

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** sanguine à une valeur stable tout au long de la vie adulte.

Ce phénomène physiologique **permanent** et **adaptatif**, englobe un ensemble de processus **biologiques** et **métaboliques d'engagement**, de **différentiation**, de **prolifération** et de **maturation** cellulaires, et obéit 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 embryonnaire** : du 3^{ème} semaine – 4^{ème} mois, au niveau des îlots érythroblastiques (mésoderme du sac vitellin) ;
- **Période hépatosplénique** : 2^{ème} mois – 6^{ème} mois, au niveau du foie et la rate ;
- **Période médullaire** : à partir du 4^{ème} 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 :

Sont les mêmes que ceux de l'hématopoïèse :

1) CSH cellules souches hématopoïétiques totipotentes :

- Localisées dans la MO, grandes et peu nombreuses (0.5% des cellules médullaires),
- En **repos** mitotique (G_0), **CD34⁺**,
- Totipotentes, s'auto-renouvellent, se différencient, sont transplantables (greffe de CSH).

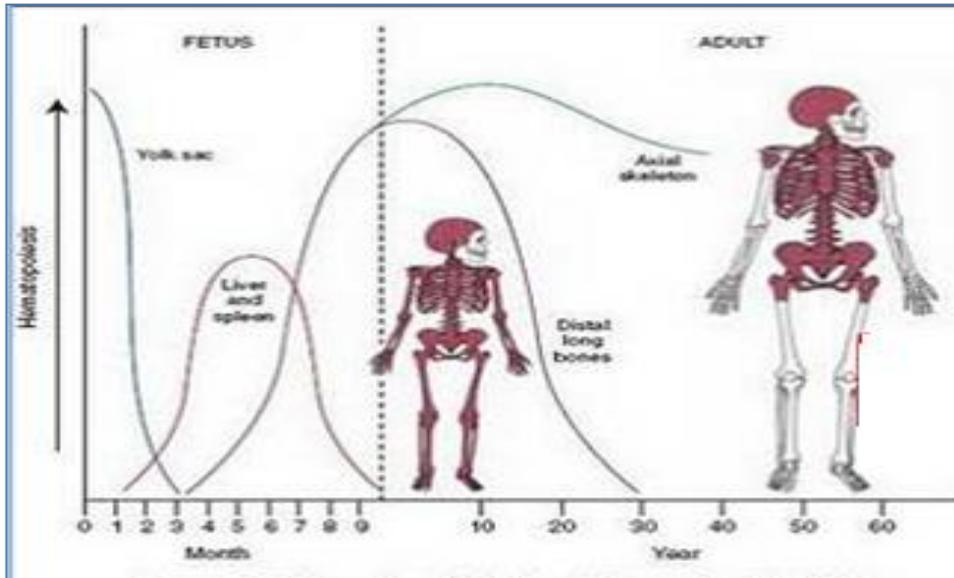


Figure 1 : Siège de l'érythropoïèse chez l'homme.

