

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<sup>+</sup> : **Glucose et Galactose**

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

#### Les dissaccarides

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

### Enzymes de la digestion :

	Synthèse	Mécanisme d'action	libère
<b>α-amylase</b>	Gdes salivaires pancréas	Agit sur : amidon, glycogène Coupe les liaisons α 1-4 (mais pas les α 1-6)	maltose, maltotriose, dextrine-limite
<b>β-amylase</b>		Coupe les liaisons α 1-4	
<b>α 1-6 glucosidase</b>	muscle, foie et muq intestinale	Coupe les liaisons α 1-6 (enz débranchante déramifiante)	
<b>β-galactosidase(lactase)</b>	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 (**glycogénèse**)
- 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
<b>Glut 1</b>	Cerveau, cœur, rein, GR, placenta, pancréas.	Transport du gluc (translocation à l'intérieur de la cellule) <b>**Glut 2 : sécrétion et libération d'insuline (entrée rapide du gluc)</b>
<b>Glut 2</b>	foie, rein, intestin, cellules B du pancréas	
<b>Glut 3</b>	cerveau, cœur, rein, placenta, pancréas	
<b>Glut 4</b>	tissu adipeux, muscle et cœur	
<b>Glut 5</b>	tissu adipeux, intestin, rein, cerveau	Entrée du fructose (+/- glucose)
<b>Sglut1</b>	intestin, rein et GR	Contratransport (glucose/Na <sup>+</sup> ) contre un gradient de concentration
<b>Sglut2</b>	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**

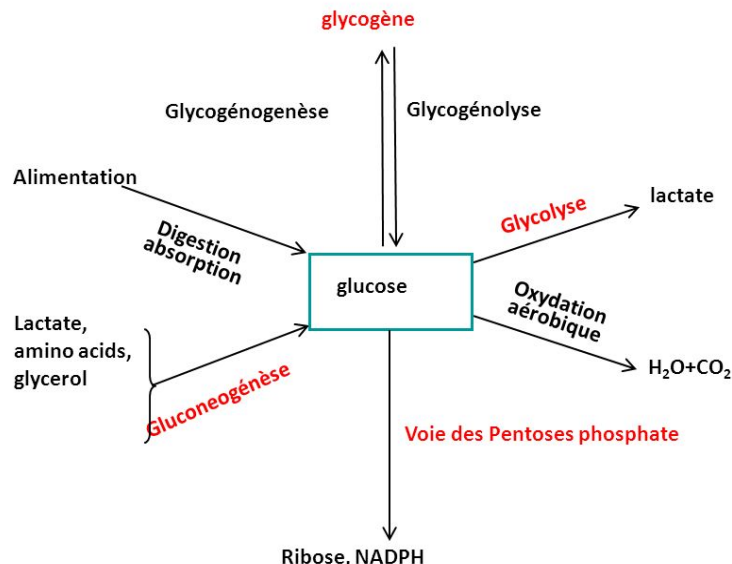
#### Pouvoir sucrant :

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<sub>2</sub>
- Lieu : cytosolique
- Bilan : 2 ATP + 2 NADH<sub>2</sub> = 8 ATP
- Produit final : 2 pyruvate : produit qu'il alimente le cycle de KREBS
- Le pouvoir oxydant de la glycolyse : NAD<sup>+</sup>, 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"> <li>- Spécifique du glucose</li> <li>- Hépatique et pancréatique</li> <li>- Stimulée par l'insuline</li> <li>- Pas inhibée par le G6P</li> <li>- Favorise le stockage du Glycogène</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous les hexoses (gluc, fruc, galact, mannose..)</li> <li>- Ubiquitaire</li> <li>- Non influencé par l'insuline</li> <li>- Inhibé par le G6P</li> <li>- KM plus bas = <b>meilleure affinité au glucose</b></li> </ul>

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

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

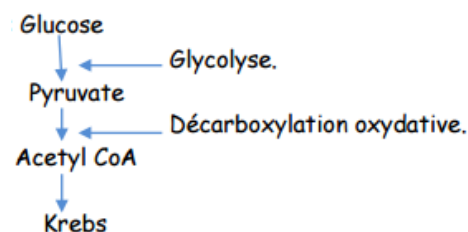
- Stimulée par : AMP, ADP et glucose.
- Inhibée par : ATP, Citrate, NADH<sub>2</sub> 2ATP/Glu

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 l'alanine, ATP, citrate, NADH<sub>2</sub>.



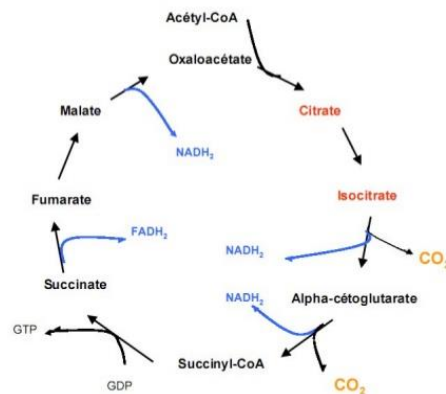
### Devenir du Pyruvate :

<b>Anaérobiose</b>	<b>Fermentation lactique</b> : Pyruvate → Lactates <ul style="list-style-type: none"> <li>Enzyme : lactate déshydrogénase <b>LDH</b></li> <li>Lieu : cytosol (muscle et GR)</li> </ul>
	<b>Fermentation alcoolique</b> : Pyruvate → Ethanol
<b>Aérobiose :</b> <b>Décarboxylation oxydative</b> Lieu : mitochondrie (Myocarde, cerveau)	<b>Pyruvate → Acetyl coA (2c) la plus importante</b> 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
	<b>Acetyl coA → Oxaloacétate (OAA)</b> 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 NADH<sub>2</sub>.
- Chaque tour de cycle à 3c se condense avec AcetylCoA 2c
- Bilan : **3 NADH<sub>2</sub> + 1 FADH<sub>2</sub> + 12 ATP**
- Réactions : toutes irréversibles, 3 de régulation

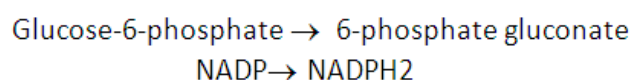


	Réaction	Enzyme	Coenzyme
1	Acetyl coA + oxaloacetate (recyclé) → citrate	Citracte synthétase	
2	Isocitrate → α-cétoglutarate	isocitrate déshydrogénase	<b>NAD</b>
3	α-cétoglutarate → Succinyl-coA	α-cétoglutarate déshydrogénase	<b>NAD</b>
4	Succinyl-coA → Succinate	<b>Succinate déshydrogénase</b>	<b>FAD</b>
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<sup>ème</sup> 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) NADPH<sub>2</sub> : 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



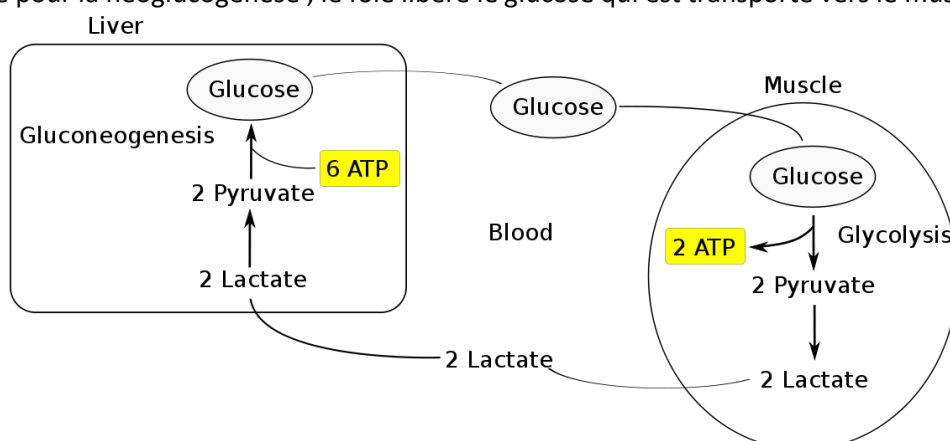
### 4- Néoglucogenèse :

- 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 **mitochondriales**.
- Glu → Pyruvate : 11 Réactions dont 3 irréversibles 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 phosphoglycérates, -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- Glycogénogénèse :**

