

PHYSIOLOGIE DE L'ERYTHROPOIESE

**Diplôme Universitaire de drépanocytose
Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie,
Bamako, Mali, 2014**

PLAN DU COURS

1. Généralités
2. Précurseurs cellulaires du globule rouge
3. Aspects cinétiques et morphologiques
4. Régulation de l'érythropoïèse
5. Fer et érythropoïèse
6. Acide folique et érythropoïèse
7. Vitamine B12 et érythropoïèse
8. Exploration de l'érythropoïèse en routine
6. Applications du cours

GENERALITES

- **DEFINITION**

- ☛ **Fonction par laquelle l'organisme assure le renouvellement adapté des globules rouges dans le sang**

- **INTERET**

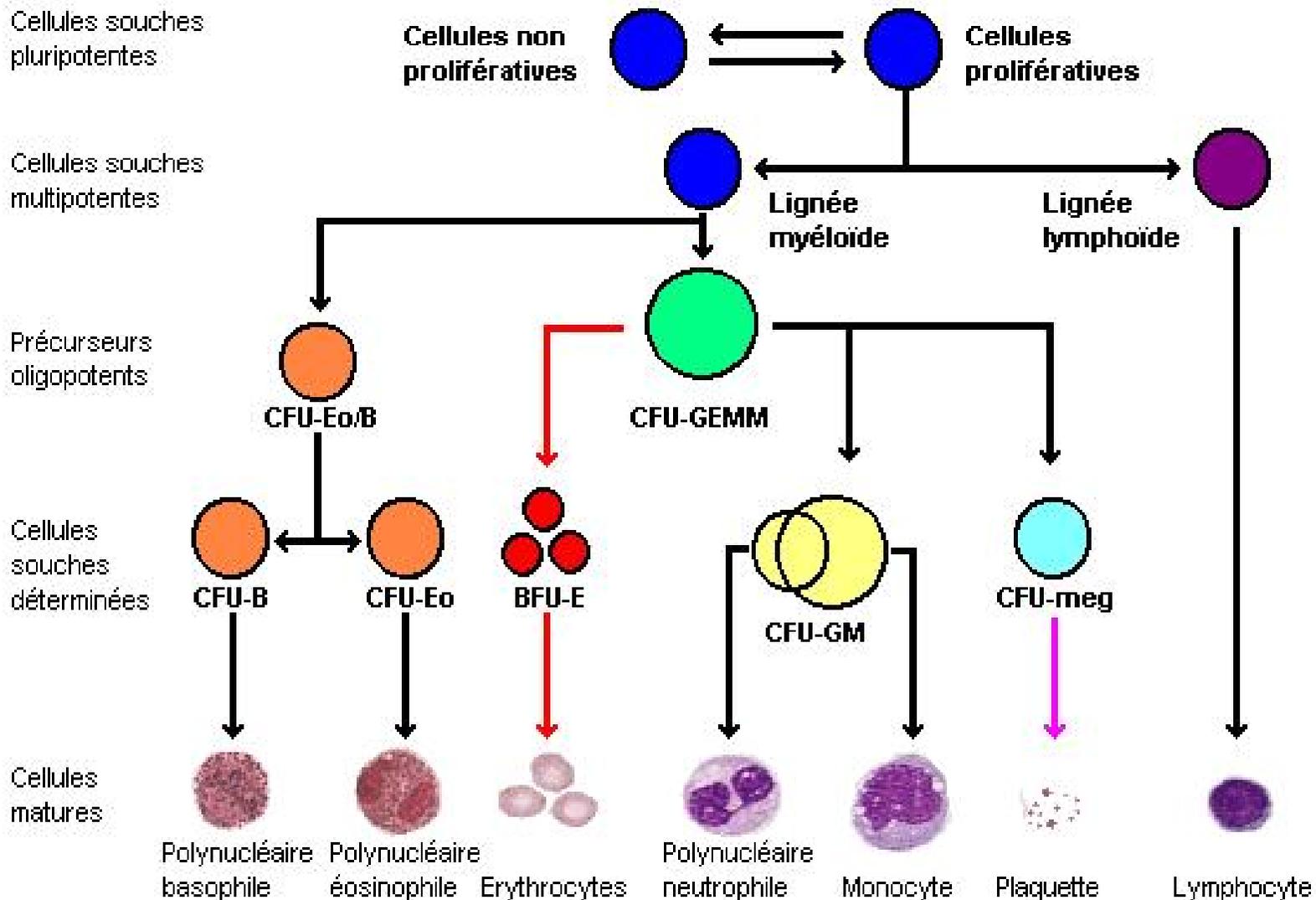
- **Permet la compréhension des pathologies par excès ou déficit des globules rouges**

SIÈGE DE L'ERYTHROPOÏÈSE

- **Chez l'embryon**
 - Dès le 19^{ème} jour de la conception
 - Sac vitellin
 - Production mégaloblastes
 - Synthèse d'hémoglobines embryonnaires (Hémoglobines Gowers)
- **Chez le fœtus**
 - Erythropoïèse hépatosplénique à partir du 3^{ème} mois
 - Production de normoblastes
 - Synthèse des hémoglobines fœtale et adulte A₁
 - Erythropoïèse médullaire à partir du 4^{ème} mois
- **Après la naissance**
 - Erythropoïèse exclusivement médullaire
 - Dé répression de la synthèse de l'hémoglobine fœtale

Schéma général de l'hématopoïèse

IMMUNO&EE-BI&MED



PRECURSEURS CELLULAIRES

Cellules souches CSH (Cellule Souche Hématopoïétique)



Progéniteurs CFU GEMM = CS myéloïde
(Colony Forming Unit-Granulocyte, Erythroid, Macrophage,
Megacaryocyte)



Précurseurs érythroïdes: **BFU E** précoces/immatures
(Burst Forming Unit-Erythroid)



BFU E tardifs/matures



CFU E
(Colony Forming Unit-Erythroid)

Progéniteurs (1)

- **BFU-E (Burst Forming Unit-Erythroid)**
 - Cellules engagées de façon irréversible vers l'érythropoïèse
 - Progéniteurs érythroblastiques précoces
 - Peu sensibles à l' EPO
 - Sensibles à l' IL3, GM-CSF, SCF, IL9, IL11

Progéniteurs (2)

- **Les CFU-E (Colony Forming Unit-Erythroid)**
 - **Progéniteurs issus des BFU-E**
 - **Leur différenciation et leur survie sont très dépendantes de l'EPO**

Les précurseurs érythroïdes

Lignée érythroblastique 10 à 30% des cellules médullaires

0,5 à 2%

Proérythroblaste (1)

Division cellulaire

1 à 4%

Erythroblaste basophile I (2)

Division cellulaire

Erythroblaste basophile II (4)

Division cellulaire

6 à 8%

Erythroblaste polychromatophile (8)

Division cellulaire

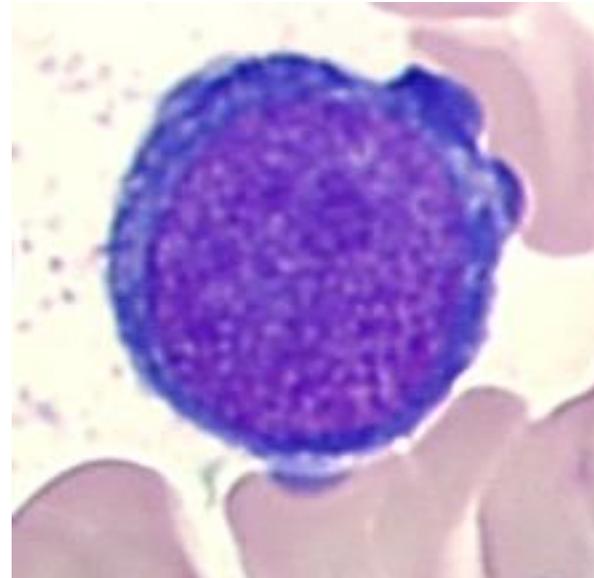
6 à 10%

Erythroblaste acidophile (16)

Réticulocyte (16)

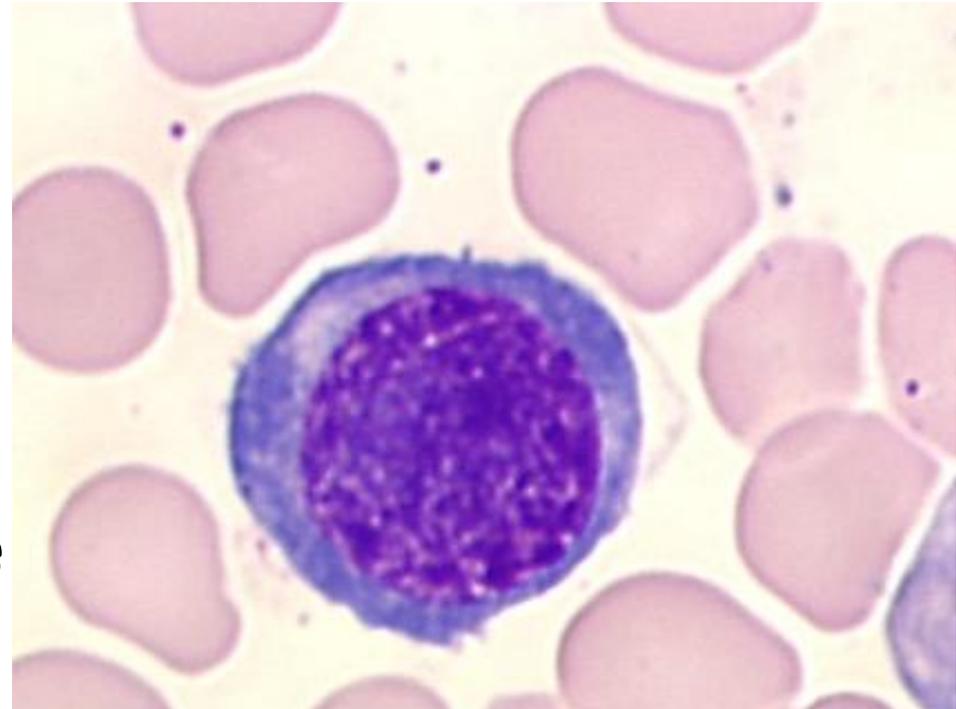
Le proérythroblaste

- ☛ **0,5 – 2 %** des Cellules dans la Moelle osseuse
- Arrondie,
- De grande taille: 20-25µm de diamètre
- Noyau volumineux
- Rapport N/C élevé: 8/10
- Contient 1 ou plusieurs nucléoles
- Chromatine fine
- **Cytoplasme** réduit à une mince couronne **très basophile**
- **Pas de granulation dans le cytoplasme**



