

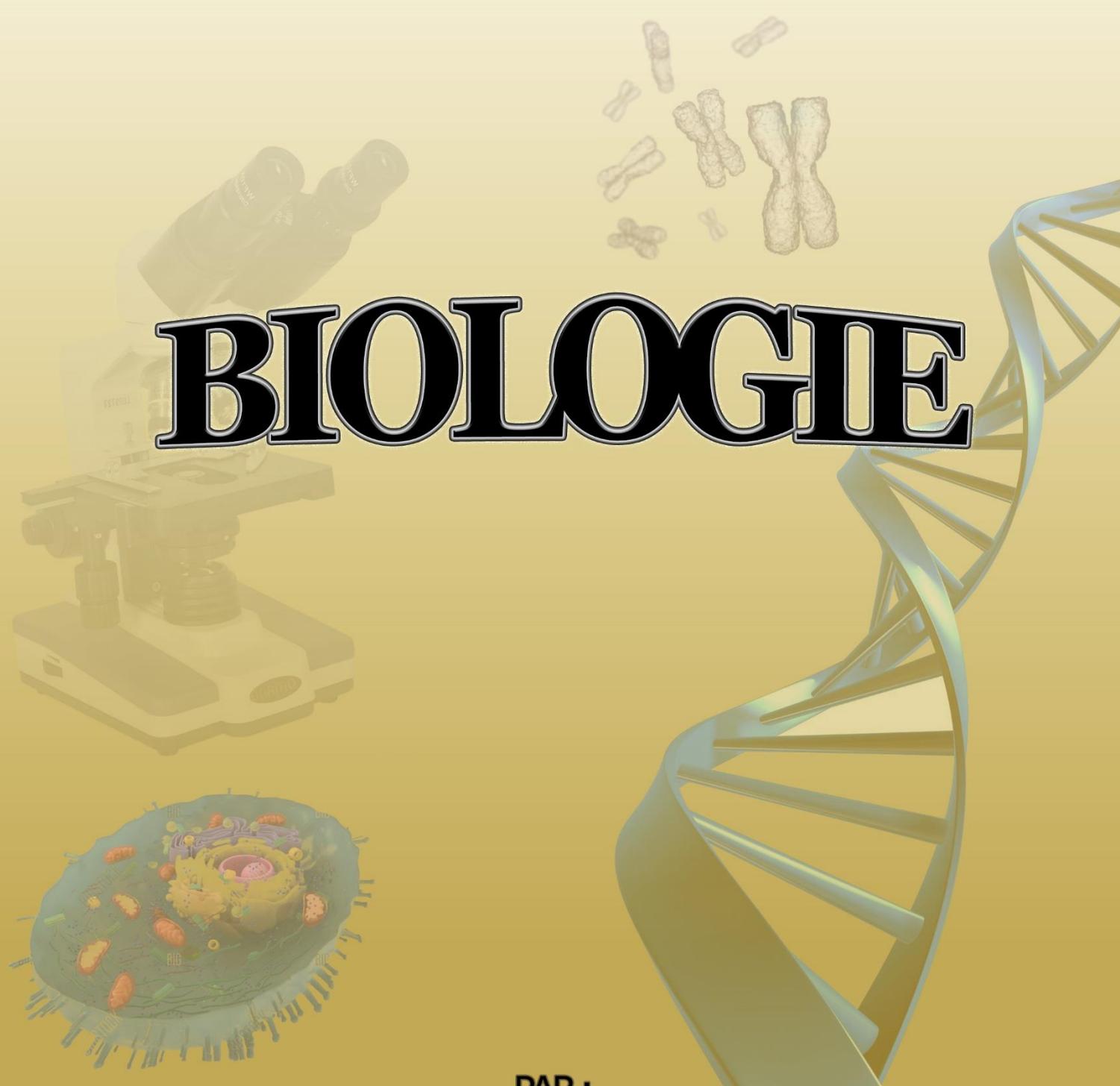


كلية الطب والصيدلة
Faculté de Médecine et de Pharmacie
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴷⵉⵢⵜ ⵜⴰⵔⴰⵎⴰⵏⵜ ⵜⴰⵖⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵜⴰⵖⵔⴰⵏⵜ



المركز الإستشفائي محمد السادس وجدة
CENTRE HOSPITALIER MOHAMMED VI OUJDA

PROGRAMME INTERNAT - RESIDANAT



BIOLOGIE

PAR :

Dr. BELKHAYAT CHIFAE

Dr. FARAJ RAÏD

Dr. ZINOUNE LAMIAE

◀ SOMMAIRE ▶

PHYSIOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE :

1. Régulation du débit cardiaque	5
2. Régulation de la pression artérielle.....	7
3. Adaptation cardiovasculaire à l'effort.....	10
4. Physiologie de la circulation coronaire.....	12
5. Mécanique ventilatoire et contrôle de la ventilation.....	14
6. Échanges gazeux alvéolo-capillaires.....	17
7. Transport des gaz dans le sang.....	19

PHYSIOLOGIE RENALE :

8. Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.....	21
9. Filtration glomérulaire.....	23
10. Fonctions tubulaires des reins.....	26
21. Compartiments liquidiens de l'organisme.....	28
22. Régulation et exploration de l'équilibre hydroélectrolytique.....	30
23. Régulation et exploration de l'équilibre acido-basique.....	33
24. Métabolisme et exploration de l'équilibre phosphocalcique.....	36

PHYSIOLOGIE NEURO :

15. Thermorégulation.....	39
16. Circulation du liquide céphalorachidien.....	41
17. Neurotransmetteurs.....	43
18. Système nerveux végétatif.....	46
19. Physiologie de la douleur.....	49

PHYSIOLOGIE DIGESTIVE :

11. Sécrétion gastrique	51
12. Sécrétion bilio-pancréatique.....	
☞ Sécrétion biliaire	54
☞ Sécrétion pancréatique.....	56
13. Mécanismes de digestion et d'absorption intestinale	58
14. Motricité digestive	
☞ Motricité de l'œsophage.....	60
☞ Motricité de l'estomac.....	62
☞ Motricité de l'intestin grêle.....	64
☞ Motricité du colon.....	65
☞ Motricité anorectale.....	66

PHYSIOLOGIE ENDOCRINIENNE :

20. Axe hypothalamo-hypophysaire.....	67
32. Métabolisme et exploration des hormones thyroïdiennes	70
33. Métabolisme et exploration des hormones médullo-surréaliennes	73
34. Métabolisme et exploration des hormones corticosurréaliennes	75
35. Métabolisme et exploration des hormones sexuelles.....	78
27. Régulation de la glycémie.....	82

28. Exploration, surveillance et complications biologiques du diabète.....	85
--	----

BIOCHIMIE :

25. Métabolisme et exploration de l'ammoniogenèse et de l'uréogenèse.....	88
26. Enzymes sériques.....	90
29. Métabolisme et explorations des lipoprotéines plasmatiques.....	93
30. Physiopathologie de l'athérosclérose.....	96
31. Métabolisme de la bilirubine et classification des ictères.....	98
36. Exploration de l'unité fœto-placentaire.....	100
40. Exploration biologique de l'inflammation.....	102
41. Marqueurs tumoraux.....	104

IMMUNOLOGIE :

42. Immunoglobulines.....	106
43. Immunité cellulaire.....	109
44. Immunité humorale.....	111
45. Système de complément.....	113
46. Complexe majeur d'histocompatibilité.....	115
47. Auto-immunité.....	117

HEMATOLOGIE :

37. Métabolisme et exploration du Fer.....	119
38. Métabolisme et fonctions de l'hémoglobine et hémoglobinopathies.....	122
39. Métabolisme et exploration des folates de la vit B12.....	125
51. Hémostase primaire.....	127
52. Coagulation.....	129
53. Système du plasminogène.....	132
54. Érythropoïèse.....	134
55. Hémolyse physiologique.....	136
56. Groupes érythrocytaires.....	138
57. Granulopoïèse neutrophile.....	141
58. Lymphocytes.....	143

GENETIQUE :

48. PCR : principe et applications.....	145
49. Techniques cytogénétiques et leurs indications.....	147
48. Caryotype et ses anomalies.....	149
59. Apoptose.....	152
60. Actions biologiques des radiations ionisantes et radioprotection.....	154
61. Facteurs cancérogènes.....	156

1. Régulation du débit cardiaque

I.	Introduction	IV.	Régulation
II.	Valeurs Normales et variations physiologiques	V.	Méthodes De Mesures
III.	Les Facteurs Determinants	VI.	Conclusion

I. Introduction :

- . DC= le volume de sang éjecté par chaque ventricule par unité de temps.
- . $DC = FC \times VES$: donc la régulation du débit cardiaque dépend de ces 2 facteurs
 - * FC dépend du SNA
 - * VES dépend de la précharge, postcharge et la contractilité

Intérêt :

- . Clinique : bon paramètre d'alarme, reflète la performance du système cardio-circulatoire (insuffisance cardiaque, état de choc, syncope..)
- . Thérapeutique : médicaments qui agissent sur la FC (bétabloquants...), inotropisme (dobutamine, dopamine...), précharge et la post charge (diurétiques, vasodilatateurs ...)

II. Valeurs normales et variations physiologiques :

- Chez l'adulte normal sain, de poids et de taille moyenne : $DC = 5l/min$
- L'index cardiaque = DC/SC , il permet de comparer le DC de sujets morphologiquement différents (SC= surface corporelle)
- Les variations physiologiques :
 - . $\downarrow DC$: l'âge, le changement de position (lors du passage à l'orthostatisme, le DC diminue de 20%) et pendant le sommeil
 - . $\uparrow DC$: Au cours de l'activité physique, activité digestive et la température

III. Les facteurs déterminants :

$$DC = FC \times VES$$

VES : volume de sang éjecté par les ventricules à chaque contraction

FC : Nombre de contractions ventriculaires par minute (exprimé par batt/min, en moyenne 60-70 batt/min)

$$VES = VTD - VTS$$

- . VTD : volume du sang contenu dans les ventricules juste avant la systole
- . VTS : volume du sang contenu dans les ventricules à la fin de la systole

IV. La régulation :

A. Régulation du VES :

Le VES dépend de 3 facteurs : La précharge (VTD), la postcharge et la contractilité (inotropisme)

1. Le VTD ou pré charge :

- Selon la loi de Frank-Starling : augmentation de la contraction des sarcomères suite à leur étirement. Ainsi le VES est d'autant plus grand que le VTD est grand, ce dernier dépend de la pression de remplissage elle-même dépendante du retour veineux et de la distensibilité du VG

2. La post charge :

Correspond aux pressions dans les artères contre lesquelles les ventricules doivent pomper, elle dépend de :

- Des résistances artérielles périphériques
- De la compliance aortique (propriétés élastiques)

Ainsi une augmentation de la PA tend à diminuer le VES

3. La contractilité myocardique

C'est la force et la vitesse de contraction des fibres myocardiques musculaires, elle est induite par une stimulation du SNA indépendante de toute modification du VTD

- a) **Le SNS** : exerce une action inotrope +, par l'intermédiaire de la Noradrénaline qui agit via les $R\beta 1$
- b) **Le SNPS** : L'innervation parasympathique des ventricules est faible, ce système a donc un effet négligeable sur la contractilité ventriculaire
- c) **Autres substances agissant sur la contractilité** :
 - * Substances inotropes +: Substances sympathomimétiques (adrénaline, dopamine, isoprénaline)
 - * Substances inotropes -: certains inhibiteurs calciques, produit du métabolisme local, hyperkaliémie, acidose, hypoxie, hypercapnie

B- Contrôle de la FC:

Correspond à la fréquence de décharge du nœud sinusal NS, qui est sous une influence nerveuse : SNS et SNPS qui ont des effets contraires sur le cœur :

. **Sympathique cardioaccélérateur (action chronotrope +)** : Agit par la noradrénaline qui se fixe sur les $R\beta 1$, elle augmente la perméabilité cellulaire à l'entrée du Na^+ ce qui entraîne l'augmentation de la pente de dépolarisation diastolique spontanée, ce qui accélère l'apparition du PA et donc l'augmentation de la FC.

*** NB : l'augmentation du DC par augmentation de la FC est limitée, car la tachycardie est responsable d'un raccourcissement du cycle cardiaque au dépend de la diastole, ceci est responsable d'une gêne à la perfusion coronaire*

. **Parasympathique cardiomodérateur** : Agit par l'acétylcholine qui augmente la sortie cellulaire des K^+ ce qui entraîne une hyperpolarisation membranaire responsable d'abaissement de la pente de dépolarisation diastolique spontanée ce qui tarde l'apparition du PA et donc une diminution de la FC. Il s'agit du tonus vagal qui maintient le DC à sa valeur de base

C- Mise en jeu de la régulation :

* Au repos :

- 1- Action permanente du SNPS : permettant de maintenir le Dc à sa valeur de base
- 2- Mécanisme de Starling : ajuste battement par battement l'éjection et le remplissage

* A l'effort : inhibition du SNPS et mise en jeu du SNS par effet chronotrope + et inotrope + permettant d'augmenter le Dc et répondre aux besoins du corps.

IV. Méthodes de mesure du DC :

- **Le débit cardiaque instantané** : obtenu à l'aide d'un débitmètre au départ de l'aorte

- **Débit cardiaque moyen** :

- * Méthode non invasive : échocardiographie doppler qui permet de mesurer les volumes VTD, VTS, FE ..
- * Méthodes invasives : cathétérisme cardiaque

V. Conclusion :

- Le débit cardiaque doit être suffisant pour subvenir aux besoins de l'organisme, qui varient en fonction de l'activité métabolique, d'où l'importance de sa régulation
- L'insuffisance cardiaque correspond à une incapacité du cœur à assurer un débit cardiaque suffisant pour les besoins de l'organisme.

2- Régulation de la pression artérielle

I.	Introduction	IV.	Régulation
II.	Valeurs Normales et variations physiologiques	V.	Méthodes de mesure
III.	Facteurs Déterminants	VI.	Conclusion

I. Introduction :

- PA est la force motrice exercée sur la paroi artérielle permettant de maintenir les artères ouvertes et ainsi la perfusion de tous les organes
- $PA = Qc \times \text{résistances périphériques totales}$: donc sa régulation dépend essentiellement de ces 2 facteurs

Intérêt :

- clinique : compréhension des mécanismes de l'HTA
- Thérapeutique : compréhension des mécanismes et des mode d'actions des antihypertenseurs

II. Valeurs normales et les variations physiologiques :

- Chez l'adulte jeune de sexe masculin les valeurs normales au repos en position couchée pour la systolique 110-140 mmHg, et pour la diastolique 60-80 mmHg,
-> les chiffres sont un peu plus bas en position debout et discrètement inf chez la femme
- La PA \uparrow avec l'âge (rigidité vx), activité physique..
et \downarrow pdt le sommeil, la grossesse, ..
- Sa valeur moyenne ne varie pas plus de 10mmHg autour de sa valeur normale

III. Les facteurs déterminants de la PA :

PA = $Qc \times \text{Résistances périphériques totales}$, elle dépend donc essentiellement du débit cardiaque, les RVS et la volémie

1. Le débit cardiaque = FC x VES

- . FC : régulée par le SNA
- . VES : dépend de la précharge (VTD), la postcharge (résistances vasculaires totales) et la contractilité (système sympathique)

2. Les résistances périphériques :

Selon la loi de Poiseuille : Les résistances sont proportionnelles à la viscosité et à la longueur du vaisseau et inversement à son rayon

- La longueur du Vx est constante
- La viscosité ne varie que dans certaines circonstances pathologiques : polyglobulie
- Le déterminant principal des résistances est le diamètre artériel qui sous contrôle nerveux (exclusivement SNS) et hormonal.

3. La volémie :

Elle dépend essentiellement des reins qui adapte la filtration glomérulaire

IV. La Régulation de la PA :

1) Contrôle nerveux= régulation à court terme <1min :

Le SNA assure la constance de la PA grâce aux baroréflexe.

a. Les récepteurs :

- **Barorécepteurs :**
 - Situés dans la paroi de la crosse de l'aorte et de la bifurcation carotidienne.
 - Sensibles à la tension pariétale
 - Ils ont une activité tonique, comprise entre 50 mmHg et 180 mmHg

*** La stimulation manuelle par massage carotidien \rightarrow hypotension majeure avec bradycardie

- **Chémorécepteurs** : sensibles à la PaO₂, PaCO₂ et pH, et interviennent uniquement dans les situations d'urgence

b. Action :

- SNS : augmente la PA par augmentation du Qc et des RVP (vasoconstriction)
- SNPS : vers diminue la PA par diminution du Qc seulement, **Absence d'innervation parasympathique vasculaire**

En résumé : toute ↑ PA stimule les BR qui renforcent le tonus parasympathique et inhibent le tonus sympathique, ce qui entraîne une ↓ FC et une VD, et l'inverse en cas d'hypotension

2) Contrôle hormonal = régulation à moyen et à long terme <1h :

→ **Système vasoconstricteur :**

a. Rôle de la médullosurrénale :

En situation de stress, le SNS stimule la MS qui secrète la noradrénaline et surtout l'adrénaline. Ces hormones reproduisent et amplifient l'action sympathique :

- ↑ FC via les Rβ1
- VC puissante via les Rα1

b. SRAA : système clé

. AgII : intervient dans la régulation par 2 mécanismes :

- ➔ Effet direct : le plus puissant VC de l'organisme
- ➔ Effet indirect : stimule la libération de l'aldostérone par la CS.

. Les stimuli de sécrétion de la rénine :

- * Locaux : l'appareil juxta glomérulaire (AJG) se comportant comme un mécanoR (étirement des artérioles afférentes) et un chémoR (charge sodée dans la macula densa)
- * Généraux : la stimulation sympathique

** Application : IEC et ARAII utilisés dans le traitement de l'HTA

→ **Système vasodilatateur** : moins important

- Système des kinines : La bradykinine qui est un puissant VD
- Les facteurs endothéliaux : NO, Prostacycline ..
- FAN

3) Contrôle rénale = Régulation à long terme :

a. L'aldostérone :

- Hormone synthétisée par la CS, agit sur le rein essentiellement au niveau du TD et partie proximale du CC
- Entraîne une réabsorption hydrosodée avec excrétion des ions K⁺ et H
- Les stimuli de sécrétion de l'aldostérone :
 - AgII +++
 - Hyperkaliémie
 - ACTH ±

b. L'ADH :

- Hormone synthétisée par l'hypothalamus, agit sur le rein essentiellement au niveau du CC
- Entraîne une réabsorption hydrique, et à très forte dose elle a un effet VC
- Stimuli de sécrétion de l'ADH :
 - *Osmotique* : via les osmorécepteurs hypothalamiques sensibles à l'osmolarité plasmatique.
 - *Non osmotique* : via les baroR artériels et les voloR des oreillettes

c. Le FAN:

- Peptide synthétisé par les oreillettes
- Effet diurétique et natriurétique qui supprime l'action du SRAA et de l'ADH
- Stimulus de sécrétion : voloR des oreillettes

V. Méthodes de mesures de la PA :

- . **Méthode indirecte** : à l'aide d'un tensiomètre ou brassard.
- . **Méthode directe** : à l'aide d'un cathéter muni d'un capteur de pression introduit dans une artère périphérique (radiale, fémorale)

VI. Conclusion :

La PAS est régulée en permanence. Cette régulation est :

- A court terme nerveuse : le sympathique a des actions vasculaires et cardiaques, le parasympathiques a des actions essentiellement cardiaques
- A moyen terme hormonale : par la MS et le SRAA et autres (Kinines, PG, NO, Endothéline..)
- A long terme rénale : contrôle de la volémie par l'aldostérone et l'ADH

3. Adaptation cardiovasculaire à l'effort

I. II.	Introduction Mécanismes D'adaptation	III. IV.	Mécanismes De régulation Conclusion
-------------------------	---	---------------------------	--

I. Introduction :

- Lors d'un effort, les muscles nécessitent plus d'oxygène et de nutriments que lors du repos.
- Les adaptations cardiorespiratoires se font en synergie pour permettre un apport d'oxygène au niveau des muscles en activité.
- L'adaptation cardio-vasculaire repose sur 2 grands mécanismes
 - * augmentation du débit sanguin
 - * redistribution du sang

Intérêts :

- . En médecine du travail : évaluer la pénibilité au travail pour proposer des adaptations de poste
- . Compréhension des mécanismes de l'angor d'effort

II. Mécanismes d'adaptation : $VO_2 = Q (CaO_2 - CvO_2)$

Deux mécanismes principaux :

- Augmentation du débit sanguin des muscles en activité par augmentation du débit cardiaque et la redistribution du sang vers les zones musculaires en activité
- Accroissement de l'extraction d'oxygène et de substrats dans le sang qui les perfuse.

A. Augmentation du débit sanguin musculaire :

1. Adaptation du débit cardiaque : $Q_c = FC \times VES$

- élévation du débit cardiaque ; qui peut **atteindre jusqu'à 25 - 30 l/min** .
- Ceci est obtenu par **↑FC et du VES** qui se fait en 2 temps
 - * **Début de l'exercice** : Augmentation immédiate du VES et la FC (2 - 3 min)
 - * **Pendant l'exercice** : Puis progressive proportionnelle avec l'intensité de l'exercice.
 - VES : Au-delà d'un niveau d'effort équivalent à 50% de la VO_2 max, le VES s'élève très peu et a tendance à se stabiliser par la suite
 - FC : jusqu'à fréquence cardiaque maximale (FC max.) qui est liée à :
 1. l'âge et du sexe : chez l'homme : 220 - l'âge
chez la femme : 200 - l'âge
 2. l'entraînement : Chez les sportifs, grâce à une augmentation du volume des cavités cardiaque et l'épaisseur des parois, le VES est augmenté et donc FC est plus basse puisque le Q_c au repos ne change pas.
- Le système cardiaque est donc plus efficace et les réserves cardiaques (FC max. - FC repos) sont plus importantes et ainsi, le temps d'atteinte de la FC max. est prolongé et la valeur de la VO_2 max. est plus élevée.
- ** *NC* : L'effort est donc un déclencheur de symptômes au cours des pathologies cardiaques, le cœur ne pouvant fournir cette augmentation de débit.
- * **Fin de l'exercice** : diminution rapide de la FC et du VES en quelques minutes puis lente (1 ou 2h) pour revenir à la valeur de base

NB : Contrairement à la ventilation, le débit cardiaque (Q) représente un des facteurs limitant de l'exercice.

2. Redistribution de sang :

- Grâce aux phénomènes de vasoconstriction et vasodilatation :
 - . **Vasodilatation** : au niveau des muscles actifs, coronaires et le cerveau mais également cutanée lors des exercices prolongés pour permettre l'évacuation de la chaleur
 - . **Vasoconstriction** : rénale, muscles inactifs, splanchniques...
- ** *NC* : 1- Du fait de cette redistribution sanguine au niveau des territoires actifs, après un repas, il y a redistribution sanguine au profit du TD pour permettre la digestion, il est donc préférable d'éviter les efforts intenses après les repas
 - 2- Chez les sportifs : ouverture de nouveaux capillaires → redistribution plus efficace

B) Augmentation des prélèvements sanguins en oxygène et en métabolites par le muscle travaillant : $CaO_2 - CvO_2$

A l'effort, le muscle accroît son extraction indépendamment de l'augmentation de l'activité cardiaque.

III. Mécanismes régulateurs essentiels :

De très nombreux mécanismes:

- Nerveux (SNA) : sympathique dont la stimulation augmente le Q_c (\uparrow FC et contractilité), et les RVP
- Hormonaux : Catécholamines dont l'effet complète par voie sanguine l'action du SNS
- Vasculaires : Facteurs endothéliaux vasoconstricteurs (endothéline, thromboxane A_2 ..) et vasodilatateurs (NO, prostacyclines..)
- Métaboliques :
 - . adénosine résultant de la dégradation de l'ATP : VD
 - . H^+ et lactates lors de la bascule vers le métabolisme anaérobie : VD

IV. Conclusion :

- Les adaptations à l'exercice musculaire résultent de multiples phénomènes : Métaboliques, respiratoires, cardiaques, et vasculaires ayant pour objectif, l'augmentation de la production d'ATP dont le rôle est essentiel dans la contraction musculaire.
- Cette adaptation musculaire à l'effort peut être majorée de manière importante par l'entraînement physique chronique ce qui explique l'essentiel des bénéfices obtenus par la réadaptation des patients coronariens.

4. Physiologie des artères coronaires :

I.	Introduction	IV.	Régulation du débit coronaire
II.	Caractéristiques	V.	Conclusion
III.	Débit Coronaire		

I. Introduction :

- . La circulation coronaire est la circulation nourricière du cœur, de type terminale
- . Elle se distingue des autres circulations locales par 2 caractéristiques essentielles :

- Le métabolisme myocardique est exclusivement aérobie
- L'extraction d'oxygène par le myocarde est quasi maximale à l'état basal

De ce fait , la circulation coronaire est dotée d'un système de régulation précis et rapide permettant une adaptation immédiate aux besoins métaboliques du coeur

Intérêt : Compréhension des mécanismes de l'IDM (obstruction complète) et de l'angor (obstruction partielle)

II. Caractéristiques :

1. Artères de type terminale : Pas d'anastomoses entre les artères coronaires

**NB :* L'occlusion d'une artère coronaire entraîne donc la nécrose du tissu myocardique

2. Apports énergétiques aérobie strict : l'énergie provient essentiellement de l'oxydation des AGL 75% qui fournit une grande quantité d'ATP, et secondairement du glucose.

**En cas d'ischémie myocardique, le métabolisme cardiaque va switcher vers la voie anaérobie avec :*

**Production d'une faible quantité d'ATP ne couvrant pas les besoins des myocytes.*

**Production d'une quantité importante d'acide lactique agressif pour les myocytes*

3. Extraction maximale d'O₂ (MVO₂) : La consommation cardiaque d'O₂ (MVO₂) est parallèle au travail cardiaque, les principaux déterminants du travail cardiaque et donc de la MVO₂ sont :

- 1- la tension pariétale
- 2- la durée de la contraction

4. Perfusion biphasique :

- pendant la systole : compression des vaisseaux coronaires et donc ↓ flux
- pendant la diastole : relâchement et donc ↑ flux

IV. Le débit coronaire :

. Le débit coronaire est très important par rapport au poids du cœur : au repos, le débit coronaire= 250 ml/min ce qui représente 5% du débit cardiaque alors que le coeur ne représente que 0.5 % du poids du corps

. A l'effort, le débit coronaire augmente 4 à 5 fois par vasodilatation coronaire.

. C'est une circulation particulière, hétérogène :

- dans le temps (systole/diastole)
- et l'espace : au niveau du VD ; la pression systolique intra myocardique est < à celle du VG ainsi
- *Le débit coronaire G** est essentiellement diastolique
- *Le débit coronaire droit** est systolodiastolique.

V. La régulation du débit coronaire :

La régulation quasi immédiate permettant une adaptation très, dépend de facteurs intriqués :

A. Facteurs mécaniques : autorégulation myogénique

. Elle permet de maintenir un débit coronaire constant

. Elle est en relation avec une propriété des FML des artérioles sensibles à l'étirement : l'augmentation de la pression distend la paroi des artérioles il s'en suit une contraction des CML avec réduction de leur diamètre, et inversement au cas de diminution de la PA

*** Ceci permet de protéger la circulation coronaire d'une ischémie suite à une chute brutale de la PA systémique*

B. Facteurs nerveux : le SNA

L'effet du SNA sur le débit coronaire se fait de 2 façons :

- Directe : par les neurotransmetteurs sur les artères coronaire
- Indirecte : modification de l'activité cardiaque et donc le métabolisme

1. L'innervation sympathique

Effet direct : les artères coronaires possèdent une riche innervation sympathique, avec 2 types de récepteurs : alpha 1 vasoconstricteurs et beta 2 vasodilatateurs

- ➔ Les vaisseaux épicaudiques présentent une prédominance de récepteurs alpha : leur stimulation permet de contrecarrer le reflux du à la compression systolique des vx intramyocardiques
- ➔ Les artères intramyocardiques présentent une prédominance de récepteurs beta 2 : leur stimulation permet de prévenir la baisse importante de la PaO₂

Effet indirect : via les RB1, augmentation de l'activité cardiaque (↑FC et de la contractilité) responsable d'une augmentation du métabolisme cardiaque et donc du débit coronaire

2. Le système parasympathique

Effet direct : l'innervation parasympathique est très faible, la stimulation parasympathique à un effet direct négligeable sur le débit coronaire

Effet indirect : diminution de l'activité cardiaque (↓FC) ; il s'en suit une diminution de la MVO₂ et donc du débit sanguin coronaire.

C. Les facteurs métaboliques :

. Le métabolisme local est le régulateur principal du débit coronaire

. Libération locale de divers métabolites vasodilatateurs : H⁺ et K⁺, le facteur le plus important est l'adénosine qui est un puissant vasodilatateur coronaire

D. Facteurs vasculaires :

. L'endothélium vasculaire régule le tonus vasculaire par libération de substances vasoactives

- Vasodilatatrices : NO⁺⁺ , prostacycline, ..
- Vasoconstrictrices : endothéline-1, thx A₂,..

*** NC : l'existence d'une maladie coronaire athéromateuse entraîne une réduction des capacités vasodilatatrices de l'endothélium*

VI. Conclusion :

- La contribution diastolique du flux coronaire est prédominante dans la durée et dans l'intensité
- Le flux veineux est en opposition de phase avec le flux artériel coronaire.
- Tout déséquilibre entre apport et besoin en O₂ des myocytes se traduit par une ischémie du myocarde

5. Mécanique ventilatoire et contrôle de la ventilation

I.	Introduction	IV.	Régulation
II.	Cycle Respiratoire	V.	Conclusion
III.	Paramètres De La Mécanique Ventilatoire		

I. Introduction :

-La ventilation pulmonaire est un phénomène cyclique qui assure l'échange des gaz respiratoires entre les alvéoles et l'air ambiant

-Cette mobilisation implique la présence d'un gradient de pression entre les alvéoles et l'atmosphère

Intérêts : 1. Patho : Meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies respiratoires et ainsi une meilleure approche diagnostique, thérapeutique et pronostic.

2. Thérapeutique : ventilation mécanique, dont le rôle est de suppléer la ventilation normale.

3. Clinique : EFR ++

II. Cycle respiratoire :

Phénomène périodique fait de 2 temps : inspiratoire et expiratoire

Au repos et à glotte ouverte PA (pression alvéolaire) = PB (pression barométrique)

A- l'inspiration :

. Phénomène active, impliquant les muscles inspiratoires :

* principalement le diaphragme en ventilation normale

* Les muscles inspiratoires accessoires (les muscles intercostaux externes ailes du nez, ...) : n'interviennent qu'en cas d'inspiration forcée

. Lors de l'inspiration :

* \uparrow du volume de la cage thoracique grâce à la mobilisation des muscles inspiratoire entraînant l'expansion des poumons et ainsi une augmentation du volume alvéolaire

* Selon la loi de Boyle Mariotte $P \times V = cte$: donc diminution de la PA qui devient $< PB$ permettant l'entrée de l'air dans les alvéoles jusqu'à équilibration ($PA=PB$)

B- l'expiration :

. Phénomène passif sauf expiration forcée, impliquant :

* La force de rétraction élastique du système thoraco pulmonaire

* lors de l'expiration forcée : les muscles expiratoires (abdominaux et intercostaux internes)

. Lors de l'expiration :

* L'inactivation des muscles inspiratoire entraîne le retour du système respiratoire sur lui même et ainsi une diminution du volume alvéolaire

* Loi de Boyle Mariotte : la PA augmente et devient $> PB$ permettant la sortie de l'air des alvéoles jusqu'à équilibration $PA=PB$

III. Les paramètres de la mécanique ventilatoire :

A. Les débits :

1- volume expiratoire maximum seconde (VEMS) : volume expiré pendant la 1^{ère} seconde d'une expiration forcée qui suit une inspiration forcée.

. Sa diminution traduit une obstruction

. Le VEMS = 80% de la CV chez le sujet jeune, il diminue avec l'âge (coefficient de Tiffeneau = $VEMS/CV = 80\%$)

2- volume inspiratoire maximum seconde (VIMS) : volume inspiré pendant la 1^{ère} seconde d'une inspiration forcée qui suit une expiration forcée.

. Intérêt dans les sténoses trachéales.

3- débit expiratoire maximum (DEM) : mesuré à des points de la courbe débit - volume ; entre 25 et 75 % de la CV

.DEM 75 : explore les grosses bronches

.DEM 50 : explore les bronches moyennes

.DEM 25 : explore les petites bronches

4- débit expiratoire de pointe (DEP) : débit maximale maintenu pendant au moins 3 secondes au cours d'une expiration forcée faisant suite à une inspiration forcée

. Intérêt : surveillance de l'asthme

5- débit ventilatoire maximum (DVM) : c'est le plus grand volume d'air qui peut être mobilisé en une minute

6- débit ventilatoire (DV): volume d'air inspiré en une minute = $V_t \times FR$ (8L/min)

B. Les volumes :

1- Les volumes mobilisables : mesurés par spirométrie

- **volume courant (Vt)** : volume d'air mobilisé au cours d'un cycle respiratoire normal

- **volume de réserve inspiratoire (VRI)** : volume d'air max mobilisé par une inspiration forcée faisant suite a une inspiration normale

- **volume de réserve expiratoire (VRE)** : volume d'aire mobilisé par une expiratoire forcée faisant suite a une expiratoire normale

2- Volume non mobilisable : mesuré par pléthysmographie

- **volume résiduel (VR)** : Volume d'air qui reste dans les poumons après une expiration forcée, sa mesure est indirecte par la détermination de la CRF

C. Les capacités :

Correspond à la somme des volumes :

- **capacité inspiratoire (CI)** : volume d'air maximale mobilisé en cas d'inspiration forcée $CI=V_T+VRI$

- **capacité expiratoire (CE)** : volume d'air maximale mobilisé en cas d'expiration forcée $CI=V_T+VRE$

- **capacité vitale (CV)** : volume d'aire mobilisé entre une inspiration forcée et une expiratoire forcée c'est-à-dire somme de $V_T + VRI + VRE$

- **capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)** : volume qui reste dans les poumons après une expiration normale = $VR + VRE$; c'est le volume de relaxation du système thoraco-pulm

- **capacité pulmonaire totale (CPT)** : volume contenue dans les poumons après une inspiration forcée = $CV + VR$, en moyenne 6L

D. Les pressions :

- **Pression pleurale** : $< PB$ et donc toujours négative

- **Pression alvéolaire** : varie au cours du cycle respiratoire

IV. Régulation :

A- Centres respiratoires : 2 types

- **Centres bulbaires** : siège l'automatisme respiratoire, divisé en 2 parties :
 - le groupe respiratoire dorsal contrôle le diaphragme : responsable du rythme de base de la respiration
 - le groupe respiratoire ventral contrôle les muscles intercostaux et abdominaux ; intervient dand l'expiration forcée
- **Centre pneumotaxique protubérantiel** : module l'activité du centre bulbaire en réponse à l'émotion, fièvre,...

B- mise en jeu des mécanismes régulateurs :

1. Régulation nerveuse :

C'est une régulation réflexe de 3 types :

a. Réflexe de l'appareil respiratoire :

1- **Mécano récepteurs** : situés le long de l'arbre bronchique, sensibles à l'étirement. Ils sont à l'origine du réflexe inhibiteur de l'inspiration d' Hering Breuer.

2- **Récepteurs d'irritation** : stimulés par le contact de particules inhalées, les corps étrangers , gaz irritants ou sécrétions bc, induisent :

* un réflexe de toux (trachée et bronches)

* broncho constriction, et une sécrétion du mucus (bronchioles)

3- **Récepteurs alvéolaires de type (J)** : situé au niveau de l'interstitium juxta capillaire, sensibles à la pression du liquide interstitiel, stimulés suite à un œdème interstitiel, induisent une polypnée

b. Réflexe thoracique :

Récepteurs thoraciques situés dans les articulations et les fuseaux neuromusculaires permettent d'adapter la contraction des muscles inspiratoires à la charge (réflexe myotatique).

→ contraction réflexe suite à l'étirement

c. Réflexe extra thoracique :

Baro récepteurs aortiques : quand la PA augmente , les baro recp ralentissent la ventilation

2. Régulation humorale ou chimique :

Centrale : Chémorécepteurs centraux:

- sensibles surtout à la PaCO₂ et au pH du sang artériel et du LCR.

- lorsque la PaCO₂ ↑, CO₂ diffuse dans le LCR et forme rapidement H₂CO₃ qui se dissocie en H⁺ et HCO₃⁻, alors H⁺ stimule les chémorécepteurs et induit une hyperventilation réactionnelle.

→ cette réponse plus forte et plus sensible qu'avec les récepteurs périphériques

Périphérique : Chémorécepteurs aortiques et carotidiens:

→ **PaO₂** : à partir d'une PaO₂ seuil de 60mmHG => hyperventilation

→ **CO₂** : sensible et rapide => l'↑ de la PaCO₂ entraîne une hyperventilation alvéolaire et inversement

→ **pH** : la ↓ du pH plasmatique entraîne une hyperventilation alvéolaire et inversement

3.contrôle volontaire .

V.Conclusion:

. La ventilation alvéolaire fait intervenir plusieurs éléments régulés par le SNC.

. L'intégrité de tous ces éléments est essentielle pour une ventilation efficace; leur perturbation entraîne des pathologies ventilatoires variées.

. La bonne interprétation de l'EFR permet de faire le diagnostic, la classification de sévérité, ainsi que le suivi et la surveillance de ces pathologies notamment l'asthme et la BPCO.

6. Les échanges gazeux alvéolo-capillaires

I.	Introduction	IV.	Hématose
II.	Membrane Alvéolo-Capillaire	V.	Facteurs Modificateurs Des Echanges
III.	Mécanismes Et Facteurs Des Echanges	VI.	Conclusion

I. Introduction :

- . Echange des gaz O₂ et CO₂ entre les alvéoles et le sang qui se fait par un mécanisme de diffusion à travers la membrane alvéolo-capillaire MAC
 - . La quantité d'O₂ consommée par les cellules est égale au volume d'O₂ ajouté au sang par les poumons, de même, le CO₂ produit par le métabolisme cellulaire est égal au CO₂ rejeté par les poumons dans l'air expiré
- Intérêt :** comprendre les altération des échanges gazeux par lésion de la MbAC qui se voit dans plusieurs pathologies (OAP, fibrose pulmonaire, emphysème)

II. La membrane alvéolo capillaire :

- . Elle est constituée de plusieurs couches, à partir de la lumière alvéolaire :
 - Un mince film liquidien : surfactant, glycocalix
 - L'épithélium alvéolaire et la membrane basale épithéliale
 - L'endothélium capillaire et la membrane basale capillaire
- . Son épaisseur : très mince pour permettre la diffusion facile des gaz et surtout de l'o₂ qui est bcp moins diffusible que le CO₂
- . Sa surface : très importante pour permettre l'échange rapide de gaz (moins d'une seconde)

III. Mécanismes et facteurs des échanges :

A. Mécanisme :

- . Diffusion passive selon un gradient de pression entre le sang capillaire et l'air alvéolaire

B. Les facteurs :

- . Les échanges obéissant à la loi de FICK : le débit d'un gaz à travers une membrane est proportionnel :
 - 1- Au gradient de pression partielle de ce gaz de part et d'autre de la membrane
 - 2- A la capacité de diffusion Dx de ce gaz
- . La capacité de diffusion de ce gaz dépend :
 - 1- Des caractéristiques de la membrane alvéolo capillaire : **Surface** (proportionnelle) et **Epaisseur** (inversement proportionnelle)
 - 2- De la nature des gaz : **Coefficient de solubilité** (prop) et **Poids moléculaire** (inversement prop)

IV. Hématose :

Correspond à la transformation du sang veineux en sang artériel, pendant la traversée du poumon, le sang :

- . S'enrichit en O₂
- . S'appauvrit en CO₂
- . Devient rouge vif
- . Se refroidit : sa T° passe de 38 à 35 °C
- . Son pH passe de 7.35 à 7.4

1) Diffusion de O₂ :

- . La PvO₂ du sang veineux est de 40mmhg
- . La PAO₂ alvéolaire est de 105 mmhg
 - Ce qui donne une différence de pression de 65 mmhg
- . Ainsi, l'O₂ diffuse vers le capillaire et l'équilibre est atteint avant la moitié du capillaire
- ** NC : La différence de pression moyenne pour la diffusion de l'O₂ à travers le capillaire pulmonaire durant une respiration normale= 11 mmhg

2) Diffusion du CO₂ :

- . La PvCO₂ est de 46 mmh
- . La PACO₂ alvéolaire= 40 mmhg
 - Ce qui donne une différence de pression de seulement 6 mmhg
- . Le CO₂ est très diffusible, l'équilibre des pressions est atteint très rapidement vers le premier 1/3 du capillaire
- **NC : La différence de pression moyenne pour la diffusion de Co₂ à travers le capillaire pulm durant une respiration normale=1 mmHg.

V. Les modificateurs des échanges :

1. **La ventilation** : responsable de la quantité d'O₂ apporté aux alvéoles et de CO₂ rejetée
 - * Hypoventilation : hypoxémie et hypercapnie
 - * Hyperventilation : PaO₂ varie (coefficient de diffusion bas), hypocapnie (CO₂ très diffusible)
2. **Les différences régionales** : par effet de gravité
 - * Au sommet : les alvéoles sont mieux ventilées que perfusées avec rapport V/P >1
 - * Aux bases : les alvéoles sont mieux perfusées que ventilées avec rapport V/P <1
 - * Ces différences sont modifiées lors du changement de positions et de l'exercice physique ; rapport V/P = 1
3. **Gradient alvéolo- artériel en O₂** : contamination du sang artériel par une petite quantité du sang veineux, il s'agit du sang des veines bronchiques qui se jette dans les veines pulmonaires = Shunt dt-G

VI. Conclusion :

Les principaux troubles des échanges sont principalement dus :

- ➔ Diminution de la ventilation (asthme, CE, tm ..)
- ➔ Lésion de la membrane alvéolo-capillaire :
 - * Diminution de la surface d'échange : alvéolaire (Emphysème) ou capillaire (EP)
 - * Epaissement de la MAC (fibrose, OAP)

7. Transport des gaz dans le sang

I. Introduction
II. Transport De L'o2

III. Transport Du Co2
IV. Conclusion

I. Introduction :

- . Phénomène assurant le déplacement d'O₂ du poumons aux tissus et CO₂ en sens inverse
- . L'O₂ est un gaz essentiel pour la survie cellulaire, le CO₂ est un déchet métabolique cellulaire toxique.

Intérêt : fréquence des perturbations de transport (anémie, acidose, hémoglobinopathie, ..)

Interprétation de la gazométrie

II. Transport de l'O₂ :

1- Les formes de transport :

l'O₂ se trouve sous 2 formes :

→ **Forme dissoute dans le plasma (1,5%) :** obéit à la loi d'Henry ($C = d \times PO_2$), donc elle est proportionnelle à la PO₂ et au coefficient de solubilité

→ **Forme combinée à l'Hb (98,5%) :** O₂ se lie de façon réversible au fer ferreux de l'hémoglobine pour former l'oxyhémoglobine

2- Les facteurs de transport :

Etant majoritairement transporté sous forme combinée à l'Hb ; le transport de l'O₂ dans le sang va dépendre de 3 paramètres :

1- la nature de l'Hb : le transport de l'O₂ est altéré lorsque l'Hb est anormale :

* hémoglobinopathies (drépanocytose, thalassémies)

* carboxyHb (le CO a une affinité extrême pour les sites de fixation de l'O₂), * méthémoglobine (le fer ferrique ne fixe pas l'O₂)

2- la concentration de l'Hb :

a) **le pouvoir oxyphorique :** c'est la quantité max d'O₂ qui peut être transportée par l'Hb

b) **la saturation en O₂ :** c'est le rapport entre quantité d'O₂ liée à l'Hb/capacité maximale de transport d'O₂ ; au niveau du sang elle est de 97% .

3- l'affinité de l'Hb pour l'O₂ : dépend de la pression partielle de l'O₂ non de façon linéaire mais réalisant une courbe sigmoïde représentée par la courbe de dissociation O₂-Hb :

- une forte pente pour une PO₂ entre 10 et 60mmhg : affinité faible augmente lorsque la PO₂ augmente

- un plateau entre 60 et 100mmhg : affinité forte ; à 60mmhg la SaO₂ est de 90%, et pour une augmentation supplémentaire de la PO₂, la SaO₂ n'augmente que modérément, le plateau représente donc un facteur de sécurité (exp une hypoxémie nette >60mmhg n'a pas de retentissement sur l'oxygénation cellulaire)

4- autres facteurs modifiant l'affinité de l'Hb :

↑ T°, ↑CO₂, ↓pH (effet de bohr) et ↑2-3 DPG : diminuent l'affinité

Conséquence au niveau des tissus periph : l'O₂ dissous diffuse du capillaire vers la cellule de selon un gradient de pression partielle, ceci entraîne la diminution de la PO₂ plasmatique et donc l'affinité diminue permettant ainsi de céder l'O₂ aux tissus. De plus le sang s'enrichit en CO₂, sa température augmente et son pH diminue ce qui favorise davantage la libération de l'O₂ et sa diffusion

III. Le transport du CO₂ :

1- Les formes de transport :

Comme l'O₂ ; le CO₂ existe sous 2 formes :

→ **Forme dissoute 5% :** obéit également à la loi d'Henry.

→ **Forme combinée 95% :**

. **Composés carbaminés :** le CO₂ se combine de façon réversible avec les groupes aminés des protéines plasmatique notamment l'Hb pour former la carbaminohémoglobine.

. **Acide carbonique** : forme essentielle de transport, le CO₂ se combine avec l'eau pour former l'acide carbonique dans le plasma, ainsi que dans les hématies le H₂CO₃ intraglobulaire se dissocie pour former les bicarbonates et les ions H⁺.

2-Les facteurs de transport

1. la concentration des protéines plasmatiques et l'Hb : en cas d'hypoprotidémie, il y a une limitation du CO₂ transporté

2. PaCO₂ : quand la PCO₂ augmente, le contenu en CO₂ augmente selon une courbe linéaire.

3. autres facteurs :

↓T°, ↑PO₂ (effet haldane), ↓pH, ↑2-3 DPG : diminuent le transport du CO₂

Conséquence au niveau du poumon : le CO₂ dissous est éliminé selon un gradient de pression partielle entre le sang veineux et les alvéoles. A la fin du capillaire pulmonaire, le sang devient art, s'enrichit en O₂, son pH augmente, sa température diminue et donc l'Hb cède les ions H⁺ qui seront hydratés en H₂CO₃ et éliminés sous forme de CO₂.

V. Conclusion :

- Ainsi, il existe une synergie entre les 2 transports de CO₂ et d'O₂ au niveau de l'Hb :
 - . au niveau des tissus : la PEC du CO₂ est favorisée par l'abondance de l'O₂
 - . au niveau des poumons : le relargage du CO₂ favorise la fixation de l'O₂

8. Système rénine angiotensine et aldostérone

I.	Introduction	IV.	Méthodes D'exploration Du Sraa
II.	Système Rénine-Angiotensine	V.	Application Clinique
III.	Aldostérone	VI.	Conclusion

I. Introduction :

-Le système rénine-angiotensine est une cascade enzymatique comportant un seul substrat, l'**angiotensinogène**, et deux enzymes, la **rénine** et l'**enzyme de conversion** de l'angiotensine I, pour générer l'hormone active, l'**angiotensine II** qui va induire la sécrétion d'**aldostérone** par la corticosurrénale.

-Il régule le niveau de pression artérielle et le métabolisme hydro sodé dans l'organisme.

Intérêt : . L'activation chronique du SRAA est à l'origine de nombreuses pathologies cardio-vx

. Le blocage du SRA est la meilleure stratégie pour la prévention des maladies cardio vx et pour le trt de l'HTA (IEC, ARA2)

II. LE SYSTEME RENINE - ANGIOTENSINE :

A. Synthèse et actions de la rénine :

_ La rénine est une enzyme protéolytique synthétisée dans les cellules de l'**appareil juxta - glomérulaire** des reins, stockée sous forme de granules, puis sécrétée, agit localement ainsi que dans la circulation sanguine :

- ➔ clive par protéolyse son substrat, l'**angiotensinogène** synthétisée dans le foie et libère l'**angiotensine I**, qui est inactif
- ➔ Celui ci est immédiatement clivé à son tour par l'enzyme de conversion en **angiotensine II**, hormone active

- Cette activation se fait surtout dans la circulation pulmonaire qui est riche en enzyme de conversion.

B. Effets biologiques de l'angiotensine II :

- **Vasculaire** : le plus puissant VC de l'organisme : VC systémique avec action trophique sur les CML des parois vx
- **Surrénalien** : la stimulation de la production d'aldostérone
- **Rénal** : la régulation du DSR et DFG par
 - ➔ vasoconstriction des AA mais surtout AE
 - ➔ réabsorption direct du Na⁺ au niveau du tube proximal
- **Système nerveux sympathique** : la stimulation de la libération de noradrénaline ;
- **Cérébral** : stimulation de l'ADH et de la soif.

