

## **APP 1-2**

### **Facteurs nécessaires à l'érythropoïèse**

#### **1. Le fer :**

Le fer est le plus important des facteurs exogènes limitant l'érythropoïèse et il est rapidement consommé quand elle augmente. L'organisme contient 4 à 5g de fer sous forme de composés héminiques (hémoglobine, myoglobine, cytochrome...), ou non héminiques (transferrine, ferritine...). Ces derniers composés correspondent aux formes de transport et de stockage.

#### **a) Absorption du fer :**

L'alimentation normale d'un pays développé comprend chaque jour chez l'adulte 10 à 25 mg de fer, mais seulement 10 à 20 % des apports seront absorbés. L'absorption du fer se fait essentiellement dans le **duodénum**, en moins de 2h et essentiellement sous forme de fer ferreux ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Dans le duodénum et plus accessoirement dans le jéjunum, le fer passe du pôle intestinale au pôle sanguine de l'entérocyte. Dans le compartiment sanguin, il est pris en charge par la **transferrine** (ou sidérophiline) qui va le transporter jusqu'au lieu d'utilisation à raison de 2 atomes de fer par molécule de transferrine.

#### **b) Régulation de l'absorption du fer :**

Au cours de leur migration le long de la villosité duodénale, les entérocytes se différencient et expriment des protéines de capture et de transfert du fer différentes selon les besoins de l'organisme. Les différentes étapes et molécules intervenant dans la régulation du métabolisme du fer sont encore mal connues. Toutefois, on sait que :

⇒ La molécule **HFE** module l'efficacité du récepteur à la transferrine dont elle est proche au niveau de la membrane cellulaire.

⇒ L'**hepcidine** sécrétée par les hépatocytes est responsable d'une baisse de la sidérémie et d'une rétention du fer dans les macrophages.

Des mutations de ces molécules expliquent une partie des hémochromatoses génétiques.

### **c) Réserves de fer :**

A l'état normal, 0,6 à 1,2 g de fer sont stockés dans des réserves au sein de macrophages, notamment dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Ces réserves sont de 2 types :

- Une réserve rapidement disponible sous forme de **ferritine** qui est une grosse molécule pouvant stocker jusqu'à 4000 atomes de fer.
- Une réserve lentement disponible sous forme d'**hemosidérine** en gros grain visibles au microscope après coloration.

De plus, on retrouve en permanence un peu de fer dans le plasma. Ce **fer sérique** n'est jamais libre mais fixé sur la transferrine. Son taux normal est d'environ  $23 \pm 11 \mu\text{mol/L}$ . **La limite inférieure de la normale est de  $12,5 \mu\text{mol/L}$  chez l'homme et de  $11 \mu\text{mol/L}$  chez la femme.**

### **d) Utilisation du fer pour l'érythropoïèse :**

Chez l'homme, on retrouve environ 3g de fer en permanence dans les globules rouges sous forme de fer hémoglobinique. La destruction normale des hématies est effectuée par les macrophages de la moelle et plus accessoirement par ceux de la rate et du foie. Le fer récupéré par ces macrophages est retransmis aux érythroblastes essentiellement par l'intermédiaire de la transferrine qui vient s'accoler à son récepteur spécifique présent au niveau de la membrane de ces précurseurs. Elle libère les 2 atomes de fer qu'elle porte puis repart désaturée.

### **e) Exploration du métabolisme du fer :**

L'étude clinique du métabolisme du fer repose essentiellement sur la mesure du **fer sérique ( $11-12,5$  à  $34 \mu\text{mol/l}$ )** et celle de la **capacité totale de fixation** du fer par le plasma ( **$60$  à  $75 \mu\text{mol/l}$** ) qui est un reflet indirecte de la transferrine par sa capacité à fixer le fer. En pathologie on retrouve plusieurs situations :

- ⇒ **La diminution des réserves en fer entraîne un abaissement du fer sérique avec élévation de la capacité totale de fixation.** Cette dernière est due à l'augmentation de la synthèse de la transferrine et apparaît avant la diminution du fer sérique. **C'est le premier signe de carence martiale et le dernier à se corriger au cours du traitement.**
- ⇒ **Le syndrome inflammatoire perturbe la répartition du fer dans l'organisme** avec accumulation dans les phagocytes médullaire sans retour à l'érythropoïèse. **L'abaissement du fer sérique s'accompagne d'une diminution de la capacité de fixation** et non d'une augmentation car les réserves augmentent et la transferrine est hypercatabolisée.