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 branchante : réalise le branchement 1-6
  - 3) Glycogène synthétase : agit en 1<sup>er</sup> les liaisons  $\alpha$ 1-4 doit être déphosphorilées pour être actives

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

- 1) Phosphoglucomitase : G1p → G6p
- 2) Enzyme débranchante (1 → 6)
- 3) **Glycogène phosphorylase (1 → 4)**
  - Agit en premier, doit être phosphorylée 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 jeun, 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 fréquent (Mutation de la glycoquinase)**

**d- Diabète mitochondrial :** de transmission maternelle.

**e- Diabète Secondaire :**

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

**2) Hypoglycémie : <0.85 g/l**

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

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

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

**Amyéline :**

La 2<sup>ème</sup> 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 :**  $\omega$  3 (n-3),  $\omega$  6 (n-6),  $\omega$  7 (n-7), et  $\omega$  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  $\omega$  6, acide linoléique  $\omega$  6, acide linoléique  $\omega$  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  $\rightarrow$  transformés en VLDL dans le foie par le triacylglycérol lipase hépatique. Les **VLDL** sont libérés par le foie  $\rightarrow$  LDL par enrichissement en cholestérol

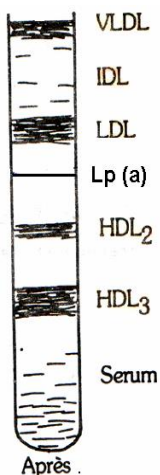
**\*\*Les chylomicrons (et les IDL) sont absentes à jeun.**

**\*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 varie 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
<b>A I</b>	intestin + foie	Active <b>LCAT</b>
<b>A II</b>	intestin + foie	Structure
<b>E</b>	intestin + foie	Reconnaissance des récepteurs <b>B100/E</b>
<b>B 100</b>	foie	Reconnaissance des récepteurs au <b>LDL</b>
<b>A IV, B 48</b>	intestin	Emballage des <b>TG</b> exogènes
<b>C</b>	foie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CI</b> : activateur de la <b>LCAT</b> / inhibiteur de la <b>CETP</b></li> <li>• <b>CII (orosomucoïde)</b> : activateur de la <b>LPL</b></li> <li>• <b>CIII</b> : inhibiteur de la <b>LPL</b></li> </ul>





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

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

## 4) Récepteurs membranaires : 5

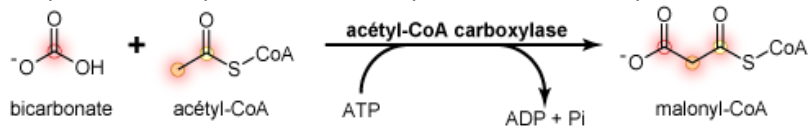
	Localisation	Rôles	Régulation
<b>LRP</b>	Foie	Reconnait Apo E mais pas (B100) capte les résidus des (chylomicrons / VLDL)	
<b>LDL-récepteur(B/E)</b>		Reconnait Apo (B/E) mais pas (B 48)	cholestérol intra-cellulaire
<b>Scavenger B type 1 (SR-B1)</b>	C'est un <b>récepteur d'afflux</b> = <b>entrée</b> du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

## 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 R-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** → **plaque d'athérome**

### III. Métabolismes des lipides

- Le substrat de la synthèse des AG est l'**acétyl 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 transmembranaire de l'acetylcoa à chaînes 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/ Hyperlipoprotéïnémies secondaires

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

## B/ Hyperlipidémies primitives :

**Classification de Frédérickson** : 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 C <sub>II</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HPM stéatosique</li> <li>xanthomatose</li> <li>pancréatite : risque majeur d'hyperTG</li> </ul>	Lactescent avec anneau crémeux
V	↗ CM, VLDL	Hyper TG mixte			
II a	↗ LDL	Hypercholestérolémie pure (familiale)	AD, gène du récepteur LDL B/E ou apoB <sub>100</sub>	xanthomatose tendineuse et cutanéomuqueuse	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		
Ila	Ilb	III	IV	V	I
Hypercholestérolémie pure	Hyperlipidémies mixtes		HyperTG pure endogène	Hyper TG mixte	Hyper TG pure exogène

- ♦ Hypertriglycéridémie pure (type IV) : alcoolopondéro-dépendante avec insulinorésistance
- ♦ Hypertriglycéridémie exogène : dépendante des graisses exogènes.

## Autres pathologies :

	Maladie	Génétique	Conséquence
Hypo lipoprotéïnémies	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 :  **$\alpha 1$  antitrypsine et  $\alpha 2$  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
- Hypoprotidémie 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 <b>acétate de cellulose</b>	Charge électrique Phi et masse moléculaire	5 fractions : Alb, $\alpha 1$ , $\alpha 2$ , $\beta$ , $\gamma$ <b>(l'albumine est la plus anodique)</b>
Electrophorèse sur <b>gel d'amidon</b>	Charge électrique Phi et PH	Pré-albumine, orosomucoïde, céruléoplasmine, 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
<b>Alpha 1-globulines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><math>\alpha 1</math>-antitrypsine</b></li> <li>• <math>\alpha 1</math>-antichymotrypsine</li> <li>• <b>Orosomucoïde</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothrombine</li> <li>• <math>\alpha 1</math>-foetoprotéine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><math>\alpha</math>lipoprotéine (HDL)</b></li> <li>• Pré-Albumine : TTR</li> </ul>
<b>Alpha 2-globulines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Céruléoplasmine</b></li> <li>• <b>Haptoglobine</b></li> <li>• Alpha-2 macroglobuline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antithrombine III</li> <li>• Plasminogène</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RBP : rétinol</li> <li>• Protéine liant la vitD</li> </ul>
<b>Bêta 1- globulines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CRP</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrinogène</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>Lipoprotéine (LDL)</li> <li>• Transferrine (sidérophiline)</li> <li>• Globuline liant les stéroïdes sexuels</li> <li>• Transcobalamine (B12)</li> </ul>
<b>Bêta 2- globulines</b>	<b>Fraction C3 du complément</b>		
<b>Gammaglobulines</b>	IgG, IgA, IgM, IgD, IgE		

#### 1- Groupe des albumines :

##### Préalbumine (Transthyrétine : 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 (rénale, 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- $\alpha$ 1 globuline :

- **$\alpha$ 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**
- **$\alpha$ 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- $\alpha$ 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
- **$\alpha$ 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- $\beta$ 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  $\beta$  globulines = élévation du taux de transferrine lors d'une carence martiale.**

### d- $\gamma$ 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 $\gamma$ globulinémie peut être polyclonale ou monoclonale :
  - **Polyclonale** : processus infectieux chronique, maladie auto-immune, hépatopathie chronique
  - **Monoclonale** : myélome multiple, Mdie Waldenstrom
  - **Bloc bêta-gamma** (IgA sans pièce sécrétoire et transferrine) : **insuffisance hépatique, cirrhose**

### Pathologies :

- ⊗ **Hémochromatose** : maladie génétique métabolique, autosomique récessive due 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 due à une mutation de l'**ATpase pompe cuivre**.
- ⊗ **Syndrome néphrotique** :
  - ↓ : prot de petite taille (fuite) : **Albumine, α1 (orosomucoïde), 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)
- ▶ **Proétiues 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**

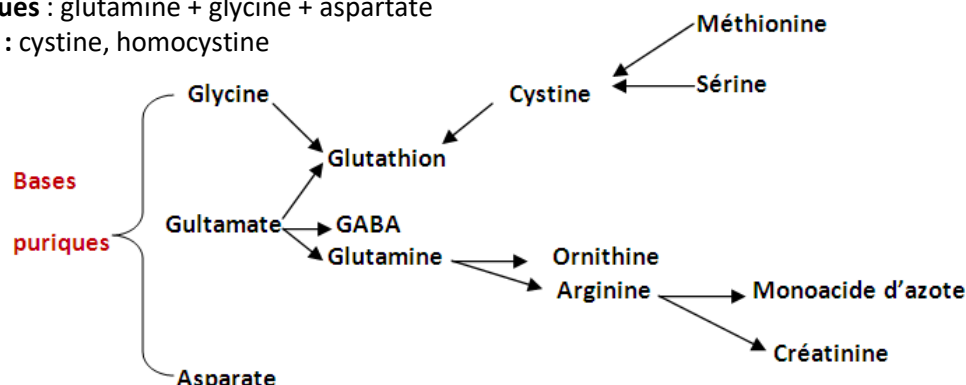
### Fich flach :