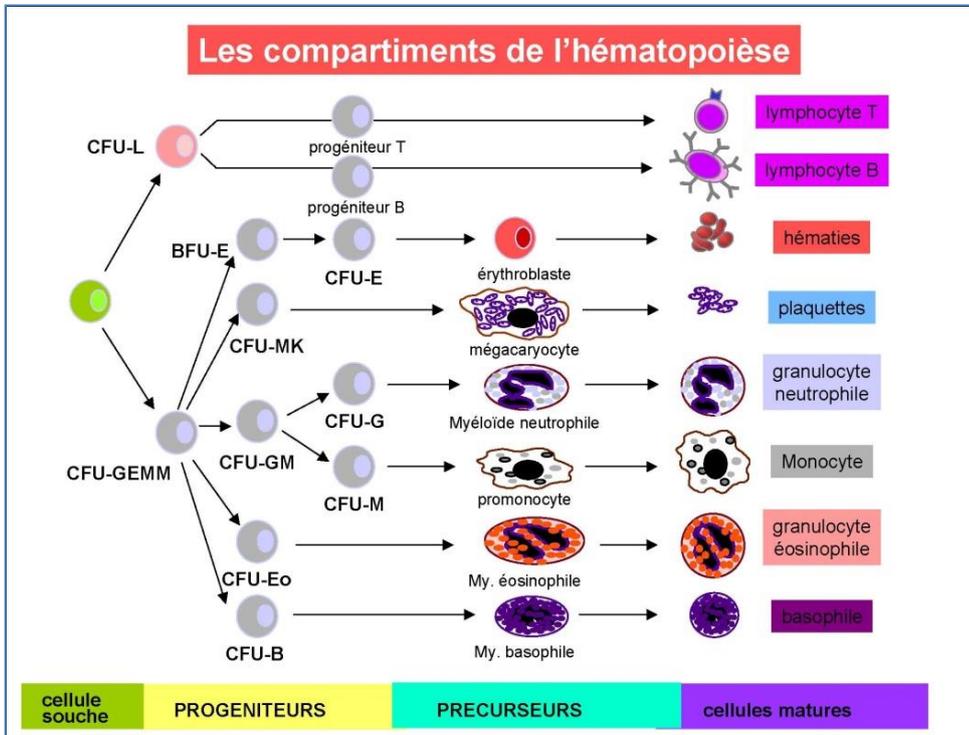


Figure 2: Compartiments de l'hématopoïèse.

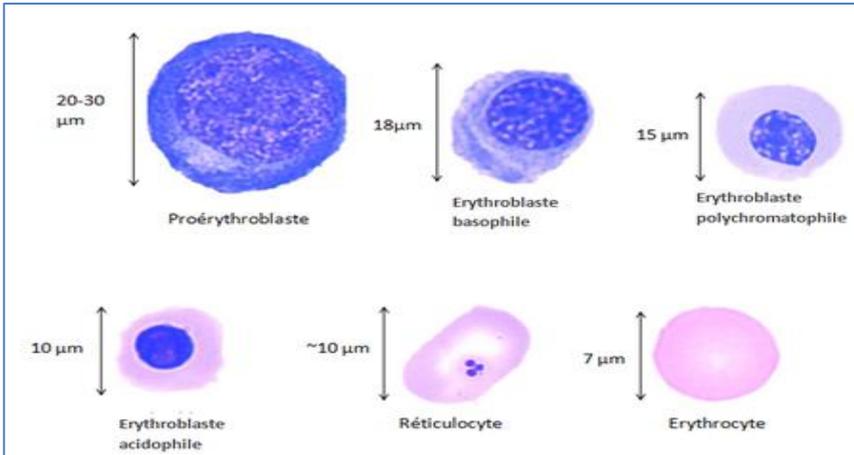
CFU-GEMM: colony forming unit–granulo–erythro–mono–megakaryocytic; **BFU-E:** burst forming unit–erythroid; **BFU-MK:** burst forming unit–megakaryocyte; **CFU-E:** colony forming unit–erythroid; **CFU-G:** colony forming unit–granulocytic; **CFU-GM:** colony forming unit–granulo–monocytic; **CFU-M:**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

2) Progéniteurs :

- Cellules engagées de façon irréversible vers l'érythropoïèse,
- Non identifiables morphologiquement, produisent des colonies érythroblastiques en culture.
- Expriment les marqueurs CD33 CD34 HLA-DR,
- 2 types :
 - ➔ **BFU-E: Burst Forming Unit Erythroid**
 - Les plus précoces,
 - Colonies volumineuses multicentriques.
 - Sensibles à l'IL-3, Peu / pas sensibles à EPO.
 - ➔ **CFU-E: Colony Forming Unit Erythroid**
 - Plus tardifs,
 - Colonies petites en culture,
 - Très sensibles à EPO.

3) Précurseurs :

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



Proérythroblaste

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

Érythroblaste Basophile :

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

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

Érythroblaste Polychromatophile :

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

Érythroblaste Acidophile :

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

Réticulocyte :

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

4) Cellules matures : Globules Rouges (Hématies, Erythrocytes), quittent la MO vers le sang.

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.

