

Facteurs exogènes de l'érythropoïèse:

Fer, Acide folique et vitamine B12

Pr Saliou Diop



Objectifs

1. Enumérer les différents compartiments du fer dans l'organisme
2. Décrire le métabolisme du fer
3. Définir les principes des méthodes d'exploration du métabolisme du fer
4. Décrire la structure et citer les différentes formes chimiques de l'acide folique et de la vitamine B12
5. Décrire le métabolisme de l'acide folique et de la vitamine B12
6. Citer les fonctions de l'acide folique et de la vitamine B12

Plan du cours

Introduction

I- Le fer et son métabolisme

- Distribution du fer dans l'organisme
- Métabolisme du fer
- Exploration et pathologie

II- L'acide folique ou vitamine B9

- Métabolisme
- Fonction
- Exploration

III- Vitamine B12

- Métabolisme
- Fonction
- Exploration

Conclusion



Le fer et son métabolisme

- C'est le plus abondant des métaux de l'organisme (4 à 5 g) ou 50 à 60 mg /Kg chez l'homme et 40 à 50 mg/Kg chez la femme
- Son importance est liée à sa présence dans la molécule d'Hb mais le fer intervient aussi dans d'autres réactions métaboliques
- La carence martiale est la première cause d'anémie dans le monde particulièrement en Afrique et la surcharge en fer est toxique responsable d'hémochromatose



Distribution du fer dans l'organisme

1- Le fer actif= compartiment fonctionnel

- L'hémoglobine

- 3 g chez un homme de 70 Kg et 2,5 g chez une femme de 60 kg = 70 pcent du fer
- 1 ml de culot globulaire compte 1 mg de fer
- Il y a 4 atomes de fer pour 1 molécule d'Hb

- La myoglobine:

- 0,3 g et 0,2 g respectivement chez l'homme et la femme = 6 pcent du de l'organisme
- Fixe l'O₂ au niveau musculaire et le libère au cours de l'effort



Distribution du fer dans l'organisme

- Le fer des enzymes respiratoires
 - 0,3 g et 0,2 g respectivement chez l'homme et la femme = 6 pcent du de l'organisme
 - Enzymes respiratoires= Cytochromes, Peroxydases, catalases
 - Ces enzymes participent à des réactions d'oxydoréduction en vue de détoxification (cytochromes) ou de protection des cellules contre l'oxydation (catalases et peroxydases)



Distribution du fer dans l'organisme

2- Le compartiment des reserves

- 0,8 à 1 g chez l'homme , 0,4 à 0,5 g chez la femme
- La ferritine
 - Forme de reserve dite labile donc facilement mobilisable en cas de besoin
 - Située au niveau des cellules macrophagiques de la moelle osseuse, foie et rate
 - Une petite partie circule dans le plasma à l'état dissous et reflète l'état des reserves
- L'hémosidérine: forme de réserve dite stable



Distribution du fer dans l'organisme

3- Le compartiment de transport plasmatique

- Le fer circule dans le plasma lié à une protéine porteuse: la transferrine ou sidérophylle
- A l'état physiologique: cette protéine n'est saturée qu'au tiers de sa capacité totale de fixation = sidéremie
- Très faible quantitativement (4 mg) mais très actif au plan cinétique car subit plusieurs renouvellements en 24 heures



Métabolisme du fer

- Les apports

- Les besoins en fer sont faibles (10mg/jour) mais augmentés chez l'enfant (croissance) et la femme (menstrues et grossesse)
- Aliments: fer héminique dans les viandes et le foie; fer non héminique dans les végétaux (lentille, haricots, épinards)
- Il y a peu de fer dans l'alimentation du nouveau né.



Métabolisme du fer

Absorption du fer

- Elle est faible: 5 pcent pour le fer végétal et 20 pcent pour le fer animal (hémunique)
- Elle se fait au niveau du duodénum et du jéjunum
- Action des enzymes peptidiques et de l'Hcl qui dissocient le fer de ses complexes alimentaires
- Le fer alimentaire est du fer ferrique (Fe^{3+}) et son absorption nécessite sa transformation préalable en fer ferreux (Fe^{2+}) grâce à l'acidité gastrique
- Vit C et AA favorisent l'absorption alors que phytates, oxalates et phosphates inhibent l'absorption



Métabolisme du fer

■ Transport du fer

- Assuré par la transferrine qui est saturée au tiers de sa capacité totale.
- C'est la seule protéine capable de fournir du fer à l'organe hématopoïétique

■ Les pertes en fer

- Sont équivalentes aux apports
- Se font dans les urines, desquamation cutanée, selles, menstruations etc.



