

EPREUVE DE SCIENCES DE BASE
QUESTION N° 24
PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE ET PHYSIOPATHOLOGIE
DES ANEMIES

H. ELLEUCH

Centre Régional du Transfusion sanguine ; sfax

OBJECTIFS EDUCATIONNELS :

- 1- Décrire les caractères morphologiques des cellules aux différentes étapes de l'érythropoïèse.
- 2- Décrire la morphologie du globule rouge normal.
- 3- Indiquer la nature de l'érythropoïétine, son lieu de synthèse et mécanisme de sa régulation.
- 4- Justifier l'intérêt de la numération des réticulocytes dans l'hémogramme.
- 5- Indiquer la durée de vie du globule rouge et son lieu de destruction physiologique.
- 6- Décrire un réticulocyte en précisant la coloration qui permet de le reconnaître.
- 7- Décrire la structure générale de la membrane du globule rouge.
- 8- Représenter schématiquement la structure de la membrane érythrocytaire.
- 9- Indiquer les principales voies du métabolisme du globule rouge.
- 10- Interpréter les données de l'hémogramme en tenant compte de l'âge et du sexe.
- 11- Calculer à partir de la numération des globules rouges de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine :
 - a. le volume globulaire moyen,
 - b. la concentration corpusculaire moyenne,
 - c. la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.
- 12- Enumérer les anomalies morphologiques du globule rouge et leurs conséquences.
- 13- Indiquer les valeurs normales du volume globulaire selon le sexe ainsi que le principe de son calcul.
- 14- Identifier une anomalie qualitative ou quantitative des différentes chaînes de la globine en utilisant les principaux tests qui permettent d'explorer celle-ci.
- 15- Représenter à l'aide d'une courbe en fonction du temps, l'évolution de la synthèse des principales hémoglobines normales, du fœtus à l'âge adulte en précisant les chaînes qui les composent.
- 16- Préciser les lieux de synthèse de l'hémoglobine.
- 17- Décrire la synthèse de l'hémoglobine.
- 18- Décrire la structure des hémoglobines normales.
- 19- Préciser les principaux composants chimiques de la molécule d'hémoglobine ainsi que la structure finale de l'unité fonctionnelle de celle-ci.
- 20- Décrire les deux fonctions principales de l'hémoglobine.
- 21- Citer les tests d'exploration de l'hémoglobine et ses fonctions.
- 22- Identifier les variations pathologiques de l'hémoglobine et leurs conséquences.
- 23- Définir le rôle du fer dans l'organisme.
- 24- Indiquer la quantité de fer dans l'organisme en tenant compte du sexe.
- 25- Distinguer le fer fonctionnel du fer de réserve dans la cellule.
- 26- Expliquer l'intérêt de la ferritinémie dans le classement d'une anémie microcytaire.
- 27- Représenter par un schéma, le cycle quotidien du fer en précisant les données quantitatives.
- 28- Enumérer les principales méthodes d'exploration du fer.
- 29- Comparer à l'aide d'un diagramme la valeur du fer sérique et de la capacité totale de fixation de la sidérophiline dans les différents types d'anémie microcytaire.
- 30- Définir le rôle de la vitamine B12 et des folates dans la production d'érythrocytes.
- 31- Citer 2 formes médicamenteuses et 2 formes physiologiques de Vit B12.
- 32- Distinguer sur le plan biochimique, la principale forme de folates circulants de celle de siège tissulaire.
- 33- Enumérer les sources alimentaires de la vitamine B12 et celles des folates.
- 34- Indiquer les besoins en vitamine B12 et en folates.
- 35- Comparer les réserves de l'organisme en Vitamine B12 et en folates.

- 36- Expliquer l'absorption de la vitamine B12 en indiquant pour chaque étape le principal transporteur.
- 37- Analyser les différentes réactions subies par les folates alimentaires aboutissant à son absorption.
- 38- Indiquer les méthodes d'exploration de la vitamine B12.
- 39- Indiquer les méthodes d'exploration des folates.
- 40- Distinguer en fonction de la durée de vie et lieu de destruction du globule rouge, et en fonction de l'hémoglobine, l'hémolyse physiologiques d'une hémolyse pathologique.
- 41- Réunir les arguments biologiques en faveur d'une hémolyse intravasculaire et ceux en faveur d'une hémolyse intratissulaire.
- 42- Préciser le devenir des constituants du globule rouge au cours de l'hémolyse intravasculaire.
- 43- Citer les principales étapes de dégradation de l'hémoglobine.
- 44- Interpréter les résultats fournis par l'épreuve de marquage des globules rouges au ⁵¹Cr.
- 45- Expliquer les mécanismes central ou périphérique d'une anémie.
- 46- Comparer les deux mécanismes physiopathologiques des insuffisances de production de la moelle osseuse.
- 47- Expliquer les 2 mécanismes physiopathologiques d'une insuffisance de synthèse de l'hémoglobine
- 48- Préciser les différents mécanismes physiopathologiques des hémolyses corpusculaires et extracorporelles.
- 49- Comparer le mécanisme des anémies par hémorragies aiguës et celui des anémies par hémorragies minimes et répétées.

INTRODUCTION

La production par la moelle osseuse des cellules différenciées, globules rouges, polynucléaires, lymphocytes et plaquettes qui apparaissent dans le sang, est le résultat d'un processus de différenciation progressif et multiple. Cette production complexe est soumise à une régulation bien organisée pour maintenir un parfait équilibre physiologique entre la production et la disparition des différentes cellules sanguines.

L'érythropoïèse est le processus qui conduit à la production de globules rouges (GR). Au cours de cette érythropoïèse, certains facteurs sont indispensables pour assurer la maturation normale des érythroblastes tel que la vitamine B12 et les

folates pour la synthèse de l'ADN, le fer pour la synthèse de l'hème.

1. L'ERYTHROPOIESE

1. 1. Embryologie

- Dès la 3^{ème} semaine de la vie intra-utérine, les premiers érythroblastes apparaissent dans le mésoblaste embryonnaire. Ce sont des mégalo-blastes, synthétisant des Hb embryonnaires. Ils disparaissent à la fin du 3^{ème} mois.

- Dès la fin du 2^{ème} mois, l'érythropoïèse a lieu dans le foie et la rate. Elle est normo blastique avec synthèse d'Hb fœtale.

- A partir du 5^{ème} mois débute l'hématopoïèse médullaire. Il y a colonisation progressive de la moelle jusqu'au 9^{ème} mois, où elle représente l'essentiel du tissu hématopoïétique.

- A la naissance, l'érythropoïèse hépato-splénique disparaît et seule persiste l'érythropoïèse médullaire.

1. 2. Compartiments de l'érythropoïèse

Les deux compartiments médullaires sont celui des progéniteurs et celui des précurseurs.

1.2.1. Progéniteurs érythroblastiques :

Ils naissent à partir de la cellule souche pluripotente (donne naissance aux différentes lignées lymphoïdes et myéloïdes). Ce sont des cellules engagées de façon irréversible vers l'érythropoïèse. Ils ne sont pas morphologiquement reconnaissables. Ils sont rares (1/1000 cellules nucléées médullaires). Deux types de progéniteurs peuvent être reconnus, les BFU-E et les CFU-E. Les BFU-E sont les progéniteurs érythroblastiques les plus précoces. Elles donnent en culture de très volumineuses colonies atteignant leur taille maximale et leur hémoglobinisation maximale vers 14 à 21 jours. Les colonies sont souvent multicentriques et ainsi appelées « Burst ».

1.2.2. Précurseurs érythroblastiques :

La différenciation terminale des progéniteurs érythroblastiques aboutit à des cellules morphologiquement reconnaissables dans la moelle osseuse : les érythroblastes. Ces érythroblastes vont subir une maturation au cours de laquelle différents stades morphologiques sont décrits : proérythroblastes, érythroblastes polychromatophiles, érythroblastes acidophiles, réticulocytes.

1.2.2.1. Caractères de maturation des érythroblastes :

Le noyau diminue de taille à chaque division cellulaire. La chromatine qui est fine dans les formes jeunes, se condense progressivement au cours des divisions successives pour aboutir à la formation de mottes chromatiniennes de plus en plus grosses. Il y a ensuite pycnose du noyau avant son expulsion. Il y a également disparition du nucléole.

Le cytoplasme des cellules jeunes est très basophile car il est très riche en ARN (grande richesse en ribosomes nécessaires à la synthèse protéique). Il vire progressivement à l'acidophilie au fur et à mesure que les ribosomes se raréfient et qu'il se charge en hémoglobine. A chaque aspect de la chromatine nucléaire correspond un aspect particulier du cytoplasme. Au cours de ce processus, il y a réduction progressive du volume cellulaire. Le noyau diminue cependant de volume plus rapidement que la cellule entière.

1.2.2.2. Caractères morphologiques aux différents stades de maturation des érythroblastes :

Proérythroblaste : C'est la cellule érythroblastique la plus jeune, morphologiquement reconnaissable. Il représente 1% des éléments nucléés de la moelle. C'est une cellule de 20 à 25 microns de taille, de forme légèrement ovalaire ou irrégulièrement arrondie. Le noyau occupe environ les 8/10^{ème} de la cellule. Il est parfaitement rond et est situé au centre de la cellule. La chromatine est rouge clair homogène avec une trame fine. Il existe un ou deux nucléoles peu nets. Le cytoplasme est peu abondant, en couronne, coloré par le Giemsa en bleu intense. Il est de structure granuleuse sans inclusions intracytoplasmiques. Il existe un halo clair autour du noyau : archoplasme.

Erythroblaste basophile : Représente 5% des cellules nucléées de la moelle. La taille est de 16 à 18 microns. Le noyau présente une chromatine qui se condense en mottes se disposant en noyau de roue. Le nucléole a disparu. Le liseré cytoplasmique tend à s'accroître présentant toujours une teinte uniforme bleue de Prusse.

Erythroblaste polychromatophile : Ce stade est caractérisé par la diminution du rapport nucléocytoplasmique, de même que la taille de la cellule qui atteint 10 à 12 microns. Le noyau se réduit de plus en plus et devient de plus en plus foncé. Le cytoplasme est caractérisé par l'augmentation progressive du taux d'hémoglobine.

Celui-ci prend une série de nuances allant du bleu vert au rose pâle.

Erythroblaste acidophile : En poursuivant son évolution, l'érythroblaste polychromatophile devient érythroblaste acidophile. Le noyau devient entièrement sombre avec parfois un aspect déjà pycnotique. Dans le cytoplasme, le taux d'hémoglobine augmente de plus en plus.

Réticulocyte : Avec la perte du noyau, l'érythroblaste acidophile devient un réticulocyte, qui garde encore des mitochondries et un peu de substance basophile (ribosomes). Cette basophilie est mise en évidence par la coloration au bleu de Crésyl qui précipitent les ribosomes en un réseau de granulations colorées. A mesure que la cellule mûrit, le réseau devient de plus en plus lâche. A ce stade, la cellule bien que dépourvue de noyau est capable de produire de petites quantités d'hémoglobine, car il persiste des organites nécessaires à cette synthèse. Ces résidus sont par la suite expulsés.

Les réticulocytes sont des cellules douées de mouvements qui leur permettent de se déplacer et de gagner la lumière d'un capillaire pour entrer dans le courant sanguin. A ce niveau, ils se transforment en globules rouges après 24h de séjour dans le sang périphérique.

