

## **DEDICACE.**

**« En hommage posthume :**

- ***aux Professeurs Antoine KABA, André LURHUMA, Pie Pierre KANDJINGU & Anselme KUMBONEKI dont l'envergure scientifique et le charisme professoral ne cesseront jamais de planer sur la colline inspirée du Mont Amba ».***
- ***au Professeur Antoon AMERY de la KULeuven dont la rigueur scientifique et l'amour du travail bien fait ne cesseront de hanter ses élèves***
- ***à mes parents, Antoine LEPIRA et Joséphine MANKAKA, qui auront semé sans jamais moissonner.***

# TABLE DES MATIERES

<b>DEDICACE.....</b>	<b>I</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>II</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : MALADIE AU NIVEAU CELLULAIRE.....</b>	<b>2</b>
1.1. RAPPEL DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE.....	2
1.1.1. Niveaux d'organisation structurale du corps humain.....	2
1.1.2. Rappel de physiologie de la cellule.....	3
1.2. MALADIE AU NIVEAU CELLULAIRE.....	28
1.2.1. Réponse cellulaire au stress ou agression tissulaire.....	28
1.2.2. Causes de lésion ou mort cellulaire.....	28
1.2.3. Mécanismes de la lésion (mort) cellulaire à l'étage bio-moléculaire.....	31
<b>CHAPITRE II : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'IMMUNITE.....</b>	<b>33</b>
2.1. RAPPEL DE PHYSIOLOGIE SUR LES MECANISMES DE DEFENSE DE L'ORGANISME.....	33
2.1.1. La barrière physico-chimique.....	33
2.1.2. Types et mécanismes de l'immunité non spécifique ou innée.....	34
2.1.3. Types et mécanismes de l'immunité spécifique ou acquise.....	36
2.2. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'IMMUNITE.....	40
2.2.1. Mécanismes généraux des troubles de l'immunité.....	40
2.2.2. Troubles de l'immunité non spécifique.....	40
2.2.3. Troubles de l'immunité spécifique.....	41
<b>CHAPITRE III : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES GENETIQUES ET DE LA CROISSANCE CELLULAIRE.....</b>	<b>47</b>
3.1. RAPPEL DE PHYSIOLOGIE GENERALE.....	47
3.1.1. Notions d'hérédité.....	47
3.1.2. Croissance cellulaire (division cellulaire).....	48
3.2. TROUBLES GENETIQUES ET DE LA CROISSANCE CELLULAIRE.....	53
3.2.1. Troubles génétiques.....	53
3.2.2. Troubles de la croissance cellulaire/Cancer.....	55
<b>CHAPITRE IV : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'HEMATOPOIESE.....</b>	<b>61</b>
4.1. RAPPEL DE PHYSIOLOGIE SANGUINE.....	61
4.1.1. Composition du sang.....	61
4.1.2. Fonctions du sang.....	61
4.1.3. Rappel sur l'hématopoïèse (formation des cellules sanguines).....	61
4.1.3. Eléments figurés du sang.....	62
4.2. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'HEMATOPOIESE.....	73
4.2.1. Troubles des érythrocytes.....	73
4.2.2. Troubles des leucocytes (valeur normale : 5.000-10.000/mm <sup>3</sup> ).....	76
4.2.3. Troubles des plaquettes et de la coagulation.....	78
<b>CHAPITRE V : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE LA REGULATION DU MILIEU INTERIEUR.....</b>	<b>80</b>
5.1. RAPPEL DE PHYSIOLOGIE GENERALE.....	80
5.1.1. Composition du milieu intérieur ou liquide extracellulaire.....	80
5.1.2. Mécanismes de régulation de l'homéostasie du milieu intérieur.....	80
5.1.2. Mécanismes de régulation de l'homéostasie du milieu intérieur.....	81
5.2. TROUBLES DE REGULATION DE L'HOMEOSTASIE DU MILIEU INTERIEUR.....	92
5.2.1. Troubles de l'équilibre hydro-électrolytique.....	92
5.2.2. Troubles de l'équilibre acido-basique.....	101

<b>CHAPITRE VI : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES HEMODYNAMIQUES.</b>	<b>108</b>
6.1. RAPPEL DE PHYSIOLOGIE .....	108
6.2. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES HEMODYNAMIQUES. ....	110
6.2.1. Oedèmes.....	110
6.2.2. Hémorragie.....	111
6.2.3. Thrombose.....	112
6.2.4. Embolie.....	113
6.2.5. Infarctus.....	113
<b>CHAPITRE VII : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE.</b>	<b>115</b>
7.1. RAPPEL DE PHYSIOLOGIE GENERALE.....	115
7.1.1. Définition et but de la pression artérielle.....	115
7.1.2. Composantes hémodynamiques de la pression artérielle.....	115
7.1.3. Mécanismes de régulation de la pression artérielle.....	116
7.2. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE.....	129
7.2.1. Mécanismes généraux des troubles de régulation de la pression artérielle.....	129
7.2.2. Hypertension artérielle.....	129
<b>CHAPITRE VIII : PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC.</b>	<b>136</b>
8.1. DEFINITION.....	136
8.2. ETIOPATHOGENIE.....	136
8.2.1. Choc hypovolémique.....	136
8.2.2. Choc cardiogénique.....	136
8.2.3. Choc par vasoplégie initiale.....	136
8.2.4. Choc de mécanisme intriqué.....	137
8.3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	137
8.3.1. Choc et microcirculation.....	137
8.3.2. Choc et troubles métaboliques.....	138
8.3.3. Conséquences viscérales du choc.....	139
<b>CHAPITRE IX : TROUBLES DE REGULATION DU METABOLISME INTERMEDIAIRE.</b>	<b>141</b>
9.1. RAPPEL DE PHYSIOLOGIE SUR LE METABOLISME.....	141
9.1.1. Définition du métabolisme.....	141
9.1.2. Métabolisme énergétique.....	141
9.2. TROUBLES DU METABOLISME INTERMEDIAIRE.....	146
9.2.1. Troubles du métabolisme des hydrates de carbone (Diabète sucré).....	146
9.2.2. Troubles du métabolisme des protéines (Amyloïdose).....	151
9.2.3. Troubles du métabolisme des lipides (dyslipoprotéïnémies).....	152
9.2.3.1. Rappel de physiologie.....	152
9.2.3.2. Troubles du métabolisme des lipides.....	156
9.2.3.2.1. Hyperlipidemia.....	156
9.2.4. Troubles du métabolisme des purines (hyperuricémie ou goutte).....	158
9.2.4.1. Rappel de physiologie.....	158
9.2.4.2. Mécanismes de production de l'hyperuricémie.....	160
9.2.5. Troubles du métabolisme des oligo-éléments (fer, cuivre...).....	161
9.2.5.1. Cuivre.....	161
9.2.5.2. Fer.....	161
9.2.5.3. Zinc.....	161
9.2.5.4. Selenium.....	161
9.2.6. Troubles métaboliques par carence (malnutrition protéino-énergétique et avitaminoses).....	162
9.2.6.1. Malnutrition protéino-calorique ou énergétique.....	162
9.2.6.2. Avitaminoses.....	162
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.</b>	<b>166</b>

## **INTRODUCTION.**

- Contexte et justification du cours de physiopathologie.

Le 3<sup>ème</sup> graduat biomédical (G3BM) de la faculté de médecine, qui consacre la fin du 1<sup>er</sup> cycle càd le cycle relatif au fonctionnement normal du corps humain à travers les sciences de base (chimie, physique, anatomie, physiologie, histologie, maths....), se veut aussi une année charnière de préparation de l'étudiant en médecine à la bonne compréhension de la pathologie en lui fournissant de manière synthétique les mécanismes généraux sous-entendant le dérèglement du fonctionnement normal (homéostasie). Ce tableau synthétique lui servira de base pour entrer plus en profondeur dans les mécanismes intimes et spécifiques à chaque pathologie.

- Méthodologie et objectifs pédagogiques du cours de physiopathologie.

En référence à l'organisation du corps humain, le niveau d'organisation chimique et cellulaire constitue la base essentielle du fonctionnement normal de l'organisme et, par voie de conséquence, d'altération initiale de l'homéostasie corporelle avant que cette altération ne s'étende au niveau tissulaire, à celui d'organes et finalement celui de système. Ainsi, le cours de physiopathologie est centré sur la cellule dans son fonctionnement interne et dans son contact avec son environnement immédiat (source de la plupart ou véhicule de la plupart d'agression contre la cellule). Sur cette base, le raisonnement scientifique est basé sur l'**induction** (à travers un rappel des mécanismes physiologiques de base) et la **déduction** (processus au cours duquel l'étudiant déduit en référence à la physiologie les mécanismes et les signes principaux du dérèglement du fonctionnement normal de l'organisme). Cette approche a le mérite d'amener l'étudiant au statut d'acteur et plus de spectateur passif limité à copier sans nécessairement comprendre ; cette approche a aussi le mérite de valoriser l'étudiant comme agent de développement dans la faculté de médecine à travers ses « input ».

Le présent cours poursuit donc les objectifs pédagogiques suivants :

- rappeler aux étudiants les mécanismes généraux de base, centrés sur la cellule, au bon fonctionnement du corps humain ;
- aider les étudiants à déduire, sur la base de ce rappel, les mécanismes et les conséquences de la perturbation de l'homéostasie de l'organisme ;
- initier les étudiants à l'exercice, capital pour la pratique médicale, du diagnostic différentiel ;
- aider les étudiants à dégager les principes (objectifs) du traitement de ces dysfonctionnements (en insistant que les médicaments sont des moyens mis en œuvre pour répondre à des objectifs précis) ;
- préparer l'étudiant à la lecture et à une meilleure compréhension de la littérature médicale ;
- favoriser chez les étudiants l'esprit de travail en équipe ou groupe à travers de focus groupe sur les mécanismes de production des maladies.

**Chapitre I : MALADIE AU NIVEAU CELLULAIRE.***1.1. Rappel de physiologie générale.**1.1.1. Niveaux d'organisation structurale du corps humain.*

On distingue 6 niveaux différents d'organisation structurale du corps humain qui se tiennent entre eux : **niveau chimique, cellulaire, d'organes, systémique et de l'organisme comme un tout.**

Le niveau chimique constitue le niveau le plus élémentaire de l'organisation structurale qui comprend tous les atomes (ex. N, Calcium, oxygène...) et les molécules (ex. eau, protides, glucides...) essentiels au maintien de la vie. L'oxygène, le carbone, l'hydrogène et l'azote représentent 96% de la masse corporelle ; d'autres éléments chimiques tels que le fer, le calcium, l'iode, le potassium, le sodium, le magnésium... représentent seulement 3,9% de la masse corporelle. Certains éléments chimiques tels que le cuivre, l'aluminium, le manganèse, le zinc... appelés « oligo-éléments » sont présents en très faible quantité et ne représentent que 0,1% de la masse corporelle mais jouent un rôle capital dans les réactions enzymatiques comme « co-facteurs ». Chaque élément chimique est constitué d'atomes ou les plus petites unités de la matière (càd tout ce qui occupe un espace et possède une masse). L'atome est formé de 3 types de particules subatomiques : les électrons, chargés négativement, gravitent autour d'une masse centrale et dense appelée « noyau », les neutrons (non chargés) et les protons chargés positivement sont contenus dans le noyau. Les électrons sont à la base des réactions chimiques en permettant l'union entre les atomes à travers des liaisons chimiques covalentes (par mise en commun des électrons) et non-covalentes (par cession ou gain d'électrons).

La plupart des produits, issus de l'union de 2 substances ou réactifs, existent sous forme de composés (càd une substance qui, par des moyens chimiques, peut se décomposer en au moins 2 éléments différents ex.  $\text{HCl} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{Cl}^-$ ). On distingue 2 types de composés : les composés inorganiques (habituellement sans carbone) qui comprennent des petites molécules importantes telles que l'eau, l'oxygène, le gaz carbonique ainsi que de sels, acides et bases et les composés organiques (contenant toujours du carbone et de l'hydrogène) comprennent les glucides, les protéines, les lipides, les acides nucléiques et l'ATP.

Le niveau cellulaire suit le niveau chimique et constitue la résultante de la combinaison de molécules entre elles. La cellule représente l'unité structurale et fonctionnelle de base de l'organisme.

Le niveau tissulaire est fait de groupes de cellules semblables généralement issues de cellules communes ou « souches ». On distingue 4 types principaux de tissus : tissu épithélial, musculaire, conjonctif ou de soutien et nerveux.

Le niveau d'organes ou organique résulte de la jonction de différents types de tissu. Les organes (ex cœur, foie) sont des structures composées d'au moins 2 tissus différents.

Le niveau de systèmes ou systémique est composé d'un ensemble d'organes connexes qui concourent à la réalisation d'une même fonction (ex système digestif, cardiovasculaire, nerveux, respiratoire...).

Le niveau de l'organisme comme un tout est fait de différents systèmes fonctionnant de manière intégrée et synergique grâce à des mécanismes de régulation et de coordination tels que les systèmes nerveux et endocrinien.

### 1.1.2. Rappel de physiologie de la cellule.

C'est au niveau de l'organisation cellulaire que les activités vitales (anabolisme/catabolisme càd métabolisme, adaptation aux agressions diverses, croissance/différenciation cellulaire, reproduction) ont lieu et les processus pathologiques trouvent leur origine avant de s'étendre à tout l'organe. D'où la nécessité de mieux cerner le fonctionnement normal de la cellule pour espérer comprendre les mécanismes de production de la maladie et déduire les signes y afférents.

#### 1.1.2.1. Structure de la cellule animale.

La cellule animale est divisée en 3 parties comprenant :

- la membrane plasmique ou cellulaire qui sépare les composantes internes de la cellule des substances extracellulaires et du milieu externe.
- le cytoplasme qui comprend le cytosol et les organelles qui y sont en suspension. Le cytosol ou liquide intracellulaire représente la partie semi-épaisse contenant de nombreuses enzymes et protéines solubles ainsi que de nutriments, ions et autres petites molécules. Les organites ou organelles sont des structures hautement organisées où siègent des activités cellulaires précises ; les inclusions sont des structures contenant des sécrétions et des produits stockés de la cellule.
- le noyau qui contient l'ADN (patrimoine génétique) porteur des différents gènes codant pour les protéines indispensables au métabolisme et à la croissance cellulaire. La synthèse des protéines passe par l'expression des gènes (segments d'ADN) à travers le processus de réplication de l'ADN, de transcription de l'ADN en ARN-messager (mRNA) au niveau nucléaire et de traduction (lecture) au niveau du cytosol.

A côté de ces structures classiques, la biologie moléculaire a permis de mettre en évidence le rôle important du cytosquelette (réseau de filaments et microtubules) dans le trafic intracytoplasmique et le mouvement des organelles, des jonctions intercellulaires et des molécules d'adhésion dans les échanges de substances et la communication intercellulaire, de la matrice extracellulaire dans le contact intercellulaire et la communication intercellulaire.

#### 1.1.2.2. Membrane plasmique et mécanismes de transport membranaire.

##### 1.1.2.2.1. Membrane plasmique ou cellulaire

Son rôle principal est de régler le **passage des substances qui entrent ou sortent de la cellule**. Les phospholipides et les protéines représentent les constituants les plus abondants de la membrane cellulaire ou plasmique. Une molécule de phospholipide est faite d'une tête polaire (faite d'un noyau glycérol et d'un groupement phosphate liant un petit groupement chargé) hydrophile et une queue non polaire (faite de 2 chaînes d'acides gras) hydrophobe.

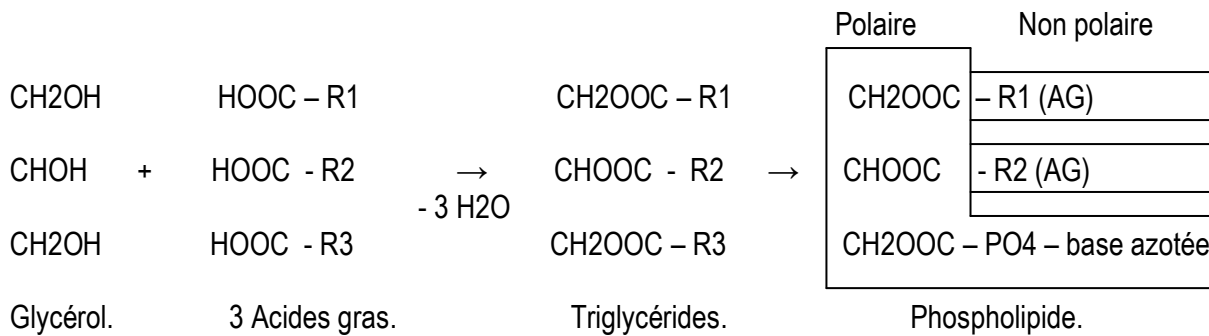
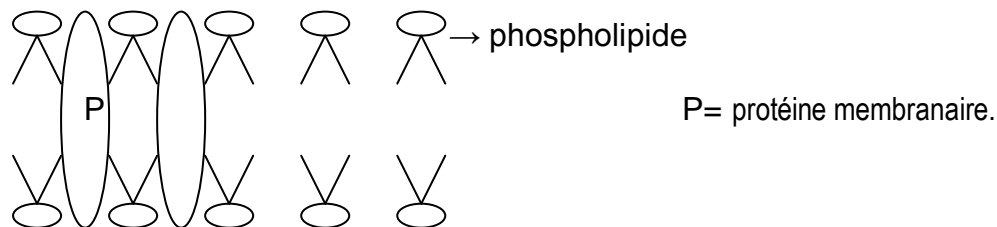


Fig 1. Structure chimique des phospholipides.

En milieu aqueux, les phospholipides tendent à à orienter les queues non polaires hydrophobes les unes face aux autres formant ainsi une double couche appelée «la bicouche lipidique » ou « lipid bilayer ». Selon ce modèle, la membrane cellulaire est une mosaïque de protéines qui flottent tels des icebergs dans une mer de lipides.



Les lipides et les protéines sont maintenus ensemble par des liaisons covalentes.

Fig 2. Disposition en bicouche lipidique des phospholipides (en milieu aqueux).

- Lipides membranaires.

On distingue 3 types principaux de lipides membranaires : les phospholipides, le cholestérol et les glycolipides.

- Phospholipides membranaires (75% de lipides membranaires).

Tenant compte de leur caractère « amphipathique » (càd présence d'une région polaire et d'une autre non polaire), ils se disposent en double couche lipidique qui est principalement responsable des propriétés de perméabilité sélective de la membrane cellulaire. En fonction de leur abondance, on distingue 3 types principaux de phospholipides membranaires à savoir : les phospholipides contenant la choline (base azotée), les phospholipides aminés et les phospholipides de faible abondance tels que le phosphatidylglycérol, le phosphatidylinositol et la cardiolipine jouent un rôle important dans la communication intercellulaire. Les phospholipides contenant la choline sont les plus abondants et comprennent les lécithines ou phosphatidylcholine et les sphingomyélines. Les phospholipides aminés tels que la phosphatidylsérine et la phosphatidyléthanolamine viennent après les phospholipides contenant la choline.

- Cholestérol (20% de lipides membranaires).

Les anneaux stéroïdiens rigides du cholestérol renforcent la membrane cellulaire dont ils diminuent cependant la souplesse. Il joue le rôle de **stabilisateur de la membrane** en emprisonnant les queues hydrophobes des phospholipides.

- Glycolipides (5% de lipides membranaires).

Ils ne se retrouvent qu'à la face externe (extracellulaire) de la membrane plasmique où **leur moitié hydrocarbonée fait protrusion dans le liquide extracellulaire et fonctionne fréquemment comme récepteur ou antigène.** A cet effet, le récepteur de la toxine du vibrio cholerae (agent responsable du choléra) est la partie « hydrate de carbone » d'un glycolipide particulier appelé « ganglioside GM1 ». Les antigènes A et B du groupe sanguin sont des parties « hydrates de carbone » d'autres gangliosides de la membrane cellulaire.

- Protéines membranaires.

En fonction de leur localisation dans la bicouche lipidique de la membrane cellulaire ou plasmique, on distingue 2 types principaux de protéines membranaires : les protéines intégrales et les protéines périphériques.

Les protéines intégrales ou structurales s'étendent dans la bicouche lipidique (phospholipidique) entre les queues d'acides gras ; elles sont transmembranaires avec un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire d'amarrage et un domaine intracellulaire. Ce sont pour la plupart des glycoprotéines (glucide + protéine) ; à l'instar des glycolipides, la partie hydrate de carbone (glucidique) de la glycoprotéine est orientée vers le liquide extracellulaire.

Les protéines périphériques ne traversent pas la bicouche lipidique (ou phospholipidique) et sont fixées lâchement aux faces interne (cytoplasmique) et externe (extracellulaire) de la membrane cellulaire. Ce sont des protéines non fixées aux hydrates de carbone (glucides).

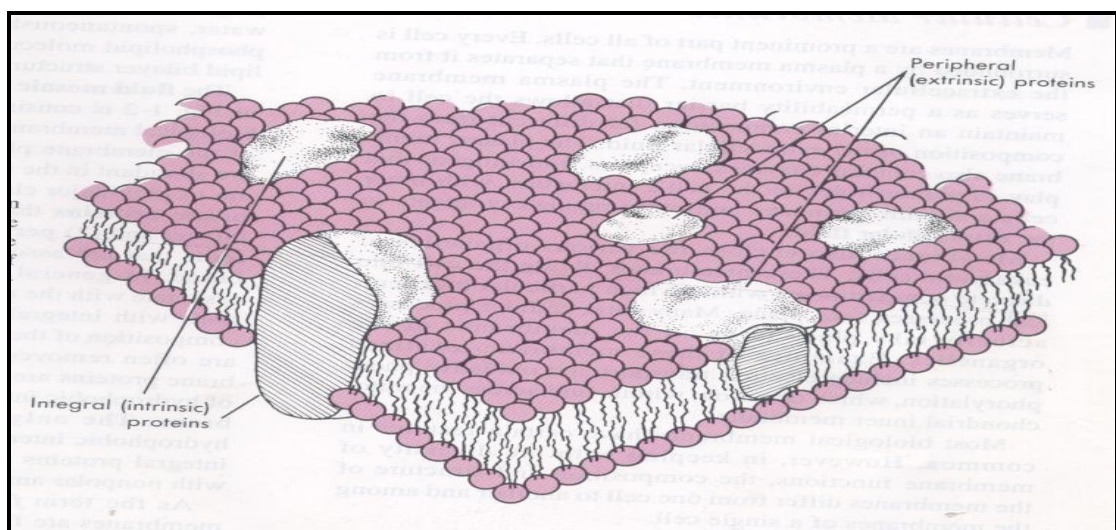


Fig 3. Disposition en mosaïque de la membrane plasmique ou cellulaire.



Les protéines membranaires (intégrales et périphériques) peuvent jouer de nombreux rôles comme:

- **canal** ou **pore** membranaire permettant à une substance précise (hydrosoluble) de traverser les voies remplies d'eau de la membrane cellulaire lipidique. C'est le cas de canaux ioniques tels que le canal sodique, potassique, calcique....
- transporteur ou « carrier » permettant le transport d'une substance précise (hydrosoluble) à travers la membrane plasmique grâce à un changement de forme ou conformation (allostérie) de la protéine transporteuse. C'est le mode de transport pour les acides aminés et le glucose au niveau de la cellule épithéliale du tube contourné proximal du rein et de l'intestin.
- récepteur permettant la reconnaissance d'un ligand spécifique avec modification subséquente de la fonction cellulaire. C'est le cas du récepteur bêta-adrénérique cardiaque, vasculaire ou de l'appareil juxta-glomérulaire.
- enzyme qui catalyse une réaction chimique à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule. C'est le cas de l'enzyme lactase qui fait saillie à la surface des cellules épithéliales tapissant l'intestin grêle et scinde le lactose (lait) en 2 monosaccharides le galactose et le glucose facilitant ainsi leur absorption intestinale.
- marqueur de l'identité cellulaire qui permet de distinguer le « soi » du « non soi ». Les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) constituent une catégorie importante de ces marqueurs et jouent un rôle important dans la réaction immunitaire à travers le processus de présentation et reconnaissance de l'antigène étranger.

○ Fonctions de la membrane cellulaire ou plasmique.

Les fonctions de la membrane cellulaire ou plasmique sont :

- la communication intercellulaire qui permet à la cellule d'interagir avec d'autres cellules corporelles, des cellules étrangères et des ligands tels que les hormones, les neurotransmetteurs, les enzymes, les nutriments et les anticorps dans le liquide extracellulaire.
- le gradient électrochimique qui est dû au fait que la membrane plasmique maintient une différence électrique (voltage) et chimique (concentration) entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. Le gradient chimique est dû au fait que la membrane plasmique maintient des compositions chimiques différentes principalement en ions entre le cytosol et le liquide extracellulaire. Dans le liquide extracellulaire, les principaux cations (ions chargés positivement) et anions (ions chargés négativement) sont, respectivement, le  $\text{Na}^+$  et le  $\text{Cl}^-$  ; dans le cytosol, ce sont le  $\text{K}^+$  et les anions  $\text{PO}_4^-$  et les acides aminés. Le gradient électrique est dû au fait que la surface interne de la membrane est plus négative que la surface externe dans la plupart de cellules. Il en résulte une tension appelée « potentiel de membrane » le long de la membrane plasmique. Cette tension est une forme d'énergie potentielle qui se manifeste lorsque des charges positives et négatives sont séparées par une membrane.
- perméabilité sélective qui est la capacité de la membrane de permettre le passage de certaines substances et d'empêcher le passage d'autres substances. La perméabilité d'une membrane plasmique à différentes substances dépend des facteurs suivants : la degré de liposolubilité de la substance, sa taille, le potentiel négatif de la membrane (qui favorise l'entrée des cations au détriment des anions), la présence des canaux et/ou carriers.

#### 1.1.2.2.2. Types et mécanismes de transport membranaire.

En fonction de la consommation ou non de l'énergie sous forme d'ATP, on distingue 2 types principaux de transport membranaire : le transport membranaire passif (sans recours à l'énergie libérée par fractionnement de l'ATP) et le transport membranaire actif (avec consommation d'énergie sous forme d'ATP). A côté de ces 2 types classiques ou traditionnels de transport membranaire, il existe d'autres types de transport incluant le transport en vrac (endocytose et exocytose) et le transport transépithélial.

##### ○ Types et mécanismes de transport membranaire passif.

Ils comprennent : la diffusion simple, la diffusion facilitée, l'osmose et la filtration et dépendent du gradient de concentration, de la différence de potentiel (gradient électrochimique) ou de pression transmembranaire. Ils tendent à combattre le gradient en égalisant les concentrations d'un soluté ou d'un solvant de part et d'autre de la membrane plasmique. Cette caractéristique les différencie du transport actif qui tend lui à maintenir le gradient transmembranaire.

##### ▪ Diffusion simple.

C'est le brassage aléatoire (random ou au hasard) des atomes et molécules en solution du fait de leur énergie cinétique. Dépendant de l'énergie cinétique des particules en solution, la diffusion se produit plus rapidement quand la température augmente. A terme, la diffusion résulte en une redistribution uniforme des atomes et molécules dans une solution. Pour mieux cerner ce phénomène, imaginons un container divisé en 2 compartiments A et B séparés par un écran mobile. Un nombre plus élevé de molécules d'une substance est placé dans le compartiment A que dans le compartiment B ; la différence de concentration entre les 2 compartiments est appelée « gradient de concentration ».

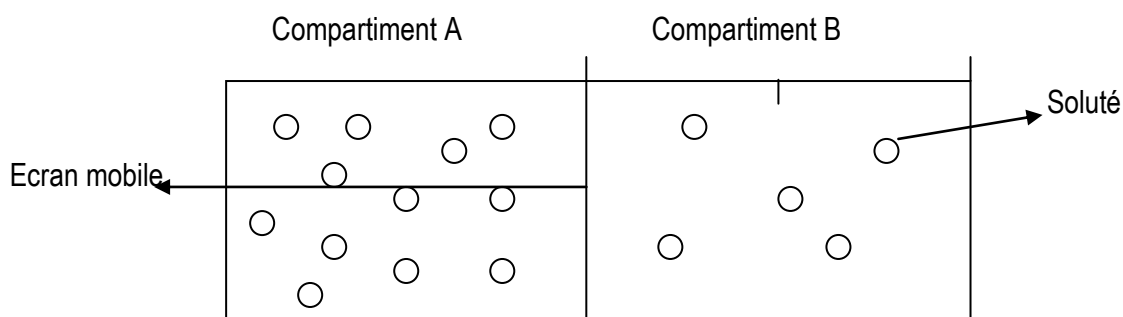


Fig. 4. Illustration du processus de diffusion simple.

Lorsqu'on enlève l'écran mobile, chaque molécule se met en mouvement aléatoire dicté par l'énergie cinétique et accentué par l'élévation de la température (random thermal motion). La probabilité qu'une molécule localisée dans le compartiment A puisse se mouvoir vers le compartiment B dans un temps donné est égale à celle d'une molécule passant de B vers A.

$$P(A \rightarrow B) = P(B \rightarrow A).$$

Le compartiment A contenant beaucoup plus de molécules que le B, le nombre total de molécules passant de A vers B sera plus grand que celui de molécules passant de B vers A. Il va en résulter une diminution du nombre de molécules en A et une augmentation progressive en B.

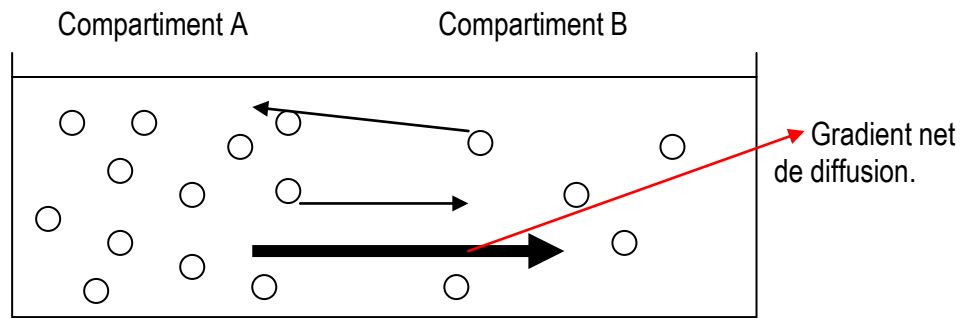


Fig 5. Illustration du processus de diffusion simple (suite).

Le gradient de diffusion entre ces 2 compartiments est appelé « diffusion nette ». Ce processus de diffusion nette va se poursuivre jusqu'à ce que la concentration de molécules du compartiment A égale celle de molécules du compartiment B ; c'est l'état d'équilibre ou de distribution uniforme des molécules en solution avec comme conséquence l'arrêt de diffusion des molécules d'eau d'un compartiment à l'autre.

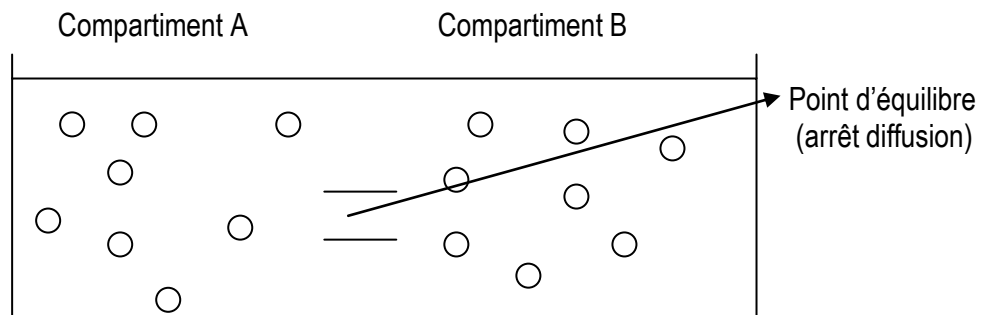


Fig 6 : illustration du processus de diffusion simple (fin).

Le taux net de diffusion ( $J$ ) à travers une membrane cellulaire ou plasmique est directement proportionnel à la surface (nombre de pores) membranaire ( $A$ ) et à la différence (gradient) de concentration ( $\Delta C$ ) transmembranaire et inversement proportionnel à l'épaisseur de la membrane ( $\Delta x$ ). Cette relation est résumée dans la loi de Fick :

$$J = - DA \cdot \Delta C / \Delta x.$$

$D$  = coefficient de diffusion du soluté.  $A$  = surface membranaire.  $X$  = épaisseur membranaire.  
 $\Delta x$  = gradient (différence) de concentration transmembranaire en solutés.

Ainsi, la vitesse de diffusion est accélérée lorsque la distance à parcourir par la molécule qui diffuse est petite ou courte. Le coefficient de diffusion ( $D$ ) est directement proportionnel à la vitesse avec laquelle la molécule qui diffuse peut se mouvoir dans le milieu environnant. Plus la molécule est grande de taille et plus le milieu est visqueux, plus petit sera le coefficient de diffusion c'est-à-dire moins sera sa vitesse de diffusion.

Pour les molécules sphériques et larges, le coefficient de diffusion est donné par l'équation de Stokes-Einstein :

$$D = KT / 6 \pi r \eta$$

D = coefficient de diffusion. K = constante de Boltzmann. T = température absolue. r = rayon de la macromolécule.  $\eta$  = viscosité de la solution.

Les substances diffusant à travers la membrane plasmique ou cellulaire peuvent être liposolubles (ex. gaz tels que O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, CO... vitamines liposolubles (A, D, E, K), hormones stéroïdiennes...) ou hydrosolubles (ex. hydrates de carbone, acides aminés et protéines, ions ou électrolytes). Les substances liposolubles diffusent librement entre les molécules de phospholipides membranaires tandis que les substances hydrosolubles empruntent des canaux ou pores localisés dans la membrane plasmique.

▪ Diffusion facilitée.

Certaines substances hydrosolubles, à cause de leur taille, ne peuvent pas diffuser librement à travers les canaux ou pores membranaires ; elles vont traverser la membrane plasmique par diffusion facilitée grâce à des protéines membranaires périphériques appelées « protéines transporteuses ou carrier ».

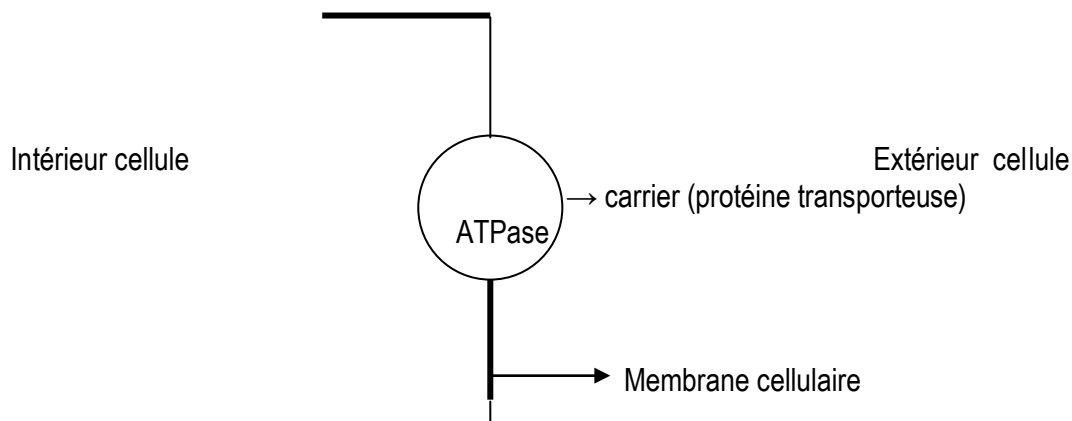


Fig 7 : illustration du processus de diffusion facilitée.

Dans ce processus, les substances se déplacent suivant leur gradient de concentration d'une région à haute concentration vers celle à faible concentration de solutés. Le glucose est la substance la plus importante qui pénètre dans de nombreuses cellules corporelles (cellules hépatique, adipeuse, musculaire squelettique...) par diffusion facilitée. Après fixation du glucose à la protéine transporteuse à la face externe de la membrane plasmique, la protéine transporteuse subit une modification de forme ou de conformation (allostérie) et le glucose est basculé à l'intérieur de la cellule. La diffusion facilitée peut être considérablement plus rapide que la diffusion simple en fonction du gradient de concentration ( $\Delta C$ ) transmembranaire, du nombre de protéines transporteuses disponibles et de l'affinité du transporteur pour la substance à transporter. L'insuline, hormone pancréatique hypoglycémiant par excellence, accélère nettement la diffusion facilitée du glucose en agissant sur les transporteurs du glucose en augmentant leur synthèse et leur translocation de la vésicule cytoplasmique de stockage à la surface membranaire.

Les propriétés du transport par protéine transporteuse ou carrier comprennent :

- une cinétique de saturation expliquant une augmentation initiale du taux de transport avec l'augmentation de la concentration de la substance transportée jusqu'à un certain seuil au-delà duquel le taux de transport n'augmente plus et atteint un plateau ; on dit que le système de transport est « saturé ».
- la spécificité chimique du transporteur pour la substance à transporter.

#### ▪ Osmose.

C'est le flux d'un solvant le plus souvent l'eau, à travers une membrane semi-perméable (ex cellophane), d'un compartiment de faible concentration en solutés vers un autre de forte concentration. Une membrane semi-perméable est perméable à l'eau mais imperméable aux solutés. L'osmose survient du fait que la présence de solutés baisse la potentialité chimique de l'eau (càd la capacité des molécules d'eau de se lier les unes aux autres par des liaisons entre l'hydrogène et l'oxygène). En effet, l'eau tend à passer du milieu où sa potentialité chimique est élevée vers celui où elle est basse.

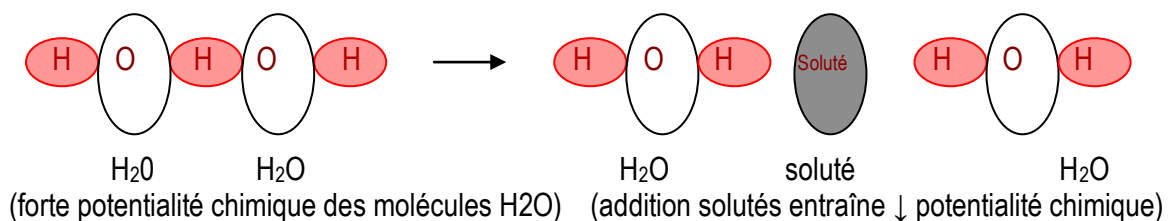


Fig 8. Illustration de la propriété de potentialité chimique des molécules d'eau.

En baissant la potentialité chimique de l'eau, on réduit aussi la pression d'évaporation, on baisse le point de congélation et on augmente le point d'ébullition de la solution comparée à l'eau pure. Ces propriétés, de même que la pression osmotique, qui dépendent de la concentration du soluté ainsi que de sa nature chimique sont appelées « propriétés colligatives ».

La pression osmotique est la pression nécessaire afin d'empêcher le mouvement net de l'eau, à travers une membrane semi-perméable, du milieu le moins concentré (càd à forte potentialité chimique) vers le milieu le plus concentré (càd à faible potentialité chimique). Pour une meilleure compréhension de ce phénomène, l'illustration suivante est de mise :

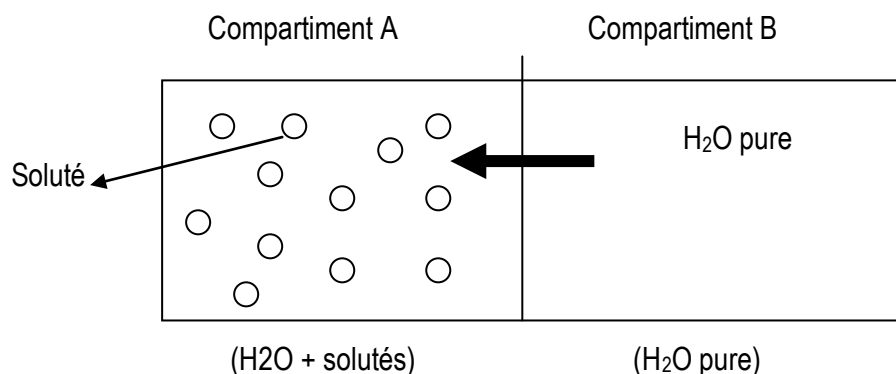


Fig.9. Illustration du processus d'osmose.

Imaginons une membrane semi-perméable qui sépare la solution A (soluté + eau) de la solution B (eau pure). L'eau va passer de B vers A parce que la présence de solutés dans la solution A réduit la potentialité de l'eau en solution.

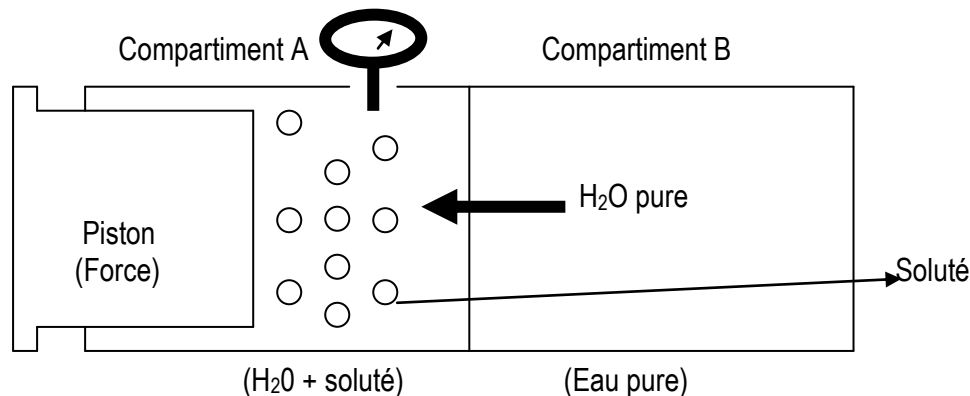


Fig 10. Illustration du processus d'osmose (pression osmotique).

Lorsque l'on exerce une pression (piston) sur la solution A (pression hydrostatique), on augmente progressivement la potentialité chimique de l'eau dans la solution A et on ralentit progressivement le taux net du flux osmotique. Si la force appliquée sur le piston continue d'augmenter, on atteindra une pression à partir de laquelle le flux net d'eau va s'arrêter. Ainsi, la pression appliquée à la solution A juste suffisante pour empêcher l'eau pure d'entrer dans la solution A est appelée « pression osmotique ». La pression osmotique est calculée à partir de la loi de Van't Hoff :

$$\pi = RT (O ic).$$

$\pi$  = pression osmotique.  $R$  = constante de gaz parfait.  $T$  = température absolue.  $O$  = coefficient osmotique.  $i$  = nombre d'ions formés par dissociation.  $c$  = concentration molaire du soluté (mole soluté/litre de solution).

Le terme  $Oic$  peut être considéré comme la concentration osmotiquement efficace et est appelé « osmolarité ». La pression osmotique peut être obtenue en déterminant la pression nécessaire pour prévenir l'entrée de l'eau pure dans une solution à travers une membrane semi-perméable ou à partir d'une autre propriété colligative telle que le point de congélation.

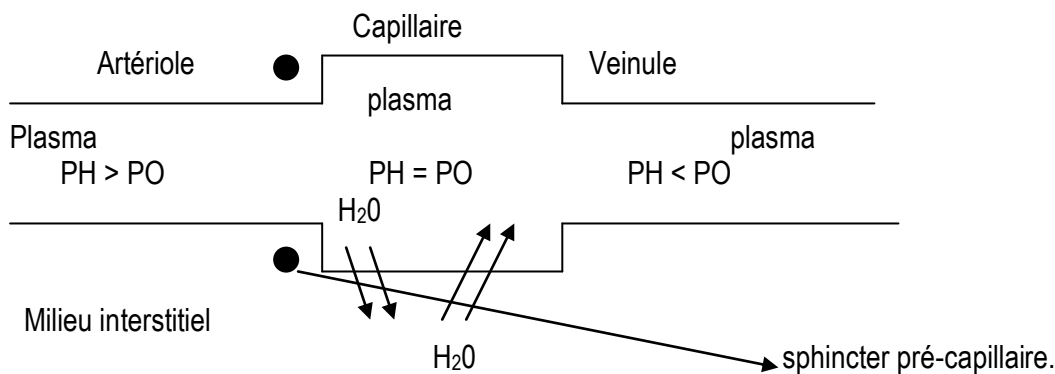
Si les pressions osmotiques totales de 2 solutions A et B (mesurées par dépression du point de congélation ou par pression osmotique) sont égales, les 2 solutions sont dites « iso-osmotiques ». Si la solution A a une pression osmotique plus élevée que celle de la solution B, la solution A est dite « hyperosmotique » par rapport à B. Par contre, si la solution A a une pression osmotique inférieure à celle de la solution B, la solution A est dite « hypo-osmotique » par rapport à B.

On peut également comprendre l'osmose grâce aux effets des différentes concentrations d'eau sur la forme (tonicité) de la cellule telle que l'érythrocyte ou globule rouge. Pour maintenir sa forme (tonicité), le globule rouge doit baigner dans une solution isotonique c'est-à-dire dans laquelle les concentrations totales de molécules d'eau (solvant) et de particules dissoutes (solutés) sont identiques de part et d'autre de la membrane. Normalement, une solution 0,9% de NaCl, appelé « sérum physiologique », est isotonique en ce qui concerne les globules rouges. Si l'on place les globules rouges dans une solution de faible concentration de solutés et de forte concentration en eau (c'est-à-dire solution hypotonique), les molécules d'eau vont entrer dans les globules rouges plus vite qu'elles n'en sortent avec comme conséquence la

turgescence de ces cellules et leur éclatement ou hémolyse. L'eau distillée est l'exemple type d'une solution hypotonique. Une solution hypertonique tel que NaCl 2% contient une plus forte concentration de solutés et une plus faible concentration d'eau comparativement aux globules rouges. Dans ce cas, les molécules d'eau sortent des globules rouges plus vite qu'elles n'y entrent avec comme conséquence le rétrécissement des cellules ; ce phénomène est appelé « crénélure ».

▪ Filtration.

C'est un processus de transport passif au cours duquel l'eau (solvant) et un certain nombre de substances dissoutes (solutés) traversent une membrane par gravité ou par différence (gradient) de pression hydrostatique. Dans la filtration, le mouvement s'effectue toujours d'une région de forte pression vers une région de basse pression. Ce mouvement persiste tant qu'il existe un gradient de pression de part et d'autre de la membrane. Dans le corps humain, la pression artérielle, générée par l'activité de la pompe cardiaque, détermine la pression hydrostatique qui est le moteur de la filtration (en opposition à la pression oncotique qui tend à limiter ce processus). La plupart de petites et moyennes molécules (ex nutriments, gaz, vitamines, ions...) peuvent traverser la membrane par filtration.



PH = pression hydrostatique    PO = pression oncotique.    H<sub>2</sub>O = eau

Fig 11: forces de Starling guidant les échanges entre milieux plasmatique et interstitiel.

Les reins, organes richement vascularisés, constituent le site principal de filtration pour le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur ou liquide extracellulaire. En effet, l'eau et les solutés contenus dans le sang sont filtrés à travers la membrane des capillaires glomérulaires pour former l'urine contenant l'eau, les électrolytes et les déchets du métabolisme cellulaire. L'eau traverse la membrane des capillaires glomérulaires sous l'influence de 2 types de pression antagonistes : la pression hydrostatique qui tend à faire passer l'eau du capillaire vers l'espace de Bowman et la pression oncotique (pression osmotique des protéines) qui tend à garder l'eau dans le capillaire glomérulaire. Le taux de filtration va dépendre du coefficient d'ultrafiltration (lui-même tributaire de la surface de filtration (nombre de pores) et de la perméabilité hydraulique des pores), des gradients de pression hydrostatique (PH) et pression oncotique (PO) de part et d'autre de la membrane des capillaires glomérulaires.

○ Types et mécanismes de transport membranaire actif.

Le transport actif comporte la plupart des propriétés de la diffusion facilitée (transport passif) c'est-à-dire cinétique de saturation, spécificité chimique du transporteur, inhibition compétitive, présence d'un carrier. Cependant, contrairement à la diffusion facilitée, l'énergie est fournie par le catabolisme de l'ATP provenant du métabolisme cellulaire. Contrairement au transport passif, le transport actif tend à

maintenir le gradient électro-chimique transmembranaire. On distingue, en fonction de la source d'énergie utilisée, 2 types de transport actif : le transport actif primaire et le transport actif secondaire.

▪ **Transport actif primaire.**

La pompe à sodium ( $\text{Na}^+$ ) est le système de transport actif le plus répandu dans l'organisme. Elle expulse 3 ions  $\text{Na}^+$  hors de la cellule tout en faisant entrer 2 ions potassium ( $\text{K}^+$ ) dans la cellule en consommant de l'énergie sous forme d'ATP ; elle permet de ce fait de maintenir le gradient de concentration de  $\text{Na}^+$  de part et d'autre de la membrane plasmique. Cette pompe fonctionne de la manière suivante : le  $\text{Na}^+$  dans le cytosol se fixe à la protéine transporteuse qui sert de pompe. Il s'ensuit une décomposition de l'ATP en ADP et phosphate inorganique ; ce dernier, groupement à haute énergie, se fixe sur la protéine transporteuse qui subit une modification de forme ou conformation (allostérie) de sorte que les ions  $\text{Na}^+$  intracellulaires sont poussés à travers la membrane plasmique vers le liquide extracellulaire. Le changement de forme de la protéine transporteuse favorise son union avec le  $\text{K}^+$  extracellulaire avec comme conséquence la libération du groupement phosphate de la protéine transporteuse. Au fur et à mesure que la protéine transporteuse retrouve sa forme initiale, le  $\text{K}^+$  extracellulaire est poussé à travers la membrane à l'intérieur de la cellule (cytosol) et le cycle se répète. Du fait des ions qu'elle déplace, cette pompe est appelée aussi « pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase ou plus simplement « pompe à sodium ».

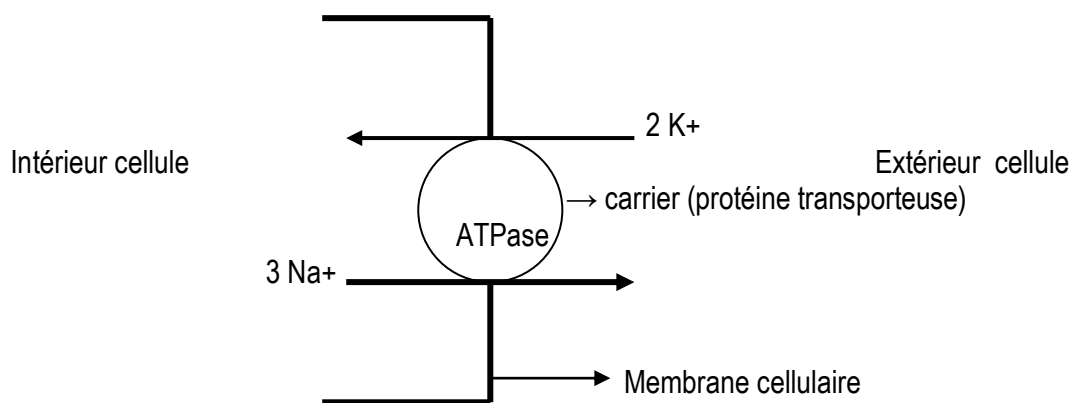


Fig 12. Illustration du processus de transport actif primaire (pompe à sodium).

En clinique, la digitaline, tonocardiaque utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou faiblesse de la pompe cardiaque, a pour effet d'inhiber la pompe à  $\text{Na}^+$  avec comme conséquence l'accumulation intracellulaire du  $\text{Na}^+$  (dépolérisation) qui stimule l'ouverture des canaux calciques « voltage-dépendant » avec entrée massive du calcium dans le cytosol et augmentation de la contractilité de la fibre myocardique (force contractile) et partant restauration du volume d'éjection systolique.

A côté de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, il existe d'autres types de transport actif incluant la pompe  $\text{Ca}^{++}$ -ATPases du réticulum sarcoplasmique (muscle squelettique), du réticulum endoplasmique (muscle lisse) et de la membrane plasmique (qui contribuent à baisser la concentration cytosolique du  $\text{Ca}^{++}$ ), la pompe  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPases des cellules pariétales gastriques, cellules intercalaires du rein et des cellules épithéliales du colon.

▪ **Transport actif secondaire.**

Il n'est pas à proprement parler un vrai transport actif car il ne consomme pas d'énergie sous forme d'ATP mais se comporte plutôt comme une diffusion facilitée tirant son énergie du gradient électro-chimique créé par le transport actif primaire. Ce gradient permet au  $\text{Na}^+$  extracellulaire d'entrer dans la



cellule à l'aide d'une protéine transporteuse. Cette protéine transporteuse fixe en plus du  $\text{Na}^+$  une substance à transporter. Lorsque la substance à transporter, en plus du  $\text{Na}^+$ , se déplace dans la même direction que le  $\text{Na}^+$ , le transport actif secondaire est appelé « co-transport ou symport ». C'est le mode de transport du glucose et des acides aminés au niveau de la cellule épithéliale de l'intestin grêle et du tube contourné proximal du rein. Le co-transport  $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Cl}^-$  ou symport au niveau de la portion épaisse de la branche ascendante de l'anse de Henlé joue un rôle important dans le processus de concentration de l'urine. Un autre co-transport important est le co-transport  $\text{Cl}^-, \text{HCO}_3^-$  qui joue un rôle important dans le transport du  $\text{CO}_2$  des tissus vers les poumons. Lorsque la substance transportée se déplace dans une direction opposée à celle du  $\text{Na}^+$ , le transport actif secondaire est appelé « contre-transport ou antiport ». C'est le cas de l'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  qui contribue à la régulation du PH du cytosol par l'utilisation du gradient de  $\text{Na}^+$  pour expulser le  $\text{H}^+$  de la cellule et l'antiport  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  qui, dans la plupart de cellules, maintient une faible concentration cytosolique du  $\text{Ca}^{++}$  en expulsant le  $\text{Ca}^{++}$  hors de la cellule et dans le réticulum endoplasmique.

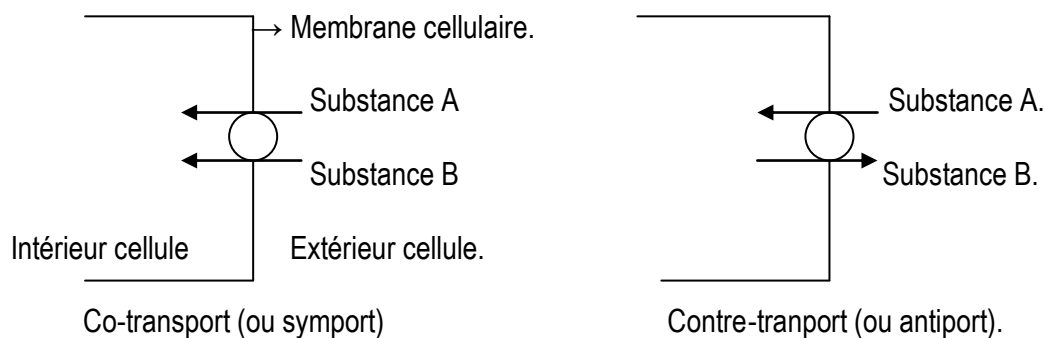


Fig 13. Illustration du processus de transport actif secondaire (co-transport & contre-transport).

- **Types et mécanismes de transport membranaire en vrac.**

C'est le mode de transport des substances de grande taille. On distingue, en fonction de la direction du transport par rapport à la membrane cellulaire, 2 types de transport en vrac : l'endocytose et l'exocytose.

- **L'endocytose.**

Dans ce mode de transport en vrac, la substance transportée localisée dans le fluide extracellulaire entre dans la cellule à travers la membrane cellulaire. En fonction de la taille et de la nature chimique de la substance, on distingue 3 types de transport par endocytose : la phagocytose, la pinocytose et l'endocytose par récepteur interposé.

- **Phagocytose (ou la cellule mange).**

C'est un mode d'endocytose au cours duquel des projections de la membrane plasmique et du cytoplasme appelées « pseudopodes » entourent de grosses particules solides localisées à l'extérieur de la cellule et les englobent. Ces pseudopodes sont formés grâce au cytosquelette de la cellule. Une fois la particule englobée, les pseudopodes, fusionnent pour former la vacuole phagocytaire ou phagosome qui pénètre dans le cytoplasme et fusionne à son tour avec les lysosomes (organite intracellulaire contenant des enzymes digestives telles que les hydrolases...) qui fournissent les enzymes nécessaires à la digestion de la particule solide ingérée.

Les globules blancs ou leucocytes doués de la propriété de phagocytose (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes/macrophages) englobent et détruisent les bactéries et les autres substances étrangères.

➤ Pinocytose (ou la cellule boit).

Dans ce mode d'endocytose, la substance transportée est de nature liquidienne (gouttelette de liquide extracellulaire). Contrairement à la phagocytose, il n'y a pas formation de pseudopodes mais plutôt une invagination de la membrane plasmique pour former une vacuole de pinocytose qui se détache de la membrane cellulaire pour aller fusionner avec les lysosomes.

➤ Endocytose par récepteur interposé.

C'est un mode d'endocytose similaire à la pinocytose mais plutôt très sélectif qui permet aux cellules d'assimiler des molécules ou des particules déterminées. Une dépression de la membrane plasmique sous forme de puits permet à la substance à transporter de se fixer à son récepteur membranaire spécifique avant que le complexe substance-récepteur ne soit internalisé dans une vacuole d'endocytose ; la vacuole va fusionner avec les lysosomes dont les enzymes vont séparer la substance de son récepteur pour la digérer ; le récepteur sera recyclé au niveau de la membrane plasmique pour accepter d'autres substances. Les ligands de ces récepteurs sont constitués de substances telles le cholestérol, le fer, les vitamines, les hormones....

S'agissant du transport du cholestérol, le LDL (low density lipoprotein ou lipoprotéine de faible densité)-cholesterol, lipoprotéine de transport du cholestérol estérifié non hydrosoluble, fournit le cholestérol aux cellules à l'aide de l'endocytose par récepteur interposé ; la perturbation de ce transport est à la base de l'accumulation du cholestérol dans le sang ou hypercholestérolémie responsable du développement de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, angine de poitrine/infarctus du myocarde, insuffisance rénale, thromboses artérielles et veineuses...).

Certains virus peuvent pénétrer dans les cellules corporelles par ce mode de transport. Ainsi, le virus du SIDA ou VIH pénètre, à travers sa glycoprotéine de membrane gp 120, dans les cellules par fixation de cette protéine virale à un récepteur membranaire de nature glycoprotéique appelé « CD4 ou cluster differentiation) présent sur les lymphocytes T helper et certains types de cellules phagocytaires. La fixation du ligand (gp 120) à son récepteur spécifique (CD4) à la face externe de la membrane cellulaire entraîne l'invagination de la membrane avec formation subséquente d'une vésicule d'endocytose qui se détache de la membrane cellulaire vers le cytosol. La vésicule fusionne avec d'autres pour former une structure plus grosse appelée « endosome ». A l'intérieur de l'endosome, le récepteur se sépare du ligand et est recyclé à la surface de la membrane cellulaire ; l'endosome fusionne avec le lysosome et ses enzymes digestives qui dégradent l'agent agresseur en cas de cellules phagocytaires.

#### ▪ L'exocytose.

Dans ce mode de transport en vrac, des structures délimitées par une membrane appelées vésicules sécrétoires de localisation cytoplasmique migrent par translocation vers la membrane plasmique avec laquelle elles fusionnent et libèrent leur contenu dans le liquide extracellulaire. L'exocytose, qui se produit dans toutes les cellules, est particulièrement importante dans les cellules nerveuses qui libèrent des neurotransmetteurs par exocytose. Elle est aussi importante dans les cellules sécrétoires telles que celles qui sécrètent des enzymes digestives et des hormones protéiques telles que l'insuline.

- Types et mécanismes de transport membranaire transépithélial.

Les cellules épithéliales sont polarisées en rapport avec leurs propriétés de transport. Les propriétés de transport (systèmes de transport) de la membrane plasmique tapissant un côté de la cellule épithéliale sont différentes de celles tapissant l'autre côté de la cellule. Les cellules épithéliales de l'intestin grêle et du tube contourné proximal du rein sont un bel exemple de cette polarité. La composition en protéines de transport membranaire de la bordure en brosse ou membrane apicale faisant face à la lumière intestinale ou du tubule rénal diffère de celle de la membrane basolatérale. Les jonctions serrées ou tight junctions, qui joignent les cellules côte à côte, empêchent le mélange des protéines transporteuses localisées au niveau des membranes apicale et basolatérale. La membrane apicale (bordure en brosse) contient un transport actif secondaire (co-transport et/ou anti-port) ; la membrane basolatérale contient principalement la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$  (transport actif primaire).

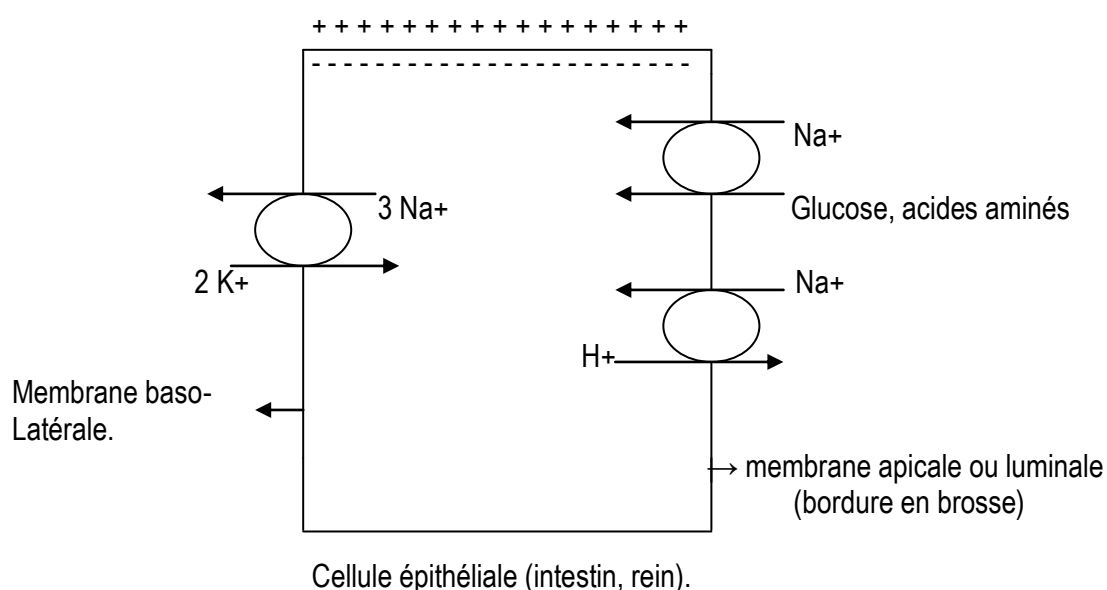


Fig 14. Illustration du transport transépithélial (phénomène de polarité membranaire).