C. Régulation de la synthèse et de la sécrétion de rénine :

⌘ Régulation locale

- AA : Les barorécepteurs des AA des glomérules sont sensibles au changement de volume et/ou de pression intra - artérielle (étirement)
- Les cellules de la macula densa : sensibles aux changements de concentration en sodium de l'urine du TCD (charge sodée)

⌘ Régulation générale

- L'innervation sympathique agit en provoquant une décharge de rénine par les cellules juxta glomérulaires
- FAN : inhibe la sécrétion de la rénine via des volorécepteurs présents dans les parois de l'oreillette
- Rétrocontrôle négatif : l'angiotensine II formée **inhibe** la rénine

III. L'ALDOSTERONE :

A. Biosynthèse :

- Synthétisée dans la zone glomérulée de la corticosurrénale par une série de réactions enzymatiques à partir du cholestérol

B. Effets physiologiques :

***Rénale** : le rein est son principal site d'action : stimule la réabsorption de Na⁺ et la sécrétion de K⁺ et H⁺ au niveau du TD et CC

➔ **Réabsorption de Na⁺** : induit les canaux Enac au niveau de la mb apicale et la pompe Na/K ATPase au niveau de la mb basale

→ *Sécrétion de K^+ et H^+* : en rapport avec une augmentation du gradient électrochimique secondaire à la réabsorption importante du Na^+ sans effet direct sur les transporteurs de K^+ .

* **Extra rénale** : L'aldostérone stimule également la réabsorption du Na^+ au niveau du colon, des glandes salivaires et cutanées.

C. Régulation

a. Le système rénine-angiotensine

_ L'angiotensine est le plus important stimulus de la synthèse d'aldostérone. Son action se situe précocement dans la biosynthèse de l'aldostérone lors de la transformation du cholestérol en Δ^5 -prégnénolone.

b. La kaliémie

_ Elle agit directement sur la zone glomérulée. Une hyperkaliémie produit une augmentation de la sécrétion d'aldostérone, l'hypokaliémie la diminue.

c. Autres facteurs

- _ L'ACTH stimule aussi la sécrétion d'aldostérone mais effet moins important que sur le cortisol
- _ Le bilan sodique : la déplétion en sodium stimule la production d'aldostérone
- _ Le facteur natriurétique des oreillettes a aussi un rôle inhibiteur sur la synthèse d'aldostérone.

IV. METHODES D'EXPLORATION BIOLOGIQUE DU SRAA :

- A. Dosage de l'angiotensinogène : dosage enzymatique indirect
- B. Dosage de la rénine : c'est le dosage de l'activité rénine plasmatique (ARP)
- C. Dosage de l'enzyme de conversion : Dosage radio-immunologique
- D. Mesure de l'Ag II
- E. Mesure de l'aldostérone : plasmatique ou urinaire.

V. APPLICATIONS CLINIQUES :

1. En clinique :

_ **Hyperaldostéronisme** :

* **primaire (syndrome de Conn)** : du à une tumeur CS → volume extracellulaire augmenté, hypertension, hypokaliémie, alcalose métabolique

* **secondaire** : tm à rénine, sténose de l'artère rénale ..

_ **Insuffisance surrénalienne périphérique (maladie d'Addison)** : tuberculose surrénalienne, auto-immune, métastase surrénalienne, hémorragie surrénalienne ...

2. En pharmacologie :

Le système rénine-angiotensine peut être inhibé à plusieurs niveaux par des inhibiteurs synthétiques :

- _ **β bloquants** : inhibiteurs du système nerveux sympathique et donc la sécrétion de rénine
- _ **IEC** : bloque l'enzyme de conversion empêchant ainsi la formation d'angiotensine II.
- _ **ARAII** : blocage compétitif des récepteurs de l'Ag II et ainsi son action
- _ **Antagonistes minéralo (Spironolactone/Eplerenone)** : Un inhibiteur compétitif, bloque l'effet de l'aldostérone sur le tube distal.

→ La plupart de ces inhibiteurs sont utilisés dans le traitement de l'HTA.

VI. Conclusion :

- _ Le SRAA est l'un des principaux complexes de régulation de la pression sanguine
- _ L'exploration hormonale du système rénine-angiotensine-aldostérone doit tenir compte des principaux éléments qui interviennent dans sa régulation : Apport sodé et potassique, pression artérielle, position, absence de médicaments interférant avec le SRA lui-même mais aussi avec la volémie, système sympathique...

9. Filtration Glomérulaire

<p>I. Introduction</p> <p>II. Barrière De Filtration Glomérulaire</p> <p>III. Caractéristiques De L'ultra Filtrat</p> <p>IV. Facteurs Déterminants Du Dfg</p>	<p>V. Régulation Du Dfg</p> <p>VI. Mesure Du Dfg</p> <p>VII. Conclusion</p>
---	--

I. Introduction :

. C'est la 1^e étape de formation des urines et correspond au passage d'eau et les solutés dissouts dans le plasma des capillaires sanguins glomérulaires vers l'espace urinaire à travers la barrière de filtration glomérulaire pour former l'ultra filtrat glomérulaire ou urine primitive.

. C'est un processus **unidirectionnel**, **passif** et **non sélectif** sous l'effet de la **pression** très élevée du capillaire glomérulaire.

Intérêt : - diagnostique : la FG est un indice direct de la fonction rénale globale (dg de l'IR)

- pronostique: apprécie la sévérité et l'évolution de la maladie rénale.

- thérapeutique : adaptation des posologie des médicaments en cas d'IR

II. Barrière de filtration glomérulaire :

Il s'agit de 3 filtres en série :

1- endothélium capillaire fenestré : perforé de petits pores permettant de retenir les cellules sanguines

2- membrane basale glomérulaire : chargée négativement permettant le passage facile des cations

3- cellules épithéliales ou podocytes : forment les fentes de filtration grâce aux pédicelles permettant de retenir les macromolécules.

III. Caractéristiques de l'ultra filtrat glomérulaire :

Il s'agit d'un **ultra filtrat** de plasma sans protéines :

- Absence de cellules sanguines

- Absence de protéines (la majorité des protéines de petit PM est réabsorbée au niveau tubulaire)

- Électrolytes : composition identique à celle du plasma sauf pour les substances liées aux protéines (Ca²⁺, Mg²⁺, AG..) avec une concentration plus élevée de Cl⁻ et HCO₃⁻.

**explication : les protéines son considérées comme anions et puisqu'elles ne passent pas => nécessité d'équilibre de charge (électroneutralité) => ↑ Cl⁻ et HCO₃⁻*

IV. Facteurs déterminant la filtration glomérulaire:

A. Nature des molécules filtrées :

1. Charge des molécules : ++

En raison de la charge négative de la BFG, les molécules chargées négativement filtrent moins bien que les molécules neutres ou chargées positivement pour un même PM

2. Taille des molécules : ++

En raison de la présence de petits pores de filtration :

Passage libre pour les molécules de PM < à 70 KD (max pour un PM<10KD : urée et inuline)

Restriction totale aux molécules de PM > à 70 KD (albumine et globuline)

B. Débit de filtration glomérulaire : DFG

La quantité du liquide qui passe dans la capsule de bowman est gouvernée par la balance des forces hydrodynamiques de part et d'autre de la membrane, selon la formule de starling :

$$\text{DFG} = \text{Coefficient de filtration } \times \text{ Pression efficace de filtration} = 120\text{ml/min soit } 180 \text{ l/24 h}$$

$$\text{Kf} \quad \times \quad \text{Pef}$$

a. **Coefficient de filtration** : Très élevée au niveau du capillaire glomérulaire, dépend de la perméabilité et la surface totale de filtration

b. **Pression efficace de filtration:** $P_{ef} = (PHCG - PHCB) - (POCG - POCB)$

Pr hydrostatique efficace - Pr oncotique efficace

-PHCG(capillaire glomérulaire): = 45 mmHg. Principale force qui tend à déplacer l'eau, maintenue

-PHCB(capsule de bowman): = 10 mmHg

- POCG: = 20 mmHg \approx pression oncotique plasmatique tend à déplacer l'eau

- POCB: = 0 mmHg : Pression négligeable car présence d'une faible quantité de protéines.

V. Régulation du DFG :

A. Autorégulation ou régulation intrinsèque :

- Maintien du DFG pour des PA entre 80 - 180 mm Hg du fait des modifications des résistances vasculaires rénales de l'Artéioles afférente

-On distingue 2 mécanismes :

1. Reflexe local myogénique:

-La contraction des fibres musculaires lisses en réponse à leur étirement provoqué par l' \uparrow de pression

Si PA \uparrow : Vasoconstriction de AA \rightarrow \downarrow DSR + \downarrow PHCG en aval \rightarrow \downarrow DFG

Si PA \downarrow : effet inverse

2. Rétrocontrôle tubulo-glomérulaire:

- Macula densa: sensible aux variations du débit et de concentration du fluide tubulaire urinaire en NaCl \rightarrow transmission du signal aux cellules juxta glomérulaires et ainsi modification de tonus de l'AA

Si DSR \downarrow : \downarrow débit NaCl \rightarrow VD de l'AA \rightarrow \uparrow PHCG \rightarrow \uparrow DFG

Si DSR \uparrow : effet inverse

B. Régulation Neuro - hormonale ou régulation extrinsèque :

- Régulation extrinsèque intervient quand l'une des conditions de l'autorégulation n'est plus remplie (PA $<$ 80mmHg;hémorragie, déshydratation sévère) du fait des modifications des résistances de l'AA et surtout AE

1. Système rénine angiotensine (SRA) :

Les principaux stimuli du SRA:

- **Généraux** : Stimulation directe par le SNS

- **Locaux** : Stimulation par les cellules activées de la macula densa

Stimulation par la baisse importante de la pression artérielle

Effets biologiques de l'angiotensine II au niveau Rénal : la régulation du DSR et de la FG par

- **Action directe** : une action vasoconstrictrice des AE et AA et la réabsorption tubulaire de sodium

- **Action indirecte** : induit la libération de l'aldostérone

2. Système nerveux sympathique SNS :

Deux mécanismes :

- Mécanisme direct via les récepteurs α adrénergiques : \uparrow prédominante des résistances AE permettant une \uparrow de PHCG maintenant le DFG malgré la baisse du DSR

- Effet indirect via les récepteurs β adrénergiques qui stimulent la production de rénine

3. Autres facteurs régulateurs:

augmentant le DFG : rôle en cas d'hypovolémie pour limiter la VC d'AgII et SNS

- Prostaglandines, Kinines, NO, FAN

En résumé : en cas d'hypovolémie -> ↓ PA.

- Stimulation des barorécepteurs artériels (crosse aorte et carotides) : stimulation sympathique
- Stimulation des barorécepteurs de l'AA: stimule la production de rénine et d'Ag II

↳ VC artériolaire diffuse maintien de la PA et le maintien du DFG au niveau du rein

NB : Cependant, si DSR ↓↓↓→ Vasoconstriction importante des AA et AE→ DFG ↓↓ : Pour redistribuer le sang vers le cerveau et le cœur

VI. Mesure du débit de filtration glomérulaire :

1. mesures directes : Clairance rénale d'inuline
2. mesures indirectes : concentration plasmatique de la créatinine sérique et clairance de la créat par formule MDRD

VII. Conclusion :

- La FG est le reflet de la fonction rénale
- Double innervation : intrinsèque fine et primordiale pour des variations faibles de PA et extrinsèque intervenant en situation d'urgence permettant la survie des reins

10. Fonctions tubulaires

- I. Introduction
- II. Réabsorption Tubulaire
- III. Sécrétion Tubulaire

- IV. Mise En Evidence Des Fonctions Tubulaires
- V. Conclusion

I. Introduction:

- Le tubule modifie la composition de l'urine primitive et élabore ainsi l'urine définitive grâce à des processus de réabsorption et de sécrétion
- Il joue un rôle +++ dans les mécanismes de dilution et de concentration de l'urine ; et dans l'équilibre acido basique et hydro-électrolytique.

Intérêt : Importance des FT dans l'homéostasie hydro électrolytique et acido basique

II. Réabsorption tubulaire :

- partie proximal : obligatoire non régulée
- partie distale : régulée par les hormones (aldostérone et ADH)

A. Tubule proximal TP

Site principal de réabsorption de l'UFG : +++++

- **Réabsorption de sodium :**
 - Entrée cellulaire: via l'antiport Na/H ou via des co-transports Na, solutés (glucose, aa, ph)
 - Sortie cellulaire: par la pompe Na/K ATPase
- **Réabsorption d'eau :** de façon passive par voie trans et para cellulaire via un gradient osmotique trans épithélial généré par la réabsorption du Na et glucose
- **Réabsorption de glucose : 99%** un co transport actif sodium dépendant via les protéines SGLT 1 et 2 (sodium-glucose-cotransporter).
 - Mécanisme actif dit à Transport max :
 - [G] plasmatique normal $\leq 1\text{g/L}$: Tout le G filtré est réabsorbé : pas de glycosurie.
 - [G] plasmatique $\geq 1,8$: une glycosurie apparaît.
 - [G] plasmatique $\geq 3\text{g/L}$: La capacité maximale de réabsorption de tous les néphrons est atteinte.
- **Réabsorption de bicarbonates :**
 - Mb apicale : imperméable aux bicarbonates, au niveau de la bordure en brosse

$$\text{HCO}_3 + \text{H} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$$

Le CO₂ formé dans la lumière tubulaire diffuse passivement en IC selon un GC pour reformer l'acide carbonique qui se redissocie en IC en ions Bicarbonate et H⁺
 - Mb BL : co transporteur Na,HCO₃.
- **Réabsorption des protéines :** Réabsorption quasi-totalité par endocytose
PU physiologique < 30mg/24h

B. Anse d'Henlé = multiplicateur à contre courant

1. **Segment descendant mince:** perméable à l'eau mais imperméable aux solutés, entraînant ainsi une \uparrow de l'osmolarité du fluide tubulaire : GOCP: gradient osmotique cortico-papillaire++
 2. **Segment ascendant :** Imperméable à l'eau mais perméable aux électrolytes
 - *Segment ascendant mince : transport passif selon le GOCP (Na⁺, Cl⁻, urée ..)
 - * Segment ascendant large : transport actif selon un cotransport 1Na/1K/2Cl
- Réabsorption de solutés sans réabsorption d'eau = \downarrow osmolarité → Liquide tubulaire hypotonique

C. Tube distal :

Ressemble au segment ascendant large de l'anse de Henlé, et ensemble forme le **Segment de dilution**

D. Tube collecteur :

2 types de cellules

Cellules principales (P): transport Na⁺ et K⁺

- Réabsorption faible mais **régulée** en fonction de l'état d'hydratation

* Aldostérone : réabsorption de Na⁺ et excrétion de K⁺ par induction du ENaC et la pompe Na⁺/K⁺

* ADH : réabsorption d'eau par induction des AQP2

** *Rôle important dans l'équilibre hydro électrolytique*

Cellules intercalaires: sécrétion H⁺ et HCO₃⁻ selon l'équilibre acido-basique

Type α : (en cas d'acidose)

- Sécrétion apicale H: H ATPase ou H/K ATPase

- Réabsorption de bicarbonates en échange de Cl⁻

Type β : (en cas d'alcalose) mécanisme inverse

** *Rôle important dans l'équilibre acido-basique*

III. La sécrétion tubulaire :

C'est le passage d'une substance, en général déchets métaboliques et substances exogènes, directement du sang dans le tubule à travers la lumière tubulaire.

1. **Sécrétion active** : Concerne principalement des **anions** ou des **cations organiques** et des **substances exogènes** (ATB, produits iodés, ..).

2. **Sécrétion passive** : les principales substances sécrétées passivement par le rein sont :

- Les bases faibles (ammoniaque...), et les acides faibles (acide carbonique...)

- Le K⁺ : au niveau du tube collecteur et du TCD.

IV. Mise en évidence des FT :

Méthode directe: (invasive) Microponctions tubulaires

Méthodes indirecte: (non invasive) Clairance de substance filtrée non réabsorbée non sécrétée
Inuline/créat

V. Conclusion :

_ Le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur se fait principalement grâce aux fonctions de filtration, de réabsorption et de sécrétion d'eau et des solutés au niveau des tubules.

_ Le TCD réabsorbe environ 80% d'eau et de Na⁺ filtrés, et participe à la régulation de l'équilibre acido-basique par la fonction d'excrétion des ions H⁺

_ L'anse de Henlé joue un rôle très important dans les mécanismes de concentration et dilution de l'urine.

_ Le TCD et le canal collecteur, réabsorbent en fonction de l'état d'hydratation du sujet; de l'eau et Na⁺ et sécrètent le K⁺ et H⁺ sous l'influence de l'ADH et l'aldostérone.

21. Compartiments liquidiens de l'organisme

<p>I. Introduction</p> <p>II. Composition des compartiments liquidiens</p> <p>III. Echanges entre les compartiments liquidiens</p>	<p>IV. Methodes de Mmsure des volumes</p> <p>V. Conclusion</p>
---	--

I. Introduction :

- l'eau représente 60% du poids total de l'organisme, répartie en :
 - *secteur intracellulaire* 2/3
 - *secteur extracellulaire* 1/3
- Séparés par des membranes semi-perméables, donc composition différente régit par la loi de gubs donnann

Intérêt : -fréquence et gravité des perturbations hydroélectrolytiques

- en pathologie : création du 3^e secteur (ascite, pleurésie,..)
- Application clinique : principe d'épuration rénale

II. Composition des compartiments liquidiens:

1. Eau extra cellulaire EEC :

- *Secteur intra vasculaire :*
 - Volume Sanguin = volume globulaire + volume plasmatique
 - Plasma : eau + substances dissoutes (93% électrolytes + 7% protéines et lipides)
 - Na⁺ et Cl⁻ sont les principaux ions
- *Secteur interstitiel :* correspond au liquide intercellulaire, lymphes, liquide des séreuses, articulations et LCR
 - à l'état normal, le liquide interstitiel peut être considéré comme un ultra filtrat du plasma puisqu'il contient tous les électrolytes et pauvres en prot
 - Selon la loi de gibs donnann : les protéines sont anions non diffusible et donc [Cations] \approx plasma et [Anions] > plasma

2. Eau intra cellulaire :

Composition électrolytique # Plasma, du fait de

- a. Imperméabilité de la membrane cellulaire aux protéines qui ne peuvent pas quitter le cellule
- b. La présence de mécanisme de transport actif : pompe Na⁺/K⁺ ATPase
 - . Protéines et cations \uparrow : cations prédominant : K⁺
 - . anions prédominant : phosphates et sulfates

**** NC :** En pratique, on peut doser au niveau plasmatique Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻ et HCO₃⁻ mais pas Ph- et SO₄²⁻ : trou anionique (=10 mEq/l) dont l'élargissement prend une grande valeur sémiologique et pronostique

III. Echanges entre les compartiments liquidiens:

Obéit à 2 règles :

- Règle 1: Electro neutralité des liquides = équilibre de gibbs donnann
- Règle 2 : Le produit de concentration des cations et des anions diffusibles est égal de chaque coté de la Mb.

Mécanismes de transport impliqués :

- Transport d'électrolytes :
 - *Passif = Diffusion : **Sans dépense d'énergie**, selon un **gradient concentration** (Zone de plus forte [] → Zone de plus faible [])

*Actif : permet aux cellules de conserver un milieu intérieur différent du milieu extérieur, nécessitant une énergie extérieure et se fait **contre** le gradient de [] (Zone de faible [] → Zone de forte [])

- Osmose : mouvement de l'eau qui se fait du moins concentré au plus concentré
- Filtration

1. Echange entre secteur plasmatique et secteur interstitiel :

La paroi capillaire ++ : Paroi mince perméable à l'eau, aux solutés et imperméable aux protéines.

→ *Solutés*: Par Diffusion+++

→ *Eau*: Par Filtration, régit par la loi de Starling, gouverné par la pression hydrostatique qui tend à faire sortir l'eau et oncotique qui tend à retenir l'eau

$$\text{Filtration} = K \times (\text{PHE} - \text{POE})$$

**NC : Accumulation du liquide dans l'interstitium = Œdèmes

2. Echange entre secteur IC et secteur EC :

Du fait de la présence de pompe active (Na⁺/K⁺ ATPase) au niveau de la membrane cellulaire :

a. *La membrane cellulaire ++* : est considérée comme imperméable au Na⁺ mais perméable à l'eau et autres électrolytes

→ *Solutés*: Passage selon un gradient de concentration (chimique) ou Electrique

→ *Eau* : La loi de l'osmose

b. *Dans la cellule* :

Les protéines et les cations ↑ d'où osmolarité IC > EC ce qui tend à faire entrer l'eau et les anions (Cl⁻) vers l'IC mais grâce à la présence de la pompe Na-K-ATP_{ase} (Fait sortir Na⁺ de la cellule et fait rentrer K⁺ contre le gradient de concentration) permettant ainsi :

➔ Générer une pression osmotique pour contrebalancer la pression oncotique IC et ainsi retenir l'entrée de l'eau et donc prévenir le gonflement et l'éclatement des cellules

➔ Générer un potentiel de membrane : l'intérieur est - / l'extérieur +, C'est cette charge - à l'intérieur qui repousse l'entrée de Cl⁻

IV. Méthodes de mesure des volumes:

Mesures volumétriques directes : méthode de dilution d'un indicateur

Mesures volumétriques indirectes : Paramètres cliniques et biologiques permettent une appréciation indirecte des volumes d'eau : PA, Diurèse, Hématocrite, Protidémie....

V. Conclusion :

- Application pratique : principe d'épuration extrarénale
 - 2 compartiments : sang et dialysat
 - 3 grands principes : convection, diffusion et adsorption

22. Equilibre hydro sodé

I.	Introduction	V.	Régulation Du Bilan Sodique
II.	Répartition et bilan d'eau dans l'organisme	VI.	Exploration Et Troubles du Bilan HE
III.	Régulation Du Bilan Hydrique	VII.	Variations Pathologiques
IV.	Répartition Et Bilan De Sodium Dans L'organisme	VIII.	Conclusion

I. Introduction :

- L'eau et le sodium sont 2 éléments indissociables :
 - . L'eau représente 60% du poids corporel
 - . Le sodium est le principal cation du CEC, élément indispensable au maintien de l'eau dans l'organisme
 - La régulation repose sur un organe essentielle : REIN
- Intérêts :** La fréquence et la gravité de ses perturbations

II. Répartition et bilan d'eau :

1. Répartition d'eau dans l'organisme :

L'eau totale de l'organisme représente 60% du poids corporel chez l'homme et 50% chez la femme, répartie en 2 compartiments :

- le compartiment EC : 1/3 ou milieu intérieur fait de 2 secteurs :
 - . secteur plasmatique
 - . secteur interstitiel
- le compartiment IC : 2/3

2. bilan d'eau de l'organisme :

● Entrées :

- *endogènes* : fixes et obligatoire, correspondent à l'eau d'oxydation générée lors du catabolisme des aliments environ 500ml/jr
- *exogènes* : 1-3 L/j soumis à une régulation par la sensation de soif (alimentation et boissons)

● Sorties :

- *extrarénales* : faibles, cutanée (sudatio), digestive (vomissement, diarrhée) et respiratoire
- *rénales* : Cible majeure de régulation des sorties hydriques

III. Régulation du bilan hydrique :

Repose sur

- La régulation des entrées d'eau par **la soif**
- La régulation des sorties par la sécrétion d'ADH :
 - a- synthèse et sécrétion** : synthétisée au niveau de l'hypothalamus et sécrétée dans la circulation périphérique pour y exercer ses actions
 - b- actions** : antidiurétique liées aux récepteurs renaux V2 et vasopressive liées aux récepteurs vasculaires V1
 - c- mécanisme d'action** : synthèse des AQP2
 - d- régulation** :

1- stimulus osmotique : osmolarité plasmatique efficace OPE

C'est le principal stimulus physiologique de sécrétion de l'ADH et de la soif via les osmorcp hypothalamique

($\text{Na} \times 2$) + **glycémie** (urée est une molécule osmotiquement active mais inefficace)

280 mOsm/kg = seuil physiologique de sécrétion d'ADH

280 - 290 : relation linéaire entre la sécrétion d'ADH et l'OPE

290 - 300 : la soif est également stimulée de façon linéaire

>300 : la stimulation de la soif devient le seul mécanisme de régulation efficace

En résumé : en cas de restriction hydrique le 1e mécanisme de régulation est la stimulation de sécrétion d'ADH et le relais est assuré par la stimulation de la soif

2- stimulus non osmotique : volémie et PA

- baisse modérée de la volémie et/ou PA <10% : sécrétion faible d'ADH
- >10% : relation exponentielle entre la sécrétion d'ADH et la PA
- >15% : sécrétion importante d'ADH avec effet antidiurétique mais surtout vasopresseur

IV. Répartition et bilan du sodium :

1. Répartition du sodium :

- Na représente 60mmol/kg du poids corporel, c'est le principal cation du liquide extracellulaire
- Natrémie : reflète l'état d'hydratation et ainsi la volémie

2. Bilan de sodium :

- **Entrées :** apport alimentaire; tout le Na ingéré est absorbé par l'intestin
- **Sorties :**
 - **extrarénales :** non régulées mais négligeables
 - **rénales :** seul organe qui ajuste l'excrétion de Na aux entrées alimentaires pour maintenir un bilan nul.

V. Régulation du bilan sodique :

- Les principaux systèmes de régulation impliqués sont :

- . SRAA
- . facteur atrial natriurétique FAN

1. SRAA :

a- Angiotensine II :

- au niveau rénal : stimule la réabsorption de Na au niveau du TP
stimule la réabsorption de Na au niveau du CC par l'aldo
- Principaux stimulus du SRA :
 - . Généraux : SNS, volémie et PA
 - . Locaux : appareil juxta glomérulaire

b- Aldostérone :

- stimule la réabsorption de Na en échange avec H⁺ et K⁺ au niveau du TD et CC
- Principaux stimulus :
 - . Ag II
 - . Kaliémie
 - . +/- ACTH

2. FAN :

- sécrété par le tissu cardiaque et exerce un effet physio sur le rein
→ antagoniste du SRAA : VD, diurétique et natriurétique (diminue la réabsorption du sodium au niveau du CC par inhibition de la synthèse d'aldostérone).

3. Autres facteurs natriurétique:

Les prostaglandines, Le monoxyde d'azote : NO, Le système Kallikréine-Kallidine

VI. Exploration de l'équilibre hydro électrolytique :

Bilan hydrique :

- . Direct : méthode de dilution d'un indicateur
- . Indirect : paramètres cliniques et biologiques (PA, diurèse, Hématocrite, protidémie ...)

Bilan électrolytique :

Ionogramme sanguin : • Na⁺: 135 à 145mmol/L
• K⁺: 3,5 à 5 mmol/L

Mesure de l'osmolarité plasmatique :

Osmolarité plasmatique = (Na + K) × 2 + urémie + glycémie
Osmolarité plasmatique efficace = (Na × 2) + glycémie

VII. Variations pathologiques :

1. Hyponatrémie : Na sanguin < 135 mmol/l (→ hyperhydratation intracellulaire)

A) Les fausses hyponatrémies: (osmolalité)

- Hyponatrémie isoosmolaire (hyperlipidémie, hyperprotidémie)
- Hyponatrémie hyperosmolaire: hyperglycémie - solutés osmotiques (mannitol)
→ calculer la natrémie corrigée : Na corrigée = Na mesurée + 1,6x(glycémie-1)

B) Les hyponatrémies vraies :

1- *Par perte hydrosodée = Hyponatrémie par déplétion* : → DEC

a- **Causes rénales** : (Natriurèse > 20 mmol/l) : Les diurétiques, Insuffisance surrénale aigue. Néphropathie avec perte de sel

b- **Causes extrarénales** : (Natriurèse < 20 mmol/l) : digestive ou cutanée

2- *Par rétention hydrique = Hyponatrémie pure* : → euvolémie

a- **Excès d'apport** : potomanie, Sd des buveurs de bière, TURP syndrome

b- **Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)**:

C- **Endocrinopathie** : hypothyroïdie

3- *Par inflation hydrosodée = Hyponatrémie de dilution* : → HEC (Edèmes)

- Insuffisance cardiaque, hépatique et rénale

- Sd néphrotique

2. Hypernatrémie : Na sanguin >145 mmol/l (→ déshydratation intracel)

A) **Surcharge sodique hypertonique** : apport excessif de solutés hypertoniques

B) **Pertes hydrosodées (DEC)** : → diurèse

- oligurie : perte extrarénale (cutanée ou dig) ou ↓ apport

- polyurie : perte rénale → **osmolarité U/P**

<1 : perte insipide (eau pure) : diabète insipide

>1 : perte osmolaire : diabète sucré, néphropathie

VII. Conclusion :

- Les balances hydriques et sodées sont au centre de l'homéostasie hydroélectrolytique de l'organisme dont le maintien et la régulation repose sur un organe essentiel : **REIN**
- En pathologie, les troubles hydroélectro sont représentés par les dysnatrémies

23. Équilibre Acido Basique

<p>I. Introduction</p> <p>II. Bilan d'acides et bases dans l'organisme</p> <p>III. Les systèmes Tampons</p> <p>IV. Rôle des poumons</p>	<p>V. Rôle des reins</p> <p>VI. Exploration et troubles de l'eau</p> <p>VII. Conclusion</p>
---	--

I. Introduction :

- Ensemble des mécanismes de régulation qui permettent de maintenir le pH du milieu intérieur dans des limites étroites (7.37 – 7.43)
 - Indispensable pour une activité enzymatique optimale des différents processus biologiques.
 - Maintien sous triple dépendance :
 - o **les systèmes tampons (neutralisation de l'excès de H⁺)** : action immédiate
 - o **les poumons (ventilation)** : action rapide après qlq minutes
 - o **les reins (réabsorption et excrétion de H⁺ et HCO₃⁻)** : action lente qlq heures à qlq jrs
- Intérêt** : fréquence et gravité des déséquilibres acido-basiques.

II. Bilan d'acides et bases dans l'organisme :

A. Les acides :

1. *Acides volatiles* : CO₂ produit par métabolisme cellulaire, Élimination pulmonaire

2. *Acides non volatiles* :

. *Acides fixes* : ac sulfurique, ac phosphorique liés au catabolisme des protéines alimentaires.

. *Acides organiques* : ac acétoacétique, ac lactique liés au métabolisme intermédiaire des glucides

→ Élimination rénale

B. Les bases :

Les apport alimentaires et métaboliques en bases sont limités

→ *L'équilibre acide-base va donc reposer sur l'élimination de l'excès H⁺*

III. Les systèmes tampons ST :

- Système instantané et constitue la 1^e ligne de défense mais limité : il s'agit de substances capables d'atténuer les variations du pH plas en atténuant [H⁺] libres du milieu intérieur, son pouvoir est plus élevé lorsque :
 - . La concentration du ST dans le plasma est élevée
 - . Le p K du ST s'approche du pH plas à réguler
- Le principal ST de l'organisme : Couple ac. Carbonique / bicarbonate, car c'est un système EC à caractère dit **ouvert** (possibilité d'élimination en dehors de l'organisme l'une ou l'autre forme du couple tampon : air expiré, urines)
- autres systèmes tampons : Hémoglobine/oxyhémoglobine, Protéines/protéinates, Phosphates monosodique/Ph disodique

IV. Rôle du poumon :

- . Système plus lent (quelques minutes) et plus puissant que le précédant : action sur le débit de CO₂ par ventilation alvéolaire
- . le poumon joue un rôle à 2 niveaux :
 - *Maintien d'un pH normal par la respiration en fonction des variations de la PaCO₂* : ↑PaCO₂ entraîne une stimulation des centres respiratoire et ainsi une hyperventilation et retour du pH à la normale, et inversement en cas de ↓PaCO₂
 - *Compensation respiratoire d'un pH anormal* à condition que le trouble ne soit pas d'origine respiratoire et donc compensation d'un trb métabolique de l'EAB :
- En cas **d'acidose métabolique** : ↑ H⁺ stimule le centre respiratoire bulbaire → hyperventilation alvéolaire qui va diminuer la PaCO₂ pour normaliser le pH
- En cas **d'alcalose métabolique** : ↑ pH déprime les centres respiratoires → hypoventilation alvéolaire avec hypercapnie mais l'hypoxie qui résulte stimule à son tour les centres respiratoire limite cette hypoventilation donc l'alcalose métabolique n'est pas entièrement compensée

V. Rôle du rein :

- Puissante ligne de défense adaptation en plusieurs heures voire jours : H^+ et HCO_3^-
- Joue un rôle dans la compensation de trb métabolique, et constitue le seul moyen de compensation de trb respiratoire
- Moyens de régulation :

a. Mécanisme principale : excrétion de H^+ et réabsorption de HCO_3^-

1. Excrétion des ions H^+ : Sous 3 formes :

→ *H libres* : négligeables

→ *Acidité titrable*: les ions H^+ excrétés sont tamponnés par le ST phosphate urinaire
 . 1/3 de la charge
 . Insuffisante et peu adaptable, dépend essentiellement de la présence du Ph qui provient de l'alimentation

→ *Ions ammonium NH_4^+* : les ions H^+ se fixent sur une l'ammoniac pour former un ion ammonium

. 2/3 de la charge

. adaptable, l'ammoniac provient du métabolisme des AA

→ **N'est pas un ST de l'organisme** (son pK est de 9,2)

2. *Réabsorption des ions HCO_3^-* : Normalement plus de 90 % des bicarbonates filtrés sont ainsi réabsorbés principalement au niveau du TP.

b. Accessoirement : sécrétion/réabsorption de H^+ et HCO_3^- - au niveau du CC via les cellules intercalaires α et β :

- En cas d'alcalose : le rein augmente la sécrétion de HCO_3^- par le système d'échange Cl^-/HCO_3^- et la réabsorption active de H^+ par l'antiport H^+/K^+ (cellules intercalaire β du CC)

- En cas d'acidose : action inverse via les cellules α

***Le K^+ et Cl^- plasmatique joue un rôle important dans cette régulation : réabsorption et sécrétion des bicar dépendent respectivement de co et contre transport associés au chlore*

VI. Exploration de l'équilibre acidobasique :

- élément biologique : HCO_3^- plasmatique (22 - 26 mmol/l)

- gazométrie : pH (7,37- 7,43), $PaCO_2$ (36 - 42 mmHg)

1. Troubles métaboliques :

a- Acidose métabolique :

diminution du pH < 7,37

diminution des bicarbonates < 22 mmol/l

Réponse : poumon : hyperventilation

puis rein : augmentation de la réabsorption des bicar et de l'excrétion de H^+

b- Alcalose métabolique :

augmentation du pH > 7,43

augmentation des bicarbonates > 26 mmol/l

Réponse : poumon : hypoventilation transitoire car hypoxie (pas de correction du pH)

rein : la correction est donc rénal par diminution de la réabsorption des bicar et l'excrétion de H^+

2. Troubles respiratoires :

a- Acidose respiratoire :

diminution du pH < 7,37

augmentation de la $PaCO_2$ > 42 mmHg

Réponse : rénale par augmentation de la réabsorption des bicar et l'excrétion de H^+

b- Alcalose respiratoire :

augmentation du pH > 7,43

diminution de la $PaCO_2$ < 36 mmHg

Réponse : rénal par diminution de la réabsorption des bicar et l'excrétion des H^+

VIII. Conclusion :

- EAB ou homéostasie du pH est une des fonctions essentielle de l'organisme
- Régulation fine, repose sur 2 organes : poumons et reins
- En raison de la fréquence des perturbations de l'équilibre acido-basique en pathologie, le suivi biologique des malades est indispensable afin d'assurer rapidement une correction thérapeutique.

24. Métabolisme et exploration de l'équilibre phosphocalcique

I.	Introduction	V.	Rôles
II.	Répartition Et Formes	VI.	Exploration et troubles du bilan Phosphocalcique
III.	Métabolisme	VII.	Conclusion
IV.	Régulation		

I. Introduction :

- Le phosphore et le calcium jouent des rôles importants dans l'organisme ; notamment dans la minéralisation osseuse, l'excitabilité neuro-musculaire, coagulation et équilibre acide-base
- l'homéostasie phospho-calcique :
 - 3 hormones : PTH, vitamine D et calcitonine
 - 3 organes cibles : os, rein et intestin

Intérêt : surtout pour l'exploration ainsi que la bonne connaissance des pathologies du métabolisme phosphocalcique.

II. Répartition et formes:

A. Répartition :

. **Calcium :** 1kg de calcium chez un adulte normal dont 99% au niveau de l'os et 1% restant: tissus mous et les liquides extracellulaire.

. **Phosphore :** 500g de phosphate dans l'organisme adulte dont 80% au niveau de l'os, 19% au niveau des tissus et 1% au niveau des liquides extracellulaires.

B. Les formes :

. Le calcium :

- Dans l'os : cristaux d'hydroxyapatite
- Dans le sang : 2 formes
 - **Calcium ultra-filtrable (fraction diffusible) :**
 - . **Calcium ionisé : 50%** fraction libre, active, régulée
 - . **Calcium lié 5% :** aux citrates, lactates, phosphates
 - **Calcium non ultra-filtrable (fraction non diffusible): 45%** Lié à l'albumine

. Le phosphore :

- Dans l'os : hydroxyapatite
- Dans le sang essentiellement : 2 formes
 - **Phosphate organique** = phospholipides, ATP, esters de phosphates
 - **Phosphate inorganique :** (libre) phosphatémie

III. Métabolisme phospho-calcique :

1. Besoins journaliers :

a- **calcium :** 1g/j chez l'adulte, augmente chez l'enfant, l'adolescent et les personnes âgées.

b- **phosphore :** 800mg/j chez l'adulte, augmente chez l'enfant, l'adolescent et la femme enceinte et allaitante.

2. L'absorption :

- L'absorption: **duodénale** selon un mécanisme actif surtout pour le calcium impliquant une protéine de transport (**CBG**).
- L'absorption : augmente avec l'acidité gastrique (en particulier le calcium), diminue avec l'âge, les graisses et les oxalates ou les phytates.

3. Élimination :

- Rénale : la quasi-totalité du Ca et du Ph est réabsorbé au niveau du TP par un transport sodium dépendant.
- Fécale en cas d'excès d'apport en plus des sécrétions intestinales.

IV. Régulation :

1. La parathormone (PTH):

a. **Synthèse :** Sécrétée par les parathyroïdes sous forme d'un précurseur (ProPTH) et activée par protéolyse hépatique (PTH).

b. Action : Hormone **hypercalcémiant**e et **hypophosphatémiant**e

- **Au niveau intestinal:** entraîne l'augmentation de l'absorption du Ca via la Vitamine D
- **Au niveau osseux:** entraîne la résorption osseuse
- **Au niveau rénal:** 3 principales actions
 - stimule la réabsorption du calcium
 - stimule l'excrétion des phosphates
 - stimule la synthèse du calcitriol par stimulation de la synthèse et l'activité du 1 α hydroxylase

c. Régulation :

- Régulée directement par la fraction ionisée du Ca²⁺
- Autres stimuli : hypophosphorémie et hypomg²⁺

2. La vitamine D active ou calcitriol :

a. Synthèse :

- Transformation du déhydrocholestérol en cholécalférol (=D₃) au niveau de la **peau** grâce aux rayons UV, il peut être d'origine exogène (alimentaire ou thérapeutique).
- Transformation de la vit D₃ en 25(OH) vit D₃ = calcidiol par une 25 hydroxylase **hépatique**.
- Transformation de 25 OH vit D₃ en 1, 25 (OH) 2 vit D₃ = calcitriol, par une

1 α hydroxylase **rénale**

b. Action : Hormone **hypercalcémiant**e et **hyperphosphatémiant**e

- **Au niveau intestinal:** effet principal ; augmente l'absorption principalement de Ca et secondairement des phosphates
- **Au niveau osseux:** favorise la résorption osseuse
- **Au niveau rénal:** réabsorption tubulaire de Ca et phosphates

c. Régulation : stimulation par la PTH, l'hypocalcémie et l'hypophosphorémie

3. Calcitonine:

a. Synthèse : hormone peptidique d'origine thyroïdienne (cellules parafolliculaire)

b. Action : Hormone **hypocalcémiant**e et **hypophosphatémiant**e

- **Au niveau intestinal:** diminue indirectement l'absorption de Ca par inhibition de la synthèse de calcitriol.
- **Au niveau osseux:** s'oppose à la résorption osseuse.
- **Au niveau rénal:** favorise l'excrétion de Ca et P et inhibe la 1 α hydroxylase rénale,

***NC : rôle physiologique très faible et donc la thyroïdectomie n'entraîne pas d'altération du bilan phosphocalcique*

c. Régulation : variation de la calcémie

4. Phosphatonine :

a. Synthèse : produite en grande partie par l'os

b. Action : Hormone **hyperphosphatémiant**e

→ le site d'action rénal ; effet phosphaturiant majeur, inhibe également la production du calcitriol pas inhibition du 1 α hydroxylase

c. Régulation : indépendante de celle du Ca, stimulation par l'augmentation de la calcitriolémie et l'hyperphosphatémie

*** NC : Serait impliquée dans l'ostéomalacie tumorale*

V. Rôles :

1. Calcium :

- Minéralisation osseuse
- Excitabilité neuro musculaire,
- Perméabilité membranaire,
- Coagulation sanguine,

2. Phosphore :

- Transfère d'énergie (ATP),
- Pouvoir tampon
- Élément constitutif des phospholipides, des protéines, des nucléotides et des acides nucléiques.

VI. Exploration et troubles du bilan phospho calcique :

1- Calcium :

- *Calcium sauguin* : la calcémie suit un cycle circadien ce qui mène à faire le matin (85 à 105mg/l) à interpréter en fonction de l'albuminémie

$$\text{Ca corrigée} = \text{Ca mesurée} + (40 - \text{albuminémie})/40$$

- *calcium urinaire* : Urines de 24h

→ attention si régime riche en Ca, sel, ou diurétiques

2- Phosphate : sauguin (30 à 40 mg/l) et urinaire

3- Autres méthodes d'exploration : dosage sanguin de PTH, Vit D, ECG, radiographie des os

A. Troubles du calcium :

1. Hypocalcémie : <85mg/l

- PTH ↓ : Hypoparathyroïdies (++++),

- PTH ↑ : Résistance à la PTH (pseudohypoparathyroïdie)

Hyperthyroïdie secondaires : rachitisme chez l'enfant et Ostéomalacie chez l'adulte, dénutrition, sd de mal absorption, carence en vit D..

2. Hypercalcémie : >105mg/l

- PTH ↑ : Hyperparathyroïdies,

- PTH ↓ : Néoplasique (myélome, métastase) – paranéo (PTHrp)

non néoplasique : Hypervitaminoses D, Hypercalcémie familiale, sarcoïdose ...

B. Trouble du phosphate :

1. Hypophosphatémie:

1. Augmentation des pertes rénales : Hyperparathyroïdie I ou II, Rachitisme et Ostéomalacie hypophosphatémique...

2. Diminution de l'apport et de l'absorption intestinale : Malnutrition, sd de malabsorption et carence en vitamine D, Excès de chélateurs des phosphates

2. Hyperphosphatémie

1. Diminution de l'excrétion rénale : Hyperparathyroïdie, Insuffisance rénale chronique avancée, Acromégalie

2. Redistribution des Phosphates à partir des cellules

- Acidose tubulaire

- Métastase osseuse ostéolytique, Chimiothérapie, Rhabdomyolyse

VII. Conclusion :

- Calcium et phosphate : rôle fondamental dans les fonctions physiologiques vitales

- Régulation extrêmement fine : repose sur 3 organes clés : rein - intestin- os et 2 hormones clés : PTH et Vit D

15. Thermorégulation

I.	Introduction	IV.	Mécanisme de thermogénèse
II.	Mécanismes d'échanges De La Chaleur	V.	Mécanismes de thermolyse
III.	Voies De Signalisation	VI.	Conclusion

I. INTRODUCTION :

- C'est un mécanisme physiologique permettant à l'organisme de maintenir sa T° constante (36.1° et 37.8°) qlq soit les variations de la T° extérieure et qlq soit sa propre production de chaleur
 - Elle résulte d'un équilibre entre thermogénèse et thermolyse
 - Elle est indispensable pour les activités physiologiques notamment enzymatiques.
 - L'hypothalamus représente le centre régulateur, et le sang le principal agent d'échange
- Intérêt :**
- Comprendre le mécanisme de la fièvre et l'intérêt des antipyrétiques
 - Comprendre le mécanisme et l'intérêt de l'hypothermie induite au cours des interventions à cœur ouvert

II. MECANISMES D'ECHANGES DE LA CHALEUR :

Entre la peau et l'environnement.

1- Le rayonnement :

- Perte de chaleur sous forme d'ondes infra-rouges du plus chaud au plus froid, assure près de 50% de déperdition de la chaleur.
- Le corps peut aussi capter la chaleur par les rayonnements (exp. Bain de soleil).

2- Conduction et convection :

- Conduction : transfert de chaleur entre des objets en contact direct.
- Convection : transfert de chaleur de la surface du corps à l'air ambiant
- Cette perte est augmentée par tout ce qui force le déplacement de l'air

3- Evaporation de l'eau :

- Peut être cutanée ou respiratoire :
 - Perspiration : insensible, presque constante, n'est pas sujette aux mécanismes régulateurs
 - Transpiration : sensible, mise en jeu lorsque la température corporelle augmente

III. LES VOIES DE SIGNALISATION :

a. Les centres thermorégulateurs : L'hypothalamus représente le centre et comporte :

- Centre de thermolyse : situé antérieurement dans l'air pré optique.
- Centre de thermogénèse : dans la partie postérieure de l'hypothalamus.

b. Les thermorécepteurs : 2 types

- **Profonds :** sensibles à la T° qui les baigne, envoient l'information par voie sanguine, situés au niveau de l'hypothalamus, ME, viscères abdominaux
- **Superficiels :** situés au niveau de la peau, envoient l'information par voie nerveuse selon 2 voies : krauss pour le froid et ruffini pour le chaud

V. MECANISMES DE THERMOGENÈSE :

Lorsque la température ambiante diminue, le centre de thermogénèse est activé pour augmenter ou maintenir la température centrale.

1- Au niveau de la peau :

- a- Vasoconstriction :** par activation du système sympathique permettant de réduire le débit sanguin cutané.
- b- Redistribution du sang :**
 - au niveau des membres : le sang veineux remonte par les veines profondes ce qui assure une récupération de la chaleur par contre courant à partir du sang artériel
 - au niveau de la peau : redistribution de sang sur le réseau capillaire profond permettant une isolation de la peau

2- Au niveau des cellules :

- augmentation de la vitesse du métabolisme augmentation de la production de la chaleur par :
 - > Libération des catécholamines par la médullosurrénale
 - > Libération de la thyroxine T4 par la thyroïde

3- Au niveau des muscles :

- frissons par stimulation alternative des mécanorécepteurs → contraction musculaire involontaire → production de la chaleur

5- Modifications comportementales :

- Port de vêtements chauds, boire des liquides chauds, changement de posture, augmentation de l'activité musculaire volontaire.

VI. LES MÉCANISMES DE THERMOLYSE :

Quand la température centrale augmente, il se produit simultanément : inhibition du centre de thermogenèse et activation du centre de thermolyse qui déclenche les réactions suivantes :

1- au niveau de la peau :

- **Vasodilatation** : par interruption des influx sympathiques.
- **Redistribution de sang** : Les vaisseaux cutanés sont gorgés de sang chaud, ce qui entraîne une perte de chaleur à la surface de la peau par rayonnement, conduction, convection....

2- Augmentation des pertes :

- Sudation permettant la perte de grandes quantités de chaleur. Mais devient inefficace si l'air est très humide, et s'arrête pour un taux d'humidité de 60%.
- Pertes insensibles : polypnée thermique

3- Modifications comportementales :

- Rechercher un endroit frais, boissons froides, port de vêtements larges et clairs qui réfléchissent l'énergie radiante....

VII. CONCLUSION :

- La thermorégulation est indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur.
- L'hyperthermie est une accumulation de chaleur exogène, apparaît lorsque les processus de déperdition de chaleur deviennent inefficaces (un coup de chaleur).
- Par contre, la fièvre elle, est production endogène de la chaleur, par des substances pyrogènes qui agissent sur l'hypothalamus qui élèvent la température de référence du thermostat hypothalamique, d'où l'intérêt des antipyrétiques.

