

Hémato – Hémolyse

Définitions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hémolyse : destruction des globules rouges ▪ Hyperhémolyse : réduction de la durée de vie du GR (=> anémie hémolytique)
Physiologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Durée de vie du GR</u> : 120 j (technique du Chrome 51) ▪ <u>Lieux de destruction</u> : moelle osseuse +++, rate, foie, (intravasculaire) ▪ <u>Membrane</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Bicouche lipidique (PL + CT) + protéines (protéine 3 + glycophorine) + hydrates de carbone (portent motifs antigéniques spécifiques des groupes érythrocytaires (AB, H, M, N, S, Kell...)) - Protéines du cytosquelette (spectrine, actine, protéine 4-1) = réseau à la face int, elles s'y amarrent via ankyrine et protéine 3 - => maintien de la forme de hématie, déformabilité et élasticité ▪ <u>Enzymes</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Stock enzymatique défini au stade de réticulocyte (épuisement progressif -> mort GR) - Glycolyse (voie principale anaérobie d'Embden-Meyerhof) : source 2 ATP (+ NADH), acide lactique - Shunt des pentoses (voie oxydative des hexoses monophosphates) : NADPH ++ - Méthémoglobines réductases (méthémoglobine réductase I ou cytochrome B5 réductase) : retransformation de méthémoglobine Fe³⁺ en hémoglobine Fe²⁺ - Glutathion-réductase : maintien du glutathion à état réduit (=> protection contre oxydations des lipides et de Hb) ▪ <u>Hémoglobine</u> : 4 chaînes polypeptidiques identiques (2 chaînes α, β adulte (A) ou γ fœtale ou δ adulte mineure (A2)) + 4 groupements prosthétiques d'hème. <i>Naissance 80% Hb fœtale, 20% adulte ; A âge adulte 97% hémoglobine A, 2-3% Hb A2, < 1% Hb F</i>
Destruction des érythrocytes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Mécanismes</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Par vieillissement cellulaire : <ul style="list-style-type: none"> - ↓ activités enzymatiques de la glycolyse => ↓ production ATP, 2-3DPG, NADH et NADPH => sensibilité accrue aux agents oxydants - Dysfonctionnement pompe Na/K-ATP dépendante => ↓ déformabilité du GR - Ag de sénescence reconnu par Ac IgG autoimmuns et R situés sur monocytes et macrophages ○ Par hémolyse prématurée : <ul style="list-style-type: none"> - ↓ rapport érythrocytaire surface/volume : perte de déformabilité si hématies en disque biconvexe - Altérations structurales membranaires : <ul style="list-style-type: none"> ➢ Sphérocytoses, Eliptocytoses ➢ Modifications de bicouche lipidique (↓ fluidité membranaire => rigidification cellulaire) : ↑ CT dans cirrhose hépatique avec HTP ; ↑ sphingomyéline dans α-β-lipoprotéinémies ➢ Anomalies membranaires immunologiques : favorisent reconnaissance des GR par MΦ. ex : anémies hémolytiques avec fixation érythrocytaire IgG ou IgM et/ou complément activé ; atteintes toxiques oxydant gpt thiols de la mb - ↑ viscosité intracellulaire : polymérisation de Hb drépanocytaire S ↑ viscosité intracellulaire => favorise captation des cell déformées par MΦ. Précipitation en corps de Heinz => troubles rhéologiques spléniques - <u>Rate</u> : destruction des cell anormales, splénomégalie (=> act macrophagique exagérée = hypersplénisme) ▪ <u>Catabolisme des produits de hémolyse</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Catabolisme de l'hème : <ol style="list-style-type: none"> 1) Hémoglobine subit rupture oxydative d'un pont méthène de hème => verdohémoglobine 2) Globine entre dans pool des aa Atome de fer pris en charge par transferrine

