

Hémato – Cobalamines et folates

	Cobalamines (vit B12)	Folates
Structure et formes actives	▪ Noyau corrine + ribonucléotide + divers radicaux (CN : cyano-cobalamine ; OH : hydroxo-cobalamine) ▪ <u>2 formes actives</u> : méthyl-cobalamine, 5'adénosy-cobalamine ▪ <u>2 formes thérapeutiques</u> : cyano- et hydroxo-cobalamine	▪ Structure commune de base : acide folique (vit B9) ▪ Formes naturelles : polyglutamtes ▪ Pour être actif : réduction en DHF (dihydrofolate) puis THF (tétrahydrofolate), par la dihydrofolate réductase ▪ Thermolabiles ⇔ destruction par cuisson prolongée ou ébullition
Origine et besoins	▪ Alimentation : origine animale (foie, reins) ▪ Ration alimentaire apporte 20 µg/j ▪ Besoins : 5-10 µg/j ▪ Stock total : 3000 µg dont 50% dans foie ⇔ 3 années de besoins	▪ Synthèse par mo et plantes ▪ Légumes verts (épinard, laitue, haricot, brocoli), agrumes, bananes, melon, foie, reins, champignons, levures ▪ Besoins : 50µg ; recommandations : 200µg/j adulte et 400 µg/j chez femme enceinte ▪ Stock : 5-10mg (couvre 3-4 mois de besoins)
Absorption intestinale	▪ Libération vis-à-vis des protéines alimentaires dans estomac grâce suc gastrique ▪ Captation par glycoprotéines : 1) Protéines R (haptocorrines) Puis désunion par suc pancréatique 2) Facteur intrinsèque ds duodénum (sécrété par cell pariétales du fundus et du corps de l'estomac) ▪ L° du cplx FI-cobalamine au R cubiline (iléon distal) ▪ Fixation dans plasma sur transcobalamine II	▪ Partie proximale du grêle (jéjunum) ▪ Transformation par peptidase en monoglutamates ▪ Absorption ▪ Transformation en méthyl-tétrahydrofolates ▪ Transport vers sang <i>Inhibition de la peptidase par de nbrx médocs : hydantoïne, phénobarbital, contraceptifs oraux...</i>
Transport	▪ Transcobalamines I, II (30% +++), III ▪ Fixation du cplx sur R spécifiques de transcobalamine II => endocytose ▪ Dans cell, cplx dissocié => cobalamine se lie aux enzymes (méthyl-malonyl coenzyme A, méthionine synthase)	▪ Forme libre ou liés à albumine ▪ Cycle entéro-hépatiques : dans foie, une partie retransfo en polyglutamate, majorité éliminée dans la bile vers intestin (en monoglutamate) +/- réabsorption dans jéjunum ▪ Alcool ralentit cycle entéo-hépatique ▪ Au niveau des cellules : méthyl-tétrahydrofolate est déméthylé -> polyglutamate
Fonctions	▪ Coenzymes de réactions de transfert de radicaux monocarbonés : - Synthèse de méthionine à partir d'homocystéine - Production de succinyl-CoA à partir de méthyl-malonyl-CoA	▪ Coenzymes pour réactions d'échanges de fragments monocarbonés : - Synthèse des acides nucléiques, synthèse des purines - Transformation de déoxyuridine (dU) en thymidine
Méthodes de dosage	▪ Dosage plasmatique ▪ 250-750 ng/L	▪ Sérum (radio-isotopique) : 7-20 µg/l ▪ Dans hématies : 160-600 µg/l
Interrelation entre les 2 métabolisme	Régénération du THF résulte de la déméthylation du méthyl THF a cours de la transformation de l'homocystéine en méthionine où les cobalamines sont coenzymes de la méthionine synthase	
Conséquences cellulaires	▪ Chromatine dispersée, non condensée => ralentissement de synthèse d'ADN => retentissement sur divisions cellulaires ▪ => Gigantisme cellulaire + défaut de production des différentes cellules ▪ <i>Situation reproduite par médocs : MTX, 5Fu, pyriméthamine, triamtérene, triméthoprim</i>	

Etiologies des déficits vitaminiques	▪ Insuffisance d'apport : exceptionnelle, régimes végétaliens longue durée, déficit en folates qd alimentation pauvre (cuite ++) et alcoolisme ▪ Accroissement des besoins : grossesse, allaitement, alimentation parentérale, situations pathologiques où moelle très active (anémies hémolytiques chroniques) ▪ Malabsorption : ○ <i>Folates</i> : maladies coéliquales proximales, résections jéjunales étendues, malabsorptions congénitales ○ <i>Cobalamines</i> : maladie de Biermer (++), gastrectomies totales, déficits congénitaux en facteur intrinsèque, insuffisance pancréatique externe, résections iléales étendues, maladie de Crohn, maladie coéliquale diffuse, maladie d'Imerslund (malabsorption congénitale de vit B12 par anomalie de cubiline) <u>Maladie de Biermer</u> : - Gastrite atrophique AI => disparition du FI => déf d'absorption de B12 - Ac anti-cell pariétales, Ac anti-FI
Méthodes d'exploration d'une carence	▪ Macrocytose des GR + anémies ▪ Dg confirmé par dosage sérique (Erythrocytaire pour folates) ▪ Si carence en cobalamines : - ↓ folates érythrocytaires - Folates sériques nx - ↑ excrétion urinaire d'acide méthylmalonique - ↑ homocystéine dans sérum