16. Liquide céphalorachidien (LCR)

<p>I. Introduction</p> <p>II. Production et constitution</p> <p>III. Circulation</p> <p>IV. Régulation</p>	<p>V. Rôle</p> <p>VI. Exploration et pathologies du LCR</p> <p>VII. Conclusion</p>
--	---

I. Introduction :

- . Le LCR est un liquide biologique contenu dans les méninges et les espaces sous arachnoïdiens, dans lequel baignent le cerveau et la moelle spinale.
- . Il est sécrété par les plexus choroïdes, circule dans les cavités épendymaires du SNC, et réabsorbé dans les sinus veineux
- . Présente plusieurs rôles notamment le rôle d'amortisseur des mouvements, évacuation des déchets du cerveau et protection immunologique.
- . Sa composition donc reflète l'état physiopathologique du cerveau

Intérêt :

- La PL permet de diagnostiquer plusieurs pathologies neurologiques : méningite aiguë, encéphalite ou encore une hémorragie méningée
- Son excès/défaut d'absorption est responsable d'une hydrocéphalie

II. Production et constitution :

A. Production :

- Au niveau des plexus choroïdes des ventricules en majorité mais aussi au niveau des capillaires de l'espace sous arachnoïdien
- le moteur principal de sécrétion du LCR est le **transfert du Na⁺** de l'espace interstitiel vers le ventricule, ceci se fait en 2 étapes :

- 1- Transfert passif : selon un gradient de potentiel
- 2- Transfert actif : par une pompe Na⁺/K⁺ utilisant l'ATP

La cellule choroïde rejette donc beaucoup d'ions et rend son pôle apical très hypertonique entraînant l'eau dans le ventricule, de **façon passive, suivant un gradient osmotique.**

B. Constitution:

Liquide clair incolore de pH 7,32 environ.

Sa composition est différente de celle du plasma bien qu'elle en soit voisine :

- HCO₃, K, Glucose : ↓
- Na: ≈ plasma
- Peu de protéines
- Pas de cellules sanguines
- 3 - 5 lymphocytes / Cm³

III. Circulation du LCR :

Le LCR subit une **circulation passive** du lieu de production à son lieu d'élimination. Il est renouvelé 3 fois par jour :

1. Les plexus choroïdes excrètent le LCR dans les quatre ventricules.
2. Le LCR circule des ventricules latéraux vers le troisième ventricule par le trou de Monro, puis vers le quatrième ventricule par l'Aqueduc de Sylvius.
3. Il quitte ensuite le système ventriculaire et entre dans les citernes et l'espace sous-arachnoïdien par les trous de Luschka et de Magendie.
4. Et il est réabsorbé dans les sinus veineux par **granulations de Pacchioni** : Ce sont des hernies de l'arachnoïde dans les sinus veineux, pour des pressions > 25mmHg.

IV. Régulation :

- **PRODUCTION** : SNA : la stimulation des fibres B-adrénergiques élève le taux d'AMPc dans les plexus, ceci active la pompe Na⁺et ainsi augmente la sécrétion du LCR.

*** Il faut noter qu'il n'y a pas de rôle de l'ADH ou l'aldostérone dans la régulation du LCR*

- **COMPOSITION** : assurée par les plexus choroïdes qui forment grâce à la présence de jonctions serrées et pompes ioniques, une barrière efficace contre le passage des substances dans les 2 sens, il s'agit de la **barrière hémato-méningée** qui est capitale dans la régulation du pH du LCR :
- . Les bicarbonates ne passe pas facilement la barrière, cela protège le pH du LCR au cours des acidoses et alcaloses métabolique
 - . Le CO_2 passe facilement la barrière, et donc retentissement rapide sur le pH du LCR en cas d'acidose et alcalose respiratoire, cela contribue à stimuler les centres respiratoires dans le sens d'une compensation.

VI. Rôle:

- La protection :
 - * *mécanique* : du SNC contre les chocs par amortissement des mouvements
 - * *infectieuse* : car il contient les médiateurs de l'immunité humorale et cellulaire;
- La flottabilité du LCR réduit le poids du cerveau et ainsi réduction de la pression exercée sur les Vx sanguins et les nerfs fixés au SNC +++
- Le transport des nutriments et l'élimination des déchets : L'encéphale ne possède pas de système de drainage lymphatique, utilise donc **le renouvellement du LCR et sa circulation** comme mode de transport et d'élimination des déchets issus du métabolisme cérébral

VII. Exploration du LCR :

- Ventriculographie gazeuse
- Scanner, IRM
- et surtout par la ponction lombaire

Pathologie du LCR: hydrocéphalie

1. *L'hyperproduction* : tumeurs du plexus choroïde (papillome)
2. *Obstacle à la circulation du LCR* +++++
 - ✓ Malformation => sténose de l'aqueduc de Sylvius, agénésie du trou de Monro...
 - ✓ Processus expansif => compression extrinsèque ou intrinsèque (tumeur, kyste arachnoïdien, anévrisme de la veine de Gallien...)
 - ✓ Processus inflammatoire => fibrose sur les voies d'écoulement du LCR (méningite...)
3. *L'altération de la résorption du LCR* :
 - ✓ ↑ de la viscosité du LCR (hémorragie méningée..)
 - ✓ Thrombose des sinus veineux.
 - ✓ Méningites (destruction des corpuscules)

Gravité !!! Hypertension intracrânienne : **Toute augmentation de volume d'un des compartiments intracrâniens doit obligatoirement être accompagné d'une diminution de volume d'un ou des deux autres compartiments pour maintenir une PIC constante**

17. Neurotransmetteurs

I.	Introduction	IV.	Neurotransmission
II.	Critères et classification	V.	Application Clinique
III.	Cycle Fonctionnel	VI.	Conclusion

I. Introduction :

- Neurotransmetteur : Molécule présente dans le neurone pré-synaptique, libérée en réponse à une dépolarisation, et qui agit sur un récepteur spécifique au niveau de la membrane post-synaptique.
- La neurotransmission comprend plusieurs étapes qui vont aboutir à la genèse d'un potentiel post synaptique excitateur (PPSE) ou inhibiteur (PPSI)

Interêt : en pathologie : myasthénie, dépression, ..
 en pharmacologie : inhibiteur de l'acétylcholinestérase, neuroleptiques, l-dopa ..

II. Critère et classification :

- un neuromédiateur est une substance chimique qui obéit aux critères suivants :
 - **critère anatomique** : être contenue dans les terminaisons pré synaptique
 - **critère biochimique** : disponibilité d'enzymes de synthèse et de mécanismes d'inactivation
 - **critère physiologique** : être libérée dans l'espace synaptique par l'arrivée d'un PA
 - **critère pharmacologique** : son application reproduit l'effet de la stimulation nerveuse, avec possibilité de développer des agonistes et des antagonistes pour ses récepteurs.
- les principaux neuromédiateurs sont :
 - **classe I** : l'acétylcholine
 - **classe II** : les catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline), la sérotonine et l'histamine
 - **classe III** : les acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate) et inhibiteurs (GABA, glycine)
 - **classe IV** : les peptides (les opioïdes : enképhalines, endorphine)

III. Cycle fonctionnel :

1- Biosynthèse :

- b. Les petites molécules sont généralement synthétisées dans le bouton synaptique, à l'aide d'enzymes, qui seront acheminées depuis le corps cellulaire
- c. Les grosses molécules (notamment les peptides) sont synthétisées directement au niveau du corps cellulaire du neurone et sont ensuite acheminées vers le bouton synaptique pour être stockées

Exp :

- l'acétylcholine : synthétisée par la choline acétyltransférase à partir la choline et l'acétate
- les catécholamines : synthétisées à partir d'un précurseur commun : la L-tyrosine
- la sérotonine (5-HT) : synthétisée à partir du tryptophane
- histamine : synthétisée à partir de l'histidine.

2- Stockage : dans les vésicules synaptiques dans le bouton synaptique.

3- Libération : Au niveau de la fente synaptique par exocytose des vésicules synaptiques, en présence de calcium, suite à la dépolarisation de la membrane pré synaptique par l'arrivée du PA.

4- Action :

→ **Au niveau post synaptique :** La liaison du neurotransmetteur avec son récepteur post-synaptique entraîne l'ouverture des canaux ioniques post synaptique (Na⁺ ou Cl⁻)

Deux effets différents selon la nature du neuro-transmetteur et de son récepteur :

. PPSE : un neurotransmetteur excitateur va entraîner la dépolarisation de la membrane post synaptique par ouverture des canaux Na⁺

. PPSI : un neurotransmetteur inhibiteur va entraîner l'hyperpolarisation de la membrane post synaptique par ouverture de canaux Cl⁻

On distingue deux grands types de récepteurs des neurotransmetteurs:

- Les récepteurs ioniques: directement liées à un canal ionique qui s'active suite à la liaison du neurotransmetteur avec son récepteur
 - Les récepteurs métaboliques: responsables de l'activation d'une protéine G qui va générer un message secondaire, aboutissant enfin à l'ouverture des canaux ioniques à distance
- ** Le même neurotransmetteur peut avoir deux types de récepteurs à effet variable (Récepteur de l'Acétylcholine au niveau de la plaque motrice a un effet excitateur, et son récepteur au niveau du muscle cardiaque a un effet inhibiteur)*

→ **Au niveau pré-synaptique** : il peut y avoir, sur la membrane pré synaptique, des autorécepteurs dont la stimulation produit un feed-back négatif ou positif sur la libération du NT.

5- Elimination : Plusieurs voies d'élimination du neurotransmetteur de la fente synaptique

- . Recapture pré-synaptique par un transporteur membranaire pré-synaptique puis dégradation par des enzymes spécifiques (exp: sérotonine)
- . Dégradation enzymatique dans la fente synaptique (exp: Ach par l'acétylcholinestérase)
- . Absorption et élimination par les cellules gliales (exp: glutamate, GABA)
- . Dilution et diffusion dans le milieu extracellulaire

IV. Neurotransmission:

La neurotransmission correspond à l'ensemble des mécanismes permettant aux neurones de communiquer entre eux à travers les synapses.

- L'arrivée du potentiel d'action au niveau du bouton synaptique est responsable de l'activation de la synapse et la libération des NT, entraînant la génération au niveau du neurone post-synaptique d'un potentiel local qui peut être excitateur (PPSE) ou inhibiteur (PPSI)
- Si le PPSE atteint le seuil critique des -50mV il entraîne la génération d'un potentiel d'action qui va se propager le long du neurone post-synaptique.
- Les potentiels locaux post-synaptiques se caractérisent par la possibilité de sommation temporelle (addition de deux PPSE suivis) et d'annulation (un PPSI peut annuler l'effet du PPSE concomitant ou proche dans le temps)

V. Applications cliniques :

A. Défaut de sécrétion du neurotransmetteur:

★ Maladie de Parkinson

- Défaut de sécrétion de la dopamine par dégénérescence des neurones dopaminergiques
- Traitement par administration de la dopamine (L-dopa) ou des agonistes des récepteurs dopaminergiques ou par la chirurgie en implantant des électrodes qui stimulent les structures post-synaptiques

★ Dépression:

- Manque de sérotonine
- Traitement par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, permettant d'augmenter la durée et la concentration de la sérotonine au niveau de la fente synaptique et par conséquent améliorant la neurotransmission

B. Excès de neurotransmetteur:

★ Maladie d'Alzheimer:

- Excès du glutamate dans les synapses du SNC par défaut d'élimination par les astrocytes
- Le glutamate est toxique pour les cellules nerveuses et favorise la dégénérescence nerveuse

C. Blocage des récepteurs des neurotransmetteurs:

★ Myasthénie:

- Présence d'auto-anticorps circulants, qui bloquent les récepteurs de l'Acétylcholine au niveau de la plaque motrice
- Le traitement consiste à administrer un inhibiteur du cholinestérase afin d'empêcher la dégradation de l'Acétylcholine au niveau de la fente synaptique et par conséquent promouvoir ses effets sur les récepteurs

VI. Conclusion :

- la neurotransmission est essentiellement médiée par l'intermédiaire de synapses et les neurotransmetteurs.
- chacune des étapes de la neurotransmission peut constituer un site d'intervention pharmacologique visant à stimuler (agoniste) ou inhiber (antagoniste) la neurotransmission.
- un neurotransmetteur peut stimuler soit des récepteurs ioniques ou métaboliques.

18. Le système nerveux végétatif :

I. Introduction II. Organisation Générale : A. Centres B. Les Voies C. Les Médiateurs	III. Particularités du système sympathique IV. Particularités du système parasympathique V. Rôle du système nerveux végétatif VI. Conclusion	
--	---	--

I. Introduction :

- . Le SNV est un système inconscient innervé les muscles lisses des viscères, le cœur, et les glandes exocrines, il régule les activités métaboliques et assure l'homéostasie.
 - . Il est constitué de deux parties à action opposée: le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique
 - . Les nerfs du SNV sont des nerfs mixtes (sensitifs et moteurs)
- Intérêt :** son dérèglement peut être à l'origine d'une dystonie neurovégétative

II. Organisation générale :

A- Les centres :

1. *Les centres supérieurs :* Représentés par l'**hypothalamus**, relié aux centres supérieurs du cortex cérébral
2. *Les centres inférieurs :* Situés dans le tronc cérébral et la moelle épinière

B- Les voies :

1. *Voies afférentes (sensibilité) :* achemine l'information aux centres végétatifs :
 - . **Récepteurs viscéraux :** situés dans la paroi des organes et vaisseaux, enregistrent l'état fonctionnel et la composition du milieu intérieur (barorecep, chémorecep, rcp à l'oxygène, ..)
 - . **Neurone sensitif :** situé dans un **ganglion sensitif**, relié au récepteur périphérique par des **dendrites** et au centre nerveux inf par un **axone** via la racine postérieure d'un nerf rachidien ou crâniens
2. *Voies efférentes (motricité) :* c'est une voie à 2 neurones
 - . **Le neurone connecteur (pré gg) :** situé dans le SNC, possède un axone myélinisé relié au gg végétatif via la racine motrice (antérieure) d'un nerf rachidien, soit un nerf crânien.
 - . **Le neurone effecteur (post gg) :** situé dans **ganglion végétatif en dehors du SNC**, possède un axone non myélinisé relié à l'effecteur par plusieurs voies :
 - * rameaux communicants destinés aux territoires cutanés et musculaires
 - * les nerfs splanchniques destinés aux viscères
 - * Tunique externe des vaisseaux carotidiens et leurs branches destinées à l'extrémité céphalique.
 Ces rameaux forment au voisinage des organes un réseau dense appelé **plexus**

C- Les médiateurs :

- Acétylcholine :** SNS et PS , avec 2 types de rcp cholinergiques :
 - . nicotiques : situés dans les gg relais
 - . muscariniques : situés sur les organes effecteurs
- Catécholamines :** médiateur du SNS, avec 2 types de rcp adrénergiques :
 - alpha : contraction des fibres musculaires lisses
 - beta : relâchement

III. Particularités du SNS :

A. Le centre inférieur :

Situé dans la moelle dorso-lombaire (D1-L2)

B. Les voies efférentes :

1. Neurone connecteur : Le neurone pré gg est connecté au gg sympathique via une connexion cholinergique dont le médiateur est l'acétylcholine via un rcp nicotinique

2. Ganglions sympathiques :

a. Chaîne sympathique :

Les ganglions sympathiques sont interconnectés et forment de part et d'autre de la colonne dorso-lombaire, une **chaîne sympathique paravertébrale**

b. Médullo-surrénale :

La MS est considérée comme gg sympathique dont les neurones post gg ont perdu leur axone et donc sécrète directement dans la circulation sanguine.

C. Effecteurs :

La connexion entre la terminaison nerveuse sympathique et l'effecteur périphérique est de type adrénérique dont les médiateurs sont les catécholamines (adrénaline et noradrénaline).

IV. Particularités du SNPS :

A. Le centre inférieur :

Situé au niveau des 2 extrémités de la moelle : tronc cérébral et moelle sacrée

B. Les voies efférentes :

1. Neurone connecteur : Les axones des neurones pré gg sont connectés aux gg parasympathique par une connexion cholinergique, et sont annexés essentiellement au **Nerf vague (X)**. Il forme l'équivalent de la chaîne des gg sympathiques.

2. Ganglions para sympathiques : Les ganglions parasympathiques sont situés près ou dans la paroi de l'organe et loin de la moelle épinière.

C. Effecteurs :

La connexion entre la terminaison nerveuse parasympathique et l'effecteur périphérique est de type cholinergique dont le médiateur est l'acétylcholine (rcp muscarinique)

V. Rôle du SNV :

Les 2 systèmes sympathique et parasympathique ont un effet antagoniste

1. Rôle du système sympathique : flight or fight

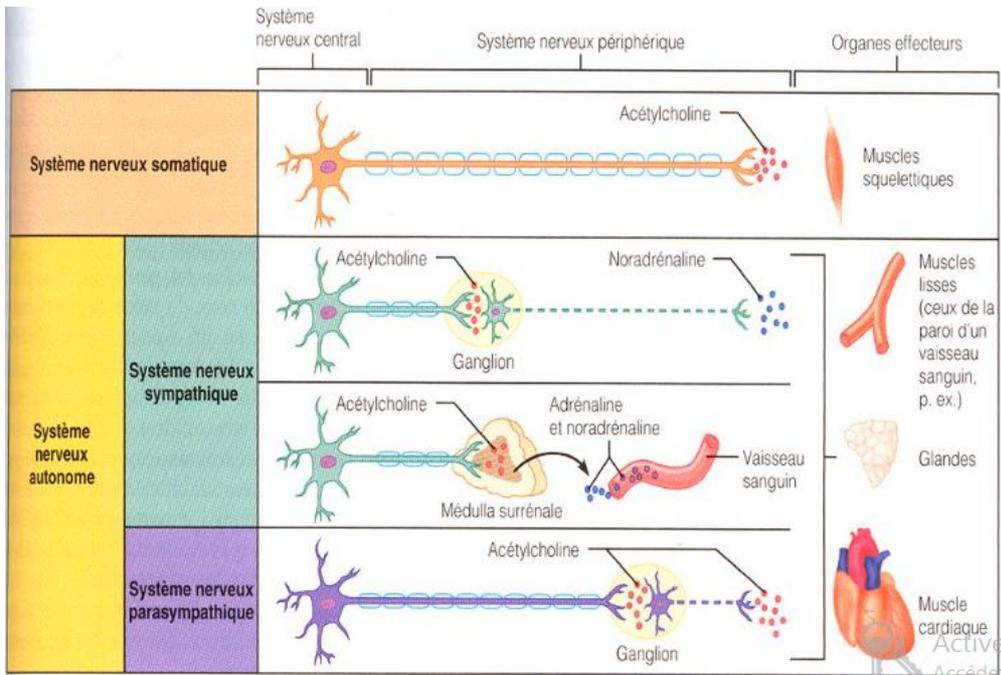
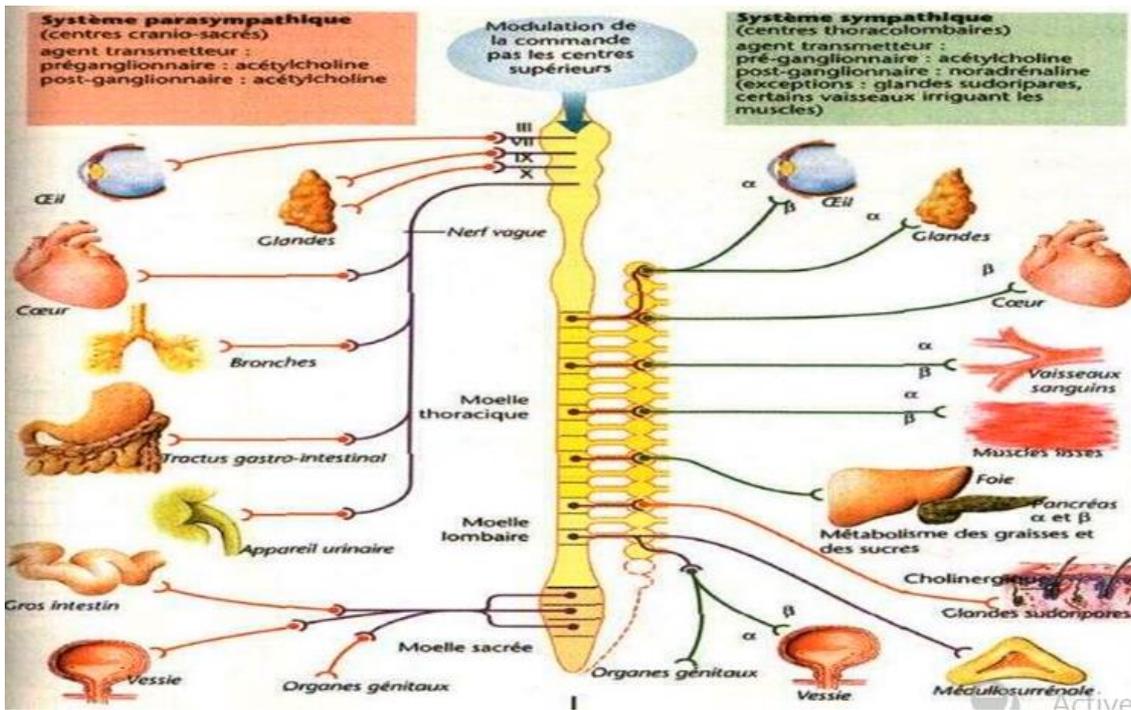
Dit système de défense, stimulé dans les états d'excitation émotionnelle et d'agression (stress). Il favorise l'effort bref et intense en stimulant la circulation et la respiration (élève la FC, la PA, la FR ..) et le métabolisme, par contre ralentit la digestion

2. Rôle du système parasympathique : rest and digest

Dit système anabolisant concerne **la récupération de l'organisme et la vidange des organes creux**. Il favorise le travail interne de l'organisme (activation de la digestion ++) en le mettant au repos. Il est stimulé pendant le sommeil.

VI. Conclusion :

Le SNA établit un lien important entre le SNC et de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme. Il joue un rôle capital dans le maintien de l'équilibre du milieu intérieur (homéostasie) grâce au contrôle de divers organes et tissus.



19. Physiologie de la douleur

I.	Introduction	IV.	Modulation
II.	Types De Douleur	V.	Conclusion
III.	Voies De Signalisation		

I. Introduction:

- La douleur est l'expression d'une expérience **sensorielle** et **émotionnelle désagréable**, liée à une **lésion tissulaire** réelle ou *potentielle* qui provoque des **réactions** motrices et végétatives **protectrices**, conduisant à la modification du **comportement** de l'individu.
- Ainsi on décrit à la douleur 3 dimensions : sensorielle discriminative, émotionnelle et cognitive (la signification qu'on donne à cette douleur)

Intérêt :

- 1- comprendre les mécanismes de la douleur, la notion de non concordance entre la douleur et la lésion, et l'influence de la composante émotionnelle et placebo sur la douleur
- 2- comprendre les mécanismes et les modes d'action des antalgiques

II. Types de la douleur :

- a- Douleur nociceptive :** le mécanisme est un excès de stimulation nociceptive rencontré dans les douleurs aiguës (traumatisme, brûlures) ou chroniques (rhumatismes, cancer)
- b- Douleur neuropathique :** résulte d'une lésion et/ou une irritation de l'un des constituants centraux et/ou périphériques des voies nociceptives
- c- Douleur idiopathique et psychogène :** sans substrat anatomique

III. Voies de signalisation:

A- Les nocicepteurs :

On distingue 3 types de nocicepteurs:

- . **Nocicepteurs mécaniques :** sensibles aux pressions mécaniques intenses, connectés à des fibres de type A δ
- . **Nocicepteurs thermiques :** sensibles aux températures extrêmes, connectés à des fibres de type A δ et sont responsables de la première douleur ressentie (très intense mais brève)
- . **Nocicepteurs polymodaux :** sensibles à différents types de stimuli nociceptifs (mécaniques, thermiques et chimiques), connectés à des fibres de type C et sont responsables d'une douleur retardée et plus durable dans le temps

Au niveau de la peau: très nombreux permettant une localisation très précise de la douleur et moins nombreux dans d'autres sites comme les muqueuses (difficulté de localisation de la douleur dentaire)

Caractéristiques communes des nocicepteurs:

- ➔ Seuil élevé d'activation
- ➔ Activité proportionnelle à l'intensité de la stimulation
- ➔ Capacité de sensibilisation: la répétition de la stimulation entraîne une diminution du seuil d'activation du nocicepteur et une augmentation de son activité.

B- Les substances algogènes = médiateurs :

Ces substances sont retrouvées au niveau du milieu extra-cellulaire suite à une lésion tissulaire et sont responsables de l'activation des nocicepteurs périphériques

Elles ont 3 principales origines:

- ➔ Libération par les cellules lésées: H⁺, K⁺, ATP, sérotonine, histamine...
- ➔ Synthèse par les enzymes de l'inflammation: bradykinine, prostaglandine E, leucotriènes.

***Les AINS bloquent la synthèse de prostaglandines, ce qui explique leur action antalgique.

- ➔ Sécrétés par l'activité du nocicepteur: glutamate, substance P

C- Trajets de signalisation :

L'information douloureuse est transmise aux structures supérieures via deux principales voies ascendantes formées par 3 neurones :

- **Le 1^{er} neurone** : ou neurone afférent fait synapse avec un deuxième neurone au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière, soit directement ou indirectement via des inter-neurones. Ces connexions synaptiques utilisent deux principaux types de neurotransmetteurs :

- . Glutamate: responsable d'un PPSE rapide et spécifique
- . Substance P: responsable d'un PPSE plus lent, prolonge l'action du glutamate et diffuse vers des synapses voisines.

Ce deuxième neurone reçoit des fibres afférentes qui proviennent à la fois d'un viscère et du dermatome cutané voisin, ce qui explique le mécanisme des douleurs projetées

- **Le 2^e neurone** : ou neurone ascendant croise la ligne médiane et forme les voies ascendantes vers les structures supérieures, on distingue deux principales voies :

. **La voie spinothalamique**: Le neurone ascendant fait synapse avec un 3^{ème} neurone au niveau du thalamus (ny ventro-postero-lat), et qui projette sur le cortex pariétal. Cette voie véhicule la composante sensorielle discriminative de la douleur.

. **La voie spinoréticulaire**: Le neurone ascendant fait synapse au niveau de la substance réticulaire bulbaire, et de là il y a projection au niveau de l'amygdale et de l'hypothalamus responsables respectivement de la composante émotionnelle et végétative de la douleur.

IV. Modulation :

Correspond au contrôle exercé par le système nerveux sur la transmission du message douloureux qui peut être facilitateur ou inhibiteur, 3 principaux mécanismes:

1. Théorie de la porte « Gate control theory »:

- Un interneurone médullaire, module la transmission du message nociceptif du premier neurone (neurone afférent) vers le deuxième neurone (neurone ascendant), il est sous double influence; nociceptive (fibre A δ et C) et non nociceptive (fibres A α et A β) :

☐ Si stimulation des fibres non nociceptives: stimulation de l'interneurone inhibiteur et donc fermeture de « la porte » de transmission de la douleur

☐ Si stimulation intense des fibres nociceptives: inhibition de l'interneurone inhibiteur et donc ouverture de « la porte »

*** En pratique clinique, on peut soulager certaines douleurs chroniques, en appliquant une stimulation électrique trans-cutanée des fibres de gros calibre pour renforcer leur effet inhibiteur sur la transmission de la douleur*

2. Contrôle inhibiteur descendant:

- Ce contrôle est déclenché au niveau du mésencéphale par les voies nociceptives ascendantes
- A partir de là, des neurones descendants, se terminent au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière pour bloquer la transmission du message nociceptif et/ou de réduire son intensité
- Parmi les neurotransmetteurs impliqués dans ce contrôle de la douleur, on trouve l'endorphine et l'enképhaline (opiacés endogènes)

**** Les morphiniques, représentent des agonistes des récepteurs spécifiques aux endorphines, ce qui explique leur effet antalgique utilisé en pratique clinique.*

- Ces deux types de modulation sus-cités (théorie de la porte et contrôle descendant), agissent sur la composant sensorielle, discriminative de la douleur.

3. Contrôle des centres supérieurs:

- Il existe des liaisons directes et indirectes entre les différentes structures cérébrales impliquées dans la perception de la douleur (thalamus, système limbique, cortex frontal), qui interagissent entre elle pour moduler la perception individuelle de la douleur.
- Ce type de contrôle agit essentiellement sur les composantes émotionnelle et cognitive de la douleur.

V. Conclusion :

L'étude des bases physiologiques permet de comprendre les mécanismes de défenses primaires de l'organisme. Elle permet également de connaître le mécanisme d'action des traitements antalgiques pour pouvoir mieux répondre aux signes décrit.

11. Sécrétion gastrique : origine et régulation :

<p>I. Introduction</p> <p>II. Composition Et Origine</p> <p>III. Sécrétion Acide</p> <p>IV. Sécrétion Organique</p>	<p>V. Régulation</p> <p>VI. Exploration Et Applications Cliniques</p> <p>VII. Conclusion</p>
---	---

I. Introduction :

- La muqueuse de l'estomac sécrète le suc gastrique qui est impliqué dans la digestion des aliments.
- Le suc gastrique est formé par double composante : acide et organique
- Le contrôle de la sécrétion gastrique est un contrôle double : nerveux et hormonal qui se déroule d'une façon enchaînée et harmonieuse.

Intérêt : - *Pathologique* : physiopathologie de la maladie ulcéreuse, maladie de Biermer
 - *Thérapeutique* : traitement médical et chirurgical de la maladie ulcéreuse

II. Composition et origine :

A. Composition :

- C'est un liquide incolore, inodore, à pH acide, légèrement visqueux car il renferme du mucus.
- Son débit est de 1,5 l/jour, et peut atteindre 2 l/jour. Ce débit est rythmé par le repas
- Composé de :

. *Électrolytes* : H⁺, Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻.

. *Substances organiques* :

- o Protéines plasmatiques (albumine, immunoglobulines) et enzymes (pepsine et lipase gastrique)
- o Mucus
- o Facteurs intrinsèques

B. Origine :

- *Au niveau du fundus* :

- . **cellules pariétales** sécrétant l'acide chlorhydrique HCL et le facteur intrinsèque FI
- . **cellules principales** sécrétant la pepsinogène et la lipase gastrique
- . **cellules à mucus**

- *Au niveau de l'antrum* :

- . **cellules endocrines** sécrétant la gastrine et la somatostatine
- . **cellules à mucus**

III. Sécrétion acide :

1. Mécanismes de la sécrétion :

- *Ions H⁺* : proviennent de l'hydratation du CO₂ à l'intérieur de la cellule pariétale, puis sont excrétés dans la lumière canaliculaire grâce à la pompe H⁺/K⁺ ATPase.
- *Ions Cl⁻* : proviennent du NaCl sanguin, puis sont excrétés dans la lumière par un canal chlore

****Les IPP constitue un moyen efficace pour limiter la sécrétion acide**

2. Rôle de l'HCL :

- _ Rôle bactéricide sauf vis-à-vis de Helicobacter pylori
- _ Transforme la pepsinogène en pepsine
- _ Intervient dans l'absorption intestinale du fer et Ca : transformation du fer ferreux en fer ferrique et ionisation du Ca

IV. Sécrétion organique :

A. Sécrétion du facteur intrinsèque :

- _ Elle est sécrétée uniquement par les cellules pariétales du fundus gastrique.
- _ Rôle : permet l'absorption de la vit B12 au niveau de l'iléon terminal

B. Sécrétion de pepsine :

- _ Cette enzyme est produite par les cellules principales sous la forme d'un précurseur inactif, le **pepsinogène**, ensuite converti en **pepsine** en présence de H⁺ et de pepsine qui est active uniquement en milieu acide (pH d'activité maximale est autour de 2).
- _ Rôle : Hydrolyser des protéines alimentaires en peptones.

C. Sécrétion de mucus :

- _ Les cellules muqueuses aussi bien du fundus que de l'antra sécrètent le mucus.
- _ Rôle : Double protection de l'estomac physique et chimique (l'autodigestion acido - peptique)

D. Sécrétion de lipase gastrique :

- _ Active en milieu acide , assure 10% de la digestion des lipides

V. Régulation de la sécrétion acide gastrique :

A. Contrôle de la sécrétion :

1. Agents stimulants :

a. Hormonaux : la gastrine

- _ Sécrétée par les cellules G de la muqueuse antrale.
- _ Sa libération est favorisée par le contact des peptones avec les cellules G, le nerf vague.
- _ Stimule les cellules pariétales et déclenche la sécrétion du HCl, et des FI.

*** *L'hyperplasie des cellules G (gastrinome ou syndrome de Zollinger Ellison) est responsable d'une hypersécrétion acide*

Autres agents :

. **L'histamine** qui est produite par les cellules entérochromaffines. Sa libération est favorisée par l'acétylcholine et la gastrine. Son action sur les cellules pariétales implique sa liaison à des récepteurs H₂ (AMP cyclique dépendant)

*** *L'inactivation de ces récepteurs par un antagoniste spécifique (la cimétidine) est un moyen efficace de limiter la sécrétion acide gastrique.*

. **Insuline, pentagastrine**

b. Nerveux : le nerf vague

- _ Stimule les cellules pariétales directement par l'acétylcholine ou indirectement en induisant la sécrétion de gastrine par GRP.
- _ Stimulé par la distension gastrique
- _ Entraîne une sécrétion riche en pepsine et en HCl

*** *La vagotomie constitue un traitement chirurgical de la maladie ulcéreuse.*

2. Agents inhibiteurs :

a. Gastriques : le rétro-contrôle négatif pH dépendant +++

- _ La **somatostatine** est produite par les cellules D du fundus et de l'antra. Elle inhibe les cellules pariétales directement et indirectement en limitant la sécrétion de gastrine.
- _ Les **prostaglandines** (PGE) limitent la formation d'AMP cyclique histamine-dépendante.

*** *Leur inhibition par les AINS comme l'aspirine accélère au contraire la sécrétion acide gastrique et favorise la survenue d'ulcères gastroduodénaux.*

b. Intestinaux :

- _ La **sécrétine** : Hormone polypeptidique, Sécrétée par les Cs endocrines type S du duodénum au contact de l'acidité du chyme gastrique. Inhibe l'action de gastrine.
- _ **G.I.P et V.I.P** : inhibe l'action acide et la sécrétion de pepsine

B. Variations de la sécrétion : mis en jeu du contrôle

1. En dehors des repas : il y a une sécrétion basale à faible débit, le suc gastrique est composé essentiellement de NaCl (sécrétion non pariétale).

2. Au moment du repas :

_ Le débit augmente, pour atteindre un maximum (pH=1), et diminue ensuite progressivement. Elle évolue suivant un cycle de 4-5 heures, comprend 3 phases successives :

a. Phase céphalique : déclenchée par le goût, l'odeur, la mastication et la déglutition des aliments induisant l'activation du nerf vague.

b. Phase gastrique (50% de la sécrétion) déclenchée par l'arrivée du bol alimentaire dans l'estomac, et ainsi :

. la distension de l'estomac active des mécanorécepteurs, conduisant à la libération d'acétylcholine

. les protéines partiellement digérées activent les cellules sécrétrices de gastrine

c. Phase intestinale déclenchée par la vidange gastrique. Cette phase est surtout caractérisée par des mécanismes inhibiteurs : sécrétion de GIP, VIP, sécrétine

VI. Exploration fonctionnelle et application clinique :

A. Exploration :

- . *Tubage gastrique* : mesure du débit des ions H⁺,
- . *Dosage de la gastrinémie* : taux pathologique >1000 pg/ml

B. Application clinique :

- *Hypersécrétion*: Autodigestion de la muqueuse gastrique et/ou duodénale
 - . *Maladie ulcéreuse gastroduodénale*: par déséquilibre entre facteurs de protection (Mucus et Bicarbonates) et facteurs d'agression (*Helicobacter pylori*...)
 - . *Syndrome Zollinger Ellison*: sécrétion non régulée non freinée de la Gastrine par une tumeur neuroendocrine (Gastrinome) de siège pancréatique
- *Insuffisance sécrétoire*: Gastrite chronique atrophique fundique : hp, gastrite auto immune

VII. Conclusion :

- _ Du point de vue vital, la sécrétion gastrique est plus importante vis-à-vis de l'hématopoïèse que de la digestion.
- _ La compréhension de la physiologie de la sécrétion gastrique permet une bonne connaissance des ses applications cliniques

12.1. La sécrétion biliaire :

I.	Introduction
II.	Rôle Et Composition
III.	Mécanisme Et Régulation De La Sécrétion

IV.	Mécanisme Et Régulation De L'excrétion
V.	Exploration Et Application Clinique
VI.	Conclusion

I. Introduction:

- La sécrétion biliaire ou cholérèse représente la sécrétion exogène du foie, elle joue un rôle essentiel dans la digestion (lipides) et la détoxification
 - Sécrétée par les hépatocytes, excrétée dans le duodénum et stockée dans la vésicule biliaire
 - Composition principale : sels biliaires, bilirubine, cholestérol et phospholipides
 - Régulation neuro-hormonale : surtout hormones digestives
- Intérêt :** connaissance de la physiopathologie de la lithiase biliaire et des ictères.

II. Rôle et composition :

A. Rôle :

- Assure l'absorption et la digestion des lipides
- Détoxification : élimination de substances endogènes (ammoniac, excès d'hormones en particulier sexuelles) et exogènes potentiellement toxique pour l'organisme (alcool, médicaments, ...)

B. Composition :

. Liquide jaune-verdâtre ou brunâtre visqueux, à pH neutre ou légèrement alcalin, débit 0,5 à 1L/j

. **Composition hydro-électrolytique :** isotonique au plasma

. **Composition organique :** principalement les AB, bilirubine, cholestérol et phospholipides

1. La bilirubine : déchets organique du métabolisme de l'hème, doit être éliminés car son accumulation est toxique et conduit aux ictères. Elle est transportée dans le plasma par l'albumine, conjuguée au niveau du foie, puis excrétée dans la bile

2. Les lipides :

a. *Le cholestérol*

b. *Les phospholipides*

c. *Les acides biliaires :*

1. Synthèse :

- **AB primaire⁺⁺ :** synthèse au niveau de l'hépatocyte à partir des du cholestérol, puis conjugaison
- **AB secondaires⁺ :** déconjugaison des AB I^{aire} dans la lumière digestive par les bactéries intestinales
- **AB tertiaires :** Reconjugaison au niveau du foie des AB II^{aire} absorbés au niveau de l'iléon

2. Rôle :

- **Molécule détergente :** Maintien du cholestérol et des phospholipides solubles dans la bile par formation de micelles
- **Effet cholérétique :** Déclenchement et maintien de la sécrétion biliaire
- **Absorption et digestion** des lipides dans l'intestin
- **Inhibition de la réabsorption** d'eau et d'électrolytes dans le côlon ce qui conditionne l'hydratation des selles

3. Circulation (ou cycle) entéro hépatique des AB : 2 - 15 fois / jour

Synthèse d'uniquement 5% et réabsorption de 95% au niveau intestinale

- 85% des AB sont réabsorbés activement au niveau de l'iléon puis retournent au foie
- Les 15 % non réabsorbés dans l'intestin sont transformés en AB secondaires :
 - 10% : est réabsorbé par diffusion passive et retournent au foie
 - 5% sont éliminés dans les selles

III. Mécanisme et régulation de la sécrétion biliaire ou Cholérèse :

- **Mécanisme :** C'est une sécrétion non enzymatique **CONTINUE**, se fait en 2 étapes :
 - . **Cholérèse canaliculaire :** la bile formée dans l'hépatocyte est sécrétée dans les canalicules hépatiques par le pôle canaliculaire de l'PH selon un fort GC.
 - . **Cholérèse ductulaire :** la bile est ensuite modifiée au niveau des ductules biliaires par sécrétion d'eau et d'électrolytes afin de diluer la bile et augmenter en pH
- **Régulation :**
 - . Nerf vague et sécrétine : stimule la sécrétion
 - . Sels biliaires : effet cholérétique
 - . somatostatine : inhibe la sécrétion par inhibition de la sécrétine

IV. Mécanisme et régulation de l'excrétion biliaire :

- **Mécanisme** : L'excrétion de la bile dans le lumière intestinale est **DISCONTINUE** absente en période inter digestive et ↑ brutalement lors de la prise alimentaire

La vésicule biliaire joue un rôle dans le stockage et la modification de la bile :

- *Rôle de modification : Bile vésiculaire*

- . Concentration par réabsorption d'eau et d'électrolytes
- . Sécrétion de mucus : cytoprotection des Cs épithéliales biliaires contre les AB cytotoxiques

- *Rôle de réservoir : contrôle la sortie de la bile vers l'intestin*

**Le remplissage de la VB* : est un phénomène passif se fait en période interdigestive :

- La VB augmente de volume sans augmenter de pression = 10 cmH₂O
- La pression de fermeture du sphincter d'Oddi est 25 cm H₂O
- la bile ne peut donc pas s'écouler dans le tube digestif et remonte dans la VB par le canal cystique.

**La vidange de la VB* : est un phénomène actif se fait en post prandiale déclenché par l'arrivée des lipides dans le D :

- Contraction de la VB et apparition d'ondes péristaltiques le long du cholédoque
- permettant le relâchement de sphincter d'Oddi et ainsi écoulement de la bile

- **Régulation** :

- . Nerf vague, CCK et gastrine (effet CCK-like) : stimulation de la vidange de la VB
- . Somatostatine : inhibition de la vidange par inhibition de la CCK

V. Exploration et application clinique :

A. Exploration :

- Dosage sanguin de la bilirubine, de cholestérol, enzymes hépatiques (PAL, GGT, 5'nucléotidase)

B. Application clinique :

- *Lithiase biliaire* : défaut de solubilisation (calculs cholestéroliques) ou excès de bili ou stase (calculs pigmentaires)

- *Cholestase* : défaut de sécrétion ou excrétion de la bile : défaut d'élimination de la bili (ictère), maldigestion des lipides (stéatorrhée), malabsorption des vit liposolubles en particulier K (sd hémorragique)

- *Médicaments* : acide ursodésoxycholique : AB tertiaire remplace et diminue la sécrétion des SB = action hépatoprotectrice, utilisé en cas de cholestase intra-hépatique

VI. Conclusion :

- La bile est un fluide essentiel dans le métabolisme des lipides, sécrétée par les H et modifiée par les CB et la VB

- Applications cliniques multiples : Lithiase +++

12.2. Sécrétion pancréatique :

<p>I. Introduction</p> <p>II. Rôle Et Composition</p> <p>III. Régulation De La Sécrétion</p>	<p>IV. Exploration Et Application Clinique</p> <p>V. Conclusion</p>
---	---

I. Introduction :

- La sécrétion du suc pancréatique représente la fonction exocrine du pancréas, elle joue un rôle essentiel dans la dégradation des aliments en éléments simples qui peuvent être absorbés par l'intestin
 - Composition principale : enzymes et bicarbonates qui vont être déversés dans le duodénum
 - Régulation neuro-hormonale : surtout hormones digestives
- Intérêt :** La compréhension de la physiopathologie de certaines maladies : la pancréatite aigue et chronique, la mucoviscidose

II. Rôle et Composition du suc pancréatique :

A. Rôles :

- Neutraliser le chyme gastrique acide par sécrétion de bicarbonates, afin d'atteindre le pH optimal pour l'activité enzymatique (7-8)
- Production des enzymes majeures de la digestion : amylase, protéase et lipase

B. Composition :

Liquide incolore, à pH neutre ou légèrement alcalin, débit 1,5-3 L/j et varie en fonction des repas

. Composition hydro électrolytique :

- . A l'état basal: isotonique au plasma
- . Après stimulation: La $[\text{HCO}_3^-]$ ↑ en échange avec le Cl^-

. Composition organique :

PROTÉINES ENZYMATIQUES : sous forme inactive = zymogènes activées secondairement dans le duodénum sauf **amylase et lipase**

1. Protéases: Hydrolisent les protéines

- 🚩 Trypsine+++ : la plus importante, Rôle clé dans la digestion : responsable de l'activation en cascade de toutes les autres Enzymes
- 🚩 Autres : Chymotrypsine, Elastase, Carboxypeptidases

2. Amylase : Rôle vital ++: Transforme l'Amidon et glycogène en Dextrines

3. Enzymes hydrolysant les lipides :

- 🚩 Lipase: enzyme la plus importante dans la digestion des graisses, fonctionne avec un cofacteur : colipase dont le rôle est de lever l'inhibition exercée par les sels biliaires sur l'hydrolyse des triglycérides en se liant à la lipase.
- 🚩 Autres : Phospholipase A2

PROTÉINES NON ENZYMATIQUES :

- Lithostatine : inhibe la formation de cristaux de Ca
- Lactoferrine : transport du fer
- Inhibiteurs pancréatiques +++ : évite l'autodigestion de la glande (Inhibiteur de kazal et Kunitz : inhibent essentiellement la trypsine)

III. Contrôle de la sécrétion :

A. Agents stimulants :

. Contrôle hormonal:

- Cholécystokinine CCK +++ : en réponse à l'arrivée des protéines et graisses au duodénum, stimule la sécrétion des **enzymes P**.
- Sécrétine +++ : en réponse à l'HCL, stimule la sécrétion **hydro électrolytique P**.

- . **Contrôle nerveux** : Nerf vague
 - . Stimule la sécrétion P CCK-like
 - . Potentialisent fortement l'action de la sécrétine

B. Agents inhibiteurs :

- Somatostatine : Inhibe H-é et enzymatique par inhibition de la libération de CCK et de sécrétine
- Autres : glucagon, polypeptide pancréatique, pancréastatine

C. Mise en jeu du contrôle :

En dehors des repas : sécrétion basale faible, principalement enzymatique

Au moment du repas : adaptation du contenu enzymatique à la composition de l'alimentation, se fait en 3 phases :

1. **Phase céphalique** : Rcp visuels, olfactifs et gustatifs qui activent le nerf vague : sécrétion sans excrétion
2. **Phase gastrique** : distension de l'estomac → réflexe gasto-pancréatique : sécrétion enzymatique modérée du P
3. **Phase intestinale** : vidange gastrique avec acidité duodénale $\text{pH} < 4,5$ → libération de sécrétine et CCK : sécrétion enzymatique et hydroélectrolytique

V. Exploration et application clinique:

A. Exploration :

- Dosage dans le sang de lipasémie et amylasémie
- Dosage dans les selles : élastase fécale

B. Application clinique :

- Pancréatite aiguë : suite à une activation précoce des zymogènes en intra pancréatique (cause biliaire++, alcoolique ..)
- Pancréatite chronique : hydrolyse de la lithostatine par la trypsine → calcifications/sténose/insuff exocrine responsable d'une maldigestion, mal absorption et mal nutrition
- Mucoviscidose : mutation du CFTR responsable d'une accumulation du chlore intraC
 - diminution de la sécrétion du fluide et des bicarbonates
 - précipitation du matériel sécrété à l'intérieur des canaux responsable d'obstruction
 - destruction du parenchyme P

VI. Conclusion :

- Rôle majeur dans la digestion- Le contrôle de la sécrétion est assuré par pls mécanismes humoraux et nerveux

13. Mécanismes de digestion et d'absorption de l'intestin

I.	Introduction	IV.	Digestion et absorption des glucides, protéines et les lipides
II.	Fonction De L'intestin	V.	Conclusion
III.	Absorption hydroélectrolytique et des vitamines		

I. Introduction:

- L'intestin assure 3 fonctions : sécrétion, digestion et absorption
- > *La digestion* : correspond à la dégradation des aliments en éléments simples qui peuvent être absorbés, se fait en 3 étapes : extracellulaire, membranaire et intracellulaire
- > *L'absorption* : l'IG est le site d'absorption principale, cette absorption se produit majoritairement dans le duodénum et le jéjunum, seules la vitamine B12 et les sels biliaires sont absorbés au niveau de l'iléon terminal.

Intérêt : Le syndrome de malabsorption (maladie coéliquaie en est la cause la plus fréquente)

II. fonction de l'intestin:

A. La digestion :

Correspond à l'hydrolyse des aliments qui consiste à réduire leur taille et leur PM permettant de faciliter leur absorption, elle se fait en 3 phases :

- . *Digestion extra-cellulaire* : au niveau de la lumière intestinale grâce aux différents suc digestifs notamment pancréatique
- . *Digestion membranaire* : au niveau de la bordure en brosse grâce à pls enzymes
- . *Digestion intracellulaire* : au niveau de l'entérocyte grâce à des enzymes cytoplasmiques ou lysosomiales

B. Absorption :

Correspond au passage des nutriments de l'intestin à la circulation sanguine et lymphatique, cette grande capacité est liée à sa structure : la muqueuse intestinale est plissée en valvules conniventes qui multiplient la surface par 3, les valvules sont plissées en villosités qui multiplient la surface par 30, et enfin les microvillosités qui multiplient la surface par 60.

III. Absorption hydro-électrolytique et des vitamines :

A. Eau :

Mécanisme passif selon le gradient osmotique

**** NC : les laxatifs osmotiques entraînent \uparrow de l'osmolarité au niveau de de la lumière intestinale et ainsi \uparrow volume d'eau intestinal qui est à l'origine des propriétés laxatives*

B. Électrolytes :

- . Na^+ : actif tout au long de l'IG et du colon par un symport Glu/Na et AA/Na
- . K^+ , Cl^- : suivent les mouvement de Na^+
- . HCO_3^- : passive au niveau de I prox et active I distal

C. Oligo éléments :

- . *Ca* : essentiellement au niveau du D par diffusion facilité vit D dépendante
- . *Fer* : mécanisme actif au niveau du duodénum et le jéjunum facilité par la vit C, sous forme de Fer ferreux.