	<p>Biliverdine réduite en bilirubine libre non conjuguée (puis glycuo-conjugaison dans foie => bilirubine conjuguée => excrétion dans intestin => urobiline, stercobilinogène et stercobiline => élimination urinaire ou fécale)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cas de la lyse intravasculaire : Hb se complexe avec α2-glycoprotéine (haptoglobine) ou à albumine (=> méthémalbumine) <p>Si hémolyse importante => hémoglobinurie</p>	
<p>Hyperhémolyses</p>	<p>Mécanismes corpusculaires (anémies hémolytiques constitutionnelles)</p>	<p>Anomalies de membrane</p> <p><u>Lésions moléculaires responsables des sphérocytoses héréditaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Défaut gène ankyrine ou défaut de synthèse de protéine bande 3 ○ Défaut de liaison de protéine 4-2 à la bande 3, mutations avec abs totale de protéine 4-2, anomalies de la spectrine
		<p><u>Lésions moléculaires responsables des elliptocytoses :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lésions sur chaînes α (++) ou β (+ rares) de la spectrine ou sur protéine 4-1 ○ Chaînes α => anomalie de interaction entre dimères de spectrine => défaut d'association en tétramères ○ Chaînes β => csq sur zones d'interaction avec ankyrine => modification architecture du cytosquelette membranaire ○ Protéine 4-1 (lésions nombreuses) : déficit de synthèse modifiant inter-relations entre glycophorine et chaînes de spectrine
		<p><u>Mécanismes de hémolyse dans anomalies de mb du GR : hémolyse splénique :</u> séquestrations des cellules peu déformables, perte de lipides membranaires, phagocytose par les MΦ</p>
	<p>Anomalies moléculaires responsables de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HPN ou sd de Marchiafava-Micheli ▪ = anémie hémolytique acquise + leuconéutropénie / thrombopénie ▪ Due à clone anormal de précurseurs hématopoïétiques (clone HPN) : Se ++ au complément car ↓ voire abs de 3 protéines : <ul style="list-style-type: none"> - DAF : son absence entraîne allongement durée de vie du cplx des C3 convertases, accroît sa fixations sur mb et ↑ lyse cellulaire - MIRL : contrôle formation de C₅B₉ - HRF : empêche formation du cplx lytique
<p>Anomalies de hémoglobine</p>	<p><u>Drépanocytose :</u></p> <p>Mutation du 6^{ème} codon de chaîne β globine</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Formation de fibres intracell déformant cell, la fragilisant et la rigidifiant <p><u>Thalassémies :</u></p> <p>Défauts de synthèse des chaînes de globine</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ β0 thalassémie : Rares, absence totale de synthèse de chaîne de β globine ○ β+ thalassémie : Processus anormaux de maturation des ARNm => ARNm détruit => ↓ quantitative de la transcription ○ α thalassémie : Délétions de 3 gènes => anémie modérée Délétion de 4 gènes => anasarque foeto-placentaire => mort foetale précoce 	
<p>Anomalies enzymatiques</p>	<p><u>Déficit en pyruvate kinase (PK) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La + frqte des anomalies enzymatiques de la voie glycolytique anaérobie ▪ Anomalies quantitatives ou qualitatives => accumulation des métabolites intermédiaires (2-3DPG ++) => ↑ oxygénation des tissus par ↓ de affinité de Hb pour O2 	

