

ZI

MON CARNET DE BIOCHIMIE



Programme

1. Glucides
2. Lipides
3. Protides
4. Acides aminés
5. Vitamines
6. Equilibre acido-basique
7. Hormones
 - Généralités
 - Hormones hypothalamo-hypophysaires
 - Stéroïdes
 - Catécholamines
 - Hormones thyroïdiennes



1. GLUCIDES

A- Absorption et digestion :

- La vitesse d'absorption du galactose est la plus rapide : **Galac > Gluc > Fruc > Xylose > Arabinose (pentose)**

- 02 types de transport :

- **Passif** : diffusion facilitée : **Fructose, Mannose et Ribose**
- **Actif** : nécessite ATP+ cotransporteur NA⁺ : **Glucose et Galactose**

- **L'amidon** est le seul sucre dont la digestion commence dans la bouche.

Les disaccharides

- Maltose : deux Glucoses
- Lactose : Glucose + Galactose
- Saccharose : Glucose+ Fructose

Enzymes de la digestion :

	Synthèse	Mécanisme d'action	libère
α-amylase	Gdes salivaires pancréas	Agit sur : amidon, glycogène Coupe les liaisons α 1-4 (mais pas les α 1-6)	maltose, maltotriose, dextrine-limite
β-amylase		Coupe les liaisons α 1-4	
α 1-6 glucosidase	muscle, foie et muq intestinale	Coupe les liaisons α 1-6 (enz débranchante déramifiante)	
β-galactosidase(lactase)	Entérocytes en présence du lait	Agit sur le lactose	Gluc + galactose

- Les produits majeurs de la dégradation des sucres : **D Gluc, D Galac et D Fruct**
- Après absorption et digestion tous les monosaccharides sont transformés dans le foie en glucose (**glycogenèse**)
- La cellule phosphoryle le glucose en **glucose-6-phosphate** pour l'empêcher de quitter la cellule

Entrée du glucose dans la cellule : 02 conditions

1. Insuline (toutes les cellules sauf le **foie, le cerveau et GR**).
2. Glut

- Rein : Tous sauf Glut 4
- Foie : uniquement Glut 2
- Pancréas : Glut1, 2, 3

	Localisation	Rôles
Glut 1	Cerveau, cœur, rein, GR, placenta, pancréas.	Transport du gluc (translocation à l'intérieur de la cellule)
Glut 2	foie, rein, intestin, cellules B du pancréas	** Glut 2 : sécrétion et libération d'insuline (entrée rapide du gluc)
Glut 3	cerveau, cœur, rein, placenta, pancréas	
Glut 4	tissu adipeux, muscle et cœur	Entrée du fructose (+/- glucose)
Glut 5	tissu adipeux, intestin, rein, cerveau	
Sglut1	intestin, rein et GR	Contransport (glucose/Na ⁺) contre un gradient de concentration
Sglut2	Rein	

- Glut 4 : leur action est contrôlée par l'insuline et l'effort physique (5AMP kinase)

Index Glycémique : Classe les aliments en fonction de l'amplitude glycémique observée suite à leur consommation.

IG élevée veut dire qu'il est plus rapidement transformé en glucose (à éviter chez le diabétique)

3 facteurs :

- 1) mode de cuisson
- 2) nature solide ou liquide
- 3) mode de consommation (seul ou avec d'autres aliments)

Maltose (disaccharide le plus rapide)> Glucose > Miel > Saccharose > Lactose > Fructose

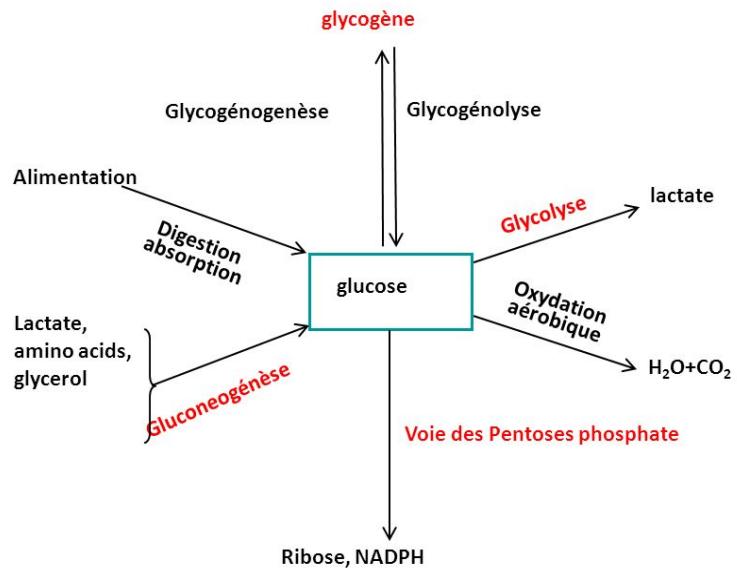
Pouvoir sucrant :

Fruc 173, Saccharose 100, Gluc 74, lactose 16, Dextrine : très faible

B- Métabolisme :

1- Glycolyse :

- Voie principale de dégradation du glucose, ne nécessite pas d' O_2
- Lieu : cytosolique
- Bilan : $2 \text{ ATP} + 2 \text{ NADH}_2 = 8 \text{ ATP}$
- Produit final : 2 pyruvate : produit qu'il alimente le cycle de KREBS
- Le pouvoir oxydant de la glycolyse : NAD^+ , doit être recyclé pour pouvoir donner d'autres cycles de glycolyse.
- 10 réactions, les 03 premières consomment 2 ATP
- 3 réactions irréversibles dans la glycolyse : point de régulation par allostérie : **1, 3 et 9**



1- Activation du glucose : Glucose → Glucose-6- Phosphate (pour l'empêcher de quitter la cellule)

Enzymes : Glucokinase + Héxokinase.

Glucokinases	Hexokinases
<ul style="list-style-type: none"> - Spécifique du glucose - Hépatique et pancréatique - Stimulée par l'insuline - Pas inhibée par le G6P - Favorise le stockage du Glycogène 	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les hexoses (gluc, fruc, galact, mannose..) - Ubiquitaire - Non influencé par l'insuline - Inhibé par le G6P - KM plus bas = meilleure affinité au glucose

2- Fructose-6-Phosphate → Fructose 1-6 diphosphate

Enzyme : Phosphofructokinase (PFK) : **enzyme la plus importante dans la glycolyse.**

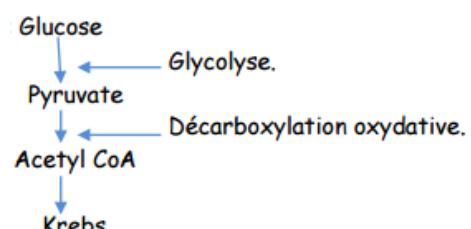
- Stimulée par : AMP, ADP et glucose.
- Inhibée par : ATP, Citrate, NADH₂ 2ATP/Glu

L'insuline stimule : PK, PFK, GK mais pas Hexokinase.

3- Phospho-end-pyruvate (PEP) → Pyruvate + ATP (utilise 2 ATP + 1 gluc)

Enzyme : **pyruvate Kinase (PK).**

- Stimulée par l'insuline et le glucose-6-phosphate.
- Inhibée par lalanine, ATP, citrate, NADH₂.

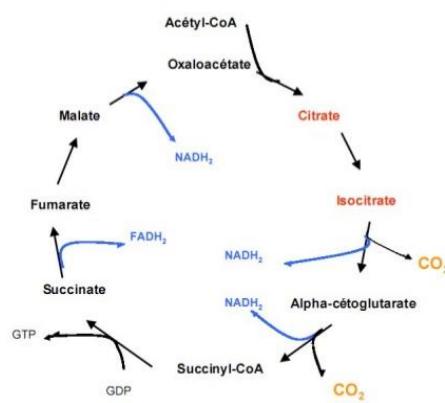


Devenir du Pyruvate :

Anaérobiose	Fermentation lactique : Pyruvate → Lactates <ul style="list-style-type: none"> • Enzyme : lactate déshydrogénase LDH • Lieu : cytosol (muscle et GR)
	Fermentation alcoolique : Pyruvate → Ethanol
Aérobiose : Décarboxylation oxydative Lieu : mitochondrie (Myocarde, cerveau)	Pyruvate → Acetyl coA (2c) la plus importante Enzyme : Pyruvate Déshydrogénase : complexe multi-enzym 5 Coenzymes : FAD, NAD, TPP, Coenz A, Acide Lipoïque. - Inhibée par l'ATP et l'acetyl CoA - Le déficit en pyruvate déshydrogénase = mitochondriopathie + accumulation du pyruvate
	Acetyl coA → Oxaloacétate (OAA) Enzyme : Pyruvate Carboxylase. Coenzyme : Biotine (Vitamine H, B8) L'Acetyl coA et l'oAA sont utilisées dans le cycle de Krebs

Cycle de KREBS : cycle de l'acide citrique (cycle amphibolique)

- Lieu : Mitochondrie
- Stimulé par : AMP, ADP, Gluc
- Inhibé par l'ATP, citrate et NADH2.
- Chaque tour de cycle à 3c se condense avec AcetylcoA 2c
- Bilan : **3 NADH2 + 1 FADH2 + 12 ATP**
- Réactions : toutes irreversibles, 3 de régulation



	Réaction	Enzyme	Coenzyme
1	Acetyl coA + oxaloacetate (recyclé) → citrate	Citrate synthétase	
2	Isocitrate → α-cétoglutarate	isocitrate déshydrogénase	NAD
3	α-cétoglutarate → Succinyl-coA	α-cétoglutarate déshydrogénase	NAD
4	Succinyl-coA → Succinate	Succinate déshydrogénase	FAD
5	Maltate → Oxaloacétate	maltate déshydrogénase	

Remarque : L'oxaloacétate peut quitter la membrane mitochondriale sous 3 forme : Citrate, Maltate, Aspartate.

3- Voie du pentose phosphate (Vp5) :

- 2^{ème} voie (voie accessoire) de la dégradation du glucose
- Voie oxydative et non énergétique
- Cytosolique** : tissu adipeux, GR, foie, **jamais dans le muscle**
- Enzyme : glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Triple intérêts :
 - 1) NADPH2 : nécessaire à la synthèse des AG, des hormones stéroïdes et glutathion.
 - 2) Ribose : nécessaire à la synthèse des acides nucléiques.
 - 3) Erythrose-4-phosphate : nécessaire à la synthèse des AA aromatiques (Phe, Tyr, Trp) glucoformateurs

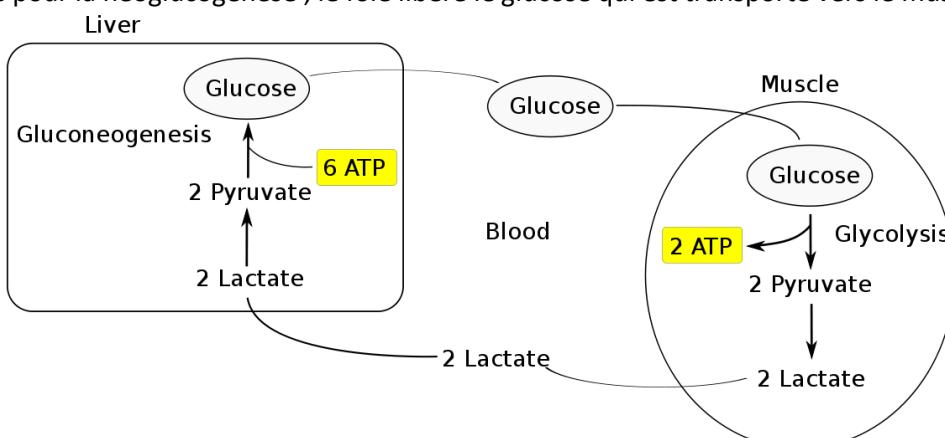
4- Néoglucogenèse :

- C'est la synthèse du glucose à partir d'éléments non-glucidiques (AA glucoformateur, glycérol, lactate et pyruvate)
- La source la plus importante est le glycérol.
- Lieu organique : Foie, Rein.
- Lieu cellulaire : **Cytoplasme**. Les 2 premières réactions sont **mitochondrielles**.
- Glu → Pyruvate : 11 Réactions dont 3 irreversibles et 7 réversibles

Réaction	Enzyme
1- pyruvate → oxaloacetate	Pyruvate carboxylase
2- oxaloacetate → PEP	PEP carboxykinase
3- fructose-1,6-diphosphate → fructose-6-phosphate	Fructose diphosphatase (+ citrate, 3 phosphoglycérate, -AMP)
4- Glucose-6-phosphate → Glucose.	Glucose-6-phosphatase (N'existe pas dans le muscle)

*L'oxaloacétate est un substrat commun entre la néoglucogenèse et le cycle de Krebs.

5- Cycle de Cori : navette des substrats néoglucogéniques entre le muscle et le foie : la lactate provenant du muscle est conduit vers le foie pour la néoglucogenèse ; le foie libère le glucose qui est transporté vers le muscle.



6- Glycogénogénèse : stockage du glycogène, se fait dans le foie et le muscle surtout, et jamais dans le cerveau.

a- Glycogénogenèse :

Nécessite :

- UTP

- Une amorce glycogénie : protéine responsable de la synthèse de 3 à 4 molécules de glucose.

- 3 Enzymes :

- 1) Phosphoclucomutase : glucose-1-P → glucose-6-P.
- 2) Enzyme bronchante : réalise le branchement 1-6
- 3) Glycogène synthétase : agit en 1^{er} les liaisons α1-4 doit être déphosphorilées pour être actives

b- Glycogénolyse : premier mécanisme correcteur de l'hypoglycémie, il faut 3 enzymes :

- 1) Phosphoglucomutase : G1p → G6p
- 2) Enzyme débronchante (1→6)
- 3) **Glycogène phosphorilase (1→4)**
 - Agit en premier, doit être phosphorilée pour être active.
 - Foie : tétramérique, stimulée par le glucagon, nécessite 4 ATP et du calcium.
 - Muscle : dimérique, stimulée par le glucagon et l'adrénaline, nécessite 2 ATP.

C- Bilans :

Paramètres de surveillance du diabète :

1/- Hémoglobine glyquée (HbA1c) :

- Fixation **irréversible et non enzymatique** du glucose sur la chaîne **B de l'hémoglobine (val)**
- Permet le contrôle de la glycémie à moyen terme (2 à 3 mois)
- Il n'est pas influencé par le jeûn, mais influencé par les maladies de l'hémoglobine, les anémies et chez la femme enceinte (hémoglobine fœtale). Dans ce cas on remplace le dosage des hbA1 par la **fructosamine**.
 - Valeur normale : **HbA1c < 5.7%**
 - Diabétique équilibré : **HbA1C < 7%** (Objectif thérapeutique)

2/- Fructosamine (Albumine glyquée) :

Contrôle glycémique à court terme (2 à 3 semaines, l'albumine vit en moyenne 19 jours)

D/-Pathologie :

1) Hyperglycémie

a- Diabète de type I : Insulino-dépendant DID

b- Diabète de type II : non insulino-dépendant DNID

c- Diabète MODY : diabète de type II chez l'enfant, autosomale dominant, 6 types, le MODY 2 est le plus fréq (Mutation de la glycokinase)

d- Diabète mitochondriale : de transmission maternelle.

e- Diabète Secondaire :

- Diabète pancréatique : Tumoral - pancréactomie (l'enlèvement du pancréas)
- Diabète médicamenteux : corticoïdes
- Diabète endocrinien : Acromégalie (GH), Phéochromocytome (adrénaline), Cushing (cortisol)

2) Hypoglycémie : <0.85 g/l

	Déficit	Conséquence
Galactosémie congénitale (Intolérance au galactose)	galactose-1-phosphate uridyl transferase (AR)	Gal1p → Galactitol (polyol toxique) défaillance hépatorénale + cataracte
Fructosémie congénitale (intolérance au fructose)	fructose-1-phosphate aldolase	accumulation de fructose-1-phosphate avec une chute d'ATP
Maldigestion (intolérance aux disaccharides/oligosaccharides)	disaccharidases (maltase, lactase...)	hypoglycémie - diarrhée aqueuse - déshydratation – selles acides

3) Glycogénoses : accumulation du glycogène normal ou anormal (AR)

Type	Enzyme déficiente	Glycogénose
I VON GIERKE	Glucose 6 phosphatase	Hépatorénale : foie et rein hypertrophiés, hépatocytes → aspect de cellule végétale hypoglycémie sévère + Hyperlactacidémie
II POMPE	Acide α glucosidase maltase-acide-lysosomiale	Maladie généralisée Glycogénose cardiaque: Cardiomégalie, vacuolisation des fibres myocardiques.
III : CORI-FORBES	Amylo 1.6 glucosidase : enzyme débranchante	Foie + Muscle +Coeur
IV : ANDERSEN	Amylo transglucidase : enzyme branchante	Foie
V : Mc ARDLE	Phosphorylase muscul	Muscle : hyperlactacidémie après effort
VI : Hers	phosphatase hépatique	
VII : Tarui	PFK	anémie hémolytique
VIII : Lewis	glycogène synthétase	accumulation de glycogène normal

I , III, VI, VIII :13,68 hypoglycémie

Régulation la glycémie :

Hormones hypoglycémiantes :

Insuline :

Fabriquée sous forme de pré-pro-insuline : dégradation = insuline+ peptide c + l'amyline (protéine).

