

# ERYTHROPOIESE

- |      |               |
|------|---------------|
| I.   | Définition    |
| II.  | Ontogénie     |
| III. | Compartiments |
| IV.  | Cinétique     |
| V.   | Régulation    |
| VI.  | Exploration   |

## I. Définition de l'érythropoïèse :

L'érythropoïèse est le processus par lequel l'organisme assure la production des GR à partir d'une CSH pluripotente.

Chaque jour **200 milliards** de GR sont produits par la **MO** de l'adulte sain. C'est une **compensation** des pertes physiologiques avec **élimination des GR vieilliss** et maintien de **l'Hémoglobine (Hb)** sanguine à une valeur stable tout au long de la vie adulte → **Maintien d'une masse globulaire physiologique constante.**

Ce phénomène physiologique englobe un ensemble de processus **biologiques** et **métaboliques** d'**engagement**, de **différentiation**, de **prolifération** et de **maturation** cellulaires.

C'est un phénomène **permanent** (sans cesse), **adaptatif** (production 7 à 10 fois la normale), obéissant à une régulation importante, à différents niveaux.

La durée de production des GR est de **7 jours** ; La durée de vie des GR est de **120 jours**.

## II. Ontogénie :

Chez l'homme, parallèlement à l'hématopoïèse, le siège de l'érythropoïèse change durant la vie.

1. Vie intra-utérine : 3 périodes,

- *Période pré-hépatique* (embryonnaire) : du 3<sup>ème</sup> semaine – 4<sup>ème</sup> mois, îlots érythroblastiques dans le mésoderme au niveau du sac vitellin (Mégalo blastes synthétisant une Hb embryonnaire) ;
- *Période hépatosplénique* : 2<sup>ème</sup> mois – 6<sup>ème</sup> mois, au niveau du foie et la rate → Erythropoïèse hépatosplénique (Normoblastes synthétisant une Hb fœtale) ;
- *Période médullaire* : à partir du 4<sup>ème</sup> mois, au niveau de la moelle osseuse MO.

2. Après la naissance : l'érythropoïèse est exclusivement médullaire, pour toute la vie, dans tous les os jusqu'à 4 ans puis les os courts et plats (sternum, vertèbres, côtes et os iliaques).

## III. Compartiments de l'érythropoïèse :

Toutes les cellules sanguines sont produites d'une même cellule indifférenciée : cellule souche hématopoïétique CSH. Sous l'influence de facteurs stimulants une CSH totipotente va s'engager

dans la différenciation d'une lignée cellulaire. La CSH multipotente prolifère et se différencie en précurseurs hématopoïétiques de plus en plus engagés dans un lignage pour générer finalement des cellules sanguines matures.