D. Les vitamines :

- . *Les vitamine liposolubles* : Vit A, D, E et K au niveau de l'iléon proximal qui diffusent dans les micelles.
- . *Les Vitamine hydrosolubles* :
 - . **Vit B12** : le complexe vit B12 - FI est absorbé au niveau de l'iléon terminale
 - . **Vit C** : symport Na/vitC
 - . **Vit B6** : diffusion passive

IV. Digestion et absorption des glucides, protéines et lipides :

A. Les glucides :

Digestion :

- . **Amidon et glycogène** : la digestion de l'amidon commence au niveau de la bouche par l'amylase salivaire, elle est poursuivie dans l'IG par l'amylase pancréatique
- . **Les dimères et les oligosaccharides** sont alors soumis à l'action des disaccharidases (maltase, saccharase et lactase) de la bordure en brosses, il en résulte : le glucose 80%, fructose et galactose
- *** NC : les inhibiteurs des glucosidases permettent de réduire l'hyperglycémie post prandiale en se liant aux sites des glucosidases ; les glucides non absorbés subissent l'action des bactéries au niveau du colon avec production de gaz responsables des principaux effets secondaires du médoc*

Absorption :

- . **Glucose et galactose** : mécanisme actif sodium dépendant
- . **Fructose** : diffusion facilitée (Na⁺ indépendant)

B. Absorption des protéines:

Digestion :

- Digestion des protéines débute au niveau de l'estomac sous l'action des enzymes gastriques (pepsine) et se poursuit au niveau de l'IG sous l'action des enzymes pancréatiques (trypsine...)
- Les polypeptides sont alors soumis à l'action de peptidases de la bordure en brosses qui aboutit à des AA et oligopeptides

Absorption :

- Entrée du pôle apical de l'entérocyte grâce au symport AA/Na pour les AA, les oligopeptides grâce à un transport indépendant du Na, il s'agit du co transport H⁺/peptide qui dépend du gradient de H⁺

C. Absorption des lipides:

Essentiellement des Triglycérides 90% mais aussi des phospholipides et Cholestérol

Digestion : en 3 étapes:

- . *Émulsification*: grâce aux sels biliaires qui vont rompre les gouttelettes lipidiques
- . *Hydrolyse* : sous l'action des enzymes pancréatiques : TG par **la lipase**, phospholipide par **la phospholipase A2**, les esters de cholestérol par **la cholestérol estérase**
- . *Solubilisation micellaire*: grâce aux sels biliaires

Absorption :

- Au niveau de la bordure en brosses, les lipides libérés sont absorbés par diffusion et les sels biliaires retournent dans la lumière intestinale pour former de nouvelles micelles puis être absorbés au niveau de l'iléon terminal.
- En intra enterocytaire : resynthèse des TG, estérification du cholestérol qui vont s'incorporer dans des particules lipoprotéiques qui sont de 2 types : chylomicrons passe dans la lymphe et VLDL plus petit passe dans le sang

**** NC : Stéatorrhée peut être due à insuffisance pancréatique (déficit en lipase), insuffisance hépatique (déficit en SB) ou ↓ surface d'absorption intestinale (résection chirurgicale, MICI, ..)*

V. Conclusion :

- _ L'absorption intestinale nécessite au préalable une digestion normale.
- _ Elle a lieu essentiellement dans le duodénum et le jéjunum, l'iléon étant le siège de l'absorption de la vitB12 et des sels biliaires.
- L'insuffisance intestinale est une complication fréquente des résections de l'intestin grêle et de la maladie de Crohn.

14.1. Motricité de l'œsophage :

I.	Introduction	IV.	Exploration Et Application Clinique
II.	Physiologie De La Motricité	V.	Conclusion
III.	Régulation		

I. Introduction :

- L'œsophage est un conduit musculo-membraneux formé par 3 zones sur le plan fonctionnel : SSO, corps et SIO
- Il joue un double rôle :
 - Transport du bol alimentaire de la bouche vers l'estomac
 - éviter le reflux d'acide et d'aliments de l'estomac vers l'œsophage

Intérêt : compréhension de la physiopathologie du RGO et de certains troubles de motricité

II. Physiologie de la motricité :

- **Entre les repas :** l'activité mécanique de l'œsophage est nulle et les SSO et SIO sont fermés.
- **Lors de la déglutition :** 3 temps
 1. **Temps buccal :** phase volontaire, correspond à un mouvement AV en AR de la base de la langue permettant de propulser le bol dans le pharynx.
 2. **Temps pharyngien :** phase involontaire réflexe, fermeture du rhinopharynx par élévation du voile du palais et du larynx par l'épiglotte, avec ouverture du SSO
 3. **Temps œsophagien :** phase involontaire réflexe, le bol alimentaire déclenche :
 - a. **Un Péristaltisme :** une contraction musculaire avec naissance d'une **onde péristaltique** de 2 types :
 - **Primaire :** survient après une déglutition et suit l'ouverture du SSO, puissante, rapidement propagée et de gde amplitude. Elle a pour rôle la progression du bol vers l'estomac
 - **Secondaire :** survient en absence de déglutition en cas de résidus alimentaires dans la lumière œsophagienne. Elle a pour rôle la vidange totale de l'œsophage

Les mouvements péristaltiques comprennent 2 éléments :

- . **Contraction de la couche musculaire circulaire :** à l'origine de la propagation de l'onde péristaltique et qui pousse le bolus vers l'estomac
- . **Contraction de la couche musculaire longitudinale :** à l'origine du raccourcissement de l'œsophage empêche le bol de remonter

b. Ouverture du SIO : Qlq secondes après la déglutition, le relâchement du SSO entraîne une chute de pression de repos du SSI permettant le passage du bol dans l'estomac. Ensuite la pression remonte au dessus du niveau basal : c'est la **pression de verrouillage**, elle permet d'éviter le RGO.

→ Il existe une relaxation transitoire du SIO en dehors de toute déglutition stimulé par une distension gastrique lors des éructations et d'épisodes de reflux physiologique

III. REGULATION :

A. Commande du SSO :

- Fermeture : activité continue du nerf vague (activité cholinergique)
- Ouverture Relaxation du muscle par inhibition centrale du N.X (centre de déglutition)

B. Commande des mouvements péristaltiques : nerveuse

L'innervation vagale déclenche la contraction mais la propagation est assurée par l'innervation intrinsèque.

C. Commande du SIO : neurohormonale

- **Nerveuse (nerf vague) :** lorsque la pression abdominale ↑ la pression du SIO ↑ aussi : c'est le phénomène du réflexe vago-vagal.
- **Hormonale :**
 - La **gastrine** et l'**histamine** ↑ la pression du SIO.
 - La **sécrétine**, le **glucagon**, le **VIP** et les prostaglandines ↓ la pression du SIO.
- **Autres aliments :** la caféine, le chocolat et l'alcool ↓ la pression du SIO.

IV. Exploration et application clinique :

A. Exploration :

- *Manométrie* : mesure les variations de pression
- *Electromyographie* : étude de l'activité électrique
- *TOGD* : étude morphologique et fonctionnelle

B. Application clinique :

- ✓ **RGO** : passage du contenu gastrique acide dans l'œsophage associé ou non à une hernie hiatale
- ✓ **Mégaoesophage** : Stade ultime de l'achalasia du à une aganglionie :
 - . Apéristaltisme : les contractions existent mais ne se propagent pas
 - . Hypertonie du SIO : ne s'ouvre pas responsable de dysphagie et dilatation de l'œsophage
- ✓ **Trouble moteur primitif de l'œsophage** :
 - *La maladie des spasmes diffus* : plus de 10% des ondes sont anormales, non propagées, amples, répétitives et alternes avec un péristaltisme normal.
 - *L'œsophage casse noisette* : des ondes péristaltiques anormales prolongées et de très grande amplitude dans la partie distale de l'œsophage

V. Conclusion :

- L'œsophage possède une physiologie purement motrice permettant la propagation du bol alimentaire du pharynx vers l'estomac
- Sur le plan fonctionnel, il possède 3 zones distinctes : SSO, corps et SIO
- La bonne compréhension des phénomènes physiologiques permettent de mieux comprendre la physiopathologie

14.2. Motricité gastrique

I.	Introduction
II.	Phénomènes Électriques
III.	Phénomènes Mécaniques

IV.	Régulation
V.	Exploration Et Application Clinique
VI.	Conclusion

I. Introduction

- Estomac rôle capital dans la digestion, formé sur le plan fonctionnel en 2 parties :
 - . estomac proximal : remplissage et stockage
 - . et distal : brassage et vidange
- Motricité gastrique est un phénomène électromécanique
- Régulation neuro-hormonale

Intérêt : comprendre le mécanisme de vomissement et les conséquences d'une accélération/ralentissement de la vidange gastrique.

II. Phénomènes électriques :

- *Cellules interstitielles de Cajal* : Cellules pacemaker au voisinage des plexus d'Auerbach, assurent le *déclenchement et conduction des ondes* lentes au niveau de la couche musculaire circulaire qui détermine le rythme électrique de base REB et ainsi le maintien des cellules musculaires en hyperexcitabilité régulière.
- *REB* : sur ce REB se greffe de potentiels de pointe au cours des repas déclenché par le nerf vague qui sont à l'origine des contractions gastriques

III. Phénomènes mécaniques :

A. Pendant le jeun : Complexes Moteurs Migrants CMM

- Activité cyclique électromécanique débutant dans l'estomac et se propage à l'ensemble de l'intestin grêle mais s'arrête au niveau iléal (ne franchit pas la valvule iléo-caecale)
- Permettant de débarrasser l'intestin des particules alimentaires non digérées, des sécrétions et des bactéries.
- Survient à intervalles réguliers de 1 à 2 heures après les repas, aboli par la prise alimentaire
- 3 phases :
 - . **Phase I du CMM** : 30 min, **phase de quiescence ou relaxation** : absence de contraction (non propulsives)
 - . **Phase II du CMM** : 30 à 60 min, **activité irrégulière** faites de contractions d'abord faibles et localisée qui deviennent progressivement plus puissantes et propagées (peu propulsives)
 - . **Phase III du CMM** : 5 à 10 min, **activité régulière** faites de contractions qui sont propagées avec une grande vitesse (très propulsives: balayage).

**** NC : Anomalies du CMM → stase → pullulation microbienne*

B. Pendant le repas :

- Abolition du CMM
- Remplissage **passif** grâce à la relaxation adaptatrice du fundus
- Vidange **active** , varie en fonction de la nature, le volume et la consistance du repas

1. Estomac proximal :

- 1- *La relaxation réceptive* : Initiée par la déglutition
- 2- *L'accommodation gastrique* : Adaptation de l'estomac à son contenu : l'estomac se distend à fur et à mesure de son remplissage sans augmenter de pression
- 3- *Contraction tonique* : permet le passage des aliments vers l'antrum et vidange liquide sans péristaltisme

2. Estomac distal :

1. *Les contractions gastriques* : prennent naissance au milieu du corps gastrique, épargnent la grosse tubérosité dirigées vers le pylore. Il s'agit d'une activité contractile continue et irrégulière (phase II like du CMM) faite de 2 types de contractions :

- *Mouvements de segmentation* : non propagés, non propulsives qui ont pour rôle le mixage et le brassage des aliments permettant la formation de chyme
- *Mouvements péristaltiques* : propagée, propulsif permet la vidange surtout des solides

2. *La coordination antro-pylorique* : le pylore constitue un sphincter à double rôle :

- *Rétropulsion* : freine la vidange des gros fragments vers le D
- *Empêche le reflux* : du contenu duodénal vers l'estomac

IV. Régulation de la motricité gastrique :

A. Réflexe entéro-gastrique :

En réponse à la distension du D, fermeture du pylore et ainsi baisse de la vidange gastrique

B. Contrôle hormonal :

On évoque de nombreux agents: **motiline**, **gastrine**, **sécrétine**, **cholécystokinine**

C. Contrôle myogénique et nerveux :

1. *Contrôle myogène* : assurée par les ondes lentes

2. *Contrôle nerveux* :

* *Intrinsèque* : n'est pas nécessaire pour la segmentation, mais indispensable pour le péristaltisme.

* *Extrinsèque* :

- **La stimulation parasympathique (nerf vague)** augmente l'amplitude des ondes lentes et ainsi permet le déclenchement de potentiel de pointe
- **La stimulation sympathique (nerf splanchnique)** diminue l'amplitude des mouvements gastriques.

→ Le rythme des contractions n'est pas modifié (+++)

V. Exploration et Application clinique :

A. Exploration :

- TOGD
- Manométrie gastroduodénale

B. Application clinique :

1. Vomissements

Mécanisme :

- ✓ Fermeture du pylore et disparition des ondes péristaltiques
- ✓ Contraction de l'antré du diaphragme et de la musculature abdominale
- ✓ Inspiration profonde avec fermeture de la glotte.
- ➔ Mécanisme central impliquant **dopamine** et **sérotonine**
- 2. **Ralentissement de la vidange gastrique** : Gastroparésie
- ➔ Diabète ++, Médicaments, Maladie de Parkinson..., Vagotomie, antiémétiques
- 3. **Accélération de la vidange gastrique** : Dumping syndrome

Gastrectomie (Totale ou partielle)

Médicaments : Erythromycine ++: Action motiline like

VI. Conclusion :

- La motricité gastrique est un phénomène électromécanique
- La coordination antro-pyloro-duodénale est essentielle pour la vidange gastrique
- La régulation est neurohormonale

14.3. Motricité de l'intestin grêle :

<p>I. Introduction</p> <p>II. Phénomènes électriques</p> <p>III. Phénomènes mécaniques</p>	<p>IV. Contrôle de la motricité</p> <p>V. Exploration et applications cliniques</p> <p>VI. Conclusion</p>
---	--

I. Introduction :

- La motricité intestinale assure le mélange des aliments avec sécrétions digestives et la progression aborale

Intérêt : - *Diarrhée/Constipation*

- *Pseudo occlusion intestinale chronique PIOC*

II. Organisation de la motricité :

A. Phénomène électrique : rôle des CIC : Pacemaker

B. Phénomènes moteurs :

1-*Entre les repas (période inter-digestive) : CMM*

2-*En période digestive : Le CMM s'interrompt immédiatement pour laisser place à une activité contractile continue et irrégulière (phase II like du CMM).*

III. Contrôle de la motricité grêlique :

1. Contrôle myogène et nerveux

3. Contrôle hormonal : Motiline déclenche le CMM et somatostatine

IV. Explorations et application clinique :

A. Exploration :

1. Méthode de transit : Exemple : test au rouge carmin

2. Méthode manométrique ++++ : Principale indication POIC

B. Application clinique :

-**PIOC** : Anomalie du CMM (sclérodermie, diabète) favorisant la pullulation microbienne

- Puisque La somatostatine est une hormone qui augmente le CMM, le traitement repose sur les dérivés de la somatostatine : Octréotide

V. Conclusion :

-Les cellules interstitielles de Cajal sont responsables de l'automatisme et de La synchronisation de l'activité contractile des cellules musculaires lisses.

-Les contractions et relaxations coordonnées des couches musculaires interne et externe sont régulée par le système nerveux entérique et extrinsèque et modulées par les différentes sécrétions hormonales digestives

14.4. Motricité du colon :

I.	Introduction	IV.	Exploration et Applications cliniques
II.	Physiologie de la motricité	V.	Conclusion
III.	Contrôle de la motricité		

I. Introduction :

- La motricité du côlon assure les dernières transformations du chyme alimentaire en matière fécale et l'échange d'eau et d'électrolytes

Intérêt : diarrhée, constipation

II. Physiologie de la motricité :

A- Les types de mouvements :

1. *Les mouvements segmentaires* : stationnaires, non propulsifs. Ce sont les contractions annulaires rythmiques qui provoquent la segmentation du contenu intestinal et favorisent les mouvements hydro-électrolytiques à ce niveau.

2. *les mouvements propulsifs* : 2 types en fonction de leur siège anatomique :

- **Au niveau du côlon droit et transverse** : les mouvements s'effectuent sur des petits segments de 3 à 4 cm.
- **Au niveau du côlon gauche et sigmoïde** : le mouvement est plus étendu et plus puissant assurant le remplissage du rectum une à deux fois par jour.

B- Organisation de la motricité :

A jeun : activité aléatoire, contraction segmentaire non propulsive

Post prandial : segmentation et péristaltisme

III. contrôle de la motricité :

- contrôle myogène : ondes lentes prend naissance au niveau de la couche circulaire et se propagent vers la longitudinale, une fois le seuil d'excitabilité atteint, elles se chargent de PA
- contrôle nerveux : SNI (segmentation), SNE parasymphatique excitateur et sympathique inhibiteur
- contrôle hormonal : gastrine et CCK activent le transit
- autres facteurs :
 - le sommeil inhibe la motricité.
 - le repas stimule la motricité : réflexe gastro-colique.
 - les états psycho-affectifs...

IV. Exploration et application clinique :

Exploration :

- **Indirect** : méthode de transit : marqueurs radio opaques, scinti colique, test rouge carmin
- **Direct** : manométrie, électromyographie colique

Application clinique :

- Inertie colique** : dg confirmé par manométrie et électromyographie
- Diarrhée** : par disparition des mouvement segmentaire

V. Conclusion :

- Il est essentiel de comprendre la motricité du colon pour expliquer les différentes pathologies qui surviennent et pouvoir les traiter convenablement.

14.5. Motricité anorectale :

I.	Introduction	IV.	Exploration et applications cliniques
II.	Physiologie de la motricité	V.	Conclusion
III.	Contrôle de la motricité		

I. Introduction :

- La motricité anorectale assure 2 fonctions physiologiques : la défécation et la continence.
- C'est une activité cyclique dans laquelle la phase de continence est la plus longue.

Intérêt : incontinence, constipation opiniâtre type terminale

II. La continence :

Assuré par :

- *L'angulation ano-rectale* : qui maintenue par la sangle des muscles releveurs
- *Sensibilité recto-anale consciente* : responsable de contraction volontaire du sphincter externe
- *Récepteurs sensibles à l'étirement* dans le rectum responsables de :

. *Réflexes ano-rectales* :

réflexe recto-anal inhibiteur (RRAI) : une ↓ du tonus du sphincter interne

réflexe recto-anal excitateur (RRAE) : une ↑ du tonus du sphincter externe

. *Réflexe d'accommodation* : capacité de distension des parois rectales ou compliance fait disparaître la sensation de besoin

III. La défécation :

c'est un réflexe médullaire sous contrôle cérébral

- ✓ contraction des muscles abdominaux et du diaphragme et abaissement du plancher pelvien
- ✓ disparition de l'angulation ano-rectale à la suite du relâchement des muscles releveurs de l'anus.
- ✓ fermeture de la charnière recto-sigmoïdienne.
- ✓ relâchement des sphincters anaux et contraction du colon distale ce qui permet de chasser les matières fécales.
- ✓ la fin est marquée par des contractions brutales des muscles releveurs de l'anus.

IV. Exploration et application clinique :

Exploration : manométrie, électromyographie ano-rectale

Application :

- . incontinence anale : Atteinte médullaire (section de la moelle lombaire)
- . Constipation opiniâtre de type terminale :
 - Maladie de hirschprung : absence de RRAI
 - Anisme : asynchronisme entre poussée abd et ouverture du sphincter externe

V. conclusion :

- La motricité anorectale assure 2 fonctions physiologiques : la défécation et la continence.
- Intérêt : incontinence anale par défaillance du contrôle sphinctérien.

20. Physiologie De L'axe Hypothalamo-Hypophysaire

I.	Introduction	IV.	Régulation de l'axe HH
II.	Neurohypophyse et Hypothalamus :	V.	Exploration et applications cliniques
III.	Antéhypophyse	VI.	Conclusion

I. Introduction :

- L'hypothalamus est une structure nerveuse du cerveau qui **sécrète** les neuro-hormones et **contrôle** la sécrétion Hp
 - L'hypophyse est une glande endocrine reliée à l'hypothalamus, formée de 2 lobes :
 - . *Le lobe ant ou adénohypophyse* : formé par des cellules endocriniennes qui produisent plusieurs hormones grâce a des connexions vasculaires (système porte)
 - . *Le lobe post ou neurohypophyse* : formé essentiellement d'axones qui stockent et libèrent les neurohormones synthétisées au niveau de l'hypothalamus grâce a des connexions nerveuses (tractus HH)
 - L'importance de ces connexions anatomiques et fonctionnelles entre Ht et Hp permet de parler d'unité ou axe HH
- Intérêts :** Rôle indispensable à l'organisme, 3 fonctions principales : croissance - reproduction - métabolisme

II. La neurohypophyse et hypothalamus :

- La neurohypophyse est formée à partir d'une excroissance de l'hypothalamus avec lequel elle reste unie par un réseau de neurofibres qui passent dans l'infundibulum appelées : Tractus hypothalamo-hypophysaire.
- Elle stocke et libère les hormones synthétisées par le système magnocellulaire de l'Ht : ADH et ocytocine

1. ADH:

A- Effets biologiques :

- **Sur le rein** : ↑ réabsorption de l'eau au niveau du canal collecteur
- **Sur les Vx** : vasoconstrictrice à fortes doses

NB : ADH peut atteindre les cellules corticotropes de l'antéhypophyse et stimule la sécrétion de l'ACTH

B- Libération :

- * **Facteurs osmotiques (l'osmolarité)** : via les osmorcp hypothalamiques à partir d'un seuil 280 mOsm/kg
- * **Facteurs non osmotiques (la volémie et PA)** : via les barorcp de la crosse aortique et des sinus carotidien et les volorcp de l'oreillette droite; sensible à la ↓ PAS

2. L'ocytocine:

A- Effets biologiques:

- **L'utérus** : stimule ses contractions et déclenche le travail.
- **Les seins** : éjection du lait, par la contraction des cellules myoépithéliales.

B- Libération :

En réaction à la dilatation du col et de l'utérus à terme et à la succion durant l'allaitement
N.B : nécessité d'une imprégnation préalable du myomètre et des seins par les œstrogènes, progestérone et prolactine.

III. Antéhypophyse et hypothalamus :

- L'antéhypophyse est formée par des cellules endocriniennes sécrétant et libérant des hormones.
- Elle est sous contrôle d'hormones synthétisées par le système parvocellulaire de l'Ht : **stimulines et inhibines**, via des connexions vasculaires : système porte hypothalamo hypophysaire

A. Les hormones hypothalamiques :

1. Stimulines :

- TRH stimule la libération de TSH et accessoirement PRL
- LH-RH ou ln RH : stimule la libération des gonadotrophines : FSH et LH.
- CRF stimule la libération d'ACTH par le biais de la POMC (pro-opiomélanocorticotropine)
- PRH stimule la libération PRL ;
- GH-RH stimule la libération GH.

2- Inhibitrices :

- Somatostatine : inhibe la sécrétion de GH et diminue celle de TSH.
- Dopamine: inhibe la sécrétion de PRL.
- MIF: inhibe la sécrétion de MSH (Hormone Mélano-Stimulante : sécrétée par la partie intermédiaire de l'hypophyse).

B. Les hormones hypophysaires :

- Elle sécrète 6 hormones : les unes agissant sur des glandes endocrines périphériques (TSH, ACTH, FSH, LH) les autres directement sur les tissus (GH, PRL) :
- * **TSH** : stimule la libération des hormones thyroïdiennes : T3, T4
- * **FSH-LH** :
 - FSH : stimule la gamétogenèse.
 - LH : stimule la production hormonale gonadique et déclenche l'ovulation chez la femme.
- * **Prolactine** : protéine stimule la lactation d'une glande mammaire préparée par les œstrogènes et progestatifs
- * **ACTH** : polypeptide stimule la sécrétion cortico-surrénales, surtout cortisolique.
- * **GH** (protéine) : hormone anabolisante qui stimule la croissance en agissant surtout sur les os et les muscles; son action est médiée par des somatomédine IGF

IV. Régulation de l'axe HH :

A. Système nerveux :

1. *Organisation des rythmes* : La sécrétion de la plupart des neuro-hormones Ht est rythmique, synchronisée par des signaux externes :
 - . Alternance lumière-obscurité
 - . Cycle veille-sommeil
 - . Repas et habitudes sociaux

2. *Adaptation à des modifications de l'homéostasie* : Nombreux facteurs perturbent l'homéostasie : douleur, stress, T°, ...

B. Mécanisme de rétrocontrôle :

Dépend de la concentration des hormones périphériques dans la circulation générale (cortisol, T4, hormones sexuelles, ..) qui exercent un rétrocontrôle qui peut être positif ou négatif permettant ainsi l'adaptation de la sécrétion hormonale aux besoins de l'organisme

V. Exploration et application clinique :

A. Exploration :

- **Biologie** : hypophysiogramme statique et dynamique orienté
- **Imagerie** : IRM HH

B. Application clinique :

1. Antéhypophyse :

- **Hypersécrétion antéhypophysaire** : Les adénomes hypophysaires qui peuvent être responsables de trois grands types de signes :
 - . un syndrome endocranien = tumoral hypophysaire
 - . un syndromes endocrinien = sd d'hypersécrétion hormonale + d'insuffisance antéhypophysaire
- **L'insuffisance antéhypophysaire** : déficit de sécrétion total ou partiel, associée ou non à un déficit post-hypophysaire. Etiologies diverse (tumorale++, vasculaire, infectieuse, infiltrative ..)
 - La découverte de l'insuffisance d'un des axes doit faire pratiquer un bilan complet des autres axes.
 - Puis il faut évaluer le niveau du déficit : hypophysaire ou hypothalamique

2. Post hypophyse :

- Insuffisance posthypophysaire : Diabète insipide

- Biologiquement : polyurie hypotonique.
- Les étiologies variées : idiopathique, tumorale (craniopharyngiome, métastase ...), post-chirurgicale, auto-immune, granulomateuse...
- Le traitement de fond est la desmopressine

- Hypersécrétion posthypophysaire : SIADH

- Biologiquement : hyponatrémie, associée à une natriurèse élevée avec osmolalité urinaire supérieure à l'osmolalité plasmatique.
- Etiologies : sécrétion ectopique par une tumeur
- Le traitement du SIADH associe le traitement étiologique et la restriction hydrique.

VI. Conclusion :

- Entre HP et HT = relations intimes, le complexe HT - HP = Maestro.

Ce système endocrinien permet l'adaptation de l'organisme aux situations qui lui sont imposées en produisant des hormones et des neuro-hormones qui sont des substances chimiques produites à distance de la cible et transportées dans le sang.

32. Métabolisme et exploration des hormones thyroïdiennes :

I.	Introduction	IV.	Action physiologique
II.	Métabolisme	V.	Exploration et applications cliniques
III.	Régulation	VI.	Conclusion

I. Introduction :

- Thyroïde glande endocrine qui produit 2 types d'hormones, la **T4** ou **thyroxine** ou tétraiodothyronine, et la **T3** ou **triiodothyronine** qui jouent un rôle important dans le métabolisme, la croissance et la maturation du cerveau chez l'enfant
 - Cette sécrétion est régulée spécifiquement par la TSH et par l'iode
- Intérêt :** Fréquence des dysthyroïdies

II. Métabolisme :

A. Biosynthèse :

- 2 composés indispensables : iode et thyroglobuline
- . **Iode** : essentiellement alimentaire mais également endogène par désiodation de T3, T4, MIT et DIT, circule dans le plasma sous forme ionisée (iodure)
 - La majorité de l'iode plasmatique sera éliminée par voie urinaire (60%)
 - Le reste est capté par la thyroïde
- . **Thyroglobuline** : Glycoprotéine riche en groupement thyrosine synthétisée par les cellules folliculaires et stockée dans la colloïde
- La biosynthèse se fait en pls étapes :
 1. **Captage** : La thyroïde capte l'ion iodure par les cellules folliculaire
 2. **Oxydation et organification** : oxydation des ions iodures en iode puis fixation sur les résidus tyrosyls de la thyroglobuline, pour donner la MIT (monoiodotyrosine) et la DIT, grâce à l'action de la thyroperoxydase (TPO).
 3. **La condensation des iodotyrosines** : T3 (MIT + DIT) et T4 (DIT + DIT)
 4. **Stockage** : de grande quantités de MIT, DIT, T3 et T4 couplées à la thyroglobuline sont stockés dans la colloïde.
 5. **La libération des hormones** : les thyroglobulines iodées vont subir une protéolyse de T3 et T4 qui vont passer dans la circulation

B. Transport :

- Essentiellement lié à des protéines : TBG, TBPA et albumine
- Formes libres+++ : FT3 (0,3%) et FT4 (0,03%)
 - Seule la fraction libre est biologiquement active, la fraction liée ne pénètre pas les cellules considérée comme un réservoir circulant

C. Catabolisme :

- **Désiodation** : du T3 et T4 → thyronine et l'iode libérée est récupéré pour un nouveau cycle de synthèse
- **Désamination oxydative** → dérivé acétique
- **Conjugaison** : A l'acide glucuronique et l'acide sulfurique avec élimination hépatique.

III. Régulation :

- 1- **Axe hypothalamo-hypophysaire représenté par l'axe thyroïdienne** ; la TSH agit à différents niveaux :
 1. stimule l'hormono-synthèse
 2. croissance de la thyroïde
 3. développement de sa vascularisation
- ☛ La TSH est stimulée par la TRH et inhibé par rétrocontrôle négatif exercé par les HT
- 2- **Iode** : une carence en iode entraîne une diminution de sécrétion des HT avec modification de l'activité de la glande : production essentiellement de T3 afin d'économiser l'iode

IV. Action physiologique :

Les HT sont des accélérateurs du métabolisme

A. Action sur le métabolisme :

1. Stimulent le *métabolisme de base*, la *consommation d'O2* et la *production de chaleur* (thermogenèse)
2. **Métabolisme des lipides** : augmentent la lipolyse (catabolisme des LDL).

3. **Métabolisme des glucides** : augmentent la glycolyse et la néoglucogenèse, l'absorption intestinale du glucose (effet hyperglycémiant)

4. **Métabolisme des protéides** : Les HT sont anabolisantes à concentration physiologique mais catabolisante à concentration excessive

B. Action sur les organes et fonctions de l'organisme :

1. **La croissance osseuse et maturation des cellules nerveuses** et la **myélinisation des neurones**

**** HypoT congénitale est responsable d'un retard de croissance et une baisse du QI**

3. **Le système nerveux** : excitabilité neuro musculaire (accélération des ROT)

4. **Le système cardiovasculaire** : augmentent la Fc et l'excitabilité cardiaque.

5. **Le système digestif** : accélération du transit

6. **Le système hématopoïétique** : Les HT stimulent l'activité hématopoïétique

V. Exploration et application clinique :

A. Exploration :

1. Dosage des hormones :

1. Exploration statique :

- FT4 : 10 à 20 ng/l

- FT3: 2 à 5 ng/l

- TSH us (ultrasensible) : 1 à 4 mUI/l.

2. Exploration dynamique

a. Tests de stimulation

1. **Test de Querido à la TSH exogène** : injection de TSH, dosage de T4 avant et après l'injection

2. **Test à la Neomercazole (stimulation de TSH endogène)** : Administration d'un antithyroïdien avec dosage de TSH avant et après

3. **Test à la TRH** : Injection de TRH et dosage TSH

b. Test de freination par la T3 : Injection de T3 avec dosage de TSH avant et après

2. Marqueurs d'autoimmunité : Anti TPO (Ac antipéroxydase), Ac anti rcp à la TSH, AAT (Ac antithyroglobuline)

3. Marqueurs tumoraux

1. **Thyroglobuline** : Suivi des cancers différenciés après thyroïdectomie toujours associée à la AAT

2. **Calcitonine** : Diagnostic et suivi des cancers médullaires

4. Autres:

- Etude de fixation de l'iode : scintigraphie
- Dosage de l'iode sanguin et urinaire

B. Pathologies :

1. Hypothyroïdies

a. Hypothyroïdies primaires (thyroïde) : ↓T3 et de T4 ↑ TSH

- Carence en iode

-Auto immune : thyroïdite d'Hashimoto

-Inflammatoire : throidite de dequervain

-Iatrogène : throidectomie, ATS, irradiation cervicale..

-Congénitale : ectopie, athyréose, trb congénitaux de l'hormonogénèse

b. Hypothyroïdies secondaires (hypophyse) : ↓T3, T4 et TSH

- Insuffisance antéhypophysaire globale : tm (adenome ++), vasculaire, infiltrative, infectieuse ...

2. Hyperthyroïdies:

a. Périphérique : ↑T3 et T4 avec ↓TSH

1. Maladie de Basedow (Ac anti rcp de la TSH)

2. Adénome toxique et GMHN toxique

3. Hyperthyroïdies iatrogènes : Apport massif d'iode

b. Centrale : ↑T3, T4 et TSH

adénome thyroïdote : rare

VI. Conclusion :

- La connaissance des effets biologiques des HT permet de comprendre la symptomatologie et le traitement des dysthyroïdies qui sont très frq
- En pratique, la mesure de la T4 libre et de la TSH permet de faire le diagnostic et de suivre l'évolution de la majorité des affections thyroïdiennes.

33. Métabolisme et exploration des hormones médullo-surréaliennes :

I.	Introduction	IV.	Action physiologique
II.	Métabolisme	V.	Exploration et applications cliniques
III.	Régulation	VI.	Conclusion

I. Introduction :

- La médullosurrénale forme la partie centrale de la glande surrénale, constituée de cellules chromaffines sécrétant les catécholamines : l'**adrénaline**, la **noradrénaline** et la **dopamine** qui est le précurseur
- Les catécholamines jouent un rôle fondamental dans :
 - . La réponse immédiate aux agressions (stress+++)
 - . Les grandes régulations physiologiques : PSA - Glycémie - Température et débit cardiaque

Intérêt : Pathologie : exploration des phéochromocytomes et neuroblastomes

Thérapeutique : utilisation de l'adrénaline et la NA dans les états de chocs

II. Métabolisme :

A. Biosynthèse :

La biosynthèse se fait à partir de la **tyrosine** d'origine exogène ou endogène à partir de la phénylalanine :

- **1ère étape : Hydroxylation** de la **Tyrosine** → **DOPA** par la tyrosine hydroxylase
- **2ème étape : Décarboxylation** de la **DOPA** → **Dopamine** par la dopa décarboxylase qui a comme coenzyme la vitamine B6.
- **3ème étape : Hydroxylation** de la **Dopamine** → **Noradrénaline** par la dopamine βhydroxylase.
- **4ème étape : Méthylation** de la **NA** → **Adrénaline** par la phényléthanol amine N-méthyl transférase (PNMT), enzyme spécifique de la MS

B. Stockage et libération :

Stockage dans des granules et libération par exocytose stimulée par l'acétylcholine des fibres sympathiques.

C. Catabolisme :

Essentiellement au niveau du foie par 2 enzymes qui interviennent successivement : la catéchol-o-méthyl transférase (**COMT**) et la monoamine oxydase (**MAO**) :

- L'A et la NA sont transformé par La COMT en métanéphrine et normétanéphrine, puis par la MAO en **acide vanylmandélique (VMA)**.
- La dopamine est transformée par la MAO en **acide homovanilique (HVA)**

C. Élimination :

Urinaire++ tde tous ces métabolites après conjugaison hépatique : Le VMA représente 80% des catabolites urinaires

III. Régulation :

A. Hormonale : le cortisol active la synthèse les enzymes de synthèse

B. Nerveuse : SNA via les nerfs splanchniques en réponse à pls stimuli (↓PA, hypoglycémie, hypothermie, ..)

C. Locale : rétrocontrôle exercé par les hormones et les enzymes de synthèse (tyrosine hydrox +++)

IV. Actions physiologiques :

Biomolécules de stress et de réponse aux situations d'urgence+++:

- réponse immédiate aux agressions,
- Régulation des constantes physiologiques :

T° : ↑ thermogénèse par ↑ du métabolisme de base et ↓ thermolyse par VC

Glycémie : ↑ glucose par ↑glycogénolyse et inhibition de la sécrétion de l'insuline

Cardio-vasculaire :

↑ Débit cardiaque : par effet chronotrope et inotrope positif

↑ PA : par ↑ du débit cardiaque et modification des résistance vasculaire périphérique

V. Exploration et application clinique:

A. Exploration :

. Exploration statique : Sang, urines

- Certaines précautions particulières :

- **Interférences:** aliments et médicaments
 - methyldopa, vanille, thé, café, chocolat, bananes...
 - Eviter ces produits pendant les 48h qui précèdent l'analyse.
- **Catécholamines:** phénols facilement oxydables → utiliser un antioxydant
- **Prélèvement en dehors des situations de stress**

. Exploration dynamique : Exploration statique normale avec suspicion de tumeurs sécrétant

A. Stimulation : Test à l'histamine ou le glucagon et HGPO

B. Freination à la Régistine ou clonidine : Si Tumeur sécrétante: retour est plus long et s'observe entre 5 à 15 min.

B. Pathologies

Tumeurs de la médullo surrénale :

1. Phéochromocytomes : Tumeur souvent bénigne, rare, développée à partir des cellules chromaffines sécrétant les catécholamines, Adulte jeune ++

- Signes cliniques : HTA+++ , triade de ménard (céphalées, sueurs, palpitations)
- Diagnostic : dérivés méthoxylés urinaires élevés
- Traitement: chirurgical

2. Neuroblastomes : Tumeurs malignes des cellules de la crête neurale donnant naissance au système nerveux sympathique **non sécrétantes** des catécholamines actives mais des précurseurs, Enfants et nourissons +++

- Signes cliniques : Pas d'HTA+++
- Diagnostic : Augmentation de l'HVA+++ urinaires
- Traitement: Chirurgical, radiothérapie et chimiothérapie

VI. Conclusion :

- La biochimie clinique s'intéresse principalement au diagnostic des tumeurs sécrétantes des CA, bénignes (phéochromocytome) et malignes (neuroblastome chez l'enfant)
- L'utilisation thérapeutique de l'adrénaline a rendu énormément de bénéfices notamment pour les patients en état de choc

34. Métabolisme et exploration des hormones cortico-surréaliennes :

<p>I. Introduction</p> <p>II. Métabolisme</p> <p>III. Régulation</p>	<p>IV. Action physiologique</p> <p>V. Exploration et applications cliniques</p> <p>VI. Conclusion</p>
---	--

I. Introduction :

- La corticosurrénale forme la partie externe de la glande surrénale sécrétant les hormones stéroïdienne, se divise en 3 zones :

- . **Glomérulée** : externe, synthétise les **minéralocorticoïdes** dont le chef de file : l'aldostérone
- . **Fasciculée** : moyenne, synthétise les **glucocorticoïdes** dont le chef de file : le cortisol
- . **Réticulée** : interne, synthétise les **androgènes** surréaliens dont le chef de file : DHEA (déhydroépiandrostérone)

Intérêt : Compréhension de la physiopathologie et exploration des hyper et IS.

Conséquences d'une corticothérapie long court

II. Métabolisme :

A. Biosynthèse :

Le précurseur commun des stéroïdes est le **cholestérol** : Les deux premières étapes sont communes à toutes les hormones, et consistent en la transformation du cholestérol en $\Delta 5$ **prégnénolone** puis ce dernier en **progestérone**.

1. L'aldostérone

La progestérone subit deux hydroxylations successives dont le résultat est la corticostérone, ce dernier est transformé en **aldostérone** par une aldolase

2. Le cortisol

La progestérone est transformée en 17 α hydroxyprogestérone grâce à la 17 α hydroxylase présente seulement dans la zone fasciculée puis en 11 désoxycortisol qui va aboutir au **cortisol**

3. DHA et D4A

La progestérone est transformée en **DHEA** et **androstènedione**, la gde partie de ces androgènes se transforme en testostérone :

- . Chez l'homme : proportion reste très faible par rapport à la testostérone d'origine testiculaire.
- . Chez la femme : 60% de la testostérone circulant dans le plasma provient de la conversion de la D4 androstènedione, le reste étant produit par l'ovaire.

B. Transport :

1. Minéralocorticoïdes :

Essentiellement libre, le reste est faiblement liée à des protéines plasmatiques (albumine et CBG)

2. Glucocorticoïdes :

Le cortisol est la principale hormone du groupe. Elle existe dans le plasma sous 2 formes :

- Lié à une protéine de transport : 90% à la **Transcortine** (CBG) et 5% à l'**albumine**, et représente la forme de stockage.

- Libre : 20% du cortisol total, représente la forme active

3. Androgènes :

Liés à la SHBG (Sex Hormon Binding Protein)

C. Catabolisme et élimination :

Le catabolisme est **hépatique** par une série de réactions de réduction, leurs catabolites sont ensuite conjugués à l'acide glucoronique ou l'acide sulfurique, puis éliminés dans les urines

III. Actions physiologiques :

A. Aldostérone

- **Rein** : Stimulation de la réabsorption du Na^+ et de l'excrétion de K^+ et H^+ au niveau du TD et CC
- **Extra rénale** : réabsorption Na^+ au niveau du colon, les glandes salivaires et cutanées.

B. Glucocorticoïdes: cortisol

- . **Métabolisme glucidique** : Hyperglycémie (\downarrow consommation périphérique du glucose et \uparrow de la néoglucogenèse)
- . **Métabolisme protéique** : catabolisme protéique dans la plupart des tissus (muscles, os ...).
- . **Métabolisme lipidique** : Redistribution des graisses.

- . **Métabolisme phosphocalcique** : Inhibition de l'activité ostéoblastique (↑résorption osseuse), Hypocalcémie (↓ absorption intestinale et ↑ excrétion rénale) et hypophosphatémie
- . **Autres** : Action minéralocorticoïde, anti-inflammatoire et anti-allergique,...

C. Androgènes: testostérone

- **Action sur les caractères sexuels** :
 - . Lors du développement embryonnaire : Rôle dans la différenciation du phénotype masculin
 - . A la puberté : Rôle dans le développement des caractères sexuels secondaires
 - . A l'âge adulte : Maintien des caractéristiques masculines.
- **Action sur le métabolisme** : anabolisante sur les muscles et les os.

IV. Régulation :

A. Minéralocorticoïdes : l'aldostérone

- Le système rénine angiotensine joue un rôle majeur dans la régulation
- L'ACTH à forte dose stimule la sécrétion d'aldostérone
- La kaliémie agit directement sur la zone glomérulée

B. Glucocorticoïdes : le cortisol

- La sécrétion de cortisol et des corticostéroïdes apparentés est sous le contrôle exclusif de l'axe hypothalamo - hypophysaire, représenté par l'axe corticotrope : **ACTH** est stimulée par la **CRH**, et inhibée par rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol
- CRH : libérée lors d'un stress (physique, métabolique ou psychologique)
- La sécrétion se fait selon un rythme circadien avec pic à 8h et nadir à minuit

C. Androgènes surrénaliens :

La synthèse des androgènes surrénaliens est contrôlée l'ACTH

➡ Cette synthèse n'est pas contrôlée par les gonadotropines (FSH, LH).

V. Exploration et application clinique :

A. Exploration de la fonction minéralocorticoïde

1. Exploration statique

. Dosage hormonaux

- **Aldostérone** : Mesure le matin à jeun en Décubitus dorsal strict depuis au moins une heure
- **Rénine plasmatique (RP)** : Indispensable avec l'aldostérone

2. Exploration dynamique

1. Tests de stimulation

a. **Test de stimulation par l'orthostatisme⁺⁺⁺** : juger de l'adaptation de la surrénale à son système de commande

2. **Tests de freinage** : Test de perfusion salée ou à la Captopril : IEC⁺⁺⁺

B. Exploration de la fonction glucocorticoïde

1. Exploration statique

a. Cortisol :

- Dans le sang : Matin à 8h du matin (250 à 600nmol/l)
- Dans les urines : Reflet précis de la sécrétion du cortisol (<100 µg/24h)

b. ACTH

2. Exploration dynamique

1. Tests de stimulation

a. **Test au Synactène®** : (partie active de l'ACTH)

- Injection en IV ou IM avec dosages de cortisol au T0, T30' et T60'.
- **Intérêt**: dépistage des insuffisances surrénaliennes centrales ou périphériques.

b. **Test à la Métopirone** (inhibiteur de la 11- α -hydroxylase)

- Dépistage de l'Insuffisance Centrale

2. Test de freinage : Dexaméthasone (DXM)

Test de freinage minute : DXM 1mg la veille à minuit.

Test de freinage faible : DXM 2mg/j durant 2 jours.

Test de freinage fort : DXM 2mg/j durant 3 jours.

C. Exploration des androgènes surrénaliens (femme+++)

A. Dosage du SDHEA

B. Testostérone

VI. Pathologie de la corticosurrénale

A. Fonction minéralocorticoïde

1. Hyperaldostérionisme

- **primaire ou syndrome de Conn** : hypokaliémie, HTA, aldo élevé avec rénine basse
- Adénome surrénalien ou hyperplasie bilatérale des surrénales
- **secondaires** : Tumeurs à rénine, Abus de diurétiques, Régimes désodés trop stricts

2. Hypoaldostérionismes : Insuffisance corticosurrénalienne globale: maladie d'Addison

B. Fonction glucocorticoïde

1. Hypercortisisme: Sd de cushing

- Cortisol urinaire: élevé
- Cycle du cortisol plasmatique: rompu
- maladie de cushing, Corticosurrenalome, sécrétion ectopique (tm pulmonaire)

2. Insuffisance surrénalienne

- a. **Chronique** : Cortisol à 8h: bas **avec** Test de stimulation au synacthène: pathologique
 - **Insuffisance surrénalienne périphériques** : Maladie d'Addison, Tuberculose bilat, ...
 - **Insuffisance surrénalienne centrale** : pathologie hypophysaire (adenome, granulomatose, ...), post-corticothérapie
- b. **Aigue** : Urgence vitale : hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie
 - **Arrêt brutale d'une corticothérapie au long cours, décompensation d'une IS chronique**

C. Fonction androgène (femme)

1. Hyperandrogénémie

- DHEA-S élevé
- Hyperplasie surrénalienne congénitale (bloc enzymatique)
 - Blocs complets (diagnostic à la naissance): ambiguïté sexuelle
 - Blocs incomplets (révélation tardive): virilisme, hirsutisme, infertilité
- Tumeurs surrénaliennes

2. Hypoandrogénémie

- DHEA-S diminué
- Insuffisance surrénalienne périph ou centrale

VII. CONCLUSION:

- Les corticosurrénales peuvent être la cible de certaines pathologies conduisant soit à une carence soit un excès en hormones corticosurrénaliennes.
- Ainsi, l'étude de la physiologie de la corticosurrénale revêt un intérêt important, pour la compréhension des manifestations clinico-biologiques des dysfonctionnements de cette glande (hyper ou hypocortisolismes, hyperaldostérionisme, déficits enzymatiques) et aussi des effets indésirables secondaires à l'utilisation des corticoïdes.

35. Métabolisme et exploration des hormones sexuelles

I.	Introduction	IV.	Action physiologique
II.	Métabolisme	V.	Exploration et applications cliniques
III.	Régulation	VI.	Conclusion

I. Introduction :

- Les hormones sexuelles d'origine gonadique sont des stéroïdes dérivant du cholestérol.
- Elles interviennent dans l'apparition des caractères sexuels primaires et secondaires, et dans la régulation de l'activité sexuelle.
- On distingue :
 - . des androgènes, dont la molécule type est la **testostérone**,
 - . des progestogènes, dont la molécule type est la **progestérone**,
 - . des oestrogènes, dont la molécule type est l'**oestradiol**.
- Leur sécrétion est régulée par les gonadotrophines FSH-LH

HORMONES SEXUELLES MALE : ANDROGENES

II. Métabolisme :

A. Biosynthèse :

- Les androgènes sont synthétisés :
 - . **Majoritairement** au niveau du testicule à partir du cholestérol extrait des lipoprotéines mais également par synthèse de novo à partir de l'acétate au niveau des cellules de Leydig
 - . **Accessoirement** au niveau des surrénales
- La stéroïdogénèse est marquée par le clivage du cholestérol en prégnolone, 2 voies sont alors possibles pour aboutir à la testostérone :
 1. **Voie $\Delta 5$: voie préférentielle**, aboutit à la formation de DHEA qui sera ensuite transformé en androsténédione par la 3β HSD
 2. **Voie $\Delta 4$: voie accessoire**, aboutit à la formation de la progestérone, qui sera ensuite transformée en androsténédione

***Dans les gonades la voie $\Delta 5$ est prédominante, tandis qu'au niveau des surrénales c'est la voie $\Delta 4$*

- Le passage de l'androsténédione en testostérone se fait par réduction grâce à la 17β HSD

B. Transport :

- Liée TeBG à 60% et l'albumine à 35%
- Libre 1% : représente la forme active, elle diffuse et au niveau des cellules cibles où elle est par 5α réductase en réduite en DHT qui le plus puissant androgène

C. Catabolisme de la testostérone :

- Le catabolisme est essentiellement hépatique. Et l'élimination est rénale
- Une faible quantité de T est transformée en oestradiol par aromatisation.