Formée de deux chaînes (A et B) associée par deux ponts disulfures

Actions de l'Insuline :

- Stimule la **glycolyse** et la mise en réserve du Gluc : + **glycogénogenèse**, + lipogenèse
- Stimule la glucokinase et la PFK II
- Inhibe la cétogenèse dû au glucagon

Elle est libérée soit par l'ouverture du canal calcium voltage dpdt soit par la fermeture du canal potassium dpdt

Si elle est augmentée la cinétique des récepteurs membranaires à insulines est ralenti.

**Peptide c :

Plus stable que l'insuline, **pas d'activité biologique (pas d'effet hypoglycémiant)**

Sa mesure reflète la concentration de l'insuline : évalue le taux de sécrétion endogène de l'insuline.

Amyline :

La 2^{ème} hormone hypoglycémiante, formée de 37 AA

Inhibe le glucagon. En équimoléculaire avec l'insuline

Leptine :

Hormone du tissu adipeux : accélère le captage cellulaire du glucose.

Fait baisser la glycémie en diminuant l'hyperinsulinisme

Elle active la dégradation oxydative des AG et active la lipolyse

Hormones hyperglycémiantes : Cortisol, GH, T3 , ACTH , adrénaline et glucagon (les + rapides)

Ils stimulent la glycogénolyse et la Néoglucogenèse.

Le glucagon stimule la production d'insuline, et inhibe la glycolyse.

Glucagon :

- ↑ Glycogénolyse, néoglucogenèse, cétogenèse
- ↓ Glycogénogenèse, glycolyse

QCM :

- La phosphorylation : activation des glucides pour les empêcher de quitter le foie.
- La cellule nerveuse consomme du glucose et des corps cétonique en cas de besoin.
- Les GR est glucodépendant.
- Le transport actif spécifique secondaire= TAS II = SGLUT1

2. LIPIDES

I. Généralités :

❖ **Classification des lipides:** Lipides : acide gras + alcool

1 - Les lipides simples : (C,H,O), classé selon l'alcool

- Glycérides (glycérol)
- Cérides (alcool à longue chaîne aliphatique)
- Stérides (stérol= cholestérol)

2 - Les lipides complexes : (C,H,O + N, P, S ou du sucre)

- Glycérophospholipides (glycérol)
- Sphingolipides (sphingosine)

❖ **ACIDES GRAS :**

Définition : acides généralement monocarboxyliques, à nombre pair de **carbone : de 4 à 32**

Structure : amphotères avec deux pôles : hydrophobe et hydrophile

4 séries principales : ω 3 (n-3), ω 6 (n-6), ω7 (n-7), et ω 9 (n-9)

AA indispensable (essentiels):

- AG polyinsaturés, ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme = doivent être apportés par l'alimentation
- **Au nombre de 3 : acide arachidonique ω 6, acide linoléique ω 6, acide linolénique ω 3** (**L'acide linoléique est le précurseur de l'acide arachidonique**)

II. Lipoprotéines :

- Enveloppe interne (noyau) : hydrophobe, contient : Cholest estérifié + TG
- Enveloppe externe (surface) : amphiphile, contient : Cholest libre + PhosphoLipide + apo-lipoprotéines

Densité Croissante et Diamètre décroissant (Chylomicron la plus grande et la moins dense)					
Lipoprotéine	Chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL (high densité)
Migration	dépôt (ne migre)	Pré-β	Broad β	β	α
Apoprotéines	AIV, B48, C, E	B100, C, E	B100, E	B100	AI, AII, C, E
Lipides transportés	TG exogènes (post prandiale)	TG endogènes	cholestérol + TG	cholestérol → tissu	cholest → foie
Lieu de synthèse	Intestin	Foie			Foie+++ intestin
Hyperlipidémie Primitive	I	IV	III	IIa	
		IIb			
	V				

Les **chylomicrons** sont formés surtout par des triglycérides f' les intestins → transformés en VLDL dans le foie par le triacylglycérol lipase hépatique. Les **VLDL** sont libérés par le foie → LDL par enrichissement en cholestérol

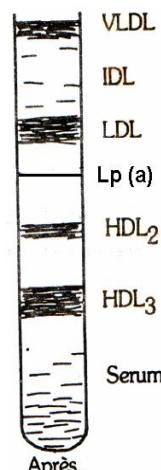
****Les chylomicrons (et les IDL) sont absentes à jeun.**

*Une autre lipoprotéine : Lipoprotéine (a)

- Sa densité est entre (LDL / HDL), apoprotéine (a) + LDL (apo-B100)
- Très athérogène et thrombogène (**présence pathologique**)
- Taux génétiquement déterminé et **ne variant guère au cours de la vie**
- Résiste à tout traitement diététique et médicamenteux (**sauf à l'acide nicotinique : Vit B2**)

1) Apoprotéines :

Apo-protéine	Lieu de synthèse	Rôles
A I	intestin + foie	Active LCAT
A II	intestin + foie	Structure
E	intestin + foie	Reconnaissance des récepteurs B100/E
B 100	foie	Reconnaissance des récepteurs au LDL
A IV, B 48	intestin	Empaquetage des TG exogènes
C	foie	<ul style="list-style-type: none"> • C I : activateur de la LCAT / inhibiteur de la CETP • C II (orosomucoïde) : activateur de la LPL • C III : inhibiteur de la LPL



2) Protéines de transfert :

- PLTP : transfert des phospholipides entre les lipoprotéines
- CETP : assure le transfert **cholest estérifié (HDL → VLDL)** et **TG (dans le sens inverse)**. Lieu de Synthèse : foie (++) / intestin / tissu adipeux / Surrénales. **Inhibée par APO CI**

3) Enzymes

Enzyme	Synthèse	Localisation	Rôles	Régulation
LCAT : Lécithine Cholest acyl transférase	Foie	Plasmatique : associée aux HDL	Estérifie le cholestérol libre	Cl, AI : activateurs
Lipase hépatique	Foie	Cellules endothéliales et hépatiques	hydrolyse les HDL2 en HDL3	
Lipoprotéine lipase : LPL	T. adipeux (stimulé par insuline) muscle strié		Hydrolyse les TG : libère AG	Héparine, CII : activateurs CIII : inhibiteur

***Lipase hépatique et LPL** : même structure

4) Récepteurs membranaires : 5

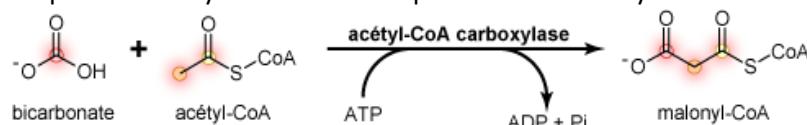
	Localisation	Rôles	Régulation
LRP	Foie	Reconnait Apo E mais pas (B100) capte les résidus des (chylomicrons / VLDL)	
LDL-récepteur(B/E)		Reconnait Apo (B/E) mais pas (B 48)	cholestérol intra-cellulaire
Scavenger B type 1 (SR-B1)	C'est un récepteur d'afflux = entrée du CE sans internaliser les HDL	Métabolisme des HDL : Contrôle son épuration au niveau du foie	
Scavenger A (poubelle)	Uniquement macrophages, de façon permanente	Captent les LDL oxydés	(non régulée par cholest)
ABC-A1		l'export du cholestérol libre aux HDL : attire le cholestérol intracellulaire vers la membrane recept d'efflux	

5) Conséquences de l'hypercholestérolémie

- ⇒ LDL plasmatiques non utilisés → s'oxydent dans le plasma
- ⇒ Les **LDL oxydées** ne sont plus reconnus par leurs récepteurs physiologiques (seront épurées par les Rc-scavenger (éboueur) des macrophages)
- ⇒ LDL oxydées pénètrent dans le macrophage (accumulation intracellulaire de cholestérol estérifié)
- ⇒ Les macrophages se transforment en **cellules-spumeuses** (la base de la lésion d'athérosclérose)
- ⇒ Ces cellules spumeuses → remaniements locaux → **stries lipidiques** → **plaqué d'athérome**

III. Métabolismes des lipides

- Le substrat de la synthèse des AG est **l'acétyle CoA**.
- Le **malonyl CoA** est formé par la carboxylation biotine dépendante de l'acétyl CoA.



- Pour les glycérophospholipides, la synthèse commence par le **glycérol-3-phosphate qui réagit avec l'acétyl CoA**.
- Le passage transmитochondrial de l'acetylcoa à chaines longues nécessite **la carnitine** (QCM résidanat)
- Devenir de l'acetyl coA** : AG, Cycle de Krebs, Corps cétonique
- La synthèse du cholestérol a lieu dans le foie et la muqueuse intestinale à partir de l'acétyl CoA.
- Le cholestérol a 3 destinés : **hormones stéroïdes, acides biliaires, vitamine D**
- L'intermédiaire clé est le **HMG-CoA**
- Le HMG-CoA réductase est une enzyme régulatrice. L'augmentation du cholestérol intracellulaire inhibe cet enz

IV. Explorations

- Aspect du sérum :
 - ✓ Trouble : triglycérides > 6g/l
 - ✓ Lactescent : triglycérides > 20 g/l, sujet non à jeun, excès de chylomicron
 - ✓ Clair : normal ou hypercholestérolémie
- Index d'athérogénicité :
 - ✓ Rapport cholestérol total / HDL : normal < 4,5
 - ✓ Rapport LDL/HDL : < 3,55 homme, < 3,22 femme
 - ✓ Rapport **apoprotéine A1 /apoprotéine B** : < 1,5
- Dosage TG : 0,45 – 1,50 g/l
- Dosage Cholest total : 1,50- 2 g/l HDL-Cholestérol : 0,50 - 0,70 g/l
- Formule de Friedewald** (valable si **triglycérides < 4 g/l**) : **LDLc = cholestérol total – (HDL + triglycérides/5)**

V. Variations physiologiques

- ★ Grossesse : augmentation des TG et du Cholesterol
- ★ Période post gravidique, âge > 40 ans : Hypercholestérolémie
- ★ Selon le sexe : rapport LDL/HDL = diminué chez la femme et augmenté chez l'homme

VI. Pathologies

A/ Hyperlipoprotéinémies secondaires

Hyper TG dominante	Hypercholestérolémie dominante
<ul style="list-style-type: none"> • Obésité • DID et DNID (type IV) • Insuffisance rénale chronique • Alcoolisme • CEstrogènes, CTC, BB, ciclosporine • SIDA traité par tri-thérapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyroïdie (type IIa) • Syndrome néphrotique • Cholestase • Diurétiques

B/ Hyperlipidémies primitives :

Classification de Fréderickson : basée sur l'électrophorèse des lipides (lipidogramme)

Type	LP	Conséquence	Génétique	Clinique	Sérum à jeun
I	↗ CM	Hyper TG exogène	AR, mutation du gène LPL ou de son activateur Apo CII	▪ HPM stéatosique ▪ xanthomatose ▪ pancréatite : risque majeur d'hyperTG	Lactescent avec anneau crémeux
V	↗ CM, VLDL	Hyper TG mixte			
II a	↗ LDL	Hypercholéstérolémie pure (familiale)	AD, gène du récepteur LDL B/E ou apoB ₁₀₀	xanthomatose tendineuse et cutanéo-muqueuse	Clair
II b	↗ VLDL + LDL	Dyslipidémie mixte	AD	Fréq, athérogène	Opalescent
III	↗ IDL	hyper (TG + cholest)	Gène Apo E : Homozygotie E2/E2 +++	Très rare, très athérogène	
IV	↗ VLDL	HyperTG pure : endogène	AD	La plus fréq, S. cliniques discrets, absence de xanthomes tendineux	

Classification de DEGENNE : basée sur le taux des TG et du cholestérol

Hypercholest : Risque athérogène			Hypertriglycéridémie		
IIa	IIb	III	IV	V	I
Hypercholestérolémie pure	Hyperlipidémies mixtes	HyperTG pure endogène		Hyper TG mixte	Hyper TG pure exogène

- ◆ **Hypertriglycéridémie pure (type IV)** : alcoololo-pondéro-dépendante avec insulinorésistance
- ◆ **Hypertriglycéridémie exogène** : dépendante des graisses exogènes.

Autres pathologies :

	Maladie	Génétique	Conséquence
Hypo lipoprotéinémies	Tangier	AR : mutation du gène du récepteur ABC A1	absence lipoprot α : hypercatabolisme HDL
	Bassen-kornzweig		absence de β-lipoprot Rétinite pigm, ataxie, hypocholestérolémie et hypoTG
	Yeux de poisson		Déficit en LCAT
Troubles de stockage (Lipidoses)	Tay-Sachs : idiotie amaurotique familiale	Lysosomale AR	Absence hexosaminase A → accumulation ganglioside GM2 dans les lysosomes des neurones (vacuole)
	Gaucher : sphingolipidose	Lysosomale AR	Absence β-glucosidase acide → accumulation de glucocérébroside (sphingolipide) dans le SN ++ rate, foie, poumons, et moelle osseuse.

3. PROTEINES PLASMATIQUES

Rôles des protéines :

- Maintien de la pression oncotique : albumine
- Rôle dans le système immunitaire : Ig
- Inhibition des protéases : **α_1 antitrypsine et α_2 macroglobuline**
- Transport : exp : Haptoglobine pour l'hémoglobine, Transferrine pour le fer. **Transcortine pour le cortisol**

Remarques :

- Structure globulaire**
- Protidémie normale : **60-80 g/l**
- Hyperprotidémie c'est l'hypergammaglobulinémie
- Hipoprotidémie c'est l'hypoalbuminémie
- Toutes les protéines sont synthétisées par le foie sauf les immunoglobulines par les plasmocytes

Exploration des protéines :

	Principe de séparation	Résultats
Electrophorèse classique : sur acéate de cellulose	Charge électrique Phi et masse moléculaire	5 fractions : Alb, α_1 , α_2 , β , γ (l'albumine est la plus anodique)
Electrophorèse sur gel d'amidon	Charge électrique Phi et PH	Pré-albumine, orosomucoïde, céruleoplasmine, haptoglobine
Immunoélectrophorèse	Charge électrique Phi et PH	IgG, IgA, IgM, IgE, IgD

*Immunoélectrophorèse couple une électrophorèse avec une solution contenant des AC spécifiques

Etudes des principales protéines plasmatiques :

	Protéines de l'inflammation	Hémato	Transporteur
Alpha 1-globulines	<ul style="list-style-type: none"> α_1 1-antitrypsine α_1 1-antichymotrypsine Orosomucoïde 	<ul style="list-style-type: none"> Prothrombine α_1 foetoprotéine 	<ul style="list-style-type: none"> αlipoprotéine (HDL) Pré-Albumine : TTR
Alpha 2-globulines	<ul style="list-style-type: none"> Céruleoplasmine Haptoglobine Alpha-2 macroglobuline 	<ul style="list-style-type: none"> Antithrombine III Plasminogène 	<ul style="list-style-type: none"> RBP : rétinol Protéine liant la vitD
Bêta 1- globulines	CRP	Fibrinogène	<ul style="list-style-type: none"> βLipoprotéine (LDL) Transferrine (sidérophilin) Globuline liant les stéroïdes sexuels Transcobalamine (B12)
Bêta 2- globulines	Fraction C3 du complément		
Gammaglobulines	IgG, IgA, IgM, IgD, IgE		

1- Groupe des albumines :

Préalbumine (Transthyréotide : TTR)

- Transporte les hormones thyroïdiens T3 et T4 (15%), et la Vit A en association avec RBP
- Demi-vie : 2 jours
- Marqueur sensible de dénutrition** : diminuée au cours des malnutritions et des états inflam aigus
- Augmentée : **maladie de Hodgkin**

RBP :

- Fixe le rétinol (vitamine A) dans un complexe avec la préalbumine.
- Sa synthèse nécessite une **molécule de Zinc**
- Marqueur sensible de la dénutrition aiguë** et permet d'apprécier la renutrition
- diminue au cours de malnutrition, carences en vitamine A et en Zinc, IHC, états inflammatoires sévères
- Augmente dans les **néphropathies chroniques, stéathose**

Albumine :

- Protéine **dépourvue de glucides (holoprotéine)**
- Transporteur non spécifique : glucose, hormones thyroïdiennes, bilirubine, médicaments, calcium...
- Demi-vie : **19 jours**
- Rôle dans le maintien de la pression oncotique
- Variations pathologiques :
 - Hyperalbuminémie : déshydratation et diabète insipide
 - Hypoalbuminémie : carence d'apport protéique, malabsorption intestinale, insuffisance hépatique, accroissement du catabolisme, augmentation des pertes (rénales, digestive et cutanée)
- Anomalies génétiques :
 - **Analbuminémie** : compatible avec la vie
 - **Bisalbuminémie** : 2 pics à l'électrophorèse, AR, 2 gènes de l'alb, **non pathologique**.