1.3. Régulation de l'érythropoïèse

La régulation de l'érythropoïèse fait appel à un facteur de croissance spécifique, l'érythropoïétine et à d'autres facteurs sans spécificité pour la lignée érythroblastique, parmi lesquels le SCF, l'IL3, le GM-CSF, l'IL9, l'IL11.

1.3.1. L'érythropoïétine (EPO) :

C'est une glycoprotéine de structure globulaire. La glycosylation de la molécule est responsable de son activité in vivo et de sa stabilité. La partie protéique est responsable de l'interaction spécifique avec les récepteurs de cellules cibles. Son gène est situé sur le chromosome 7. Sa demi-vie est de 4 à 7 heures et sa concentration plasmatique de 10 à 20 m.UI/ml

1.3.1.1. Métabolisme de l'érythropoïétine :

Chez l'adulte, l'érythropoïétine est produite essentiellement (90%) dans le rein par les cellules de l'interstitium inter-tubulaire ou les cellules endothéliales des capillaires péri-tubulaires adjacents aux tubes contournés proximaux. Les cellules tubulaires joueraient une fonction de

sensor à l'O₂, transmettant aux cellules interstitielles voisines des signaux O₂ dépendants.

Une petite production (10%) est assurée par les cellules du foie chez l'adulte (alors que chez le fœtus, cette production hépatique assure, au début, la totalité de la production d'EPO).

1.3.1.2. Action de l'érythropoïétine :

L'EPO exerce son effet sur l'érythropoïèse en se liant à un récepteur de surface spécifique (EPO-R) dont le gène est situé sur le chromosome 9. Les récepteurs se développent au stade de BFU-E tardive, leur nombre est maximal au stade de CFU-E et diminue ensuite. En réponse à une stimulation par l'EPO, L'EPO-R génère après phosphorylation un signal prolifératif.

Les BFU-E sont des cellules non EPO-dépendantes car en plus des EPO-R, elles possèdent des récepteurs pour d'autres facteurs de croissance tel que le SCF, l'IL3, GM-CSF. Les CFU-E sont des cellules EPO dépendantes. Les érythroblastes perdent leur EPO dépendance au stade d'érythroblaste basophile c'est à dire quand la synthèse d'Hb apparaît.

L'EPO a un effet synergique avec le G-CSF pour la mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques, leur association permet un meilleur rendement des cytophèreses.

1.3.1.3. Régulation de la synthèse de l'érythropoïétine :

Le stimulant physiologique de la sécrétion de l'EPO est l'hypoxie rénale, par l'intermédiaire de récepteurs sensibles à l'hypoxie. La diminution de la PO₂ dans le sang artériel est le facteur déclenchant sa sécrétion. Le pH intervient aussi, sa diminution favorisant la sécrétion d'EPO.

1.3.2. Facteurs de croissance non spécifiquement hématologiques :

Ils ont une action potentialisatrice de l'EPO. Il s'agit de :

- L'insuline et l'IGF1
- L'hormone de croissance
- Les hormones thyroïdiennes
- Le TGFβ.

1.3.3. Facteurs de croissance agissant comme inhibiteurs :

Le TNF (produit par les macrophages activés) inhibe la croissance des BFU-E et CFU-E. L'IL4

antagonise l'effet stimulant de l'IL 3 sur l'érythropoïèse.

1.4. Cinétique de l'érythropoïèse

1.4.1. Synthèse d'ADN :

Quatre mitoses séparent le proérythroblaste de l'érythroblaste acidophile. Celui-ci ne se divise pas et donne naissance au réticulocyte après expulsion du noyau. Cette maturation normale des érythroblastes nécessite un apport en certains facteurs, dont la vitamine B12 et les folates pour la synthèse d'ADN, le fer et la vitamine B6 pour la synthèse de l'hème. L'arrêt des divisions cellulaires est dû à l'obtention d'une concentration intracellulaire critique en Hb.

1.4.2. Synthèse protéique cytoplasmique :

Elle aboutit à la synthèse d'Hb. Peu à peu, tous les organites cytoplasmiques disparaissent. Au stade de réticulocyte, il ne persiste que des vestiges constituant la substance « granulo filamenteuse », encore suffisante pour une synthèse active d'Hb.

Après une maturation de 24 à 48 heures, le réticulocyte devient GR dépourvu de tout organite. La durée de formation des GR est de 5 à 7 jours.

2. FER:METABOLISME ET EXPLORATION

Le métabolisme du fer joue un rôle important dans l'organisme, par sa participation à la formation de l'Hb et son rôle dans la respiration tissulaire.

2.1. Métabolisme du fer

2.1.1. Répartition du fer dans l'organisme :

La quantité du fer dans l'organisme est de 3 à 4 g chez l'adulte. Il se répartit en plusieurs compartiments, quantitativement inégaux :

- *Le compartiment fonctionnel* : Il représente 70% du fer total, soit 2,8g. Il est constitué essentiellement par le fer de l'Hb (un gramme d'Hb contient 3,3 mg de fer). Une faible quantité de fer (0,4g) se trouve dans la myoglobine et dans certaines enzymes cellulaires intervenant dans le métabolisme oxydatif.

- *Le compartiment de transport* : Il est quantitativement réduit et représente 0,1% du fer total, soit 4 mg. Dans le plasma, le fer est presque exclusivement lié à la transferrine (sidérophiline). La transferrine est une glycoprotéine synthétisée essentiellement par le foie. Son rôle est de

transporter le fer aux cellules, sans être consommée lors des échanges

- *Le compartiment de réserve* : Il représente environ 1g chez l'adulte soit 25% du fer total. Ce fer est stocké dans les cellules du système des phagocytes mononucléées (du foie, de la rate, de la moelle osseuse) et dans les hépatocytes, sous deux formes cliniquement différentes (Ferritine et hémossidérine).

- *La Ferritine* : est une protéine hydrosoluble, formée d'apoferritine et de fer. Elle est principalement intracellulaire et constitue une forme de réserve facilement mobilisable. Le fer lié à la ferritine représente la moitié des réserves chez le sujet normal.

- *L'hémossidérine* : C'est une forme dénaturée de la ferritine, insoluble, contenant une fraction plus importante de fer. Les réserves liées à l'hémossidérine sont difficilement mobilisables.

2.1.2. Mouvement du fer dans l'organisme :

2.1.2.1. Apports, besoins et élimination :

- *Les pertes* : sont d'environ 1mg/j chez l'homme, se font par les urines, la sueur, la desquamation cellulaire, les phanères, les selles. Chez la femme, ces pertes sont augmentées du fait des menstruations (30 mg par cycle), des grossesses et de l'allaitement (1mg/j).

- *Les besoins* : couvrent les pertes et sont donc faible : 1 à 2 mg/j chez l'homme, 2 fois plus chez la femme en période d'activité génitale. Ils sont augmentées pendant l'enfance, l'adolescence et chez la femme enceinte, surtout dans les 3 derniers mois de grossesse.

- *Les apports* : les apports alimentaires couvrent largement les besoins. Une alimentation équilibrée apporte 10 à 20 mg de fer par jour (fer ferrique).

Les aliments et les boissons qui sont les plus riches en fer sont : la viande, le foie, les épinards, les lentilles, les fruits secs, le vin et le cidre. Le lait et surtout les farineux en sont relativement dépourvus, ce qui explique la fréquence des carences martiales chez le nourrisson de quelques mois, avant le passage à une alimentation diversifiée.

2.1.2.2. Absorption :

Pour être absorbé, le fer doit être libéré des protéines alimentaires grâce à l'acidité gastrique. Il est ensuite fixé dans un complexe par des mucines

pour rester soluble à pH neutre intestinal. Une malabsorption du fer est d'ailleurs fréquente après gastrectomie. L'absorption se fait essentiellement dans le duodénum et la partie haute de jéjunum. Elle concerne globalement 10% du fer ingéré, soit 1 à 2 mg/j pour une alimentation équilibrée. Il existe cependant une possibilité d'absorption iléale, voir colique, expliquant l'absence de carence dans les exclusions duodénales. L'absorption est augmentée lorsque les besoins augmentent (enfants et adolescents, grossesse). Cette absorption est réglée par un mécanisme actif. Le fer entre dans les cellules intestinales par leur surface apicale grâce à une intégrine facilitant le transfert intracellulaire du fer de la mucine vers un complexe intégrine - mobilferrine - flavine. La mobilferrine érythrocytaire fonctionne comme une navette de transport du fer à l'intérieur de la cellule. La flavine est une oxygénase qui réduit le fer à l'état ferreux. Du côté basal de la cellule intestinale, des récepteurs membranaires à la transferrine transfèrent le fer de la mobilferrine vers la transferrine plasmatique. En cas de déficit en fer, le pouvoir de transport de la mobilferrine est augmenté, entraînant une augmentation de l'absorption si le fer est disponible dans l'alimentation.

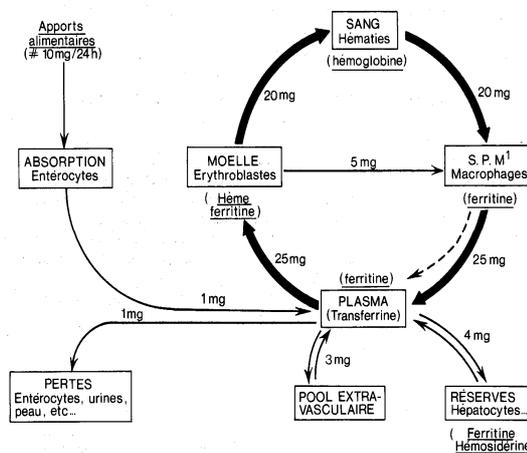


Figure 1: Schéma des mouvements quotidiens du fer (D'après Manuel d'hématologie R.Zittoun, M.Samama, J.P.Marie, Doin éditeurs 1988)

2.1.2.3. Mouvement interne du fer :

- Les érythroblastes sont capables d'incorporer le fer jusqu'au stade de réticulocyte. Seul le fer lié à la transferrine peut être fixé par les érythroblastes et incorporé à l'hème par l'intermédiaire de récepteurs à la transferrine.

- L'hémolyse physiologique libère la même quantité de fer que celle incorporée dans l'Hb (30mg/j). Le fer libéré de macrophages rejoint le compartiment circulant, où il est lié à la transferrine.
- Le fer du compartiment circulant est la forme essentielle d'échange avec les autres compartiments.
- Réserves : Le foie est un lieu important de réserve. Il existe en fonction des besoins (surcharge ou déplétion), un échange journalier de quelques milligrammes entre le compartiment circulant et la ferritine. Il existe aussi des échanges entre la ferritine et l'hémosidérine beaucoup plus lents et ne s'adaptant aux déséquilibres que de manière très retardée.

2.2. Méthodes d'exploration du métabolisme du fer :

2.2.1. Explorations statiques :

2.2.1.1. Dosage du fer sérique : sidérémie

Les taux normaux sont assez dispersés de 13 à 20µmol/l, soit 700 à 1100µg/l. Le fer sérique est abaissé dans les carences martiales, élevé dans les surcharges (hémosidérose, hémochromatose). Son taux varie également en fonction de son renouvellement : abaissé dans les polyglobulies, les régénérations très intenses... Il est élevé dans les insuffisances médullaires par aplasie ou érythropoïèse inefficace. Il s'élève aussi dans les cytolyses hépatiques par libération des réserves hépatiques.