#### 1.1.2.2.3. Membrane cellulaire et communication intercellulaire

- Définition.

C'est l'ensemble des mécanismes par lesquels la cellule répond à toute sollicitation (stimulation) provenant d'une autre cellule ou à toute modification de son environnement immédiat. Cette communication dépend des molécules de signalisation provenant des **cellules voisines** (**communication paracrine**) ou **à distance** (**communication endocrine**), d'un système élaboré de protéines intracellulaires permettant à la cellule de répondre aux molécules de signalisation ; ces protéines comprennent des récepteurs membranaires et une variété de protéines de signalisation intracellulaires qui distribuent le signal à des parties appropriées de la cellule. Parmi ces protéines, on distingue les protéines G, les enzymes (kinases et phosphatases) et d'autres. A la fin de chaque voie de signalisation, il existe une protéine cible modifiée avec l'activation de la voie de signalisation et qui induit une modification du comportement de la cellule (réponse cellulaire). Ces protéines cibles peuvent être des enzymes du métabolisme, des protéines régulatrices de l'expression des gènes, des canaux ioniques, des protéines du cytosquelette et tant d'autres.

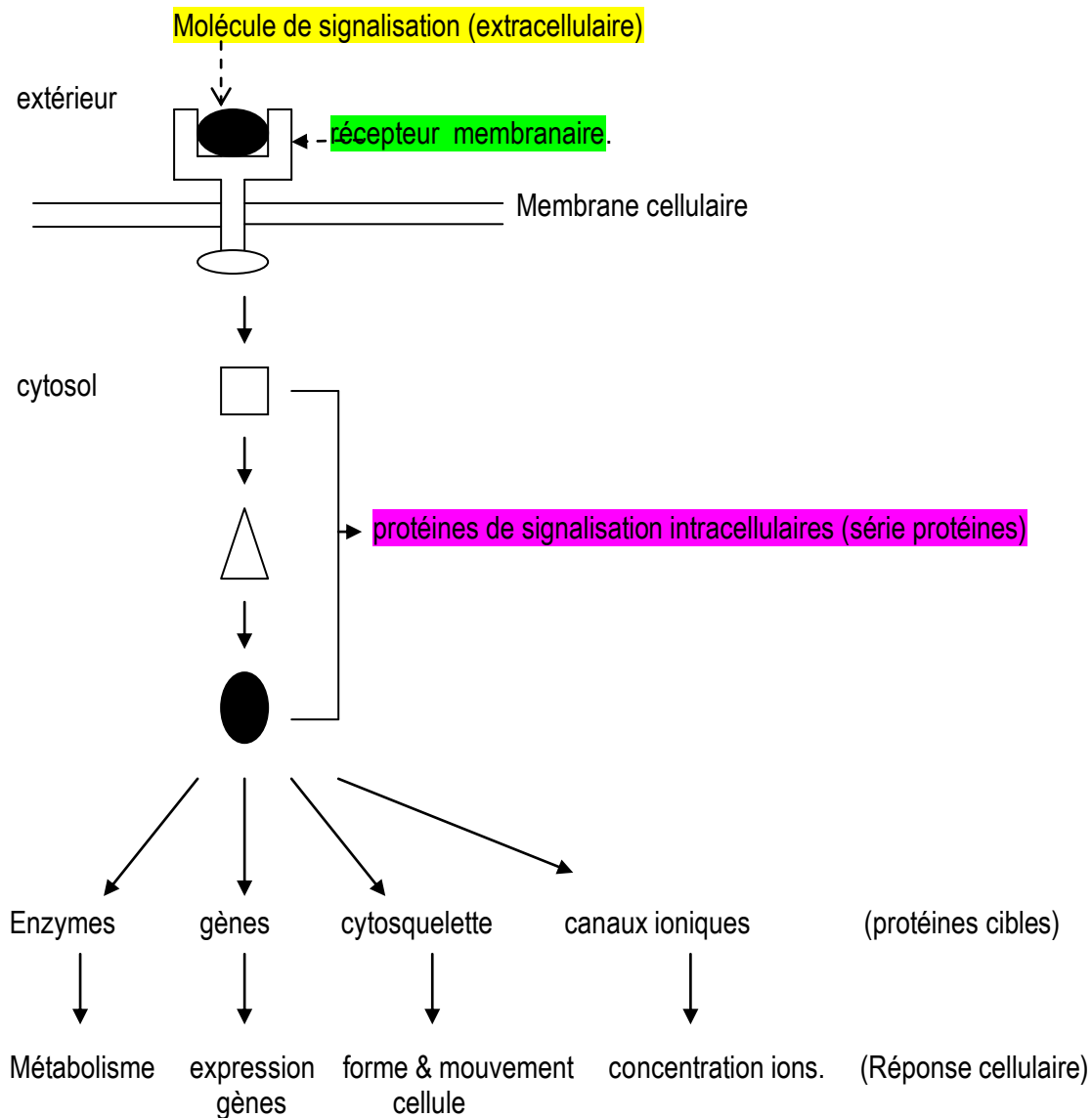


Fig 15. Schéma général du processus de communication intercellulaire.

○ Principes généraux de communication intercellulaire.

Le processus de signalisation intracellulaire requiert la présence des molécules de signalisation extracellulaires et de plusieurs protéines membranaires et intracellulaires qui forment un réseau de signalisation et incluent des récepteurs membranaires, des protéines liaison ou protéines G entre le récepteur et son enzyme membranaire spécifique (responsable de la production des seconds messagers intracellulaires après activation, des protéines de relais et des enzymes principalement des kinases et des phosphatases indispensables à l'activation et la désactivation des protéines cibles.

➤ Molécules de signalisation extracellulaires.

On distingue, en fonction de leur nature, les protéines, les peptides et les acides aminés, les nucléotides (hydrosolubles), les stéroïdes, les rétinoïdes et les dérivés d'acides gras, les gaz dissous tels que CO<sub>2</sub>, NO (liposolubles).

La plupart de ces molécules de signalisation sont sécrétées, par exocytose, dans le liquide extracellulaire par la cellule émettrice du signal. D'autres sont fixées à la surface de la membrane cellulaire et exposées à l'espace extracellulaire. Ces différentes molécules agissent en se fixant, selon leur nature chimique, à des récepteurs spécifiques membranaires (molécules hydrosolubles) ou cytoplasmiques (molécules liposolubles capables de traverser librement la bicouche lipidique).

Les molécules de signalisation fixées à la surface de la membrane cellulaire influencent seulement le comportement des cellules qui entrent en contact avec elles. Ce mode d'action détermine la signalisation (communication) dépendant du contact qui est particulièrement important pendant le développement embryonnaire et dans la réponse immune.

La plupart de molécules de signalisation sont sécrétées et peuvent agir soit à distance (en passant dans le torrent circulatoire) sur les cellules cibles déterminant la communication « endocrine » ou comme médiateurs locaux (libérés dans le liquide interstitiel) en influençant le comportement des cellules situées dans l'environnement immédiat de la cellule émettrice (communication paracrine) ou de la cellule émettrice elle-même (communication autocrine). Cette communication de proximité intervient en physiologie dans l'embryogenèse, la réaction immune et en pathologie dans le développement des cancers. Pour agir localement, ces médiateurs sont souvent rapidement captés par les cellules cibles voisines, détruites par des enzymes extracellulaires ou immobilisées par la matrice extracellulaire.

Pour les organismes multicellulaires complexes, la signalisation à courte distance n'est pas suffisante en elle-même pour coordonner le comportement de ses cellules. Dans ce genre d'organismes, un type de cellules spécialisées a acquis un rôle spécifique dans la communication entre des parties du corps éloignées les unes des autres (communication nerveuse ou synaptique). Les plus complexes de ces cellules spécialisées sont les cellules nerveuses ou neurones qui étendent de longs prolongements (axones) leur permettant d'entrer en contact avec les cellules situées à distance. Une fois activé par des signaux provenant de l'environnement ou d'autres cellules nerveuses, le neurone envoie des influx électriques (potentiel d'action) le long de son axone ; ces influx électriques, en atteignant le bout de l'axone, entraînent la sécrétion, par les terminaisons nerveuses, d'un signal chimique appelé « neuromédiateur ». Ces signaux chimiques sont sécrétés par des jonctions cellulaires spécialisées « synapses chimiques ».

La vitesse de la réponse d'une cellule à un signal extracellulaire ne dépend pas seulement du mécanisme de production du signal mais aussi de la nature de la réponse de la cellule cible. Ainsi, quand la réponse requiert seulement une modification des protéines déjà synthétisées dans la cellule, elle survient endéans quelques secondes ou même millisecondes. Par contre, lorsque la réponse implique une modification de l'expression de gènes et la synthèse de nouvelles protéines, la réponse va demander des heures quelque soit le mode de production du signal.

Un autre moyen de coordonner l'activité des cellules voisines est à travers les jonctions intercellulaires ou « gap junctions ». Elles constituent des jonctions cellule-cellule formées entre les membranes plasmiques étroitement apposées et permettent une communication directe des cytoplasmes des 2 cellules à travers des canaux protéiques étroits remplis d'eau.

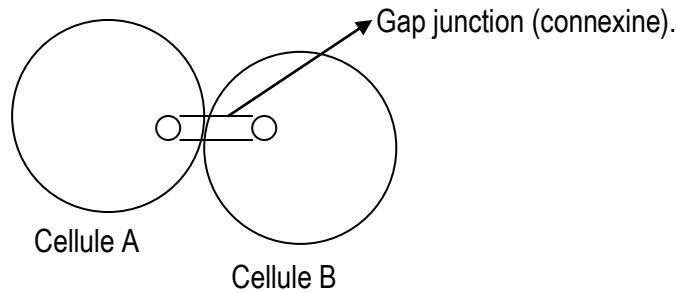


Fig 16. Communication intercellulaire par gap junction.

Ces canaux permettent des échanges de petites molécules de signalisation intracellulaire (médiateurs intracellulaires ou seconds messagers) telles que le calcium et l'AMP cyclique mais pas les macromolécules telles que les protéines et les acides nucléiques.

Une cellule typique d'un organisme multicellulaire est exposée à de centaines de signaux différents issus de son environnement. Ces signaux, comme décrits plus haut, peuvent être solubles, fixés à la matrice extracellulaire ou fixés à la surface membranaire d'une cellule voisine et agir en des combinaisons multiples. La cellule doit répondre sélectivement à cette myriade de signaux selon ses propres caractéristiques spécifiques acquises par spécialisation cellulaire progressive au cours du développement. Une cellule peut répondre à un jeu de signaux en se différenciant, à une autre combinaison en se multipliant, à une autre encore en réalisant des fonctions spécialisées telles que la contraction ou la sécrétion. La réponse cellulaire à d'autres combinaisons assure la survie de la cellule. Dépourvue de ces signaux, la cellule active un programme de suicide et meurt à travers le processus d'apoptose ou mort cellulaire programmée.

### ➤ Récepteurs

Selon la nature chimique de la molécule de signalisation extracellulaire, on distingue 2 types de récepteurs : les récepteurs des molécules hydrophiles c'est-à-dire non liposolubles et ceux des molécules hydrophobes ou liposolubles.

#### ✓ Récepteurs des molécules hydrophiles.

Les molécules de signalisation extracellulaire hydrophiles (ex neurotransmetteurs, protéines) ne peuvent traverser la bicouche lipidique de la membrane plasmique ; elles vont produire leurs effets en se fixant à des protéines membranaires leur servant de récepteurs spécifiques. On distingue, en fonction de leur mode d'action, 3 types de récepteurs des molécules hydrophiles à savoir : les récepteurs à protéine G, les récepteurs liés à une enzyme ou récepteurs à **tyrosine kinase** et les récepteurs liés à un canal ionique. Ces récepteurs membranaires servent de centre d'intégration et d'interprétation (transduire) du signal extracellulaire ; ils convertissent un signal extracellulaire en une série d'événements intracellulaires qui influencent le comportement de la cellule cible.

#### ◆ Récepteurs liés à un canal ionique.

Les récepteurs liés aux canaux ioniques sont impliqués dans la communication synaptique rapide entre les cellules excitables. Ce type de signalisation est médié par un petit nombre de neurotransmetteurs qui ouvrent ou ferment de manière transitoire un canal ionique formé par la protéine à laquelle ils se fixent, changeant ainsi la perméabilité ionique membranaire et partant l'excitabilité des cellules post-

synaptiques. Les récepteurs liés aux canaux ioniques appartiennent à une large famille de protéines transmembranaires homologues et à passage membranaire multiple (ex canal sodique, potassique, calcique, canal chlore....

#### ♦ Récepteurs à protéine G.

Les récepteurs à protéine G agissent indirectement pour réguler l'activité d'une protéine membranaire cible qui peut être une enzyme (ex adénylate cyclase, guanylate cyclase, phospholipase C...) ou un canal ionique. L'interaction entre le récepteur et cette protéine cible se fait par l'intermédiaire d'une 3<sup>ème</sup> protéine appelée « protéine trimérique (3 sous unités) fixant le guanosine triphosphate (GTP) ou protéine G ». L'activation de la protéine cible par la protéine G peut modifier la concentration d'un ou plusieurs médiateurs intracellulaires (si la protéine membranaire cible est une enzyme) ou la perméabilité ionique membranaire (si la protéine membranaire cible est un canal ionique). Les médiateurs intracellulaires produits agissent à leur tour pour influencer le comportement d'autres protéines de signalisation intracellulaires telles que les enzymes kinases (ex protéines kinases A ou PKA, protéines kinases C ou PKC). Tous les récepteurs à protéine G appartiennent à la classe des protéines membranaires à 7 passages transmembranaires.

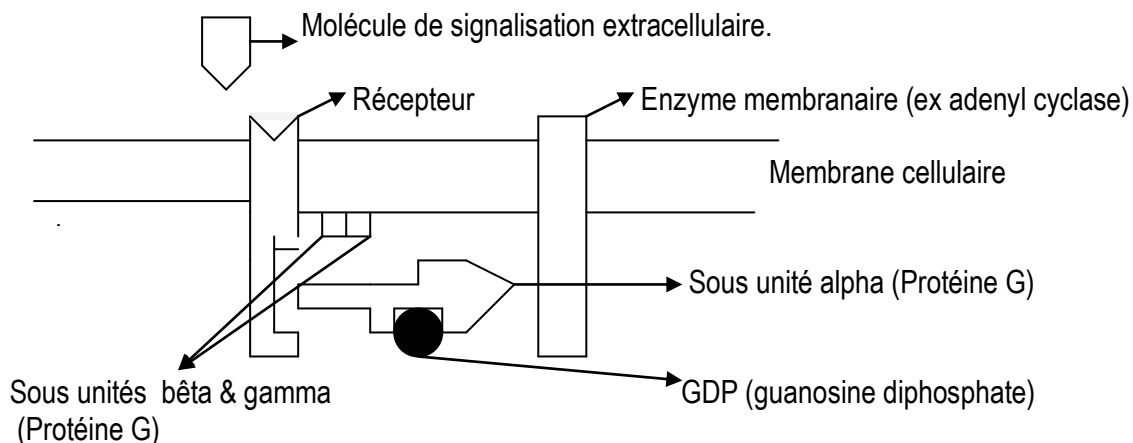


Fig 17. Mode d'action des récepteurs à protéine G.

La protéine G est faite de 3 sous unités : la sous unité alpha qui peut être stimulatrice (alpha stimulatrice ou  $\alpha_s$ ) ou inhibitrice (alpha inhibitrice ou  $\alpha_i$ ) de l'activité de l'enzyme membranaire et les sous unités bêta et gamma qui attachent la protéine G à la face interne de la membrane cellulaire.

La fixation de la molécule de signalisation à son récepteur membranaire entraîne une modification de forme du récepteur (protéine) ou allostérique qui chasse la sous unité alpha de son point d'attache ; la molécule de GDP contenue dans la cavité centrale de la sous unité alpha est remplacée par celle de GTP ; ce dernier fournit de l'énergie à la sous unité alpha qui se meut pour aller se fixer sur l'enzyme membranaire aux fins de l'activer ou l'inhiber. Après production de l'effet, le phosphate inorganique et l'ADP reforment le GTP qui regagne la cavité centrale de la sous unité alpha qui peut regagner son point d'attache sur le récepteur qui est à nouveau activable par une molécule de signalisation extracellulaire.

En pathologie, la toxine du *Vibrio cholerae*, agent responsable du choléra, se comporte comme une enzyme catalysant le transfert de l'ADP ribose, à partir du NAD intracellulaire, à la sous unité alpha stimulatrice ( $\alpha_s$ ) de la protéine G stimulatrice (Gs) avec comme conséquence son activation prolongée et la stimulation de son enzyme membranaire cible, l'adénylate cyclase. L'adénylate cyclase activée va transformer, dans la cellule épithéliale de l'intestin, l'ATP en AMP cyclique, AMP c, comme second



messager, qui va activer un canal ionique membranaire avec efflux important de chlore ( $\text{Cl}^-$ ) et d'eau dans l'intestin responsable d'une diarrhée profuse « eau de riz ».

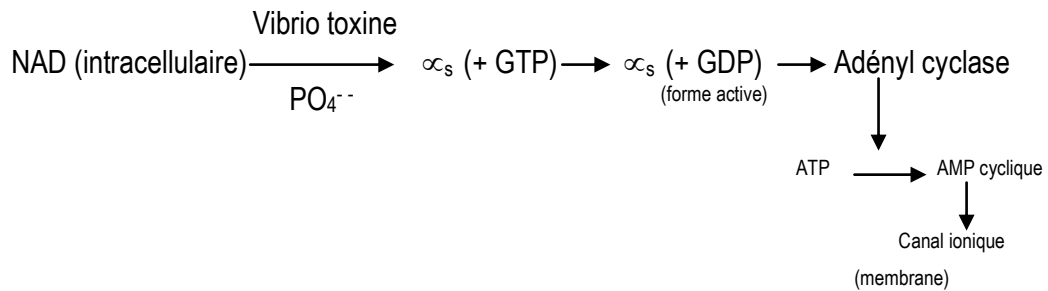


Fig 18. Mécanisme d'action de la toxine du *Vibrio cholerae*.

La toxine du *Bordetella pertussis*, agent responsable de la coqueluche, se comporte comme une enzyme catalysant l'ADP ribosylation de la sous unité alpha inhibitrice ( $\alpha_i$ ) de la protéine G inhibitrice (Gi) prévenant ainsi l'interaction de la sous unité avec le récepteur avec comme conséquence que la sous unité alpha garde son GDP fixé dans la cavité centrale et est incapable de réguler ses protéines cibles.

#### ◆ Récepteurs liés à une enzyme ou récepteurs à tyrosine kinase.

Contrairement aux récepteurs à protéine G, le récepteur et l'enzyme cible sont contenus dans une même protéine transmembranaire ; il n'y a donc pas de protéine de liaison (navette). Une fois activés, ces récepteurs fonctionnent directement comme enzymes. Ces récepteurs ont 3 domaines : un extracellulaire servant à la fixation de la molécule de signalisation, un domaine transmembranaire d'amarrage du récepteur et un domaine intracellulaire doué d'activité enzymatique ; les tyrosines kinases représentent les principales enzymes liées à ces récepteurs. Ces récepteurs sont formés de protéines à passage transmembranaire unique. La fixation du ligand à ces récepteurs entraîne l'activation par phosphorylation d'un jeu de protéines spécifiques de la cellule cible.

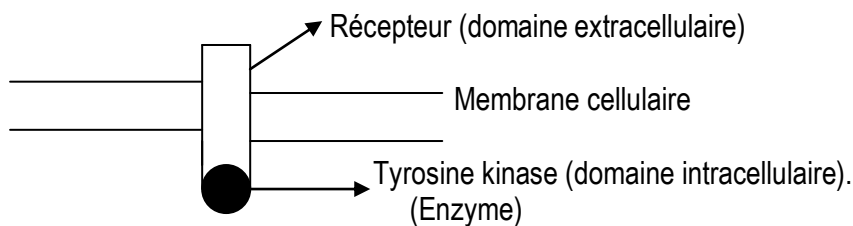


Fig 19. Structure du récepteur lié à une enzyme (tyrosine kinase).

#### ✓ Récepteurs des molécules hydrophobes ou liposolubles.

Les molécules de signalisation extracellulaires de nature liposoluble diffusent librement à travers les phospholipides de la membrane cellulaire vers l'intérieur de la cellule ; elles se fixent à leurs récepteurs intracellulaires spécifiques au niveau du cytoplasme (récepteurs cytoplasmiques) ou du noyau (récepteurs nucléaires). Ces molécules incluent les hormones stéroïdiennes, les hormones thyroïdiennes, les rétinoïdes et les vitamines liposolubles (A,D,E,K) et agissent, malgré la différence de structure chimique et de fonction, toutes par un mécanisme similaire. Une fois fixées à leurs récepteurs, elles les activent et ces derniers se fixent à des protéines co-activatrices ; le complexe ainsi formé se fixe finalement à l'ADN (gènes) au niveau du noyau pour réguler la transcription des gènes spécifiques (facteurs de transcription). Ces récepteurs font partie de la « superfamille de récepteurs nucléaires ».



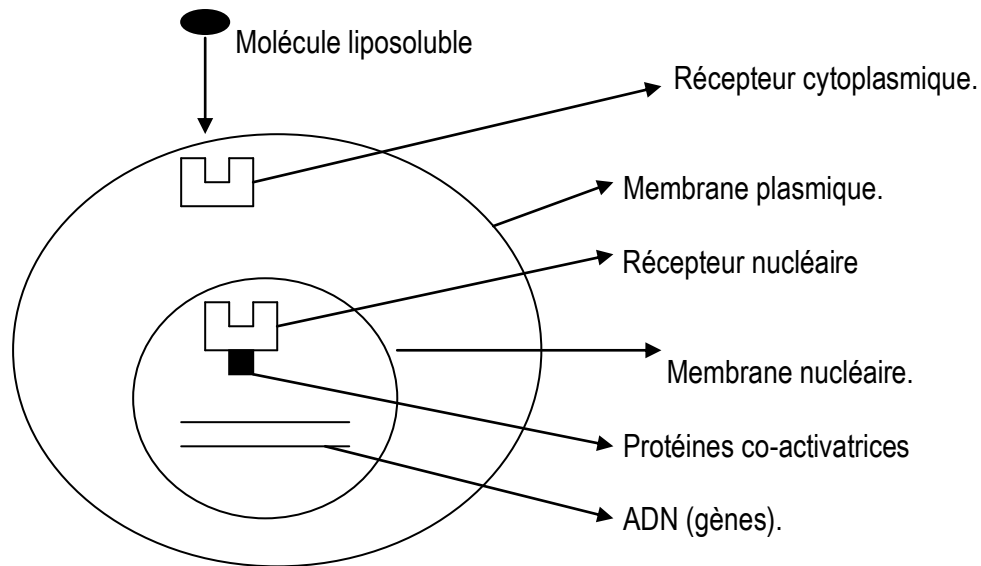


Fig 20. Récepteurs des molécules de signalisation liposolubles.

La réponse transcriptionnelle se fait habituellement en 2 étapes successives: l'activation directe d'un petit nombre de gènes spécifiques survient dans les 30 minutes et constitue la réponse primaire; les protéines produites par ces gènes précoces activent à leur tour d'autres gènes pour produire une réponse secondaire retardée.

➤ Seconds messagers intracellulaires et voies de signalisation intracellulaires.

Les signaux reçus à la surface cellulaire (1<sup>er</sup> messagers) à partir des récepteurs à protéines G ou ceux liés directement à une enzyme sont relayés par un ensemble de petites et grosses molécules de signalisation intracellulaires. L'activation de ces molécules aboutit finalement à l'activation des protéines cibles responsables de la modification du comportement cellulaire (réponse cellulaire).

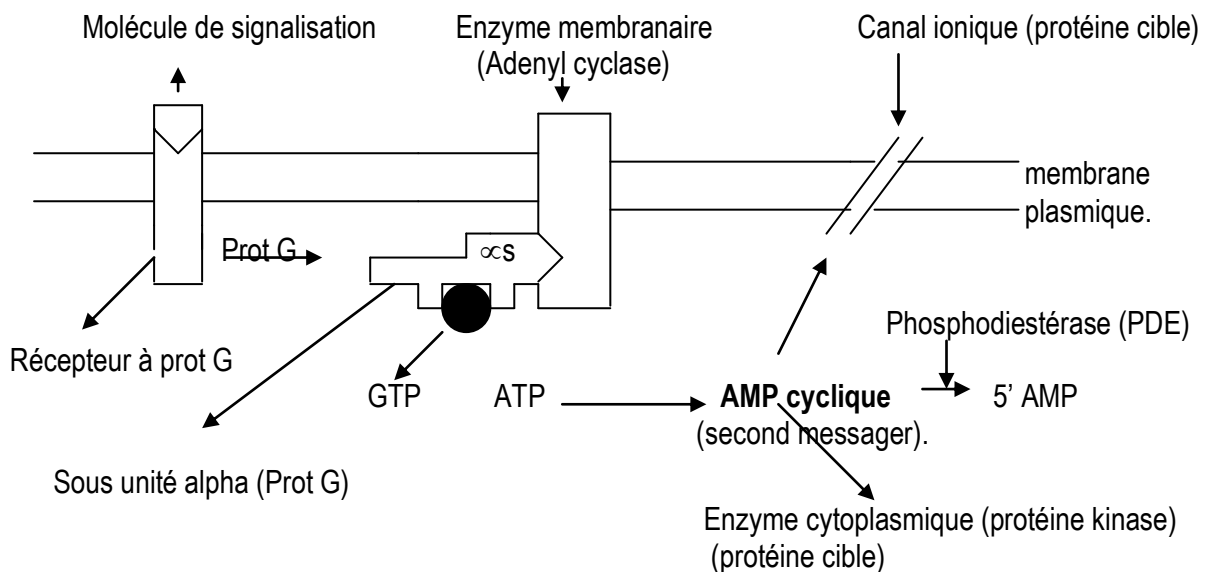


Fig 21. Récepteur à protéine G utilisant l'adenylyclase comme enzyme membranaire et l'AMP c comme second messenger (exemple type = récepteur bêta-adrénergique).

On distingue deux types de molécules de signalisation intracellulaire : les petites molécules servant de seconds messagers et les grosses molécules servant de protéines de relais de l'information.

Les **petites molécules** de signalisation intracellulaires sont des « petits médiateurs chimiques ou seconds\_messagers ». Elles sont générées en réponse à l'activation du récepteur membranaire par une molécule de signalisation extracellulaire et diffusent rapidement loin de leur source de production en portant le signal à d'autres parties de la cellule. Certaines telles que l'Adénosine MonoPhosphate cyclique (AMPc) et le calcium ( $Ca^{++}$ ) sont hydrosolubles et diffusent dans le cytosol. D'autres molécules telles que le diacyl glycérol (DAG) sont liposolubles et diffusent sur le plan de la membrane plasmique. Dans chaque cas, elles passent le signal en se fixant et en influençant le comportement des protéines de signalisation spécifiques ou protéines cibles (ex enzymes kinases).

La fixation de la molécule de signalisation (ex catécholamines) à son récepteur membranaire (ex récepteur bêta-adrénérique) induit une modification de conformation du récepteur (allostérie) qui chasse la sous unité alpha de la protéine G de son point d'attache ; la sous unité alpha hydrolyse le GTP en ADP et phosphate inorganique (riche en énergie) et se meut pour aller se fixer et activer son enzyme membranaire spécifique (ex adénylate cyclase. Une fois activée, l'adénylate cyclase convertit l'ATP en AMPc qui va servir de second messenger à la molécule de signalisation (premier messenger) ; l'AMP cyclique formé va à son tour activer une protéine cible qui peut être une protéine membranaire (ex canal ionique) ou enzyme cytoplasmique (ex protéine kinase dépendant de l'AMPc ou PKA). Après avoir agi, l'AMPc est dégradé en 5' AMP par l'enzyme phosphodiesterase (PDE) ; et le cycle peut reprendre lors d'une autre stimulation.

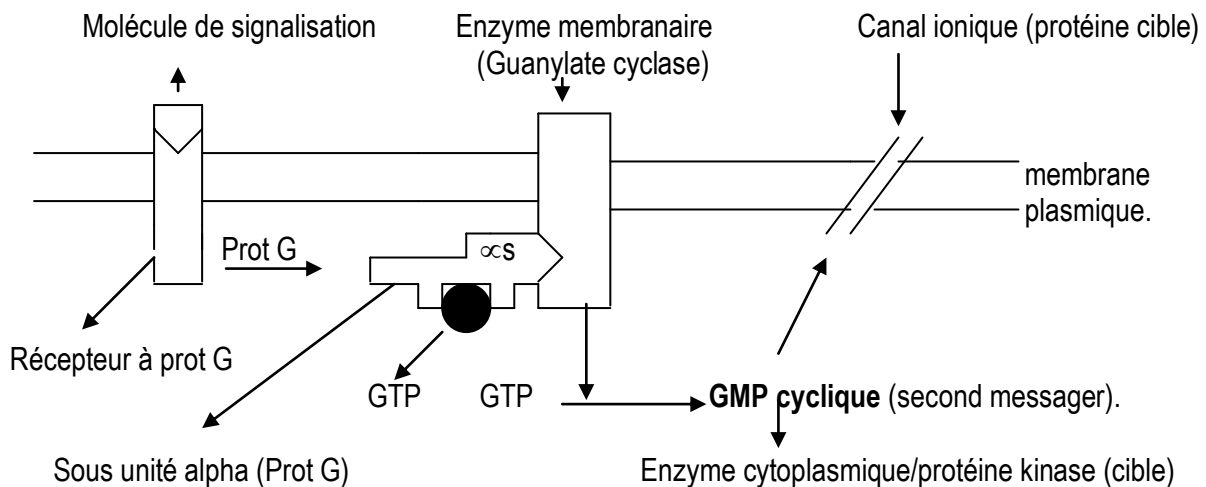


Fig. 22. Récepteur à protéine G (guanylate cyclase=enzyme membranaire) et GMPc=second messenger.

La fixation d'une molécule de signalisation telle l'acétylcholine à son récepteur membranaire entraîne l'activation, à travers la sous unité alpha de la protéine G, de l'enzyme membranaire guanylate cyclase ; la guanylate cyclase activée va entraîner la formation de guanosine monophosphate cyclique ou GMPc comme second messenger à partir de GTP. Ce dernier, à l'instar de l'AMPc, va activer une protéine cible pouvant être une protéine membranaire (ex un canal ionique) ou une enzyme cytoplasmique (ex protéine kinase dépendant du GMPc ou PKG). Une fois son action terminée, le GMPc est dégradé en 5' GMP par l'enzyme phosphodiesterase ou PDE.

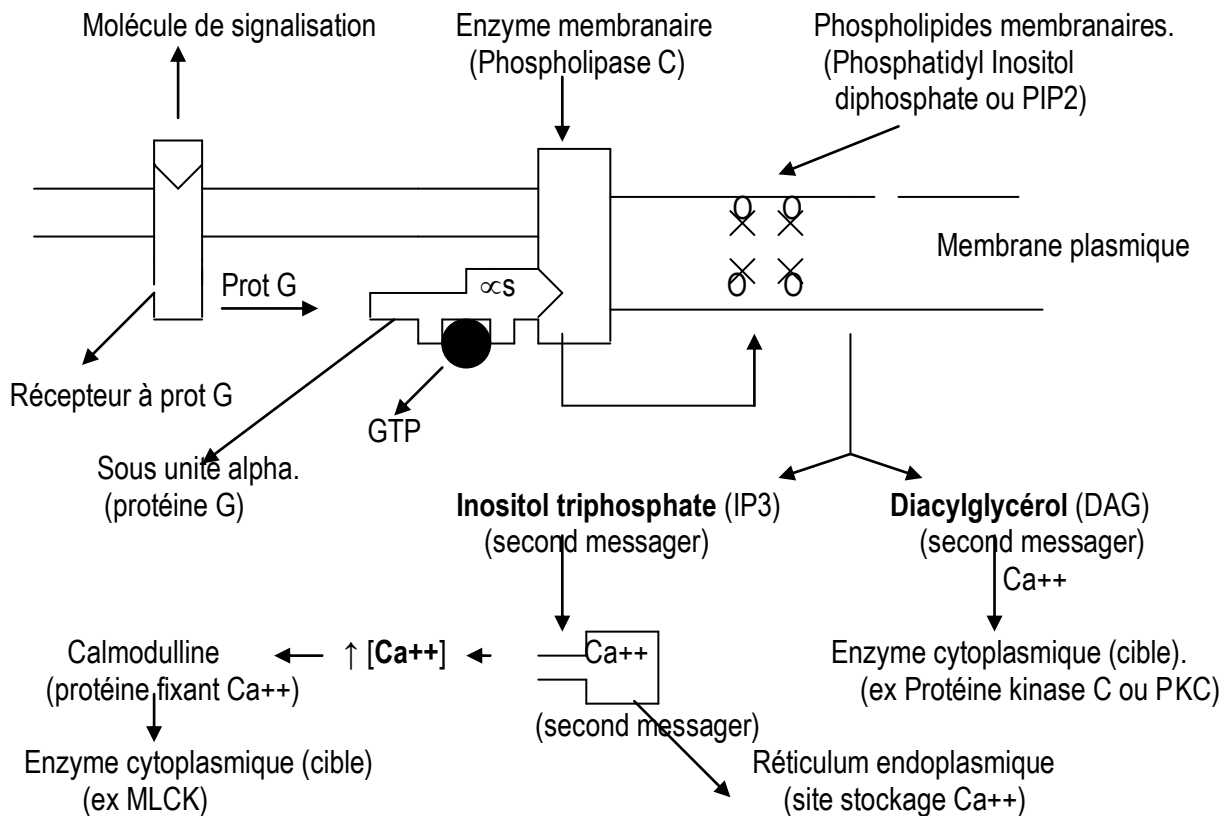


Fig 23. Récepteur à protéine G utilisant la phospholipase C comme enzyme membranaire et l'inositol triphosphate (IP3), le diacylglycérol (DAG et le calcium comme second messagers.

La fixation des molécules de signalisation telles que les catécholamines (adrénaline, noradrénaline)    leur récepteur membranaire (récepteur alpha adrénergique) induit l'activation de la sous unité alpha de la protéine G qui va aller se fixer et activer une enzyme membranaire, la phospholipase C ou PLC ; une fois activée, la PLC va cliver les phospholipides principalement le phosphatidyl inositol diphosphate en 2 seconds messagers intracellulaires, l'inositol triphosphate ou IP3 et le diacylglycérol ou DAG. L'IP3 formé va agir sur le réticulum endoplasmique pour libérer le calcium de son site de stockage et augmenter ainsi la concentration cytosolique du calcium. Le Ca<sup>++</sup> libéré va se fixer sur une protéine transporteuse appelée calmodulline qui fixe 4 ions Ca<sup>++</sup>; le complexe calmodulline-Ca<sup>++</sup> va activer une enzyme cytoplasmique cible, la kinase de la chaîne légère de myosine ou myosin light chain kinase (MLCK) responsable de l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine et partant de la contraction musculaire au niveau de la fibre musculaire lisse. Le DAG formé, en présence du Ca<sup>++</sup>, va activer une enzyme cytoplasmique cible, la protéine kinase dépendant du Ca<sup>++</sup> ou PKC impliquée entre autre dans le processus de prolifération cellulaire.

Les grosses molécules sont des protéines de signalisation intracellulaires qui servent de relais au signal dans la cellule soit en activant la protéine de signalisation suivante de la chaîne ou en générant de petits médiateurs intracellulaires. Ces protéines peuvent être classées, selon leur fonction particulière (bien que plusieurs peuvent tomber dans plus d'une catégorie) en :

- ◆ protéines de relais qui passent simplement le message à la protéine suivante de la chaîne,
- ◆ protéines messagères qui portent le message d'une partie à une autre de la cellule (ex du cytosol au noyau),
- ◆ protéines adaptatrices qui lient une protéine de signalisation à une autre sans convoyer en elles mêmes le signal,
- ◆ protéines amplificatrices, soit des enzymes ou des canaux ioniques, augmentent le signal reçu en produisant de grandes quantités de petits médiateurs intracellulaires ou en activant les protéines de signalisation intracellulaires (signalisation en cascade),
- ◆ protéines de transduction qui convertissent le signal en une forme différente (ex l'enzyme qui forme l'AMPc convertit le signal et l'amplifie en agissant à la fois comme transducteur (convertisseur) et amplificateur),
- ◆ protéines de bifurcation qui envoient le signal d'une voie de signalisation à une autre,
- ◆ protéines intégratives qui reçoivent les signaux de 2 ou plusieurs voies de signalisation et les intègrent avant de les transmettre,
- ◆ protéines régulatrices de gènes latents qui, une fois activées, migrent vers le noyau pour initier la transcription des gènes.

D'autres types de protéines jouant un rôle important dans la signalisation intracellulaire incluent : les protéines modulatrices qui modifient le signal tout le long de la voie ; les protéines d'ancrage ou amarrage qui maintiennent les protéines de signalisation spécifiques dans une localisation donnée dans la cellule en les fixant à la membrane ou au cytosquelette ; les protéines chaperonnes (scaffold proteins) qui sont des protéines adaptatrices et/ou d'ancrage fixant plusieurs protéines de signalisation ensemble dans un complexe fonctionnel à localisation spécifique.

### 1.1.2.3. Cytoplasme

Le cytoplasme est fait du cytosol et des organelles suspendues dans le cytosol.

Le cytosol est le site de la synthèse et de dégradation de protéines. Il réalise aussi la plupart des réactions du métabolisme intermédiaire (càd les réactions par lesquelles certaines petites molécules sont dégradées et d'autres synthétisées pour fournir de base aux macromolécules).

Les principales organelles comprennent le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, la mitochondrie, le peroxysome, les lysosomes.

Le réticulum endoplasmique, dont on distingue 2 types : le lisse et le rugueux à cause des ribosomes fixés à sa face cytosolique, intervient dans la synthèse des protéines membranaires solubles et intégrales dont la plupart sont destinées soit à la sécrétion à l'extérieur de la cellule ou à d'autres organelles. Le réticulum endoplasmique produit aussi la plupart de lipides pour la cellule et sert de lieu de stockage du calcium. Le réticulum endoplasmique envoie la majeure partie de ces lipides et protéines à l'appareil de Golgi.

L'appareil de Golgi consiste en plusieurs replis membranaires appelés « citernes » de Golgi ; il reçoit les lipides et les protéines provenant du réticulum endoplasmique et les dispatche à une variété de destination.

La mitochondrie génère, à partir du cycle de Krebs, la majeure partie de l'ATP utilisé par les cellules pour les réactions nécessitant de l'énergie.

Les peroxysomes sont des petites vésicules contenant des enzymes (ex catalases, urate oxidase...) utilisées dans une variété de réactions oxydatives. Ils diffèrent de la mitochondrie en ce sens qu'ils sont entourés d'une membrane unique et ne contiennent pas d'ADN ou de ribosomes (càd pas de synthèse de protéines). Ils importent leurs protéines du cytosol. A l'instar de la mitochondrie, ils constituent un site principal d'utilisation de l'oxygène. Ils utilisent l'oxygène et le peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée pour réaliser des réactions oxydatives telles que la bêta-oxydation. Similaires aux lysosomes par leur structure mais plus petits, ils contiennent habituellement des enzymes qui utilisent de l'oxygène moléculaire afin d'oxyder (de déshydrogéner) divers substances organiques. Ces réactions produisent de l'eau oxygénée ( $H_2O_2$ ) qui est utilisée, à son tour, par l'enzyme catalase pour oxyder d'autres substances y compris le phénol, l'acide formique, le formaldéhyde et l'alcool qui sont toxiques pour l'organisme. Ce type d'oxydation importe particulièrement pour les cellules hépatique et rénale dont les peroxysomes détoxifient les substances potentiellement toxiques.

Actuellement, les peroxysomes jouent un rôle important dans le traitement de l'insulino-résistance et la dyslipidémie y associée à travers des médicaments appelés « insulin sensitizers » qui agissent comme agonistes des facteurs nucléaires appelés « peroxysome proliferator activated receptor ou PPAR » ; ces facteurs nucléaires induisent la transcription des gènes impliqués dans le catabolisme des lipides à travers la bêta-oxydation. Ce groupe de médicaments est appelé « thiazolidinediones ».

Le cytosquelette est un réseau de filaments qui permet à la cellule de changer de forme et de se mouvoir d'un endroit à un autre et surtout de réarranger ses composantes internes en rapport avec les activités de croissance, de division et d'adaptation cellulaire en réponse aux modifications de son environnement. Le cytosquelette permet donc à la cellule de réaliser ses fonctions spatiales et mécaniques. A cet égard, le cytosquelette facilite la migration des chromosomes pendant la mitose et favorise aussi la division de la cellule mère en 2 cellules filles ; il conduit et guide le trafic intracellulaire des organelles et convoie les substances d'une partie à une autre de la cellule ; il permet aux cellules telles que le spermatozoïde et les globules blancs de se mouvoir ; il fournit la mécanique aux cellules musculaires pour la contraction. Le cytosquelette est fait de 3 types de filaments qui sont indispensables à l'organisation spatiale des cellules : les filaments d'actine qui déterminent la forme de la surface cellulaire et sont nécessaires à la locomotion (mouvements) de la cellule, les filaments intermédiaires qui fournissent la force mécanique et la résistance aux forces de cisaillement, les microtubules qui déterminent la position des organelles intracellulaires et conduisent le trafic intracellulaire.

#### 1.1.2.4. Noyau.

Organite sphérique ou ovale, il constitue la plus grande structure de la cellule. Il contient des unités héréditaires ou gènes (segments d'ADN) qui régissent la structure cellulaire et dirigent les activités cellulaires. Il est séparé du cytoplasme par une membrane appelée « enveloppe (membrane) nucléaire. Les membranes nucléaires interne et externe sont faites de double couche phospholipidique similaire à celle de la membrane plasmique ou cellulaire. Dans l'enveloppe, des pores nucléaires couplés d'eau permettent à la plupart d'ions et molécules hydrosolubles de faire la navette entre le noyau et le cytoplasme. L'ARN-m emprunte cette voie car les pores de la membrane nucléaire ont un diamètre plus grand que celui des canaux de la membrane plasmique.

Le nucléole, corps sphérique nucléaire, constitue une agrégation de protéines, d'ADN et d'ARN non délimitée par une membrane. Les nucléoles se dispersent et disparaissent pendant la division cellulaire et se réorganisent une fois les nouvelles cellules formées. Ils constituent le lieu d'assemblage des ribosomes. Dans une cellule non en phase de division cellulaire, l'ADN et les protéines (histones) sont

tassées de façon lâche et forment une masse appelée « chromatine ». Pendant la division cellulaire, l'ADN et certaines protéines se condensent en forme de bâtonnets appelés « chromosomes ».

La plus grande partie de la machinerie de la cellule favorise la production des protéines qui déterminent les caractéristiques physiques et chimiques des cellules. Certaines protéines sont structurales et contribuent à la formation des membranes plasmiques, des microfilaments... ; d'autres protéines jouent le rôle d'hormones, d'anticorps et de protéines tissulaires dans le tissu musculaire. D'autres encore sont des enzymes chargées de régler le taux d'innombrables réactions chimiques dans la cellule.

Les instructions concernant la synthèse de protéines se trouvent dans l'ADN. Les cellules synthétisent des protéines en traduisant l'information génétique encodée dans l'ADN en protéines spécifiques. Dans ce processus, l'information contenue dans une région de l'ADN (gène) est transcrite (copiée) afin de produire une molécule déterminée d'ARN ou RNA-messenger (RNA-m) qui va migrer du noyau vers le cytoplasme où l'information sera traduite en une séquence spécifique correspondante d'acides aminés dans une molécule de protéines nouvellement produite. Ainsi, la synthèse de protéines comprend 2 étapes principales : la transcription et la traduction.

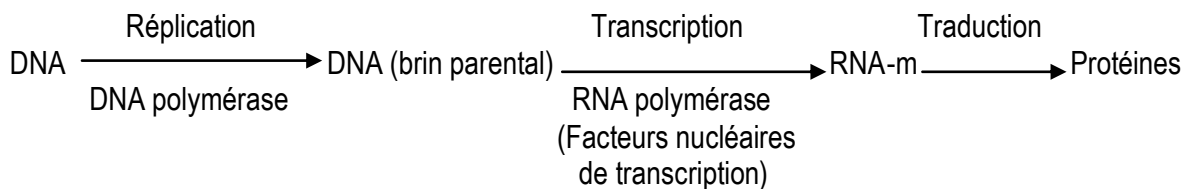


Fig 24. Mécanisme de l'expression des gènes (synthèse des protéines).

La transcription est le processus par lequel l'information génétique encodée dans l'ADN (gènes) est copiée sur un brin d'ARN appelé ARN messager ou RNA-m sous l'effet de l'enzyme RNA polymérase et des facteurs nucléaires de transcription. Dans l'ADN (gènes) se trouvent des régions non-codantes appelées « Introns » qui alternent avec des régions codantes ou « Exons ». Les régions non-codantes et codantes sont précédées par une zone d'initiation de la transcription appelée « promoteur ou zone d'initiation de la transcription » au niveau de laquelle se fixent l'enzyme RNA polymérase et les facteurs nucléaires de transcription.

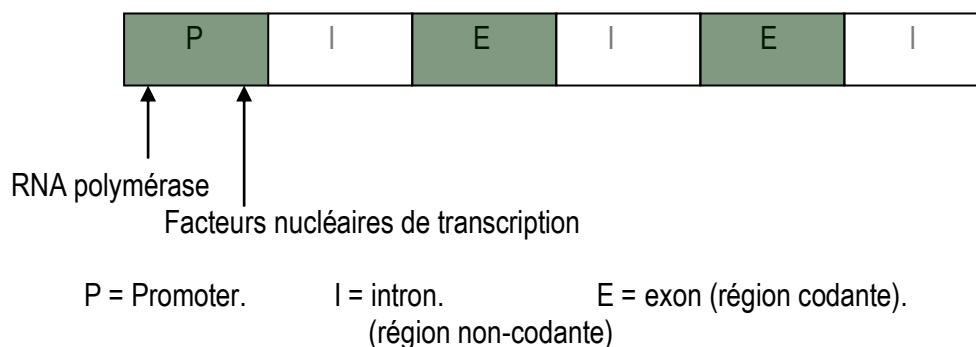


Fig 25: Structure d'un gène (segment d'ADN).

La transcription initiale de l'ARN comprend celle des introns et des exons puis les introns sont excisés par un processus appelé « épissage ou splicing » avant que le RNA-m ne quitte le noyau pour atteindre le cytoplasme, siège de la traduction de l'information en protéines.

La traduction est un processus par lequel l'information contenue dans la séquence des nucléotides de RNA-m détermine la séquence d'acides aminés d'une protéine. Dans la molécule de RNA-m, chaque groupe de 3 nucléotides consécutifs appelé « codon » spécifie un acide aminé.

Il est important de souligner que l'expression de gènes (synthèse des protéines) subit un contrôle transcriptionnel (le plus important) et un contrôle post-transcriptionnel que la recherche médicale peut aujourd'hui influencer à travers la thérapie génique.

## **1.2. Maladie au niveau cellulaire.**

### **1.2.1. Réponse cellulaire au stress ou agression tissulaire.**

Le stress de la vie nécessite un fort pouvoir d'adaptation de la part de la cellule prise isolément et de l'organisme dans son ensemble. Cependant, cette capacité d'adaptation (compensation) dans les 2 cas (cellule isolée ou organisme entier) est limitée dans le temps et peut même être dépassée entraînant ainsi la lésion ou mort cellulaire. Cette lésion cellulaire, si elle est étendue, entraîne un dysfonctionnement de tout l'organisme. Tout stress (agression) exerce son effet d'abord au niveau biochimique et moléculaire (cellulaire) ; c'est seulement quand les modifications structurales et biochimiques atteignent un stade avancé qu'il est possible de savoir s'il y eu adaptation ou lésion cellulaire. Le stress peut entraîner une rupture de la membrane cellulaire ou des altérations des organelles qui sont alors séquestrées dans des vacuoles autophagiques en vue de protéger le reste de la cellule.

L'adaptation (compensation) cellulaire peut se faire par:

- une modification de la fonction cellulaire en termes d'augmentation du nombre d'enzymes, de mitochondries, de réticulum endoplasmique... ou
- une modification de la morphologie cellulaire normale en augmentant sa taille (hypertrophie) en cas d'hyperréactivité ou en la diminuant par perte de substances (hypotrophie/atrophie). L'atrophie représente une forme d'adaptation cellulaire à une diminution de la capacité de travail, une hypoperfusion ou une perte de stimulation endocrinienne.

### **1.2.2. Causes de lésion ou mort cellulaire.**

La plupart d'agression affectent profondément les fonctions cellulaires fondamentales telles que : la production d'énergie nécessaire au métabolisme normal, la synthèse des protéines (enzymes et protéines structurales), le maintien de l'équilibre ionique et osmotique cellulaire et la reproduction (division cellulaire).

Les agressions susceptibles d'altérer ces fonctions cellulaires comprennent : l'anoxie, les agents physico-chimiques, les agents biologiques, les facteurs immunologiques, les troubles génétiques, les agressions nutritionnelles, le vieillissement. Chaque agression détermine des modifications morphologiques caractéristiques pouvant permettre leur identification par un pathologiste entraîné. C'est le cas du granulome de la tuberculose, de la syphilis, de la lèpre, de la sarcoïdose....

#### 1.2.2.1. Anoxie.

L'anoxie est communément due à une interruption de l'apport sanguin (ex occlusion artérielle ou veineuse par thrombose ou vasculopathie) à un tissu ; elle est rarement due à la perte de capacité de transport d'oxygène du sang (capacité oxyphorique) (ex cas d'anémie ou d'empoisonnement au monoxyde de carbone ou CO). L'anoxie entraîne une perte du pouvoir oxydatif aérobie de la cellule (diminution de la réserve en énergie sous forme d'ATP). En fonction de sa sévérité, elle induit des altérations d'abord cellulaires puis au niveau tissulaire allant de la turgescence cellulaire à la mort cellulaire anoxique.

#### 1.2.2.2. Agents physico-chimiques.

Les agents physiques comprennent la chaleur et le froid, le traumatisme physique, l'énergie rayonnante et l'énergie électrique.

Le froid extrême entraîne une vasoconstriction compensatrice diminuant l'apport sanguin aux cellules qui sera suivie par une altération du contrôle vasomoteur de la paroi vasculaire (microcirculation) avec comme conséquence une vasodilatation et une extravasation du sang.

La haute température entraîne une brûlure tissulaire précédée d'une hyperactivité métabolique avec déséquilibre entre l'apport et les besoins métaboliques cellulaires. L'hyperactivité métabolique associée au déficit d'apport sanguin va entraîner une accumulation de métabolites acides avec diminution du pH à des valeurs critiques. La haute température et l'acidité sont responsables de la dénaturation des protéines.

Le traumatisme physique entraîne un écrasement ou une rupture cellulaires ou encore une dislocation cellulaire.

Les rayons (UV,X), les radio-isotopes, les produits radioactifs produisent des lésions cellulaires par les mécanismes suivants : ionisation des constituants cellulaires qui deviennent instables ou action indirecte par ionisation de l'eau cellulaire avec production des radicaux libres [l'ion hydroxyl (OH-) et le proton (H+)] ou autres intermédiaires instables (peroxyde d'hydrogène ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HO<sub>2</sub>). Ces produits réagissent avec d'autres constituants cellulaires pour propager l'ionisation. L'ionisation a comme conséquence l'oxydation des groupes thiols (SH) des protéines et la rupture des ponts hydrogènes entraînant une inactivation des enzymes, une altération de l'ADN.

Les agents chimiques (ex CCl<sub>4</sub>, HgCl<sub>2</sub>) entraînent une altération de certaines fonctions vitales telles que la perméabilité membranaire, l'homéostasie osmotique ou la fonction enzymatique.

#### 1.2.2.3. Agents biologiques (bactérie, virus, parasites, mycoses).

Ils représentent la cause la plus fréquente de lésion ou mort cellulaire. Les bactéries produisent des endotoxines ou exotoxines responsables de la toxicité cellulaire. Les virus incorporent leur ADN au génome de l'hôte en altérant la synthèse protéique normale ou les mécanismes régulateurs de l'homéostasie cellulaire.



#### 1.2.2.4. Agressions immunologiques.

La réponse immune est habituellement orientée vers un antigène exogène (ex réaction de sensibilité à la piqûre d'une abeille) ; cependant, il peut se faire qu'elle soit orientée vers les antigènes propres du sujet. On parle alors de maladie auto-immune ou de l'auto-immunité.

#### 1.2.2.5. Désordres génétiques.

Il existe différents types d'atteinte génétique :

- Il peut s'agir de la transmission génétique des troubles de développement soit par mutation in utéro (cas du Syndrome de Down ou Mongolisme ou Trisomie 21 caractérisé par une anomalie de division des gamètes ou de division mitotique de l'œuf fécondé (zygote) conduisant à des modifications du caryotype chez l'embryon) ou de façon héréditaire familiale (cas de l'hémophilie, anomalie héréditaire récessive liée au chromosome X faisant que les femmes sont porteuses de la tare sans manifestations cliniques car le chromosome X sain produit normalement les facteurs anti-hémophiliques de coagulation. L'homme (XY) atteint ne peut compenser le défaut de synthèse des facteurs anti-hémophiliques de coagulation et présente des manifestations cliniques.
- Il peut s'agir des déficiences héréditaires en enzymes spécifiques avec altération de l'activité métabolique cellulaire. Ces affections sont appelées « Erreurs innées du métabolisme ».

#### 1.2.2.6. Désordres nutritionnels.

Les excès (obésité) et les déficits nutritionnels (malnutrition) sont de cause de lésion et de mort cellulaire. L'obésité entraîne l'athérosclérose responsable de la forte morbidité et mortalité cardiovasculaires en Occident et actuellement dans les pays en développement dont ceux de l'Afrique sub-saharienne. La malnutrition protéino-énergétique interfère avec l'activité métabolique et énergétique de la cellule (absence d'enzymes nécessaires à la production d'énergie).

#### 1.2.2.6. Vieillesse.

Quoique considéré comme un processus physiologique, sa vitesse de développement chez certains individus ou dans certaines races ou groupes ethniques suggère que certains facteurs, non encore élucidés, peuvent être responsables de la lésion cellulaire de l'âge avancé. On note que certains individus de 80 ans maintiennent encore une fonction normale tandis que d'autres à 60 ans seulement mènent une vie végétative. D'où des facteurs autres que l'âge doivent intervenir dans la lésion cellulaire due au vieillissement. Ce processus normal est accompagné d'une modification progressive des réactions d'adaptation homéostatiques du corps. Il s'agit d'une réaction généralisée qui produit des modifications observables sur les plans de la structure et de la fonction ainsi qu'une vulnérabilité accrue à la maladie et au stress lié à l'environnement.

La théorie des radicaux libres, issus du métabolisme cellulaire, paraît mieux expliquer le processus de vieillissement à travers l'altération des protéines, de l'ADN et la baisse de l'activité anti-oxydante. La glycosylation non-enzymatique des protéines tissulaires et circulantes a aussi été évoquée pour expliquer ce processus. La réduction du pouvoir de renouvellement du capital cellulaire a aussi été évoquée.

### 1.2.3. Mécanismes de la lésion (mort) cellulaire à l'étage bio-moléculaire.

#### 1.2.3.1. Mort cellulaire par agression tissulaire.

Toute agression cellulaire peut altérer :

- soit la membrane cellulaire avec comme conséquence des troubles de la perméabilité, de transport ionique et de l'activité enzymatique,
- soit la respiration oxydative mitochondriale avec comme conséquence une altération du pH et des réserves cellulaires en énergie,
- soit les processus cellulaires de synthèse protéique et de reproduction/croissance cellulaire.

#### 1.2.3.2. Mort cellulaire naturelle (sans agression tissulaire) ou mort cellulaire programmée ou apoptose.

##### 1.2.3.2.1. Définition.

Dans les organismes multicellulaires, les cellules non utiles ou celles représentant une menace pour l'organisme sont détruites par un processus hautement régulé de « suicide cellulaire » appelé « mort cellulaire programmée ou apoptose ». L'apoptose est médiée par des enzymes protéolytiques appelées « **caspases** » qui induisent la mort cellulaire en clivant des protéines spécifiques dans le cytoplasme et le noyau. Les caspases existent sous forme de précurseurs inactifs ou procaspases qui sont habituellement activés par clivage par d'autres caspases produisant ainsi une cascade protéolytique de caspases.

Contrairement à la nécrose (processus inflammatoire) secondaire à l'agression tissulaire, l'apoptose est caractérisée par le ratatinement et la condensation de la cellule ; l'enveloppe nucléaire se désagrège et l'ADN se brise en fragments ; la surface cellulaire est modifiée exprimant des propriétés entraînant la phagocytose rapide de la cellule avant la fuite de son contenu (qui peut être responsable des manifestations inflammatoires).

Le processus d'activation des caspases peut être initié par des signaux intracellulaires ou extracellulaires de mort cellulaire qui amènent les molécules adaptatives intracellulaires d'agrèger et activer les procaspases. Certaines cellules lésées se suicident :

- en produisant elles mêmes la protéine « **Fas ligand** » (molécule informatrice d'initiation de l'apoptose) et son récepteur membranaire, « **Fas ligand récepteur** » ou
- en initiant l'agrégation des procaspases et l'activation intracellulaire des caspases.

Dans la voie la mieux comprise, la mitochondrie libère la protéine transporteuse d'électrons, **cytochrome c**, dans le cytosol où elle se fixe et active une protéine adaptatrice appelée « **Apaf-1** » qui active à son tour la cascade procaspase. La lésion du DNA peut initier l'apoptose ; cette réponse requiert la protéine p53 (protéine suppressive des tumeurs) qui peut activer les gènes codant pour les protéines favorisant la libération de cytochrome c à partir de la mitochondrie ; ces protéines appartiennent à la famille Bcl<sub>2</sub>.

L'activation des caspases est régulée au niveau intracellulaire par des protéines membres des familles Bcl<sub>2</sub> et IAP (inhibitors of apoptosis ou inhibiteurs de l'apoptose). Les protéines de la famille Bcl<sub>2</sub>

contribuent à la régulation de l'activité des caspases en favorisant la libération du cytochrome c de la mitochondrie ou en se fixant et inactivant les IAPs. Les protéines de la famille des IAPs régulent l'apoptose de 2 manières : soit en se fixant à certaines procaspases prévenant ainsi leur activation ou en se fixant aux caspases inhibant ainsi leur activité.

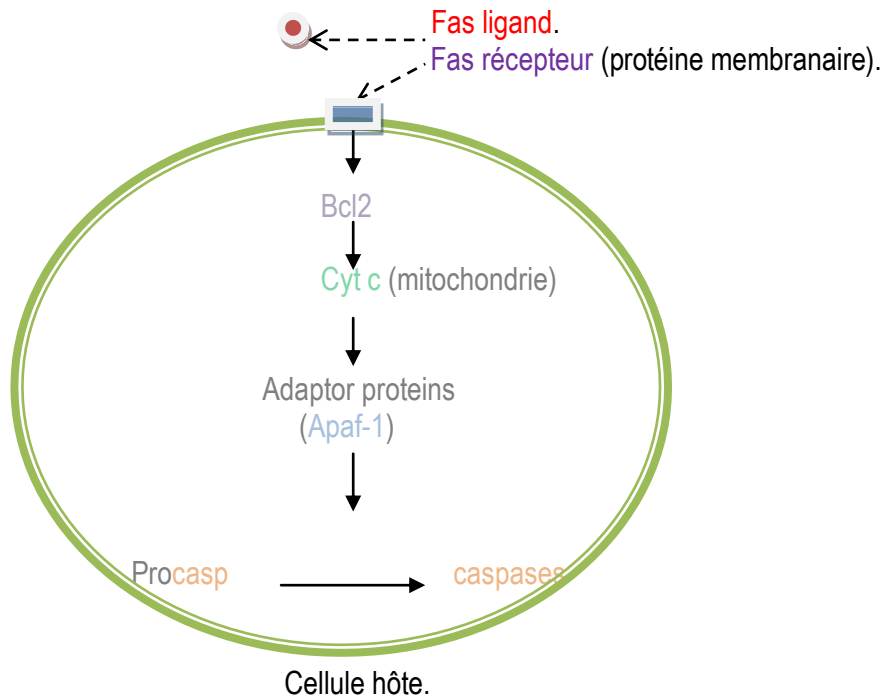


Fig 26. Mécanismes de signalisation dans le processus d'apoptose.

## **Chapitre II : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'IMMUNITE.**

### **2.1. Rappel de physiologie sur les mécanismes de défense de l'organisme.**

L'organisme humain est constamment soumis à diverses agressions ou stress dont les plus importantes et les plus fréquentes sont les agressions par les agents biologiques tels que les bactéries, virus, parasites et mycoses. Pour faire face à ces agressions répétées et neutraliser les agents agresseurs, l'organisme fait appel à un système de défense fait d'une **barrière physico-chimique en première ligne** et d'un **système plus élaboré appelé système immunitaire** ; le système immunitaire **se répartit en immunité non spécifique ou innée** et **immunité spécifique ou acquise** (au contact des agents agresseurs) qui coopèrent dans la neutralisation et l'élimination de l'agent agresseur.

#### **2.1.1. La barrière physico-chimique.**

La **peau et les muqueuses** constituent la 1<sup>ère</sup> ligne de défense contre les agents agresseurs. Des barrières mécaniques et chimiques bloquent l'attaque initiale des microorganismes pathogènes et des substances étrangères qui cherchent à pénétrer dans l'organisme.

Grâce à ses nombreuses couches de cellules très compactes et kératinisées, la couche épithéliale externe de la peau ou épiderme forme une barrière physique (mécanique) à l'entrée des microbes. De plus, la **desquamation régulière des cellules épidermiques contribue à l'élimination des microbes**.

Les muqueuses, comme la peau, sont faites d'une couche épithéliale qui recouvre une couche de tissu conjonctif. Les muqueuses tapissent les cavités qui s'ouvrent sur l'extérieur c'est-à-dire celles de voies gastro-intestinales, respiratoires, et uro-génitales. Les cellules épithéliales d'une muqueuse sécrètent un liquide, le **mucus**, qui empêche les cavités de se dessécher ; sa consistance légèrement visqueuse permet l'emprisonnement des microbes et des substances étrangères.