2- Globulines :

a- α_1 globuline :

- **α_1 antitrypsine** :
 - Anti-inflammatoire, antiprotéasique (- l'élastase pulmonaire) et anti-athérosclérose
 - Polymorphisme génétique (23 allèles)
 - L'homozygote ZZ risque : **l'emphysème panlobulaire et la cirrhose**
- **α_1 foetoprotéine** :
 - Protéine du fœtus : n'est produite que par le fœtus
 - Chez l'adulte taux normal <10 ng/mL. c'est un marqueur tumoral : carcinome hépatocellulaire, tératome de l'ovaire, tumeurs non séminomateuses des testicules
- **Orosomucoïde : cofacteur de la lipoprotéine lipase**
 - Diminue en cas de syndrome néphrotique (avec augmentation de TG)
 - Augmente lors du syndrome inflammatoire.

b- α_2 globuline :

- **Haptoglobine** :
 - Produite par le foie. Son rôle est de fixer l'hémoglobine libre dans le sang
 - Diminue en cas d'hémolyse et augmente en cas de syndrome inflammatoire
- **α_2 macroglobuline** : augmente en cas de syndrome néphrotique et syndrome inflammatoire.
- **Céruleoplasmine** : diminue dans la **maladie de WILSON** (diminution du cuivre sanguin et de la céruleoplasmine, augmentation de cuivre urinaire, et du cuivre tissulaire)

c- β globuline :

- **Transferrine** : transporte le fer, augmente au cours des anémies ferriprive.
- **Ferritine** : prot de stockage de fer, augmente en cas d'hémochromatose
- **CRP** : prot non glycosylée (holoprotéine), augmente en cas d'infection bact, et au cours de l'inflammation, permet le suivi d'antibiothérapie chez le nouveau-né
- **L'augmentation isolée des β globulines = élévation du taux de transferrine lors d'une carence martiale.**

d- γ globuline : immunoglobuline

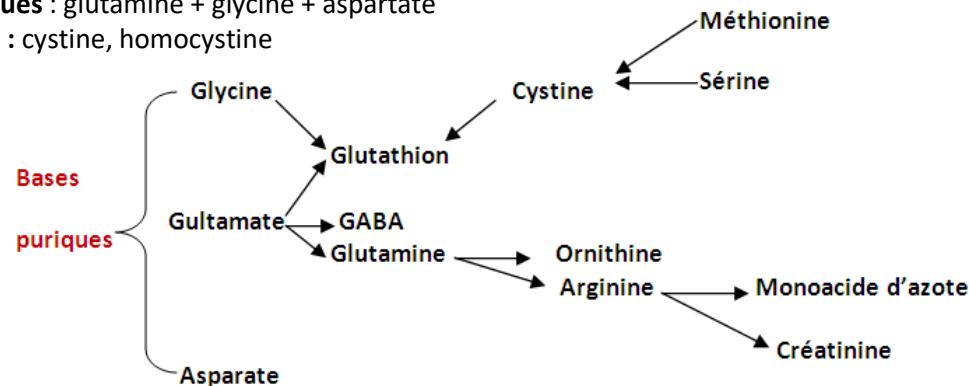
- IgG : la seule qui passe la barrière placentaire, immunité ancienne, **demi-vie : 18 jours**
 - IgA : monomère dans le plasma et **dimères dans les tissus (forme plus fréquente)**.
 - IgM : pentamères, les premiers à être synthétisés lors d'une agression antigéniques.
 - IgD : récepteur à la surface LB
 - IgE : allergies
- L'hyper γ globulinémie peut être polyclonale ou monoclonale :
 - **Polyclonale** : processus infectieux chronique, maladie auto-immune, hépatopathie chronique
 - **Monoclone** : myélome multipe, Maladie Waldenstrom
 - **Bloc béta-gamma** (IgA sans pièce sécrétoire et transferrine) : **insuffisance hépatique, cirrhose**

Pathologies :

- ☒ **Hémochromatose** : maladie génétique métabolique, autosomique récessive dûe à une mutation du **gène HFE** situé dans le **chromosome n°6** conséquence : accumulation du fer dans l'organisme
 - ☒ **Maladie de Wilson** : maladie autosomale récessive dûe à une mutation de l'**ATpase pompe cuivre**.
 - ☒ **Syndrome néphrotique** :
 - ↓ : prot de petite taille (fuite) : **Albumine, α1 (orosomucoide), β (transferrine), gamma-globulines**
 - ↑ : prot de grande taille (compensation) : **α2-macroglobuline**
 - ☒ **Rapport albumine / globuline** : **Normal : 1,2 et 1,8**
 - < 1 : ↓ albumine et ↑ globulines (cirrhose)
 - > 2 : ↓ globulines (hypo ou agammaglobulinémie)
 - **Protéines sériques de l'inflammation :**
 - Inflammation aigue : élévation α 1
 - Syndrome inflammatoire constitué : élévation α 2
 - Inflammation subaigue : élévation β
 - Inflammation chronique : élévation γ
- **L'albumine ainsi que la transferrine et la préalbumine diminuent au cours du syndrome inflammatoire**
- Fich flach :**
- ♥ Holoprotéines (protéines non glycosylées) : Albumine, CRP
 - ♥ **Marqueurs de la dénutrition** : **Pré-Albumine (TTR) +++, RBP**, Transférine, Albumine, Orosomucoïde
 - ♥ Pré-Alb : se trouve à l'EPS avant l'albumine (**ce n'est pas son précurseur** !!)
 - ♥ **Protéine de Bence-Jonce** : dimère de chaînes légères Ig identiques, précipite à 56° et se redissout à 100°, retrouvée dans le MM (Mdie de Kahler) et Mdie de Waldenstrom
 - ♥ **Sujet sain : apport protéique conseillé : 1g/Kg (15% de l'apport alimentaire)**
 - ♥ Albumine : 19 j, IgG : 18 jr, pré-albumine : 2 j, CRP : 12 h
 - ♥ Déficit A1AT : emphysème pulmonaire, cirrhose hépatique
 - ♥ **CPK = Créatine PhosphoKinase** : enzyme retrouvée dans de nombreux organes (cerveau, cœur, muscles...). Son dosage dans le sang permet de soupçonner une atteinte musculaire, cardiaque ou cérébrale.
 - ♥ Une protéine contient 16% d'azote (conversion azote → protéine : X 6,25)
 - ♥ **Bilan azoté : apport protidique X 16% - azote urinaire dans le cas normal il est nul**
 - ♥ La créatininurie est un reflet très fidèle de masse musculaire

4. ACIDES AMINES

- * **AA indispensables (ceux que l'organisme est incapable de synthétiser)** : Valine, leucine, isoleucine, lysine, thrionine, méthionine, phénylalanine, tyrosine, tryptophane, **histidine et arginine chez l'enfant**
- * **AA glucoformateurs** : phénylalanine, tyrosine, isoleucine
- * **AA cétogènes** : Glucoformateurs + leucine
- * **AA aromatiques** : phénylalanine, tyrosine, tryptophane, histidine
- * **Glutathion** : Glutamate + Glycine + Cystéine
- * **Bases puriques** : glutamine + glycine + aspartate
- * **AA souffrés** : cystine, homocystine



Décarboxylation des acides aminés :

- Histidine → Histamine
- Glutamate → GABA

Transamination des acides aminés :

- ✓ C'est la 1^{ère} réaction de la dégradation irréversible des acides aminés
- ✓ C'est la séparation du squelette carboné de la fonction amine
- ✓ Lieu : mitochondrie du foie.
- ✓ Enzymes : **ASAT, ALAT**
- ✓ Réactions :
 - Acide α-cétoglutamic + aspartate → glutamate + oxaloacetate
 - Acide α-cétoglutamic + alanine → glutamate + purivate

Dégradation irréversible des AA

Permet de fournir de l'énergie à l'organisme à partir du **squelette carbonné**, par le biais des 02 voies :

- Directe : cycle de KREBS
- Indirecte : néoglucogenèse ou lipogénogenèse

L'ammoniac (**NH3**) : composant毒ique, doit être épuré par

- Cycle de l'urée (uréogenèse hépatique)
- L'amonio-génése rénale : Glutamine → élimination dans les urines

Cycle de l'urée (uréogenèse) :

- Lieu : exclusivement hépatique (mitochondrie + cytoplasme)
- 3 acides aminés impliquées : **aspartate+ glutamate + argénine**
- 6 Enzymes : 3 sont intramitochondriales et 3 intracytosoliques
 - **Intramitochondriales** : N-acétylglutamate synthétase (NAGS), carbamylphosphate synthétase (CPS), ornithine carbamyl transférase (OCT).
 - **Intracytosoliques** : Arginino-succinate synthétase (ASS), arginino-succinate lyase (ASL) et l'arginase I (ARG)
- Produits: urée + **ornithine (acide aminé non conventionnel, sera recyclée)**

Métabolisme des différents acides aminés :

AA	Synthèse de (précurseur de)
Tyrosine	mélanine, hormones thyroïdiennes et catécholamines
Cystéine	coenzyme A et latamine (acide biliaire)
Méthionine	Cystéine ; principal donneur du groupement Méthyl

AMINO-ACIDOPATHIES

Maladies héréditaires rares affectant le métabolisme des AA conduisent à l'accumulation des AA / leurs précurseurs / sous-produits

Classification :

- anomalies du transport membranaire (mb plasmique / mb mitochondriale ...)
- enzymopathies touchant le catabolisme de l'AA

Elimination urinaire des AA

- Le sang est partiellement débarrassé des AA par filtration glomérulaire, les AA subissent une réabsorption tubulaire active par des transporteurs spécifiques
- Elle est pour chaque AA de **5 à 10 mg/24h**.
- Nouveau-né : **hyper amino-acidurie transitoire** due à l'immaturité des systèmes de transfert

Physiopathologie de l'hyper-amino-acidurie

Hyperaminoacidurie de débordement (enzymopathies)

- ✓ Sans altérations des systèmes de transport
- ✓ Déficit enzymatique héréditaire (partiel/complet)
- ✓ les AA non catabolisés augmentent dans le sang et passent dans les urines

Exp :

1. Défauts du cycle de l'urée
2. AA à chaîne branchée : **MSUD**
3. AA aromatique : PCU + alcaptonurie + hypertyrosinémies
4. AA soufrés : cystinurie + homocystinurie

Hyperaminoacidurie par altération des systèmes de transport (atteinte rénale) :

Un seul transporteur	Cystinurie	anomalie des AA di-basiques . Diffère de la cystinose (accumulation de cystines dans les lysosomes)
Plusieurs transporteurs	Maladie de HARTNUP	le rein laisse fuir les AA neutres (valine + alanine)
Tous les transporteurs	Syndrome de FANCONI	trouble des transporteurs membranaires de tous les AA + phosphate + bicarbonate + glucose + potassium

Méthodes d'exploration :

1) Odeur des urines

- sirop d'érable (bouillon de viande) : leucinose et AA ramifiés
- souris et moisissures : phénylcétonurie
- beurre : hyper-méthioninémie
- pieds : acidémie isovalérique (anomalie du catabolisme leucine)

2) Dosage global : DNFB / ninhidryne : ne permet pas le diagnostic spécifique des AA

3) Dosage spécifique :

- **Microbiologique** : Test de GUTHRI
- **Chromatographique +++** : sur couche Minc/échange d'ions
- **Chimique (fluorescence)** : pour la phénylalanine et la tyrosine

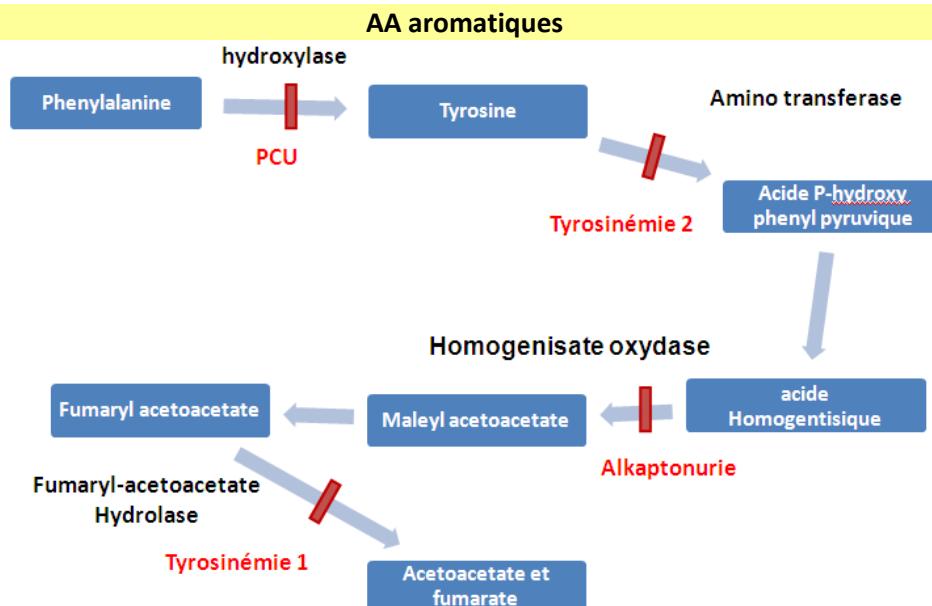
4) Tests d'orientation urinaire

PHENISTIX	Fe Cl3	acides acétoniques
	coloration Verte	PCU / Tyrosinémie
	coloration bleue	Leucynoses / histidinémie
MILLION	coloration rouge	tyrosine
BRAND	coloration rouge pourpre en milieu alcalin	cystéine + cystine
SPEATH-BARBER	coloration rose violacée (nitrate d'argent)	Homocystéine
DNPH	un précipité jaune en milieu acide	acides acétoniques
FEHLING	L'homogentésate réduit la liqueur de FEHLING	alcaptonurie

1) Enzymopathies :

Maladie des urines sirop d'érable (MSUD)

- Déficit en enzyme branchante : alpha cétoacide déhydrogénase, isovaleryl-coA déshydrogénase
- Conséquence : blocage du métabolisme de **3 AA essentiels (leucine + isoleucine + valine)**
- Accumulation des AA ramifiés et leurs cétoacides dans le (**sang + urine + LCR**)
- Caractéristique : odeur sirop d'érable (sucre brûlé) de (peau + respiration + L'urine)
- Diag : Test d'inhibition bactérienne de Guthrie Modifié, analyse Microfluorimétrique
- Conséquence : Hypoglycémie, retard mental, convulsions, acétocidose



Alcaptonurie :

- Déficit en homogénise oxydase
- Détection : coloration noire des urines + réaction de FEHLING positive

Phénylcétonurie (PCU = PKU) :

Types	1 : classique : déficit en phénylalanine hydroxylase 2 : maligne : déficit en di hydro-bioptérine réductase → déficit en tétra hydro-bioptérine
Physiopath	- Hyper-phénylalaninémie - la phénylalanine sera éliminée sous forme d'acide phényl-pyruvique (neuro-toxique) - retard mental chez le nouveau-né - son catabolite majeur est le phényl-cétone : sang→urine
Réa PHENISTIX	FeCL3 + l'acide phényl-pyruvique urinaire → coloration verte

Tyrosinémie :

	Type I	Type II (Sd RICHNER-HANHART)
Déficit enzym	FAAH	TAT (tyrosine amino-transférase)
Diag	Dosage de la succinylacétone dans les urines : pathognomonique	une tyrosinémie très augmentée détection par test de MILLION (couleur rouge)
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance tubulaire complexe Hépatite sévère Hépatocarcinome Polyneuropathie périphérique 	<ul style="list-style-type: none"> kératite herpétiforme + hyperkératose palmoplantaire. quelques cas de retard mental

Hyperhomocystéinémie :

- Déficit : enzym ou vitaminique
 - enzymatique : CBS / MTHFR / MS (méthionine synthèse en méthylation B12)
 - vitaminique : coenzymes (B6 + B9)
- Lésions : oculaires, squelettiques et musculaires (**aspect marfanöide, scoliose**)
- Diag :
 - Plasma : test modifié de GUTHRIE
 - Uries : BRAND (rouge pourpre), SPAETH et BARBER (rougeâtre)

2) Anomalies de transport :

Cystinurie :

- Transmission autosomique récessif
- Anomalie du transport rénal et intestinal de la cystine (2 cystéines)
- Physiopath : défaut de réabsorption tubulaire de la cystine (précipite dans des tubules) → augmentation anormale de son excrétion urinaire → formation de calculs de cystine
- Clinique de lithiase : dysurie, Hématurie, infections urinaires, coliques néphrétiques
- Les calculs sont souvent volumineux, multiples, bilatéraux et faiblement radio-opaques.
- La réaction de BRAND est positive (coloration rouge)
- présence de cristaux hexagonaux de cystine dans les urines : **pathognomonique**

Fich Flach :

- ♥ L'alanine donne : pyruvate + acétyl-coA
- ♥ L'aspartate donne : OAA + asparagine + bases (purines + pyrimidines)
- ♥ La glutamine donne : ornithine + arginine
- ♥ L'origine de l'asparagine : aspartate + glutamate
- ♥ Le cycle de l'urée : aspartate + glutamate + arginine, les produits (ornithine / urée)
- ♥ La transamination : aspartate + glutamate + alanine Les enzymes (ASAT/ALAT)
- ♥ **Homocystéine** : AA souffré, non protéinogène résultant du catabolisme de la **méthionine ou de la cystathionine**. Son nom provient de sa structure analogue avec la cystéine
- ♥ **Précurseurs de la créatinine** : Arginine + Glycine
- ♥ **Précurseur de la sérotonine** : Tryptophane

5. VITAMINES

- ✓ Substances organiques non protéiques, sans valeurs énergétiques.
- ✓ Nécessaires à l'organisme à doses minimales, apportées par l'alimentation, non synthétisés par l'organisme.

RQ ! les oligo-éléments (fer, ca²⁺) ont la même définition mais pas organiques

Classification : Liposolubles : K,A,D,E,F

Hydrosolubles : B, I, C

Absorption

- ✓ La majorité des vit est absorbée dans le **Duodénum et Jéjunum** sauf la **B12 et C au niveau de l'iléon**.
- ✓ Les vitamines liposolubles sont absorbées avec les graisses

Conservation

- La congélation ne modifie pas le teneur en vitamines, La chaleur détruit la vitamine C.
- Le trempage et le stockage élimine les **vitamines hydrosolubles**.