L'érythroblaste basophile (I et II)

- ☛ **2 à 4%** des cellules de la moelle osseuse
- ☛ Arrondie : 12-16 μ de diamètre
- Noyau central: 6/10, **sans nucléole**
- Chromatine condensée en mottes ou en rayon de roue ou en damier
- Cytoplasme **très basophile**
- **Pas de granulation dans le cytoplasme**



L'érythroblaste polychromatophile

➤ L'érythroblaste polychromatophile

➤ 6 à 8% des cellules de la moelle

✓ Taille : 8 – 12 μ

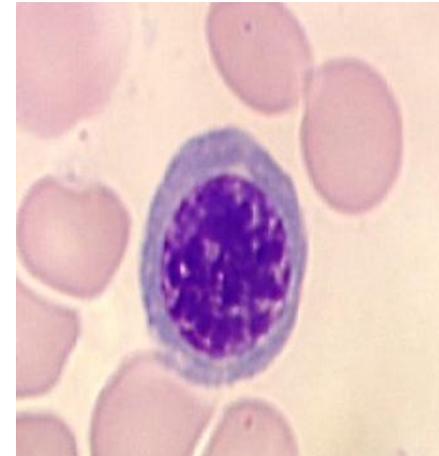
✓ Forme : arrondie ou ovale

✓ N/C : 0,5 à 0,6

✓ Grosses masses chromatiniennes

✓ Cytoplasme plus abondant *bleu – verdâtre*

✓ Pas de granulation dans le cytoplasme



L'érythroblaste acidophile

➤ L'érythroblaste acidophile

➤ 6 à 10% des cellules de la moelle

✓ Taille : 8 - 9 μ

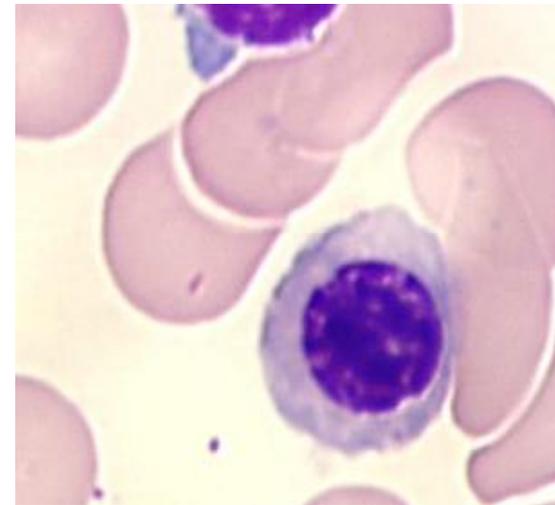
✓ Forme arrondie

✓ N/C 0,2 - 0,4

✓ Noyau rond excentré

✓ Cytoplasme abondant rose orange homogène

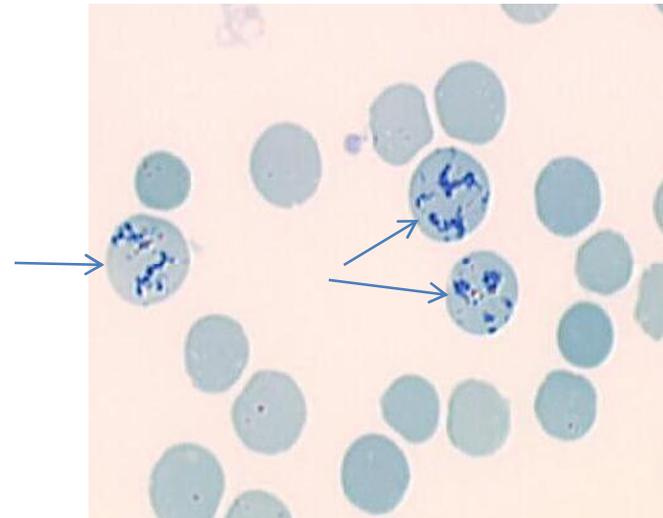
✓ Pas de granulation intracytoplasmique



Le réticulocyte

➤ Le réticulocyte

- ✓ Taille: 8 – 9 μ
- ✓ Forme arrondie
- ✓ Pas de noyau

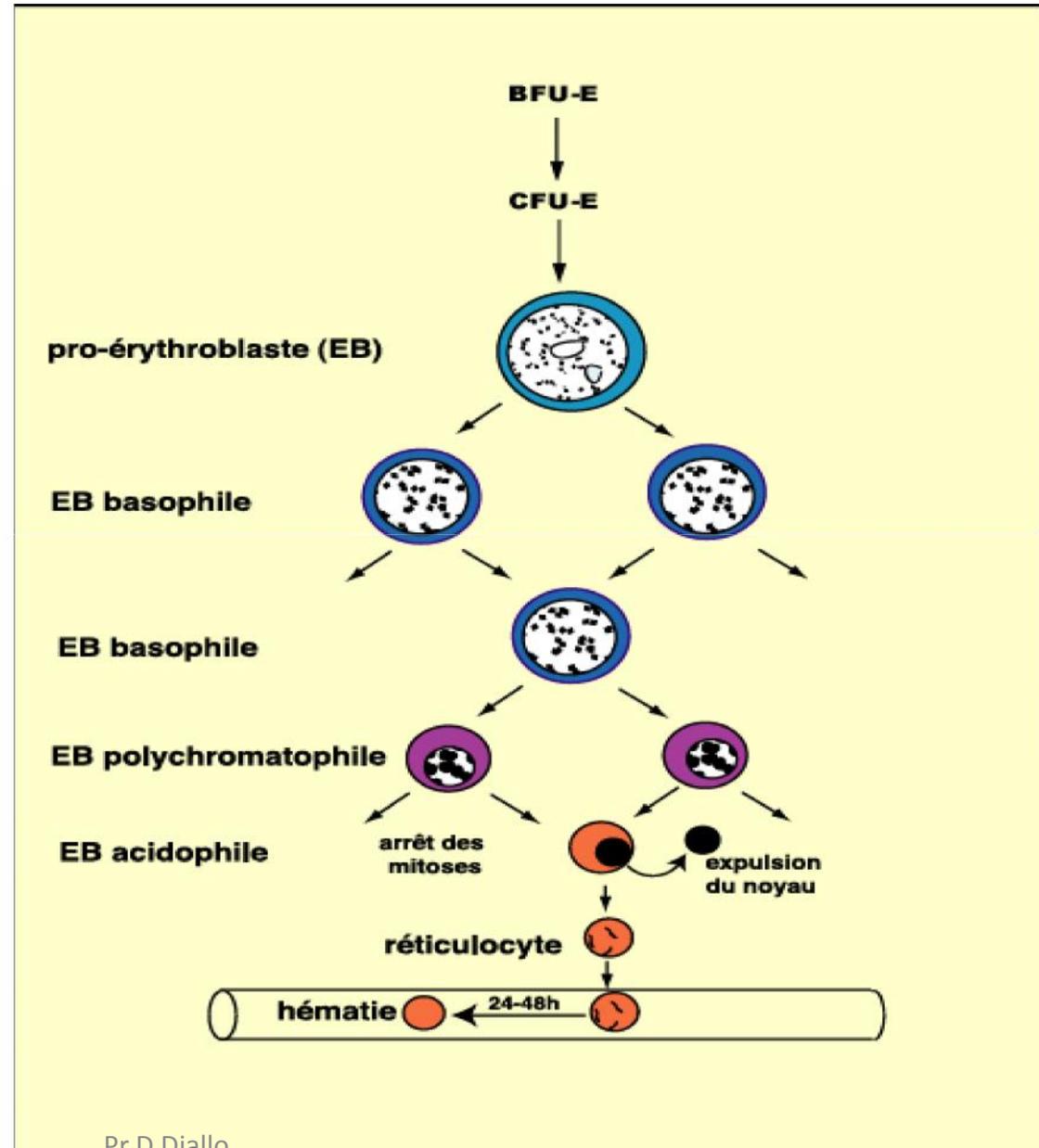


- ✓ Cytoplasme abondant rose-orange homogène
- ✓ Pas de granulation, mais réseau réticulo-filamenteux

ASPECTS CINETIQUES ET MORPHOLOGIQUES

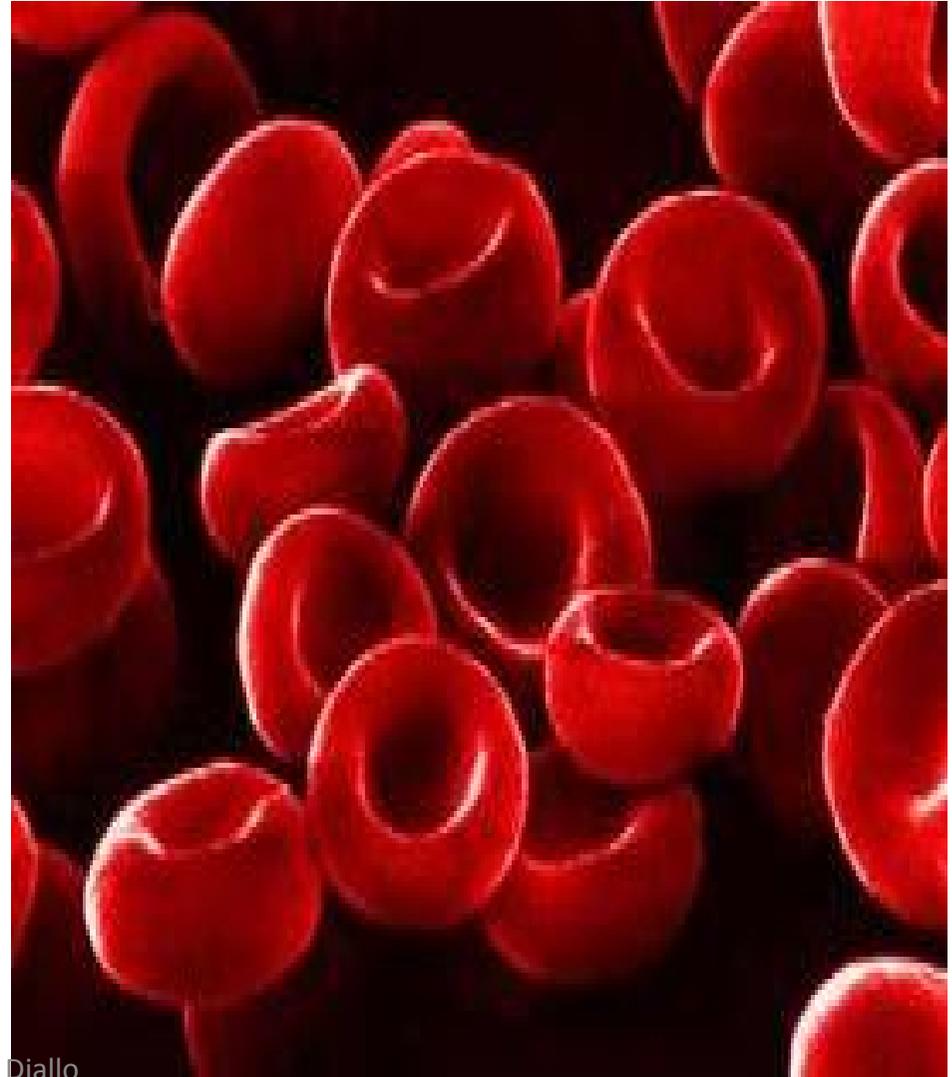
Trois caractéristiques morphologiques:

1. Réduction progressive de la taille des cellules;
2. Perte progressive de la basophilie des cellules;
3. Perte du noyau



Les globules rouges ou hématies (1)

- **Cellules anucléées**
- **7 – 8 μ m de diamètres**
- **Disque biconcave**

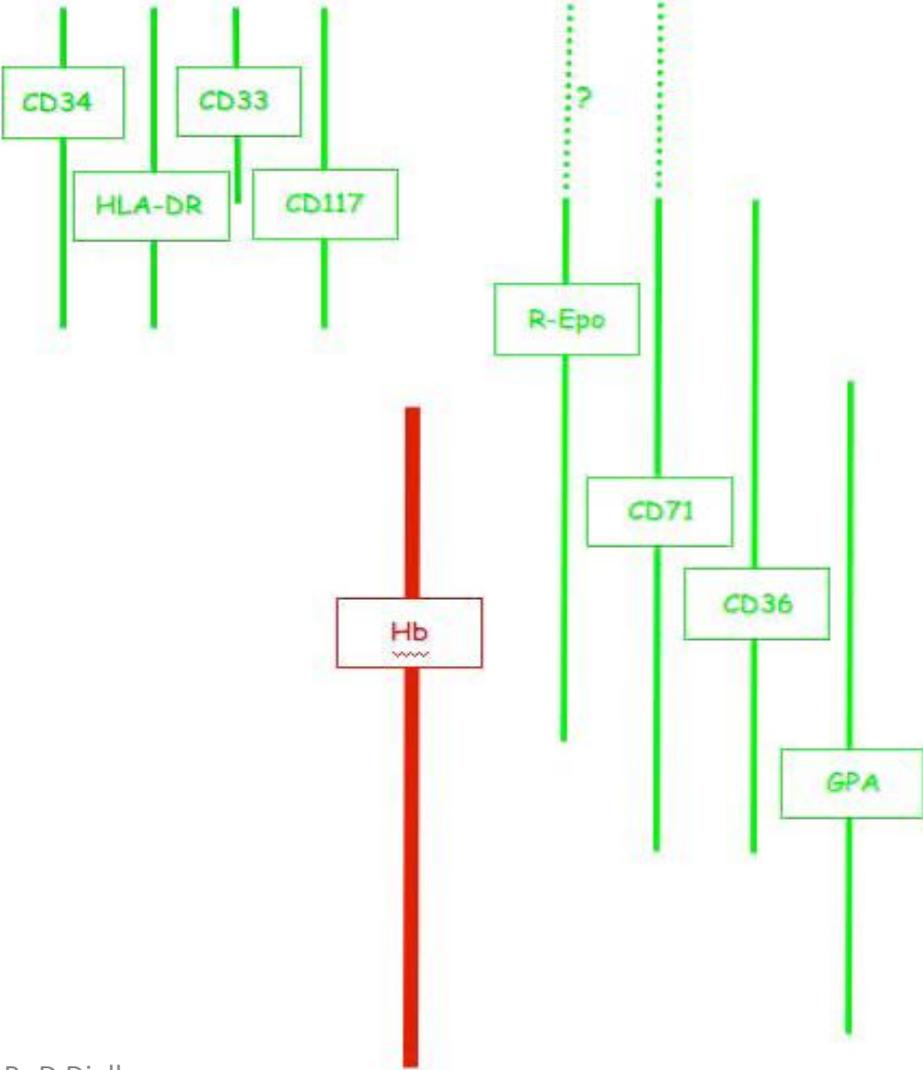
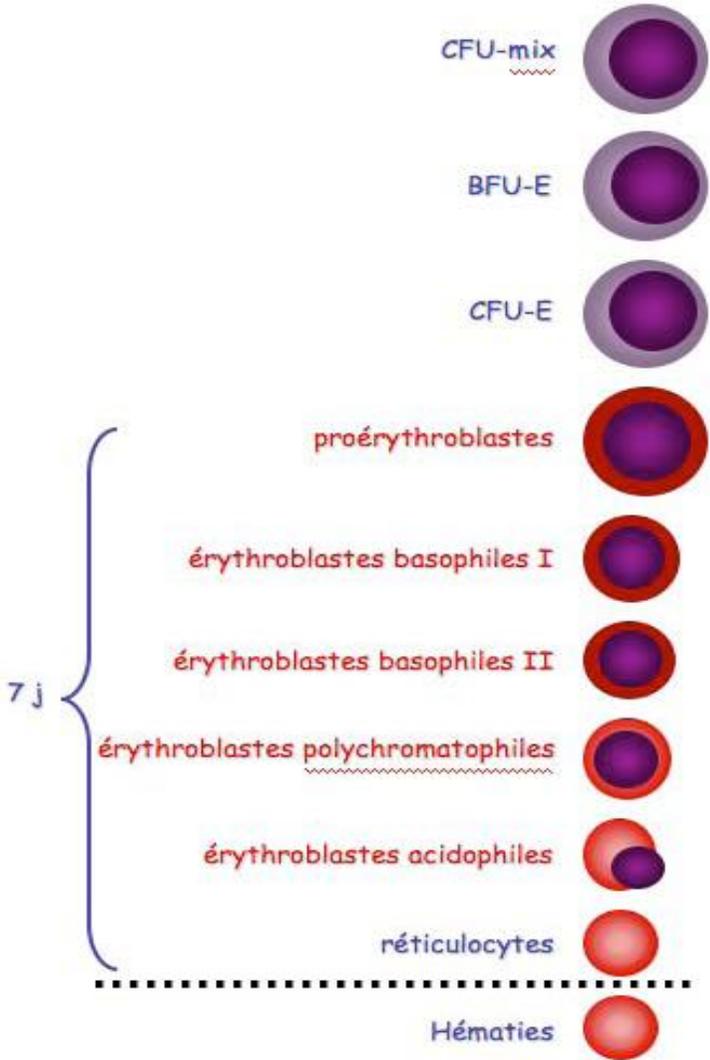


Les globules rouges ou hématies(2)

- **Production quotidienne**
 - **$200 \cdot 10^9$ /jour**
- **Durée de la production**
 - **5 à 7 jours**



MARQUEURS DE LA LIGNEE ERYTHROÏDE



REGULATION DE L'ERYTHROPOIESE

REGULATION SPECIFIQUE(1)

- **Erythropoïétine (EPO)**

- **Structure**

- **Partie glucidique : activité, stabilité**
- **Partie protéique : interaction avec les récepteurs sur la cellule cible**

- **Demi-vie = 4 - 7 heures**

- **Concentration plasmatique = 10 - 20 mU/L**

REGULATION SPECIFIQUE(2)

- **Erythropoïétine (EPO)**

- **Lieu de synthèse et régulation:**

Rein (90%), Foie,

Rôle de l'hypoxie tissulaire +++

- **Mode d'action:**

Par un récepteur surface spécifique (EPO-R) situé sur les BFU-E tardifs, CFU-E, Proérythroblaste, Erythroblastes.

- **Propriétés:**

- Différenciation des BFU-E matures,
- Survie des CFU-E
- Synthèse de l'hémoglobine
- Stades tardifs de la mégacaryopoïèse

REGULATION NON SPECIFIQUE

- **Facteurs de croissance**
 - **BFU-E, CFU-E et Proérythroblaste:**
 - **SCF, IL3, GM-CSF , IL9, IL11.**
 - **BFU E, CFU E :**
 - **IL11 en présence de IL3**
- **Autres facteurs de régulation**
 - **Hormones**
 - **Androgènes, hormones thyroïdiennes, GH, ACTH, Insuline, Corticoïdes (stimulation)**
 - **Œstrogènes (inhibition)**
 - **Lymphocytes T8 (inhibition)**