Métabolisme du fer

- Les pertes en fer

- Sont équivalentes aux apports
- Elimination fécale, desquamation des cellules, perte sanguine digestive physiologique
- Chez la femme: menstruations (8 à 20 mg de fer), allaitement (1mg par jour), la grossesse (500 mg de fer)



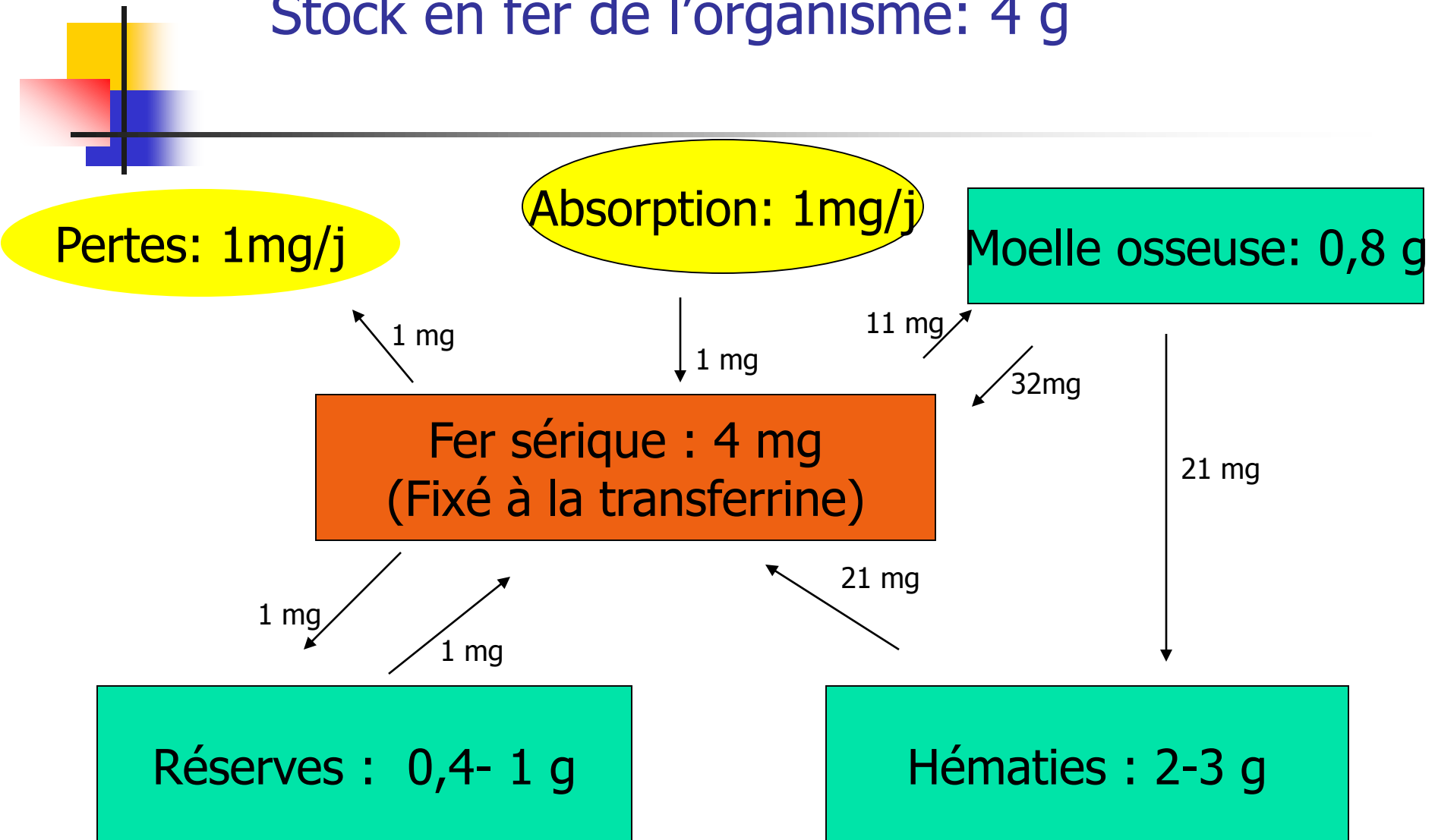
Métabolisme du fer

- Turn over du fer

- Le fer absorbé est transporté par la transferrine
- Une partie est dirigée vers les réserves, une autre vers la moelle osseuse
- Le fer issu des hématies détruites au terme de leur durée de vie normale est redistribué dans les différents compartiments: on dit que le fer est recyclé.
- Le mouvement du fer dans l'organisme est un mouvement clos: Turn over du fer