- ♥ Holoprotéines (protéines non glycosylées) : Albumine, CRP
- ♥ **Marqueurs de la dénutrition** : **Pré-Albumine (TTR) +++**, RBP, Transferrine, Albumine, Orosomucoïde
- ♥ Pré-Alb : se trouve à l'EPS avant l'albumine **(ce n'est pas son précurseur) !!**
- ♥ **Protéine de Bence-Jones** : 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 : 18jr, 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 protéique X 16% - azote urinaire dans le cas normal il est nul**
- ♥ La créatinurie 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, tryptophane, **histidine et arginine chez l'enfant**
- ★ **AA glucoformateurs** : phénylalanine, tyrosine, isoleucine
- ★ **AA cétoènes** : 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<sup>ère</sup> 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-cétoglutaric + aspartate → glutamate + oxaloacetate
  - Acide α-cétoglutaric + alanine → glutamate + pyruvate

#### Dégradation irréversible des AA

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

- Directe : cycle de KREBS
- Indirecte : néoglucogénèse ou lipogénogénèse

**L'ammoniac (NH<sub>3</sub>)** : composant toxique, doit être épuré par

- Cycle de l'urée (uréogénèse hépatique)
- L'ammoniogénèse rénale : Glutamine → élimination dans les urines

#### Cycle de l'urée (uréogénèse) :

- Lieu : exclusivement hépatique (mitochondrie + cytoplasme)
- 3 acides aminés impliqués : **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)
<b>Tyrosine</b>	mélanine, hormones thyroïdiennes et catécholamines
<b>Cystéine</b>	coenzyme A et latamine (acide biliaire)
<b>Méthionine</b>	Cystéine ; <b>principal donneur du groupement Méthyl</b>

## 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'immaturation 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 <b>AA di-basiques</b> . Diffère de la <b>cystinose</b> (accumulation de cystines dans les lysosomes)
Plusieurs transporteurs	Maladie de <b>HARTNUP</b>	le rein laisse fuir les <b>AA neutres</b> ( <b>valine + alanine</b> )
Tous les transporteurs	Syndrome de <b>FANCONI</b>	trouble des transporteurs membranaires de tous les <b>AA + phosphate + bicarbonate + glucose + potassium</b>

### Méthodes d'exploration :

#### 1) Odeur des urines

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

#### 2) Dosage global : **DNFB / ninhydrine** : 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

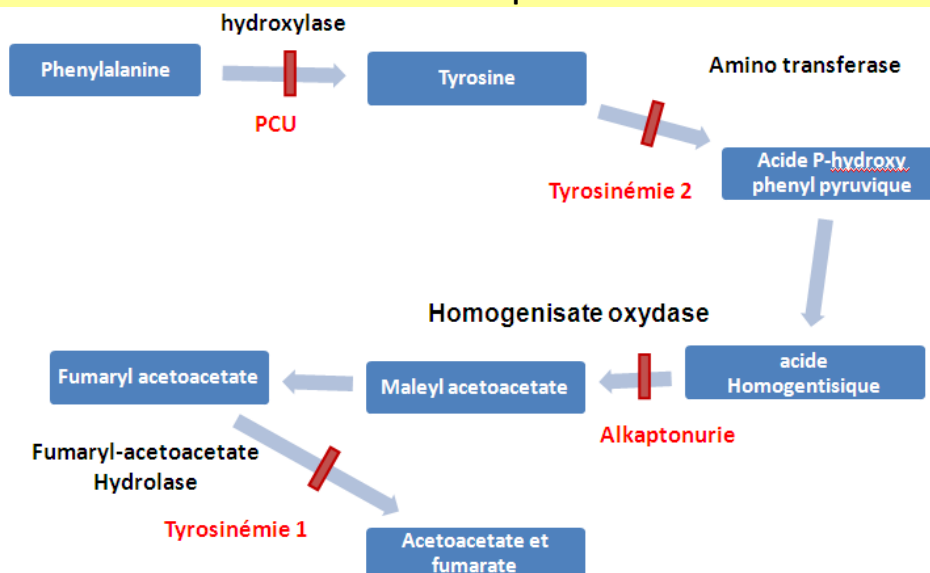
<b>PHENISTIX</b>	Fe Cl3	acides acétoniques
	coloration Verte	PCU / Tyrosinémie
	coloration bleue	Leucynoses / histidinémie
<b>MILLION</b>	coloration rouge	tyrosine
<b>BRAND</b>	coloration rouge pourpre en milieu alcalin	cystéine + cystine
<b>SPEATH-BARBER</b>	coloration rose violacée (nitrate d'argent)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

## 1) Enzymopathies :

### Maladie des urines sirop d'érable (MSUD)

- Déficit en enzyme branchante : alpha cétoacide déshydrogénase, 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

### AA aromatiques



### Alcaptonurie :

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

### Phénylcétonurie (PCU = PKU) :

Types	<b>1</b> : classique : déficit en <b>phénylalanine hydroxylase</b> <b>2</b> : maligne : déficit en <b>di hydro-bioptérine réductase</b> → déficit en <b>tétra hydro-bioptérine</b>
Physiopath	- <b>Hyper-phénylalaninémie</b> - la phénylalanine sera éliminée sous forme d'acide <b>phényl-pyruvique</b> (neuro-toxique) - retard mental chez le <b>nouveau-né</b> - son catabolite majeur est le <b>phényl-cétone</b> : sang → urine
Réa PHENISTIX	<b>FeCl3</b> + l'acide phényl-pyruvique urinaire → coloration <b>verte</b>

### Tyrosinémie :

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

### Hyperhomocystéinémie :

- Déficit : enzym ou vitaminique
  - enzymatique : CBS / MTHFR / MS (méthionine synthèse en méthylation B12)
  - vitaminique : coenzymes (B6 + B9)
- Lésions : oculaires, squelettiques et musculaires (**aspect marfanoïde, scoliose**)
- Diag :
  - Plasma : test modifié de GUTHRIE
  - Urines : 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,  $Ca^{2+}$ ) 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- $\alpha$ -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
<b>B1 : Thiamine</b>	coenz : TPP	Synthèse acétylcholine, mémoire++	Béri Béri
<b>B2 : Riboflavine</b>	FAD, FMN.		
<b>B3 : Niacine, PP, Ac nicotinique</b>	NAD, NADP	répare l'ADN, dosage des enzymes anti-hypercholestérolémie	Pellagre
<b>B5 : Ac Pantothénique</b>	co.enzyme A	Biosynthèse des Acides Gras	
<b>B6 : Pyridoxine</b>	<b>Phosphate-2-Pyridoxale</b>	transamination des Acides Aminés	
<b>B8 : Vit H : Biotine</b>	carboxy-biotine.		
<b>B9 : Acide Folique</b>	Tétra-hydro-folate	hématopoïèse	Anémie mégaloblastique
<b>B12 : Cobalamine</b>	Methyl-cobalamine		
<b>Vitamine E</b>	$\alpha$ -tocophérol	<b>Antioxydant, fertilité</b>	
<b>C : Acide Ascorbique</b>		↑ l'absorption fer, antioxydant synthèse : collagène, noradrénaline	Scorbut
<b>K3 : Ménaquinone</b>	coenzyme de la carboxylase	Synthèse des facteur de la coag	
<b>Vitamine D</b>	1,25,DihydroxyvitD	métabolisme phosphocalcique	Rachitisme, Ostéomalacie
<b>Vitamine A : Rétinol</b>		Vision ++Rhodopsine, Anticancéreux	
<b>Vitamine F</b>		anti-athérosclérose (AGI)	
<b>Vitamine P</b>	associée à la Vit C		