BESOINS EN MATERIAUX DE L'ERYTHROPOIESE

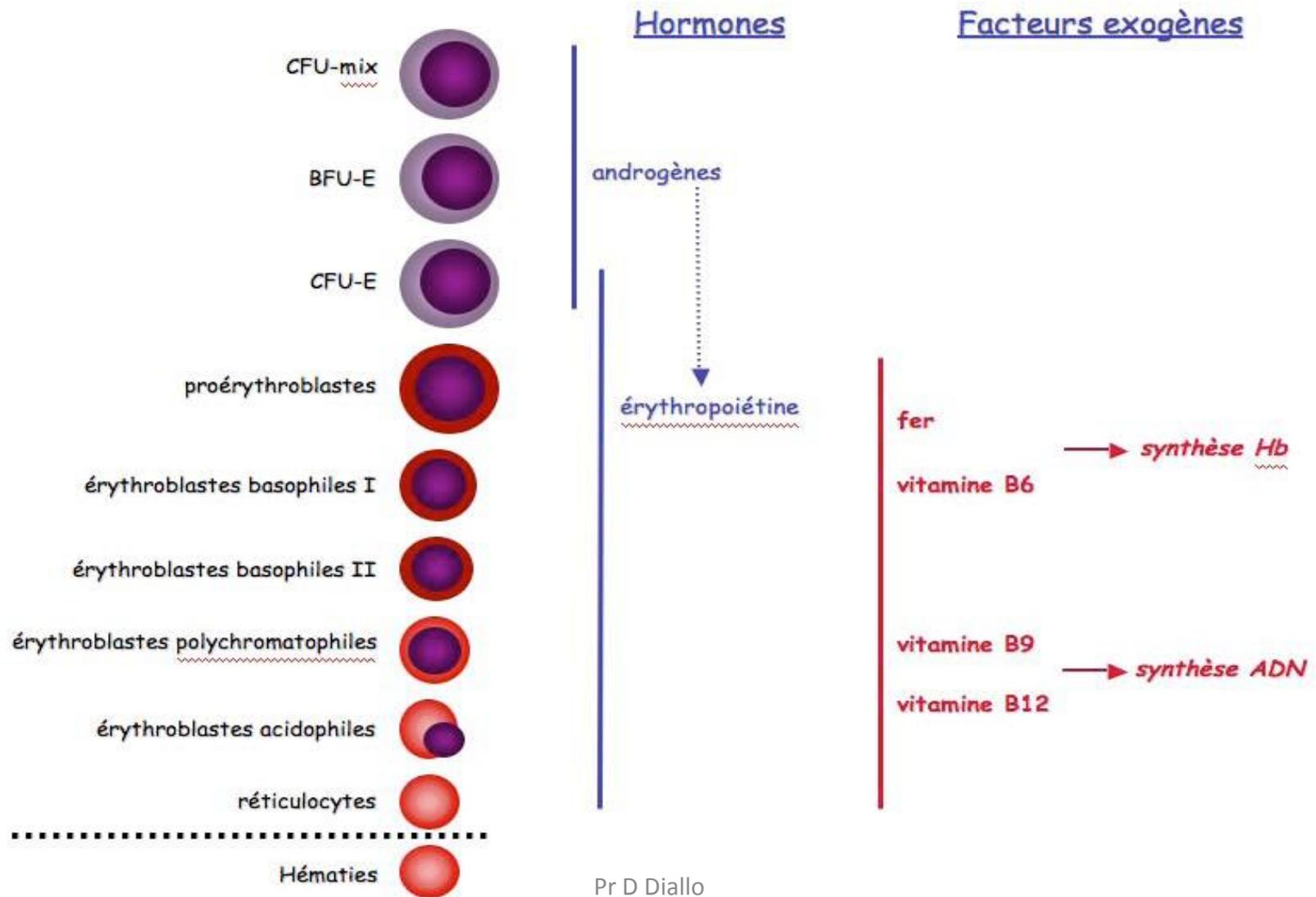
- **Vitamines**

- B12 et B9: synthèse de l'ADN
- B6: synthèse de l'hème
- Vitamine C: absorption du fer et incorporation dans la protoporphyrine de l'hème

- **Métaux**

- Fer: constituant essentiel de l'hémoglobine (*1L de sang = 500 mg de fer*)
- Cobalt: constituant du noyau de la B12
- Cuivre: absorption du fer
- Zn: absorption du fer et des folates

REGULATION



FER ET ERYTHROPOIESE

INTRODUCTION

- **Oligo élément catalyseur de réactions de :**
 - transfert d'électrons,
 - fixation d'azote
 - synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN).
- **Rôle central dans la synthèse de l'hémoglobine et de la myoglobine.**
- **Métabolisme particulier selon un circuit fermé.**

Trois secteurs de répartition du fer dans l'organisme

	Homme adulte (70kg)	Femme adulte (60kg)
Fer fonctionnel: - Hémoglobine: 60 -70% - Myoglobine : 6% - Enzymes:	3 g 0.3 g 0.3 g	2.5 g 0.2 g 0.3 g
Fer de transport plasmatique: Transferrine	4 mg	4 mg
Fer de réserve (ferritine, hémossidérine) : 30%	0.8 - 1g	0.4 – 0.5 g
Total du fer	50-60 mg/Kg	40-50 mg/Kg

LES SOURCES DE FER

- **Alimentation** : source unique du fer (en dehors d'un traitement médicamenteux)
- **Apporte le fer sous deux formes** :
 - Fer héminique d'origine animale
 - Fer non héminique d'origine végétale

ALIMENTS RICHES EN FER : pour 100g

héminique



BOUDIN NOIR : 14 mg



FOIE VEAU : 8 mg



HUITRES : 6 mg



VIANDE ROUGE : 4 mg

non héminique

VIN : 10 mg /L



Céréales : 6,5 mg



Cacao : 3,7 mg



Lentilles : 2,4 mg
Epinards : 2,4 mg



LES PERTES EN FER

- **Physiologiques:**

- **chez l'homme : 1 mg/jour**

- Desquamation des cellules de l'épithélium duodéal,
 - Pertes sanguines digestives physiologiques (= 0,5 ml/j),
 - Sueur et desquamation cutanéophanérierne,
 - Urines.

- **Chez la femme : 2 mg/jour**

- Pertes gynécologiques : (20-50 ml soit 8 à 20 mg de fer).
 - La grossesse : 500 mg de fer
 - L'allaitement : 1 mg/jour

LES PERTES EN FER (suite)

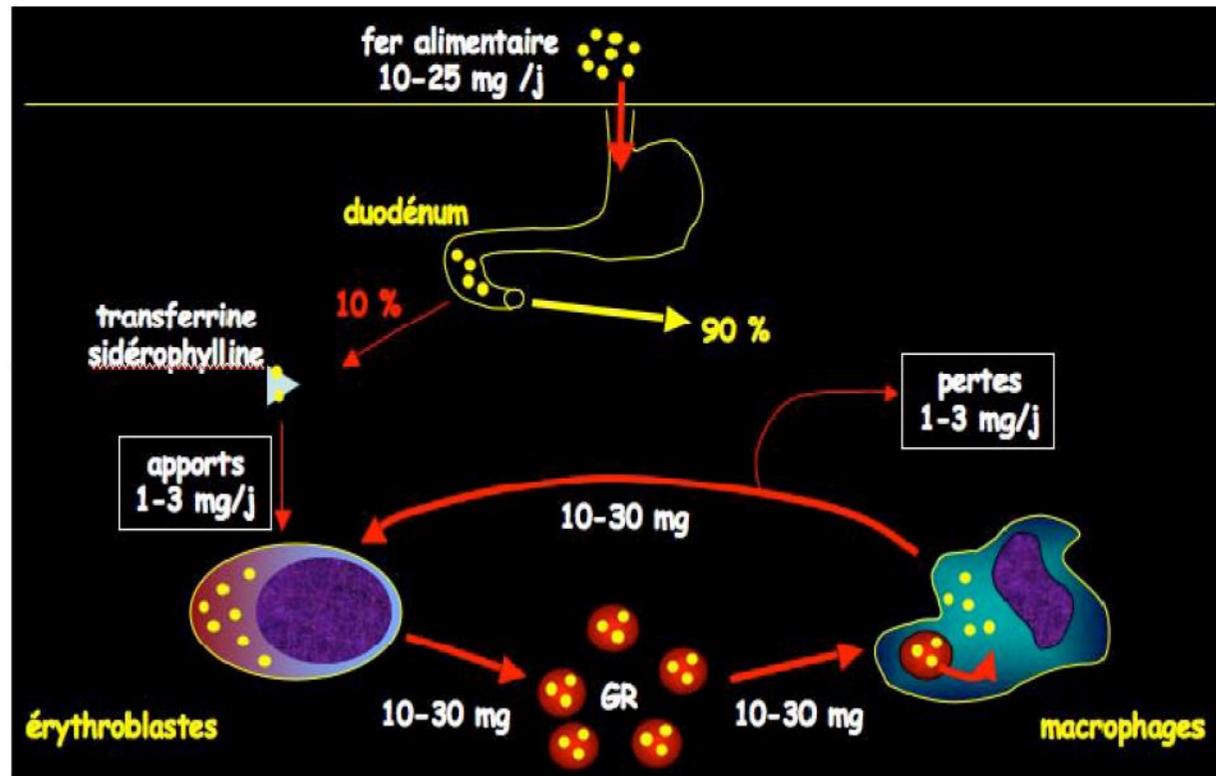
- **Pathologiques**
 - **Seule voie: saignement**
 - Un litre de sang contient 500mg de fer
- **Excrétion augmentée si:**
 - Apport alimentaire excessive
 - Surcharge par transfusion sanguine

ABSORPTION DU FER

- **Siège:**
 - **Duodénum : entérocytes des premières anses intestinales**
- **Trois étapes:**
 - **Franchissement membrane apicale**
 - **Transport à l'intérieur de l'entérocyte**
 - **Traversée de la membrane basale**

ABSORPTION DU FER

Physiologie



héminique (20 %): hémoglobine, myoglobine, cytochromes, catalases, peroxydases
non héminique (80%)

MECANISME DE L'ABSORPTION (1)

- ✓ **Processus différent selon que le fer est apporté sous forme héminique ou non héminique**
- ✓ **Fer héminique**
 - ✓ Fer ferreux (Fe⁺⁺)
 - ✓ Capté via un récepteur de l'hème
 - ✓ Relarguage secondaire du fer sous l'action d'une hème oxygénase
 - ✓ Biodisponibilité plus grande

MECANISME DE L'ABSORPTION (2)

- **Fer non héminique**
 - Fer ferrique (Fe^{+++})
 - Sa captation nécessite
 - une étape de réduction préalable
 - sous l'activité d'une ferriréductase présente au pôle apical de l'entérocyte
- Transfert du fer ferreux dans le cytoplasme se fait grâce au **DMT1** (*Divalent Metal Transporter 1*)

MECANISME DE L'ABSORPTION (3)

- **Devenir du fer internalisé:**
 - Mobilisation vers le pôle basal de l'entérocyte
 - Fixation sur l'apoferritine pour constituer la ferritine (protéine de stockage cellulaire)
- **Rôle de la mobilferrine dans la réduction du fer trivalent en fer divalent et son transfert à la transferrine au pôle basal de l'entérocyte**

