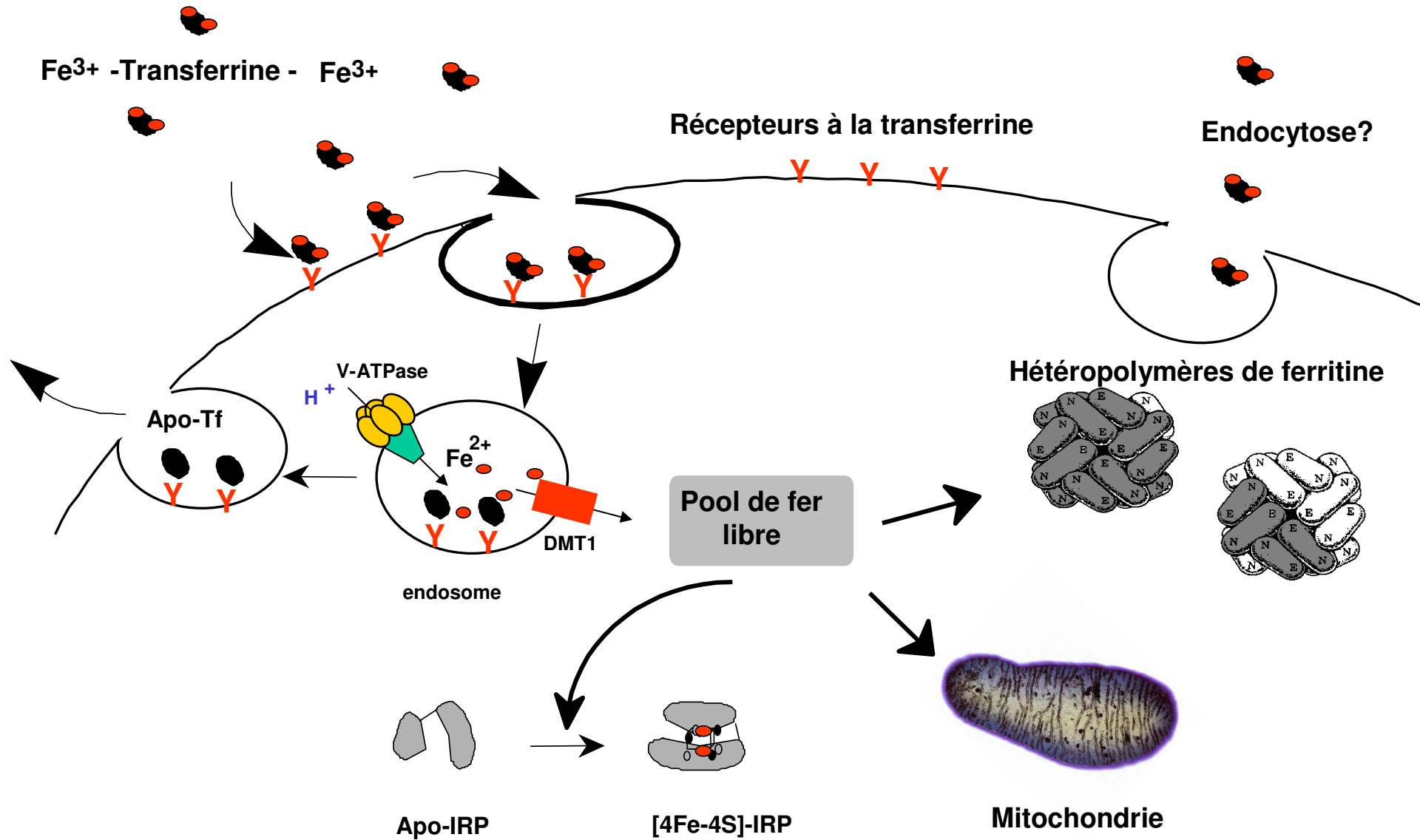
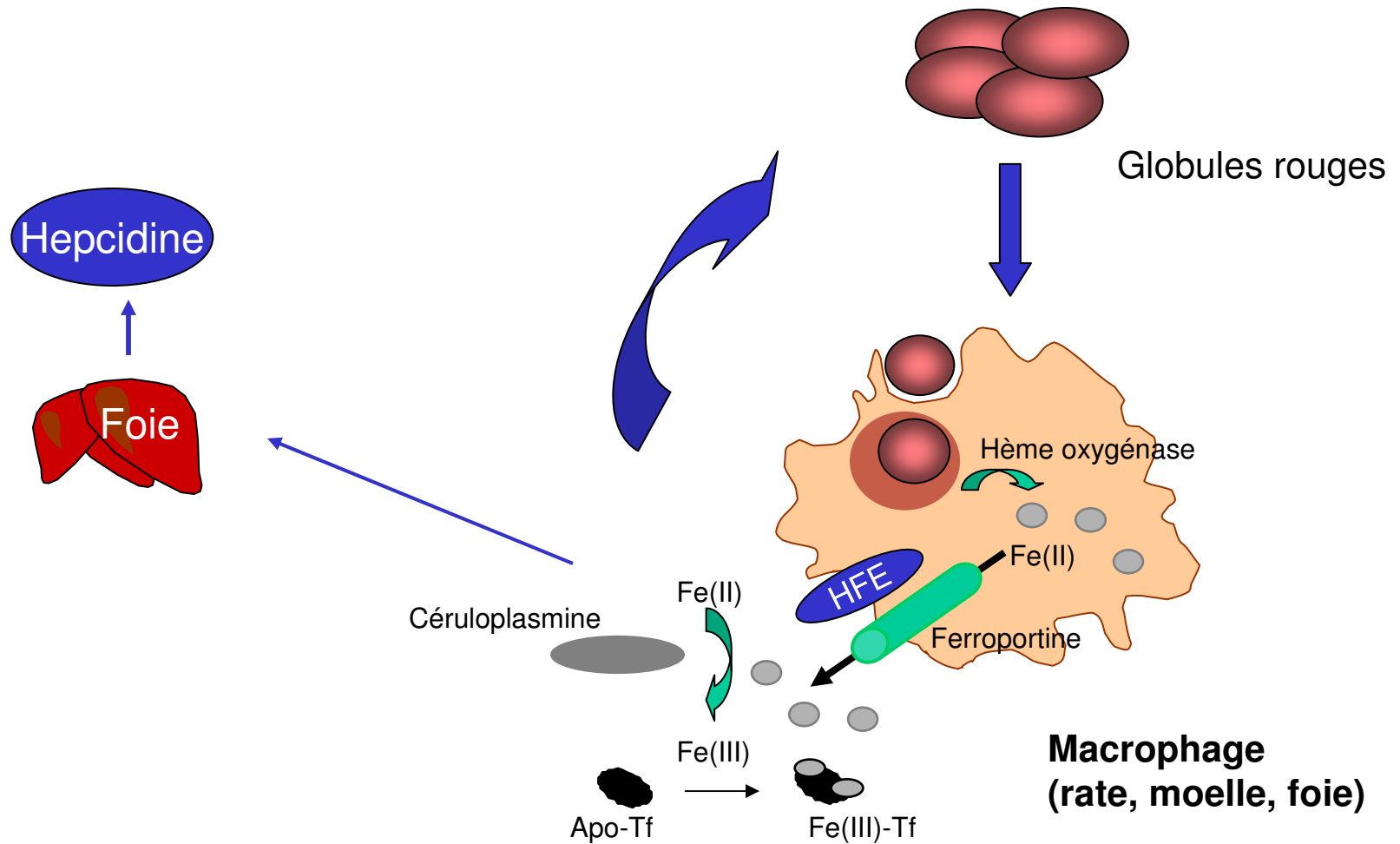


Capture, transport et stockage du fer dans la cellule



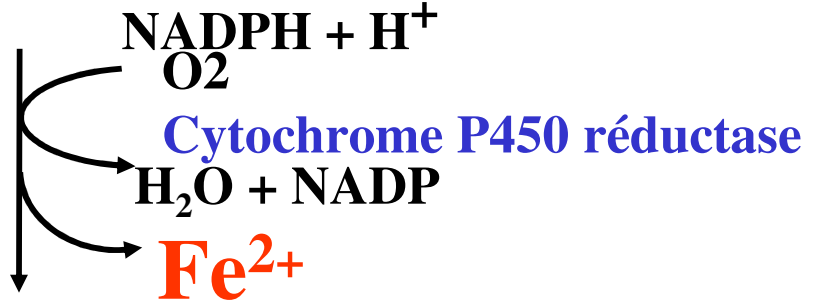
Recyclage du fer par les macrophages



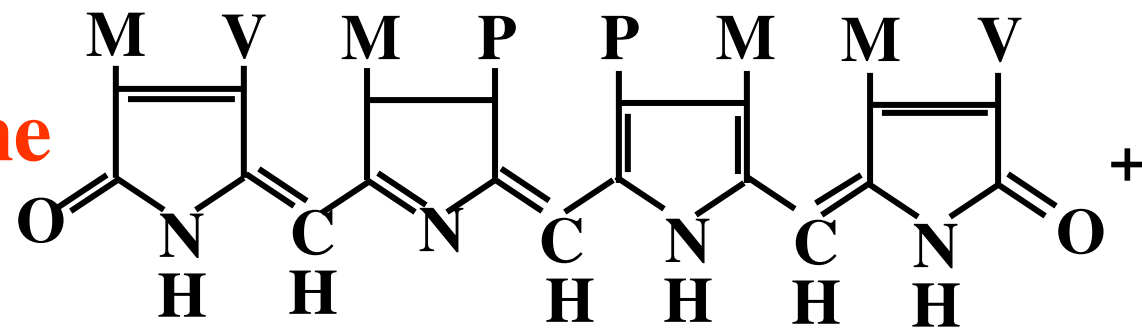
Recyclage Macrophagique

Hème

Hème Oxygénase (HO)

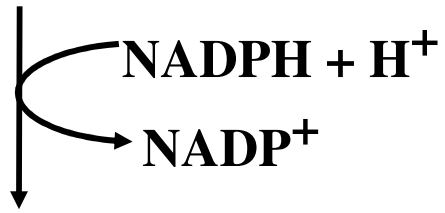


Biliverdine

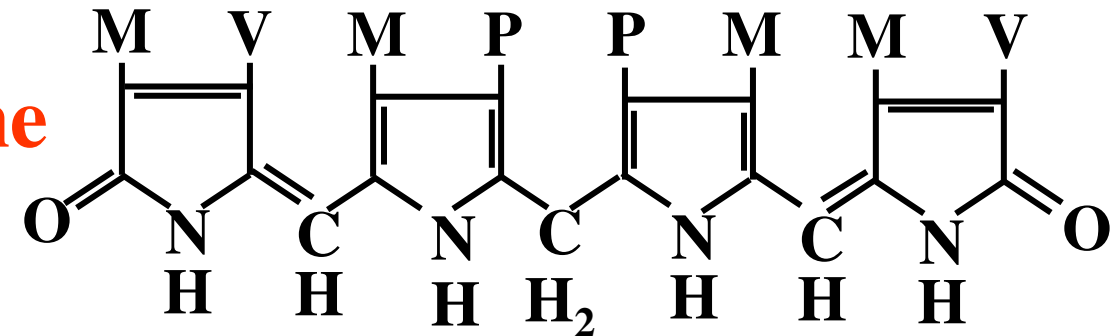


+ CO

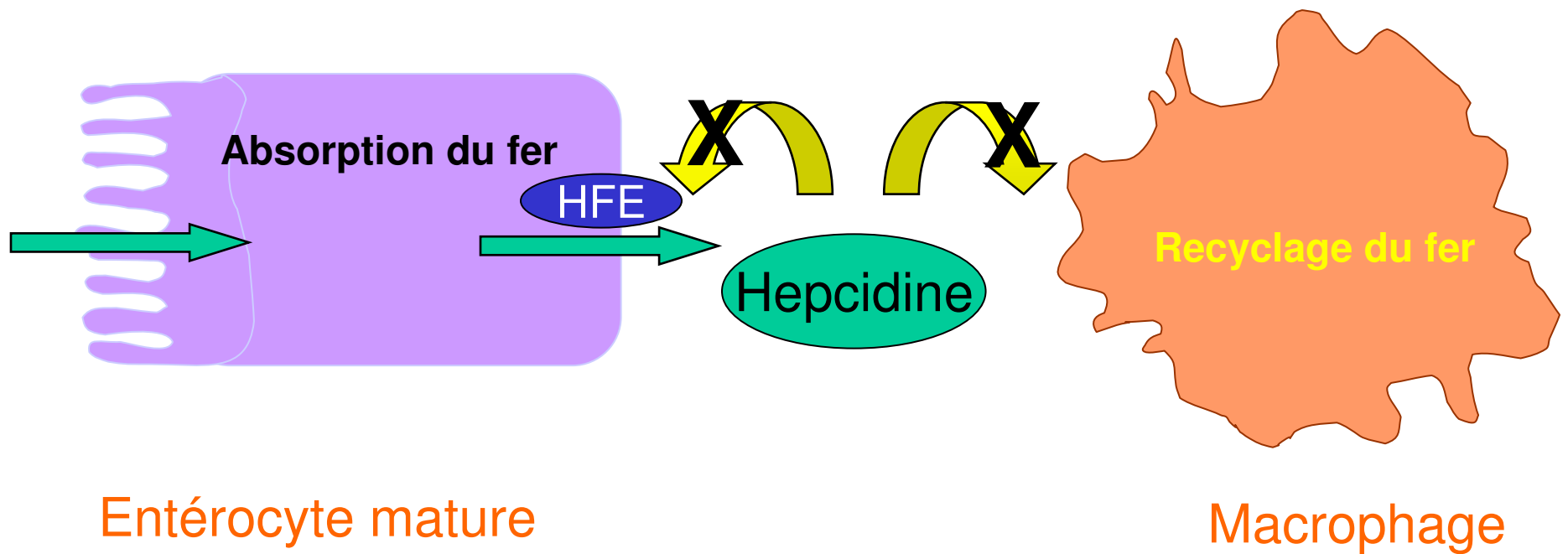
Biliverdine réductase A (BVRA)



