

Les Facteurs de l'Erythropoïèse

Pr. H. PUY

Faculté Médecine Paris Ouest - UVSQ

PCEM2 - 2008-2009

Hématopoïèse

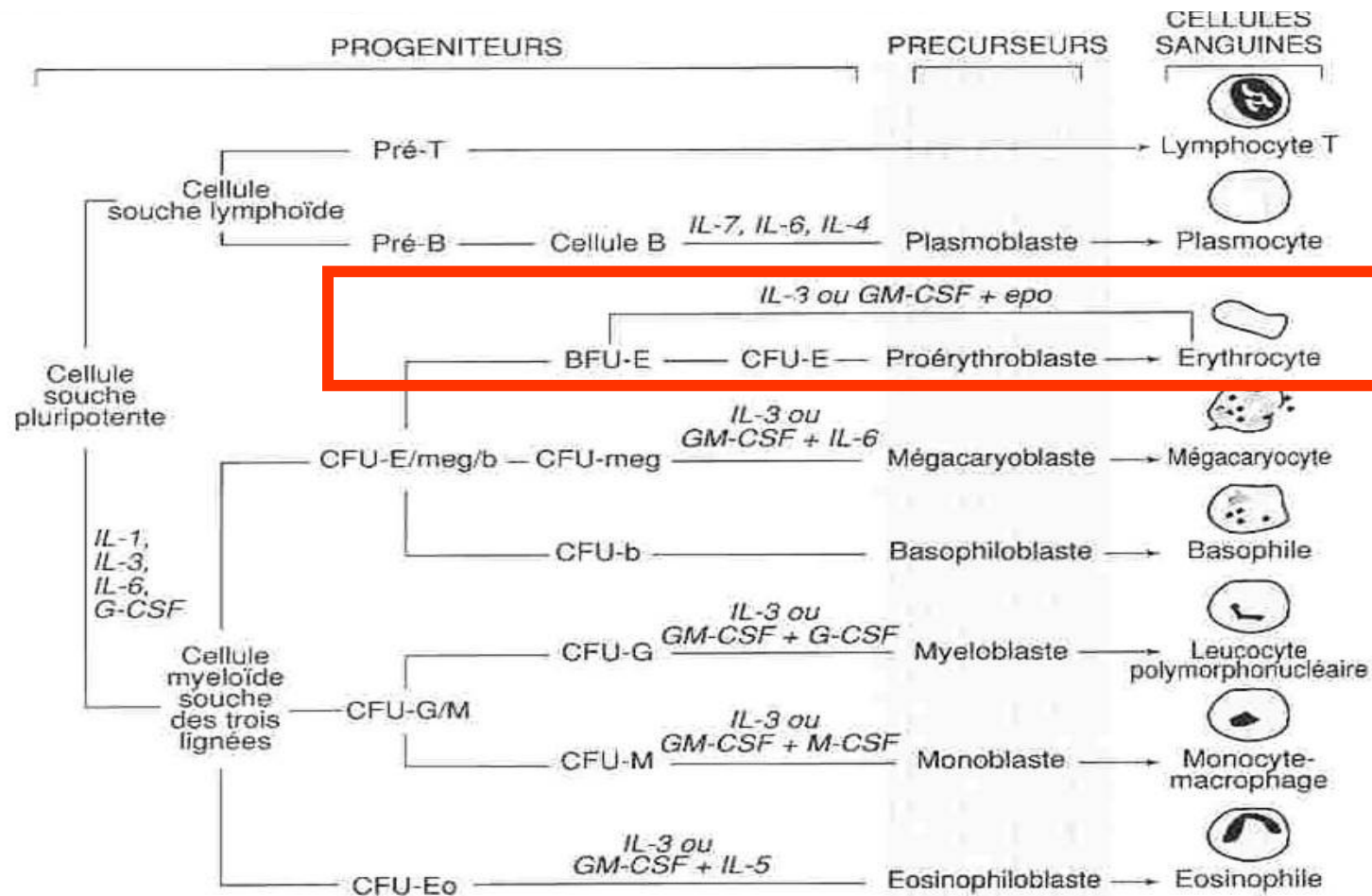


Schéma du processus hématopoïétique

BFU : *Burst Forming Unit*. CFU : *Colony Forming Unit*. Epo : Erythropoïétine

IL : Interleukine. GM-CSF : *Granulocyte Megacaryocyte-Colony Stimulating Factor*.

Erythropoïèse

- Phénomène de multiplication et différenciation d'une unité érythroïde à caractère prolifératif (Unité Fonctionnelle = « érythron ») jusqu'au stade hématie (GR)
- Stimulus primaire : degré d'oxygénation des tissus –
Effecteur de la régulation : l'Erythropoïétine (Epo, Rein)
- => Tissu en remodelage permanent => Réplication intense
– Bases puriques et pyrimidiques (B12-Folates)

Le Globule Rouge :

« un sac vieillissant bourré d'O₂ »

- **Contenu: Hb = Hème (porphyrine+fer) + globines**
- **Métabolisme: énergie / protection antiradicalaire**
- **Membrane**
 - **± Déformable (spectrine; ankyrine.....)**
 - **± Fragilisable (autoimmunité)**

Prolongements cliniques

Erythropénie:

EPO; Carence Vit B12 / Folates

Hémolyse tissulaire:

Anomalies corpusculaires congénitales

- de la membrane GR : sphérocytose, elliptocytose
- de l'Hb : globine: drépanocytose, hémoglobinopathies, thalassémies, porphyries, carence martiale
- enzymatique énergétique: G6PdH, pyruvate kinase, GSH-synthétase,

Anomalies extracorporelles acquises infections parasitaires (paludisme), immunologique (AHAI)

Facteurs limitants de l'érythropoïèse

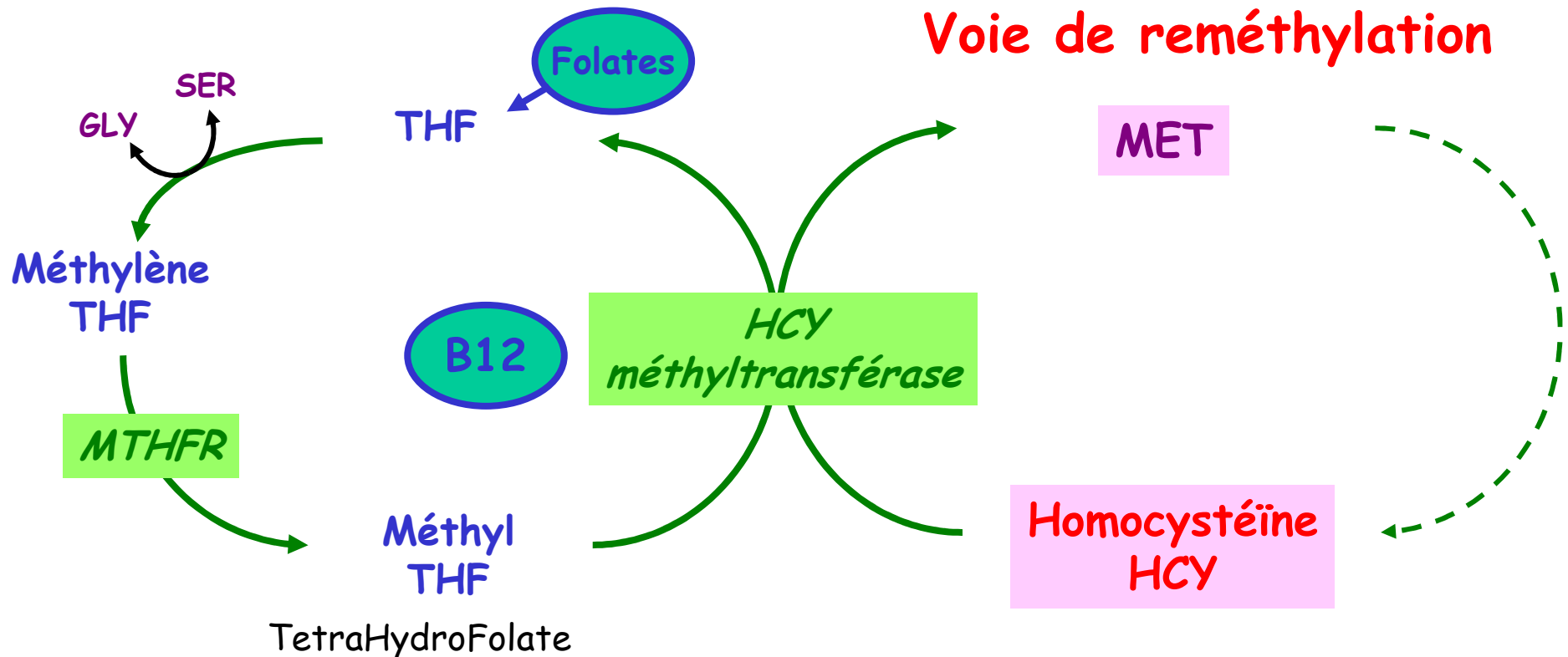
(Hors Erythropoïétine)

- Synthèse d'ADN ► dTTP ► *Thymidilate Kinase* ► **Vit B12 et Ac Folique (Folates)**
- Hémoglobine ► *Globine (non traité)* + **Hème**
- Hème = *protoporphyrine* + Fe^{2+} ► **Fer**
- **Métabolisme**
- **Membrane** (non traité)

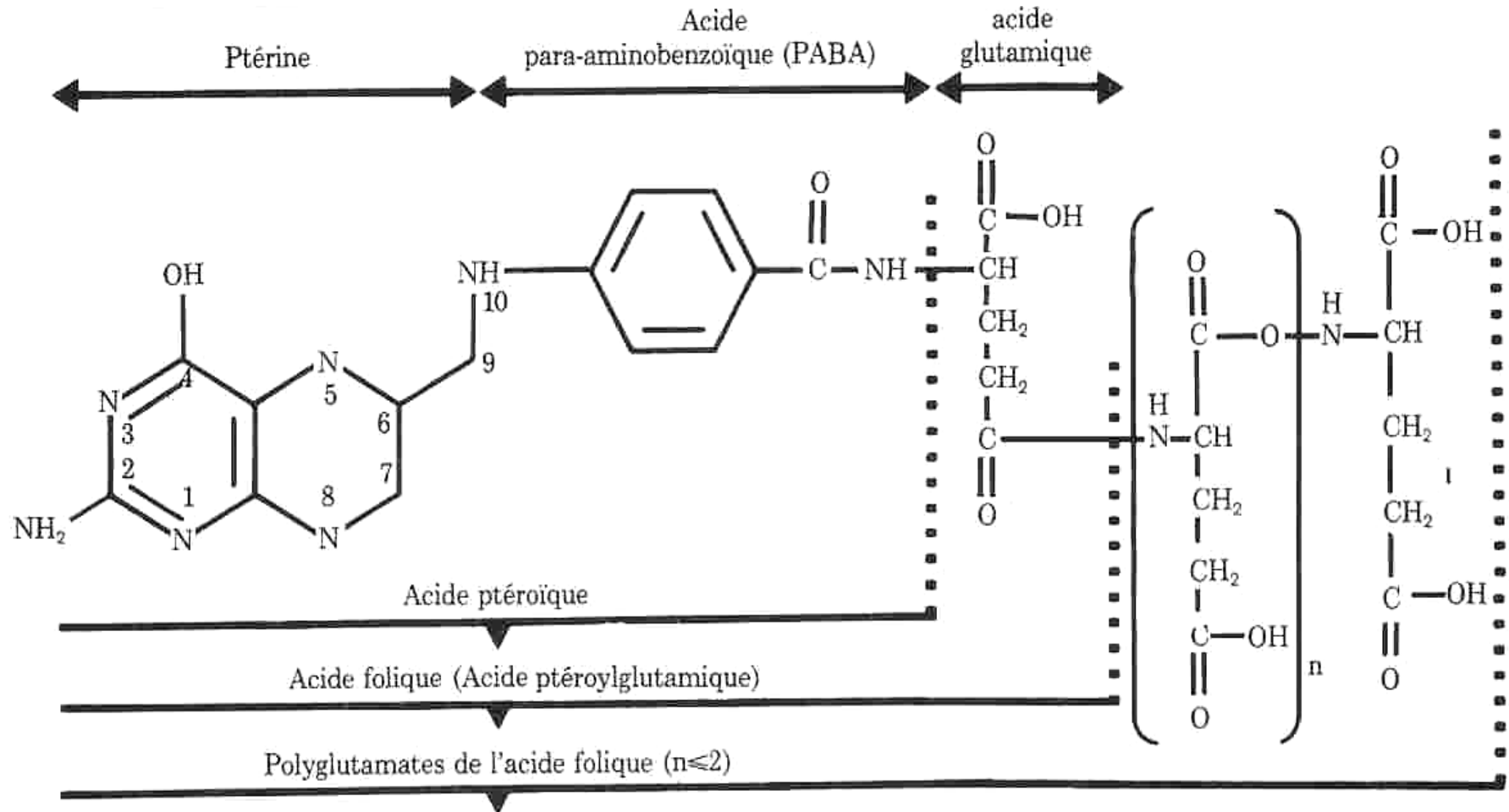
Vit B12 et Folates: facteurs limitants => anémie macrocytaire