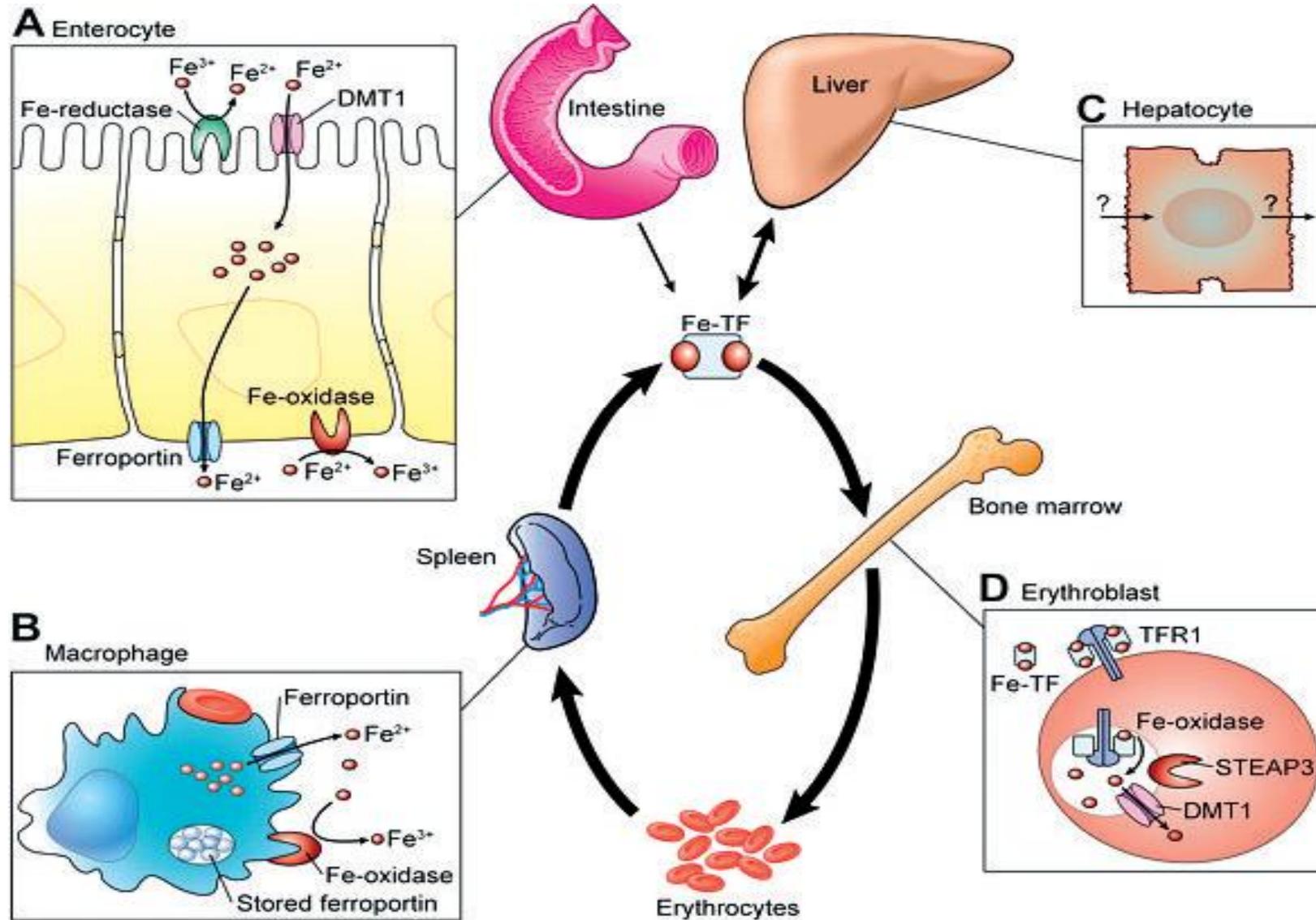
MECANISME DE L'ABSORPTION (4)

- **Protéines impliquées dans la sortie du fer à travers le pôle basal de l'entérocyte:**
 - **Ferroportine 1**
 - Sur le versant plasmatique de l'entérocyte
 - Sortie du fer de l'entérocyte vers le courant plasmatique
 - **Héphaestine (Fe-oxydase)**
 - Activité ferroxidase
 - Inhibe la sortie du fer de l'entérocyte par neutralisation et dégradation de la ferroportine : diminue l'absorption intestinale du fer
 - Diminue le relargage du fer par les macrophages

MECANISME DE L'ABSORPTION (5)

- **Les autres protéines impliquées dans la sortie du fer de l'entérocyte et des macrophages**
 - **Protéine HFE**
 - Se couple au récepteur de la transferrine
 - Complexe interagissant avec l'apotransferrine 1 au niveau membranaire
 - **Ceruloplasmine**
 - Ferroxidase renfermant plus de 95% du cuivre plasmatique
 - Aux propriétés anti oxydantes
 - **Hepcidine**
 - Dégrade le ferroportine membranaire
 - Synthèse augmentée par le fer et l'anémie

ABSORPTION DU FER



Régulation de l'absorption du fer (1)

- **Concerne 10 à 20% du fer ingéré**
- **Ne dépasse pas en général 50%**
- **La quantité de fer absorbé dépend de:**
 - **quantité totale de fer ingérée**
 - **acidité gastrique**
 - **taux de sécrétion de pepsine**
 - **motricité intestinale**
 - **biodisponibilité du fer**
 - **niveau des réserves tissulaires en fer**
 - **activité érythropoïétique de la moelle**

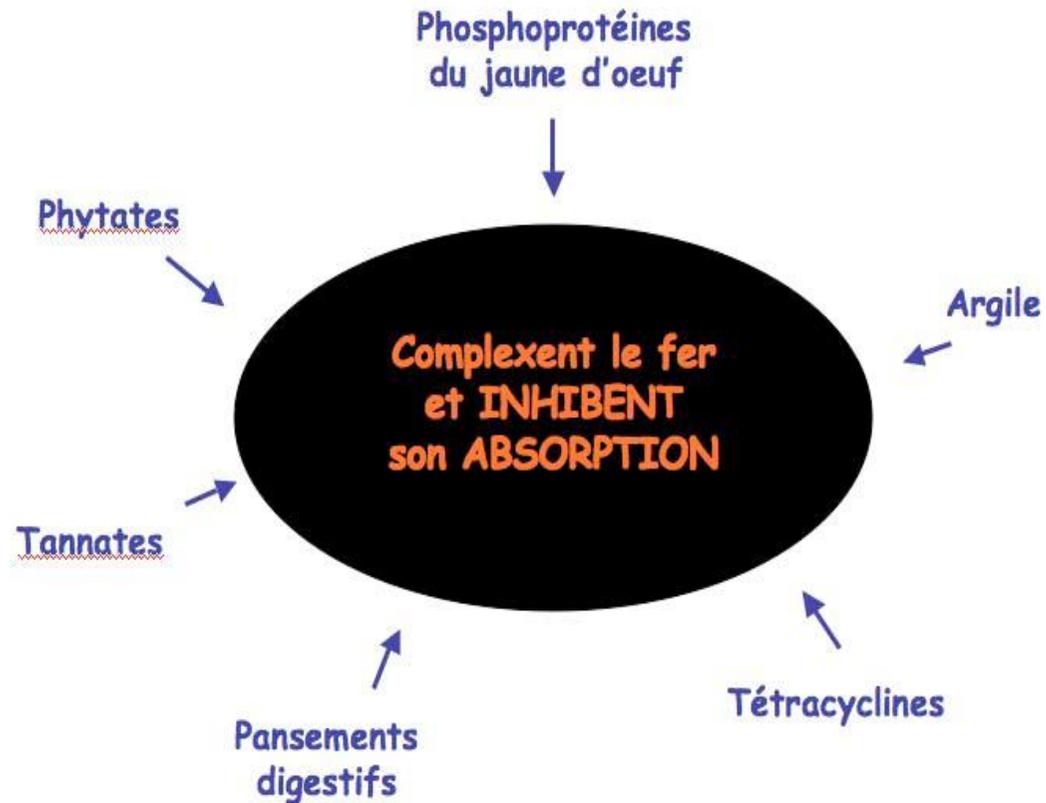
Régulation de l'absorption du fer (2)

- Liaison des IRP (*iron regulatory protein*) à des régions particulières (IRE) situées en 3' ou 5' des ARNm:
 - de la ferritine
 - du récepteur de la transferrine
 - du transporteur des cations divalents (DMT1)
- Si taux de fer bas dans l'entérocyte:
 - Fixation des IRP sur les IRE des ARNm
 - Induction de la synthèse de récepteur de transferrine et de DMT1
 - Diminution de la synthèse de ferritine

Régulation de l'absorption du fer (3)

- **Si le fer est en excès dans l'entérocyte**
 - **Pas de fixation des IRP sur les ARNm**
 - **Dégradation des ARNm**
 - **Diminution de la synthèse de récepteur de transferrine et de DMT1**
 - **Diminution de l'absorption du fer**

Régulation de l'absorption du fer (4)



TRANSPORT & STOCKAGE DU FER

• Transport:

- La transferrine ou sidérophiline seule protéine de transport
- synthétisée par le foie,
- **Saturée à 30 -35%,**
- Transport vers les sites de stockage (foie, cœur) et d'utilisation (moelle osseuse)

- Pas de fer libre dans le plasma

• Stockage: deux formes

– Ferritine :

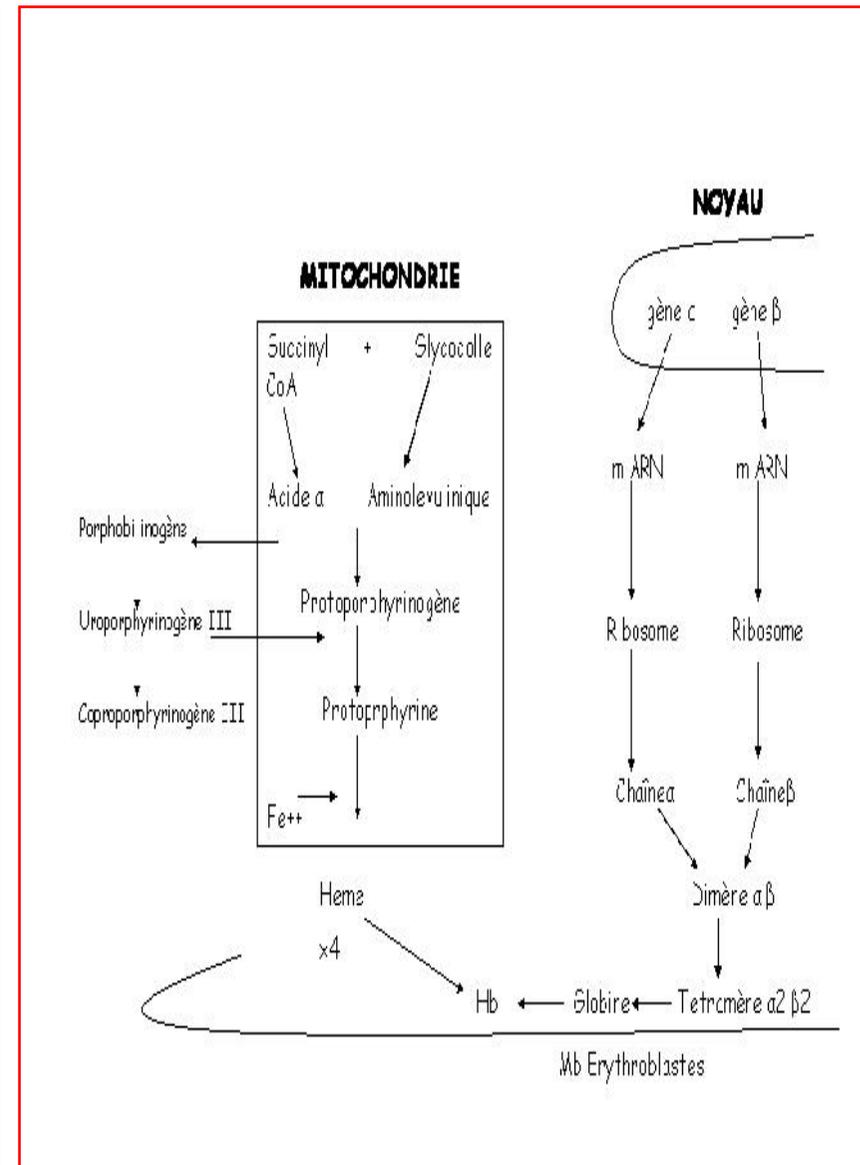
- Plus facilement mobilisable, stockée au niveau du foie et du cœur
- **valeurs usuelles:**
 - **Femme : 12 - 300 µg/l**
 - **Homme : 20-300 µg/l**