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

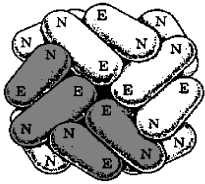
Déficit complet en hepcidine

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



Store regulator

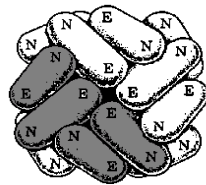
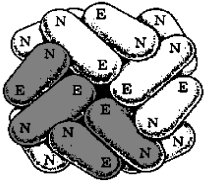
Stockage du fer : ferritine



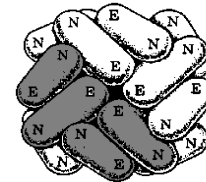
coquille protéique : hétéropolymère de 24 su (H et L)
noyau ferrique : jusqu'à 4500 atomes de fer par molécule

hépatocytes : fer absorbé au niveau duodénal

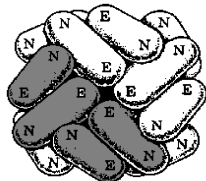
**macrophages de la rate, du foie, de la moelle osseuse :
fer recyclé héminique**



H (11q23)



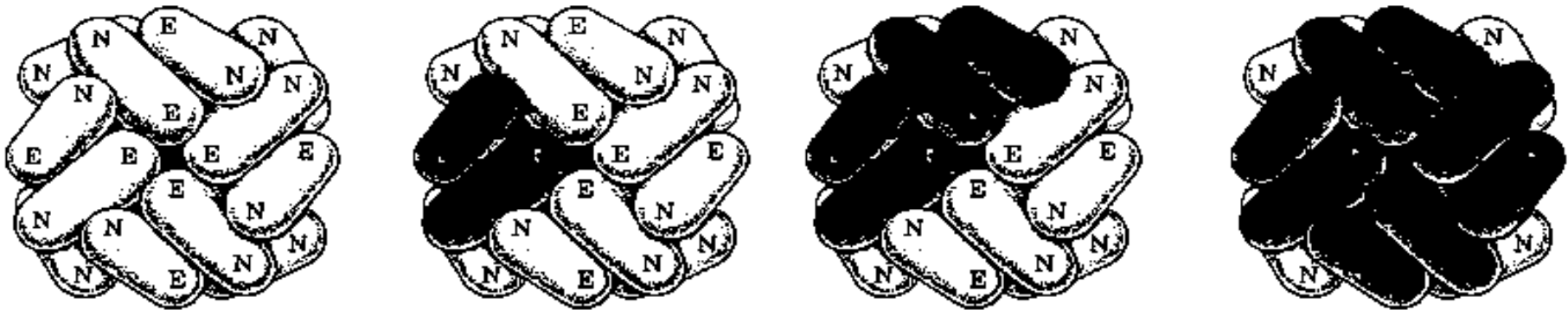
L (19q13)



ferritine mitochondriale (5q23.1)

Structure des isoferitines

○ sous-unité L
● sous-unité H



Distribution tissu-spécifique

Foie

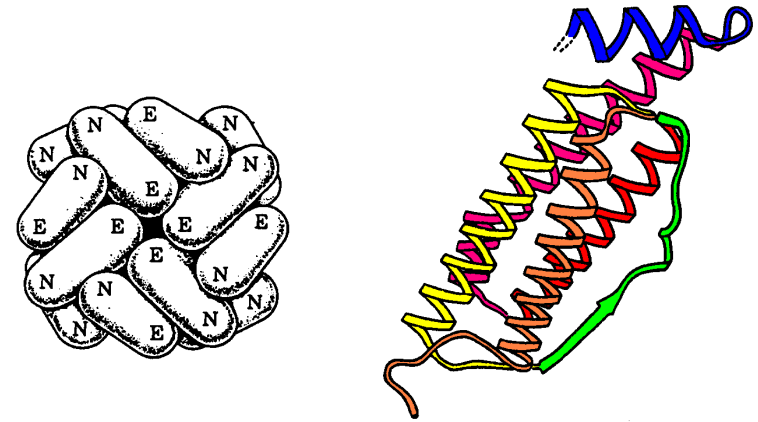
Rate

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**

La ferritine sérique

- **Valeurs normales:** 20 à 250 $\mu\text{g/l}$
- **Propriétés:** Contient peu de fer
Partiellement glycosylée
Composée principalement de sous-unité L
- **Les causes d'élévation de la ferritine sérique sont multiples:**
Surcharge en fer génétique ou secondaire
Etats inflammatoires et infectieux
Syndrome cataracte-hyperferritinémie
Autres: cancer.....

Défauts « quantitatifs »

- **Anémies ferriprives**
- **Surcharges en fer secondaires**

Défauts génétiques

- **Hémochromatoses héréditaires**
- **Porphyrie cutanée tardive**
- **Porphyrie érythropoïétique**
- **Acéru Plasminémie**
- **Maladie de Wilson**
- **Maladie de Menkes**
- **Anémies sidéroblastiques**
- **Ataxie de Friedreich**

Fer et pathologie

Pathologies associées

Maladies neurodégénératives :
Parkinson, Alzheimer, Huntington

- **Maladies inflammatoires**
- **Infections chroniques**
- **Cancers**

Les carences martiales

ETIOLOGIES

- Mal absorption
- Fuite (saignements TD, reins, métrorragies.....)
- Inflammatoire (hepcidine)

BIOLOGIE

- Décompensée: anémie ferriprive microcytaire
- Compensée :
 - ferritine basse, CTF bas, rTfs élevé
 - => intérêt rTfs en cas d' inflammation

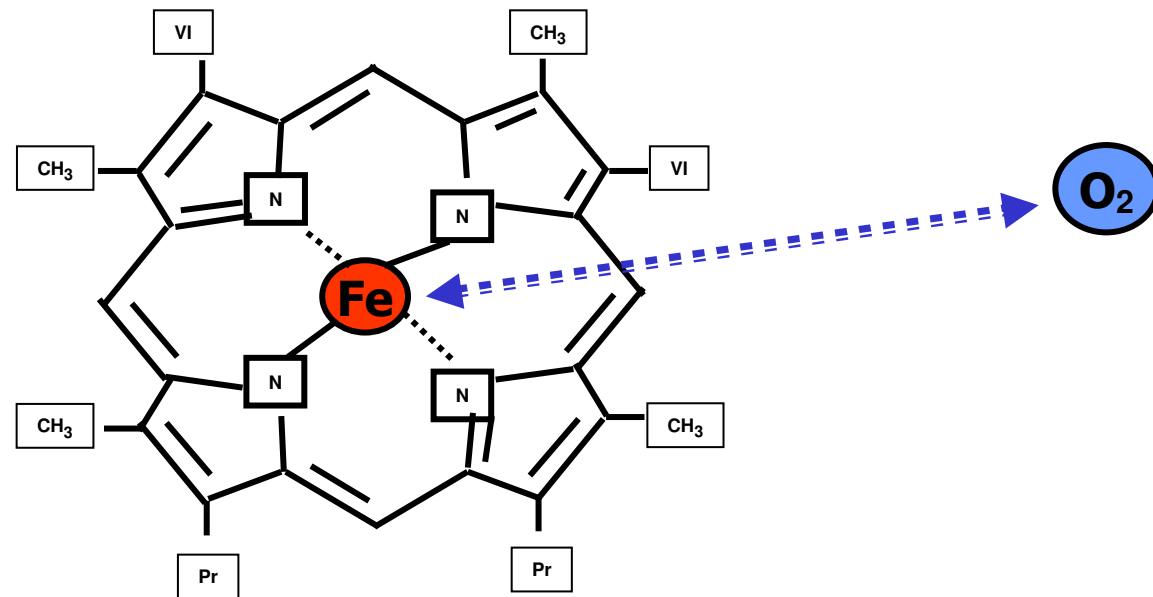
EXPLORATION DU METABOLISME DU FER

- **Ferritine**
- **Transferrine**
- **CTF**
- **rsTF**
- **IRM**
- **Histologie : coloration de Perls, sidéroblastes, ME**

L'Hème

porphyrine

+ Fe^{2+}



Fixe l'oxygène



Hb - moëlle
Cyt P450 – foie
Hémoprotéines

Les Hémoprotéines

. Hémoglobine

. Myoglobine

. Catalase

. Peroxidase

. Cyclooxygénase

. Tryptophane

. PG synthase

- dioxygénase

. Oxyde nitrique
synthase (NOS)

. Guanylate cyclase
soluble

. Cytochromes
mitochondriaux

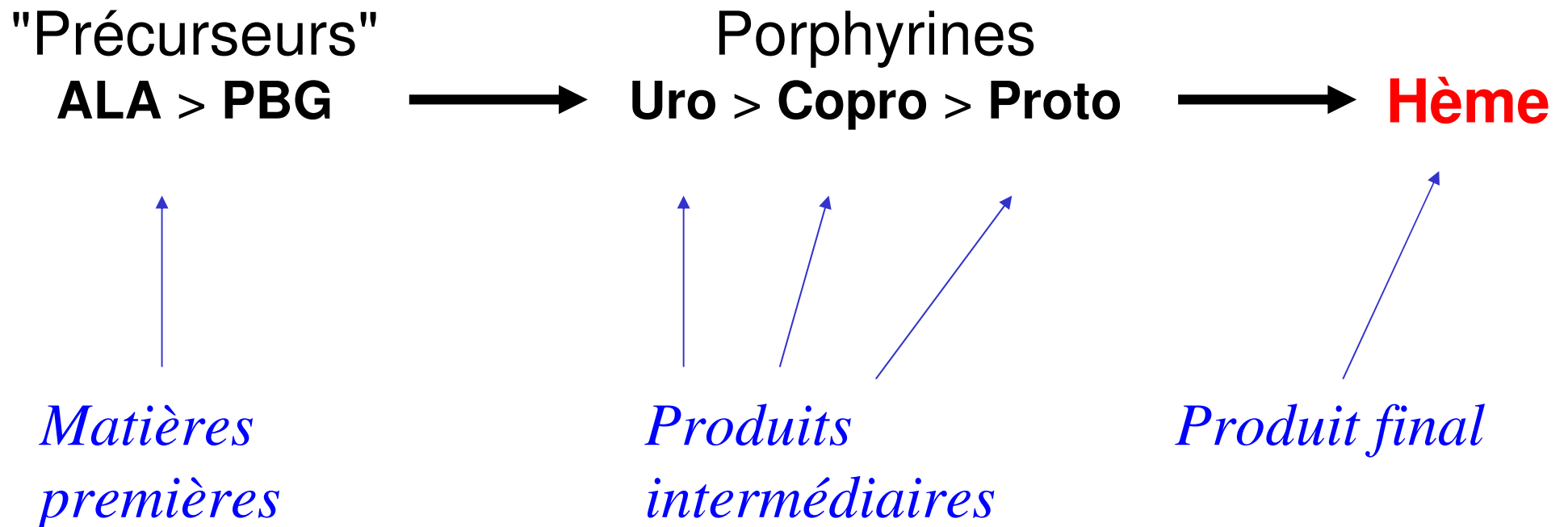
. Cytochromes P450
microsomaux

. Dcytb: fer réductase intestinale

Chaîne Respiratoire

Complexe enzymatique*	Masse (kDa)	Nombre de sous-unités	Groupe(s) prosthétic(s)
I NADH déshydrogénase	850	> 25	FMN, <u>Fe-S</u>
II Succinate déshydrogénase	140	4	FAD, <u>Fe-S</u>
III Ubiquinone-cytochrome <i>c</i> oxydoréductase	250	10	<u>Hèmes, Fe-S</u>
Cytochrome <i>c</i>	13	1	<u>Hème</u>
IV Cytochrome oxydase	160	6-13	<u>Hèmes</u> ; Cu _A , Cu _B