2.2.1.2. Dosage de la sidérophiline :

Il utilise une méthode indirecte : la capacité latente de fixation de la transferrine qui est la capacité de la transferrine à lier du fer jusqu'à saturation. On en déduit :

- La capacité totale de fixation de la transferrine est la somme de la sidérémie et de la capacité latente de fixation.

La valeur normale est de 45 à 70 µmol/l (2500 à 4000 µg/l)

- Le coefficient de saturation est le rapport du fer sérique à la capacité totale de fixation. La valeur normale est de 30%.

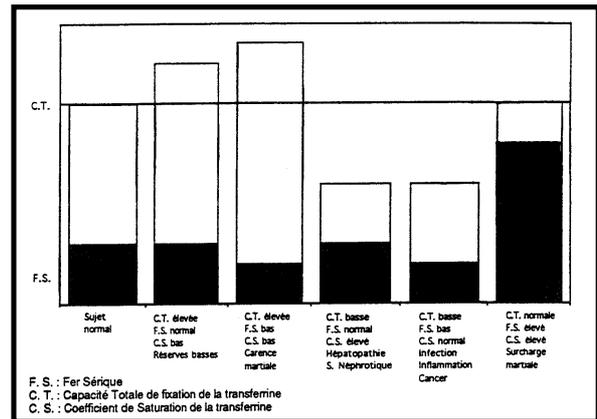


Figure 2: Interprétation physiopathologique des variations du fer sérique et de la transferrine (D'après Hématologie A. Najman, J-D.Rain, Copyright 1994)

2.2.1.3. Récepteur soluble à la transferrine :

Son taux est proportionnelle aux taux des récepteurs cellulaires à la transferrine et traduit l'activité érythropoïétique. Il est élevé en cas de carence en fer et n'est pas affecté en cas d'anémie inflammatoire.

2.2.1.4. Exploration des réserves :

- **Ferritinémie** : le taux de ferritine circulante varie parallèlement aux réserves en fer de l'organisme. Son dosage est immuno-enzymatique. La valeur normale de la ferritine sérique se situe dans une fourchette large, 30 à 400 µg/l pour l'homme et 20 à 200µg/l chez la femme. La diminution de la ferritine sérique est le test le plus sensible et le plus précoce d'une carence martiale. C'est aussi le paramètre qui permet de juger de la restauration des réserves en fer. Elle est augmentée dans les lyses cellulaires importantes, les syndromes inflammatoires, les affections malignes, dans les surcharges martiales.

- **Coloration de Perls** : le fer non hémoglobinique se colore par le ferrocyanure de potassium sous forme de grains bleu de Prusse. Cette coloration peut se pratiquer sur myélogramme et biopsie hépatique. En situation physiologique, 10 à 20% des érythroblastes contiennent 1 à 3 grains (sidéroblastes). Au cours des surcharges en fer, il y a augmentation du nombre des grains jusqu'au sidéroblaste en couronne (anémie sidéroblastique).

2.2.2. Exploration dynamique au fer 59 :

Le fer radioactif injecté par voie veineuse, se lie à la transferrine et on peut étudier son devenir par

prélèvements sanguins successifs et par comptages externes :

- La décroissance plasmatique est très rapide par incorporation globulaire (temps de demi-disparition est de 90 mn). Cette décroissance est encore plus rapide dans les anémies ferriprives
- L'incorporation globulaire augmente jusqu'à 80% de la dose injectée avec un temps de demi-incorporation de 3 à 4 jours. L'incorporation globulaire augmente dans les carences en fer et diminue dans les insuffisances de l'érythropoïèse.
- Les comptages externes de la radioactivité au niveau du sacrum, du foie et de la rate permettent d'évaluer les sites de l'érythropoïèse et leur activité relative ainsi que le mouvement du fer vers les réserves hépatiques. La radioactivité au niveau du sacrum est diminuée en cas d'insuffisance de l'érythropoïèse et augmentée dans les anémies sidéropéniques.

3- VITAMINE B12 ET FOLATES

Ces substances de groupe vitaminique B jouent un rôle important dans la synthèse de l'ADN de toutes les cellules à renouvellement rapide, dont les cellules hématopoïétiques. La carence en l'une ou l'autre de ces vitamines se traduit par une anémie macrocytaire avec mégaloblastose médullaire, témoin morphologique du trouble de synthèse de l'ADN.

3.1. Vitamine B12

3.1.1. Structures et formes chimiques :

Les termes de cobalamines ou vitamine B12 désignent les différents cobalamines ayant un noyau de base commun (structure tétrapyrrolique avec au centre, un atome de cobalt) et un radical ou ligand propre à chacune d'entre-elles, permettant de distinguer :

- Cyanocobalamine et hydroxocobalamine : sont de formes stables, utilisés en thérapeutique.
- Méthylcobalamine et déoxy-adénosylcobalamine : sont les formes actives, rencontrées dans le sérum et les tissus, mais instables.

3.1.2. Cycle de la vitamine B12 dans l'organisme :

3.1.2.1. Apport :

La vit B12 n'est pas synthétisée chez l'homme et l'apport est exclusivement alimentaire. Les aliments qui en sont les plus riches sont le foie, la viande, les crustacés, beaucoup moins les œufs, le lait. Elle est totalement absente des végétaux. Les

besoins quotidiens sont de 2 à 3 µg alors que l'apport alimentaire représente en moyenne 50µg/j.

3.1.2.2. Absorption :

Les cobalamines liées aux protéines alimentaires, sont libérées par la sécrétion gastrique acidopeptique, pour se lier aussitôt à deux ligands protéiques présents dans l'estomac :

- Les transcobalamines (TC) I et II encore appelées haptocorrines ou protéines R
- Le facteur intrinsèque (FI), glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales du corps et du fundus de l'estomac après stimulation par la gastrine.

Dans l'intestin, sous l'action des protéases pancréatiques, il y a dissociation des complexes haptocorrine - vit B12 et fixation de celle-ci à de nouvelles molécules de FI. Le complexe vit B12 - FI parvient à l'iléon distal, se fixe sur l'entérocyte grâce à un récepteur spécifique. Seule la vit B12 traverse l'entérocyte et passe dans le sang portal. Le FI n'étant pas absorbé.

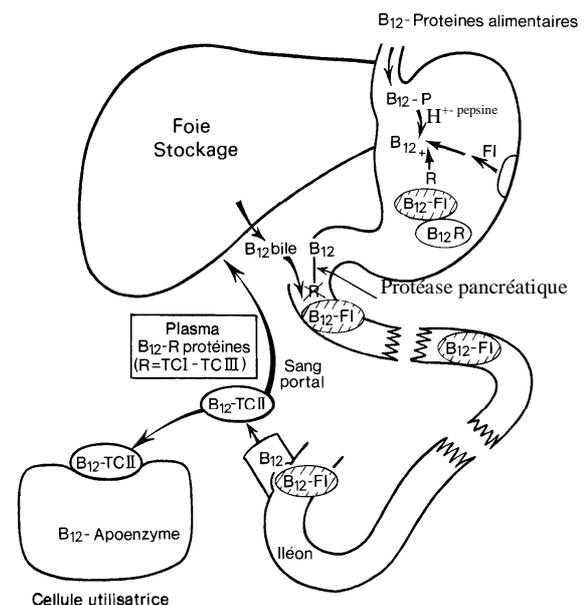


Figure 3 : Schéma du métabolisme de la vitamine B12 (D'après Manuel d'hématologie R.Zittoun, M.Samama, J.P.Marie, Doin éditeurs 1988)

3.1.2.3. Transport :

Le transport sanguin de la vit B12 est assuré par les transporteurs spécifiques qui sont les TC I, II et III.

- La TCII transporte la vit B12 absorbée au niveau de l'intestin et la délivre aux cellules utilisatrices. Le complexe vit B12-TCII se fixe sur les récepteurs spécifiques puis pénètre dans la cellule utilisatrice où il y'aura lyse de la TCII et

libération de la vit B12. La TCII ne transporte que 20 à 30% des cobalamines circulantes.

- Les TCI et III transportent la vit B12 sans la distribuer aux cellules utilisatrices. Elles assurent le transport de la vit B12 mobilisée depuis les réserves.

3.1.2.4. Réserves :

Les réserves sont importantes. Elles sont de 3 à 4 mg, dont la moitié dans le foie. Elles sont donc suffisantes pour assurer les besoins pendant deux à cinq ans.

3.2. Folates

3.2.1. Structure et formes cliniques :

Le terme folates désigne globalement l'acide folique et ses dérivés. L'acide folique ou ptéroylglutamique, premier composé isolé de cette série, n'est ni la forme naturelle, ni la forme métaboliquement active. Les formes biologiquement actives sont des formes réduites : acide dihydrofolique (DHF) et acide tétrahydrofolique (THF) avec des dérivés méthyl, méthylène, formyl. Les formes naturelles (folates alimentaires) sont des polyglutamates. Les formes thérapeutiques stables sont l'acide folique et l'acide folinique (formyl THF).

3.2.2. Cycle des folates dans l'organisme :

3.2.2.1. Apport :

Les besoins quotidiens se situent aux alentours de 200µg et l'apport alimentaire est de 0,5 à 1 mg/j dans un régime équilibré. Les aliments les plus riches sont des protéines animales (foie) la levure de bière, les fruits, les légumes verts crus (une cuisson prolongée détruit les folates).

3.2.2.2. Absorption :

Elle se fait au niveau du jéjunum. C'est un phénomène actif, saturable, pH dépendant. Les folates alimentaires sont clivés en monoglutamates dans l'entérocyte par une conjuguase intestinale, et transformés, pour la majeure partie, en méthyl THF, forme plasmatique circulante.

3.2.2.3. Transport :

Dans le plasma, les folates sont en partie libres et en partie liées à des protéines. Les folates circulent sous forme de monoglutamates (surtout méthyl THF) et sont amenés aux cellules utilisatrices, à

l'intérieur desquelles ils sont transformés en polyglutamates.

3.2.2.4. Réserves :

Les réserves représentent 10 à 15 mg, se situe dans de nombreux tissus, la moitié dans le foie, le reste surtout dans le rein et le pancréas. Ces réserves sous forme de polyglutamates sont relativement faibles, épuisables en 1 à 4 mois en cas de carence.

3.3. Fonctions de la vit B12 et des folates :

3.3.1. Action de la vit B12 :

- La méthylcobalamine, coenzyme de la méthionine synthétase, permet la conversion de l'homocystéine en méthionine, le donneur de radical méthyl était le méthyl THF. La vit B12 permet ainsi la régénération de la THF et assure une concentration intracellulaire normale des folates. Au total, par ses inter-relations avec les folates, la vit B12 participe indirectement à la synthèse de l'ADN.

-La déoxyadénosyl-cobalamine permet la conversion du propionyl - CoA en succinyl -CoA via le méthyl-malonate.

En cas de déficit en vit B12, il y a accumulation de méthylmalonyl, qui s'élimine sous forme d'acide méthylmalonique dans les urines.

3.3.2. Action des folates :

Les folates interviennent dans :

-La synthèse du thymidylate monophosphate (dTMP) à partir du déoxyuridylate (dUMP) : étape essentielle de la synthèse d'ADN

-La biosynthèse des bases puriques, adénine et guanine, grâce au formyl THF et au méthylène THF.

- Le catabolisme de l'histidine

- La synthèse de la méthionine

3.3.3. Action de la vit B12 et folates dans la synthèse de l'ADN :

La synthèse de l'ADN nécessite la présence de bases puriques et pyrimidiques incorporées sous forme de nucléotides triphosphates, sous l'effet des ADN polymérase. Or la synthèse de la thymidylate est directement dépendante d'une coenzyme folique (méthylène THF) et indirectement dépendante d'une coenzyme cobalaminique (méthylcobalamine).