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

### I. LES TAMPONS CHIMIQUES

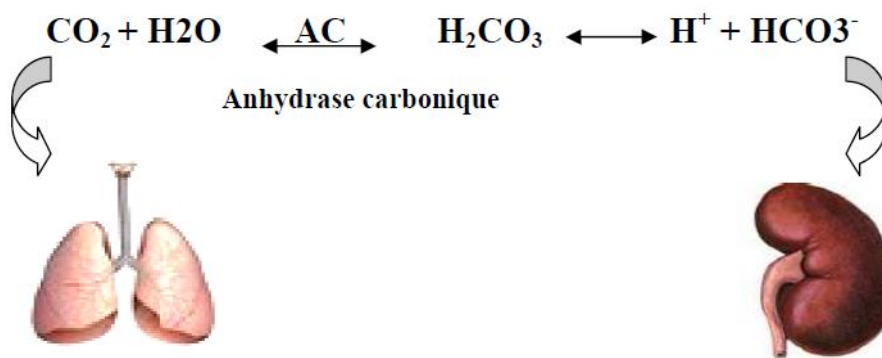
- Un tampon est constitué par le mélange **d'acide faible et de sa base conjuguée**
- Les deux principaux systèmes tampons du sang sont :
  - le système bicarbonate/acide carbonique
  - le tampon hémoglobine

La valeur chimique d'un tampon dépend de :

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

#### 1) Système bicarbonate/acide carbonique ( $HCO_3^-/H_2CO_3$ )

- ✓ 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 NH<sub>3</sub>** : l'ammoniac est une base formée dans les cellules tubulaires rénales, elle diffuse passivement dans les urines et se combine avec les H<sup>+</sup> pour former l'**ammonium NH<sub>4</sub><sup>+</sup>**, 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 PaCO<sub>2</sub>

- PaCO<sub>2</sub> augmente → hyperventilation
- PaCO<sub>2</sub> diminue → hypoventilation

## III. EQUATION D'HENDERSON HASSELBALCH

- ▶ pH = - log [H<sup>+</sup>]
- ▶ pH = pK + log [HCO<sub>3</sub>]/ PaCO<sub>2</sub> x α
- ▶ pH = 6,1 + log [HCO<sub>3</sub>]/ PaCO<sub>2</sub> x 0,03

α = 0,03 = coefficient de solubilité du gaz CO<sub>2</sub>. 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<sup>+</sup>

#### Réponse de l'organisme

- Tamponnement : il se fait surtout par les **tampons intracellulaires** : **hémoglobine**
- 2<sup>ème</sup> mécanisme: hyperventilation alvéolaire afin de diminuer la PaCO<sub>2</sub>.
- 3<sup>ème</sup> 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<sup>+</sup> dans les cellules en contre partie de la sortie du K<sup>+</sup> intracellulaire vers le plasma.

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

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 pérennisant l'alcalose métabolique :

- 1) **Hypovolémie** : provoque la réabsorption du sodium accompagnée par  $HCO_3^-$
- 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)**

- Hyperaldostérisme 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 lors de la compensation pulmonaire

## 3. Acidose respiratoire

**Déf :** augmentation de la  $PaCO_2$  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 PaCO<sub>2</sub> 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<sup>+</sup> 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 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 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 <sub>2</sub>	35-45 mmhg	↓	↑	↑	↓
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22- 26meq/l	↓	↑	↑	↓
K <sup>+</sup>	3,5- 5	↑	↓	-	<b>Souvent bas</b>
Cl <sup>-</sup>	95 - 106	Nrml si accumulation d'anions fixes Hyperchlorémie en l'absence d'accumulation d'anions fixes	<b>Hypochohrémie proportionnelle à l'augmentation des bicarbonates</b>	↓ : Compense l'augmentation des HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	↑ : compense les pertes des HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>

#### Fich Flach :

- ▶ Cl<sup>-</sup> : se comporte contrairement aux bicarbonates
- ▶ K<sup>+</sup> : se comporte comme H<sup>+</sup> (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	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hormones peptidiques (hormones hypothalamiques)</li><li>- Hormones protéiques (insuline)</li><li>- Catécholamines (adrénaline, norad...)</li></ul>
♦ Hormones liposolubles	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hormones thyroïdiennes</li><li>- Hormones stéroïdes : dérivées du cholestérol<ul style="list-style-type: none"><li>- noyau stéroïde intact : stéroïdes gonadiques et surrénaliens</li><li>- l'anneau B du stéroïde est clivé : vit D et ses métabolites</li></ul></li></ul>

#### 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<sub>d</sub> 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 ( $10^3$  à  $10^5$ ) : 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

#### ⌘ Types de récepteurs :

Récepteurs membranaires	Récepteurs nucléaires
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hormones hydrosolubles</li><li>- Action rapide et brève</li><li>- Modification qualitative</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hormones liposolubles</li><li>- Action lente mais durables</li><li>- Modification quantitative</li></ul>

Localisation	Types	Ligands
Recepteurs membranaires	<b>RCPG</b> : Recepteurs couplés à une enzyme (effecteur) par l'intermédiaire d'une <b>protéine G</b>	ADH, glucagon et adrénaline
	<b>RDAC</b> : Recepteurs doués d'activité enzymatique	Récepteur à Tyrosine Kinase <b>RTK</b>
		Récepteur couplé à une kinase cytosolique : <b>RC/KC</b>
		Récepteur à Sérine/Thréonine Kinase <b>RSTK</b>
		Récepteur guanyl cyclase : <b>RGC</b>
Recepteurs nucléaires	Récepteur dans le noyau avant l'arrivée de l'hormone	T3 et la vit A
	Récepteur dans le cytosol lié à prot cytosolique <b>HSP90</b>	Stéroïdes (hormones sexuels) et vit D

#### 4.1. Récepteurs membranaires

##### ● I. Récepteurs couplés aux protéines G :

##### Récepteur :

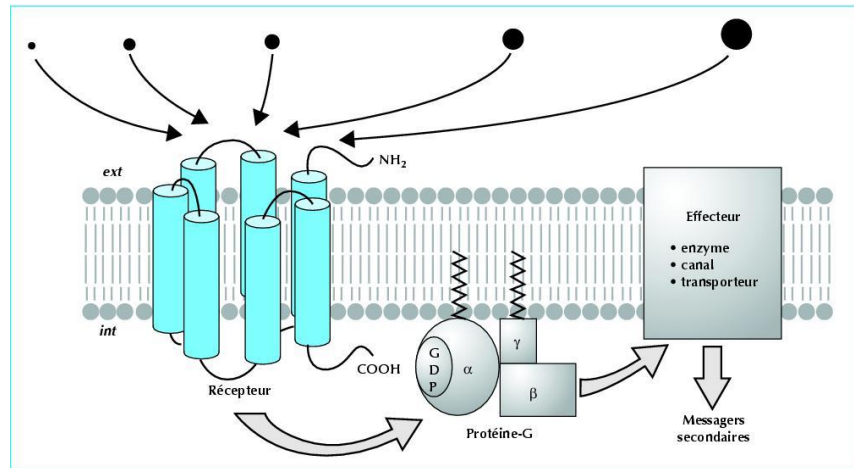
##### 7 domaines transmembranaires, trois régions :

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

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

##### Protéine G :

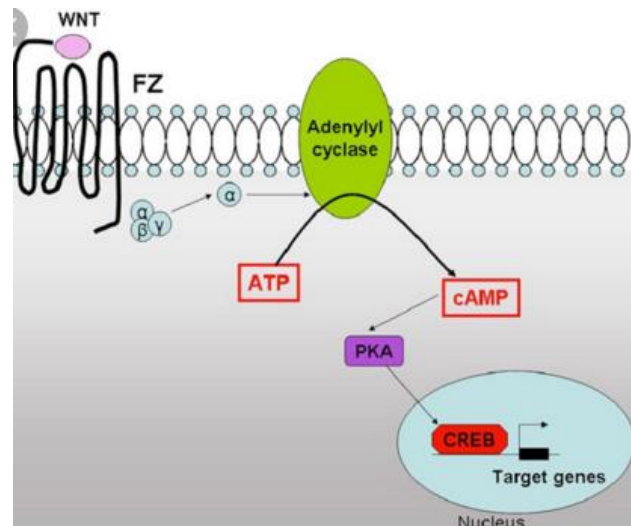
- Glycoprotéine formée de 3 S.U :  $\alpha, \beta, \gamma$
- Forme active : Protéine G monomérique : ( $\alpha$  dissociée de  $\beta\gamma$  fixant GTP)
- Forme inactive : trimérique ( $\alpha$  fixe le GDP)
- du côté C terminal se lie  $\alpha$
- ☆  $\alpha_s$  : stimule l'adényne cyclase
- ☆  $\alpha_i$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