– Hémosidérine:

- Moins facilement mobilisable,
- Produit de dégradation de la ferritine

FER ET ÉRYTHROPOÏÈSE

- **Moyen de consommation plus importante de fer dans l'organisme**
- **Fer transporté par la transferrine venant de:**
 - **L'hémolyse physiologique (15 – 30mg/j)**
 - **L'alimentation (1 – 3mg/j)**
- **L'incorporation dans la protoporphine pour constituer l'hème dans les mitochondries**



Exploration du métabolisme du fer (1)

- **Méthodes hématologiques:**

- **Hémogramme:**

- **Taux d'hémoglobine :**

- Valeurs de référence variables selon l'âge et le sexe

- **Indices érythrocytaires: VGM, TCMH, CCMH**

- Valeurs de référence variables selon l'âge

- **Coloration de Perls**

- **Cyanure de K**

- **Sidéroblates dans la moelle (< 5%)**

- **Fer dans les macrophages**

- **Pas de sidérocyte dans le sang**

Exploration du métabolisme du fer (2)

- **Méthodes biochimiques:**

- **Taux de fer sérique:**

- Nécessite un prélèvement à heures fixes et à jeun
 - Valeurs de référence :
 - 13 à 32 $\mu\text{mol/l}$ chez l'homme
 - 12 à 32 $\mu\text{mol/l}$ chez la femme

- **Taux de transferrine et coefficient de saturation**

- Valeurs de référence :
 - La protéine : 2 et 4 g/l
 - La capacité totale de fixation (TIBC) : 2500-3500 $\mu\text{g/L}$
 - Coefficient de saturation: 30-35%

Exploration du métabolisme du fer (3)

- **Méthodes biochimiques (suite):**

- **Ferritine sérique:**

- Indicateur de choix en matière d'évaluation des réserves en fer.
- Valeurs normales:
 - 12 et 300 $\mu\text{g/l}$ chez la femme en période d'activité génitale
 - 20 à 300 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme.

- **Ferritine érythrocytaire:**

- Reflet de l'équilibre entre entrées et sorties de fer dans la moelle érythropoïétique
- Plus sensible que la ferritine sérique
- **Intérêt chez le nouveau-né +++ et en cas d'inflammation**
- Valeurs de référence ($\leq 3\mu\text{g/L}$ de GR)

Exploration du métabolisme du fer (4)

- **Méthodes biochimiques (suite):**
 - Récepteurs solubles de la transferrine:
 - Marqueurs de l'activité érythropoïétique
 - Permet le diagnostic entre anémie carencielle et anémie inflammatoire chronique
 - Valeurs de référence : 0,76 à 1,76mg/L
- **Etude isotopique de l'érythropoïèse:**
 - Taux de renouvellement du fer plasmatique
 - Courbe d'incorporation du fer 59
 - Siège de l'érythropoïèse
- **Méthodes histologiques:**
 - biopsie hépatique avec coloration par le technique de perls

APPLICATIONS CLINIQUES I

- **Carence martiale:**

- **Secondaire à un saignement chronique**

- Anémie microcytaire et hypochrome
- Sidérémie basse,
- Capacité Total de Fixation (TIBC) augmentée,
- Coefficient de saturation bas
- Ferritine sérique basse.

- **Inflammations**

- Anémie avec sidérémie basse,
- Capacité Total de Fixation (TIBC) normal ou basse,
- Coefficient de saturation normal ou augmenté
- Ferritine sérique normale ou augmentée.

APPLICATIONS CLINIQUES II

- **Hémochromatose:**

- **Acquise:**

- Apport excessif de fer (transfusions)
 - Défaut de synthèse de l'hémoglobine (thalassémies majeures)
 - Défaut de synthèse de l'hème (maladies mitochondriales)

- **Héréditaire:**

- Rôle de l'hepcidine
 - Mutations du gène HFE

L'Acide folique et érythropoïèse

Intérêt

- ✓ **Rôle important dans la physiologie de certains organes**
 - **Moelle osseuse : hématopoïèse**
 - **Tube neural**

- ✓ **Anomalies secondaires au déficit en AF**
 - **Anémie macrocytaire**
 - **Autres cytopénies**
 - **Malformations du tube neural (ex: spina bifida)**

Formes actives

✓ **Forme physiologique active est :**

- **Acide tétrahydrofolique (THF)**

- N5 formyl THF
- N10 formyl THF
- N5 méthyl THF
- N5 formimino THF
- N5' N10 méthylène THF
- N5'N10 méthényl THF

✓ **L' acide tétrahydrofolique est issu de:**

- **Acide dihydrofolique (DHF)**

Sources de folates

- ✓ **Végétaux supérieurs et micro organismes**
- ✓ **Largement rependues dans les aliments**
- ✓ **Quantités particulièrement élevées dans**
 - **Légumes verts**
 - **Foie, rein**
 - **Produits laitiers**
 - **Céréales**
 - **Chocolat et fruits secs**
- ✓ **Apportées sous forme de polyglutamates**
 - ✓ **500 – 700 µg/jour**
- ✓ **Résistent mal à la cuisson prolongée**

Besoins en folates

✓ Besoins en folates:

✓ 100 – 200 $\mu\text{g}/\text{jour}$

✓ Accrus au cours de la

✓ La croissance

✓ La grossesse

Réerves en folates

- ✓ Réerves en folates:
 - ✓ Faibles : 7 à 12 mg
 - ✓ Suffisantes pour 2 semaines à 4 mois
- ✓ Sont **essentiellement hépatiques**
- ✓ Sous forme de N5 méthyl THF

Absorption

- ✓ Transformation des polyglutamates en monoglutamates au cours de leur absorption
 - ✓ Activité d'une enzyme entérocytaire = **conjugase**
- ✓ Absorption des folates se déroule essentiellement au niveau du jéjunum proximal
- ✓ Une fiable quantité est absorbée le long de tout l'intestin grêle par diffusion passive

Transport et Excrétion

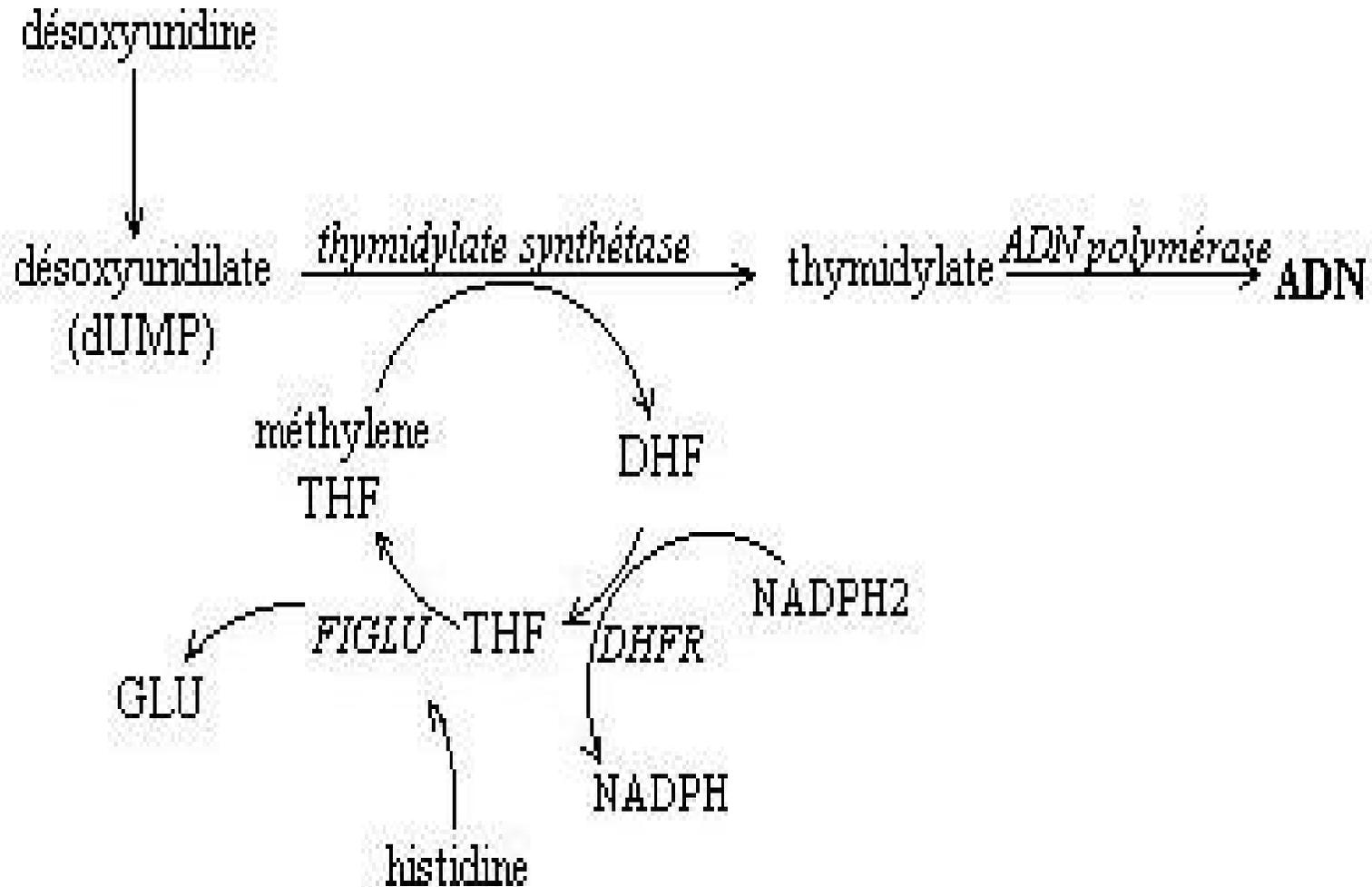
- ✓ **Transport plasmatique se fait sous deux formes:**
 - ✓ **Une forme libre**
 - ✓ **Une forme liée à deux protéines**
 - ✓ **Albumine et alpha2 macroglobuline**
 - ✓ **Folates binding proteins solubles**
- ✓ **Forme circulante : N5 méthyl THF**
- ✓ **Excrétion des folates se fait par les selles et les urines**

