

Facteurs de l'érythropoïèse

Métabolisme du Fer, de l'acide folique et de la vitamine B12

Introduction :

L'érythropoïèse est l'ensemble des mécanismes qui aboutissent à la formation des GR, elle assure leur renouvellement à partir d'une cellule souche hématopoïétique et de progéniteurs érythroblastiques. La maturation et l'amplification de ces progéniteurs dépend de la présence de **Facteurs de l'érythropoïèse**.

Connaitre les facteurs de l'érythropoïèse nous permet :

- de mieux comprendre la physiopathologie des anémies et leurs étiologies.
- de définir les approches thérapeutiques des anémies.

I- Facteurs endogènes :

Permettent la survie, la différenciation, la multiplication et la maturation des cellules de l'érythropoïèse.

1-1- *L'érythropoïétine* : (facteur de croissance spécifique de l'érythropoïèse)

➤ Caractéristiques :

Glycoprotéine produite principalement par le rein (90%) mais aussi le foie, rate et tissu cérébral, dont le PM est de 30kDa et la concentration plasmatique est de 10 à 30 mU/ml. Son récepteur apparait dans le stade BFU-E, son nombre est maximal au stade CFU-E. Elle est dosé par radio-immunologie.

➤ Rôle :

Déclenche la différenciation des CSH en proérythroblastes, induit et augmente la synthèse d'hémoglobine dans les érythroblastes, accélère la sortie des réticulocytes de la moelle.

➤ Mécanisme d'action :

L'érythropoïétine agit en se liant aux BFU-E, CFU-E mais aussi au proérythroblaste, ce qui va activer un certain nombre de transmetteurs. Ces derniers induisent la transcription des gènes, stimulent la prolifération et inhibent l'apoptose des progéniteurs.

1-2- *Facteurs non spécifiques de l'érythropoïèse* :

➤ Facteurs de croissance :

- Ceux qui stimulent l'érythropoïèse : GM-CSF, IL3, IL6, SCF.
- Ceux qui l'inhibent : TNF- α , TGF- β .

➤ Hormones :

Interfèrent généralement avec les colonies dérivées de CFU-E et BFU-E, le plus souvent en présence de l'EPO :

- L'insuline.
- L'hormone de croissance : augmente la synthèse de l'érythropoïétine.
- Les hormones thyroïdiennes.
- Les androgènes : dont certains métabolites augmentent la synthèse de l'érythropoïétine et d'autres stimulent directement les cellules souches.

➤ Le microenvironnement médullaire:

Il donne au CSH les conditions anatomiques et intercellulaire satisfaisante pour assurer l'hématopoïèse.

II- Facteurs exogènes :

2-1- Facteurs nécessaires à la maturation du cytoplasme (synthèse d'hémoglobine) :

Elle dépend de plusieurs substances :

2-1-1- Le Fer :

L'organisme contient 4 à 5 g de Fer sous forme de :

- Composés héminique : hémoglobine, myoglobine, cytochromes, peroxydases.
- Composés non-héminiques : transferrine, ferritine, hémossidérine (formes de transport et de stockage).

A- Cycle du Fer :

- Apports : sont alimentaires, 10-25 mg/j pour une alimentation normale, apportés principalement par : les lentilles, la viande, le chocolat, les fruits secs, épinards.
- Absorption : elle se fait dans le duodénum de l'intestin en une à 2 heures, seulement 10-20% du Fer apporté sera réellement absorbé.

Il sera libéré des protéines alimentaires par la pepsine puis passera à l'état ferreux du pôle intestinale au pôle sanguin de la cellule intestinale ou il sera fixé sur la sidérophiline (à raison de 2 atomes de fer par molécule) et transporté au lieu d'utilisation.