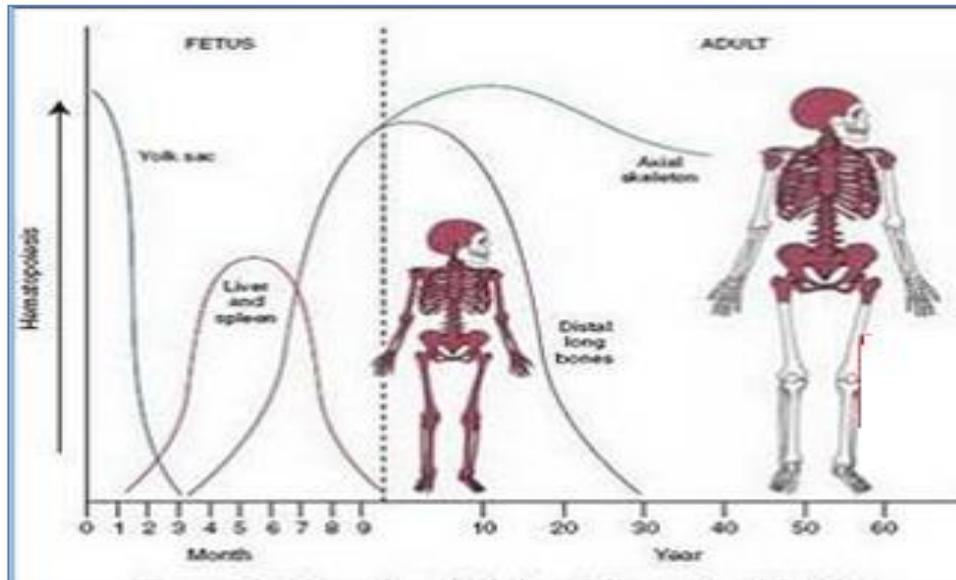


Figure 1 : Sièges de l'érythropoïèse chez l'homme.

On distingue 04 compartiments d'érythropoïèse :

- Compartiment des CSH.
- Compartiment des précurseurs.
- Compartiment des progéniteurs.
- Compartiment des cellules matures.

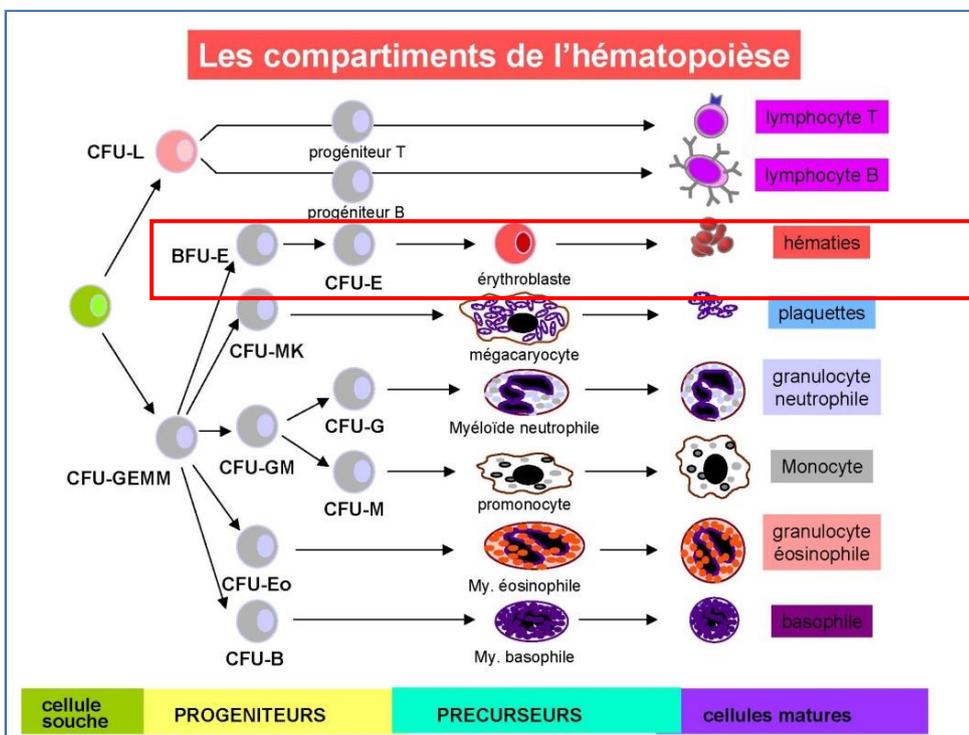


Figure 02 : Compartiments de l'hématopoïèse.

**CFU-GEMM:** colony forming unit–granulo–erythro–mono–megakaryocytic; **BFU-E:** burst forming unit–erythroid; **BFU-MK:** burst forming unit–megakaryocyte; **CFU-E:** colony forming unit–erythroid; **CFU-G:** colony forming unit–granulocytic; **CFU-GM:** colony forming unit–granulo–monocytic; **CFU-M:** colony forming unit–monocytic; **CFU-MK:** colony forming unit–megakaryocytic.