- **La muqueuse nasale possède des poils recouverts de mucus qui filtrent l'air et emprisonnent les microbes, la poussière et les polluants.**
- **La muqueuse des voies respiratoires supérieures est pourvue de cils qui sont des prolongements en forme de poils des cellules épithéliales.**
- D'autres mécanismes destinés à protéger les couches épithéliales de la peau et des muqueuses :
  - **l'appareil lacrymal (larmes) est le mécanisme de protection de l'œil ;**
  - **la salive, sécrétée par les glandes salivaires, dilue les microbes et les élimine de la surface des dents ;**
  - **l'écoulement de l'urine permet de nettoyer l'urètre et empêcher la formation des colonies de microbes dans le système urinaire ;**
  - **les sécrétions vaginales évacuent les microbes du corps féminin ;**
  - **la défécation et le vomissement expulsent les microbes du tube digestif.**

Certains agents chimiques contribuent également à donner à la peau et aux muqueuses un haut degré de résistance aux agents pathogènes :

- Le sébum, sécrété par les glandes sébacées de la peau, forme une pellicule protectrice à la surface ; il contient des acides gras non saturés qui inhibent le développement certains champignons et bactéries pathogènes.
- La sueur, qui contient une enzyme la lysozyme capable de détruire la paroi cellulaire de diverses bactéries pathogènes ; la lysozyme se retrouve aussi dans les larmes, la salive, les sécrétions nasales et le liquide interstitiel.
- L'acide hyaluronique retrouvé dans le tissu conjonctif, a une action anti-microbienne.
- Le suc gastrique est un mélange d'acide chlorhydrique (HCl), d'enzymes et de mucus produits par les glandes gastriques ; le taux élevé d'acidité gastrique (pH 1,2-3) détruit plusieurs types de bactéries et toxines bactériennes.
- Les sécrétions vaginales, légèrement acides, empêchent la pullulation microbienne.

### 2.1.2. Types et mécanismes de l'immunité non spécifique ou innée.

L'immunité non spécifique est un mécanisme de défense déclenché par l'introduction de tout corps étranger dans l'organisme ; il ne tient pas compte de la nature (qualité) et de la localisation de l'agent agresseur et intervient comme un moyen de défense standard. *Elle est basée sur l'initiation d'une réaction inflammatoire ou inflammation qui a pour finalité le passage des cellules phagocytaires du plasma vers le site d'agression (tissu) en vue de la phagocytose de l'agent agresseur.* Ainsi, la réaction inflammatoire ou inflammation est par essence un mécanisme physiologique en réponse à une atteinte de l'intégrité tissulaire même si, dans certaines circonstances, il peut devenir pathologique.

La réaction inflammatoire ou inflammation est donc l'ensemble de phénomènes réactionnels se produisant dans le tissu conjonctif en réponse à une agression. Lorsqu'elle est superficielle (ex au niveau de la peau), elle induit 4 signes cardinaux décrits par Celse à savoir : rubor (rougeur), calor (chaleur), dolor (douleur) et tumor (tumeur ou tuméfaction) ; à ces signes, Galien ajouta un 5<sup>ème</sup> appelé functio lesae (impotence fonctionnelle).

En fonction de phénomènes histologiques observés, on distingue schématiquement 2 phases successives dans l'évolution du processus inflammatoire ou inflammation : la phase précoce ou aiguë exsudative et la phase tardive ou chronique proliférative.

#### 1<sup>o</sup> Phase précoce ou aiguë exsudative.

Elle suit immédiatement l'agression et est caractérisée par l'association des phénomènes vasculaires à une réaction cellulaire faite d'une infiltration locale (site d'agression) de cellules phagocytaires (neutrophiles, mono/macrophages) et d'un exsudat plasmatique.

Les phénomènes vasculaires sont les plus précoces et induits par la libération des médiateurs chimiques ; ils consistent en une vasodilatation (stase sanguine) et une augmentation de la perméabilité capillaire. Ces phénomènes vasculaires rendent compte de la rougeur (rubor) des téguments et de la chaleur locale (calor). Cette vasodilatation entraîne une exsudation plasmatique responsable d'une infiltration locale par un liquide plus ou moins riche en fibrinogène, albumine et globulines (NB : normalement la vasodilatation induit une transsudation mais ici l'exsudat est lié au fait que les neutrophiles, comme nous le verrons plus loin, induisent une lésion endothéliale lors de la margination et de la leucodiapédèse laissant passer ainsi les protéines plasmatiques) ; cette exsudation

rend compte de la tuméfaction (tumor), de l'œdème, de l'épanchement séreux et de la douleur (par compression des terminaisons nerveuses).

Les phénomènes cellulaires sont caractérisés par le passage transcapillaire des cellules sanguines (phagocytes) vers le site d'agression. Ce passage est sous la dépendance des médiateurs chimiotactiques provenant de l'agent agresseur et de divers médiateurs chimiques pro-inflammatoires (cytokines) d'origine cellulaire. Les neutrophiles, par le phénomène de margination (càd quittent le courant axial dans le vaisseau) et de leucodiapedèse (càd passage à travers les pores de la paroi capillaire), constituent les principales cellules qui subissent ce passage transcapillaire.

## 2<sup>o</sup> Phase tardive ou chronique proliférative (phase de réparation).

Elle est caractérisée anatomiquement par une importante infiltration et une prolifération prédominante des cellules mononucléées (monocytes/macrophages, lymphocytes) avec présence de fibroblastes. Cette prolifération cellulaire s'accompagne d'une hyperproduction de collagène génératrice de fibrose et d'une prolifération vasculaire avec des néo-vaisseaux.

Il est important de souligner que cette séquence classique phase aiguë – phase chronique n'est pas toujours respectée ; certaines réactions inflammatoires ne dépassent pas la phase aiguë exsudative (ex la goutte où la phagocytose a rapidement raison de l'agresseur, cristaux d'urate ou acide urique) tandis que d'autres telles que l'inflammation secondaire à la tuberculose évolue d'emblée sur le mode prolifératif chronique à cause de la persistance du germe dans l'organisme.

En résumé, la réponse non spécifique fait appel à des facteurs humoraux appelés « médiateurs chimiques » et à des facteurs cellulaires faits de polynucléaires neutrophiles et des mono/macrophages. Les médiateurs chimiques peuvent être d'origine plasmatique (fractions du complément tels que C3, C5, complexe C5,6,7, kinines, produits de dégradation de la fibrine ou PDF et les fibrinopeptides de la coagulation tels que le facteur XII ou de Hageman) ou tissulaire (amines vasoactives telles que histamine, sérotonine emmagasinées dans les plaquettes, les mastocytes et les neutrophiles, les dérivés de l'acide arachidonique tels que les prostaglandines et les leucotriènes, les radicaux libres (radical hydroxyl ou OH<sup>-</sup>, ion superoxyde, peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée), les protéases, les cytokines telles que l'interleukine 1 ou IL-1, tumor necrosis factor-alpha (facteur de nécrose tumorale) ou TNF- $\alpha$ . A côté de leur action chimiotactique et vasodilatatrice, certains médiateurs ont des effets particuliers tels que l'effet pyrogène (Qui provoque de la fièvre : Au cours des infections bactériennes, des substances pyrogènes de nature protéique sont libérées par les bactéries (endotoxines) ou par les globules blancs. Ces protéines agissent sur le tronc cérébral, qui renferme le centre de régulation thermique, ce qui entraîne une élévation de la température du corps. Dans la préparation des médicaments destinés à être injectés, les plus grandes précautions sont prises pour éliminer toute substance pyrogène : © Larousse 2006) pour les prostaglandines, l'effet algogène pour la bradykinine, l'effet cytolytique pour les radicaux libres, les protéases et les fractions du complément. Les cellules impliquées dans la réponse inflammatoire non spécifique incluent les polynucléaires neutrophile et les mono/macrophages.

A côté des signes cardinaux (cas inflammation superficielle) énumérés ci-dessus, l'inflammation peut s'accompagner des signes systémiques incluant la fièvre, les modifications endocriniennes et les modifications de la synthèse hépatique de protéines.

La fièvre est due à l'effet des médiateurs pyrogènes tels que l'interleukine 1 ou IL-1 et les prostaglandines sur l'hypothalamus (thermogenèse).

Les modifications endocriniennes sont liées à la stimulation par l'agent agresseur de l'hypothalamus qui répond, à court terme, par une stimulation du système nerveux sympathique et partant de la médullosurrénale qui produit une quantité importante des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) et, à long terme, par la sécrétion des hormones de la libération de la corticostimuline (CRH), la thyrostimuline (TRH) et de l'hormone de croissance (GHRH) qui vont agir sur l'hypophyse antérieure pour la sécrétion, respectivement, de l'ACTH, la TSH et l'hormone de croissance. L'ACTH va à son tour agir sur la corticosurrénale pour la sécrétion des glucocorticoïdes (cortisol) ; la TSH va stimuler les thyroïdes à sécréter les hormones thyroïdiennes T3 et T4. L'action conjuguée des catécholamines et des différentes hormones ci-dessus entraîne une diminution de l'anabolisme au profit d'une augmentation du catabolisme. D'où l'élévation du catabolisme protéique et lipidique ainsi qu'une élévation de la glycémie à travers la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatiques.

Les modifications de la synthèse hépatique des protéines sont dues principalement à l'effet des médiateurs chimiques principalement l'interleukine 1 ou IL-1 sur la cellule hépatique. En effet, le foie participe de façon déterminante à la réponse inflammatoire en augmentant et modifiant la synthèse hépatocytaire de protéines appelées « protéines de la phase aiguë » de l'inflammation.

En fonction de l'intensité et de l'amplitude de la réponse hépatocytaire et du taux de catabolisme des protéines de l'inflammation, on distingue :

- protéines dont le taux plasmatique s'élève de 25-50% : céruloplasmine, fraction C3 du complément.
- protéines dont le taux plasmatique s'élève de 100-200% : alpha-1-anti-trypsine, alpha-1-chymotrypsine, alpha-1-glycoprotéine acide (orosomucoïde), fibrinogène, haptoglobine.
- protéines dont le taux plasmatique s'élève de plus de 500% : sérum albumine, protéine C réactive(CRP).

La réaction inflammatoire peut être déclenchée par :

- des **microorganismes** (bactéries, virus, parasites, mycoses) , on parle dans ce **d'inflammation septique** ;
- des corps étrangers (protéines étrangères telles que le pollen, les cristaux de silice ou d'amiante) ;
- des lésions tissulaires avec formation des débris après atteinte mécanique (piqûre, blessure, frottement), chimique (acides et bases), physique (chaleur, froid ou rayonnement X, UV, radioactif) ou encore sous l'influence d'inducteurs endogènes comme les cellules tumorales tuées, les hémorragies, les réactions auto-immunes ou les cristaux formés dans l'organisme (urates, oxalate, phosphate de cholestérol)

### 2.1.3. Types et mécanismes de l'immunité spécifique ou acquise.

L'immunité spécifique est de mise dans les agressions d'origine infectieuse et immunologique et est **spécifique de la nature et de la localisation (extracellulaire ou intracellulaire) de l'agent agresseur.**

Elle met en jeu, en plus des mécanismes de la réponse non spécifique, des **facteurs cellulaires** principalement mononucléés (mono/macrophages, lymphocytes) et des **facteurs humoraux** spécifiques incluant les lymphokines et les immunoglobulines ou anticorps.



Les cellules de l'immunité spécifique sont essentiellement représentées par les **macrophages** et les **lymphocytes B et T** dont le rôle fondamental dans la réaction immunitaire implique une étroite collaboration.

*Le macrophage, responsable de la **phagocytose** de l'agent agresseur dans la réponse non spécifique, joue dans la réponse spécifique un rôle particulier qui est celui de **présenter** l'antigène (fragment de l'agent agresseur) au lymphocyte T doué de mémoire immunitaire d'où son nom de cellule présentant l'antigène ou « **antigen presenting cell** ou APC». Cette présentation est indispensable à la prolifération, à la différenciation et à l'activité fonctionnelle des lymphocytes. Au cours du processus de présentation de l'antigène, des **fragments (peptides)** de l'agent agresseur **sont exprimés**, après phagocytose et digestion de ce dernier, à la surface des macrophages ; **pour faciliter leur reconnaissance par le lymphocyte T helper, ces fragments sont fixés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (qui déterminent ce qui est soi et non soi). Le complexe peptides-molécules de classe II va se fixer au récepteur du lymphocyte T helper (TCR) pour l'activer ; le complexe antigène-CMH II-TCR est stabilisé par la fixation de la molécule CD4 du lymphocyte T helper sur le CMH II.***

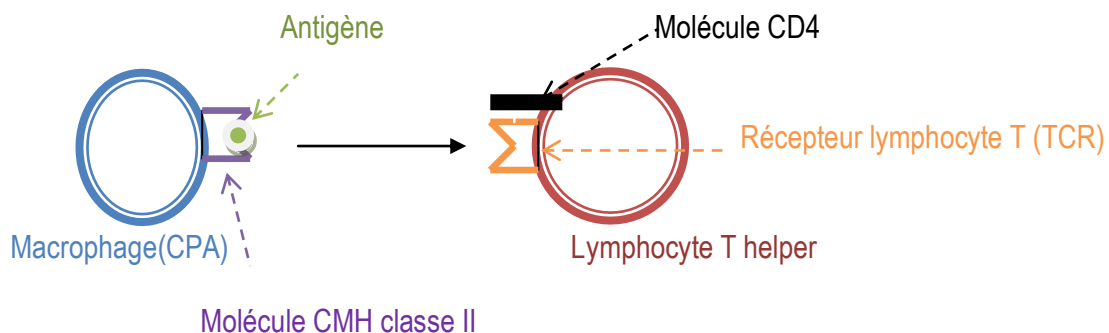


Fig. 27. Présentation de l'antigène par le macrophage au lymphocyte T4 (CD4).

**Le lymphocyte B se transforme en lymphocyte activé avec l'aide du lymphocyte T Helper puis se différencie en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.**

Le lymphocyte T suppresseur (CD8) peut, également, être activé ; cette transformation en lymphocytes T activés par le lymphocyte Helper à travers la sécrétion des médiateurs chimiques appelés cytokines. Ces lymphocytes T suppresseurs activés (cytotoxiques) peuvent sécréter des médiateurs chimiques particuliers appelés lymphokines mais aussi avoir une activité cytotoxique directe (à travers la sécrétion des protéines telles que la perforine).

Sur la base des concepts ci-dessus, on distingue 2 types d'immunité spécifique : l'immunité à médiation humorale et l'immunité à médiation cellulaire.



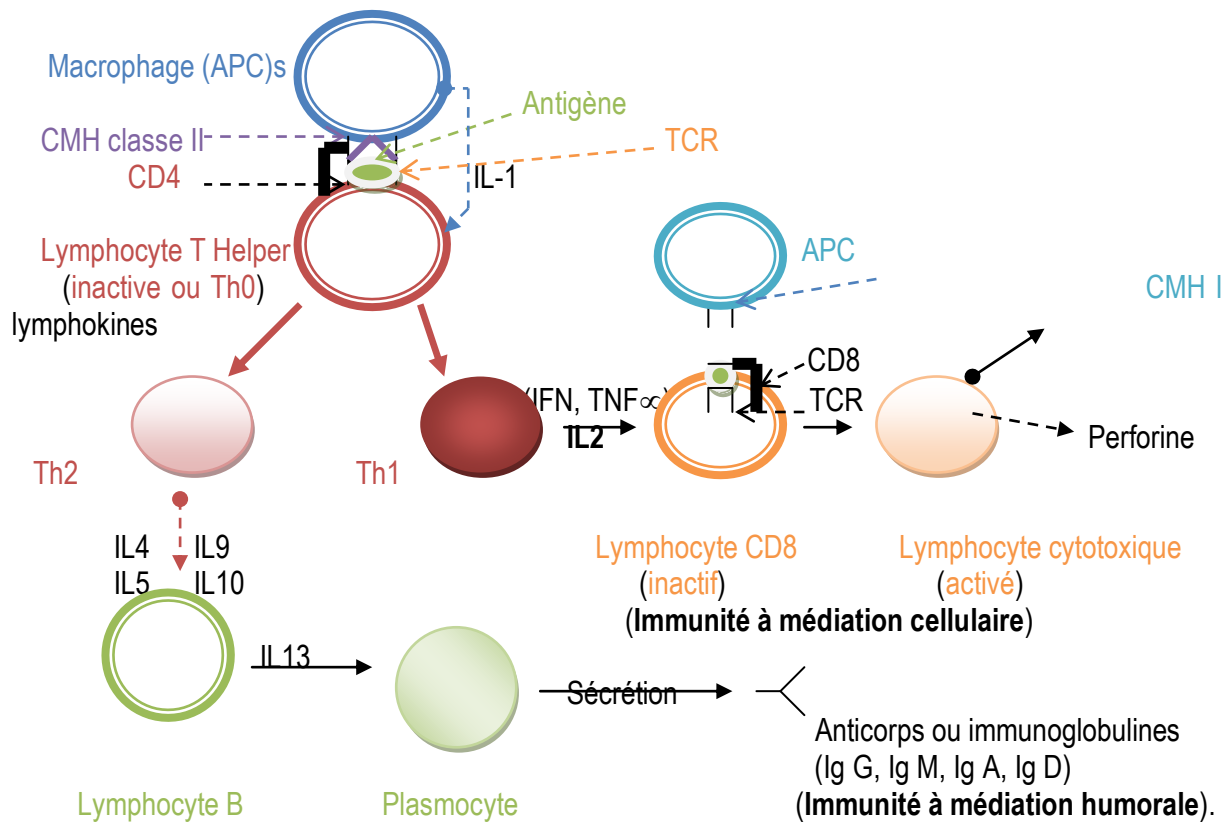
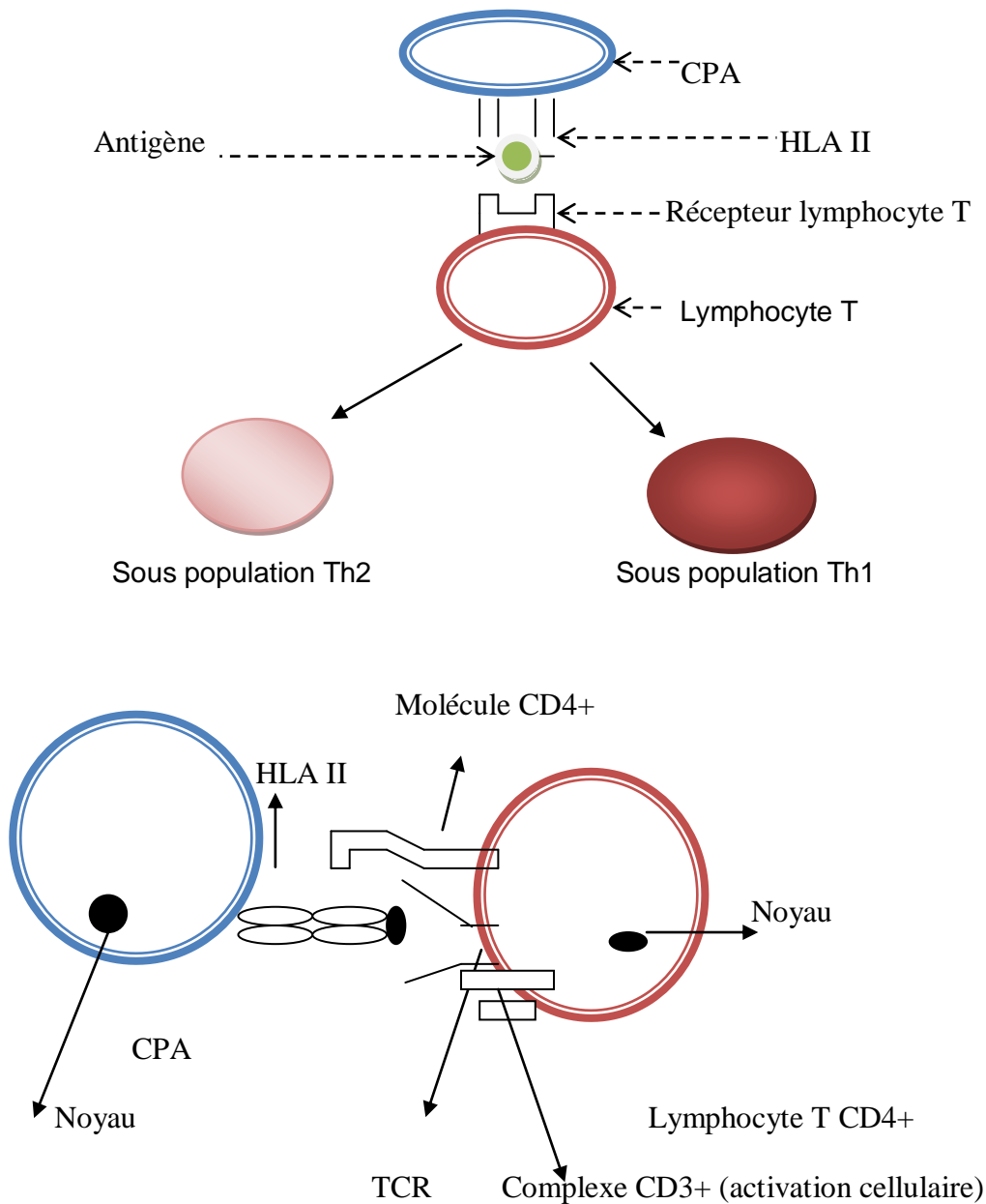


Fig 28. Mécanismes d'activation de l'immunité humorale et cellulaire.

#### 2.1.3.1. Immunité spécifique à médiation humorale :

Elle est basée sur la **production des anticorps** par les lymphocytes B différenciés en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. L'introduction dans les tissus d'un agent agresseur entraîne sa phagocytose et l'expression à la surface du macrophage des fragments (peptides) des protéines de l'agent agresseur avec les molécules du CMH de classe II ; le complexe molécules du CMH de classe II-antigène à la surface du macrophage (cellule présentant l'antigène) se fixe au récepteur CD4 du lymphocyte Thelper inactif ou Th0. Après cette reconnaissance, *le macrophage sécrète une molécule de signalisation*, une cytokine appelée *interleukine 1 ou IL-1*, qui active le Th0 ; le lymphocyte TH0 activé se différencie en sous population TH2 qui, à son tour, sécrète des molécules de signalisation appelées interleukines 4, 5 et 10 (IL-4, IL-5, IL-10). Ces cytokines induisent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps qui vont s'attaquer à l'agent agresseur lors de toute introduction ultérieure dans les tissus.



#### 2.1.3.2. Immunité spécifique à médiation cellulaire :

Dans cette réponse immune orientée vers les agents agresseurs à localisation intracellulaire, la présentation de l'antigène par le macrophage au lymphocyte T helper inactif ou Th0 induit sa différenciation en sous population Th1. **Le lymphocyte Th1 va sécréter une cytokine, l'interleukine 2 ou IL-2, qui va induire la prolifération des lymphocytes CD8 ayant au préalable reconnu, grâce à son**

récepteur, l'antigène fixé sur la molécule CMH classe I (APC) et leur transformation en lymphocytes T cytotoxiques sécréteurs de lymphokines et doués de cytotoxicité directe à l'égard des cellules exprimant à leur surface l'antigène fixé à la molécule CMH classe I contenant l'agent agresseur (cfr Fig 28).

*L'interféron-gamma (IFN-gamma), une autre cytokine sécrétée par le lymphocyte Th1, amplifie la réponse non spécifique en activant les macrophages et les cellules natural killer (NK cell). Les cellules NK sont des lymphocytes spécialisés dans la lutte non spécifique contre les virus, les mycobactéries et les cellules tumorales.* Elles reconnaissent leurs victimes, cellule infectée ou cellule tumorale, grâce à la surface « étrangère » (absence HLA ou "complexe majeur d'histocompatibilité" propre à l'organisme) ou bien s'associent par leurs récepteurs Fc aux antigènes opsonisés présents à la surface des cellules victimes. *Dans chaque cas, les cellules NK trouvent la membrane cellulaire des cellules victimes grâce à la perforine libérée responsable de la cytolysse des cellules victimes.* Non seulement ce phénomène prive les virus ayant envahi les cellules de leur capacité de se multiplier (équipement enzymatique de la cellule hôte) mais en plus, il les rend accessibles au reste du système immunitaire. Les défensines, peptides libérés par les phagocytes, ont une action cytotoxique non spécifique (via entre autres, la formation de canaux ioniques dans la membrane de la cellule cible) sur les agents pathogènes résistant aux cellules NK.

## 2.2. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'IMMUNITÉ.

### 2.2.1. Mécanismes généraux des troubles de l'immunité :

Les troubles de l'immunité peuvent résulter des propriétés particulières de l'agent agresseur (virulence, échappement au système de défense de l'organisme) qui lui permettent de paralyser le système de défense ou, le plus souvent, d'une baisse de l'immunité induite par d'autres conditions qui permet à l'agent agresseur même peu virulent de provoquer des altérations structurales et fonctionnelles dans l'organisme. Dans le présent chapitre, nous nous limiterons aux troubles du système de défense de l'organisme. Les mécanismes utilisés par les agents agresseurs surtout biologiques pour échapper aux mécanismes de défense de l'organisme seront abordés au cours de maladies infectieuses.

### 2.2.2. Troubles de l'immunité non spécifique :

L'immunité non spécifique est basée sur la phagocytose de l'agent agresseur par les cellules phagocytaires incluant les neutrophiles et les mono/macrophages. Ce processus est favorisé par des substances appelées « opsonines » telles que les anticorps et les protéines du système du complément. Ainsi, les troubles de l'immunité non spécifique auront comme soubassement les troubles de la phagocytose et de l'opsonisation.

#### 2.2.2.1. Troubles de la phagocytose.

Ils peuvent être divisés en 2 groupes incluant les troubles extrinsèques et les troubles intrinsèques.

- Troubles extrinsèques.

Ils peuvent être dus à une **déficience en opsonines** (càd substances capables d'amplifier la phagocytose dont les 2 principales sont les anticorps et les protéines du complément), à une **diminution du nombre de cellules phagocytaires** par un traitement immunosuppresseur ou une insuffisance médullaire (cas leucémie, aplasie médullaire) ou une **diminution de nombre de polynucléaires neutrophiles** circulants (neutropénie) par des auto-anticorps circulants (cas du Lupus Erythémateux disséminé ou LED).

- Troubles intrinsèques.

Ils sont liés aux déficiences enzymatiques du métabolisme nécessaire à la neutralisation des agents agresseurs. C'est le cas des affections granulomateuses chroniques avec déficience en Nicotinamide Adénosine dinucléotide (**NAD**)-oxydase, **myéloperoxydase** et glucose 6 phosphate déshydrogénase (**G6PD**).

#### 2.2.2.2. Troubles de l'opsonisation.a

- Troubles du système du complément.

La déficience en facteurs du complément (cas de malnutrition, syndrome néphrotique avec perte rénale des protéines, entéropathie exsudative avec perte intestinale des protéines) ou **l'utilisation accrue des facteurs du complément dans les maladies auto-immunes** (cas LED) entraîne une phagocytose inefficace et une susceptibilité particulière aux infections.

- Troubles de production d'anticorps.

Ils seront discutés dans les troubles de l'immunité à médiation humorale.

### 2.2.3. Troubles de l'immunité spécifique.

#### 2.2.3.1. Troubles de l'immunité à médiation humorale.

Les troubles relatifs à l'immunité à médiation humorale **intéressent la production des immunoglobulines ou anticorps** et se répartissent en : troubles secondaires à une diminution du taux sérique d'immunoglobulines ou hypogammaglobulinémie et ceux secondaires à une augmentation d'immunoglobulines ou hypergammaglobulinémie.

- Hypogammaglobulinémies.

Il existe 3 mécanismes principaux de production d'hypogammaglobulinémie incluant : une **diminution de synthèse** (étouffement de la moelle osseuse en cas de leucémie), une **perte excessive** (par voie rénale en cas de syndrome néphrotique, par voie intestinale en cas d'entéropathie exsudative) ou un **hypercatabolisme** (cas infection, syndrome de Cushing...). L'hypogammaglobulinémie expose au risque d'infection surtout aux germes à localisation extracellulaire.

On distingue 2 types d'hypogammaglobulinémie : hypogammaglobulinémies héréditaires et hypogammaglobulinémies acquises.

Les hypogammaglobulinémies héréditaires comprennent plusieurs affections récessives autosomales ou liées au sexe telles que le syndrome de Chediak-Higashi (autosome), l'agammaglobulinémie congénitale (sexe) et le syndrome de Wiskott-Aldrich (sexe).

Les hypogammaglobulinémies acquises se voient dans les affections lymphoprolifératives et cancers, les affections granulomateuses telles que la TBC, la siphylis, la lèpre, la sarcoïdose ou Besnier Boeck Schumann (BBS), les affections associées à une déficience (malnutrition) ou une perte (syndrome néphrotique, entéropathie exsudative) des protéines.

■Hypergammaglobulinémies.

L'augmentation des gammaglobulines peut intéresser une **production accrue** (d'une classe d'immunoglobulines càd gammopathie monoclonale) ou de plusieurs classes càd gammopathie polyclonale) ou une **diminution de catabolisme** des immunoglobulines.

Les affections associées à une gammopathie monoclonale incluent le plasmocytome ou myélome multiple ou maladie de Kahler (classe d'immunoglobuline sécrétée en excès = IgG), la maladie de Waldenström ou macrogammaglobulinémie (classe d'immunoglobuline sécrétée en excès = IgM). Une gammopathie polyclonale se voit dans les affections telles que la cirrhose hépatique, collagénose et les infections (ex hépatite virale).

Une diminution du catabolisme se voit dans les affections tubulaires rénales telles que la cystinose, le syndrome de Fanconi ou acidose tubulaire (car en temps normal, les tubules rénaux contribuent au catabolisme des protéines.)

L'hypergammaglobulinémie est associée à une augmentation du turn-over des immunoglobulines avec **raccourcissement** de leur demi-vie plasmatique. Ce qui a pour conséquence d'exposer ces patients au risque d'infection au même titre que l'hypogammaglobulinémie.

#### 2.2.3.2. Troubles de l'immunité à médiation cellulaire.

La réponse immunitaire, comme vu précédemment, a pour but la protection contre les agressions principalement biologiques. Cependant, cet effet protecteur de la réponse immune peut devenir néfaste pour l'hôte au point d'induire une altération de l'homéostasie ou état pathologique. L'évolution de la réponse immune est donc fonction de la nature de l'agent agresseur, de l'importance, de la localisation et de la durée de l'agression, du terrain (association de maladies débilantes telles que le diabète sucré, l'alcoolisme..., d'un traitement immunosuppresseur...).

*Les mécanismes pathogéniques des troubles de l'immunité à médiation cellulaire pouvant produire des effets nocifs (lésions tissulaires) ont été décrits par Gell et Coombs sous le terme de **réaction d'hypersensibilité ou allergie**. L'allergie est une réaction exagérée spécifique du système immunitaire vis-à-vis d'une substance étrangère à l'organisme mais aussi vis-à-vis d'un antigène qui se comporte comme un allergène. Alors que la réaction immunitaire renforcée (secondaire càd à un contact primaire préalable) exerce une action protectrice lors de contacts répétés avec l'antigène (immunisation), elle conduit lors d'une allergie et par des mécanismes immunitaires très voisins à une destruction des tissus intacts ou sains. Le premier contact provoque dans ce cas un effet allergisant.*

Les réactions d'hypersensibilité sont divisées en 5 types (I à V) :

- type I ou immédiate ou anaphylaxie.
- type II ou réaction de cytotoxicité.
- type III ou réaction par formation des complexes immuns circulants.
- type IV ou d'hypersensibilité retardée.
- type V ou auto-immunité

La perturbation isolée de l'immunité à médiation cellulaire est rare ; elle est souvent liée à un trouble de l'immunité à médiation humorale.

#### 2.2.3.2.1 Réaction d'hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie (Type I) :

Dans ce cas, l'effet allergisant est l'effet majeur via une coopération entre lymphocyte B et lymphocyte T Helper de sous population Th 2 ; l'antigène est présenté, des interleukines (IL) dont IL4 et IL5 sont libérées. IL4 provoque la prolifération de lymphocytes B spécifiques de l'antigène et leur différenciation en plasmocytes sécréteurs d'IgE ; l'IL5 stimule la différenciation des granulocytes éosinophiles au niveau de la moelle osseuse et leur passage dans le torrent circulatoire. Lors d'un deuxième contact se produit alors une réaction immédiate (anaphylaxie), en l'espace de quelques secondes ou minutes, qui peut être suivie après quelques heures des réactions tardives. La réaction immédiate a pour origine la libération rapide des médiateurs inflammatoires vasoactifs par des mastocytes garnis d'IgE tandis que les réactions tardives sont médiées par les granulocytes éosinophiles et neutrophiles attirés par chimiotactisme. Les allergènes présents dans l'air (pollen, poussières d'acariens, poils d'animaux), les allergènes alimentaires peuvent être à la base de cette réaction immédiate qui peut être localisée ou généralisée.

*Dans cette réaction, la fixation de l'antigène, auquel l'organisme a été sensibilisé au préalable, sur l'anticorps (souvent de type IgE) porté par les mastocytes entraîne la dégranulation des vésicules contenant des granules faits de médiateurs chimiques principalement les amines vasoactives (histamine, sérotonine).*

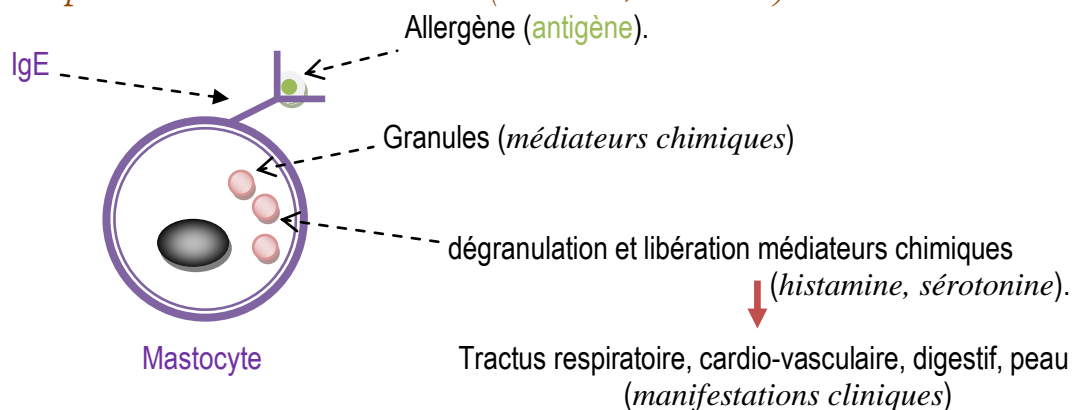


Fig. 29 : Mécanismes de la réaction d'hypersensibilité immédiate.

Ces médiateurs vont agir sur différents systèmes pour produire des manifestations pathologiques. Ainsi, ils vont entraîner une obstruction bronchique (spasme bronchique) avec dyspnée expiratoire, une hypersécrétion bronchique responsable de toux et un œdème laryngé ou œdème de Quincke au niveau du système respiratoire, des nausées, vomissements et de la diarrhée au niveau du tractus digestif, hypotension voire choc par vasoplégie au niveau du système cardio-vasculaire, prurit et éruption

cutanée (urticaire) au niveau de la peau. Ce mécanisme est responsable des manifestations cliniques observées dans l'asthme bronchique et l'allergie médicamenteuse.

### 2.2.3.2.2. Réaction d'hypersensibilité de type II ou réaction de cytotoxicité:

La réaction de cytotoxicité peut être :

- **à médiation humorale** avec lyse de la cellule (Antibody dependent cell cytotoxicity ou ADCC), dont *l'antigène est un constituant de la membrane cellulaire*, par l'anticorps directement ; cette réaction nécessite la présence du complément. Après le premier contact avec l'antigène, il se produira lors des contacts ultérieurs une synthèse importante des IgG et IgM spécifiques de l'antigène ; ces molécules vont se lier, en quantités importantes, à l'antigène à la surface de la membrane des cellules allergéniques avec activation subséquente du complément et lyse cellulaire. **La rencontre entre l'antigène et l'anticorps se fait in situ et non dans le torrent circulatoire.** C'est le cas dans une affection appelée **Syndrome de Goodpasture** dans lequel l'antigène est un constituant de la *membrane alvéolaire pulmonaire et de la membrane basale glomérulaire* expliquant la présence des **hémoptysies et d'hématurie** comme signes principaux de cette affection gravissime. C'est aussi le cas dans le **Rhumatisme Articulaire Aigu (RAA)** où il existe **une parenté antigénique** entre un antigène du streptocoque (cardiolipine) et un constituant du myocarde et de la membrane synoviale des articulations expliquant l'expression « le RAA lèche les articulations et mord le cœur ». L'atteinte myocardique et articulaire constitue les principaux signes cliniques du RAA.

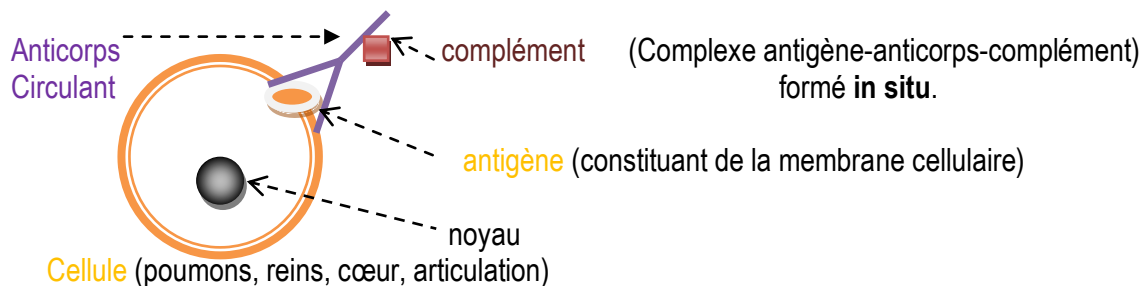


Fig. 31. Mécanismes de la réaction de cytotoxicité à médiation humorale.

Ce mécanisme explique aussi l'anémie hémolytique et la thrombopénie observées en cas de fixation d'un haptène (ex médicaments) sur les érythrocytes endogènes et les thrombocytes. Les érythrocytes étrangers (ex lors de l'incompatibilité ABO) seront **agglutinés** (càd liés les uns aux autres par des **IgM**) et rapidement hémolysés.

- **à médiation cellulaire** dépendant des anticorps ; dans ce cas l'anticorps (**IgG**) se fixe sur une cellule (ex cellule NK) porteuse de récepteurs pour le fragment cristallisable (Fc) de cet anticorps avec comme conséquence la lyse de la cellule infectée par libération d'une protéine, perforine, par la cellule NK. Ce mécanisme intervient dans la défense anti-virale. Cette réaction ne nécessite pas l'implication du complément.



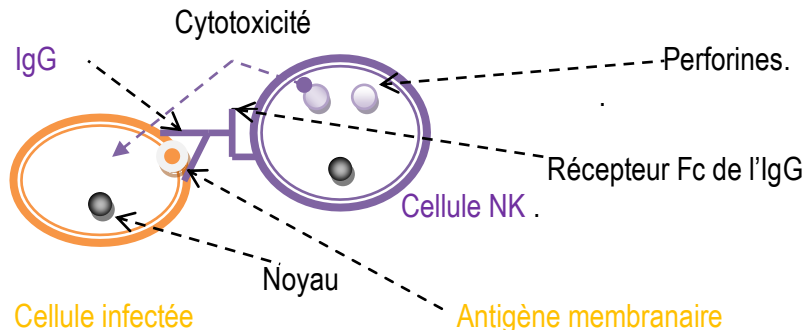


Fig. 32. Mécanismes de la réaction de cytotoxicité à médiation cellulaire.

#### 2.2.3.2.3. Réaction d'hypersensibilité de type III ou par formation de complexe immuns circulants :

Cette réaction à médiation humorale est caractérisée par le rôle déclenchant du dépôt des complexes immuns circulants (complexes antigènes/anticorps : **IgG, IgM** ; formés dans le torrent circulatoire) dans la libération des médiateurs chimiques ; **cette réaction nécessite la présence du complément**. Ces complexes immuns circulants se déposent dans certains tissus tels que le cœur pour déterminer, en présence du complément, une lésion du myocarde ou *myocardite* par libération des médiateurs inflammatoires, les reins pour induire une lésion des glomérules ou *glomérulonéphrite*, la paroi vasculaire pour déterminer une *vasculite* (cas du LED), l'articulation pour induire une *arthrite*. Une réaction de type III peut se produire au niveau de la peau (réaction d'Arthus) après vaccination.

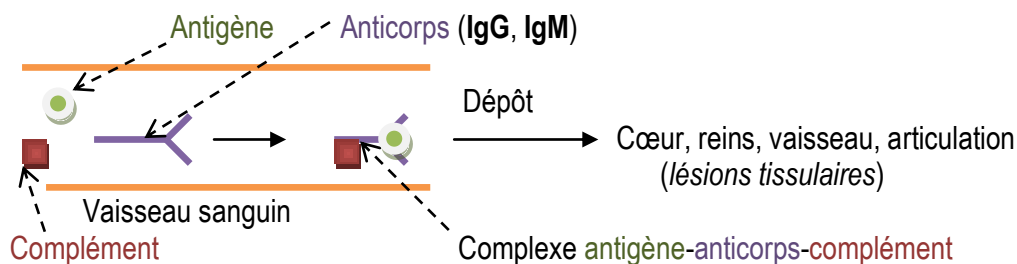


Fig. 30. Mécanismes de la réaction par complexes immuns.

#### 2.2.3.2.4. Réaction d'hypersensibilité de type IV ou réaction d'hypersensibilité retardée :

Réaction à médiation cellulaire basée sur la stimulation spécifique des lymphocytes T Helper sous population Th1 par la cellule présentant l'antigène (macrophages) qui aboutit <sup>2</sup>à l'entretien de l'inflammation par libération des médiateurs chimiques appelés « lymphokines » et l'apparition des lymphocytes T cytotoxiques. **C'est le cas de l'immunité anti-tuberculeuse, anti-tumorale, anti-virale et du rejet de greffe.**



#### 2.2.3.2.5. Réaction d'hypersensibilité de type V ou auto-immunité :

Elle est définie par la **perte de la tolérance immunitaire** qui fait que l'individu devient incapable de faire la part entre le « soi » et le « non soi » et développe des anticorps orientés contre ses propres constituants (antigènes).

Trois mécanismes peuvent expliquer la perte de la tolérance immunitaire :

- l'absence de tolérance immunitaire expliquée par le fait que **l'antigène reste séquestré pendant tout le développement et n'est pas reconnu comme soi quand il émerge après la naissance**. C'est le cas dans la thyroïdite de Hashimoto dans laquelle la thyroglobuline reste séquestrée pendant le développement fœtal du système immunitaire.
- la perte de la tolérance immunitaire soit par les **infections granulomateuses (TBC, lèpre...)** qui en association avec les antigènes tissulaires altèrent la tolérance immunitaire ou par communauté antigénique entre l'antigène exogène et les antigènes tissulaires. C'est le cas du RAA dans lequel il existe une parenté antigénique entre les protéines streptococciques et les antigènes myocardiques et ceux de la membrane synoviale des articulations.
- l'émergence des clones interdits au cours de laquelle les **cellules immunocompétentes, par mutation, sont capables de réagir contre les antigènes propres de l'individu**.

L'auto-immunité est marquée par une activité anormale ou excessive des cellules immunocompétentes ; **cette activité peut induire la production d'auto-anticorps ou l'infiltration tissulaire par des lymphocytes T ou les macrophages**. Les facteurs génétiques, infectieux (virus) et immunologiques jouent un rôle important dans l'auto-immunité. La théorie génétique de l'auto-immunité est basée sur le fait que les gènes associés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH/HLA) peuvent jouer un rôle important dans la régulation immunitaire ; ainsi certaines affections auto-immunes sont fréquentes chez les sujets HLA B8 (augmentation de la susceptibilité).

L'exemple type de maladies auto-immunes est représenté par le **lupus érythémateux disséminé ou LED**. C'est une maladie inflammatoire systémique à début aigu ou insidieux pouvant intéresser tout organe mais affectant plus particulièrement la peau, les articulations, les reins, le cœur, le cerveau, les séreuses (surtout le péricarde). Immunologiquement, l'affection est caractérisée par **la présence des auto-anticorps (IgG) orientés contre les constituants du noyau cellulaire particulièrement l'ADN et les protéines basiques ou histones ; ces auto-anticorps sont appelés « facteurs anti-nucléaires ou FAN»**. Il existe une prépondérance féminine surtout les femmes en période génitale active (6/1) ; il est fréquent entre 20-30 ans mais peut se voir à tout âge.

#### 2.2.3.3. Troubles mixtes de l'immunité.

L'infection à VIH/SIDA est une illustration de troubles de l'immunité mixte. En effet, le VIH étant un germe intracellulaire devrait susciter, comme vu précédemment, une réponse spécifique basée sur l'activation de la sous population Th1 des lymphocytes T helper pour induire une réponse à base des lymphocytes T cytotoxiques et des lymphokines ; pour des raisons non encore élucidées, on note une inversion de la réponse au profit de la voie Th2 (médiation humorale) avec production accrue d'anticorps malheureusement non neutralisants. **Il apparaît donc une immunodéficiency double intéressant aussi bien la voie humorale (déficiency qualitative) que cellulaire (déficiency quantitative et qualitative).**

## **Chapitre III : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES GENETIQUES ET DE LA CROISSANCE CELLULAIRE.**

### **3.1. Rappel de physiologie générale.**

#### **3.1.1. Notions d'hérédité.**

La génétique est la branche de la biologie qui traite de l'hérédité c'est-à-dire la transmission des caractères héréditaires d'une génération à une autre.

Les noyaux de toutes les cellules humaines, à l'exception des gamètes (nombre haploïde), contiennent 23 paires de chromosomes (nombre diploïde). Un chromosome de chaque paire provient de la mère et l'autre provient du père. Les deux chromosomes d'une même paire, appelés « chromosomes homologues », contiennent des gènes qui contrôlent les mêmes caractères. Les deux gènes qui codent pour le même caractère et qui se situent au même endroit (ou lieu) sur les chromosomes homologues sont appelés « allèles (gènes allélomorphes) ». Un allèle « dominant » est un allèle qui s'exprime complètement et qui domine ou masque la présence d'un autre allèle ; il exprime un caractère dominant. L'allèle « récessif » est l'allèle dont la présence est complètement masquée ; il contrôle un caractère récessif. Les individus qui portent le gène récessif qui n'est pas exprimé peuvent quand même le transmettre à leurs enfants et sont appelés « porteurs ». Lorsqu'une personne possède les mêmes gènes sur des chromosomes homologues, on dit qu'elle est « homozygote » par rapport à ce caractère. La personne dont les chromosomes homologues possèdent des gènes différents est « hétérozygote » par rapport à ce caractère. Une cellule qui possède un ou plusieurs chromosomes en plus ou en moins est une cellule « aneuploïde ». Ainsi, il manque un chromosome à une cellule monosomique ( $2n-1$ ) tandis qu'une cellule trisomique possède un chromosome excédentaire.

Une « mutation » est un changement dans un gène qui porte ce dernier à produire un effet différent que celui exercé auparavant. Les causes de mutation peuvent inclure les radiations ionisantes (cas cancers survenus après le lancement de la bombe atomique à Nagasaki et Hiroshima (Japon), traitement par radiothérapie), les médicaments (cas de thalidomide, analgésique administré aux femmes enceintes, qui a induit des malformations congénitales des jambes), certains virus (ex virus de la rubéole qui infecte directement le fœtus in utero).

Chez la femme, la paire est constituée de deux chromosomes appelés chromosomes X ; chez l'homme, elle comprend un chromosome X et un chromosome Y, de plus petite dimension. La paire XX chez la femme et la paire XY chez l'homme sont des chromosomes sexuels ; tous les autres chromosomes sont appelés « autosomes ». Ainsi, chez l'humain, un caryotype (arrangement des chromosomes d'une cellule selon leur forme, leur taille et la position de leurs centromères) normal est composé de 22 paires d'autosomes et d'une paire de chromosomes sexuels (XX pour la femme, XY pour l'homme). L'examen du caryotype est réalisé lorsque l'on soupçonne qu'une maladie ou un problème de développement est lié à une anomalie chromosomique.

### 3.1.2. Croissance cellulaire (division cellulaire).

En raison des besoins de remplacement (suite à une lésion ou au vieillissement des cellules somatiques) ou de croissance, des nouvelles cellules doivent être produites par division cellulaire. De plus, la division cellulaire doit produire des cellules germinales spécialisées dans la formation d'ovules et de spermatozoïdes. Ainsi, distingue-t-on 2 types de division cellulaire : la division cellulaire somatique et la division cellulaire reproductrice ou reproduction sexuée au cours de laquelle un nouvel organisme est produit par l'union et la fusion de deux cellules sexuelles (gamètes) différentes dont chacune provient d'un des deux parents. Les gamètes comprennent les ovules produits par les ovaires et les spermatozoïdes produits par les testicules. L'union et la fusion des gamètes constituent la fécondation. La division reproductrice comprend deux divisions nucléaires successives : la méiose ou division réductionnelle et la division équatoriale. Le présent chapitre va s'appesantir sur la division cellulaire somatique.

- Division cellulaire somatique.

Au cours de ce type de division, une cellule initiale unique appelée cellule « mère » se divise afin de produire deux cellules identiques appelées cellules « filles » (cycle cellulaire). Ce processus comprend deux divisions : nucléaire ou mitose et cytoplasmique ou cytokinèse. Chaque cellule fille comprend le même nombre et type de chromosome que la cellule mère d'origine. Ce genre de division cellulaire remplace les cellules mortes ou lésées et ajoute de nouvelles cellules destinées à la croissance du corps.

- ♦ Phases du cycle cellulaire.

Le cycle cellulaire comprend deux phases principales : l'interphase et la division cellulaire (mitose et cytokinèse).

L'**interphase**, période entre deux divisions cellulaires, correspond au stade de réplication de l'ADN et de **synthèse de l'ARN** et des protéines nécessaires à la reproduction des structures requises pour reproduire (doubler) tous les composants cellulaires. Elle comprend 3 phases successives : G1, S et G2. **La période de l'interphase destinée à la reproduction des chromosomes est appelée « phase S ou de synthèse »** ; cette phase est précédée par la « phase **G1** ou gap ou growth », intervalle au cours duquel les cellules s'engagent dans la **croissance**, le métabolisme et la production de substances nécessaires à la division. Après la réplication des chromosomes à la phase S, il existe une autre phase de croissance appelée « phase **G2** ». Vu que les phases G sont des périodes pendant lesquelles **rien** ne se passe au sujet de la réplication des chromosomes, elles sont considérées comme des intervalles ou des interruptions dans la synthèse de l'ADN. *Les cellules destinées à ne jamais plus se diviser sont arrêtées dans la phase G1 (ex cellules nerveuses).*

La mitose est la distribution des deux groupes de chromosomes en deux noyaux séparés et égaux. Elle comprend 4 phases : la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.

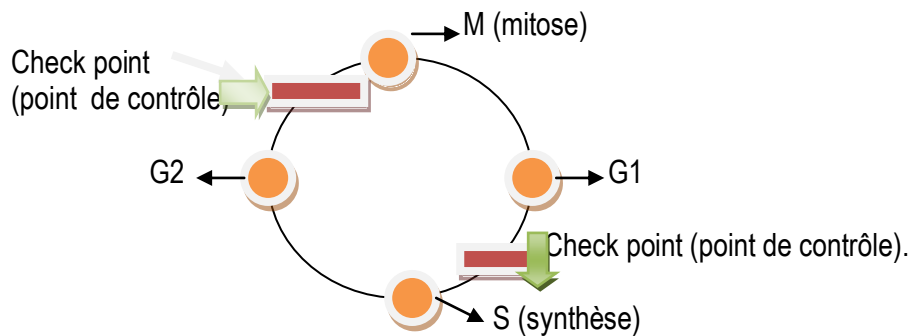


Fig. 33. Phases du cycle cellulaire et points de contrôle de la progression du cycle cellulaire.

♦ Contrôle (régulation) de la division cellulaire (cycle cellulaire).

Dans la plupart de cellules, il y a plusieurs points du cycle cellulaire, appelés « check point ou point de contrôle », au niveau desquels le cycle cellulaire peut être arrêté si les étapes antérieures n'ont pas été accomplies correctement. La plupart de cellules ont au moins 2 checkpoints : l'un, dans la phase tardive de G1, empêche l'entrée en phase S et l'autre, dans la phase tardive de G2, empêche l'entrée en mitose. Ainsi, l'entrée en mitose est stoppée quand la réplication de l'ADN n'a pas été complète. La progression à travers G1 et G2 est retardée par des mécanismes de freinage si l'ADN dans les chromosomes est endommagé par radiation ou produits chimiques. Généralement, les points de contrôle fonctionnent sous un régime des signaux négatifs qui arrêtent le cycle cellulaire. *Un défaut du checkpoint favorise l'accumulation de mutations liées à un dysfonctionnement occasionnel de la réplication de l'ADN, pouvant conduire au développement du cancer.*

Le cycle cellulaire est sous le contrôle d'un système activateur fait des enzymes (protéines) appelées « *protéines kinases* dépendant des cyclines ou cyclin dependent kinases ou *CDK* et de leurs protéines activatrices appelées « cyclines » et d'un système inhibiteur fait de protéines appelées « inhibiteurs de kinases dépendant des cyclines ou CDK inhibiteurs ou *CKI* ».

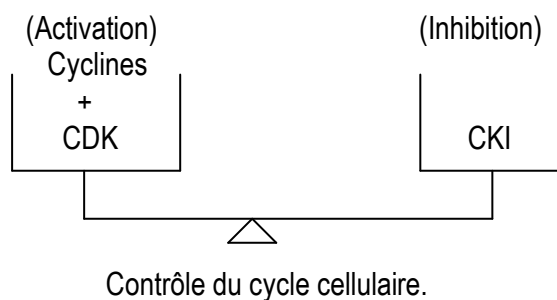


Fig. 34. Mécanismes de contrôle de la progression du cycle cellulaire.

✓ Système activateur du cycle cellulaire.

Au centre du système de contrôle du cycle cellulaire, il existe une famille de protéines kinases appelées « protéines kinases dépendant des cyclines ou cyclin dependent kinases (Cdk).

Leur activité augmente et diminue avec la progression de la cellule dans le cycle cellulaire. Ces oscillations conduisent directement à des modifications cycliques dans la phosphorylation des

protéines intracellulaires qui initient ou régulent les principaux événements du cycle cellulaire (réplication de l'ADN, mitose et cytokinèse). Ainsi, l'augmentation de l'activité des Cdk au début de la mitose, p.ex, conduit à une phosphorylation accrue des protéines qui contrôlent la condensation des chromosomes, la lyse de l'enveloppe nucléaire.

Les variations cycliques de l'activité des cdk sont contrôlées par des protéines régulatrices appelées « cyclines ». Ainsi, l'activité des cdk va dépendre de la fixation préalable des cyclines à ces enzymes. Les cyclines sont dénommées ainsi parce qu'elles subissent un cycle de synthèse et catabolisme (dégradation) dans chaque étape du cycle cellulaire. Il est important de noter que, contrairement aux cyclines, le taux des cdk reste constant tout au long du cycle cellulaire.

Il existe 4 classes de cyclines, définies chacune en fonction de la phase du cycle cellulaire au cours de laquelle elle se fixe aux cdk. Trois de ces classes sont nécessaires à toute cellule d'eucaryote. Il s'agit de :

1. cyclines des phases G1/S ou « cyclines E » qui se fixent aux cdk à la fin de G1 et engagent la cellule à la réplication de l'ADN. Au cours de la phase G1 interviennent aussi les cyclines D (D1, D2, D3).
2. cyclines de la phase S ou « cyclines A » qui se fixent aux cdk pendant la phase S et sont requises pour l'initiation de la réplication de l'ADN.
3. cyclines de la phase M ou « cyclines B » favorisent la survenue de la mitose.

Le complexe cycline/cdk, une fois formée, phosphoryle un jeu différent de protéines cibles indispensables à la progression du cycle cellulaire.

En l'absence de cyclines, le site actif des cdk est partiellement obstrué par une protéine comme une pierre devant une cave. La fixation de la cycline aux cdk entraîne le déplacement de la protéine et l'activation partielle des cdk.. La pleine activation des cdk se fait par phosphorylation à travers une enzyme appelée « kinase activant les cdk ou cdk activating kinase (CAK) ».

✓ Système inhibiteur du cycle cellulaire.

L'activité des complexes cdk/cyclines est influencée négativement par plusieurs mécanismes incluant :

- la protéolyse des cyclines, induite par des enzymes appelées « ligases », responsable des variations cycliques du niveau intracellulaires des cyclines.
- les modifications dans la transcription de gènes codant pour les protéines régulatrices des cdk ou cyclines. La régulation de la transcription des gènes codant pour les cdk ou cyclines de la phase S est sous le contrôle d'un facteur nucléaire de transcription appelé E2F. Le fonctionnement de E2F est principalement contrôlé par son interaction avec une protéine appelée « protéine du rétinoblastome ou retinoblastoma protein (Rb), inhibitrice de la progression du cycle cellulaire. Durant la phase G1, la protéine Rb se fixe à E2F et bloque ainsi la transcription des gènes codant pour les protéines de la phase S. Lorsque les cellules sont stimulées par des signaux extracellulaires pour se diviser, les cdk activées de la phase S s'accumulent et phosphorylent la protéine Rb avec diminution subséquente de son affinité pour E2F. Ainsi, la protéine Rb se dissocie de E2F tout en permettant à cette

dernière (E<sub>2</sub>F) de se fixer sur l'ADN (gène) et initier la transcription des gènes codant pour les protéines de la phase S.

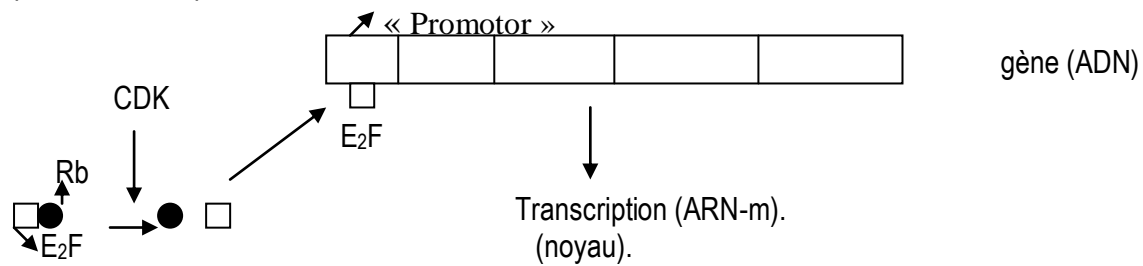


Fig. 35. Mécanismes de transcription des gènes (effet de la protéine du Rétinoblastome).

- la fixation des protéines inhibitrices spéciales appelées « protéines inhibitrices des cdk ou cdk inhibitors (CKIs) » telles que la protéine p27 particulièrement utilisées dans le contrôle des phases G1 et S et la protéine p21. Le point de contrôle G1 (checkpoint 1) bloque la progression dans la phase G1 en inhibant l'activation des complexes cdk des phases G1/S et S. Dans les cellules des mammifères, la lésion de l'ADN conduit à l'activation de la protéine p53 régulatrice des gènes ou gene regulatory protein p53 (protéine suppressive des tumeurs ou tumor suppressor protein) qui stimule la transcription de plusieurs gènes dont l'un code pour une protéine inhibitrice de cks ou CKI appelée p21. Cette protéine se fixe sur les cdk G1/S et S et inhibe l'activité des cdk bloquant ainsi l'entrée en phase S. La lésion de l'ADN active p53 par un mécanisme indirect. En effet, dans les cellules non lésées, la p53 est hautement instable et est présente à de très faibles concentrations. Ceci parce que p53 interagit avec une autre protéine, Mdm<sub>2</sub>, qui agit comme une ligase qui cible la p53 pour sa protéolyse par les protéasomes. La lésion de l'ADN active des protéines kinases qui activent la p53 et, dès lors, réduisent son affinité pour Mdm<sub>2</sub> avec comme conséquence une diminution de la dégradation de la p53 et l'augmentation marquée de sa concentration dans la cellule.

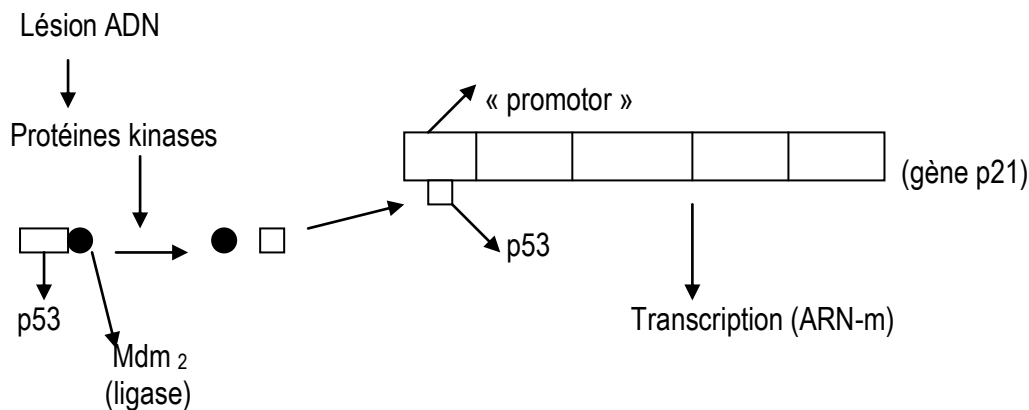


Fig. 36. Mécanismes de transcription des gènes (effet de la protéine p53).

Le tableau ci-dessous résume les différentes protéines régulatrices du cycle cellulaire et leur fonction.

Tableau 1 : Protéines régulatrices du cycle cellulaire et leur fonction.

Noms	Fonctions
Protéines kinases et protéines phosphatases : - Kinase activant CDK (CAK) : - Kinase Wee 1 : - Phosphatase cdc 25 :	phosphoryle un site activateur sur les CDK phosphoryle les sites inhibiteurs sur les CDK favorisant leur activation par les cyclines. Enlève le groupe phosphate inhibiteur sur les CDK.
Inhibiteurs des CDK (CKI) : - p 27 : - p 21 : - p 16 :	supprime l'activité des CDK des phases G1/S et S en G1. supprime l'activité des CDK des phases G1/S et S suivant une lésion de l'ADN en G1 ; elle est activée par transcription par p 53. supprime l'activité des CDK de la phase G1 ; fréquemment inactivée en cas de cancer.
Ligases : APC :	catalyse la dégradation des cyclines impliquées dans la phase M ou cyclines M.
Protéines régulatrices de gènes : - E2F : - p53 :	favorise la transcription des gènes requis pour la progression G1/S incluant les gènes codant pour les cyclines G1/S, les cyclines S et les protéines requises pour la synthèse de l'ADN ; elle est stimulée lorsque les CDK de G1 phosphorylent la pRb en réponse aux mitogènes extracellulaires. favorise la transcription des gènes qui induisent l'arrêt du cycle cellulaire (spécialement p 21) ou l'apoptose en réponse à une lésion de l'ADN ou autre agression tissulaire.