Elimination

- Les vit liposolubles peuvent être stockés et sont éliminés lentement → risque d'hypervitaminose surtout vit A et D.
- Les vit Hydrosolubles ne sont pas stockés et l'élimination est rapide → pas de risque d'hypervitaminose, sauf B12

Mécanismes des carences :

- ✓ Carence d'apport (alimentaire, exposition au soleil)
- ✓ Augmentation des besoins : femme enceinte et enfants en croissance.
- ✓ Perte de vitamine par pathologie
- ✓ Prise d'anti-vitamines
 - Avidine : empêche l'absorption de la **B8** on la trouve dans le blanc d'oeuf cru.
 - Thiaminase : détruit la **B1**, trouvée dans la chair des poissons d'eau douce.
 - Coumarines (Sintrom, Warfarin) : anti vitamine K

Rachitisme génétique Pseudo-carentiel

- Type 1 : déficit en 1-α-hydroxylase rénal (autosomal dominant).
- Type 2 : absence génétique du récepteur de la Vit D (autosomal récessif) = **rachitisme vitamino-résistant**

VIII- Fonctions Biochimiques des Vitamines :

Fonction de coenzyme (vitamines B et C.E.K)

	Forme active	Rôles	Déficit
B1 : Thiamine	coenz : TPP	Synthèse acétylcholine, mémoire++	Béri Béri
B2 : Riboflavine	FAD, FMN.		
B3 : Niacine, PP, Ac nicotinique	NAD, NADP	répare l'ADN, dosage des enzymes anti-hypercholestérolémie	Pellagre
B5 : Ac Pantothénique	co.enzyme A	Biosynthèse des Acides Gras	
B6 : Pyridoxine	Phosphate-2-Pyridoxale	transamination des Acides Aminés	
B8 : Vit H : Biotine	carboxy-biotine.		
B9 : Acide Folique	Tétra-hydro-folate	hématopoïèse	
B12 : Cobalamine	Methyl-cobalamine		Anémie mégaloblastique
Vitamine E	α-tocophérol	Antioxydant, fertilité	
C : Acide Ascorbique		↑ l'absorption fer, antioxydant synthèse : collagène, noradrénaline	Scorbut
K3 : Ménaquinone	coenzyme de la carboxylase	Synthèse des facteur de la coag	
Vitamine D	1,25,DihydroxyvitD	métabolisme phosphocalcique	Rachitisme, Ostéomalacie
Vitamine A : Rétinol		Vision ++Rhodopsine, Anticancéreux	
Vitamine F		anti-athérosclérose (AGI)	
Vitamine P	associée à la Vit C		

- **D2 : végétale**
- **D3 : animale. D3 : 80% Soleil, 20% Alimentaire.**

6. EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

I. LES TAMPONS CHIMIQUES

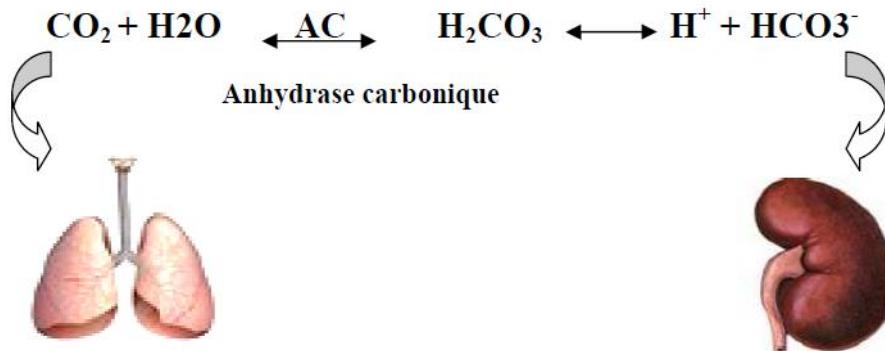
- Un tampon est constitué par le mélange **d'acide faible et de sa base conjuguée**
- Les deux principaux systèmes tampons du sang sont :
 - le système bicarbonate/acide carbonique
 - le tampon hémoglobine

La valeur chimique d'un tampon dépend de :

- ✓ Sa concentration
- ✓ Son pK : un tampon est efficace si son **pK est à ± 1 unité du pH du milieu**
- ✓ La concentration en H⁺ du milieu

1) Système bicarbonate/acide carbonique (HCO₃⁻/H₂CO₃)

- ✓ Sa concentration plasmatique est élevée (26 mmol/L)
- ✓ C'est un système intra et extracellulaire
- ✓ C'est un système ouvert : l'acide carbonique est contrôlé par le poumon et les bicarbonates par le rein



*L'anhydrase carbonique est une enzyme très active au niveau l'oeil et les globules rouges

2) Protéines plasmatiques

Rôle mineur mais parfois significatif. Ce sont des molécules **amphotères** pouvant capter ou libérer des H⁺.

3) Hémoglobine

- L'un des meilleurs systèmes tampons avec les bicarbonates
- Pouvoir tampon : **groupement imidazole de l'histidine**
- En cas d'acidose, **l'affinité de l'hémoglobine à l'oxygène diminue**, ce qui permet de délivrer une quantité importante d'oxygène aux tissus et tamponner l'excès des ions H⁺, **c'est l'effet Bohr**.

4) Phosphate

Le pouvoir tampon s'exerce dans le milieu extracellulaire et intracellulaire, dans ce dernier, il est significativement important. Au niveau des reins, ils sont considérés comme **le principal tampon urinaire**, en fixant les H⁺, formant ainsi **l'acidité titrable**

II. LES TAMPONS PHYSIOLOGIQUES

1) Le rein :

Régulation en deux étapes :

- ⇒ Réabsorption des bicarbonates filtrés
- ⇒ Excrétion d'H⁺ sous forme **d'acidité titrable et d'ammonium**.

Les bicarbonates filtrés est en **quasi totalité réabsorbé** chez le sujet normal : 85% au niveau du TCP et 15% dans les segments les plus distaux : **la bicarbonaturie est nulle**.

***Acidité titrable** : **acides faibles** capables d'accepter des ions H⁺ : système acide phosphorique disodique et monosodique. On parle d'acidité titrable car on la mesure par la quantité de soude à 0.1 molaire que l'on doit ajouter à l'urine pour obtenir un pH de 7.40 identique à celui du plasma

***Ammoniac NH3** : l'ammoniac est une base formée dans les cellules tubulaires rénales, elle diffuse passivement dans les urines et se combine avec les H⁺ pour former **l'ammonium NH4+**, ce dernier est soluble dans l'eau, incapable de traverser les membranes cellulaires, il est donc piégé dans la lumière tubulaire.

2) Le poumon

Les chémorécepteurs centraux ont une grande sensibilité vis-à-vis des changements de la PaCO₂

- PaCO₂ augmente → hyperventilation
- PaCO₂ diminue → hypoventilation

III. EQUATION D'HENDERSON HASSELBALCH

- pH = - log [H⁺]
- pH = pK + log [HCO₃]/ PaCO₂ x α
- pH = 6,1 + log [HCO₃]/ PaCO₂ x 0,03

α = 0,03 = coefficient de solubilité du gaz CO₂. Il varie en fonction de la température.

IV. ANOMALIES DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

1. Acidose métabolique

Déf : diminution de la concentration des bicarbonates plasmatiques.

Mécanismes

- ✓ Pertes excessives de bicarbonate
- ✓ Charge acide excessive
- ✓ Réduction de l'excrétion rénale d'ions H⁺

Réponse de l'organisme

- Tamponnement : il se fait surtout par les **tampons intracellulaires : hémoglobine**
- 2^{ème} mécanisme: hyperventilation alvéolaire afin de diminuer la PaCO₂.
- 3^{ème} ligne : le rein augmente l'excrétion de l'acidité titrable et de l'ammonium : pH urinaire très acide

****Potassium et acidose métabolique** : l'acidose métabolique s'accompagne d'une hyperkaliémie, secondaire à la pénétration d'H⁺ dans les cellules en contre partie de la sortie du K⁺ intracellulaire vers le plasma.

****Certaines acidoses tubulaires sont hypokaliémiantes**

Classification des acidoses métaboliques :

Le trou anionique est à la base de la classification des acidoses métaboliques

$$TA = [Na^+] - ([HCO_3^-] + [Cl^-]) = 14 \pm 2 \text{ mmol/L}$$

****En cas d'hypo-albuminémie le trou anionique doit être corrigé :**

$$TA \text{ corrigé} = TA + (42 - \text{albumine g/L}) \times 0,25$$

On peut ainsi déterminer deux types d'acidoses :

AM à trou anionique élevé = chlore normal	AM à trou anionique normal = chlore élevé
<p>Accumulation d'anions organiques ex : acétoacétate, lactate, méthanol, acide acétylsalicylique,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Céto-acidoses : <ul style="list-style-type: none"> - céto-acidose diabétique+++ - jeûne prolongé - éthylosme aigu - glycogénose de type I : G6P ▪ Acidoses lactiques : ▪ Hypoxie tissulaire aiguë <ul style="list-style-type: none"> - anomalies du métabolisme de l'acide pyruvique - Insuffisance rénale aiguë ou chronique 	<p>Dans ce cas il n'existe pas d'accumulation d'anions organiques, mais augmentation du chlore :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pertes intestinales de bicarbonate : diarrhées aiguës sévères, tumeurs villeuses hypersecrétantes ▪ Acidoses tubulaires : type I (distales), type II (proximale), type IV dûe à une hyperkaliémie ▪ Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide)

Req : l'Aspirine inhibe le cycle de krebs

2. Alcaloses métaboliques

Déf : augmentation de la concentration des bicarbonates plasmatiques.

Mécanismes :

- ✓ Perte nette d'ions H⁺
- ✓ Perte du chlore
- ✓ Addition d'alcalins

Dans les 3 mécanismes, les contraintes imposées par l'électro-neutralité impliquent **une diminution de la chlorémie**

Réponse de l'organisme :

- Tamponnement : addition d'H⁺ aux liquides extracellulaires : sortie d'H⁺ des liquides intracellulaires provenant des phosphates et des protéines.
- Adaptation respiratoire : hypoventilation alvéolaire
- Correction rénale : le rein est seul capable d'assurer la correction, c'est-à-dire d'excréter l'excès de bicarbonate.

► **REQ :** L'alcalose est normalement rapidement corrigée par le rein ; la persistance de ce déséquilibre doit faire rechercher 3 facteurs prérennissant l'alcalose métabolique :

- 1) **Hypovolémie** : provoque la réabsorption du sodium accompagnée par HCO₃⁻
- 2) **Déficit en chlore** : contribue au maintien de l'alcalose
- 3) **Déplétion potassique**

Classification :

Alcaloses corrigées par l'apport du chlore (chlore urinaire < 10 mmol/L)

- Pertes digestives : vomissements incoercibles, aspiration gastrique
- Pertes urinaires : diurétiques de l'anse (furosémide)
- Apports faibles en chlore
- Alcalose post hypercapnie
- Fibrose cystique

Alcaloses non corrigées par l'apport du chlore (chlore > 25 mmol/L)

- Hyperaldostéronisme primaire : Sd de Conn
- Syndrome de Cushing (hypokaliémie par fuite urinaire)
- Syndrome de Bartter
- Syndrome de buveurs de lait : hypercalcémie + alcalose métabolique + insuffisance rénale
- Hypokaliémies sévères < 2 mmol/L
- Hypomagnésémie
- Polytransfusions

Req : L'acidose et l'alcalose métaboliques sont **toujours définies par une variation des bicarbonates** plasmatiques et non par une variation du pH. En effet ce dernier peut être tout à fait normal lor de la compensation pulmonaire

3. Acidose respiratoire

Déf : augmentation de la PaCO₂ ou hypercapnie > 45 mm Hg.

Mécanismes : elle est toujours la conséquence d'une hypoventilation alvéolaire.

Réponse de l'organisme :

- Acidose respiratoire aiguë : tamponnement intra et extracellulaires. Le rein n'intervient pas.
- Si l'acidose persiste **plus de 24 heures** le rein intervient avec l'augmentation de l'élimination tubulaire distale des ions H⁺ et une majoration de la réabsorption tubulaire proximale des bicarbonates.
- Parallèlement la réabsorption du chlore diminue pour maintenir l'électroneutralité.

Etiologies :

Acidoses respiratoires aiguës :

- Obstructions des voies aériennes : corps étranger, vomissements (fausse route), laryngospasme
- Grandes perturbations circulatoires : OAP, embolie pulmonaire, dépression des centres respiratoires

Acidoses respiratoires chroniques :

- Maladies pulmonaires obstructives chroniques, maladies neuromusculaires.

4. Alcalose respiratoire

Déf : diminution de la PaCO₂ ou hypocapnie

Il s'agit de l'anomalie acido-basique **la plus fréquente : 50% des patients en soins intensifs**

Mécanisme : toujours conséquence de l'**hyperventilation alvéolaire**

Réponse de l'organisme

- Phase aiguë : libération des H⁺ à partir des tampons intra et extracellulaires
- Si l'alcalose persiste **plus de 6 heures** le rein intervient en augmentant l'excrétion des bicarbonates et en diminuant l'excrétion d'ions NH₄⁺ et acidité titrable
- la kaliémie est souvent abaissée aux environs de **3 mmol**, la chlorémie est élevée pour compenser la diminution du bicarbonate et le **trou anionique est normal**

Etiologies

- Hypoxémie : vie en haute altitude, anémies sévères
- Maladies pulmonaires : ex. pneumonies

	NL	Acidose métab	Alcalose métab	Acidose resp	Alcalose resp
PH	7.40 +/- 2	↓	↑	↓	↑
PaCO ₂	35-45 mmhg	↓	↑	↑	↓
HCO ³⁻	22- 26meq/l	↓	↑	↑	↓
K ⁺	3,5- 5	↑	↓	-	Souvent bas
Cl ⁻	95 - 106	Nrmal si accumulation d'anions fixes Hyperchlémie en l'absence d'accumulation d'anions fixes	Hypochlémie proportionnelle à l'augmentation des bicarbonates	↓ : Compense l'augmentation des HCO ₃ ⁻	↑ : compense les pertes des HCO ₃ ⁻

Fich Flach :

- Cl⁻ : se comporte contrairement aux bicarbonates
- K⁺ : se comporte comme H⁺ (élevé dans l'acidose, bas dans l'alcalose)

7. GENERALITES SUR LES HORMONES

1. Caractéristiques communes des hormones

- ✓ Concentration très faible : **10⁻⁸ et 10⁻¹²** molaire
- ✓ Toutes les hormones sont libérées dans la circulation
- ✓ Récepteur spécifique : très grande affinité
- ✓ Réponse de la cellule cible

2. Classification des hormones

◆ Hormones hydrosolubles	- Hormones peptidiques (hormones hypothalamiques) - Hormones protéiques (insuline) - Catécholamines (adrénaline, norad...)
◆ Hormones liposolubles	- Hormones thyroïdiennes - Hormones stéroïdes : dérivées du cholestérol - noyau stéroïde intact : stéroïdes gonadiques et surrénaux - l'anneau B du stéroïde est clivé : vit D et ses métabolites

Req : Hormones dérivés d'acides aminés (Tyrosine) :

- Hormones thyroïdiennes : liposolubles
- Catécholamines : hydrosolubles

3. Transporteurs

- Les hormones hydrosolubles n'ont pas besoin d'un transporteur
 - ↳ Exceptions : **IGF, CRH et GH** liée à la forme soluble de son récepteur mb
- Les hormones liposolubles ont besoin d'un transporteur
- Les hormones liées à leur transporteur sont **inactives** (Seule l'hormone libre peut agir) et ne sont pas éliminées
⇒ réservoir d'hormone (> 90 % de l'hormone totale)
- si la concentration du transporteur est diminuée la concentration de l'hormone libre est élevée
- si la concentration de l'hormone augmente, la capacité de fixation du transport diminue
- Le transporteur possède trois caractéristiques :
 - 1) c'est une **protéine (hydrosoluble)**
 - 2) **concentration variable**
 - 3) **faible poids moléculaire : PM < 50 KD**
- 2 types de transporteurs :
 - 1) Non spécifique : faible affinité, grand nombre de site de liaison
 - 2) Spécifique : ne fixe qu'un seul type d'hormone, haute affinité (**K_d basse**), nbr limité de sites de liaison

Constante de dissociation KD : concentration de l'hormone pour laquelle **la moitié des sites de liaison** du transporteur (ou récepteurs) sont occupés. C'est un moyen de mesure de l'affinité (**plus c'est bas = forte affinité**)

4. Récepteurs

- ✓ Nature protéique (ou glycoprotéique)
- ✓ Spécificité hormonale (ne fixe qu'un seul type d'hormone)
- ✓ Spécificité d'organe
- ✓ Grande affinité (complémentarité de structure)
- ✓ Nombre de sites limités dans la cellule (**10³ à 10⁵**) : faible capacité de liaison
- ✓ Réversibilité de l'interaction (**liaison non covalente**)

Selon l'interaction H/R il existe trois types de molécules :