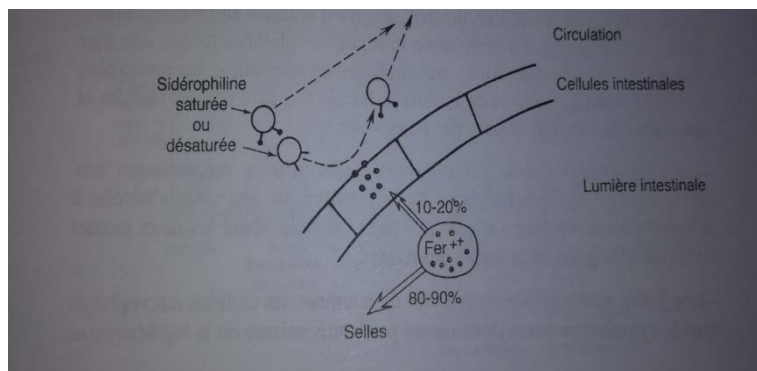


Figure 01 : Absorption du Fer

Une partie seulement du fer absorbé qui a pénétré la cellule intestinale est délivré à la sidérophiline, le reste demeure dans la cellule et sera éliminé dans les selles quand la cellule desquamera.

Il existe plusieurs éléments qui conditionnent le pourcentage de fer qui passe de la cellule intestinale vers la sidérophiline à savoir :

- Le taux de saturation de la transferrine : moins elle est saturé, plus le fer est absorbé.
 - La synthèse de la transferrine : plus il y a de synthèse, plus il y a d'absorption.
 - Le degré d'érythropoïèse.
 - Pertes : sont faibles de l'ordre de 1 mg/jour, pour la femme réglée 2-3 mg/jour. Se font par la sueur, la desquamation cellulaire, les phanères, les urines et les selles. Elles deviennent importantes lorsqu'il y a des hémorragies pathologiques (saignement de 10 ml/j fait perdre 5 mg de fer).
 - Réserves : 0.6 à 1.2 g de fer sont stockés dans les macrophages du foie, rate et moelle osseuse sous deux formes :
 - Ferritine : réserve rapidement mobilisable, elle contient jusqu'à 4000 atomes de fer sous forme de micelles d'hydroxyde de fer.
 - Hémosidérine : réserve lentement mobilisable, elle est sous forme de gros grains visibles après coloration au bleu de Prusse.
- Les réserves chez la femme sont inférieures à celles de l'homme.

