

Physiologie des lignées myéloïdes : la lignée érythroïde

Les globules rouges (encore appelés érythrocytes ou hématies) sont les cellules *les plus abondantes* de la circulation sanguine.

MORPHOLOGIE-STRUCTURE

L'hématie est une cellule qui a perdu son noyau, de forme *biconcave* d'environ 7 μm de diamètre permettant la *déformabilité* cellulaire. Elle comprend 3 constituants principaux : la membrane plasmique et, dans le cytoplasme, l'hémoglobine et les enzymes nécessaires à la glycolyse intraérythrocytaire.

MEMBRANE PLASMIQUE

Elle est composée de protéines insérées dans une bicouche phospholipidique (phospholipides et cholestérol) et stabilisées par le cytosquelette, support de la flexibilité et de la solidité de l'hématie. Le cytosquelette comprend la spectrine organisée en tétramères liés entre eux par l'actine et la protéine 4.1. Il est fixé par l'ankyrine à l'extrémité cytoplasmique de la protéine transmembranaire « bande 3 » (figure II-24.2.1). Des anomalies des protéines membranaires et des lipides peuvent déstabiliser la bicouche lipidique, modifier la forme et la déformabilité de l'hématie, induisant leur destruction prématurée (hémolyse) (sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard, voir Section IV, Item 22).

HÉMOGLOBINE

L'hémoglobine est constituée de 4 chaînes polypeptidiques et de 4 molécules d'hème. Chaque molécule d'hème est constituée d'une molécule de protoporphyrine avec, au centre, un ion ferreux (Fe^{2+}). L'oxygène se fixe au fer de manière réversible. À l'état saturé, une molécule d'hémoglobine peut donc fixer 4 molécules d'oxygène. La poche centrale entre les 4 sous-unités permet la fixation du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) à l'état désoxygéné (figure II-24.2.2). Le 2,3-DPG est issu de la glycolyse.

L'expression des chaînes de globine est fonction de l'âge, ce qui a pour conséquence une constitution de l'hémoglobine

variable au cours de la vie. Ainsi, l'embryon, le nouveau-né et l'adulte n'ont pas les mêmes types et proportions d'hémoglobine (figure II-24.2.3).

ENZYMES

Les hématies ont besoin, d'une part, de fabriquer l'énergie nécessaire pour *maintenir leur forme biconcave en évitant l'hyperhydratation* (résultant de la pression oncotique exercée par l'hémoglobine) et, d'autre part, de *lutter contre l'oxydation notamment du fer et de la globine*. Cette énergie est exclusivement fournie par la *glycolyse intraérythrocytaire*.

Le glucose est transformé en glucose-6-phosphate qui est catabolisé par deux voies métaboliques : la voie principale anaérobie et la voie accessoire. La voie principale permet la production d'ATP et de NADH réduit et la voie accessoire de NADPH réduit par des cascades enzymatiques

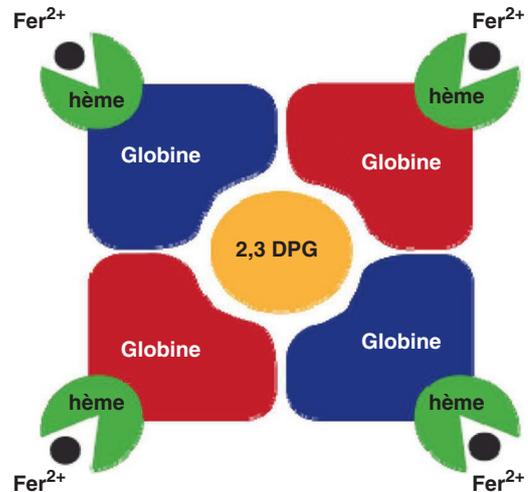


Figure II-24.2.2 Structure de l'hémoglobine.

Source : D'après *Hématologie*, 4^e édition, Société française d'Hématologie, © Elsevier Masson SAS, 2021.

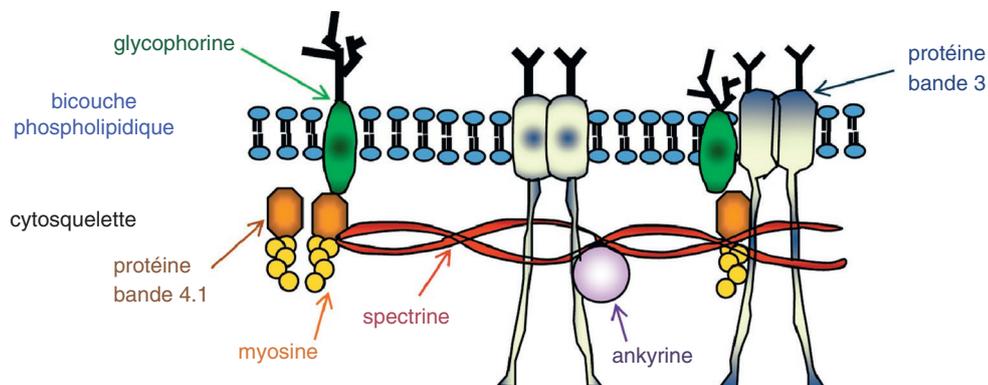


Figure II-24.2.1 Structure de la membrane érythrocytaire.