- 1) **Agoniste** : même action de l'hormone en se fixant sur le récepteur
- 2) **Antagoniste** : inhibiteur non-compétitif, se fixe sur un endroit différent que celui de l'hormone.
- 3) **Antihormone** : inhibiteur compétitif par analogie structurale (**se fixe sur son récepteur**), pas d'action hormonale, ne détruit pas l'hormone

Selon le type de récepteur :

Récepteurs membranaires	Récepteurs nucléaires
- Hormones hydrosolubles - Action rapide et brève - Modification qualitative	- Hormones liposolubles - Action lente mais durables - Modification quantitative

Localisation	Types		Ligands
Récepteurs membranaires	RCPG : Recepteurs couplés à une enzyme (effecteur) par l'intermédiaire d'une protéine G		ADH, glucagon etadrénaline
	RDAC :	Récepteur à Tyrosine Kinase RTK	Insuline, fact de croissance : IGF1, PDGF, NGF
	Recepteurs doués d'activité enzymatique	Récepteur couplé à une kinase cytosolique : RC/KC	- GH, Prolactine, Leptine. - Erythropotéine, Cytokine
		Récepteur à Sérine/Thréonine Kinase RSTK	- Activine/inhibine : peptide de l'ovule - TGFβ : anti-tumoral
		Récepteur guanyl cyclase : RGC	ANP (ANF) et peptides de l'ovule
Récepteurs nucléaires	Récepteur dans le noyau avant l'arrivée de l'hormone		T3 et la vit A
	Récepteur dans le cytosol lié à prot cytosolique HSP90		Stéroïdes (hormones sexuels) et vit D

4.1. Récepteurs membranaires

• I. Récepteurs couplés aux protéines G :

Récepteur :

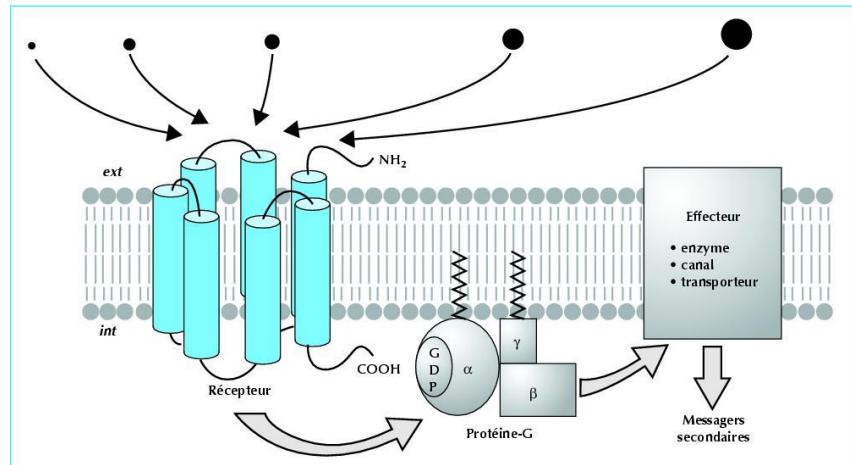
7 domaines transmembranaires, trois régions :

- N term : extracellulaire fixe l'hormone
- Région transmembranaire : transfert (transduction) du message
- C term : siège de régulation par phosphorylation + réponse cellulaire.

La 3^e boucle intracellulaire et le grand domaine terminal hydrophile cytoplasmique sont impliqués dans l'interaction récepteur-protéine G.

Protéine G :

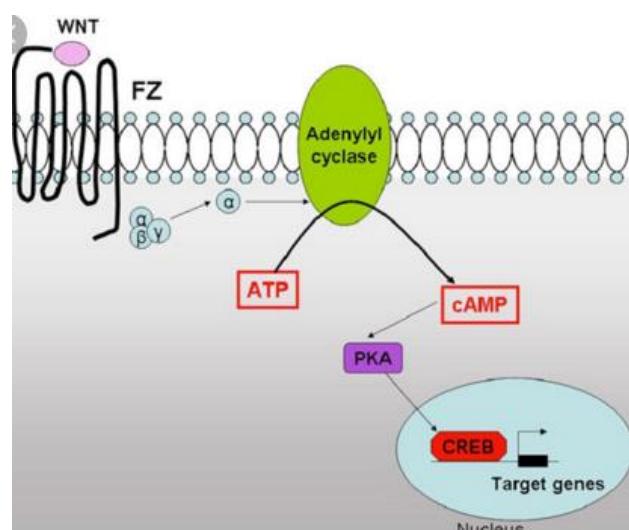
- Glycoprotéine formée de 3 S.U : α , β , γ
- Forme active : Protéine G monomérique : (α dissociée de $\beta\gamma$ fixant GTP)
- Forme inactive : trimérique (α fixe le GDP)
- du côté C terminal se lie α
- ★ αs : stimule l'adénylyne cyclase
- ★ αi : inhibe l'adénylyne cyclase
- ★ αq : stimule la phospholipase C
- La fixation du ligand au récepteur entraîne un échange GDP \rightarrow GTP et une dissociation de la sous-unité α \rightarrow Le complexe α -GTP, va donner un signal activateur ou inhibiteur à un effecteur \rightarrow second messager
- La protéine G joue 2 rôles :
 - Transduction (commutateur moléculaire) de signal entre le récepteur et l'effecteur enzymatique
 - Amplification de signal
- **Activité GTPase intrinsèque (α)** : permet de convertir GTP à GDP (rétablissement de l'état inactif)



Effecteurs :

1- Adénylyne Cyclase :

- ◆ Catalyse la conversion ATP \rightarrow AMPc
- ◆ AMPc active les protéines kinase A
- ◆ PKA phosphoryle les protéines cytosoliques, exp :
 - Glycogène phosphorilase (activé)
 - Glycogène synthétase (inactivé)
- ◆ Les Pka sont les mêmes dans toutes les cellules mais leurs substrats sont différents
- ◆ L'AMPc est dégradée en 5'-AMP par une **phosphodiésterase**.
- ◆ La phosphodiésterase est inhibée par la caféine et la théophylline (thé)



2- Phospholipase C :

Dégrade IP₂ → IP₃ + DAG

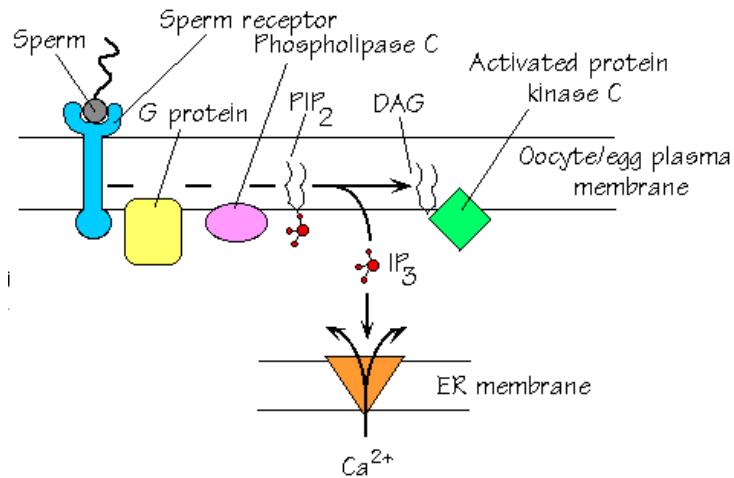
- * IP₂ : Phospholipide membranaire
- * DAG : Diacylglycérol = liposoluble ne quitte pas la membrane.
- * IP₃ : hydrosoluble mobile

1) IP₃ :

- Demi-vie: 3 ms
- Action : se fixe au calcisome et mobilise le Ca²⁺ du RE : ↑ Ca²⁺ intra cytosolique
- Le Ca²⁺ va être pris en charge par 3 calciprotéines : la plus importante c'est la calmoduline (peut fixer deux Ca²⁺)

2) DAG :

- Il va activer une autre kinase : PKC celle-ci est libre et cytosolique et va devenir membranaire pour se lier au DAG, puis va phosphoriler d'autres protéines cytosoliques.



Effecteurs	2 ^{ed} messager	Action	EXP
Adényl cyclase	AMPc	Activation de la protéine kinase A (PKA) → Phosphorylation des protéines	Récepteur β
Phospholipase C (PLC)	IP3	Libération des ions Ca ²⁺ des compartiments intracellulaires (réticulum sarcoplasmique)	Récepteur α ₁
	DAG	Activation des protéines kinases C (PKC) Ca ²⁺ dépendantes	

- La Limitation de l'action du second messager se fait par :

- La phosphodiesterase (phosphatase) : dégradation de l'AMPc (inhibée par la théophylline et caféine)
- La pompe Ca⁺⁺ ATPase : au niveau de la mb plasmique et réticulum sarcoplasmique : ↓Ca²⁺ cytoplasmique.
- L'échangeur Na⁺ / Ca⁺⁺ : au niveau du cœur

☞ NB : la pompe à calcium dans la mitochondrie est lente et joue le rôle de réservoir du trop plein calcique et non de l'excitation/arrêt de l'excitation.

☞ NB : le calcium joue le rôle d'un second messager

Désensibilisation : phosphorylation de l'extrimité C terminal par des kinases C ou A ce qui induit un blocage du R.

- Désensibilisation spécifique : concerne Récepteur β-adrénergique : fixation du côté N terminal d'une protéine inhibitrice compétitive β-arrestine qui provoque l'endocytose du récepteur
- Désensibilisation homologue et hétérologue (croisé) : concerne tous les récepteurs même β-adrénergique

☞ Additus :

- le gène Tubby contrôle le comportement alimentaire, la mutation de ce gène provoque une obésité.
- la protéine Tubby peut se lier à l'ADN, cette protéine est localisée dans la membrane, liée au PIP2
- la dégradation de l'IP2 par la phospholipase C détache la protéine Tubby qui migre vers le cytosol.

● II- Récepteurs doués d'activité enzymatique : RDAC

A- Récepteur à Tyrosine Kinase (RTK) :

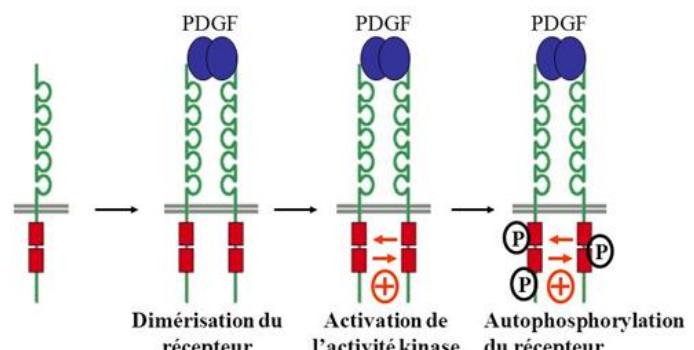
- ligands : insuline et facteurs de croissance : PDGF, NGF, IGF1

- 3 parties :

- N term: extracellulaire, fixe l'hormone
- Transmembranaire : une seule hélice.
- C term: transduction, comporte deux sites :
 - régulation : par autophosphorylation, riche en Tyrosine
 - catalytique : porte l'effecteur Tyrosine Kinase (réponsable de la transduction)

Mécanisme d'action des RTK :

- 1) **Dimérisation du Récepteur** → Activation de la TK
- 2) Autophosphorylation : intéraction des deux domaines cytosoliques des 2 récepteurs
- 3) Afflux de molécules signales cytosoliques : ayant en commun des domaines SH2, SH3 et PH.
*Les molécules peuvent avoir SH2 , SH3 ou les deux à la fois.



Deux types de réponses :

- réponse nucléaire : GRB2/RAS
- réponse cytosolique : PI3 Kinase.

*le cas de l'insuline la première molécule recrutée s'appelle IRS1, responsable de l'organisation des réponses :

- IRS1/ GRb2 : réponse nucléaire
- IRS1/ PI3 kinase : réponse cytosolique.

B- Récepteur couplé à une kinase cytosolique :

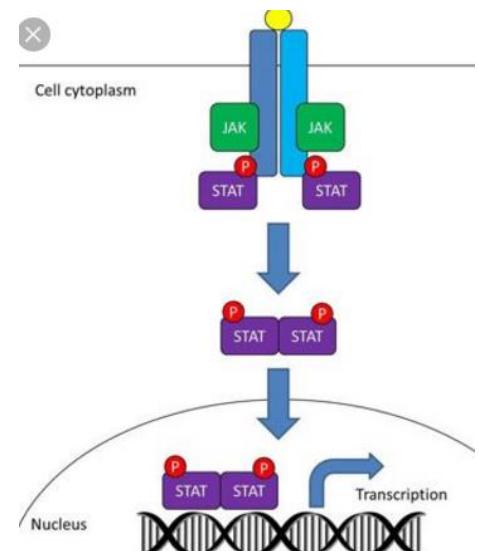
- Récepteur dépourvu d'activité catalytique.

- ligands : GH, Prolactine, Leptine, Erythoprotéine, Cytokine

- la transduction du message se fait par : **JAK (janus kinase)** qui va phosphoriler les facteurs de transcriptions STATs

- JAK : activité Tyrosine Kinase, sans séquence SH2, SH3

- pour la cytokine le ligand des JAK STAT est appelé aussi interleukine 2



C- Récepteur à Sérine/Thréonine Kinase (RSTK) :

- Rôle majeur : régulation de la prolifération

- Ligands :

- activine/inhibine : peptide de l'ovule
- TGFβ

D- Récepteur guanyl cyclase :

- ligands : ANP (ANF) et peptides de l'ovule.

- leurs domaines cytosoliques contiennent la guanyl cyclase

- second messager : GNP cyclique.

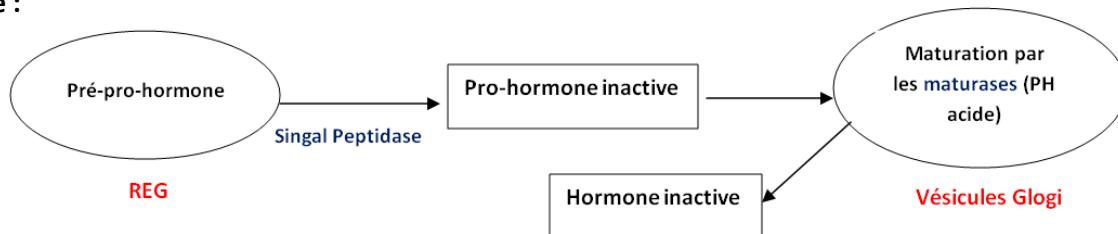
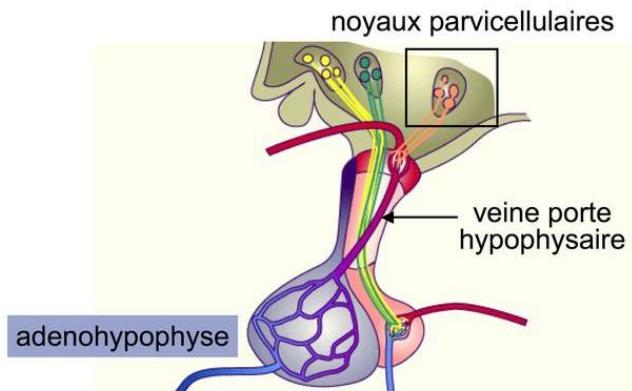
QCM :

- ♥ Récepteur des hormones : liaison non covalente
- ♥ Récepteur insuline et fact de croissance : RTK (à tyrosine kinase)
- ♥ Les hormones protéiques dont need transporteurs, stockées, dans des vésicules, **excrétés par exocytose**
- ♥ **Synthèse hormones protéique : RE+ APP GOLGI**
- ♥ Récepteur liée à prot G+ enz membranaire
- ♥ Récepteurs des stéroïdes : **noyau + cytosol** récepteur des hormones protéiques : **Mb plasmique**
- ♥ Transporteur /Récepteur **spécifique : forte affinité et faible capacité de liaison (KD basse)**
- ♥ **Antihormone** : inhibiteur compétitif se fixe sur le récepteur

HORMONES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES

I. Généralités :

- Neuro-hormones peptidiques, secrétés par des neurones
- 3 modes de communications :
 - endocrine
 - paracrine (entre l'hypoth et l'hypo)
 - synaptique
- Mode de libération :**
 - hormones hypothalamiques : pulsatile
 - hormones hypophysaires : circadien
- Relation H-H :**
 - Hypothalamus et antéhypophyse : relation vasculaire (système porte hypothalamo-hypophysaire)
 - Hypothalamus et posthypophyse : relation nerveuse (corps cellulaires dans les noyaux hypothalamiques)
- Rôles :**
 - Antéhypophyse : glande relais amplificatrice
 - Post-hypophyse : glande de stockage d'hormones hypothalamiques (ADH, oxytocine)
- Synthèse :**



- les maturases ont une activité **Trypsine Like ou CarboxyPeptidase B like**
- Les neurophysines** sont des structures voisines, libérés en même temps et en équilibre moléculaire avec les hormones par augmentation du calcium. **Ce ne sont pas des transporteurs.**

I. Hormones de la Posthypophyse :

- ADH (Vasopressine) :** hormone antidiurétique
- Ocytocine :** hormone de l'accouchement et expulsion des spermatozoïdes.
 - ✓ **Nonapéptides (9)** qui ne diffèrent que par **2 AA en position 3 et 8**
 - ✓ Neuromédiateurs du SNC, ce sont des **hormones de l'attachement social**
 - ✓ Dérivent du même gène ancestral mais codés par 2 gènes différents.
 - ✓ Fabriqué par l'hypothalamus : **NSO et NPV**, les deux fabriquent l'ADH et l'oxytocine mais un même neurone ne peut fabriquer qu'un seul type d'hormone