##### Effecteurs :

##### 1- Adényne 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 **phosphodiesterase**.
- ◆ La phosphodiesterase est inhibée par la caféine et la théophylline (thé)



## 2- Phospholipase C :

### Dégrade IP<sub>2</sub> → IP<sub>3</sub> + DAG

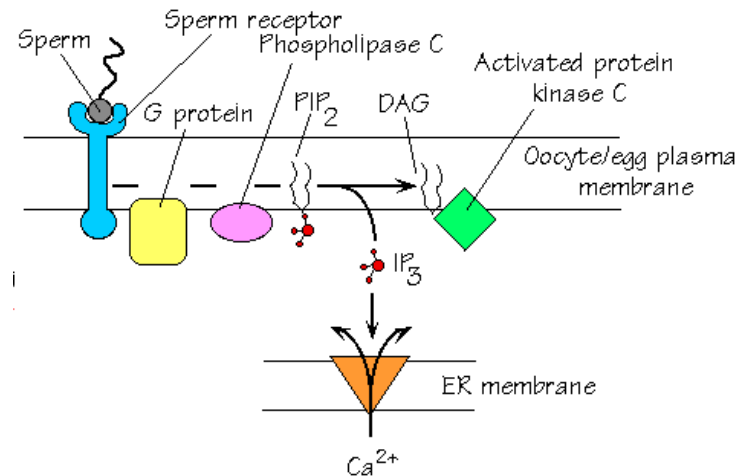
- ★ IP<sub>2</sub> : Phospholipide membranaire
- ★ DAG : Diacylglycérol = liposoluble ne quitte pas la membrane.
- ★ IP<sub>3</sub> : hydrosoluble mobile

#### 1) IP<sub>3</sub> :

- Demi-vie: 3 ms
- Action : se fixe au **calcsome** et mobilise le Ca<sup>2+</sup> du RE : ↑ Ca<sup>2+</sup> intra cytosolique
- Le Ca<sup>2+</sup> va être pris en charge par **3 calciprotéines** : la plus importante c'est la **calmoduline** (peut fixer deux Ca<sup>2+</sup>)

#### 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 phosphoryler d'autres protéines cytosoliques.



Effecteurs	2 <sup>ed</sup> messenger	Action	EXP
Adényl cyclase	AMPc	Activation de la <b>protéine kinase A (PKA)</b> → Phosphorylation des protéines	Récepteur β
Phospholipase C (PLC)	IP <sub>3</sub>	Libération des ions Ca <sup>2+</sup> des compartiments intracellulaires (réticulum sarcoplasmique)	Récepteur α <sub>1</sub>
	DAG	Activation des <b>protéines kinases C (PKC)</b> Ca <sup>2+</sup> dépendantes	

- La Limitation de l'action du second messenger se fait par :
  - La **phosphodiesterase (phosphatase)** : dégradation de l'AMPc (inhibée par la théophylline et caféine)
  - La **pompe Ca<sup>2+</sup> ATPase** : au niveau de la mb plasmique et réticulum sarcoplasmique : ↓Ca<sup>2+</sup> cytoplasmique.
  - L'**échangeur Na<sup>+</sup>/ Ca<sup>2+</sup>** : 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 messenger

**Désensibilisation** : phosphorylation de l'extrémité 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'IP<sub>2</sub> 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

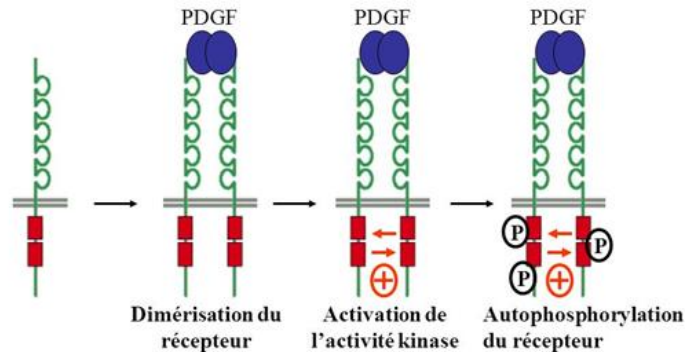
- 3 parties :

- 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 (responsable de la transduction)

### Mécanisme d'action des RTK :

- 1) **Dimérisation du Récepteur** → Activation de la TK
- 2) Autophosphorylation : interaction 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 :

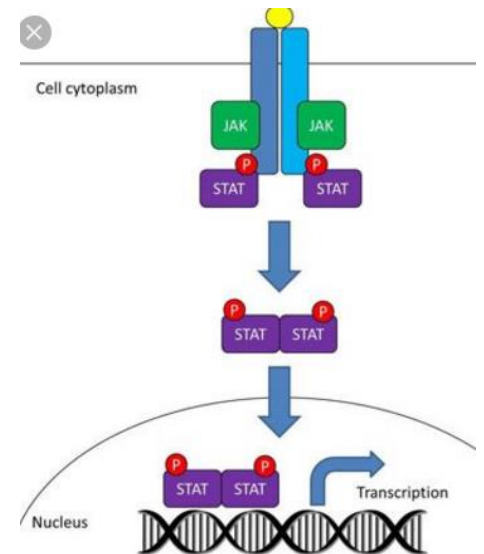
- réponse nucléaire : **GRB2/RAS**
- réponse cytosolique : **PI3 Kinase.**

\*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, Erythropoïétine, Cytokine**
- la transduction du message se fait par : **JAK (janus kinase)** qui va phosphoryler 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 messenger : GNP cyclique.

### QCM :

- ♥ Recpeteur des hormones : liasion non covalente
- ♥ Recpeteur 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**
- ♥ Recepteur 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**

**I. Généralités :**

- Neuro-hormones **peptidiques, secrétés par des neurones**
- 3 modes de communications :
  - endocrine
  - paracrine (entre l'hypoth et l'hypoph)
  - synaptique

**Mode de libération :**

- hormones hypothalamiques : pulsatile
- hormones hypophysaires : circadien

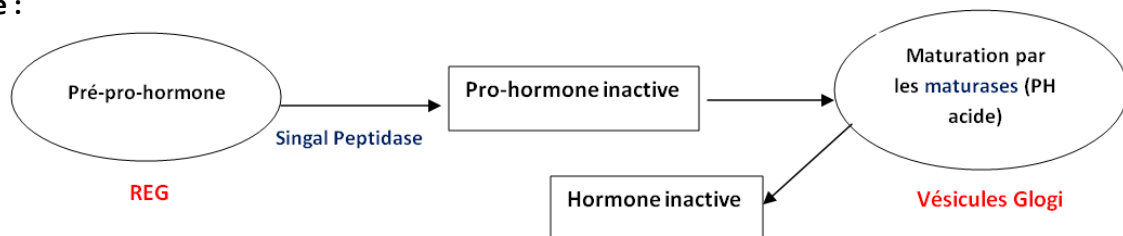
**Relation H-H :**

- 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, ocytocine)

**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)** : hormones 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'ocytocine 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

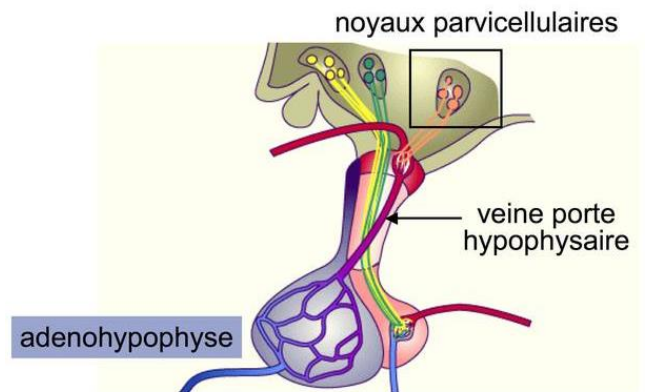
Mode de libération : aléatoire, asynchrone, tonique, continu, durable, recrutement séquentiel des neurones

Deux types de neurones à ADH :