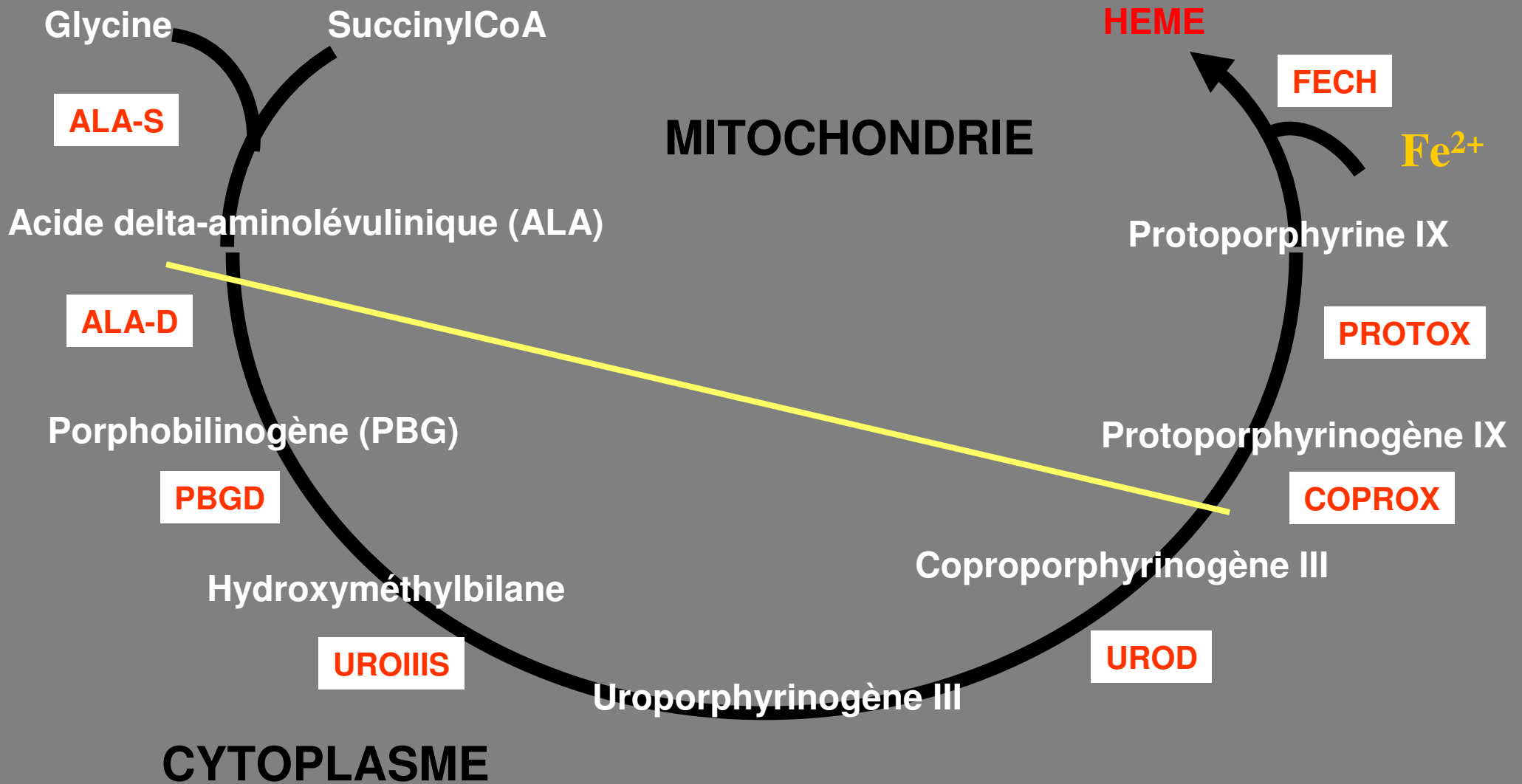
Biosynthèse de l'Hème



ALA : Acide delta-aminolévulinique

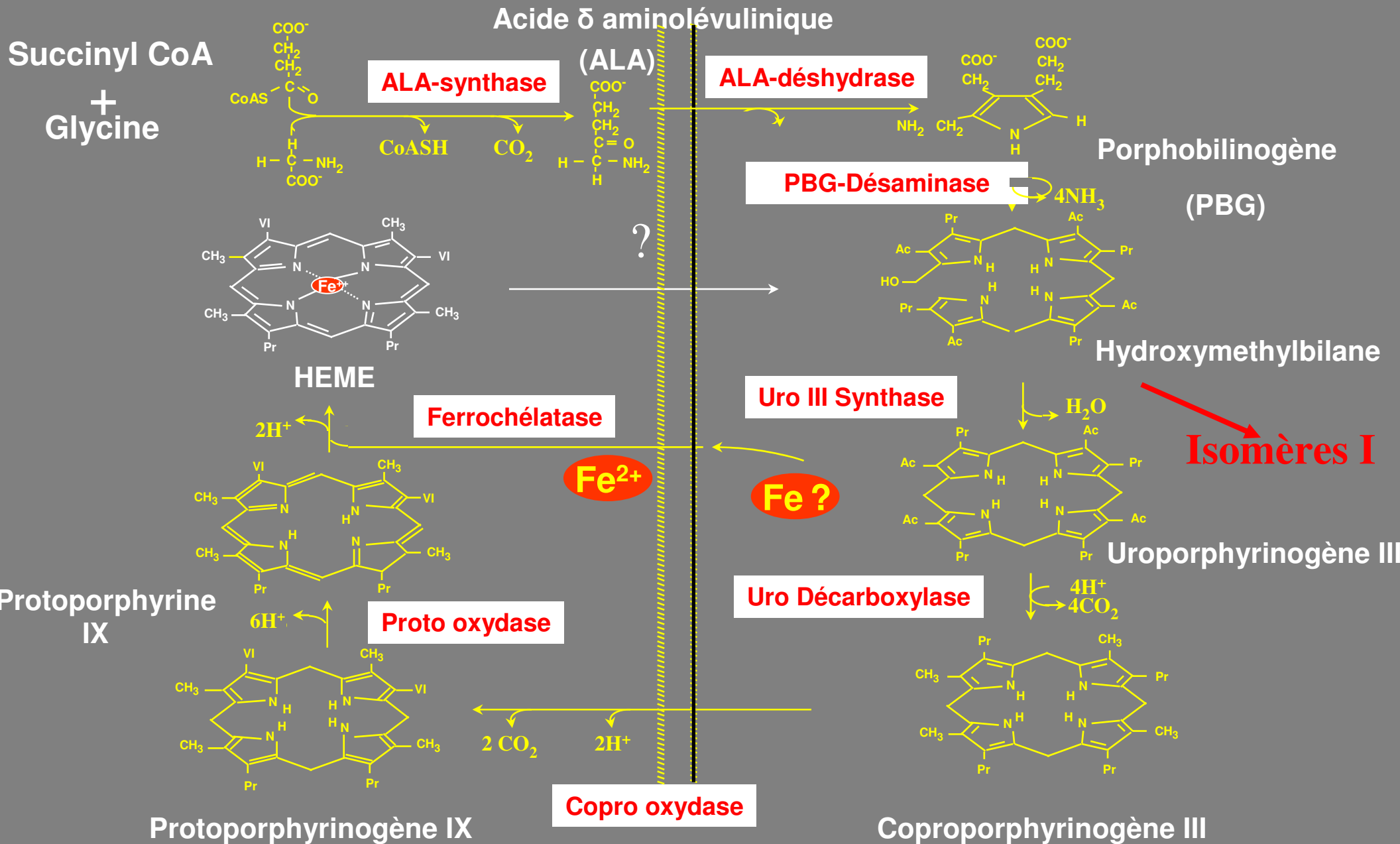
PBG : Porphobilinogène

Biosynthèse de l'Hème

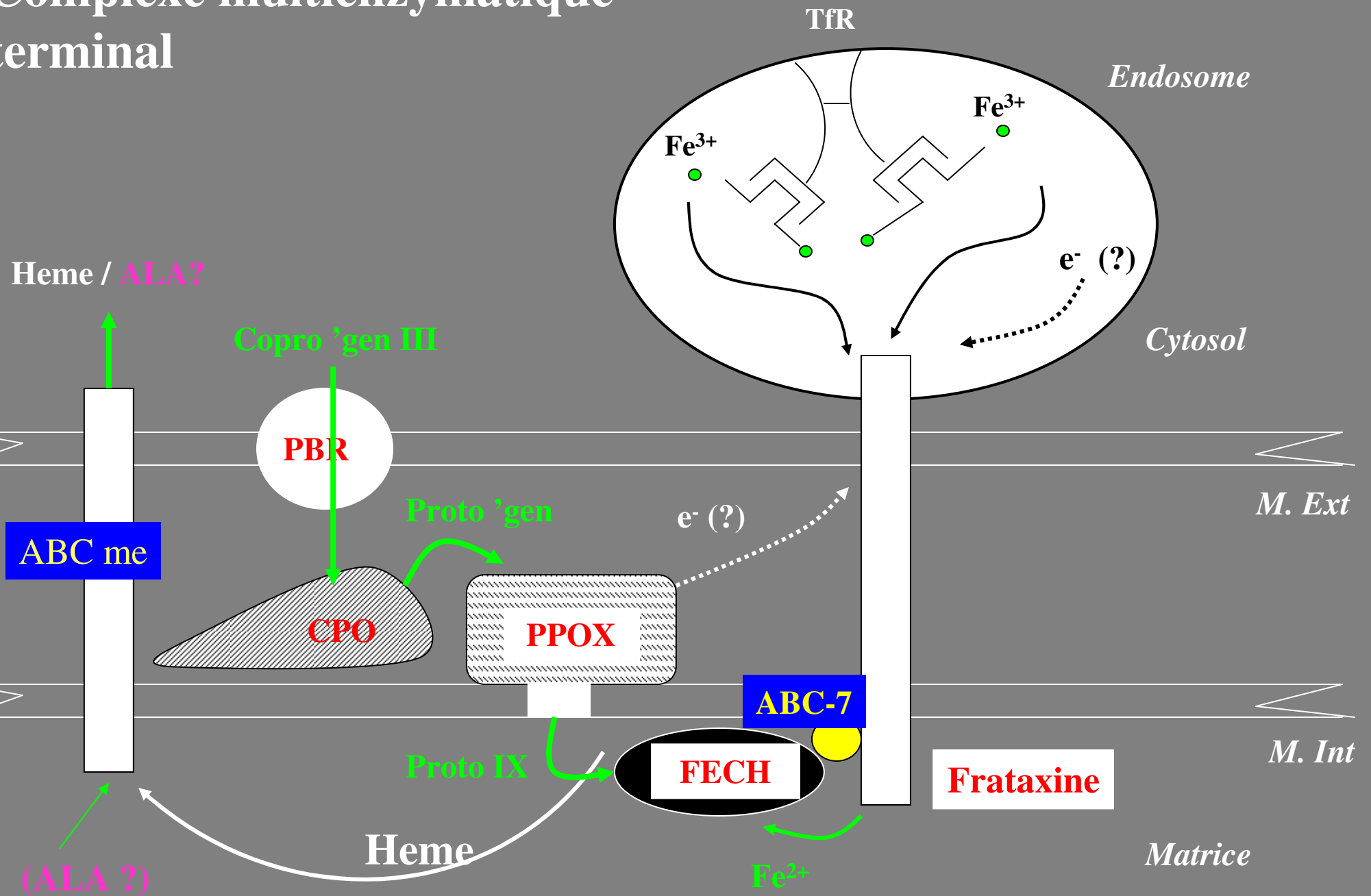


MITOCHONDRIES

CYTOPLASME



Complexe multienzymatique terminal



Régulation de la synthèse d'Hème

- **2 sites majeurs de production :**
- **2 régulations « tissus spécifiques »**

Gènes de la biosynthèse de l'Hème

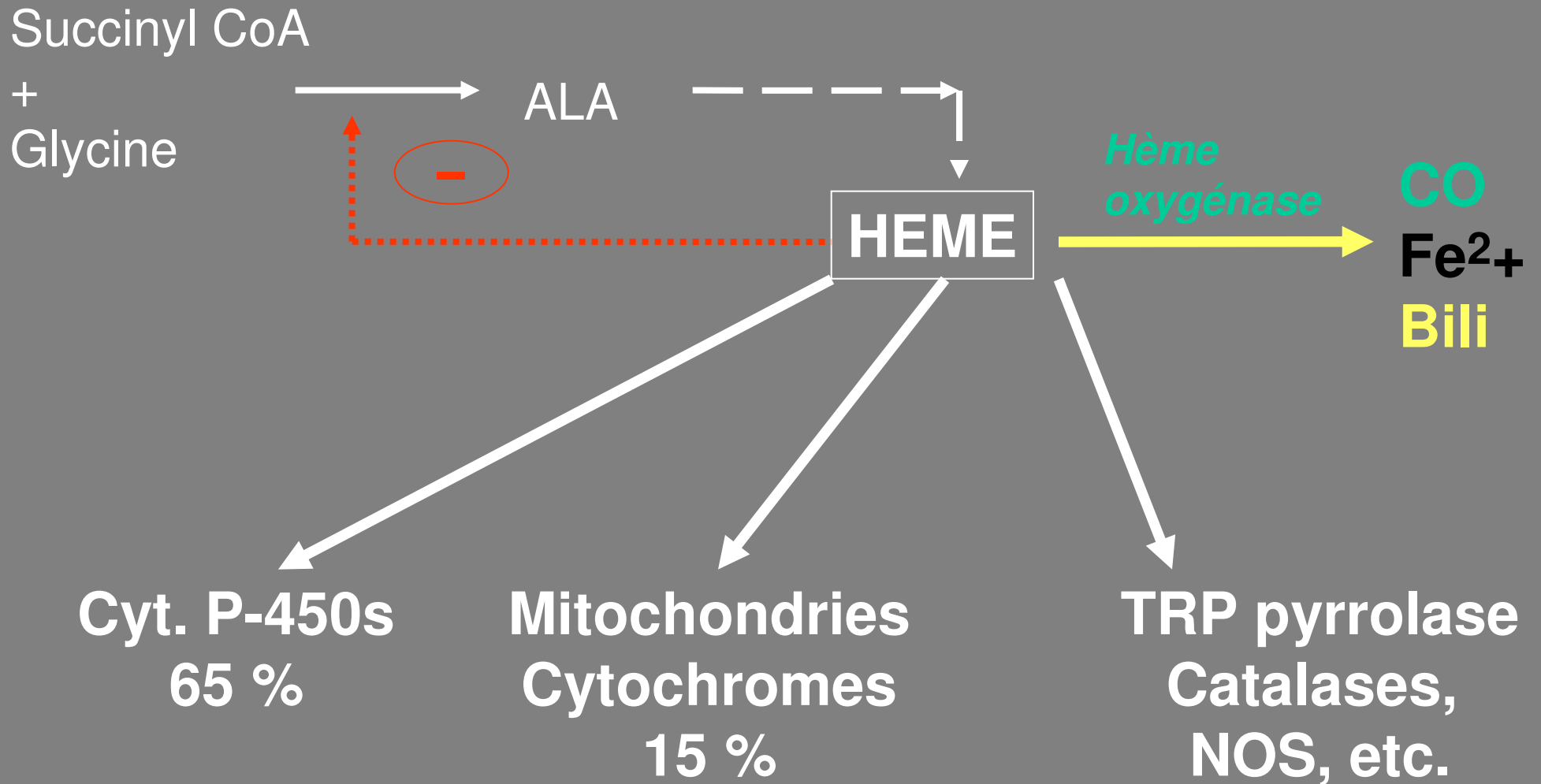
• <i>ALAS 2</i>	X	E
• <i>ALAS 1</i>	3	NE
• <i>ALAD</i>	9	NE/E
• <i>PBGD</i>	11	NE/E
• <i>UROS</i>	10	U
• <i>UROD</i>	1	U
• <i>CPO</i>	3	U
• <i>PPOX</i>	1	U
• <i>FECH</i>	18	NE/E

E : Erythroïde

NE : Non Erythroïde

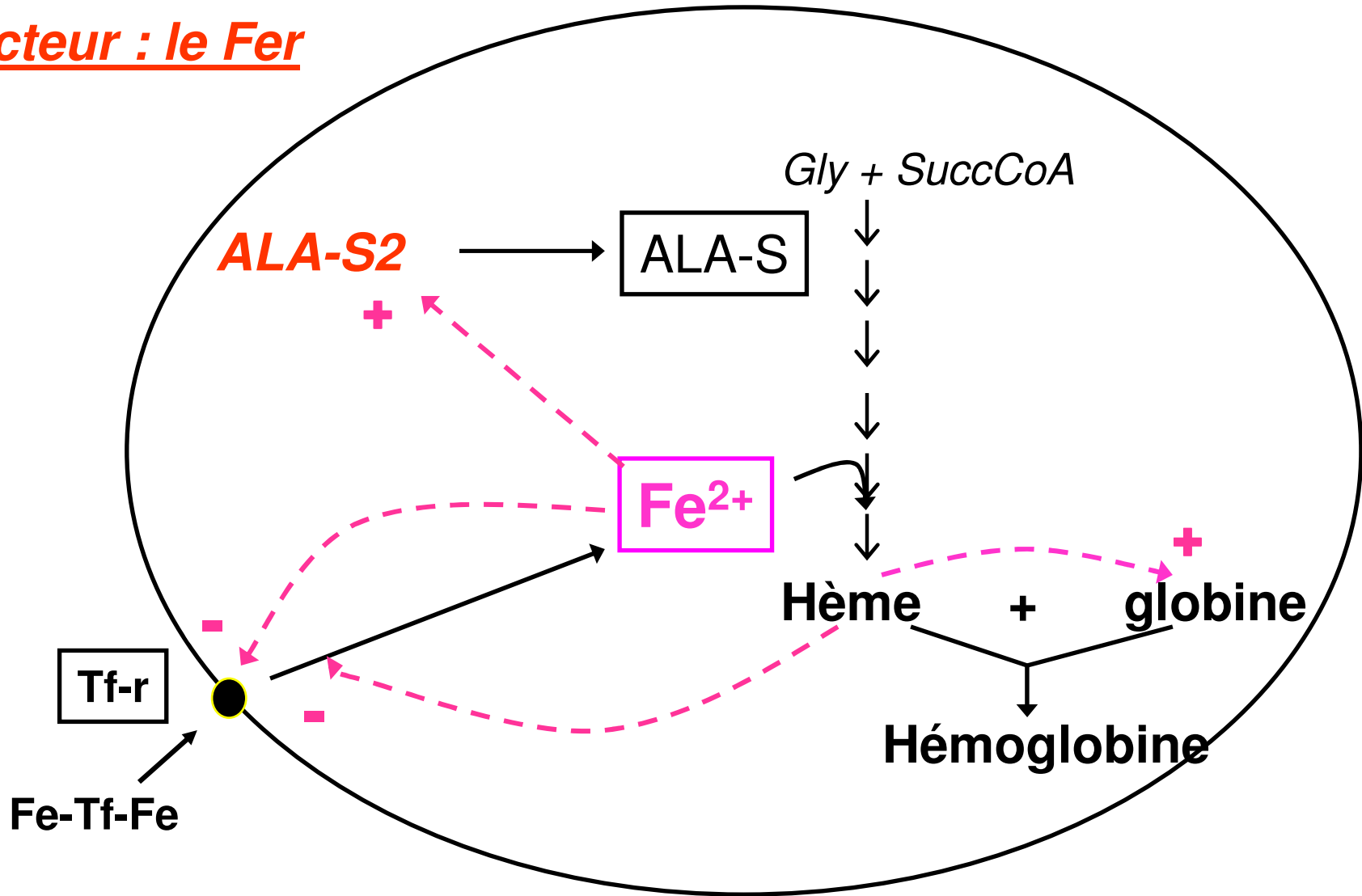
U : Ubiquitaire

Métabolisme hépatique de l'Hème



Régulation Erythroïde de la biosynthèse de l'Hème

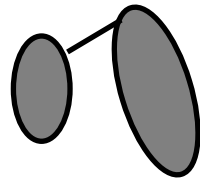
un acteur : le Fer