### **3.2. Troubles génétiques et de la croissance cellulaire.**

#### **3.2.1. Troubles génétiques.**

Ils comprennent les anomalies quantitatives (nombre) et qualitatives (mutation génique) des chromosomes.

##### *3.2.1.1. Anomalies quantitatives (nombre) des chromosomes.*

Elles peuvent intéresser les chromosomes sexuels et les autosomes. L'anomalie de nombre des chromosomes sexuels est représentée par le syndrome de Klinefelter ou dysgénésie testiculaire caractérisé par un hypogonadisme avec un caryotype à 47 chromosomes avec un chromosome X extra (XXY). Le syndrome de Turner entre dans le groupe d'aneuploïdie des chromosomes sexuels et est caractérisé par la présence d'un seul chromosome X (XO). Les femmes affectées par cette affection sont stériles avec des ovaires peu développés.

Les chromosomes sexuels sont également responsables de la transmission de plusieurs caractères non sexuels ; les gènes liés à ces caractères apparaissent sur les chromosomes X mais sont absents des chromosomes Y. L'anomalie liée aux troubles de ces gènes est représentée par le daltonisme pour lequel les femmes (XX càd le chromosome X sain compense le déficit) sont des porteuses tandis que les hommes (XY) font la maladie.

L'anomalie du nombre des autosomes est représentée par le syndrome de Down ou trisomie 21 ou Mongolisme caractérisé par une trisomie du chromosome 21. Cette affection est due à une disjonction du chromosome survenue au cours de la division cellulaire avec comme conséquence une séparation inadéquate des chromosomes homologues au cours de la division réductionnelle de la méiose. Ainsi, un chromosome supplémentaire est transféré à une des cellules filles (gamètes). C'est la plus fréquente de toutes les anomalies chromosomiques.

##### *3.2.1.2. Anomalies qualitatives (mutation génique) des chromosomes.*

On distingue les mutations liées aux chromosomes sexuels et celles liées aux autosomes.

- Mutations liées aux chromosomes sexuels.

Les troubles liés au sexe sont transmis de façon récessive sur le chromosome X. La femelle homozygote (XX) exprimera le trait sans présenter les manifestations cliniques de la maladie ; le male hétérozygote (XY) présentera la maladie même si le trait est récessif. Deux affections illustrent ce type de mutation : l'hémophilie et la déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

L'hémophilie est caractérisée par une déficience en facteur VIII ou globuline antihémophilique A et en facteur IX ou globuline antihémophiliques B qui interviennent dans la voie intrinsèque de la coagulation. L'homme (XY) va, par défaut de compensation du déficit, présenter un syndrome hémorragique important pour des traumatismes même minimes ; la femme (XX) va compenser le déficit grâce au chromosome X sain et sera simplement porteuse du trait.

La déficience en G6PD est un déficit héréditaire des globules rouges en une enzyme spécifique de la voie des pentoses monophosphates (qui constitue avec la glycolyse les voies métaboliques de catabolisme du glucose dans le globule rouge). La G6PD transforme le glucose-6-phosphate (G6P) en acide gluconique ou gluconate en lui enlevant deux atomes d'hydrogène acceptés par le nicotinamide



adénosine dinucléotide phosphate (NADP). Le  $\text{NADPH}_2$  formé est nécessaire à la réduction du glutathion oxydé (GS membranaire en glutathion réduit (GSH), forme de protection de la membrane globulaire contre les agents oxydants tels que les radicaux libres, les médicaments (ex quinine).

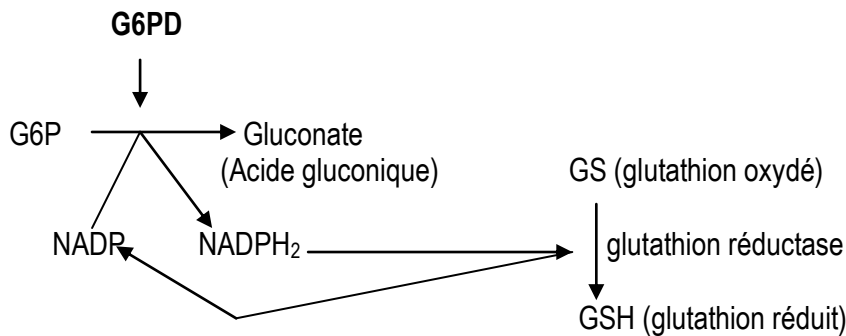


Fig. 37. Boucle d'oxydo-réduction au niveau du globule rouge.

En l'absence de la G6PD, le  $\text{NADPH}_2$  n'est plus formé et le glutathion membranaire reste sous forme oxydée, forme favorable à l'action toxique des oxydants ; d'où la présence d'un oxydant va induire des troubles de perméabilité membranaire et donc la lyse du globule rouge responsable d'une anémie hémolytique.

La déficience en G6PD est très fréquente chez les Noirs ; sa découverte est liée au développement des médicaments anti-malariens spécialement la primaquine. L'administration de la primaquine entraînait le développement chez 10% de Noirs d'une anémie hémolytique ; celle-ci était rare chez les Blancs.

- Mutations liées aux chromosomes non sexuels ou autosomes.

Les maladies les plus fréquentes de ce groupe comprennent : les hémoglobinopathies et les enzymopathies (phénylcétonurie, galactosémie...)

Les hémoglobinopathies constituent un groupe d'affections se manifestant par une anémie hémolytique résultant de la synthèse d'une forme anormale de l'hémoglobine. Chez l'adulte, l'hémoglobine normale est l'hémoglobine A (HbA) qui a 2 chaînes polypeptidiques alpha et 2 chaînes bêta ; chez l'enfant, l'hémoglobine F (2 chaînes alpha et 2 chaînes gamma) est prédominante (70-90%). On distingue 2 types d'hémoglobinopathies : hémoglobinopathies par anomalie quantitative (nombre de chaînes) et celles par anomalie qualitative (mutation au niveau des acides aminés des chaînes polypeptidiques) de l'hémoglobine. Les anomalies quantitatives de l'hémoglobine sont représentées par l'affection appelée « thalassémie », anémie hémolytique prédominant en région méditerranéenne ; les anomalies qualitatives sont représentées par la drépanocytose ou anémie à cellules falciformes.

Pauling et collaborateurs ont été les premiers à déceler, par électrophorèse, une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S, chez les patients drépanocytaires surtout des Noirs. En 1956, Ingram découvrit que cette hémoglobine anormale est due à une substitution d'un acide aminé de la chaîne bêta, l'acide glutamique, par un autre acide aminé, la valine, en position 6.

La phénylcétonurie est une déficience en une enzyme, la phénylhydroxylase, qui convertit l'acide aminé phénylalanine en tyrosine, acide aminé qui entre dans le cycle de Krebs. Il en résulte une accumulation de phénylalanine dans le sang avec comme conséquence un effet toxique sur le tissu nerveux du cerveau dans les premières années de la vie alors que le cerveau est en cours de développement. Il va alors s'installer une arriération mentale.

### 3.2.2. Troubles de la croissance cellulaire/Cancer.

- Synthèse sur contrôle du cycle cellulaire.

La progression dans le cycle cellulaire est initiée par un système indépendant de contrôle du cycle cellulaire (système activateur et inhibiteur, cfr tableau supra) qui s'assure que le processus est correctement réglé dans le temps, survient dans un ordre précis et une seule fois par cycle cellulaire. Le système de contrôle est réceptif à une variété de signaux intracellulaires et extracellulaires de telle sorte que la progression dans le cycle peut être arrêtée quand la cellule n'arrive pas à accomplir un cycle cellulaire complet ou rencontre un environnement hostile.

La croissance et la prolifération (division) cellulaires dépendent, en plus du système interne de contrôle, des nutriments et des signaux de croissance provenant de l'environnement immédiat de la cellule. Bien que la croissance et la division cellulaires soient habituellement coordonnées, elles peuvent être régulées indépendamment. La croissance cellulaire ne dépend pas de la progression dans le cycle cellulaire de telle manière que certaines cellules animales telles que les neurones et les cellules musculaires continuent à croître après leur retrait permanent du cycle cellulaire.

La taille d'un organe ou organisme dépend principalement de sa masse cellulaire totale qui dépend à la fois du nombre total de cellules et la taille des cellules. Le nombre de cellules dépend lui de l'équilibre entre la division cellulaire et la mort cellulaire. Ainsi, la taille d'un organe ou d'un organisme est dès lors déterminée par 3 processus fondamentaux : la croissance cellulaire, la division cellulaire et la mort cellulaire. Chacun de ces processus est indépendamment régulé, à la fois, par des programmes intracellulaires et des molécules de signalisation extracellulaires.

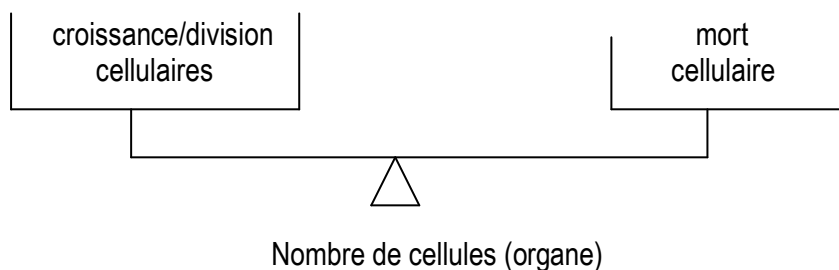


Fig. 38. Mécanismes de l'homéostasie cellulaire dans un tissu ou un organe.

Les molécules de signalisation qui régulent le nombre et la taille des cellules sont généralement des protéines solubles sécrétées par d'autres cellules, de protéines fixées à la surface des cellules (protéines membranaires) ou des composantes (protéines) de la matrice extracellulaire. Les facteurs qui favorisent la croissance d'un organe ou un organisme peuvent de manière opérationnelle en 3 classes principales :

1. les mitogènes (mitogens) qui stimulent la division cellulaire, principalement en enlevant l'effet du système inhibiteur intracellulaire (pRb, CKI) qui bloque la progression à travers le cycle cellulaire ;
2. les facteurs de croissance (growth factors) qui stimulent la croissance cellulaire (une augmentation de la masse cellulaire) en favorisant la synthèse des protéines et autres macromolécules et en inhibant leur dégradation ;

3. facteurs de survie (survival factors) qui favorisent la survie de la cellule en supprimant l'apoptose ou mort cellulaire programmée (suicide cellulaire).

Certaines molécules de signalisation allient 2 ou plusieurs caractéristiques évoquées ci-dessus.

Les mitogènes dont la majorité (PDGF ou platelet derived growth factor, EGF ou epidermal growth factor, erythropoietin.....) agissent, après fixation à leurs récepteurs spécifiques (récepteurs à tyrosine kinase), en activant une petite protéine membranaire à activité GTPasique appelée Ras (équivalent d'une protéine G) qui va, après une réaction en cascade, activer une enzyme appelée kinase activée par les mitogènes ou mitogen activated protein kinase (MAPK). L'activation de MAPK entraîne au niveau du noyau l'augmentation de la concentration de la protéine régulatrice des gènes appelée « protéine Myc » qui va favoriser l'entrée dans le cycle cellulaire par plusieurs mécanismes intriqués :

- l'augmentation de la transcription des gènes qui codent pour les cyclines de G1 (cyclines D) et partant l'activité des CDK de G1 (CDK4) ;
- l'augmentation de la transcription d'un gène encodant pour une ligase (SCF) qui favorise la dégradation de CKI p27 avec comme conséquence une augmentation de l'activité des CDK de G1/S (cyclines E-CDK2). L'augmentation de l'activité des CDK de G1 et G1/S stimule la phosphorylation de la protéine inhibitrice pRb avec comme conséquence son détachement de la protéine régulatrice des gènes (facteur nucléaire de transcription) E2F ; ce dernier va stimuler la transcription des gènes codant pour les cyclines. Myc peut aussi stimuler la transcription du gène encodant E2F favorisant ainsi l'activité de E2F dans la cellule.

Le résultat final de ce processus est l'augmentation de la transcription des gènes requis pour l'entrée en phase S du cycle cellulaire. Il faut souligner que Myc joue un rôle principal dans la stimulation de la transcription des gènes qui augmentent la croissance cellulaire.

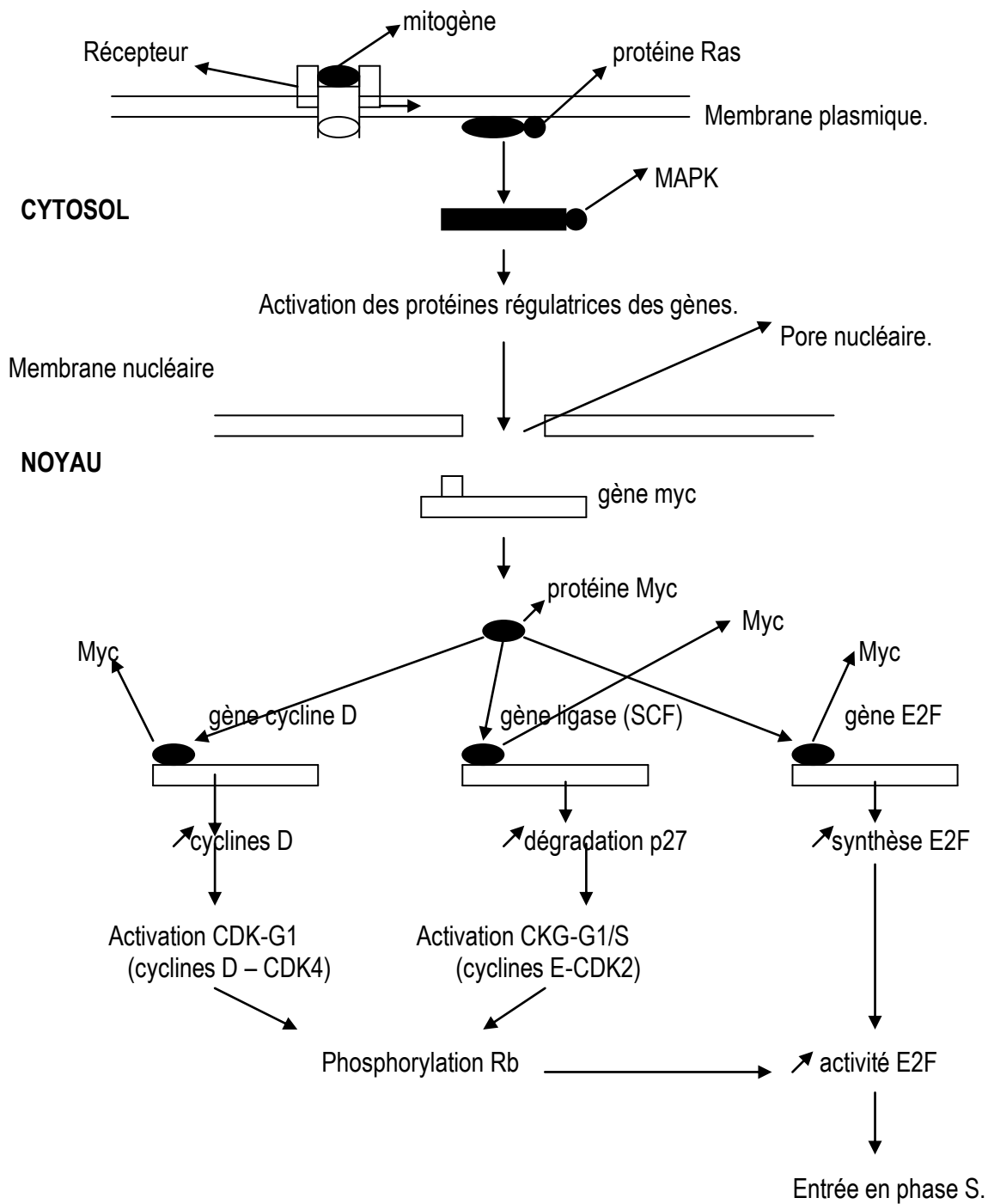


Fig. 39. Voies de stimulation du cycle cellulaire par un mitogène.

Les facteurs de croissance stimulent la croissance cellulaire en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques (récepteurs à tyrosine kinase) et activent des voies de signalisation intracellulaire. Ces voies stimulent l'accumulation des protéines et d'autres macromolécules en augmentant leur taux de synthèse et en diminuant leur dégradation (catabolisme). L'une des voies de signalisation les plus importantes activées par les récepteurs de facteurs de croissance implique l'enzyme Phosphatidyl inositol 3 Kinase ou PI 3-kinase qui ajoute un groupe P en position 3 aux phospholipides membranaires inositol. L'activation de PI 3-Kinase conduit à l'activation de plusieurs protéines kinases incluant la kinase S6 ; cette dernière phosphoryle la protéine ribosomiale S6

augmentant ainsi la capacité des ribosomes à traduire un certain nombre de RNA-m qui pour la plupart encodent des composantes ribosomiales ; la synthèse des protéines peut dès lors commencer. Les facteurs de croissance activent aussi un facteur d'initiation de la traduction appelée « eIF4E qui va augmenter la synthèse des protéines et la croissance cellulaire.

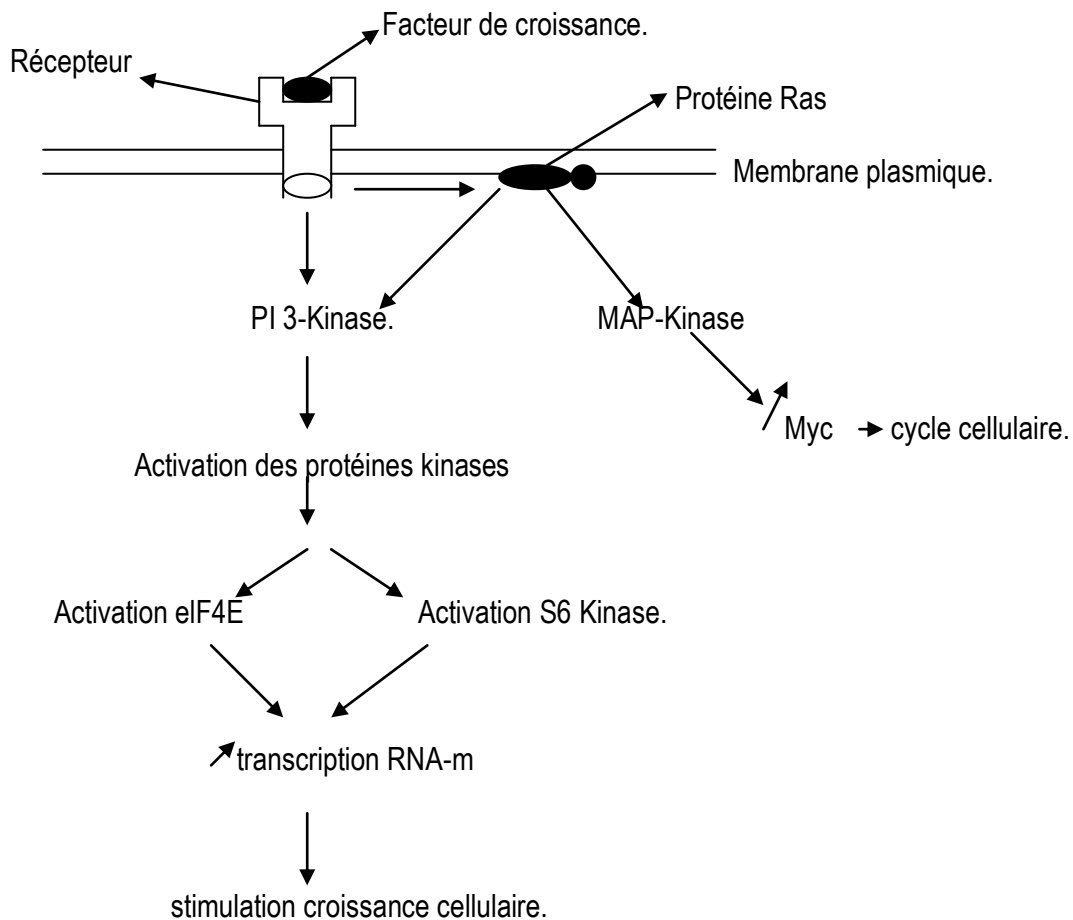


Fig. 40. Voie de signalisation intracellulaire par un facteur de croissance.

Les facteurs de croissance stimulent aussi la production de la protéine régulatrice des gènes Myc qui joue un rôle important dans la voie de signalisation par les mitogènes. Myc augmente la transcription d'un nombre de gènes encodant des protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire et la synthèse des macromolécules. De cette manière, Myc stimule à la fois le métabolisme cellulaire et la croissance cellulaire. Certaines protéines de signalisation extracellulaires telles que PDGF peuvent agir à la fois comme facteurs de croissance et mitogènes stimulant à la fois la croissance cellulaire et le cycle cellulaire. Cette double action est facilitée par le fait que les mitogènes et les facteurs peuvent tous les deux activer la protéine membranaire Ras ; la protéine Ras peut stimuler la voie de la PI 3-kinase qui favorise la croissance cellulaire et la voie de la MAP-Kinase pour initier le cycle cellulaire. De même la protéine Myc stimule à la fois le cycle cellulaire et la croissance cellulaire.

Les facteurs de survie.

Les cellules animales requièrent des signaux provenant d'autres cellules non seulement pour croître et proliférer mais aussi pour survivre. Privées de ces signaux de survie, les cellules activent un programme intracellulaire de mort cellulaire (suicide) et meurent par apoptose. Ce mécanisme s'assure que les cellules survivent seulement quand et où elles sont nécessaires. Les facteurs de survie, à l'instar des mitogènes et des facteurs de croissance, se fixent habituellement sur les récepteurs membranaires spécifiques ; cette fixation active les voies de signalisation qui suppriment le programme de mort cellulaire souvent en contrôlant les protéines membres de la classe Bcl 2 (système activateur) et celles membres de la classe IAP (inhibiteurs de l'apoptose).

- Mécanismes de la carcinogénèse (prolifération cellulaire anormale).

La carcinogénèse (prolifération anormale et incontrôlée des cellules) résulte des mutations des gènes (modification dans la séquence des nucléotides de l'ADN) dans les cellules somatiques. Les agents mutagènes incluent trois groupes principaux : les carcinogènes chimiques, certains virus et les certaines formes de radiations (UV, radiations ionisantes). Les carcinogènes chimiques entraînent des simples modifications locales dans la séquence des nucléotides de l'ADN ; les radiations ionisantes (rayons X) entraînent des ruptures et translocations des chromosomes ; les virus (ex retrovirus) introduisent leur ADN dans le génome de la cellule hôte.

Il apparaît donc utile de connaître ces gènes dont les mutations jouent un rôle critique (cancer-critical genes) dans la carcinogénèse. Ces gènes sont groupés en 2 classes en fonction du risque de cancer lié à l'hyperactivité ou la faible activité du produit issu de ces gènes.

- les gènes de la 1<sup>ère</sup> classe pour lesquels le gain de fonction (hyperactivité), induit par leur mutation, conduit une cellule à la cancérisation sont appelés « proto-oncogènes » ; leurs mutants, formes hyperactives, sont appelés « oncogènes ». Les produits de ces oncogènes peuvent être des facteurs de croissance tels que PDGF ou des récepteurs de facteurs de croissance ; ainsi l'oncogène sis peut encoder pour un facteur de croissance, l'oncogène erb B pour un récepteur de facteur de croissance, l'oncogène ras pour une protéine G stimulatrice, les oncogènes src et ras pour une kinase intervenant dans le métabolisme des phosphoinositides.

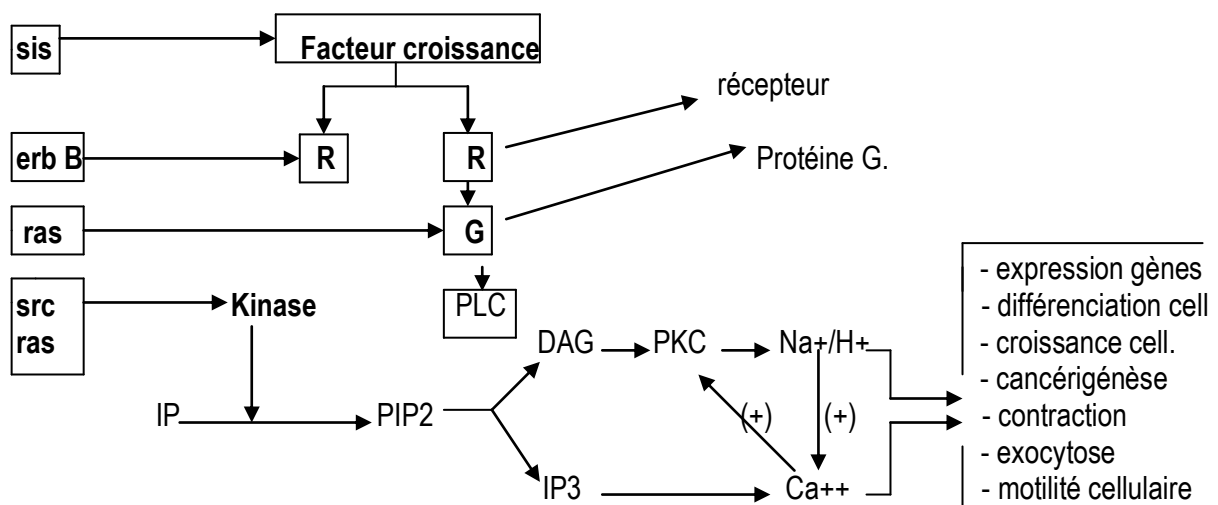


Fig. 41. Oncogènes et produits de leur transcription.

- Les gènes de la 2<sup>ème</sup> classe, pour lesquels une perte de fonction induite par leur mutation induit la cancérisation sont appelés « gènes suppresseurs de tumeur » ou « tumor suppressor genes ». Ces deux types de mutation produisent les mêmes effets en augmentant la prolifération et la survie cellulaires.

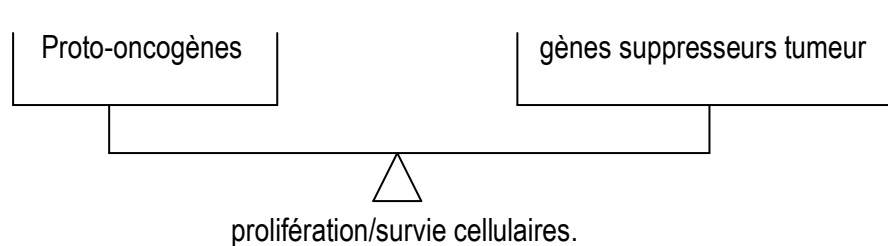


Fig. 42. Mécanismes de l'homéostasie de la croissance cellulaire.

Les mutations des proto-oncogènes qui induisent des oncogènes hyperactifs ont un caractère dominant tandis que celles des gènes suppresseurs qui lèvent l'inhibition qui normalement permet aux cellules de maintenir leur nombre sous contrôle, ont un caractère récessif.

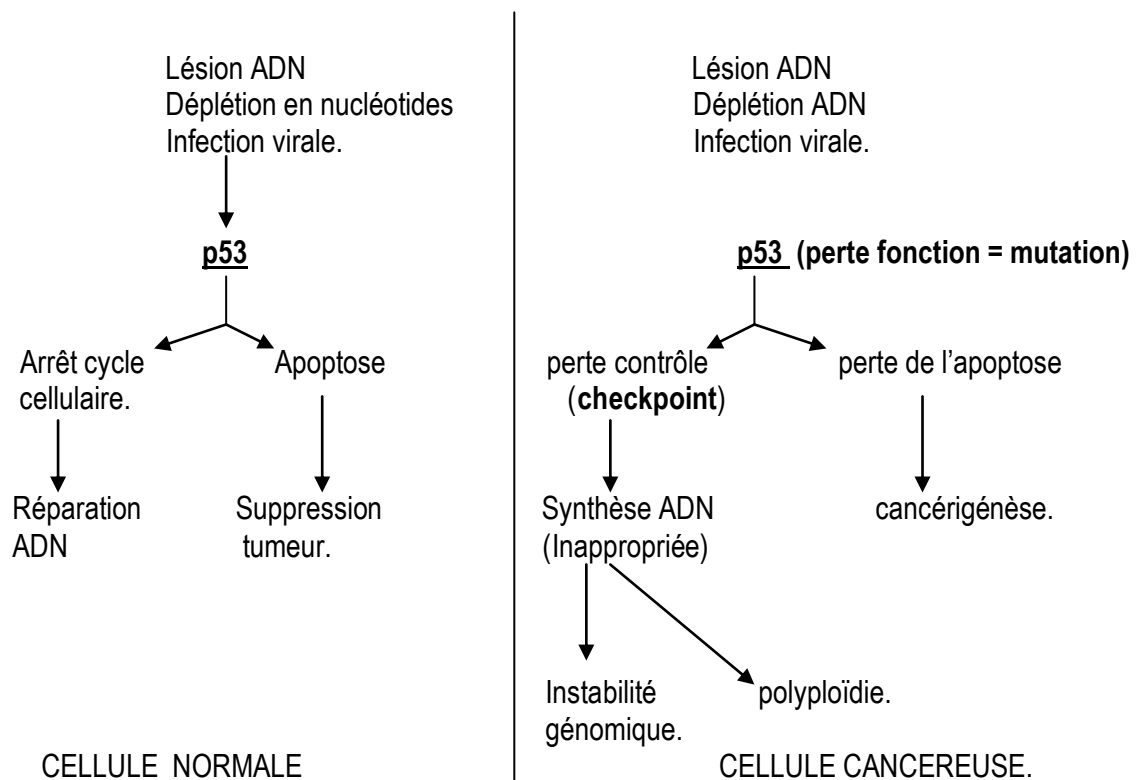


Fig. 43. Fonction de la protéine p53 (protéine suppressive de protéines) dans la cellule normale et cancéreuse.

En cas de lésion de l'ADN, la cellule répond à cette agression par la transcription du gène codant pour la protéine p53 ; cette protéine suppressive des tumeurs arrête la progression dans le cycle cellulaire au niveau du check point G1/S pour permettre la réparation de l'ADN et supprimer les cellules anormales. En cas de perte de la fonction de la protéine p53 (mutation), l'ADN lésé continue sa progression dans le cycle cellulaire par perte de contrôle au niveau du check point et inhibition de l'apoptose avec comme conséquence une synthèse inappropriée d'ADN (instabilité génomique et polyploïdie) et cancérogenèse.

## **Chapitre IV : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'HEMATOPOIESE.**

### **4.1. Rappel de physiologie sanguine.**

#### **4.1.1. Composition du sang.**

Le sang est constitué par la suspension dans un liquide appelé « plasma » d'une part des cellules (globules rouges ou érythrocytes, leucocytes ou globules blancs incluant les polynucléaires ou granulocytes et les mononucléaires et d'autre part de fragments de cellules appelés thrombocytes ou plaquettes. Le plasma est formé de l'eau comme solvant dans lequel sont dissous des solutés organiques (protéines, glucides, lipides) et inorganiques ou électrolytes. Le volume sanguin chez un homme adulte de taille moyenne est de 5-6 litres et de 4-5 litres chez la femme.

#### **4.1.2. Fonctions du sang.**

Le sang est un tissu conjonctif liquide qui exerce trois fonctions générales : le transport, la régulation et la protection.

- Le sang **transporte** de l'oxygène (O<sub>2</sub>) des poumons vers les cellules de l'organisme et le gaz carbonique (CO<sub>2</sub>) des cellules vers les poumons. Il apporte également aux cellules les nutriments provenant du tube digestif et les hormones sécrétées par les glandes endocrines. Il épure les cellules de la chaleur et déchets produits par le métabolisme oxydatif.
- Le sang régularise le **pH** au moyen de systèmes tampons ; il règle aussi la température corporelle grâce aux propriétés d'absorption de la chaleur et de refroidissement de son contenu aqueux. Le surplus de chaleur corporelle est transporté par le sang jusqu'à la peau pour être éliminé dans le milieu ambiant. La pression osmotique du sang influence le teneur en eau des cellules par l'intermédiaire des ions et des protéines (solutés) dissous dans le sang.
- Le sang protège l'organisme contre les pertes sanguines grâce au processus de **coagulation** et contre les diverses agressions (stress) grâce aux globules blancs phagocytaires et des protéines plasmatiques spécialisées dont les anticorps ou immunoglobulines, l'interféron et le système du complément.

#### **4.1.3. Rappel sur l'hématopoïèse (formation des cellules sanguines).**

Les éléments figurés du sang (formes matures des cellules sanguines) proviennent tous de la prolifération, la différenciation et de la maturation des précurseurs médullaires ou blastes issus d'une cellule souche commune appelée « **hémocytoblaste ou cellule pluripotente** ». Ainsi, les proérythroblastes donnent naissance aux érythrocytes ; les myéloblastes donnent naissance aux polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles ; les lymphoblastes forment les lymphocytes ; les monoblastes forment les monocytes ; les mégacaryoblastes donnent naissance aux thrombocytes ou plaquettes.



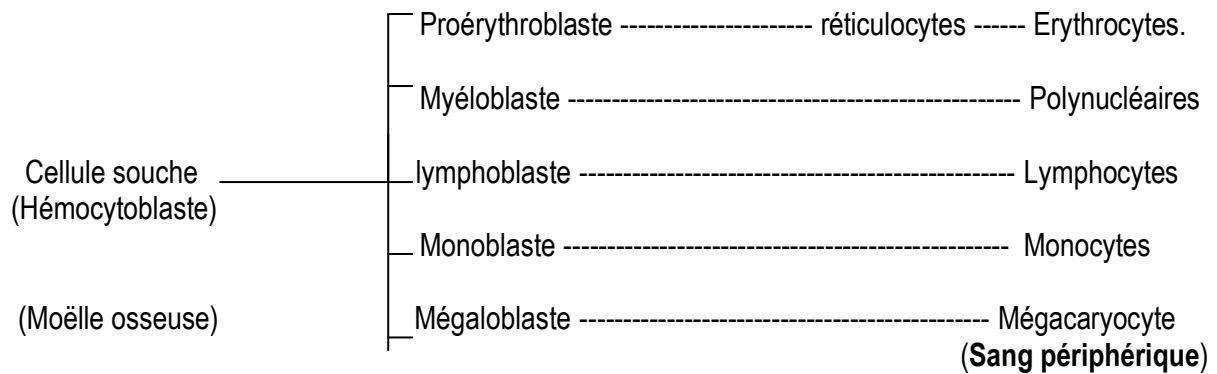


Fig. 44. Mécanismes de l'hématopoïèse.

Divers facteurs de croissance hématopoïétiques favorisent la différenciation et la prolifération des cellules souches. L'érythropoïétine ou EPO, hormone synthétisée principalement par les reins et dans une moindre mesure par le foie, stimule la prolifération des précurseurs des érythrocytes et la thrombopoïétine stimule la formation des thrombocytes ou plaquettes. Plusieurs sortes de cytokines (petites glycoprotéines produites par les cellules de la moëlle osseuse, les leucocytes, les macrophages et les fibroblastes qui agissent localement comme des autocrines ou des paracrines) règlent l'hématopoïèse de différents types de cellules sanguines. Ces cytokines se répartissent en 2 grandes familles : les facteurs de stimulation des colonies ou colony stimulating factor et les interleukines. Le facteur de croissance des cellules souches stimule les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes ou hémocytoblastes ; l'interleukine 3 ou IL-3 stimule les cellules souches hématopoïétiques et les précurseurs des éosinophiles, des neutrophiles, des basophiles, des monocytes et des plaquettes ; CSF des granulocytes-macrophages ou CSF-GM stimule le développement des érythrocytes, des plaquettes, des granulocytes (neutrophiles, éosinophiles, basophiles) et des monocytes ; CSF des macrophages ou CSF-M stimule le développement des monocytes et des macrophages ; CSF des granulocytes ou CSF-G stimule le développement des neutrophiles ; interleukine 5 ou IL-5 stimule le développement des éosinophiles ; IL-7 stimule le développement des lymphocytes B.

#### 4.1.3. Eléments figurés du sang.

##### 4.1.3.1. **Erythrocytes ou globules rouges :**

Plus de 99% d'éléments figurés du sang sont des érythrocytes ou globules rouges ; ils contiennent, dissous dans le cytosol, de l'hémoglobine, un pigment rouge du sang qui assure le transport de l'oxygène. Le taux normal d'hémoglobine est de 14-20g/100 ml (g%) chez le nourrisson, de 12-15 g% chez la femme adulte et de 14-16 g% chez l'homme adulte. Il faut souligner que l'interprétation de ce taux doit toujours tenir compte de l'état d'hydratation du patient car les érythrocytes sont en suspension dans le plasma fait en grande partie d'eau (hémococoncentration et hémodilution).

##### 4.1.3.1.1. Structure des érythrocytes.

L'érythrocyte est formé d'une membrane plasmique qui le limite et qui est le siège de nombreuses activités enzymatiques et le support des substances (glycolipides) responsables du groupe sanguin. L'érythrocyte renferme l'hémoglobine dont le rôle physiologique essentiel est le transport de l'oxygène. L'hémoglobine est une protéine de PM 64.500 comprenant une partie protéique faite de globine composée de 4 chaînes polypeptidiques (2 chaînes alpha et 2 chaînes bêta) et de 4 pigments non protéiques appelés hèmes. Chaque hème contient un ion fer ferreux (réduit) ou  $Fe^{++}$  qui peut, par ses 2 valences libres, s'unir à une molécule d'oxygène (oxyhémoglobine) de manière réversible. La fixation

de l'oxygène à l'hémoglobine est fonction de la pression partielle de l'oxygène ( $PaO_2$ ) et se fait par une courbe sigmoïde qui rend compte de l'effet Bohr et des propriétés d'allostérie (changement de forme ou conformation) de l'hémoglobine c'est-à-dire qu'en milieu riche en  $O_2$ , l'hémoglobine modifie sa forme pour augmenter son affinité pour l' $O_2$  ; l'inverse se fait en milieu pauvre en  $O_2$ .

L'hémoglobine fixe également environ 23% de gaz carbonique ( $CO_2$ ) total, déchet résultant du métabolisme. En circulant dans les capillaires des tissus, le sang absorbe le  $CO_2$  qui se combine, en partie, aux acides aminés de la globine pour former la carbhémoglobine. Ce complexe est amené aux poumons où le  $CO_2$  est libéré puis expiré.

#### 4.1.3.1.2. Métabolisme érythrocytaire.

Les érythrocytes dépourvus de noyau et d'organites ne peuvent pas se reproduire, ni effectuer des activités métaboliques importantes. L'essentiel de l'énergie est produite par catabolisme anaérobie du glucose au niveau du cytosol.

##### ■ Catabolisme du glucose.

Le métabolisme érythrocytaire repose sur la dégradation du glucose qui va fournir, sous forme d'ATP, l'énergie nécessaire à l'intégrité fonctionnelle de la membrane érythrocytaire et donner naissance à des mécanismes réducteurs permettant le maintien de l'hémoglobine à l'état réduit ( $Fe^{++}$ ). Le glucose intra-érythrocytaire est dégradé à 90% par la voie de la *glycolyse anaérobie ou voie d'Embden-Meyerhoff*. L'absence, le plus souvent héréditaire, d'une enzyme (*pyruvate kinase*) de sa chaîne donne lieu en pathologie à une anémie hémolytique par déficit en énergie et arrêt subséquent de la pompe  $Na^+, K^+-ATPase$  membranaire (accumulation intracellulaire du  $Na^+$  avec appel d'eau et lyse subséquente).

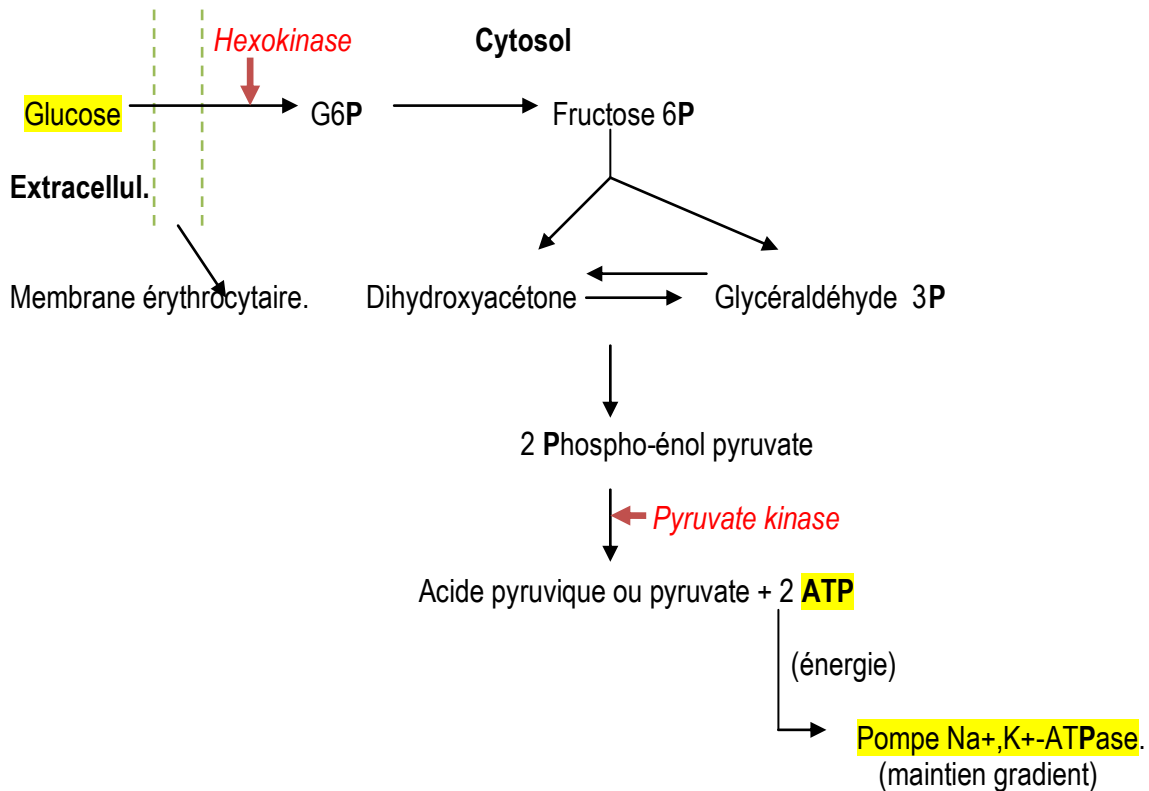


Fig. 45. Glycolyse anaérobie.

Les **10%** de glucose restant sont catabolisés par *la voie des pentoses phosphates ou shunt des hexoses monophosphates* qui fournit, grâce à l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), le NADPH<sub>2</sub> nécessaire au bon fonctionnement du système d'oxydo-réduction membranaire (système du glutathion).

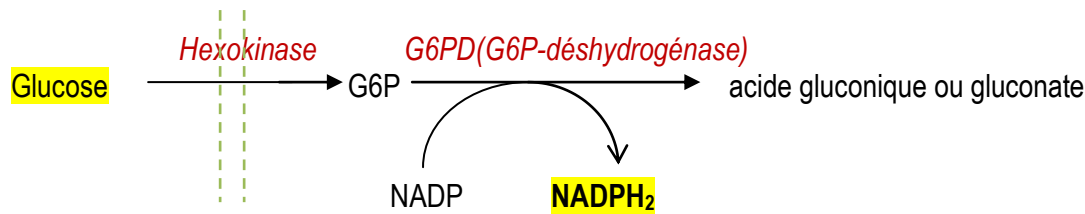


Fig. 46. Shunt des hexoses monophosphates.

▪ Rôle de la membrane érythrocytaire.

Les concentrations ioniques intra-érythrocytaires sont différentes de celles du plasma. Le principal cation intracellulaire, chez l'homme, est le K<sup>+</sup> dont la concentration est d'environ 90 mEq/l alors qu'elle n'est que de 5 mEq/l dans le plasma ; inversement, le Na<sup>+</sup> ne représente, dans le globule rouge, que 5-8 mEq/l contre 140 mEq/l dans le plasma. Ce gradient de concentration est maintenu grâce l'existence d'un transport actif membranaire, la pompe Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase qui expulse 3 ions Na<sup>+</sup> de la cellule tout en y faisant entrer 2 ions K<sup>+</sup>. L'énergie utilisée par cette pompe est fournie par l'ATP produit par la glycolyse. Tous les échanges entre le contenu intra-érythrocytaire et le plasma se font à travers la membrane érythrocytaire dont l'intégrité structurale et fonctionnelle est indispensable à la survie normale de l'érythrocyte ou hématie.

En outre, par ses propriétés de déformabilité (phospholipides membranaires), la membrane érythrocytaire permet au globule rouge de s'adapter aux dimensions des vaisseaux et de changer de forme en fonction des besoins métaboliques. Les propriétés membranaires sont donc étroitement liées au métabolisme énergétique.

▪ Systèmes d'oxydo-réduction.

On distingue deux types de système d'oxydo-réduction indispensables au bon fonctionnement de l'érythrocyte : le système fer ferreux (Fe<sup>++</sup>)/fer ferrique (Fe<sup>+++</sup>) et le système glutathion oxydé/glutathion réduit.

○ Système fer ferreux/fer ferrique.

C'est sous forme réduite (Fe<sup>++</sup>) que l'hémoglobine fixe les 4 molécules d'O<sub>2</sub> pour former l'oxyhémoglobine (HbO<sub>2</sub>) ; spontanément, l'HbO<sub>2</sub> a tendance à s'oxyder en méthémoglobine (MetHb) portant un fer (oxydé) ferrique (Fe<sup>+++</sup>) qui est impropre au transport de l'O<sub>2</sub> (faible affinité). Physiologiquement, la méthémoglobine est aussitôt réduite grâce à une enzyme, la **méthémoglobine-réductase ou diaphorase** qui utilise le NADH<sub>2</sub> provenant de la glycolyse.

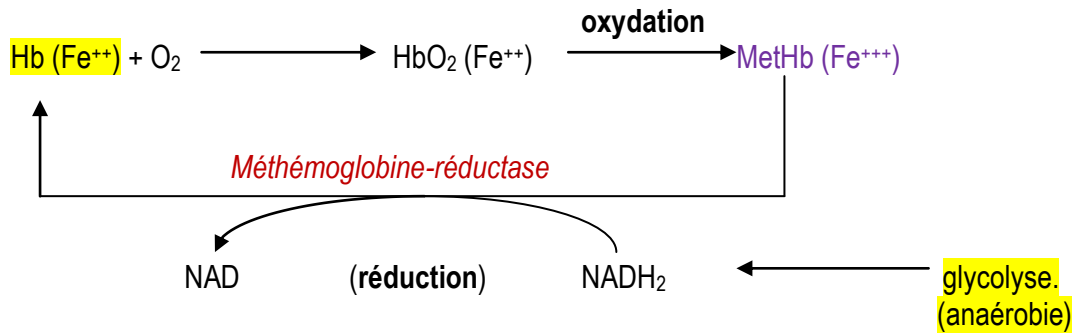


Fig. 47. Système d'oxydo-réduction  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ .

- Système glutathion oxydé/glutathion réduit.

Un autre système d'oxydo-réduction est représenté par le glutathion qui dans sa forme réduite (GSH) protège la membrane érythrocytaire de l'action nocive des oxydants grâce au  $\text{NADPH}_2$  provenant du catabolisme du glucose par la voie des pentoses monophosphates.

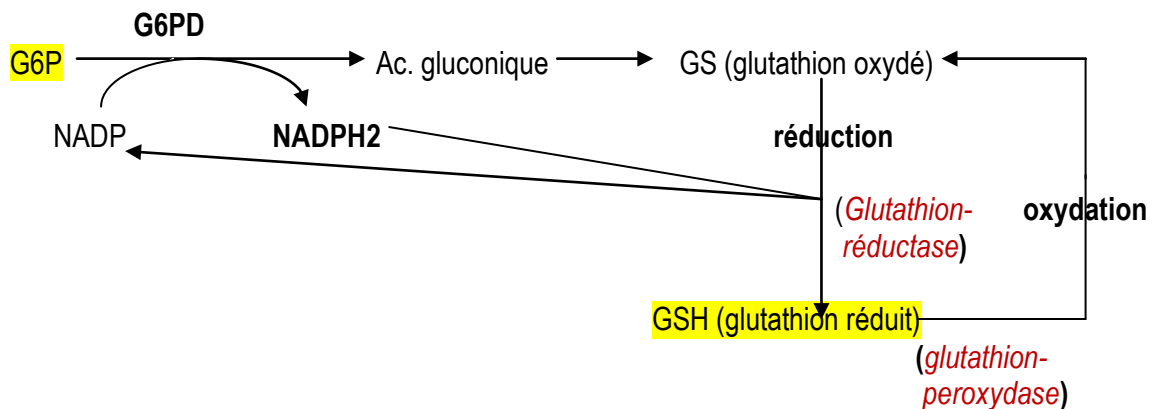


Fig. 48. Système d'oxydo-réduction GS/GSH.

En pathologie, la déficience héréditaire en une enzyme, la G6PD, baisse la résistance de la membrane érythrocytaire à l'action des oxydants (comme la **Quinine**) par manque de  $\text{NADPH}_2$  et donc de la réduction du glutathion oxydé ; il va en résulter une lyse du globule rouge (anémie hémolytique).

#### 4.1.3.1.3. Formation des globules rouges ou érythropoïèse.

##### ■ Etapes de l'érythropoïèse.

C'est l'ensemble des phénomènes cytologiques et biochimiques qui aboutissent à la formation des érythrocytes les plus différenciés ; l'érythropoïèse associe donc à la multiplication des précurseurs érythroblastiques, une maturation progressive essentiellement caractérisée par la synthèse de l'hémoglobine. Ce processus commence au niveau de la moelle osseuse avec un proérythroblaste qui va donner à un érythroblaste basophile ; celui-ci se développe ensuite en érythroblaste polychromatophile, la première cellule de la séquence qui synthétise l'hémoglobine. Il va se transformer ensuite en érythroblaste acidophile ou normoblaste dans lequel la synthèse de l'hémoglobine atteint son taux maximum. Puis l'érythroblaste acidophile expulse son noyau et se transforme en réticulocytes (qui contiennent encore quelques mitochondries et ribosomes, une certaine quantité de réticulum

endoplasmique) ; les réticulocytes passent dans le torrent circulatoire où après 24-48h (maturation) ils deviennent des érythrocytes mûrs.

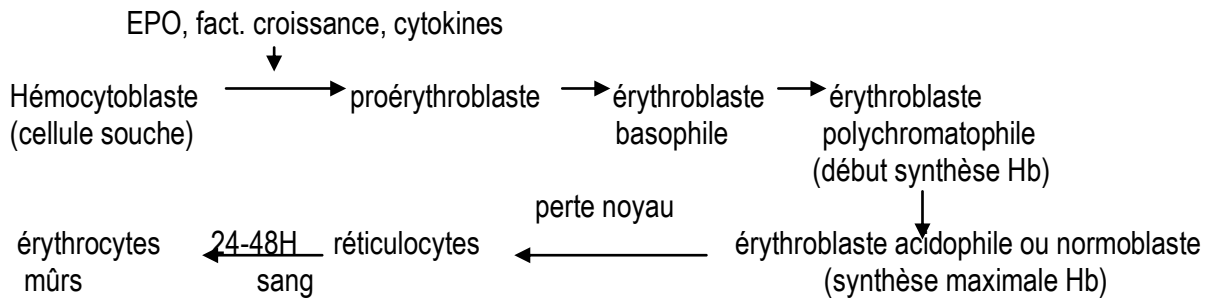


Fig. 49. Etapes de l'érythropoïèse.

#### ▪ Synthèse de l'hémoglobine.

Elle nécessite la fourniture du fer (alimentation) et la formation parallèle de l'hème et de la globine.

##### ○ Le fer.

Il est apporté par l'alimentation sous forme ferrique ( $Fe^{+++}$ ) mais les besoins en fer augmentent chez la femme en période génitale active, dans l'enfance/adolescence (croissance), la grossesse et la lactation. Le fer alimentaire est absorbé au niveau du duodénum et du haut jéjunum **après avoir été réduit (fer ferreux ou  $Fe^{++}$ ) grâce à l'acide chlorhydrique gastrique (HCl)**. Ainsi, toute pathologie gastro-duodénale chronique qui réduit la sécrétion de HCl va interférer avec la réabsorption du fer et perturber la synthèse de l'Hb avec comme conséquence une anémie. La régulation de son absorption se fait au niveau de la cellule intestinale en fonction de l'intensité de l'érythropoïèse. Taux sérique :  $120 \pm 50 \mu g/100 ml$ .

Le fer est transporté dans le plasma lié à une protéine transporteuse, la **sidérophiline** ou **transferrine (foie)** qui va le livrer aux précurseurs médullaires (érythroblastes polychromatophiles). A l'intérieur de l'érythroblaste, le fer est incorporé dans l'hème grâce à l'enzyme, **hème synthase**, ayant comme co-facteur la **vitamine B6 ou pyridoxine**. Ainsi, toute carence en vitamine B6 entraînera des troubles dans l'incorporation du fer dans l'hème et partant dans la synthèse de l'hémoglobine (anémie). Une partie du fer absorbé gagne le compartiment de réserve (foie, rate, moelle osseuse).

##### ○ La synthèse de l'hème

Elle se fait en grande partie au niveau des précurseurs érythrocytaires dans les mitochondries. Celles-ci sont, en effet, indispensables à la condensation de la glycine et de l'acide succinique réalisée grâce au cycle de Krebs (lequel permet la formation du succinyl CoA) pour former l'acide gamma aminolévulinique (ALA).

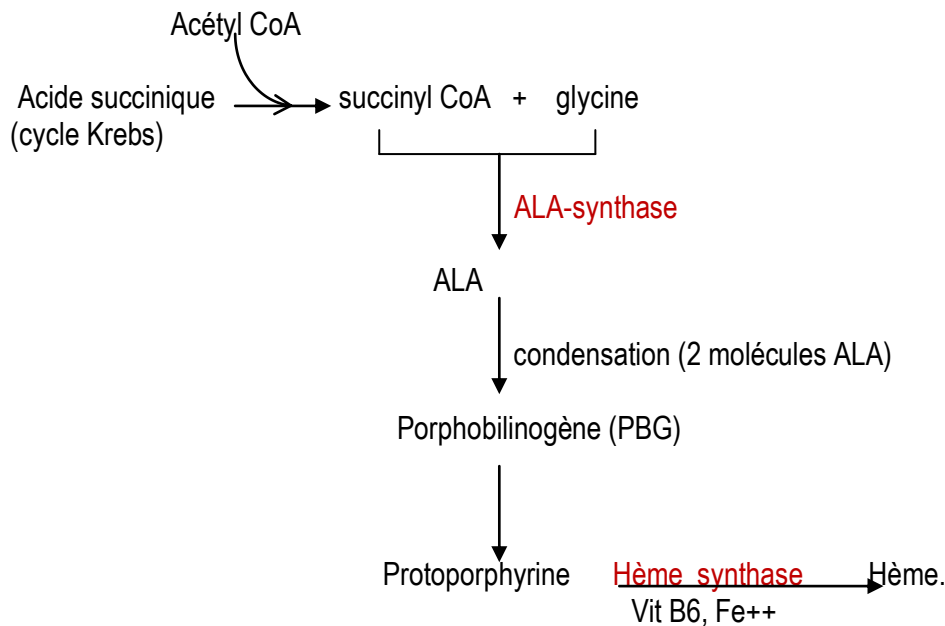


Fig. 50. Etapes de la synthèse de l'hème.

- La synthèse de la globine.

Elle obéit au schéma général de la synthèse des protéines à partir des acides aminés (transcription des gènes et traduction en protéines spécifiques). Ainsi, toute carence en protéines de quelque origine que ce soit (malnutrition, fuite urinaire, fuite intestinale, fuite cutanée) entraînera des troubles de synthèse de l'hémoglobine et partant une anémie.

- Facteurs indispensables à l'érythropoïèse.

Les facteurs indispensables à l'érythropoïèse incluent :

- le **fer**,
- la **vitamine B6** qui intervient à travers son métabolite actif, pyridoxal phosphate, dans la synthèse de l'hème,
- la **vitamine B12** qui intervient directement dans la synthèse de l'ADN en transformant les ribonucléotides en désoxyribonucléotides par réduction du ribose facilitant de ce fait la division cellulaire (multiplication des précurseurs érythrocytaires). Ainsi, toute carence en vitamine B12 va réduire la potentialité de multiplication des précurseurs avec production subséquente des cellules de grande taille (macrocytes). Apportée par l'alimentation, elle est absorbée, après sa liaison au facteur intrinsèque de Castle sécrétée par les cellules gastriques, au niveau de l'iléon terminal.
- l'**acide folique** qui agit sous forme d'acide folinique ou tétrahydrofolique comme co-facteur dans les étapes de synthèse de l'ADN et l'ARN. A l'instar de la vit B12, la carence en acide folique interfère avec la division cellulaire pour donner des cellules de grande taille.
- l'**érythropoïétine** (de même que les facteurs de croissance hématopoïétiques, les cytokines), hormone d'origine rénale, qui induit la différenciation des précurseurs érythrocytaires ; elle pourrait également stimuler la synthèse hémoglobinique.

- Vie et mort des érythrocytes ou globules rouges.

L'homme adulte sain possède environ 5,4 millions de GR par millimètre cube de sang et la femme adulte, environ 4,8 millions de GR par millimètre cube. **Le nombre de GR plus élevé chez l'homme est lié à une plus grande sécrétion d'une hormone sexuelle, la testostérone, qui stimule la synthèse de l'érythropoïétine par les cellules tubulaires rénales.**

La durée de vie des globules rouges est 120 jours ; après cette durée de vie, la membrane cellulaire des érythrocytes est usée à force d'être comprimée dans les capillaires. Privés de noyau et d'organites, les érythrocytes ne peuvent remplacer leurs composantes abîmées. Les globules rouges usés vont être détruits principalement au niveau de la moelle et accessoirement dans la rate et le foie (hémolyse physiologique). Après la phagocytose des globules rouges par les macrophages, l'hémoglobine est recyclée ; la globine se sépare de l'hème et est dégradée en acides aminés qui seront re-utilisés pour la synthèse des protéines. L'hème est décomposé en fer qui se combine à des protéines pour former la ferritine ou l'hémosidérine et en bilirubine, un pigment qui ne contient pas de fer. La ferritine et l'hémosidérine constituent des réserves en fer emmagasinées surtout dans les fibres musculaires, les cellules hépatiques et les macrophages de la rate et du foie.

#### 4.1.3.2. **Leucocytes ou globules blancs** (valeur normale : **5.000 – 10.000/mm<sup>3</sup>**, moyenne **7.500/mm<sup>3</sup>**).

On distingue, en fonction du nombre de noyaux, deux lignées de globules blancs : les granulocytes ou polynucléaires et les mononucléaires. Certaines substances appelées médiateurs chimiques (d'origine tissulaire, plasmatique et provenant de l'agent agresseur) stimulent le chimiotactisme des neutrophiles et contribuent à leur concentration, leur margination puis leur émigration par leucodiapédèse des vaisseaux vers le site d'agression.

##### 4.1.3.2.1. Les granulocytes ou polynucléaires.

On distingue, en fonction de l'aspect de leurs granules, trois types de polynucléaires ou granulocytes : les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles. Ils sont tous issus d'un précurseur médullaire appelé myéloblaste avant de pouvoir se différencier en types spécifiques.

- Les neutrophiles (valeur normale : **50 – 70% de leucocytes**).

Ils exercent dans l'organisme un rôle de défense contre les agressions principalement par agents biologiques grâce à leur capacité de phagocytose.

- Les éosinophiles (valeur normale : **2 – 4% de leucocytes**).

A l'instar des neutrophiles, ils sont doués de propriété de phagocytose et jouent un rôle important dans les phénomènes immunitaires (allergie) en relation avec les lymphocytes. Ceci spécialement dans les parasitoses et les réactions dites allergiques (hypersensibilité immédiate).

- Les basophiles (valeur normale : **0,5 – 1% de leucocytes**).

Les fonctions des basophiles, très mal connues, paraissent être intimement liées à celles des mastocytes tissulaires.

#### 4.1.3.2.2. Les mononucléaires.

On distingue deux types de mononucléaires : les lymphocytes et les monocytes. Les lymphocytes sont issus d'un précurseur médullaire appelé lymphoblaste ; les monocytes sont issus du monoblaste.

- Les lymphocytes (valeur normale : **20 – 25%** de leucocytes).

Les lymphocytes et leurs précurseurs médullaires peuvent transiter soit par le thymus où ils se différencient en lymphocytes T thymodépendants ou lymphocytes T ou, chez les oiseaux, par la bourse de Fabricius où ils se différencient en lymphocytes boursodépendants ou lymphocytes B. Les mammifères ne possédant pas de bourse de Fabricius, on considère que les lymphocytes se différencient directement dans la moelle osseuse en lymphocytes B (Bone marrow ou moelle osseuse). Les lymphocytes B interviennent dans l'immunité à médiation humorale caractérisée par la présence des anticorps circulants. Les lymphocytes T prennent une part active dans les réactions d'immunité à médiation cellulaire.

- Les monocytes (valeur normale : **3 – 8%** de leucocytes).

Ils migrent du sang (margination et leucodiapédèse) vers le tissu pour devenir des macrophages ; ils sont doués de la propriété de phagocytose.

#### 4.1.3.3. **Mégacaryocytes ou thrombocytes ou plaquettes & coagulation sanguine.**

##### 4.1.3.3.1. Mégacaryocytes ou thrombocytes ou plaquettes (valeur normale : **200.000 – 400.000/mm<sup>3</sup>**).

Ce sont des fragments cytoplasmiques, anucléés, détachés des mégacaryocytes qui sont issus d'un précurseur médullaire appelé mégacaryoblaste. Doués d'une grande activité métabolique, ils jouent un rôle majeur dans l'hémostase primaire en constituant le clou plaquettaire ou thrombus blanc. Leur durée de vie est de 7 à 10 jours. Leur cytoplasme comprend deux types de granulation :

- les granulations alpha renferment des facteurs de coagulation et le facteur de croissance dérivé des plaquettes ou platelet derived growth factor (PDGF) qui stimule la prolifération des cellules endothéliales, des fibres musculaires lisses des vaisseaux et des fibroblastes dans le but de réparer la paroi des vaisseaux lésés,
- les granulations denses dans lesquelles se trouvent de l'ADP, l'ATP, du calcium et de la sérotonine.

On y trouve également des systèmes enzymatiques qui produisent la thromboxane A<sub>2</sub> (une prostaglandine), le facteur stabilisant de la fibrine ou facteur XIII qui assure la consolidation du caillot, des lysosomes et du glycogène.