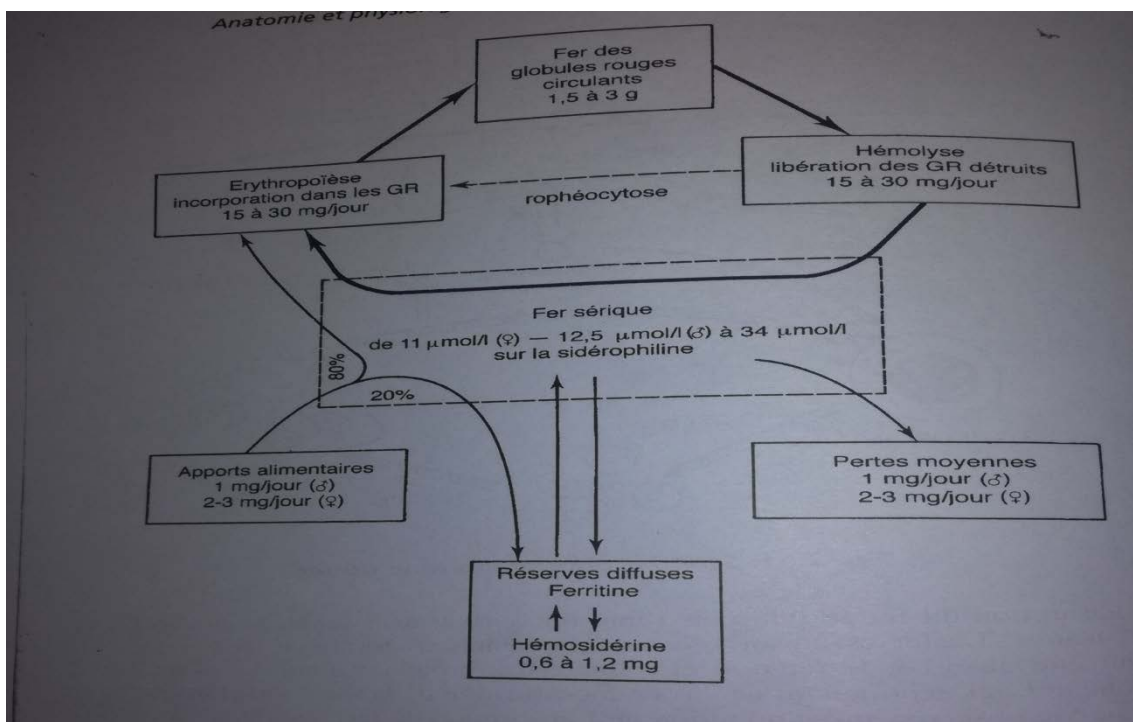


Figure 02 : Cycle du Fer

B- Utilisation du fer par l'érythropoïèse :

La partie la plus importante du fer de l'organisme est contenue dans le GR sous forme de fer hémoglobinique Fe^{2+} fixé à l'hème.

Chaque jour 15 à 30 mg de fer sont libérés de l'hémoglobine, lors de l'hémolyse naturelle, et réintégrés dans de nouveaux GR. C'est le cycle fermé de l'érythropoïèse :

- La plus grande partie du fer est transporté du macrophage à l'érythroblaste par la transferrine. (2 atomes de fer)
- Une faible partie est injectée directement du macrophage à l'érythroblaste, c'est le phénomène de rophécytose.

C- Besoins en fer et variations physiologiques :

Les besoins journaliers sont de :

- 1 mg chez l'homme, 2-3 mg chez la femme.
- 8- 10 mg pour la femme enceinte.
- majorés chez le nourrisson et l'adolescent.

L'apport journalier alimentaire est de 25-30 mg qui peut être majoré selon les situations suscitées.

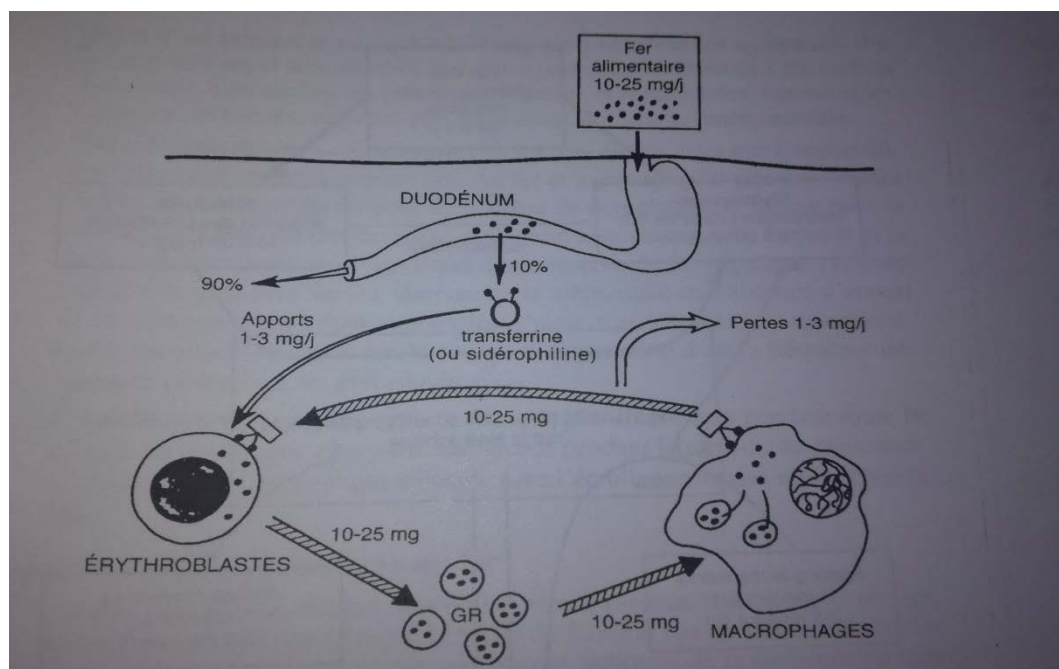


Figure 03 : Métabolisme du Fer.