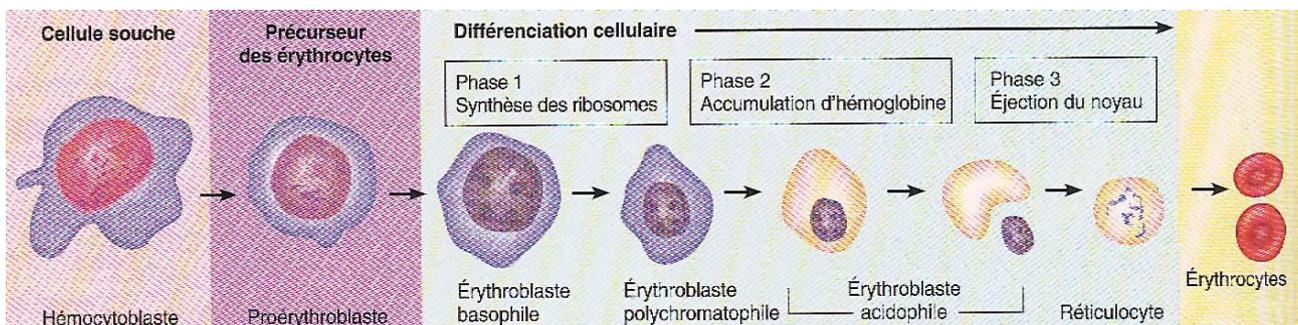


Figure 04 : Maturation des érythrocytes.

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 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 fois la concentration critique en Hb est atteinte (36%) → Arrêt de division cellulaire,
- **Expulsion du noyau** → Réticulocytes → Maturation (24 à 48H) avec perte de substance granulo-filamenteuse → GR (aucun organelle, 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 :**

- Récepteurs pour l'EPO et pour le **TNF alpha** (jusqu'au stade basophile inclus),
- Récepteur de la **thrombospondine** (CD 36 ou Gp IV) (jusqu'au GR),
- **Antigènes de groupes sanguins, MN, Rhésus et Ii** (dès le stade CFU-E) , **ABO** (même temps que Hb),
- Récepteur de la **transferrine** CD 71.

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

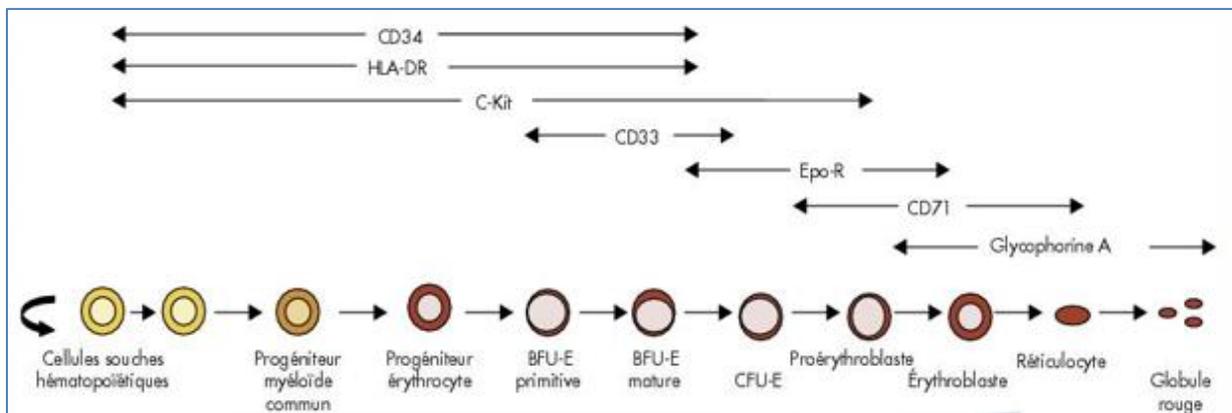


Figure 05 : Marqueurs de la lignée érythroïde.

v. Régulation de l'érythropoïèse :

La régulation est multifactorielle :

1) Facteurs nucléaires : Facteurs de transcription GATA responsables de l'engagement des progéniteurs multipotents dans la voie érythroïde et la différenciation terminale des érythroblastes en bloquant leur apoptose.