1) Les cellules souches hématopoïétiques totipotentes :

- Localisées dans la MO, grandes, peu nombreuses (0.5% des cellules médullaires),

- La plupart sont en **repos** mitotique (phase **G<sub>0</sub>** du cycle cellulaire),
- Mononuclées, non identifiables morphologiquement, Expriment le **CD34**,
- Propriétés : totipotence, auto-renouvellement, différenciation, transplantabilité.

## 2) Les progéniteurs :

- Cellules **engagées** de façon **irréversible** vers l'érythropoïèse,
- **Non identifiables** morphologiquement, Mis en évidence par leur faculté de produire des **colonies** érythroblastiques en **culture**.
- Expriment les marqueurs **CD33 CD34 HLA-DR**,
- 2 types :

### → **BFU-E: Burst Forming Unit Erythroid**

- Les plus **précoces**,
- Donnent des colonies volumineuses multicentriques.
- Sensibles à l'**IL-3**, Peu / pas sensibles à EPO.

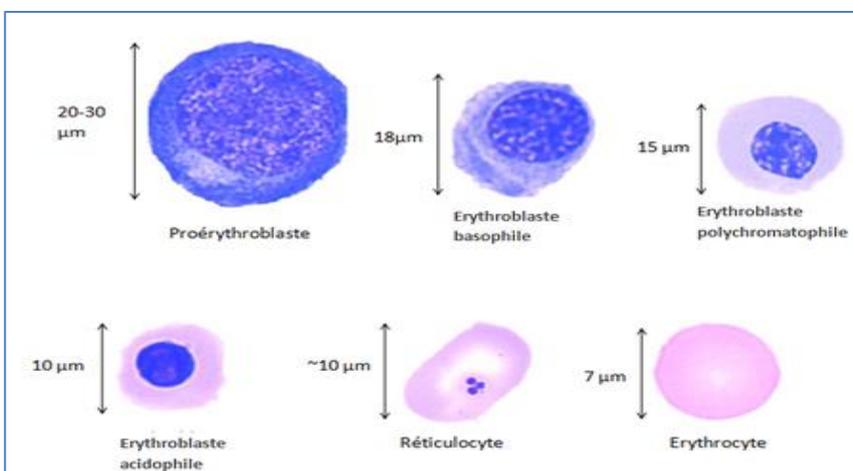
### → **CFU-E: Colony Forming Unit Erythroid**

- Plus **tardifs**,
- Donnent des colonies petites en culture,
- Très sensibles à **EPO**.

## 3) Les précurseurs :

- Localisés dans la MO, ont perdu toute capacité d'auto-renouvellement,
- Morphologiquement identifiables (myélogramme),
- Propriétés : Maturation, Multiplication ; Critères de différenciation :
  - Réduction de la **taille** cellulaire et de la taille du noyau,
  - Diminution du rapport **N/C**,
  - Condensation progressive de la **chromatine** dans un noyau,
  - Synthèse progressive d'**Hb** (acidophile),
  - **Expulsion du noyau**.

4) **Les cellules matures** : il s'agit des cellules de la lignée érythrocytaire : Globules Rouges (Hématies, Erythrocytes). Ces cellules quittent la MO pour rejoindre le sang.



### **Proérythroblaste**

- Cellule arrondie,
- Taille = 20-30 µm de diamètre,
- Rapport N/C élevé,
- Noyau = rond ; chromatine fine et nucléoles nets,
- Cytoplasme = bleu foncé.

### **Erythroblaste Basophile :**

- Taille : 15 – 18 µm,
- Noyau rond,
- Chromatine se condense,
- Cytoplasme reste basophile.

**Figure 03** : Cellules de l'érythropoïèse avec leurs caractéristiques.

**Erythroblaste Polychromatophile :**

- Taille : 15 µm,
- Noyau rond, chromatine se condense plus nettement,
- Cytoplasme gris.

**Erythroblaste Acidophile :**

- Petite cellule (10 µm),
- Petit noyau rond et dense,
- Cytoplasme rose lilas.