Source : D'après *Hématologie*, 4^e édition, Société française d'Hématologie, © Elsevier Masson SAS, 2021.

faisant intervenir, respectivement, la *pyruvate kinase* (PK) et la *glucose-6-phosphate déshydrogénase* (G6PD) (figure II-24.2.4). L'ATP produit maintient la pression osmotique de la cellule en fournissant l'énergie aux pompes à sodium de l'hématie nécessaire au maintien du cytosquelette et au renouvellement des lipides membranaires. Le NADH et le NADPH réduits, coenzymes de méthémoglobines réductases qui réduisent la méthémoglobine inactive (fer ferrique Fe^{3+}) en hémoglobine, permettent le maintien de l'hème à l'état fonctionnel (fer ferreux Fe^{2+}). De plus, le NADPH réduit, coenzyme de la glutathion réductase, a pour rôle d'éviter l'oxydation de la globine et des protéines structurales. Tout déficit en G6PD ou PK pourra entraîner un déficit dans la glycolyse intraérythrocytaire à l'origine d'une hémolyse (voir Section IV, Item 22).

FONCTION DES HÉMATIES

L'hémoglobine permet le *transport de l'oxygène* (fixé sur le fer) des poumons vers les tissus et d'une partie du gaz carbonique (CO_2) (fixé sur les groupements latéraux) des tissus vers

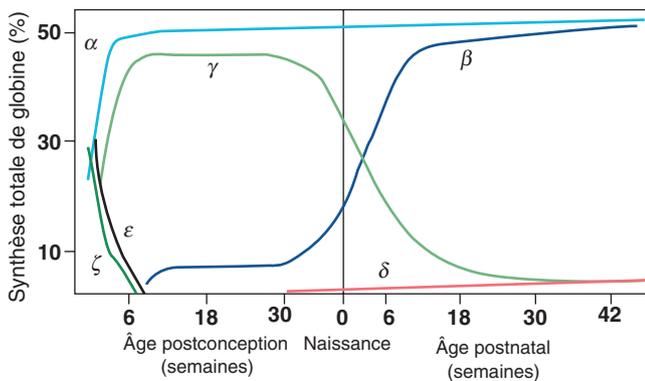
les poumons. Le 2,3-DPG régule l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène qui augmente dans les poumons et diminue dans les tissus (compétition entre l'oxygène et le 2,3-DPG). La courbe de dissociation de l'oxygène (saturation de l'oxygène en fonction de la pression partielle en oxygène) se déplace vers la droite lorsque l'affinité pour l'oxygène diminue et vers la gauche lorsqu'elle augmente.

CYCLE DE VIE DES HÉMATIES

ÉRYTHROPOÏÈSE

L'érythropoïèse comprend plusieurs compartiments organisés de façon pyramidale : les **progéniteurs érythroïdes**, **BFU-E** (Burst-Forming Unit Erythroid) et **CFU-E** (Colony Forming Unit Erythroid) et les **précurseurs** qui sont, successivement, le proérythroblaste, les érythroblastes basophiles, polychromatophiles et acidophiles. Après énucléation, les érythroblastes acidophiles deviennent des **réticulocytes** (hématies « jeunes » avec restes d'ARN), puis des hématies au bout de 2 jours. Un proérythroblaste donne 16 réticulocytes. La présence d'ARN résiduel permet d'identifier et de compter spécifiquement les réticulocytes (coloration au bleu de crésyl ou fluorescence détectée par cytométrie en flux). Le taux de réticulocytes circulant permet d'apprécier la production médullaire en globules rouges et traduit le **caractère régénératif ou non d'une anémie**. En effet, dans le cas d'une anémie régénérative, le taux de réticulocytes est augmenté, ce qui traduit une érythropoïèse médullaire efficace. L'érythropoïèse physiologique dure 7 jours.

L'**érythropoïétine** (EPO) est le principal facteur de croissance hématopoïétique de l'érythropoïèse. Elle est principalement synthétisée par les **cellules endothéliales périlitubulaires du rein en réponse à une hypoxie cellulaire**. L'EPO agit essentiellement sur les proérythroblastes et les érythroblastes basophiles qui expriment le récepteur de l'EPO mais également sur les CFU-E. L'érythropoïèse, comme la production des autres lignées (mégacaryocytaire et granulocytaire), nécessite des **vitamines B9 (acide folique) et B12** indispensables à la synthèse d'ADN. Le fer est nécessaire exclusivement à l'érythropoïèse car il permet la **synthèse de l'hème**.