III. Régulation de la sécrétion :

Axe HH : représenté par l'axe gonadotrope : FSH-LH stimulé par LH-RH

- LH : stimule la synthèse et sécrétion de T par les cellules de Leydig. Elle est bloquée par rétrocontrôle négatif exercé par la testostérone
- FSH :
 - . Stimule la spermatogenèse : développement des tubes séminifères et maturation des spermatozoïdes
 - . Stimule les cellules de Sertoli qui produisent l'ABP (androgen binding protein).
 - . Stimule la sécrétion de l'inhibine qui agit en diminuant la multiplication des spermatogonies et qui exerce un rétrocontrôle sur la sécrétion de FSH

IV. Actions physiologiques :

- Effets sur les caractères sexuels :

- Lors du développement embryonnaire : différenciation sexuelle
- A la puberté : apparition caractères sexuels secondaires :
- Maturation des OGE (pénis, prostate, vésicules séminales).

- Epaissement des cordes vocales.
- Apparition de la pilosité faciale, axillaire et pubienne.
- Développement de la libido.
- A l'âge adulte : maintien des caractères sexuels secondaires
- *Effets métaboliques* : effet trophique sur les muscles squelettiques et de l'os.

V. Exploration et application clinique :

A. Exploration statique

1. Dosage de la Testostérone, de la LH et de la FSH
2. Autres : Dosage de la $\Delta 4$ androstène-dione, Dosage de l'oestradiol, Dosage de l'inhibine

B. Exploration dynamique

Intérêt: diagnostic d'hypogonadisme par des tests de stimulation

1. **Test au citrate de Clomifène** : stimule la sécrétion de LH-RH.
 - Dosage de LH et FSH
 - Diagnostic de l'hypogonadisme central
2. **Test au LH-RH** : stimule la sécrétion LH et FSH
 - Dosage de LH et FSH
 - Diagnostic différentiel entre anomalie hypothalamique et hypophysaire
3. **Stimulation testiculaire par l'HCG**
 - HCG: action identique à celle de la LH au niveau des cellules de Leydig
 - Explore l'hypogonadisme périphérique dans les Cryptorchidies

C. Autres :

Caryotype, spermogramme

Pathologies des testicules endocrines

A. Vie foetale : ambiguïté sexuelle, micropénis, +/- cryptorchidie

B. Enfant : impubérisme

C. Adulte : ↓masse musculaire avec ↑masse adipeuse, ↓caractères sexuels secondaires, infertilité voire stérilité

Etiologies :

- Hypogonadisme hyper-gonadotrope par atteinte testiculaire :
 - . Congenitales :
 - Sd de Klinefelter: anomalie génétique (47-XXY)
 - Anorchidie: Absence congénitale des testicules
 - Sd de résistance aux androgènes (déficit en récepteur)
 - . Aquis : infectieuse, ischémique, iatrogène (radio/chimiothérapie ...)
 - . Andropause : baisse progressive de la T
 - Hypogonadisme hypo-gonadotrope par atteinte centrale :
 - . tm de la région HH, pathologie infiltrative,
 - . Causes fonctionnelles : hyperprolactinémie ++, maladies chroniques ..

HORMONES SEXUELLES FEMELLES

II. Métabolisme :

A. Biosynthèse :

- **Androgène** : = testostérone et androstènedione produits par les cellules de la thèque interne + au niveau surrénalien (60%)
- **Œstrogène** : pendant la phase folliculaire: transformation des androgènes en œstrogènes :
 - ◆ Œstradiol (E2) à partir de la testostérone
 - ◆ Œstrone (E1) à partir de l'androstènedione
 - ➔ Pas de production de progestérone
- **Progestérone** : pendant la phase lutéale: les cellules lutéinisées produisent la progestérone (corps jaune)

B. Transport plasmatique :

- L'œstradiol est transporté dans le sang par une protéine spécifique la SHBG à 60% et par l'albumine à 40%
- Forme non liée = forme active.

C. Catabolisme :

- Catabolisme : essentiellement hépatique mais aussi utérin
- L'élimination est rénale

III. Régulation de la sécrétion :

- Elle dépend d'une activité cyclique de l'hypothalamus, hypophyse, ovaires et de l'utérus.
- En effet au niveau ovarien, il y a une libération cyclique d'hormones stéroïdes (oestrogènes et progestérone) dépendant de la sécrétion cyclique de LH et de FSH, elles-mêmes sous la dépendance de la sécrétion pulsative du GnRH hypothalamique.
 - LH → induit l'ovulation et donc la production de progesterone
 - FSH → induit la folliculogénèse et donc la production d'oestrogène

IV. Actions physiologiques :

A. Œstrogènes

a. Utérus :

- Endomètre: prolifération et vascularisation (phase folliculaire)
- Myomètre: contractilité (muscle lisse)
- Col: stimulation glandes muqueuse cervicale → glaire propice au passage des SPZ

b. Vagin : Prolifération et maturation de l'épithélium

c. Seins : Développement glande mammaire

d. Vasculaire : Action antiathérogène: protection maladies vasculaires chez la femme

e. Os : Croissance et soudure des cartilages

B. Progestérone :

a. Utérus :

- Endomètre:
 - Arrêt prolifération
 - Transformation sécrétoire (phase lutéale) → préparation à la nidation
- Myomètre: diminution de la contractilité du muscle lisse → maintien de la grossesse
- Col: arrêt production glaire cervicale

b. Vagin : Arrêt prolifération épithélium

c. Seins :

- Action synergique avec estrogènes sur différenciation sécrétoire de glande (grossesse, mammogénèse)
- Effets inhibiteurs sur lactogénèse

d. Température corporelle : augmentation de la température (phase lutéale)

V. Exploration et application clinique :

A. Exploration statique

1. Dosage des stimulines hypophysaires (LH et FSH) et l'Œstradiol

- Femme pré-ménopausée: dosage de préférence en phase folliculaire précoce (5ème jour des règles)
- VN: fonction de l'âge et du cycle menstruel.

2. Dosage de la progestérone

3. SDHEA : intérêt dans les hyper androgénies

B. Exploration dynamique :

1. Test à la LHRH

2. Test au citrate de clomifène (Clomid®)

Pathologies ovariennes

A. Vie foétale : ambigüité sexuelle

B. Enfant : impubérisme

C. Adulte : aménorrhée, ↓sécrétion vaginale et dyspareunie, infertilité voire stérilité, ...

Etiologies :

- Hypogonadisme hyper-gonadotrope par insuff ovarienne :
 - . Congenitales : Sd de Turner: anomalie génétique (45-X)
 - . Aquis : Auto immunes, infectieuse, iatrogène (radio/chimiothérapie ...)

- . Ménopause : Interruption physiologique du cycle menstruel: épuisement du nombre de follicules primaires ovariens, survient généralement entre 45 et 50 ans
- Hypogonadisme hypo-gonadotrope par atteinte centrale :
 - . tm de la région HH, pathologie infiltrative,
 - . Causes fonctionnelles : hyperprolactinémie ++, maladies chroniques, oestro-progestatifs

VI. Conclusion :

- La connaissance des effets biologiques des hormones permet de comprendre la symptomatologie et le traitement de multiples pathologies :
- Ainsi, chez la femme les contraceptifs chimiques sont généralement des progestatifs associées parfois à des oestrogènes.
- Le déficit congénital en 5α réductase dans laquelle il y a une mutation du gène de la 5α réductase type 2 produit un pseudohermaphrodisme (testicule féminisant).
- Le finastéride est un inhibiteur de la 5α réductase type 2 utilisé dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

27. Régulation de la glycémie :

<p>I. Introduction</p> <p>II. Source du glucose</p> <p>III. Mécanismes régulateurs</p> <p>IV. Régulation hormonale et non hormonale</p>	<p>V. Mise en jeu de régulation</p> <p>VI. Variations pathologiques</p> <p>VII. Conclusion</p>
---	---

I. Introduction :

- La glycémie est la concentration sanguine de glucose qui est maintenue stable grâce à une régulation étroite essentiellement hormonale dans un intervalle entre 0.7 à 1.1g/l.

- Le glucose est un substrat énergétique essentiel, c'est le seul ose utilisable par ttes les cellules

Intérêt : Physiologique : importance des glucides dans le métabolisme énergétique de la cellule, notamment des cellules nerveuses,

Pathologique : fréquence très grande du diabète sucré,

II. Source de glucose :

a. Exogène : Les glucides alimentaires constituent une part majoritaire de la ration calorique journalière.

b. Endogène : Assuré par le foie par l'intermédiaire de 2 voies : Glycogénolyse et néoglucogenèse

III. Mécanisme régulateurs de la glycémie :

A. Mécanismes hypoglycémiantes :

1. Glycogénogenèse :

A lieu dans le foie et le muscle, elle a pour but de mettre en réserve le glucose sous forme de glycogène, catalysée par la GLYCOGENE SYNTHETASE

2. Glycolyse :

- Principale source d'énergie (ATP) pour les cellules de l'organisme.

- Le glucose subit une cascade de réactions pour produire l'acide pyruvique qui suivra des voies de dégradation différentes :

➔ *Voie aérobie :* Aboutit à la formation d'acétylCoA qui sera intégrée dans Cycle Krebs pour fournir l'énergie (ATP)

➔ *Voie anaérobie :* (dans le muscle) Aboutit à la formation de lactate qui sera acheminé au foie et intégré dans le cycle de Cori pour fournir le glucose

B. Mécanismes hyperglycémiantes :

1. Glycogénolyse :

- *Au niveau du foie :* la glycogénolyse est déclenchée par l'hypoglycémie

- *Au niveau du muscle :* activée par l'augmentation des besoins en ATP lors des contractions.

2. Néoglucogenèse :

Voie exclusivement hépatique permettant la synthèse du glucose à partir de précurseurs non glucidiques :

- Lactate (cycle de cori dans le muscle)

- Glycérol (réserve adipeuse)

- AA glucoformateurs (alanine)

IV. Régulation :

A. Hormones régulatrices :

1. Hormones hypoglycémiantes : INSULINE

- Secrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas sous forme de pro-insuline puis clivée en insuline+peptide C

- Sa sécrétion est déclenchée par une hyperglycémie (>1.1g/l), mais également par des hormones digestives (glucagon, GIP)

- Ses actions :

○ Entrée du glucose en intra cellulaire

○ Active les enzymes de glycogénogenèse et diminue la glycogénolyse

○ Diminue la néoglucogenèse en diminuant les substrats, par activation de synthèse protéique et lipidique

○ Entrée de K⁺ en intra cellulaire d'où l'intérêt de son utilisation dans les hyperk⁺

**** NC : le diabète sucré est une hyperglycémie permanente qui résulte d'une insulino carence (type I) ou une insulino résistance (type II)*

2. Hormones hyperglycémiantes :

• **Glucagon :**

- Sécrétée par cellules au niveau des îlots alpha de Langerhans.
- Sa sécrétion est déclenchée par hypoglycémie
- Ses actions sont opposés à ceux de l'insuline

• **Autres hormones :**

Adrénaline : (action rapide et transitoire)

- . Bloque l'insulinosécrétion
- . Stimule la glycogénolyse

GH:

- . Diminue la sensibilité des récepteurs à l'insuline
- . Augmente la néogluco (par lipolyse)

Cortisol : (action lente et prolongée)

- . Diminue l'utilisation périphérique du glucose
- . Augmente la néogluco (catabolisme protidique et lipidique)

Hormones thyroïdiennes :

- . Activent l'absorption intestinale du glucose
- . Augmente la néogluco et la glycolyse

B. Régulation non hormonale :

- Il existe un équilibre osmotique entre Glucose sanguin et glucose interstitiel
- Le rein réabsorbe tout le glucose filtré par le glomérule pour une glycémie < 1.8g/l ; au-delà de ce seuil apparaît une glycosurie.

IV. Mise en jeu de la régulation :

a. Période post-prandiale : (3-5h)

- L'apport massif des nutriments déclenche la sécrétion insulinée et le mécanisme de mise en réserve des substrats excédentaires sous forme de :
 - Glycogène (foie ; muscle)
 - Triglycérides (tissu adipeux)

b. Période post-absorptive : (6-12h)

- Il y a redistribution du glucose au profit des tissus nobles.
- L'activation du glucagon et l'inhibition de l'insuline entraînant la glycogénolyse hépatique qui couvre $\frac{3}{4}$ des besoins ; le reste étant assuré par néogluco.

c. Etat de jeune prolongé :

- Après 48h, la production du glucose provient exclusivement de la néogluco à partir de :
 - des AA par protéolyse musculaire
 - du glycérol par lipolyse
 - Mais également à partir de glutamine qui n'est plus utilisée pour tamponner les ions H^+ → ACIDOSE.
- Sur le plan hormonal : Insuline inhibée et Glucagon activé
- Après qlq jours, les AG deviennent la seule source d'énergie par synthèse des corps cétoniques.

d. Exercice musculaire :

- Au début le glycogène musculaire est utilisé en priorité, après qlq minutes d'effort physique les réserves s'épuisent :

- . *Activation du glucagon* qui augmente la néogluco hépatiques afin de fournir le glucose nécessaire pour faire face aux besoins et maintenir une glycémie normale
- . *Inhibition de l'insuline* mais son effet persiste pls heures permettant l'entrée du glucose en intra cellulaire

**** NC : cet effet bénéfique de l'exercice (↑ sensibilité Rcp insuline) est utilisé chez diabétique type II pour améliorer l'équilibre glycémique et optimiser l'effet du trt*

VI. Conclusion :

- L'alimentation fournit à l'organisme l'énergie essentiellement représentée par le glucose.
- Ce dernier n'est pas entièrement dépensé, mais en partie stockée pour être disponible en inter prandial.
- Le rôle des hormones (surtout insuline) est fondamental dans la mise en jeu des mécanismes régulateurs de la glycémie, ce qui explique la fréquence de pathologie en cas d'anomalie de sécrétion d'insuline.
- Le contrôle étroit de l'homéostasie glucidique est primordial pour la survie du cerveau dont le glucose représente la principale source d'énergie.

28. Exploration, surveillance et complications biologiques du diabète

<p>I. Introduction</p> <p>II. Exploration</p> <p>III. Diagnostic</p>	<p>IV. Surveillance</p> <p>V. Complications</p> <p>VI. Conclusion</p>
---	--

I. Définitions :

- Le diabète sucré est une maladie métabolique multifactorielle qui correspond à une hyperglycémie chronique responsables de complications graves aiguës et chroniques
- Plusieurs types de diabète décrit :

. Les diabètes primaires :

**type 1 (DID) :* Enfant++, conséquence d'une insulino carence

**type 2 (DNID) :* âgé++, conséquence d'une insulino résistance

**gestationnel :* Femme enceinte, conséquence d'une baisse de la sensibilité à l'insuline par les hormones placentaires

. Les diabètes Secondaires : *Diabetes de types MODY, Maladies du pancréas, Endocrinopathies, Autres* (hépatopathies, affections génétiques, Médicaments..)

Intérêt : fréquence en augmentation continue ainsi que les complications mortelles qu'il peut entraîner

II. Exploration :

A. Le prélèvement :

1. Sang: Glycémie

- A jeun (jeune de 8h) sur anticoagulant (fluorure de sodium, oxalate, héparine)
- Glucomètre sur échantillon prélevé au bout du doigt, du talon, ou du lobe de l'oreille

2. Urines : glycosurie

- Urines de 24h sur antiseptique.
- BU sur échantillon urinaire

B. Méthodes de dosage :

- Méthodes enzymatiques ++ : les plus utilisées
- Méthodes furfuraliques
- Méthodes réductimétriques : abandonnées

C. Valeurs usuelles

- Sang: 0,70 à 1,10 g/L
- Urines: pas détectable chez le sujet sain

III. Diagnostic biologique :

1. Glycémie :

** A jeun +++ :*

- normale 0,7-1,1 g/l
- 1.10 < glycémie < 1.26g/l à jeun → hyperglycémie modérée à jeun
- $\geq 1,26\text{g/l}$ à 2 reprises → diabète confirmé

** Post prandiale : 2h après un repas*

- normale <1,4
- 1,40 < glycémie < 2 g/l : intolérance aux hydrates de carbone
- $>2\text{g/l}$: diabète sucré

** A tout moment de la journée : sujet diabétique > 2g/l*

2. Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) : ingestion à jeun de 75g de glucose dissout dans 200ml d'eau et dosage de la glycémie après 2h

- Sujet normal < à 1,40g/l
- Sujet diabétique: glycémie reste $> 2\text{g/l}$.

3. **Test de O'Sullivan** : ingestion de 50g de glucose dissout dans 100ml d'eau et dosage de la glycémie une heure après ; explore les mécanismes de régulation du glucose sanguin maternel, réalisé entre 24 et 28SA

Actuellement abandonné pour un dépistage par HGPO

III. Surveillance du diabète

1. Glycémie *à jeun* et *post-prandiale*

2. *Glycosurie* : BU

3. *Hémoglobine glyquée +++* : Paramètre de choix dans la surveillance du diabète sucré.

- reflet des fluctuations de la glycémie pendant les 2-3 mois qui précèdent les analyses
- VN: 5 à 6,5%

4. *Index de fructosamine* : Mesure l'ensemble des protéines glyquées du sérum (albumine++) : reflet de la glycémie qui précède les 2-3 semaines

- intérêt chez la femme enceinte, HbA1c ininterprétable : hémolyse, hémoglobinopathie ..)
- VN : 200 - 290 $\mu\text{mol/l}$

5. *La microalbuminurie* : dans les urines de 24h ou dans l'urine mictionnelle matinale rapportée à la créatinine.

- La valeur normale est $< 30\text{mg}/24\text{h}$;
- Lorsque $30 < \text{micro-albuminurie} < 300 \text{mg}/24\text{h}$: néphropathie diabétique modérée.
- $> 300 \text{mg}/24\text{h}$ → protéinurie

- *Diabète de type 1* : C'est un marqueur précoce de la néphropathie débutante

- *Diabète de type 2*: marqueur de gravité vis à vis du risque cardio-vasculaire, plus qu'un marqueur du risque néphrologique

IV. Complications du diabète

A. Complications aiguës: comas diabétiques

1. Coma céto-acidosique:

- Complication la plus frq chez les diabétiques type1 secondaire à une insulinopénie :

1. *Hyperglycémie* par manque d'insuline

2. *Cétose* : la diminution de l'utilisation de glucose par les cellules entraîne l'activation de la β -oxydation des AG avec production des corps cétoniques : *L'acide acéto-acétique* ; *L'acide β -hydroxy-butyrique* ; *L'acétone*

3. *Acidose métabolique* : par accumulation des corps cétoniques, responsable d'un état de déshydratation globale avec fuite électrolytique rénale des ions Na^+ et K^+ ;

Biologie : glycémie $> 2,5 \text{g/l}$, cétonurie $> 2\text{x}$, glucosurie $> 2\text{x}$

On parle de cétose simple lorsque les réserves alcalines sont $\geq 15 \text{mEq/l}$ et acido-cétose si ≤ 15

2. Coma lactique :

Forme rare mais extrêmement grave du DT2 (50% de mortalité) traité par *metformine++* secondaire à une accumulation excessive des lactates liée à un *excès de production* (anaérobie musculaire) et une *insuffisance d'épuration* (blocage de la néoglucogénèse hépatique).

Biologie : L'acidose lactique (hyperkaliémie et IRA), lactates $\geq 5 - 6 \text{mmol}$.

3. Coma hyper-osmolaire :

- Accident métabolique grave du diabète type2 (sujets âgés+++)
favorisée par la déshydratation:

-*digestive* (vomissement ou diarrhée),

-*cutanée* (sueurs abondantes),

-*rénale* (abus de diurétique).

- *Corticothérapie, infection, ...*

Biologie : glycémie $> 6\text{g/l}$, hypernatrémie $> 155\text{mEq/l}$, osmolarité $> 350 \text{mOsm/l}$

Absence de cétose +++

B. Complication chroniques

Hyperglycémie favorise la coagulation sanguine et augmente le risque d'obstruction de micro-vaisseaux (microangiopathies) et macro-vaisseaux sanguins (macroangiopathies).

→ *Microangiopathie:*

- *YEUX* : rétinopathie diabétique avec risque de cécité

- *REINS* : néphropathie, insuffisance rénale avec risque de dialyse

- *NERFS* : neuropathie surtout périphérique

- *Macroangiopathie : (athérosclérose)*
- *CERVEAU* : accident vasculaire cérébral
 - *COEUR* : infarctus du myocarde et mort subite
 - *MI* : artérite
- autres* : impuissance sexuelle

V. Conclusion :

- Exploration biologique
- Surveillance biologique stricte
- Complications grave aiguës et chroniques

25. Métabolisme et exploration de l'ammoniogenèse et de l'uréogénèse :

<p>I. Introduction</p> <p>II. Métabolisme de l'ammoniac</p> <p>III. Ammoniogenèse</p>	<p>IV. Ureogénèse</p> <p>V. Relation Ammoniogenese / Ureogenese</p> <p>VI. Conclusion</p>
--	--

I. Introduction :

- L'ammoniogenèse et l'uréogénèse sont 2 procédés complémentaires qui contribuent à l'élimination de l'ammoniac qui est toxique pour l'organisme :

- . **Ammoniogenèse (minoritaire 5%)** : au niveau du rein, joue un rôle important dans l'équilibre AB
- . **Uréogénèse (majoritaire 95%)** : au niveau du foie, joue un rôle important dans la détoxification

II. Métabolisme de l'ammoniac :

- **Origine** : L'ammoniac provient du catabolisme des acides aminés, bases purines et pyrimidines, composés azotés et les bactéries intestinales
- **Transport** : L'ammoniac ainsi formé et fixé sur le glutamate pour donner la glutamine qui constitue la principale forme circulante de l'ammoniac, dont elle ne partage pas la toxicité.
- **Elimination** : La glutamine est transportée par le sang vers le foie 95% et les reins 5% où elle sera hydrolysée, et ainsi l'ammoniac sera libéré :
 - . **Au niveau du foie** : sera soit transformé en urée =uréogénèse
 - . **Au niveau des reins** : transformé en ions ammoniums = ammoniogenèse

III. Ammoniogenèse :

- . Il s'agit de la biosynthèse d'ammoniac par les cellules tubulaires rénales à partir de la glutamine sous l'action d'une glutaminase
- . L'ammoniac résultant se combine dans la lumière tubulaire avec un ion H^+ pour donner l'ammonium (NH_4^+) qui va être éliminé dans les urines
- ** **L'ammoniogenèse joue donc un rôle majeur dans l'équilibre acide-basique par élimination des ions H^+ en cas d'acidose**

A. Régulation :

- **Les produits de la réaction**: glutamate et ammoniac inhibe les glutaminases
- **Le pH urinaire +++**: l'acidose entraîne l'excrétion d'ammoniac

B. Exploration :

⊕ Prélèvement :

1. **Sang+++** : Patient à jeun, s'abstenir de fumer.
 - Prélèvement sur héparinate de lithium.
 - Transport immédiat dans la glace pour éviter la production du NH_3 par désamination à partir des Aa, amines libres...

2. **Urines** : Urines de 24h avec antiseptique ou HCl dilué.

⊕ Valeurs usuelles

- Sang: 14 à 38 $\mu\text{mol/L}$
- Urines: 30 à 60 mmol/24h

⊕ Variations pathologiques : Hyperammoniémies++++

1. Acquisés:

- Acidose (NH_4^+ , défaut d'élimination rénale)
- IH sévère (hépatite grave, cirrhose) → encéphalopathie hépatique

2. **Héréditaire**: Maladies du cycle de l'urée (déficit en OCT, CPS..), déficit de la chaîne respiratoire

III. Uréogénèse :

- L'uréogénèse est un processus de détoxification strictement hépatique qui transforme la presque totalité de l'ammoniac en urée qui est une molécule non toxique
- Le cycle de l'uréogénèse comporte 5 réactions, se déroule en 2 phases :

o Phase mitochondriale :

- 1- synthèse du carbamoyl phosphate (CP) à partir de NH_3 et HCO_3^- sous l'action de la CPs (carbamoyl phosphate synthétase)
- 2- synthèse de la citrulline par condensation des CP

o **Phase cytoplasmique** : la citrulline passe dans le cytoplasme

1- formation de l'arginosuccinate par condensation de la citrulline sous l'action de la ASs (arginosuccinate synthétase)

2- formation de l'arginine par clivage de l'arginosuccinate

3- formation de l'urée par hydrolyse de l'arginine par l'arginase

***Il est important donc que l'uréogénèse soit un processus limité car elle consomme du HCO_3^- qui est le principal système tampon de l'organisme*

- L'urée est éliminée par les reins

A- Régulation de l'uréogénèse :

1- Régulation par la concentration en précurseurs :

- la production d'urée s'accroît avec la concentration d'acides aminés présents dans le milieu notamment en postprandiale ou dans des situations cataboliques

2- Régulation hormonale

Effet indirect :

- Le **glucagon** et le **cortisol** favorisent la protéolyse musculaire, donc augmente le pool d'acides aminés libres qui vont être captés par le foie.

- **Insuline** : oriente les aa vers la synthèse protéique et diminue l'uréogénèse

B. Exploration

+ Prélèvement :

1. Sang :

- Patient à jeun
- Prélèvement sur tube hépariné.

2. Urines : Miction ou urines de 24h.

+ Valeurs usuelles

1. Sang : 0,15 à 0,45 g/l ;

2. Urines : 18 à 30 g/j.

+ Variations pathologiques

1. Hypoazotémie ou hypourémie:

- Carences importantes en protéines alimentaires ou les malabsorptions digestives;
- IH graves avec un effondrement de l'uréogénèse;
- Déficit enzymatique au niveau du cycle de l'uréogénèse.

2. Hyperazotémie :

- Régime trop riche en protéines, ou un hypercatabolisme protidique (fièvres et infections aiguës, endocrinopathie : cushing, hyperthyroïdie..)
- IR ++

IV. Relation ammoniogénèse /uréogénèse :

L'uréogénèse et l'ammoniogénèse sont 2 processus complémentaires où la glutamine est un important donneur d'azote

- En cas d'acidose :

. ↑ de l'ammoniogénèse permettant de tamponner les ions H^+

. ↓ de l'uréogénèse permettant d'augmenter la production de glutamine ainsi que l'économie de HCO_3^-

VI. Conclusion :

- L'ammoniaque et l'urée sont les termes ultimes du catabolisme protidique.
- L'ammoniogénèse se fait au niveau du rein, elle joue un rôle important dans l'équilibre acido-basique.
- L'uréogénèse se fait au niveau du foie, elle joue un rôle important dans la détoxification.
- Leur étude permet d'expliquer les manifestations cliniques et biologiques lors d'atteintes hépatiques ou rénales.

26. Enzymes sériques : origine, rôle et variations physiopathologiques

<p>I. Introduction</p> <p>II. Transaminases</p> <p>III. LDH</p> <p>IV. CPK</p> <p>V. GGT</p>	<p>VI. Phosphatases</p> <p>VII. OCT ET 5' Nucléotidases</p> <p>VIII. Amylase et Lipase</p> <p>IX. Conclusion</p>
---	--

I. Introduction :

- Les Enzymes sériques sont des macromolécules protéiques présente dans le serum, 2 types:
 - . *Enzymes sanguines avec fonction bien définie* : Enzymes de coagulation, Lipoprotéine lipase...
 - . *Enzymes d'origine cellulaires+++*: responsables de nombreuses fonctions métaboliques, leur présence physiologique est peu importante et leur augmentation traduit un état pathologique
- Intérêt** : précocité par rapport à la clinique qui permet de **cibler** l'organe et de **suivre l'évolution** de la pathologie.

II. Transaminases :

1. **Origine** : les transaminase sont de 2 type:
 - . **ASAT** : cœur+++ , foie, muscles, autres (reins, pancréas, rate, poumons, GR)
 - . **ALAT** : foie+++ , muscles, autres (reins, pancréas, rate, poumons et GR)
2. **Rôle** : Enzymes clé du métabolisme des AA, catalysent des réactions de transfert d'un groupe aminé d'un acide alpha-aminé à un acide alphacétonique.
3. **Les variation pathologiques** :
 - Valeurs normales :
 - ASAT: 5 à 45 UI/l
 - ALAT: 5 et 45 UI/l-
 - ASAT / ALAT > 1
 - A) Affections cardiaques : IDM**
 - Evaluation l'ASAT est la plus importante, abandonnée actuellement : augmentation des ASAT commence à la 6^e h, se poursuit jusqu'à la 36^e h et retourne à la normale au bout de 6j
 - B) Affections hépatiques**
 1. **Hépatite aigue (cytolysse >10N)**
 - Libération des transaminases avant apparition de l'ictère
 - La libération d'ALAT précède celle d'ASAT.
 - La libération de l'ASAT est proportionnelle à la nécrose hépatique: marqueur de gravité et de surveillance de l'évolution.
 2. **Hépatite chronique** : Augmentation modérée, la prolongation du plateau dans le temps est un signe de mauvais pronostic (l'hépatite évolue en cirrhose).
 3. **Cirrhose du foie** : Stabilisation
 6. **Cancer du foie** : Augmentation des transaminases au stade trop avancé (pas d'intérêt)
 - C) Autres affections**
 - affections musculaires (myosite, rhabdomyolyse, traumatismes..), embolies pulmonaires, ..

III. LDH : Lactate Déshydrogénase

1. **Localisation**: Enzyme cytoplasmique présente presque dans tous les tissus d l'organisme et plus particulièrement: le cœur, le foie et les muscles, et les GR
2. **Rôle** : LDH catalyse la réaction transformant l'Acide pyruvique en acide lactique
3. **Les variations pathologiques** :
 - Valeur usuelle :
 - Adulte: 200 à 450 UI/l
 - A) Affections cardiaques (IDM)**: ↑ tardive permettant le dc rétrospectif
 - B) Affections hépatiques (hépatites, métastases hépatiques)** : ↑ au cours de la cytolysse
 - C) Affections hématologiques (anémies hémolytiques, leucémies)**

IV. Créatine phosphokinase (CPK)

1. **Origine** : musculaire (CKMM), myocardique (CKMB), et cérébrale (CKBB)
2. **Rôle** : catalyse le transfert d'un phosphate de l'ATP sur la créatine

3. Variation pathologiques :

Valeurs usuelles :

CK totale: 20 à 200 UI/L.

CKMM: > 95%

CKMB: < 5%

A) Affections cardiaques (CKMB+++)

- **IDM:** augmentation précoce débute entre 3 et 8ème h

B) Affections musculaires(CKMM+++)

- **Rhabdomyolyse:** excessivement élevée (jusqu'à 100.000 UI/L)
- Augmentée dans les **myopathies, les myosites et atteintes traumatiques ou post chirurgicales**

V. Gamma-glutamyl-transférase (GGT)

1. **Origine :** foie et les voies biliaires+++

2. **Rôle :** catalyse la segmentation hydrolytique de peptides

3. Variations physiopathologiques :

Valeurs usuelles : GGT: < 45 UI/L

A) Affection hépatobiliaires et pancréatiques

- Excellent marqueur **d'inflammation des voies biliaires.**
- Augmentée dans les **ictères par obstruction, l'angiocholite, la cholécystite, les pancréatites** Ä

B) Éthylisme chronique

- Excellent marqueur de l'alcoolisme: meilleur indicateur d'abstinence

VI. Les phosphatases :

1. **Origine :** 2 types

- **PAL:** l'os, le foie, le placenta, l'intestin, reins, poumons, ..
- **PA:** la prostate+++

2. **Rôle :** Coupent la liaison ester phosphorique par hydrolyse en libérant de l'acide phosphorique

3. Variations physiopathologiques

A. PAL

Valeurs usuelles :

- **Adulte:** 30 à 130 UI/L
- **Enfant:** 100 à 400 UI/L

1. Affections hépatiques:

- **Augmentation très forte:** cholestase par obstruction biliaire
- **Augmentation modérée:** cirrhose, hépatite, cancer

2. Affections osseuses:

- **Enfant:** le rachitisme
- **Adulte:** PAL augmentée dans les ostéomalacies, maladie de Paget et hyperparathyroïdie

B. PA

Valeurs usuelles : PAP < 3,5 UI/L

- PA (PAP+++) augmentent fortement dans les **cancers de la prostate en particulier avec métastases osseuses.**
- Manque de spécificité : à confronter avec d'autres marqueurs en particulier le PSA (antigène spécifique de la prostate).

VII. Ornithine carbamyl transférase (OCT) et 5' Nucléotidase:

A. OCT:

1. **Origine :** exclusivement hépatique

2. **Rôle :** Enzyme de biosynthèse de l'urée

3. **Variations physiopathologique :** grande spécificité hépatique mais augmente dans toutes les atteintes hépatiques

B. 5'Nucléotidase

- Enzyme principalement hépatique
- Spécifique des pathologies hépatobiliaires en particulier la cholestase (avec GGT et PAL) : intérêt chez l'enfant et la femme enceinte car la PAL augmente de façon physiologique

VIII. Amylase et lipase :

A. Lipase++++

Origine: pancréas.

Rôle: dégrade les triglycérides du contenu intestinal en monoglycérides.

Augmente dans: les pancréatites aiguës, les pancréatites chroniques, les cancers du pancréas

B. Amylase

Origine: glandes salivaires et le pancréas

Rôle: dégradation de l'amidon

Augmente dans: pancréatite aiguë (>3N), pancréatites chroniques et cancers du pancréas
parotidites, perforation d'ulcères, occlusions intestinales hautes

IX. Conclusion :

- Origine nombreuses et peu de spécificité donc pls enzymes sont nécessaires pour obtenir une orientation dg
- Le syndrome de cytolyse est commun à toute hépatite quelle qu'en soit l'origine : les transaminases sont les seules enzymes utilisées en pratique pour **dépister une hépatite.**
- Le syndrome de cholestase : est évoqué devant l'élévation de PAL, GGT, et 5'nucléotidase

29. Métabolisme et exploration des lipoprotéines plasmatiques

I.	Introduction	IV.	Exploration et applications cliniques
II.	Structure, Classification Et Rôles	V.	Conclusion
III.	Métabolisme		

I. Introduction :

- Les lipoprotéines plasmatiques sont des particules complexes qui assurent la solubilité et le transport des lipides vers les tissus
 - Organisés sous forme de micelles, constituées de 2 parties :
 - . *Une partie lipidique*
 - . *Une partie protéique spécifique* appelée **apoprotéine**, représente la partie intelligente des Lp, 2 rôle essentiels : **transport** des Lp et **la reconnaissance** des Rcp des Lp
- Intérêt :** fréquence des hyperlipoprotéïnémies et leur retentissement sur la paroi artérielle (athérosclérose), constituant ainsi un facteur de risque cardiovasculaire modifiable.

II. Structure et classification:

A. Structure :

Les lipoprotéines Lp sont des particules sphériques, constituées de :

- . *Noyau central* : hydrophobe, formé par des lipides apolaires (cholestérol estérifié CE et triglycérides TG)
- . *Enveloppe externe* : hydrophile, formée par des lipides polaires (cholestérol libre CL et phospholipides PL) associés aux apoprotéines

B. Classification et Rôle :

- On distingue 5 types selon leur densité qui dépend essentiellement de leur composition, plus la Lp est riche en TG plus elle sera légère et de grande taille :
 - . *CM (Chylomicrons)* : transportent les TG d'origine exogène de l'intestin vers les tissus
 - . *VLDL (Lp de très basse densité) et IDL (densité intermédiaire)* : transportent les TG d'origine endogènes du foie vers les tissus
 - . *LDL (basse densité)* : dit le mauvais cholestérol, transportent le cholestérol du foie vers les tissus, et donc leur taux est proportionnel au risque athérogène
 - . *HDL (haute densité)* : dit le bon cholestérol, transportent le cholestérol des tissus vers le foie, et donc leur taux est inversement proportionnel au risque athérogène
- ** NC : le rapport HDL/LDL est un bon indicateur du risque athérogène*

III. Métabolisme :

Le métabolisme des Lp nécessite :

1. Les enzymes :

1. *La lipoprotéine lipase LPL* : localisée à la surface des cellules endothéliales des capillaires, hydrolyse les TG des VLDL et des CM et libère ainsi des AG qui seront captés par les tissus.
2. *La Lécithine cholestérol acyl transférase LCAT* : localisée sur les HDL, estérifie le CL

2. Les protéines de transfert :

- . *CETP (cholestérol ester transfer protein)* : catalyse le transfert des TG et CE entre HDL et VLDL ; le CE est transféré des HDL vers les VLDL et les TG en dans le sens inverse

A. Métabolisme des chylomicrons :

- *Chylomicrons natifs* sont formé à l'intérieur de l'entérocyte et libérés dans les vx lymphatiques et gagnent la circulation sanguine via le canal thoracique
- Au niveau des tissus, ils subissent l'action de la LPL et perdent leur AG et se transforment en *chylomicrons remnants* qui seront captés par le foie qui les convertit en VLDL.

B. VLDL :

- Formé à dans le foie puis libérés dans les vaisseaux
- Au niveau des tissus, ils subissent l'action de la LPL et perdent leur AG et se transforment en IDL :
 - une partie des IDL est captée par le foie qui les reconvertit en VLDL
 - une partie s'enrichit en CE sous l'action de la LCAT, et se transforme en LDL

C. LDL :

- Formé dans les vaisseaux sanguins à partir des VLDL via les IDL par enrichissement en CE sous l'action de la LCAT

- Deux voies de catabolisme des LDL:

1. Voie normale :

- LDL sont captés par des récepteurs spécifiques B/E au niveau des tissus périph
- Puis sont dégradés dans la cellule : l'apoprotéine et le rcp sont transformés en Aa et le cholestérol libéré est dispersé dans la cellule.

2. Voie macrophagique (voie pathologique de Scavenger) :

En cas d'hyper cholestérolémie :

- Diminution du nombre des récepteurs B/E et donc diminution de captation des LDL
- Ces LDL sont oxydés dans le plasma et ne seront plus reconnus par les récepteurs B/E et sont alors éliminés par les macrophages
- Il y aura une accumulation du cholestérol en intracellulaire avec transformation des macrophages en cellules spumeuses qui sont à l'origine **des plaques d'athérome**

D. HDL :

- Origine: chylomicrons, VLDL, synthèse intestinale et hépatique.
- Au début HDL natifs de structure discoïdale captent le cholestérol cellulaire, et subissent l'action de LCAT et se transforment en HDL3 de structure globulaire
- Dans la circulation, ils s'enrichissent en TG et perdent du CE sous l'action de la CETP et se transforment en HDL 2 qui seront captés et éliminés par le foie

IV. Exploration :

A. Prélèvement

- Jeune d'au moins 12 heures
- Tube sec

B. Paramètres du bilan lipidique standard:

- . **TG:** VN: 0,45 à 1,50 g/l.
- . **CT:** VN: 1,50 g/l à 2 g/l
- . **HDL:** VN: 0,50 à 0,70 g/l
- . **LDL:** VN: 1 à 1,6 g/l

C. Bilan lipidique de deuxième intention :

A) Electrophorèse sérique: Lipidogramme

B) Dosage des apolipoprotéines

C) Dosage de la Lp (a) : Très athérogène

D. Classification des dyslipoprotéinémies :

1. Les Hyperlipoprotéinémies :

- **Primitive à caractère héréditaire :** Hypercholestérolémie, Hypertriglycéridémie et Hyperlipémie mixte

- **Secondaires**

A) Hypertriglycéridémie prédominante

- Obésité
- Diabète (carence en insuline est responsable de lipolyse), hypercorticisme
- Alcoolisme
- Facteurs iatrogènes : oestrogènes, ciclosporine, ...

B) Hypercholestérolémies prédominantes

- Hypothyroïdie
- Syndrome néphrotique (**néphrose lipoïdique**) : protéinurie massive → chute de la pression oncotique → compensation par synthèse d'Apoprotéine B
- Cholestase (apparition d'une lipoprotéine anormale, la Lpx.)

2. Les Hypolipoprotéinémies :

I. Les hypolipoprotéinémies primaires : Hypobétalipoprotéinémie, Hypoalphalipoprotéinémie

II. Les hypolipoprotéinémies secondaires

- Hyperthyroïdie = hypocholestérolémie.
- Insuffisance hépatique
- Dénutrition

VI. Conclusion :

- Les principaux lipides plasmatiques sont les AG, TG, le cholestérol et les phospholipides. Ces lipides, insolubles dans l'eau, sont transportés dans le plasma en association avec des protéines formant les lipoprotéines.
- Des concentrations élevées en lipides sont associées à la pathogenèse de l'athérosclérose, processus responsable des maladies cardiovasculaires coronariennes, cérébro-vasculaires et vasculaires périphériques.

30. Physiopathologie de l'athérosclérose :

I.	Introduction	IV.	Evolution de la Plaque
II.	Mécanismes initiateurs	V.	Conclusion
III.	Mécanismes entretenant et aggravant		

I. Introduction :

- Pathologie vasculaire et métabolique définit comme 'une association de remaniements de *l'intima* et *la média* des artères de *gros* et *moyen* calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de produits sanguins, et de tissu fibreux'
- Pathologie multifactorielle qui fait intervenir des mécanismes initiateurs aboutissant à une lésion unique et des mécanismes aggravant cette lésion.

Intérêt : Une des affections les + fréquentes de l'adulte responsable de complication graves (AVC, IDM) avec risque de décès

II. Mécanismes initiateurs :

- **Étape I : dysfonction endothéliale** secondaire des contraintes hémodynamiques (turbulences au niveau des coudures ; des bifurcations ; départ des collatérales) avec modification de la perméabilité qui permet aux divers éléments constitutifs du sang ; d'interagir et s'infiltrer dans le sous endothélium : lipoprotéines et éléments figuré du sang
- **Étape II :** en cas d'hyperlypémie, pénétration passive des LDL qui seront oxydés dans la paroi puis captés par les macrophages qui vont se transformer en cellules spumeuses riches en lipides dans les sous endothélium. Ces cellules spumeuses sont responsables de :
 - . *Production de cytokines (PDGF...)* responsables de la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses.
 - . *Inhibition locale* de l'action vasodilatatrice du NO d'origine endothélial
- **Étape III :** formation de stries lipidiques : il s'agit d'un épaissement focale de l'intima formé par des Cs musculaires lisses et des Cs spumeuses
- **Étape IV :** formation de la plaque d'athérome :
 - . *Les lipides :* se regroupent pour former le coeur lipidique
 - . *Les CML :* se regroupent entre le coeur lipidique et l'endothélium pour former la chappe fibreuse

III. Facteurs entretenant ou aggravant les lésions :

A- Facteurs constitutionnels non modifiables:

- 1- *Age :* la rigidité vasculaire ↑ avec l'âge et responsable de contraintes hémodynamiques
- 2- *Sexe :* L'incidence plus élevée chez l'homme que la femme jusqu'à la ménopause où cette différence diminue ou disparaît (effet hormonal protecteur chez la femme).
- 3- *Généétique :* Certaines familles ont un risque élevé indépendant d'autre facteur de risque.

B. Facteurs modifiables

1. FDR majeurs :

- 1- *Hyperlipémie :* le risque athérogène est directement proportionnel au taux des LDL-chol plasmatique
- 2- *HTA :* Accroît la force de cisaillement qui s'applique sur l'endothélium artériel
- 3- *Tabagisme :* Entraîne une modification de la viscosité plasmatique et ↓ la vasodilatation.
- 4- *Diabète :* Entraîne une modification quantitative et qualitative des lipoprotéines

2. FDR mineurs :

- *Sédentarité* et *obésité* surtout l'obésité androïde
- *Mode de vie stressant*
- *Inflammation chronique :* rôle de virus (CMV)

III. Evolution de la plaque :

A. Progression de la plaque :

- La croissance de la plaque est un phénomène très lent se fait sur plusieurs années.
- L'augmentation de la taille de la plaque et compensée par une augmentation de taille de vaisseaux ; il s'agit du *phénomène de remodelage compensateur*
- Lorsque ce mécanisme atteint son max

→ La plaque continue sa progression responsable d'une sténose significative et serrée, apparition alors des signes cliniques (angor, CI, ..)

→ parfois évolution anévrysmale peut être observée en cas de désorganisation structurale de la matrice

B. Déstabilisation de la plaque :

Cette vulnérabilité de la plaque résulte grossièrement de 2 facteurs :

- . coeur lipidique important qui est directement en relation avec la quantité de LDL-chol plasmatique

- . Chape fibreuse fragilisée essentiellement par l'inflammation dans la plaque, et l'apoptose des CML

C. Rupture de la plaque :

La rupture survient au niveau de la coque fibreuse, mettant ainsi en contact le sang avec les éléments thrombogènes de l'endothélium responsable soit *d'un hématome local intra plaquettaire* soit formation *d'un néo thrombus* qui va obstruer la lumière artérielle résiduelle.

Cette rupture est secondaire à **des facteurs extrinsèques** (poussée hypertensive..) mais essentiellement **intrinsèque dit vulnérabilité de la plaque.**

III. Conclusion :

- L'histoire naturelle de la lésion d'athérosclérose apparaît comme un phénomène complexe centré sur deux phases essentielles :

- > L'athérogénèse : constitution à bas bruit des lésions initiales qui s'organisent autour des cellules musculaires de la média intervenant dans la réparation de l'endothélium.

- > L'athérosclérose: maladie à son stade occlusif et compliqué ; c'est la phase clinique de la maladie.

- Possibilité de régression de l'athérosclérose par prévention et traitement des facteurs de risque afin d'éviter les complications ischémiques ; surtout l'infarctus du myocarde et les AVC ischémiques.

- Rôle important du LDL-chol.

31. Métabolisme de la bilirubine et classification des ictères :

I.	Introduction	III.	Classification Des Ictères
II.	Métabolisme	IV.	Conclusion

I. Introduction :

- La bilirubine est un composé azoté non protéique qui provient essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine
 - Selon son état dans l'organisme, on en distingue 2 variétés principales :
 - . *La BNC ou indirecte*, non hydrosoluble, par contre liposoluble et peut franchir facilement la barrière hémato - encéphalique, toxique pour le SNC
 - . *La BC ou directe*, hydrosoluble, peu toxique pour le système nerveux et peut être excrétée dans la bile et éliminée par le rein.
 - Son augmentation pathologique produit une coloration jaune de la peau et des muqueuses : l'ictère.
- Intérêt :** dosage et classification des ictères

II. Métabolisme :

A. Origine :

1. Sources hémoglobiniques : 95%

- Les sources hémoglobiniques sont doubles :
 - . *L'hémolyse physiologique (85%)*: destruction des hématies vieilles par les macrophages du système réticulo - endothélial
 - . *L'érythropoïèse inefficace physiologique (15%)*: destruction dans la MO
 - L'hémoglobine va être divisé en 3 parties :
 - . *le fer* : réutilisé pour l'érythropoïèse
 - . *la globine* : décomposée en A aminés
 - . *le noyau tétrapyrolique de l'hème* : transformé en **biliverdine**, qui est le précurseur naturel de la bilirubine. La biliverdine est convertit en bilirubine libre grâce à une *biliverdine réductase*.
2. Autres sources héminiques 5% : catalase et divers **cytochromes**.

B. Transport :

1. Transport plasmatique :

La bilirubine non conjuguée n'est pas soluble dans l'eau, ainsi pour être transportée dans le plasma, elle se lie fortement aux protéines plasmatiques, presque exclusivement à **l'albumine**

**** Chez le nouveau né, il ya une diminution du nombre et de l'affinité de liaison de la bilirubine sur l'albumine plasmatique, d'où le grand risque d'ictère nucléaire en cas d'hyperbilirubinémie*

2. Transport hépatique :

- La bilirubine liée à l'albumine est captée par les hépatocytes, où elle va subir une glucuroconjugaison, consistant à la fixation de deux molécules de glycuronate, catalysée par une Glucuronyl transférase.
- La conjugaison qui rend la bilirubine soluble dans l'eau, polaire et hydrophile, choléophile, càd excrété à forte concentration dans la bile.

C. Elimination :

La bilirubine est excrétée dans la bile puis déversée dans l'intestin :

- Une petite partie de la bilirubine conjuguée est hydrolysée libérant de la bilirubine libre qui est réabsorbée et rejetée dans la circulation porte réalisant un **cycle entéro-hépatique** ;
- La majeure partie de la bilirubine est transformée par la flore bactérienne intestinale en stercobilinogène et urobilinogène qui, oxydés en **stercobiline** et **urobiline**, donnent aux matières fécales leur coloration.