D - Exploration du métabolisme du fer :

- Mesure du fer sérique : 11 $\mu\text{mol/L}$ -34 $\mu\text{mol/L}$ pour la femme
12.5-34 $\mu\text{mol/L}$ pour l'homme.
- Mesure de la capacité totale de fixation du fer (CTF) : Quantité de fer nécessaire pour saturer la transferrine : 45-70 $\mu\text{mol/L}$.
- Dosage direct de la sidérophiline qui se fait par radio-immunologie ou ELISA.
- Coefficient de saturation : FS/CTS VN= 20-40%.
- Dosage de la ferritémie : 40-200 $\mu\text{g/L}$ chez la femme
80-200 $\mu\text{g/L}$ chez l'homme

- Etude de la cinétique du fer en utilisant le fer-59 pour suivre le cycle du fer lors de l'érythropoïèse.
 - 2-1-2- **La vitamine B6** : Intervient dans la synthèse de l'hème.
 - 2-1-3- **La vitamine C ou l'acide ascorbique** : Intervient dans plusieurs étapes de l'érythropoïèse :
 - la réduction de l'acide folique
 - Facilite l'absorption intestinale du fer et mobilise ses réserves.
 - facilite l'incorporation du fer dans l'hème.
 - 2-1-4- **La vit B2** : coenzyme de la glutathion réductase.
 - 2-1-5- **Le Cuivre** : favorise l'absorption et la libération des réserves du FER.
 - 2-1-6- **Les acides aminés** : une bonne partie des protéines alimentaires est consacrée à la synthèse de l'hémoglobine.

2-2- Facteurs nécessaires à la maturation du noyau (synthèse de l'ADN) :

2-2-1- L'Acide folique :

C'est une vitamine hydrosoluble appelé aussi acide ptéroylglutamique.

A - Cycle de l'acide folique :

- Apports et besoins : essentiellement alimentaires, il est sous différentes formes dans la nature notamment dans les légumes verts, les céréales, le foie et les viandes. Les besoins sont importants, de l'ordre de 50µg/j.
- Absorption : elle se fait tout au long de l'intestin grêle mais principalement au niveau du jéjunum sous forme de monoglutamates par un mécanisme actif, mais quand la dose des folates est massive, une diffusion passive à travers l'intestin se produit. Une fois absorbés, les folates sont liés à l'albumine est l'alpha-2 macroglobuline dans le plasma, leur taux est de 5 à 15ng/ml.
- Pertes : l'excrétion est fécale et urinaire.
- Réserves : Réparties dans tous les tissus, mais elles sont faibles, épuisable en cas de carence en 2 semaines à 4 mois. les globules rouges contiennent des quantités importantes de folates sous forme de ptéroylpolglutamate.

B- Rôle biologique de l'acide folique :

L'acide folique est indispensable dans la synthèse de l'ADN. Il agit sous forme d'acide tétrahydrofolique (FH4) comme donneur de méthyl nécessaire à la synthèse de l'acide thymidilique.

Une enzyme, la déhydrofolate réductase, joue un rôle important pour retransformer les folates d'apport alimentaire ou ceux qui sont intervenus dans la synthèse d'ADN en acide tétrahydrofolique.

C- Exploration de L'Acide Folique :

- Dosage des folates sériques: dosage microbiologique
- Dosage radio-immunologique.
- Dosage des folates érythrocytaires: par chimiluminescence: 200ng.