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Par ailleurs : ↓ production ATP => NRJ insuffisante pour maintien de plasticité et équilibre ionique <p><u>Déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enzymopathie érythrocytaire la + répandue dans le monde ▪ Populations noires, méditerranéennes et asiatiques ▪ H hémizygotés ++ ▪ 2 formes normales : G6PD A et G6PD B ▪ Incapacité à produire suffisamment de NADPH pour lutter contre agents oxydants (mauvais fonctionnement de la glutathion-réductase) => phénomènes oxydatifs => précipitation de Hb en corps de Heinz (dus aussi à formation accrue de méthémoglobine et à sa transformation en hémichrome)
	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Mécanismes extra corpusculaires</p> <p>Mécanismes immunologiques responsables des hémolyses alloimmunes et AI</p>	<p><u>Hémolyses alloimmunes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Csq de introduction dans organisme d'alloantigènes érythrocytaires : au décours transfusion et lors grossesse compliquée d'une immunisation hémolytique du NN ▪ Ag érythrocytaire du donneur contre lequel receveur possède des Ac (provenant d'une immunisation antérieure (alloimmunisation foeto-maternelle ou transfusion sanguine) ou pas (incompatibilité ABO, donneur universel dangereux ou rares Ac naturels anti-Lewis a) ▪ Maladie hémolytique du NN : passage à travers placenta d'Ac maternels dirigés contre Ag des GR de enfant (concerne Rhésus et ABO le + svt) <p><u>Hémolyses AI :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Formation d'auto-Ac contre Ag érythrocytaires de la mb du GR ▪ IgG +++ (Coombs direct), IgM ▪ Ac chauds ou Ac froids ▪ <u>Mécanismes de destruction :</u> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Erythrophagocytose : adhérence opsonique des GR aux MΦ. fixation site Fab sur hématie. IgG1 ou IgG3 ➢ Système d'activation du complément : soit activation complète du complément (facteurs C1 à C9 + formation du cplx lytique), soit activation incomplète puis érythrophagocytose (fixation C3 à la surface érythrocytaire puis clivage en C3b actif, puis adhérence des hématies aux MΦ de la rate) <p><u>Hémolyse immunologiques d'origine médicamenteuse :</u> Fixation d'Ac à la surface érythrocytaire puis 3 méca possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémolyse par Ac - Substances médicamenteuses ou leurs métabolites peuvent se fixer directement sur mb érythrocytaire, Ac sériques contre ces substances se lient aux hématies recouvertes => lyse par complément - Coplx immuns Ac-médicaments : L° par C3 et/ou R du fragment Fc des Ig => stimulation activation et fixation du complément (Quinine, MTX, rifampicine)

		<p>Hémolyses infectieuses et parasitaires</p>	<p><u>Paludisme :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cause d'anémie hémolytique la + frqte dans monde ▪ Plasmodium : piqûre par anaphèle => sporozoïtes => multiplication en mérozoïtes ▪ Reconnaissance par parasites des sites R à la surface des GR (sucre des glycophorines A, B et C, et la bande 3 érythro-membranaire) ▪ Pénètrent dans hématies => modifications morphologie : protubérances responsables de adhérence aux endothéliums ▪ +/- participation du complément ▪ + dysérythroïèse + hyperactivité du système des phagocytes (=> lyse d'hématies même non parasitées) <p><u>Autre hémolyses bactériennes et virales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sépticémies à Clostridium perfringens : lécithinase => libération d'une lysolécithine de la mb => destruction d'hématies => hémoglobinurie puis anurie ▪ <u>Autres germes</u> : bartonelles (GR deviennent très Se à érythrophagocytose réticulo-endothéliale), mycoplasma pneumoniae (induction Ac IgM contre Ag anti-érythrocytaires) ▪ Hémolyses virales : Ac contre hématies (EVBV)
		<p>Mécanismes toxiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Médicaments, toxiques ménagers/ industriels ▪ Mécanismes : immunologique, oxydatif ou plurifactoriel ▪ Immunologique (soit AI, soit immunoallergiques) : médocs ++ ▪ Hémolyse d'origine oxydative : médocs (Tapstone, nitrofluoroacéine, phénacétine, sulfamides ..), toxiques industriels (aniline, chlorate, nitrite...) => ↑ taux de méthémoglobine si large excès d'agents oxydants
		<p>Causes mécaniques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hémolyse intravasculaire due au choc direct sur obstacle ou aux turbulences, étirements et ruptures des hématies sur des réseaux de fibrine ou de micro-traumatismes répétés ▪ => schizocytes ▪ Elimination par phagocytes ▪ <u>Principales causes 'anémies par fragmentation des GR</u> : hémolyses mécaniques par atteintes du cœur (valvulopathie, prothèse vasculaire...), hémolyses par microangiopathies (sd hémolytique et urémique, PTT), hémolyses des CIVD, hémolyses par fragmentation érythrocytaire d'origine traumatique (hémoglobinurie de marche)