**Réticulocyte :**

- 110 - 125 fL,
- 8 µm de diamètre,
- Ribosomes et Mitochondries

**IV. Cinétique de l'érythropoïèse :**

Du Proérythroblaste à l'érythroblaste Acidophile il se produit 4 mitoses.

L'Eb Acidophile ne se divise pas, il expulse son noyau pour donner un réticulocyte.

Après une maturation de 24 à 48H, le réticulocyte donne un GR mature.

10 à 15% de cellules seront perdues (Dysérythropoïèse physiologique).

La production des GR dure 6 à 7 jours.

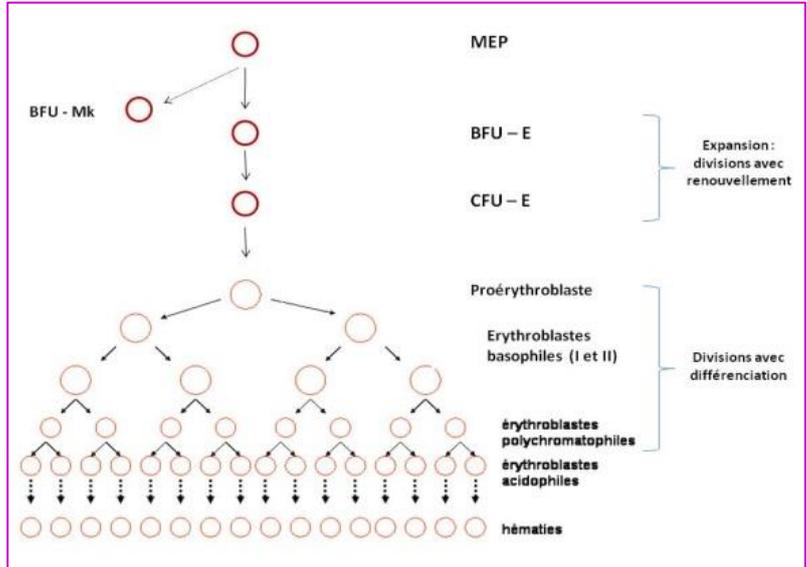


Figure 04 : Cinétique de l'érythropoïèse.

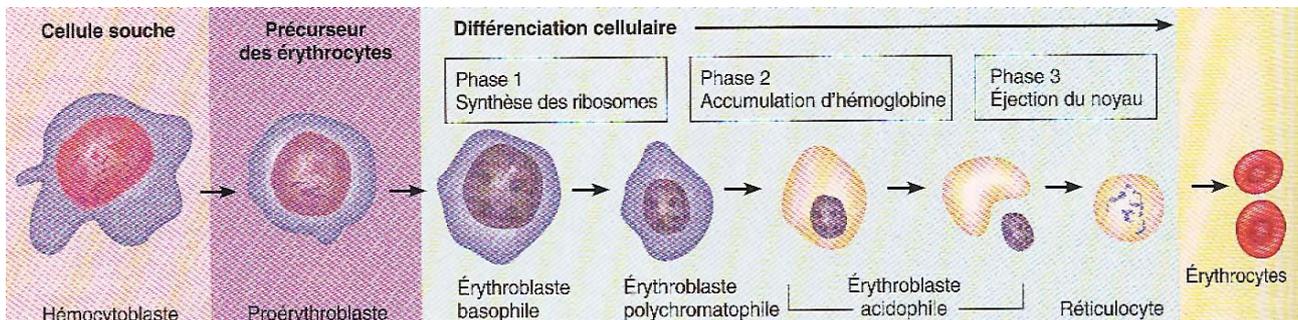


Figure 05 : Maturation des érythrocytes.