Cycle du fer dans l'organisme

Stock en fer de l'organisme: 4 g





Exploration du métabolisme du fer

- Fer sérique: quantité de fer fixé à la sidérophilline 0,8 à 1,3 mg/l
- CTFS: capacité totale de fixation de la sidérophylline: 2,5 à 4 mg/l
- CS: coefficient de saturation = Fer sérique/ CTFS= 30 à 35 %
- Ferritinémie: état des réserves en fer
30 à 300 ng/ml
- Transferrinémie



Nouveaux paramètres de l'étude du métabolisme du fer

- **Ferritine érythrocytaire=**

Ferritine hémolysat x Hb sang total

GR sang total x Hb hémolysat

Non influencé par l'inflammation et permet un suivi de l'efficacité thérapeutique

- **Récepteur soluble de la transferrine**

- Taux élevé dans la carence martiale et non dans les anémies inflammatoires
- Intérêt:
 - Diagnostic de la Carence en fer associé à un état inflammatoire
 - Évaluer l'activité érythropoïétique médullaire

Pathologie du métabolisme du fer:

Anémie hypochrome microcytaire

	Hb	Fer sérique	Ferritine	sTfR	sTfR/ ferritine
Déficit fer	↓	↓	↓	↑	↑↑
A. infl	↓	↓	N ou ↑	N	N

Déficit+ A. infl	↓	↓	N	↑	↑
-----------------------------	---	---	----------	---	---

Pathologie du métabolisme du fer: Anémie hypochrome microcytaire

	Fer sérique	ferritinémie	CTFS	FS CS= $\frac{\text{FS}}{\text{CTFS}}$
Thalassémie	N ou ↗	↗	↘	↗
Anémie Sidéroblast	↗	↗	↗	Variable



Les vitamines B9 et B12

- Vitamines du groupe B qui jouent un rôle important dans la synthèse de l'ADN du noyau de cellules à renouvellement rapide dont les cellules hématopoïétiques.
- Leur déficit représente la première cause d'anémie macrocytaire qui est le témoin morphologique du trouble de synthèse de l'ADN.
- On distingue:
 - L'acide folique ou vitamine B9
 - La Vitamine B12 ou cobalamines



L'Acide folique

■ **Structure**

- L'acide folique ou acide pteroyl-monoglutamique n'est ni la forme alimentaire naturelle, ni la forme physiologiquement active
- Elle est composée de:
 - Acide ptéroïque: noyau ptéridine et acide para aminobenzoïque
 - + Acide glutamique



L'Acide folique

■ **Formes chimiques**

■ Formes conjuguées:

- les polyglutamates qui contiennent plusieurs molécules d'acide glutamique
- Forme de réserves et celle retrouvée dans les aliments