## 4.1.3.3.2. Coagulation &amp; fibrinolyse.

## ■ Coagulation.

## ❖ Etapes

Le processus de coagulation fait intervenir des enzymes et différentes substances chimiques appelés facteurs de coagulation d'origine plasmatique (pour la plupart), plaquettaire et tissulaire (la thromboplastine tissulaire ou facteur tissulaire libéré par les tissus lésés). Le processus de coagulation se fait en 3 étapes : la production de la prothrombinase ou activateur de la prothrombine (étape 1), la thrombinoformation par conversion de la prothrombine en thrombine sous l'effet de la prothrombinase (étape 2) et la fibrinoformation par transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble par la thrombine.

## ○ Etape 1 : production de la prothrombinase.

La formation de la prothrombinase est déclenchée grâce à l'interaction de deux mécanismes : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque.

La voie extrinsèque de la coagulation comprend moins d'étapes que la voie intrinsèque et survient rapidement, en quelques secondes, dans le cas de traumatisme grave. On l'appelle ainsi parce qu'une protéine tissulaire, le facteur tissulaire ou thromboplastine tissulaire ou facteur III de la coagulation s'écoule dans le sang à partir des cellules situées à l'extérieur (extrinsèque) des vaisseaux ; elle déclenche la formation de la prothrombinase. La thromboplastine tissulaire est un complexe de substances, qui comprend des lipoprotéines et des phospholipides, sécrété par les cellules endommagées. La thromboplastine tissulaire active le facteur VII (proconvertine) de la coagulation s'unit ensuite au facteur X (Stuart) pour l'activer ; le facteur X activé se combine au facteur V (proaccélélerine) en présence du calcium afin de former l'enzyme prothrombinase.

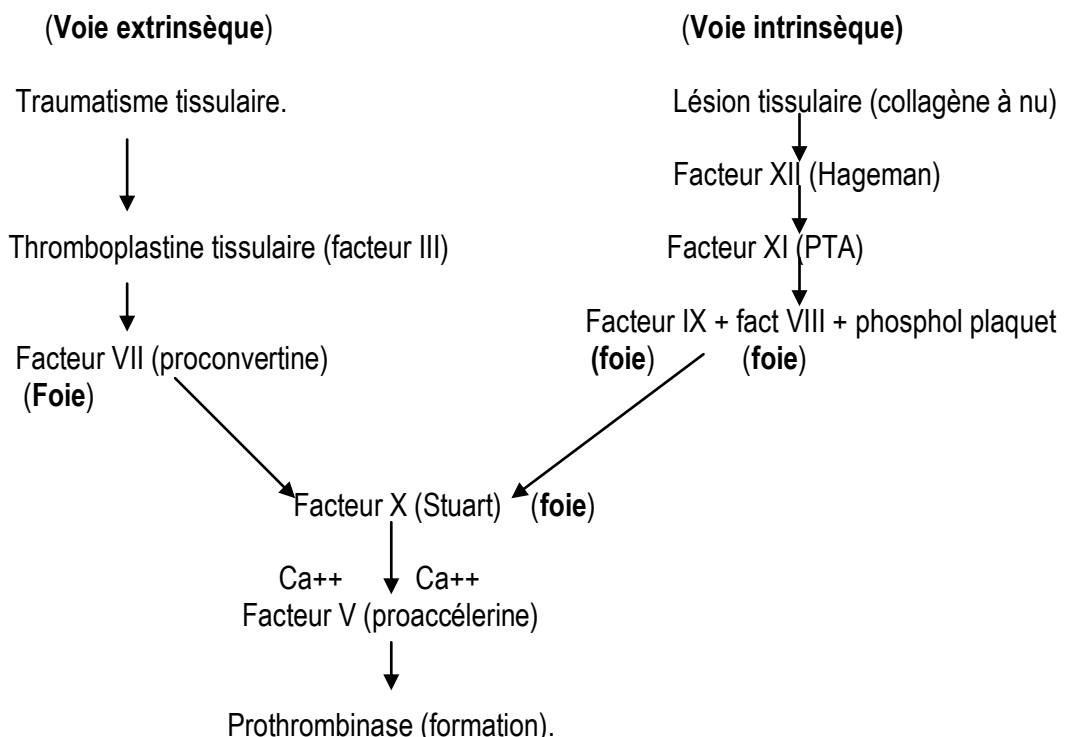


Fig. 51. Etapes de la coagulation (voie extrinsèque et voie intrinsèque).

La voie intrinsèque de la coagulation est plus complexe que la voie extrinsèque ; elle s'effectue plus lentement habituellement en quelques minutes. On l'appelle ainsi parce que ses activateurs sont en contact direct avec le sang ; ils sont contenus dans (intrinsèque) le sang. Leur synthèse ne dépend pas d'une lésion tissulaire. La lésion endothéliale met à nu les fibres collagènes sous jacentes qui interagissent avec les plaquettes qui déversent les phospholipides dans le sang. Le contact avec le collagène provoque l'activation du facteur XII (Hageman) qui, à son tour, active le facteur XI (thromboplastine plasmatique ou facteur anti-hémophilique C) ; le facteur XI stimule le facteur IX (facteur anti-hémophilique B ou Christmas). Le facteur IX s'unit au facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) et aux phospholipides plaquettaires pour stimuler le facteur X. Le facteur X activé se combine au facteur V pour former la prothrombinase en présence du  $Ca^{++}$  à l'instar de la voie extrinsèque.

- Etape 2 (thrombinoformation) et étape 3 (fibrinoformation) : voie commune.

Après la synthèse du facteur X, les étapes de la coagulation sont les mêmes pour les deux voies ; la prothrombinase, en présence des ions  $Ca^{++}$ , catalyse la conversion de la prothrombine (d'origine hépatique) en thrombine au cours de la deuxième étape. Dans la troisième étape, la thrombine, en présence du  $Ca^{++}$ , transforme le fibrinogène soluble (origine hépatique) en filaments de fibrine insolubles ; la thrombine stimule également le facteur XIII (facteur stabilisant la fibrine), d'origine plasmatique et plaquettaire, qui sert à renforcer et à stabiliser les filaments de fibrine afin de consolider le caillot. La fibrine formée a le pouvoir d'absorber et inactiver jusqu'à 90% de la thrombine produite à partir de la prothrombine. Ce mécanisme permet d'arrêter le déversement de la thrombine dans le sang et limite ainsi l'expansion du caillot au-delà du site de la lésion.

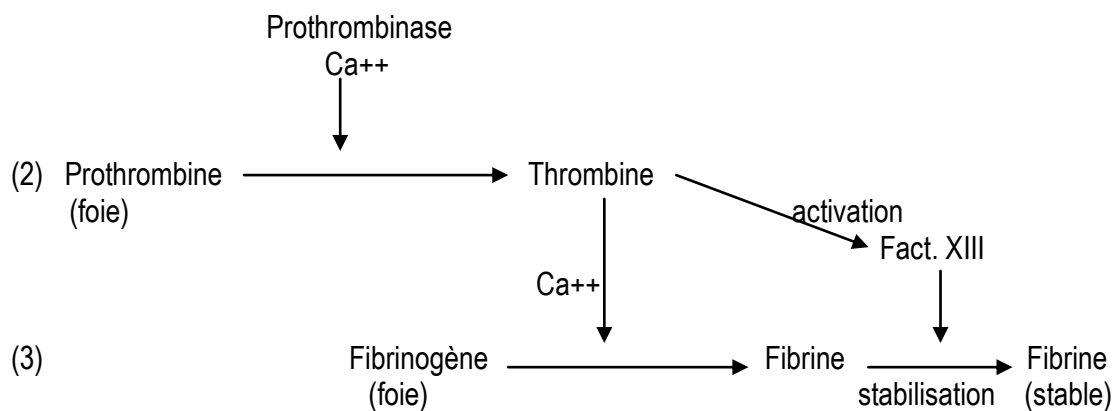


Fig. 52. Etapes 2 & 3 de la coagulation : voie commune.

#### ❖ Rôle de la vitamine K dans le processus de coagulation.

Une coagulation normale implique la présence de la vitamine K pas comme facteur de coagulation mais plutôt comme substrat dans la synthèse hépatique des facteurs de coagulation suivants : prothrombine ou facteur II, proconvertine ou facteur VII, facteur anti-hémophilique B ou facteur IX (Christmas) et facteur de Stuart ou facteur X ; ces facteurs sont aussi appelés facteurs **PPBS**. La vitamine K est normalement produite par les bactéries (flore) intestinales ; de nature liposoluble, sa absorption par la muqueuse intestinale est conditionnée par la présence de la bile. Ainsi, toute pathologie hépato-biliaire ou duodénale qui interfère avec la synthèse ou l'écoulement de la bile va associer à des troubles de la coagulation sous forme d'hémorragies par absence de synthèse des facteurs PPBS.

### ■ Fibrinolyse.

Elle consiste en la dissolution du caillot grâce à une enzyme plasmatique inactive, le plasminogène, qui s'intègre au caillot ; cette enzyme est activée par des activateurs tissulaires (activateur tissulaire du plasminogène ou tissu plasminogen activator ou t-PA d'origine endothéliale) et plasmatiques (thrombine, facteur XII activé) et transformée en une enzyme plasmatique active, la plasmine ou fibrinolyse. La plasmine formée digère les filaments de fibrine pour former les produits de dégradation de la fibrine ou PDF. L'activité de t-PA est sous le contrôle d'un inhibiteur de la fibrinolyse appelée inhibiteur de l'activateur du plasminogène ou plasminogen activator inhibitor-1 ou PAI-1.

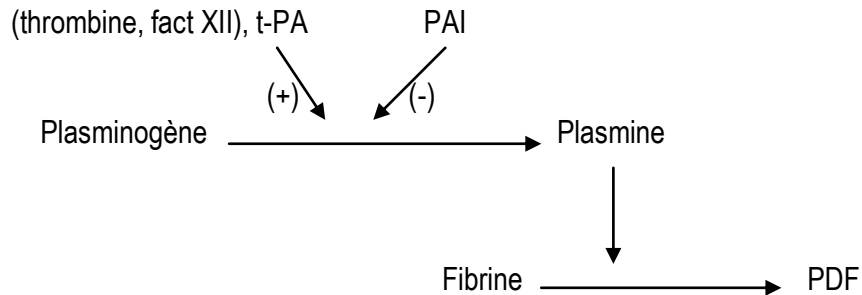


Fig. 53. Etapes de la fibrinolyse.

### ■ Mécanismes de régulation homéostatique de la coagulation.

Parmi ces mécanismes, on peut noter :

- la formation du caillot se limite au site de la lésion et ne s'étend pas à toute la circulation parce que la fibrine absorbe la thrombine dans le caillot (la coagulation demeure localisée).
- la sécrétion par les cellules endothéliales et les globules blancs d'une prostaglandine, prostacycline ou PGI<sub>2</sub>, qui antagonise les effets de la thromboxane A<sub>2</sub> avec comme conséquence l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.
- la présence des substances chimiques anticoagulantes dans le sang : l'antithrombine III (AT-III) qui freine l'action des facteurs XII, XI, IX, X et II (prothrombine), la protéine C, qui inactive les facteurs V et VIII (deux facteurs de coagulation importants non inhibés par l'AT-III) et qui stimulent les activateurs du plasminogène, l'alpha-2-macroglobuline qui inactive la thrombine et la plasmine et l'alpha-1-antitrypsine qui inhibe le facteur XI.
- l'héparine est un anticoagulant produit par les mastocytes et les basophiles ; une molécule semblable contenue dans la membrane plasmique des cellules endothéliales fait saillie dans le sang ; son activité anticoagulante consiste à s'unir avec l'AT-III et à augmenter la capacité de cette dernière à bloquer la thrombine. L'héparine est également un anticoagulant pharmacologique extrait de tissus pulmonaires et de muqueuses intestinales d'animaux.

## **4.2. Physiopathologie des troubles de l'hématopoïèse.**

### **4.2.1. Troubles des érythrocytes.**

Les troubles du nombre des érythrocytes se classent en termes de baisse (anémie) ou d'augmentation (polyglobulie).

#### *4.2.1.1. Anémies.*

##### *4.2.1.1.1. Définition.*

C'est la diminution de la quantité de l'hémoglobine circulante ; habituellement l'Hb est inférieure à 12 g%. En milieu tropical (polyparasitose), la situation est particulière et un taux d'Hb de 10-11g% est souvent bien toléré ; on tend donc à définir l'anémie comme une Hb < 10g%. Il sied de rappeler que comme souligner plus haut, l'interprétation du taux d'Hb doit tenir compte de l'état de la volémie de l'individu (hémococoncentration en cas d'hypovolémie et hémodilution en cas d'hypervolémie).

##### *4.2.1.1.2. Mécanismes et types d'anémies.*

A la lumière du rappel de physiologie de l'érythropoïèse, il existe deux mécanismes pouvant expliquer la survenue d'une anémie : une insuffisance de production médullaire des GR et une perte brutale des GR.

➤ Insuffisance de production médullaire des GR.

Elle peut n'affecter que la lignée érythrocytaire ou plus souvent les 3 principales lignées. Cette insuffisance de production peut être en rapport avec:

- ✓ une diminution de la quantité d'érythroblastes présents dans la moelle ou
- ✓ un trouble de leur maturation faisant qu'ils ne produisent pas de GR (avortement médullaire ou érythropoïèse inefficace)

Dans tous les cas le taux de réticulocytes (témoin du fonctionnement de la moelle osseuse) est très bas autour de 100.000/mm<sup>3</sup> (valeur normale : 1-2% des GR).

Une anémie par insuffisance de production peut être observée dans 3 circonstances :

1. une carence en une substance indispensable à la synthèse de l'hémoglobine essentiellement une carence en fer, vitamine B12 et/ou acide folique. Dans ce cas la quantité d'érythroblastes présents dans la moelle n'est pas diminuée mais il existe des anomalies de morphologie et de métabolisme de ces cellules.
2. une carence en érythropoïétine que l'on observe dans l'insuffisance rénale chronique au stade avancé,
3. une maladie intrinsèque de la moelle osseuse (syndromes lympho et myéloprolifératifs tels que les leucémies, cas d'aplasie médullaire) ou extrinsèque (invasion de la moelle par des cancers, affections granulomateuses....) de la moelle osseuse.

Les mécanismes 2 et 3 faisant l'objet des cours de néphrologie et d'hématologie, nous n'aborderons que les anémies par insuffisance de production liée à une carence en substance indispensable à la synthèse des GR.

❖ Carence en vit B12.

Elle est représentée essentiellement par la maladie de Biermer qui est une affection gastrique caractérisée par un défaut de synthèse du facteur intrinsèque de Castle nécessaire à l'absorption intestinale de la vitamine B12 au niveau de l'iléon terminal. Le défaut de réabsorption de la vitamine B12, co-facteur dans la synthèse de l'ADN, va entraîner un trouble de multiplication des précurseurs érythroblastiques (défaut de mitose) avec production des GR de grande taille (macrocytes ou mégaloctes) ayant un contenu normal en hémoglobine (anémie normochrome macrocytaire ou mégaloctaire). Cette affection est prévalente dans le bassin méditerranéen.

❖ Carence en acide folique.

A l'instar de la vitamine B12, l'acide folique est un co-facteur de la synthèse de l'ADN ; la carence en acide folique va induire des troubles de la multiplication des précurseurs érythroblastiques et partant une anémie normochrome macrocytaire ou mégaloctaire comme dans la carence en vitamine B12. Les causes les plus fréquentes de cette carence sont : la carence d'apport (malnutrition), la malabsorption, l'intoxication à l'alcool, parasitose intestinale (Ténia à Bothriocéphalose).

❖ Troubles du métabolisme du fer.

Les troubles du métabolisme du fer entraînent des troubles de synthèse de l'hémoglobine (incorporation du fer dans l'hème au niveau des précurseurs érythroblastiques) responsables de la production des GR de petite taille (microcytes) et de faible contenu en hémoglobine (hypochromie). L'anémie développée dans ce cas est une anémie hypochrome microcytaire.

Les troubles du métabolisme du fer se répartissent en 2 catégories : la carence martiale vraie ou sidéropénie et la carence martiale relative.

1. Carence martiale vraie ou sidéropénie

Elle est liée à des hémorragies répétées de faible volume ; l'anémie est due à la perte du fer entraînée par celle des GR et non à l'hémorragie elle-même. Dans ce cas, les réserves en fer de l'organisme sont diminuées et l'anémie est dite « ferriprive » et s'observe dans les affections gynécologiques (règles abondantes ou ménorragies, saignement génital abondant en dehors des règles ou métrorragies), digestives (ulcère gastro-duodénal, varices oesophagiennes, cancer du colon ou de l'estomac, parasitoses intestinales telles que l'ankylostomiase, hémorroïdes).

2. Carence martiale relative.

Elle est observée dans l'anémie du syndrome inflammatoire ; elle est due à une hyposidéremie (baisse du fer) sans diminution des réserves en fer de l'organisme. Le fer est séquestré dans les macrophages sans être délivré normalement aux érythroblastes. C'est le cas dans les infections chroniques et les maladies inflammatoires non spécifiques (cancers, hémopathies malignes, RAA, PCE). Son profil hématologique est similaire à celui de l'anémie ferriprive.

➤ Perte brutale des GR.

Elle est rencontrée dans 2 circonstances : l'hémolyse pathologique et l'hémorragie aiguë. Dans ce cas, la moelle fonctionne normalement et augmente la production des GR en réponse à l'anémie ; devant la demande accrue en GR, on note le passage important des réticulocytes (forme immature des GR) dont le nombre augmente dans le sang circulant (> 2% de GR). Dans ce cas, les GR produits sont de taille normale et ont un contenu normal en hémoglobine (anémie normochrome normocytaire).

1. Anémies hémolytiques.

Les mécanismes responsables d'une anémie hémolytique peuvent être classés en 2 catégories : les anomalies génétiques du GR (anémies hémolytiques corpusculaires) et les anomalies acquises du GR (anémies hémolytiques extra-corpusculaires).

❖ Anémies hémolytiques corpusculaires.

Elles sont la conséquence d'une anomalie héréditaire d'un constituant du globule rouge. Il peut s'agir : d'un déficit enzymatique (déficience en pyruvate kinase, enzyme protégeant l'hémoglobine de l'oxydation ou déficience en G6PD, enzyme protégeant la membrane érythrocytaire des oxydants), d'une anomalie structurale de l'hémoglobine (cas de la drépanocytose où une mutation d'un acide aminé de la chaîne bêta de la globine est responsable d'une déformation des GR en faucilles (bananes) ou anémie à cellules falciformes), d'une anomalie de production de chaînes de globine (cas de la thalassémie), d'une anomalie de la membrane du GR (cas de la sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard).

❖ Anémies hémolytiques extra-corpusculaires.

Elles sont dues à une agression du GR par un agent extérieur qui peut être : une toxine bactérienne, un parasite (ex plasmodium falciparum), un anticorps (alloanticorps en cas d'accident transfusionnel ou un auto-anticorps en cas de maladie auto-immune), une agression mécanique (ex prothèse valvulaire).

2. Anémies par hémorragie aiguë.

Elles peuvent être internes (localisées dans une cavité naturelle) ou externes ; les causes peuvent être médicales (rupture des varices œsophagiennes, ulcère gastro-duodéal, traitement anticoagulant.....), chirurgicales (traumatisme...), gynécologiques (grossesse extra-utérine, placenta praevia, rupture utérine, décollement prématuré du placenta normalement implanté ou DPPNI). Ce type d'anémie constitue une urgence médicale.

4.2.1.1.3. Mise au point pratique d'une anémie.

Au terme de l'examen des mécanismes et causes d'anémie, il ressort qu'en référence à la taille et au contenu en hémoglobine des GR, on peut distinguer trois types d'anémies : l'anémie normochrome normocytaire (observée en cas d'hémolyse et d'hémorragie aiguë), l'anémie hypochrome microcytaire (observée en cas de carence absolue ou vraie et carence relative en fer) et l'anémie normochrome macrocytaire (en cas de carence en Vit B12 et/ou acide folique).

Pour arriver à faire la part entre ces différents types d'anémies, on recourt au calcul de 2 constantes globulaires appelées : la concentration globulaire moyenne en hémoglobine (CGMH) et le volume globulaire moyen (VGM).

CGMH = c'est le rapport entre le taux d'Hb et l'hématocrite ou Ht (volume occupé par les GR).

$$\text{CGMH} = \text{Hb (15g\%)} / \text{Ht (45\%)} = 33 \pm 3 \text{ picogrammes (pg)}$$

< 33 = hypochromie.  
33 – 36 = normochromie.

NB: comme vu précédemment l'hyperchromie n'existe pas.

VGM = c'est le rapport entre l'Ht (45%)/nombre GR (5.000.000) =  $90 \pm 10$  Femtolitres (fl)

< 80 = microcytose.  
80 – 100 = normocytose.  
> 100 = macrocytose.

#### 4.2.1.2. Polyglobulie.

##### ➤ Définition.

Elle est l'augmentation de la masse globulaire totale. Elle se traduit par une augmentation de la concentration sanguine en hémoglobine, du nombre des GR et de l'hématocrite (en l'absence de tout trouble de la volémie).

##### ➤ Mécanismes.

Il existe 3 mécanismes de production de la polyglobulie : une maladie de la moelle osseuse produisant des GR en excès (ex polyglobulie vraie ou maladie de Vaquez), une sécrétion excessive de l'érythropoïétine en réponse à une hypoxémie chronique (ex insuffisance respiratoire chronique, altitude...) et une sécrétion excessive mais autonome d'érythropoïétine (ex cancer sécrétant l'érythropoïétine comme le cancer du rein).

#### 4.2.2. Troubles des leucocytes (valeur normale : 5.000-10.000/mm<sup>3</sup>).

Ils se répartissent en 2 catégories : une augmentation du nombre des GB (hyperleucocytose) et une diminution du nombre (leucopénie). L'interprétation de ces valeurs n'a de sens que si l'on tient compte des différentes sous populations de leucocytes pour comprendre le mécanisme à la base de l'augmentation ou de la diminution des GB.

##### 4.2.2.1. Polynucléaires ou granulocytes.

Il existe comme vu précédemment 3 types de polynucléaires en fonction de la teinte que prennent leurs granules cytoplasmiques : les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles. Les deux derniers intervenant surtout dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie), nous allons nous attarder sur les neutrophiles, cellules principales du système phagocytaire. Toutefois, un taux élevé d'éosinophiles peut indiquer une réaction allergique, une maladie parasitaire, une maladie auto-immune ou une insuffisance surrénalienne ; un taux bas peut être causé par certains médicaments, le stress ou le syndrome de Cushing ou hypercorticisme avec sécrétion excessive du cortisol qui est lymphopéniant et éosinopéniant.

#### 4.2.2.1.1. Neutrophiles (valeur normale : 60-70% de leucocytes).

Les troubles du nombre de neutrophiles se classent en : neutropénie (diminution du nombre) et neutrophilie (augmentation du nombre).

##### ➤ Neutropénie.

Il existe 3 mécanismes responsables d'une neutropénie :

- ❖ une augmentation de la margination ; elle représente simplement une anomalie de répartition entre les neutrophiles circulants et ceux marginés. Cette anomalie est sans conséquence sur la fonction des neutrophiles. (Neutropénie périphérique).
- ❖ une destruction accrue de neutrophiles par un auto-anticorps (cas du Lupus Erythémateux Disséminé). (Neutropénie périphérique).
- ❖ un défaut de production par disparition des précurseurs médullaires de la granulopoïèse (cas de l'insuffisance médullaire globale ou limitée à la seule lignée granulocytaire secondaire à une cause toxique ou médicamenteuse). (Neutropénie centrale).

La neutropénie expose au risque d'infections surtout à germes pyogènes par défaut de phagocytose.

##### ➤ Neutrophilie.

Il existe 2 mécanismes principaux responsables de neutrophilie :

- ❖ réponse à une agression tissulaire par un agent biologique principalement les germes pyogènes (extracellulaires), une inflammation non spécifique (ex Rhumatisme articulaire aigu, cancers....) ou anoxie et nécrose tissulaire subséquente (cas de l'infarctus du myocarde, pancréatite aiguë, rhabdomyolyse...). (Neutrophilie périphérique).
- ❖ production médullaire excessive en cas de syndrome myéloprolifératif (ex leucémie myéloïde chronique). (Neutrophilie centrale).

#### 4.2.2.2. Mononucléaires ou agranulocytes.

Il existe 2 types de mononucléaires : les lymphocytes et les monocytes.

##### 4.2.2.2.1. Lymphocytes (valeur normale 20-25% de leucocytes).

Un nombre anormalement élevé de lymphocytes (lymphocytose) peut traduire une réponse immune à une infection virale, une maladie immunitaire, une infection bactérienne à germes intracellulaires telle que la tuberculose et certaines leucémies (ex leucémie lymphoïde chronique). Un faible taux de lymphocytes (lymphopénie) traduit une maladie grave qui se prolonge (phase d'épuisement), un taux élevé de stéroïdes ou l'immunosuppression.

##### 4.2.2.2.2. Monocytes (valeur normale 3-8% de leucocytes).

Un nombre élevé de monocytes (monocytose) traduit une réponse à une infection virale (ex mononucléose infectieuse) ou fongique, une infection bactérienne genre tuberculose, certaines leucémies ou une maladie chronique. Il est rare d'observer un taux de monocytes en dessous de la normale.



### 4.2.3. Troubles des plaquettes et de la coagulation.

#### 4.2.3.1. Troubles des plaquettes.

##### 4.2.3.1.1. Thrombopénie.

C'est la diminution du nombre de plaquettes en dessous de  $200.000/\text{mm}^3$  avec comme risque important un saignement anormal ; dans ce cas le temps de saignement (TS) est allongé.

On distingue les thrombopénies périphériques et les thrombopénies centrales. Les thrombopénies périphériques sont liées à une destruction excessive des plaquettes secondaire à une infection virale, à l'utilisation de certains médicaments, à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un hypersplénisme, un purpura thrombopénique idiopathique. Les thrombopénies centrales proviennent d'une insuffisance de production médullaire en cas d'insuffisance médullaire par leucémie ou aplasie médullaire.

##### 4.2.3.1.2. Thrombocytose.

C'est l'augmentation du nombre de plaquettes au-dessus de  $400.000/\text{mm}^3$  avec un risque important de thrombose vasculaire. Le mécanisme responsable de ce trouble est une production médullaire excessive. C'est une situation rarement observée en pratique clinique.

#### 4.2.3.2. Troubles de la coagulation.

On distingue les troubles acquis et les troubles héréditaires.

##### 4.2.3.2.1. Troubles acquis.

Ils s'expriment cliniquement par un syndrome hémorragique comportant des ecchymoses et plus rarement des saignements viscéraux. Ils peuvent être induits par :

- ❖ une carence en vitamine K (défaut d'absorption intestinale par manque de sels biliaires) avec comme conséquence défaut de synthèse hépatique des facteurs de coagulation PPBS dépendant de la vitamine K. C'est le cas dans la malabsorption, la choléstase chronique (lithiase biliaire ou cancer de la tête du pancréas), le surdosage en médicaments anti-vitamine K.
- ❖ une insuffisance hépato-cellulaire avec comme conséquence un défaut de synthèse des facteurs PPBS. C'est le cas de la cirrhose, l'hépatite, cancer du foie (primitif ou secondaire).
- ❖ Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) due à la présence de thrombine circulante ou d'une substance thrombine-like qui entraîne une consommation excessive des plaquettes et facteurs de coagulation avec comme conséquence une baisse de ceux-ci dans le sang périphérique. La CIVD est observée dans la septicémie (où l'endotoxine stimule de manière continue et prolongée la voie intrinsèque de la coagulation), les tumeurs malignes (ex cancer de la prostate qui libère la thromboplastine tissulaire dans le sang), l'ischémie placentaire (libération sanguine de thromboplastine tissulaire).

#### 4.2.3.2.2. Troubles héréditaires.

Ils sont représentés essentiellement par l'hémophilie qui est déficit héréditaire lié au sexe en facteurs VIII et IX de coagulation. La femme homozygote (XX) porte le trait sans faire la maladie car le chromosome X sain compense le déficit du chromosome atteint ; l'homme hétérozygote (XY) ne peut compenser le déficit et présente les symptômes de la maladie caractérisés par des hémorragies avec allongement du temps de coagulation.

## **Chapitre V : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE LA REGULATION DU MILIEU INTERIEUR.**

### **5.1. Rappel de physiologie générale.**

#### **5.1.1. Composition du milieu intérieur ou liquide extracellulaire.**

Le corps humain est composé de divers systèmes, appareils et organes constitués chacun des milliers de cellules. Ces cellules ont besoin d'un état relativement stable afin de fonctionner efficacement et de contribuer ainsi à la survie de l'organisme dans son ensemble. Le maintien d'un état stable constitue une fonction essentielle de chaque organisme multicellulaire. Ainsi, l'homéostasie (homéo : même, stasie : position) est l'état dans lequel le milieu intérieur ou interne de l'organisme reste à l'intérieur de certaines limites physiologiques. Afin que les cellules corporelles puissent survivre, la composition des liquides qui les entourent doit être constamment et précisément maintenue. Le liquide extracellulaire, qui représente 20% du poids corporel chez l'homme adulte et 70% chez le nourrisson, se divise en 2 secteurs, le secteur plasmatique (5% du poids corporel) et le secteur interstitiel (15% du poids corporel) ; le liquide intracellulaire représente lui 40% du poids corporel chez l'homme adulte. Comme le liquide interstitiel entoure toutes les cellules corporelles, il est souvent appelé « milieu interne ou intérieur ».

#### **5.1.2. Mécanismes de régulation de l'homéostasie du milieu intérieur**

Un organisme est dit en « homéostasie » lorsque son milieu intérieur ou interne :

- ❖ contient la concentration optimale de gaz (CO<sub>2</sub> et O<sub>2</sub>), de nutriments (hydrates de carbone, lipides, protides), d'ions et d'eau ;
- ❖ a une température optimale ;
- ❖ a un volume optimal pour la santé des cellules.

Lorsque l'homéostasie est perturbée, la maladie peut survenir ; si les cellules corporelles ne se retrouvent pas en homéostasie, la mort peut en résulter.

L'homéostasie de tout organisme est constamment perturbée par le stress ou agression c'est-à-dire tout stimulus capable de provoquer un déséquilibre du milieu intérieur. Ce stress peut provenir du milieu externe (stress physique par le froid, la chaleur, les agents biologiques...) ou du milieu interne (sous forme de stimulus comme l'hypoglycémie, l'hyperacidité du liquide extracellulaire...). L'intoxication et les infections représentent les principales causes de stress capables de causer une défaillance de l'homéostasie. Fort heureusement, l'organisme possède un grand nombre de mécanismes de régulation de l'homéostasie (mécanismes d'adaptation) qui s'opposent aux forces du stress et permettent de ré-équilibrer le milieu intérieur. Ainsi, la maladie ne survient que lorsque ces mécanismes d'adaptation, limités dans le temps, sont dépassés. Les systèmes nerveux et endocrinien régissent ensemble ou séparément les réactions de l'homéostasie en décelant l'état de déséquilibre grâce à des récepteurs puis en envoyant des messages sous forme d'influx nerveux (afférences) à un centre qui, à son tour, va envoyer des influx nerveux (efferences) aux organes intéressés afin de contrebalancer le stress.

### 5.1.2. Mécanismes de régulation de l'homéostasie du milieu intérieur.

Le système endocrinien, à travers la sécrétion des hormones, régularise aussi l'homéostasie. Alors que les influx nerveux provoquent des changements rapides, les hormones agissent en général plus lentement tout en poursuivant le même objectif c'est-à-dire le retour à l'état d'homéostasie.

Le secteur plasmatique est fait de l'eau dans laquelle sont dissous (solutés) des substances organiques (hydrates de carbone, lipides et protéides) et inorganiques ou électrolytes. Ces substances inorganiques ou électrolytes comprennent des cations (**sodium [Na<sup>+</sup>] 130-145 mEq/l**, **potassium [K<sup>+</sup>] 3,5-5,5 mEq/l**, **calcium [Ca<sup>++</sup>] 8-10 mg%**, **magnésium [Mg<sup>++</sup>] 1mmol/l**) et des anions (**chlore [Cl<sup>-</sup>] 90-103 mEq/l**, **bicarbonate ou réserve alcaline [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] 24-30 mEq/l**).

Le secteur interstitiel a pratiquement la même composition que le secteur plasmatique sauf les protéines qui, à cause de leur taille, ne peuvent pas traverser la paroi capillaire.

#### 5.1.2.1. Equilibre hydro-électrolytique normal.

Les mouvements de l'eau étant intimement liés à ceux du sodium, l'équilibre du sodium sera discuté en connexion avec celui de l'eau. Le métabolisme potassium et phospho-calcique sera discuté à part.

##### 5.1.2.1.1. Equilibre hydrosodé normal.

##### 5.1.2.1.1.1. Equilibre hydrique.

###### ❖ Distribution de l'eau.

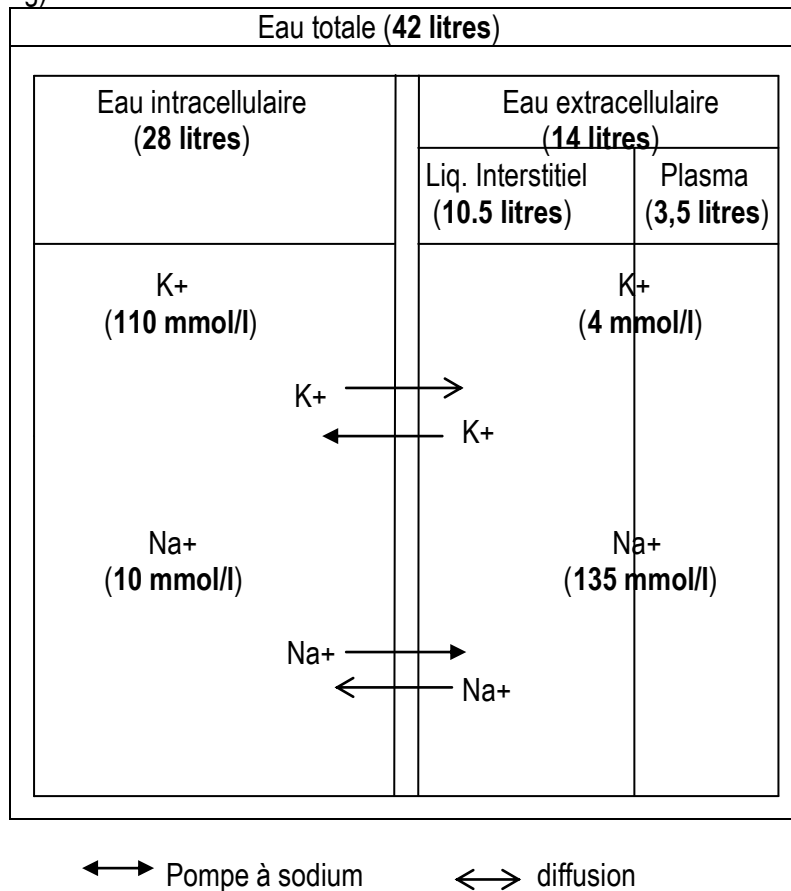
L'eau représente approximativement 60% du poids corporel chez l'homme (70 Kg) et 55% chez la femme [reflet d'une masse grasseuse (hydrophobe) plus importante]. Approximativement 40% de cette se retrouvent en milieu intracellulaire et 20% (15% au secteur interstitiel et 5% au secteur plasmatique) en milieu extracellulaire.

L'eau n'est pas activement transportée ; elle circule librement entre les liquides extra (LEC) et intracellulaire (LIC) et sa distribution est déterminée par le contenu osmotique (solutés) de ces deux compartiments.

Excepté au niveau du rein, la concentration osmotique de ces 2 compartiments est toujours égale ; ces compartiments sont dits « isotoniques ». Toute modification du contenu en solutés (osmolalité) d'un compartiment entraîne un mouvement (compensatoire) d'eau pour rétablir l'isotonie.

Les principaux facteurs contributifs à l'osmolalité du liquide extracellulaire sont le sodium (Na<sup>+</sup>) et ses anions associés (chlore, bicarbonate) ; dans le liquide intracellulaire (LIC), le cation prédominant est le potassium (K<sup>+</sup>). Les autres déterminants de l'osmolalité du LEC sont le glucose et l'urée. Les protéines apportent une petite contribution (0,5%) à l'osmolalité du LEC ; cependant, tenant compte de la relative imperméabilité de l'endothélium capillaire aux protéines et la faible concentration en protéines du liquide interstitiel comparé au plasma, l'effet osmotique des protéines est un facteur important de distribution de l'eau entre ces deux secteurs (interstitiel & plasma). La contribution des protéines à la pression osmotique du plasma est appelée « pression osmotique colloïde ou pression oncotique ».

Tableau 2 : Distribution de l'eau, du sodium ( $\text{Na}^+$ ) et du potassium ( $\text{K}^+$ ) dans l'organisme d'un adulte (70 Kg).



❖ Bilan de l'eau.

Dans les conditions normales, la quantité d'eau ingérée et excrétée est égale sur une période de temps.

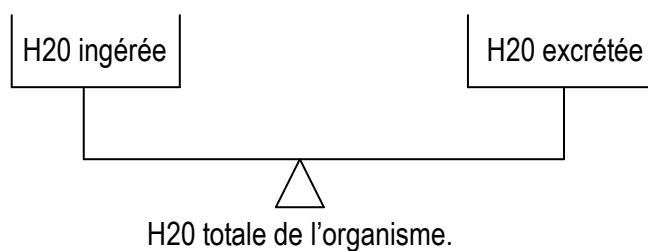


Fig. 54. Homéostasie de l'eau de l'organisme.

L'eau provient de la diète et du métabolisme oxydatif ; elle est éliminée par les reins, la peau, les poumons et l'intestin. Le volume minimum (perte obligatoire) d'urines nécessaire à l'élimination des déchets du métabolisme est d'environ 500 ml/jour mais tenant compte de l'excrétion obligatoire d'eau par d'autres voies (pertes insensibles par la peau, les poumons et l'intestin), l'ingestion quotidienne minimale d'eau pour le maintien de l'équilibre hydrique est de 1.100 ml/jour. L'ingestion d'eau est en excès comparativement à cet apport (besoin) minimal en eau nécessaire pour le maintien de l'équilibre

hydrique ; cet excès est éliminé par les reins qui jouent un rôle important dans l'équilibre hydro-électrolytique.

Tableau 3 : Equilibre hydrique journalier.

Pertes obligatoires		Sources d'eau	
Peau	500 ml		
Poumons	400 ml		
Intestin	100 ml	Métabolisme oxydatif	400 ml
Reins	500 ml	Diète (minimum)	1.100 ml
Total	1.500 ml		1.500 ml

L'équilibre du capital hydrique implique une égalité des entrées et des sorties. Plusieurs organes participent au maintien de cet équilibre :

- le tube digestif : le turn-over des liquides est de plus de 8 litres soit 20-25% de l'eau totale ; d'où les pertes liquidiennes par vomissements ou diarrhées altèrent rapidement l'équilibre hydrique.
- la peau et les poumons: ils sont responsables des pertes hydriques dites « insensibles » ; ces pertes sont d'autant plus importantes que l'activité métabolique est intense (30 ml par 1°C d'élévation thermique) et que la surface est importante par rapport au poids (ex nourrisson). L'adulte sain perd insensiblement 800-1000 ml d'eau/24h. L'oxydation des aliments fournit en moyenne 300 ml d'eau métabolique/24h (eau endogène).
- les reins : leur fonction essentielle est de maintenir le volume et la composition des secteurs de l'organisme en ajustant l'excrétion hydrique en fonction des apports et des pertes. L'osmolalité urinaire (50-1200 mosm/Kg de solvant) mesure la capacité des reins à retenir et excréter l'eau par rapport au plasma (osmolalité 280-320 mosm/Kg solvant).

❖ Mécanismes de régulation de l'équilibre hydrique.

La régulation de l'équilibre hydrique va porter sur 2 éléments :

- un élément qualitatif (**équilibre osmolaire**) qui est sous la dépendance de l'hormone antidiurétique ou ADH sécrétée par l'hypophyse postérieure,
- un élément quantitatif (**volémie**), lié à la régulation du sodium, est sous la dépendance essentiellement de l'hormone aldostérone sécrétée par la corticosurrénale.

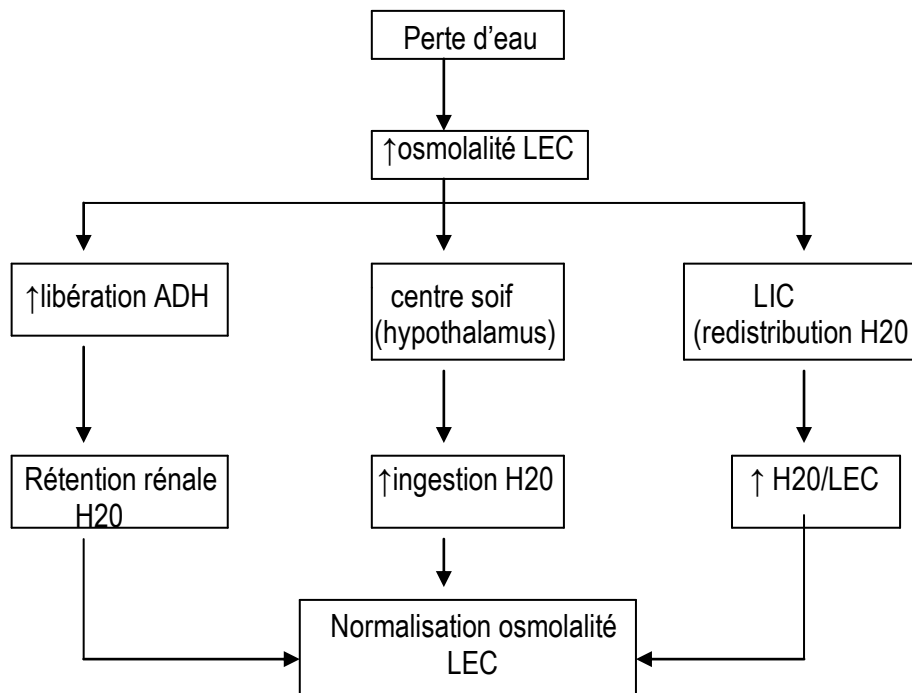


Fig. 55. Réponse physiologique à la perte d'eau.

#### 5.1.2.1.1.2. Equilibre sodé.

##### ❖ Distribution du sodium et équilibre sodé.

L'organisme d'un adulte (70 Kg) contient environ 3000 mmol de  $\text{Na}^+$  dont 70% sont échangeables ; le reste est complexé dans l'os. La majorité du  $\text{Na}^+$  échangeable est extracellulaire ; la concentration normale du  $\text{Na}^+$  extracellulaire est de 135 – 145 mmol/l tandis qu'elle est de seulement 4 – 10 mmol/l dans le milieu intracellulaire (gradient de concentration). La plupart de membranes cellulaires sont perméables au  $\text{Na}^+$  et le gradient est maintenu grâce à la pompe  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase qui pompe le  $\text{Na}^+$  du LIC vers le LEC.

A l'instar de l'eau, les entrées et sorties de  $\text{Na}^+$  sont normalement en équilibre. L'ingestion journalière de  $\text{Na}^+$  (en Occident) est 100 – 200 mmol/j (et moins en Afrique subsaharienne) mais l'élimination obligatoire de  $\text{Na}^+$  (via reins, peau et intestins) est inférieure à 10 mmol/jour ; d'où le  $\text{Na}^+$  nécessaire au maintien de l'équilibre sodé est moindre que la diète normale et l'excès de  $\text{Na}^+$  est éliminé par les reins.

Le  $\text{Na}^+$  est sécrété dans l'intestin à un taux approximatif de 1000 mmol/j et filtré par les reins à un taux de 25.000 mmol/j ; la vaste majorité (99%) étant réabsorbée par l'intestin et surtout les reins. Toute altération de cette réabsorption va entraîner un déséquilibre de l'homéostasie du  $\text{Na}^+$ .

❖ Mécanismes de régulation de la balance sodée.

L'aldostérone assure la régulation de l'équilibre sodé par la réabsorption du sodium au niveau du tube distal (10% du  $\text{Na}^+$  filtré atteignent le tube distal). Lorsque l'aldostéronémie augmente la sécrétion tubulaire du potassium ainsi que l'excrétion urinaire du proton ( $\text{H}^+$ ) augmentent.

5.1.2.1.2. **Métabolisme normal du potassium.**

❖ Rappel de physiologie.

Le  $\text{K}^+$  est un ion intracellulaire par excellence avec une concentration intracellulaire de **125-140 mEq/l** contre **3,5-5,5 mEq/l** en milieu extracellulaire. Cette différence (gradient) de concentration, nécessaire pour l'excitabilité membranaire, est maintenue grâce à la pompe  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -membranaire.

Il existe des mécanismes rénaux et extra-rénaux de maintien de l'équilibre potassique normal. En effet, dans les conditions normales, 90% du  $\text{K}^+$  alimentaire sont éliminés par excrétion urinaire tandis que les 10% restant le sont par voie digestive (selles). Dans les conditions particulières comme l'insuffisance rénale chronique terminale ( $\text{GFR} < 5-10 \text{ ml/min}$ ), l'excrétion gastro-intestinale peut augmenter à plus de 35% de  $\text{K}^+$  alimentaire. Ce processus est influencé en partie par l'aldostérone qui favorise la sécrétion du  $\text{K}^+$  de la cellule muqueuse colique vers la lumière intestinale.

Quoique le rein soit l'organe principal d'excrétion du  $\text{K}^+$ , seulement 50% d'une charge orale ou intraveineuse en  $\text{K}^+$  apparaissent dans les urines dans les quatre premières heures. Normalement, le  $\text{K}^+$  devrait augmenter si le  $\text{K}^+$  retenu devait rester dans le milieu extracellulaire. Pour prévenir cette augmentation, la majeure partie de la charge en  $\text{K}^+$  est transférée dans la cellule ; ce transfert intracellulaire du  $\text{K}^+$  est favorisé par plusieurs facteurs dont l'insuline et la stimulation bêta-adrénergique qui stimulent la pompe  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase.

❖ Mécanismes de régulation de l'excrétion rénale du potassium.

Le  $\text{K}^+$  est filtré au niveau glomérulaire avant d'être réabsorbé au niveau du tube contourné proximal et de l'anse de Henlé (90% du  $\text{K}^+$  filtré) ; d'où 10% seulement de  $\text{K}^+$  filtré arrivent au niveau du tube distal. Ainsi l'excrétion rénale du  $\text{K}^+$  alimentaire survient presque exclusivement au niveau des cellules principales du tube distal. Le mouvement du  $\text{K}^+$  de la cellule tubulaire vers la lumière tubulaire est passif et principalement contrôlé par :

- la prise du  $\text{K}^+$  alimentaire (dont les modifications sont parallèles aux concentrations plasmatiques et tubulaires rénales),
- le taux de réabsorption du  $\text{Na}^+$  (qui crée un gradient négatif dans la lumière stimulant ainsi la sécrétion du  $\text{K}^+$ ),
- le taux quotidien du flux liquidien distal (qui apporte plus de liquide dépourvu de  $\text{K}^+$  à partir de l'anse de Henlé et donc un gradient favorable à la sécrétion du  $\text{K}^+$ ). Un taux élevé (cas diurèse osmotique, traitement diurétique) favorise le transfert du  $\text{K}^+$  vers la lumière tubulaire.
- l'aldostérone (dont la libération est fonction de la concentration plasmatique du  $\text{K}^+$ ) entraîne l'ouverture des canaux sodiques à la face luminale de la cellule tubulaire. L'entrée du  $\text{Na}^+$  dans la cellule stimule la pompe  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase localisée sur la membrane basolatérale avec transfert subséquent du  $\text{Na}^+$  dans le capillaire péri-tubulaire en échange avec le  $\text{K}^+$ . L'augmentation subséquente du  $\text{K}^+$  intracellulaire favorise la sécrétion du  $\text{K}^+$  dans la lumière du fait du gradient de concentration entre la cellule et la lumière tubulaire.



## 5.1.2.1.3. Métabolisme normal du phosphate et du calcium.

## ❖ Distribution du calcium et du phosphore.

Le calcium est la composante minérale la plus abondante de l'organisme. Le contenu en calcium chez l'adulte moyen est approximativement de 25.000 mmol dont 99% sont fixés au squelette. Le contenu total en Calcium du liquide extracellulaire est seulement de 22,5 mmol dont environ 9 mmol sont dans le plasma. L'os n'est pas métaboliquement inerte et une portion de son calcium est rapidement échangée avec le liquide extracellulaire (LEC); le turn over entre l'os et le LEC est approximativement de 500 mmol/jour. Au niveau des reins, le calcium ionisé est filtré par le glomérule (240 mmol/jour) et la majorité du calcium filtré (234 mmol/jour) est réabsorbée au niveau des tubules de telle manière que l'excrétion urinaire du calcium n'est que de 2,5 – 7,5 mmol/jour. Les sécrétions gastro-intestinales contiennent du calcium dont une portion est réabsorbée concomitamment avec le calcium alimentaire.

Le pool de calcium du LEC étant effectivement échangé (environ 33 fois toutes les 24 heures) avec les reins, l'intestin et l'os, toute petite modification de ces flux pourrait affecter profondément la concentration extracellulaire du calcium et partant sa concentration plasmatique.

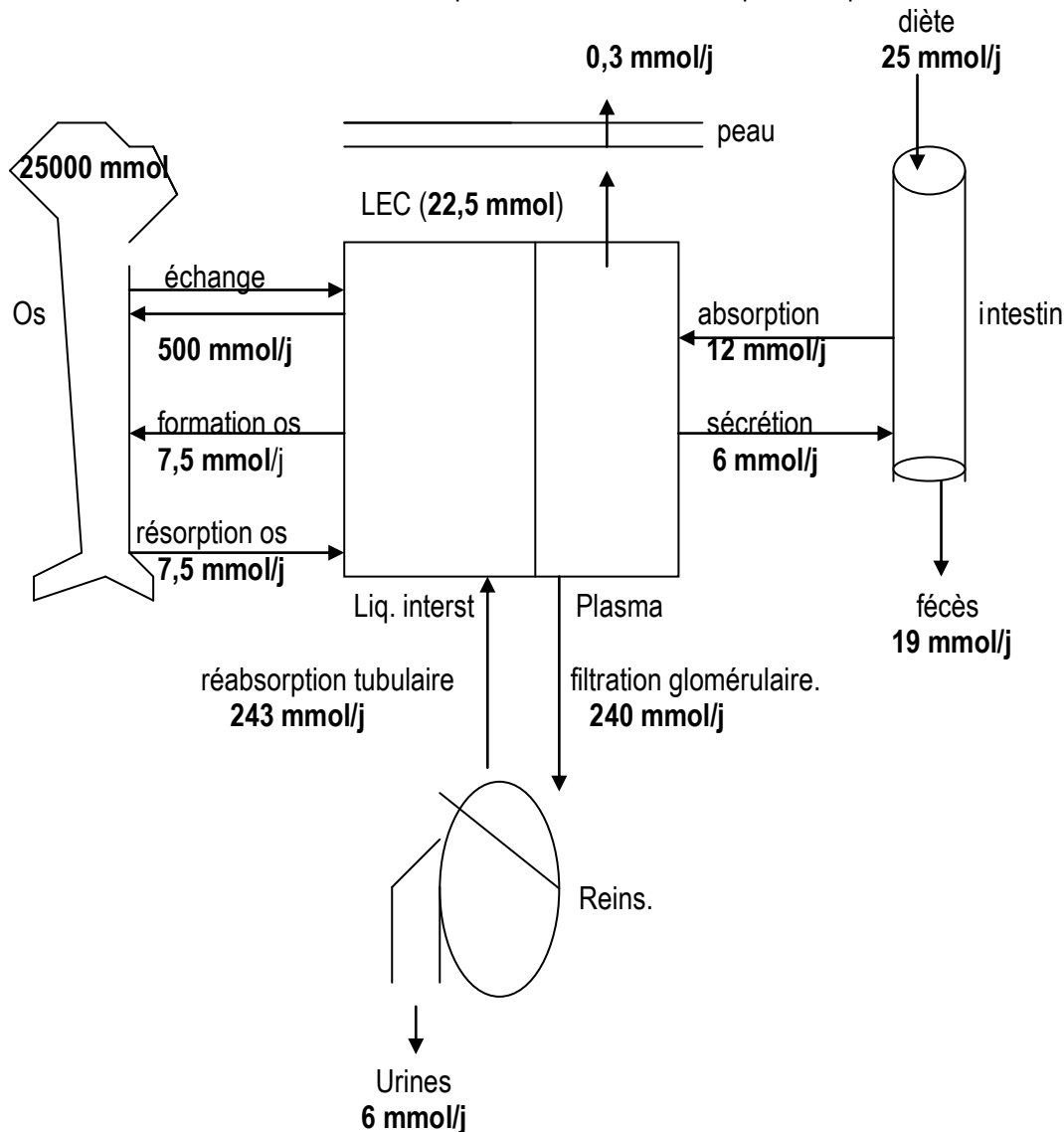


Fig. 56. Pool de calcium et calcium échangeable de l'organisme.

Le calcium joue plusieurs fonctions importantes dans l'organisme : fonction structurale (os, dents), fonction neuromusculaire (contrôle de l'excitabilité, libération des neuromédiateurs, initiation de la contraction musculaire), fonction enzymatique (comme coenzyme des facteurs de coagulation) et fonction hormonale (comme second messenger intracellulaire).

Dans le plasma, le calcium est présent sous trois formes : le calcium fixé aux protéines (principalement l'albumine), le calcium sous forme de complexe de citrate/ $\text{Ca}^{++}$  ou de phosphate/ $\text{Ca}^{++}$  et le calcium libre ou ionisé. Seul le calcium ionisé est physiologiquement actif et sa concentration est maintenue constante par des mécanismes homéostatiques.

❖ Hormones de régulation du métabolisme phosphocalcique.

Le maintien de l'homéostasie du calcium et du phosphate plasmatiques est sous le contrôle de l'hormone parathormone sécrétée par les glandes parathyroïdes, la vitamine D activée au niveau rénal ou calcitriol (hormone hypercalcémiante) et la calcitonine, hormone hypocalcémiante d'origine thyroïdienne. Ces hormones contrôlent aussi la concentration extracellulaire du phosphore inorganique.

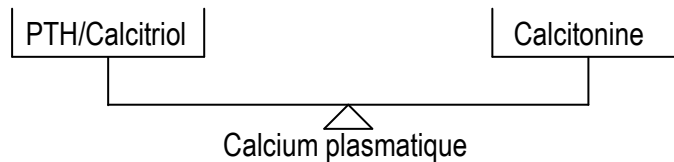


Fig. 57. Homéostasie du calcium.

La parathormone (PTH) agit en augmentant la concentration du calcium plasmatique par 3 mécanismes :

- la stimulation de la résorption osseuse, grâce à l'effet permissif du calcitriol ou 1,25-dihydroxycholecalciférol (forme active de la vitamine D), avec libération subséquente à la fois du calcium et du phosphate dans le liquide extracellulaire.
- l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate en favorisant la synthèse rénale du calcitriol.
- la stimulation de la réabsorption active du calcium au niveau du tube distal du rein.

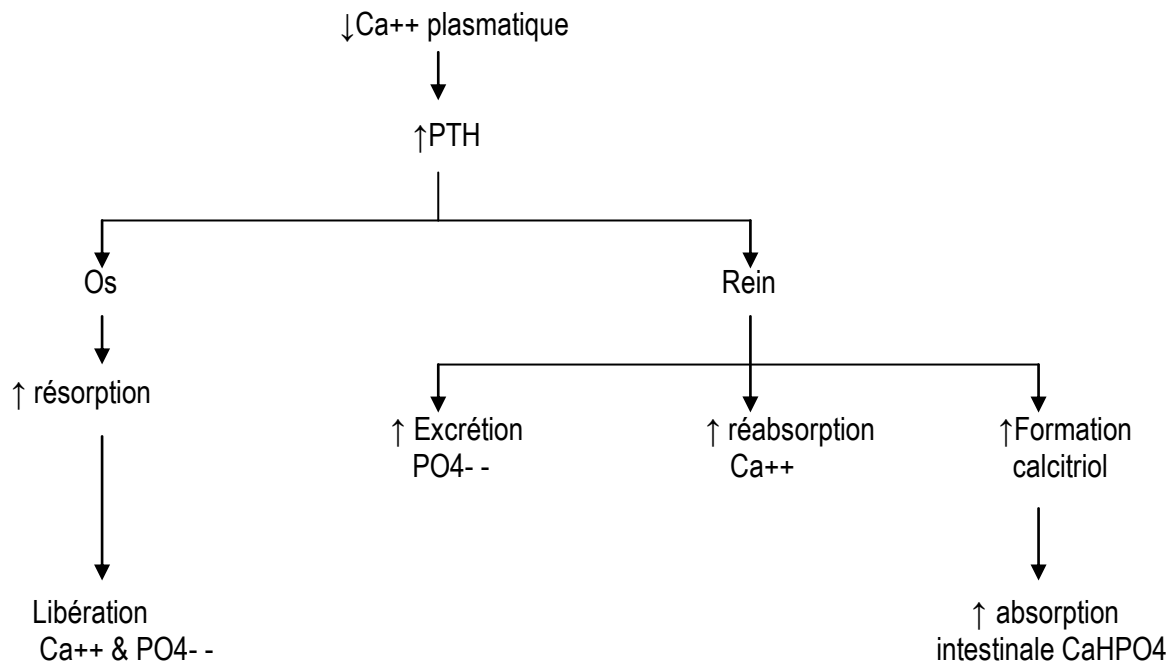


Fig. 58. Effets de la PTH sur le métabolisme phospho-calcique.

La PTH a une autre action rénale importante caractérisée par la diminution de la réabsorption au niveau du tube contourné proximal (rein) du phosphate en baissant l'activité du co-transport  $\text{Na}^{+}\text{-PO}_4^{--}$  au niveau de la membrane apicale. L'effet net de la PTH est qu'elle augmente le  $\text{Ca}^{++}$  plasmatique tout en ayant un faible effet sur le phosphate plasmatique. Le principal stimulus physiologic de la PTH est l'hypocalcémie.

La vitamine D3 (cholécalférol) est un stéroïde liposoluble présent dans l'alimentation et peut être synthétisée au niveau de la peau en présence des rayons ultraviolets du soleil. La vitamine D3 sous forme inactive est convertie (activée) dans le foie en calcifediol ou 25-hydroxycholécalférol puis alors au niveau du rein principalement au niveau du tube contourné proximal soit en métabolite actif calcitriol ou 1,25-dihydroxycholécalférol ou en 24,25-dihydroxycholécalférol dont la fonction n'est pas bien définie. La production hépatique de calcifediol principalement substrat-dépendant n'est pas sous régulation physiologique. Par contre, la synthèse rénale de calcitriol varie en fonction des besoins.

Les actions principales du calcitriol sur le métabolisme phospho-calcique sont les suivantes :

- augmentation de l'absorption intestinale du  $\text{Ca}^{++}$  et du phosphate,
- action concertée avec la PTH pour augmenter la résorption osseuse libérant ainsi le  $\text{Ca}^{++}$  et le phosphate dans le liquide extracellulaire,
- diminution de l'excrétion urinaire du calcium et du phosphate.

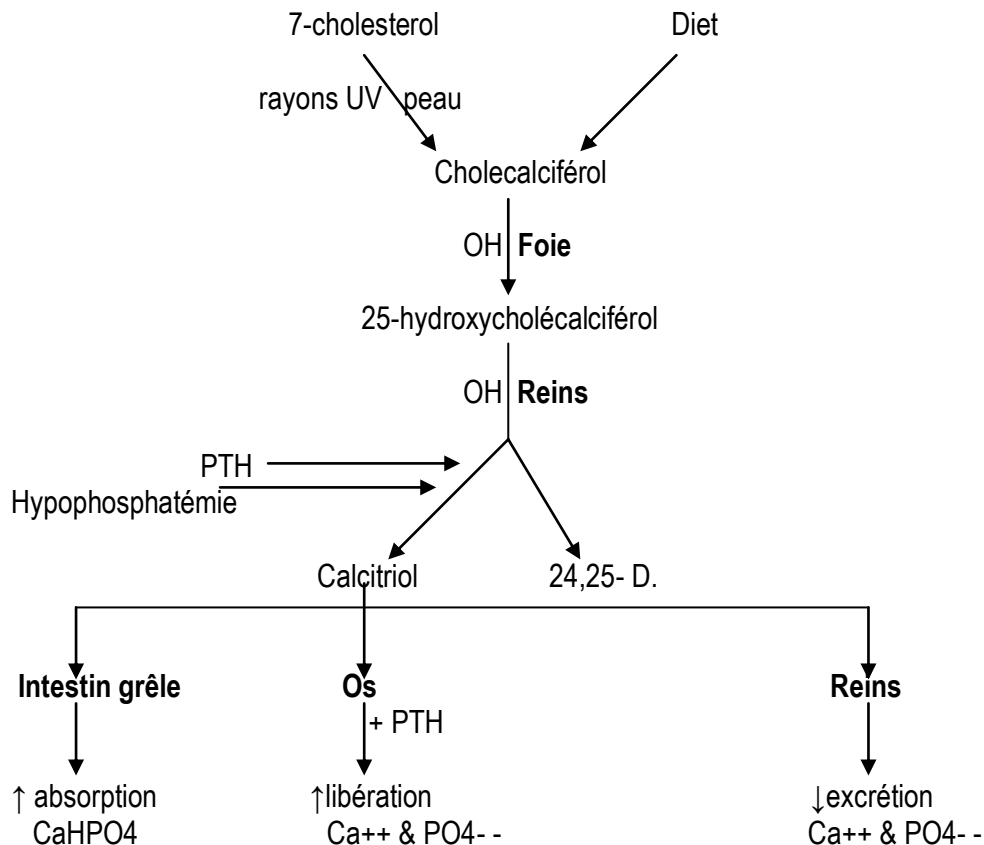


Fig. 59. Activation métabolique de la vitamine D et ses effets sur l'équilibre phopho-calcique.

L'effet net du calcitriol est l'élévation à la fois du calcium et du phosphate plasmatiques (contrairement à la PTH qui augmente seulement le  $\text{Ca}^{++}$  plasmatique). Ainsi, le stimulus physiologique de la production du calcitriol est à la fois l'hypocalcémie (agissant via l'augmentation de la sécrétion de PTH) et l'hypophosphatémie (car l'action du calcitriol va corriger les 2 anomalies). Donc, le calcitriol est la principale hormone régulant l'homéostasie du phosphate. Le calcitriol a une action additionnelle sur le métabolisme du calcium ; il se fixe à des récepteurs spécifiques au niveau des glandes parathyroïdes avec comme conséquence une inhibition partielle de la production et libération de la PTH. Ce feedback négatif prévient probablement une élévation excessive de la concentration plasmatique du calcium.