Au cours de la maturation des cellules de la lignée érythrocytaire, il se produit :

- Une synthèse d'ADN nécessitant un apport de certains facteurs comme les vitamines B9 et B12,
- Une synthèse de l'Hème (dans le cytoplasme) nécessitant un apport de Fer et de la vitamine B6,
- Une synthèse avec Accumulation de l'Hb dans le cytoplasme → Acidophilie croissante,
- Un synchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique (une évolution nucléaire parallèle à une différenciation cytoplasmique),
- Une fois la concentration critique en Hb est atteinte (36%) → Arrêt de division cellulaire,
- Le noyau devient pycnotique, inutile → **Expulsé** → Réticulocytes,
- Une maturation (24 à 48H) avec perte de substance granulo-filamenteuse → GR (aucun organite, aucune synthèse d'Hb).

Au cours de la maturation il y aura apparition des marqueurs de différenciation de la lignée :

❖ **Progéniteurs :**

- Antigènes des cellules souches myéloïdes primitives : CD 34, CD 33, CD 117 ;
- Molécules d'adhésion : **Intégrines** (CD 11a/CD 18), ICAM (CD 54), et VLA 4 ;
- **HLA-DR** sur les BFU – E ;

❖ **Progéniteurs et Précurseurs :**

- Des récepteurs pour l'**EPO** et pour le **TNF alpha** (jusqu'au stade basophile inclus),
- Le récepteur de la **thrombospondine** (CD 36 ou Gp IV) (jusqu'au GR),
- Les **Antigènes de groupes sanguins, MN, Rhésus** et **li** apparaissent dès le stade CFU-E (i d'abord, sur les proérythroblastes, puis l'ensuite), **ABO** (même temps que Hb),
- Le récepteur de la **transferrine** CD 71 (mais commun à toutes les cellules en cycle).

Dans le cytoplasme : Hb, anhydrase carbonique (à partir du stade CFU-E tardif).

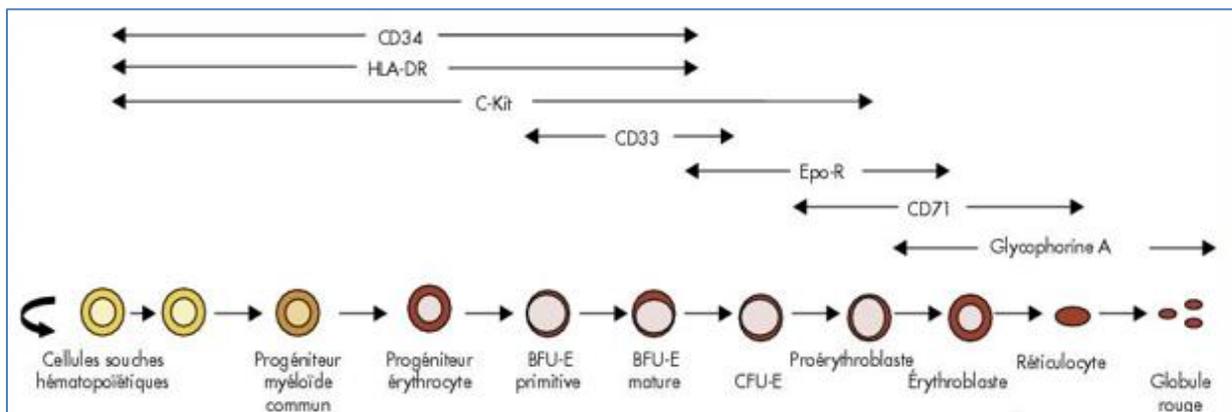


Figure 06 : Marqueurs de la lignée érythroïde.

## V. Régulation de l'érythropoïèse :

La régulation de l'hématopoïèse est multifactorielle :

**1) Les facteurs nucléaires (Régulation transcriptionnelle) :** Facteurs de transcription GATA responsable de l'engagement des progéniteurs multipotents dans la voie érythroïde et la différenciation terminale des érythroblastes en bloquant leur apoptose.