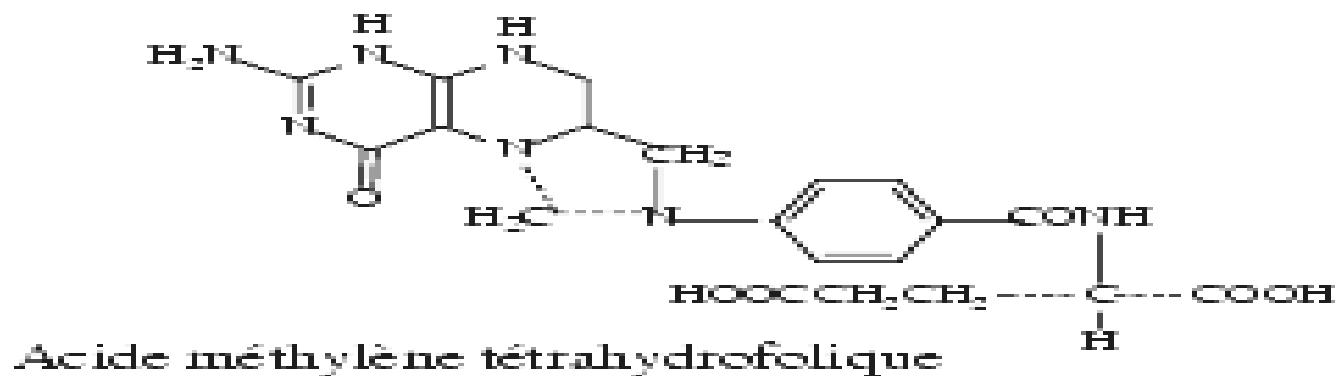
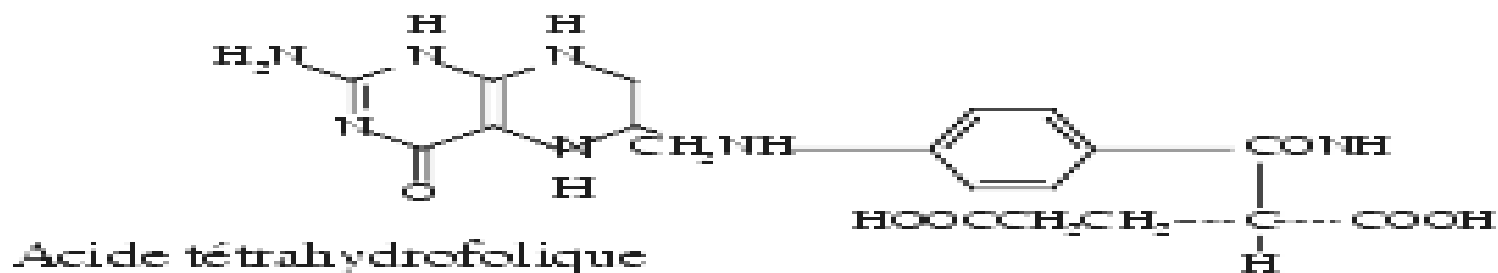
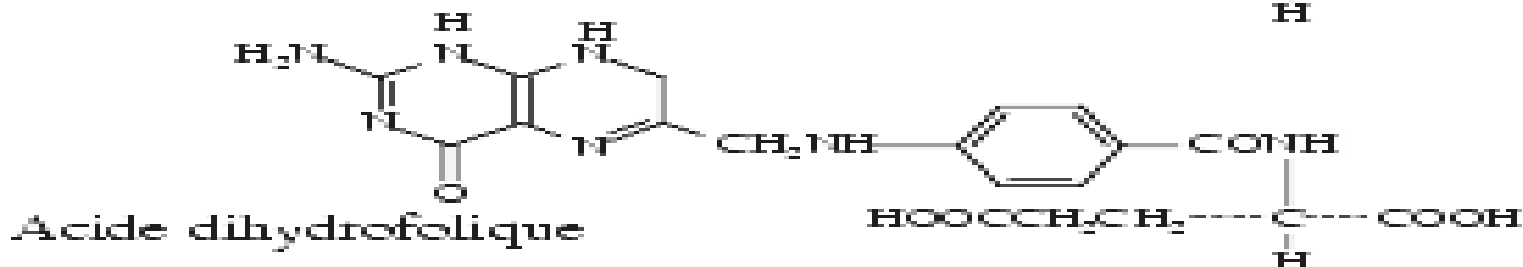
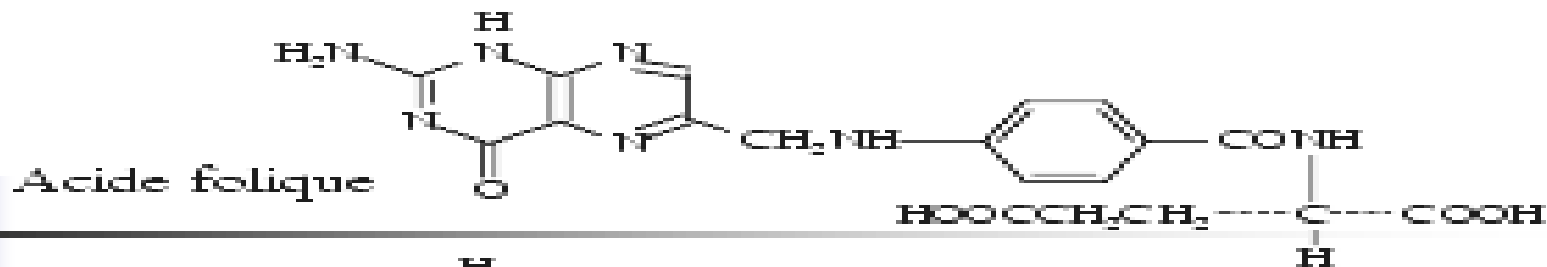
■ Formes réduites:

- Résultent de l'hydrogénation des atomes d'azote du noyau ptéridine
- Acide dihydrofolique (DHF): Hydrogénation en N5 N6
- Acide tétrahydrofolique (THF): Hydrogénation en N5 N6 N7 N8



L'Acide folique

- Formes substituées
 - Fixation de radicaux monocarbonés sur les N5 et N10 des formes substituées
 - Ce sont les formes actives
 - Exemples:
 - 5 méthyle THF (CH₃)
 - 5 formyl THF (CHO)
 - 5 méthylène THF (CH₂)





L'Acide folique: Métabolisme

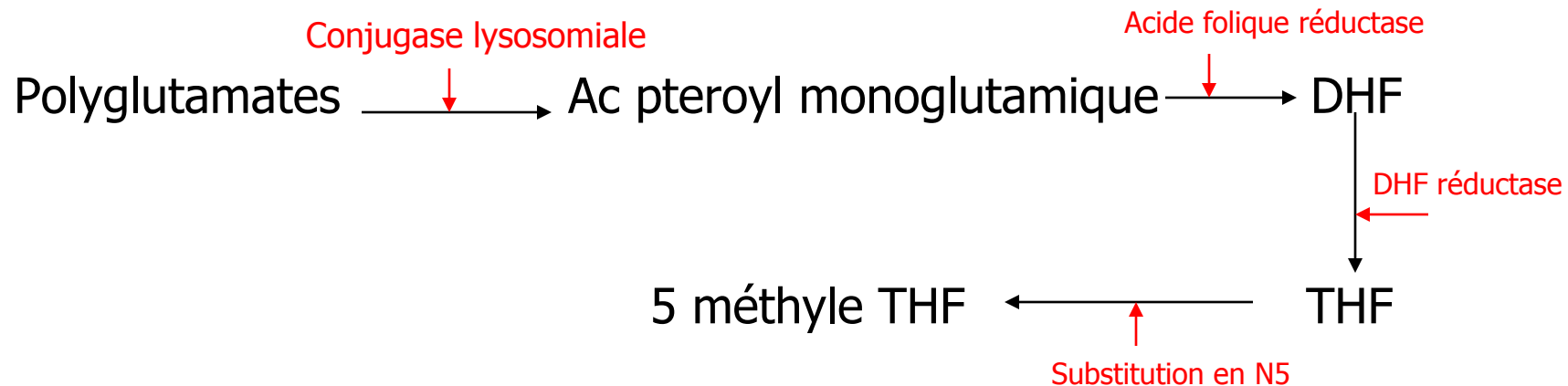
■ Apports

- Les besoins quotidiens sont faibles: $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ et l'apport alimentaire est de 0,5 à 1 mg/j dans un régime normal
- Besoins augmentés au cours de la grossesse, de l'allaitement ou de la croissance.
- Aliments riches en acide acide folique: fruits, légumes verts crus, protéines animales (foie)
- Vitamine très labile, rapidement détruite lors de la cuisson

L'Acide folique: Métabolisme

■ Absorption

- Se fait au niveau du jéjunum





L'Acide folique: Métabolisme

- 5 méthyle THF= acide folinique. forme circulante et physiologiquement active
- Les antifoliniques inhibent l'acide folique réductase: Méthotrexate, Pyrimétamine

■ **Transport**

- L'acide méthyle THF circule dans le plasma, en partie libre, en partie lié à des protéines
- Il est transporté vers le foie où il est mis en réserve sous forme de polyglutamates, ou vers les sites d'utilisation



L'Acide folique: Métabolisme

■ **Réserves**

- Principalement dans le foie
- En quantité faible (10 à 15 mg) épuisables en 1 à 4 mois en cas de carence