Toute carence en l'un ou l'autre de ces facteurs aboutit à un défaut de synthèse de l'ADN.

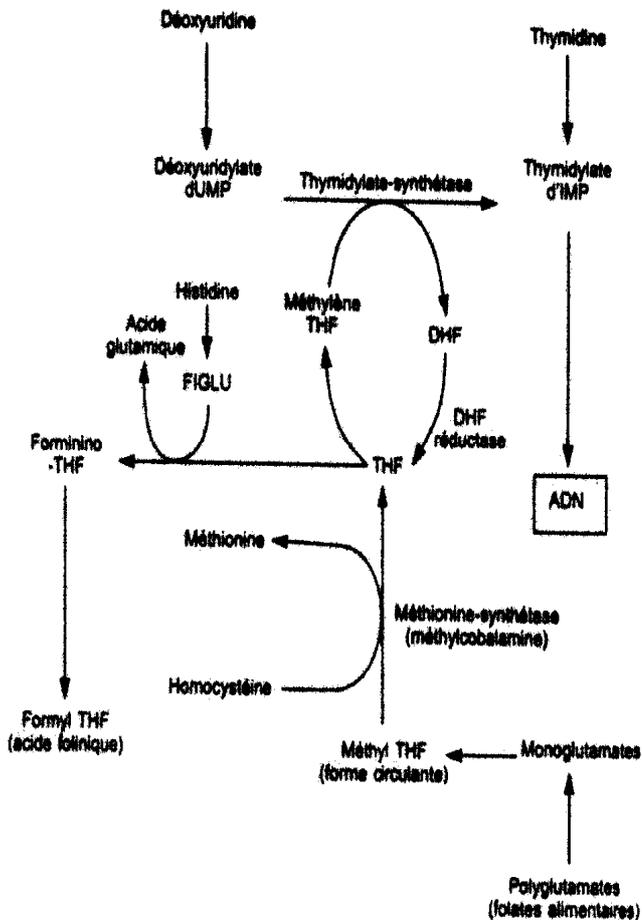


Figure 4 : Action de la vitamine B12 et des folates dans la synthèse de l'ADN
 (D'après Hématologie clinique et biologique G.Sébahoun, D.Sainty, Initiative santé 1998)

3.4. Effet des carences en vit B12 et/ou folates :

Les carences en vit B12 et/ou folates entraînent un trouble de synthèse de l'ADN qui se traduit morphologiquement par une mégalo blastose médullaire, gigantisme cellulaire, immaturité du noyau par rapport au cytoplasme, augmentation du nombre des formes jeunes. Dans le sang, la carence en l'un ou l'autre de ces facteurs se traduit par une anémie macrocytaire.

3.5. Méthodes d'exploration de la vit B12 et des folates

3.5.1. Vitamine B12 :

- Dosage radio immunologique de la vit B12 sérique : les valeurs normales sont de 200 à 500 ng/l
- Test de suppression par la déoxyuridine (*dU suppression*) :

Le principe repose sur la différence d'utilisation de la thymidine entre les cellules normales et les mégalo blastes. A l'état normal, une pré-incubation des cellules médullaires avec de la déoxyuridine (dU) supprime presque totalement l'incorporation de la thymidine (dT) tritiée dans l'ADN en raison du fonctionnement normal de la voie endogène. En revanche, cette suppression est très incomplète dans les carences vitaminiques où l'incorporation de dT tritiée est excessive, alors que la conversion de dUMP en dTMP est bloquée. L'adjonction in vitro de folates corrige l'anomalie dans les carences foliques, alors qu'elle n'est corrigée dans les carences en vitamine B12, que par l'adjonction simultanée de méthylcobalamine et méthyl THF.

- Dosage de l'excrétion urinaire de l'acide méthylmalonique : elle est augmentée en cas de carence.

- Mesure de l'absorption de la vit B12 : *test de shilling*

Ce test a un intérêt diagnostique. Après injection IM de 1000 µg de vit B12 pour saturer les réserves hépatiques, on administre per os 0,5 à 2 µg de vit B12 marquée au cobalt 58 et on mesure la radioactivité urinaire de 24 heures.

- Chez le sujet normal, la vit B12 marquée, ingérée est absorbée, va vers le foie qui est déjà saturé. Une quantité importante sera donc éliminée dans les urines : radioactivité urinaire supérieure à 10% de la radioactivité ingérée.

- Chez le sujet carencé par déficit en F.I, la vit B12 marquée n'est pas absorbée et donc l'élimination urinaire est inférieure à 3%. Dans ce cas le test doit être refait en administrant du FI en même temps que la vit B12 et donc l'élimination urinaire redevient comparable à celle du sujet sain.

- Dosage isotopique du FI dans le suc gastrique.
- Recherche d'anticorps anti-cellules pariétales et d'anticorps anti-FI dans le sérum et/ou le suc gastrique. La positivité de cette recherche contribue au diagnostic de la maladie de Biermer.

3.5.2. Folates :

• Dosage radio immunologique des folates sériques : les valeurs normales sont de 5 à 12µg/l. Une carence est cependant difficile à affirmer par ce seul test

• Dosage des folates érythrocytaires : la diminution est plus fidèle pour affirmer une carence. Les valeurs normales sont supérieures à 200 µg/l de GR

- Test de dU suppression

4. PHYSIOLOGIE DU GR

Le GR est une cellule anucléé de 7 microns de diamètre, a la forme d'un disque biconcave facilement déformable, coloré en rose vif par le Giemsa. Le centre de la cellule est toujours plus clair.

A l'état frais, les globules rouges sont colorés en jaune orange. Le cytoplasme est homogène et ne contient aucune organelle. La forme et la taille des GR sont à l'état normal très homogène et toute variation traduit une anomalie cellulaire.

4.1. Membrane du GR

4.1.1. Structure globale de la membrane :

La membrane du GR, comme celle des autres cellules, est constituée d'une double couche lipidique et de protéines, périphériques ou insérées dans la bicouche lipidique. La membrane est composée de 40% de lipides, de 52% de protéines et de 8% de glucides. La double couche lipidique est tapissée sur sa face interne par une structure protéique en réseau constituant le squelette membranaire. Ce squelette constitue un filet dont les mailles correspondent à des interactions protéine-protéine. Ce filet est relié par des liaisons verticales de haute affinité à la bicouche lipidique par l'intermédiaire de protéines intra membranaires.

La membrane possède un caractère composite : le squelette lui confère son caractère déformable et robuste alors que la bicouche lipidique fait office de barrière spécifique et de support pour les protéines fonctionnelles.

4.1.2. Constituants de la membrane :

Les lipides : constitués essentiellement de phospholipides disposés de manière asymétrique dans la bicouche :

- Choline-phospholipides (phosphatidylcholines et sphingomyélines) dans le feuillet externe.
- Amino-phospholipides (phosphatidylsérines et phosphatidyléthanolamines) dans le feuillet interne.

Les autres constituants lipidiques sont le cholestérol non estérifié et les glyco-sphingolipides (se trouvant sur le feuillet externe, ce sont des récepteurs ou Ag).

Protéines membranaires : sont réparties en deux catégories en fonction de leur situation.

- Protéines extra-membranaires : tapissent la face cytoplasmique de la membrane. Ce sont des protéines structurales constituant le cyto-squelette : spectrine (protéine majeure), actine, ankyrine et protéine 4.1.

- Protéines transmembranaires : sont insérées dans la bicouche qu'elles peuvent traverser. La protéine bande 3 est le constituant majeur de cette catégorie. C'est une protéine de transport qui présente un domaine cytoplasmique qui sert de point d'ancrage du squelette cytoplasmique et un domaine transmembranaire jouant le rôle de transporteur d'anion du GR.

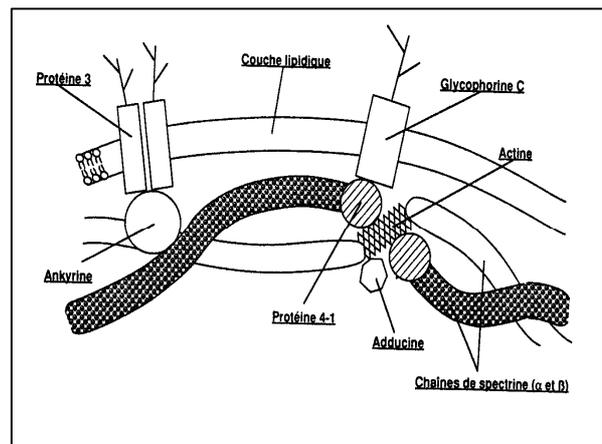


Figure 5 : Structure de la membrane érythrocytaire (D'après Hématologie A. Najman, copyright 1994)

4.2. Métabolisme du globule rouge

Le GR a un métabolisme propre assez réduit, qui lui permet cependant d'assurer son rôle de transporteur d'O₂ et de se protéger en même temps contre les facteurs endogènes et exogènes qui pourraient raccourcir sa durée de vie.

La survie du GR dépend en grande partie du glucose qui constitue l'origine du potentiel énergétique de la cellule.

4.2.1. Voie principale de la glycolyse : voie anaérobie d'Emden-Meyerhof (EM)

Cette voie dégrade 90% du glucose et assure la formation de deux molécules d'ATP pour une molécule de glucose. Le taux de glucose catabolisé en lactate dépend des propriétés des enzymes, du nombre de leurs molécules, de la température, du pH, de la concentration des substrats, des cofacteurs activateurs et inhibiteurs dans la cellule. Dans la partie terminale de la glycolyse, les 2 étapes essentielles sont la transformation du

phosphoénolpyruvate en pyruvate sous l'influence de la pyruvate Kinase (PK) puis le passage de l'acide pyruvique en lactate sous l'action du lactate déshydrogénase.

4.2.2. La voie des pentoses phosphates (PP) :

Une voie de dérivation de la voie d'EM, appelé Shunt des pentoses phosphates, permet la réduction de NADP en NADPH au cours de deux réactions successives : celles de la glucose-6 phosphate déshydrogénase (G6PD) et de la 6-phosphogluconate déshydrogénase 6PGD. Cette voie représente 10% de la glycolyse.

4.2.3. Métabolisme du Glutathion :

L'érythrocyte contient une concentration élevée de glutathion réduit (GSH). L'une des fonctions les plus importantes du glutathion réduit dans la cellule est la détoxification du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Celui-ci est transformé en H₂O par la glutathion peroxydase. Le glutathion réduit a pour autre fonction importante le maintien de l'intégrité de la cellule. Il va être converti en glutathion oxydé (GSSG). La retransformation en GSH est assurée par la glutathion réductase dont le fonctionnement

est facilité par le NADPH (produit dans la voie des pentoses).

4.2.4. Shunt de Rapoport-Luebering :

Un rôle capital de la glycolyse érythrocytaire est la formation de 2-3- diphosphoglycérate (2-3-DPG), un important effecteur de régulation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

Alternativement, le 1-3 phosphoglycérate peut être transformé soit directement en 3 phosphoglycérate soit en 2-3 DPG qui est ensuite transformé en 3 phosphoglycérate. Cette voie de dérivation avec formation du 2,3 DPG est appelé Shunt de Rapoport

4.2.5. Réduction de la méthémoglobine :

La présence de substances oxydantes dans l'érythrocyte entraîne la formation de méthémoglobine, forme oxydé de l'hémoglobine (inefficace pour le transport de l'oxygène). La réduction de la méthémoglobine en hémoglobine est assurée par la méthémoglobine réductase à NADH. Le NADH est généré à partir du NAD dans la partie terminale de la glycolyse.