2) Facteurs de croissance hématopoïétiques :

- Les facteurs de régulation positive sont :

Facteurs synergiques : de promotion, de mise en cycle des CSH : 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%),

▪ ½ vie = 4 - 7 heures ; Taux circulant = 10 à 20 U/L ; 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 (transduction du signal) → Phosphorylation du STAT 5 (facteur de transcription) → Prolifération des Erythroblastes, Synthèse de l'Hb.

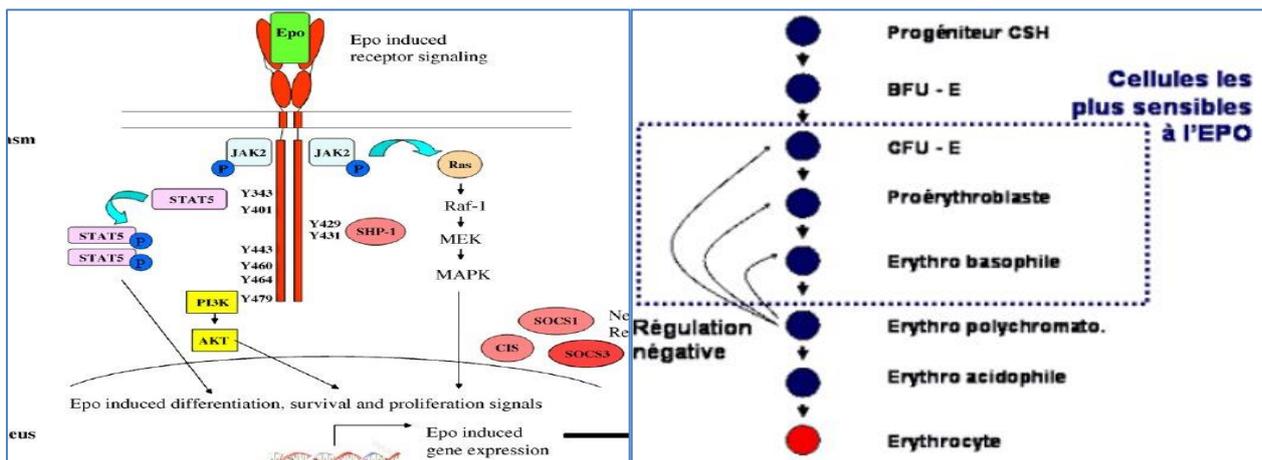


Figure 06 : Mode d'action de l'EPO.

Figure 07 : Régulation de l'érythropoïèse par EPO.

3) Facteurs de régulation négative :

▪ **Tumor Necrosis Factor (TNF)** : action sur BFU-E et CFU-E (apoptose) ;

▪ **Transforming growth factor β (TGF β)** : diminue la prolifération (progéniteurs et précurseurs) ;

▪ **Interférons (INF)** : favorisent l'apoptose des précurseurs.

Ces cytokines inflammatoires diminuent la synthèse de l'EPO.

4) 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** : analyse quantitative et qualitative des cellules sanguines. Les valeurs des paramètres érythrocytaires varient selon l'âge et le sexe.
- 3. Taux de Réticulocytes** : permet de préciser le mécanisme central ou périphérique de l'anémie.
- 4. Examens médullaires** : explorent la fonction érythropoïétique : Myélogramme - Biopsie Ostéomédullaire BOM.
- 5. Exploration isotopique** : ^{59}Fe (efficacité, taux de production, taux de destruction, vitesse de prolifération, hémolyse précoce...), thymidine marquée (nombre et durée des mitoses) ;
- 6. Dosage des FCH**, par des techniques immuno-enzymatiques ou chimiluminescence ; ex : dosage de l'EPO sérique (VN : 8,7 – 18,3 milliUI/ml) ;
- 7. Recherche des marqueurs exprimés par les cellules érythrocytaires** (immunophénotypage, CMF),
- 8. Cultures de progéniteurs in vitro** : culture d'échantillons de MO dans des milieux enrichis en FCH.

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.

djinane.bouhsane@univ-constantine3.dz

Références :

- 1) Gérard Sébahoun. Hématologie clinique et biologique. P21, 25, 37. Edition Arnette. 2^{ème} 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>.

