

APP 1-1

Métabolisme de l'hème

1. Catabolisme de l'hème :

L'hémoglobine est constituée d'hème et de globine et est dégradée dans les macrophages. La globine sera dégradée en AA qui seront réutilisés pour la synthèse d'autres protéines. La dégradation de l'hème libère du **CO** et permet de récupérer le **fer** pour la synthèse d'autres globules rouges, et d'obtenir de la **biliverdine**. La réduction de la biliverdine permet d'obtenir la **bilirubine libre**. Par la suite, la bilirubine libre est transportée jusqu'au foie par le sang sous forme liée à l'albumine car elle est peu soluble dans le plasma. Le taux de bilirubine libre est normalement **inférieur à 17 $\mu\text{mol/L}$** . Dans le foie, les hépatocytes captent la bilirubine et vont la conjuguer sous l'action de la **glucuronyl-transférase** pour obtenir une **bilirubine glucuro-conjugée hydrosoluble**. Cette bilirubine conjuguée passe dans la bile et est éliminée dans les selles sous forme d'une série de dérivés dont le plus important est le **stercobilinogène**. A partir de l'intestin, il existe un certain degré de réabsorption de ces pigments biliaires, avec élimination finale par les urines sous forme d'**urobiline**.

2. Hémolyse physiologique :

Un globule rouge vit en moyenne 120 jours et meurt par vieillissement. Le vieillissement des globules rouges est dû au fait que cette cellule anucléée ne peut renouveler son stock d'enzymes qui s'épuise lentement. Les globules rouges altérés par ce déficit d'enzyme restent dans les capillaires où ils sont phagocytés par les macrophages puis détruits. A l'état normal, l'hémolyse a lieu essentiellement dans les macrophages de la moelle osseuse et du foie.

La membrane du globule rouge

La membrane comporte une double couche de phospholipides stabilisée par du cholestérol et où s'intercalent des protéines transmembranaires. La déformabilité de la membrane est liée à la présence d'un réseau de spectrine, d'actine et de protéines du cytosquelette qui permet de résister à la contrainte exercée sur la membrane des hématies lorsqu'ils passent à travers des capillaires étroits. Une anomalie de la membrane peut être due à une anomalie de la spectrine ce qui rend l'hématie moins souple, donc plus fragile, donc il peut y avoir une hémolyse intravasculaire qui entraîne une anémie.

Physiologie du globule rouge

1. Vie et mort du globule rouge :

Le globule normal vit en moyenne 120 jours et meurt par vieillissement. On peut le démontrer en injectant à un sujet de la glycine marquée par le ^{15}N ou par le ^{14}C . Cette glycine radioactive s'incorpore dans les érythroblastes et une population d'hématies radioactives passe dans la circulation. Après quelques jours, la radioactivité atteint un plateau qui reste constant jusqu'à 80-90 jours puis décroît lentement et disparaît vers 140 jours. La **demi-vie normale** des hématies est de **60 jours**. En pathologie, on utilise le marquage des globules rouges par le ^{51}Cr . On fait incuber in vitro le ^{51}Cr avec des hématies que l'on réinjecte ensuite au sujet. La **demi-vie normale** calculée par cette méthode est de **30 ± 3 jours**.

2. Fonction du globule rouge :

- ⇒ La seule fonction du globule rouge est le transport et le maintien à l'état fonctionnel de l'hémoglobine.
- ⇒ L'hémoglobine assure plusieurs fonctions dont la principale est le transport de l' O_2 des poumons aux tissus.
- ⇒ L'hémoglobine est constituée de 4 chaînes (2α et 2β) qui délimitent une poche centrale où se fixe le 2,3 DPG.
- ⇒ Le 2,3 DPG est issu du shunt de Rapoport-Luebering qui est une voie annexe de la glycolyse.
- ⇒ Le 2,3 DPG règle l'affinité de l'hémoglobine pour l' O_2 , c'est pourquoi, une mutation du site de fixation dans la poche centrale ou un déficit en 2,3 DPG entraîne une affinité anormale de l'hémoglobine pour l' O_2 qui est mal libéré dans les tissus.

3. Métabolisme du globule rouge :

Pour assurer sa fonction et maintenir son existence, le globule rouge doit constamment lutter contre 2 dangers :

- ⇒ **L'oxydation de ses constituants** (Fe^{2+} et globine notamment) grâce à une série de systèmes réducteurs.
- ⇒ **L'hyperhydratation** grâce au mécanisme des pompes à sodium qui lui permet de chasser vers l'extérieur les ions Na^+ .

L'énergie nécessaire ces fonctions provient entièrement de la dégradation du glucose, c'est-à-dire de la **glycolyse intra-érythrocytaire**.