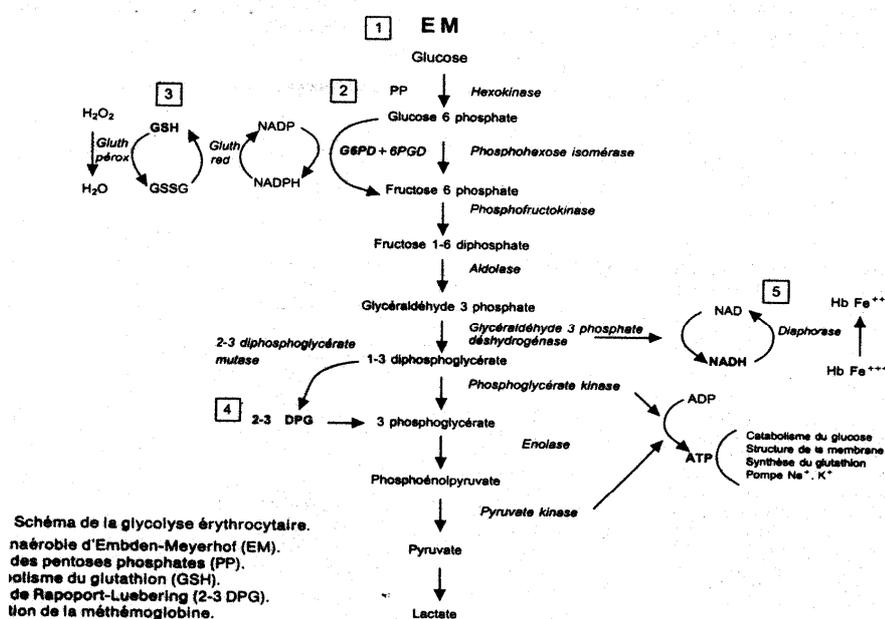


Figure 6: schéma de la glycolyse érythrocytaire
 (D'après Hématologie clinique et biologique G.Sébahoun, D.Léna-Russo, C.Bdens, Initiative santé 1998)

4.3. biosynthèse de l'hémoglobine*

La synthèse de l'Hb a lieu dans le cytoplasme des érythroblastes et des réticulocytes.

4.3.1. Synthèse de la globine :

L'information génétique nécessaire à l'élaboration d'une chaîne de globine est transcrite en ARN messenger. Cet ARNm est spécifique de chaque globine dont il va induire la synthèse protéique. Cette première étape se situe dans le noyau de la cellule.

L'information génétique est ensuite traduite dans le cytoplasme de la cellule où la synthèse de la protéine va se dérouler.

4.3.2. Synthèse de l'hème :

La synthèse de l'hème commence dans les mitochondries, continue dans le cytoplasme de l'érythroblaste, et se termine dans les mitochondries. C'est à ce niveau que le fer va se fixer sur l'hème. L'hème sort des mitochondries, s'associe à la globine et forme une sous-unité. L'association de quatre sous-unités constitue le tétramère d'Hb.

4.4. L'Hémolyse physiologique

L'hémolyse est le phénomène irréversible par lequel les GR sont détruits et libèrent leur contenu hémoglobinique dans le milieu extérieur.

L'hémolyse physiologique est un phénomène essentiellement intra-tissulaire. Une faible partie (10 à 20%) est intra-vasculaire.

4.4.1. Hémolyse intra-tissulaire :

4.4.1.1. Sièges et mécanisme :

Les GR âgés, après une durée de vie moyenne de 120 jours, sont phagocytés par les macrophages du système des phagocytes mononucléés. Chez le sujet normal, la majorité des GR sont détruits par phagocytose dans les macrophages de la moelle osseuse.

4.4.1.2. Conséquences de l'hémolyse :

Dans les conditions d'équilibre, l'hémolyse détruit chaque jour les GR les plus âgés et la moelle osseuse libère dans la circulation sanguine une quantité égale de GR. La lyse des GR entraîne une libération des molécules d'Hb. La partie globinique de l'Hb est hydrolysée en acides aminés, qui rejoignent le pool métabolique général. L'ouverture

oxydative de l'hème, par une hème oxygénase, produit la biliverdine. Cette biliverdine est transformée en bilirubine par une réductase NADPH dépendante. Il y'aura aussi une libération d'oxyde de carbone. Le fer libéré par les macrophages passe pour les 2/3 dans la circulation et se lie à la transferrine pour être réutilisé pour l'érythropoïèse. Le 1/3 restant est stocké dans les macrophages sous forme de ferritine et d'hemosidérine. Les macrophages rejettent dans le plasma la bilirubine, insoluble dans l'eau, qui va être prise en charge par l'albumine jusqu'aux hépatocytes. A ce niveau la bilirubine non conjuguée subit une glucuro-conjugaison, devient ainsi hydrosoluble, et sera ensuite excrétée dans les voies biliaires. Au niveau intestinal, la BC est transformée par les bactéries en urobilinogène et stercobilinogène, qui s'oxydent en urobiline et stercobiline dont la plus grande partie est éliminée dans les selles. Une petite quantité d'urobiline est réabsorbée par l'intestin et passe dans les urines.

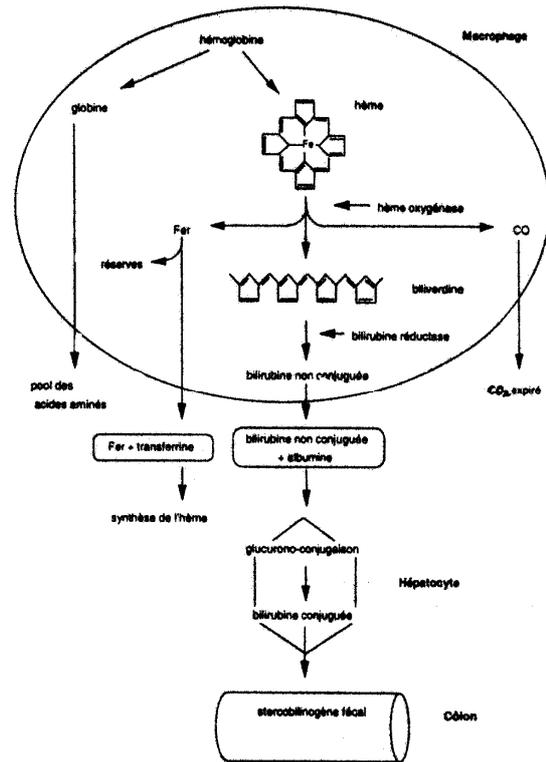


Figure 7 : Schéma de l'hémolyse intra tissulaire (D'après Hématologie clinique et biologique G.Sébahoun, A.-M.Guitard, Initiative santé 1998.)

4.4.2. Hémolyse intra-vasculaire :

Une faible partie de l'hémolyse se déroule au sein même de la circulation sanguine. Libérée dans le plasma, l'Hb forme un complexe avec

l'haptoglobine (synthétisée par le foie). Ce complexe sera capté par l'hépatocyte au niveau duquel l'Hb est dégradée.

Si la capacité de fixation de l'haptoglobine est débordée, l'Hb en excès reste libre et traverse le filtre glomérulaire après dissociation de la molécule d'Hb en deux dimères α et β . Elle est réabsorbée par les cellules du tubule rénal. Une hémossidérinurie apparaît quelques jours plus tard.

Une 3^{ème} voie d'élimination de l'Hb libérée dans la circulation : auto-oxydation en méthémoglobine, dissociation en globine et hémine. L'hémine peut être fixée soit à l'hémopexine soit à l'albumine pour rejoindre l'hépatocyte.

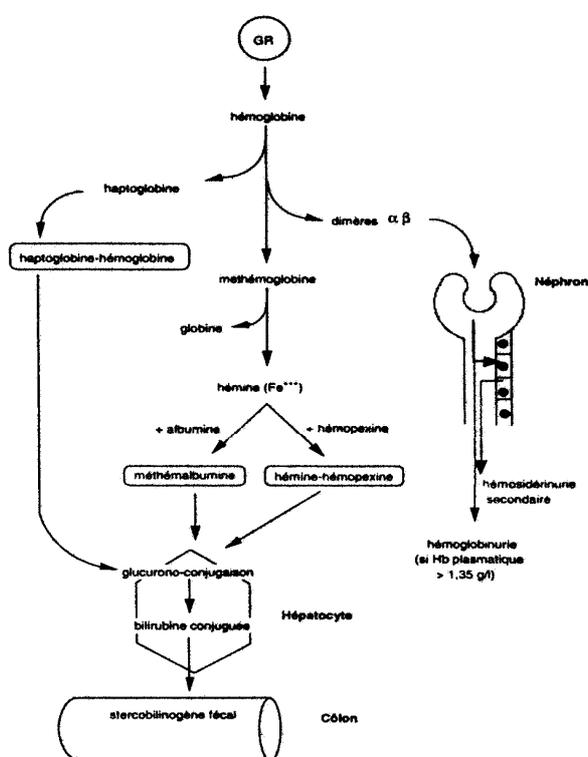


Figure 8 : Schéma de l'hémolyse intravasculaire (D'après Hématologie clinique et biologique G.Sébahoun, A.-M.Guitard, initiative santé 1998.)

4.4.3. Durée de vie des hématies au chrome 51:

L'épreuve consiste à injecter des hématies marquées par ⁵¹Cr, soit auto soit homologue et à suivre la disparition des hématies circulantes en même temps que, par comptage externes, l'accumulation de radioactivité dans les organes d'intérêt (rate, foie, parfois poumon).

Ce test permet de confirmer et d'apprécier l'hyperhémolyse, d'en préciser le siège et de

prédire le succès de la splénectomie en cas de séquestration splénique élective.

Le marquage d'hématies normales isogroupes, associé à l'étude de la durée de vie des hématies du malade permet enfin, dans les rares cas où c'est nécessaire de préciser la nature corpusculaire ou extracorpulaire du processus.

4.4. Variations morphologiques

4.4.1. Globules rouges à inclusions érythrocytaires

- *visibles en coloration panoptique de routine :*

1. Corps de Jolly : restes de chromosomes extranucléaires
2. Anneau de Cabot : restes de fuseau mitotique
3. Granulations basophiles des "hématies ponctuées" lors du saturnisme par exemple.

- *Visibles en coloration vitale :*

1. Réticulocytes
2. Corps de Heinz : précipités d'hémoglobine anormale.

- *visibles en coloration de Perls (Colorant le fer):* grains bleus de Prusse d'hémossidérine dans les "sidérocytes".

4.4.2. Anomalies de coloration :

Visibles en coloration panoptique :

1. Hématies *polychromatophiles* en cas d'hyperérythroïèse
2. Globules rouges *hypochromes*, trop peu chargés en hémoglobine
3. Globules rouges *hypercolorés*, voire hyperchargés en hémoglobine dans les sphérocytoses.