### 2) Les facteurs de croissance hématopoïétiques :

▪ GP de la Fam des cytokines, nécessaires pour la survie, différenciation, multiplication, maturation des cellules hématopoïétiques. Les facteurs de régulation positive sont :

**Facteurs synergiques** : de promotion, de mise en cycle des CSH, ils augmentent la survie et le nombre de CSH rentrant en cycle cellulaire : IL 1, IL 6, SCF (Stem Cell Factor).

**CSF : Colony Stimulating Factors.**

✓ **Multipotents** : favorisent la survie et la différenciation des progéniteurs précoces : IL3, GM-CSF.

✓ **Restreints** : favorisent la différenciation des progéniteurs des CFU-E, la multiplication et la maturation des précurseurs : **Erythropoïétine EPO.**

▪ **Facteur de croissance majeur de l'érythropoïèse,**

- Protéine de 166 aa, nombreux sites de glycosylation ; Secrétée par les cellules endothéliales des capillaires des tubes proximaux rénaux (90%), Faible production hépatique (10%) (site hépatique majoritaire chez le fœtus),
- $\frac{1}{2}$  vie = 4 - 7 heures ; Taux circulant = 10 à 20 U/L (x 30 en cas d'anémie) ; Production stimulée par l'hypoxie rénale,
- Produite par génie génétique dans un but thérapeutique.
- **Récepteurs** présents sur les BFU-E tardives, nombre maximal aux stades CFU-E, Proérythroblastes, et Erythroblastes Basophiles,
- Fixation EPO-Récepteur → Activation de la JAK2 (protéine de la transduction du signal) → Phosphorylation du STAT 5 (facteur de transcription) → Prolifération des Erythroblastes, Synthèse de l'Hb.

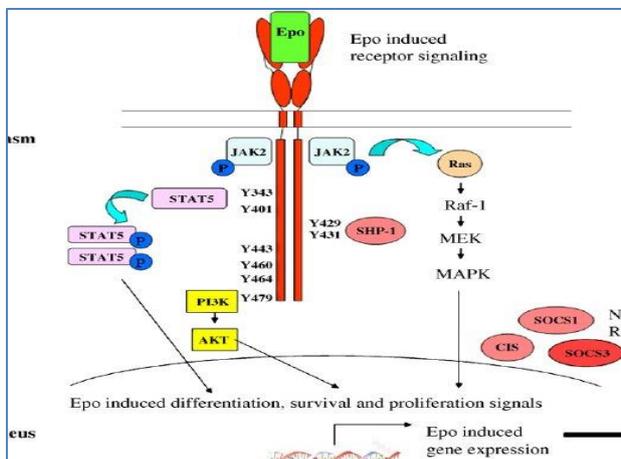


Figure 07 : Mode d'action de l'EPO.

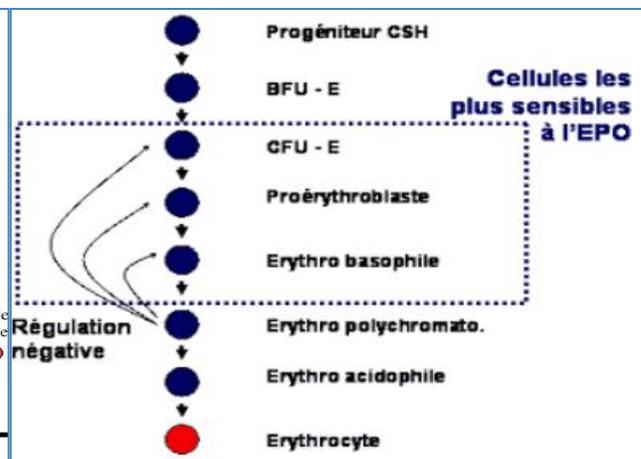


Figure 08 : Régulation de l'érythropoïèse par EPO.

### 3) Les facteurs de régulation négative :

- **Tumor Necrosis Factor (TNF)** : action sur BFU-E et CFU-E (apoptose) ;
- **Transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ )** : diminue la prolifération des progéniteurs et des précurseurs ;
- **Interférons (INF)** : favorisent l'apoptose des précurseurs.