Le reste de l'urobilinogène est réabsorbée, une partie va être captée par le foie, l'autre partie est excrétée par les reins donnant aux urine leur coloration

III. Classification des ictères :

A. Ictère à prédominance BNC :

Ce sont les ictères potentiellement les plus dangereux en raison de la toxicité neurologique de la BNC, il s'agit le plus souvent d'un excès de production, parfois un défaut de conjugaison

a) Hyperproduction :

Hyper hémolyse avec dépassement des capacités de conjugaison du foie

a. Anémie hémolytique corpusculaire :

- Hémoglobinopathie : Thalassémies (anomalies quantitatives), Drépanocytose (anomalies qualitatives)
- Membranopathie : Micro-sphérocytose de Minkowski-Chauffard
- Enzymopathies : Déficit en G6PD, PK

b. Anémies hémolytiques extra-corpusculaires : acquises

- Auto-immunisation : virus, lupus, sd lymphoprolifératif
- allo-immunisation : Incompatibilité foeto-maternelle.
- Immuno allergique : médicaments

c. Dysérythropoïèse : Maladie de Biermer ; Thalassémies.

b) Défaut de glucuroconjugaison :

a. Diminution de la captation de la bilirubine par les hépatocytes : ex Novobiocine (ATB)

b. Diminution de la glucuroconjugaison :

- . Enfants et adultes : Maladie de Gilbert, Maladie de Crigler-Najjar
- . Nouveau né : immaturité enzymatique, ictère au lait de mère, hypothyroïdie

B. Ictère à prédominance BC :

C'est un ictère par obstruction des voies biliaire = choléstatique

1. Défaut d'excrétion de la bile dans l'intestin :

a. Obstruction extra-hépatique : lithiase biliaire ou de cancer de la tête du pancréas, ampullome, cholangiocarcinome ..

b. Ictères par obstruction biliaire intra-hépatique : Tumeurs par envahissement du foie ; Cirrhose biliaire primitive ; Cholestase de la grossesse.

2. Défaut excrétion de la bilirubine par les hépatocytes :

a. Syndrome de Dubin-Johnson ; Syndrome de Rotor

b. Hépatite virale ou toxique, stéatose, cirrhose

c. Maladie de Wilson ;

d. Galactosémie congénitale

IV. Conclusion :

- La connaissance rationnelle du devenir de la bilirubine dans l'organisme fournit les bases les plus solides à la compréhension et la classification des ictères.

- Toute augmentation de bilirubine est synonyme d'ictère, qui va se traduire par une coloration jaunâtre de la peau et des muqueuses, cette augmentation est secondaire soit à un excès de production, un défaut de conjugaison ou excrétion et d'élimination

36. Exploration biochimique de l'unité fœto-placentaire :

I. Introduction
II. Hormones placentaires

III. Exploration de L'unité fœto-Placentaire
IV. Conclusion

I. Introduction

- Le placenta est un annexe fœtal qui assure les échanges entre le fœtus et sa mère
- Il joue également un rôle essentiel dans *le maintien et le développement de la grossesse, l'adaptation de l'organisme maternel et la parturition* grâce à la sécrétion de 2 grands groupes d'hormones : hormones polypeptidiques et hormones stéroïdes
- Cette fonction endocrine du placenta est incomplète nécessitant des précurseurs fœtaux d'où le concept d'**unité foeto-placentaire**.

Intérêt : diagnostic et surveillance biologique de la grossesse

II. Les hormones de la grossesse

A. Les hormones peptidiques

1. HCG: human Chorionic Gonadotropin:

***Structure** : Glycoprotéine formée par 2 chaînes peptidiques α et β

→ La chaîne α a une structure identique aux chaînes α de LH, FSH et TSH

→ La chaîne β est spécifique, et responsable de l'activité biologique.

***Sécrétion** : synthétisée par le placenta dès la nidation ; elle apparaît précocement dans le plasma vers le 8^{ème} j, atteint son max à 8[°] SA puis chute rapidement entre 14-18 SA et se maintient à une valeur basse constante autour 5000 UI/L et disparaît 5 j après l'accouchement. Son élimination est rénale.

***Rôle** : Permet la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gravidique, et ainsi le maintien de la sécrétion de progestérone pendant 8 semaines

***En pratique** : Meilleur marqueur de la grossesse permet le dc et la surveillance

2. HPL: hormone Placentaire Lactogène

***Structure** : C'est un polypeptide de structure voisine à celle de la GH

***Sécrétion** : apparaît dans le plasma vers la 5[°] SA et augmente de taux au cours de la grossesse jusqu'au terme suivant l'évolution de la masse placentaire

***Rôle** : reste mal élucidé, elle aurait un rôle antagoniste de l'insuline sur le métabolisme maternel favorisant l'apport glucidique au fœtus

***En pratique** : Meilleur marqueur de la fonction placentaire et donc le bien être fœtal

3. GH placentaire :

***Structure** : voisine à celle de la GH hypophysaire

***Sécrétion** : synthétisée par le placenta et sécrétée dans le compartiment maternel de façon non pulsatile. En début de grossesse, la GH circulant chez la mère est d'origine hypophysaire, après la 1[°] moitié de la grossesse, la GH placentaire remplace progressivement la GH hypophysaire qui devient indétectable

***Rôle** : Rôle métabolique similaire à celui de l'hPL + croissance du placenta

B. Les hormones stéroïdes

- oestrone E1, oestradiol E2 et oestriol E3

-Elles sont nécessaires au maintien et à l'évolution de la grossesse ainsi qu'à l'inhibition de la lactation pendant la grossesse.

***Avant 8SA** : la production par le corps jaune qui est stimulé par l'hCG

***Après 8SA** : le placenta prend le relais dans la stéroïdogénèse à partir du cholestérol maternel, c'est une période délicate avec risque d'avortement

- la synthèse de la progestérone est autonome.

- En revanche, la synthèse des œstrogènes nécessite la contribution d'enzyme fœtale d'où *l'unité FP*: le placenta ne possède pas d'enzyme hydroxylase (17 α hydroxylase) nécessaire à la conversion du prégnénolone et de la progesterone en androgènes eux même substrats pour la synthèse des œstrogènes :

. la production de E1 et E2 est tributaire du DHEA-S provenant de part égale des surrénales maternelles et fœtales

. en revanche le E3 est fourni par le fœtus et représente 80% des œstrogènes à partir de la 10[°] SA

III. Exploration de l'unité foetoplacentaire

A. Diagnostic de la grossesse

- **HCG urinaire:** (tests unitaire vendus en pharmacie), le test est positif **15 jours après la fécondation**
- **HCG plasmatique:** Dosages immunoenzymatiques utilisant des anticorps anti chaîne α et des anticorps anti β (méthode sandwich). Détection précoce (**8 jours**)

* **HCG < 5 UI/l:** test négatif pas de grossesse

* **HCG > 20 UI/l:** test positif de la grossesse

* **Entre 5 et 20 UI/l:** confirmer par une deuxième détermination (2 jours après)

Les valeurs doivent être interprétées en fonction de l'âge gestationnel +++ :

* **Taux élevé :** grossesse gemellaire (le taux est doublé), tm trophoblastiques (valeurs sont très élevées)

* **Taux diminué :** grossesses extra-utérines et les avortements

B. Surveillance biologique des grossesses :

S'impose dans les grossesses à risque:

- * Avortement à répétition,
- * age tardif (40 ans),
- * femmes traitées pour infertilité,
- * Hypertension artérielle, diabète...

→ **HCG plasmatique:**

1. Une réduction avant la **10^e SA** : menace d'avortement
2. Une augmentation en fin de grossesse : iso-immunisation, toxémie gravidique, trisomie 21...

→ **HPL plasmatique:** Une diminution traduit une insuffisance placentaire, souffrance foetale.

→ **Les progestagènes :**

- Progesterone : diminue en cas d'avortement et augmente dans les moles hydatiformes
- 17 OH progesterone: marqueur de la surrénale foetale
- 16 OH progesterone: marqueur du foie du foetus

→ **Les oestrogènes**

- . Oestradiol : diminue en cas d'avortement et augmente en cas de mole
- . Oestriol: marqueur de l'unité foetoplacentaire

IV. Conclusion :

L'exploration biologique joue un rôle primordial dans le dg de grossesse et son suivi ainsi que dans le dg de certaines pathologie : GEU, môle, avortement..

40. Exploration biologique de l'inflammation

I.	Introduction	IV.	Exploration
II.	Physiopathologie	V.	Conclusion
III.	Marqueurs de l'inflammation		

I. Introduction :

- La réaction inflammatoire est un ensemble de mécanismes **physiologiques de défense** visant à **circonscrire et à réparer** les lésions tissulaires.
- Processus de défense de l'organisme contre des **agressions exogène** (*physique, chimique, microbienne*) ou **endogène** (*auto-immunité, tumeur, infarctus ou indéterminé*).

Intérêt : la découverte d'un syndrome inflammatoire comporte un double intérêt :

- Diagnostique : orientation dans certaines pathologies de diagnostic difficile avec sx cliniques non spécifiques
- Évolutif : surveillance en particulier l'efficacité des traitements.

II. Physiopathologie :

* **Sur le plan physiopathologique :** Mise en jeu complexe de médiateurs synthétisés localement ou qui sont déjà présent à l'état de précurseurs inactifs dans la circulation responsable d'une vasodilatation et afflux de cellules (diapédèse leucocytaire)

* **Sur le plan clinique :**

- *Conséquences locales :* rougeur, chaleur, douleur et œdème
- *Conséquences générales :* Asthénie, anorexie, amaigrissement et hyper- ou hypothermie.

* **Sur le plan biologique :** changement des concentrations plasmatiques de certaines protéines (marqueurs de l'inflammation).

III. Marqueurs de l'inflammation :

A. La vitesse de sédimentation (VS) :

- Marqueur global et indirect de l'inflammation, à cinétique lente : s'élève à partir de la 30^e heure.
- Correspond à la distance en mm parcourue par les hématies pendant 1h puis 2h, d'un échantillon de sang veineux placé dans un tube à la verticale.
- La VS normale est plus élevée chez la femme et tend à augmenter avec l'âge.
- VS ↑ : reflète uniquement un syndrome sédimantaire (anémie, dyslipidémie, ..) et doit alors être confronter à d'autres marqueurs de l'inflammation.
- VS normale : n'élimine pas l'inflammation.

B. Les protéines de l'inflammation :

1. Marqueurs de cinétique rapide: (< 8H) :

- a. **CRP :** élévation dès la 8^eme heure de l'inflammation
 - Intérêt diagnostique : marqueur de la phase aiguë de l'infection bactérienne ou des poussées inflammatoires des maladies rhumatismales
 - Témoin d'efficacité thérapeutique dans le traitement des infections
 - Marqueur d'évolutivité en pathologie inflammatoire chronique (MAI)
- b. **Procalcitonine :** Cinétique plus rapide que la CRP ; élévation dès la 2^eme heure
 - Intérêt diagnostique : infection bactérienne
 - Intérêt pronostique.

c. **Autres :** Protéine amyloïde sérique A, α 1-antichymotrypsine

2. Marqueurs de cinétique lente (3 à 4 jours) :

Témoins sensibles des pathologies inflammatoires chroniques

a. **Haptoglobine, Orosomucoïde, Fibrinogène**

d. **Autres :** Céruléoplasmine; α 1-antitrypsine

3. Marqueurs qui diminuent au cours de l'inflammation

- Albumine
- Transferrine
- Fibronectine
- Apolipoprotéine A

IV. Exploration et variation pathologique :

A. Exploration :

1. Exploration générale :

- NFS: Modifications de l'hémogramme: anémie, Thrombocytose, hyperleucocytose
- VS: élevée
- EPP: Elévation des alpha-globulines

2. Exploration spécifique : Dosages spécifiques des protéines de l'inflammation

*** En pratique : la mesure simultanée de la VS, de la CRP et du fibrinogène permet d'affirmer un syndrome inflammatoire lorsqu'**au moins deux des trois paramètres sont anormaux** :

VS > Age / 2 chez l'homme ou > Age + 10 / 2 chez la femme

CRP > 10 mg/l

Fibrinogène > 4 g/l

B. Variations pathologiques :

1. *Infectieuses* : Bactériennes (Endocardite, BK, Brucellose, Pyélonéphrite , Abscès ..), Virales (CMV, HIV...), Mycosiques, Parasitaires

2. *Inflammatoire* : MAI (Lupus, PR, Vascularite,...), Maladies auto-inflammatoires (Entéropathies), Granulomatose

3. *Cancéreuse* : Tumeur, Hémopathie, Lymphome

4. *Vasculaire* : Thrombo-embolique, vascularite

5. *Autres* : Goutte, chondrocalcinose, ...

V. Conclusion :

- Le syndrome inflammatoire biologique ne constitue qu'un élément de la démarche diagnostique qui vient compléter les informations capitales venant de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Le classique **NFS - VS - CRP** a l'avantage de conjuguer un marqueur global lent et peu spécifique à une PI très réactive. On peut aussi remplacer (avantageusement) la VS par la **fibrinogénémie**.

41. Marqueurs tumoraux

I.	Introduction	IV.	Signification
II.	Classification	V.	Conclusion
III.	Principes de dosage		

I. Introduction :

- Les marqueurs tumoraux sériques sont des molécules chimiquement synthétisées par le tissu tumoral et secrétées dans un milieu accessible, détectables et dosables dans le sang ou les urines

- **Intérêt :**

- Dépistage et Diagnostic de la pathologie tumorale,
- Évaluation du degré d'extension
- Évaluation de la réponse à la thérapie,
- Détection précoce des récives

II. Classification :

A. Les antigènes :

1. *Les antigènes onco - foetaux* : Antigène carcino-embryonnaire (ACE), α foeto protéine (AFP)
2. *Les antigènes de différenciation* : antigène carbohydrate (CA 125, 15-3, 19-9, ..), Cyfra 21-1, antigène SCC (squamous cell carcinoma)
3. *Antigène spécifique d'organe* : antigène spécifique de prostate PSA

B. Hormones :

- Hormone chorionique gonadotrope (HCG), lactogènes placentaires
- Calcitonine, thyroglobuline
- Catécholamines et dérivés,
- Sérotonine, gastrine, insuline
- Autres : ACTH, Parathormone, ...

C. Enzymes : Phosphatases acides prostatiques (PAP), phosphatases alcalines, NSE, LDH

D. Immunoglobulines monoclonales.

III. Principes de dosage :

Les marqueurs peuvent être dosés dans le sang ou dans les urines du patient, par méthode **immunologique**, en utilisant un **anticorps spécifique** du marqueur.

Ils peuvent également être détectés sur les coupes histologiques dans les tissus tumoraux grâce aux techniques **d'immunohistochimie**.

IV. Signification de quelques MT :

B. Les antigènes :

1. Les antigènes onco foetaux :

- Glycoprotéines onco foetales présentes à la surface de certaines cellules foetales qui disparaissent rapidement à la naissance.

* **L'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE) :**

o **Pas de valeur diagnostic :**

Absence de spécificité : cancers du sein, digestifs, ovaires, utérus ..

Absence de sensibilité : faux positifs : tabagisme, cirrhose, pathologies inflammatoires digestives (RCH, pancréatite, hépatite)

o **Valeur pronostic** importante pour les cancers du sein et du colon

* **L'alphafoetoprotéine (AFP) : intérêt :**

o Hépatocarcinome

o Tumeurs germinales (ex testiculaire)

2. Les antigènes de différenciation :

- Protéines présentes à la surface de certaines cellules cancéreuses

- On distingue:

* **Antigène carbohydrates :**

- **CA 125** : utile dans les *cancers de l'ovaire*.

- **CA 19-9** : associé aux tumeurs digestives mais peu spécifique de la tumeur et de la malignité

- **CA 15-3** : utile dans la surveillance du cancer du sein

* **Cyfra 21-1** : utile dans les carcinome non à petites cellules du poumon

* **Antigène SCC** : utile dans les cancers du col utérin et la surveillance thérapeutique des cancers épidermoïdes des VA

3. Antigène spécifique de la prostate (PSA)

- Intérêt diagnostic du kc de la prostate : plus le taux est ↑, plus la probabilité de kc est ↑
- Intérêt pronostic : taux corrélé au volume tumoral
- Intérêt pour la surveillance post thérapeutique et le diagnostic des rechutes

B. Les hormones :

* **L'Hormone Placentaires :**

a. **Chorionique Gonadotrope (HCG)** : Glycoprotéine synthétisée par le tissu trophoblastique augmente dans

- o pathologies malignes : **tumeurs trophoblastiques** (chorioncarcinome, môle hydatiforme), et germinale (ovaires, testicules)
- o pathologies bénignes : cirrhose

b. **HLP** : augmente dans les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation

* **Hormones thyroïdiennes :**

La calcitonine : Constamment élevée dans le **cancer médullaire de la thyroïde**.

La thyroglobuline : marque les **cancers différenciés de la thyroïde**,

* **Autres :**

- Les Catécholamines et dérivés : **neuroblastomes** et les **phéochromocytomes**.
- La sérotonine : importante dans les **tumeurs carcinoïdes**
- Gastrine sérique : augmentée dans le **gastrinome**,
- L'Insuline : élevée dans l'**insulinome**

C. Les immunoglobulines monoclonales (IgM) :

Élevées dans le **myélome multiple** et la **maladie de Waldenström**.

D. Les enzymes sériques :

* **La phosphatase acide prostatique (PAP) :**

- forte élévation de leur taux sanguin en cas de **cancer prostatique** en particulier en cas de métastases.
- Non spécifique : à confronter à d'autres marqueur notamment le PSA
- Intérêt surtout pour la surveillance thérapeutique

* **Les phosphatases alcalines :**

- souvent élevées mais de façon non spécifique, en cas de **métastases hépatiques ou osseuses**.
- leur dosage, associé à celui de la GGT peut être significatif de métastases hépatiques.

* **La Neurone Spécifique Enolase (NSE)** : élevée dans le **carcinome à petites cellules du poumon**.

* **LDH** : Leucémie myéloïde et lymphoïde aiguë et chronique et lymphome

V. Conclusion :

- Le marqueur tumoral idéal doit :
 - Etre sensible et spécifique
 - Refléter la **charge tumorale**
 - Prédire le **pronostic**
 - Prédire la **rechute**
- Un marqueur unique n'est souvent pas efficace pour le **dépistage/diagnostic**
- Leur intérêt reste très limité en matière de dépistage, ils jouent cependant un rôle fondamental dans la **surveillance** de certains cancers surtout lorsque leur taux est élevé au moment du diagnostic

42. Immunoglobulines : structure, fonction et exploration

I.	Introduction	IV.	Exploration
II.	Structure	V.	Conclusion
III.	Fonctions		

I. Introduction :

- Ce sont des glycoprotéines douées d'activité anticorps, qui représentent le principal effecteur de l'immunité spécifique humorale.
- Elles sont synthétisés par le lymphocyte B mais surtout le plasmocyte, sécrétés et retrouvés dans les liquides biologiques, on distingue 5 classes par ordre de concentration sérique décroissant : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE

Intérêt :

- o Diagnostique : sérologie (micro-organismes, tm, ..)
- o Thérapeutique : sérothérapie et thérapies ciblées
- o Pathologique : déficits congénitaux et acquis, MAI, syndrome immunoprolifératif (kahler)

II. Structure :

A. Structure générale :

. Toutes les Ig possèdent le même modèle de base en forme de Y, formées par 4 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2 : 2 chaînes légères L (light) et 2 chaînes lourdes H (heavy) liées par des ponts disulfures S-S

- *Chaînes légères L* : communes à toutes les Ig, 2 types : Kappa (K) et Lambda (λ).
- *Chaînes lourdes H* : propres à chaque classe d'Ig :
 - * IgG : chaîne lourde gamma γ * IgA : chaîne lourde alpha α
 - * IgM : chaîne lourde mu μ * IgD : chaîne lourde delta δ
 - * IgE : chaîne lourde epsilon ϵ .

. Chaque chaîne présente 2 types de **domaines** :

- * *Un domaine variable (VH, VL)* : composé d'aa variables selon la spécificité des anticorps, comprend la région de complémentarité (CDR) où se fixe l'antigène.
- * *Un domaine constant (CL, CH)* : composé d'aa peu variables et assurent les fonctions effectrices .

. Action des enzymes : la papaïne coupe l'Ig en 3 fragments :

- * *2 fragments Fab* : le fragment Fab correspond à une chaîne L et aux domaines VH et CH1 de la chaîne H. Assurent la reconnaissance de l'Ag
- * *un fragment Fc* : comprend les 2 parties restantes des chaînes H (2 CH2 et 2 CH3). Assurent les fonctions effectrices

B. Structure particulière :

1- Les IgG : 80% des Ig, caractérisée par les chaînes lourdes γ , 4 sous classes décrites : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 différentes par le nombre de ponts S-S, sous forme monomérique.

L'IgG est bivalente car elle possède 2 sites Ac (2 paratopes).

2- Les IgA : caractérisée par les chaînes lourdes α

- 2 formes :

- * *Monomérique (IgA sérique)* : prédominante dans le sérum
- * *Dimérique (IgA sécrétoire)* : très dominante au nv des sécrétions (salive, larmes, sécrétions nasales, trachéobronchiques, intestinales,..). Formée de 2 monomères d'IgA, réunis par une pièce J et une pièce S qui permet de stabiliser la chaîne J et ainsi assure la protection contre l'action protéolytique des enzymes, ce qui explique leur longue demi-vie (6jrs)

3- Les IgM : caractérisée par les chaînes lourdes μ , 2 formes :

- * *Monomérique* : présente à la surface des LB (BCR)
- * *Pentamérique* : dans le sérum, formée de 5 monomères d'IgM réunis par une chaîne J. Cette structure pentamérique explique la grande affinité de l'IgM pour les Ag et ses propriétés agglutinantes.

4- Les IgE : caractérisée par les chaînes lourdes ϵ , monomères essentiellement tissulaires, présentes à l'état de traces dans le sérum 0.003 g/l

5- Les IgD : caractérisée par les chaînes lourdes δ , présentes à des concentrations sériques faibles 0.3g/l

III. Fonctions :

Assurent 2 types de fonctions : une fonction principale qui est la reconnaissance de l'Ag assurée par le fragment Fab et des fonctions effectrices différentes selon les classes assurées par le fragment Fc

A. Reconnaissance de l'Ag :

- Cette fonction est assurée par une région appelée : site Ac ou paratope, située sur le domaine variable des fragments Fab
- Ainsi, se forment des complexes Ag-Ac= complexe immuns.
- Cette liaison entraîne une modification de la conformation faisant apparaître les sites de fixation du complément sur Fc.

B. Les fonctions effectrices :

1- Fixation et activation du complément (IgG et IgM) : par voie classique, induite par la fixation d'un composant du complément sur le fragment Fc d'une Ig faisant partie d'un complexe immunitaire.

2- Opsonisation (IgG et IgE) : c'est la facilitation de la phagocytose par les macrophages et neutrophiles qui possèdent des récepteurs pour le fragment Fc d'une Ig faisant partie d'un complexe immunitaire

3-Cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac (ADCC) : c'est la mort cellulaire par apoptose induite par les cellules NK qui possèdent un récepteur pour le fragment Fc d'une Ig faisant partie d'un complexe immunitaire

4- La neutralisation : capacité des Ig à bloquer des sites spécifiques sur les exotoxines bactériennes et les virus empêchant l'endommagement des cellules normales de l'organisme

5- Agglutination et précipitation : capacité des Ig à former un amas de grands complexes immunitaires facilitant ainsi la phagocytose

6- Propriétés particulières :

A- IgM :

- 1^o classe d'Ig synthétisée chez le fœtus et la 1^o produite par les plasmocytes au cours de la réponse immunitaire, caractérisant une infection récente ou une primo immunisation
- Puissants agents agglutinants et activateur du complément
- Récepteurs antigéniques à la surface des lymphocytes B.

B- IgG :

- Principal Ac des réactions primaires et secondaires : agit comme opsonine, active le complément et facilite la cytotoxicité cellulaire
- Seule Ig qui passe la barrière placentaire

C- IgA :

- Intervient dans les réponses immunitaires locales, agit surtout neutralisant certaines toxines.

D- IgE :

- Se lie aux mastocytes et basophiles, déclenche leur dégranulation et la libération de médiateurs qui participent à des réactions allergiques et à la défense anti-parasitaire.

E- IgD :

- Rôle de récepteur à la surface des lymphocytes B immunocompétents.

IV. Explorations :

- _ Dosage pondéral **quantitatif** par les méthodes : Macini ou néphélométrie.
- _ Dosage **qualitatif** par immunoélectrophorèse ou immunofixation :
 - ➔ Electrophorèse des protéines sériques
 - ➔ Electrophorèse des protéines urinaires : double intérêt
 - . Préciser la nature de l'atteinte au cours des néphropathies
 - . Rechercher l'existence d'une maladie monoclonale

V. Conclusion :

- _ Les différentes classes d'Ig interviennent successivement dans la réponse immunitaire.
- _ Les IgM sont les premières à apparaître lors de la réponse immunitaire, suivies d'IgG dans les défenses antibactériennes et virales.
- _ L'IgA intervient dans les réponses immunitaires locales, ô des sécrétions.
- _ Les IgE interviennent dans la défense anti-parasitaire, et dans l'hypersensibilité type I ou Anaphylaxie.

43. Immunité Cellulaire :

I.	Introduction	IV.	Activation des lymphocytes
II.	Acteurs de l'immunité cellulaire	V.	Conclusion
III.	Présentation et reconnaissance de l'antigène (Phase Effectrice)		

I. Introduction :

. L'immunité cellulaire est une immunité **spécifique** médiée par les **lymphocytes T** et les **cytokines**, importante pour la défense contre les microbes **intracellulaires**.

. On distingue 3 populations de LT :

* *lymphocytes T cytotoxiques CD8* : Rôle central, assurent l'élimination des cellules de manière direct par production de cytotoxines

* *lymphocytes T auxillaires CD4* : Rôle intermédiaires, stimulation et amplification de la RI par production de cytokines

* *lymphocytes T suppresseurs* : Rôle régulateur de la RI

Intérêt : Implication dans le rejet d'allogreffe, et la réaction d'HSR (hypersensibilité retardée)
Comprendre la pathogénie du virus HIV

II. Les acteurs de l'immunité cellulaire (Les lymphocytes T):

a. Origine et maturation : Les précurseurs (prothymocytes) des LT proviennent de la MO mais leur maturation se déroule au niveau du thymus, 4 étapes :

Thymocyte précoce	→	Thymocyte intermédiaire	→	LT immature	→	LT mature naïf
Double négatif		Double positif		Simple positif		
CD4- CD8-		CD4+ CD8+		CD4+ ou CD8+		

Au cours de la maturation les thymocytes subissent une double sélection :

. *Positive* : survie des thymocytes qui reconnaissent avec avidités suffisante le CMH

. *Négative* : élimination des thymocytes qui reconnaissent les Ag du soi

b. Migration : les LT matures naïfs migrent vers les organes lymphatiques secondaires à la rencontre d'antigènes.

III. Présentation et reconnaissance de l'antigène :

A. Présentation de l'antigène :

- La présentation est assurée par les cellules présentatrices d'Ag (CPA) : monocytes, macrophages essentiellement et les cellules dendritiques.

- Ces cellules assurent à la fois :

1. *Présentation l'Ag* : avec les molécules de classe II du CMH aux LT helper CD4

2. *Production de cytokines* : essentiellement l'IL1 qui est un **costimulateur de la présentation** permettant l'amplification de la réponse T.

B. Reconnaissance de l'Ag :

. Les LT présente à leur surface le TCR jouant le rôle de récepteur pour l'antigène

. Le TCR ne reconnaît que les peptides présentés par les CPA par l'intermédiaire des molécules de CMH

* LT CD4+ : reconnaissent les Ag d'origine EXOGENES, présenté par le CMH II

* LT CD8+ : reconnaissent les Ag d'origine ENDOGENES, présenté par le CMH I

IV. Activation des LT (phase effectrice) :

A- Rôle des lymphocytes T helper= auxiliaires activés : CD4

- La rencontre entre CMH de classe II de la CPA et le lymphocyte T CD4+ naïf entraîne son activation et sa différenciation essentiellement en Th1 et TH2 en fonctions des cytokines qu'ils produisent :

- *Th2* : participe à l'immunité humorale en induisant la production des Ac

- *Th1* : participe à l'immunité cellulaire par production essentiellement de l'IL2 en mettant en jeu les LT CD8, NK et macrophages.

- Les Th1 sont impliqués dans l'HSR

****NC** : L'HSR intervient dans l'immunisation contre les virus ou des parasites intra cellulaires, la résistance au cancer et le rejet de greffons étrangers.

L'exemple le plus connu est celui de l'IDR à la tuberculine.

B- Rôle des lymphocytes T cytotoxiques= cytotoxicité T dépendante :

- la rencontre entre CMH de classe I de la CPA activé et le lymphocyte T CD8+ naïf dans l'organe lymphoïde secondaire peut dans certains cas permettre l'activation directe du T CD8+ (réponse CD8 indépendante des CD4)
- Mais le plus souvent l'induction de la réponse CD8 nécessite la présence de T CD4 activés.
- à la suite de cette interaction, les T CD8 naïfs seront différenciés en T CD8 effecteurs cytotoxiques qui ont la capacité de lyser les cellules portant l'antigène, ceci grâce à la libération des cytotoxines : **perforine et granzymes**
- Une fraction des lymphocytes T activés va devenir, une fois l'infection éradiquée, des lymphocytes T mémoires.

C- Les lymphocytes T suppresseurs (CD8+):

- Ils interviennent dans la régulation de la RI, en libérant des lymphokines qui inhibent l'activité des LB et T.
- Leur rôle est ainsi essentiel pour diminuer et finalement arrêter la RI lorsque l'Ag est inactivé et détruit.
- Ils jouent également un rôle important dans la prévention des réactions auto-immunes

V. Conclusion :

- _ L'immunité cellulaire comprend les réactions d'élimination des cellules infectées par des agents pathogènes intracellulaire (virus, certaines bactéries ou parasites) et des cellules cancéreuses
- _ les lymphocytes T sont le support de l'immunité à médiation cellulaire et de la mémoire immunologique
- _ Le virus du SIDA (VIH) a un tropisme pour les lymphocytes T CD4+ qui ont un rôle important dans l'initiation des réponses immunitaires. La destruction des CD4 entraîne le stade SIDA déclaré de la maladie (stade C), où des infections opportunistes sont susceptibles de se manifester.

44. Immunité humorale :

I.	Introduction	IV.	Différenciation des LB
II.	Lymphocytes B	V.	Mécanismes effecteurs
III.	Reconnaissance de l'antigène et activation du LB	VI.	Conclusion

I. Introduction :

-L'immunité humorale est une immunité spécifique (adaptée et tardive), médiée par les lymphocytes B qui agissent en sécrétant des anticorps

-Elle a pour rôle la défense vis-à-vis des microbes extracellulaires et les toxines

Intérêt : . Sérothérapie : apport passif des Ac permettant une protection immédiate

. Vaccination : apport des Ag permettant la production d'Ac (immunité II)

. Sérodiagnostic : détection par des Ac connus des Ag du sérum

II. Le lymphocyte B :

1. La maturation : **phase indépendante** de l'Ag se déroule au niveau de la MO

Pro B → Pré B → B immature → B mature naïf

→ Chaque étape est caractérisée par un **Réarrangement** des gènes des Ig des pro-B qui va donner les pré-B puis les B immatures qui expriment l'IgM à sa surface

→ puis une **Sélection (tolérance B centrale)** : La phase finale est marquée par élimination des cellules ayant une forte affinité pour les antigènes du soi, qui va donner le B mature naïve qui exprime à sa surface l'IgM et l'IgD

2. La migration : **phase dépendante de l'Ag**

Les LB matures naïves, migrent par le biais du sang vers les organes lymphoïdes secondaires (gg, rate, MALT), pour rencontrer l'Ag

III. Reconnaissance de l'Ag et activation du LB :

A. Reconnaissance de l'Ag :

Cette reconnaissance se fait grâce au **BCR** ; Ig de surface présente à la surface des LB matures, chargée de :

→ *La reconnaissance de l'Ag* : liaison Ag-Ac

→ *L'internalisation de l'Ag et sa présentation* : ce qui confère au LB la fonction de CPA

B. Activation du LB :

Dépend de la nature de l'Ag :

→ *Les Ag thymo-Dépendants* : les plus frq, la liaison Ag-Ac est insuffisante pour activer la cellule B et nécessite la collaboration du LT helper qui va agir par :

* *Contact direct* : grâce au couple CD40/CD40L exprimés respectivement sur le LB et LT

* *Production des cytokines*

Cette interaction est responsable de :

* La prolifération clonale et la différenciation des LB

* Le switch de l'isotype conduisant à la production de différents isotypes d'Ig (IgM, IgA, IgE ..) adapté au type de pathogène

→ *Les Ag thymo-Indépendants* : rare, capable d'activer directement le LB

IV. Différenciation des LB :

Les LB activés se transforment en :

- **Plasmocytes** : sécrétant les Ac qui vont se lier à l'Ag pour former le complexe immun Ac-Ag permettant la destruction et l'élimination de l'Ag

- **LB mémoire** : qui vont vivre pour de très longues périodes, recirculer entre les organes lymphoïdes II et répondre rapidement aux expositions ultérieures de l'Ag

Ceci définit la mémoire immunitaire :

. *La réponse I* : le 1^e contact avec l'antigène fait intervenir les plasmocytes

. Le développement de la réponse nécessite un temps de latence : 10^{min} de jours

. Production d'IgM dont le taux sérique ↑, arrive à un max puis ↓

- . *La réponse II* : le 2^e contact avec le même Ag fait intervenir les LB mémoire avec
 - . Un temps de latence **plus court**
 - . Un taux d'Ac **plus important**
 - . Une affinité **plus importante**
 - . Une décroissance **plus lente**

V. Mécanismes effecteurs :

= Mécanisme effecteurs des Ig

VI. Conclusion :

- _ L'immunité humorale est une immunité spécifique exercée par les lymphocytes B par l'intermédiaire des anticorps.
- _ Elle constitue le principal moyen de défense spécifique contre les antigènes extracellulaires (bactéries, virus et les toxines)

45. Système du complément : nomenclature, voies d'activation, variations physiopathologiques

I.	Introduction
II.	Nomenclature
III.	Voies d'activation

IV.	Fonctions biologiques
V.	Variations physiopathologiques
VI.	Conclusion

I. Introduction :

- Effecteur majeur de l'immunité innée et spécifique à médiation humorale
- _ C'est un ensemble de **protéines** présentes dans le plasma à l'état inactif, synthétisées essentiellement par le foie et activées par des cascades protéolytiques
- _ On lui distingue 3 voies : classique, alterne et lectines qui vont aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire CAM
- Intérêt :** important en pathologie notamment les **hypercomplémentémies** et les **hypocomplémentémies**

II. Nomenclature :

- Les protéines du complément portent un nom composé de **la lettre C majuscule** suivi **d'un chiffre** de 1 à 9 (ex: C1 à C9)
 - le fragment de protéolyse porte en suffixe une **lettre en minuscule** le plus svt a et b
 - le fragment inactivés est suivi de **la lettre i** (ex: C3bi). _____
 - le complexes activé est surmonté d'une barre horizontale (ex: C4b2a)
- Les protéines de la voie alterne sont désignées par une lettre majuscule (facteurs P, B et D).

III. Voies d'activation :

L'activation du complément peut se faire par 3 voies :

- **Classique** : déclenchée par un complexe immunitaire Ag-Ac
- **Alterne** : déclenchée par différents stimuli non spécifiques : surface des pathogène, la variation des paramètres du milieu, ..
- **Des lectines** : déclenchée par des polysaccharides bactériens.

A. Phase initiale :

Différentes selon la voie, mais conduisent toutes à la formation de C5 convertase :

1. La voie classique :

L'initiateur est le C1 qui reconnaît le fragment Fc d'une Ig (IgM ou IgG) faisant partie d'un complexe immunitaire, ceci induit l'activation de **la C1 estérase**

1. La C1 estérase clive C2 en C2a+C2b et C4 en C4a+C4b

- C4b se lie à la surface de la cellule cible
- C2a se lie au C4b pour former le complexe C4b2a = **C3 convertase**

2. La C3 convertase clive le C3 en C3a+C3b

- C3b se lie au complexe C4b2a pour former le complexe C4b2a3b = **C5 convertase**

3. Les fragments : C2b, C3a et C4a sont relargués dans le plasma

2. Voie des lectines :

L'initiateur est une lectine **MBL** qui reconnaît les résidus glucidiques présent à la surface de certaines cellules microbiennes.

Cette liaison entraîne la liaison et l'activation d'une **protéase MASP1 ou 2** qui constitue un complexe actif vis-à-vis du C4 et C2 et suit les mêmes étapes de la voie classique

3. Voie alterne :

L'initiateur est le C3 qui est capable de s'hydrolyser spontanément, cette voie implique 4 protéines : **C3, facteur B et D, et la properdine**

1. Le C3 subit une hydrolyse pour donner C3a+C3b

- C3b se lie à la surface de la cellule cible

2. Le facteur D clive le facteur B en Ba+Bb

- Bb se lie au C3b pour former le complexe C3bBb = **C3 convertase alterne d'amplification** qui reste stable grâce à la properdine

3. La C3 convertase clive le C3 en C3a+C3b

- C3b se lie au complexe C3bBb pour former le complexe C3bBbC3b = **C5 convertase**

B. Phase terminale :

Les trois voies convergent et la phase terminale commune utilise les fractions C5b, C6, C7, C8 et C9, qui vont aboutir à la formation du **complexe d'attaque membranaire (CAM)**

1. La C5 convertase clive la C5 en C5a+C5b

2. Le C5b se lie à la cellule cible et entraîne la fixation du C5, C6, C7 et C8 puis la liaison et la polymérisation du C9 pour créer un pore transmembranaire hydrophile et ainsi la lyse cellulaire osmotique

IV. Fonctions biologiques du complément :

. **L'opsonisation** : le fragment C3b se fixe à la surface des bactéries et facilite la phagocytose par les macrophages

. **L'inflammation** : les fragments C3a, C4a et C5a sont dits anaphylatoxines, entraînent la *dégranulation* des mastocytes et le *chimiotactisme* des neutrophiles vers le foyer infectieux.

. **La cytolysé osmotique** : le complexe d'attaque membranaire (CAM)

. **Neutralisation des virus**

. **Solubilisation des complexes immuns**

V. Variations physiopathologiques :

A. Les hypocomplémentémies :

1. Acquises :

- par hyperconsommation : infections ; maladies inflammatoires et auto-immunes
- par défaut de synthèse : insuffisance hépatique ou dénutrition
- par destruction : auto-anticorps anti-Complément
- déperdition : chez les grands brûlés

2. Innées :

a-**Les déficits de l'activation du Complément** : par déficits en facteur de la voie classique, lectines, alterne ou par déficit de formation du CAM

➔ des infections bactériennes récidivantes surtout à germes pyogènes

b-**Les déficits de la régulation du Complément** : Le déficit en inhibiteur de la C1-estérase est responsable de l'oedème angio-neurotique héréditaire (OANH)

• Cette pathologie se caractérise par des oedèmes post-traumatiques récidivants, notamment du cou et de la face, et/ou des crises abdominales intenses. L'oedème des voies respiratoires peut être responsable d'asphyxies parfois mortelles.

B. Les hypercomplémentémies :

Etats inflammatoires et certaines affections (hodgkin..)

VII. Conclusion :

- Le système du complément constitue un des principaux effecteurs de l'immunité dont l'activation suit 3 voies principales : classique, alterne et des lectines
- Il joue un rôle important surtout en pathologies inflammatoires et tumorales
- Explorée essentiellement par dosage de CH50 associée à C3 et C4

46. Complexe Majeur d'Histocompatibilité : caractéristiques et propriétés

<p>I. Introduction</p> <p>II. Gènes</p> <p>III. Produits moléculaires des gènes</p> <p>IV. Expression cellulaire et tissulaire</p>	<p>V. Fonctions</p> <p>VI. Applications cliniques et exploration</p> <p>VII. Conclusion</p>
--	--

I. Introduction :

- Le CMH est un ensemble de gènes étroitement liés, situées sur le bras court du chromosome 6, codant pour des glycoprotéines membranaires impliquées dans le déclenchement de la réponse immunitaire
- Sa fonction principale est d'assurer la discrimination entre le soi et le non soi par les LT

Intérêt :

- Son implication majeure en greffe et transplantation d'organes
- Ses relations avec certaines situations pathologiques
- Un intérêt médico-légal dans l'exclusion de la paternité

II. Gènes CMH:

_ Répartis en 2 classes :

- . *CMH classe I* : codent principalement pour les molécules HLA-A, -B et -C
- . *CMH classe II* : codent principalement pour les molécules HLADR, -DQ et -DP

***Il existe d'autres protéines qualifiées de CMH classe III mais non HLA : en raison de leur localisation sur le bras court du chr6, codent pour certaines fractions du complément (C4, C2) et certaines cytokines (TNF)*

_ 3 propriétés :

- . *Transmission en haplotype* : Groupe de gènes étroitement liés transmis en bloc par les parents, et donc chaque enfant hérite un haplotype paternel et un maternel.
- . *Codominance* : Les molécules codées par chaque haplotype sont co-exprimées
- . *Polymorphisme* : grand nombre d'allèles à chaque locus

III. Produits moléculaires HLA :

A. Produits moléculaires des gènes de classe I :

_ Hétérodimère constituées d'une chaîne lourde α et d'une chaîne légère, la β 2-microglobuline.

. *La chaîne lourde α* : est composée de trois parties :

- *Une partie extra-membranaire N terminale* : formée de trois domaines :

Alpha 1 et 2 : variables, forment une cavité où va se fixer le peptide

Alpha 3 : constant, entre en action avec la molécule CD8 des LT cytotoxiques

- *Une partie trans-membranaire*

- *Une partie intra-cytoplasmique C-terminale*

. *La β 2-microglobuline* : totalement extra-membranaire, possède une fonction de stabilisation de l'hétérodimère et de transport de la chaîne lourde α

B. Produits moléculaires des gènes de classe II :

_ Hétérodimère constitué d'une chaîne α et d'une β chaîne homologues, composées, toutes les deux de 3 parties :

. *Une partie extramembranaire N-terminale* : alpha 1 et 2, Beta 1 et 2

Alpha 1 et Beta 1 : forment une cavité où va se fixer le peptide

Beta 2 : entre en action avec la molécule CD4 des LT helper

. *Une partie trans-membranaire*

. *Une partie intracytoplasmique C-terminale.*

IV. Expression cellulaire et tissulaire des produits d'histocompatibilité

_ **Les molécules HLA classe I** sont exprimés à la surface membranaire de presque toutes les cellules nucléées humaines et leur expression est plus importante sur les lymphocytes et macrophages

Tissus dépourvus : os, cartilage, cerveau, trophoblaste, spermatozoïdes

_ **Les molécules HLA classe II** ont une distribution plus restreinte : CPA (macrophage, cellules dendritiques, LB) , Cellules T activées et Cellules endothéliales vasculaires

V. Fonctions physiologiques du CMH :

1. *Présentation des antigènes aux lymphocytes* : principale fonction
 - *CMH I* : présente des peptides endogènes aux **LT CD8** ou cytotoxiques.
 - *CMH II* : présente des peptides exogènes aux **LT CD4** ou *Helper*
2. *CMH et maturation des LT* : assurent la reconnaissance du soi et du non soi par les LT grâce à 2 sélections
3. *CMH et cellules NK* : Les cellules Nk présentent à leur surface des Rcp d'activation et d'inhibition de leur cytotoxicité (CMH I)
4. *Coopération cellulaire entre CPA, LB et LT*

VI. Application clinique et exploration :

A. Application clinique :

- _ Reconnaissance de soi et non soi en transplantation et transfusion sanguine
- _ Susceptibilité ou résistance à certaines maladies :
 - . HLA et maladies : Maladie coeliaque, DID (HLA DR3/4), SpA (HLA B27), Behçet (HLA B5),
 - ...
 - . HLA et cancer : la diminution ou la perte d'expression des molécules HLA classe I est impliquée dans certains cancer, permettant aux cellules tm d'échapper à la lyse par les LT CD8 et NK
- _ Médecine légale : paternité

VII. Conclusion :

- Marqueur du soi
- Détermine la prise ou le rejet de greffons tissulaires entre des individus
- La principale fonction des molécules HLA est la présentation de l'Ag aux lymphocytes une fois traité par la CPA, et la reconnaissance du soi et du non soi
- Peut être exploré par : *biologie moléculaire* (MEE des allèles), *sérologie* (détection des molécules HLA à la surface des lymphocytes), et technique biochimiques ou cellulaires.

47. Auto-immunité :

I.	Introduction	IV.	Facteurs Favorisants
II.	Physiologie de l'auto-immunité	V.	Spectre des maladies auto-immunes chez l'homme
III.	Mécanismes physiopathologiques	VI.	Conclusion

I. Introduction :

- Toute réaction immunitaire cellulaire ou humorale développée vis-à-vis des propres constituants de l'organisme, on distingue :

. **Auto-immunité naturelle** : élimination d'auto-Ag détruits ou vieillissants.

. **Auto-immunité pathologique** : auto-agressivité responsable du développement des MAI

Intérêt : compréhension de la physiopathologie des MAI et ainsi une meilleure approche diagnostique, pronostique et thérapeutique.

II. Physiologie de l'auto-immunité :

A. Rappel sur la tolérance immunitaire :

1- Au cours de leur maturation, les LT subissent au niveau du thymus 2 sélections :

. **Positive** : Survie des LT reconnaissant avec avidité suffisante les molécules du CMH

. **Négative** : Élimination par apoptose des LT reconnaissant avec forte avidité les Ag du soi

→ Ainsi, la majorité des LT auto réactifs sont éliminés.

→ 2 mécanismes additionnels contribuent à la tolérance en contrôlant les LT ayant échappés à la déletion : ANERGIE et SUPPRESSION par les LT suppresseurs

2- La tolérance des LB est moins importante, car l'activation des LB nécessite dans la majorité des cas la collaboration des LT. Donc, en l'absence des LT auto réactifs, les LB auto réactifs ne sont que très peu activés

B. Mécanismes de rupture de tolérance :

1- La tolérance élective des cellules T :

1- Modification de l'auto-Ag : explique l'AI observée après certains ttt médicamenteux.

Exp : l'alpha méthyl dopa se fixe sur les GR et modifie leur Ag, et provoque ainsi une réaction immunitaire responsable d'une anémie hémolytique

2- Réaction croisée entre Ag du soi / Ag étranger : La pénétration d'un Ag étranger qui ressemble à un Ag du soi, entraîne la production d'Ac qui reconnaissent et causent la destruction des 2 Ag

Exp : C'est le cas des Sd post streptococciques RAA et GNA.

3- Les virus : En faisant apparaître des néo-Ag à la surface des cellules de l'hôte

Exp : SEP et DID.

2- Dysfonctionnement du système immunitaire :

- Il peut s'agir de :

- Perte de la fonction T suppressive
- Hyperactivité intrinsèque du LT et/ou B

3- Perturbation du réseau idiotypique :

- La pénétration d'un Ag entraîne la formation d'un Ac spécifique qui, lui-même, se comporte comme un Ag. On aura un Ac2 dirigé contre cet Ac1 et ainsi de suite (Ac3 anti Ac2 ; Ac4 anti Ac3...)

- L'Ac2 entraîne un feedback négatif sur l'Ac1 et c'est ainsi pour les autres Ac. Ce qui entraîne l'arrêt de la réponse immunitaire à une certaine limite.

- Donc le réseau idiotypique a un rôle régulateur, sa perturbation par manque d'un auto-Ac anti idiope peut entraîner l'emballement de la réponse immunitaire humorale.

****NC** : Les ttt récents de certaines MAI reposent sur l'injection de l'Ac anti-idiotype manquant.

4- Reconnaissance des Ag séquestrés (théorie des clones interdits)

Vis-à-vis des Ag séquestrés, il n'existe pas de tolérance. Ainsi, à l'occasion d'un traumatisme, il y aura libération de ces Ag dans la circulation avec développement d'une réponse immunitaire

**** NC : Actuellement une seule maladie est retenue dans cette catégorie : uvéite phaco-anaphylactique.**

III. Mécanismes physiopathologique :

A. Immunité humorale (les auto-Ac) :

I- Modulation des récepteurs :

- . Myasthénie : auto-Ac bloquent les Rcp au niveau de la plaque motrice.
- . Basedow : auto-Ac stimule les Rcp à TSH

II- Formation de complexe immun :

- Anémie de Biermer : l'auto-Ac se fixe au FI et bloque l'absorption de vit B12.
- Vascularite : dépôts de complexes immuns dans la paroi vasculaire

III- Cytolyse :

- *Directe* : par le complément : anémie hémolytique auto-immune (AHAI)
- *Indirecte* : par opsonisation : Purpura thrombopénique auto-immun (PTAI)

B. Immunité cellulaire (les LT) :

- Libération de substances inflammatoires et toxiques (hypersensibilité retardée)
- Cytotoxicité directe

IV. Les facteurs favorisants :

1- L'âge : les maladies AI surviennent chez le jeune adulte, mais la fréquence des auto-Ac chez le sujet sain augmente avec l'âge = développement d'une auto-immunité naturelle.