IRP / IRE interaction

free iron pool (Fe^{2+})

Low iron concentration

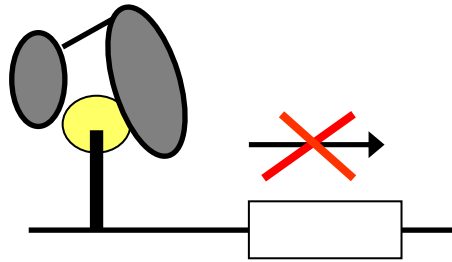


Apo-IRP



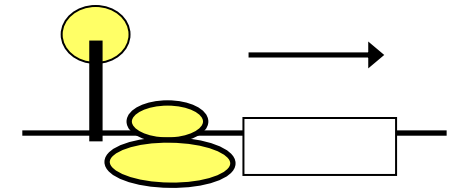
High iron concentration

[4Fe-4S]-IRP



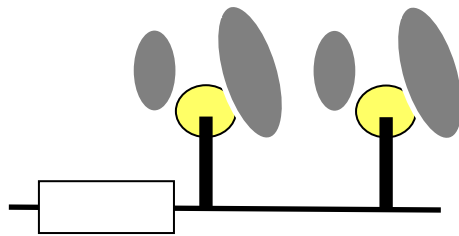
mRNA ALAS-2 repression

↘ ALAS-2



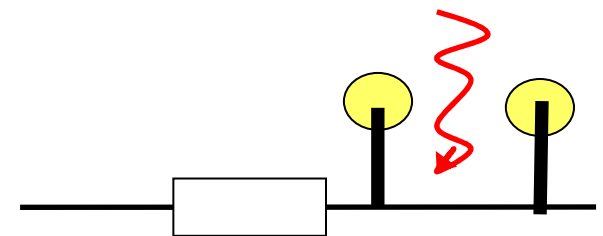
mRNA ALAS-2 translation

↗ ALAS-2



mRNA Tf-r stabilisation

↗ Tf receptor



mRNA Tf-r degradation

↘ Tf receptor

Iron responsive element (IRE) Régulation post-transcriptionnelle par le fer

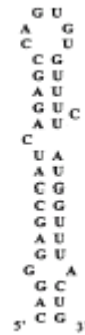


H ferritine

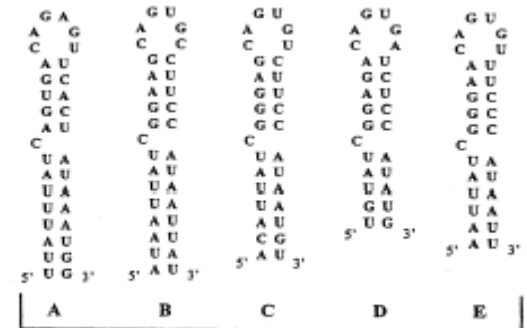


eALA-S

ARNm		Position d'IRE
H ferritine		5'
L ferritine	G U	5'
Ferroportine	A G U	5'
Phosphatase acide	C N	5'
eALA-S	N-N	5'
Aconitase	N-N	5'
Hexokinase III	N-N	5'
MRP	N-N	5'
Uracile ADN phosphatase	C N-N	5'
r-Tf	N-N	3'
DMT1	N-N	3'
Aminopeptidase A	N-N	3'
K-Cl co-transporteur	N-N	3'