La calcitonine est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules C de la glande thyroïde qui (expérimentalement) inhibe l'activité ostéoclasique et partant la résorption osseuse ; cependant, la signification clinique de cette inhibition n'est pas encore élucidée car des sujets porteurs d'une hypo ou hypersécrétion de calcitonine ne présentent pas nécessairement des troubles du métabolisme phosphocalcique. La calcitonine est aussi sécrétée au niveau de l'intestin et du système nerveux central où elle jouerait un rôle de neuromédiateur.

#### ❖ Homéostasie phosphocalcique.

Toute baisse du calcium plasmatique entraîne la stimulation de la sécrétion de la parathormone (PTH) par les glandes parathyroïdes et, par conséquent, la production du calcitriol ; le calcitriol produit augmente la réabsorption intestinale du calcium et du phosphore et leur libération de l'os. La PTH est phosphaturique de sorte que l'excès de phosphore est excrété mais la réabsorption fractionnée du calcium par les reins est augmentée ; une portion du calcium réabsorbé est retenue et sa concentration plasmatique tend à augmenter pour retrouver les limites normales.

En cas d'hypophosphatémie, la sécrétion du calcitriol augmente mais celle de PTH reste normale ; la réabsorption intestinale du calcium et du phosphore est augmentée. Le calcitriol est moins efficace que la PTH sur la réabsorption rénale du calcium de telle sorte que, en l'absence de PTH, l'excès de calcium absorbé à partir de l'intestin est excrété dans les urines. Le résultat net est la restauration de la concentration plasmatique du phosphore vers la normale indépendamment du calcium.

#### 5.1.2.2. Equilibre acido-basique normal.

##### ○ Introduction.

A l'instar d'autres composantes du liquide extracellulaire, la concentration en protons  $[H^+]$  est maintenue presque constante (homéostasie). La concentration extracellulaire normale de l'ion  $H^+$  est de 40 nanoEq/l c'est-à-dire environ un millionième alors que celle du  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  est en mEq/l. Le maintien de cette concentration extrêmement faible est essentiel pour un fonctionnement normal de la cellule. Les ions  $H^+$  sont fortement réactifs particulièrement envers les charges négatives des protéines. Ainsi, les protéines gagnent ou perdent l'ion  $H^+$  en cas de modification de la concentration en ion  $H^+$  entraînant ainsi des altérations de la fonction des protéines. Ces effets de l'ion  $H^+$  sont déterminés par la concentration intracellulaire en ion  $H^+$ . Quoique difficile à mesurer en clinique, la concentration intracellulaire en  $H^+$  varie parallèlement à celle de la concentration extracellulaire en  $H^+$  ; d'où l'équilibre acide-base peut être estimé à partir de la concentration extracellulaire (plasmatique) en  $H^+$  (habituellement artériel) ou par le pH (c'est-à-dire  $-\log [H^+]$ ).

##### ○ Acides et bases.

Un acide est une substance capable de céder les ions  $H^+$  tandis qu'une base est celle qui accepte les ions  $H^+$  ; ces propriétés sont indépendantes de la charge. Ainsi, l'acide carbonique ( $H_2CO_3$ ), l'acide chlorhydrique ( $HCl$ ), l'ion ammonium ( $NH_4^+$ ), et l'acide phosphorique ( $H_2PO_4^-$ ) peuvent agir comme acides .

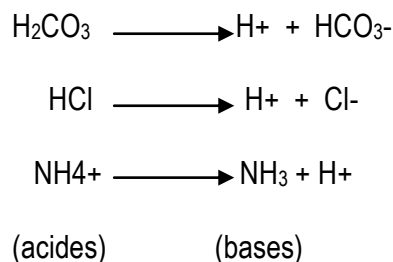


Fig. 60. Acides et bases.

Il existe 2 classes d'acides physiologiquement importants: l'acide carbonique ( $H_2CO_3$ ) et les acides non carboniques.

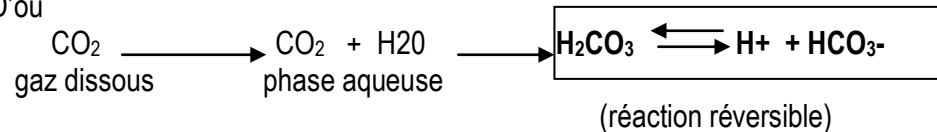
Chaque jour le métabolisme des hydrates de carbone et des graisses (métabolisme intermédiaire) génère approximativement 15.000 mmol de  $CO_2$ . Quoique le  $CO_2$  ne soit pas un acide, il se combine à l'eau pour former l'acide carbonique ( $H_2CO_3$ ). Ainsi, si le  $CO_2$  endogène n'était pas excrété (éliminé), il y aurait eu une accumulation progressive d'acides ; cette accumulation est prévenue par l'élimination du  $CO_2$  via la ventilation alvéolaire pulmonaire.

D'autre part, les acides non carboniques sont principalement générés à partir du métabolisme des protéines. En particulier, l'oxydation des acides aminés soufrés (ex cystéine...) résulte en la formation de l'acide sulfurique ou  $H_2SO_4$ . Comparativement au taux élevé de production de  $CO_2$ , seulement 50-100 mEq d'acides non carboniques sont produits/jour. L'élimination de  $H_2SO_4$  se fait en 2 étapes :

- combinaison initiale avec le bicarbonate ou  $HCO_3^-$  extracellulaire et les tampons intracellulaires pour minimiser les modifications de concentration en ions  $H^+$  libres,
- excrétion subséquente de cet acide par les reins.

Loi de l'action de masse (Henderson Hasselbach).

Cette loi stipule que la vitesse d'une réaction chimique est proportionnelle à la concentration des réactifs en présence. D'où



A partir de la définition ci-dessus, on peut déduire que:

- la vitesse de la réaction vers la droite s'écrit :  $V_1 = k_1[H^+][HCO_3^-]$
- la vitesse de la réaction vers la gauche s'écrit :  $V_2 = k_2[H_2CO_3]$

constantes de dissociation.

A l'équilibre  $v_1 = v_2$  c'ad  $k_1[H^+][HCO_3^-] = k_2[H_2CO_3]$

Si  $K_a = k_2 / k_1$  donc  $[H^+] = K_a [H_2CO_3]/[HCO_3^-]$ , si l'on prend le logarithme négatif de chaque côté, l'équation devient :  $-\log [H^+] = -\log K_a - \log [H_2CO_3]/[HCO_3^-]$ . En convertissant, l'équation devient:  $pH = pK_a + \log [HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ . D'où  $pH = pK_a + \log [\text{base}]/[\text{acide}]$ .

En définitive, la formule du pH s'écrit comme suit :  $pH = 6,1 + \log [HCO_3^-]/0,03 \times pCO_2$ .

Le pH, dans le sang artériel, est estimé à 7,37-7,43 et, dans le sang veineux, à 7,32-7,38. Un ph inférieur (c'ad  $[H^+]$  élevée) à ces limites physiologiques définit l'acidose tandis que un pH supérieur (c'ad  $[H^+]$  basse) à ces limites physiologiques définit l'alcalose.

En référence à la formule du pH, toute modification du pH induite par une altération du numérateur c'ad la  $[HCO_3^-]$  est qualifiée de « métabolique » (acidose métabolique ou baisse de la  $[HCO_3^-]$ , **alcalose métabolique ou augmentation de la  $[HCO_3^-]$** ); lorsque c'est dénominateur c'ad la  $PCO_2$ , l'altération est qualifiée de « respiratoire » (acidose respiratoire ou augmentation de la  $Pco_2$ , alcalose respiratoire ou diminution de la  $PCO_2$ ).

- Réponse cellulaire à la charge libre en acides.

La réponse homéostatique à la charge en acide implique 2 étapes :

- le tamponnement
- l'excrétion rénale par sécrétion par les cellules tubulaires du tube contourné proximal, de l'anse de Henlé et du tube collecteur grâce à la pompe  $H^+$ -ATPase au niveau de la membrane apicale et le

co-transport  $\text{HCO}_3\text{-Cl-}$  au niveau de la membrane basolatérale et par sécrétion de l'acidité titrable au niveau du tube distal.

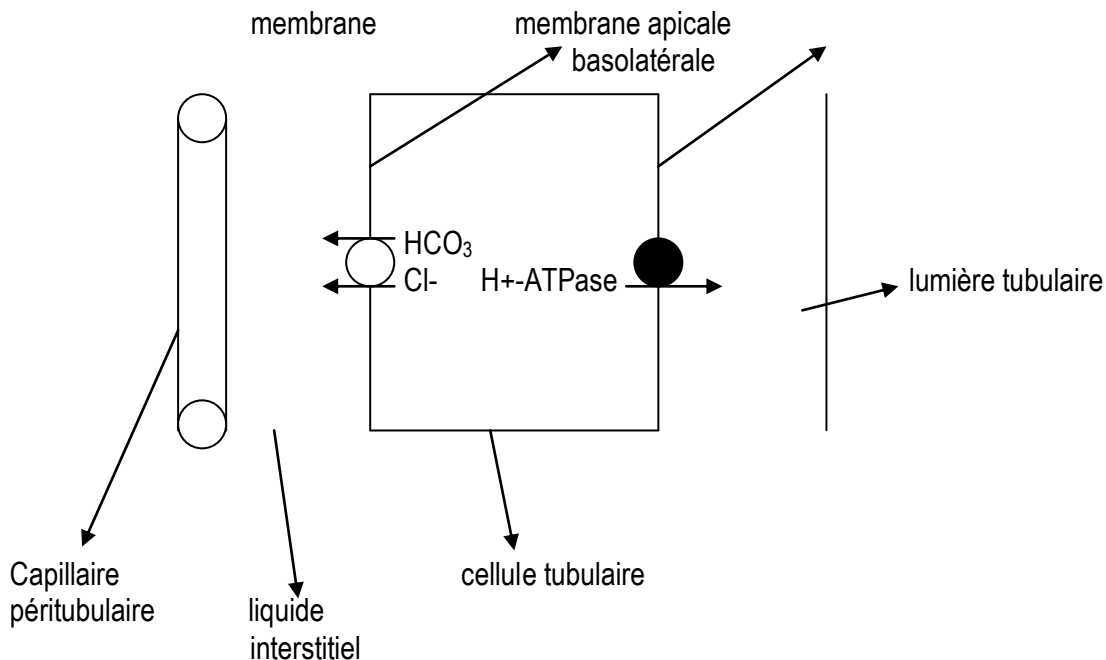


Fig. 61. Mécanismes de l'excrétion urinaire d'acides.

## 5.2. Troubles de régulation de l'homéostasie du milieu intérieur.

### 5.2.1. Troubles de l'équilibre hydro-électrolytique.

#### 5.2.1.1. Troubles de l'équilibre hydrosodé.

Les troubles des équilibres hydrique et sodé sont intimement liés ; dans la majorité de cas, les désordres vont primitivement atteindre le secteur extracellulaire avec retentissement sur la composition du secteur intracellulaire.

##### 5.2.1.1.1. Troubles isolés de l'hydratation extracellulaire.

Ces troubles se définissent en termes de déshydratation extracellulaire pure et d'hyperhydratation extracellulaire.

#### ■ Déshydratation extracellulaire pure.

Il existe une réduction du capital sodique de l'organisme avec perte proportionnelle d'eau. L'examen qualitatif et quantitatif des urines est capital car il permet de classer cette déshydratation en 2 groupes :

- ❖ déshydratation avec natriurèse basse (càd l'excrétion rénale du  $\text{Na}^+$  est basse) ; il existe un hyperaldostérisme adapté. La fuite hydrosodée est donc d'origine extra-rénale souvent digestive extériorisée (vomissement, diarrhée...) ou non extériorisée par création d'un 3<sup>ème</sup> secteur (cas de péritonite, occlusion intestinale, pancréatite

hémorragique...) et plus rarement cutanée (sudation profuse, mucoviscidose, brûlure étendue....).

- ❖ déshydratation avec natriurèse élevée qui traduit une perte rénale du sodium. C'est le cas du traitement diurétique, des néphropathies tubulo-interstitielles (troubles de réabsorption du Na<sup>+</sup> par destruction des cellules tubulaires) de diurèse osmotique (cas de la glucosurie du diabète sucré).

Tableau 4 : Causes de perte d'eau.

Causes
<p>- <u>Pertes excessives.</u></p> <p>Rénales : affections tubulaires, diabète insipide, diurèse osmotique (diabète sucré, diurétiques osmotiques, régime très riche en protéines).</p> <p>Cutanées : sudation profuse.</p> <p>Pulmonaires : hyperventilation.</p> <p>Intestinales : diarrhée (surtout les enfants).</p> <p>- <u>Diminution ingestion d'eau</u> : âge avancé, troubles conscience (coma).</p>

■ Hyperhydratation extracellulaire.

Elle peut résulter d'une excrétion insuffisante d'eau ou d'une ingestion excessive d'eau (souvent iatrogène); elle est habituellement liée à une perte d'excrétion rénale d'eau. L'eau en excès est partagée avec le liquide intracellulaire et le liquide interstitiel.

Tableau 5 : Causes de perte d'hyperhydratation.

Causes
<p>- Ingestion excessive (iatrogène) : administration excessive de liquide par voie parentérale, réabsorption d'eau lors irrigation vésicale (urologie).</p> <p>- Diminution excrétion rénale d'eau : insuffisance rénale (sévère), déficience en cortisol, sécrétion inappropriée ou ectopique d'ADH, médicaments stimulant la libération de l'ADH, potentialisant son action (chlorpropamide ou largactil), agonistes de l'ADH (ocytocine), interférant avec la capacité de dilution tels que les diurétiques.</p>



#### 5.2.1.1.2. Troubles de l'hydratation intracellulaire.

Ils sont liés à une perturbation de l'osmolarité plasmatique qui dépend principalement de la concentration plasmatique de  $\text{Na}^+$  et de glucose (les deux principaux osmolytes). On les classe en hyperhydratation intracellulaire et déshydratation intracellulaire.

##### ▪Hyperhydratation intracellulaire.

Elle correspond à un passage d'eau du compartiment extracellulaire vers la cellule du fait d'une diminution première de la pression osmotique extracellulaire. Cette baisse de l'osmolarité, dans la majorité de cas, est secondaire à l'hyponatrémie quelle qu'en soit la cause. Il existe 2 exceptions à cette règle :

- ❖ les fausses hyponatrémies liées à une hypoprotidémie, une hyperlipidémie ou à la perfusion des macromolécules,
- ❖ la présence en excès dans le plasma des substances osmotiquement actives autres que le sodium, le glucose, l'urée, le mannitol.

Ce sont les seuls exemples d'une hyponatrémie s'accompagnant d'un transfert liquidien des cellules vers le milieu extracellulaire.

Ils existent 3 grands mécanismes à la base d'une hyponatrémie : 1) hyponatrémie par dilution avec inflation hydrosodée, 2) hyponatrémie par pertes excessives, 3) hyponatrémie avec excès isolé d'eau (ex cas de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique ou ADH).

Tableau 6 : Causes d'hyponatrémie par pertes excessives

Causes
<p>- Pertes excessives.</p> <p>Rénales : insuffisance rénale aiguë (phase diurétique), traitement diurétique, déficience en minéralocorticoïdes (Addison), salt losing syndrome (pyélonéphrite chronique).</p> <p>Cutanées : sudation profuse, mucoviscidose ou fibrose kystique (enfant), dermatite étendue, brûlure étendue et grave.</p> <p>Intestinales : diarrhée/vomissements, fistule, ileus, occlusion intestinale.</p> <p>- Ingestion inadéquate de <math>\text{Na}^+</math> (rare).</p>

Tableau 7 : Causes d'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH.

Causes
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sécrétion ectopique_: Carcinomes bronchiques, autres tumeurs (thymomes, prostate).</li> <li>- Sécrétion inappropriée_: affection pulmonaires (pneumonie, tuberculose...), affections cérébrales (trauma crânien, encéphalite, tumeurs, anévrisme, AVC), conditions diverses (douleur le plus souvent en post opératoire, syndrome Guillain-Barré, hypothyroïdie, médicaments tels que les tranquillisants comme chlorpropamide, carbamazépine....).</li> </ul>

La mise au point de l'hyponatrémie nécessite l'évaluation de l'osmolalité plasmatique pour mieux comprendre le mécanisme sous-tendant ce trouble du métabolisme du Na<sup>+</sup>. Sur la base de l'osmolalité plasmatique, il existe un algorithme d'orientation diagnostique.

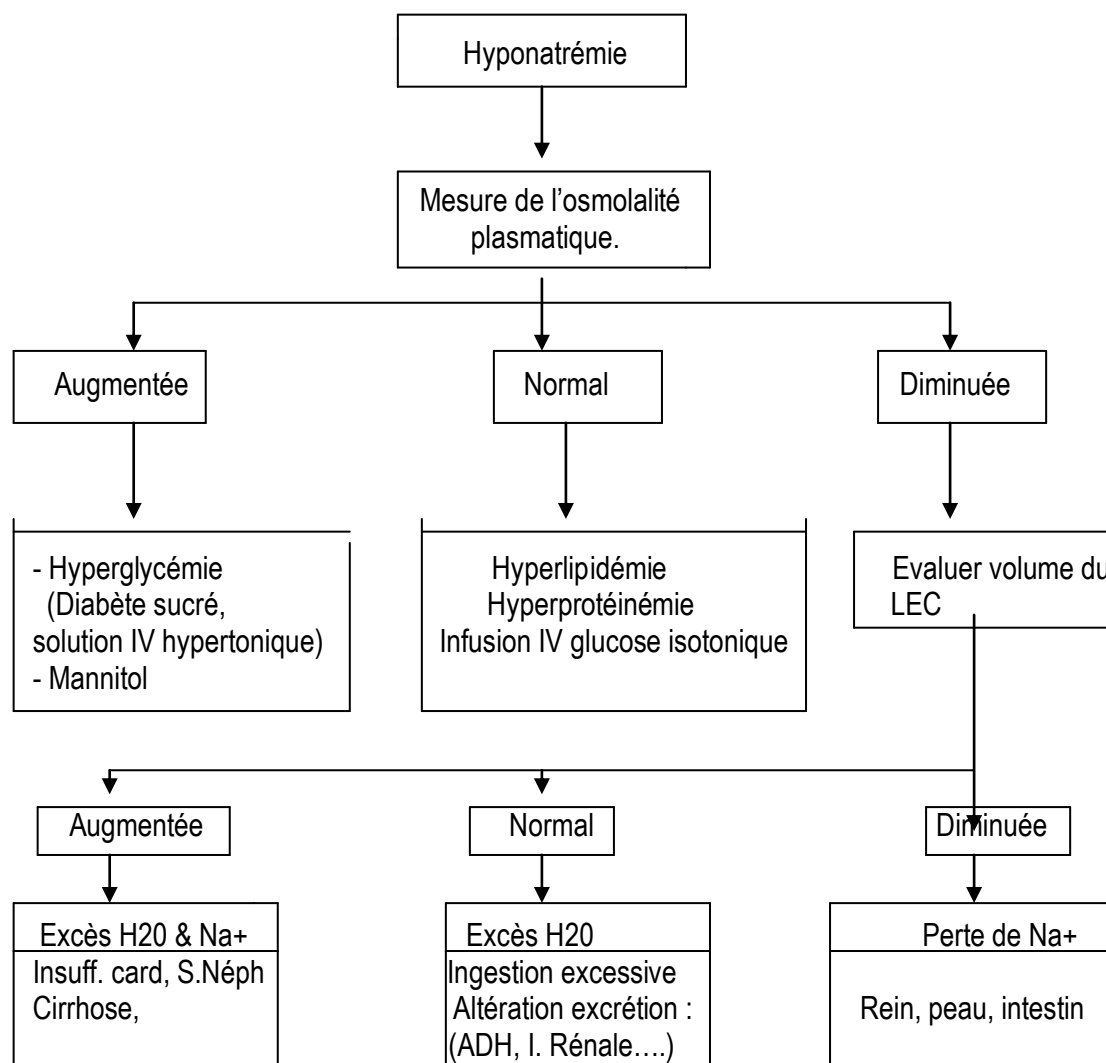


Fig. 62. Algorithme de prise en charge de l'hyponatrémie.

▪Déshydratation intracellulaire.

Elle est due à une élévation de l'osmolarité extracellulaire ou plasmatique. Les formes évidentes s'associent à une hypernatrémie mais une hyperglycémie ou une hyperazotémie peuvent avoir les mêmes effets. On peut distinguer 2 mécanismes :

- ❖ déshydratation cellulaire avec volume extracellulaire normal ; dans ce cas, il existe une perte isolée en eau soit rénale (cas de diabète insipide) ou respiratoire (cas de fièvre prolongée, polypnée...).
- ❖ déshydratation intracellulaire avec hyperhydratation extracellulaire ; il existe une rétention d'eau et de sel mais la rétention de sodium est proportionnellement plus importante. La cause est souvent iatrogène (apport excessif en sodium).

Tableau 8 : Causes d'hypernatrémie.

Causes
<p>- Ingestion excessive (iatrogène) : administration excessive de Na<sup>+</sup> par voie parentérale.</p> <p>- Diminution excrétion rénale d'eau : baisse de la filtration glomérulaire (IRA), augmentation de la réabsorption tubulaire du Na<sup>+</sup> secondaire à un excès primitif (Syndrome Conn ou hyperaldostéronisme primaire, Syndrome de Cushing ou hypercorticisme) ou secondaire [càd lié à la stimulation du système rénine-angiotensine par l'hypovolémie relative en cas d'insuffisance cardiaque congestive, syndrome néphrotique, cirrhose hépatique décompensée (ascite), sténose de l'artère rénale] des minéralocorticoïdes.</p>

5.2.1.1.3. Troubles mixtes de l'hydratation.

Ils intéressent à la fois les secteurs extracellulaire et intracellulaire.

▪Déshydratation globale ou mixte.

Dans ce cas, la perte en eau est plus importante que celle du sodium ; l'hyperosmolarité plasmatique est constante. C'est le cas de l'hyperglycémie plasmatique (cas du diabète sucré).

▪Hyperhydratation globale ou mixte.

C'est souvent le fait d'une erreur thérapeutique. Cas d'un excès d'apport hydrosodé chez un insuffisant rénal en oligo-anurie.

5.2.1.2. Troubles du métabolisme potassique.

En référence au rappel de physiologie, les troubles du métabolisme du K<sup>+</sup> peuvent avoir comme soubassement : les perturbations d'apport, de distribution du K<sup>+</sup> entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire et/ou les altérations du processus d'élimination (rénale ou digestive) du K<sup>+</sup>. On distingue l'hypokaliémie et l'hyperkaliémie.

#### 5.2.1.2.1. Hypokaliémie.

L'hypokaliémie est le plus souvent due à une perte excessive gastro-intestinale ou rénale quoiqu'une entrée accrue dans la cellule peut aussi survenir. Un régime pauvre en  $K^+$  est rarement responsable d'une hypokaliémie à cause de l'adaptation (diminution) de l'excrétion rénale du  $K^+$ . Cette adaptation est rendue possible grâce à l'effet inhibiteur direct de l'hypokaliémie à la fois sur la sécrétion du  $K^+$  par les cellules intercalaires du tube collecteur et la libération d'aldostérone à partir de la corticosurrénale. De plus, le  $K^+$  peut être réabsorbé par les cellules intercalaires sécrétant l'ion  $H^+$  au niveau du tube collecteur ; en effet, la pompe  $H^+-K^+-ATPase$  sécrète le proton tout en réabsorbant le  $K^+$ . L'activité de ce transport est augmentée en cas d'hypokaliémie.

Les causes principales d'hypokaliémie incluent :

- carence d'apport (rarement responsable).
- trouble de distribution (entrée augmentée dans la cellule responsable d'une baisse transitoire du  $K^+$  plasmatique :
  - ❖ cas d'alcalose métabolique.
  - ❖ cas d'hyperstimulation bêta-adrénergique (en cas de libération d'adrénaline (stress), traitement aux bêta-sympathicomimétiques (salbutamol en cas d'asthme bronchique ou dopamine en cas choc cardiogénique).
- augmentation de pertes en  $K^+$  :
  - ❖ par voie digestive : vomissement, diarrhée, tubage gastrique.
  - ❖ par voie rénale : traitement avec diurétiques de l'anse ou thiazidiques, vomissement, hyperaldostéronisme primaire ou Syndrome de Conn, hyperaldostéronisme secondaire du à une sténose de l'artère rénale, une hypovolémie efficace en cas de cirrhose, insuffisance cardiaque droite ou globale, syndrome néphrotique, une acidose tubulaire.

Tableau 9 : Causes d'hypokaliémie.

Causes
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baisse ingestion <math>K^+</math> (rare).</li> <li>- Mouvement transcellulaire du <math>K^+</math> (distribution) : alcalose, traitement insuline, traitement aux bêta sympathicomimétiques.</li> <li>- Perte excessive de <math>K^+</math> : <b>rénale</b> (traitement diurétique, IRA (phase diurétique), excès minéralocorticoïdes (Syndrome Conn et hyperaldostéronisme 2aire, Syndrome Cushing, acidose tubulaire rénale), <b>extrarénale</b> (diarrhée, abus laxatifs, vomissement, fistule entéro-cutanée, sudation excessive).</li> </ul>

Cliniquement, l'hypokaliémie est souvent asymptomatique et découverte de manière fortuite. Lorsque le  $K^+$  est inférieur à 3 mEq/l, le sujet peut se plaindre de **faiblesse musculaire** ou **ASTHENIE** (induite en partie par l'altération du potentiel membranaire de repos) et de polyurie/polydipsie (due à la résistance de la cellule tubulaire à l'action de l'ADH ou diabète insipide néphrogénique ; le mécanisme n'est pas bien connu mais on évoque une perte de la capacité de l'ADH d'augmenter la synthèse du second messenger AMP cyclique). L'hypokaliémie peut aussi induire des signes **musculaires cardiaques** avec des signes électrocardiographiques (dépression du segment ST, aplatissement de

l'onde T et prédominance des ondes U) et une variété d'arythmies cardiaques surtout chez les patients sous digitaliques ou présentant une ischémie coronaire aiguë. L'hypokaliémie induit aussi des **altérations du muscle lisse intestinal** (iléus paralytique).

#### 5.2.1.2.2. Hyperkaliémie.

Les mécanismes généraux de production d'hyperkaliémie correspondant à ceux évoqués pour l'hypokaliémie ; les causes spécifiques sont l'inverse de celles évoquées pour l'hypokaliémie.

Les causes principales d'hyperkaliémie sont :

- augmentation de la diète en K<sup>+</sup> (rare).
- trouble de distribution (diminution de l'entrée intracellulaire du K<sup>+</sup>) :
  - ❖ cas d'acidose métabolique.
  - ❖ cas de déficience en insuline et hyperglycémie du diabète sucré non contrôlé.
  - ❖ traitement bêta-bloquant (hyperK<sup>+</sup> transitoire en cas de surcharge en K<sup>+</sup>).
  - ❖ lésion tissulaire importante avec libération du K<sup>+</sup> cellulaire (nécrose myocardique, rhabdomyolyse, traumatisme, crush syndrome).
  - ❖ exercice physique.
- diminution de l'excrétion du K<sup>+</sup>.
  - ❖ baisse de la fourniture distale du Na<sup>+</sup> et de l'eau, associée à une baisse du taux de filtration glomérulaire (insuffisance rénale avancée, diminution marquée du volume plasmatique efficace comme dans l'insuffisance cardiaque congestive sévère).
  - ❖ hypoaldostérisme secondaire à un syndrome d'hyporénine-hypoaldostérone, traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (qui diminuent la libération de l'aldostérone en inhibant la formation de l'angiotensine II), au traitement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (qui agissent en partie en enlevant l'effet stimulateur des prostaglandines rénales sur la libération de la rénine), au traitement par diurétiques épargneurs de K<sup>+</sup> ou anti-aldostérone (qui bloquent directement la réabsorption du Na<sup>+</sup> et la sécrétion du K<sup>+</sup> par les cellules du tube collecteur, à l'insuffisance surrénalienne primaire ou Syndrome d'Addison).

Tableau 10 : Causes d'hyperkaliémie.

Causes
<p>- Ingestion excessive de K<sup>+</sup> : orale (rare sauf pour les diurétiques épargnant le K<sup>+</sup>), infusion parentérale, transfusion du sang stocké.</p> <p>- Mouvement transcellulaire du K<sup>+</sup> (distribution) : acidose, lyse tissulaire surtout musculaire (rhabdomyolyse), états de catabolisme (infection, cancer....)</p> <p>- Baisse excrétion de K<sup>+</sup> : rénale (IRA en phase oligo-anurique, IRC), diurétiques épargneurs de K<sup>+</sup> (spironolactone), insuffisance en minéralocorticoïdes (Maladie d'Addison, surrenalectomie).</p>

Cliniquement, les symptômes associés à l'hyperkaliémie se limitent à la faiblesse musculaire (due à l'interférence avec la transmission neuromusculaire) et une conduction cardiaque anormale. Les troubles de conduction peuvent conduire à un arrêt cardiaque et à la mort. A l'ECG, l'altération précoce est une onde T pointue et étroite qui est due à une repolarisation très rapide ; elle est observée lorsque le taux de K<sup>+</sup> excède 6-7 mEq/l. Au-dessus de 7-8 mEq/l, la dépolarisation peut être retardée (à cause de baisse d'excitabilité, conduisant à un élargissement du complexe QRS et perte éventuelle de l'onde P. Les modifications finales sont la fibrillation ventriculaire et la mort.

#### 5.2.1.3. Troubles du métabolisme phospho-calcique.

##### 5.2.1.3.1. Troubles du métabolisme du calcium.

Le calcium circulant dans le sang lié à l'albumine sérique, l'interprétation de tout trouble du métabolisme du calcium doit tenir compte de la concentration de l'albumine sérique.

##### 5.2.1.3.1.1. Hypercalcémie.

Les causes d'hypercalcémie peuvent être classées en : fréquentes, moins fréquentes et rares.

Les causes fréquentes incluent :

- les affections malignes avec ou sans métastases osseuses ; en cas d'affection maligne avec métastases osseuses, l'hypercalcémie est liée à la résorption osseuse tandis que dans les affections malignes non métastatiques, l'hypercalcémie est liée à la sécrétion des peptides PTH-like (PTH-related proteins) qui ont la même homologie de séquences d'acides aminés que la PTH (syndrome paranéoplasique) ;
- l'hyperparathyroïdisme primaire ou primitif qui est le plus souvent dû à un adénome parathyroïdien, moins souvent à une hyperplasie et plus rarement à un carcinome parathyroïdien.

Les causes moins fréquentes comprennent :

- la thyroétoxicose (bien que les hormones thyroïdiennes ne jouent pas un rôle particulier dans le métabolisme du calcium et que l'hypercalcémie serait due à une augmentation de l'activité ostéoclastique associée à la thyroétoxicose),
- l'ingestion excessive de la vitamine D (rare), la prise prolongée de diurétiques thiazidiques (qui interfèrent avec l'excrétion rénale du calcium),
- la sarcoïdose ou maladie de Besnier Boeck Schuman ou BBS et les autres maladies granulomateuses dont la tuberculose (l'hypercalcémie serait secondaire à l'activation (hydroxylation) en position 1 de 25 (OH) cholécalférol par les macrophages du tissu granulomateux, la transplantation rénale (hyperparathyroïdisme tertiaire).

Les causes rares incluent :

- le syndrome du lait et des alcalins ou « milk alkali syndrome » (au cours duquel l'hypercalcémie est associée à l'ingestion du lait et des antacides pour le contrôle du syndrome dyspeptique ; l'ingestion des alcalins réduirait l'excrétion rénale du calcium par un mécanisme non encore élucidé,
- le traitement prolongé au lithium (qui stimulerait la sécrétion de la PTH),
- l'acromégalie (l'hypercalcémie (et l'hyperphosphatémie) serait due à l'activation au niveau rénal de l'enzyme 1 $\alpha$  hydroxylase par l'hormone de croissance).

Tableau 11 : Causes d'hypercalcémie.

Causes
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquentes : affections malignes avec ou sans métastases osseuses, hyperparathyroïdisme primaire.</li> <li>- Moins fréquentes : thyrotoxicose, intoxication à la vitamine D, diurétiques thiazidiques, sarcoïdose ou maladie de Besnier Boeck Schuman (BBS), transplantation rénale (hyperparathyroïdisme tertiaire).</li> <li>- Rares: syndrome du lait et des alcalins (Milk Alkali Syndrome), traitement prolongé au lithium, la TBC (rare), l'acromégalie.</li> </ul>

## 5.2.1.3.1.2. Hypocalcémie.

Les causes de l'hypocalcémie incluent :

- la déficience en vitamine D d'origine alimentaire, intestinale (syndrome malabsorption) ou due à une exposition insuffisante aux rayons solaires,
- l'altération du métabolisme de la vitamine D d'origine rénale (insuffisance rénale chronique ou IRC), médicamenteuse (traitement aux anticonvulsivants) ou enzymatique (déficience en  $1\alpha$  hydrolase)
- l'hypoparathyroïdisme congénital ou acquis en cas d'affections auto-immunes, de chirurgie ou d'hémochromatose,
- la carence en magnésium (car le magnésium est requis pour la sécrétion et son action sur les tissus cibles),
- la transfusion massive avec du sang citraté.

Tableau 12 : Causes d'hypercalcémie.

Causes
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficience en vitamine D d'origine alimentaire, intestinale ou cutanée.</li> <li>- Altération du métabolisme de la vitamine D d'origine rénale, médicamenteuse ou enzymatique.</li> <li>- Hypoparathyroïdie congénitale ou acquise (chirurgie, auto-immunité, toxique).</li> <li>- Carence en magnésium.</li> <li>- Transfusion massive du sang citraté.</li> </ul>

#### 5.2.1.3.2. Troubles du métabolisme du phosphore.

##### 5.2.1.3.2.1. Hyperphosphatémie.

- la cause la plus fréquente d'hyperphosphatémie est l'insuffisance rénale chronique (IRC) ;
- les autres causes incluent :
  - l'hypoparathyroïdisme,
  - l'acromégalie,
  - l'ingestion ou l'administration excessives de phosphate,
  - l'intoxication à la vitamine D et
  - les états d'hypercatabolisme (hyperthyroïdie, affections malignes, infections chroniques, diabète sucré...).

##### 5.2.1.3.2.2. Hypophosphatémie.

Les causes d'hypophosphatémie incluent :

- la carence en vitamine D,
- l'hyperparathyroïdisme primaire,
- la nutrition entérale ou parentérale avec apport insuffisant en phosphate,
- le rachitisme hypophosphatémique, le traitement par des agents chélateurs tels que les sels de magnésium et d'aluminium.

#### 5.2.2. Troubles de l'équilibre acido-basique.

##### 5.2.2.1. Mécanismes généraux de production des troubles acido-basiques

En référence à la formule de Henderson Hasselbach ( $\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times \text{pCO}_2}$ ), on peut déduire que toute modification du pH aura comme soubassement une altération du numérateur c'est-à-dire la concentration du bicarbonate (base) ou du dénominateur c'est-à-dire la  $\text{PCO}_2$  (acide). Dans le but de maintenir l'homéostasie du pH (compensation), toute augmentation ou diminution de la  $[\text{HCO}_3^-]$  va entraîner une modification dans la même direction (parallèle) de la  $\text{PCO}_2$  pour ramener le pH dans les limites physiologiques. Un pH anormal ne sera observé que lorsque ce mécanisme de compensation (limité dans le temps) est dépassé. Ainsi, en cas de baisse du taux sanguin de  $\text{HCO}_3^-$ , la compensation se fera au niveau pulmonaire par une hyperventilation pour diminuer la  $\text{pCO}_2$  et l'inverse c'est-à-dire hypoventilation pour augmenter la  $\text{pCO}_2$  en cas d'augmentation du taux sanguin de  $\text{HCO}_3^-$  ; donc toute altération du taux de  $\text{HCO}_3^-$  entraîne une compensation pulmonaire. De la même manière, toute diminution de la  $\text{pCO}_2$  entraîne par compensation une diminution du taux de  $\text{HCO}_3^-$  (par augmentation de son excrétion rénale) tandis que toute augmentation de la  $\text{pCO}_2$  entraîne par compensation une augmentation du taux de  $\text{HCO}_3^-$  (par diminution de son excrétion rénale) ; toute altération de la  $\text{pCO}_2$  entraîne une compensation rénale. Lorsque malgré la compensation le pH sort des limites physiologiques, le trouble est qualifié de « métabolique », si la perturbation initiale est liée au taux de  $\text{HCO}_3^-$  et de « **respiratoire** », si la perturbation est liée à la  $\text{pCO}_2$ .



### 5.2.2.2. Troubles de concentration plasmatique en bicarbonates plasmatiques (troubles métaboliques).

#### 5.2.2.2.1. Acidose métabolique.

##### ❖ Définition, causes et mécanismes.

C'est un trouble clinique, relativement fréquent, caractérisé par une baisse initiale de la concentration en bicarbonates, un pH bas (càd une élévation  $[H^+]$ ) et une hyperventilation compensatrice résultant en une baisse de la  $pCO_2$ . Il sied de souligner que toute baisse de la concentration en bicarbonates ne signifie pas une acidose métabolique ; en effet, une baisse de la concentration en bicarbonates peut résulter d'une augmentation compensatrice de l'excrétion rénale de bicarbonates en réponse à une alcalose respiratoire chronique.

Il existe 2 principaux mécanismes responsables d'une acidose métabolique :

- une augmentation de la production endogène d'acide ou
- une baisse de l'excrétion rénale d'acides.

Tableau 13 : Principales causes d'acidose métabolique.

Causes
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Production excessive : acidocétose (diabète sucré, alcoolisme), acidose lactique, empoisonnement (ex éthanol, méthanol, éthylène glycol, salicylés).</li> <li>- Ingestion excessive d'acides : empoisonnement par acides, administration excessive d'acides aminés (ex arginine, lysine, histidine...).</li> <li>- Diminution excrétion rénale d'ions <math>H^+</math> : acidose tubulaire rénale, insuffisance rénale.</li> <li>- Perte de bicarbonates : diarrhée, drainage pancréatique, intestinale ou biliaire.</li> </ul>

Sur la base de ces 2 mécanismes physiopathologiques, les principales causes d'acidose métabolique se présentent comme suit :

#### 1. Augmentation de la production endogène d'acides.

- Acidose lactique.

L'acide lactique est produit, en l'absence de l'oxygène, à partir de l'acide pyruvique (produit final de la glycolyse anaérobie) grâce à l'enzyme lactico-deshydrogénase en présence de NAD comme co-facteur.

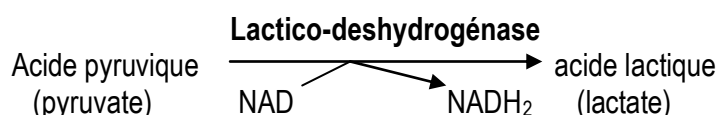


Fig. 62. Formation de l'acide lactique (fermentation lactique).

Les sujets normaux produisent 20-30 mmol d'acide lactique/Kg/jour ; cependant, la concentration normale d'acide lactique ou lactate dans le sang est seulement de 0,5 – 1,5 mEq/l car presque tout le lactate produit est converti, par le foie et, à un moindre degré par les reins, en glucose (via la néoglucogénèse en présence d'oxygène) ou reconverti en pyruvate puis en gaz carbonique et eau.

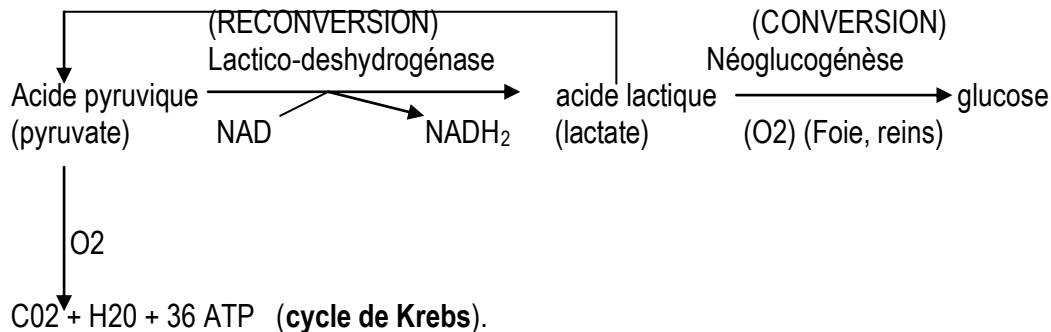


Fig. 63. Devenir de l'acide lactique (néoglucogénèse).

L'excès en lactate (lactacidémie) peut survenir par excès de production et/ou une baisse d'utilisation de lactate. L'acidose lactique (définie par une concentration plasmatique de lactate > 4,5 mEq/l) survient quand l'oxygénation des tissus est inférieure aux besoins tissulaires (inadéquation entre fourniture et demande en O<sub>2</sub>) ; cette situation est observée en cas d'exercice physique maximale, ou lors du grand mal (épilepsie) mais plus souvent dans les chocs hypovolémique, septique ou cardiogénique. Dans ce cas, le pyruvate est converti préférentiellement en acide lactique ou lactate et la réduction de la perfusion hépatique et rénale baisse le taux d'utilisation du lactate qui progressivement s'accumule dans le sang. En cas d'acidémie sévère et prolongée, on peut noter une dépression myocardique et une vasodilatation qui réduit davantage la fourniture en O<sub>2</sub>.

- Acidocétose (ex cas diabète sucré non contrôlé).

La carence en insuline et l'augmentation du glucagon observées dans le diabète insulino-dépendant entraînent une augmentation de la synthèse hépatique de céto-acides particulièrement l'acide bêta-hydroxybutyrique et à un moindre degré l'acide acéto-acétique.

Deux facteurs sont nécessaires pour l'augmentation de la production des céto-acides :

- l'augmentation de la fourniture des acides gras précurseurs au foie ; cet effet est dû à l'augmentation de la lipolyse induite principalement par le taux plasmatique bas d'insuline qui lève l'effet antilipolytique de l'insuline,
- l'altération du métabolisme hépatique de telle manière que l'acyl CoA est métabolisé en céto-acides (processus mitochondrial) au lieu des triglycérides (processus cytosolique).

L'étape limitante dans la synthèse des céto-acides est l'entrée d'acides gras acyl CoA dans la mitochondrie qui est régulée par l'enzyme cytosolique, carnitine palmitoyl transférase ; l'activité de cette enzyme est indirectement augmentée par une concentration élevée de glucagon, observée dans l'acido-cétose diabétique, responsable de la céto-génèse.

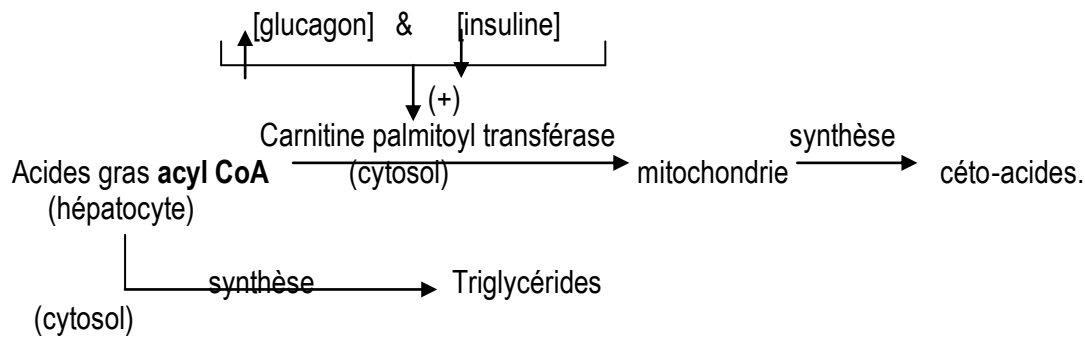


Fig. 64. Mécanisme de la cétogenèse (rôle du glucagon).

- Intoxication aux salicylés (ex aspirine), solvants (ex éthylène glycol) ou méthanol.

L'acide acétylsalicylique ou aspirine (liposoluble) est rapidement converti en acide salicylique ou salicylate dans l'organisme. Quand la concentration plasmatique de salicylates est supérieure à 40-50 mg/dl, on note des signes d'intoxication (bourdonnements, vertiges, nausées). L'augmentation de la dose majore la toxicité à cause de la saturation de sites de fixation sur l'albumine avec comme conséquence une augmentation de la concentration de la forme active.

Il existe 2 types principaux de troubles acido-basiques liés à l'intoxication aux salicylates :

- une alcalose respiratoire due à la stimulation directe du centre respiratoire,
- une acidose métabolique due à l'interférence avec le métabolisme oxydatif responsable de l'accumulation des acides organiques tels que l'acide lactique et les céto-acides.

Les signes de toxicité neurologique des salicylates (convulsions, mort) sont liés à la concentration tissulaire cérébrale des salicylates (non liposolubles).

- Perte des bicarbonates par voie digestive (ex diarrhée) ou rénale (ex acidose tubulaire rénale de type 2 ou proximale).

Le fluide intestinal en dessous de l'estomac incluant les sécrétions pancréatiques et biliaires sont relativement alcalines avec une concentration nette de base de 50-70 mEq/l. Ainsi, toute diarrhée ou perte de suc pancréatique ou de biliaire peut entraîner une acidose métabolique. L'acidose métabolique est aussi observée en cas d'abus de laxatif qui doit être évoqué chez tout patient présentant une acidose métabolique avec un trou anionique normal sans explication plausible.

- ❖ Rôle du trou anionique dans le diagnostic de l'acidose métabolique.

Le trou anionique est égal à la différence entre la concentration plasmatique des principaux cations ( $\text{Na}^+$ ) et les principaux anions mesurés ( $\text{Cl}^-$  et  $\text{HCO}_3^-$ ) :

$$\text{Trou anionique} = \text{cations } [\text{Na}^+] - \text{anions } ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Les valeurs normales approximatives de ces ions sont, respectivement, 140, 108 et 24 mEq/l et définissent un trou anionique de 6-10 mEq/l. Les charges négatives sur les protéines plasmatiques (particulièrement l'albumine) représentent le gros du trou anionique car les charges sur les autres cations ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ) et anions ( $\text{PO}_4^-$ ,  $\text{SO}_4^-$  et anions tels que lactates ou urates) tendent à

s'équilibrer. La valeur normale du trou anionique doit être ajustée (càd revue à la baisse) en cas d'hypoalbuminémie. Le facteur de conversion approximatif est la réduction du trou anionique de 2,5 mEq/l pour chaque baisse d'albumine de 1g/dL (valeur normale : 4-5g/dL).

Une formule alternative du trou anionique, qui inclut en plus les ions non dosés, rend mieux compte des composantes du trou anionique :

$$\text{cations dosés (Na}^+\text{)} + \text{cations non dosés (Ca}^{++}\text{, Mg}^{++}\text{)} = \text{anions dosés (Cl}^-\text{, HCO}_3^-\text{)} + \text{anions non dosés (SO}_4^{4-}\text{, PO}_4^{4-}\text{, lactate)}$$

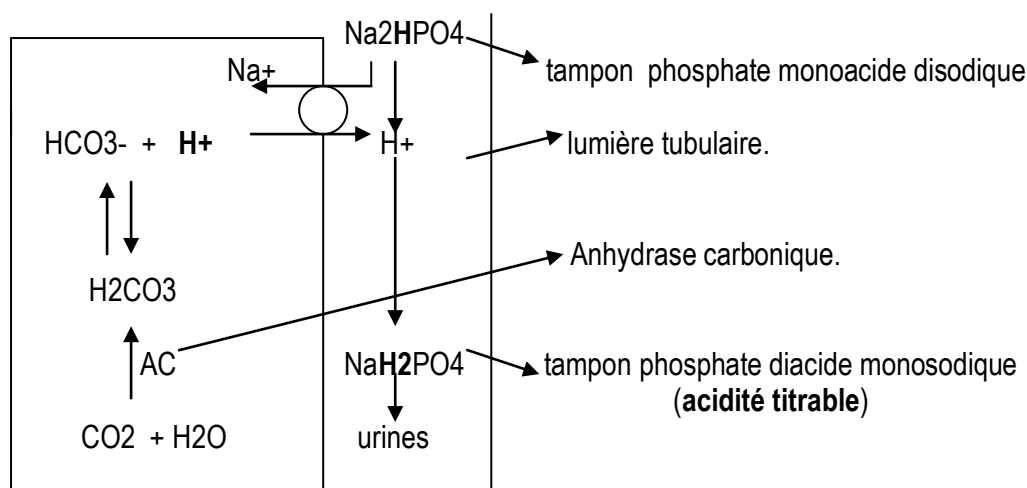
En réarrangeant cette équation, on peut noter que le trou anionique est aussi égal à la différence entre les anions non dosés et les cations non dosés :

$$\text{Trou anionique} = \text{anions indosés (SO}_4^{4-}\text{, PO}_4^{4-}\text{, lactate)} - \text{cations non dosés (Ca}^{++}\text{, Mg}^{++}\text{)}$$

Une augmentation cliniquement significative du trou anionique est presque toujours liée à une augmentation de la concentration des anions non dosés qui peut être induite par une concentration élevée d'albumine (ex cas d'hémoconcentration secondaire à l'hypovolémie) ou, plus fréquemment, par l'acidose métabolique, l'accumulation d'une variété d'anions tels que le lactate. En théorie, un trou anionique élevé peut être aussi produit par une baisse des cations non dosés (ex cas d'hypocalcémie ou d'hypomagnésémie) ; cependant, ces cations sont présents relativement en faibles concentrations et une réduction de leur concentration n'augmentent que faiblement le trou anionique.

## 2. Diminution de l'excrétion rénale d'acides.

Comme revu plus haut, le métabolisme des protéines principalement les acides aminés soufrés génère environ 50-100 mEq/jour d'acides avec une diète normale. Ces acides sont éliminés dans l'urine sous forme d'ammonium (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) et d'acidité titrable (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) au niveau du tube distal.



Cellule tubulaire distale

Fig. 65. Mécanisme d'élimination rénale d'ions H<sup>+</sup> par acidité titrable.

L'acidose métabolique survient à cause d'une incapacité à excréter la charge journalière en acides le plus souvent due à une insuffisance rénale (aiguë ou chronique). L'acidose tubulaire rénale de type 1 ou 2, rare, est aussi cause d'acidose métabolique.

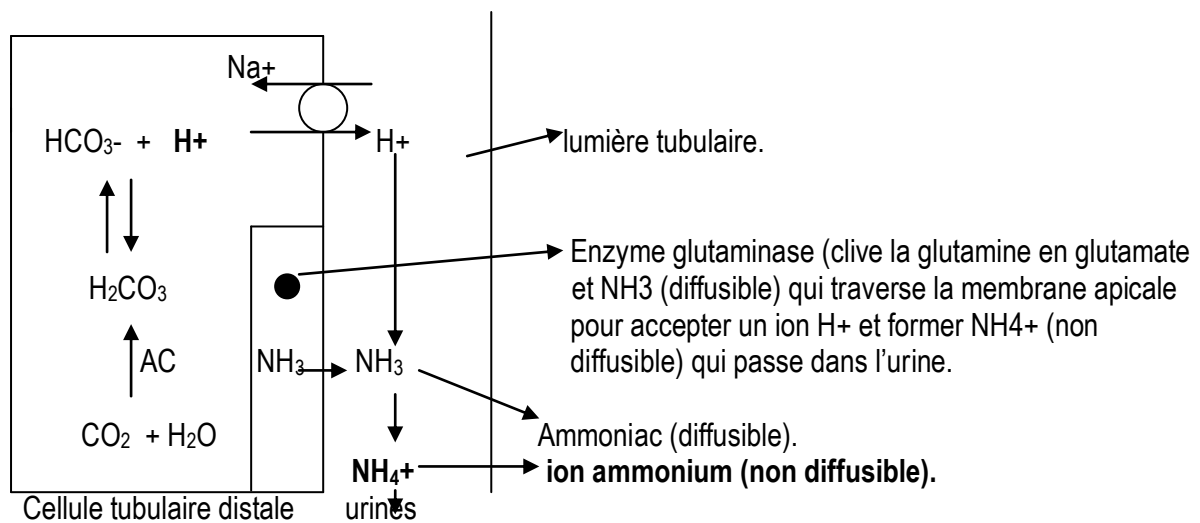


Fig. 66. Mécanisme d'élimination rénale des ions  $\text{H}^+$  sous forme d'ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ).

#### ■ Insuffisance rénale.

La perte de néphrons fonctionnels dans l'insuffisance rénale progressive requiert une adaptation de la fonction tubulaire pour maintenir l'équilibre acide-base. Initialement, l'excrétion acide nette est maintenue par l'augmentation de l'excrétion de l'ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ) par les néphrons encore fonctionnels ; cette augmentation est induite par la baisse de la concentration plasmatique du bicarbonate qui entraîne une baisse du pH extracellulaire puis dans le reste de cellules tubulaires rénales fonctionnelles. Cependant, l'excrétion totale de  $\text{NH}_4^+$  commence à baisser dès que le taux de filtration glomérulaire tombe en dessous de 40 ml/min (càd baisse de 30-40% de la normale). D'où une partie de la charge acide est retenue chaque jour ; certains ions  $\text{H}^+$  sont transférés dans les cellules et les os.

L'acidose métabolique de l'insuffisance rénale chronique produit peu de symptômes à cause de l'efficacité du tamponnement intracellulaire et osseux des ions  $\text{H}^+$  qui maintient la concentration du bicarbonate entre 12-20 mEq/l. Cependant, ce processus de tamponnement peut avoir des effets délétères à long terme entraînant la perte de la minéralisation de l'os (libération du calcium osseux comme les ions  $\text{H}^+$  sont tamponnés par le carbonate ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) et la dégradation des protéines musculaires). D'autre part, l'augmentation de la production de l'ion  $\text{NH}_4^+$  par néphron fonctionnel peut aggraver la progression de la lésion rénale. D'où l'utilisation précoce du bicarbonate est nécessaire pour corriger l'acidose métabolique de l'insuffisance rénale chronique.

#### ■ Acidose tubulaire rénale.

##### ➤ Type 1 ou acidose distale.

Ce type d'acidose métabolique est caractérisé par une baisse de sécrétion des ions  $\text{H}^+$  au niveau du tube rénal distal qui peut être due à une altération directe de la pompe  $\text{H}^+/\text{ATPase}$  au niveau de la membrane apicale, une augmentation de la perméabilité de la membrane apicale ou des jonctions serrées permettant la retro-diffusion des ions  $\text{H}^+$  de la lumière tubulaire vers la cellule tubulaire à cause

d'un gradient de concentration favorable (càd concentration de la lumière tubulaire en  $H^+$  200x plus élevée que celle du liquide extracellulaire). Ce type d'acidose doit être suspecté chez tout patient avec acidose et un trou anionique normal non expliqué.

➤ Type 2 ou acidose proximale.

Ce type d'acidose est caractérisé par une perte de la réabsorption proximale du bicarbonate responsable d'une perte de cet anion dans les urines ; il n'existe pas de rétention d'acide.

#### 5.2.2.2.2. Alcalose métabolique.

Elle est définie par une élévation du pH (càd une diminution de la concentration plasmatique des ions  $H^+$ ) induite par une augmentation de la concentration plasmatique de  $HC03$ .

Les principales causes incluent :

- une perte des ions  $H^+$  par voie digestive (vomissements, tubage gastrique) ou rénale (traitement diurétique, hyperaldostérionisme primaire ou secondaire)
- une entrée intracellulaire excessive (en cas d'hypokaliémie).
- une augmentation d'apport exogène en  $HC03$  (traitement au  $HC03$  ou par une substance métabolisée en  $HC03$  telle que le citrate, lactate).
- une alcalose par contraction volumique (cas d'utilisation des diurétiques de l'anse ou thiazidiques chez les patients oedémateux).

Dans le cadre de la compensation, il y aura, au niveau pulmonaire, une hypoventilation alvéolaire pour tenter de retenir le plus de  $C02$  et augmenter ainsi la  $pC02$  pour ramener le pH dans les limites physiologiques. Au niveau rénal, il y aura augmentation de l'excrétion rénale de  $HC03$ .

#### 5.2.2.3. Troubles de concentration plasmatique en acide carbonique ou $pC02$ (troubles respiratoires).

##### 5.2.2.3.1. Acidose respiratoire.

La caractéristique distinctive de l'acidose respiratoire est une hausse de la  $pC02$  artérielle (**> 45 mm Hg**) ; elle survient à la suite de toute condition qui réduit le mouvement du  $C02$  du sang aux alvéoles pulmonaires, puis à l'atmosphère et qui entraîne, par conséquent, une accumulation de  $C02$ , d'acide carbonique et d'ions  $H^+$  dans l'organisme (cas de l'emphysème pulmonaire, d'œdème pulmonaire, de lésion du centre respiratoire bulbaire, d'obstruction des voies respiratoires (asthme bronchique) ou de dysfonctionnement des muscles respiratoires). La compensation métabolique comprend une excrétion accrue d'ions  $H^+$  et une réabsorption plus élevée de bicarbonates par les reins.

##### 5.2.2.3.2. Alcalose respiratoire.

Dans l'alcalose respiratoire, la  $pC02$  artérielle est inférieure à la normale (**< 35 mm Hg**) ; elle se produit dans les conditions qui stimulent le centre respiratoire bulbaire. Parmi ces conditions, on note une carence en oxygène due à la haute altitude ou une maladie pulmonaire, un accident cérébro-vasculaire, une anxiété marquée et une ingestion excessive d'aspirine. Le rein essaie de compenser en réduisant à la fois l'excrétion des ions  $H^+$  et la réabsorption des bicarbonates.

## Chapitre VI : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES

### HEMODYNAMIQUES.

#### 6.1. Rappel de physiologie

La compréhension de la dynamique (mouvement pulsatile) du sang circulant dans les vaisseaux sanguins requiert le recours aux principes élémentaires de la mécanique des fluides tels qu'appliqués aux systèmes hydrauliques. Ces principes aident à expliquer l'interrelation entre la vitesse du flux (débit) sanguin, la pression sanguine et les dimensions (rayon) des diverses composantes du système circulatoire.

- Vitesse du flux (débit) sanguin.

Le débit sanguin est le volume de sang qui circule dans les tissus en un temps donné (en ml/minute). La vitesse (ou vélocité) est le taux de déplacement d'un fluide en fonction du temps ; elle est exprimée en unité de distance par unité de temps (cm/sec). Le flux (débit) est exprimé en unité de volume par unité de temps [ $\text{cm}^3$  (ml)/sec]. Dans un tuyau de surfaces de section (cross sectional area) différentes, la relation entre la vitesse, le flux (débit) et la surface de section est donnée par l'équation :

$$V = Q/A$$

V = vitesse.

Q = flux ou débit.

A = surface de section.

La vitesse du débit d'un fluide (cm/sec) est inversement proportionnelle à la surface de section du tuyau. Ainsi, la vitesse (vélocité) d'un fluide à n'importe quel point du système ne dépend pas seulement de la surface de section (A) mais aussi du flux (Q). D'autre part, le flux ou débit (Q) dépend du gradient de pression ( $\Delta P$ ), des propriétés du fluide et des dimensions du système hydraulique dans son entièreté. Le sang circule le plus lentement là où la surface de section est la plus grande, à la manière d'un fleuve qui coule plus lentement à mesure qu'il s'élargit. Chez l'adulte, la surface de section de l'aorte n'est que de 3-5  $\text{cm}^2$  et la vitesse moyenne du sang est de 40 cm/sec ; les capillaires ont une surface de section totale estimée à 4.000-6.000  $\text{cm}^2$  et la vitesse du débit sanguin y est inférieure à 0,1 cm/sec. Dans les deux veines caves combinées, la surface de section totale est d'environ 14  $\text{cm}^2$  et la vitesse du débit sanguin varie entre 5-20 cm/sec. Ainsi, la vitesse du débit sanguin décroît à mesure que le sang s'écoule de l'aorte aux artères, des artères aux artérioles et des artérioles aux capillaires et elle augmente à mesure que le sang s'écoule des capillaires vers le cœur. C'est dans les capillaires que le sang circule le plus lentement pour permettre les échanges entre sang et tissus.

- Relation entre débit sanguin et pression sanguine.

La loi fondamentale qui gouverne le flux de fluides à travers des tubes cylindriques a été décrite par Poiseuille ; cette loi s'applique seulement aux flux stables (sans variations) et laminaires (càd le fluide se meurent par couches ou vagues successives avec chaque couche évoluant à une vitesse différente par rapport à l'autre) des fluides newtoniens (fluides homogènes tels que l'eau) à travers des tubes cylindriques. La loi de Poiseuille décrit le flux de fluides à travers des tubes cylindriques en termes de flux (débit), pression, dimensions du tube et de la viscosité du liquide dans le tube.

La pression est l'un des principaux déterminants du taux du flux (débit) de fluide ; la pression (P) en dynes/cm<sup>2</sup> à une distance de h cm en dessous de la surface d'un liquide est :

$$P = hpg$$

P = pression    h = distance    g = accélération gravitationnelle (cm<sup>2</sup>/sec<sup>2</sup>) p = densité (g/cm<sup>3</sup>)

Pour les études, le flux laminaire d'un fluide newtonien à travers un tube cylindrique est donné par l'équation :

$$Q = \pi (P_i - P_o) r^4 / 8\eta L \quad \pi/8 = \text{constante de proportionnalité.}$$

Le flux (Q) varie directement avec la différence (gradient) de pression (P<sub>i</sub> – P<sub>o</sub>) et la quatrième puissance du rayon et inversement avec la longueur du tube et la viscosité du tube. En mécanique des fluides, la résistance hydraulique ® peut être définie comme le rapport entre la chute de la pression (P<sub>i</sub> – P<sub>o</sub>) et le flux ou débit (Q) :

$$R = (P_i - P_o) / Q$$

D'où la résistance devient:

$$R = (P_i - P_o) / \pi (P_i - P_o) r^4 / 8\eta L$$

En appliquant le principe de la division par une fraction (fraction renversée), on obtient finalement que la résistance est égale à :

$$R = 8\eta L / \pi r^4$$

La résistance est directement proportionnelle à la viscosité (η) et à la longueur du tube et inversement proportionnelle à la puissance quatrième du rayon du tube.

Le terme « pression sanguine » s'applique à la pression exercée par le sang sur la paroi d'un vaisseau sanguin. En pratique clinique, elle s'applique souvent à la pression dans les artères systémiques.



## 6.2. Physiopathologie des troubles hémodynamiques.

Les modifications des liquides corporels incluant le sang sont source de troubles les plus rencontrés en pathologie médicale. Ces troubles comprennent entre autres l'œdème, l'hémorragie, trois anomalies liées entre elles : la thrombose, l'embolie et l'infarctus ou nécrose tissulaire.

