(1)

L'exploration de l'hémolyse physiologique repose sur l'étude de la demi-vie.

Il existe deux méthodes de marquage radio-actifs principaux et une troisième secondaire et d'une fiabilité moindre

1- Méthode de marquage en Cohorte: c'est un marquage homogène des GR du même âge marqués par **N15- Glycine** ou par **C14- Glycine**.

Le suivi de la radio- activité dans le sang permet de déterminer la demi-vie des GR : **120 jours**.

2- Méthode au Hasard: marquage d'une population hétérogène de GR in vitro (d'âge variable) par le **chrome Cr51** avec suivi de radio- activité

La demi vie normale est de **26 (+/- 2 jours)**.

VI.METHODES D'EXPLORATION(2)

3.Méthode isotopique par le Fer 59 radioactif:

On injecte un composé radioactif dit ^{59}Fe , il est utilisé par l'érythropoïèse.

Après injection intraveineuse, le fer radioactif disparaît rapidement du sang ($1/2$ vie = 90'), est capté rapidement par les érythroblastes, avec une radioactivité médullaire maximale après 2-4 j.

Ensuite la radioactivité apparaît dans le sang (GR avec Hb marqué au ^{59}Fe). Cette radioactivité persiste environ 100-120j dans le sang, puis disparaît.

A l'état normal environ 70-75% du radiofer injecté est retrouvé dans les GR. Des capteurs placés sur le sacrum ou la rate ou le foie permettent de mesurer l'importance de la captation de radio fer par ces organes.

Comme déjà décrit , cette méthode est d'une fiabilité et sensibilité réduites, elle renseigne mieux sur la vitesse d'incorporation du Fer en intramédullaire.

VII. Hémolyse pathologique

VII.1 DEFINITION DE L'HYPERHEMOLYSE

C'est la diminution de la durée de vie des hématies inférieure à 120 jours par destruction précoce et exagérée des GR circulants sous l'effet d'un processus hémolytique .

La destruction des GR a lieu dans le réticulum endoplasmique surtout au niveau de **la rate**

ce processus peut être **intrinsèque** (H.corpusculaire) ou **extrinsèque** (H.extra-corpusculaire). il peut être aussi **congénital** ou **acquis**, et il affecte presque toujours un des constituants vitaux du GR : membrane, enzyme, Hb.

Lorsque les capacités de compensation de la moelle osseuse sont dépassées ; apparaît une anémie réalisant un tableau d'anémie hémolytique

VII.2 CLASSIFICATION DE L'HYPERHEMOLYSE

- ▶ **Selon le siège de l'hémolyse**

- ▶ **Selon l'origine de l'anomalie**

VII.2.1 Selon le siège de l'hémolyse :

- ❖ **Hémolyse centrale** : c'est l'exagération du processus d'érythropoïèse inefficace traduisant l'existence d'une dysérythropoïèse marquée par la production d'une lignée erythroblastique anormale et qui est détruite précocement (carence en vit B12 ; en folate; en fer ,sd myeloprolifératif ; la cirrhose du foie; IR)
- ❖ **Hémolyse périphérique**: Elle peut être
 - ❑ **Hémolyse extra-vasculaire ou intra-tissulaire** : c'est une destruction des GR par les macrophage tissulaire dont le site privilégié est la rate et aussi le foie
 - ❑ **Hémolyse intra-vasculaire** : destruction des GR dans le courant circulatoire

VII.2.2 Selon l'origine de l'anomalie:

- ▶ **Hémolyse d'origine corpusculaire**
- ▶ **Hémolyse d'origine extra-corporelle**

Hyperhémolyse d'origine corpusculaire:

- C'est l'anomalie du GR qui peut intéresser soit la membrane du GR , l'hémoglobine (Hb) ou un déficit enzymatique
- Ces causes sont dites **intrinsèques, congénitales** sauf la maladie de Marchia FavaMicheli ou hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), qui est une maladie corpusculaire acquise.
- En général les HH corpusculaires sont **intra-tissulaire** et on distingue:

► **Les anomalies de la membrane:**

- Sphérocytose héréditaire
- Stomatocytose héréditaire
- Elliptocytose héréditaire
- Hémoglobinose paroxystique nocturne

► **Les déficit enzymatique:**

- Déficit en G6PD : ce déficit gêne la régénération du NADPH ce qui entraîne l'accumulation du peroxyde toxique
- Déficit en PK (défaut de régénération de l'ATP).

► **Les anomalies de l'hémoglobine:**

- Drépanocytose
- Syndrome thalassémique
- Les Hémoglobinoses instables

Hyperhémolyse extra- corpusculaire:

Elles sont **acquises** de causes **extrinsèques** et souvent **intra-vasculaire** , on distingue :

1. Infectieuse (bactérienne ou parasitaire) : clostridium perfringens ; paludisme ; toxoplasmose

2. Agression toxique :

- Toxiques industriels(Benzène ; toluène ; naphthalène)
- Toxiques médicamenteux (L.dopa ; antihistaminique ; sulfamide)
- Toxiques animaux : venins de serpents
- Toxiques végétaux : champignons (amanite phalloïde)
- Toxiques physiques : noyade, brûlures, gelures étendues, radiations ionisantes

3. Agressions mécaniques :

- Prothèses intracardiaques,
- syndrome de Moschowitz,
- syndrome hémolytique et urémique.
- microangiopathies
- Circulation extra corpusculaire

4. Causes immunologiques:

- Hémolyses isoimmunes : après un accident transfusionnel (AC antiRh) ou au cours de la maladie hémolytique périnatale(IMF)
- Hémolyses auto-immunes :AHAI (Ac chauds ; Ac froids)
- Hémolyses immuno-allergiques : dues à la fixation d'un complexe Ag-Ac sur le GR.