4.4.3. Anomalies de forme :

- *Elliptocytes* : sont des GR allongés, ovales ou en bâtonnets

- *Sphérocytes* : au diamètre réduit, à l'épaisseur accrue ne possèdent pas de zone claire centrale

- *Drépanocytes* : en faucille, par précipitation d'hémoglobine S

- *Acanthocytes* : sont des GR souvent très irréguliers qui possèdent de 3 à 12 spicules, de taille et de répartition inégale

- *Schizocytes* : sont des fragments d'hématies en forme de casque, de triangle, de bâtonnet avec souvent des spicules

* *La poïkilocytose* correspond à une hétérogénéité des formes

4.4.4. Anomalies de taille :

- *Microcytes* : taille diminuée des GR, souvent hypochromes
- *Macrocytes* : taille augmentée des GR
- * *L'anisocytose* : correspond à une hétérogénéité des tailles

5. LES HEMOGLOBINES

L'hémoglobine, pigment coloré qui donne sa couleur rouge aux hématies, représente 95% des protéines intracellulaires.

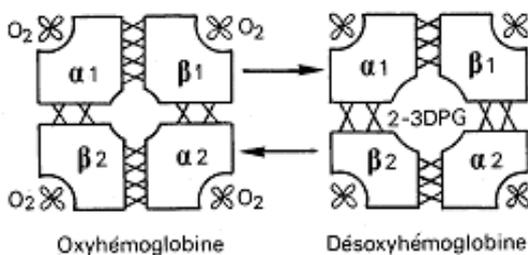
Le rôle physiologique de l'hémoglobine est avant tout d'assurer le transport de l'oxygène des poumons aux tissus mais également de faciliter l'élimination du gaz carbonique.

5.1. Structure de l'hémoglobine

C'est une structure cyclique organique complexe comportant un groupement prosthétique, l'hème et une partie protéique, la globine.

L'hème est formé par la protoporphyrine IX, à laquelle est lié un atome de fer à l'état ferreux.

La protoporphyrine est constituée par 4 noyaux pyrroles unis par des ponts méthényles. Le fer de l'hème se lie aux quatre atomes d'azote au centre du noyau protoporphyrinique et va former deux autres liaisons de coordinence, de part et d'autre du plan de l'hème. L'oxygène ne peut se lier à l'hème que s'il est à l'état ferreux. Un hème est lié à une chaîne de globine et forme une sous unité. Les quatre sous unités s'adaptent les unes aux autres pour former un tétraèdre : la molécule d'Hb



⊗ = hème ; O₂ = oxygène ; 2,3 DPG = 2,3 diphosphoglycérate.

Figure 9: Représentation de l'hémoglobine (D'après Manuel d'hématologie R.Zittoun, M.Samama, J.P.Marie, Doin éditeurs 1998.)

5.2. chaînes de globine

Il existe deux types de famille de chaînes de globine : Les chaînes de la famille α et les chaînes de la famille β . C'est la nature des chaînes qui

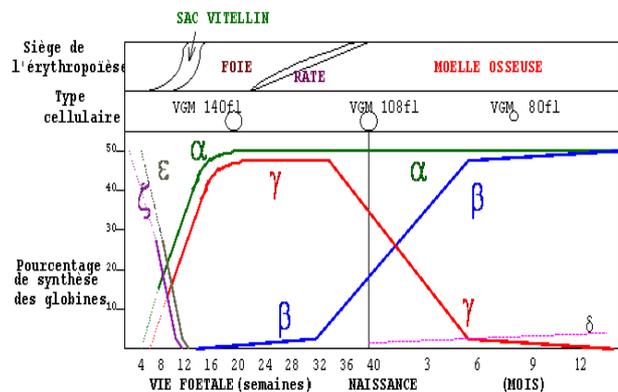
définit l'Hb. En fait, il existe toujours appariement de deux chaînes de type α avec deux chaînes de type β . La production d'Hb chez l'homme est caractérisée par deux changements majeurs dans la composition de l'Hb.

Durant la vie embryonnaire, il existe deux types de chaînes de la famille α : La chaîne ζ qui apparaît la première, puis la chaîne α . De même il existe deux types de chaînes de la famille β : la chaîne ϵ spécifique de cette période et la chaîne γ (ou fœtale). De ce fait, chez l'embryon, on trouve 3 types d'Hb : Gower 1 ($\zeta_2 \epsilon_2$), Gower 2 ($\alpha_2 \epsilon_2$) et Portland ($\zeta_2 \gamma_2$).

L'Hb fœtale (HbF) de structure ($\alpha_2 \gamma_2$) est détectable à partir de la cinquième semaine de vie intra-utérine. Sa synthèse atteint un taux de 90% entre la 8ème et 10ème semaine (à peu près constant jusqu'à la naissance).

La transition entre Hb fœtale et Hb adulte se produit à la période périnatale, et se termine à la fin de la 1ère année.

L'Hb normale de l'adulte est constituée principalement par l'HbA ($\alpha_2 \beta_2$) pour environ 97%, une petite fraction d'HbA₂ ($\alpha_2 \delta_2$) pour 2 à 3% et des traces d'HbF ($\alpha_2 \gamma_2$), moins de 1%.



ONTOGENESE DES CHAINES DE L'HEMOGLOBINE ET DE L'ERYTHROPOIESE

Figure 10 : Evolution de la synthèse des chaînes de globine humaine en fonction de l'âge (D'après Physiologie du GR, Dr O.Blanchet, 2003.)

5.3. Gènes de globine

Deux locus, α et non α génétiquement très éloignés puisque situés sur deux chromosomes différents (chromosome 16 pour le locus α et 11 pour les locus non α) sont impliqués dans la synthèse des chaînes de globine. Ils correspondent à deux familles de gène. Les gènes de la famille α comportent deux copies du gène α et une seule du gène ζ . La chaîne ζ est l'homologue chez l'embryon de la chaîne α . Les gènes de la famille β

comportent deux copies pour les gènes γ et une seule copie pour les gènes β , δ et ϵ .

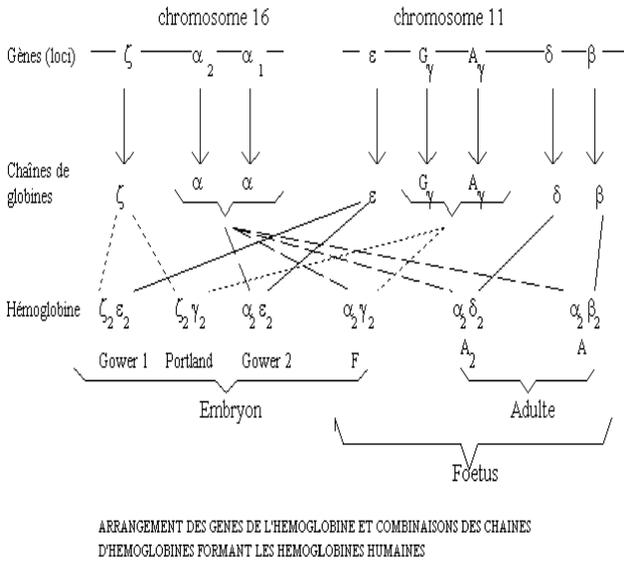


Figure 11 : Les gènes de globine (D'après Physiologie du GR, Dr O.Blanchet, 2003)

5.4. Fonction de l'hémoglobine

L'hémoglobine transporte l'oxygène moléculaire (O_2) des poumons aux tissus, le gaz carbonique (CO_2) des tissus aux poumons. L'affinité pour l' O_2 varie en fonction de sa pression partielle (PO_2). Cette affinité, modulée grâce aux interactions hème-hème de la structure tétramérique est médiocre aux faibles PO_2 , ce qui permet la délivrance de l' O_2 aux tissus. Elle augmente considérablement aux fortes PO_2 , et la courbe de dissociation de l'Hb a une allure sigmoïde caractéristique.

Le 2,3-diphosphoglycérate (2,3 DPG), formé lors de la glycolyse anaérobie, se fixe dans la cavité centrale de l'Hb désoxygénée à la faveur d'un relâchement des liaisons α_1 - β_2 et α_2 - β_1 . Cette fixation entraîne une baisse de l'affinité de l'Hb pour l' O_2 .

Normalement, la P_{50} (PO_2 pour laquelle l'Hb est saturée à 50%) est de 26 mmHg. In vivo, la teneur artérielle en O_2 est de 95mmHg avec une saturation à 95 %, alors que le sang veineux a une pression partielle de 40mmHg et une saturation de 70%.

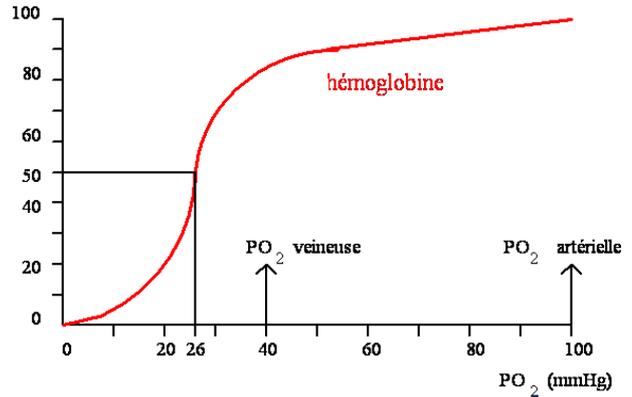


Figure 12 : Courbe de dissociation de l'Hb pour l' O_2 en fonction de la pression partielle en O_2 (D'après Physiologie du GR, Dr O.Blanchet, 2003)

L'augmentation de la concentration en ions H^+ entraîne une baisse de l'affinité de l'Hb, avec augmentation de la P_{50} et glissement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxy-Hb.

Au total, l'affinité pour l' O_2 est diminuée par les fortes concentrations de 2,3- DPG observées lors des anoxies et dans certaines Hb anormales (HbS, Hb hypoaffine). Au contraire, l'Hb F incapable de fixer le 2,3 DPG, le sang conservé appauvri en 2,3 DPG, ont un pouvoir oxyphorique réduit. Certaines Hb anormales hyperaffines entraînent aussi une hypoxie tissulaire avec polyglobulie réactionnelle.

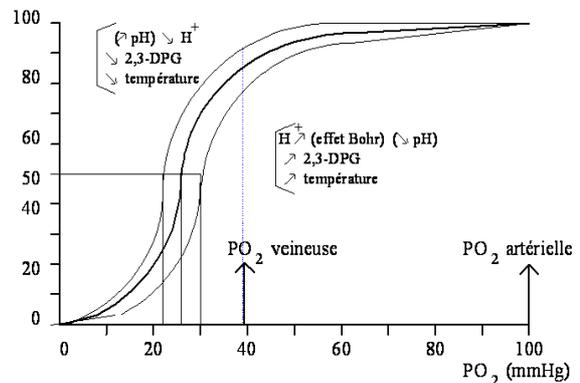


Figure 13 : Facteurs influençant l'affinité de l'Hb pour l' O_2 (D'après Physiologie du GR, Dr O.Blanchet, 2003)

5.5. Les variations pathologiques de l'hémoglobine

5.5.1. Hémoglobines anormales : Anomalies qualitatives

Les mutations qui interviennent au niveau des gènes codant pour les chaînes de globine peuvent entraîner des modifications au niveau de la séquence des aa qui déterminent les structures

secondaires, tertiaire et quaternaire de l'Hb. Ces modifications n'ont la plupart du temps aucune conséquence pathologique à l'état hétérozygote.

Certains Hb anormales, rencontrées uniquement dans des régions précises du globe, ont apporté des informations intéressantes à propos d'événements migratoires et en terme de génétique des populations (HbS, HbC, HbE, HbO)

Dans 95% des cas, l'Hb anormale est le résultat de la substitution d'un aa par un autre dans une chaîne de globine.