Effets métaboliques

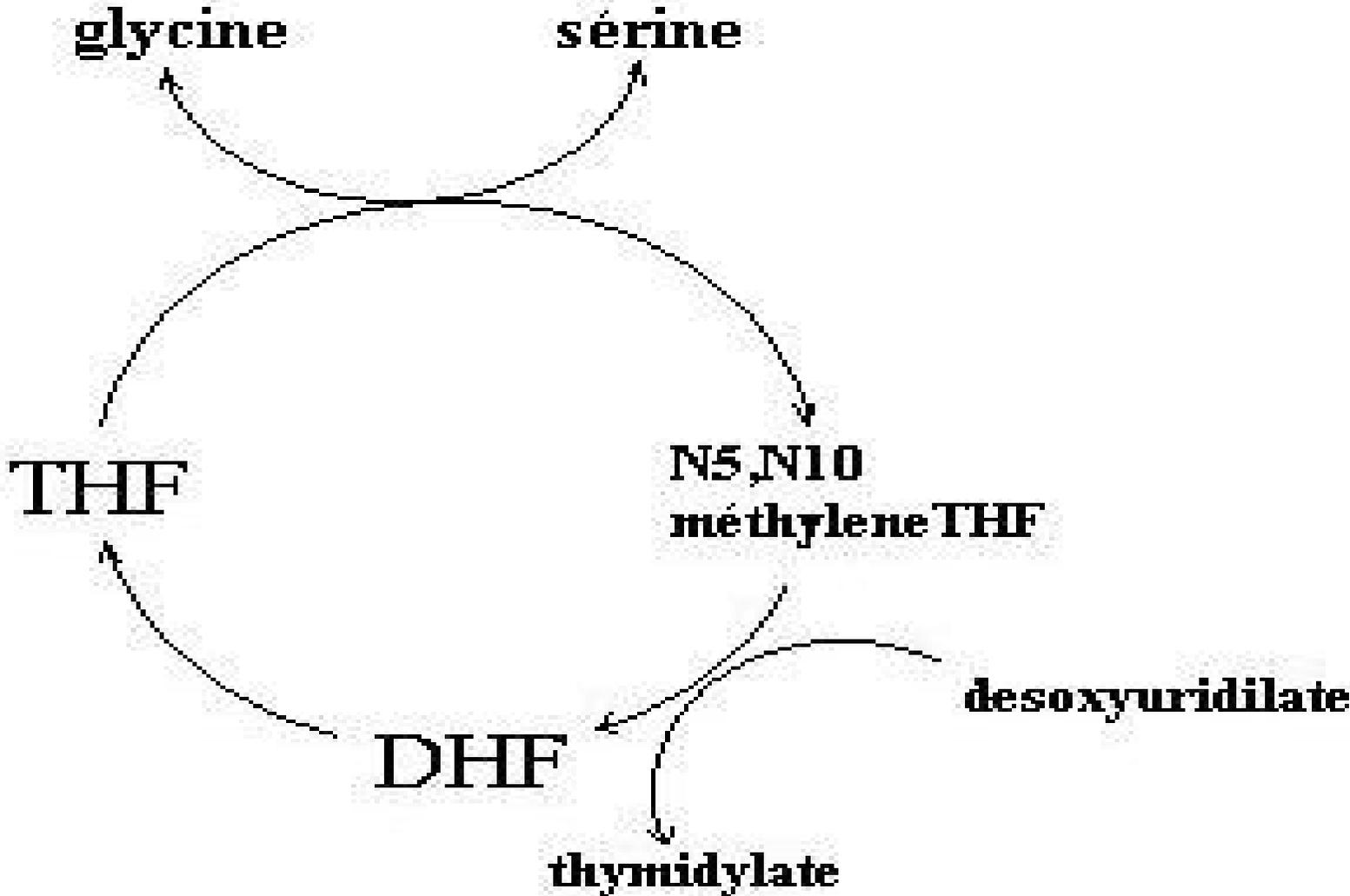
- ✓ **Principales fonctions des folates**
 - **Synthèse de thymidylate**
 - **Synthèse du noyau purine**
 - **Synthèse de la méthionine**

- ✓ **Rôle dans l'inter conversion glycine-sérine**

Synthèse du thymidylate (dTMP)



Interconversion glycérine-sérine



Acide folique et hématopoïèse

- **Synthèse d'ADN**
- **Mitoses cellulaires**
 - **Érythropoïèse**
 - **Granulopoïèse**
 - **Thrombopoïèse**
 - **Tissus à renouvellement rapide**

Dosage des folates

- ✓ **Méthodes microbiologiques**
 - ✓ Lactobacilus
 - ✓ Streptococcus faecalis

- ✓ **Méthodes radioimmunologiques (RIA) ou immunochimiques (ELISA)**
 - ✓ Folates sériques : 5 – 15 ng/mL
 - ✓ Folates réythrocytaires : 160 - 800 ng/mL

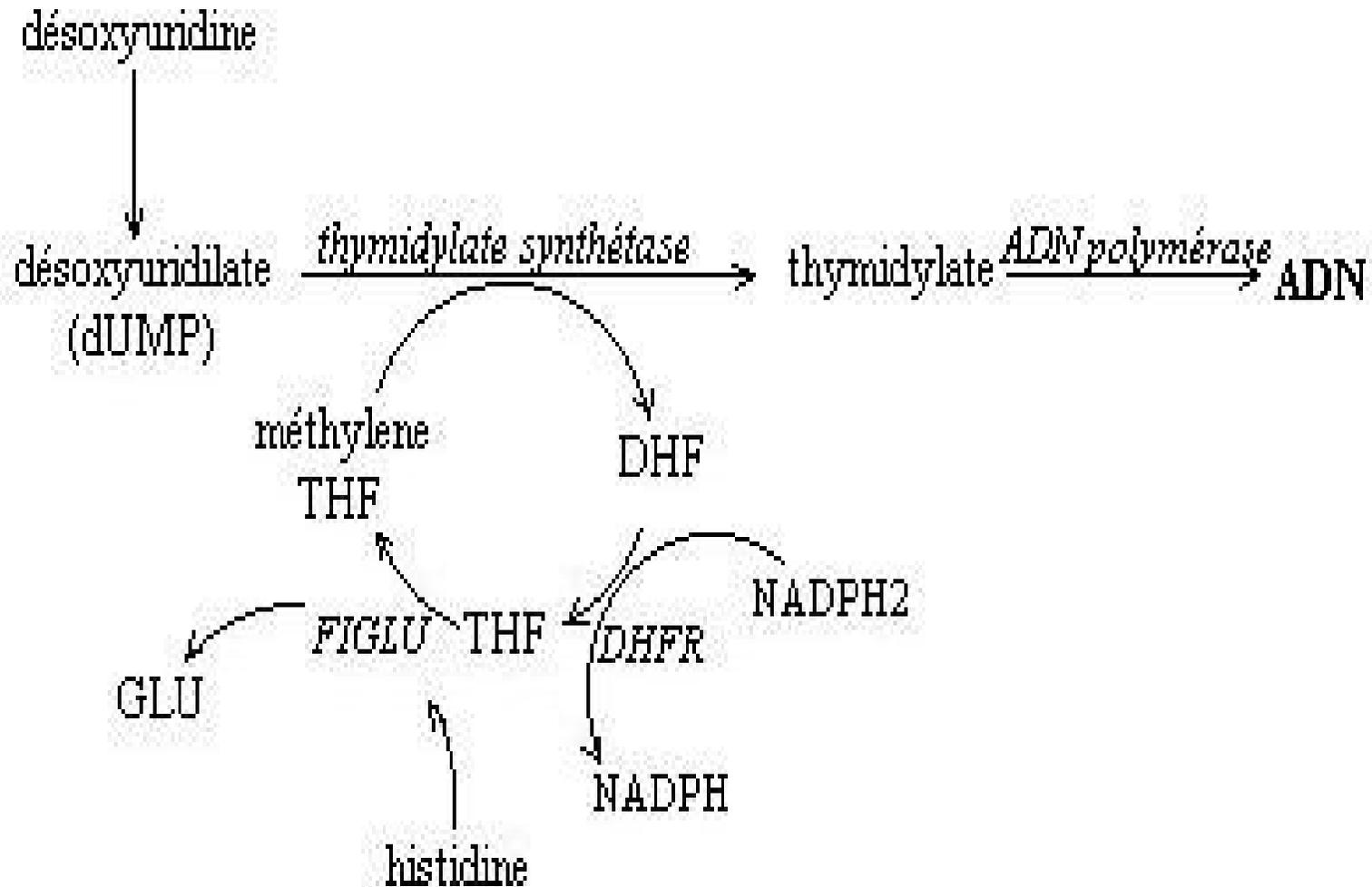
Test thérapeutique

- ✓ Administration IV de 100 - 200 μg de folates pendant 1 à 3 jours
- ✓ Dosage du taux des réticulocytes entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour
- ✓ Augmentation significative du taux des réticulocytes en cas de carence en folates

Test du FIGLU

- ✓ **Après une dose de charge de chlorhydrate d'histidine en per os (adulte 5 mg, enfant 0,3 g/kg)**
- ✓ **Mesure de l'excrétion urinaire du FIGLU (Acide formiminoglutamique) dans les urines des 24 heures avant et après charge orale**
- ✓ **Augmentation du taux d'excrétion urinaire en cas de déficit en folates**

Synthèse du thymidylate (dTMP)



Test de DU suppression

- ✓ Etude de l'incorporation de la thymidine tritiée (3T)
- ✓ Incubation de lymphocytes activés avec le sérum du malade
- ✓ Étude de l'incorporation de la 3T dans l'ADN de la cellule

Pathologies liées au métabolisme des folates (1)

- ✓ **Pathologies carencielles responsables de:**
 - ✓ **Perturbation de la synthèse de la thymidine**
 - ✓ **Allongement du cycle cellulaire**
 - ✓ **Perturbation du cycle cellulaire des tissus à très fort index mitotique**

Pathologies liées au métabolisme des folates (2)

✓ Etiologies de carence en folates:

- Déficit d'apport
- Anomalie d'utilisation ou malabsorption
- Blocage métabolique (antifolates)

✓ Consommation excessive

- ✓ Grossesse
- ✓ Croissance rapide
- ✓ Desquamations cutanées
- ✓ **Hémolyses chroniques**

Vitamine B12 et érythropoïèse

Intérêt

- **Rôle dans la réplication de l'ADN**
- **Rôle dans l'intégrité du système nerveux**
- **Rôle hématopoïétique en général**

Sources vitamine B12 (1)