DMT1



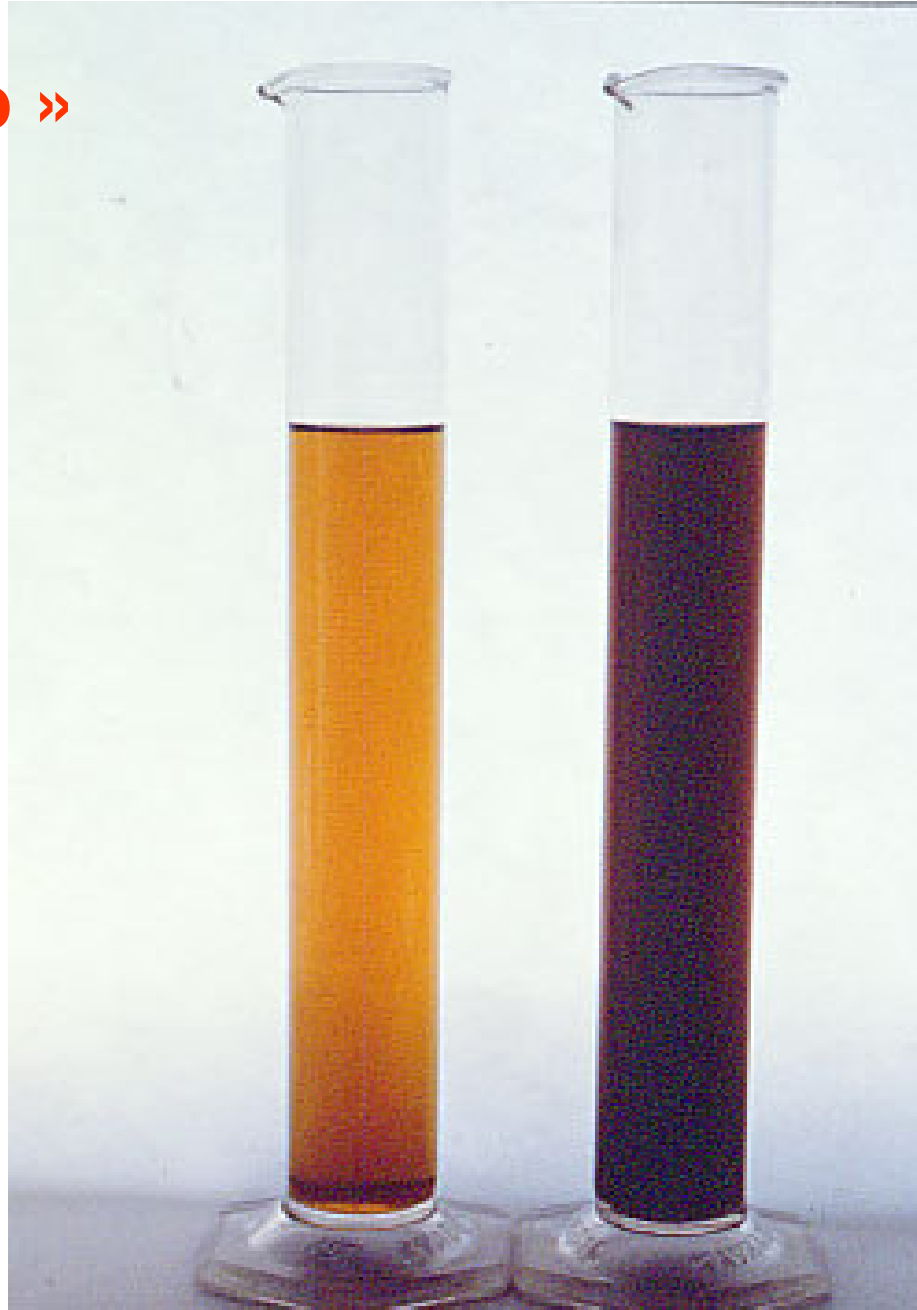
r-Tf

Les Porphyrries héréditaires

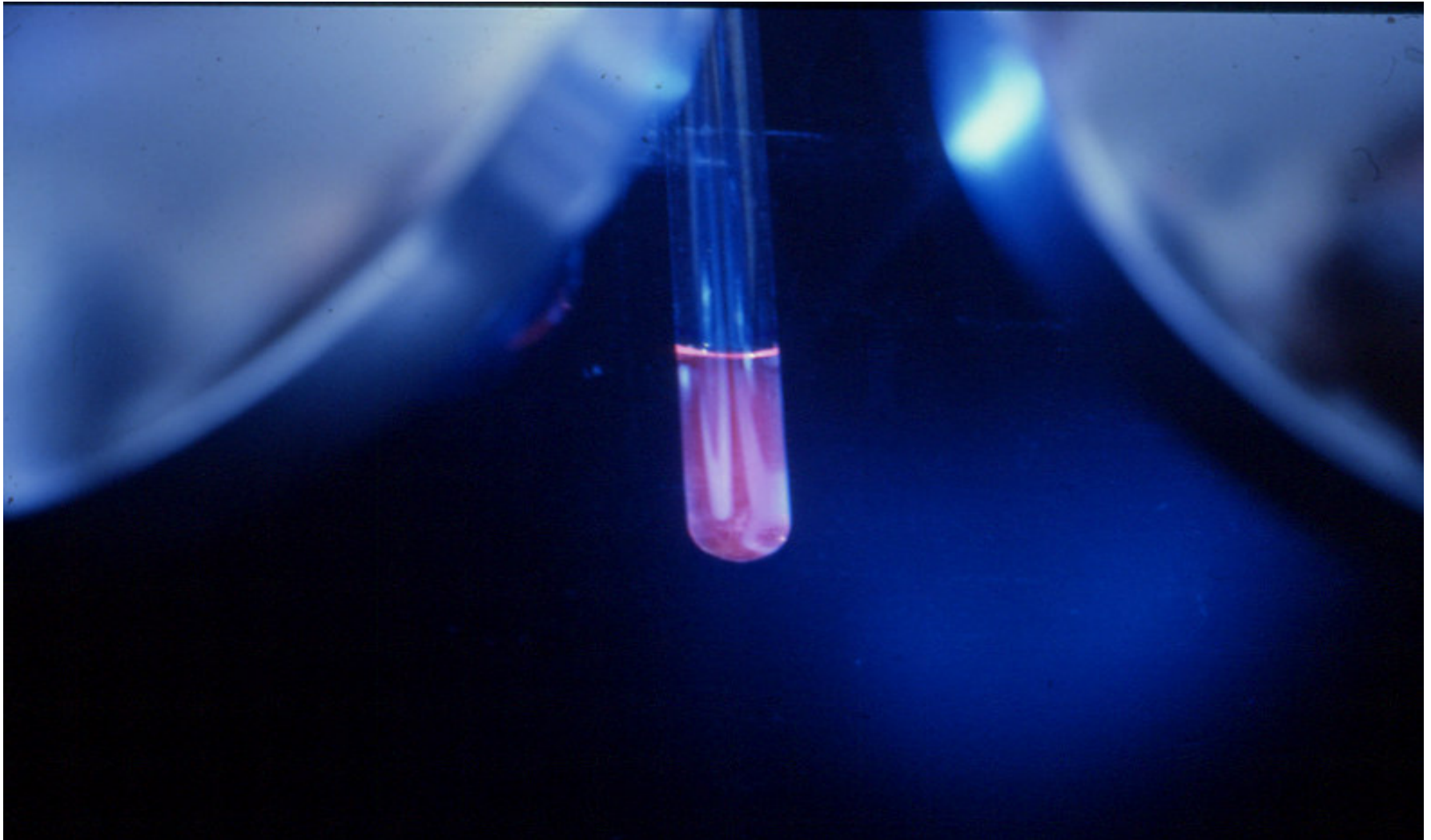
- 7 Maladies rares (1/50 000)
- Transmission autosomique, dominante ou récessive
- Dues à un défaut partiel des enzymes de la synthèse de l'hème
- Production anormale de porphyrines et/ou des précurseurs dans le foie et /ou la moëlle (► urines, selles, sang)
- Crises aiguës neuroviscérales intermittentes et/ou signes cutanés
- Pénétrance faible et expression clinique variable
- Facteurs déclenchants exogènes et endogènes

...du grec « porphyre » : pigment rouge

Urines « porto »



Urine : fluorescence rouge



Biosynthèse de l'hème et Porphyrines

ALA-DEHYDRASE DEFICIENCY
PORPHYRIA (ADP)

ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA (AIP)

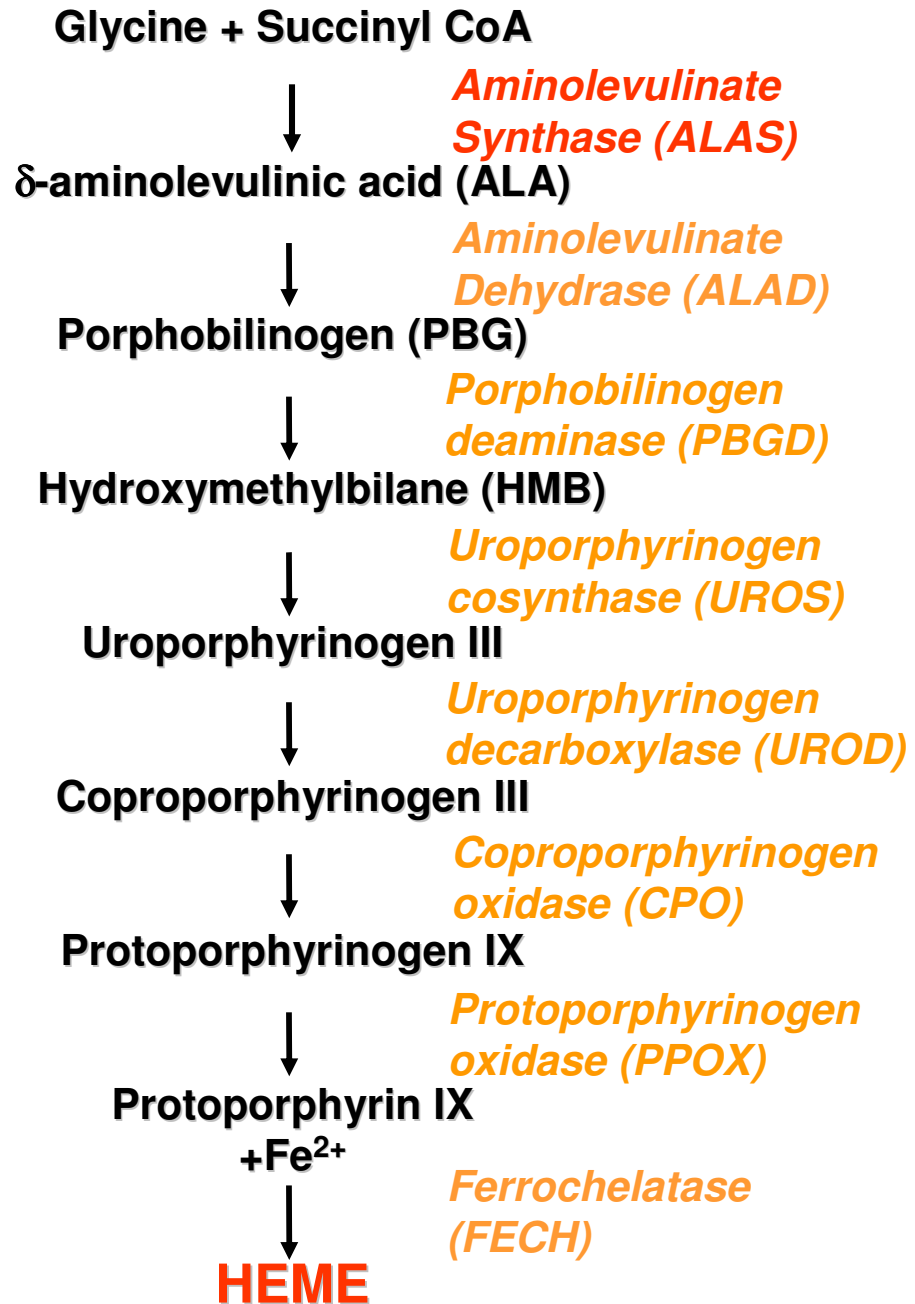
CONGENITAL ERYTHROPOIETIC
PORPHYRIA (CEP)