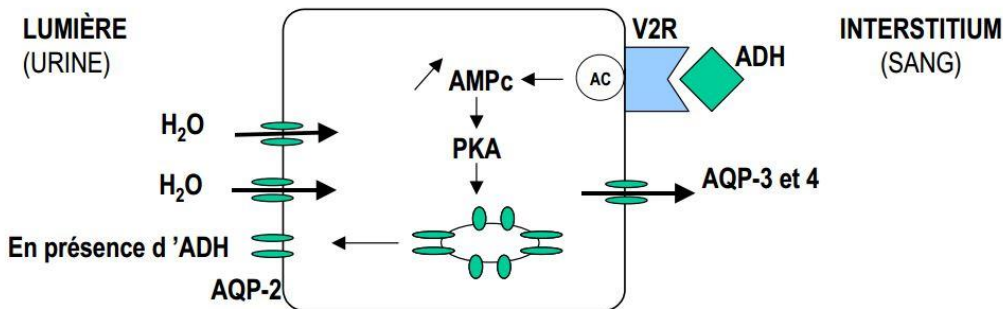
- ✓ **Axones longs : magnocellulaire** : se termine dans la posthypophyse
- ✓ **Axones courts : parvocellulaire** : se termine dans la tige pituitaire → antéhypophyse

Trois types de récepteurs à ADH :

	Type du récepteur	Localisation	Effecteur	2 <sup>ème</sup> messenger
<b>V2</b>	RCPG	Membrane basale du rein	Adényl Cyclase	Augmentation de l'AMPc
<b>V1 et V3</b>		Vaisseaux	Phospholipase C β	Augmentation du Ca <sup>2+</sup>



## Actions de l'ADH :



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

- ∞ V1 effet vasoC, V2 effet anti-diurétique
- ∞ les aquaporines sont formées 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 adénylcyclase.
- 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.OS.mol/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, **argénine 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 si 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 :

- Synchrones : accouchement et allaitement
- Asynchrones : 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 tjours 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)	<b>GH = STH</b>	Foie : IGF1 = <b>Somatomédine C</b>	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 mamelon)	Dopamine GAP SS14 H. thyroïdiens progestérone
Axe corticotrope	CRH ADH	ACTH	<b>Corticosurrénale</b> : 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<sup>ème</sup> 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 hyperglycémisante, 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 (dériver 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 lactogénèse 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 (succion du mamelon), **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-Opio-Mélano-Cortine**, donne 4 hormones :  
ACTH, MSH ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ),  $\beta$ -LPH, Endorphine
- l'ACTH contient dans sa structure  $\alpha$ -MSH : faible activité mélanotrope.
- 02 types de dégradations du POMC selon le lieu :
  - Antéhypophyse :  $\gamma$  MSH,  $\beta$ -LPH, ACTH
  - Lobe intermédiaire :  $\alpha$  et  $\beta$  MSH, ACTH mûr et dégradé (maturases).

**c- glande : la corticosurrénale** : cortisol

### Fich flash :

- ♥ FSH, LH, TSH et HCG sont formés de 2 sous-unités :  $\alpha$  et  $\beta$ 
  - $\alpha$  : fixe le récepteur, commune
  - $\beta$  : reconnaît le récepteur +++, responsable de la spécificité négative (spécificité hormonale) : empêche la sous unité  $\alpha$  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 (adényl cyclase) pôle basal, aquaporine 2 pôle apical. C tout
- ♥ GH et PRL : même gène ancestral
- ♥ GH : strictement humain
- ♥ Spécificité négative concerne : FSH-LH, TSH, HCG
- ♥ Nanisme laron : anomalie récepteur GH : GH $\uparrow$  et IGF1 $\downarrow$
- ♥ Sd aménorrhée-galactorrhée : anomalie GAP
- ♥ Déficit GH (trouble de croissance hypophysaire) : bilan azoté négatif par catabolisme protéinique

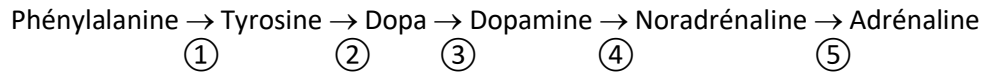


## HORMONES DE LA MEDULLOSURRENALE

### 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 méthylée (Nor = dépourvue de méthyl)
- Demi-vie : 1 à 2 minutes (très brève)

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



<p style="text-align: center; color: red;">①</p> <p>enz : Phénylalanine Hydroxylase Si déficit : <b>phénylcétonurie</b> coenz : Tétrahydrobiopterine Nécessite O<sub>2</sub> et Fer ferreux</p>	<p style="text-align: center; color: red;">② : Hydroxylation</p> <p>enz : TyrosineHydroxylase Coenz : THB phosphorylé inhibée : l'adrénaline et la noradrénaline <b>*étape limitante</b></p>	<p style="text-align: center; color: red;">③ :</p> <p style="text-align: center; color: red;"><b>Décarboxylation</b></p> <p>enz : Dopa décarboxylase coenz : Vit B6</p>	<p style="text-align: center; color: red;">④ :</p> <p style="text-align: center; color: red;"><b>Hydroxylation</b></p> <p>enz : Dopamine Hydroxylase. coenz : VitC</p>	<p style="text-align: center; color: red;">⑤ : Méthylation</p> <p>enz : PNMT (surrénalienne) coenz : SAM. stimulée par le cortisol (lieu : MS)</p>
---	--	---	--	--

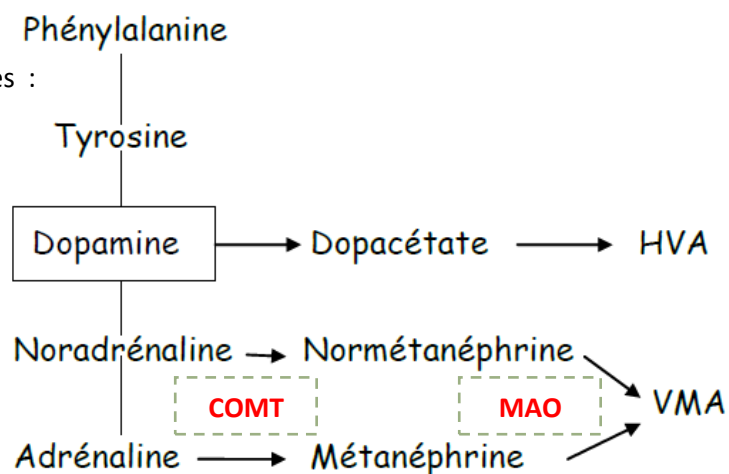
### III- Catabolisme :

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 Vanillylique.
- ★ 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 catécholamines 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 terminaisons nerveuses)
- Urines : VMA 80%, Dérivés méthylés 15%, catécholamines intactes 5%

### Effets des catécholamines : c'est des hormones de stress

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

### Récepteurs :

<b>α1</b>	Vx sanguins à l'exception du cœur	+ PLC : phospholipase C
<b>α2</b>	Terminaisons axonales adrénergiques	- Adenyl cyclase
<b>β1</b>	Cœur, tissu adipeux	+ Adenyl cyclase
<b>β2</b>	Reins, Bronches, foie, organes cibles du sympa	+ Adenyl cyclase
<b>γ</b>	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

## 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 :

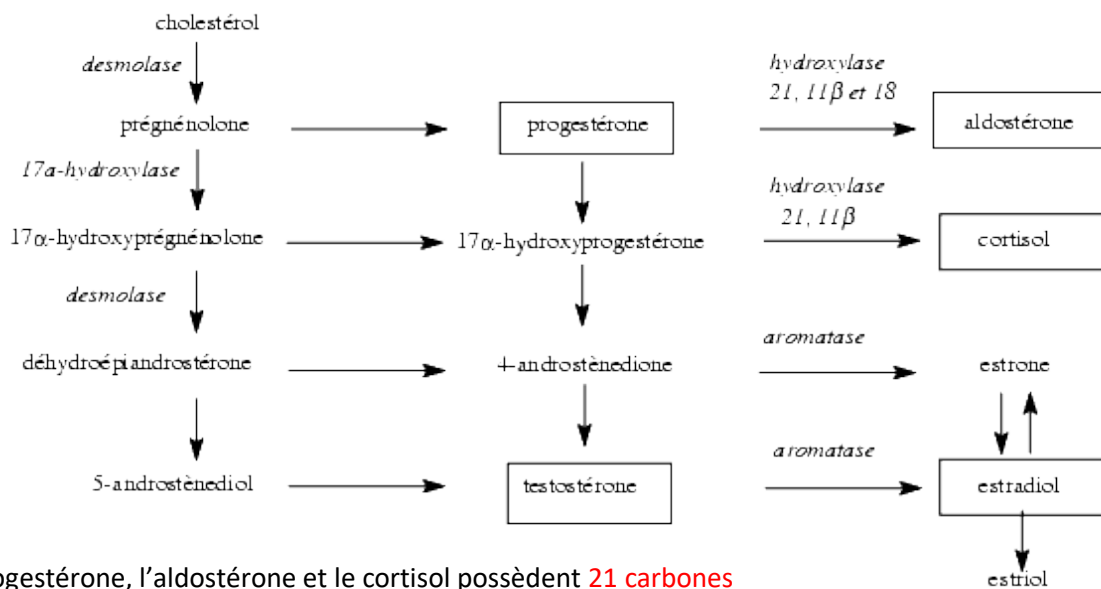
1. Corticosurrénale
2. Gonades : ovaires et testicules
3. Cerveau
4. Placenta (durant la grossesse)
5. Tissu adipeux : production d'oestrogènes en cas d'obésité