### 6.2.1. Oedèmes.

#### 6.2.1.1. Définition.

C'est une accumulation d'une quantité anormale de liquide dans le secteur interstitiel ou les cavités naturelles corporelles. L'œdème peut être localisé ou généralisé (anasarque) ; l'œdème des cavités naturelles a une terminologie particulière en fonction de la cavité intéressée : hydrothorax en cas d'accumulation de liquide dans la plèvre, d'hydrocéphalie en cas d'accumulation de liquide dans les ventricules cérébraux, hydropéricarde en cas d'accumulation dans le péricarde, hydropéritoine ou ascite en cas d'accumulation dans le péritoine, hydarthrose en cas d'accumulation dans l'articulation... On distingue, en fonction de leur mécanisme de production, l'œdème chaud d'origine inflammatoire (lésion de la paroi endothéliale) et l'œdème froid d'origine hémodynamique (déséquilibre des forces de Starling c'est-à-dire pression hydrostatique et oncotique capillaires).

#### 6.2.1.2. Mécanismes des échanges entre secteur plasmatique et secteur interstitiel.

Les échanges entre le plasma et le liquide interstitiel sont déterminés par les forces de Starling c'est-à-dire la pression hydrostatique (PH) tributaire de la pression artérielle moyenne (PAM) systémique et la pression oncotique qui dépend de la concentration des protéines (P0) de part et d'autre de la paroi capillaire (membrane semi-perméable). Les échanges entre plasma et milieu interstitiel utilisent la diffusion simple et la filtration comme mécanismes de transport membranaire c'est-à-dire le moteur des échanges est le gradient électrochimique et le gradient de pression.

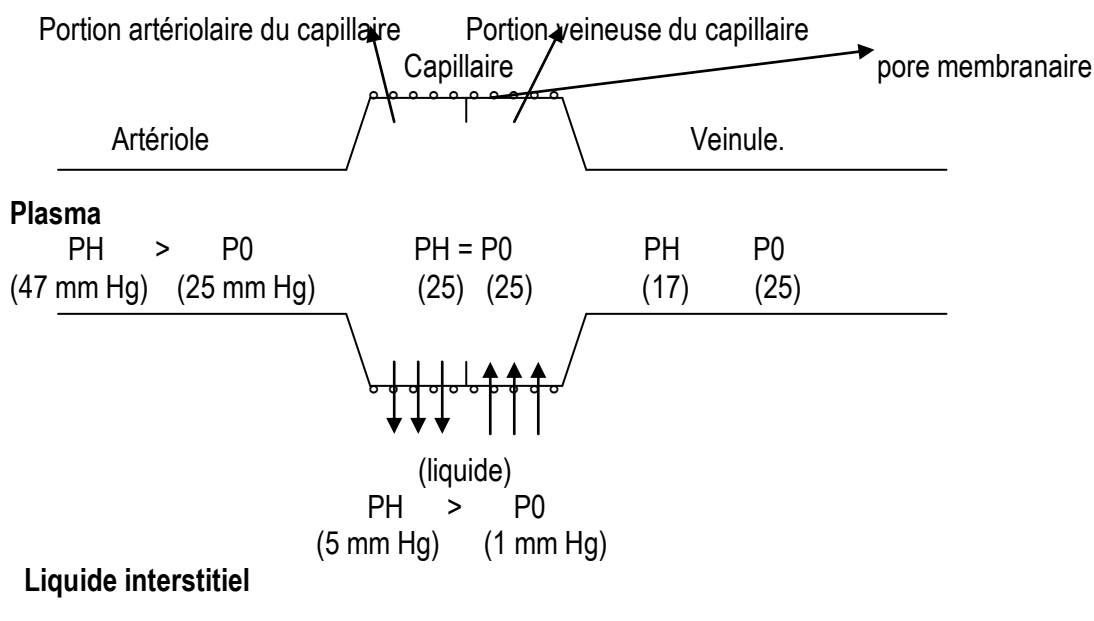


Fig. 67. Mécanismes des échanges transcapillaires.

### 6.2.1.3. Mécanismes de l'œdème hémodynamique.

Au terme de ce rappel de physiologie, il apparaît clairement que 3 mécanismes peuvent être à la base d'accumulation anormale de liquide dans le secteur interstitiel (création d'un 3<sup>ème</sup> secteur) :

- une augmentation de la PH capillaire qui reste alors supérieure à la P0 capillaire même dans le territoire veineux (où normalement la PH est inférieure à la P0) empêchant ainsi le liquide sorti au niveau de la portion artérielle du capillaire d'être réabsorbé au niveau de la portion veineuse du capillaire. Cette situation est observée en cas de stase dans le territoire de la veine cave inférieure (ex insuffisance cardiaque droite ou globale) et de la veine porte (ex hypertension portale par cirrhose hépatique ou fibrose portale) ;
- une baisse de la P0 capillaire qui fait que la PH capillaire normale reste supérieure à la P0 capillaire au niveau de la portion veineuse du capillaire empêchant ainsi la réabsorption de liquide à ce niveau. Cette situation est observée en cas d'hypoalbuminémie qu'elle soit secondaire à un défaut d'apport (cas malnutrition protéino-énergétique), défaut d'absorption intestinale (cas syndrome malabsorption), défaut de synthèse hépatique (cas insuffisance hépato-cellulaire due à la cirrhose hépatique ou autre cause) ou de perte excessive par voie rénale (cas syndrome néphrotique), intestinale (cas entéropathie exsudative) ou cutanée (cas brûlure étendue) ;
- une augmentation de la PH capillaire associée à une baisse concomitante de la P0 capillaire entraînant une fuite massive de liquide du plasma vers le secteur interstitiel au niveau de la portion artérielle du capillaire et un défaut de réabsorption du secteur interstitiel vers le plasma au niveau de la portion veineuse du capillaire. Cette situation est observée dans la cirrhose hépatique décompensée qui est caractérisée par une insuffisance de synthèse d'albumine et une hypertension portale par bloc intrahépatique.

## 6.2.2. Hémorragie.

### 6.2.2.1. Définition.

L'hémorragie implique la rupture d'un vaisseau qui peut être de gros , moyen ou petit calibre ou une altération du processus de coagulation; la rupture d'une grosse artère du cerveau (accident vasculaire cérébral ou AVC) est une cause importante de mortalité chez les patients hypertendus.

### 6.2.2.2. Types.

L'hémorragie peut être externe (ex hématémèse, méléna, hémoptysie, gingivorragie...) ou interne c'est-à-dire confinée dans les tissus (on parle d'hématome) ou les cavités naturelles (hémopéritoine, hémopéricarde, hémarthrose, hémothorax...) ou la peau (pétéchies, ecchymoses, purpura).

### 6.2.3. Thrombose.

#### 6.2.3.1. Définition.

C'est la formation au niveau de la paroi d'un vaisseau ou du cœur d'un caillot à partir des différents éléments constitutifs du sang circulant ; le caillot lui-même est appelé « thrombus ». Le thrombus peut se détacher de la paroi vasculaire et migrer à distance sous forme « d'embol ». La conséquence de la thrombose et de l'embol subséquent est une nécrose ischémique des cellules et tissus appelée « infarctus ».

#### 6.2.3.2. Mécanismes.

Il existe 3 facteurs nécessaires à l'installation de la thrombose (**triade de Virchow**) :

- la lésion locale du système vasculaire.

La surface endothéliale est négativement chargée de même que les éléments figurés du sang incluant les plaquettes. D'où la lésion endothéliale entraîne une perte de charges négatives et met à nu le collagène, puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire; il va s'en suivre une activation et une adhésion plaquettaire

- la stase sanguine.

Normalement, l'écoulement sanguin (cfr rappel de physiologie) est laminaire avec un courant axial ; toute altération de cet écoulement conduisant à une turbulence ou à une stase favorise la formation de thrombose. Le rôle de la stase et de la turbulence dans la genèse de la thrombose est établi dans plusieurs situations cliniques telles que les anévrismes (dilatation anormale de la paroi d'une artère d'origine congénitale, infectieuse ou métabolique), l'insuffisance cardiaque congestive, l'alitement prolongé (thrombose des veines des membres inférieurs), les varices (dilatation de la paroi veineuse). Les artères coronaires du cœur illustrent encore mieux le rôle de la stase et de l'écoulement turbulent. En effet, l'athérosclérose du vaisseau rend la surface endothéliale rugueuse et entraîne le rétrécissement de la lumière ; ces modifications, ensemble, favorisent la thrombose et sa conséquence néfaste qui est l'infarctus du myocarde.

- l'altération des propriétés coagulantes du sang.

Le rôle de l'hypercoagulabilité du sang dans l'induction de la thrombose n'est pas clairement établi. Toutefois, certaines situations cliniques telles que les troubles quantitatifs (polyglobulie, hyperplaquettose idiopathique) ou qualitatifs (augmentation de l'adhésion plaquettaire liée à un turn over plus rapide avec un grand nombre de plaquettes jeunes très adhésives) favorisent la survenue de l'hypercoagulabilité

#### 6.2.3.3. Localisation.

- Cœur.

Au niveau du cœur, le thrombus est souvent localisé dans la paroi et est dit « mural » ; les sites préférentiels sont les oreillettes et le ventricule gauche.

▪ Vaisseaux.

Au niveau des artères, veines et capillaires, le thrombus remplit la lumière vasculaire et est dit « thrombus occlusif ». Ce type de thrombus est surtout rencontré au niveau des veines des membres inférieurs (phlébothrombose). On le rencontre aussi au niveau des artères coronaires, cérébrales, iliaques et fémorales.

*6.2.3.4. Implications cliniques.*

Le thrombus entraîne 2 types de manifestations :

- une affection de l'artère ou de la veine,
- une source d'embols.

*6.2.3.5. Evolution.*

La thrombose peut évoluer vers :

- la résolution par fibrinolyse et digestion enzymatique,
- la canalisation par invasion des fibroblastes et des capillaires,
- la digestion lytique du centre du thrombus avec formation d'une couche de pus. Au niveau du cœur, ce processus peut constituer un bon milieu de culture pour les microbes transformant le thrombus en une masse de pus avec risque subséquent de septicémie, d'endocardite.

**6.2.4. Embolie.**

*6.2.4.1. Types.*

On distingue la thromboembolie (99% de cas d'embolie et a comme point de départ une thrombose) et l'embolie d'autres origines (embol septique en cas de septicémie ou d'endocardite subaiguë, embol gazeux).

*6.2.4.2. Localisation.*

Au niveau du territoire veineux, l'embol part le plus souvent des veines des membres inférieurs et de là migre vers les poumons en passant par le cœur droit.

Au niveau artériel, l'embol d'origine artérielle vient surtout des thrombi muraux cardiaques parfois d'un thrombus mural localisé dans la paroi d'un anévrisme de l'aorte. Les localisations préférentielles sont le cerveau, les reins, la rate et les membres inférieurs.

Les conséquences de l'embolie dépendent principalement :

- du flux sanguin au tissu lésé,
- de la vulnérabilité du tissu à l'ischémie,
- du calibre du vaisseau obstrué.

**6.2.5. Infarctus.**

*6.2.5.1. Définition.*

C'est une zone de nécrose ischémique localisée dans un tissu ou un organe secondaire à un déséquilibre entre les besoins métaboliques et les apports en oxygène et nutriments du fait de l'occlusion de l'artère nourricière ou de la veine de drainage de l'artère affectée. L'infarctus est causé

par une thrombose ou une embolie vasculaire. La plupart d'infarctus artériels sont secondaires à une embolie.

#### 6.2.5.2. Facteurs de développement de l'infarctus.

Ces facteurs comprennent :

- les vaisseaux de suppléance ou collatérales.

Ils constituent un facteur important dans l'installation de l'infarctus. En cas d'embolie pulmonaire, par exemple, si la circulation bronchique (suppléance) est normale (mécanisme de compensation), l'embolie ne produit pas d'effets majeurs. Cette circulation collatérale peut aussi jouer un rôle dans la prévention de l'infarctus. Ainsi, l'existence de petites collatérales entre les 3 principaux troncs des artères coronaires (artère coronaire droite, artère antérieure descendante gauche, artère circonflexe gauche) permet de prévenir l'installation de l'infarctus en cas d'atteinte d'un des troncs.

- la durée de l'occlusion du vaisseau.

- la vulnérabilité du tissu lésé à l'anoxie.

La sensibilité à l'anoxie diffère d'un tissu à un autre. Ainsi, la cellule nerveuse, très sensible à l'anoxie, est sujette à des lésions irréversibles après 3-4 minutes d'interruption du flux sanguin ; pour la cellule myocardique, on assiste à la mort cellulaire après 5 minutes d'interruption du flux sanguin. Les cellules épithéliales du tube contourné proximal rénal sont aussi très sensibles à l'anoxie. Par contre les fibroblastes sont très résistants à l'anoxie.

- l'activité fonctionnelle du tissu lésé.

Elle influence la vulnérabilité du tissu à l'ischémie ; en effet, un tissu avec un métabolisme oxydatif important tel que le foie, le cœur, le cerveau, le muscle squelettique sera plus vulnérable à l'ischémie qu'un autre avec un faible pouvoir oxydatif.

- la capacité oxyphorique du sang.

La capacité du sang à transporter l'oxygène vers les tissus ( $P_{aO_2}$ ) du sang est déterminant dans les effets de l'occlusion vasculaire sur le métabolisme tissulaire oxydatif. Cette capacité est fonction de la  $P_{aO_2}$ , du pH et du taux d'hémoglobine. Ainsi, les patients anémiques ou en acidose sont plus susceptibles aux effets de l'occlusion artérielle.

#### 6.2.5.3. Formes cliniques.

Il existe 2 formes particulières d'infarctus : l'infarctus du myocarde et l'infarctus cérébral. D'autres forment incluent l'infarctus pulmonaire, l'infarctus mésentérique, l'infarctus splénique (surtout chez les drépanocytaires ou anémiques SS), l'infarctus rénal....

## **Chapitre VII : PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE.**

### **7.1. Rappel de physiologie générale.**

#### **7.1.1. Définition et but de la pression artérielle.**

La pression artérielle (PA) est la pression déterminée dans les artères (secteur à haute pression) par la résistance opposée par ces vaisseaux à l'écoulement du flux sanguin provenant de l'éjection ventriculaire gauche. Elle a pour but de rendre le débit cardiaque intermittent en un flux sanguin continu pour les besoins tissulaires.

#### **7.1.2. Composantes hémodynamiques de la pression artérielle.**

Du point de vue hémodynamique, la PA moyenne (PAM) est directement liée au débit cardiaque (Q) et aux résistances périphériques totales (RP).

$$\text{PAM} = \text{Q} \times \text{RP}$$

Le débit cardiaque (Q) dépend à son tour du volume d'éjection systolique (VES) et de la fréquence cardiaque.

$$\text{Q} = \text{VES} \times \text{FC}$$

Le VES dépend principalement de la force contractile des fibres myocardiques en fonction de la loi de Starling (qui stipule que la tension développée par une fibre musculaire est proportionnelle à son élongation ou étirement jusqu'à un certain seuil au-delà duquel la relation devient inversement proportionnelle), du retour veineux ou pré-charge ou volume télédiastolique (VTD), des résistances périphériques ou post-charge et du temps de remplissage ventriculaire.

La fréquence cardiaque (FC) est sous le contrôle de l'automatisme cardiaque (tissu nodal) mais reçoit en plus une innervation du système nerveux autonome avec le système nerveux sympathique ayant un effet cardio-accélérateur et le système nerveux parasympathique, un effet cardio-freinateur.

Les résistances périphériques (RP), en référence à la loi de Poiseuille, dépendant de 2 éléments : la géométrie des vaisseaux de résistance (càd leur longueur et leur calibre) et les propriétés physiques du sang (càd viscosité).

$$\text{R} = 8\eta\text{L} / \pi r^4$$

La loi de Poiseuille stipule que la résistance à l'écoulement ( $R$ ) est proportionnelle à la longueur du vaisseau ( $L$ ) et à la viscosité ( $\eta$ ) sanguine et inversement proportionnelle à la puissance quatrième du rayon ( $r^4$ ) ou calibre du vaisseau. Ainsi, la résistance à l'écoulement est fortement influencée par le calibre du vaisseau ; si le rayon diminue, la résistance augmente. Or les artérioles modifient facilement leur calibre car les fibres musculaires lisses de leur paroi sont sensibles aux agents vasopresseurs ; d'où la vasomotricité artériolaire est un élément capital de la régulation de la PA.

### 7.1.3. Mécanismes de régulation de la pression artérielle.

Elle peut se décomposer en régulation à long terme du débit cardiaque en fonction des variations de la volémie et à court terme des résistances périphériques en rapport avec les modifications de la vasomotricité artériolaire. Ces 2 composantes efférentes (Q et RP) de la PA sont modulées par un système afférent provenant des différents récepteurs :

- les volo ou mécanorécepteurs sensibles au degré de réplétion de divers sites de l'appareil circulatoire ; ils sont localisés au niveau de l'oreillette droite et du parenchyme pulmonaire et participent au contrôle de la volémie ;
- les barorécepteurs, sensibles à l'étirement des parois vasculaires au niveau de certains gros troncs artériels (crosse aortique et sinus carotidien), participent au contrôle des résistances périphériques.

La régulation à long terme et celle à court terme sont interdépendantes.

#### 7.1.3.1. Régulation par la volémie (rôle central du rein).

Elle fait intervenir des réflexes qui ont pour point de départ les volo ou mécanorécepteurs (sensibles à la distension) cardio-pulmonaire de 2 types : les uns localisés au niveau de l'oreillette droite et les autres au niveau du parenchyme pulmonaire. Ces récepteurs transmettent l'information captée vers le cerveau à travers des afférences cheminant dans les branches du nerf vague ou X (nerf de Hering) et du nerf glossopharyngien ou IX (nerf de Cyon). La stimulation de ces récepteurs entraîne, selon le cas, des variations du tonus sympathique et de la sécrétion des hormones régulant le volume circulant à travers l'excrétion rénale du sodium et de l'eau (facteur atrial natriurétique ou FAN sécrétée par l'oreillette droite, rénine sécrétée par les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire du rein, l'angiotensine 2 (AT2) formée dans les capillaires pulmonaires à partir de l'angiotensine 1 sous l'effet de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et aldostérone sécrétée par la cortico-surrénale, hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine sécrétée par l'hypophyse postérieure). La volémie plasmatique est elle-même influencée par les modifications de la balance sodée qui dépend de l'équilibre entre l'AT2 et l'ADH (favorisent la rétention hydro-sodée) d'une part et le FAN (favorise l'excrétion hydro-sodée), d'autre part.

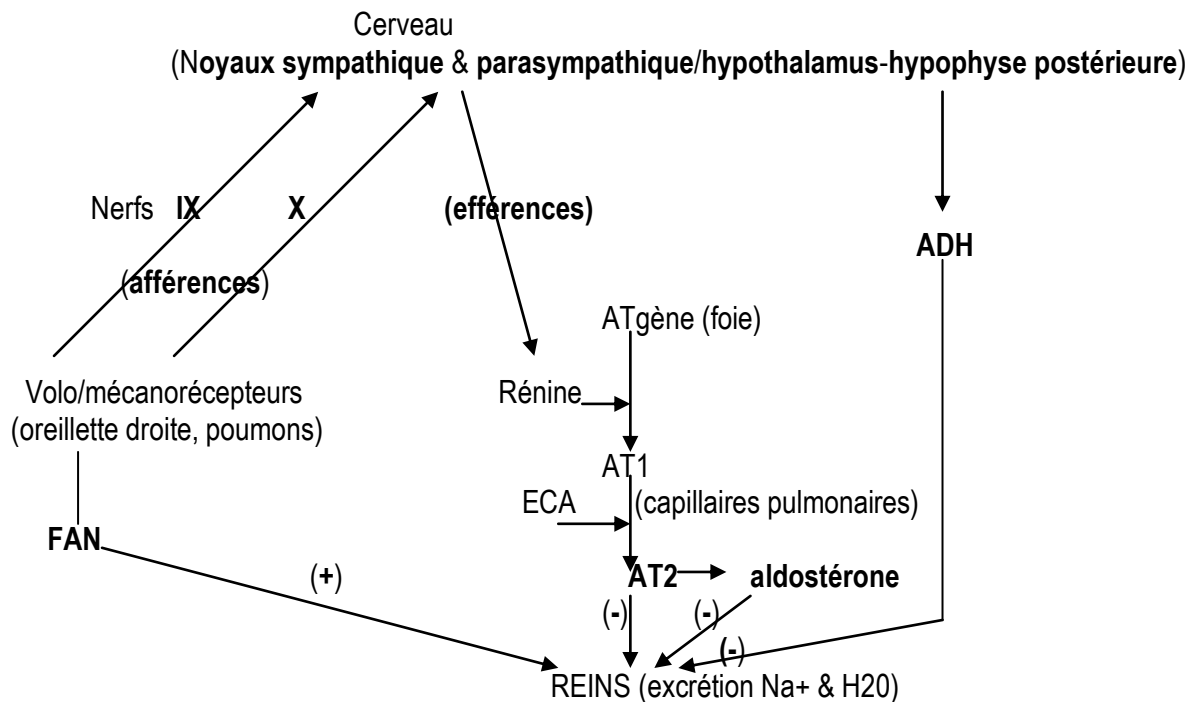


Fig. 68. Boucle de régulation de la volémie.

Le rein intervient dans l'équilibre sodé en régulant l'excrétion sodée par 3 mécanismes :

- la balance (équilibre) glomérulo-tubulaire qui fait dépendre la réabsorption tubulaire du sodium de la charge filtrée ;
- le feedback tubulo-glomérulaire qui fait dépendre le débit de filtration glomérulaire du débit intraluminal de NaCl au niveau de la macula densa ;
- la sécrétion des hormones (AT2) et autocoïdes (PGI<sub>2</sub> ou prostacycline, kinines, NO, PGF<sub>2</sub>∞) agissant sur la natriurèse.

Ainsi, face à toute diminution de la PA et donc de la pression de perfusion, le rein est capable de réduire l'excrétion hydro-sodée. Celle-ci se fera inférieure aux apports jusqu'à ce que la PA ait suffisamment augmenté (par augmentation de la volémie et donc du débit cardiaque) pour rétablir une excrétion sodée égale aux apports. C'est le phénomène de « Pression-Natriurèse » de Guyton qui confère au rein un rôle central dans le contrôle à long terme de la PA.

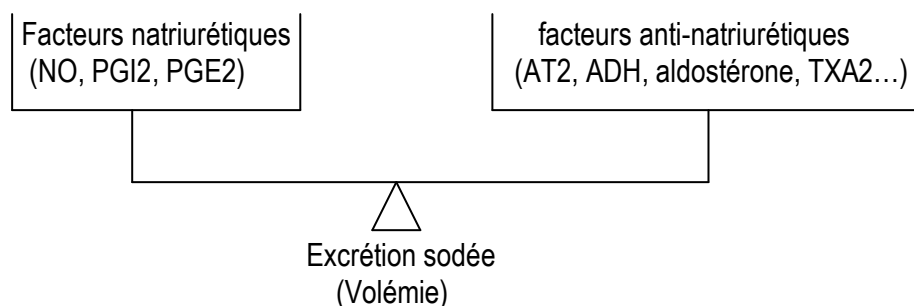


Fig. 69. Facteurs de régulation de l'excrétion sodée.



### 7.1.3.2. Régulation par les résistances périphériques (vasomotricité).

La vasomotricité est l'élément capital de la régulation de la PA ; elle est régulée à 2 niveaux :

- au niveau local (mécanisme intrinsèque) par le phénomène d'autorégulation du tonus vasculaire (artériolaire) qui permet le contrôle des débits sanguins locaux en fonction des conditions métaboliques locales et/ou des variations de la pression de perfusion tissulaire.

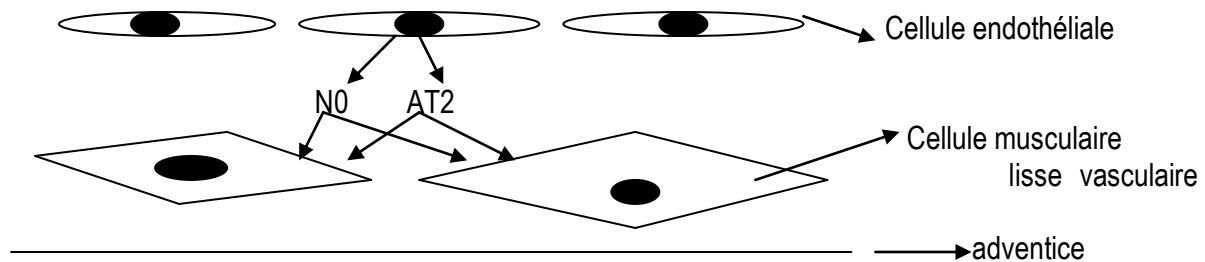


Fig. 70. Fonction paracrine de l'endothélium (vasomotricité endothélium-dépendante).

Cette adaptation locale du tonus vasculaire a été initialement liée à ce que l'on a appelé « réflexe myogénique » au niveau du muscle lisse vasculaire. Actuellement, grâce à la biologie moléculaire, l'endothélium vasculaire est considéré comme un organe endocrine à part entière ; il sécrète des substances vasoactives (vasopressives telles que l'AT2, la thromboxane A2 ou TXA2, l'endothéline ou ET-1... et vasodépressives telles que le NO, la prostacycline ou PGI2...) qui agissent localement (paracrinie) sur le muscle lisse vasculaire sous-jacent pour modifier son tonus selon la pression de perfusion et ou les besoins métaboliques tissulaires. C'est ainsi qu'on parle de la « vasomotricité endothélium-dépendante » en lieu et place du réflexe myogénique.

- au niveau systémique (mécanisme extrinsèque) par le contrôle neuro-hormonal ; la régulation extrinsèque des RP dépend des récepteurs vasculaires alpha et bêta et s'établit par l'intermédiaire de nombreux neuromédiateurs ou d'hormones systémiques (ex adrénaline, noradrénaline, ADH, AT2...) ou locales (ex prostacycline, NO, endothéline, TXA2...). La stimulation alpha-adrénergique vasculaire entraîne une vasoconstriction artériolaire (càd une augmentation des RP et partant de la PA) tandis que la stimulation bêta2 vasculaire entraîne une vasodilatation (càd une baisse des RP et partant de la PA).

Le contrôle **nerveux** se fait par le biais des barorécepteurs localisés au niveau du sinus carotidien et de la crosse aortique ; les afférences des barorécepteurs vers le centre vasomoteur ou CVM (cerveau/tronc cérébral) empruntent les fibres du nerf vague ou X (**nerf de Hering**) et du glossopharyngien ou IX (**nerf de Cyon**) ; les efférences du CVM vers les organes effecteurs (cœur et vaisseaux) suivent le nerf vague (parasymphatique) et les fibres sympathiques. Selon le cas (càd tendance à la baisse ou à l'élévation de la PA), l'information transmise par les barorécepteurs augmente ou inhibe le tonus sympathique avec comme résultat soit une augmentation du tonus artériolaire (vasoconstriction) et partant augmentation des RP ou une diminution du tonus artériolaire (vasodilatation) et partant une baisse des RP.

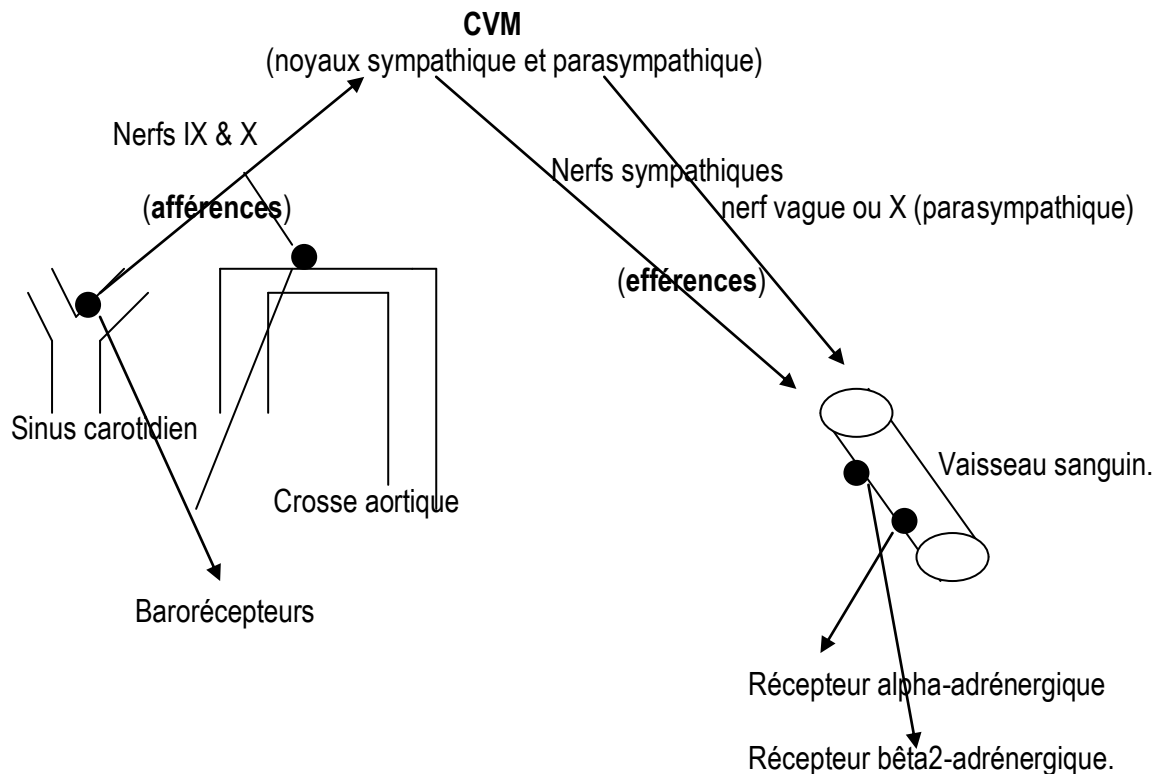


Fig. 71. Boucle de régulation des résistances périphériques.

### 7.1.3.3. Hormones régulant la PA et l'équilibre hydrosodé.

La PA et l'équilibre hydro-sodé sont sous le contrôle de 2 systèmes antagonistes : le système vasodépresseur responsable d'une vasodilatation artériolaire et d'une natriurèse avec comme conséquence une baisse de la volémie et des RP et partant de la PA et le système vasopresseur responsable d'une vasoconstriction artériolaire et d'une baisse de la natriurèse avec comme conséquence une élévation de la volémie (rétention hydro-sodée) et des RP et partant de la PA.

#### 7.1.3.3.1. Système vasopresseur.

Il comprend des hormones systémiques telles que l'AT II et l'aldostérone (système rénine-angiotensine-aldostérone), les glucocorticoïdes (cortisol), l'hormone anti-diurétique (ADH) ou vasopressine, les catécholamines (noradrénaline et adrénaline) et des hormones de production et d'action locales telles que l'AT II, l'endothéline ou ET-1, la thromboxane A2 ou TXA2.

##### ▪Système rénine-angiotensine (SRA).

C'est un ensemble d'enzymes et de substrats qui, par des réactions de dégradation enzymatique en cascade, contribuent à la formation d'une hormone peptidique physiologiquement active, l'angiotensine II, à partir d'un précurseur d'origine hépatique, l'angiotensinogène. Les constituants de ce système sont : l'angiotensinogène (alpha-globuline synthétisée principalement par le foie), la rénine (enzyme synthétisée principalement par les reins et qui transforme l'angiotensinogène en angiotensine I (au niveau du plasma (sang veineux), l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou kininase II (enzyme qui convertit, au niveau des capillaires pulmonaires ou des tissus, l'angiotensine I (prohormone

circulante) en angiotensine II (hormone physiologiquement active du SRA qui produit ses effets en se fixant sur 2 types de récepteurs : type 1 (responsable des principaux effets biologiques de l'AT II à travers la stimulation de la phospholipase C et la voie des phosphoinositols) et type 2.

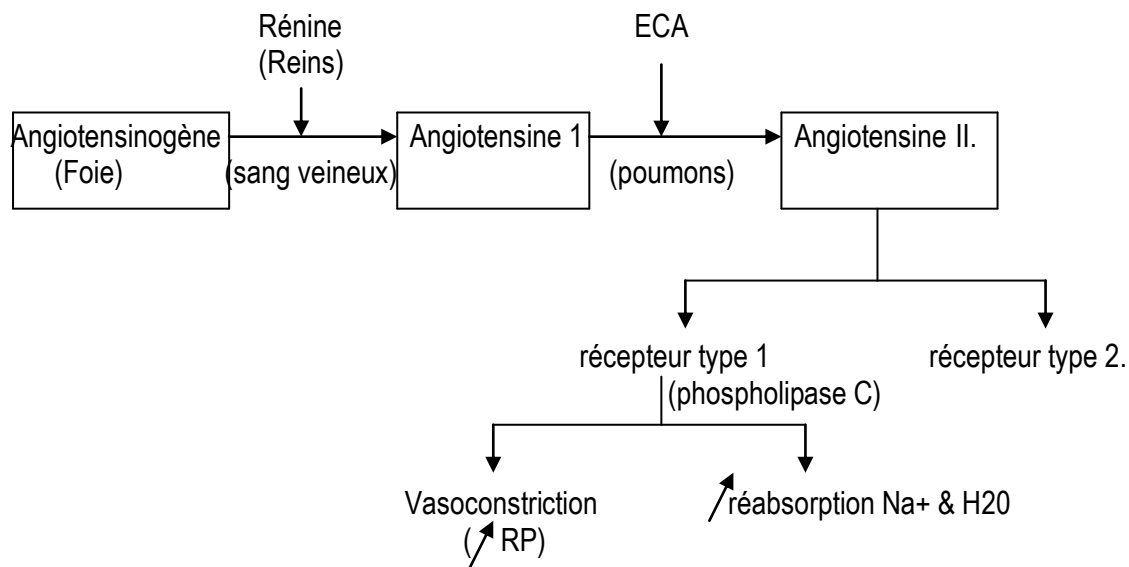


Fig. 72. Système rénine-angiotensine-aldostérone.

La régulation de la synthèse de la rénine met en jeu 3 types de mécanismes :

❖ mécanismes intraréniaux.

Ils font intervenir 2 types de structure : les barorécepteurs vasculaires (artériole afférente) et la macula densa. Les barorécepteurs sont sensibles à la pression de perfusion et la macula densa sensible aux variations des apports en sel.

❖ mécanisme sympathique.

Il existe des terminaisons nerveuses surtout adrénergiques (alpha et bêta) au niveau des cellules juxtaglomérulaires et cellules musculaires lisses de l'artériole afférente. La stimulation électrique des nerfs rénaux ou l'injection des catécholamines entraînent la libération de la rénine. Le récepteur impliqué dans la sécrétion de la rénine est de type bêta 1. La stimulation alpha-présynaptique inhibe la sécrétion des catécholamines et de la rénine ; la stimulation alpha-postsynaptique inhibe la sécrétion de la rénine.

❖ mécanisme hormonal.

L'AT II inhibe la sécrétion de la rénine par l'augmentation de la PA qu'elle induit.

L'AT II a des actions physiologiques au niveau des vaisseaux, de la corticosurrénale et des reins.

Au niveau vasculaire, l'AT II entraîne une vasoconstriction par une action directe sur la fibre musculaire lisse vasculaire par activation de la voie des phosphoinositols grâce à la phospholipase C (PLC) aboutissant à la libération de stocks intracellulaires du calcium et une action indirecte par stimulation du système nerveux sympathique qui s'exerce à la fois au niveau central (area postrema) et des synapses

noradrénergiques périphériques ; au niveau périphérique, l'AT II facilite la libération de la noradrénaline à partir de l'extrémité présynaptique, diminue le recaptage actif de la noradrénaline libérée.

L'effet vasoconstricteur de l'AT II est d'intensité différente selon le lit vasculaire ; elle est très puissante au niveau du rein où elle entraîne une diminution du flux sanguin rénal (FSR) par augmentation des résistances vasculaires rénales (RVR). L'AT II intervient aussi dans la régulation de la croissance des fibres musculaires lisses vasculaires. L'effet mitogène de l'AT II est associé à une augmentation de proto-oncogènes c-fos et c-myc, à la production des facteurs de croissance tels que le PDGF et à une alcalinisation du milieu cellulaire en rapport avec l'activation de la protéine kinase C (PKC) et l'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  par le diacyl glycérol (DAG) et le calcium. L'AT II entraîne aussi la prolifération des cellules mésangiales glomérulaires au niveau du rein.

Au niveau de la corticosurrénale, l'AT II stimule la sécrétion de l'aldostérone qui augmente la réabsorption tubulaire distale du  $\text{Na}^+$  en échange contre le  $\text{K}^+$  et le proton ( $\text{H}^+$ ) ; la rétention hydrosodée subséquente exerce un feedback négatif sur l'activation du système rénine angiotensine.

Au niveau des reins, l'AT II agit au niveau glomérulaire pour réguler le débit de filtration glomérulaire (DFG), de la médullaire pour la préservation du gradient osmotique cortico-papillaire et du transport épithélial. L'existence des récepteurs d'AT II sur la microcirculation glomérulaire et les cellules mésangiales a permis de suggérer le rôle de l'AT II dans la régulation du DFG. L'AT II entraîne une diminution du coefficient d'ultrafiltration ( $\text{Kf}$ ) par contraction des cellules mésangiales donc une diminution de la surface d'ultrafiltration et une diminution du débit plasmatique apporté à chaque glomérule par augmentation des résistances pré-glomérulaires (artérioles afférentes). L'AT2 entraîne également une augmentation de la pression hydrostatique capillaire glomérulaire et donc du gradient de pression hydrostatique responsable de l'hyperfiltration grâce à une vasoconstriction préférentielle de l'artériole efférente. L'AT2 stimule aussi la synthèse des prostaglandines (elles mêmes stimulant la synthèse de la rénine) qui jouent un rôle important dans la préservation du DFG grâce à leur action vasodilatatrice qui s'exerce principalement sur l'artériole afférente.

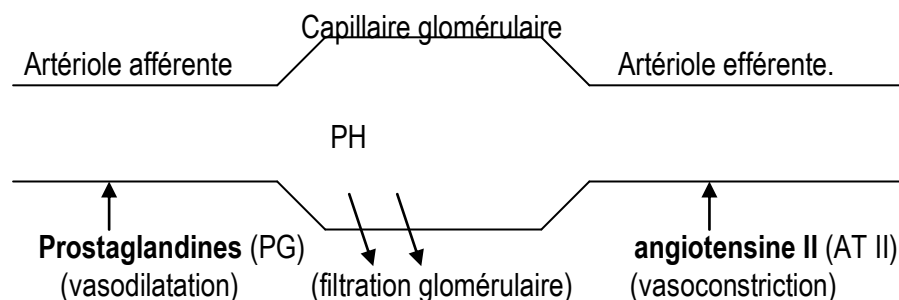


Fig. 73. Effets des prostaglandines et de l'angiotensine II sur la microcirculation rénale.

La présence de nombreux récepteurs d'AT II au niveau de la médullaire et plus particulièrement au niveau des vasa recta indique que l'AT II pourrait diminuer le flux sanguin médullaire et par ce biais contribuer au maintien du gradient osmotique cortico-papillaire. L'AT II serait directement responsable de la réabsorption de 25% de la charge filtrée de  $\text{NaCl}$  ; cet effet est secondaire à la stimulation de l'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  responsable d'une augmentation de la réabsorption transépithéliale du bicarbonate dépendant du sodium.

▪ Hormones cortico-surréaliennes (aldostérone, cortisol).

➤ Minéralocorticoïdes (Aldostérone).

La synthèse de l'aldostérone se fait au niveau de la couche externe ou glomérulaire de la cortico-surrénale à partir du cholestérol qui est transformé en prégnélone qui constitue le tronc commun de toutes les hormones dérivées du noyau cholestérol. Cette synthèse est régulée dans les conditions physiologiques par la concentration plasmatique en  $K^+$  et par l'angiotensine 2. La charge en  $K^+$  entraîne une augmentation de la synthèse d'aldostérone tandis que l'hypokaliémie entraîne l'inverse. Au cours des variations de posture, de volémie et d'apport sodé, les variations de l'aldostérone sont parallèles à celles de la rénine.

Le rôle de l'aldostérone dans la régulation de la PA et de l'équilibre hydro-sodé s'exerce à travers des récepteurs aux minéralocorticoïdes situés au niveau de la portion corticale du tube collecteur rénal (NB : il n'existe pas de récepteurs de minéralocorticoïdes au niveau du tube proximal). Au niveau distal, il existe des échanges aldostérone-dépendants de  $Na^+$  contre le  $K^+$  et le proton ( $H^+$ ) ; ces échanges ont aussi lieu au niveau de l'épithélium du colon et des glandes salivaires. En plus de son action sur la réabsorption du  $Na^+$ , l'aldostérone exerce un effet indirect sur la réabsorption de l'eau en potentialisant l'action de l'ADH.

➤ Glucocorticoïdes (Cortisol).

La synthèse du cortisol se fait au niveau des couches internes (fasciculée & réticulée) de la cortico-surrénale sous l'effet de l'ACTH sécrétée par l'hypophyse antérieure. Sa synthèse se fait sous l'influence de l'axe corticotrope selon le schéma classique de feedback négatif ; le cortisol exerçant une rétroaction négative sur l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure.

Les glucocorticoïdes ont une certaine affinité pour les récepteurs des minéralocorticoïdes ; ils participent à la régulation de la PA en augmentant la réactivité vasculaire par renforcement des effets presseurs des substances vasoactives endogènes (en augmentant la densité des récepteurs bêta-adrénergiques et en diminuant le taux d'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines, en inhibant la phospholipase A2 (PLA2) qui libère l'acide arachidonique des phospholipides membranaires).

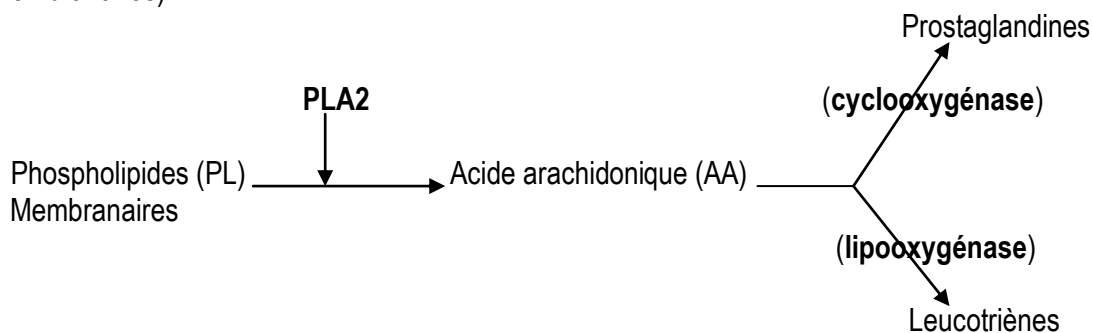


Fig. 75. Synthèse de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires grâce à la phospholipase A2 (PLA2).

Les glucocorticoïdes participent à la régulation de l'équilibre hydro-sodé de façon directe et indirecte. Ils augmentent la filtration glomérulaire soit par augmentation du débit cardiaque ou par influence directe sur le rein. Ils augmentent également le taux du facteur atrial natriurétique (FAN) qui peut expliquer l'hyperfiltration glomérulaire.

- Hormone anti-diurétique (ADH) ou vasopressine

Elle se fait au niveau de l'hypophyse postérieure ou neurohypophyse ; les principaux effets physiologiques de l'ADH s'exercent sur l'équilibre hydrique et la vasomotricité (d'où le nom de vasopressine). Les autres effets comprennent l'agrégation plaquettaire, l'activation des facteurs de coagulation et la prolifération des fibroblastes...

Il existe 2 types de récepteurs membranaires d'ADH : les récepteurs V1 (localisés au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires, des plaquettes, des hépatocytes) dont l'activation entraîne l'activation de la phospholipase C (PLC) membranaire avec libération subséquente du calcium par le réticulum endoplasmique et les récepteurs V2 (localisé au niveau du tube collecteur du rein) dont l'activation entraîne celle de l'adényl cyclase qui convertit l'ATP en AMP cyclique (AMPc) comme second messager.

Au niveau du rein, l'ADH joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie hydrique et dans la régulation de la tonicité des fluides ; elle régit les mécanismes de concentration et de dilution des urines en augmentant la perméabilité à l'eau des canaux collecteurs.

Au niveau cardiovasculaire, l'ADH a un effet cardiodépresseur et un effet vasopresseur marqué. En effet, l'injection de l'ADH provoque une réduction importante du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque concomitante d'une élévation des résistances périphériques totales (RPT) ; ces modifications sont obtenues par stimulation du baroréflexe.

- Système noradrénergique rénal.

Les reins reçoivent une innervation sympathique dense ; des terminaisons noradrénergiques existent au niveau des artéioles afférente et efférente du glomérule, au niveau du tube contourné proximal et distal et de la branche ascendante de l'anse de Henlé. La stimulation sympathique rénale entraîne la libération de la noradrénaline qui stimule les récepteurs alpha et bêta adrénergiques. Le contrôle nerveux de la sécrétion de la rénine est sous la dépendance principalement des récepteurs bêta 1 situés au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire. Les récepteurs alpha sont impliqués dans d'autres effets de la stimulation sympathique rénale et peuvent indirectement modifier la sécrétion de la rénine en modifiant l'hémodynamique.

- Thromboxane A2 ou TXA2.

Prostaglandine dérivée de l'acide arachidonique par la voie de la cyclooxygénase, elle est synthétisée au niveau des plaquettes et des cellules endothéliales. Elle est vasoconstrictrice et agrégante plaquettaire.

- Endothéline 1 ou ET-1.

C'est un peptide de 21 acides aminés synthétisé par la cellule endothéliale à partir d'une prohormone, pré-proendothéline-1 (big endothéline) qui est clivée en proendothéline-1 ; ensuite une endopeptidase, enzyme de conversion de l'endothéline (ECE), clive la pro-endothéline-1 en endothéline-1.

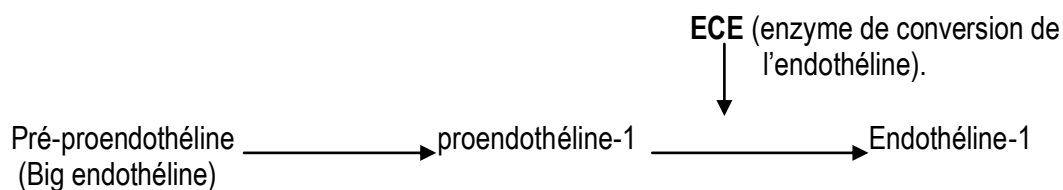


Fig. 76. Voie de synthèse de l'endothéline.

La production d'endothéline est stimulée par le calcium, les esters de phorbol, l'AT II, l'endotoxine bactérienne, l'hypoxie, la TXA<sub>2</sub>, l'interleukine, le glucose et les facteurs de croissance (ex PDGF). La production d'endothéline est freinée par le NO (EDRF) et la prostacycline ou PGI<sub>2</sub> et par des hormones circulantes telles que le FAN (par l'intermédiaire d'un mécanisme GMP cyclique-dépendant).

Les effets biologiques de l'ET-1 sont hémodynamiques, neuroendocriniens, rénaux et mitogènes.

L'ET-1 est un puissant vasoconstricteur. La réponse à l'ET-1 dépend d'un lit vasculaire à un autre ; ainsi, les lits vasculaires rénal, mésentérique, coronaire sont particulièrement sensibles à l'effet vasoconstricteur de l'ET-1.

L'ET-1 stimule la production du FAN par les myocytes de l'oreillette droite, favorise la production de la rénine au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire et potentialise la production de l'ADH.

L'injection de l'ET-1 entraîne une augmentation des résistances vasculaires rénales par vasoconstriction préférentielle de l'artériole efférente glomérulaire ; l'ET-1 entraîne une diminution importante du flux plasmatique rénal (FPR) proportionnellement plus grande que la filtration glomérulaire (DFG) de façon que la fraction de filtration (FF) augmente. Le coefficient d'ultrafiltration (Kf) est diminué par contraction des cellules mésangiales. L'ET-1 diminue donc la diurèse.

L'ET-1 possède un effet mitogène in vitro sur les cellules musculaires lisses de l'aorte de rat, les fibroblastes, les cellules mésangiales glomérulaires et les cellules endothéliales. Ces effets laissent supposer un rôle de l'ET-1 dans l'hypertrophie et le remodelage cardio-vasculaires survenant au cours de l'hypertension artérielle ainsi que dans l'athérosclérose.

#### 7.1.3.3.2. Système vasodépresseur.

Il comprend des hormones systémiques (système kinine-kallicréine, les prostaglandines, le facteur atrial natriurétique ou FNA) et celles de production et d'action locales (NO, prostacycline ou PGI<sub>2</sub>).

##### ▪Système kinine-kallicréine.

A l'instar du système rénine-angiotensine (SRA), le système kinine-kallicréine (SKK) comporte des enzymes (kallicréines ou kininogénases), des substrats d'origine hépatique (kininogènes), des peptides possédant une action vasomotrice (kinines). Il existe 2 types de kallicréines ou kininogénases :

- ❖ la kallicréine plasmatique, d'origine hépatique, circule sous forme de prékallicréine inactive, activable lors du processus de coagulation (voie intrinsèque).
- ❖ la kallicréine glandulaire, d'origine surtout rénale mais aussi pancréatique, intestinale, salivaire et sudorale ; elle circule aussi sous forme inactive. La kallicréine rénale, qui est retrouvée dans les urines, est capable de transformer les kininogènes en kallidine (lysbradykinine) qui est partiellement convertie en bradykinine par une aminopeptidase présente dans le plasma et l'urine.

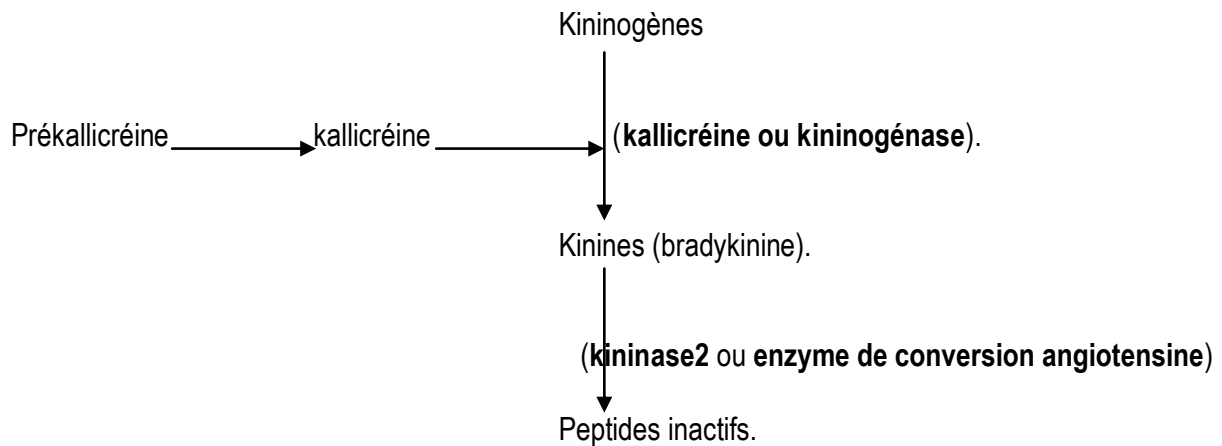


Fig. 77. Système kinogène/bradykinine.

Les kinines sont rapidement inactivées par des enzymes plasmatiques ou tissulaires, dont la principale est la kininase 2 ou enzyme de conversion de l'angiotensine, localisées au niveau des glomérules et du tube proximal des reins càd en amont du site de production des kinines. La kininase 2 ou enzyme de conversion de l'angiotensine fait donc le pont entre le système rénine angiotensine (vasoconstricteur et anti-natriurétique) et le système kallicréine-kinine (vasodilatateur et natriurétique). Les médicaments inhibiteurs de cette enzyme (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) utilisés dans le traitement de l'HTA vont baisser la PA par une action double : diminution de la production de l'angiotensine II (baisse de la vasoconstriction et de la synthèse d'aldostérone (augmentation de la natriurèse) donc diminution des RP et de la volémie) et augmentation de la demi-vie plasmatique de la bradykinine et partant du monoxyde d'azote (augmentation de la vasodilatation et de la natriurèse).

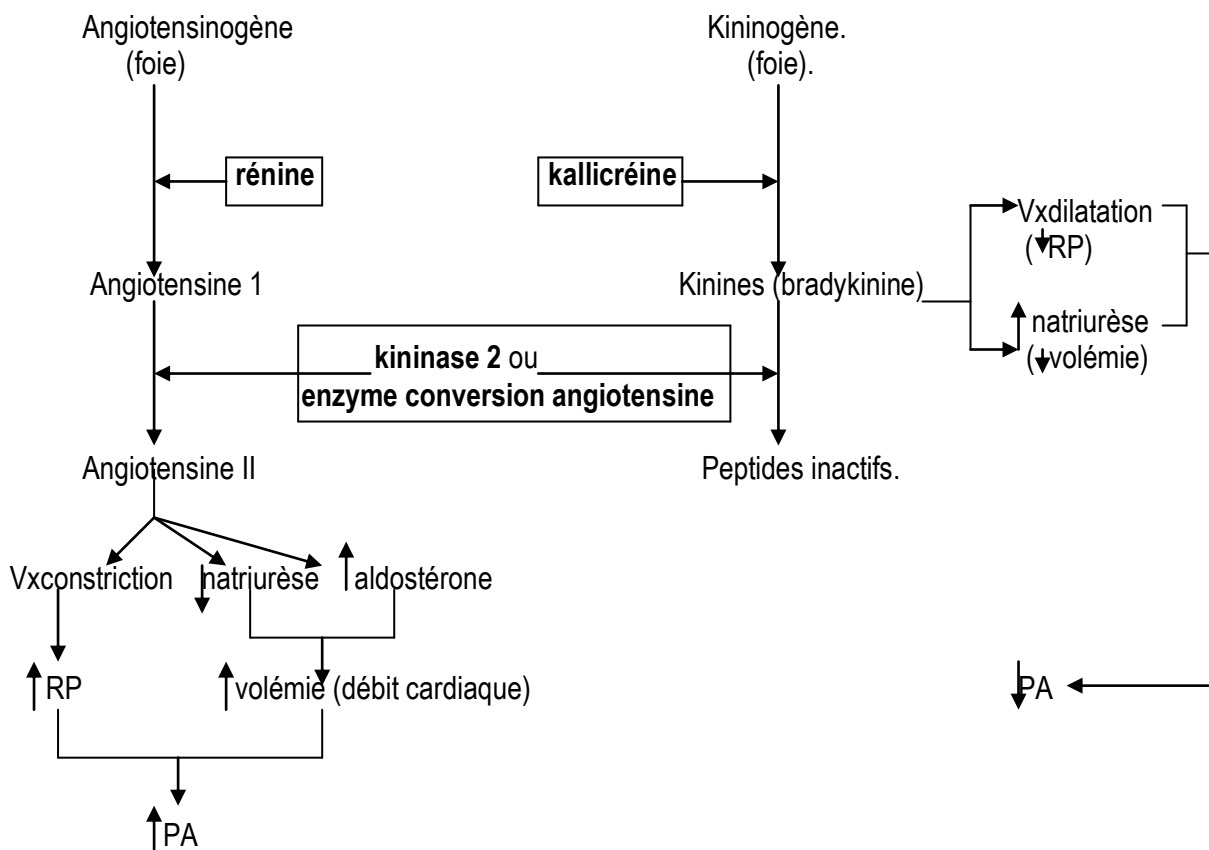


Fig. 78. Rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans les systèmes kinine et rénine.



Les effets physiologiques des kinines s'exercent sur les reins et d'autres systèmes hormonaux.

Les kinines sont vasodilatatrices; au niveau rénal, elles entraînent une diminution des résistances vasculaires rénales (RVR) avec augmentation du débit sanguin rénal (DSR). Dans la microcirculation glomérulaire, la bradykinine entraîne une diminution des résistances artériolaires afférente et efférente avec augmentation subséquente du débit sanguin glomérulaire.

Au niveau de la régulation de la diurèse et la natriurèse, la bradykinine inhibe l'augmentation de la perméabilité à l'eau du tube collecteur cortical, induite par l'ADH, en stimulant la synthèse des prostaglandines et inhibant ainsi la réabsorption de l'eau. Elle inhibe également la réabsorption de NaCl au niveau du tube collecteur cortical.

L'interaction entre les kinines et le SRA se fait à plusieurs niveaux ; l'AT II stimule la sécrétion de kallicréine soit directement ou indirectement par l'intermédiaire de l'aldostérone. La kallicréine plasmatique ou urinaire est capable de transformer in vitro la rénine inactive et stimule également la libération de la rénine. La kininase 2 ou enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme vu plus haut, a la double fonction de cataboliser les kinines en peptides inactifs et de transformer l'angiotensine I en angiotensine II.

Les kinines stimulent la synthèse des prostaglandines (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>) par activation de la PLA<sub>2</sub> qui libère l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires (cfr supra). Les prostaglandines (PG) stimulent l'excrétion urinaire de la kallicréine.

L'ADH stimule à la fois l'excrétion de la kallicréine et la formation intrarénale des kinines. La bradykinine antagonise les effets hydro-osmotiques de l'ADH sur le tube collecteur grâce aux PG dont elle stimule la synthèse.

▪ Métabolites de l'acide arachidonique ou prostaglandines.

Les PG sont des dérivés d'acides gras polyinsaturés à 20 atomes de carbone appartenant à la fraction phospholipidique de la membrane cellulaire. Le plus abondant de ces acides gras, l'acide arachidonique, est libéré dans la cellule à partir des phospholipides membranaires par l'action de la phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). L'acide arachidonique (dont les produits sont appelés éicosanoïdes) est responsable des voies métaboliques suivantes :

- ✓ la voie de la cytochrome P450 mono-oxygénase ou époxygénase qui aboutit à la formation d'époxydes,
- ✓ la voie de la lipoxygénase qui aboutit à la formation des leucotriènes et d'acides hydrogénés qui jouent un rôle dans l'hémodynamique rénale en particulier au cours des phénomènes inflammatoires,
- ✓ la voie de la cyclooxygénase qui aboutit à la formation des prostanoides (prostaglandines et thromboxanes).

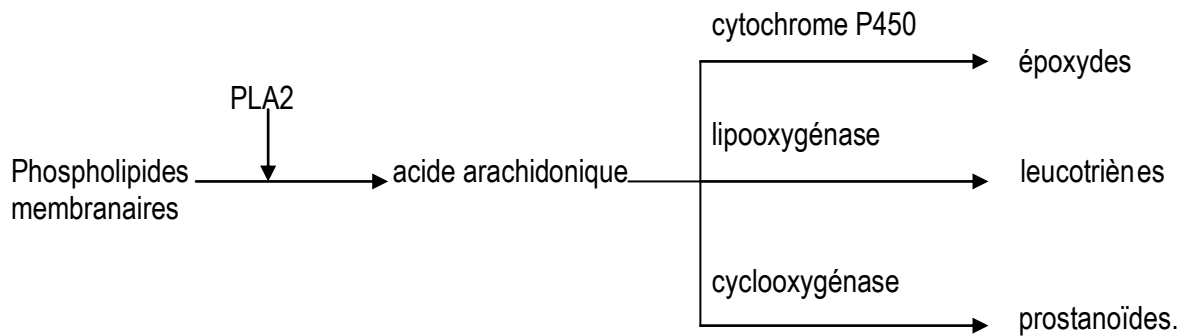


Fig. 79. Synthèse des médiateurs chimiques dérivés de l'acide arachidonique.

Le rein, particulièrement la médulla, est l'organe le plus actif des organes ou tissus producteurs de PG ; ces substances ont une action presque exclusivement locale.

La régulation de la synthèse des PG est sous le contrôle de plusieurs hormones. Les hormones (AT2, ADH, bradykinine, catécholamines) stimulent la synthèse des PG par le biais de la stimulation de la PLA2. Les agents pharmacologiques diminuent la synthèse des PG par inhibition enzymatique à différentes étapes de leur synthèse : les glucocorticoïdes (cortisol) inhibent la PLA2 ; les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine inhibent la cyclooxygénase ; les dérivés hydropéroxydes inhibent la prostacycline synthétase ; les dérivés imidazolés inhibent la thromboxane synthétase.

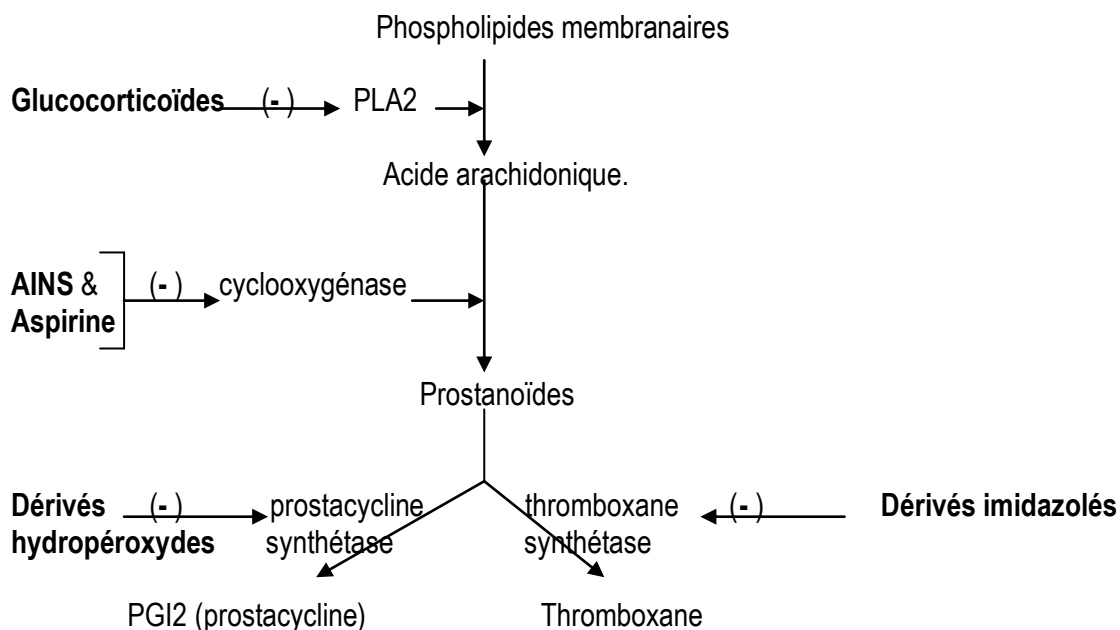


Fig. 80. Sites d'action des anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Le rôle physiologique des PG peut être évalué au niveau cellulaire et des reins.

Au niveau cellulaire, les PG peuvent activer la voie des phosphoinositides et induire ainsi une élévation du calcium cytosolique et une stimulation de la protéine kinase C (PKC).