Embryon	Nouveau né	Adulte
Hb Gowers ($\zeta_2\epsilon_2$ et $\alpha_2\epsilon_2$)	HbA1 20 %	HbA1 97 %
Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$)	HbA2 0,5 %	HbA2 2,5 %
	HbF 80 %	HbF < 1 %

Figure II-24.2.3 Cinétique d'expression des chaînes de globine et types d'hémoglobines en fonction de l'âge.

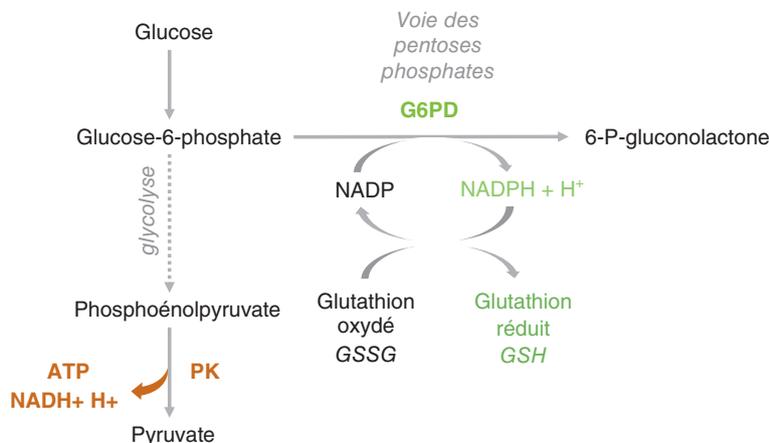


Figure II-24.2.4 Glycolyse intra-érythrocytaire

Le nombre de mitoses est régulé par le taux d'hémoglobine présent dans le cytoplasme des proérythroblastes. Ainsi, les mitoses s'arrêtent lorsque le taux d'hémoglobine est atteint. Il existe donc un équilibre entre la synthèse d'ADN (qui implique les vitamines B9 et B12) et la synthèse de l'hémoglobine (qui implique le fer).

Ainsi, une carence en vitamines B9 ou B12 entraîne une anémie macrocytaire (synthèse d'ADN perturbée mais synthèse de l'hémoglobine normale, donc arrêt des mitoses), une carence en fer une anémie microcytaire (synthèse d'ADN normale mais synthèse de l'hémoglobine perturbée, donc les mitoses continuent) (figure II-24.2.5).

HÉMOLYSE

La durée de vie des hématies est en moyenne de *120 jours* au bout desquels le *stock d'enzymes de la glycolyse s'épuise* avec, pour conséquence, une hyperhydratation de l'hématie, qui perd sa forme biconcave et une altération de la membrane.

Les hématies devenues sphériques sont piégées dans les capillaires de la *moelle osseuse* et du *foie* puis phagocytées par les macrophages (la rate n'est pas un organe prépondérant de l'hémolyse physiologique). Physiologiquement, les hématies sont donc détruites par les macrophages (hémolyse tissulaire). Les *chaînes de globine* sont dégradées en *acides aminés*; le *fer* de l'hème est *recyclé*, c'est-à-dire capté par les macrophages et remis à disposition des érythroblastes lors de l'érythropoïèse; le noyau tétrapyrrolique de l'hème est transformé en biliverdine puis en *bilirubine* après transport plasmatique par l'albumine (« bilirubine libre »). La bilirubine est glycuconjuguée dans le foie (« bilirubine conjuguée ») et passe dans la bile. Elle est éliminée majoritairement par les fèces sous forme de stercobiline et de stercobilinogène et très partiellement par les urines après réabsorption, sous forme d'urobiline et d'urobilinogène. Ainsi, le taux de bilirubine libre plasmatique est proportionnel à la quantité d'hémoglobine libérée par hémolyse.