Ces cytokines inflammatoires diminuent la synthèse de l'EPO.

### 4) Le microenvironnement médullaire : « stroma médullaire ».

### 5) Autres facteurs :

- Hormones thyroïdiennes, androgènes, hormones surrénaliennes,
- Protéines (14 % des protéines utilisées par l'organisme),
- Vitamines (B12, B9, B6, C ...),
- Éléments minéraux (fer +++++, cuivre, cobalt et zinc...).

## VI. Exploration de l'érythropoïèse :

L'exploration de l'érythropoïèse passe par :

**1. Examen clinique** : permet de repérer les symptômes cliniques évocateurs d'une insuffisance de l'érythropoïèse (syndrome anémique) ou une hyperstimulation de l'érythropoïèse (polyglobulie vraie).

**2. Hémogramme** : correspond à l'analyse quantitative et qualitative des cellules sanguines. Les valeurs des paramètres érythrocytaires varient selon l'âge et le sexe.

**3. Examens médullaires** : explorent la fonction hématopoïétique. Il s'agit de :

**Myélogramme** : (exploration cytologique sur un frottis médullaire coloré) ;

**Biopsie Ostéomédullaire BOM** (exploration histologique).

**4. Exploration isotopique** :  $^{59}\text{Fe}$  (efficacité, taux de production, taux de destruction, vitesse de prolifération, hémolyse précoce...), thymidine marquée (nombre et durée des mitoses) ;

**5. Dosage des FCH**, par des techniques immuno-enzymatiques ou chimiluminescence ; ex : dosage de l'EPO sérique (VN : 8,7 – 18,3 milliUI/ml) ;

**6. Recherche des marqueurs exprimés par les cellules érythrocytaires** (immunophénotypage, CMF),

**7. Cultures de progéniteurs in vitro** : ce sont des méthodes de culture d'échantillons de MO dans des milieux spéciaux enrichis en facteurs de croissance.

**Conclusion** : Une bonne érythropoïèse est possible grâce à l'existence de **CSH** assurant la production prolongée des cellules sanguines. Leur différenciation vers les cellules matures implique de nombreuses générations cellulaires progressivement déterminées vers la lignée érythrocytaire grâce à l'expression de récepteurs aux **FCH**. Ce principe est la base des recherches pour l'utilisation des deux éléments **CSH** et **FCH** en thérapeutique.

### Références :

- 1) Gérard Sébahoun. Hématologie clinique et biologique. P21, 25, 37. Edition Arnette. 2<sup>ème</sup> édition, 2006.
- 2) EMC hématologie. Tome 1. 13-000-P-20 ; 13-001-A-10. Elsevier. 2002.
- 3) <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie-erythropoiese>.

Erythroblastique (10 - 30 %)	Proérythroblaste	0 - 2
	Erythroblaste basophile	2 - 4
	Erythroblaste polychromatophile	4 - 8
Granulocytaire (50 - 70 %)	Erythroblaste acidophile	3 - 6
	Myéloblaste	0 - 3
	Promyélocyte	1 - 5
	Myélocyte neutrophile	10 - 15
	Métamyélocyte neutrophile	10 - 15
Lympho-monocytaire (10 - 30 %)	Polynucléaire neutrophile	10 - 20
	Polynucléaire éosinophile	1 - 3
	Polynucléaire basophile	0 - 1
	Lymphocytes	5 - 20
Mégacaryocytaire	Plasmocytes	0 - 3
	Monocytes	0 - 2
	Mégacaryocytes	10 à 100/frottis

Figure 8 : Proportion des différentes lignées au myélogramme.

Figure 9 : régulation de l'érythropoïèse.