**NB :** transferrine↓ = défaut de synthèse hépatique ou excès de perte urinaire

### **2. Folate et vitamine B12 :**

Ils ont essentiellement des rôles dans la synthèse d'ADN notamment en permettant la synthèse d'acide thymidilique.

a) **Le folate et son métabolisme :**

C'est une vitamine hydrosoluble présente dans les légumes verts, les céréales, le foie et les viandes. **Les besoins** sont de **50 µg par jour**. **L'absorption** se fait principalement dans le **jéjunum**. Dans le plasma, les folates sont liés à des protéines sans protéine de transport spécifique. Les réserves sont assez faibles, épuisables en cas de carences d'apport en 2 semaines à 4 mois. Les hématies contiennent une quantité importante de folates. **L'exploration clinique du métabolisme des folates relève essentiellement du dosage des folates sériques. Le dosage normal est compris entre 5 et 15 ng/ml.**

b) **La vitamine B12 et son métabolisme :**

Elle existe essentiellement sous forme de cobalamine. Elle est présente dans divers aliments, notamment le foie, mais très rare dans les végétaux. Les besoins journaliers sont de 1 µg et sont largement couverts par la plupart des régimes. Dans l'estomac, la vitamine est conjuguée à un transporteur qui lui est propre : le facteur intrinsèque. Le FI assure le transport de la B12 jusqu'à l'iléon terminal où elle sera absorbée. Dans la circulation, la B12 est fixée sur des transporteurs : les transcobalamines (TI = réserve, TII = transfère rapide pour utilisation). Les réserves essentiellement hépatiques sont considérables, suffisantes pour 4 ans en moyenne. L'exploration clinique du métabolisme de la vitamine B12 repose sur trois examens :

- ⇒ Dosage sérique de la B12 qui permet de dépister les déficits (normale = 200 à 400 pg/L)
- ⇒ Dosage du FI dans le liquide gastrique, avant et après stimulation par la pentagastrine
- ⇒ Le test de Schilling

**Anémies microcytaires ou hypochromes**

### **1. Physiopathologie :**

La constatation d'une microcytose (VGM < 80 fl) ou d'une hypochromie (CCMH < 32 g/dl) oriente d'emblée vers une perturbation de l'hémoglobino-génèse. Un seul examen complémentaire est logique, le dosage du fer sérique, toujours complété par le dosage de la transferrine ou de la capacité totale de fixation de la transferrine. La ferritine est un bon reflet des réserves en fer car ses variations sont assez proches de celles des réserves en fer. Dans 90% des cas, une anémie microcytaire ou hypochrome est une anémie hyposidérémique. En effet, le fer étant un constituant majeur de l'hème, toute carence en fer retentit sur l'érythropoïèse. La synthèse d'hémoglobine dans les érythroblastes est ralentie et le nombre de mitoses dans la lignée rouge augmente. A un degré de plus, l'anémie apparaît, microcytaire et parfois hypochrome. La plupart du temps elle est arégénérative car elle est due à un défaut de production de globules rouges par la moelle. Au niveau du métabolisme du fer, le premier symptôme est l'élévation de la transferrine, qui traduit une diminution de réserves en fer.

### **2. Etiologies :**

- ⇒ Excès de perte par hémorragies chroniques (le plus souvent génitales ou digestives)
- ⇒ Défaut d'absorption par lésions digestives
- ⇒ Carences relatives (déséquilibre entre les besoins et les apports)
- ⇒ Carences d'apports (rares)

### **3. Symptomatologie :**

- ⇒ Asthénie (liée à l'anémie mais aussi au déficit en fer)
- ⇒ Anémie microcytaire, normo ou hypochrome et arégénérative
- ⇒ Altération des phanères notamment des ongles
- ⇒ Une glossite (langue décapillée)
- ⇒ Une splénomégalie modérée qui régresse avec le traitement

### **Anémie macrocytaires mégaloblastiques**

### **1. Physiopathologie :**

Le mégalo-blaste est un érythro-blaste résultant d'une anomalie de synthèse de l'ADN. Mais la synthèse d'hémoglobine est normale, donc on obtient des cellules de grandes tailles. C'est une insuffisance médullaire qualitative. Les hématies quittent la moelle avec un VGM supérieur à 100 fl.

### **2. Etiologies :**

- ⇒ Maladie de Biermer (auto-immunisation contre le FI)
- ⇒ Carences d'apport
- ⇒ Maladie gastrique et gastrectomie
- ⇒ Malabsorption digestive et résection jéjunale ou iléale

### **3. Symptomatologie :**

- ⇒ Anémie normochrome franchement macrocytaire, arégénérative et souvent associée à une neutropénie et à une thrombopénie.
- ⇒ Atrophie des muqueuses digestives (aphtes, glossite et parfois diarrhée)
- ⇒ Atrophie des muqueuses génitales et urinaires
- ⇒ Troubles neurologiques discrets.