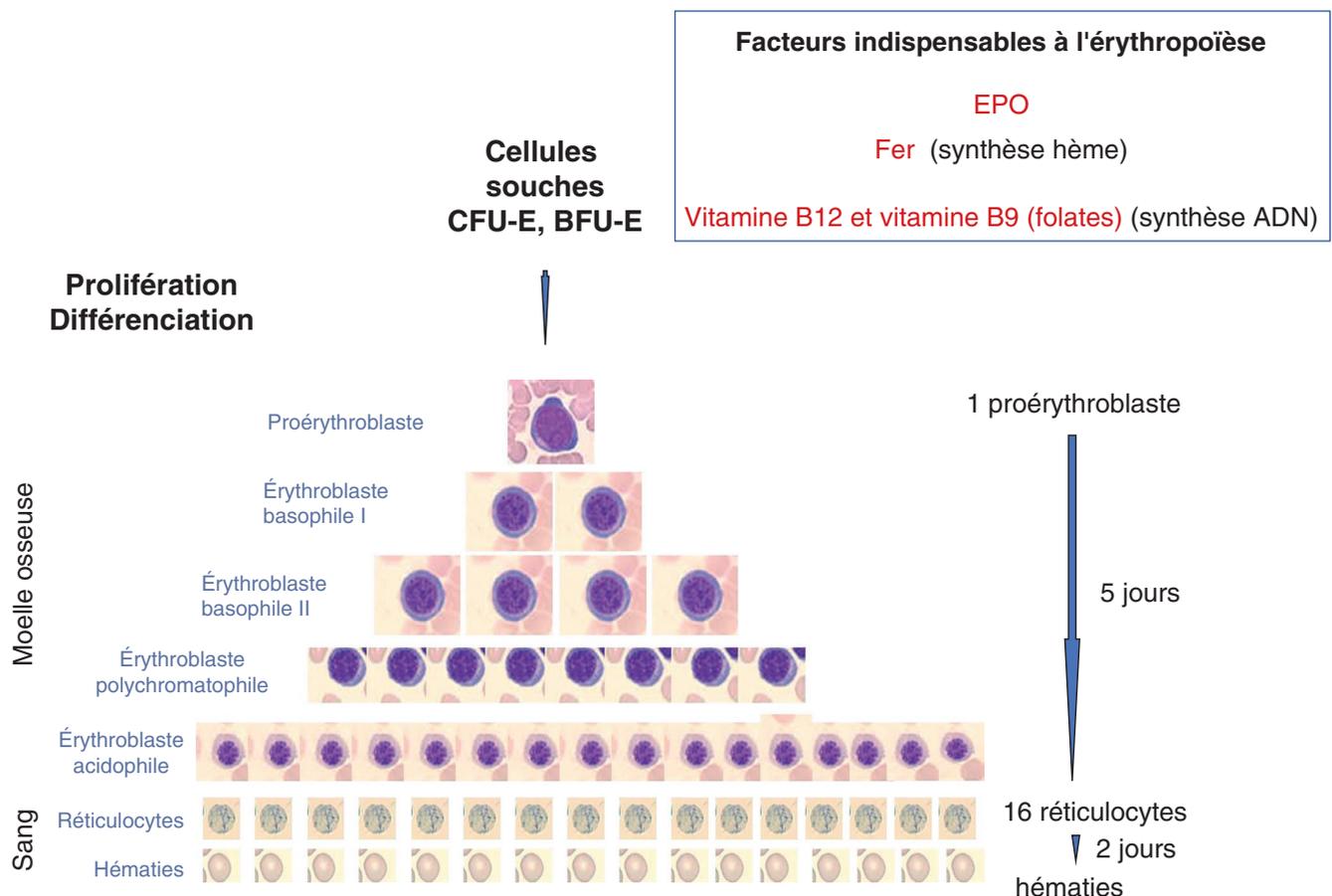


Figure II-24.2.5 Représentation schématique de l'érythropoïèse.

QCM**QCM 1**

À propos de l'hémoglobine, donner la (les) réponse(s) exactes :

- A. Elle est formée de 2 chaînes polypeptidiques et de 2 groupements hème
- B. Chaque molécule d'hème contient un atome de fer sous forme Fe^{2+}
- C. L'hémoglobine A1 contient 2 chaînes α et 2 chaînes γ
- D. Chez l'adulte, l'hémoglobine A1 est majoritaire
- E. Chez le nouveau-né, l'hémoglobine F est majoritaire

QCM 2

À propos de l'érythropoïèse, donner la (les) réponse(s) exactes :

- A. Physiologiquement, chez l'adulte, l'érythropoïèse se déroule exclusivement dans la moelle osseuse
- B. La principale hormone régulant l'érythropoïèse est l'érythropoïétine
- C. Le taux sanguin d'érythropoïétine diminue en réponse à l'hypoxie
- D. En cas d'anémie, l'augmentation des réticulocytes dans le sang est un indicateur d'une érythropoïèse efficace
- E. Le récepteur à l'érythropoïétine est exprimé à la membrane des cellules rénales

QCM 3

À propos des hématies, donner la (les) réponse(s) exactes :

- A. Les hématies ont une durée de vie moyenne de 7 jours
- B. Leur vieillissement est dû à la dégradation de l'hémoglobine
- C. Leur vieillissement est dû à l'épuisement du stock d'enzymes de la glycolyse
- D. Leur vieillissement s'accompagne d'une altération de la membrane
- E. Une hématie sénescence devient biconcave et déformable