PORPHYRIA CUTANEA TARDA (PCT)

HEREDITARY COPROPORPHYRIA (HCP)

VARIEGATE PORPHYRIA (VP)

ERYTHROPOIETIC PROTOPORPHYRIA
(EPP)



Porphyries : les symptômes

- **Crises aiguës « neurologiques »**, liées à l'accumulation des précurseurs (ALA,PBG) et/ou au manque d'hème

Seulement Porphyries hépatiques aiguës PAI, CH, PV

- **Lésions cutanées**, induites par le rayonnement solaire (photosensibilité), dues à l'accumulation de porphyrines dans la peau

Toutes les porphyries sauf la PAI

Crise aiguë de porphyrie : caractéristiques cliniques générales

- ***Chez moins de 1 porteur sur 10***
- **Femmes (80 %), hommes (20 %)**
- **Survenue entre 20 et 45 ans, exceptionnelle avant la puberté**
- **Douleurs abdominales +++**
- **Risque de neuropathie (paralysie)**
- **Facteurs déclenchants (jeûne, infections, règles, médicaments, alcool, stress,...)**

Lésions cutanées dans la Porphyrie Variegata



PCT

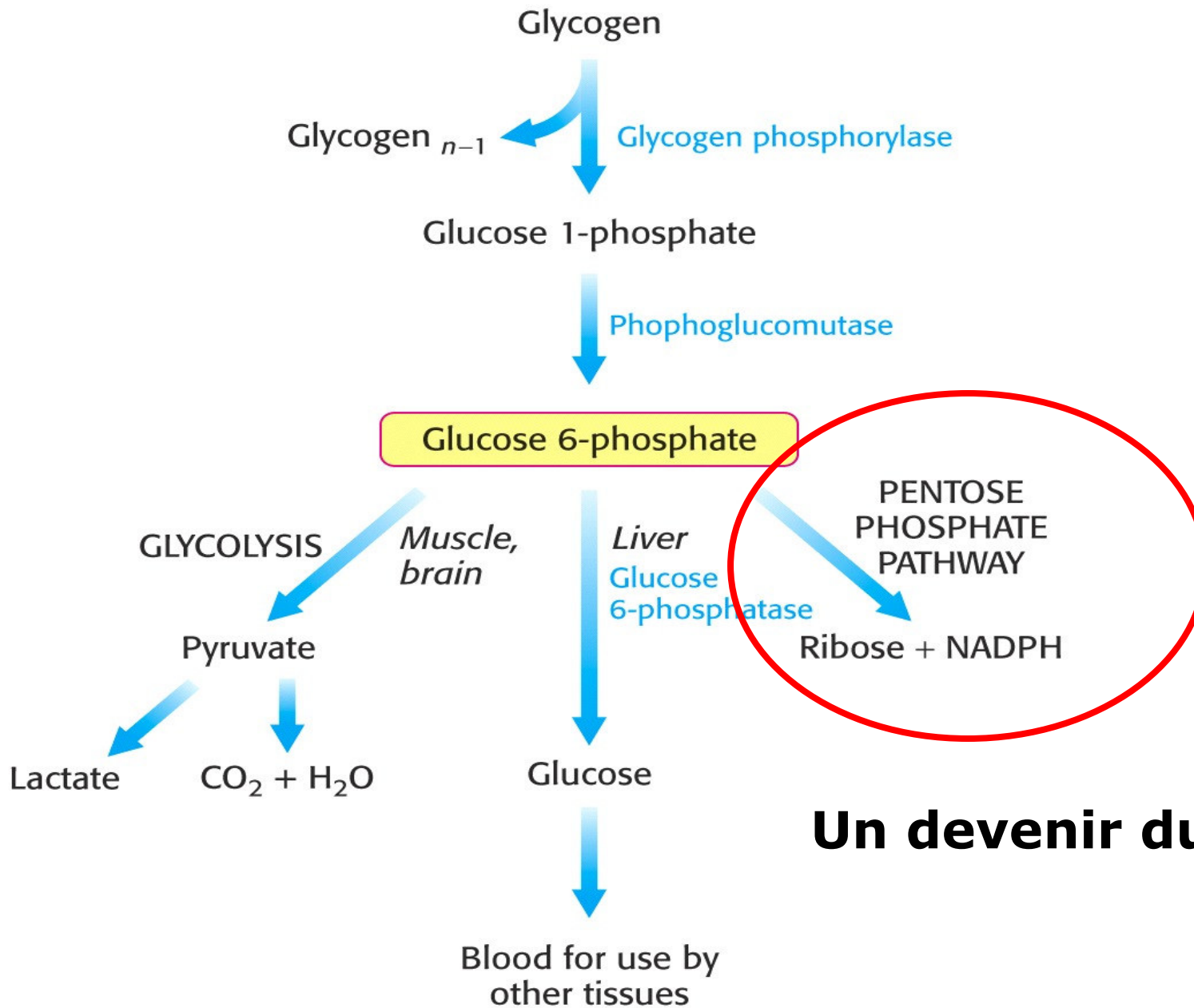




Facteurs énergétiques influençant l'érythropoïèse: Voie des Pentoses Phosphates

**= shunt des Pentoses = shunt des Hexoses
monophosphates = voie du Phosphogluconate**

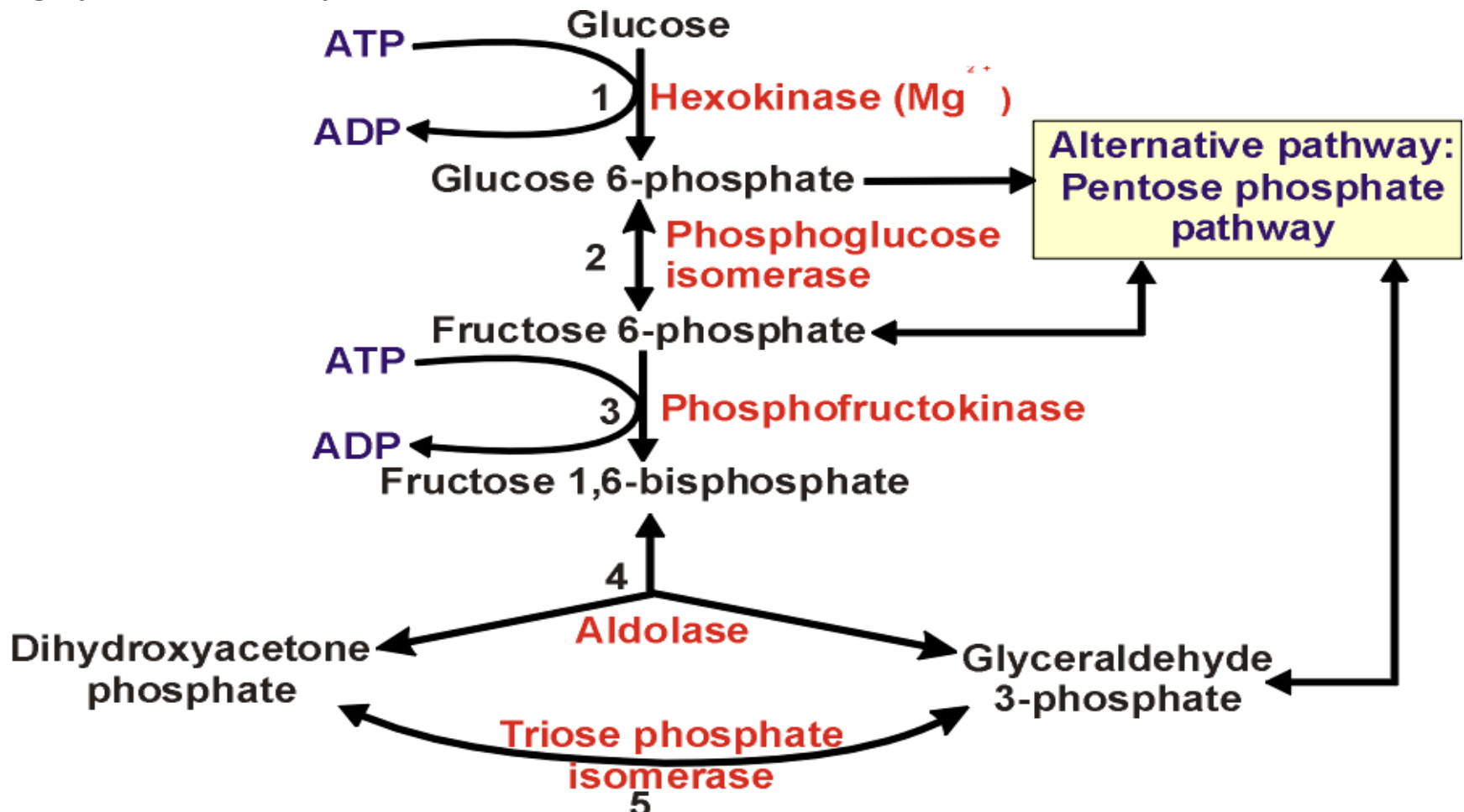
- Voie cytosolique**



Un devenir du G6P

Pourquoi un shunt?

- Débute avec le glucose 6-P intermédiaire de la glycolyse
- Rejoint la glycolyse car 2 des produits terminaux sont le glyceraldehyde 3-P et le fructose 6-P



But

- **Formation du NADPH cofacteur des anabolismes nécessitant des transferts d'electrons.**
- **Production de ribose 5-phosphate.**
 - **Biosynthèse des Nucleotides:**
 - DNA
 - RNA
 - Cofactors (CoA, FAD, SAM, NAD⁺/NADP⁺).

TABLE 20.4 Tissues with active pentose phosphate pathways

Tissue	Function
Adrenal gland	Steroid synthesis
Liver	Fatty acid and cholesterol synthesis
Testes	Steroid synthesis
Adipose tissue	Fatty acid synthesis
Ovary	Steroid synthesis
Mammary gland	Fatty acid synthesis
Red blood cells	Maintenance of reduced glutathione

Voie des Pentoses:

2 phases: 1/ Oxidative

PHASE 1
(oxidative)

Glucose 6-phosphate

2 NADP⁺

2 NADPH

Ribulose 5-phosphate

Ribose
5-phosphate (C₅)

Xylulose
5-phosphate (C₅)

GAP (C₃)

Sedoheptulose
7-phosphate (C₇)

Fructose
6-phosphate (C₆)

Erythrose
4-phosphate (C₄)

Xylulose
5-phosphate (C₅)