2- Le sexe : prédominance féminine.

3- Facteurs génétiques :

- * les jumeaux homozygotes expriment la même maladie AI.
- * il existe des familles à maladie AI.
- * association des maladies AI-HLA

4- Association des maladies AI : chez le même sujet est assez fréquente.

5- Infections : virales, bactériennes et parasitaires.

6- Médicaments : Exp du Lupus induit par INH.

V. Spectre des MAI chez l'homme :

I- Les MAI spécifiques d'un organe :

- . Auto-Ac anti-ilôts de Langerhans : diabète...
- . Auto-Ac anti-thyroïde : Basedow, Hashimoto.
- . Auto-Ac anti-surrénale : insuffisance surrénale lente....

II- Les MAI non spécifiques d'organe ou systémiques :

- . Auto-Ac anti-nucléaires (AAN): LED, connectivites.
- . Auto-Ac anti-mitochondries (AAM): CBP : cirrhose biliaire primitive.

VI. Conclusion:

- Il arrive que le système immunitaire perd sa remarquable capacité de distinguer le soi du non soi.
- Lorsque tel est le cas, l'organisme sécrète des auto-Ac et des lymphocytes T effecteurs sensibilisés contre ses propres tissus, causant leur destruction ou leur altération.
- Ce phénomène est appelé auto-immunisation et du à la perte de tolérance de l'organisme vis-à-vis ses auto-Ag.
- Les maladies auto-immunes sont des maladies fréquentes d'où l'importance de la compréhension des mécanismes de l'autoimmunisation pour avoir une bonne prise en charge diagnostique, pronostique et thérapeutique.

37. Métabolisme et exploration du Fer :

I.	Introduction	V.	Explorations
II.	Répartition dans l'organisme	VI.	Applications cliniques
III.	Métabolisme	VII.	Conclusion
IV.	Régulation		

I. Introduction :

- Le Fer est un élément paradoxal : *indispensable à la vie cellulaire* (synthèse de l'hème et transport d'oxygène aux tissus, transport des électrons dans la chaîne respiratoire, synthèse de l'ADN) et *Toxique pour la cellule* en cas d'excès
- Présent sous 2 formes : *Héminique* = fer ferreux Fe^{2+} (origine animale) et *Non héminique* = fer ferrique Fe^{3+} (origine animale et végétale)
- Les cibles de la régulation : Absorption intestinale et réserve, pas de régulation des pertes

II. Répartition dans l'organisme :

- *Compartiment fonctionnel (Fe^{2+})* : hémoglobine 60%, myoglobine 5%, enzymes oxydatifs (Cytochrome, catalase, myéloperoxydase)
* *NC* : Le GR à une forte teneur d'où le risque de surcharge chez le polytransfusé
- *Compartiment circulant (Fe^{3+})* : lié à la transferrine
- *Compartiment de réserve (Fe^{3+})* : Représente 35% au niveau des macrophages et des hépatocytes sous forme Ferritine et hémossidérine.

III. Métabolisme :

A. Besoins et apports:

- Apport alimentaire (viandes, poissons, fruits, légumes..) en moyenne 10 à 20mg/j dont seulement 1 à 2 mg /j chez l'homme et 2 à 4mg/j chez la femme, sera absorbée
Ces besoins augmentent : enfance, grossesse et la lactation
- 95% du fer est recyclé : par hémolyse physiologique et catabolisme cellulaire

B.L'absorption du Fer :

- Au niveau du Jéjunum proximal et duodénum :
 - fer héminique : par endocytose.
 - fer non héminique : par réduction en Fe^{2+} par Cybrd1 (Cytochrome b réductase 1) puis pénétration dans l'entérocyte grâce à la DMT1
- Dans l'entérocyte le Fe^{++} est soit :
 - > Stocké par la ferritine
 - > Passe dans la circulation sanguine grâce à la Ferroportine qui sera oxydé en Fe^{3+} par l'Héphaestéine pour être pris en charge par la transferrine plasmatique

C.Transport du Fer :

- Par la transferrine, synthétisée par le foie
- Transport saturable avec une CTF= 30%
- Pénétration cellulaire du fer: grâce au Récepteur à la transferrine ou RTf

D. Les réserves du Fer :

1. Ferritine :

- Protéine (apoferritine) + fer ferrique
- Fer rapidement disponible
- Localisation : surtout le foie, la rate et MO
- Ferritine plasmatique: bon reflet des réserves martiales

2. Hémossidérine :

- Forme stable de réserve martiale
- Fer très lentement disponible.
- Localisation: Macrophages du SRH

E. Les pertes :

- Obligatoires ou physiologiques (1 à 2 mg/j) par desquamation des cellules de la peau, du tractus digestif, du tractus urinaire, sueur, menstruations chez la femme
- Pathologiques : Hémorragies+++

IV. Régulation du métabolisme du fer :

- Hepcidine ++** : Synthétisé par le foie
 - diminue l'absorption et transport Intracellulaire
 - augmente le stockage
 - *Carence martiale : Diminution de l'hepcidine*
 - *Surcharge en fer : Augmentation de l'hepcidine*
- IRP (ion regulatory protein)** : En cas de stock cellulaire bas :
 - empêche la synthèse des sous unités d'apoferritine ;
 - permet la synthèse des RTf de la cellule.
- Complexe : HFE-β2microglobuline** : Se lie au récepteur de la transferrine (TfR1) et augmente la captation du fer : Contrôle du taux plasmatique en fer et Régule l'Hepcidine.
- DMT1** : Régule les entrées du fer
- Ferroportine et héphaestine** : Régule les sorties du fer des entérocytes, macrophages et autres cellules de réserve

V. Exploration du métabolisme du fer :

A. Exploration du fer fonctionnel :

- **NFS+++** : Taux d'hémoglobine, CCMH, TCMH, VGM
 - Ces paramètres ne varient que tardivement+++.
- **Récepteur soluble de la transferrine (TfRs)** : témoin sensible et précoce de la carence en fer

B. Exploration du fer circulant :

- **Fer sérique** : homme : 9 à 30 μmol/l femme : 8 à 28 μmol/l
- **Transferrine sérique avec calcul du coefficient de saturation de la transferrine** :

$$CS = (\text{fer sérique} / \text{transferrine}) \times 100$$
 VN: 25 à 35 %

C. Exploration du fer de réserve :

- **Ferritine sérique ++++** : corrélation excellente
VN: 30 à 300 ng/ml Variations en fonction de l'âge et du sexe
- **Autres** :
 - Ferritine érythrocytaire : intérêt dans le diagnostic et le suivi des surcharges en fer
 - Hémosidérine (coloration de perls sur frottis de MO) : anémies sidéroblastiques.

VI. Applications cliniques :

A. Hyposidérémies

- **Anémie ferriprive +++** : Carence d'apport, besoins accrus (grossesse), malabsorption intestinale, pertes exagérées (saignement chronique surtout digestif et gynéco)
- **Anémie des maladies chroniques (inflammation, infections, cancers, IRC)** : carence fonctionnelle par blocage de l'utilisation de fer .
- Dosage du récepteur soluble de la transferrine+++ : non influencé par l'inflammation

B. Hypersidérémies

- Hémochromatose génétique** : mutation du gène HFE
- Surcharges non hémochromatosiques**
 - Surcharges acquises et multifactorielles**
 - Maladies du foie : hépatites, cirrhose
 - Apport excessif en fer: per os ou transfusionnelle.
 - Maladies hématologiques: Dysérythropoïèses, anémies sidéroblastiques, hémolytiques....
 - Surcharges héréditaires (rares)** : Acéruplasminémie, atransferrinémie héréditaire

VII. Conclusion :

- Le fer est un oligo élément essentiel pour l'organisme
- L'étude du métabolisme du fer trouve tout son intérêt dans ses applications à la pathologie (carence martiale, hémochromatose).
- L'Hépcidine, une des découvertes récentes, devrait constituer un traitement préventif logique de la surcharge en fer dans les hémochromatoses héréditaires.

38. Métabolisme et fonctions de l'hémoglobine et hémoglobinopathies

I.	Introduction
II.	Structure
III.	Métabolisme de l'hème

IV.	Fonctions
V.	Hémoglobinopathie
VI.	Conclusion

I. Introduction :

- C'est le constituant essentiel du globule rouge, il s'agit d'une chromoprotéine à pigment, synthétisée au niveau de la MO
 - Sa fonction principale est le transport de l'oxygène vers les tissus.
- Intérêt :** fréquence des hémoglobinopathies

II. Structure :

- Chromoprotéine globuleuse formée de 4 sous unités identiques 2 à 2, chaque sous unité est formée par 2 parties
- * *une partie protéique = globine* : comprend 4 chaînes identiques deux à deux $2\alpha + 2\beta$ déterminant 3 type d'hémoglobine
 - **HbF** (2α et 2γ) : Forme hémoglobinique principal de la vie foetal, remplacée progressivement après la naissance par l'Hb adulte, et reste à l'état de trace <1%
 - **HbA** (2α et 2β) : Chez l'adulte, majoritaire >95%
 - **HbA2** (2α et 2δ) : Chez l'adulte, minoritaire <3%
 - * *une partie non protéique = l'hème* : formée par 4 noyaux pyrroliques avec au centre un atome de Fer ferreux capable de fixer une molécule d'oxygène

III. Métabolisme :

A. Biosynthèse :

1. Biosynthèse de l'hème :

- . *La 1ère étape* : réaction entre la **glycine** et le **succinyl coenzyme A**, qui aboutit à la production d'**acide aminolévulinique (ALA)** en présence de la vitamine B6.
- . *La 2ème étape* : 2 ALA se condensent pour donner le **porphobilinogène (PBG)**.
- . *La 3ème étape* : 4 molécules de PBG s'unissent pour donner l'**uroporphyrinogène (UPG)** qui sera décarboxylé en **copro-porphyrinogène (CPG)**.
- . *La 4ème étape* : le CPG oxydé fournit le **proto-porphyrinogène III** qui sera oxydé en **protoporphyrine IX**. Cette protoporphyrine IX fixe un atome de fer ferreux au centre pour aboutir à l'**hème**

→ **Régulation** : EPO stimule la synthèse
Vit B6 - Fer

2. Biosynthèse de la globine :

Selon le mécanisme général de la synthèse protéique (transcription + traduction ARN)

- . *Structure primaire* : La chaîne de globine formée de la succession d'AA dans un ordre déterminé génétiquement
- . *Structure secondaire* : spiralisation de la chaîne et la formation de ponts hydrogènes
- . *Structure tertiaire* : un pelotonnement de la molécule réalisant une structure globulaire ; ménageant une cavité où se loge l'hème
- . *Structure quaternaire* : assemblage des chaînes entre elles pour former le tétramère de globine

→ **Régulation** : la synthèse de la globine dépend de l'hème, ainsi une carence en fer (donc de l'hème) va entraîner l'arrêt de la synthèse de la globine

3. biosynthèse de l'Hb :

- L'hème s'unit à la globine, cette liaison se fait par une histidine de la chaîne α ou β
- L'hb existe sous 2 formes en fonction de son affinité à l'oxygène :
 - . Forme R (relâchée) : Forte affinité
 - . Forme T (tendue) : Faible affinité

B. Catabolisme :

- Par hémolyse physiologique 85% (destruction des hématies vieilles) et érythropoïèse inefficace physiologique 15% (érythroblastes défectueux)

- L'hémoglobine est catabolisée au niveau des macrophages :

* *La partie globinique* : hydrolysée en acides aminés qui vont rejoindre le pool métabolique

* *La partie héminique* : dégradée libérant ainsi :

. *le fer* : dont les 2/3 passe dans la circulation PEC par la transferrine pour être utilisé à nouveau pour l'érythropoïèse, le 1/3 restant est stocké dans les macrophages sous forme de ferritine et d'hémosidérine

. *La protoporphyrine* : transformée en biliverdine qui est réduite en BNC.

La BNC se lie à l'albumine qui la transporte aux hépatocytes où elle va subir une glucuronocouplage nécessitant pour donner la BC ou bilirubine Directe.

La BC est excrétée dans la bile, et transformée par les bactéries intestinales en urobilinogène et stercobilinogène qui s'oxydent en urobiline et stercobiline. La plus grande partie est éliminée dans les selles. Une petite quantité d'urobiline est réabsorbée par l'intestin et passe dans les urines.

IV. **Fonctions :**

1. *Transport des gaz dans le sang* : Fonction principale

. *Transport de l'O₂ vers les tissus* : fonction essentielle, dépend de plusieurs paramètres notamment la PaO₂ (\uparrow PaO₂ \rightarrow \uparrow affinité de l'Hb pour l'O₂)

. *Transport du CO₂ vers les poumons* : dépendante également de la PO₂ = *Effet haldane* (\uparrow PO₂ \rightarrow \downarrow CO₂ fixé)

2. *Autres* :

. *Système tampon = Effet bohr* : Le passage de la forme oxygénée à la forme désoxygénée entraîne la libération d'un ion H⁺, et inversement

. *Squelette du GR* : maintien de la forme physiologique du GR

V. **Hémoglobinopathies**

A. Qualitative : Drépanocytose

1. *Définition* : Mutation ponctuelle substitutive touchant la chaîne β de la globine : glutamate (hydrophile) est remplacée par une valine (hydrophobe). L'hémoglobine formée est appelée « HbS ».

2. *Diagnostic* :

. *Clinique* : crise d'anémie hémolytique, accidents de thrombose graves, des douleurs osseuses, déclenchée par l'hypoxie et l'infection = crise vaso-occlusive

. *Biologie* :

NFS : Anémie normochrome normocytaire régénérative

Frottis : on a des hématies falciformes

Electrophorèse : l'HbA est remplacé totalement par l'HbS

B. Quantitative : Thalassémies

1. *Définition* : diminution de la synthèse des chaînes de la globine par délétion d'un gène, deux types de thalassémies α et β en fonction de la chaîne diminuée.

a. Les β thalassémies :

Seule la synthèse de l'HbA qui est entravée, ainsi compensation essentiellement par augmentation de la synthèse de l'HbF

Clinique : déformation osseuse (crâne et mb)

Biologie :

NFS : Anémie microcytaire hypochrome avec ferritinémie normale ou basse

Frottis : Présence de poikilocytes, anisocytes

Electrophorèse d'Hb: augmentation constante d'HbF.

. Les α -thalassémies :

Sont plus rare et affecte les 3 types d'Hb : HbA, HbA₂ et HbF (toutes contiennent la chaîne α), et donc la survie n'est possible que grâce à la synthèse d'Hb anormale Hb Barts (4 chaîne γ) et HbH (4 chaîne β)

Expression variable en fonction des gènes touchés, pouvant aller de la forme asymptotique ou mineure à la forme incompatible à la vie (hydrops foetalis)

VI. Conclusion :

- L'Hb est un bon modèle d'étude de la fonction de synthèse protéique, sa régulation et même ses aspects génétiques.
- La physiologie de la synthèse de l'hémoglobine est intéressante pour la compréhension des hémoglobinopathies qui sont en règle des maladies génétiques qui n'ont pas de ttt curatif pour le moment, les travaux de recherche visent à développer la thérapie génique.

39. Métabolisme et exploration des folates et de la vitamine B12

I.	Introduction	IV.	Rôle physiologique
II.	Métabolisme Vit B12	V.	Exploration
III.	Métabolisme Vit B9	VI.	Conclusion

I. Introduction :

- Substances du groupe vitaminique B qui jouent un rôle important dans la synthèse de l'ADN et la myélinisation.

- Leur carence peut être responsable d'une hématopoïèse inefficace et une anémie macrocytaire

INTERET : la connaissance du métabolisme des folates et la vit b12 permet de comprendre la physiopathologie, le DC et le traitement des anémies mégalo-blastiques

II. Métabolisme de la vit B12 :

A. Besoins et apports:

. **Apport :** Apport exclusivement alimentaire à partir de protéines animales : en moyenne 5 à 30µg/j

. **Besoins :** 1 à 5 µg sont absorbés

B. Absorption :

-Dans les aliments Vit B12 est liée aux protéines

-Sous l'effet du pH acide et des protéases gastriques, elle est libérée et se fixe au facteur intrinsèque FI produit par les cellules pariétales gastriques

-Le complexe B12 -FI se fixe au niveau des entérocytes de l'iléon distal via un récepteur spécifique du FI

-La vit B12 traverse la muqueuse intestinale par un mécanisme Ca²⁺ dépendant.

C. Transport plasmatique :

• Assuré par les transcobalamines, 3 types :

. Transcobalamines I et III: Transport sans livraison aux cellules utilisatrices, constitue donc une forme de stockage

. Transcobalamine II: essentielle au transport et la livraison du B12 aux hépatocytes et aux érythroblastes.

***Déficit congénital en TC II anémie sévère avec taux sérique de B12 normal*

D. Réserve de la VitB12

. Les réserves sont très importante 3-4 mg dont la moitié est au niveau du foie.

. Epuisable en 3-4 ans en cas de carence

E. Les pertes :

selles, urines : sont négligeables

III. Métabolisme des Folates :

A. Besoins/apports et pertes:

. **Apports:** alimentaire sous forme de polyglutamates (légumes verts frais, fruits, céréales, foie, jaune d'oeufs..) en moyenne 0.5 à 1mg/j

. **Besoins :** 100 à 300 µg/j de la naissance à la puberté.

200 à 400 µg/j chez l'adulte.

300 à 500 µg/j chez la femme enceinte++, et allaitante nécessitant une thérapeutique supplémentaire

B. Absorption :

• Dans la lumière intestinale et sous l'action de la flore bactérienne commensale, les folates sont partiellement **déconjugués en monoglutamates**.

• Puis absorbés sous forme de **méthyl THF** au niveau **du jéjunum proximal**.

C. Transport plasmatique :

• La forme circulante est surtout le **N⁵ méthyl THF**, circule sous forme libre ou liée :

→ **Albumine et alpha macroglobuline** : faible affinité

→ **Folates binding protéin soluble (S-FBP)** : Haute affinité

D. Réserves :

- Les réserves sont relativement faibles 10 à 15 mg, la moitié au niveau hépatique
- épuisables dans 1 à 4 mois en cas de carence.

E. Les pertes :

Selles, urines : sont négligeables

IV. Rôles physiologiques :

- Synthèse de la thymidine : fonction dans la synthèse de l'ADN nécessaire pour la multiplication cellulaire notamment les cellules à multiplication rapide (sang, épithélium)
- Synthèse de la méthionine nécessaire pour la maturation de la myéline

Ainsi, une carence vitaminique se traduira :

- Sur les érythroblastes :
 - . Mégaloblastose dans la MO
 - . Macrocytose dans le sang
- Sur l'épithélium digestif : sd épithélial
Atrophie : glossite de Hunter, trouble digestifs, atrophie vaginale, ulcère cutané
- Troubles neurologiques : Défaut de myélinisation
Essentiellement la Sclérose combinée de la moelle

V. Exploration :

A. Examens non spécifiques :

. L'hémogramme : anémie macrocytaire arégénérative.

. Le myélogramme : Mégaloblastose avec asynchronisme nucléo cytoplasmique.

B. Examens spécifiques :

1. La vitamine B12 :

- Dosage de la Vit B 12 : VN= 200 à 500 pg/mL.
- Test de Schilling: abondonnée
- Dosage FI dans le suc gastrique
- Recherche sérique d'anticorps anti FI et anti-cellules pariétales

2. La vitamine B9 :

- Dosage des folates sériques : VN= 5 à 15 µg/l.
- Dosage des folates érythrocytaires : Reflète d'une manière plus fiable l'état de réserves médullaires.

VI. Application Clinique :

- Etiologies de la Carence en vitamine B12 : Carence d'apport, Non dissociation de la vit B12 de ses protéines porteuses, Défaut du FI (maladie de Biermer, gastrectomie), Malabsorption (résection iléale, maladie coelique, MICI, ...)

- Etiologie de la carence de la B9 : carence d'apport, malabsorption dig (maladie coeliaque), augmentation des besoins(grossesse), médicament (méthotrexate)

VII. Conclusion :

- Les folates et la vitamine B12 sont essentiels au fonctionnement de l'organisme,. L'étude de leurs structures et ses différentes formes chimique ont permis le développement des formes thérapeutiques.
- La carence est relativement fréquente dans la population adulte, mais elle est souvent méconnue, en raison de manifestations cliniques frustes quoique potentiellement graves. Les origines de cette carence sont multiples : carences d'apport, malabsorptions, maladie de Biermer...

51. Hémostase primaire : physiologie et exploration

I.	Introduction	IV.	Exploration
II.	Acteurs de l'hémostase I	V.	Conclusion
III.	Étapes de l'hémostase I		

I. Introduction :

- Succession des événements qui aboutissent à la formation d'un caillot plaquettaire sur la brèche vasculaire
 - Correspond à la 1^e étape de l'hémostase : phénomène physiologique visant à arrêter les saignements
 - Il se passe en deux temps : temps vasculaire et le temps plaquettaire.
 - Les acteurs de l'hémostase primaire : Paroi vasculaire, Plaquette, Facteur de von Willebrand (vWF), Fibrinogène
- INTERET :**
- Maladies de l'hémostase I (thrombopénie, thrombopathie, maladie de Willebrand) se manifestant par des syndrome hémorragique de gravité variable.
 - Compréhension du mécanisme d'action des anti agrégants plaquettaires

II. Les acteurs de l'hémostase primaire :

A. Paroi vasculaire

3 tuniques concentriques :

* *Intima* : l'endothélium est caractérisé par une **thromborésistante** grâce à la présence de prostacyclines. Tandis que le sous endothélium comporte du collagène qui est très **thrombogène**

* *Media* : Riche en cellules musculaires permettant la **vasoconstriction**

* *Adventice*

B. Plaquettes :

- *Membrane plaquettaire* : riche en acide arachidonique et comprend des **glycoprotéines (GP)** dont les principales sont la GP IIb IIIa et la GP Ib ainsi que des **récepteurs divers**, dont le plus important est le récepteur à la thrombine, P2Y₁₂ (rcp à l'ADP).
- *Dans le cytoplasme* :
 - 2 réseaux de canaux :
 - *le système canaliculaire ouvert* : permet une communication rapide entre des éléments extra cellulaires et l'intérieur des plaquettes
 - *le système tubulaire dense* : lieu de stockage du calcium.
 - 3 types de granulations :
 - *granules denses* : facteurs proagrégants (ATP, ADP, sérotonine, histamine, calcium et magnésium)
 - *granules alpha* : facteurs d'adhésion (vWF), facteurs de coagulation, facteurs de croissance
 - *grains lysosomiaux* : (hydrolases, phosphatases).

C. Facteur de Von Willbrand (vWF)

- Glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes.
- Dans le plasma, il circule lié au facteur antihémophilique A (facteur VIII) qui le protège contre la protéolyse.
- Il permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium par l'intermédiaire de la GP Ib.

D. Fibrinogène

- Glycoprotéine synthétisée au niveau du foie.
- Permet l'agrégation des plaquettes par l'intermédiaire de la GPIIb/IIIa.

III. Étapes de l'hémostase primaire

2 phases successives :

- *Un temps vasculaire* : Vasoconstriction reflexe à la suite d'une lésion vasculaire, permettant de ↓ le flux et ↑ la concentration des facteurs
- *Un temps plaquettaire* : comporte 3 étapes :

1. Adhésion plaquettaire :

- Adhésion des plaquettes au sous endothélium grâce Facteur Willebrand (FvW) qui forme des ponts entre les plq et le collagène en se fixant sur la GP Ib
- Ainsi une 1^e couche monocellulaire de plq est constituée

2. Activation plaquettaire :

a. Changement de la forme : Passage de la forme discoïde à la forme sphérique et l'émission de pseudopodes.

b. Activation métabolique : Synthèse de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique sous l'action de la cyclo-oxygénase, notamment la Thromboxane A₂ qui est un puissant VC et inducteur de l'agrégation plaquettaire

***NC : L'aspirine agit par inhibition de la COX-2 d'où les propriétés anti-agrégantes*

c. Libération du contenu des granules : En particulier l'ADP qui va activer d'autres plaquettes, par l'intermédiaire du rcp P₂Y₁₂, assurant ainsi **un recrutement**.

*** NC : Les inhibiteurs du P₂Y₁₂ (clopidogrel) agissent en se fixant sur les Rcp P₂Y₁₂ à l'ADP bloquant ainsi son action , d'où les propriétés anti-agrégante*

- Au cours de la phase d'activation plaquettaire, un phénomène essentiel se déroule est le **phénomène de « flip-flop »** membranaire, permettant aux structures internes de la membrane de se repositionner vers l'extérieur en contact avec le plasma, permettant la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, amplifiant considérablement la cascade de la coagulation.

3. **Stade d'Agrégation :** Sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes par l'intermédiaire des GP IIb IIIa, créant **un thrombus fragile** dans un premier temps, qui va se solidifier grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, constituant ainsi le **thrombus blanc ou clou plaquettaire**.

VII. Exploration de l'hémostase primaire

A. 1^{er} intention :

1. **Numération plaquettaire:** 150000-400000 /mm³

Un nombre ↓ implique l'élimination d'une fausse thrombopénie :

- . Frottis à la recherche d'agrégats plaquettaires
- . Prélèvement sur tube citraté

2. **Temps de saignement:** Correspond au temps nécessaire à l'arrêt du saignement d'une plaie cutanée superficielle. On utilise classiquement la méthode d'Ivy :

TS normal <8min , TS allongé >10min

Le TS est allongé par la prise récente de certains d'AAP et dans les maladies de l'hémostase primaire (thrombopathie, thrombopénie, maladie de Willebrand).

B. Autres :

- **Exploration vasculaire :** Etude de la fragilité des capillaire

- **Exploration des plq :**

- * étude de l'agrégation plaquettaire par agrégométrie
- * durée de vie des plq par marquage
- * étude des glycoprotéines mb par cytométrie en flux

-**Exploration des facteurs plasmatique :**

- * dosage du facteur de willebrand : 4-24 ug/ml
- * dosage du fibrinogène : 2-4 g/l

VIII. Conclusion

- L'hémostase primaire est l'un des systèmes physiologiques le plus complexe, qui non seulement participe au contrôle de la fluidité du sang, mais aussi intervient dans les principaux processus physiopathologiques.
- L'évolution de nos connaissances sur la physiologie de l'hémostase primaire a permis le développement des méthodes d'explorations ; et ainsi le diagnostic des différentes pathologies de l'hémostase primaire : maladie de Von Willebrand, thrombopénies, et les thrombopathies acquises ou constitutionnelles.

52. Coagulation : physiologie et exploration

<p>I. Introduction</p> <p>II. Protéines de la coagulation.</p> <p>III. Etapes de la coagulation.</p> <p>IV. Régulation de la coagulation.</p>	<p>V. Exploration de la coagulation</p> <p>VI. Pathologie en coagulation</p> <p>VII. Conclusion</p>
---	--

I. Introduction :

- Succession de réactions enzymatiques qui aboutissent à la transformation du fibrinogène en fibrine, permettant de solidifier le clou plaquettaire, ainsi la formation du thrombus rouge
- Correspond à la 2^e étape de l'hémostase : phénomène physiologique visant à arrêter les saignements
- 3 temps : initiation, amplification, et propagation
- 2 voies : intrinsèque et extrinsèque
- ***Le Ca²⁺ : élément indispensable à la coagulation !***

INTERET :

- * Anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation se traduisant par des syndromes hémorragiques ou thrombotiques.
- * Compréhension du mode d'action des anticoagulants

II. Les protéines de la coagulation

Protéines plasmatiques qui incluent **des facteurs de la coagulation** et **les inhibiteurs physiologiques** de la coagulation.

A. Facteurs de coagulation

- Les facteurs de coagulation sont au nombre de 12, synthétisés par le foie à l'exception du F.tissulaire III (cellules adventicielles) et F.antihémophilique A VIII (cellule endothéliales)
- *****NC : ceci explique les désordres hémorragiques en cas d'IHC***
- Certains facteurs nécessitent la vit K pour être synthétisés, dits les facteur vitamino-K dépendant : II, VII, IX, X
- ***** NC : ceci explique les désordres hémorragiques en cas de déficit de la vit K, et le mode d'action des AVK***
- Ils sont regroupés selon leur structure et leur fonction en :

1. Zymogènes :

- *de sérine protéases :*** facteurs vitamine K dépendantes (II, VII, IX, X), les F **XI, XII** et la Prékallicroïne
- *de transglutaminase :*** F **XIII**

2. Cofacteurs : FV, VIII et le Kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHPM)

- F Va est le cofacteur du FXa,
- F VIIIa est le cofacteur du FIXa,
- KHPM est le cofacteur de la PréKallikreine.

3. Substrat : Fibrinogène FI

5. Recepteur : Facteur tissulaire FIII

B. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation :

Protéines plasmatiques : Antithrombine (AT), la protéine C et son cofacteur la protéine S (Vitamine K dépendantes) et le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibiteur)

III. Etapes de la coagulation :

A. Phase d'initiation :

Conduit à la génération de faibles traces de thrombine IIa, 2 voies :

1. Voie extrinsèque : majoritaire +++, initiée par le facteur tissulaire (FT) à la suite d'une brèche vx

- Le FT se lie au FVII et entraîne la formation du complexe FT-FVIIa.
- Ce complexe peut activer le FIX ainsi que le FX mais d'une façon limitée.
- Le FXa active le FII en FIIa (thrombine)

2. Voie intrinsèque : mineure, initiée par le système contact (**PK, KHPM, FXII**)

- **Prékallicroïne** en présence de son cofacteur le **KHPM** est transformée en kallicroïne
- La kallicroïne active le **FXII** en **FXIIa**.
- Le **FXIIa** active le **FXI** en **FXIa**.
- Le **FXIa** active le **FIX** en **FIXa**.
- Le **FIXa** active le **FX** en **FXa**.
- **FXa** active le **FII**

B. Phase d'amplification :

Aboutit à l'accumulation des facteurs activés à la surface des plaquettes (IIa, Va, VIIIa, IXa, Xa)

- La thrombine générée clive le FVIII en FVIIIa et le FV en FVa
- Le FIXa généré se lie au FVIIIa pour former le complexe **[IXa-VIIIa]** appelé la tenase intrinsèque qui augmente la catalyse du FX par le FIXa de façon très importante
- Le FXa généré se lie au FVa pour former le complexe **[FXa-FVa]** appelé le **complexe prothrombinase**.

C. Phase de propagation :

Aboutit à la génération explosive en thrombine assurée par :

- Le complexe prothrombinase clive la prothrombine en thrombine
- Cette importante quantité en thrombine (IIa) entraîne :
 - * Protéolyse du fibrinogène en monomères de fibrine qui se polymérisent spontanément pour former la trame du réseau de fibrine
 - * La thrombine active le FXIII en XIIIa qui vient stabilisé le caillot de fibrine.

IV. Régulation de la coagulation :

- **Complexe TFPI** : bloque l'activité du FT.
- **AntiThrombine plasmatique** : inhibe surtout la thrombine, FXa.
- **Le système protéine C- protéine S** : la protéine C activée par la thrombine en présence de la thrombomoduline de l'endothélium, est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa

V. Exploration de la coagulation :

A. Tests de première intention :

1. Exploration de la voie extrinsèque : TQ - TP - INR

Temps de Quick TQ : C'est le temps de coagulation à T°37C d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP) en présence du Ca et de thromboplastine (12-13sec)

Taux de prothrombine TP : TQ exprimé en % (>70%)

Ratio normalisé international INR : Temps de Quick du malade / Temps de Quick du témoin
Uniquement pour les malades sous AVK

2. Exploration de la voie extrinsèque : TCA

Temps de coagulation à 37°C d'un PPP en présence de Ca²⁺, de céphaline et activateur de la phase contact

Rapport TCA patient /TCA témoin ≤ 1,2 pour (Adulte).

3. Dosage du fibrinogène : VN : 2-4 g/l

B. Tests de 2^{me} intention

- Dosages séparés des facteurs de la coagulation.
- Dosage des inhibiteurs

I. Pathologie de coagulation :

1. Allongement isolé du TQ :

- Insuffisance hépatocellulaire modérée
- Traitement AVK et Hypovitaminose K
- Déficit en FVII

2. Allongement isolé du TCA

- Héparine Non Fractionné
- Déficit isolé avec un syndrome hémorragique :
 - FVIII : hémophilie A.
 - FIX : hémophilie B
 - FXI
- Déficit en facteurs sans risque hémorragique : FXII, KHPM, PK

3. Allongement concomitant de TQ et TCA

- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Déficit en facteurs du tronc commun de la coagulation (FV, FX, FII) - fibrinogène
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

4. Thrombophilie :

- Déficit en AT
- Déficit en PC/PS ou Résistance à la protéine C activée
- Augmentation du FVIII circulant
- Recherche des anticorps antiphospholipides
- Recherche de la mutation FII Leiden

VII. Conclusion :

- La coagulation correspond à une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la transformation par la thrombine du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui constitue l'armature du caillot.
- Ce phénomène est localisé et régulé par un ensemble d'inhibiteurs physiologiques.
- Les dérèglements de ce système exposent à un risque de thrombose ou à un risque hémorragique.

53. Système Plasminogène : physiologie et exploration

I.	Introduction	IV.	Explorations
II.	Facteurs de la fibrinolyse	V.	Conclusion
III.	Voies d'activation		

I. Introduction :

- La succession d'événement qui aboutit à la transformation du **plasminogène** en **plasmine**, permettant la dissolution du caillot de fibrine et ainsi la reperméabilisation des vaisseaux
- Correspond à la 3^e étape de l'hémostase : phénomène physiologique visant à arrêter les saignements
- 3 voies d'activation : principalement le t-PA et l'urokinase et accessoirement le FXIIa

INTERET :

- * son implication dans la maladie thrombo embolique
- * Compréhension du mode d'action des anti fibrinolytique (mévalyse, actilyse)

II. Les facteurs de la fibrinolyse :

A. Plasminogène :

- Précurseur inactif synthétisé par le foie, et circulant dans le plasma
- Sous l'influence d'activateurs, le **plasminogène** se transforme en **plasmine** ; enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation.

B. Activateurs du plasminogène :

- **t-PA** *+++ (activateur tissulaire du plasminogène)* : synthétisé par cellules endothéliales et qui présente une forte affinité pour la fibrine
- **Urokinase** : synthétisé par les cellules rénales sous forme de pro-urokinase, qui s'active en urokinase au contact du caillot de fibrine
- *Système dépendant du FXIIa.*

C. Inhibiteurs physiologiques du système fibrinolytique:

- *Les inhibiteurs de la plasmine* : α 2-antiplasmine et α 2-macroglobuline qui intervient lorsque α 2-antiplasmine est saturée.
- *Les inhibiteurs des activateurs du plasminogène* : PAI-1 et PAI-2
- *Inhibiteur de la Fibrinolyse Activable par la Thrombine (TAFI)*: inhibe la liaison plasminogène - fibrine

III. Voies d'activation de la fibrinolyse :

A. Voie vasculaire par le t-PA *+++:*

- Dès que se forme des traces de fibrine, les cellules endothéliales libèrent le t-PA
- Le t-PA se fixe sur la fibrine et active le plasminogène en plasmine **UNIQUEMENT** au niveau du thrombus.
- La plasmine générée entraîne la fibrinolyse produisant ainsi les produits de dégradation de la fibrine en particulier les **D-dimères** *qui sont spécifiques*
- Une libération massive de t-PA entraîne un excès de formation de plasmine responsable d'une fibrinogénolyse

B. Voie du système pro-urokinase

- Pro-urokinase se lie au plasminogène déjà fixé à la fibrine, et se transforme en urokinase sous l'effet de la Kallikréine.
- L'urokinase entraîne l'activation du plasminogène en plasmine.

C. Voie du système dépendant du FXII

- *Effet direct* : FXIIa peut activer directement le plasminogène en plasmine.
- *Effet indirect* : Le FXIIa en présence du KHPM active la prékallikréine (PK) pour donner la kallikréine qui est capable d'activer la pro-urokinase en urokinase.

***NC : Les activations pathologiques de la voie endogène de la coagulation sont ainsi susceptible d'être associées à de réactions fibrinolytiques importantes*

IV. Exploration de la Fibrinolyse :

A. Tests globaux :

- *Direct* : Temps de lyse d'un caillot

- *Indirect* :

* Dosage du fibrinogène

* Dosage des PDF : non spécifiques

* Dosage des D-dimères :

- Spécifiques de la dégradation de la fibrine.
- *Valeur prédictive négative dans le diagnostic d'exclusion de la maladie thrombo-embolie veineuse dans 95 à 98% des cas.*
- Les D-dimères peuvent augmenter en dehors de la thrombose : Sujet âgé, Grossesse, Chirurgie récente ...

B. Tests analytiques :

- ✓ Dosage du plasminogène
- ✓ Dosage de l' α 2AP
- ✓ Dosage du PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor)
- ✓ Dosage du t-PA (tissue Plasminogen Activator)

V. Conclusion :

- ✓ La connaissance des caractéristiques hémato - biologiques et des moyens d'exploration de l'hémostase présente un intérêt particulier du fait de leur application pour le dépistage et le diagnostic d'un syndrome hémorragique et pour le bilan de thromboses veineuses récidivantes qui menacent le Pc vital par le risque d'embolie pulmonaire.
- ✓ Devant un syndrome hémorragique, quatre examens de base sont nécessaires : numération plaquettaire, TQ, TCA, dosage du fibrinogène.

54. Erythropoïèse : compartimentation cellulaire, régulation et exploration

I.	Introduction	V.	Exploration
II.	Compartiments de la lignée érythroblastique.	VII.	Application Clinique
III.	Cinétique de l'érythropoïèse	VIII.	Conclusion
IV.	Régulation de l'érythropoïèse		

I. Introduction

- Ensemble des mécanismes qui concourent à la formation des globules rouges et le maintien des taux d'hémoglobine circulants à des taux physiologiques, se déroulant dans la moelle osseuse
- 4 compartiments : cellule souche, précurseurs, progéniteurs et globule rouge
- La régulation dépend essentiellement de l'EPO
- Fonction : transport gazeux

INTERET : fréquence des atteintes de la lignée érythrocytaire quantitative (anémie, polyglobulie) et qualitative (taille, forme, inclusion)

II. Compartiments de l'érythropoïèse

A. Cellules souches pluripotentes :

Cellule très primitive avec haut pouvoir d'auto-renouvellement et de différenciation vers toutes les lignées hématopoïétiques

B. Progéniteurs érythroblastiques :

- **CFU-GEMM** : progéniteur myéloïde commun (Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Mégacaryocyte)
- **CFU-E/MK** : Progéniteur bipotent (Erythrocyte/Mégacaryocyte)
- **CFU-E** : progéniteur érythroïde sensible à l'EPO

C. Précurseurs érythrocytaires

Proérythroblaste → *Erythroblaste basophile* → *Erythroblaste polychromatophile* → *Erythroblaste acidophile* → *Réticulocyte*

- Quatre mitoses entre le proérythroblaste et l'érythroblaste acidophile (le proérythro subit 1 mitose, le basophile 2 mitoses et le polychromatophile 1 mitose)
 - L'érythroblaste acidophile ne se divise pas : maturation vers le réticulocyte par expulsion du noyau qui est phagocyté par les macrophages de la MO
 - Le réticulocyte se différencie du GR par la persistance d'organites : mitochondrie et ribosomes
- Au cours de la maturation :
 - ↓ taille et ↓ rapport nucléo-cytoplasmique
 - ↑ pourcentage des cellules
 - Synthèse progressive de l'Hb qui est une base responsable du passage de la basophilie à l'acidophilie

D. Globule rouge :

- Disque biconcave
- Cellule anucléée ++
- Cytoplasme acidophile dépourvu d'organites ++

III. Cinétique de l'érythropoïèse

- L'érythropoïèse médullaire dure 5 à 7 jours.
- Environ 10% des EB meurent : érythropoïèse inefficace physiologique.
- Durée de vie 120 jours.

IV. Régulation de l'Erythropoïèse

A. Facteurs hématopoïétiques :

1. Facteurs de croissance :

. Erythropoïétine (EPO) :

- ✓ **Synthèse** : glycoprotéine synthétisée principalement par le rein 90% et accessoirement le foie 10%
- ✓ **Action** : Diminue la durée du cycle érythrocytaire et stimule la synthèse de l'Hb
- ✓ **Stimulation** : par l'hypoxie rénale.

. Autres : androgènes, hormones thyroïdiennes

2. Facteurs inhibiteurs :

- . **TNF α** : diminue la croissance des précurseurs et favorise leur apoptose.
- . **TGF β** : diminue la prolifération des progéniteurs et des précurseurs érythroblastiques.
- . **Cytokines inflammatoires** : diminuent la synthèse rénale de l'Epo.

B. Les oligo éléments :

- . **Le fer et la vitB6** : nécessaire pour la synthèse de l'hémoglobine
- . **Les folates et la vitamine B12** : nécessaire pour la synthèse de l'ADN

V. Exploration de l'érythropoïèse

- **Hémogramme +++.**
- Numération des réticulocytes sanguins : VN 120 000 /mm³
- Myélogramme

A. Hémogramme :

Prélèvement : sang veineux sur tube EDTA

Technique : automatique ou manuelle

Données : qualitatives et quantitatives

1. Données quantitatives de l'hémogramme :

. **Paramètres mesurés :**

- Nombre de GR : femme 4.5 à 5 10¹²/L
Homme 5 à 5.5 10¹²/L
- Taux d'hémoglobine : femme 12 à 16 g/dl
Homme 13 à 17 g/dl
- Volume globulaire moyen (**VGM**) : 80 à 98 fl

. **Paramètres calculés :**

- Hématocrite (Hte) : femme 37 à 47%
Homme 40 à 54%
- Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH): 27 à 32 pg
- Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH): 32 à 36%

2. Données qualitatives de l'hémogramme :

- **Frottis sanguin** : coloration MGG
Analyse de la morphologie, la couleur et le contenu

VI. Application clinique :

A. Anomalie quantitative :

↓ GR et donc de l'Hb : anémie par perte de GR (hémorragie), destruction (hémolyse) ou défaut de production (envahissement médullaire, myélofibrose, toxique/médicamenteuse, ..)

↑ GR svt associée à une ↑ de l'Hb et l Hte : polyglobulie par hypersensibilité à l'EPO (P.primitive) ou Hypersécrétion d'EPO (P.secondaire)

B. Anomalie qualitative :

. **Taille** : anisocytose (taille variable)

. **Forme** : Poïkilocytose (formes variable)

Non spécifique, sa présence impose une analyse précise pour MEE une morphologie particulière orientant vers une étiologie : schizocytes (MAT), sphérocytes (Minkovski chauffard), elliptocytes (elliptocytose héréditaire), dacryocytes (myélofibroses), hématies falciformes (drépanocytose)...

. **Couleur (contenu en Hb)**: Hypochromie, Anisochromie, Polychromasie

. **Inclusions** : Corps de Jolly (patients splénectomisés), granulations basophiles (saturnisme, thalassémie), microorganismes (Plasmodium falciparum)

VIII. Conclusion

- Physiologiquement, la formation des érythrocytes est continue. En cas de besoin, les capacités d'adaptation de l'érythropoïèse sont très importantes.
- L'érythropoïétine est la principale hormone régulatrice de ce processus.
- Grâce au derniers progrès, l'EPO recombinante humaine est produite et commercialisée pour le traitement de l'anémie des patients insuffisants rénaux chroniques.
- Sa sécrétion anormale et/ou ectopique peut survenir lors de tumeurs rénales malignes, kystes du rein, hépatomes... entraînant une polyglobulie.

55. Hémolyse physiologique

<p>I. Introduction</p> <p>II. Vieillessement des globules rouges</p> <p>III. Hémolyse Intra Tissulaire</p> <p>IV. Hémolyse Intra Vasculaire</p>	<p>V. Exploration</p> <p>VI. Applications cliniques</p> <p>VII. Conclusion</p>
---	---

I. Introduction :

- Destruction des GR à la fin de leur vie dont la durée moyenne est de 120 jours.
 - Cette hémolyse physiologique est essentiellement intratissulaire 90%, et accessoirement intra vasculaire 10%
- INTERET :** La connaissance des mécanismes de l'hémolyse permet la compréhension des manifestations pathologiques liées à l'hyperhémolyse ; et de procéder à son exploration rationnelle.

II. Mécanisme de vieillissement des GR :

- *Modifications biochimiques* : diminution du contenu enzymatique
 - *Modifications membranaires* : perte des lipides membranaires, phénomènes oxydatifs.
 - *Modifications morphologiques* : tendance à la sphéricité
 - *Modifications de la plasticité* : diminution de la déformabilité des globules rouges
- Et par conséquent, une stagnation dans les capillaires des sinus médullaires et spléniques

III. Hémolyse intratissulaire :

- *Le siège et mécanisme* : phagocytose par les macrophages du SRH principalement de la MO, foie et rate
 - *Conséquences* :
L'hémoglobine va être catabolisée :
 - * *La partie globinique* : hydrolysée en acides aminés qui vont rejoindre le pool métabolique
 - * *La partie héminique* : dégradée libérant ainsi :
 - . *le fer* : dont les 2/3 passe dans la circulation PEC par la transferrine pour être utilisé à nouveau pour l'érythropoïèse, le 1/3 restant est stocké dans les macrophages sous forme de ferritine et d'hémosidérine
 - . *La protoporphyrine* : transformée en biliverdine qui est réduite en BNC.
- La BNC se lie à l'albumine qui la transporte aux hépatocytes où elle va subir une glucurono-conjugaison nécessitant pour donner la BC ou bilirubine Directe.
- La BC est excrétée dans la bile, et transformée par les bactéries intestinales en urobilinogène et stercobilinogène qui s'oxydent en urobiline et stercobiline. La plus grande partie est éliminée dans les selles. Une petite quantité d'urobiline est réabsorbée par l'intestin et passe dans les urines.

En cas d'hyper hémolyse avec dépassement de la capacité de conjugaison du foie, la BNC s'accumule, capable de traverser la barrière hémato méningée provoquant l'ictère nucléaire

IV. Hémolyse intravasculaire :

- *Le siège et mécanisme* : par lyse osmotique ou fragmentation au niveau des capillaires
- *Les conséquences* : L'Hb est libérée dans le plasma et se lie à l'haptoglobine, synthétisée par le foie. Le complexe Hb-haptoglobine, ne passe pas le filtre glomérulaire, il est captée et dégradé par l'hépatocyte

En cas d'hyper hémolyse avec dépassement de la capacité de fixation de l'haptoglobine, l'Hb traverse le filtre glomérulaire. Elle est réabsorbée par les cellules du tubule rénal qui la catabolisent et se chargent de dépôts de fer (seuil 150 mg/dl)

- Une hémoglobinurie apparaît lorsque la capacité de réabsorption tubulaire est dépassée
- Une hémosidérinurie apparaît quelques jours plus tard par desquamation des cellules tubulaires

V. Exploration de l'hémolyse :

- . *Exploration directe* : La demi-vie des GR par la méthode d'immuno marquage
- . *Exploration indirecte* :
 - Hémogramme* : anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire Régénérative
 - Bilirubine* : L'hyper bilirubinémie à prédominance libre
 - Haptoglobine* : basse
 - LDH* : élevée
 - Ferritine, fer sérique* : élevés

. Le bilan étiologique d'une hyperhémolyse :

- De 1^{ère} intention** : Test de coombs direct (une anémie hémolytique auto-immune)
Le frottis sanguin (schizocytes, GR déformés)

De 2^{ème} intention :

- *Fragilité globulaire de résistance osmotique* : sphérocytose de Minkowski Chauffard
- *Électrophorèse de l'hémoglobine* : thalassémies, l'hémoglobine S (drépanocytose),
- *Hémoglobinurie nocturne paroxystique* : cytométrie en flux et test de Hamdacie
- Test de sensibilité à l'oxydation et dosage enzymatique : déficit en G6PD et PK

VI. Application clinique = hémolyse pathologique :**A. Hémolyse corpusculaire :**

- . *Membranopathie* : maladie de Minkowski-Chauffard, HPN
- . *Hémoglobinopathie* : Drépanocytose, Thalassémie
- . *Enzymopathie* : déficit en G6PD, Pyruvate Kinase

B. Hémolyse extra corpusculaire :

- . *Toxique* : Saturnisme, sulfamides, venins de serpents, Benzène, naphtalène, plomb...
- . *Infectieuses* : Paludisme, Bartonellose, sepsis à Clostridium perfringens
- . *Mécaniques* : MAT, Valves mécaniques, CEC
- . *Immunologique* :
 - * **Allo-immune** : transfusion, incompatibilité fœto-maternelle.
 - * **Immunoallergique** : prise médicamenteuse
 - * **Auto-immune** : Sd lymphoprolifératifs, lupus, virus, cancer...