VII.3 CONSÉQUENCES DE L'HYPERHEMOLYSE (1)

VII.3.1 conséquences cliniques :

Il convient de décrire séparément l'épisode hémolytique **aigu** et l'état d'hyperhémolyse **chronique** :

❑ **Symptômes de la crise hémolytique chronique:**

- ATCD familiaux
- ATCD personnel
- Triade d'hémolyse:
 - ✓ Pâleur
 - ✓ Ictère CCM(selles non décolorées et urine orangées)
 - ✓ Splénomégalie SPM
 - Foie modérément augmenté de volume(HPM).

VII.3 CONSEQUENCES DE L'HYPERHEMOLYSE (2)

❑ Symptômes de la crise hémolytique aiguë:

- Choc anurique
- Douleur lombaire ++
- Douleurs abdominales aiguës atypiques
- Ictère(1-2J)
- Urine porto « selecto»

VII.3.2 Conséquences biologiques :

VII.3.2.1 Hémolyse chronique:

► Hémogramme:

- ◆ Anémie de degré variable **normochrome** , **normocytaire** ou légèrement macrocytaire **régénérative** sup à 120000 ; elle est aregénérative sauf en cas :
 - Auto Anticorps Anti érythroblastes
 - Infection parovirus B19
 - Carence en folate
- ◆ Les globules blancs et les plaquettes se comportent d'une manière variable selon les affections en cause.
- **Frottis de sang:** montre des signes d'immaturité globulaire dont fait déjà partie la réticulocytose, et qui comprennent la présence de quelques érythroblastes et de GR polychromatophile
- **La réticulocytose** est élevée (les réticulocytes peuvent représenter jusque 40 % des globules rouges.

➤ **Frottis de sang** sert aussi dans l'orientation diagnostique par la mise en évidence:

▶ **Des anomalies de forme des GR :**

- **Des sphérocytes** (anémie. hémolytique à auto anticorps, sphérocytose héréditaire).
- **Des drépanocytes** (hématies en faucille dans la drépanocytose)
- **Des hématies en cible** (*target cells* dans les thalassémies et beaucoup d'hémoglobinoses),
- **Des acanthocytes** (GR crénelés chez les brûlés et dans la lipoprotéïnémie congénitale)
- **La poïkilocytose** (inégalité de forme) est fréquente surtout dans les thalassémies

▶ **Des anomalies de volume et de diamètre globulaires :**

- la microcytose(thalassémie, microsphérocytose héréditaire)
- la leptocytose (minceur anormale des GR : dans les thalassémies)
- l'anisocytose est assez fréquente

▶ **Des anomalies de charge en Hb :**

l'hypochromie dans les thalassémies ou
l'hyperchromie apparente (coloration dense) des sphérocytes

- ▶ **Des inclusions globulaires :** des corps_Heinz (intoxications, certaines affections idiopathique); des corps de Pappenheimer (granules ferrugineux des sidérocytes), des ponctuations basophiles (anémie saturnine)

► Augmentation des produits du catabolisme du GR:

- Bilirubine libre élevé
- Haptoglobine effondrée
- taux du fer sérique élevé
- Taux des LDH élevé

VII.3.2.2 Hémolyse aiguë ou HH acquise ou intravasculaire : Ayant comme conséquences:

- **Anémie aiguë**
- **CIVD**
- **Hyperkaliémie**
- **Haptoglobine effondrée** : l'HB libre dans le plasma est transportée par l'haptoglobine et le complexe HB-haptoglobine est pris en charge par l'hépatocyte, comme il n'y a pas de production de compensation de l'haptoglobine celle-ci tend à disparaître du plasma
- **LDH+++**
- **Hémoglobulinémie plasmatique ++** : Le plasma rosit dès que le taux d'HB libre dépasse 0,05g/dl :
- **Hémoglobinurie** Quand l'hémoglobulinémie excède la capacité de transport de l'haptoglobine, l'Hb est excrétée ds les urines leur donnant la couleur sélecto
- **Hémosidérinurie**: La présence du Fer dns les urines par effet de désquamation des cellules épithéliales du tube contourné proximal du néphron.
- **Méthémoglobinémie et méthémalbuminémie avec chute de l'hémopexine.**
L'hb dans le plasma est oxydée vers méthémoglobine de laquelle le groupement hème est facilement détaché. L'hème libre est transporté par l'hémopexine et par l'albumine formant la méthemalbumine, La présence de la méthemalbumine et la \searrow de l'hémopexine sont des signes indirectes d'hémolyse intra-vx

VIII.CONCLUSION

- L'hémolyse physiologique est un phénomène de destruction des GR vieilliss
- Son siège fréquent est intratissulaire ; elle devient pathologique par 2 mécanismes principaux : hémolyse corpusculaire et extracorpulaire.
- La fréquence des anémies hémolytiques constitutionnelles héréditaires ou acquises, rendent l'étude de la physiologie et de l'exploration de l'hémolyse indispensable pour le diagnostic et le traitement

MERCI POUR VOTRE BONNE ATTENTION

Dr Hamouda. H