- **Les viandes :**
- **Foie de bœuf : 110µg/100g**
- **Foie de mouton : 65 µg/100g**
- **Foie de veau : 60 µg/100g**
- **Rognon de bœuf : 35 µg/100g**
- **Rognon de veau : 25 µg/100g**
- **Foie de volaille : 20 µg/100g**
- **Rognon de porc : 15 µg/100g**

Sources de la vitamine B12 (2)

- **Les poissons**

- **Hareng : 15 $\mu\text{g}/100\text{g}$**
- **Huitres : 15 $\mu\text{g}/100\text{g}$**
- **Maquereau 12 $\mu\text{g}/100\text{g}$**
- **Crabes : 10 $\mu\text{g}/100\text{g}$**
- **Sardine : 10 $\mu\text{g}/100\text{g}$**
- **Charue : 10 $\mu\text{g}/100\text{g}$**
- **Thon : 4 $\mu\text{g}/100\text{g}$**

Sources de la vitamine B12 (3)

– Cyanobactéries :

- *Arthrospira platensis* : 290 µg/100g

– Les produits laitiers :

- Fromage frais : 8 µg/100g

– L'œuf :

- 13 µg/100g

Apports et pertes en vitamine B12

- **Apports quotidiens importants**
 - 5 – 30µg/jour
 - Sous forme de cobalamines liées à des protéines
- **Pertes faibles**
 - La vitamine B12 est excrétée par la bile

Besoins quotidiens

- **Faibles : 2 à 5 μg**
- **Largement couverts par les apports quotidiens**
- **Augmentés au cours de:**
 - La grossesse
 - La croissance
 - **Hémolytiques chroniques**

Réserves en vitamine B12

- **Importantes** : entre 2 à 5 mg
- **Essentiellement hépatiques (1,5mg)**
- **Suffisantes pour 2 à 5 ans de privation en vitamine B12**

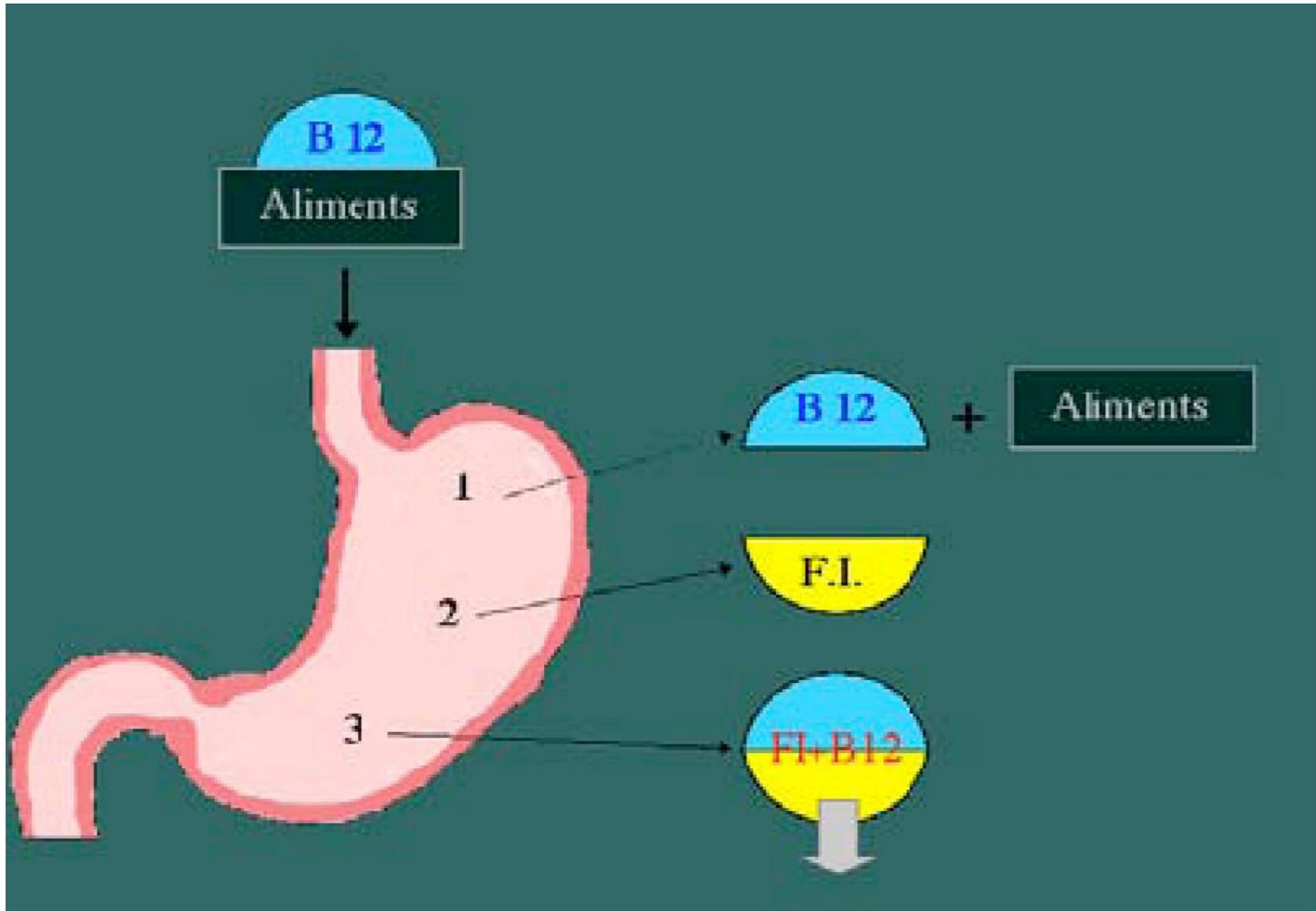
Absorption de la vitamine B12

- Débute par une hydrolyse des protéines alimentaires pour libérer la vitamine B12
 - Hydrolyse assurée par
 - les sécrétions gastriques
 - les sécrétion pancréatiques
- La vitamine B12 libérée des protéines est fixée par la **facteur intrinsèque** (FI).
- L'absorption se passe dans **l'iléon terminal**

Le facteur intrinsèque (FI)

- **Sécrété par les cellules du corps et du fundus gastrique**
- **Transporte la vitamine B12 depuis l'estomac jusqu'à l'iléon terminale en la protégeant de l'hydrolyse enzymatique**
- **Indispensable à l'absorption de la vitamine B12**

Schéma d'absorption de la vitamine B12



Le transport plasmatique

- **Est assuré par la transcobalamine II (TCII)**
 - Synthétisée par divers tissus (hépatocytes ...)
 - **Elle fixe la majorité de la vitamine B12 absorbée vers les tissus utilisateurs**
- **La transcobalamine I (TCI)**
 - Glycoprotéine ubiquitaire
 - **Forme de réserve circulante**
 - Produite par les cellules granuleuses (Promyélocytes, myélocytes, polynucléaires)
- **La transcobalamine III (TCIII)**
 - **Transport vers le foie**

Fonctions de la vitamine B12

- **Deux formes métaboliquement actives:**
 - la méthylcobalamine
 - l'adénosyl cobalamine
- Permet la **pénétration intracellulaire** des folates sous forme de THF (Acide tétrahydrofolique)
- Permet la **régénération** permanente de FH4

Exploration du métabolisme de la vitamine B12 (1)

- **Dosage de la vitamine B12 sérique**
 - **Dosage microbiologique**
 - **Dosage radio-immunologique ou immunoenzymatique (ELISA)**
 - **Valeurs usuelles: 200 à 500 µg/L**

Exploration du métabolisme de la vitamine B12 (2)

- **Test de Schilling ou Test de traversée digestive:**
 - **Evalue l'absorption de la vitamine B12**
 - **Administration orale d'une dose traçeuse de vitamine B12 marquée**
 - **Injection de vitamine B12 froide en IM**
 - **Mesure de la radioactivité contenue dans les urines de 24h**
 - **Taux normaux d'excrétion urinaire des 24h : 10-15% de la radioactivité ingérée**

Exploration du métabolisme de la vitamine B12 (3)

- **Test thérapeutique**

- Mesure de la réponse érythropoïétique de la moelle à l'administration parentérale de la vitamine B12
- Injection parentérale de 1 μ g de vitamine B12 pendant 1 à 3 jours
- Dosage du taux des réticulocytes entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour du traitement pour rechercher une augmentation significative par rapport au taux initial (**crise réticulocytaire**) ou non.

Exploration du métabolisme de la vitamine B12 (4)

- **Dosage de l'acide méthyl malonique, de l'homocystéine plasmatique**
 - **Augmentation en cas de carence en vitamine B12**
- **Test de DU suppression**
 - **Mesure l'incorporation de la thymidine tritiée (3T) dans le brain d'ADN de lymphocytes en culture**

Pathologies liées au métabolisme de la vitamine B12

- **Carence d'apport :**
 - **végant végétarisme**
- **Carences d'absorption :**
 - **Mauvaise libération des cobalamines alimentaires**
 - **Déficit en facteur intrinsèque (Maladie de Biermer, gastrectomie totale)**
 - **Diarrhée chroniques par maladies chroniques de l'iléon terminal**
 - **Résections étendues du grêle**

Pathologies liées au métabolisme de la vitamine B12

- **Carences d'apport :**
 - Rares
 - Végant végétarisme
- **Carences d'absorption :**
 - Mauvaise libération des cobalamines alimentaires
 - Déficit en facteur intrinsèque (Maladie de Biermer, gastrectomie totale)
 - Diarrhée chroniques par maladies chroniques de l'iléon terminal
 - Résections étendues du grêle

EXPLORATION DE L'ERYTHROPOÏÈSE

- **Hémogramme**
- **Taux des réticulocytes**
- **Exploration du métabolisme de certains matériaux (fer, folates, vitamine B12...)**
- **Dosage d' Epo**
- **Myélogramme**
- **Biopsie ostéomédullaire**
- **Marquages isotopiques (ex: cinétique du fer)**

APPLICATIONS DU COURS (1)

- **Pathologie par excès**
 - **Polyglobulies (primitives ou secondaires)**
- **Pathologie par défaut**
 - **Anémie**
 - **Régénérative (réticulocytes $> 120.10^9/L$)**
 - **Arégénérative (réticulocytes $\leq 120.10^9/L$)**
 - **Microcytaire (VGM bas \Rightarrow anomalie du métabolisme du fer ou de la synthèse des chaînes de la globine)**
 - **Non microcytaire (VGM normal ou augmenté \Rightarrow hémorragie aigue, hémolyse, inflammation, insuffisance de production)**

APPLICATIONS DU COURS (2)

- **Thérapeutiques**
 - **Erythropoïétine recombinante (rHuEPO)**
 - Anémie de l'insuffisance rénale
 - Anémie du myélome multiple
 - Myélodysplasies
 - Anémie au cours du VIH/SIDA