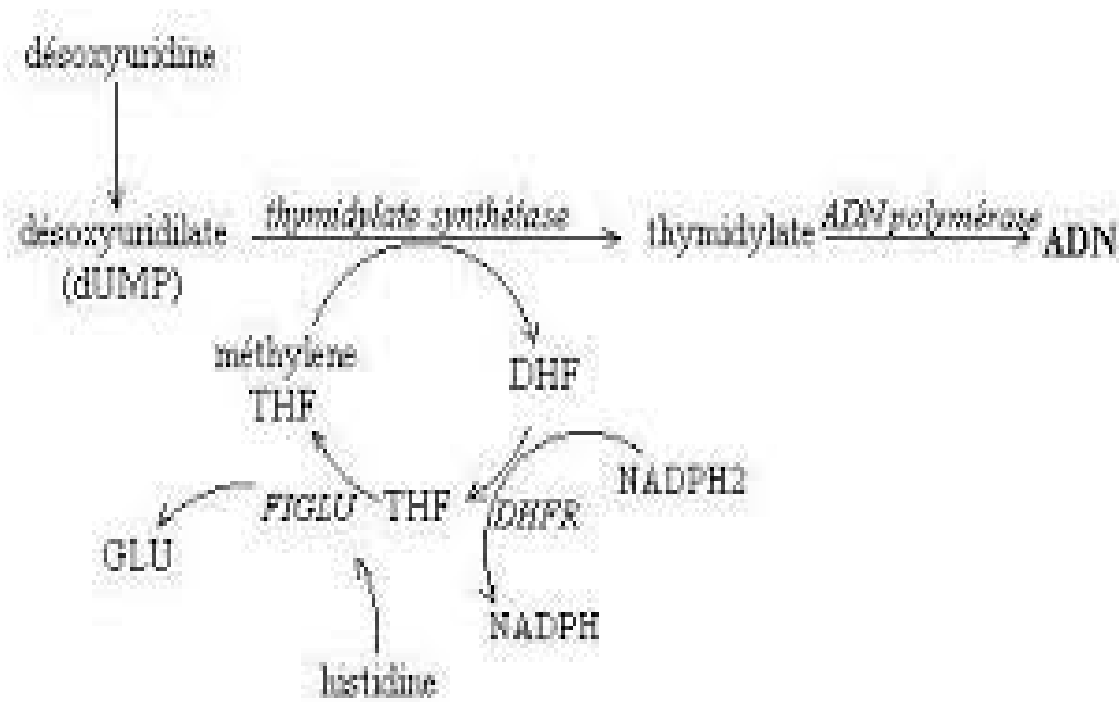


Figure 04 : Rôle de l'acide folique.

2-2-2- La vitamine B12 :

Existe sous plusieurs formes : les cobalamines.

A- Cycle de la vitamine B12 :

- Apports et besoins : présente dans les aliments, notamment le foie, mais très rare dans les végétaux. Les besoins sont de l'ordre de 1 µg/j largement couverts par la plupart des régimes.
- Absorption : dans l'estomac la vitamine B12 est séparée des protéines et conjuguée à un transporteur propre le facteur intrinsèque (glycoprotéine sécrétée par des cellules du fundus et du corps de l'estomac, qui se dimérise en fixant la vitamine B12 sur site spécifique) puis transportée à l'iléon terminal où l'absorption est faite grâce à un récepteur spécifique des cellules de la bordure en brosse des muqueuses. Une fois absorbés, la vitamine B 12 est liée à la transcobalamine (transporteur plasmatique spécifique). Il existe deux types de transcobalamine :
 - La transcobalamine I : forme de réserves, très avide pour la vitamine B12.
 - la transcobalamineII : transporteur plasmatique de la vit B12.
 Le taux sérique normale de la vit B12 est de 200 à 400 pg/ml.
- Pertes : l'excrétion est biliaire et urinaire.
- Réserves : Essentiellement hépatiques, elles sont considérables, suffisantes pour 4 ans en moyenne.

B- Rôle biologique de la vitamine B12 :