- Les substitutions d'un aa à la surface de la molécule d'Hb sont en général sans conséquences, sauf dans le cas de l'HbS de la drépanocytose.
- Les modifications intervenant au voisinage de l'hème peuvent entraîner un changement structural qui peut perturber la fixation de l'O₂ (HbM).
- L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène peut être modifiée quant des perturbations apparaissent au niveau des interfaces des sous-unités.
- Certaines mutations peuvent être responsables de la synthèse d'Hb instable qui même à l'état hétérozygote peuvent entraîner des désordres hémolytiques sévères.

5.5.2. Anomales quantitatives : Thalassémies

Certaines modifications survenues au niveau des gènes de globine peuvent entraîner une diminution ou une absence de synthèse des chaînes α ou β de la globine. Elles n'entraînent pas la formation d'Hb anormales. Lorsque le défaut de synthèse porte sur les chaînes α se sont les α thalassémies. On parle de β thalassémies lorsqu'il porte sur les chaînes β .

- α thalassémies : le défaut de synthèse des chaînes α de globine résulte de la délétion d'un ou plusieurs gènes α . Dans quelques rares cas, l' α thalassémie résulte d'une mutation ponctuelle du gène α (α T).

La délétion d'un gène est responsable d'une α^+ thalassémie hétérozygote ($-\alpha/\alpha$).

La délétion de 2 gènes est responsable soit d'une α^0 thalassémie hétérozygote lorsque les deux gènes sont délétés en cis ($- -/\alpha$ α). Soit d'une α^+ thalassémie homozygote lorsque les deux gènes sont délétés en trans ($- \alpha/- \alpha$).

La délétion des trois gènes est responsable d'une hémoglobinoses H ($- - -/- \alpha$) avec une production d'une HbH (tétramère β_4).

La délétion des quatre gènes est létale responsable d'un anasarque foetal avec production d'Hb Bart's (tétramère γ_4).

- β thalassémies : Dans le cas le plus fréquent, le défaut de synthèse des chaînes β résulte d'une mutation ponctuelle portant sur un ou sur les deux gènes β .

Une mutation portant sur un gène β est responsable d'une β thalassémie hétérozygote.

Une mutation portant sur les deux gènes β est responsable d'une β thalassémie homozygote, β^0 thalassémie, lorsqu'il n'y a pas de chaînes β produites, ou β^+ thalassémie lorsqu'il existe une diminution de la production des chaînes β .

Dans quelques rares cas, les β thalassémies résultent d'une délétion. Certaines délétions affectant une région étendue du gène β sont responsables de β^0 thalassémies. D'autres délétions intéressant aussi les gènes δ et γ peuvent être responsables de $\beta\delta$ thalassémies, voire de $\beta\delta\gamma$ thalassémies. Certaines délétions très étendues peuvent être responsables d'un syndrome de « persistance héréditaire de l'Hb foetale » lorsque le déficit de synthèse des chaînes β est compensé par la synthèse de chaînes γ .

L'Hb Lepore est le produit d'un gène hybride résultant d'un crossing over inégal entre les loci β et δ . Elle est ainsi constituée de deux chaînes α et de deux chaînes non α résultant d'une fusion $\delta\beta$.

5.6. Caractérisation d'une hémoglobine

Celle-ci repose sur un certain nombre d'investigations :

- Données hématologiques : constantes érythrocytaires, morphologie des GR ainsi que la répartition de l'HbF dans les GR (test de Kleihauer) :

- Certains tests chimiques donnent des indications sur :

*La solubilité de l'Hb : test de falciformation d'Itano (transformation des hématies en drépanocytes par des réducteurs : métabisulfite)

*La stabilité de l'Hb (test à l'isopropanol)

- Les techniques électrophorétiques simples, sur acétate de cellulose à pH alcalin ou sur agar à pH acide, permettent d'identifier les Hb normales (HbA, HbA₂, HbF) ou anormales (HbS, HbC, HbE) les plus couramment rencontrées :

- Le dosage de la fraction HbA₂, anormalement augmentée dans la β thalassémie hétérozygote

(normale de 2,5 à 3,5 %) doit se faire par chromatographie.

- L'Isoélectrofocalisation sur acrylamide dans un gradient de pH, plus résolutive, permet une meilleure séparation des variants plus rares :
- L'étude des chaînes de la globine peut se faire soit par électrophorèse en milieu dissociant, sur acétate de cellulose ou sur acrylamide, soit par chromatographie (HPLC).
- L'affinité de l'Hb pour l'O₂ est évaluée par la mesure de la P50 (normale 26 mmHg).
- L'étude de la structure d'une Hb comporte une séparation des différentes chaînes de globine, suivie d'une hydrolyse trypsique et de l'analyse des peptides et des différents aa qui les composent.
- Les techniques de biologie moléculaire après extraction de l'ADN et amplification par PCR sont largement utilisées pour localiser les différentes mutations au niveau des gènes de globine.

5.7. Exemples d'hémoglobinopathies

5.7.1. La drépanocytose :

Elle est due à une hémoglobine anormale mutée sur la chaîne β (β₆ Glu → Val). Cette hémoglobine, aux propriétés modifiées, a tendance à se prendre en gel lorsqu'il y a une baisse de la pression partielle en oxygène. Les hématies sont alors déformées en faux (drépanocytes), se prennent en masse et forment un thrombus.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montre le remplacement partiel ou total de l'HbA par l'HbS qui migre à mi-distance entre l'Hb A₂ et l'HbA. L'HbA₂ est normale, l'HbF est normale ou plus ou moins augmentée.

5.7.2. Les thalassémies :

Le défaut de synthèse porte sur une des chaînes de globine α dans les α thalassémies, β dans les β thalassémies. L'insuffisance de synthèse est absolue dans les β⁰ thalassémies, avec absence totale d'HbA, relative dans les β⁺ thalassémies. Elle est plus ou moins marquée dans les α thalassémies selon le nombre de délétions de gènes α, aboutissant à une baisse de l'ensemble des hémoglobines normales A, F, A₂.

6. LES ANEMIES

L'anémie se définit par la baisse du taux d'hémoglobine au-dessous de la limite inférieure

de la normalité. Les valeurs limites du taux d'Hb sont de 13g/dl chez l'homme et 12g/dl chez la femme ou l'enfant, 14g/dl chez le nouveau né. Ces valeurs ne sont cependant que des mesures de concentration. Elles impliquent que le volume plasmatique soit normal. Les deux principales causes d'erreurs sont l'hémoconcentration qui peut masquer une anémie et l'hémodilution qui donne une fausse anémie.

6.1. Caractérisation de l'anémie :

6.1.1. Numération globulaire (automatique ou manuelle)

6.1.2. Taux d'Hb et d'hématocrite :

	Homme	Femme	Nouveau-né	Enfants (< 10ans)
Hématies (x 10 ¹² par l)	4,5- 5,9	4-5,4	5,5 - 6	3,2 - 4
Hématocrite (%)	40-54	37-45	50-64	32 - 40
Hémoglobine (g/dl)	14-18	12-16	14-19,5	10 - 13
Leucocytes (x 10 ⁹ /l)	4 - 9	4 - 9	12 - 25	5 - 11
Plaquettes (x 10 ⁹ /l)	150-400	150-400	150-400	150 - 400

Tableau : Numération globulaire : Valeurs limites de la normalité

(D'après Manuel d'hématologie R.Zittoun, M.Samama, J.P.Marie, Doin éditeurs 1988)

6.1.3. Les constantes érythrocytaires :

La numération des GR, d'hémoglobine et d'hématocrite permettent de calculer les constantes érythrocytaires :

- Le volume globulaire moyen :

$$VGM = \frac{\text{Hématocrite (\%)} \times 10}{\text{Nombre GR (million)}}$$

VGM normal entre 80 à 100 μ³ (ou fl :femtolitre)

Une anémie peut être normocytaire, microcytaire ou macrocytaire selon que le VGM est normal, inférieur ou supérieur à la normale.

Remarque :

Le volume globulaire totale VGT s'exprime en ml /kg. Il est déterminé par méthode isotopique au ⁵¹Cr. Les valeurs normales sont de 27±5ml/kg chez la femme et de 30±5 ml/kg chez l'homme. La mesure de ce volume est utile dans les polyglobulie pour affirmer le diagnostic. On parle de

polyglobulie si le VGT est supérieure à 32 ml/kg chez la femme et à 36 ml/kg chez l'homme.

- **La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine :**

$$TCMH = \frac{\text{Hb (g/dl)} \times 10}{\text{nombre GR (million)}}$$

Valeur normale $30 \pm 2\text{pg}$.

La TCMH varie généralement dans le même sens que le VGM et permet de définir une anémie hypo ou normochrome.

- **La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine :**

$$CCMH = \frac{\text{Hb (en g/dl)} \times 100}{\text{Hte (en \%)}}$$

Hte (en %)

Valeur normale = 31 à 35 g/dl

La CCMH permet aussi de définir une anémie hypo ou normochrome, mais ce paramètre est moins sensible (du fait de l'hématocrite calculée inférieure à l'hématocrite centrifugée).

6.1.4. Les réticulocytes :

Ce sont des GR nouvellement nés de la moelle et leur numération est un indice de la production médullaire. La numération des réticulocytes nécessite une coloration spéciale : le bleu de crésyl brillant qui fait apparaître un réseau granulo-filamenteux d'ARN. Elle est normalement comprise entre 25 et 80.10⁹/l. Cette numération doit être réalisée avant tout traitement et permet de distinguer les anémies régénératives des anémies non régénératives.

6.1.5. Aspect des hématies sur le frottis :

Une bonne description peut souvent aider à reconnaître le mécanisme et même le diagnostic étiologique précis d'une anémie. Il s'agit d'abord de vérifier si l'ensemble des hématies a un aspect homogène ou s'il existe des variations de taille (anisocytose) ou de forme (poikilocytose).

Certaines déformations sont aussitôt suggestives :

- Des hématies en faux évoquent une drépanocytose
- Des sphérocytes évoquent une anomalie de la membrane
- Des hématies très peu colorées évoquent un défaut de synthèse de l'hémoglobine

- Des hématies fragmentées ou schizocytes doivent faire rechercher une hémolyse mécanique
- Des hématies en rouleau suggèrent l'existence d'une importante dysglobulinémie

6.2. Mécanismes physiopathologiques des anémies :

L'hémolyse physiologique est normalement compensée par l'érythropoïèse. Cet équilibre est rompu et entraîne une anémie en cas de :

- perte exagérée de GR par hémorragie ou par excès de destruction
- défaut de la production médullaire

6.2.1. Perte exagérée de GR :

Les pertes exagérées de GR sont responsables d'anémies de cause périphérique. Elles sont le fait :

- D'une fuite massive hors de la circulation : ce sont les anémies par hémorragie aiguë.
- D'une hyperhémolyse soit dans la circulation (hémolyse intravasculaire), soit dans les tissus, au niveau des macrophages (hémolyse extravasculaire).

Dans les deux cas, la moelle normale, stimulée par l'érythropoïétine, va augmenter sa production, qui peut être multipliée par six à huit. Cette hyperproduction va se traduire par une hyperréticulocytose. Ce sont des anémies régénératives. Compte tenu du point d'impact et des délais d'action de l'érythropoïétine, cette hyperréticulocytose ne devient cependant notable qu'après un délai de 2 à 3 jours à la suite d'une hémorragie ou d'une hémolyse aiguë.