La glycolyse intra-érythrocytaire commence par transformer le glucose en G6P via l'**hexokinase**. A partir de là il existe 2 voies :

- ⇒ **La voie principale anaérobie** (90%) : aboutit à la formation de 2 trioses phosphates. Une seconde série de réaction productrice d'énergie aboutit à la formation de pyruvate éliminé sous forme de lactate. On obtient **2 molécules d'ATP et 2 molécules de NADH réduit**. Un certain nombre d'enzymes intervient dans cette chaîne de réactions. Ces enzymes peuvent être déficitaires à l'état pathologique (par exemple la **pyruvate kinase**), ce qui altère le globule rouge et entraîne une **hyper hémolyse**.
- ⇒ **La voie des pentoses** (10%) : elle transforme le glucose en un triose phosphate par une série de réactions qui font intervenir des pentoses. Bien que seulement 10% du glucose emprunte cette voie, elle a une importance primordiale car c'est la seule source de **régénération du NADPH réduit**.

On obtient donc plusieurs molécules ayant des rôles différents :

- **L'ATP** :
 - ⇒ Assure le fonctionnement de la pompe à sodium → lutte contre l'hyperhydratation
 - ⇒ Maintien de la forme biconcave et de la stabilité des lipides membranaires
- **NADH réduit** :
 - ⇒ Coenzyme de la principale méthémoglobine réductase qui assure la réduction de la méthémoglobine inactive (Fe^{3+}) en hémoglobine (Fe^{2+})
- **NADPH réduit** :
 - ⇒ Coenzyme d'une méthémoglobine réductase accessoire inactive à l'état physiologique qui n'intervient pas à l'état physiologique.
 - ⇒ Coenzyme de la glutathion-réductase qui assure la régénération du glutathion réduit → lutte contre l'oxydation de ses constituants.

L'hémogramme

1. Paramètres étudiés :

Les paramètres qui constituent l'hémogramme sont divisés en :

- **Lignée érythrocytaire** :
 - ⇒ Nombres de globules rouges
 - ⇒ Hémoglobine
 - ⇒ Hématocrite
 - ⇒ Volume globulaire moyen
 - ⇒ Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

- ⇒ Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
- ***Autres lignées :***
 - ⇒ Nombres de leucocytes puis détails (PN, PE, PB, monocytes, lymphocytes)
 - ⇒ Nombres de thrombocytes.

2. **VGM, CCMH et TCMH :**

- **Le VGM :**

Il correspond au rapport de la valeur de l'hématocrite divisée par le nombre de globules rouges. Les valeurs normales sont comprises entre 85 et 95 fl. On parle de microcytose si la valeur observée est inférieure à 83 fl, et de macrocytose si elle est supérieure à 97 fl.

- **La CCMH :**

Elle correspond au rapport de la concentration d'hémoglobine divisée par la valeur de l'hématocrite. Elle s'exprime en g/dl ou en pourcentage. Les valeurs normales sont comprises entre 32 et 36 g/dl (soit 0,32-0,36). On parle d'hypochromie si la valeur observée est inférieure à 0,32. On ne parle jamais d'hyperchromie.

- **La TCMH :**

Elle a moins d'intérêt que la CCMH et le VGM. Elle s'obtient en divisant la concentration en hémoglobine par le nombre de globules rouges. Elle indique le poids moyen d'hémoglobine dans par globule. Les valeurs normales sont comprises entre 27 et 32 pg par cellule. Elle dépend à la fois du VGM et de la CCMH.

3. **Le frottis sanguin :**

Il permet l'étude morphologique des éléments figurés du sang.

On étale une goutte de sang sur une lame de verre puis on l'observe au microscope après coloration au MGG. Cet examen permet d'étudier la morphologie des cellules sanguine et d'établir la formule sanguine (proportions relatives de chaque type de leucocytes). Normalement, toutes les hématies ont la même **forme**, le même **diamètre** et la même **coloration**. Toute modification de ces données traduit un état pathologique. On définit les termes suivants :

- ⇒ **Anisocytose** : hématies de taille différentes
 - ⇒ **Poikilocytose** : hématies de formes différentes
- } Anomalie de l'érythropoïèse
- ⇒ **Sphérocytose** : hématies de forme sphérique à cause d'une anomalie constitutionnelle (réseau sous membranaire)

⇒ ***Schizocytose*** : présence de fragments d'hématies (en coquille d'œuf) due à une hémolyse mécanique

4. Les réticulocytes :

Le réticulocyte est un érythrocyte jeune. Il n'a plus de noyau mais contient toujours des organites cytoplasmiques résiduels tels que des mitochondries et des polyribosomes. Les réticulocytes passent dans le sang en 24 heures et les organites résiduels disparaissent dans les 24 heures suivantes. Donc le réticulocyte devient un érythrocyte mature en 48 heures. Le nombre normal de réticulocytes circulant est compris entre 25 et 100 Giga/L chez l'adulte (entre 150 et 200 chez le nouveau-né). Le dosage des réticulocytes circulants est important car il reflète l'activité médullaire.