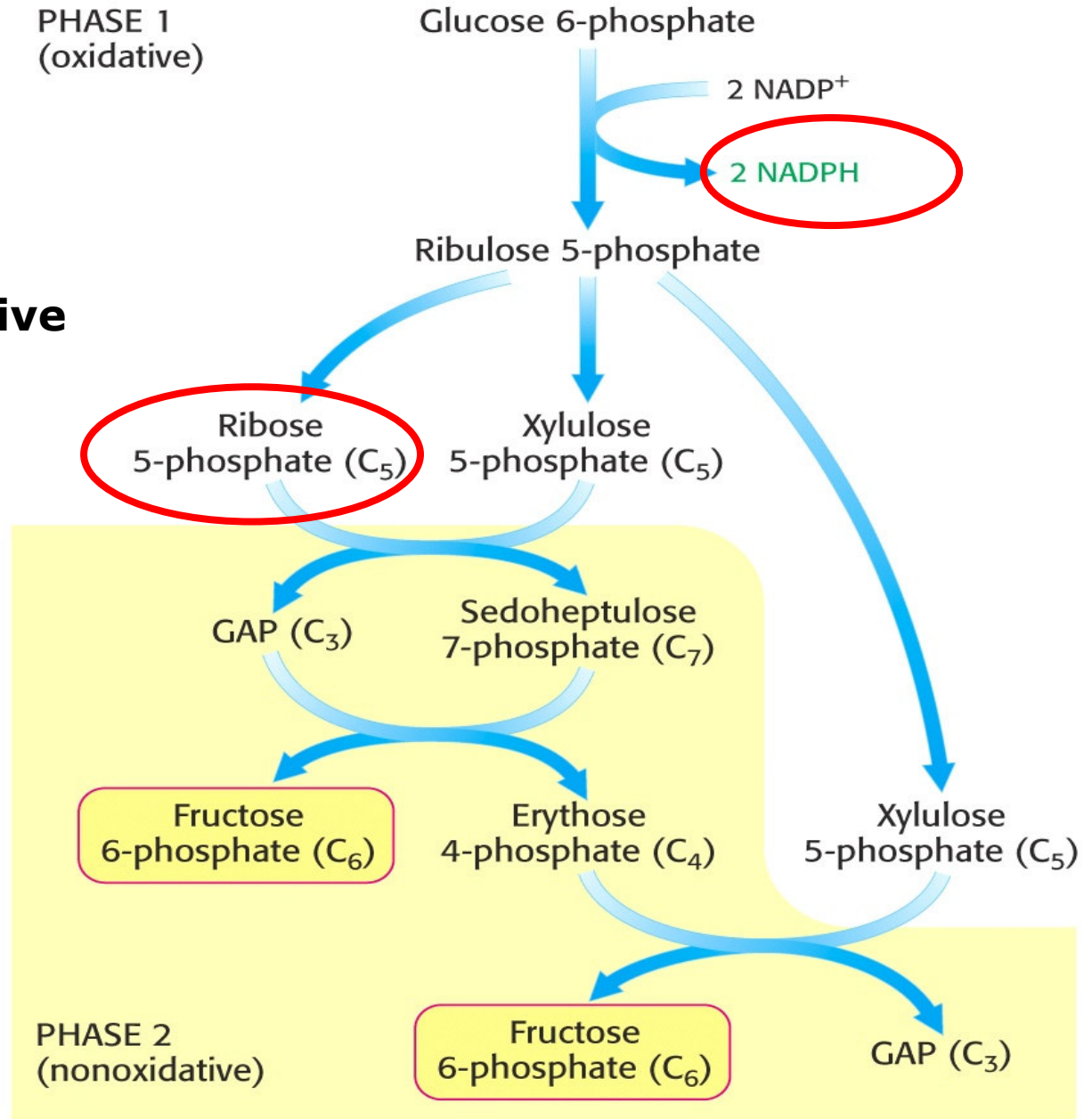
PHASE 2
(nonoxidative)

Fructose
6-phosphate (C₆)

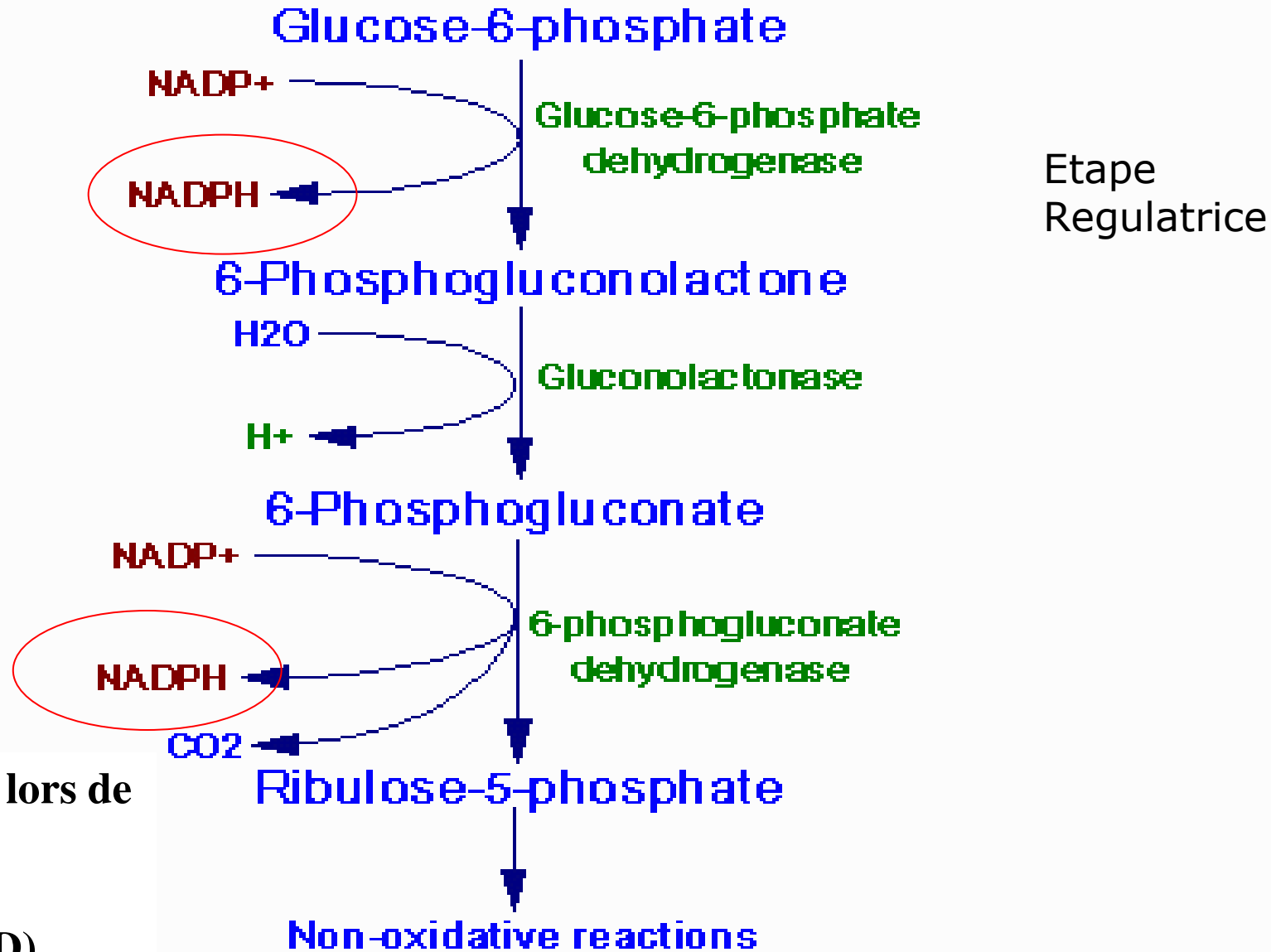
GAP (C₃)

2/ Non-oxidative

interconversion of sugars



Oxidative Stage of Pentose Phosphate Pathway

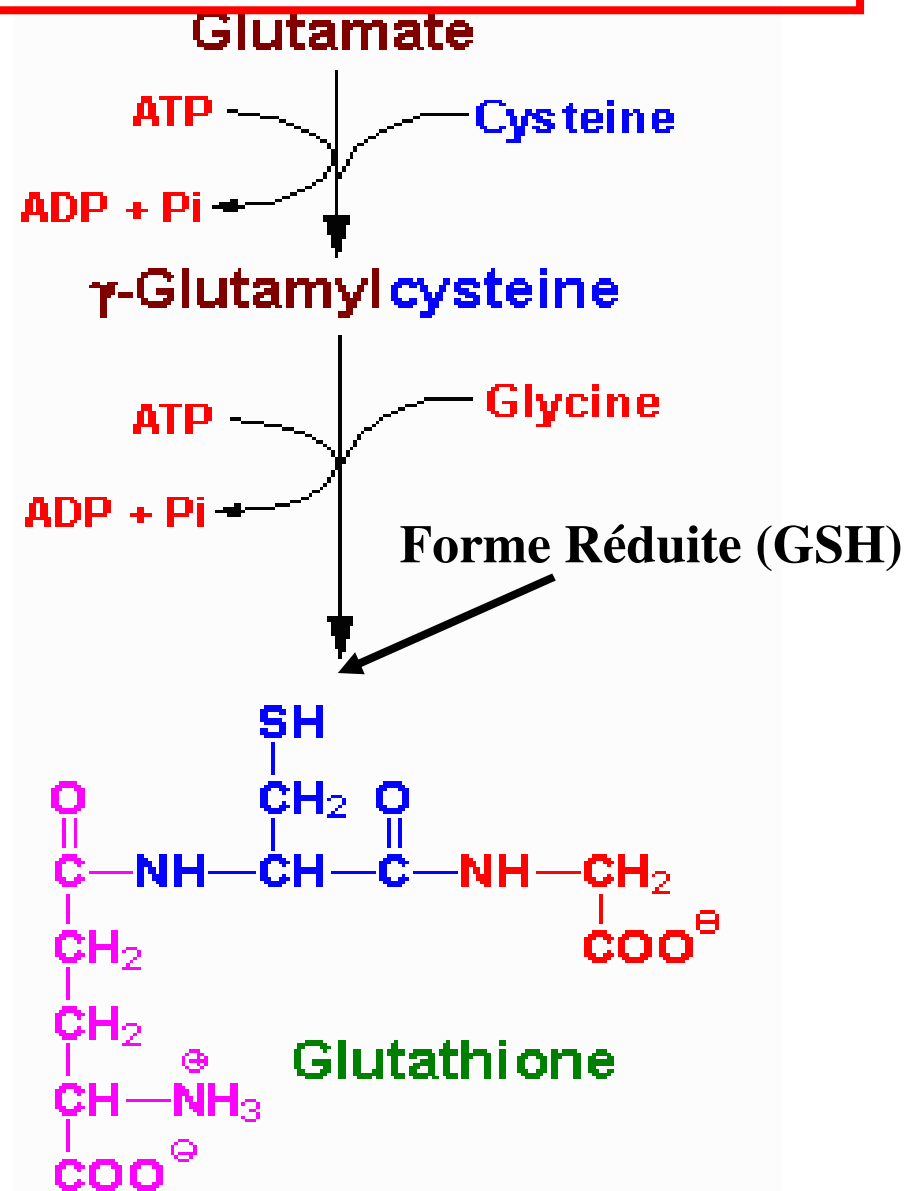


NADPH + H⁺ est formé lors de 2 réactions distinctes
La glucose 6-phosphate DesHydrogénase (G6PD) réaction limitante irréversible à implication médicale.

Glutathion et NADPH

Le Glutathion: tripeptide formé à partir de glutamate, cysteine et glycine.

La forme réduite (GSH) maintien l'état réduit normal de la cellule.