1- Etudes de l'ADH :

Deux types d'ADH :

- ✓ **Arginine** : vasopressine humaine (Arg en position 8)
- ✓ **Lysine** : vasopressine mammifères

Mode de libération : aléatoire, asynchrone, tonique, continu, durable, recrutement séquentiel des neurones

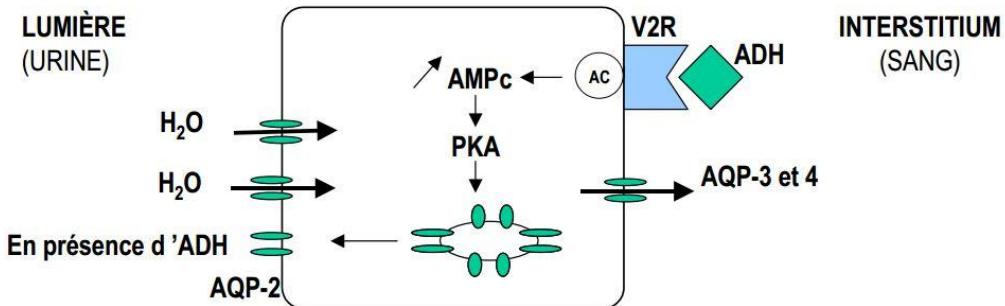
Deux types de neurones à ADH :

- ✓ **Axones longs** : magnocellulaire : se termine dans la posthypophyse
- ✓ **Axones courts** : parvocellulaire : se termine dans la tige pituitaire → antéhypophyse

Trois types de récepteurs à ADH :

	Type du récepteur	Localisation	Effecteur	2 ^{ème} messager
V2	RCPG	Membrane basale du rein	Adényl Cyclase	Augmentation de l'AMPc
V1 et V3		Vaisseaux	Phospholipase C β	Augmentation du Ca ²⁺

Actions de l'ADH :



	Localisation	Rôles
V2	Membrane basale du rein (sang)	<ul style="list-style-type: none"> Réabsorbe l'eau libre : anti-diurétique Active le canal sodique : ENAC et le canal chloré : CFTR
V1	VX	<ul style="list-style-type: none"> vasoconstriction : ↑ la pression artérielle stimulation de la glycogénolyse hépatique stimulation de l'adhésion plaquettaire stimulation de la biosynthèse de l'aquaporine 2
V3	VX	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la libération de l'ACTH par les parvocellulaires
Aquaporine 2	Mb apicale du rein	<ul style="list-style-type: none"> réabsorbe l'eau libre
Aquaporine 3, 4	Membrane basale	<ul style="list-style-type: none"> excrétion d'eau

- ∞ V1 effet vasoC, V2 effet anti-diurétique
- ∞ les aquaporines sont formés de **4 sous unités**, elles sont actives quand elles sont liées.
- ∞ Pas d'analogie structurale entre l'aquaporine 2 et 4

Transport : l'ADH circule libre ou lié à **des plaquettes**

Régulation :

- Stimule l'ADH : **hypertonie plasmatique++++**, hypovolémie et chute de la pression artérielle, ghréline
- Inhibe l'ADH : Cortisol, froid, ANF (ANP), Alcool, Apeline

∅ **Apeline :**

- hormone hypothalamique qui a un récepteur membranaire à adenylylcyclase.
- formé de 36 AA dont les 17 derniers (c terminal sont biologiquement actifs et sont conservés)
- fait chuter la pression artériolaire
- inhibe l'ADH selon un **mode autocrine** car elles sont synthétisées par le même neurone.

Correction de l'hypertonie :

- à 284 m.Osmol/kg : seuil osmotique de libération de l'ADH
- à 285 : activation du centre de la soif

Pathologie de l'ADH :

A-Baisse de l'action de l'ADH :

1- Diabète Insipide neurogénique (vrai) :

- ✓ mutation du gène de l'ADH, destruction de l'hypothalamus (Tumeurs..)
- ✓ syndrome de **Wolfram**

2- Diabète Insipide néphrogénique (inactivation de V2) :

- ✓ mutation inactivatrice de V2 : lié au Chr X, n'atteint que les hommes, **arginine remplacée par l'histidine**
- ✓ mutation du gène de **l'aquaporine 2** : autosomique, l'homme et la femme sont atteints

Diagnostic :

- différencier un diabète insipide d'une protomanie : Test de stimulation = de la soif = de restriction hydrique
- différencier un diabète neuro d'un néphrogénique : on injecte un analogue d'ADH : test à désmopressine.

B- augmentation d'action d'ADH : sécrétion inappropriée

- ✓ Tumeur hypothalamique sécrétrice
- ✓ mutation activatrice de V2 en position 137 l'**arginine est substitué par la lysine ou cystéine**.

Diagnostic : test de frénation= test de surcharge hydrique

Req : dosage ADH possible ki tkoun augmentation, mais inutile dans le diabète insipide parce que déjà taux faible

2- Etude de l'Ocytocine :

L'OC est synthétisée aussi en dehors du cerveau : **ovaires et testicules**

02 modes de libération :

- Synchrone : accouchement et allaitement
- Asynchrone : rapports sexuels et le stress

Actions :

- ✓ Anti-douleur, antistress, mémorisation
- ✓ Expulsion des spz et régulation de la spermatogénèse
- ✓ Expulsion du lait, contraction utérine lors de l'accouchement, stimule la production de **prostaglandine F2α**

***Rq : un dosage de l'ocytocine doit toujours s'accompagner d'un dosage de la PGF2α.

III. Hormones de l'antéhypophyse : 5 axes

	Hormones hypothalamiques	Hormones antéhypophysaires	Hormones glandulaires	Régulation	
				Activatrice	Inhibitrice
Axe de la croissance	GHRH Ghréline GHIH (SS14 somatostatine 14)	GH = STH	Foie : IGF1 = Somatomédine C	GHRH, Ghréline Oestrogènes, testo H thyroïdiens, Leptine Sommeil, Sport, jeûne, hypoglycémie, repas riche en prot (arginine)	GHIH Cortisol IGF Prise de glucose ↑ AG libres β-adrénerg
Axe de la prolactine	Dopamine GAP SS14	Prolactine	Pas de glande	TRH Ocytocine Œstrogènes allaitement (suction du mammelon)	Dopamine GAP SS14 H. thyroïdiens progestérone
Axe corticotrope	CRH ADH	ACTH	Corticosurrénale : cortisol	CRH ADH	
Thyroïde	TRH	TSH	Thyroïde : T3, T4		SS14 et Cortisol
Axe gonadotrope	GnRH	FSH, LH	oestrogène progest, testo	GAP	

I- Axe de la croissance :

a- Etage hypothalamique :

Deux hormones activatrices :

1. **GHRH**
2. **Ghréline** : 28 AA, synthétisée dans le **noyau arqué de l'hypothalamus médian**, et **l'estomac+++** (sa principale source), **orexigène (↑appétit)**, doit être acylée sur son 3^{ème} AA pour être active

Une hormone inhibitrice : GHIH (SS14 somatostatine 14)

- 14 AA, retrouvée dans la région C ter de son précurseur : **SS28**, il faut deux maturases pour obtenir une SS14
- La SS14 est également synthétisée par le **SNC** (neuromédiateur) et le **TD** (pancréas estomac et intestin)

b- Etage antéhypophysaire : GH (Growth hormone) = Somatotrophine STH

- les neurones à GH représentent **50% des neurones antéhypophysaires**
- **Spécificité stricte d'espèce, dimorphisme sexuel** : fille et garçon ne font pas la même croissance
- **191 AA**, le gène ancestral était **4 fois plus petit = subit des multiplications**
- Agit sur tout l'organisme (toutes les cellules possèdent des récepteurs à GH, T3 aussi)
- **Rythme circadien : pic en première partie de nuit, au cours du sommeil lent**
- **Libération pulsatile, synchrone** : **5 à 6 pics/j atteignant 5-20 ng/mL**. Entre les pics, CC° basses (**0,5-2 ng/mL**)
- **Demi-vie : 20 à 30 mn** (Son site de dégradation principal est **le tube contourné proximal**)
- Voie de signalisation **JAK2/STAT5**
- Il faut **2 récepteurs pour une seule GH : dimérisation**
- **Transport** : par **GHBP** (provient de la dégradation du récepteur à GH). **45-50 % de GH circule liée à la GHBP**
- **Effets métaboliques** : GH = hormone hyperglycémante, lipolytique et anabolisante.

c-Glande : foie Somatomédine C : IGF1

- D'autres cellules peuvent le fabriquer mais IGF1 plasmatique est d'origine hépatique.
- Mode : autocrine, endocrine et paracrine.
- Circule de façon **libre 10%** et lié **BP 90%** dont **75% à la BP3**
- La biosynthèse des IGF1-B3 est GH dépendante (stimulée par la GH).
- Récepteur identique à celui de l'insuline **RTK** : peut se fixer aux R d'insuline et vice versa mais avec moins d'affinité
- **GH et IGF1 sont deux hormones peptidiques transportées (exception à la règle)**
- **les IGF-2 ayant une place prépondérante pendant la vie fœtale**
- **Effets : anti-lipolytique, anabolisante**
- Anomalie des récepteurs GH : **nanisme type Laron** (chez les pygmées : ↓ nombres des récepteurs GH)

II- Axe de la Prolactine :

- ✓ Pas de glande relais, cet axe est globalement inhibé
- ✓ Il y'a augmentation du volume de l'hypophyse chez la femme enceinte à cause de cet axe

a- étage hypothalamique : 03 hormones inhibitrices

- 1- Dopamine : inhibiteur le plus puissant
- 2- GAP : inhibiteur le plus spécifique, même précurseur que celui de GnRh.
- 3- SS14

Remarques :

- ✓ Un précurseur donne 2 hormones différentes codées par le même gène.
- ✓ GAP inhibe une population neuronale mais stimule deux autres.
- ✓ L'activateur connu est le **TRH** : tripeptide (3 AA) qui existe en 5 copies au niveau de son précurseur.

b-étage antéhypophysaire : Prolactine

- Peut-être synthétisée par d'autres tissus
- 199 AA, homologie de structures interne (4 domaines) comme GH (dérivent du même gène ancestral)
- Système de signalisation : **JAK/STAT**
- **Rôles de la prolactine :**
 - Comportement maternel et sexuel
 - Rôle trophique et mitotique sur le foie
 - Système immunitaire : migration de LB de l'intestin vers le sein pour produire IgA
 - Glande mammaire : synthèse du lait, croissance

****la lactogenèse implique : prolactine, insuline, T3, cortisol**

- **Récepteurs de la prolactine** : deux types, effets différents
 - R1 : courts, homologie de structure avec le R à GH.
 - R2 : longs

* R1 et R2 présentent une homologie de structure au niveau de leur domaine extracellulaire.

- **Régulation :**
 - Positifs : Ocytocine, allaitement (suction du mammelon), **œstrogènes**
 - Négatifs : hormones thyroïdiens, SS14, **progestérone**.

• L'hypoprolactinémie n'est pas vraiment une pathologie

III- Axe corticotrope :

a- étage hypothalamique : 2 hormones activatrices CRH et ADH synthétisés par le même neurone.

b-étage antéhypophysaire : ACTH

- 39 AA occupe une position médiane au niveau de son précurseur
- une parenté structurale entre l'ACTH et le CRH (homologie).

Remarques :

- précurseur de l'ACTH s'appelle : **POMC : Pro-Opi-Mélano-Cortine**, donne 4 hormones :
ACTH, MSH (α, β, γ), β -LPH, Endorphine
- l'ACTH contient dans sa structure α -MSH : faible activité mélanotrope.
- 02 types de dégradations du POMC selon le lieu :
 - Antéhypophyse : γ MSH, β -LPH, ACTH
 - Lobe intermédiaire : α et β MSH, ACTH mûr et dégradé (maturases).

c-glande : la corticosurrénale : cortisol

Fich flach :

- ♥ FSH, LH, TSH et HCG sont formés de 2 sous-unités : α et β
 - α : fixe le récepteur, commune
 - β : reconnaît le récepteur +++, responsable de la spécificité négative (spécificité hormonale) : empêche la sous unité α de se lier au mauvais récepteur, ne favorise pas la bonne liaison non plus
- ♥ la somatostatine 14 inhibe tout, même sa propre synthèse
- ♥ Hypothalamus et hypophyse sont situés à la base du cerveau, elles ne contiennent pas bcp de neurones
- ♥ Synthétisée en petite quantité
- ♥ Les corps cellulaires sont dans l'hypothalamus
- ♥ La post et antéhypophyse ne communiquent pas
- ♥ Toutes les hormones HH sont synthétisées sous formes inactives de grande taille (pré-pro-hormone)
- ♥ Action anti-diurétique de l'ADH : récepteur V2 (adenyl cyclase) pôle basal, aquaporine 2 pôle apical. C tout
- ♥ GH et PRL : même gene ancestral
- ♥ GH : strictement humain
- ♥ Spécifité négative concerne : FSH-LH, TSH, HCG
- ♥ Nanisme laron : anomalie récepteur GH : GH↑ et IGF1↓
- ♥ Sd aménorrhée-galactorrhée : anomalie GAP
- ♥ Déficit GH (trouble de croissance hypophysaire) : bilan azoté négatif par catabolisme protéinique

HORMONES DE LA MEDULLOSURRENALE

I- Introduction :

- La médullosurrénale est formée de **cell cromaffines** et synthétise 3 H : Ad 80%, Norad 16%, Dopamine 4%
- L'adrénaline est spécifiquement surrénalienne, et non pas exclusivement (synthétisée par le cerveau)
- L'adrénaline est une Noradrénaline methylée (Nor = dépourvue de méthyl)
- Demi-vie : 1 à 2 minutes (très brève)

II- Biosynthèse : ****Toutes les réactions sont irréversibles**



①	② : Hydroxylation	③ : Décarboxylation	④ : Hydroxylation	⑤ : Méthylation
enz : Phénylalanine Hydroxylase Si déficit : phénylcétonurie coenz : Tétrahydroblothoptérine Nécessite O2 et Fer ferreux	enz : TyrosineHydroxylase Coenz : THB phophorilé inhibée : l'adrénaline et la noradrénaline *étape limitante	enz : Dopa décarboxylase coenz : Vit B6	enz :Dopamine Hydroxylase. coenz : VitC	enz : PNMT (surrénalienne) coenz : SAM. stimulée par le cortisol (lieu : MS)

III- Catabolisme :

Il existe 02 enzymes de catabolisme des catécholamines :

- **MAO : Monoamine-oxydase**, intra-mitochondriale, 02 types :
 - **Type A** : digestive
 - **Type B** : cérébrale
- **COMT : Cathécol O Méthyl Transférase.**

- * Les HVA sont les catabolites exclusifs de la dopamine
- * les VMA sont communs à l'adrénaline et à la noradrénaline.
- * HVA = Acide Homo Vanillyque.
- * VMA = Acide Vanil Mandélique
- * X et Y sont appelés dérivés méthoxylés

***les inhibiteurs de MAO sont utilisés comme antidépresseurs**

Organes fabriquant les catécholamines :

- Médullosurrénale : Ad >> Norad
- Cerveau : Norad et Dopamine >> Ad
- Fibres post-synaptiques sympathiques : uniquement noradrénaline

***Stockage puis libération par exocytose

Dosage : Les cathécolamines et leur catabolites urinaires sont dosés par **chromatographie (HPLC)**

- Le taux de la Norad sanguine est 5 à 10 fois plus élevé que l'adrénaline (provient principalement des termes nerveuses)
- Urines : VMA 80%, Dériviés methylés 15%, catécholamines intactes 5%

Effets des catécholamines : c'est des hormones de stress

- ✓ Hyperglycémiants, Hyperlipidémiant, HyperLactacidémie
- ✓ Stimulent la rénine (hypertension), H de la thyroïde, le Glucagon et inhibe l'insuline

Récepteurs :

α_1	Vx sanguins à l'exception du cœur	+ PLC : phospholipase C
α_2	Terminaisons axonales adrénériques	- Adenyl cyclase
β_1	Cœur, tissu adipeux	+ Adenyl cyclase
β_2	Reins, Bronches, foie, organes cibles du sympa	+ Adenyl cyclase
γ	Rénal, mésentérique, cérébral	Récepteurs dopanergiques

Pathologies :

1- Phéochromocytomes :

Tumeur (**90% bénigne, 10% maligne**) de l'adulte qui se développe à partir des cellules chromafines : 85% MS, 15% extra surrénalien Il sécrète surtout de la **noradrénaline +++** et l'adrénaline.

R ! la noradrénaline a une sécrétion autonome et discontinue.

Diagnostic biologique :

- ✓ Augmentation des dérivés metoxylés : **le plus spécifique.**
- ✓ Augmentation de la noradrénaline et de l'adrénaline libre urinaire.
- ✓ Augmentation des VMA
- Si AD↑ et Norad normal : phéo surrénalien (Ganglioneurome)
- Si AD normal et Norad ↑ : phéo extra-surrénalien (Paragangliome)

2-Neuroblastomes : cancer très rare chez l'enfant

Tumeur embryonnaire maligne de l'enfant qui se développe à partir de la crête neurale et peut siéger partout.