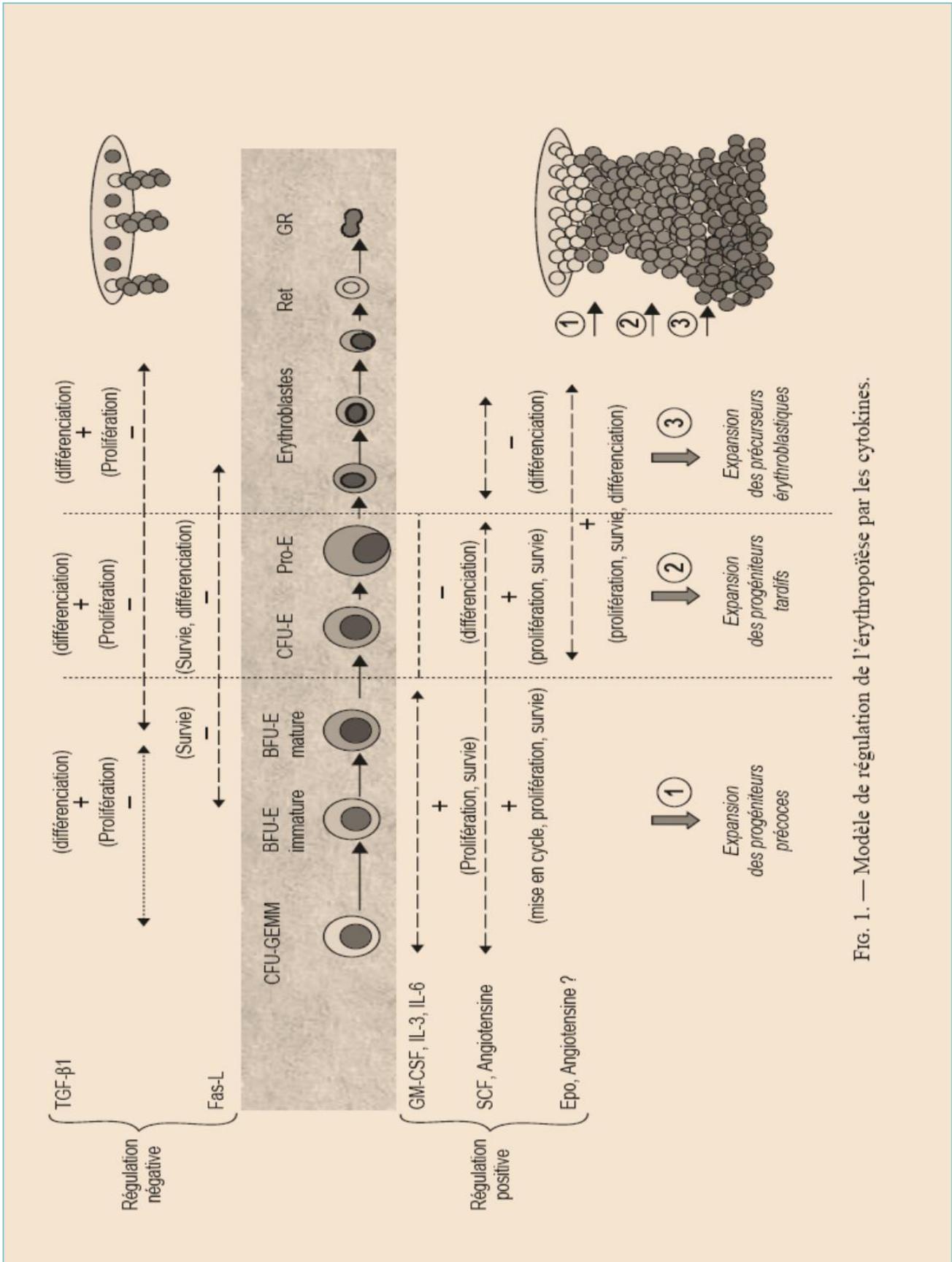


Fig. 1. — Modèle de régulation de l'érythropoïèse par les cytokines.