6.2.2. Défauts de production de GR :

Les défauts de production de GR réalisent des anémies de cause centrale. Elles sont non régénératives. Il peut s'agir :

- D'une insuffisance quantitative de l'érythropoïèse, par défaut des cellules souches. Elle peut porter soit sur la seule lignée érythroblastique : érythroblastopénie isolée (constitutionnelles ou acquise), soit sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques médullaires : aplasie médullaire.
- D'une insuffisance qualitative de l'érythropoïèse (érythropoïèse inefficace) : La moelle est normo-, voir hypercellulaire, mais les cellules produites sont qualitativement anormales. L'érythropoïèse inefficace ou dysérythropoïèse, caractérisée par le contraste

entre des taux élevés d'érythroblastes médullaires et non augmentés de réticulocytes sanguins, constitue le type physiopathologique d'un grand nombre d'anémies : anémie macrocytaire par troubles de la synthèse de l'ADN (carence en vitamine B12, en folates), anémie microcytaire par trouble de la synthèse de l'Hb (carence en fer ou trouble de l'utilisation du fer des anémies inflammatoires ou des anémies sidérolastiques) :

- D'un trouble de la régulation de l'érythropoïèse (insuffisance rénale, insuffisance hypophysaire, insuffisance thyroïdienne)

6.3. Classification et diagnostic des anémies

A partir des paramètres biologiques fournis par l'hémogramme réticulocytose, VGM et CCMH, une classification schématique des anémies déduite de la physiopathologie peut être proposée

6.3.1. La réticulocytose est élevée :

Il s'agit d'une anémie régénérative par hyperhémolyse ou hémorragie aiguë (après 48 à 72 heures). L'anémie est normochrome, normocytaire ou macrocytaire (forte réticulocytose).

6.3.1.1. Anémie par hyperhémolyse : anémie hémolytique :

L'anémie hémolytique résulte de la destruction anormale des globules rouges. Celle-ci peut survenir à cause d'une anomalie dans la composition de l'hématie qui la rend plus fragile (cause corpusculaire) ou faire suite à une agression extérieure (cause extracorporelle). L'importance de l'anémie va dépendre de la cause et de la capacité de la moelle osseuse de faire face à une augmentation des besoins périphériques.

* *Hémolyses de causes corpusculaires :*

Elles sont presque toujours d'origine congénitale, liées à une anomalie membranaire du GR (sphérocytose héréditaire), à une anomalie hémoglobinique (drépanocytose, thalassémies), à une anomalie du contenu enzymatique du GR (déficit en G6PD ou en pyruvate kinase).

La seule hyperhémolyse acquise de cause corpusculaire est la maladie de Marchiafava-Micheli (hémoglobinurie paroxystique nocturne HPN).

* *Hémolyses de cause extra corpusculaire :*

Elles sont acquises. Elles peuvent être liées à un facteur immunologique (anémie hémolytique auto-immune, hémolyse immuno-allergique médicamenteuse, accident transfusionnel, isoimmunisation foetomaternelle), à un facteur infectieux bactérien ou parasitaire (paludisme), à un facteur toxique, à un facteur mécanique (prothèse valvulaire, syndrome de Moschowitz).

* *Diagnostic biologique d'une hémolyse intra-tissulaire :*

Les signes biologiques correspondant sont une augmentation dans le sérum du taux de bilirubine libre et la présence dans les urines d'urobiline.

* *Diagnostic biologique d'une hémolyse intra-vasculaire :*

Dans la forme aiguë, les signes biologiques sont alors surtout une hémoglobinurie et dans le sang une hémoglobinémie que l'on peut suspecter devant une couleur rouge franc du plasma. Le taux de l'haptoglobine est effondré. Dans les formes chroniques, une hémossidérinurie est constatée par la coloration de Perls du frottis obtenu après centrifugation du culot urinaire.

* *Syndrome biologique commun d'une hémolyse :*

Signes d'hémolyse :

- Élévation des LDH
- Fer sérique normal ou élevé
- Hémossidérose si l'hémolyse est chronique et très prolongée

Réponse médullaire :

- Élévation du taux des réticulocytes (30 à 50% de l'ensemble des hématies lors des hémolyses aiguës) pouvant entraîner une augmentation du VGM.
- Hyperleucocytose et hyperplaquetose lors des hémolyses importantes.
- Des hématies au cytoplasme polychromatophile, des érythroblastes, des métamyélocytes et des myélocytes peuvent apparaître dans le sang.

6.3.1.2. Anémies par hémorragie aiguë :

Les hémorragies aiguës, chez des malades aux réserves intactes en fer, sont à l'origine d'hypovolémies. Le diagnostic est avant tout clinique, l'hémogramme dans l'immédiat est de peu d'utilité, surtout pour apprécier l'importance de l'hémorragie (il peut être normal du fait de la diminution parallèle des volumes globulaire et plasmatique). L'anémie est initialement non régénérative, la réticulocytose n'augmente qu'à

partir du 2^{ème} jour. Elle est normochrome normocytaire.

Remarque : au cours de la réparation apparemment spontanée ou thérapeutique d'une « anémie centrale », primitivement arégénérative, l'hyperréticulocytose précède l'élévation progressive du taux d'Hb.

6.3.2. La réticulocytose n'est pas élevée :

C'est une anémie non régénérative qui peut être micro, normo ou macrocytaire.

6.3.2.1. Anémie microcytaire :

Elle peut être normo ou hypochrome. La microcytose traduit un trouble de l'hémoglobino-génèse.

La réduction de synthèse de l'hémoglobine peut être due :

- soit à une carence en fer
- soit à une anomalie dans cette synthèse en l'absence de telle carence. Il s'agit le plus souvent d'une anomalie congénitale et notamment une thalassémie.

En pratique, devant une anémie microcytaire, si :

- Le fer sérique est bas et la sidérophiline totale élevée : il s'agit d'une carence martiale vraie par carence d'apport, d'absorption et le plus souvent par saignement chronique en effet les hémorragies distillantes, au long cours, entraînent une fuite de fer hémoglobinique qui va progressivement épuiser les réserves martiales avant que l'anémie ne se démasque. En effet, une hémorragie de 30 ml par jour correspond à une perte quotidienne de 15 mg de fer. L'absorption digestive du fer apporté par une alimentation normale n'est que de 1 à 2 mg/j. Même si elle peut atteindre 4 -5 mg/j (lors de la constitution de la carence martiale) le déficit sera de 10 mg/j, soit 1,2 g au bout de 4 mois (taux des réserves).

- Le fer sérique est bas et la sidérophiline est basse : il s'agit d'une anémie inflammatoire qui est au début normochrome normocytaire puis devient microcytaire. Dans ce cas une ferritinémie élevée permet de trancher

- Le fer sérique est normal ou élevé : il s'agit souvent d'une thalassémie dont le diagnostic sera porté par électrophorèse de l'hémoglobine.

6.3.2.2. Anémie macrocytaire :

En absence de l'alcoolisme (responsable d'une macrocytose modérée). L'étiologie la plus fréquente est une carence en Vit B12 (notamment

anémie de Biermer) ou folates. Cette carence induit, en effet, une insuffisance de synthèse d'ADN et donc une réduction du nombre de mitoses des érythroblastes médullaires, avec insuffisance de réduction de la taille cellulaire

6.3.2.2. Anémie normocytaire :

On évoque en premier lieu une anémie symptomatique d'une affection chronique, insuffisance rénale, insuffisance endocrinienne, cirrhose, hépatite chronique, anémie inflammatoire. On vérifiera par étude du frottis sanguin qu'il ne s'agit pas d'une anémie dimorphe telle que peut la réaliser une carence mixte fer+ folates ou Vit B12. On recherchera des anomalies des autres lignées, granuleuse et plaquettaire et on demandera une ponction médullaire.

- La moelle est pauvre : c'est une hypoplasie ou aplasie médullaire à confirmer par une biopsie de moelle.

- La moelle est normocellulaire, avec raréfaction des cellules de la lignée érythroblastique : c'est une érythroblastopénie.

- La moelle est normocellulaire ou hypercellulaire : il s'agit d'une infiltration par des cellules leucémiques ou métastatiques ou bien une anomalie quantitative des cellules médullaires : dysmyélopoïèse primitive ou toxique.

EVALUATION

QCM

1/ Chez l'adulte, l'érythropoïèse se fait dans :

- a- le foie
- b- la rate
- c- la moelle osseuse
- d- le foie et la rate
- e- le foie, la rate et la moelle osseuse

2/ Le réticulocyte

- a- se trouve uniquement dans la moelle osseuse
- b- présente un noyau de petite taille
- c- capable de synthétiser l'Hb
- d- mis en évidence par la coloration au bleu de Crésyl
- e- a une durée de vie de 120 jours

3/ l'érythropoïétine

- a- est produite par le rein uniquement
- b- est produite par le rein et le foie
- c- est un phospholipide

- d- est un facteur de croissance non spécifique de la lignée érythroblastique
- e- a un effet synergique avec le G-CSF pour la mobilisation des progéniteurs hématopoïétique

4/ La bande 3 est une protéine

- a- extramembranaire
- b- du cytosquelette
- c- permet les échanges cellulaires
- d- présente deux domaines transmembranaires et cytoplasmiques
- e- appelée aussi spectrine

5/ L'Hb fœtal est constituée par les chaînes de globines suivantes

- a- $\alpha_2 \epsilon_2$
- b- $\zeta_2 \gamma_2$
- c- $\alpha_2 \gamma_2$
- d- $\alpha_2 \delta_2$
- e- $\zeta_2 \epsilon_2$

6/ La drépanocytose est :

- a- une anomalie quantitative de l'Hb
- b- définie par la présence d'HbC
- c- le résultat d'une substitution d'un aa par un autre sur la chaîne β de globine
- d- responsable d'une anémie hémolytique
- e- responsable d'une anémie extracorporelle

7/ Le fer est :

- a- absorbé dans le duodénum
- b- absorbé par les cellules intestinales lié aux protéines alimentaires
- c- transporté par la transferrine jusqu'au cellules utilisatrices
- d- mis en réserve uniquement dans les macrophages de la moelle osseuse
- e- apporté surtout par les aliments lacto-farineux

8/ La capacité totale de fixation de la sidérophiline est basse

- a- dans les carences martiales
- b- dans les états inflammatoires
- c- en cas de surcharge martiale
- d- au cours d'hémorragie distillante au long cours
- e- dans les anémies hémolytiques

9/ Le facteur intrinsèque est :

- a- indispensable pour l'absorption des folates
- b- sécrété par les entérocytes
- c- déficitaire dans la maladie de Biermer
- d- indispensable pour l'absorption des cobalamines
- e- exploré par le test de schilling

OROQ

- 1/ Préciser la composition de la membrane du GR
- 2/ Quels sont les 2 types de phospholipides qui composent la membrane du GR
- 3/ Indiquer les principales voies du métabolisme du GR
- 4/ Indiquer les 3 voies d'élimination de l'Hb lors de l'hémolyse intravasculaire
- 5/ Enumérer 4 anomalies morphologiques du GR
- 6/ Citer les deux formes de la Vit B12 utilisées en thérapeutique
- 7/ Préciser l'effet des carences en Vit B12 et/ou folates
- 8/ Citer les 2 mécanismes physiopathologiques des anémies

REPONSES :

OCM :

- 1/ c
- 2/ c,d
- 3/ b,e
- 4/ c, d
- 5/ c
- 6/ c, d
- 7/ a, c
- 8/ b
- 9/ c,d,e

OROQ : Voir texte