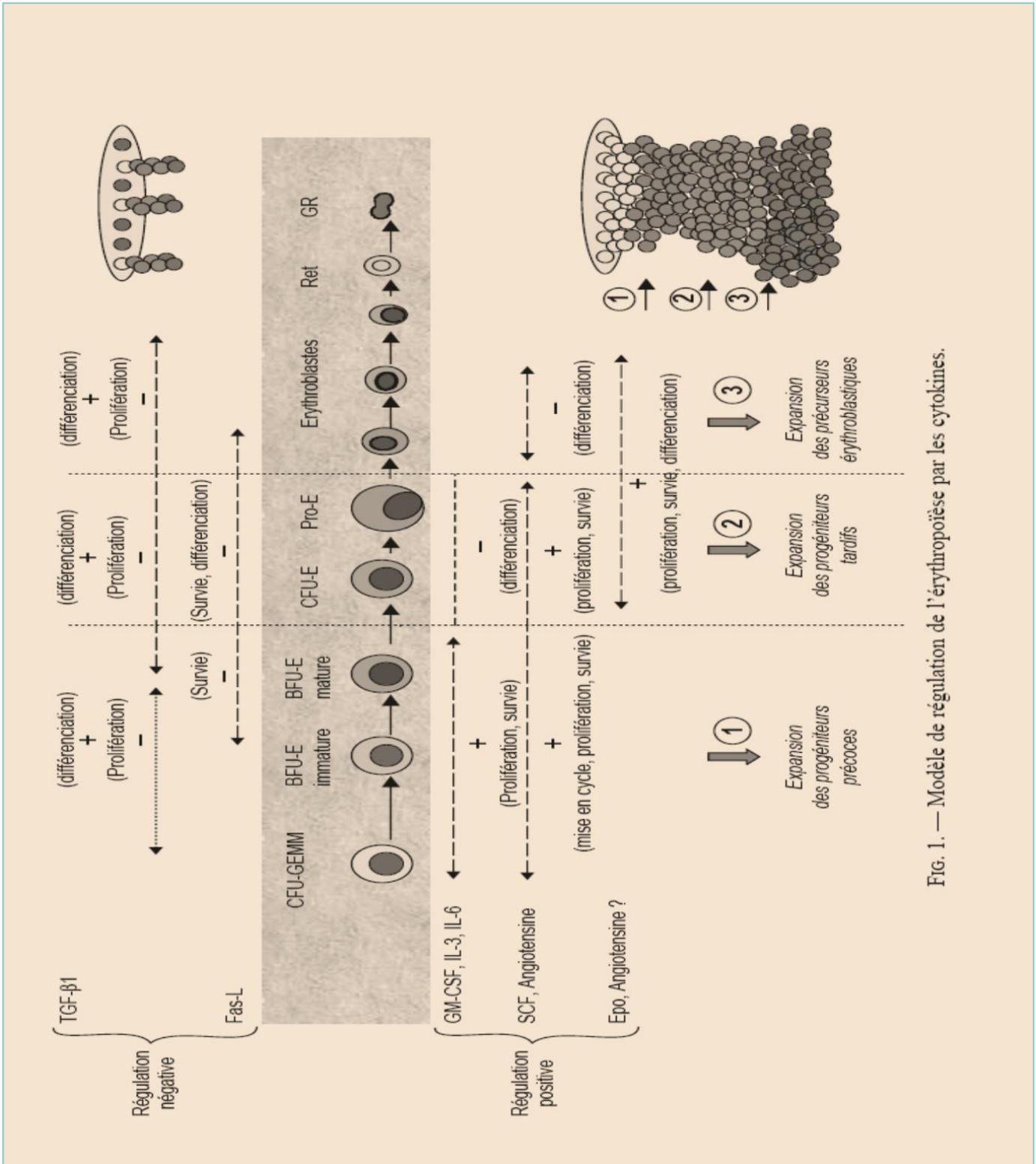


Fig. 1. — Modèle de régulation de l'érythropoïèse par les cytokines.

Figure 9 : Régulation de l'érythropoïèse.