- 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 :

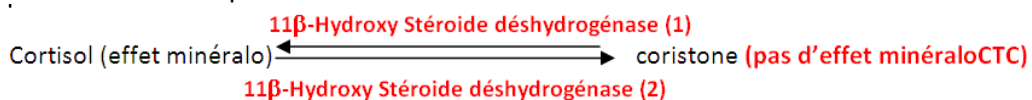
- La **glomérulée** : Aldostérone (elle ne possède pas la 17- $\alpha$  hydroxylase).
- La **fasciculée** : Cortisol
- La **réticulée** : Androgènes

### Aldostérone :

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

### Cortisol :

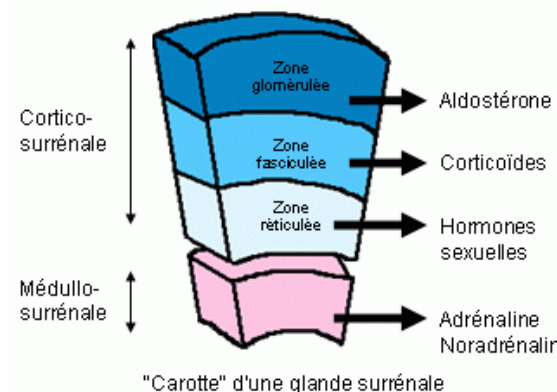
- Lié à la transcortine (CBG) à 90% et à l'albumine. **5% libre active**
- Degradé par le foie et éliminé par le rein



- 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 surrénaliens :

- 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 surrénaliens ne bloquent pas la sécrétion d'ACTH
- La majorité des androgènes surrénaliens sont éliminés sous forme de **17-cétostéroïdes urinaires**

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

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

### B- Gonadostéroïdes : androgènes majeurs

- Testostérone**
- Di-Hydro-Testérone DHT (5- $\alpha$ DHT)** : **androgène le plus actif**, provient de la conversion extra-gonadique de la testostérone grâce à une **5- $\alpha$ -Réductase**

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

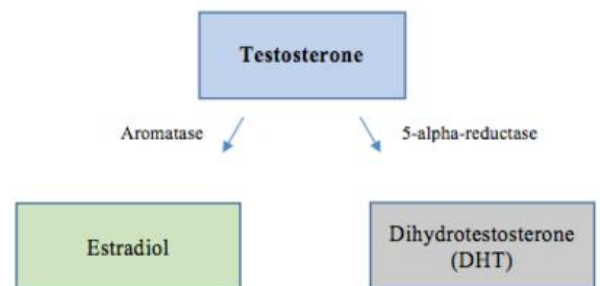
- Androstendione  $\rightarrow$  E1 (estrone)
- Testostérone  $\rightarrow$  E2 (estradiol)

\*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 fœtus** 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  $\rightarrow$  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-Müllérienne, 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' **$\alpha$ -foetoprotéine** 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 :

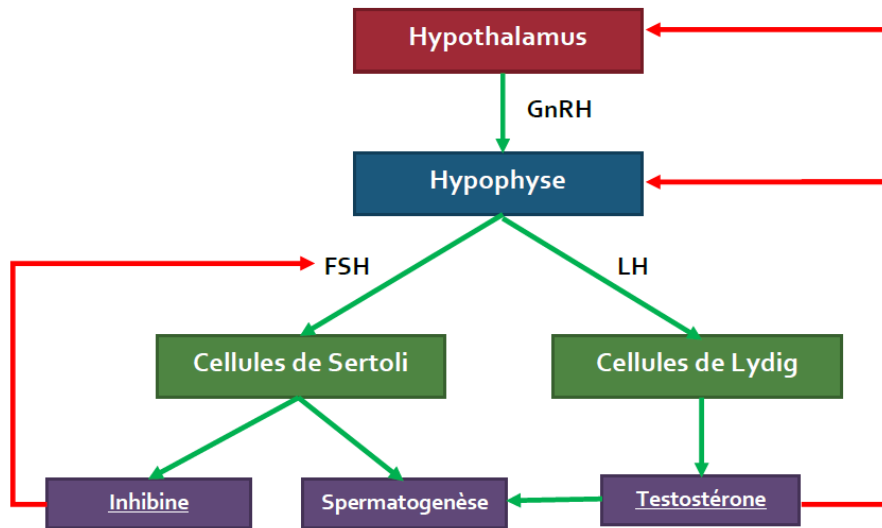
- Protéines** : stimulent l'anabolisme avec **diminution du catabolisme azoté**.
- Lipides** : stimulent la lipolyse.
- Glucides** : augmentent la glycogénogenèse en activant la glycogène synthase et freine la glycolyse
- Cartilage** : croissance osseuse par stimulation du cartilage épiphysaire, et fermeture 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<sup>ème</sup> jour, taux de testostérone augmenté au 6<sup>ème</sup> 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 dégénérescent se transforme en **corps jaune** riche en cellule lutéales qui sécrètent de la **progestérone**. Les cellules de la theque interne continuent à sécréter les 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 artérioles droites : **phase proliférative**.
- **deuxième phase** : les glandes utérines deviennent tortueuses et sécrétoires, les artérioles quant à elles deviennent spiralées : **phase sécrétoire**.
- **fin de la deuxième phase** : les artérioles spiralées se dilatent et se rompent, entraînant une hémorragie avec élimination des couches superficielles de l'endomètre par desquamation.
- **fin des menstruations** : les artérioles 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 14<sup>e</sup> 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 :

- **Dvpt des caractères sexuels II aire**
- **Procréation** : stimulent la prolifération des cell 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 : Suppriment 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 :

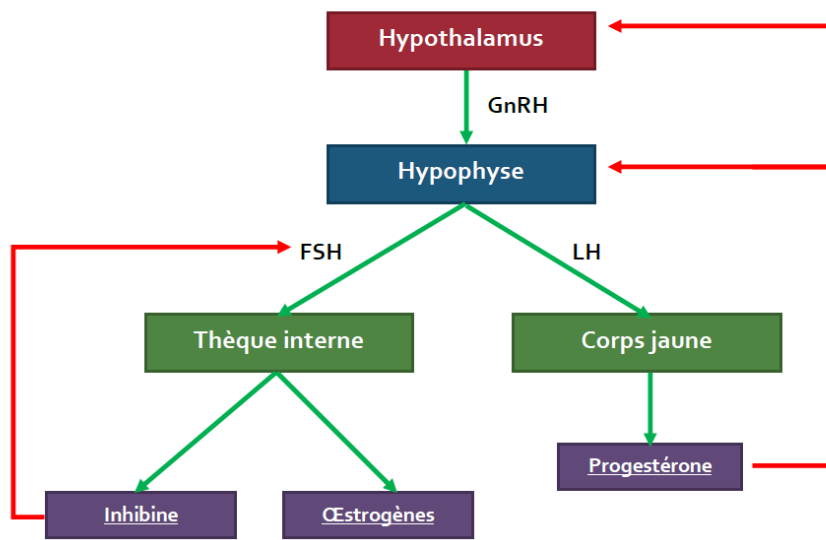
- **Selon l'âge** : augmentent à la puberté et à la ménopause (absence de rétrocontrôle négatif).
- **Au cours du cycle** : il augmente progressivement pour présenter un pic de sécrétion au moment de l'ovulation (LH > FSH). Le taux de prolactine est lui très bas pendant la première phase et augmente 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 thèque 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<sup>ème</sup> 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- Stéroïdes 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- $\alpha$  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- $\alpha$  hydroxylase) mais il est incapable de les aromatiser (absence d'aromatase)

### D- Stéroïdes 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 oestrogénique.
- SERMs **raloxifène** : prévention de l'ostéoporose post-ménopausique

### **Cancer du Sein :**

- SERMs tamoxifène
- Anti-Aromatase



### Cancer de la prostate :

- Inhibition de la 5- $\alpha$ -Réductase.
- SARMS : modulateurs ex : Acetate de Liprotérone : inhibiteur compétitifs de la DHT.