Rappel sur le METABOLISME DE LA METHIONINE

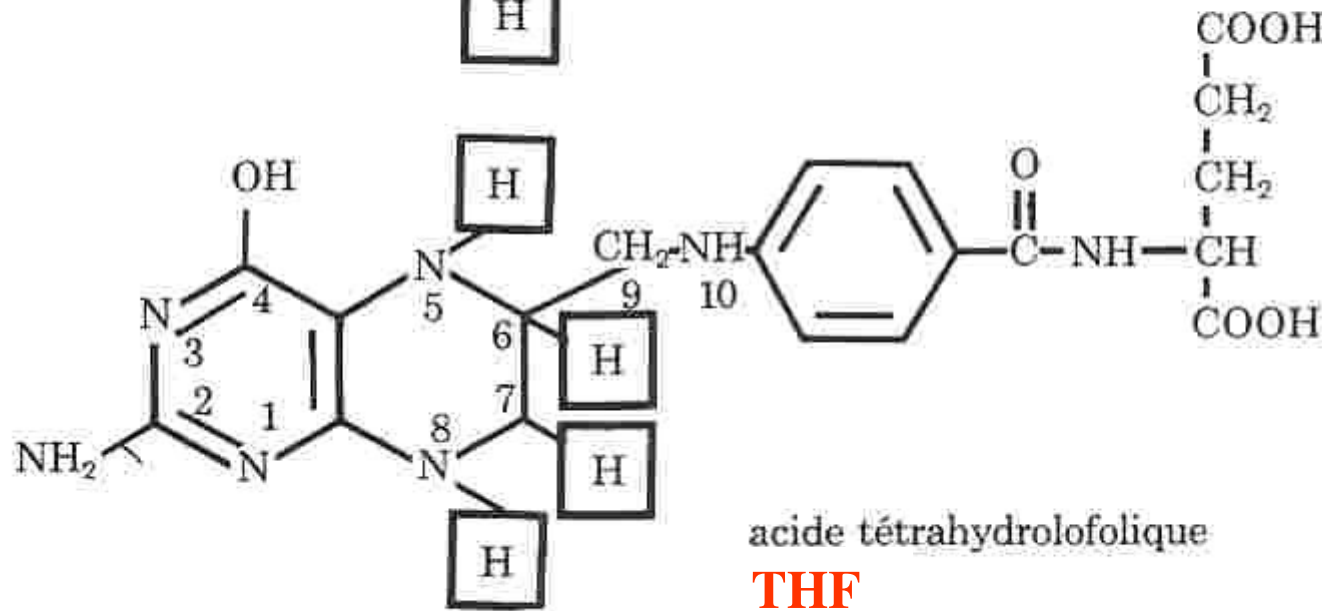
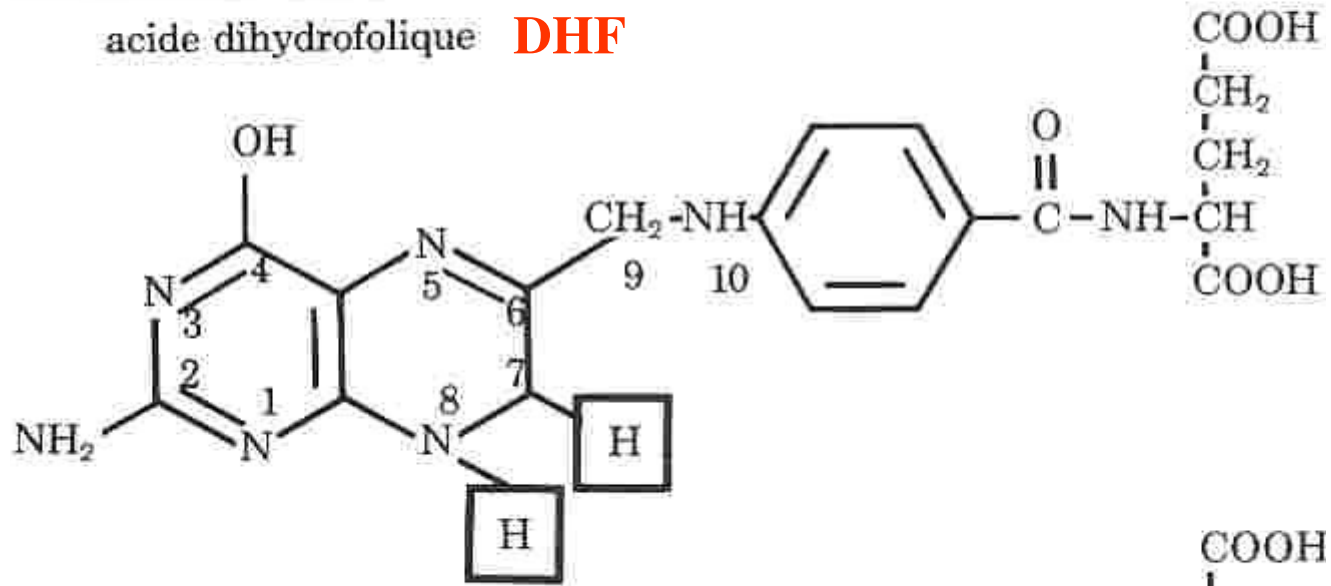
AA essentiel, **donneur de méthyl (CH₃)** +++ => synthèse des bases



Acide Folique (Folates)

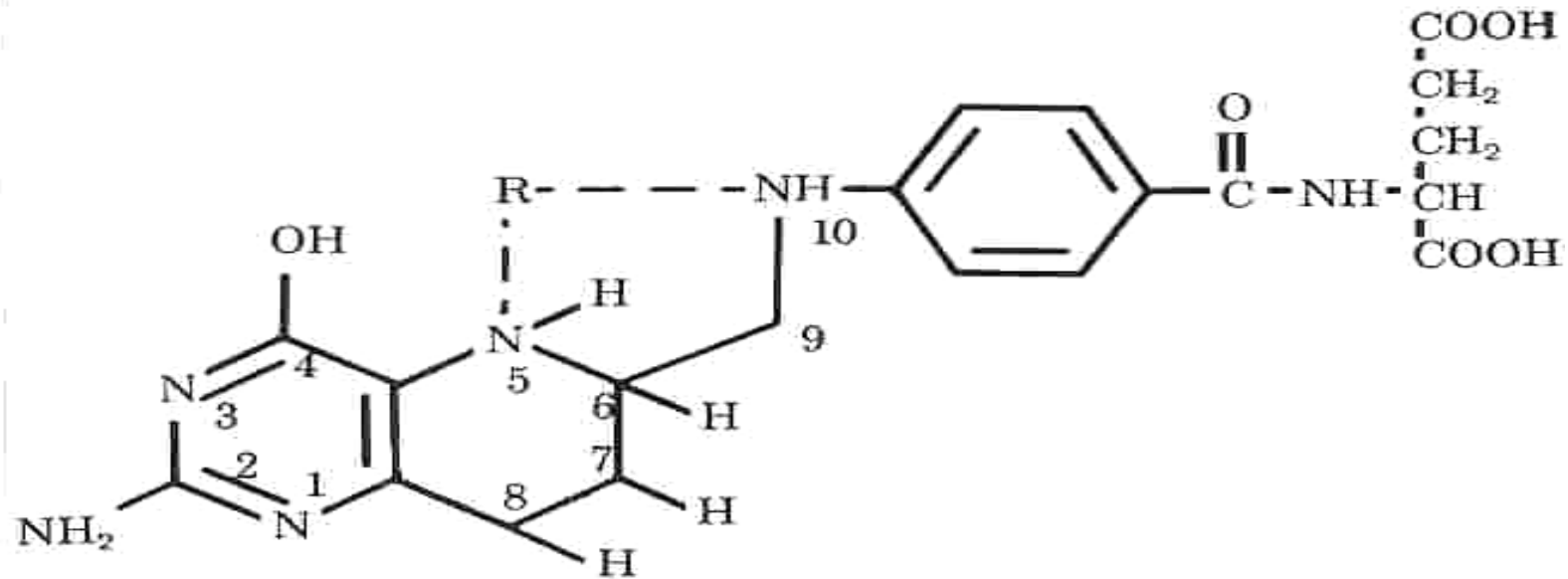


acide dihydrofolique **DHF**



acide tétrahydrofolique
THF

Transport de radicaux monocarbonés sur les azotes 5 et 10 du THF



R =

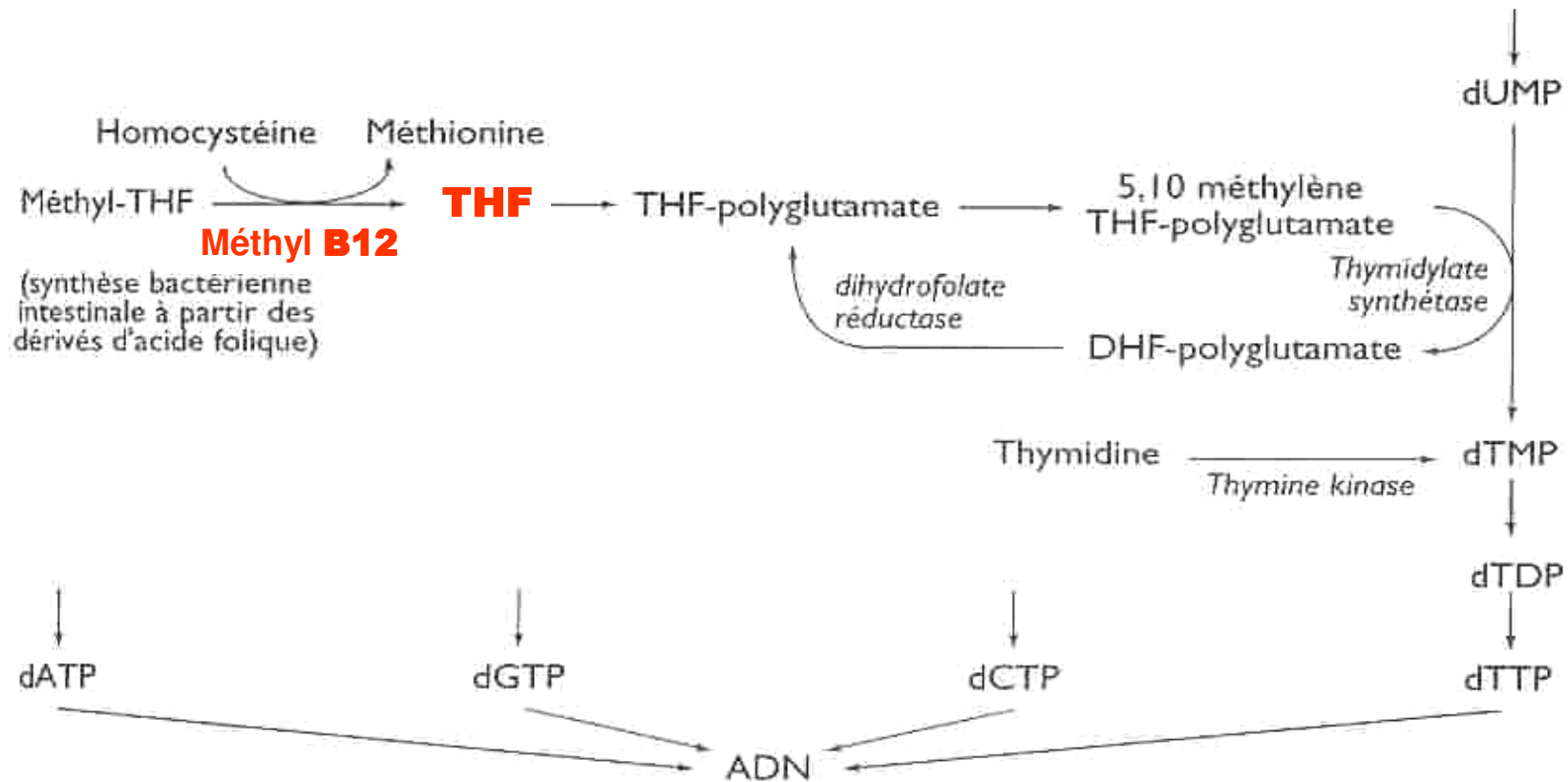
- CHO
- CHO
- CH=NH
- ≡CH
- >CH₂
- CH₃

N⁵ formyl THFA
 N¹⁰ formyl THFA
 N⁵ formimino THFA
 N⁵⁻¹⁰ méthényle THFA
 N⁵⁻¹⁰ méthylène THFA
 N⁵ méthyle THFA