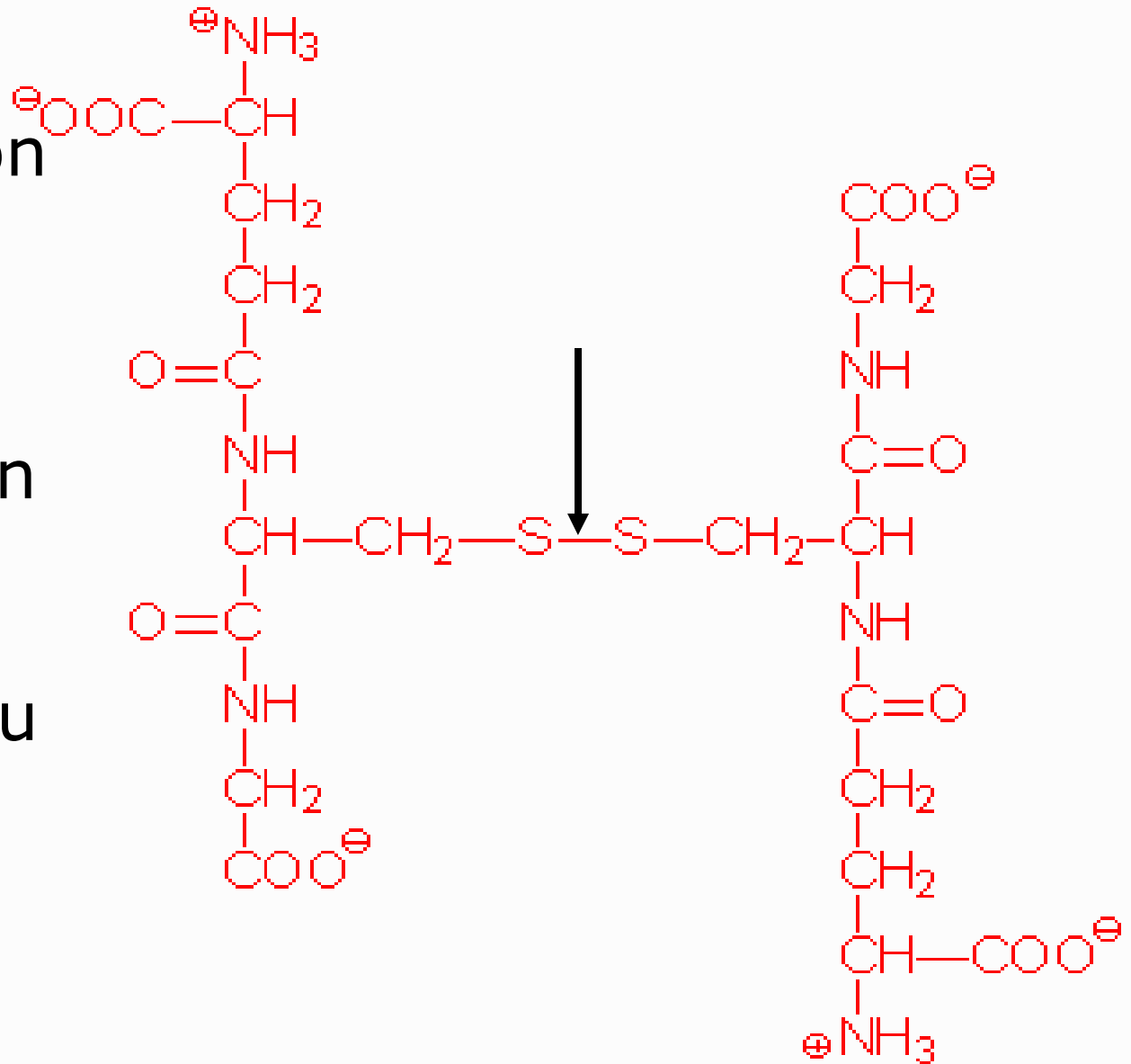


Glutathion Fonctions

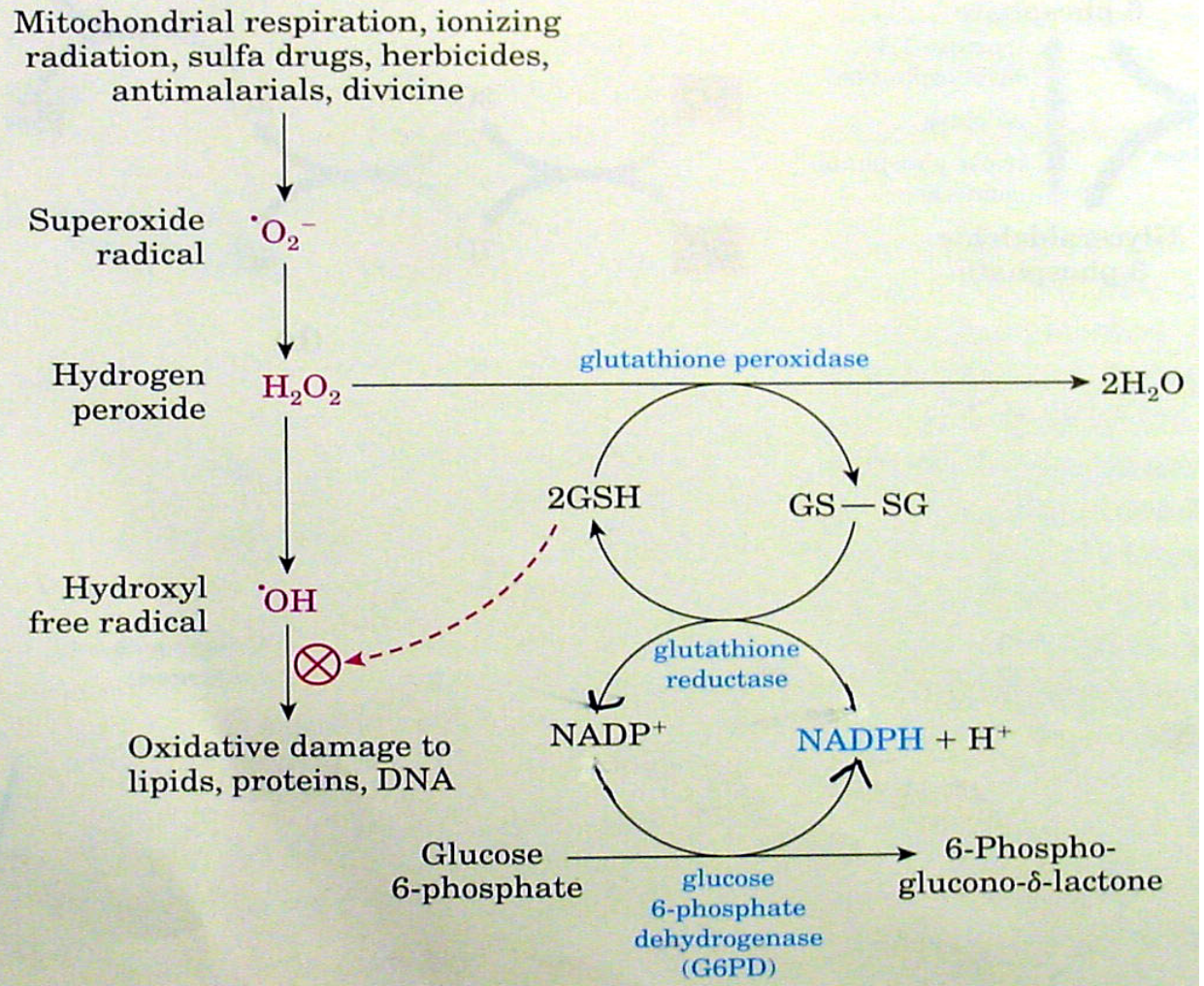
- **Agent réducteur.**
- **Conjugaison de médicaments => solubilisation hydrophyle.**
- **Impliqué dans le transport transmembranaire des acides aminés.**
- **Cofacteur de réactions enzymatiques.**
 - réarrangements proteiques via des ponts disulfures .

- **Le groupement sulfhydryle de GSH sert à réduire les peroxydes (ROS) formé durant le transport de l'oxygène.**
 - **Les espèces Réactives de l'oxygène (ROS) créés des dommages aux macromolécules (DNA, RNA et protéines) => mort cellulaire.**
- **Le produit de l'oxydation de la GSH conduit à un dimère lié par un pont disulfure: GS-SG.**

L'enzyme glutathion reductase utilise le NADPH comme cofacteur pour réduire le GSSG en 2 GSH.
=> La voie des pentoses est liée au statut protecteur antiradicalaire



Glutathione disulfide (GSSG)



Le déficit en glucose 6-phosphate DH en médecine

=> défaut production NADPH.

⇒ Insuffisance en glutathionSH.

⇒ GR

Glutathion & Erythrocytes

- **GSH importance +++ en environnement oxygéné+++ => GR**
- **RBCs matures n'ont pas de mitochondrie et sont dépendant de [NADPH] pour régénérer le GSH à partir du GSSG via la glutathion reductase.**
- **Plus de 10% du glucose consommé par les erythrocytes =>voie des pentoses.**
- **Maintien des résidus cysteines de l'hémoglobine à l'état réduit.**
- **GSH essentiel pour la structure normale des RBC en gardant l'Hb sous forme Fe⁺⁺.**

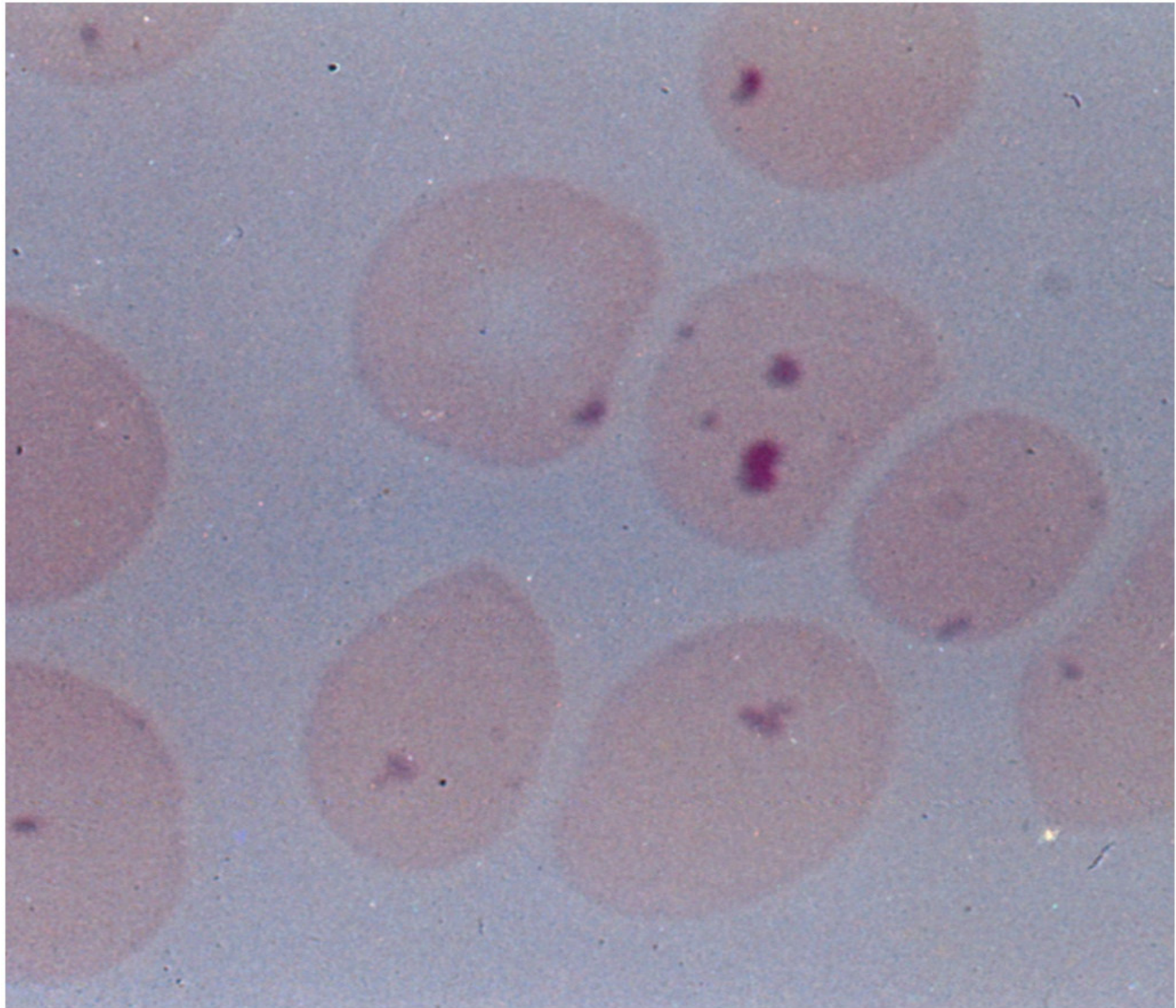
- Le glutathion réduit détoxifie les peroxydes.



- Les GR à taux bas en GSH sont + hémolysables.
- => Patients avec réduction GSH sont sujets à hémolyse accrue.
- Clinique: urines foncées sous certaines conditions.

Anémie hémolytique par déficit en G6PD

- **L'ingestion de substances pro-oxydantes => peroxides & reactive oxygen species (ROS).**
 - Antimalarials - pamaquine
 - purine glycoside des fêves.
- **Les individus avec un déficit en G6PD ne produisent pas assez de GSH.**
- **=> liaisons proteiques anormales => formation de corps de Heinz => hémolyse.**



Déficit en Glucose 6-phosphate DH

- > 300 variants genetiques => variation spectre clinique.
- 10-14% des males Africain-noirs Americains sont affectés (lié X).
- Existe aussi chez les Caucasiens du bassin Méditerranéen .

- **Les médicaments vont précipiter les crises**
- **agents antimalarial**
- **sulfamides (antibiotic)**
- **aspirine**
- **AINS**
- **nitrofurantoin**
- **quinidine**
- **quinine**

FAVISMIE

- Les porteurs du déficit en G6PD ne doivent pas manger de fèves.
- Lyse Erythrocytes => urines sombres.
- Positif
 - Cycle Plasmodium falciparum (parasite malaria) impossible chez les individus G6PD déficitaires => protection

Prolongements cliniques

Erythropénie:

Carence Vit B12 / Folates; EPO

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)