## V. Pathologies des androgènes :

### PSEUDOHERMAPHRODISME

Masculin : 46 XY	Féminin : 46 XX
<b>Déficit en 5-<math>\alpha</math>-Réductase</b> 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.
<b>Syndrome d'insensibilité aux androgènes = Testicules féminisants = syndrome de MORRIS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Déficit en Réc des Androgènes</li><li>▪ Morphotype féminin (OGE féminins)</li><li>▪ Testicules : inguinale ou abdominale+++</li><li>▪ Présence d'AMH : pas de Muller</li><li>▪ Absence d'utérus, trompes, ovaires</li><li>▪ pas de Wolf</li><li>▪ Vagin borgne, Pénis absent, ou petit</li><li>▪ Bio : E2 ↓, testostérone ↑</li></ul>	
<b>Agénésie de cellules de Leydig</b> - 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	
<b>Absence de TDF : Syndrôme de Suyer</b> 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 $\beta$  et le 18- $\alpha$  hydroxylase sont des enzymes intramitochondriales
- la 21  $\alpha$  et la 17  $\alpha$  sont des enzymes microsomiales.
- DOC = composé C
- la 21  $\alpha$  hydroxylase et la 11  $\beta$  hydroxylase interviennent dans la biosynthèse de cortisol et de l'aldostérone.

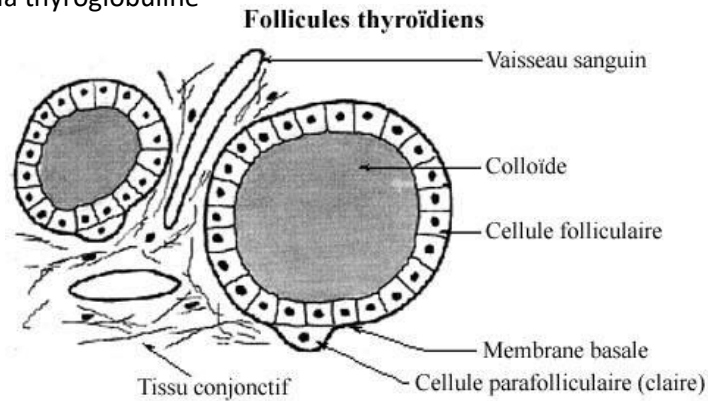
### QCM

- ♥ Testicules féminisants : anomalie récepteur 5 $\alpha$ DHT : testostérone normal, 5 $\alpha$ réduct ↓
- ♥ 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 surrénaliens
- ♥ Les inhibines ne sont pas sécrétées par l'hypophyse

## HORMONES THYROÏDIENNES

### I- Introduction :

- Chez le fœtus, les hormones de la thyroïde apparaissent avant les H de l'axe thyroïdarien : elles sont sécrétées à partir de la **15<sup>ème</sup> 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 adényl cyclase**.
- Elle est **hypocalcémiante**, 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
<b>Etape 1</b> : capture des iodures I <sup>-</sup>	<b>non enzymatique</b>	se fait par transport actif contre un gradient de concentration utilisant l'ATP (pompe Na/K) couplé à un cotransporteur Na/I
<b>Etape 2</b> : Oxydation des iodures	<b>TPO : peroxydase</b>	<b>2I<sup>-</sup> → I<sub>2</sub></b>
<b>Etape 3</b> : Incorporation de l'iode (I <sub>2</sub> ) sur les tyrosine de la TG		- Formation de DIT (Di-iodotyrosine) - Formation de 1 types de MIT (Monoiodotyrosine)
<b>Etape 4</b> : couplage MIT/ DIT		- Formation de T4 [2 DIT+ DIT] - Formation de T3 [DIT + 3 MIT] - Formation de rT3
<b>Etape 5</b> : protéolyse de la TG avec libération de l'hormone.	<b>Enzyme Lysosomale</b>	Libère : 90% T4, 7% T3, 3% rT3 <b>*T3 : seule forme active.</b> <b>*T4 : forme de réserve circulante de T3 (5 désiodase)</b>

• 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 conversion T4 → T3 en inhibant la 5 désiodase.
- **Choux et navet** : inhibent l'étape 2 c'est des aliments goitrigènes
- 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 l'alanine.

#### 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 glycosylée 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 cénoprotéines (alanosystème dans le site actif)

<b>Type 1</b>	ubiquitaire	2 <sup>ème</sup> f'l'abondance	Agit sur l'anneau externe et interne	donne T3 à partir de T4
<b>Type 2</b>	ubiquitaire	La plus abondante	Agit sur l'anneau externe	donne T3 à partir de T4
<b>Type 3</b>	cerveau, peau et placenta		<b>Agit</b> sur l'anneau interne	<b>ne donne jamais T3</b> :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 $\alpha$  , TR $\beta$  , TR $\gamma$  (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 active est **sous forme hétéro-dimère** il comprend T ; R x R ( R de la VA des protéines TRAPS ce sont des protéines qui acétyle les histones et TR)

#### VII- Fonctions des hormones thyroïdiennes :

##### 1. Effets biologiques :

##### a. Sur la croissance osseuse :

**o Chez le fœtus** : pas nécessaires à la croissance, mais plutôt à la **différenciation** et la **maturation** osseuse. Leur absence induit un retard dans l'apparition des centres **d'ossification épiphysaires**.

**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 **maturation** 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** : **maturation 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 <b>production de chaleur</b> (action calorigène) et la <b>consommation d'oxygène</b>	Soif, sueur, thermophobie.	Hypothermie, frilosité.

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

### 3. Effets tissulaires :

Tissu	Effet physiologique	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
<b>Cardiaque</b>	<b>chronotrope et inotrope positifs.</b>	Augmentation de la fréquence et du débit cardiaque. C'est le premier signe d'hyperthyroïdie.	Fréquence et débit cardiaque diminués, hypotonie.
<b>Digestif</b>	<b>favorisent le transit.</b>	Diarrhées.	Constipation.
<b>Hématopoïétique</b>	<b>stimule l'érythropoïèse et le métabolisme du fer.</b>	/	Anémie.
<b>Musculaire</b>	<b>accélèrent la vitesse de contraction et de décontraction</b> 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 ferretine, 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.
- ✓ glucuroconjugaison.

#### **Autorégulation :**

Ce sont des mécanismes **transitoires**.

- ✓ L'iodation et la sécrétion est bloquée en cas d'excès d'iode.
- ✓ Les thyrocytes 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<sup>ère</sup> 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 :**

	<b>TSH</b>	<b>Hormones thyroïdiennes</b>	<b>Autres</b>
<b>Hypothyroïdie périphérique</b>	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
<b>Hypothyroïdie Centrale</b>	bas	bas	
<b>Hypothyroïdie infra- clinique :</b>	Normal	FT4 normal FT3 bas	
<b>Hyperthyroïdie périphérique :</b>	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.
<b>Thyrotoxicose nodulaire :</b>	bas	FT4 normal FT3 élevé	
<b>Hyperthyroïdie infra- clinique</b>	normal	FT4 normal FT3 élevé	
<b>Hyperthyroïdie Centrale :</b>	élevé	FT4 élevé	
<b>Syndrome de Résistance périphérique à la T3</b>		T3, T4 et r T3 élevés	C'est un déficit en R à la T3 Cliniquement : hypothyroïdie Bio : hyperthyroïdie (T3, T4 et r T3 élevés) R ! Bradypsychie : retard, Ischypsychie : réfléchit bcp.
<b>Syndrome de basse T3</b>	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 iode : favorise la désiodation T4 en T3
- ♥ Captation thyroïdienne des iodure est réglée par : TSH et les réserves en hormones