Folates

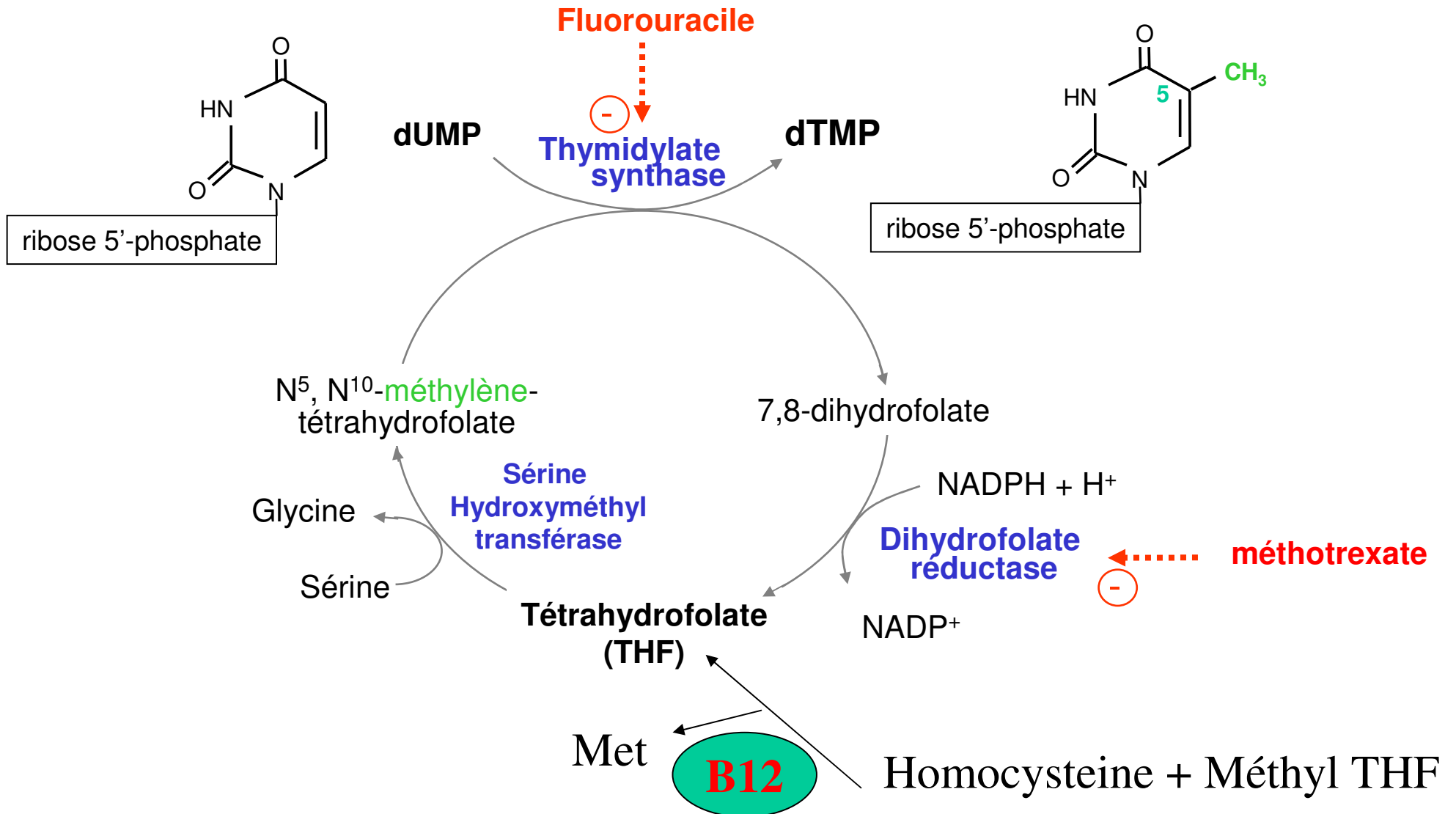
- **Dihydrofolates (DHF) ► Tétrahydrofolates (THF)**
par la *dihydrofolate réductase (DHFR)*
- **Forme circulante : 5-méthyl-THF**
- **Forme active : le THF polyglutamate (Vit B12 +++)**
- **Cofacteur des réactions enzymatiques de transfert des groupements monocarbonés dont trois pour la synthèse de l'ADN :**
 - **Deux réactions pour la synthèse des Purines**
 - **Une pour la synthèse des Pyrimidines**

Folates et Vit B12



- 6 - Rôle de la vitamine B₁₂ dans l'introduction du THF dans le pool cellulaire des folates actifs. Secondairement, formation du 5,10 méthylène THF-polyglutamate, cofacteur indispensable de la thymidylate synthase. Cet enzyme catalyse la réaction limitante dans la synthèse de l'ADN

Biosynthèse de la (désoxy)thymidine par apport de CH₃ par le THF sur le dUMP et anticancéreux



Folates : sources, transport et réserves

- **Besoins quotidiens : 100 µg**
- **Apports : 400 µg, tissus animaux (foie) ou végétaux + flore intestinale**
- **Absorption duodéno-jéjunale ► méthyl-THF transporté par l'albumine**
- **Réserves (Foie +++): 10-20 mg, épuisement rapide si carence d'apport ou excès d'utilisation**

Carences en Folates

- **Déficits d'apports : maladies coeliaques, grossesse, alcoolisme chronique**
- **Excès d'utilisation : états inflammatoires chroniques, anémies hémolytiques, états prolifératifs**
- **Iatrogéniques : oestroprogestatifs, antimétabolites (Inhibiteur DHFR)**