■ **Excrétion**

- Dépassent rarement 10 μg par jour
- Se font dans les urines et les selles



Acide folique: Fonctions

- Les folates interviennent dans la **synthèse du thymidilate monophosphate** (dTMP) qui est incorporé dans l'ADN, par la méthylation du déoxyuridilate par le méthylène THF
- **Biosynthèse des bases puriques** (adénine et guanine) grâce au formyl THF et au méthylène THF
- **Catabolisme de l'histidine** avec formation d'acide formiminoglutamique (FIGLU) qui est transformé en acide glutamique



Acide folique: Fonctions

- En temps que coenzyme de la vitamine B6, l'acide folique permet **l'interconversion glycine-sérine**
- **Synthèse de la méthionine**, le groupement méthyl du 5 méthyl THF est transféré sur l'homocystéine, permettant la régénération du THF et de la méthionine



Acide folique: Exploration

- Dosage radio-immunologique des folates sériques.
 - Valeurs normales: 5-15 ng/ml
 - Carence difficile à affirmer par ce seul test
- Dosage des folates érythrocytaires
 - Valeurs normales: 200 ng/ ml de GR
 - Leur baisse est plus fidèle pour affirmer une carence

Vitamine B12: structure et formes chimiques

Cobalamines:

- noyau de base commun: structure tétrapyrrolique avec au centre un atome de cobalt
- Un radical propre à chaque cobalamine
 - Cyanocobalamine
 - Hydroxocobalamine
 - Methylcobalamine
 - Desoxy-adenosylcobalamine
- Cyano et hydroxocobalamine: formes stables utilisées en thérapeutique mais retrouvés en très faible quantité dans l'organisme
- Methyl et desoxy adenosylcobalamines: physiologiquement actives, mais instables et facilement oxydables



Vitamine B12: métabolisme

- Apports

- Apport uniquement alimentaire (vitamine non synthétisée chez l'homme)
- L'apport quotidien est de 50 μg alors que les besoins ne sont que de 2 à 3 μg
- Vitamine liée aux protéines animales
- Aliments: Foie, la viande, les crustacés
- Vitamine totalement absente des végétaux
- Très stable et résiste à la cuisson



Vitamine B12: métabolisme

■ Absorption

- La vit B12 est libérée des protéines par le suc gastrique sous l'effet de l'acide chlorhydrique et de la pepsine
- Elle se lie alors à la transcobalamine et au facteur intrinsèque qui est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique.
- L'absorption a lieu au niveau de l'iléon distal



Vitamine B12: métabolisme

- Transport
 - Assuré par des transporteurs spécifiques: les transcobalamines I, II, et III
 - La TC I est la plus importante car elle transporte la Vit B12 absorbée au niveau de l'intestin vers les cellules sécrétrices
 - Les TC II et III sont essentiellement produites par les granulocytes (taux élevés dans les syndromes myéloprolifératifs). Elles transportent le Vit B12 sans les distribuer aux cellules utilisatrices



Vitamine B12: métabolisme

- Reserves
 - Elles sont considérables, de l'ordre de 3 à 4 mg, dont la moitié dans le foie
 - Une anémie par carence n'apparaît qu'au bout de 3 à 4 ans
- Excretion minime: urines et fèces



Vitamine B12: fonctions

- Coenzymes agissant avec des enzymes spécifiques pour le transport des radicaux monocarbonés
- Synthèse de la méthionine: conversion de l'homocystéine en méthionine, la méthionine est indispensable à la synthèse de la myéline
- Transformation de l'acide propionique en acide succinique



Vitamine B12: fonctions

- Propionyl CoA \longrightarrow Ac methyl malonique

5'desoxyadenosylcobalamine



Ac succinique



Vitamine B12: Exploration

- Dosage radio immunologique
 - 200-300 pg / ml
 - < 40 pg/ml dans les carences
 - > 1000 pg/ml dans la LMC
- Dosage de l'excrétion urinaire d'acide méthyl malonique: augmentée en cas de carence
- Mesure de l'absorption de la vitamine B12: test de Schilling



Conclusion

- Les déficits en acide folique sont surtout par défaut d'apport
- Les déficits d'apport en Vitamine B12 sont rares:
 - Abondance dans le règne animal
 - Importance des réserves
 - Les déficits sont surtout par défaut d'absorption comme dans la maladie de Biermer (Ac anti FI)