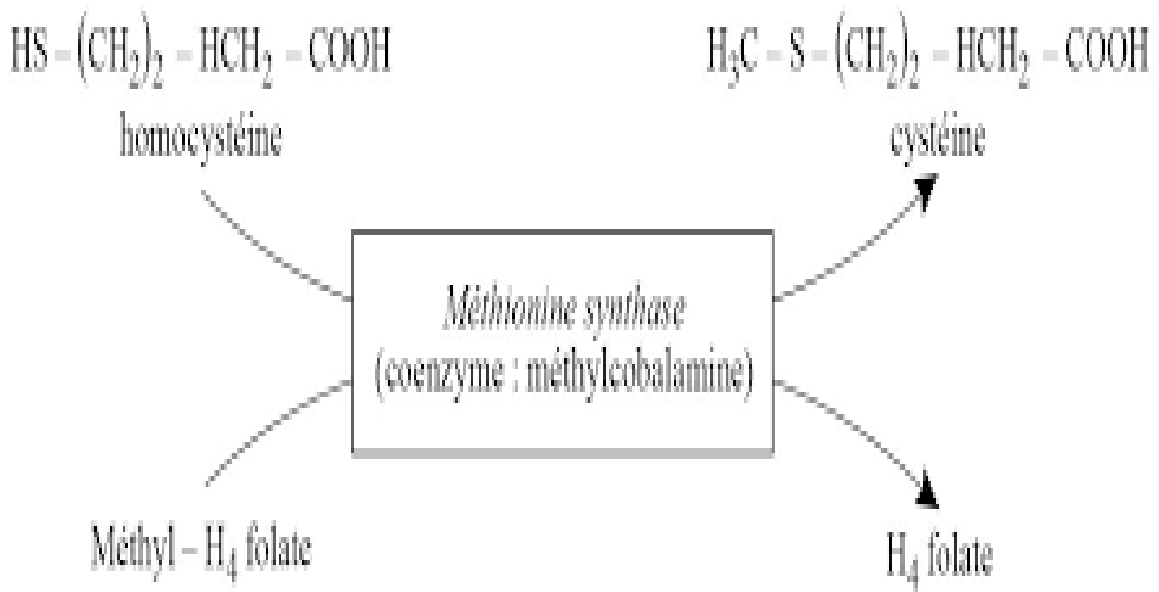


Figure 05 : Rôle de la vitamine B12.

C- Exploration de la vitamine B12 :

- Dosage microbiologique ou radio-immunologique de la vit B12 sérique. VN: 200-500ng/l.
- Dosage de l'homocystéine.
- Test de schilling.
- Recherche des anticorps anti-FI et anti- cellules pariétales.

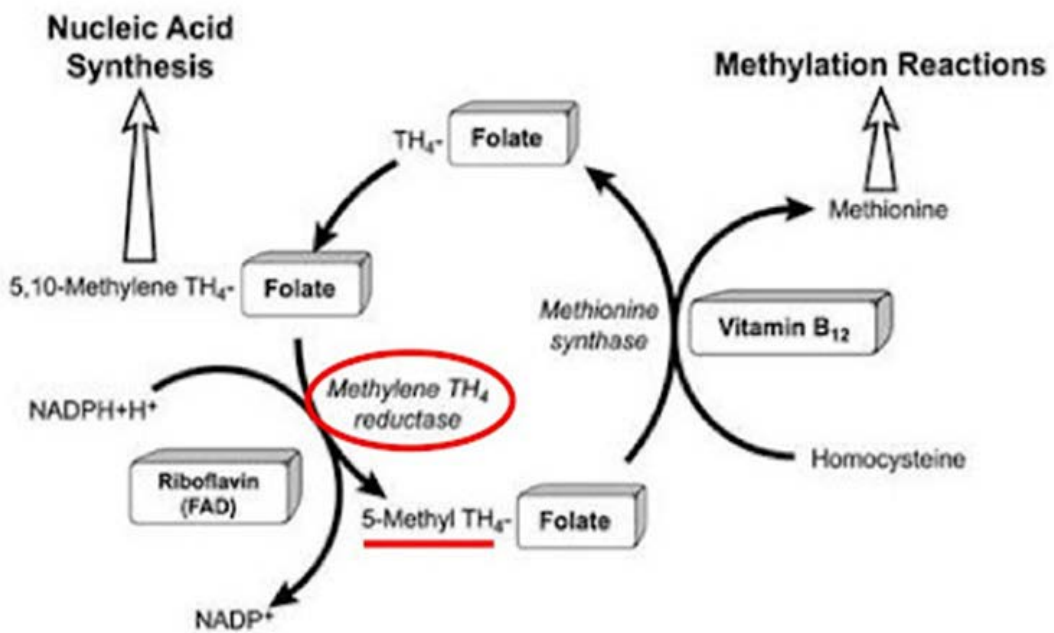


Figure 06 : Métabolisme de la vitamine B12 et des folates.