pour la cyanocobalamine A = -CN

pour l'hydroxycobalamine A = -OH

pour la méthylcobalamine A = -CH₃ = **Methyl-B12**

pour la 5'-désoxyadénosyl-cobalamine = **Ado-B12**

Vit B12

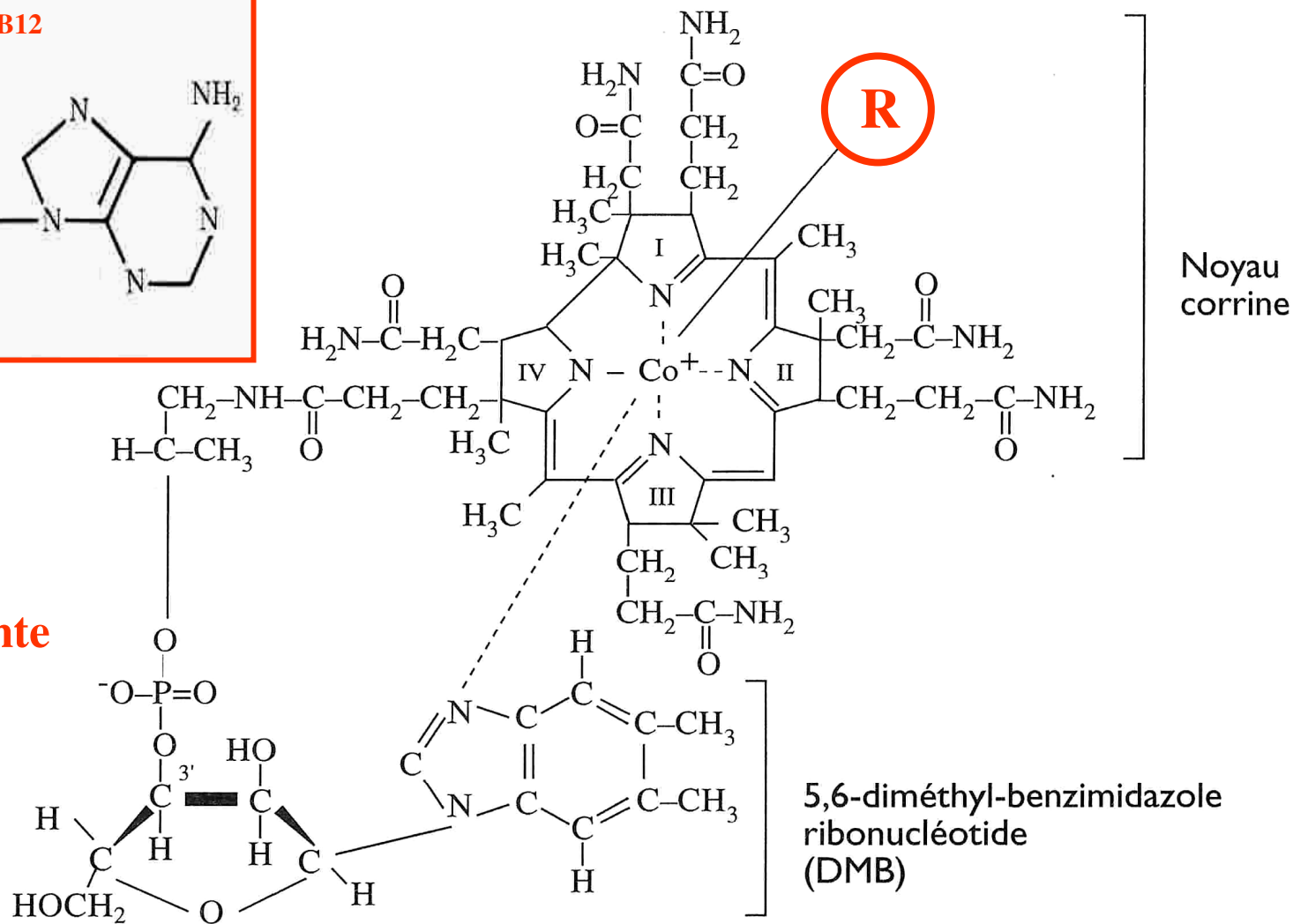
R



4 Formes dont 2 :

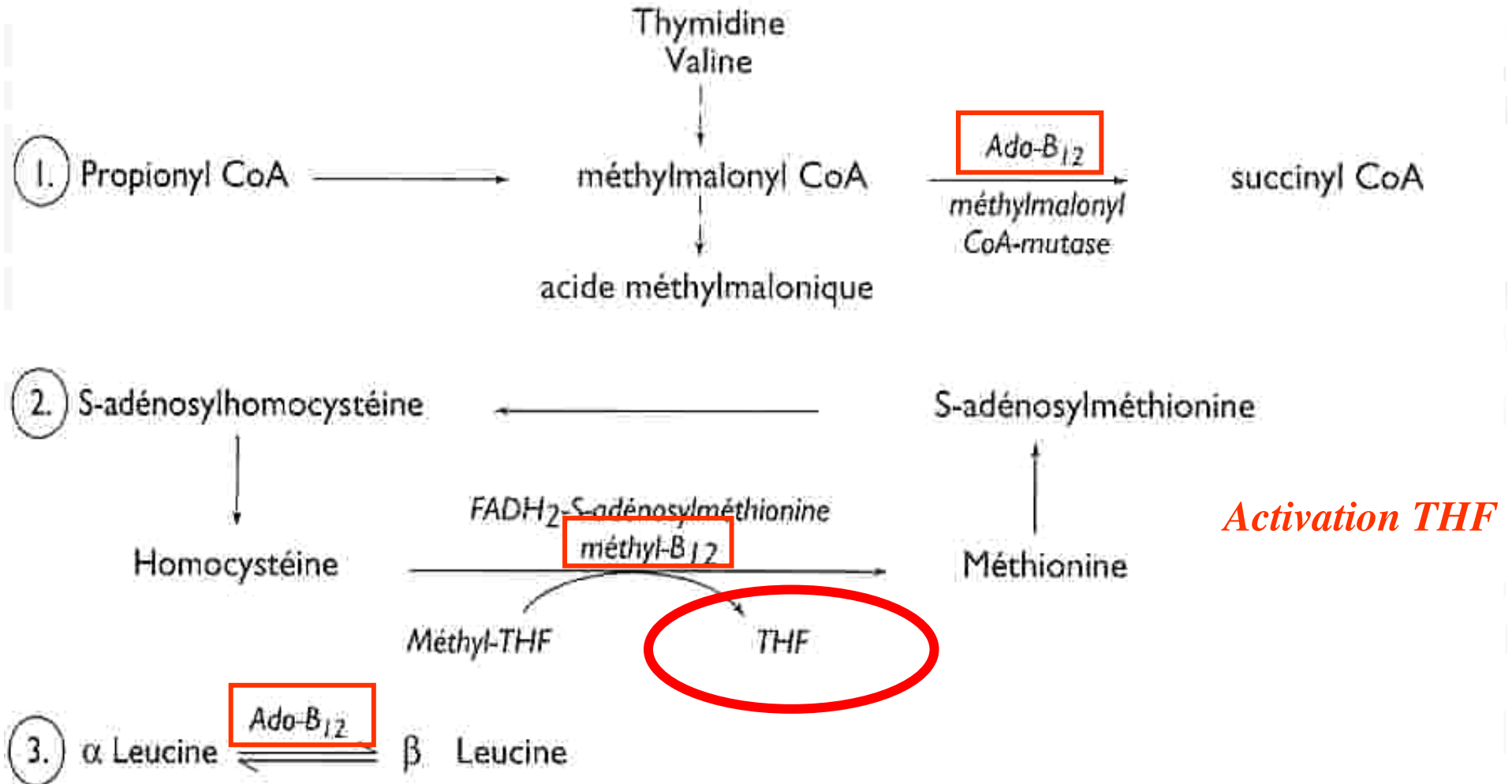
**. Ado-B12 80%,
mitochondriale**

. Methyl-B12, circulante



Réactions dépendantes de la Vit B12

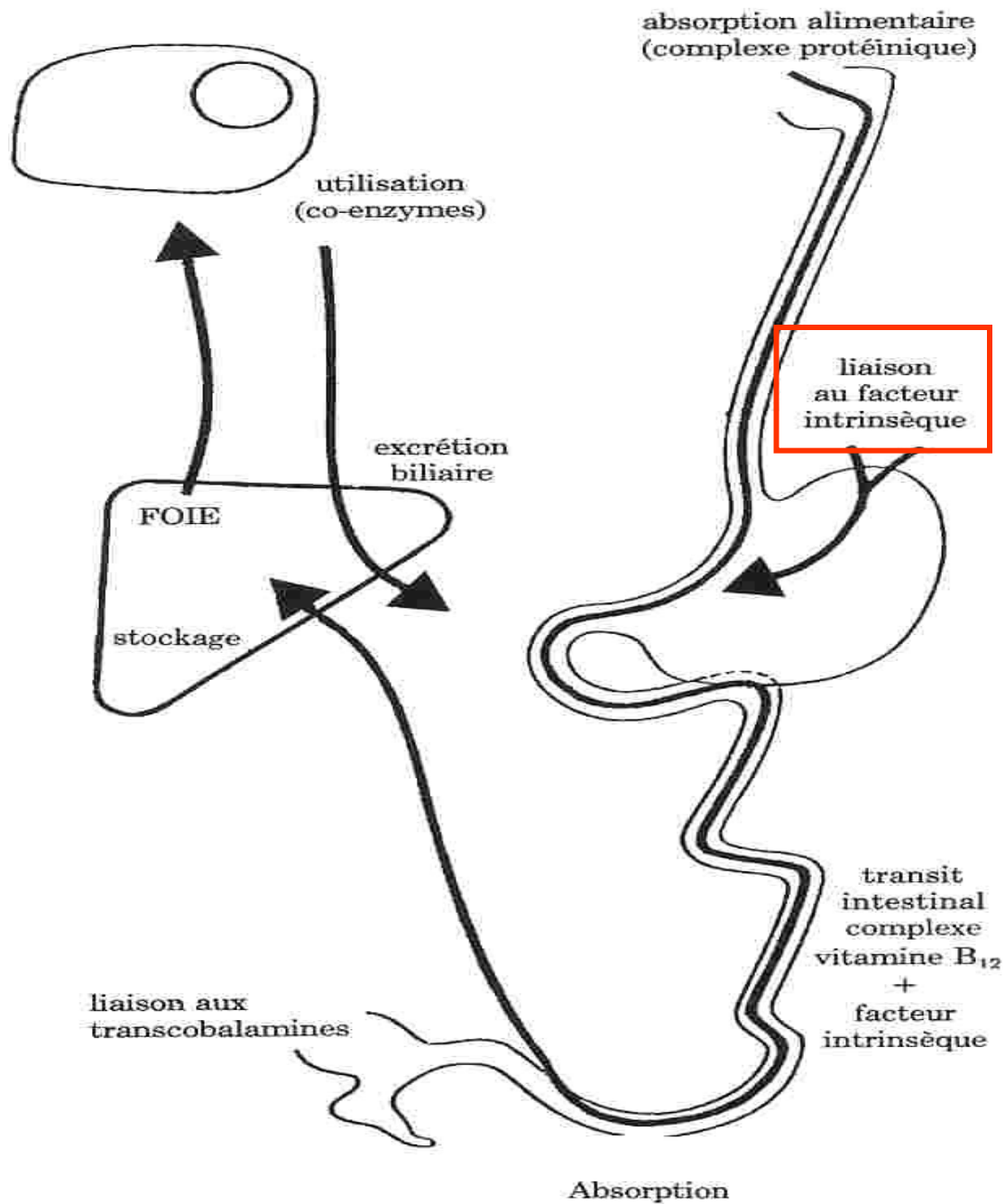
► échange H⁺ avec alkyl, carboxyle, hydroxyle ou amine entre deux C



Vit B12 : Besoins, sources, transport et réserves

- Besoins quotidiens : 2 µg
- Apports : 5-30 µg, tissus animaux (foie) ou végétaux + flore intestinale
- Absorption dans *l'iléon terminal* après liaison dans *l'estomac* au ***Facteur Intrinsèque***, glycoprotéine sécrétée par la muqueuse gastrique qui protège la vit B12 de la dégradation
- Endocytose puis transport plasmatique par ***Transcobalamine II (Tc II)***
- Réserves : Foie + réserve circulante sur ***Transcobalamine I (Tc I)***

Métabolisme Vit B12



Vit B12 et Folates : Pathologies associées

Les anémies mégaloblastiques

- **Moelle : *mégaloblastose*, Sang : *macrocytose***
- **Quelque soit le mécanisme : Déficiences vitaminiques, produits chimiques, drogues, erreurs innées du métabolisme...**
 - ▶ ***Inhibition synthèse d'ADN***

Les déficits en Vit B12

pas d'effet direct, effet indirect sur folates

(méthyl-THF ► THF polyglutamate)

- Déficit auto-immun en *facteur intrinsèque* : **maladie de Biermer**. Immunité cellulaire dirigée contre le Facteur Intrinsèque et la muqueuse gastrique
 - Gastrite atrophique, anémie macrocytaire, hypergastrinémie, tumeurs endocrines, adénocarcinomes, neuropathie
- Déficit congénital en Facteur Intrinsèque
- Gastrectomie totale, résection grêle étendue
- Très rares carences alimentaires

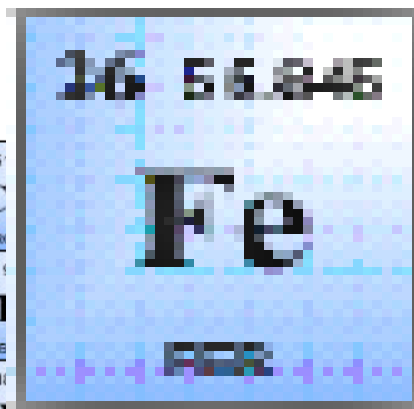
LE FER

Facteur limitant de l'érythropoïèse: anémie
microcytaire

TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS

<http://www.kf-split.hr/periodni/fr/>

PÉRIODE	GROUPE IA		GROUPE IUBAC										GROUPE CAS						GROUPE VIIA						18 VIIIA
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18							
1	1 1.0079 H HYDROGÈNE																		2 4.0026 He HÉLIUM						
2	3 6.941 Li LITHIUM	4 9.0122 Be BÉRYLLIUM											5 10.811 B BORE												
3	11 22.990 Na SODIUM	12 24.305 Mg MAGNÉSIMUM																							
4	19 39.098 K POTASSIUM	20 40.078 Ca CALCIUM	21 44.956 Sc SCANDIUM	22 47.867 Ti TITANE	23 50.942 V VANADIUM	24 50.942 Cr CHROME																			
5	37 85.468 Rb RUBIDIUM	38 87.62 Sr STRONTIUM	39 88.906 Y YTRIUM	40 91.224 Zr ZIRCONIUM	41 92.906 Nb NIOBIUM	42 92.906 Mo MOLYBDÈNE																			
6	55 132.91 Cs CÉSIMUM	56 137.33 Ba BARYUM	57-71 La-Lu Lanthanides	72 178.49 Hf HAFNIUM	73 180.95 Ta TANTALE	74 180.95 W TUNGSTÈNE	76 186.907 Re RHÉNIUM	78 186.907 Os OSMIUM	80 186.907 Ir IRIDIUM	82 186.907 Pt PLATINE	84 186.907 Au OR	86 186.907 Hg MERCURE	88 186.907 Tl THALLIUM	90 186.907 Pb PLOMB	92 186.907 Bi BISMUTH	94 (209) Po POLONIUM	96 (210) At ASTATE	98 (222) Rn RADON							
7	87 (223) Fr FRANCIUM	88 (226) Ra RADIUM	89-103 Ac-Lr Actinides	104 (261) Rf RUTHÉRFORDIUM	105 (262) Db DUBNIUM	106 (266) Sg SEABORGIUM	107 (264) Bh BOHRLIUM	108 (277) Hs HASSIUM	109 (268) Mt MEITNERIUM	110 (281) Uun UNUNNIUM	111 (272) Uuu UNUNUNIUM	112 (285) Uub UNUNBIUM		114 (289) Uuq UNUNQUADIUM											



MASSE ATOMIQUE RELATIVE (1)

SYMBOLE

NOM DE L'ÉLÉMENT

13 GROUPE IUBAC 14 GROUPE CAS

Métaux Métaalloïdes Non-métaux
 Métaux alcalins Chalcogènes
 Métaux alcalino-terreux Halogènes
 Métaux de transition Gaz nobles
 Lanthanides Actinides

Fe - solide
Te - synthétique

(1) Pure Appl. Chem., 73, No. 4, 667-683 (2001)
La masse atomique relative est donnée avec cinq chiffres significatifs. Pour les éléments qui n'ont pas de nucléides stables, la valeur entre parenthèses indique le nombre de masse de l'isotope de l'élément ayant la durée de vie la plus grande.
Toutefois, pour les trois éléments Th, Pa et U qui ont une composition isotopique terrestre connue, une masse atomique est indiquée.