VII. Conclusion :

- L'hémolyse physiologique est un phénomène de destruction des GR vieilliss ;
- Son siège fréquent est intratissulaire ; elle devient pathologique par 2 mécanismes principaux : hémolyse corpusculaire et extracorpulaire.
- La fréquence des anémies hémolytiques constitutionnelles héréditaires ou acquises, rendent l'étude de la physiologie et de l'exploration de l'hémolyse indispensable pour le diagnostic et le traitement.

56. Groupes érythrocytaires : antigènes, anticorps, applications

I.	Introduction
II.	Système ABO
III.	Système Rhésus

IV.	Système Non ABO non Rh
V.	Applications Cliniques
VI.	Conclusion

I. Introduction :

- Ensemble des antigènes allotypiques, génétiquement transmis, détectés par des Ac spécifiques, et qui se trouve à la surface de la membrane érythrocytaire.
- Ces Ag introduit dans l'organisme qui les reconnaît comme pathogènes, peuvent être la cible d'Ac naturels ou immuns responsable d'une lyse cellulaire parfois grave voire mortelle
- Diverses catégories dont les principaux sont les systèmes ABO et Rhésus.

INTERET :

- L'importance de ces systèmes dans la sécurité transfusionnelle et la greffe d'organe
- La compréhension de ces systèmes permet de comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'immunisation Fœto-maternelle.

II. Le système ABO :

A. Définition et répartition :

- Les groupes ABO se définissent à la fois par *les antigènes présents sur l'hématie* et par *les anticorps toujours présents dans le plasma* en l'absence de l'antigène correspondant
 - Les antigènes ABO ont une distribution *ubiquitaire* : présent à la surface des hématies, autres cellules sanguines (GB et plq) et les tissus (sauf tissu conjonctif et SNC)
- *Les antigènes ABO sont donc de véritables antigènes tissulaires d'histocompatibilité.*

B. Biochimie :

1. Les antigènes :

- Il s'agit de glycoprotéines différentes par les radicaux sucrés, constituées de 2 parties :
- . *Substance de base* : dite substance H codé par le gène H et détermine l'Ag H
Sur laquelle se fixe

. *un Radical glucidique* :

N acétyl galactosamine : codé par le gène A et détermine l'Ag A.

Galactose : codé par le gène B et détermine l'Ag B.

- 4 groupes peuvent ainsi être définis :
- Groupe A = antigène A
- Groupe B = antigène B
- Groupe AB = antigènes A + B (les 2 sucres sur la substance H)
- Groupe 0 = ni antigène A, ni antigène B, antigène H

2. Les anticorps :

On peut rencontrer deux types d'anticorps : naturels et immuns

→ *Les anticorps naturels ou réguliers :*

Synthétisés spontanément chez le nourrisson entre 3 et 6mois en dehors de toute stimulation antigénique et constamment présents en l'absence de l'antigène correspondant, de 2 type : Anti-A et anti-B

Caractéristiques :

- * IgM incapable de passer le BP
- * Fort pouvoir hémolytique
- * Accident dès la première exposition incompatible

Ces Ac sont absent chez le nouveau-né, D'où les difficultés de détermination du groupe sanguin .

→ *Les anticorps immuns :*

Observées le plus souvent chez le sujet O suite à une allo-immunisation (grossesse, sérothérapie, transfusion ...), de type IgG capable de passer la BP avec haut pouvoir hémolytique

C. Génétique :

- Les gènes sont situés sur le bras long du **chromosome 9** ;
- A et B sont codominants, O récessif

- Ainsi, 6 génotypes sont définis donnant quatre phénotypes :
 - A/A et A/O => phénotype A
 - B/B et B/O => phénotype B
 - A/B => AB
 - O/O => O.

D. Détermination des groupes ABO :

Pour une sécurité optimale :

- 2 Techniques différentes :
 - . Beth Vincent (épreuve globulaire) : détermination des Ag
 - . Simonin (épreuve sérique) : détermination des Ac
- La détermination se fait à 2 reprises sur 2 prélèvements à 24h d'intervalle.
- 2 techniciens différents utilisant deux lots différents de réactifs.

On doit obtenir une concordance absolue .

E. Cas particuliers :

2) Sous groupe A et B :

- Certains GR moins fortement agglutiné que d'autres en raison du nombre des site antigénique
- Antigène A :
 - . phénotype A1 : fortement agglutiné par l'anti-A, le plus frq 80% des sujets
 - . phénotype A2 : moins fortement agglutiné
 - . phénotype A faibles : rare moins faible que A2
- Antigène B : les phénotype B faibles sont bcp plus rare

3) Phénotype Bombay :

- Pas de gène H => pas de substance H et donc pas d'Ag A et B et sont d'apparence de groupe O
- Sérum contient des Anti corps: anti-A, anti-B et anti-H hémolysants: risque de transfusion constant

III. Le système Rhésus :

A. Définition et répartition :

Il s'agit de holoprotéines présent uniquement à la surface des GR, les plus immunogènes après le système ABO

B. Biochimie :

1. Les antigènes :

- Au nombre de 5 : D, C, c, E, e
 - * L'Ag D : est le plus immunogène, sa présence détermine le caractère Rh+ et son absence Rh-
 - * Les autres Ag (C et c), (E et e) : sont antithétiques (la présence de l'un implique l'absence de l'autre)

2. Les anticorps :

Contrairement au système ABO, il n'existe pas d'Ac anti Rh naturels . Ces Ac apparaissent suite à une allo immunisation (transfusionnelle, obstétricale...)

Caractéristiques :

- * IgG capable de passer la BP
- * hémolytiques
- * Accidents à partir de la 2^e exposition non compatible

C. Génétique :

Les gènes sont présents sur le Chromosome 1 codant pour 2 protéines :

Prot D => Ag D

Prot CE => Ag C ou c , Ag E ou e

D. Détermination du groupage Rhésus :

Test d'agglutinations en présence du sérum anti D :

- . Si agglutination positive : sujet Rhésus +.
- . Si agglutination négative : sujet Rhésus -, dans ce cas il faut rechercher les autres Ag Cc Ee

E. Cas particuliers :

1) Phénotypes D faible : Faiblement ou pas agglutiné par le sérum anti-D

2) Phénotypes D partiel :

- Ag D est en réalité une mosaïque de sous unités.
- Ag D partiel : manque sous unité

Le sujet est considéré donneur+ et receveur -

- 3) **Phénotypes Rh nul** : absence totale de l'ensemble des molécules du complexe Rh svt associée à des anomalies du GR (fragilité osmotique, anomalie mb, perméabilité...) responsable d'anémie hémolytique chronique

IV. Systeme non ABO non Rh :

Le plus important est le système Kell : très immunogène, Ac de type IgG capable de passer la BP et entrainer une MHNN

Autres : lewis, kidd, duffy....

V. Applications cliniques :

A. La transfusion sanguine :

Respecter les règles de transfusion dans le système ABO :

- **Transfusion Isogroupe** : donneur et receveur ont le même groupe ABO et Rh
- **Transfusion non Isogroupe mais compatible** :
 - . Les hématies de groupe O peuvent être transfusées à des receveurs A, B ou AB. Sujets O = Donneurs universels.
 - . Les receveurs de groupe AB peuvent recevoir des globules A, B ou O = Receveurs universels.
 - . Rh - => Rh +

B. La maladie hémolytique du NV né :

Liée essentiellement au système Rh, rarement ABO : Concerne uniquement les mères Rh- avec fœtus Rh+

- **La 1^e grosse incompatible** : Allo immunisation due au passage de GR fœtales dans la circulation de la mère entrainant la production des IgG anti D
- **La 2^e grosse incompatible** : passage des IgG anti D au fœtus entrainant une hémolyse des GR fœtaux responsable d'anémie aigue chez le NV né avec risque d'ictère nucléaire
Prévention :
 - . Recherche de RAI chez les mères Rh-
 - . Administration du sérum anti D à la mère Rh – dans les 72h après l'accouchement d'un Nv né Rh+

C. Transplantation d'organe :

Les Ag ABO sont ubiquitaires, très immunogènes et peuvent entrainer un rejet de greffon et donc la compatibilité et de règle

D. Anémie hémolytique auto-immune AHAI :

Destruction des GR par des Auto Ac anti érythrocytaire spécifique dirigés contre les Ag arythrocytaire

Dg : test coombs direct

VI. Conclusion :

Loin de se limiter aux seuls GR, les Ag des groupes sanguins sont distribués aux autres tissus. Ceci les implique dans les problèmes de transplantation d'organes.

Il est important de respecter la compatibilité Rh dans les transfusions spécialement chez les femmes avant la ménopause et dans les pathologies impliquant des transfusions à répétition.

57. Granulopoïèse des neutrophiles : physiologie, exploration

<p>I. Introduction</p> <p>II. Compartiments cellulaire</p> <p>III. Répartition des PNN</p> <p>IV. Régulation des PNN</p>	<p>V. Fonctions des PNN</p> <p>VI. Explorations</p> <p>VII. Désordres</p> <p>VIII. Conclusion</p>
--	---

I. Introduction :

- Ensemble des mécanismes qui concourent à la formation de polynucléaires neutrophiles, se déroulant au niveau de la MO
- 4 compartiments : cellules souches, progéniteurs, précurseurs et PNN
- La principale fonction des PNN est la lutte antibactérienne par phagocytose puis bactéricidie.

INTERET : fréquence des désordres de la lignée neutrophile notamment en pathologie infectieuse et inflammatoire

II. Les compartiments cellulaires :

B. cellules souches :

Cellule très primitive totipotente avec haut pouvoir d'auto renouvellement et de différenciation vers toutes les lignées hématopoïétiques

C. Progéniteurs :

- CFU-GEMM : progéniteur myéloïde commun (granulocyte, érythrocyte, monocyte et mégacaryocyte)
- CFU-GM : progéniteur bipotent (granulocyte et monocyte)
- CFU-G : progéniteur granulocytaire

D. Précurseurs :

Myéloblaste → Promyélocyte → Myélocyte → Métamyélocyte

- 4 à 5 mitoses entre myéloblaste et métamyélocyte
- Le métamyélocyte se différencie en PNN par maturation nucléocytoplasmique
 - ↪ **Myéloblaste**
 - Grande taille
 - Noyau volumineux
 - Chromatine fine avec présence de nucléoles
 - Cytoplasme très basophile avec apparition de granulations azurophiles (granulations primaires)
 - ↪ **Promyélocyte**
 - Taille : plus volumineuse que le myéloblaste.
 - Noyau volumineux excentré convexe avec présence d'une région claire juxta-nucléaire
 - Chromatine commence à se condenser et les nucléoles peuvent être visibles.
 - Cytoplasme basophile riche en granulations épaisses azurophiles majoritaires avec apparition des granulations secondaires neutrophiles (granulations secondaires)
 - ↪ **Myélocyte**
 - Noyau arrondi convexe.
 - Chromatine en bloc avec absence de nucléoles.
 - Cytoplasme acidophile avec présence de nombreuses granulations neutrophiles
 - ↪ **Métamyélocytes**
 - Noyaux sous forme de fer à cheval
 - Cytoplasme très acidophile riche en granulations neutrophiles (2/3 granulations I + 1/3 II)

E. PNN:

- Noyau segmenté : 2 à 5 lobes reliés par des ponts chromatiniens
- Cytoplasme comparable à celui du métamyélocyte

III. Répartition des PNN:

A. Compartiment de réserve médullaire:

Compartiment de stockage : La quantité totale de PNN du compartiment médullaire est de 10 fois supérieure à celle du compartiment sanguin.

B. Compartiment vasculaire :

- circulant
- marginé aux parois des capillaires et des veinules, mobilisable

C. Compartiment tissulaire :

- Migration tissulaire s'effectue par diapédèse aléatoire ou dirigé par le chimiotactisme
- Durée de vie tissulaire : 1 à 3J

IV. Régulation :

B. Régulation positive :

- SCF (Stem cell factor), GM-CSF et G-CSF (colony stimulating factor)
- IL-3, IL-6 et IL-11

C. Régulation négative :

Lactoferrine : Diminution de la GM-SCF par les macrophages.

V. Fonctions des PNN :

- Détruire et Eliminer les agents pathogènes.
- Détruire des débris cellulaires contribue au remodelage tissulaire : cicatrisation
Grâce à 4 propriétés principales :
 - **Chimiotactisme.**
 - **Adhésion avec la matrice extracellulaire.**
 - **Phagocytose.**
 - **Bactéricidie :** . Système O₂ dépendant : production de H₂O₂ par le myéloperoxydase
. Système O₂ indépendant : Granulations I, et II

VI. Exploration :

1. Hémogramme et morphologie

a/ Taux de PNN: Adulte: 1500-7500 /mm³

b/ Morphologie à la **coloration panoptique**

2. Myélogramme, biopsie ostéomédullaire et culture de MO : Lignée granuleuse sur myélogramme d'un adulte : 50-70% des éléments

3. Autres : Cytochimie (MPO, Phosphatase alcaline leucocytaire, ..)
Test de mobilisation (Pool marginal et Pool de réserve médullaire)
Activité phagocytaire
Cytométrie en flux et Biologie moléculaire

VII. Désordres :

A. Quantitatif :

1. Neutropénies < 1500 /mm³

Agranulocytose : < 500 /mm³

→ **Neutropénie acquise :**

- * Post infectieuse : HVA, HVB, tuberculose, bactériémie sévère, Paludisme.
- * Médicamenteuse : antithyroïdiens, amidopyrine, phénothiazines, cimétidine.
- * Autoimmune
- * Insuffisance médullaire : aplasie, envahissement

→ **Neutropénie constitutionnelle :** Agranulocytose de Kostmann

2. hyperneutrophilie > 8000 /mm³

→ **Neutrophilies physiologiques :** Menstruation, grossesse, nné, exercice intense

→ **Neutrophilies pathologiques :** Infections bactériennes, Cancers et syndromes inflammatoires, Tabac, Stress....

3. Myélémies : passage des myélocytes et métamyélocyte dans la circulation

Principalement la LMC

B. Désordres qualitatifs

- a. Granulomatose chronique : Présence de PNN dégranulé .
- b. Anomalies Pelger Huet : Noyau hyposegmenté.

VIII. Conclusion

- Compartimentation cellulaire de la granulopoïèse des polynucléaires.
- Rôles des Polynucléaires.
- Anomalies quantitatives et qualitatives des polynucléaires.

58. Lymphocytes : organes lymphoïdes, maturation et fonction

I.	Introduction		IV.	Fonctions Des Lymphocytes
II.	Organes lymphoïdes		V.	Conclusion
III.	Maturation des lymphocytes			

II. Introduction :

- Les lymphocytes sont des cellules produit par la MO qui jouent un rôle majeur dans la défense immunitaire
 - 3 populations de lymphocytes : * **Lymphocytes T** : Impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire, subissent une maturation dans le thymus
 - * **Lymphocytes B** : Impliqués dans l'immunité à médiation humorale, subissent une maturation dans la moelle osseuse
 - * **Lymphocytes nuls (non T, non B)**: Lymphocytes NK impliqués dans l'immunité innée.
 - Organes lymphoïdes sont de 2 types :
 - * **Primaires** : MO et thymus assurent la maturation des lymphocytes
 - * **Secondaires** : gg, rate, MALT assurent la rencontre et ainsi la prolifération et la différenciation des lymphocytes
- INTERET** : lymphomes et sd lymphoprolifératifs, déficit immunitaire constitutionnel et acquis (SIDA)

III. Organes lymphoïdes

A. Organes lymphoïde primaire :

Lieu de maturation des lymphocytes :

- * *Expression du récepteur antigénique* : BCR (LB) et TCR (LT)
- * *Expression des marqueurs de surface* : CD++
- * *Acquisition d'un répertoire antigénique* : sélection et tolérance du soi

1. Moelle osseuse :

Structure : occupe la cavité des os plats et les épiphyses des os longs, formée par un réseau stromale qui abrite les cellules hématopœtique

Fonction : Lymphopoïèse B et T
Maturation des LB

2. Thymus :

Structure : occupe la partie sup du médiastin ant, de structure bilobée, chaque lobe est organisé en 2 parties :

- *Cortex* : Riche en thymocytes issus de la MO
- *Médullaire* : Riche en macrophage et cellules dendritiques (CPA)

Fonction : Maturation des LT

B. Organes lymphoïdes secondaires :

Lieu de rencontre de l'Ag et ainsi la prolifération et la différenciation des lymphocytes

1. Les ganglions lymphatiques :

Structure : divisé en 3 parties :

- *Zone Corticale B dépendante* : Riche en LB organisée en follicule lymphoïde
- follicules lymphoïdes primaire : petits lymphocytes B murs naïfs
- follicules lymphoïdes secondaire : follicule stimulé (Ag)
 - *zone périphérique* : Manteau de LB mature naïfs
 - *zone centrale claire* = centre germinatif :
 - . zone sombre : contenant les centroblaste (LB en prolifération)
 - . zone claire : contenant les centrocytes (LB activés) et les CPA
- *Zone paracorticale T dépendante*: Riche en LT et CPA
- *Zone médullaire B dépendante* : Riche en plasmocytes formant les cordons

2. Les autres organes lymphoïdes secondaires :

- **Rate** : même structure que les gg lymphatiques permet aux lymphocytes de rencontrer les Ag circulant par voie sanguine

- **MALT** :

- Tube digestif (GALT) avec l'appendice et les plaques de Peyer .
- Tractus respiratoire (BALT) avec les amygdales et végétations adénoïdes.
- Système glandulaire (DALT)

IV. Maturation :

A. Les lymphocytes B :

Voire cours : immunité humorale

B. Les lymphocytes T:

Voire cours : immunité cellulaire

V. Fonctions :

A. Les lymphocytes B :

- Reconnaissance de l'Ag grâce au BCR et présentation grâce au molécules CMH II
- Production des Ig par les plasmocytes
- Fonction mémoire : LB mémoires

B. Les lymphocytes T :

- LT cytotoxiques CD8⁺ :
 - . Reconnaissance de l'Ag d'origine endogène présenté par les CPA associée au CMH I
 - . Fonction effectrice : lyse cellulaire directe par cytotoxines (granzymes et perforines)
- LT Helper CD4⁺ :
 - . Reconnaissance de l'Ag d'origine endogène présenté par les CPA associées au CMH II
 - . Activation des cellules de l'immunité par sécrétion de cytokines : LT cytotoxiques (Th1) et LB (Th2)
- LT régulateur : diminuer et finalement arrêter la RI lorsque l'Ag est inactivé et détruit.
- Fonction mémoire : LT mémoire

C. Lymphocytes NK :

Cellule majeure de l'immunité naturelle, et surveillance anti tumorale et anti virale, agissant par 3 mécanismes :

- Cytotoxicité directe indépendante des Ac : grâce à des Rc spécifiques
- Cytotoxicité dépendante des Ac ADCC : grâce à un récepteur pour le fragment Fc d'une Ig faisant partie d'un complexe immun
- Sécrétion de cytokines LAK (lymphokine activated killer) : induite par l'IL2 (Th1)

VI. Conclusion :

- Au niveau de l'organisme existe 2 types d'immunité qui se chevauchent, s'entrecroisent, et se complètent :
- . Naturelle innée (barrière de défense naturelle, cytokines, monocyte, granulocyte et cellules NK)
 - . Spécifique acquise (LB et LT)

48. PCR : principe et applications

I. Introduction
II. Principe

III. Applications
IV. Conclusion

I. Définition :

- C'est une technique d'amplification de l'ADN in vitro, permettant d'amplifier spécifiquement et de façon exponentielle des séquences d'ADN à partir d'un ADN cible, facilitant ainsi son analyse.
 - C'est une suite de cycles, qui se répètent en boucle, dite en chaîne, car les brins d'ADN néosynthétisés servent de matrice pour la synthèse d'ADN au cours des cycles suivants*
 - chaque cycle comporte de 3 étapes : dénaturation - hybridation - élongation
- INTERET :** Rechercher de pathologies infectieuses et génétiques

II. Principe :

A. Le milieu réactionnel :

Le milieu réactionnel comporte différents éléments :

1. *L'ADN* : à analyser

2. *Les deux amorces oligonucléotidiques* : Ce sont des fragments courts d'ADN, généralement d'une vingtaine de **désoxyribonucléotides**, capables de s'hybrider de façon spécifique, grâce à la complémentarité des bases, encadrant la séquence d'ADN à amplifier

3. *Les Désoxyribo.Nucléotides-Tri-Phosphates (dATP, dCTP, dGTP, dTTP)* : molécules de base, nécessaire pour la synthèse du nouveau brin d'ADN complémentaire.

4. *Taq polymérase* : L'**enzyme** polymérase, capable de synthétiser un nouveau brin d'ADN à partir du brin d'ADN matrice après s'être fixée à une **amorce**, caractérisée par sa thermostabilité

5. *Tampon, MgCl₂, H₂O* : définissent un milieu avec un pH optimal et une concentration saline optimale pour le bon fonctionnement de l'**enzyme**.

B. La réaction :

- La **PCR** est une technique automatisée qui se fait dans un thermocycleur, où la température peut varier très rapidement et très précisément, au cours des cycles
- Chaque cycle comporte trois étapes : Dénaturation, Hybridation, Élongation

1. *La dénaturation* : à 94°C, l'ADN se dénature permettant la séparation des 2 brins en ADN simple brin (1 brin).

2. *L'hybridation* : à T° spécifique de chaque couple d'amorces, généralement entre 50°C et 60°C, les amorces reconnaissent et se fixent à leurs séquences complémentaires en reformant des **liaisons hydrogène**, délimitant ainsi les fragments d'ADN à amplifier

3. *L'élongation* : à 72°C, la Taq polymérase synthétise le brin complémentaire à l'ADN matrice, grâce aux **dNTPs** libres présents dans le milieu réactionnel.

En théorie, à la fin de chaque cycle la quantité d'ADN cible est doublée. Et donc l'amplification est exponentielle, au bout de n cycle, on obtient 2ⁿ exemplaires

La PCR permet donc de produire de grandes quantités d'ADN suffisante pour être visualisées sous forme de bande directement à l'électrophorèse

C. Analyse des fragments :

Par électrophorèse

III. Applications :

En infectiologie : Recherche de parasites (ex : toxoplasmose), de bactéries (ex : tuberculose), de virus (ex : HIV)

En oncologie : Recherche d'oncogènes ou de translocations (ex : leucémie myéloïde chronique).

En génétique : Le diagnostic anténatal ou post natal des maladies héréditaires : **mutation connue** et identifiée (ex : mucoviscidose) ou d'une délétion (ex : myopathie de Duchenne), responsables et caractéristiques de la maladie recherchée.

En médecine légale:

Identification des personnes par empreinte génétique

Paternité

Autres :

***En recherche fondamentale:** le séquençage direct ou des techniques susceptibles de faire apparaître une différence de comportement entre ADN normal et ADN « muté » cela permet la recherche **de mutations inconnues**.

IV. Conclusion :

Grâce à son universalité, la PCR a conquis une place prépondérante en biologie moléculaire et concerne en particulier, tous les aspects de la biologie moléculaire appliquée à la médecine. Son apparition a représenté un progrès méthodologique décisif.

49. Techniques cytogénétiques et leurs indications

I. Introduction
II. Cytogénétique Conventiionnelle

III. Cytogénétique Moléculaire
IV. Conclusion

I. Introduction :

- La cytogénétique est l'étude des anomalies chromosomiques
- Regroupe un nombre de technique se situant à une échelle de résolution entre la biologie moléculaire et le caryotype conventionnel
- 2 principales techniques :
 - * Cytogénétique conventionnelle : caryotype
 - * Cytogénétique moléculaire : hybridation in situ fluorescente (FISH) et hybridation génomique comparative sur puce (CGH array)

II. La cytogénétique conventionnelle : CARYOTYPE

Voir cours (caryotype)

III. La cytogénétique moléculaire :

A. Hybridation in situ fluorescente FISH :

C'est une technique permettant de caractériser de **manière CIBLEE** les remaniements chromosomiques non détectables par le caryotype

a. Principe :

- Cette technique repose sur l'utilisation d'une sonde moléculaire (séquence d'ADN susceptible de réaliser une hybridation ADN-ADN) marquée par une substance fluorescente
- Le choix de la sonde est en fonction du Sd suspecté, 3 types de sondes :
 - **Sonde centromérique** : utiles pour dénombrer les chromosomes
 - **Sonde de peinture chromosomique** : utiles pour détecter certaines translocations
 - **Sonde de locus spécifiques** : utiles pour mise en évidence des remaniements impliquant une région chromosomique précise (micro délétion, translocation, inversions...)
- Peut être réalisée sur métaphases ou noyaux interphasiques

b. Etapes :

1. **Préparation chromosomique** : techniques du caryotype classique
2. **Dénaturation de la sonde et de l'ADN chromosomique** : consiste à séparer les deux brins d'ADN
3. **Hybridation** : La sonde s'hybride spécifiquement au niveau de sa séquence complémentaire.
4. **Détection des hybrides par une analyse microscopique** : permettant d'identifier précisément la région chromosomique atteinte

c. Les indications :

1. Confirmation et caractérisation des anomalies suspectées sur le caryotype
2. Dc des Sd microdélétionnels
3. En prénatal et préimplantatoire : Recherche d'aneuploïdie T13 18 21 XY
4. En post-natal : étude des anomalies de différenciation sexuelle
5. Détection des anomalies spécifiques en onco-hématologie ainsi qu'en oncologie tissulaire

B. Hybridation génomique comparative sur puce CGH array :

Permet **une analyse GLOBALE** du génome et plus résolutive que les techniques cytogénétiques conventionnelles

a. Principe :

Repose sur une hybridation d'une cible sur un support « puce » où sont placées sous formes de sondes des milliers de fragments d'ADN génomique.

Un rapport de fluorescence est calculé permettant ainsi de détecter des déséquilibres génomiques de très petites tailles

b. Applications :

- Sd poly malformatifs
- Déficiencie intellectuelle non syndromique

IV. Conclusion :

- La cytogénétique est un domaine en pleine révolution dont les applications sont multiples en recherche et de
- La cytogénétique classique via l'établissement du caryotype présente ainsi de nombreuses indications de la vie foetale jusqu'à l'âge adulte.
- En effet, il joue un rôle considérable dans le cadre du diagnostic prénatal, il permet de détecter des maladies héréditaires en période post-natale et il participe au diagnostic précoce et au pronostic de certains cancers.
- L'hybridation in situ fluorescente permet la localisation précise des gènes de prédisposition pouvant intervenir dans la physiopathologie de maladies génétiques

48. Caryotype et ses anomalies

- I. Introduction
- II. Description du caryotype normal
- III. Etapes de réalisation du caryotype

- IV. Indications du caryotype
- V. Anomalies du caryotype
- VI. Conclusion

I. Introduction :

- Le caryotype est une représentation obtenue par microphotographie des chromosomes d'une cellule en métaphase
- Il s'agit d'une observation globale ; ne permettant pas une analyse des gènes

Intérêt : Diagnostic des anomalies chromosomique constitutionnelles et acquises (cancers)

II. Description du caryotype normal :

Le caryotype humain comporte 46 chromosomes répartis en 23 paires : 22 paires d'autosomes identiques chez H et la F + 1 paire de chromosomes sexuels (gonosomes)

Ainsi on définit : **caryotype féminin normal : 46,XX** **caryotype masculin normal : 46,XY**

III. Etapes de réalisation du caryotype :

A. Obtention des préparations chromosomiques :

Tissus utilisés : **Les lymphocytes sanguins** sont les plus utilisés

Autres : fibroblastes, fœtus (liquide amniotique, villosités chorales, sang du cordon), hématologie(MO, blastes), cancérologie (tissu tm, gg, épnachements liquidiens)

1. Culture cellulaire : incubation pendant 48 à 72h dans un milieu contenant une lectine à fort pouvoir mitogène (PHA)

2. Blocage des cellules : on bloque les cellules en **métaphase** par un antimitotique : colchicine

3. Choc hypotonique : éclatement des cellules et dispersion des chrm par une **solution hypotonique**

4. Fixation et étalement : par un mélange **d'alcool + acide acétique**

B. Identification et Classement des chromosomes métaphasiques :

1. Identification :

a. Morphologie simple : par coloration au **Giemsa** qui aboutit à une coloration violacée homogène sur toute la longueur du chrm permettant de **compter** et de **classer** les chrm

b. Méthodes de marquage classiques : révèlent le long des chromosomes des bandes transversales dont la séquence est spécifique de chaque paire chromosomique :

- o Les **bandes G** obtenues par dénaturation enzymatique
- o Les **bandes R** par dénaturation thermique

c. Méthodes de marquage spécifiques : mettent en évidence des structures particulières

- Les **bandes C** : coloration du centromère
- Les **bandes T** : coloration des télomères
- **NOR** : coloration de l'organisateur nucléaire

2. Classement :

- Les chromosomes sont classés **par paires** : en fonction de leur taille, l'indice centromérique et de la succession des bandes

- L'indice centromérique (rapport entre bras court p et long q **p/p+q**) permet de déterminer 3 types de chromosomes :

Chrm métacentriques : **p=q** Chrm submétacentriques : **p<<q** Chrm acrocentriques : **p ≈ 0**

- Ainsi, on distingue 7 groupes de chrm :

A : grands métacentriques 1,2,3

B : grands submétacentriques 4,5

C : moyens submétacentriques 6-12 et X

D : grands acrocentriques 13,14,15

E : petits submétacentriques 16,17,18

F : petits métacentriques 19,20

G : petits acrocentriques 21,22,Y

IV. Les indications :

A. En pathologie chromosomique constitutionnelle :

a. Chez le fœtus :

- L'âge maternel ≥ 38 ans pour le diagnostic de la trisomie 21.
- Les signes d'appel, échographiques (malformations) et biologiques.
- Antécédents de maladies chromosomiques et héréditaires.

b. Chez un enfant mort né :

- Etiologie inconnue
- un syndrome dysmorphique et/ou des anomalies viscérales.

c. Chez le nouveau né :

- syndrome dysmorphique et/ou malformations et/ou retard psychomoteur.
- Anomalies de différenciation sexuelle

d. Chez l'enfant et l'adolescent :

- Dysmorphie et/ou malformations non détectées en période néonatale
- Retard psychomoteur
- Retard de croissance chez la fille (Turner)
- impubérisme
- les maladies cassantes :

e. Chez l'adulte :

- Parent et famille d'enfant porteur d'une aberration chromosomique
- ATCD perso/familiale de mort fœtale ou malformations récurrentes
- Maladie abortive
- Hypogonadisme d'origine bas, anomalies au spermogramme après élimination des causes gynécologiques ou endocriniennes.
- Bilan d'une AMP

B. En pathologie chromosomique acquise = cancérologie :

Dans les tumeurs solides et hémopathies : intérêt **Diagnostic** , **pronostique** et **suivi**

V. Les anomalies du caryotype :

A. Les anomalies du nombre :

1. Aneuploïdies : perte d'un chromosome entier (monosomie) ou présence d'un ou de plusieurs chromosomes surnuméraires, résultant d'une anomalie de la disjonction méiotique ou mitotique

* *Monosomie* : seule la monosomie 45, XO est viable (syndrome de Turner)

* *Trisomies (47chrn) :*

des autosomes : T21, T18 et T13

des gonosomes sont plus fréquentes et moins sévère exp : 47, XXY (Klinefelter)

* *Tétrassomies et pentassomies* : ne sont viables que pour les chromosomes sexuels

2. Polyploïdies : rarement viables, les triploïdies sont les plus fréquentes (69 chrn), elles sont dues à des accidents de la fécondation, 2 mécanismes

○ *Digynie* : fécondation d'un ovule diploïde (2n) par un SPZ normal (1n)

○ *Diandrie* : soit fécondation d'un ovule normal par 2 SPZ normaux (dispermie), soit la fécondation d'un ovule normal par un SPZ diploïde (diplopermie).

B. Les anomalies de structure :

Elles sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies ou non de recollements anormaux.

1. Anomalies portant sur chromosome :

* *La délétion* : cassure et perte du segment, peut être terminale ou interstitielle
exp : *Délétion des bras courts du 5* (maladie du cri du chat).

* *La duplication* : une segment du chrn en double, peut être en tandem (même orientation) ou en miroir (orientation inverse)

* *Les inversions* : 2 cassures sur un même chrn avec rotation de 180° du segment intermédiaire, peut être paracentrique (centromère inclus) ou péricentrique (non inclus)

* *Le chromosome en anneau* : 2 cassures sur les 2 bras du Ch avec fusion des 2 extrémités du segment centromérique et perte des segments télomériques.

* *L'isochromosome* : chromosome fait de 2 bras identiques (2q ou 2p), avec perte de l'autre bras

2. Anomalies portant sur 2 chromosomes :

* *Translocations robertsoniennes* : fusion centromérique entre 2 chromosomes acrocentriques.

exp : T21 par translocation t(14 ;21)

* *Translocations réciproques* : dues à des échanges de segments chromosomiques entre 2 chromosomes.

3. Anomalies complexes : impliquent 3 chr et 3 points de cassures ou plus

4. Anomalies particulières :

* *La fragilité chromosomique* : site prédisposé à faire des cassures, s'observe sur chr coloré sous forme de lacune sur une ou les 2 chromatides

exp : X fragile = la débilité mentale héréditaire chez le garçon.

* *Les instabilités chromosomiques* : on observe sur pls mitoses des cassures, images triradiales et quadriradiales

exp : *Maladie de Fanconi, Ataxie télangiectasie et syndrome de Bloom.*

VI. Conclusion :

- La cytogénétique classique via l'établissement du caryotype présente ainsi de nombreuses indications de la vie foetale jusqu'à l'âge adulte.
- En effet, il joue un rôle considérable dans le cadre du diagnostic prénatal, il permet de détecter des maladies héréditaires en période post-natale et il participe au diagnostic précoce et au pronostic de certains cancers.

59. Apoptose : mécanismes cellulaires et moléculaires

I. Introduction
II. Mécanismes cellulaires

III. Mécanismes moléculaires
IV. Conclusion

I. Introduction :

- L'apoptose est le processus par lequel les cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal
- Il s'agit d'une mort cellulaire active et programmée (cellules stressées, inutiles et vieilles), sous contrôle génétique, en équilibre constant avec la prolifération cellulaire.
- Les caspases : Rôle majeur, avec 2 voies d'activation intrinsèque et extrinsèque

Intérêt :

- . *Pathologique* : une dérégulation de l'apoptose peut-être à l'origine de nombreuses pathologies :
 - o inhibition de l'apoptose (cancer, syndromes lymphoprolifératifs,...)
 - o stimulation de l'apoptose (SIDA, maladies neurodégénératives, ...)
- . *Thérapeutiques* : inhibiteurs des caspases, thérapie génique.

II. Mécanismes cellulaires :

Les cellules mettent en place un "**mécanisme de suicide**" qui se traduit par de nombreux changements morphologiques :

- 1- Diminution du volume cellulaire avec condensation du cytoplasme et de la chromatine
- 2- Modification membranaire : translocation de phosphatidyl-sérine sur la face externe.
- 3- Modification nucléaire : clivage de l'ADN au niveau régions inter-nucléosomales
- 4- Bourgeonnement de la membrane plasmique, perte de contact, fragmentation en vésicules : **corps apoptotiques** dont les membranes restent intactes, et qui sont ensuite rapidement éliminés par les macrophages, sans réaction inflammatoire

III. Mécanismes moléculaires :

A. Le déroulement de l'apoptose :

3 phases successives :

1. *Phase d'induction* : réception des signaux inducteurs d'apoptose (chimiotot, UV, RI, oxydants, VIH, cytokine...)
2. *Phase effectrice* : intégration des signaux et ensuite l'activation des **caspases**
3. *Phase de destruction cellulaire et d'élimination* : des corps apoptotiques.

B. Structure et fonctions des caspases

1. Structure des caspases :

Les caspases sont des cystéine-protéases cytosoliques qui existent sous forme de pro-enzymes activés par clivage, divisées en 2 groupes :

- *Caspases initiatrices* : dont le substrat = caspase
- *Caspases effectrices* : dont le substrat = protéines cellulaires (ADN, cytosquelette..), induisent l'apoptose

2. Voies d'activation des caspases :

2 voies d'activation des caspases conduisant à l'apoptose:

a. La voie extrinsèque = voie des récepteurs de mort :

- C'est l'interaction des Rcp Fas avec leur ligand naturel qui permet l'assemblage d'un complexe multiprotéique cytoplasmique appelé « **DISC** » constitué par le *Rcp Fas + protéine cytoplasmique FADD + procaspase 8*
- Ce complexe déclenche la cascade apoptotique par activation de la procaspase 8.
- La finalité de cette cascade est la **caspase effectrice 3** qui va induire l'apoptose

b. La voie intrinsèque = voie mitochondriale :

- Stimulation des mitochondries par un stress cellulaire, qui vont induire la libération du **cytochrome-c** dans le cytosol.
- Une fois libéré dans le cytosol, le cytochrome-c permet l'assemblage d'un complexe trimoléculaire appelé « **Apoptosome** » constitué par le *cytochrome-c + protéine Apaf-1 + procaspase-9*
- Ce complexe déclenche la cascade apoptotique par activation de la procaspase 9.
- La finalité de cette cascade est la **caspase effectrice 3** qui va induire l'apoptose

C. La régulation de l'apoptose :

Intervient au niveau des complexes multi protéiques : DISC et apoptosome

1. Les régulateurs du DISC

_ Les **FLIP** (FADD-like ICE inhibitory proteins) : capables de bloquer un signal de mort cellulaire induit par le récepteur Fas

2. Les régulateurs de l'apoptosome

1. Les protéines codées par la famille des gènes Bcl-2 : 2 groupes

* **Anti- apoptotiques** (bcl-2, bcl-x, bcl-w, ..) : s'oppose à l'apoptose

* **Pro-apoptotiques** (bax, bak, Bad, Bid, Bim..) : déclenche l'apoptose

2. Les protéines inhibitrices de l'apoptose IAP : inhibent la mort cellulaire en se liant directement aux caspases empêchant ainsi leur clivage et leur activité.

3. La protéine Smac/DIABLO : se lie aux (IAP) et neutralise leur activité anti-apoptotique. C'est un répresseur d'inhibiteur de caspases.

IV. Conclusion :

- L'apoptose est une mort cellulaire génétiquement programmée
- Processus d'élimination de cellules en voie de transformation
- Voie intrinsèque faisant intervenir médiateurs anti-et proapoptotiques
- Voie extrinsèque impliquant des récepteurs membranaires de mort
- Importance de la mitochondrie
- Différentes approches de mise en évidence de l'apoptose
- Ne reflète pas toujours les effets cytotoxiques des agents anticancéreux
- Applications en thérapie anticancéreuse des récepteurs de mort.

60. Radiations ionisantes : Actions biologiques et radioprotection

I. Introduction
II. Actions biologiques

III. Notion de radioprotection
IV. Conclusion

I. Introduction :

- _ Les radiations ionisantes sont des rayonnements électromagnétiques capable de produire directement ou indirectement des ions lors du passage à travers la matière
 - _ Elles comprennent les rayons X provenant de sources artificielles et les radiations alpha, bêta et gamma provenant de matériaux radioactifs.
 - _ Les actions biologiques des radiations ionisantes dépendent de divers facteurs liés :
 - o Rayonnement : type, énergie, dose et au débit de dose
 - o Type cellulaire et tissu irradié
 - o Susceptibilité individuelle
- INTERET :** importance primordiale en
- * Radioprotection
 - * Comprendre et prévoir les effets de RI en radiothérapie

II- Actions biologiques (Radiobiologie) :

A. Effet physique :

Ionisation ou excitation des atomes de l'organisme

B. Effet chimique :

Production des radicaux libres par radiolyse de l'eau intracellulaire, qui sont porteurs d'un électron "célébataire", possédant une haute réactivité chimique pouvant attaquer les molécules organiques voisines.

C. Effet moléculaire :

Altération des constituants cellulaires soit directement ou indirectement par les RL :

- **Lésions membranaires :** altération de structure, dégradation des Rcp mb ...
- **Lésions cytoplasmiques :** altération des protéines et enzymes cytoplasmiques ...
- **Lésion de l'ADN :**
 - * les ruptures de chaînes sont les plus fréquentes
 - * altération des bases (surtout la thymine)
 - * altération des sucres
 - * modification de la structure ADN : pontage

D. Effet cellulaire :

3 conséquences sur la cellule :

1. La mort cellulaire :

- Secondaire à des lésions irréparables touchant les structures cellulaires vitales (chromosomes)
- Dose dépendante
- 2 types :
 - o **Immédiate :**
 - Arrêt de toute fonction cellulaire et cytolyse
 - Quelques heures après irradiation à doses élevées
 - o **Différée :**
 - La cellule garde des fonctions normales mais perd son pouvoir prolifératif : mort cellulaire dès la 1^e mitose ou après qlq mitoses efficaces < 6
 - Quelques heures ou jours après une irradiation à doses moindres
 - Touche principalement les cellules à fort pouvoir de prolifération (cellules hématopoïétiques et épithéliales)

*Applications de la notion de perte du pouvoir de prolifération en **radiothérapie** : une tumeur est éradiquée si toutes ses cellules ont perdu leur pouvoir prolifératif*

2. Réparation cellulaire :

- Pour doses plus faibles
- Par retard de mitose permettant à la cellule de réparer les dommages causés

Application en radiothérapie : Effet différentiel, sur lequel repose la notion de fractionnement et étalement des doses permettant la réparation des cellules des tissus sains et ainsi ↓ du risque des complications tardives

3. Mutation :

- Indépendante de la dose

- Peut toucher :

* *Cellule somatique* : responsable de Kc radio-induit chez l'individu exposé

* *Cellule germinale* : plus grave, responsable d'anomalies dans la descendance de l'individu exposé

E. Effet tissulaire et sur l'organisme entier :

Effets déterministes :

- Fréquents
- **précoces** survenant dans les heures ou jours suivant l'irradiation
- **obligatoires** chez tous les patients
- le plus souvent **réversibles**.
- apparition au dessus d'une **dose seuil** (0,2 - 0,3 Gy)
- gravité augmente avec la dose
- Phénomène principal : **mort cellulaire**
- déterminés par des événements antérieurs à leur manifestation

Effets stochastiques :

- Rares
- **tardifs** se manifestant plusieurs mois ou années après irradiation
- **aléatoires** seulement chez certains individus.
- **Irréversibles**
- Absence de dose seuil
- Gravité indépendante de la dose mais leur fréquence augmente avec la dose
- Phénomène principal : **Mutation**
- Non spécifiques des RI

III. Radioprotection :

A. Principes fondamentaux de la radioprotection :

3 principes de base :

1. *Justification de l'activité qui entraîne l'exposition* : éviter toute exposition inutile

2. *Optimisation de la radio protection* : maintenir l'exposition à un niveau le plus bas possible

3. *Limitation des expositions individuelles* : professionnels et public

B. Prévention technique :

_ *Limitation de l'exposition* : **Distance** (s'éloigner des sources de radiations), **Temps d'exposition** (réduire au minimum la durée d'exposition) et **Utilisation d'écrans**

_ *Matériel - locaux* : adéquats

_ *Identification - confinement* des matières radioactives et *élimination* selon les consignes.

_ *Mesures individuelles* :

* EPI (équipement de protection individuelle) : Port de tabliers plombés, protège thyroïde, surbottes et gants, lunettes spécifiques et masques respiratoires

* Éviter de : boire - manger - fumer... en zone contrôlée

C. Prévention médicale :

- Examens médicaux périodiques / 6 mois.

- Surveillance mensuelle dosimètre exposition externe

- Surveillance radio toxicologique : exposition interne

IV- Conclusion :

- Les radiations ionisantes sont largement utilisées aussi bien dans le domaine médical qu'industriel mais ils représentent des effets nocifs même à faible dose d'où la réglementation de la radioprotection.

61. Facteurs Cancérigènes

I. Introduction II. Etapes de la carcinogénèse III. Facteurs exogènes	IV. Facteurs endogènes V. Conclusion
--	---

I. Introduction :

- Cancer : émergence d'un clone cellulaire échappant aux lois qui régissent la prolifération cellulaire résultant d'un déséquilibre entre oncogènes (RAS, c-myc ...) et anti oncogènes (p53⁺⁺,..)
 - Les facteurs cancérigènes entraînent des altérations du génome cellulaire
 - Les facteurs environnementaux sont prépondérants mais la prédisposition génétique explique pourquoi certains individus soumis aux mêmes cancérigènes présentent ou pas la maladie
- INTERET :** Préoccupation mondiale et forte mortalité du cancer
 Importance primordiale pour la prévention et le dépistage

II. Etapes de cancérogenèse :

- 1- *Initiation* : sous l'action de facteurs initiateurs principalement exogènes, se produit une altération du génome cellulaire conduisant à la naissance d'une cellule dite "transformée" caractérisée par une perte d'obéissance aux phénomènes de régulation élémentaire.
- 2- *Promotion* : sous l'action de facteurs promoteurs principalement endogènes, se produit une prolifération clonale cellulaire conduisant à la naissance d'un Kc invasif
- 3- *Progression* : sélection de clones de plus en plus agressifs avec propriété d'invasion et de diffusion métastatique

III. Les facteurs exogènes = environnementaux :

Sont des facteurs initiateurs, rôle déterminant dans 80% des Kc.

A. Le tabac :

Principal agent carcinogène identifié +++

1° FDR du cancer du poumon, FDR du cancer de la vessie et les voies aéro-digestives sup

B. Alcool :

FDR des cancers des voies ADS⁺⁺, foie

Action synergique avec le tabac +++

C. Nutrition et mode de vie :

* *Facteurs qui augmentent le risque :*

- Surpoids, obésité et sédentarité : cancer endomètre, CCR...
- Viandes rouges et charcuterie : CCR
- Excès de sel ; kc de l'estomac

* *Facteur qui diminuent le risque :* activité physique, la consommation de fruits et légumes, l'allaitement diminue le risque de kc du sein ++

D. Rayonnements :

* *Radiation ionisantes :* Kc radio-induits par effets stochastiques (thyroïde⁺⁺..)

* *Rayonq UV :* Kc cutanés ++

E. Infections :

* *Bactérienne :* HP dans le kc de l'estomac

* *Parasitaire :* Bilharziose dans le KC de la vessie

* *Virale :*

- 3 grandes familles : **HPV** dans le kc du col utérin, **EBV** dans le lymphome de burkitt et Kc du cavum, **HBV** dans l'hépatocarcinome

- Autres : VIH (kaposi), HTLV1 (leucémie T)..

F. Agents chimiques et exposition professionnelle :

Principalement l'amiante : mésothélium pleural

Autres : arsenic (kc cutané), benzène (hémopathie), amines aromatiques (vessie), ..

G. Médicaments à potentiel cancérigène :

* *Les alkylants :* responsable de Kc chimio-induit (hémopathies⁺⁺)

* *Traitement hormonaux substitutive :* sein, endomètre, prostate

* *Trt anti oestrogénique = Tamoxifène :* endomètre

* *Trt immunosuppresseurs :* LNH ++

IV. Les facteurs endogènes :

- Sont le plus souvent promoteurs+++

A. Age :

Avec l'âge : ralentissement et dérèglement des mécanismes de réparations de l'ADN
Augmentation de la durée d'exposition au carcinogène environnementaux

B. Facteurs génétiques :

- Les plus importants :

→ **Cancers héréditaires** : Plusieurs gènes ont été identifié ; principalement :

* **Cancer du sein/ovaires** : gène BRCA 1 et 2

* **Autres** : Rétinoblastome (gène Rb), NEM et cancer médullaire de la thyroïde, ...

→ **Maladies génétiques** : PAF et Lynch (CCR), neurofibromatose de Recklinghausen (mélanome et neuroblastome), Xeroderma pigmentosum, Von hippel lindau (rein)...

C. Facteurs immunitaires :

- Due à l'absence de reconnaissance de la cellule maligne par le système immunitaire soit par :

* immunodépression (HIV, congénitale)

* antigénicité faible des cellules tumorales

* sous expression du CMH.

* action immunodépressive de certains cancérigènes.

Impliqués plus dans la dissémination du Kc que sa genèse.

D. Facteurs endocriniens et hormonaux :

* Excès d'hormones : **les androgènes** dans le Kc de la prostate ; **TSH** dans le Kc de la thyroïde, **ostrogènes** dans le Kc du sein

* A l'inverse, une privation hormonale peut avoir un rôle oncogène Exp : Kc vulvaire.

V. Conclusion : « Les ennemis sont parmi nous ».

- La liste des facteurs cancérigènes (exogènes) s'allonge de jour en jour

- Cependant, quelque soit le facteur cancérigène (radiation, virus, chimique), une partie des éléments nécessaires à l'apparition et à la prolifération d'un kc se trouve dans nos propres gènes : « le kc est notre ennemi le plus intime ».

- La compréhension de l'oncogénèse est capitale : permet non seulement la prévention, mais ouvrirait peut-être la porte à de nouvelles perspectives thérapeutiques comme la thérapie génique.