Sécrète surtout de la **dopamine +++** et de la noradrénaline

Il existe des neuroblastomes non sécrétants

Diagnostic :

- ✓ Augmentation de la Dopamine et de la Noradrénaline libre urinaire.
- ✓ Augmentation des HVA, VMA

HORMONES STÉROÏDES

I. Métabolisme :

5 familles de stéroïdes :

- 1) Minéralo-corticoïdes (Aldostérone)
- 2) Glucocorticoïdes (Cortisol)
- 3) OEstrogènes (E2 = OEstradiol)
- 4) Progestatifs (Progestérone)
- 5) Androgènes (Testostérone)

5 organes stéroïdogènes :

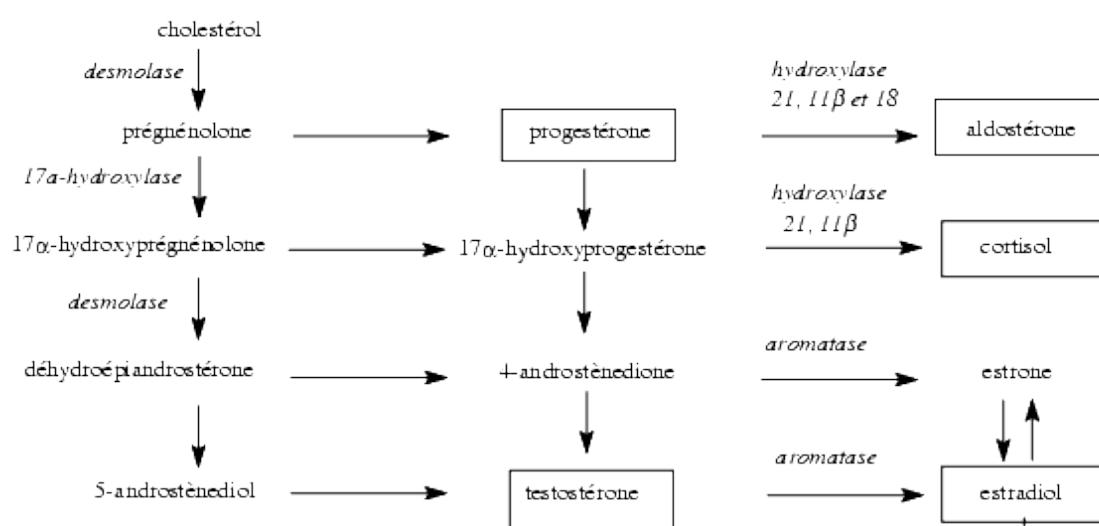
1. Corticosurrénale
2. Gonades : ovaires et testicules
3. Cerveau
4. Placenta (durant la grossesse)
5. Tissu adipeux : production d'œstrogènes en cas d'obésité

- Tous les organes peuvent synthétiser du cholestérol sauf le placenta.

- La **prégnénolone** : obligatoire à la synthèse de **tous les Stéroïdes** (lieu de synthèse : mitochondrie).

- La **progestérone** : obligatoire à la synthèse de **l'aldostérone seulement**

- la **StAR** est une protéine nécessaire au transfert du cholestérol du cytosol vers la mitochondrie (en cas de mutation = déficit global en hormones stéroïdes).



- La progestérone, l'aldostérone et le cortisol possèdent **21 carbones**
- Les androgènes en possèdent **19** et les œstrogènes **18**

A- Stéroïdes de la Surrénale :

Spécialisation tissulaire due à une spécification enzymatique :

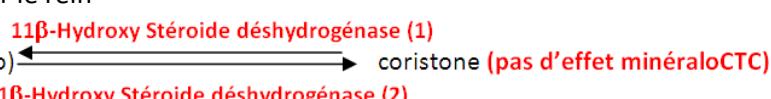
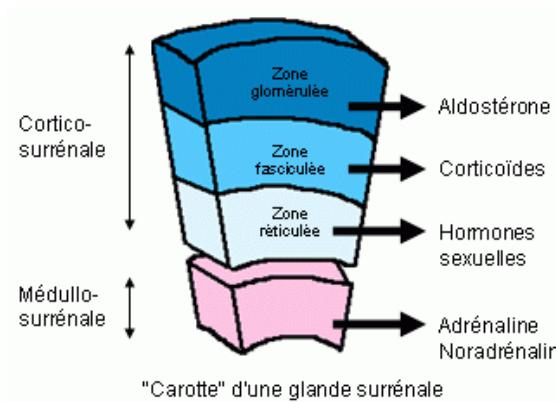
- La **glomérulée** : Aldostérone (elle ne possède pas la 17- α hydroxylase).
- La **fasciculée** : Cortisol
- La **réticulée** : Androgènes

Aldostérone :

- **Agonistes : le cortisol et la réglisse**
- **Inhibiteurs : 2 Hormones cardiaques ANP et BNP**

Cortisol :

- Lié à la transcortine (CBG) à 90% et à l'albumine. **5% libre active**
- Dégradé par le foie et éliminé par le rein



- Déficit de type 2 : excès en minéralocorticoïde
- **Cortisol = hydrocortisone = composé F**
- **Dexaméthasone et Bétaméthasone** : glucocorticoïdes **de synthèse** dépourvues d'activité minéralo, action prolongée (pas rapide) et activité anti-inflammatoire maximale.

Androgènes surrénaux :

- La **S DHEA** : exclusivement surrénalienne, sauf en cas de grossesse, peut être fabriquée par le fœtus
- Liés à l'albumine en majorité, et à la **SBP** avec une faible affinité.

Régulation :

- Sécrétion est stimulée par l'ACTH (ils ont donc un rythme circadien parallèle à celui du cortisol)
- Mais, les androgènes surrénaux ne bloquent pas la sécrétion d'ACTH
- La majorité des androgènes surrénaux sont éliminés sous forme de **17-cétostéroïdes urinaires**

Androgènes surrénaux	Androgènes gonadiques
Androstendione, DHEA, Sulfate de DHEA	Testostérone, Di-Hydro-Testérone : DHT Pas de SDHEA
androgènes mineurs : rôle négligeable chez l'adulte	androgènes majeurs : les plus actifs
2/3 des androgènes	1/3

Actions : Pic prépubertaire : apparition de la pilosité axillaire et pubienne.

B- Gonadostéroïdes : androgènes majeurs

- Testostérone
- Di-Hydro-Testérone **DHT (5-αDHT)** : androgène le plus actif, provient de la conversation extra-gonadique de la testostérone grâce à une **5-α-Réductase**

***L'Aromatase** (œstrogènes synthétase) est l'enzyme qui permet de convertir les androgènes en œstrogènes :

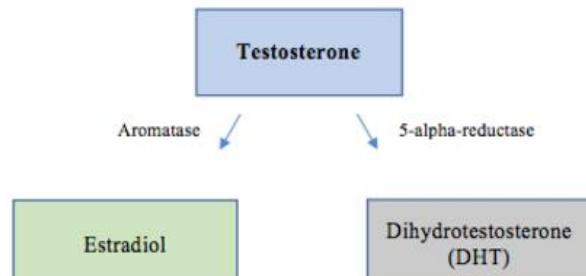
- Androstendione → E1 (estrone)
- Testostérone → E2 (estradiol)

*Chez la femme, les œstrogènes résultent toujours de la conversion des androgènes

- Transporteurs :

- SBG** : par ordre d'affinité **DHT > Testostérone > E2**
- CBG** : transporte cortisol, Aldostérone, et progestérone

**Cortisol et Testostérone : rythme circadien



1) TESTICULES

Action des androgènes gonadiques :

a. Actions morphologiques :

- Différenciation sexuelle du foetus et développement des caractères sexuels **primaires**.
 - La testostérone développe les canaux de Wolff (organes génitaux internes)
 - LA DHT permet la descente des testicules de l'abdomen vers le scrotum **Déficit DHT → Cryptorchidie**
 - Le chr Y possède le **gène SRY** qui code pour la protéine TDF qui conditionne la fabrication des testicules qui synthétise la testo et **AMH**.
 - AMH** : Hormone anti-Müllerienne, peptidique, détruit les canaux de Müller (OGI féminin)
 - Différenciation sexuelle du cerveau** : l'aromatisation des androgènes en œstrogènes au niveau du cerveau provoque sa masculinisation, ceci est empêché par **l'α-fetoprotéine** chez le fœtus féminin.
- Caractères sexuels secondaires : augmentation du volume des organes génitaux et leur pigmentation, pilosité pubienne, anale, thoraco-abdominale et faciale
- Développement de la prostate et des vésicules séminales.
- Développement du larynx et mue de la voix.
- Augmentation du périmètre thoracique et développement de la musculature.
- Répartition des graisses de réserve (notamment au niveau **abdominal**).
- Apparition de la libido et du comportement sexuel.
- Maintien de la spermatogenèse.

b. Actions métaboliques :

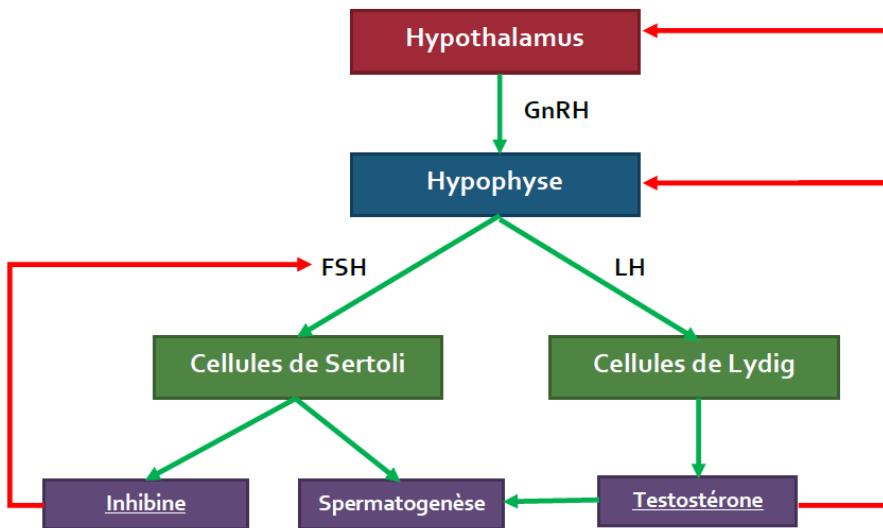
- Protéines** : stimulent l'anabolisme avec **diminution du catabolisme azoté**.
- Lipides** : stimulent la lipolyse.
- Glucides** : augmentent la glycogénogenèse en activant la glycogène synthase et freine la glycolyse
- Cartilage** : croissance osseuse par stimulation du cartilage épiphysaire, et fermeture des cartilages de conjug

- Hématopoïèse : stimulée.

Modes d'action :

- ⇒ Pro-hormone activée : DHT : prostate, récepteurs pilo-sébacés, sinus uro-génital.
- ⇒ Testostérone active : larynx, muscle
- ⇒ Action à travers l'oestradiol : différenciation sexuelle du cerveau

Régulation :



Exploration fonctionnelle :

a. Exploration du testicule :

Fonction exocrine (spermogramme) :

- Volume : 3 à 4 mL.
- Spermatozoïdes : 60 à 100 millions/mL.
- Forme : 70% normale
- Mobilité après la 4e heure : 70% mobiles

Fonction endocrine : Dosage de la testostérone plasmatique.

Epreuve de stimulation : par les gonadotrophines chorioniques. Test négatif : maladie primaire du testicule.

b. Exploration de l'hypophyse :

- Dosage des hormones hypophysaires : FSH, LH, prolactine.
- Epreuve de stimulation de l'hypophyse : par du GnRH. Test négatif : atteinte hypophysaire.
- Test au citrate de clomifène : 100 mg/j de Clomid par voie orale pendant 10 j. Taux de LH augmenté au 2^{ème} jour, taux de testostérone augmenté au 6^{ème} jour. Test négatif après la puberté : **hypogonadisme hypogonadotrope hypophysaire ou hypothalamique**.

2) OVAIRES

- * Phase folliculaire : follicule primordial → follicule de DeGraaf, dont la **thèque interne va sécréter des oestrogènes**. Cette phase est **dite oestrogénique**. Au **14e jour**, le follicule se rompt et l'ovule est expulsé.
- * Phase lutéale : elle s'étend du 14e jour à la fin du cycle. Le follicule dégénérant se transforme en **corps jaune** riche en cellules lutéales qui sécrètent de la **progestérone**. Les cellules de la thèque interne continuent à sécréter des oestrogènes. Cette phase est dite **oestroprogestative**.
- * A la fin du cycle, le corps jaune régresse et il y aura une **baisse** de la sécrétion hormonale.

Actions

Au niveau de la muqueuse utérine :

- **première phase** : l'épaisseur de l'endomètre augmente, les glandes utérines s'allongent et il y a apparition d'une vascularisation par des artéries droites : **phase proliférative**.
- **deuxième phase** : les glandes utérines deviennent tortueuses et sécrétaires, les artéries quant à elles deviennent spiralées : **phase sécrétatoire**.
- **fin de la deuxième phase** : les artéries spiralées se dilatent et se rompent, entraînant une hémorragie avec élimination des couches superficielles de l'endomètre par desquamation.
- **fin des menstruations** : les artéries se contractent, l'hémorragie cesse, un nouvel endomètre se régénère à partir de la couche basale.

Au niveau du col de l'utérus :

- **première phase** : les oestrogènes stimulent la sécrétion de glaire cervicale abondante, transparente et fluide. Au 14e jour, cette fluidité est maximale pour faciliter le mouvement et la survie des spermatozoïdes.
- **deuxième phase** : la progestérone inhibe la production de glaire cervicale, qui devient opaque et hostile aux spermatozoïdes

Au niveau de la muqueuse vaginale :

- **première phase** : nombreuses cellules épithéliales kératinisées.
- **deuxième phase** : la sécrétion muqueuse augmente et l'on retrouve des leucocytes.

La température centrale : Elle augmente de 0,5°C à partir de l'ovulation

Hormones ovariennes :

Oestrogènes :

Le principal oestrogène chez la femme est le **β-oestradiol** : 2 pics : un premier pic juste avant l'ovulation, et un second pic moins important après l'ovulation.

Actions :

- **Développement des caractères sexuels II aire**
- **Procréation** : stimulent la prolifération des cellules de l'endomètre pendant la phase folliculaire
- **Synergie hormonale** : créent les récepteurs de progestérone.
- **Os** : contrôlent la résorption osseuse et aident à la fixation du calcium sur les os : anti-ostéoporose.
- **Tissus** : hydratent les tissus, et en particulier les muqueuses et la peau.
- **Protecteur cardiovasculaire**

Progestérone :

Son taux plasmatique est bas pendant la première phase, et augmente en pic dans la seconde phase.

Elle agit après **imprégnation des tissus par les oestrogènes**.

La progestérone est dite **hormone de la nidation**. Elle agit par rétrocontrôle négatif sur l'axe HH

Rôles :

- Allaitement : la progestérone retarde la synthèse du lait en bloquant les récepteurs de la cortisol et de la prolactine.
- Contraception : Supprime l'ovulation
- La Mefipristone est un contraceptif inhibiteur compétitif de la progestérone

b. Hormones gonadotropes hypophysaires : la FSH, la LH et la prolactine

Taux variable :

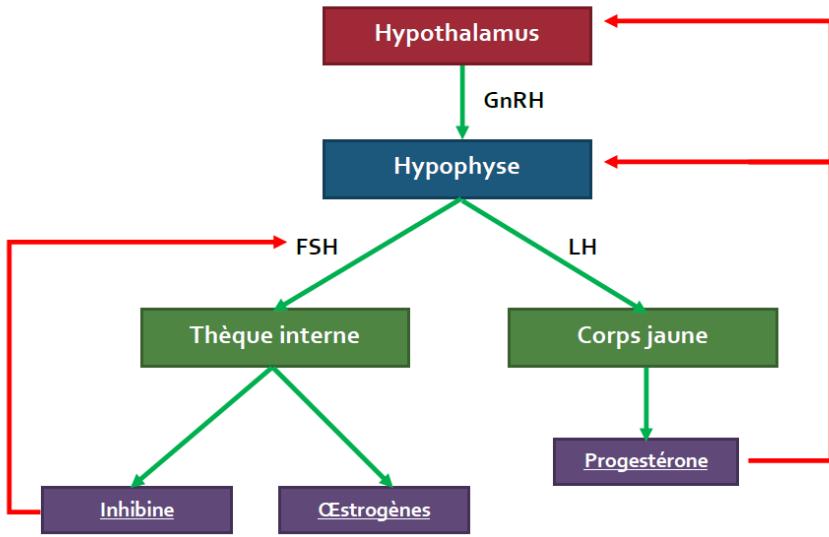
- **Selon l'âge** : augmentent à la puberté et à la ménopause (absence de rétrocontrôle négatif).
- **Au cours du cycle** : il augmente progressivement pour présenter un pic de sécrétion au moment de l'ovulation ($LH > FSH$). Le taux de prolactine est très bas pendant la première phase et augmente légèrement au cours de la seconde phase.

Actions :

- **FSH** : hormone folliculostimulante, contribue à la maturation du follicule primordial en follicule de DeGraaf, et elle stimule la sécrétion d'oestrogènes par la théière interne.
- **LH** : hormone lutéinisante, elle agit pendant la deuxième phase. Elle provoque l'ovulation, la maturation du corps jaune et la sécrétion de progestérone.
- **Prolactine** : hormone de la lactation, elle stimule la sécrétion de progestérone.