LANTHANIDES

57 138.91 La LANTHANE	58 140.12 Ce CÉRIUM	59 140.91 Pr PRASÉODYME	60 144.24 Nd NÉODYME	61 (145) Pm PROMÉTHIUM	62 150.36 Sm SAMARIUM	63 151.96 Eu EUROPIUM	64 157.25 Gd GADOLINIUM	65 158.93 Tb TERBIUM	66 162.50 Dy DYSPROSIUM	67 164.93 Ho HOLMIUM	68 167.26 Er ERBIUM	69 168.93 Tm THULIUM	70 173.04 Yb YTTÉRIUM	71 174.97 Lu LUTÉTIUM
------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

ACTINIDES

89 (227) Ac ACTINIUM	90 232.04 Th THORIUM	91 231.04 Pa PROTACTINIUM	92 238.03 U URANIUM	93 (237) Np NEPTUNIUM	94 (244) Pu PLUTONIUM	95 (243) Am AMÉRICIUM	96 (247) Cm CURIUM	97 (247) Bk BERKÉLIUM	98 (251) Cf CALIFORNIUM	99 (252) Es EINSTEINIUM	100 (257) Fm FERMIUM	101 (258) Md MENDELÉVIUM	102 (259) No NOBÉLIUM	103 (262) Lr LAWRENCIUM
-----------------------------------	-----------------------------------	--	----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	---------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------

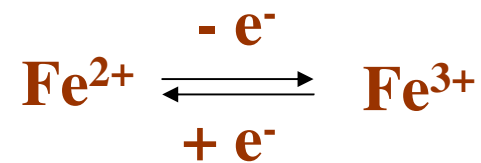
Copyright © 1998-2002 Eni G. (enig@kf-split.hr)

Indispensable à toute forme de vie

- Transport d'oxygène
- Réactions de transfert d'électrons
- Respiration cellulaire
- Synthèse d'ADN, d'ARN, des protéines

• Fe^{2+} , ferreux (réduit)

• Fe^{3+} , ferrique (oxydé)



Ne passe les membranes cellulaires que sous forme Fe^{2+} , ferreux

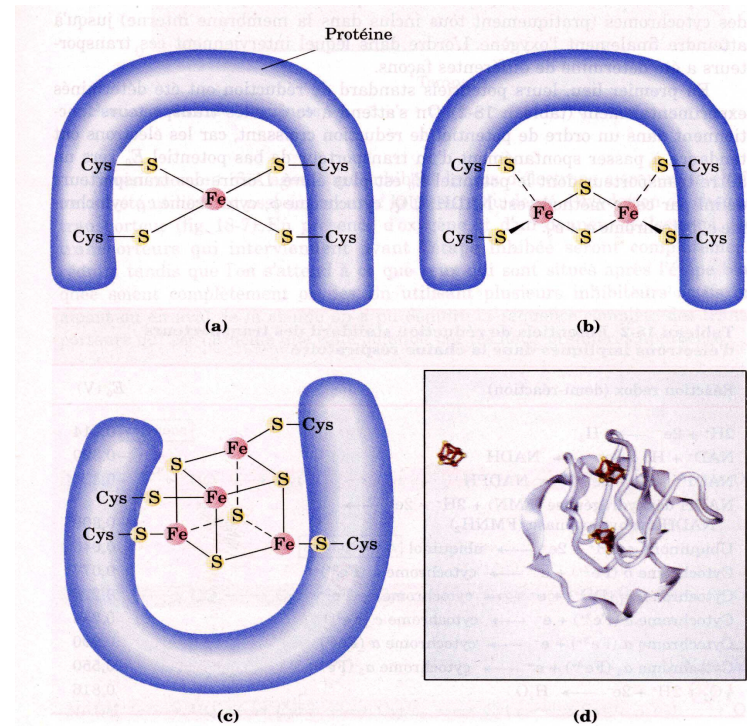
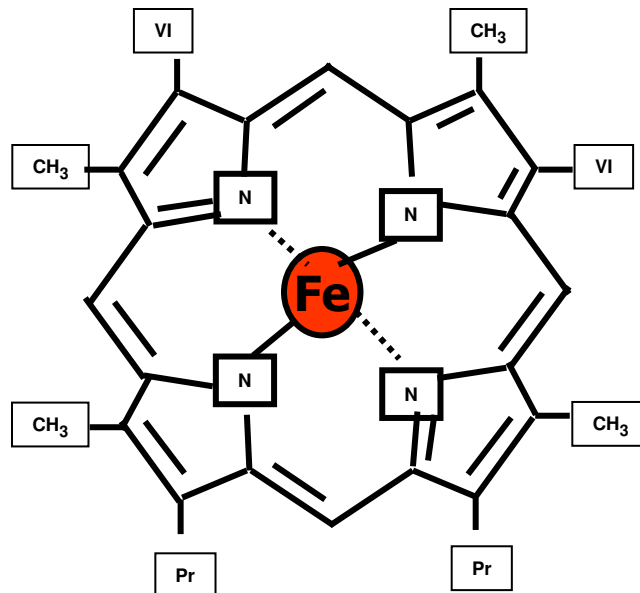
LE FER, POUR QUOI FAIRE?

I. Les protéines à centre fer/soufre

Cofacteur des nombreuses enzymes:

- Ribonucléotide réductases
- Aconitases

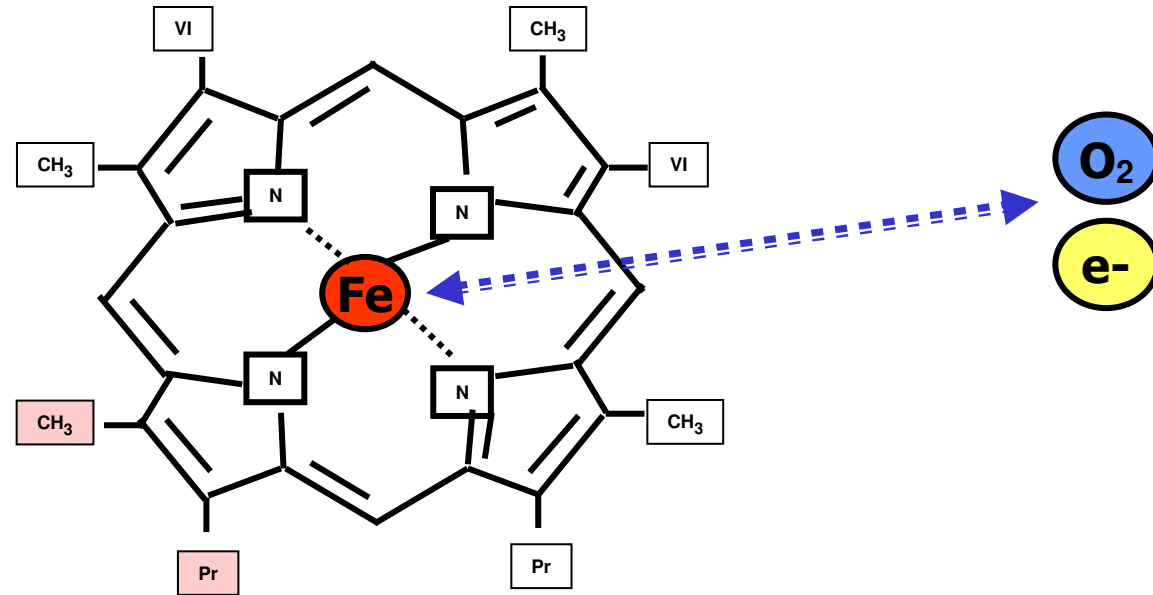
II. L' Hème
porphyrine
+ Fer



L'HEME

porphyrine

+ Fer
Fe^{2+/3+}



Fixe l'oxygène



Hémoglobine Myoglobine

Transfert d'e⁻



Cytochromes
Hémoprotéines

Vi : vinyl Pr : propionique

Les hémoprotéines

Hémoglobine

Myoglobine

Catalase

Peroxydase

Cyclooxygénase

**Tryptophane
dioxygénase**

**Oxyde nitrique
synthase**

**Guanylate soluble
cyclase**

**Cytochromes
mitochondriaux**

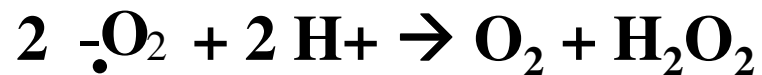
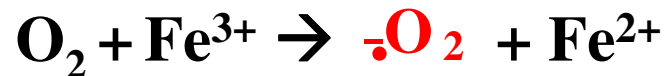
**Cytochromes P450
microsomaux**

Indispensable à toute forme de vie



Nocif

Catalyse la production de formes radicalaires de l'oxygène



•Cassures de l'ADN

•Inactivation des enzymes

•Peroxydation lipidique

Vieillessement

Cancer

Inflammation

Infection

Gènes impliqués dans le métabolisme martial



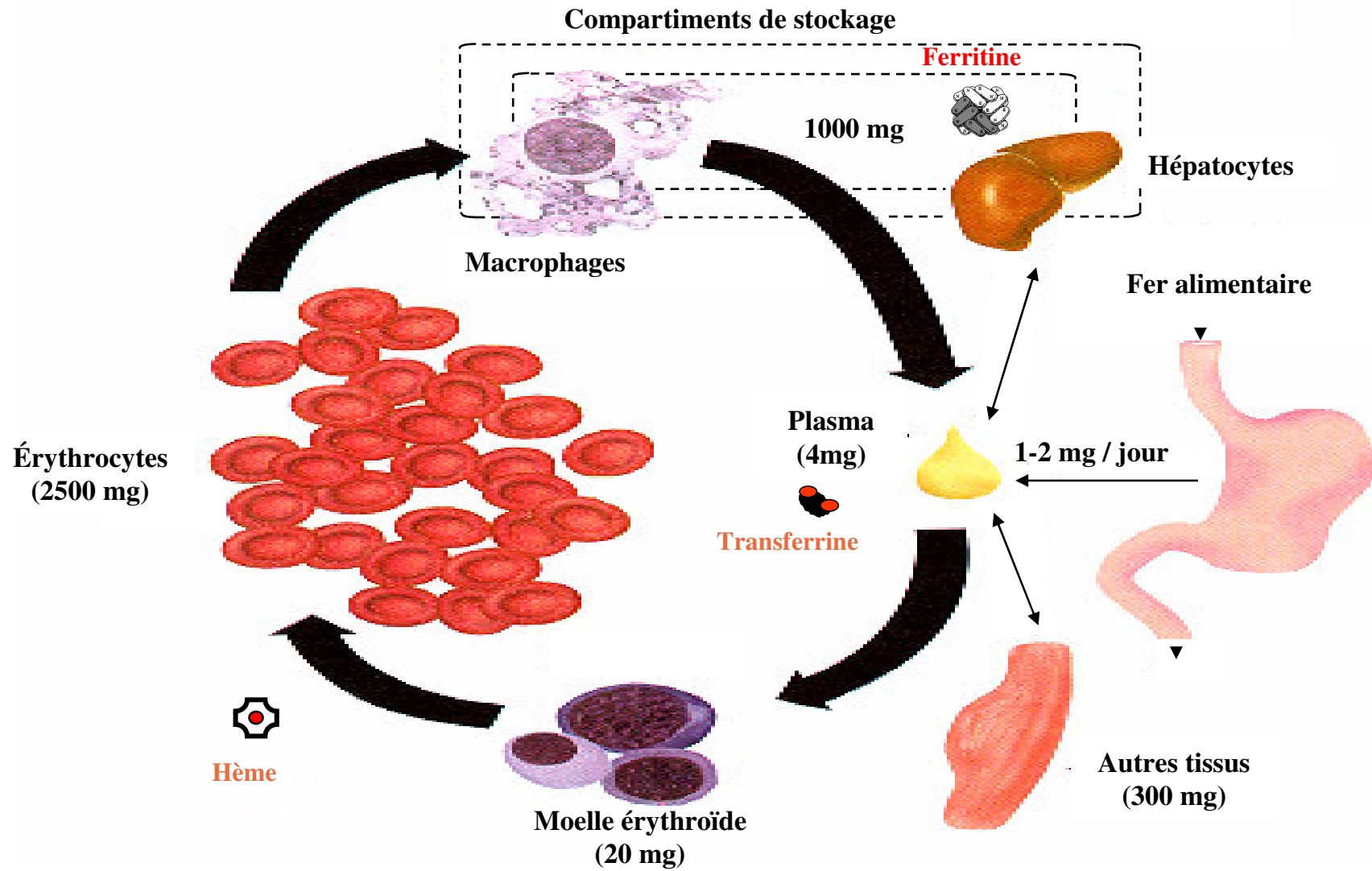
Rappel bref sur
le métabolisme
du fer

Protéines essentielles

Quelques exemples
de maladies héréditaires

Mutations dans les
gènes humains
codant pour les
protéines du fer :
les anémies,
les surcharges

Répartition du fer dans l'organisme humain



Quel Chemin de Fer?