L'anémie

1. Définition d'une anémie :

L'anémie est définie par une ***baisse du taux d'hémoglobine*** :

- ⇒ En dessous de ***13 g/dl chez l'homme***
- ⇒ En dessous de ***12 g/dl chez la femme***
- ⇒ En dessous de ***14 g/dl chez le nouveau-né***

2. Symptomatologie de l'anémie :

- ⇒ Pâleur cutanéomuqueuse
- ⇒ Polypnée et tachycardie d'effort
- ⇒ Asthénie

A un stade plus avancé on retrouve :

- ⇒ Polypnée et tachycardie permanente
- ⇒ Souffle systolique anorganique à l'auscultation des gros vaisseaux
- ⇒ Œdèmes des membres inférieurs
- ⇒ Signes d'anoxie mentale (céphalée, vertiges, bourdonnement d'oreille)

A l'extrême, on peut assister à un coma anémique (autour de 3 g/dl)

3. Tolérance à l'anémie :

La tolérance à l'anémie dépend de son degré (taux d'Hb), de sa vitesse d'installation (caractère aigu à installation rapide ou chronique à installation progressive) et du terrain sur lequel elle survient (notamment antécédents cardiaque et respiratoire du patient, ainsi que son âge).

Anémies régénératives

1. Mécanismes des anémies régénératives :

Elles sont dues à une disparition accélérée des hématies circulantes. Dans la majorité des cas, l'hyperdestruction dépasse les possibilités de compensation de la moelle hématopoïétique, et l'anémie persiste et est détectable l'hémogramme. L'hémorragie et l'hyperhémolyse sont les deux mécanismes des anémies par excès de perte (régénératives). Ces anémies sont toujours normochromes, normocytaires et les réticulocytes sont toujours élevés.

2. Anémies hémolytiques :

L'hyperhémolyse est le raccourcissement de la durée de vie des hématies en dessous de 120 jours. Il existe deux types d'hyperhémolyse : l'hémolyse intratissulaire et l'hémolyse intravasculaire.

L'hémolyse tissulaire qui se fait dans les macrophages correspond à l'exagération du processus normal. Le phénomène est souvent important dans le foie et surtout la rate, c'est pourquoi l'on peut retrouver une **splénomégalie**. La quantité d'hémoglobine détruite étant élevée, on assiste à une **élévation de la bilirubine non conjuguée**.

L'hémolyse intravasculaire survient, soit isolément du fait de certaines étiologies, soit en association avec une hémolyse tissulaire lorsque celle-ci est massive.

3. Biologie de l'hyperhémolyse :

Au cours de l'hyperhémolyse, on assiste à la libération d'un excès d'hémoglobine dans la circulation. Elle se fixe alors sur l'haptoglobine, protéine dont la seule fonction connue est la fixation de l'hémoglobine pour faciliter sa dégradation par les macrophages et dont la normale est comprise entre 0,5 et 1,5 g/l. En cas d'hyperhémolyse, l'haptoglobine est rapidement consommée et l'hémoglobine qui ne trouve plus d'haptoglobine passe dans le plasma puis dans les urines. L'élévation de la bilirubinémie non conjuguée survient dans un second temps, mais reste souvent modérée si la principale partie du pigment libéré est passée dans les urines (urobilinurie => coloration foncée des urines) Donc au cours de l'hyper hémolyse on observe :

- ⇒ **Haptoglobine** ↓
- ⇒ **BNC** ↑ => ictère
- ⇒ **[Hb]_{plasma}** ↑
- ⇒ **hémoglobinurie**
- ⇒ **(LDH** ↑)

NB : on associe un bilan inflammatoire car l'inflammation augmente l'haptoglobine.

4. Etiologies des hyperhémolyses :

a) Causes corpusculaires :

- **Maladie de l'hémoglobine :**
 - ⇒ Drépanocytose
 - ⇒ Thalassémie
- **Enzymopathies :**
 - ⇒ Déficit en G6PD
 - ⇒ Déficit en pyruvate kinase
- **Maladie de membrane :**
 - ⇒ Constitutionnelle : sphérocytose héréditaire
 - ⇒ Acquise : maladie de Marchiafava-Micheli

b) Causes extra-corpusculaires :

- **Immunologiques :**
 - ⇒ Anémie hémolytique auto-immune
 - ⇒ Anémie hémolytique immunoallergique (iatrogène)
- **Non immunes :**
 - ⇒ Infection bactérienne
 - ⇒ Infection parasitaire (paludisme)
 - ⇒ Toxique (saturnisme, médicament...)
 - ⇒ Mécanique (microangiopathie)

Le test de Coombs

Il permet la recherche d'auto-anticorps dirigés contre les hématies. On met le sang du patient en présence d'anticorps anti IgG et l'on regarde s'il y a agglutination. Si les globules rouges s'agglutinent, cela signifie qu'il y a bien des auto-anticorps dirigés contre les hématies, et cela oriente donc vers une étiologie immunologique.