Régulation :

- Augmentation d'oestrogènes pendant la première phase : augmentation de LH → ovulation.
- Pic d'oestrogènes pendant la 2^{ème} phase en même temps que la progestérone → inhibition de FSH et de LH.
- Diminution des oestrogènes et de la progestérone à la fin du cycle : stimulation de FSH = nouveau cycle.
- - Stress et troubles psychiques ☺ : inhibition hypothalamo-hypophysaire = anovulation et aménorrhée.



**L'inhibine, sécrétée par l'ovaire et le placenta inhibe la sécrétion de FSH et, à moindre degré, celle de LH

Exploration fonctionnelle :

a. Au niveau de l'ovaire :

- Dosage des hormones ovariennes : oestrogènes et progestérone plasmatiques.
- Indicateurs de l'ovulation : température, frottis, biopsie de l'endomètre.
- Epreuve de stimulation des ovaires : test à la gonadotrophine chorionique. Test négatif ↗ atteinte primaire de l'ovaire.

b. Au niveau de l'hypophyse :

- Dosage de FSH, LH et de prolactine.
- Test de stimulation à la LH-RH. Test négatif ↗ atteinte hypophysaire.

c. Au niveau de l'hypothalamus : Test au clomifène ou Clomid.

C- Stéroides du Placenta :

Il fabrique des hormones peptidiques et stéroïdiques

a- Peptidiques :

- HCG : avec activité : LH-Like, TSH-Like et Prolactine-Like
- HCS : activité GH-Like.

b- Stéroïdiques :

- Oestrogènes
- Progestérone : permet le maintien de la grossesse.

Placenta :

- Il est seulement capable de transformer la prégnénolone en progestérone
- Il est incapable de donner les androgènes (absence de 17- α hydroxylase) et les corticostéroïdes
- Au niveau du placenta, les androgènes sont transformés en oestrogènes
- Le fœtus est capable de fabriquer le cholestérol et les androgènes (présence de 17- α hydroxylase) mais il est incapable de les aromatiser (absence d'aromatase)

D- Stéroides du cerveau : 3 neuro-stéroïdes : DHEA libre, DHEA sulfaté, Progestérone.

III. Thérapeutique

Traitements de la ménopause :

- Hormono-Thérapie-Substitutive (HTS) : oestroprogestatifs naturels
- Tibolone : stéroïde de synthèse qui possède une activité androgénique progestatif et ostrogénique.
- SERMs raloxiféne : prévention de l'ostéoporose post-ménopausique

Cancer du Sein :

- SERMs tamoxifén
- Anti-Aromatase

Cancer de la prostate :

- Inhibition de la 5- α -Réductase.
- SARMs : modulateurs ex : Acetate de Liprotérone : inhibiteur compétitifs de la DHT.

V. Pathologies des androgènes :

PSEUDOHERMAPHRODISME

Masculin : 46 XY	Féminin : 46 XX
Déficit en 5-α-Réductase AMH présent : pas de Muller - Testostérone présent : présence de Wolf donc OGI mâle. - pas DHT : OGE féminin , micro-pénis .	La cause est une exposition précoce aux androgènes liée notamment à une hyperplasie congénitale des surrénales (autosomique récessive), à une tumeur des surrénales de la mère, ou encore à un traitement hormonal inapproprié aux androgènes chez la femme enceinte.
Syndrome d'insensibilité aux androgènes = Testicules féminisants = syndrome de MORRIS <ul style="list-style-type: none">• Déficit en Réc des Androgènes• Morphotype féminin (OGE féminins)• Testicules : inguinale ou abdominale+++• Présence d'AMH : pas de Muller• Absence d'utérus, trompes, ovaires• pas de Wolf• Vagin borgne, Pénis absent, ou petit• Bio : E2 ↓, testostérone ↑	
Agénésie de cellules de Leydig - Présence d'AMH : pas de canaux de Müller. - Absence de Testostérone : Pas de DHT donc pas de canaux de wolff OGE féminin, pas d'OGI et développement psychique féminin	
Absence de TDF : Syndrôme de Suyer mutation de gène SRY AMH Absent : présence de Muller donc OGI féminin - Dvpt psychique féminin. - Pas de testostérone et pas de DHT : OGE féminin.	

Autres :

- Le cholestérol à une fonction OH portée par le C3
- La 11 β et le 18- α hydroxylase sont des enzymes intramitochondriales
- la 21 α et la 17 α sont des enzymes microsomiales.
- DOC = composé C
- la 21 α hydroxylase et la 11 β hydroxylase interviennent dans la biosynthèse de cortisol et de l'aldostérone.

QCM

- ♥ Testicules féminisants : anomalie récepteur 5 α DHT : testostérone normal, 5aréduct ↓
- ♥ Testostérone sur le métabolisme : épargne les protéines et le gluc mais favorise la lipolyse
- ♥ Insuff endocrinienne primaires = glande cible atteinte
- ♥ 17-hydroxy stéroïde provient du catabolisme du cortisol
- ♥ **17-cétostéroïdes urinaires : androgènes surrénaux**
- ♥ **Les inhibines ne sont pas sécrétées par l'hypophyse**

HORMONES THYROÏDIENNES

I- Introduction :

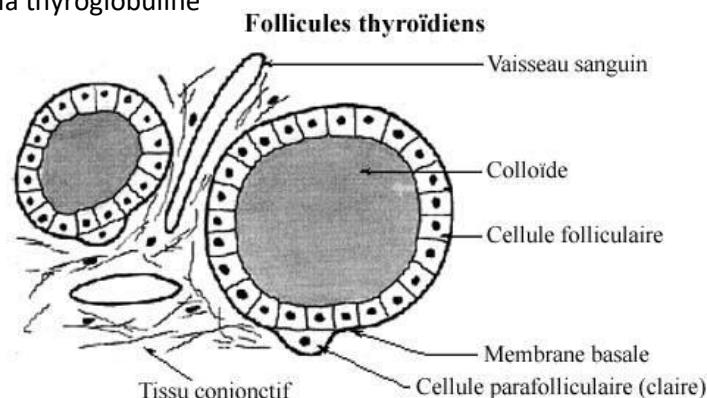
- Chez le foetus, les hormones de la thyroïde apparaissent avant les H de l'axe thyréotrope : elles sont sécrétées à partir de la **15^{ème} semaine** du développement embryonnaire.
- La thyroïde est formée de 02 types de cellules :
 - Les cellules folliculaires (thyrocytes)
 - Les cellules para-folliculaires (cellules claires, ou cellule C)

- Les cellules folliculaires :

- 98% des cellules de la thyroïde, proviennent de **l'ectoderme**
- Fabriquent T3 et T4
- Cancer différencié de la thyroïde (CDT) : augmentation de la thyroglobuline

- Les cellules para-folliculaires :

- 1% des cellules, proviennent du **neuroectoderme**
- Fabriquent la calcitonine
- Carcinome médullaire de la thyroïde (CMT)



II- Calcitonine :

- Hormone peptidique synthétisée sous forme **préprolactine**.
- Pour être active elle doit être :

- ✓ Libre
- ✓ 32 AA
- ✓ Monocaténaire (une seule chaîne)
- ✓ Mûre : 2 modifications post-traductionnelles : clivage + ajout de fonction amide

- récepteur membranaire **RCPG à adenylyl cyclase**.

- Elle est **hypocalcémiant**, stimulée par l'hypercalcémie, rôle accessoire dans le métabolisme phosphocalcique :
 - ✓ Diminution de la réabsorption tubulaire du calcium.
 - ✓ **Inhibition de la résorption ostéoclastique**.

- Le seul intérêt de son dosage est le diagnostic et la surveillance après traitement **des CMT**

- test de dépistage (de stimulation) à la **pentagastrine** : enquêtes familiales si un membre est atteint de CMT.

***La thyroglobuline (TG)** : protéine riche en tyrosine, c'est une matrice formée de 2 sous unités identiques, chacune renferme 115 tyrosines avec 4 sites d'iodation (hormonogéniques) 3 du côté C term, et 1 du côté N terminal.

III- Biosynthèse des H de la thyroïde :

Toutes les étapes sont activées par la TSH

Etapes	Enzymes	Description
Etape 1 : capture des iodures I-	non enzymatique	se fait par transport actif contre un gradient de concentration utilisant l'ATP (pompe Na/K) couplé à un cotransporteur Na/I
Etape 2 : Oxydation des iodures		$2I^- \rightarrow I_2$
Etape 3 : Incorporation de l'iode (I_2) sur les tyrosine de la TG	TPO : peroxydase	<ul style="list-style-type: none"> - Formation de DIT (Di-iodotyrosine) - Formation de 1 type de MIT (Monoiodotyrosine)
Etape 4 : couplage MIT/ DIT		<ul style="list-style-type: none"> - Formation de T4 [2 DIT+ DIT] - Formation de T3 [DIT + 3 MIT] - Formation de rT3
Etape 5 : protéolyse de la TG avec libération de l'hormone.	Enzyme Lysosomale	Libère : 90% T4, 7% T3, 3% rT3 *T3 : seule forme active. *T4 : forme de réserve circulante de T3 (5 désiodase)

• La conversion périphérique de la T4 en T3 (par désiodation en 5') représente 75% de la production de T3 quotidienne et elle est réalisée surtout au niveau du foie, rein, cerveau et cœur.

Inhibiteurs des étapes : (hypothyroïdie)

- **Lithium** : inhibe l'étape 1 et 5
- **Amiodarone** : inhibe l'étape 2 et inhibe la conversation **T4 → T3 en inhibant la 5 désiodase**.
- **Choux et navet** : inhibent l'étape 2 c'est des aliments goitrogènes
- Etape 2 : **l'effet de Wolf Chaikoff** qui est réversible

- **Surcharge iodée** : inhibe l'étape **2 et 5**
- les **perchlorates et les sulfo-cyanures** peuvent gêner l'absorption de l'iode.
- RQ : la synthèse de T3 et T4 génère de lalanine.

IV- Transport :

- Non spécifique : albumine
- Spécifique :
 - ✓ **TBG** : glycoprotéine hépatique ayant plus d'affinité pour T4 (T4 libre 10 fois plus faible que T3 libre)
 - ✓ **TTR** : transthyrétine = préalbumine
 - ✓ **TBPA** : protéine non glycolisée riche en tryptophane, hépatique et pancréatique formée de 4 sous unités dont une fixe le RBP le sillon central, porte T3 et T4.
- **T4** : 75 % par TBG, 25% par TTR.
- **T3 et rT3** : 65% TBG et 35 % par TTR.

V- Les désiodases :

Il existe 3 types de désiodases, sont des célénoprotéines (alanosystème dans le site actif)

Type 1	ubiquitaire	2 ^{ème} f'l'abondnance	Agit sur l'anneau externe et interne	donne T3 à partir de T4
Type 2	ubiquitaire	La plus abondante	Agit sur l'anneau externe	donne T3 à partir de T4
Type 3	cerveau, peau et placenta		Agit sur l'anneau interne	ne donne jamais T3 : régulation tissulaire

2 types de desiodases chimiquement :

- ✓ 5' desiodase : T3 ou 3,5,3'-triiodothyronine à partir de T4 : c'est l'hormone active
- ✓ 5 desiodase : rT3 ou 3,3',5-triiodothyronine à partir de T4 : dépourvue d'activité biologique

↳ **R ! le jeûne diminue la T3 et augmente rT3.**

VI- Récepteurs :

- Les R de la T3 sont localisés dans le noyau.
- Il existe 3 récepteurs : TR α , TR β , TR γ (ce dernier type n'existe pas dans le cerveau et l'hypophyse)
- La T3 se fixe sur le domaine E et le domaine C celui à l'ADN on l'appelle THRE.
- Le R actif est **sous forme hétéro-dimère** il comprend T ; R x R (R de la VA des protéines TRAPS ce sont des protéines qui acétylent les histones et TR)

VII- Fonctions des hormones thyroïdiennes :

1. Effets biologiques :

a. Sur la croissance osseuse :

o **Chez le foetus** : pas nécessaires à la croissance, mais plutôt à la **développement** et la **maturité** osseuse. Leur absence induit un retard dans l'apparition des centres **d'ossification épiphysaire**.

o **Chez l'enfant** : agissent en **synergie** avec l'hormone de croissance (**GH**). Cette dernière agit sur la **chondrogenèse** et la croissance du cartilage, tandis que les hormones thyroïdiennes permettent sa **maturité** et à son **ossification**. Une hypothyroïdie à l'enfance se traduit par **un nanisme disharmonieux** (déficit en GH = nanisme harmonieux)

o **Chez l'adulte** : **ostéosynthèse** et **résorption osseuse**. Hyperthyroïdie → risque **d'ostéoporose**.

b. Sur le développement du système nerveux :

o **Chez l'enfant** : **maturité du système nerveux**. Une hypothyroïdie à cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être grave (**crétinisme**).

o **Chez l'adulte** :

- **Hypothyroïdie** : ralentissement de l'activité psychique et réflexe.
- **Hyperthyroïdie** : hyperexcitabilité psychique et réflexe.

2. Effets métaboliques :

Métabolisme	Effet physiologique	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
Basal	↑ la production de chaleur (action calorigène) et la consommation d'oxygène	Soif, sueur, thermophobie.	Hypothermie, frilosité.

Glucides	Hyperglycémiant : augmente l'absorption intestinale du glucose et en stimulant la néoglucogenèse et la glycogénolyse	Hyperglycémie	Hypoglycémie.
Lipides	Hypocholestérolémiant. Elles augmentent également la lipogenèse et l'oxydation des acides gras.	/	Hypercholestérolémie
Protéines	Augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant qui devient prépondérant en cas de surdose	Mai greur extrême, muscles fins.	/
Hydrominéral	Augmentent la diurèse par augmentation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire.	/	OEdèmes par rétention d'eau.
Phosphocal	Augmentent la déminéralisation osseuse avec phosphaturie et calciurie.	Ostéoporose.	

3. Effets tissulaires :

Tissu	Effet physiologique	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
Cardiaque	chronotrope et inotrope positifs.	Augmentation de la fréquence et du débit cardiaque. C'est le premier signe d'hyperthyroïdie.	Fréquence et débit cardiaque diminués, hypotonie.
Digestif	favorisent le transit.	Diarrhées.	Constipation.
Hématopoïétique	stimule l'érythropoïèse et le métabolisme du fer.	/	Anémie.
Musculaire	accélèrent la vitesse de contraction et de décontraction musculaires.	Hyperexcitabilité musculaire et amyotrophie dans les formes sévères.	Augmentation du volume des muscles par infiltration de substances mucoïdes.

4. Autres :

- Stimule la SHBP (SHBG), la myosine et la ferrette, et l'ostéocalcine.
- Augmente le catabolisme de l'albumine.
- Potentialise l'effet de la catécholamines, la Gh et les IGF1.

La HCG est TSH-Like (Hyperthyroïdie durant la grossesse)

Catabolisme (inactivation de la T3)

- ✓ désiodation.
- ✓ désamination.
- ✓ glucoronoconjugaion.

Autorégulation :

Ce sont des mécanismes **transitoires**.

- ✓ L'iодation et la sécrétion est bloquée en cas d'excès d'iode.
- ✓ Les thyréocytes sont plus sensibles à l'action de la TSH en cas de carence en iode.
- ✓ La captation de l'iode est beaucoup plus forte et prolongée quand la cellule en est pauvre, et inversement.
- ✓ Lors d'un apport excessif en iode, l'on assiste à une hyper-sécrétion d'hormones thyroïdiennes de prime abord. Peu après, la sécrétion est freinée pour éviter de surmener la glande. C'est ce que l'on appelle **l'effet Wolff-Chaikoff**

Bilan :

- Bilan de 1^{ère} intention : uniquement TSH et FT4 (dose pas la T3 car juste 7% de la thyroïde)
- Si le bilan initial est perturbé on dosera les auto-AC

Pathologies :

	TSH	Hormones thyroïdiennes	Autres
Hypothyroïdie périphérique	élevé	diminués	si anti TPO élevé : Maladie Auto-immune ex : Hashimoto, thyroïdite post-partum. si anti TPO normal : Maladie non Auto-immune ex : Thyroïdie médicamenteuse
Hypothyroïdie Centrale	bas	bas	
Hypothyroïdie infra-clinique :	Normal	FT4 normal FT3 bas	
Hyperthyroïdie périphérique :	bas	FT4 élevé	Si anticorps anti R à la TSH est élevé Maladie Auto-immune, ex : Maladie de Basedow. Si anticorps antiR à la TSH normale maladie non Auto-immune.
Thyrotoxicose nodulaire :	bas	FT4 normal FT3 élevé	
Hyperthyroïdie infra-clinique	normal	FT4 normal FT3 élevé	
Hyperthyroïdie Centrale :	élevé	FT4 élevé	
Syndrome de Resistance périphérique à la T3		T3, T4 et rT3 élevés	C'est un déficit en R à la T3 Cliniquement : hypothyroïdie Bio : hyperthyroïdie (T3, T4 et rT3 élevés) R ! Bradypsychie : retard, Ischypsychie : réfléchit beaucoup.
Syndrome de basse T3	Normal	FT4 normal FT3 bas	Sujet âgé

Examens dynamiques :

- **Test à la TRH court (30 mn)** : affirmer le diagnostic d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie **centrale**.
- **Test à la TRH long (120 mn)** : dépistage **infraclinique** ou **fruste** (syndromes légers)

QCM :

- ♥ Carence en iodine : favorise la désiodation T4 en T3
- ♥ Captation thyroidienne des iodures est réglée par : TSH et les réserves en hormones