Intestin : absorption

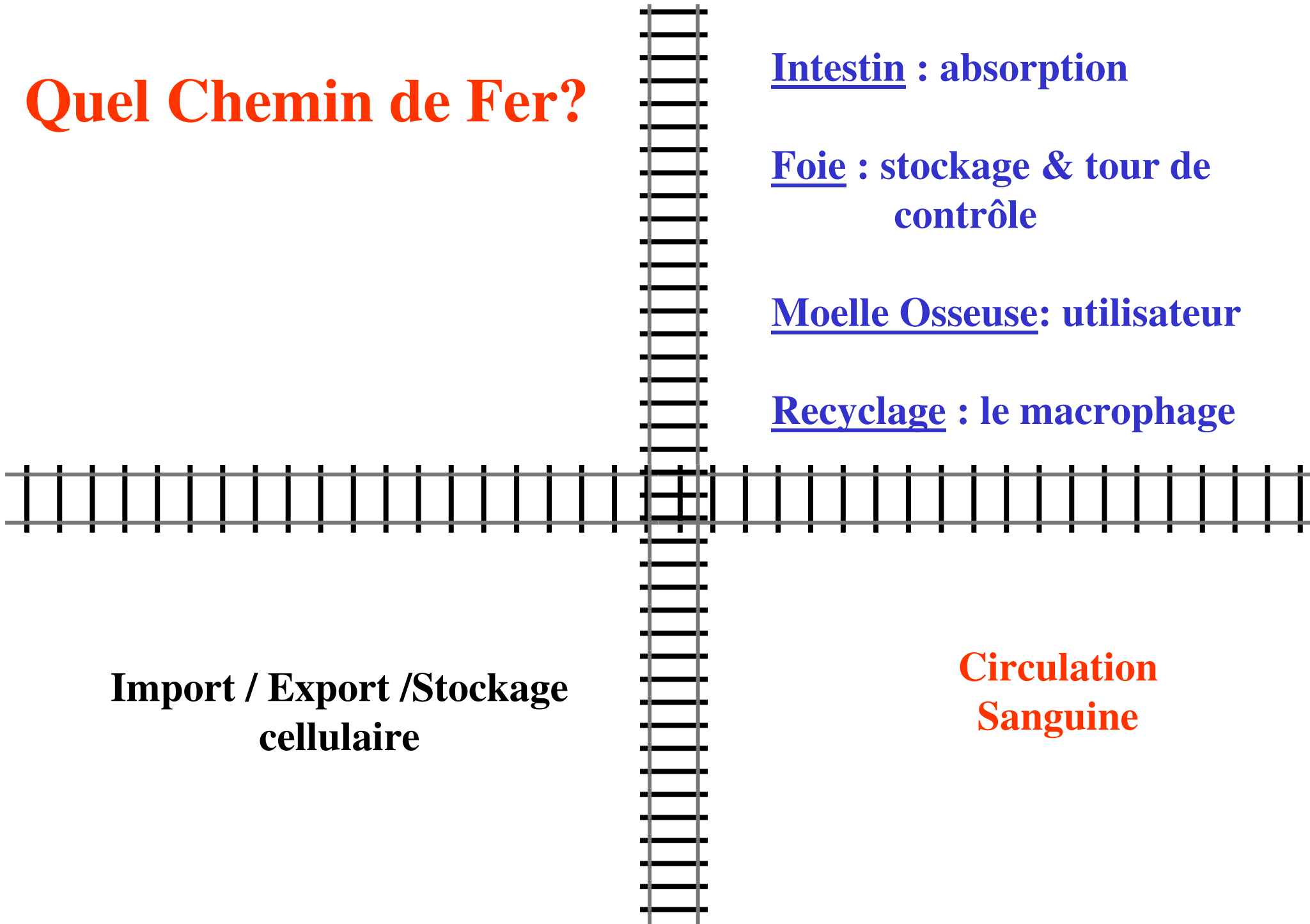
Foie : stockage & tour de
contrôle

Moelle Osseuse: utilisateur

Recyclage : le macrophage

Import / Export /Stockage
cellulaire

Circulation
Sanguine



**Protéines de transport
dans les fluides
biologiques**

Transferrine

**Protéines de transport
transmembranaire**

**HFE, DMT1, ferroportine,
Rtf.....**

Protéines de stockage

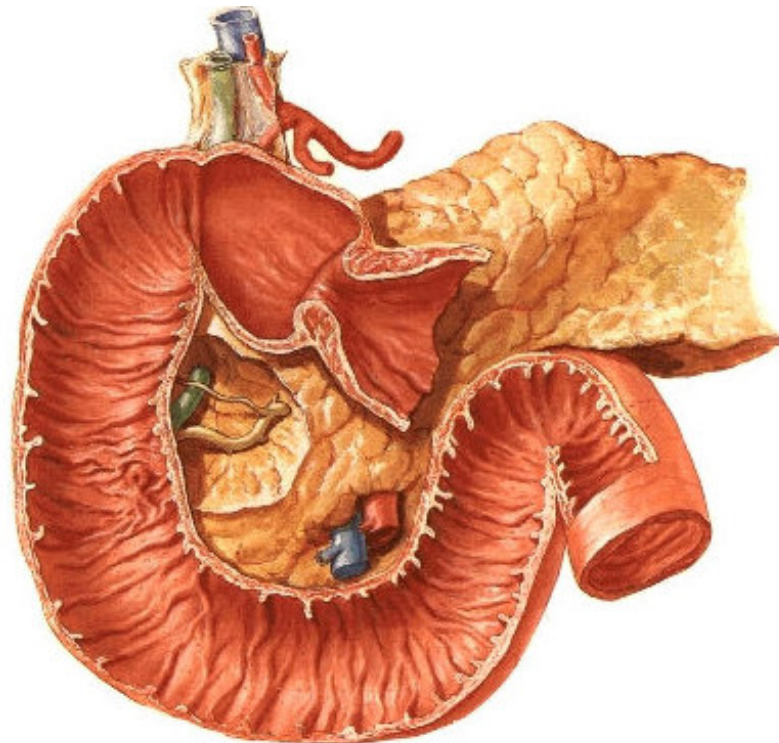
Ferritine, Mitoferrines...

Absorption intestinale du fer

Fer héminique Fe^{++} , ferreux, réduit: 10% bol alimentaire mais 1/3 du fer absorbé

Fer non-héminique Fe^{+++} , ferrique, oxydé: inorganique 90% apports et 2/3 fer absorbé

D2



Besoins:

Homme et Femme ménopausée: 1mg/j

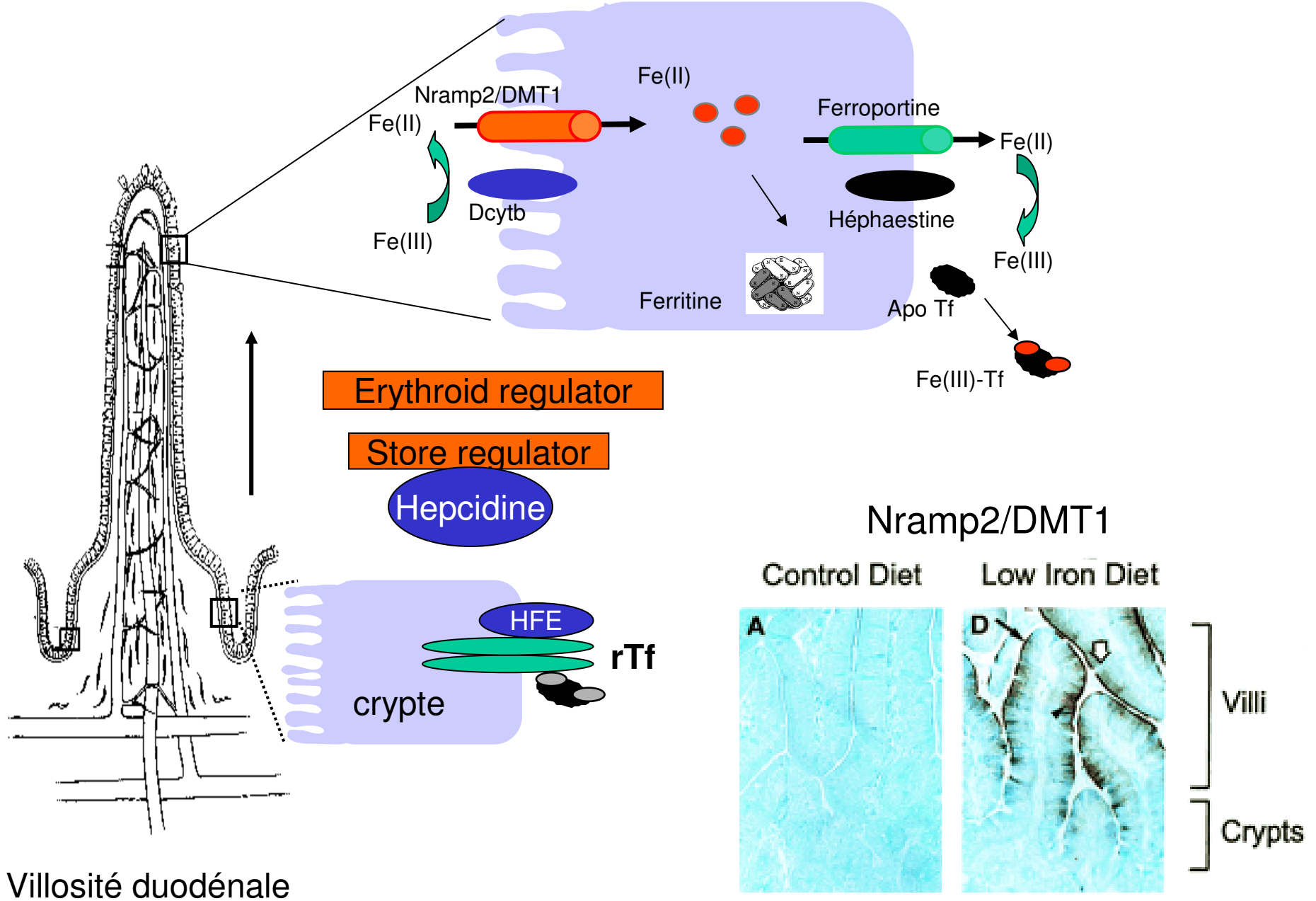
Femme jeune: 2mg/j; enceinte: 3mg/j

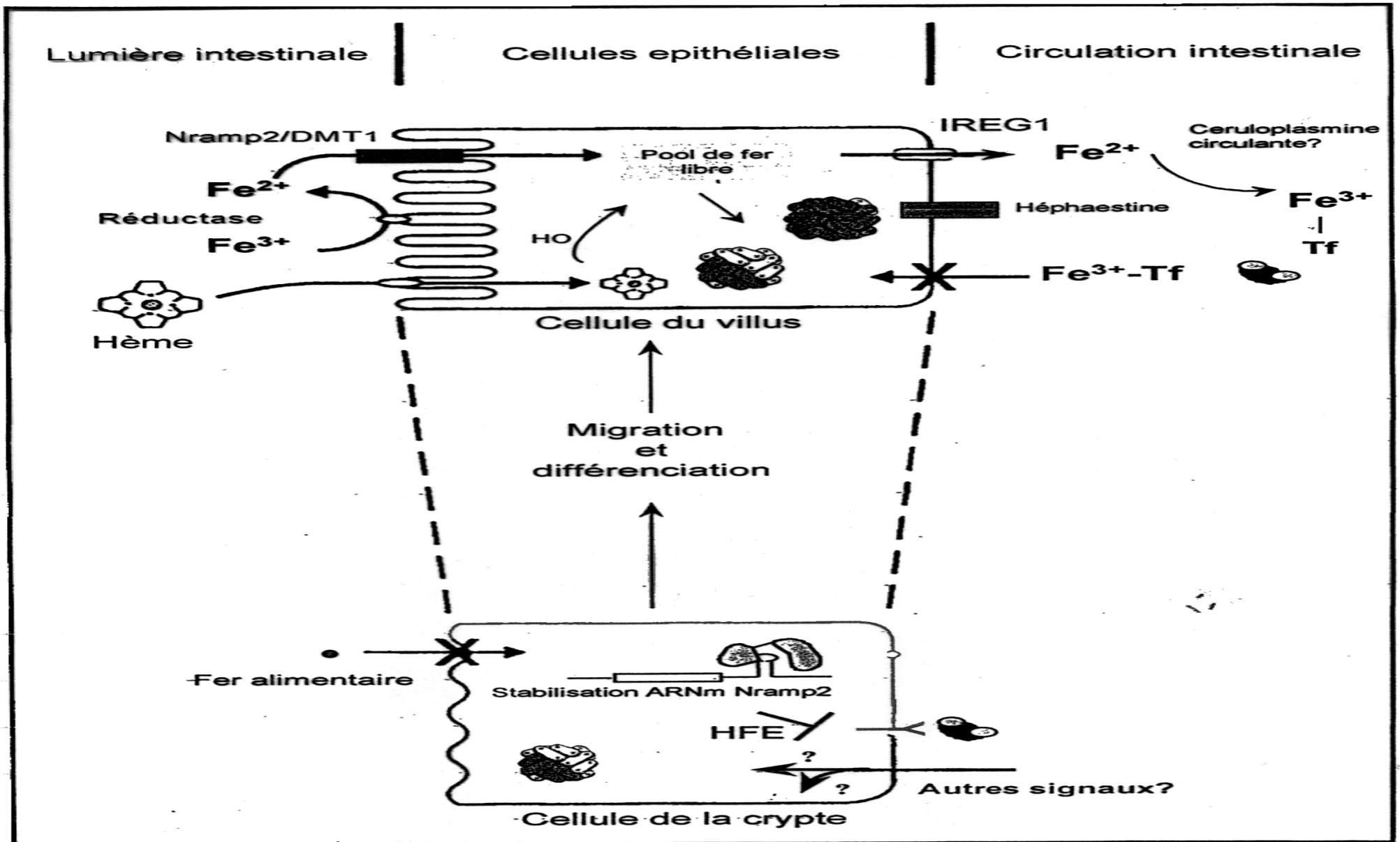
Apports: 10 à 15mg/j

viandes >> légumes

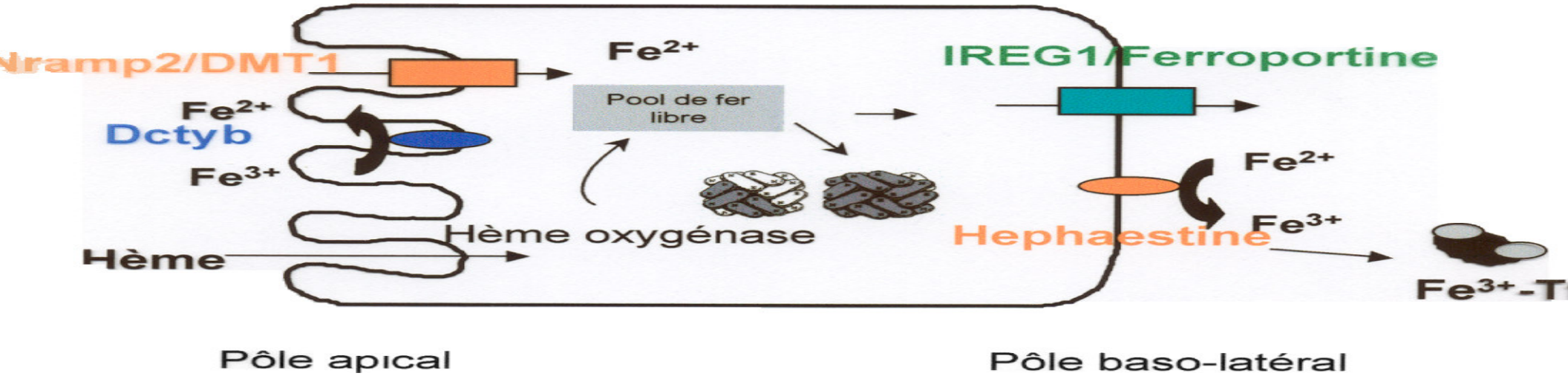
Ac ascorbique++

Régulation de l'absorption intestinale du fer





Entérocyte au sommet de la villosité



Le transport plasmatique du fer

- **La Transferrine (Tf) : Glycoprotéine de 80 kDa**
- **Synthétisée par le foie**
- **Deux sites de liaison du Fe^{3+}**
- **Taux plasmatiques soumis à de nombreuses variations :**
 - **▲ si Fe ▼ et inversement**
 - **▲ avec ▲ des estrogènes (grossesse, estroprogestatifs -pillule/THS-, ménopause)**
 - **▼ infections, inflammations, cancers**

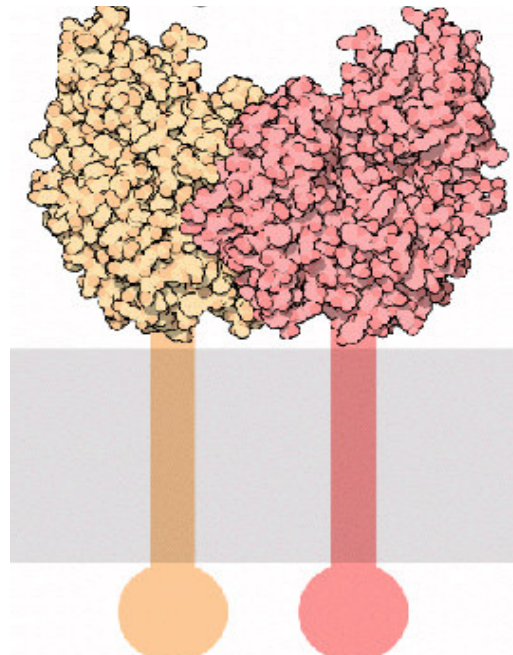
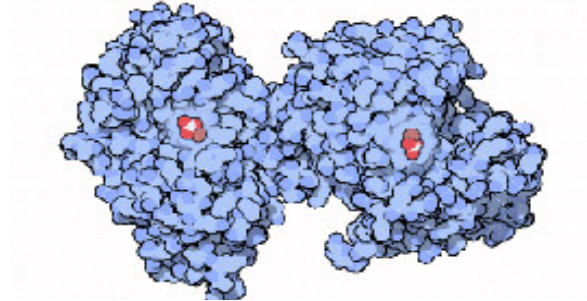
Transport sérique du fer : le système transferrine / récepteur à la transferrine

Transferrine (3q21)

Glycoprotéine avec deux sites

de fixation de Fe^{3+}

Transport de fer dans le plasma



Récepteur à la transferrine I (3q29)

Glycoprotéine dimérique transmembranaire

avec 2 sites de fixation de Tf

Récepteur à la transferrine II (7q22)

66% d'homologie

Expression majoritairement hépatique

Atransferrinémie congénitale

Maladie rare, une 10 des patients décrits

Transmission autosomique récessive

Anémie hypochrome microcytaire

Transferrine 0, Fe sérique ↓↓↓

Défaut de pénétration du fer dans
les érythroblastes

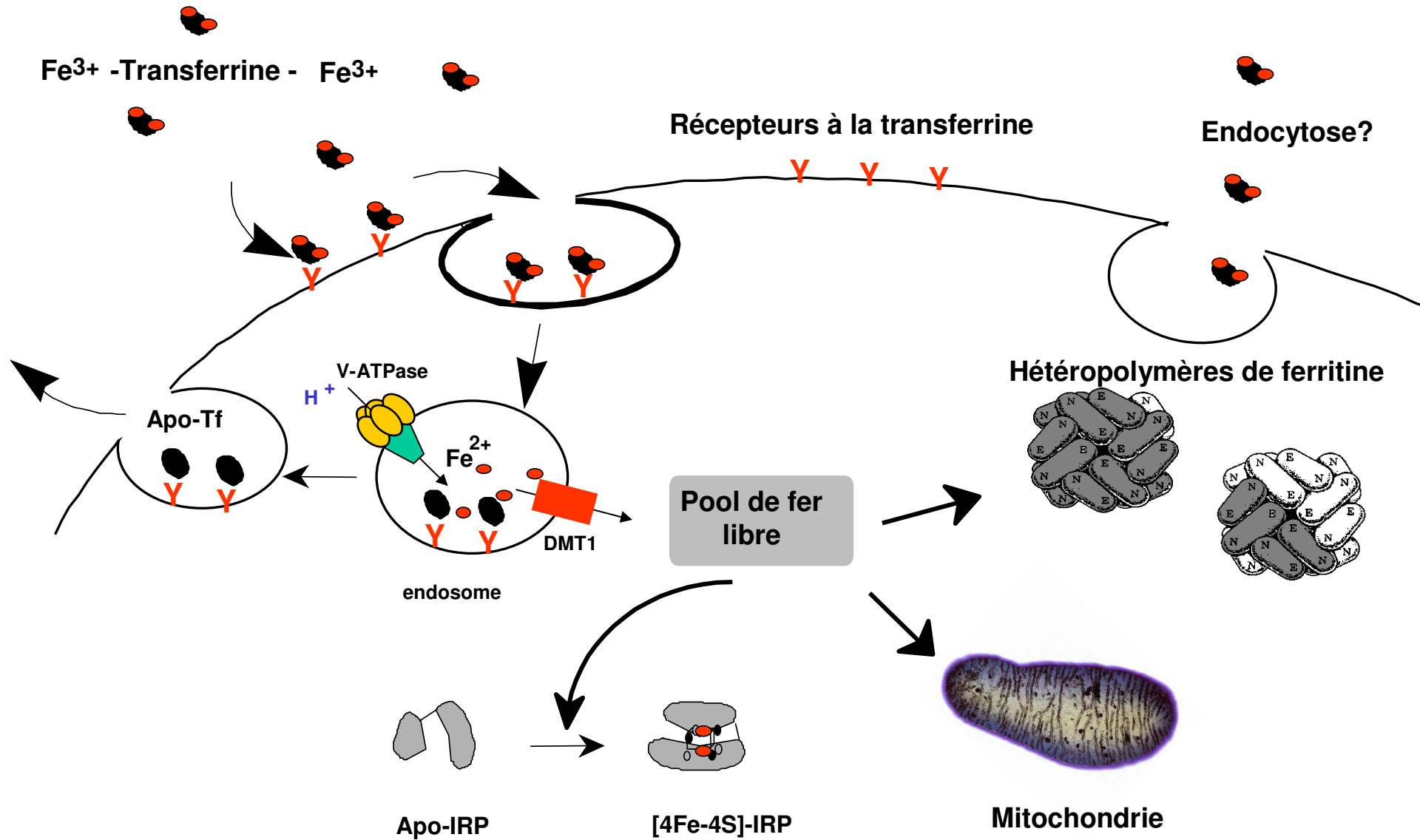
Mutations:

Délétion de 10pb dans l'exon 5 : décalage de cadre de lecture, STOP prématuré

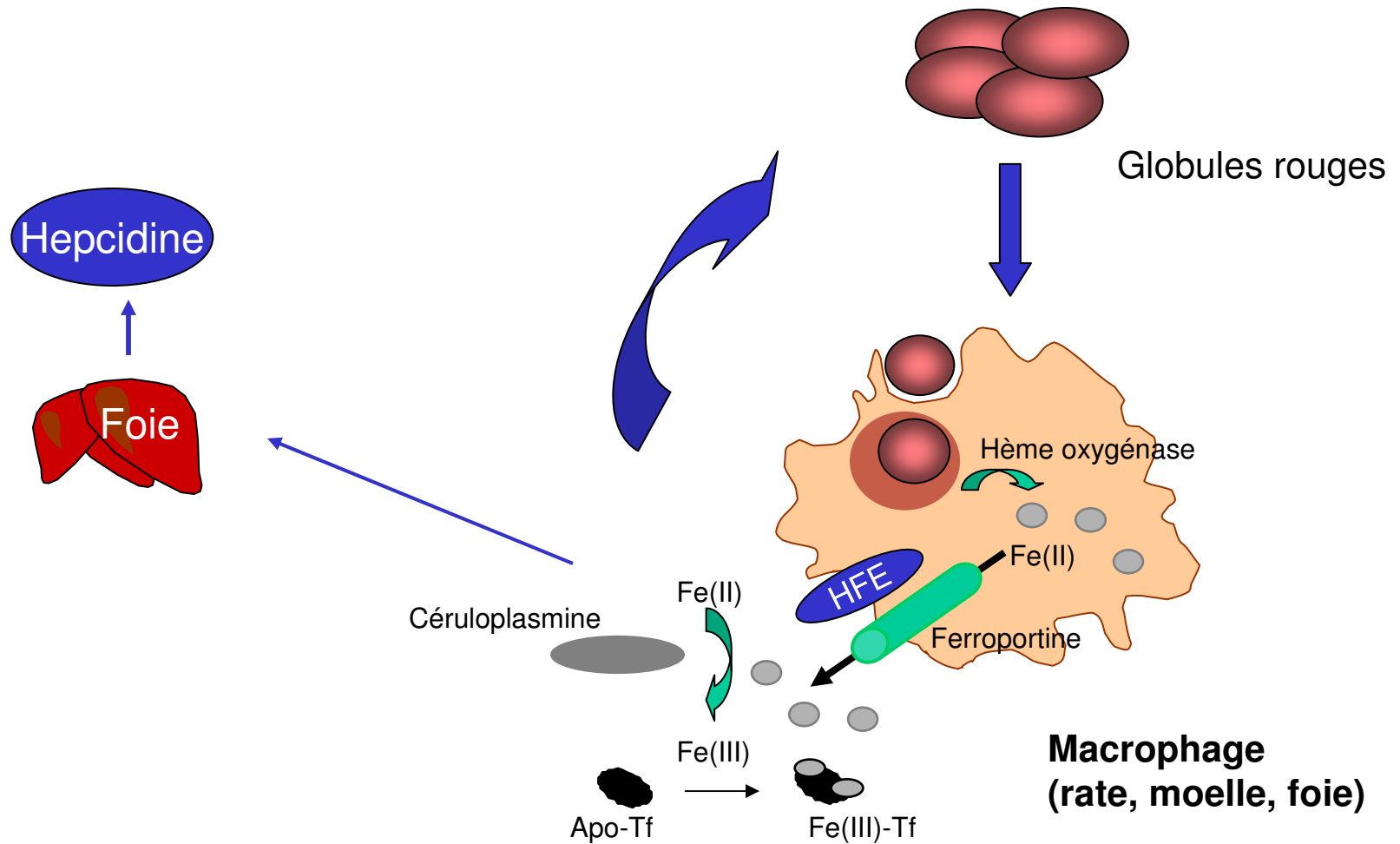
Mutation faux sens A477P

Mutation faux sens G277S

Capture, transport et stockage du fer dans la cellule



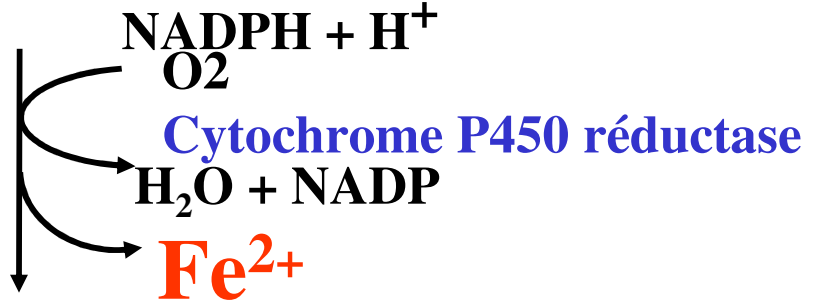
Recyclage du fer par les macrophages



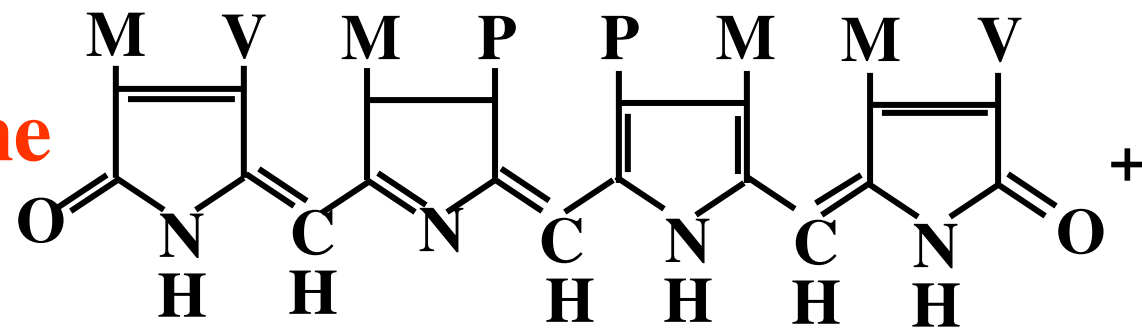
Recyclage Macrophagique

Hème

Hème Oxygénase (HO)

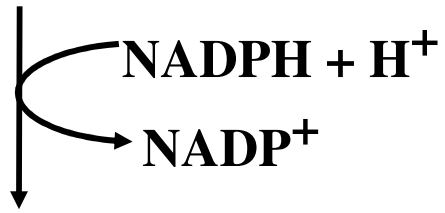


Biliverdine

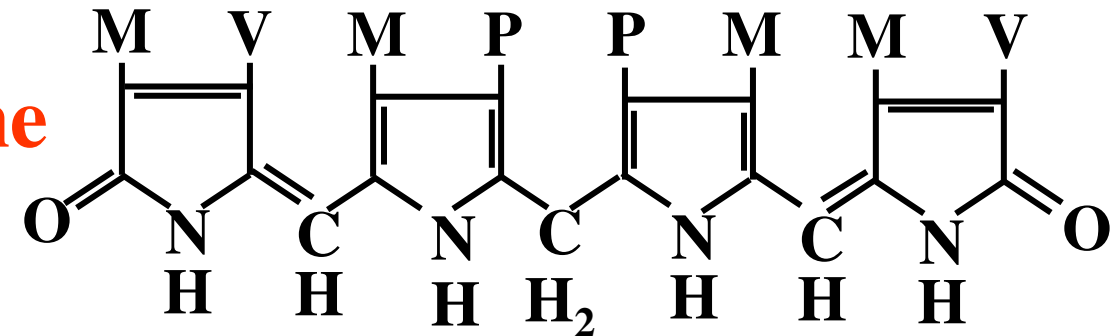


+ CO

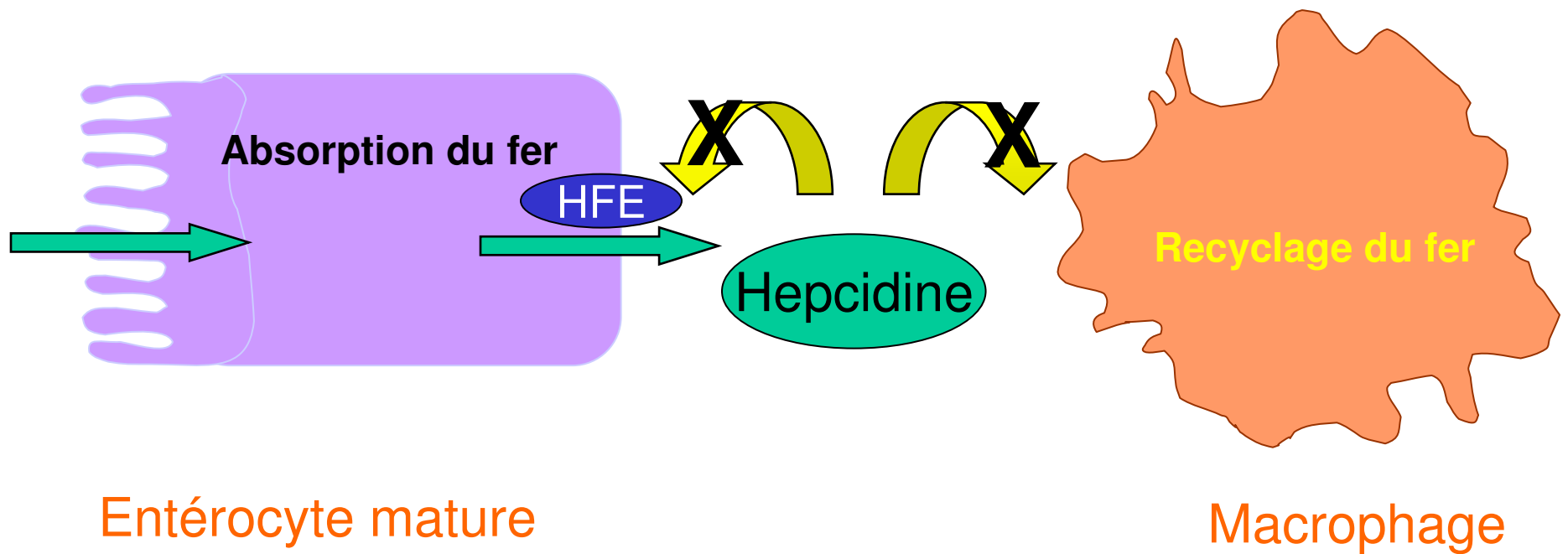
Biliverdine réductase A (BVRA)



Bilirubine



- Hepsidine et HFE régulent l'absorption intestinale du fer et les taux de fer des macrophages



Hepcidine est un senseur des réserves en fer

- Expression activée par la surcharge en fer
- Réprime l'absorption intestinale du Fer
- Bloque la sortie cellulaire du fer par interaction avec la ferroportine

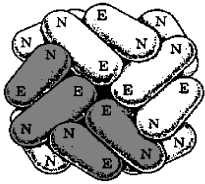
Déficit complet en hepcidine

- Surcharge en fer tissulaire (foie, pancréas, cœur)
Déplétion des réserves en fer macrophagiques



Store regulator

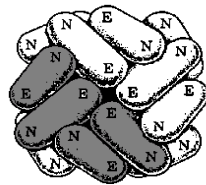
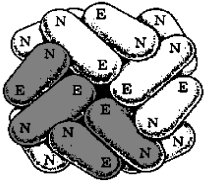
Stockage du fer : ferritine



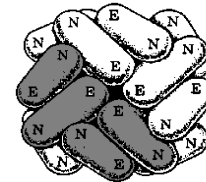
coquille protéique : hétéropolymère de 24 su (H et L)
noyau ferrique : jusqu'à 4500 atomes de fer par molécule

hépatocytes : fer absorbé au niveau duodénal

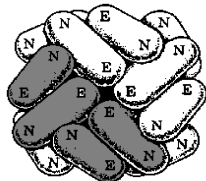
**macrophages de la rate, du foie, de la moelle osseuse :
fer recyclé héminique**



H (11q23)



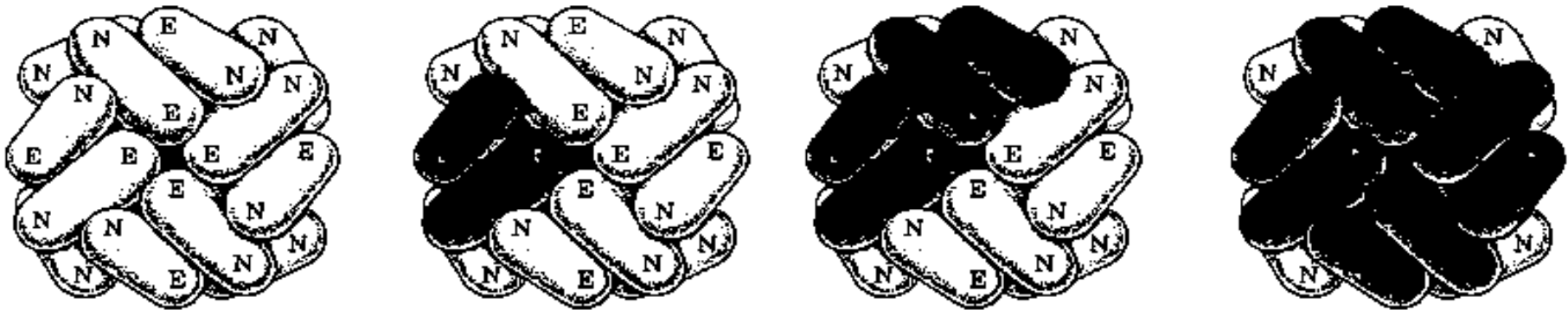
L (19q13)



ferritine mitochondriale (5q23.1)

Structure des isoferitines

○ sous-unité L
● sous-unité H



Distribution tissu-spécifique

Foie

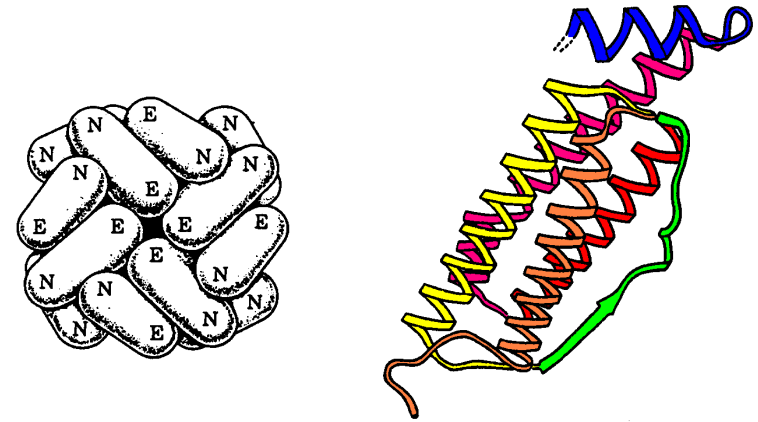
Rate

Coeur

Erythroblastes

Cellules cancéreuses

Structure et fonction de la ferritine



- **La sous-unité H ferritine :**
 - **Activité ferroxidase - Catalyse $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$**
 - **Contrôle le pool de fer libre et joue un rôle dans la défense contre le stress oxydatif**
- **La sous-unité L ferritine** facilite la formation du noyau ferrique à l'intérieur de la molécule de ferritine
- **Pas de redondance fonctionnelle entre les deux sous-unités**