Au niveau rénal, les PGE2 et PGI2 (prostacycline) sont vasodilatatrices et induisent une augmentation du flux sanguin rénal (FSR). Dans toutes les circonstances où le maintien du FSR est menacé, notamment lorsque le système vasoconstricteur est activé (hypovolémie, dépletion sodée, cirrhose hépatique, insuffisance cardiaque congestive, syndrome néphrotique), les PG vasodilatatrices jouent un rôle important en contrebalançant l'effet vasoconstricteur. En dépit de l'augmentation du FSR, la perfusion des PG vasodilatatrices (PGE2 & PGI2) n'entraîne pas une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG). En effet, les PG induisent l'augmentation de l'AMP cyclique qui stimule la sécrétion de rénine et partant la production de l'AT II responsable de la contraction des cellules mésangiales avec comme conséquence la diminution de la surface de filtration glomérulaire et partant de la filtration glomérulaire.

Les PG agissent aussi sur le pouvoir de concentration des urines et la natriurèse ; la PGE2 augmente la diurèse par un effet antagoniste de l'ADH et par des effets tubulaires et hémodynamiques. En effet, la PGE2 diminue le gradient osmotique cortico-médullaire (papillaire) nécessaire à la réabsorption de l'eau puisqu'elle augmente le flux sanguin médullaire rénal du fait de son action vasodilatatrice, diminue l'accumulation médullaire de l'urée en diminuant la perméabilité du tube collecteur, diminue la réabsorption de NaCl au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé en inhibant la synthèse de l'AMP cyclique induite par l'ADH.

Le rôle des PG dans le contrôle de la sécrétion de la rénine est illustré par la PGI2 ou prostacycline qui est le plus puissant stimulus de la sécrétion de la rénine.

▪Facteur Atrial Natriurétique ou FAN.

C'est une hormone de 28 acides aminés synthétisée par les cardiocytes de l'oreillette droite ; à côté de l'hormone d'origine cardiaque, il existe le « brain natriuretic factor » d'origine cérébrale et l'urodilatine sécrétée par la médullaire rénale. Le principal stimulus de la libération du FAN est la distension auriculaire. C'est par ce mécanisme que l'expansion volémique et l'immersion (qui augmente le volume cardio-thoracique) induisent une augmentation du taux circulant de FAN ; en effet, l'adrénaline, l'acétylcholine, les glucocorticoïdes, l'endothéline et l'ADH stimulent directement la sécrétion de FAN par activation des récepteurs des cardiocytes auriculaires. Les substances pharmacologiques (ex digitaliques utilisés comme tonocardiaques en cas d'insuffisance cardiaque) stimulent également la sécrétion de FAN.

Les effets physiologiques du FAN s'exercent sur plusieurs organes. La fixation de FAN à son récepteur spécifique aboutit à une diminution de l'AMP cyclique et des phosphoinositides expliquant son antagonisme avec l'AT2. Les récepteurs de FAN se retrouvent au niveau des reins, vaisseaux, cerveau, poumons, cortico-surrénales. Le second messager du FAN est le GMP cyclique (contrairement à la plupart d'hormones qui utilisent l'AMP cyclique). Le FAN entraîne une vasoconstriction de l'artériole efférente et une vasodilatation de l'artériole afférente avec comme conséquence l'augmentation de la pression hydrostatique capillaire glomérulaire.

La PA est le produit du DC et des RP ; le FAN agit sur les 2 paramètres. En effet, les RP dépendent du diamètre des artères de moyen calibre ; ce diamètre varie lui-même en fonction de l'équilibre entre les hormones vasodilatatrices et vasoconstrictrices. Le FAN diminue la fréquence cardiaque par une hypertonie vagale ; le volume d'éjection systolique (VES) dépend de la force contractile, de la précharge et de la post-charge. Toute augmentation de la pré-charge entraîne une distension auriculaire résultant en une stimulation de la sécrétion du FAN.

- Monoxyde d'azote ou NO.

Le NO est synthétisé par les cellules endothéliales à partir de L-arginine sur action de l'enzyme NO synthase (NOS) activée par le complexe calcium-calmoduline (càd tous les stimuli vasoconstricteurs). Le NO utilise (à l'instar du FAN) le GMP cyclique comme second messenger. Il existe une compensation entre NO et les PG, si bien que le blocage d'une seule de ces voies ne modifie pas la réponse vasodilatatrice.

## **7.2. Physiopathologie des troubles de régulation de la pression artérielle.**

### **7.2.1. Mécanismes généraux des troubles de régulation de la pression artérielle**

Les troubles de la régulation de la PA se définissent en termes d'élévation de la PA (hypertension) et de baisse de la PA (hypotension artérielle) ; il est important de souligner que ces troubles n'apparaissent que lorsque les mécanismes de compensation (d'adaptation) sont dépassés. Dans le présent cours, nous nous attarderons sur l'HTA.

### **7.2.2. Hypertension artérielle.**

#### *7.2.2.1. Définition.*

L'âge constitue un des principaux déterminants de la PA ; ainsi, en fonction de l'âge, la pression artérielle systolique (PAS) chez l'adulte ( $\geq 18$  ans), en mm Hg, est définie par la formule  $100 + \text{âge (années)}$  et la PA diastolique (PAD) en mm Hg, par la formule  $PAS/2 + 10$ . La PA moyenne est définie comme  $PAD + (PAS - PAD)/3$ .

$$PAS \text{ (mm Hg)} = 100 + \text{âge (années)}$$

$$PAD \text{ (mm Hg)} = PAS/2 + 10$$

$$PAM \text{ (mm Hg)} = PAD + (PAS - PAD)/3$$

En référence à cette formule, l'OMS qui prend comme référence un adulte de 60 ans, avait défini l'HTA comme une PA  $\geq 160/95$  mm Hg. Actuellement, en référence aux études épidémiologiques principalement celle de Framingham aux Etats Unis d'Amérique qui ont montré une morbi-mortalité élevée pour une PA entre 140/90 -160/95 mm Hg, cette définition a été revue à la baisse et on s'est accordée pour définir l'HTA comme toute PA (prise au moins 3 fois consécutives, à au moins 3 occasions différentes et après un repos)  $\geq 140/90$  mm Hg.

### 7.2.2.2. Types.

On distingue 2 types d'HTA : l'HTA essentielle (90% d'HTA) de cause inconnue et de pathogénie multifactorielle et l'HTA secondaire de cause connue et de pathogénie monofactorielle.

### 7.2.2.3. Physiopathologie de l'HTA essentielle.

La physiopathologie de l'HTA essentielle se discute en termes d'altération de 2 facteurs définissant la PA à savoir : le débit cardiaque (Q) et les résistances périphériques (RP).

#### 7.2.2.3.1. Débit cardiaque.

Une élévation du débit cardiaque a été observée chez des hypertendus jeunes comparativement aux normotendus de même âge. Après quelques années d'évolution, on a assisté à une normalisation progressive du débit cardiaque et une augmentation parallèle des RP avec maintien d'une PA élevée. Cette observation a conduit au postulat que le trouble initial dans l'HTA pouvait être l'élévation du débit cardiaque et que l'augmentation des RP vasculaires n'était qu'un mécanisme d'adaptation dans le cadre d'une auto-régulation. Actuellement, cette théorie de l'auto-régulation est remise en cause et on pense plutôt que l'anomalie initiale serait une perturbation du contrôle vasomoteur c'est-à-dire des RP.

#### 7.2.2.3.2. Résistances périphériques.

L'anomalie de régulation de la vasomotricité expliquerait que les RP soient élevées alors que le débit cardiaque et le volume extracellulaire sont normaux ou abaissés ; la baisse du volume plasmatique (hypovolémie relative par création d'un 3<sup>ème</sup> secteur) dans l'HTA est liée à une augmentation de la transsudation capillaire de liquide plasmatique du fait de l'élévation de la pression hydrostatique capillaire tributaire de la pression artérielle moyenne.

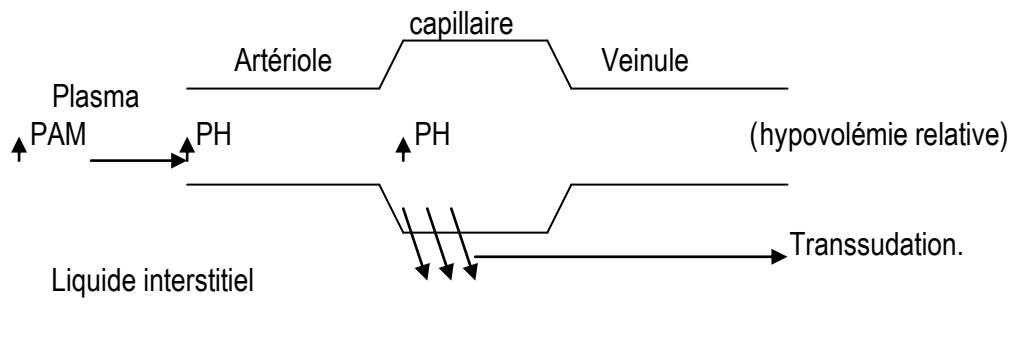


Fig. 81. Mécanismes des échanges liquidiens transcapillaires.

L'augmentation des RP avec vasoconstriction artériolaire subséquente pourrait s'expliquer par 3 mécanismes :

- un défaut rénal héréditaire d'excrétion du sodium.
- une anomalie du contrôle neuro-hormonal du tonus vasculaire (systèmes vasopresseur et dépresseur).
- Une anomalie de la réactivité vasculaire.

#### 7.2.2.3.2.1. Défaut d'excrétion rénale du sodium.

L'anomalie exacte n'est pas encore totalement élucidée mais on pense qu'elle pourrait se situer au niveau du tubule rénal et serait liée à une stimulation de l'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (contre-transport) localisé sur la membrane apicale ou luminale de l'épithélium tubulaire. Dans ce cas, la courbe de « pression-natriurèse » de Guyton est déviée vers la droite chez l'hypertendu c'est-à-dire qu'il faut un niveau de PA très élevé pour maintenir un équilibre entre entrées et sorties urinaires de  $\text{Na}^+$ . Ce déplacement peut être dû à l'effet des facteurs neuro-hormonaux tels que la stimulation sympathique rénale (catécholamines), le SRA (angiotensine, aldostérone), l'ADH....

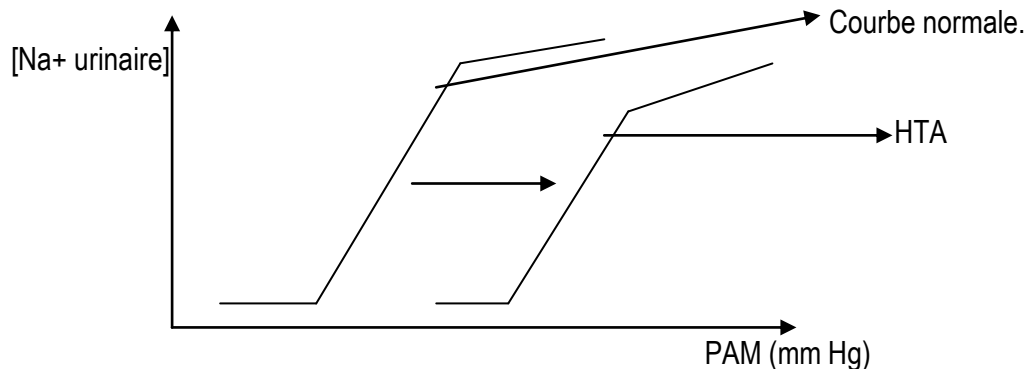


Fig. 82. Courbe de pression-natriurèse : normale et en cas d'HTA.

#### 7.2.2.3.2.2. Anomalie du contrôle neuro-hormonal.

Cette anomalie peut résulter d'une augmentation de l'hyperactivité des systèmes vasopresseurs, de l'hyporéactivité des systèmes vasodépresseurs ou l'association des deux mécanismes.

- Hyperréactivité des systèmes vasopresseurs.

##### ➤ Système nerveux et baroréflexe.

On note une stimulation accrue du sympathique et un seuil de réponse des barorécepteurs vers des niveaux tensionnels très élevés. Ce trouble du baroréflexe est réversible et est dû à l'augmentation du rapport épaisseur de la paroi (h)/lumière du vaisseau (r) qui réduit la possibilité pour les élévations de PA de produire une stimulation efficace des barorécepteurs (sensibles à l'étirement).

##### ➤ Système rénine angiotensine aldostérone.

La majorité d'hypertendus présentent une activité rénine plasmatique élevée qui pourrait être un marqueur de l'augmentation de l'activité sympathique (adrénergique). Cependant, on peut retrouver une activité rénine plasmatique basse surtout chez le Noir qui présente une élévation du  $\text{Na}^+$  intracellulaire (HTA volo-dépendante) avec comme conséquence une augmentation du calcium cytosolique qui inhibe la libération de la rénine.

##### ➤ L'ADH.

Le rôle de l'ADH dans l'HTA essentielle reste encore très discuté.

➤ La thromboxane A<sub>2</sub> ou TXA<sub>2</sub>.

Chez l'hypertendu, le rôle de la TXA<sub>2</sub>, vasoconstrictrice et agrégante plaquettaire, reste à clarifier.

○ Hyporéactivité des systèmes vasodépresseurs.

➤ Système kinine-kallicréine.

On note une baisse de l'excrétion urinaire de la kallicréine chez les sujets porteurs d'une HTA essentielle. Cependant, le rôle de cette anomalie dans la pathogénie de l'HTA n'a pas encore été formellement mis en évidence.

➤ Prostaglandines vasodilatatrices.

On note une baisse de l'excrétion urinaire des PGE<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub> (prostacycline).

➤ FAN.

Son rôle exact dans la pathogénie de l'HTA n'est pas déterminé.

#### 7.2.2.3.2.3. Anomalie de la réactivité vasculaire.

Le déséquilibre entre les systèmes neuro-hormonaux pro et antihypertenseurs ne rend pas totalement compte de l'augmentation du tonus vasculaire dans la majorité de cas d'HTA essentielle. D'où une anomalie de la réactivité vasculaire a été évoquée. A cet effet, les altérations structurales secondaires à l'élévation de la PA accentuent l'épaississement des parois vasculaires et augmentent cette réactivité (anomalie fonctionnelle). De plus, on note des altérations de la vasomotricité endothélium-dépendante caractérisée par une production des substances vasoconstrictrices locales au détriment des substances vasodilatatrices (NO). En définitive, les altérations fonctionnelles et structurales pourraient rendre compte de l'augmentation de la réactivité vasculaire aux substances vasopressives observée dans l'HTA essentielle.

○ Anomalies fonctionnelles (fibres musculaires lisses).

➤ Modifications du métabolisme du Ca<sup>++</sup> cytosolique.

Chez le rat spontanément hypertendu (SHR), des anomalies du processus d'extrusion cytosolique (à travers les pompes Ca<sup>++</sup>-ATPase) et d'entrée du Ca<sup>++</sup> extracellulaire dans la fibre musculaire (càd augmentation de la perméabilité membranaire au Ca<sup>++</sup>) ont pu être mises en évidence. Cette perméabilité accrue au Ca<sup>++</sup> serait due à une anomalie des protéines membranaires capables de fixer le Ca<sup>++</sup>.

Chez l'hypertendu essentiel, des concentrations intracellulaires élevées de Ca<sup>++</sup> ont été constatées au niveau des plaquettes et des érythrocytes. Cette élévation pourrait être expliquée par une anomalie de la pompe Ca<sup>++</sup>-ATPase expulsant le Ca<sup>++</sup> après stimulation par la calmoduline.

➤ Modifications du transport ionique monovalent.

Les cellules musculaires lisses vasculaires des rats SHR (spontaneous hypertensive rats) et des sujets hypertendus essentiels présentent des anomalies des systèmes de transport du  $\text{Na}^+$  avec pour conséquence une augmentation de la concentration intracellulaire du  $\text{Na}^+$ . Ces anomalies pourraient être d'origine génétique et ainsi constituer des marqueurs de risque d'HTA et cardiovasculaire.

Ces anomalies consistent en :

- une augmentation de la perméabilité passive au  $\text{Na}^+$
- une anomalie du co-transport ou symport  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$
- une augmentation de l'échange  $\text{Na}^+/\text{Na}^+$  étudié en pratique par l'intermédiaire de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Li}^+$
- une augmentation de l'échange (antiport)  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  mise en évidence dans les plaquettes et les leucocytes. Cette augmentation peut être responsable de l'augmentation du tonus des fibres vasculaires par élévation du  $\text{Na}^+$  intracellulaire qui ouvre les canaux calciques voltage-dépendant et partant le  $\text{Ca}^{++}$  cytosolique et par une réabsorption accrue du  $\text{Na}^+$  au niveau du tubule rénal.
- une diminution de l'activité de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ .

➤ Défaut génétique global des membranes plasmiques.

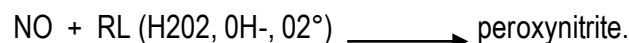
Il a été mis en évidence sur les érythrocytes de sujets hypertendus essentiels une diminution de la liaison du  $\text{Ca}^{++}$  aux membranes et une augmentation de la viscosité membranaire. Ces anomalies pourraient s'expliquer par une altération primitive des phospholipides de la couche interne de la membrane plasmique qui participent à la liaison membranaire du  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire et constituent un élément d'activation de la pompe à  $\text{Na}^+$ . Toutes ces anomalies concourent à l'augmentation du calcium intracellulaire et peuvent modifier le transport du  $\text{Na}^+$ .

➤ Anomalies de la vasomotricité endothélium-dépendante.

❖ Vasodilatation endothélium-dépendante.

En expérimentation animale (l'HTA), la vasodilatation dépendant de l'endothélium (par production de NO) peut être diminuée ou augmentée ; ceci est fonction du modèle expérimental et de la sévérité de l'HTA, du lit vasculaire et de l'espèce étudiée.

Chez l'hypertendu, le NO est inactivé par les radicaux libres (RL ou formes intermédiaires de l'oxygène) pour former le peroxynitrite favorisant ainsi l'effet des substances vasoconstrictrices et partant l'élévation des RP.





## ❖ Vasoconstriction endothélium-dépendante.

Elle est essentiellement stimulée, d'une part, par l'endothéline (ET-1) et d'autre part, par les radicaux libres (ion superoxyde ou  $O_2^\bullet$ ) et les facteurs vasoconstricteurs dérivés de l'endothélium (Endothelium Derived Constricting Factors ou EDCF) dont les principaux (TXA<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>) dépendent de l'action de la cyclooxygénase sur l'acide arachidonique. Au cours de l'HTA, la production du NO et la réponse de la fibre musculaire lisse vasculaire au NO sont diminuées ; il en résulte un déséquilibre entre le NO, vasodilatateur et les facteurs vasoconstricteurs avec comme conséquence une élévation des RP.

## ○ Anomalies structurales de la paroi vasculaire.

L'HTA est caractérisée par 2 types de modifications structurales du réseau vasculaire ayant des conséquences hémodynamiques. Ces modifications structurales sont la raréfaction des microvaisseaux et surtout l'épaississement de la média de la paroi des artères et artérioles. Ces modifications seraient liées à une augmentation de volume des cellules musculaires lisses (hypertrophie) et/ou à une augmentation de leur nombre (hyperplasie) associées à l'augmentation de la matrice extracellulaire. Cet épaississement pariétal joue un rôle prépondérant dans le maintien de l'élévation des RP car il contribue à la diminution basale de la lumière vasculaire et à l'augmentation de la réactivité aux stimuli vasoconstricteurs.

Ces changements semblent être le résultat d'une hyperréactivité sympathique et/ou du système rénine-angiotensine (SRA) et d'une anomalie vasculaire d'origine génétique. Cette anomalie génétique pourrait siéger au niveau du métabolisme des phosphoinositides membranaires et être une anomalie d'expression des proto-oncogènes qui codent pour la synthèse des enzymes impliquées dans le métabolisme des phosphoinositides. L'inositol triphosphate (impliqué dans la mobilisation intracellulaire du calcium) et la mise en jeu de la protéine kinase C (PKC), provenant du métabolisme des phosphoinositides membranaires, sont des signaux intracellulaires stimulant la croissance et la prolifération cellulaires.

7.2.2.4. *Physiopathologie de l'HTA secondaire.*

Contrairement à l'HTA essentielle, la cause de l'HTA secondaire est monofactorielle et peut intéresser :

- soit l'excrétion rénale du Na<sup>+</sup> (cas de néphropathies parenchymateuses glomérulaires et tubulo-interstitielles ;
- soit le contrôle neuro-hormonal de la vasomotricité :
  - par exagération de la production des hormones vasopressives (stimulation du système rénine-angiotensine en cas de néphropathie vasculaire (sténose de l'artère rénale) et de coarctation de l'aorte, l'aldostérone par la corticosurrénale en cas d'hyperaldostéronisme primaire (adénome surrénalien) ou syndrome de Conn, le cortisol par la corticosurrénale en cas d'hypercorticisme ou syndrome de Cushing, les catécholamines (adrénaline, noradrénaline) par la médullosurrénale en cas de phéochromocytome) ou
  - par diminution de la production des substances vasodépressives (NO, PGI<sub>2</sub> ou prostacycline en cas d'hypertension de la grossesse ou pré-éclampsie).
- soit la réactivité vasculaire (càd augmentation de la sensibilité de la paroi vasculaire aux substances vasopressives en cas de l'HTA de la grossesse).

En pratique clinique, on classe, en fonction de leur fréquence, les causes de l'HTA secondaire de la manière suivante :

- HTA d'origine rénale : - parenchymateuse : - glomérulaire (glomérulonéphrite chronique).  
- tubulo-interstitielle (pyélonéphrite chronique).  
- vasculaire : sténose de l'artère rénale.
- HTA d'origine endocrinienne (principalement surrénalienne)
  - corticosurrénale : Syndrome de Conn (aldostérone) et Syndrome de Cushing (cortisol).
  - médullosurrénale : Phéochromocytome (catécholamines).
- HTA d'origine vasculaire : Coarctation de l'aorte.
- HTA gravidique ou pré-éclampsie (déséquilibre du rapport TXA2/PGI2 en faveur de la TXA2 vasoconstrictrice et agrégant plaquettaire).

En clinique, le diagnostic de l'HTA essentielle est exclusive càd qu'il faut d'abord chercher activement à exclure toute cause d'HTA secondaire avant de conclure à une HTA essentielle.

**Chapitre VIII : PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC.****8.1. Définition.**

Le choc est un syndrome, une véritable entité clinique, caractérisé par une souffrance cellulaire diffuse secondaire à l'inadaptation de l'irrigation tissulaire aux besoins tissulaires. Dans ce cas, la PA systolique est inférieure à 100 mm Hg avec des signes de souffrance tissulaire (cyanose, moiteur des extrémités, acidose métabolique, troubles de conscience...).

**8.2. Etiopathogénie.**

Le maintien d'une hémodynamique correcte résulte de l'équilibre entre 3 facteurs : le volume sanguin circulant, le débit cardiaque et le secteur vasculaire. Toute agression sévère (qui dépasse les mécanismes de compensation ou d'adaptation) de l'un d'entre ces facteurs peut déclencher un « état de choc ». On distingue, en fonction de ces 3 facteurs, différents types de choc : choc hypovolémique, choc cardiogénique, choc par vasoplégie et choc de mécanisme intriqué.

**8.2.1. Choc hypovolémique.**

Il est dû à une baisse brutale de 20% de la volémie. Il est observé en cas :

- d'une hémorragie externe ou interne soit dans une cavité naturelle (hémopéritoine, hémothorax, hémopéricarde...) ou dans un tissu (hématome splénique, hématome retroplacentaire, fracture du fémur ou du bassin...),
- d'une plasmorragie (brûlure étendue, pancréatite hémorragique...) ou
- d'une perte d'eau (diarrhée, vomissements...).

**8.2.2. Choc cardiogénique.**

Il est dû à une chute brutale du débit cardiaque secondaire à une atteinte primitive de la pompe cardiaque par faillite myocardique responsable d'une réduction critique du volume d'éjection systolique (cas de l'infarctus du myocarde) ou par obstacle à la contraction ou à l'éjection (cas de tamponnade péricardique, embolie pulmonaire, dissection aortique, tumeur intracardiaque telle que le myxome de l'oreillette).

**8.2.3. Choc par vasoplégie initiale.**

Il est dû à une chute des résistances périphériques suivie d'une augmentation du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque (mécanisme de compensation). On retrouve dans ce groupe : le choc septique, le choc anaphylactique, le choc neurogène.

#### *8.2.3.1. Choc septique.*

Les germes responsables peuvent être des gram négatifs (ex entérobactéries) ou gram positifs (ex staphylocoque, streptocoque...). La toxine bactérienne induit la libération des substances vasoactives (histamine, prostaglandines, kinines...) avec modification subséquente de la microcirculation ; à la vasoconstriction initiale succède une phase d'atonie avec ouverture (dilatation) de l'artériole. Ceci a pour conséquence une stase sanguine (avec augmentation de la perméabilité capillaire ou transsudation) prédominant dans le territoire splanchnique avec réduction de la volémie (hypovolémie relative) responsable d'une chute du débit cardiaque ; cette chute du débit cardiaque peut être aussi favorisée par l'atteinte directe du myocarde par la toxine microbienne.

#### *8.2.3.2. Choc anaphylactique.*

Il est dû à la combinaison d'une substance antigénique ou allergène (médicaments, produit de contraste....) et d'un anticorps circulant ou tissulaire à l'origine d'une réaction vasoplégique.

#### *8.2.3.3. Choc neurogène.*

Il est secondaire à une atteinte du système nerveux central par lésion directe (ex section de la moelle) ou par action pharmacologique (ex gangioplégiques...). Il existe une atonie veineuse avec stase et réduction du débit cardiaque et donc de la PA.

### **8.2.4. Choc de mécanisme intriqué.**

Ce type de choc associe plusieurs mécanismes. C'est le cas de l'intoxication barbiturique qui associe une composante neurovégétative à une toxicité myocardique (action inotrope négative c'est-à-dire baisse de la contractilité myocardique), de la pancréatite hémorragique aiguë qui associe une composante hypovolémique à un élément toxique responsable de la vasoplégie, du polytraumatisme qui associe une hypovolémie à une composante neurovégétative.

## **8.3. Physiopathologie.**

### **8.3.1. Choc et microcirculation.**

Les perturbations de la microcirculation sont le dénominateur commun des états de choc installés quelque soit le mécanisme de base. Les 2 phénomènes, troubles circulatoires et souffrance cellulaire, sont interdépendants et à l'origine d'un cercle vicieux c'est-à-dire aggravation mutuelle par auto-entretien.

Du point de vue hémodynamique, le choc non traité évolue en 3 phases :

- Phase d'hypodébit initial.

Quelle que soit sa cause, le choc entraîne la libération des catécholamines (mécanisme d'adaptation à toute agression ou stress) responsable de la vasoconstriction artériolaire, veineuse et des sphincters excluant les territoires capillaires avec ouverture concomitante des shunts. Cette réaction protectrice permet un accroissement relatif de la volémie efficace (pour maintenir la perfusion des organes nobles) mais aux dépens d'une hypoxie cellulaire dans les territoires exclus (peau et territoire splanchnique), d'une élévation de la pression oncotique locale avec appel d'eau du secteur interstitiel

vers le lit vasculaire. A cette phase, certains territoires protégés tels que le cerveau, le cœur, les reins...ne sont pas encore touchés.

▪Phase d'hypoxie et d'acidose.

Secondairement, s'installe, sous l'effet de l'hypoxie, une acidose locale rendant insensibles, de manière progressive, les sphincters pré-capillaires à l'effet des substances vasopressives telles que les catécholamines ; le relâchement des sphincters est responsable d'une irruption du sang dans l'anse capillaire. Cette élévation brutale de la pression hydrostatique favorise le passage de liquide et des protéines dans le secteur interstitiel ; cette transsudation est favorisée par des troubles de la perméabilité capillaire dus à l'acidose, l'hypoxie et à l'action directe de certaines substances libérées par la paroi capillaire (histamine, sérotonine, kallikréine...). Cette chute rapide de la volémie, par stockage extravasculaire c'est-à-dire création d'un 3<sup>ème</sup> secteur, peut atteindre **30-40% de la volémie**.

▪Phase terminale.

Elle est caractérisée par un effondrement de la volémie, une tendance au désamorçage cardiaque par diminution du retour veineux et une acidose généralisée. A ce stade s'installe la souffrance des organes nobles jusque là relativement protégés de l'hypoxie.

### 8.3.2. Choc et troubles métaboliques.

Les perturbations métaboliques (hypoxie et acidose) participent à l'entretien du choc.

#### 8.3.2.1. Hypoxie tissulaire.

Elle entraîne la déviation du métabolisme cellulaire vers l'anaérobiose avec comme conséquence :

- ❖ blocage du cycle de Krebs avec accumulation des acides pyruvique et lactique.
- ❖ blocage de la synthèse de l'ATP qui réentretient sur le maintien du potentiel membranaire de repos,
- ❖ blocage de la voie des pentoses phosphates qui alimente la néoglucogénèse par l'intermédiaire de NADPH<sub>2</sub>

#### 8.3.2.2. Acidose.

Elle est due :

- ❖ à une production accrue d'acides lactique et pyruvique sous l'effet de l'hypoxie ; ces acides stagnent par ralentissement circulatoire,
- ❖ à une élimination, elle-même ralentie par atteinte rénale, des ions H<sup>+</sup> et
- ❖ à une altération de la fonction hépatique pour les lactates (néoglucogénèse).

Cette acidose est responsable des troubles de la perméabilité membranaire des cellules, favorisant ainsi la fuite du K<sup>+</sup> intracellulaire vers le liquide extracellulaire ; cette acidose rend aussi compte de l'inefficacité de certains systèmes enzymatiques (ex pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase) et de la plupart d'hormones dont les catécholamines.

### 8.3.3. Conséquences viscérales du choc.

Elles sont responsables de cas de décès ou des séquelles plus ou moins réversibles. Elles sont fonction de plusieurs facteurs : âge, tares antérieures, durée du choc, mesures thérapeutiques.

#### 8.3.3.1. Cœur.

Exception faite du choc cardiogénique, la tolérance du myocarde est tout à fait remarquable, du moins pendant la phase initiale ; cette tolérance est liée à certaines particularités de la vascularisation et du métabolisme myocardiques :

- ❖ la circulation coronaire est sous la dépendance des seuls effets bêta des catécholamines ; l'hypodébit initial, l'hypoxie entraînent une vasodilatation coronaire. Ainsi, lorsque la saturation artérielle en O<sub>2</sub> chute de 50%, le débit coronaire est multiplié par 5 ;
- ❖ le métabolisme du myocarde lui permet grâce à la myoglobine, la captation d'O<sub>2</sub> à basse pression et, surtout, d'utiliser, outre le glucose, le pyruvate et les corps cétoniques dont la production est considérable à cette phase.

Cette résistance du myocarde à l'état de choc est passagère car la chute de la pression aortique (dont le seuil critique pour les coronaires est d'environ 60 mm Hg), l'hypoxie (valeur critique de saturation est de 20%) et surtout l'acidose altèrent le rendement cardiaque et font baisser le débit cardiaque.

#### 8.3.3.2. Cerveau.

Protégé, à la phase initiale, par l'autorégulation, le cerveau, suite à l'effet conjugué de l'acidose, l'hypocapnie ( $\downarrow$  PaCO<sub>2</sub>) secondaire à l'hyperventilation alvéolaire réactionnelle, de l'hypoglycémie consécutive à la souffrance hépatique, présente des troubles de vigilance et de l'agitation.

#### 8.3.3.3. Foie.

La souffrance hépatique est pratiquement constante et paraît intéresser, à de degrés variables, toutes les fonctions :

- ❖ métabolisme glucidique caractérisé par une hyperglycémie initiale liée à l'adrélinosécrétion puis un état d'hypoglycémie lorsque le stock de glycogène est épuisé ; la synthèse enzymatique d'ATP est perturbée.
- ❖ fonction de détoxication caractérisée par un trouble du métabolisme des lactates et pyruvates dont le taux s'élève dans la veine sus-hépatique au cours du choc.

#### 8.3.3.4. Rein.

L'oligo-anurie témoigne de l'atteinte rénale précoce mais la résistance du rein à l'hypoxie est considérable. L'insuffisance rénale qui apparaît au cours du choc peut prendre 2 aspects qui se succèdent :

- Insuffisance rénale fonctionnelle par ischémie corticale avec maintien d'un flux sanguin médullaire ; ce mécanisme responsable d'une disparition du gradient osmotique au niveau de l'anse de Henlé explique la chute du pouvoir de concentration des urines dont le volume n'est pas sensiblement modifié. C'est un phénomène réversible.
- Insuffisance rénale organique, risque majeur d'un état de choc prolongé, est caractérisé par une néphrite tubulo-interstitielle aiguë.

#### 8.3.3.5. Poumon.

L'atteinte pulmonaire du choc est caractérisée par une hypoxie avec cyanose, une tachypnée réactionnelle. Le mécanisme de ces lésions est multifactorielle et tient compte de l'affection causale, du traitement du choc (perfusion, O<sub>2</sub> pur) et des modifications hémodynamiques pulmonaires dues au choc (augmentation des résistances artérielles responsable d'une chute du débit cardiaque, de troubles du rapport ventilation/perfusion et d'un œdème pulmonaire).

#### 8.3.3.6. Tube digestif.

Les lésions digestives sont rares chez l'homme. Elles peuvent prendre l'aspect des suffusions hémorragiques ou d'ulcération vraies, ulcères de stress.

#### 8.3.4. Choc et hémostase.

Les anomalies de l'hémostase sont très fréquentes au cours du choc et peuvent prendre l'aspect d'une coagulopathie gravissime, en particulier au cours du choc bactérien. Ces troubles sont favorisés par :

- ❖ les perturbations métaboliques (acidose et hypoxie).
- ❖ la stase favorisant le développement des micro-thromboses.
- ❖ l'activation de certains facteurs de coagulation tels que le facteur XII ou Hageman sous l'effet des toxines (endotoxines) avec comme conséquence l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation.

## **Chapitre IX : TROUBLES DE REGULATION DU METABOLISME**

### **INTERMEDIAIRE.**

Ce chapitre est consacré aux troubles du métabolisme intermédiaire en se focalisant sur les principales maladies rencontrées en pratique médicale ; les détails sur les autres affections seront abordés au cours de pathologie.

#### **9.1. Rappel de physiologie sur le métabolisme.**

##### **9.1.1. Définition du métabolisme.**

Le métabolisme est la somme de tous les processus chimiques et physiques impliqués dans :

- la production de l'énergie à partir des substrats exogènes (aliments) et endogènes,
- la synthèse (anabolisme) et la dégradation (catabolisme) des composantes structurales et fonctionnelles des tissus et
- l'élimination des déchets métaboliques issus de ces réactions.

Le taux et la direction de divers processus impliqués dans le métabolisme sont sous le contrôle régulateur du système endocrinien.

##### **9.1.2. Métabolisme énergétique.**

###### *9.1.2.1. Equilibre énergétique.*

Les lois de la thermodynamique nécessitent que l'équilibre énergétique soit constamment maintenu chez les êtres vivants en période de stabilité pondérale. Cependant, l'énergie peut être acquise sous diverses formes, stockée sous d'autres formes et utilisée (dépensée) de plusieurs manières. Ainsi, plusieurs interconversions d'énergie chimique, mécanique et thermique sont possibles dans les limites du postulat stipulant qu'en état de stabilité (homéostasie), la production d'énergie doit toujours être égale à la dépense d'énergie.

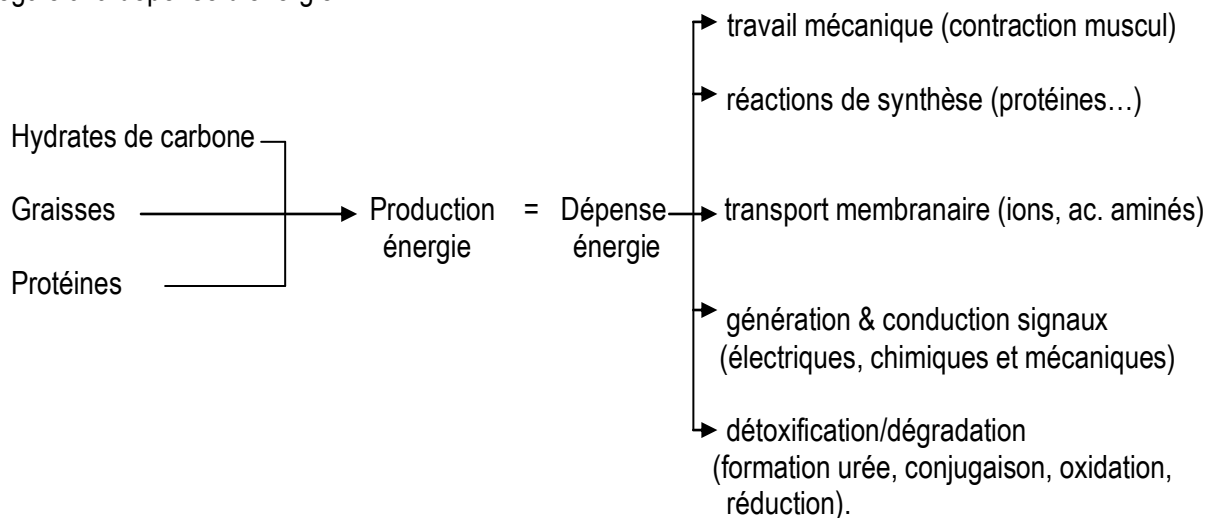


Fig. 83. Sources de production d'énergie et mécanismes de consommation d'énergie.



### 9.1.2.2. Sources d'énergie.

L'énergie provient de 3 sources classées en fonction de leur nature chimique en : hydrates de carbone, lipides et protéines. La combustion complète de chacun de ces types chimiques produit une quantité particulière d'énergie exprimée en joules ou Kcal (1Kcal = 4.184 joules) et requiert une quantité particulière d'oxygène en fonction de la proportion d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène contenus dans le substrat. Cependant, l'énergie produite à partir de chaque classe de substrats par litre d'oxygène consommé est similaire parce que le rapport atomes de carbone/atomes d'hydrogène est similaire dans chaque classe.

Tableau 14. Equivalence en énergie par type chimique de source d'énergie.

Sources		Kcal/g substrat	Consom. O <sub>2</sub> (L/g)	Kcal produit/litre O <sub>2</sub> consommé	Quotient Respir.
Hydrates de carbone	de	4,2	0,84	5	1,00
Graisses		9,4	2,00	4,7	0,70
Protéines		4,3	0,96	4,5	0,80

Dans l'organisme, le squelette carboné des hydrates de carbone et des protéines peut être converti en graisses et leur énergie potentielle est stockée de manière plus efficiente. Le squelette carboné des protéines peut être converti en hydrates de carbone (néoglucogénèse) quand cette source d'énergie est particulièrement requise. Cependant, aucune conversion significative du squelette carboné des graisses en hydrates de carbone a lieu dans l'organisme.

### 9.1.2.3. Dépense d'énergie.

La dépense d'énergie peut être divisée en plusieurs composantes distinctes et mesurables :

■ Au repos, l'énergie est dépensée:

- en une multitude de réactions chimiques de synthèse (anabolisme) et de dégradation (catabolisme),
- à la création et au maintien de gradient d'ions et d'autres molécules à travers la membrane plasmique et d'organelles,
- à la création et à la conduction des signaux (électriques, chimiques, mécaniques) particulièrement dans le système nerveux central,
- au travail mécanique de la respiration et de la circulation sanguine,
- à la perte obligatoire de chaleur vers le milieu ambiant.

La dépense énergétique minimale absolue de l'organisme est appelée « métabolisme de base ou de repos » (Basal Metabolic Rate or Resting Metabolic Rate). Chez l'adulte, le taux du métabolisme de base atteint une consommation d'énergie de 20-25 Kcal (84-105 Kjoules)/Kg de poids corporel (ou 1,0-1,2 Kcal/min) et requiert la consommation d'environ 200-250 ml d'O<sub>2</sub>/min. Près de 40% de BMR sont utilisés par le système nerveux central et 20-30% par la masse musculaire squelettique. Le BMR est associé linéairement à la masse corporelle maigre (lean body mass) et à la surface corporelle (body surface area ou BSA). Le BMR diminue avec l'âge en partie à cause de la diminution de la masse maigre. Pendant le sommeil, le BMR diminue de 10-15% ; il augmente avec l'élévation de la température ambiante. Pendant la fièvre, le BMR augmente parce qu'une température élevée accélère les réactions chimiques catalysées par les enzymes. L'augmentation du BMR requiert une

augmentation de la fréquence respiratoire pour fournir de l'O<sub>2</sub> nécessaire et disposer du CO<sub>2</sub> produit par le métabolisme oxydatif.

- l'ingestion d'aliments (nutriments) entraîne une petite augmentation obligatoire de la dépense énergétique appelée « thermogénèse induite par les nutriments ». Cette dépense est en partie expliquée par le prix à payer pour la digestion et le taux élevé des réactions impliquées dans la mise en réserve des calories ingérées (ex stockage du glucose sous forme de glycogène ou glycogénogenèse, dégradation des acides aminés en urée).
- non shivering thermogenesis en rapport à l'énergie dépensée pour la production de la chaleur de manière obligatoire pour maintenir un état de thermoneutralité constante ou de manière facultative quand un individu est exposé de manière brutale au froid.
- l'énergie est aussi dépensée par les individus sédentaires en activité physique spontanée telle que « fidgeting ».
- l'énergie additionnelle dépensée au travail manuel ou exercice physique.

#### 9.1.2.4. Production d'énergie.

##### 9.1.2.4.1. Génération d'ATP.

La liaison riche en énergie pour toutes les cellules vivantes est représentée par les 2 liaisons phosphates riches en énergie contenues dans l'adénosine triphosphate ou ATP. De manière moindre, les autres nucléotides à base de purines ou pyrimidines (guanosine triphosphate ou GTP, uridine triphosphate ou UTP, inosine triphosphate ou ITP) servent aussi de source d'énergie après que celle de l'ATP leur est transférée.

Les 2 liaisons terminales P~O de l'ATP contiennent chacune environ 12 Kcal d'énergie potentielle/mole dans les conditions physiologiques. Ces liaisons sont en flux constant et sont générées par les réactions oxydatives ; elles sont dégradées quand l'énergie est soit :

- transférée à d'autres liaisons riches en énergie impliquées dans les réactions de synthèse (ex acides aminés + ATP → aminoacyl AMP),
- dépensée pour créer des métabolites intermédiaires phosphorylés de faible énergie (ex glucose + ATP → Glucose-6-phosphate ou G6P),
- convertie en énergie mécanique (ex propulsion du spermatozoïde).

##### 9.1.2.4.1.1. Combustion des hydrates de carbone.

La combustion des hydrates de carbone principalement le glucose et subsidiairement le fructose et le galactose implique 2 phases principales :

- phase cytoplasmique ou de glycolyse anaérobie (cycle d'Embden-Meyrehof) au cours de laquelle chaque molécule de glucose partiellement oxydée produit 2 molécules d'acide pyruvique ou pyruvate mais seulement 8% de son contenu en énergie (2 ATP). La glycolyse ne peut servir que brièvement de source d'énergie car la fourniture corporelle en glucose est limitée et l'acide pyruvique accumulé est transformé, en l'absence d'O<sub>2</sub>, en acide lactique, métabolite nocif pour la cellule en quantité excessive.

- phase mitochondriale aérobie au cours de laquelle les 2 molécules de pyruvate sont oxydées en  $\text{CO}_2$  par le cycle de Krebs et l'énergie restante (92%) est libérée (36 ATP). Dans cette phase, l'acétyl CoA, initialement formée par décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique, se condense avec l'acide oxaloacétique pour former l'acide citrique ou citrate. A travers une série de réactions cycliques, les carbones de l'acétyl CoA apparaissent comme  $\text{CO}_2$  et l'acide oxaloacétique est régénéré.

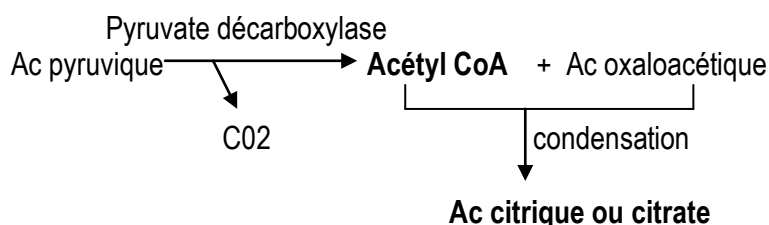


Fig. 84. Entrée de l'acide pyruvique ou pyruvate dans le cycle de Krebs.

#### 9.1.2.4.1.2. Combustion des graisses (acides gras).

La combustion des acides gras, principale composante énergétique des lipides, a lieu dans la mitochondrie à travers une séquence de réactions biologiques appelée « bêta-oxydation ». Dans ce processus, 2 carbones sous d'acétyl CoA sont libérés en une fois jusqu'à ce que la molécule entière d'acide gras soit dégradée. L'acétyl CoA entre alors dans le cycle de Krebs. Dans le foie, une proportion variable de l'oxydation d'acides gras s'arrête au niveau de 4 derniers carbones et produit les corps cétoniques acides (acide bêta hydroxybutyrique, acide acétoacétique, acétone). La production de ces corps cétoniques résulte d'un déséquilibre entre le flux d'acides gras dans la mitochondrie de l'hépatocyte et la capacité du cycle de Krebs de disposer de l'acétyl CoA.

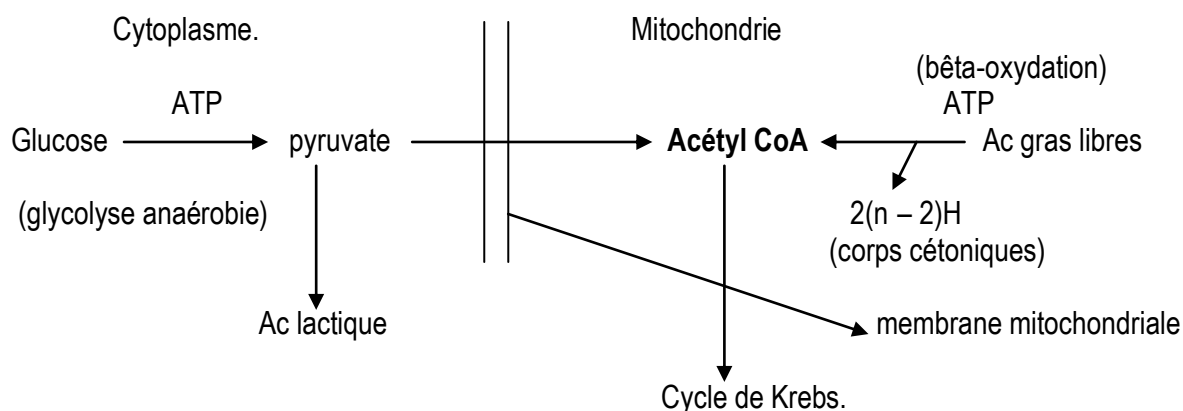


Fig. 85. Mécanismes de production et destinée métabolique de l'acétyl CoA.

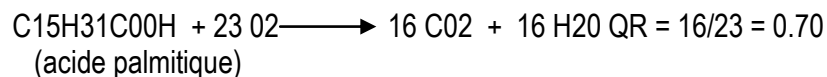
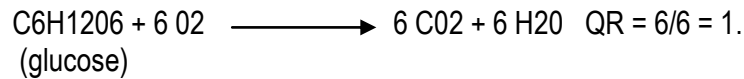
Les corps cétoniques hydrosolubles sont libérés par le foie pour être oxydés dans d'autres tissus comme substrats énergétiques additionnels.

#### 9.1.2.4.1.3. Combustion des protéines.

Elle nécessite initialement l'hydrolyse en acides aminés qui vont subir une dégradation conduisant la formation des composés intermédiaires du cycle de Krebs et à l'acétyl CoA et au  $\text{CO}_2$ .

#### 9.1.2.4.2. Quotient respiratoire (QR).

Sans le processus d'oxydation de substrats énergétiques pour rencontrer les besoins énergétiques de base, la proportion de CO<sub>2</sub> produit (VC<sub>O2</sub>) et d'O<sub>2</sub> consommée (V<sub>O2</sub>) varie en fonction du mélange de combustibles. Le rapport VC<sub>O2</sub>/V<sub>O2</sub> est appelé « quotient respiratoire ou QR ». Ce quotient est égal à 1 pour l'oxydation des hydrates de carbone tandis qu'il est de 0,70 pour les graisses et 0,80 pour les protéines.



En déterminant le QR corrigé pour les protéines, on peut calculer la proportion d'hydrates de carbone et de graisses contenue dans le mélange de substrats devant être oxydés. Le QR permet donc de calculer la proportion de calories provenant de l'oxydation des hydrates de carbone ou des graisses et de calculer aussi le taux d'oxydation des hydrates de carbone et des graisses.

#### 9.1.2.5. Stockage d'énergie.

Chez l'homme, l'ingestion de l'énergie sous forme de nutriments est périodique ; d'où l'organisme doit mettre en place de mécanismes de stockage d'énergie ingérée pour une utilisation ultérieure.

##### 9.1.2.5.1. Réserves de graisses.

Les graisses, sous forme de triglycérides, sont stockées dans le tissu adipeux et représentent 75% de réserve en énergie. Chez l'individu de poids normal, les graisses constituent 10-30% du poids corporel mais peuvent atteindre 80% chez les sujets très obèses. La graisse est particulièrement une réserve efficace de combustibles à cause de sa densité calorique élevée (9 Kcal/g). La réserve en graisses peut suppléer en énergie pour plus de 2 mois chez les individus de poids normal totalement à jeun. Les triglycérides sont formés par estérification d'acides gras libres (diète) avec le glycérol phosphate.

##### 9.1.2.5.2. Réserves d'hydrates de carbone.

Les hydrates de carbone (4 Kcal/g), sous forme de polymères de glucose (glycogène), forment moins de 1% de réserve totale d'énergie. Cependant, cette proportion est critique pour le maintien du métabolisme du système nerveux central et du travail musculaire intense. Environ 1/4 de réserve de glycogène (75-100 g) se retrouve dans le foie et 3/4 (300-400 g) dans la masse musculaire. Le glycogène hépatique peut être disposé par les autres tissus par glycogénolyse et libération du glucose. Le glycogène du muscle ne peut être utilisé que par le muscle car ce tissu manque l'enzyme glucose-6-phosphatase requise pour la libération du glucose dans le torrent circulatoire.

##### 9.1.2.5.3. Réserves de protéines.

Les protéines (4 Kcal/g) constituent presque 25% de réserve potentielle en énergie et les acides aminés peuvent contribuer à fournir du glucose (acides aminés glucoformateurs). Exerçant un rôle fonctionnel et structural, leur catabolisme est délétère pour les cellules et l'organisme.

## 9.2. Troubles du métabolisme intermédiaire.

### 9.2.1. Troubles du métabolisme des hydrates de carbone (Diabète sucré).

#### 9.2.1.1. Diabète sucré.

##### 9.2.1.1.1. Définition.

Le diabète sucré est une maladie métabolique chronique caractérisée par une carence absolue ou relative en insuline responsable d'une perturbation du métabolisme oxydatif intracellulaire, de l'homéostasie du liquide extracellulaire et d'une altération structurale de la paroi vasculaire des gros troncs artériels (macroangiopathie) et de la microcirculation (microangiopathie).

##### 9.2.1.1.2. Physiopathologie.

##### 9.2.1.1.2.1. Rappel de physiologie.

Le glucose provenant de l'alimentation à partir de l'amidon (effet des amylases salivaires et pancréatiques) ou du lait (effet des disaccharidases intestinales) est réabsorbé au niveau du jejunum et de là gagne, par la veine porte, le foie où une partie est mise en réserve sous forme de glycogène (glycogénèse hépatique) ; la majeure partie est destinée aux besoins énergétiques des cellules principalement la cellule musculaire squelettique, la cellule adipeuse, la cellule cérébrale....

Hormis les cellules cérébrales et endothéliales, l'entrée du glucose dans la cellule nécessite la présence d'une hormone hypoglycémiant sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, l'insuline. L'insuline, une hormone hydrosoluble, ne peut traverser la membrane plasmique et produit ses effets en se fixant sur son récepteur spécifique, un récepteur à tyrosine kinase ; la fixation de l'insuline à son récepteur induit un phénomène d'allostérie qui va résulter en une autophosphorylation avec activation subséquente de l'activité tyrosine kinase. La tyrosine kinase activée va phosphoryler le substrat du récepteur de l'insuline ou IRS (insulin receptor substrate) qui va à son tour activer une autre kinase responsable des effets métaboliques de l'insuline, phosphoinositol-3-kinase (PI3kinase). Cette dernière enzyme est responsable de la translocation des transporteurs du glucose principalement GLUT-4 du cytoplasme vers la membrane plasmique pour servir de porte d'entrée au glucose dans la cellule.

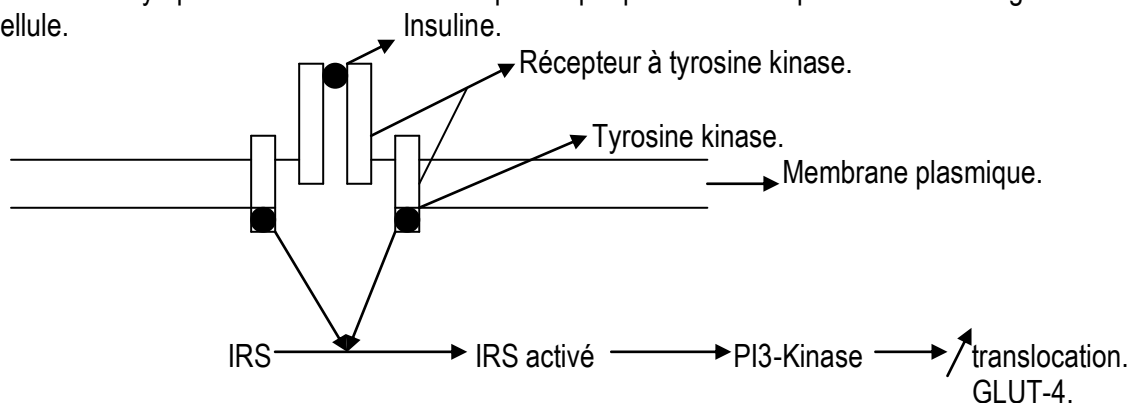


Fig. 86. Mécanismes d'action de l'insuline.

Une fois dans la cellule, le glucose subit d'abord un catabolisme anaérobie au niveau du cytoplasme (glycolyse anaérobie ou cycle d'Embden-Meyerhoff) qui aboutit à la formation de l'acide pyruvique et 2 ATP puis un catabolisme aérobie au niveau de la mitochondrie (cycle des acides tricarboxyliques ou cycle de Krebs) qui aboutit à la formation du CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O et 36 molécules d'ATP indispensables comme réserve d'énergie pour la cellule. Cette énergie est nécessaire au bon fonctionnement des pompes membranaires pour le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur. En plus de son effet hypoglycémiant, l'insuline intervient dans le métabolisme des lipides en favorisant la lipogénèse dans le tissu adipeux et dans le métabolisme des protéines en favorisant la synthèse des protéines.

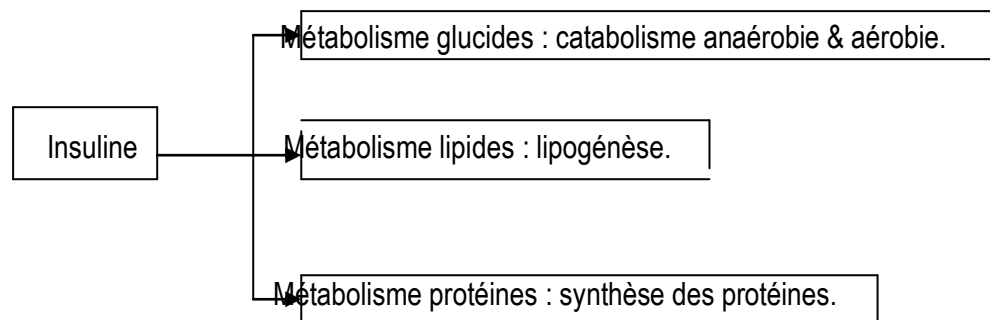


Fig. 87. Cibles de l'action de l'insuline.

L'équilibre glycémique est maintenu grâce à la seule hormone hypoglycémiante, l'insuline, dont l'action est contrebalancée par une variété d'hormones hyperglycémiantes appelées « hormones de la contre-régulation » ; ces hormones comprennent l'hormone de croissance (sécritée par l'hypophyse antérieure), les hormones thyroïdiennes qui augmentent la sensibilité des tissus aux effets des catécholamines, le glucagon (sécrité par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas), les catécholamines (sécritées par la médullosurrénale), les glucocorticoïdes/cortisol (sécrités par la corticosurrénale).

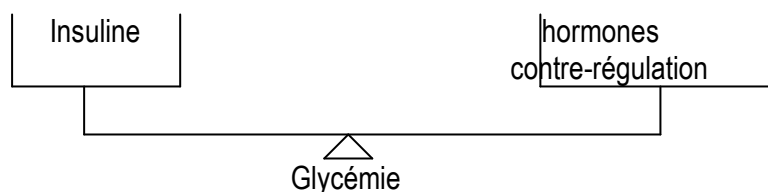


Fig. 88. Facteurs de régulation de la glycémie.

L'hyperglycémie (signe biologique majeur du diabète sucré) peut résulter d'un déséquilibre entre la force hypoglycémiante et les forces hyperglycémiantes. Ce déséquilibre peut s'observer dans 2 circonstances principales :

- en cas de carence absolue (trouble quantitatif) en insuline d'origine génétique ou par destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas (ex pancréatite calcifiante secondaire au virus Ourlien) ou de carence relative (trouble qualitatif) en insuline par diminution de la sensibilité ou du nombre (down regulation) des récepteurs de l'insuline d'origine génétique ou par masquage des récepteurs (cas de l'obésité).

- en cas de production exagérée des hormones de la contre-régulation qui entraîne à la longue un dépassement de la capacité de compensation de l'insuline avec comme conséquence une carence relative en insuline.

#### 9.2.1.1.2.2. Mécanismes physiopathologiques.

##### ❖ Manifestations aiguës de l'hyperglycémie.

En référence au rappel de physiologie, les effets de l'hyperglycémie secondaire à la carence principalement absolue en insuline se situent à 2 niveaux :

- au niveau extracellulaire où, faute d'insuline, le glucose s'accumule dans le milieu extracellulaire, les conséquences sont hémodynamiques ;
- au niveau intracellulaire où manque le glucose, les conséquences sont métaboliques.

##### ▪ Phénomènes extracellulaires.

Comme vu précédemment, les mouvements de l'eau intracellulaire dépendent de l'osmolarité plasmatique déterminée par les 2 principaux osmolytes : le sodium (Na<sup>+</sup>) et le glucose.

$$\text{Osmolarité plasmatique (mosm/l)} = [\text{Na}^+ (\text{mEq/l ou mmol/l}) + 13] \times 2 + \text{Glycémie (mg/l)} \times 5,5$$

Valeur normale : **280 – 320 mosm/l.**

L'accumulation plasmatique du glucose (hyperglycémie) entraîne deux types de conséquences :

##### ➤ l'élévation de l'osmolarité plasmatique avec comme conséquence :

- locale, un appel d'eau de la cellule vers le milieu plasmatique pour tenter de combattre le gradient de concentration. Il en résulte une déshydratation intracellulaire que l'organisme tente de corriger par une soif intense (polydipsie).
- systémique, une stimulation des osmorécepteurs au niveau de l'hypothalamus avec activation subséquente du centre de la soif (polydipsie) et une sécrétion de l'ADH.

➤ le dépassement du seuil rénal du glucose (**160-180 mg/dl**) avec comme conséquence un défaut de réabsorption et une fuite rénale du glucose responsable d'une diurèse osmotique (**polyurie**) et d'une déshydratation extracellulaire.

##### ▪ Phénomènes intracellulaires.

Par manque intracellulaire du glucose (hypoglycémie), la cellule, en déficit d'énergie, va utiliser initialement les lipides pour couvrir ses besoins énergétiques. Le catabolisme des lipides (bêta oxydation) au niveau de la mitochondrie aboutit à la formation des corps cétoniques acides (acide hydroxybutyrique, acétone, acide acéto-acétique), à la libération d'acides gras libres (AGL).

Il va en résulter 3 conséquences majeures :

- ✓ une baisse de la réserve en lipides expliquant l'amaigrissement observé dans le diabète sucré ;
- ✓ une accumulation intracellulaire des déchets métaboliques acides (corps cétoniques) qui seront finalement déversés dans le torrent circulatoire (acidose métabolique), un passage des AGL dans le sang circulant.
- ✓ un déficit énergétique (responsable de l'asthénie observée dans le diabète sucré) qui par mécanisme de compensation stimule le centre de la faim au niveau de l'hypothalamus (polyphagie).

Signalons que l'importance du tableau clinique du diabète sucré est fonction de la sévérité du taux de glycémie et de sa vitesse d'installation. L'hyperglycémie progressive permettant à l'organisme de s'adapter entraîne moins de perturbations hémodynamiques. Le déséquilibre ou la révélation du diabète sucré passe par l'augmentation exagérée des forces hyperglycémiantes par un apport massif en hydrates de carbone (excès alimentaire), stimulation des hormones de la contre-régulation (cas infection ou inflammation non spécifique), usage des médicaments hyperglycémiantes (ex corticoïdes, diurétiques thiazidiques..) ou arrêt du traitement antidiabétique chez le diabétique connu. Il apparaît dès lors indispensable de retrouver la cause du déséquilibre ou le facteur révélateur du diabète sucré pour une prise en charge efficace de cette maladie métabolique.

❖ Manifestations chroniques de l'hyperglycémie.

En dehors des manifestations aiguës ci-dessus, l'hyperglycémie entraîne à la longue (hyperglycémie chronique) des altérations structurales et fonctionnelles de la paroi vasculaire des gros troncs artériels (macroangiopathie) et de la microcirculation (microangiopathie). La macroangiopathie explique les complications telles que l'accident vasculaire cérébral, l'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde, l'artériopathie des membres inférieurs responsable du pied diabétique (gangrène) ; la microangiopathie explique les complications telles que la néphropathie diabétique, la rétinopathie diabétique, la neuropathie diabétique périphérique ou autonome.

Ces altérations sont liées à la modification de la perméabilité capillaire secondaire au processus d'athérosclérose par dépôts sous intimaux de cholestérol et d'AGL et aux modifications biochimiques induites par l'hyperglycémie chronique (glycosilation non enzymatique et stimulation de la voie des polyols ou de l'aldose réductase).

La glycosilation non enzymatique est un processus au cours duquel le groupement carboxyl (COOH) d'un sucre (glucose) interagit avec le groupement amine (NH<sub>2</sub>) d'une protéine circulante (ex albumine, hémoglobine) pour former un groupement « imine » et une molécule d'eau.

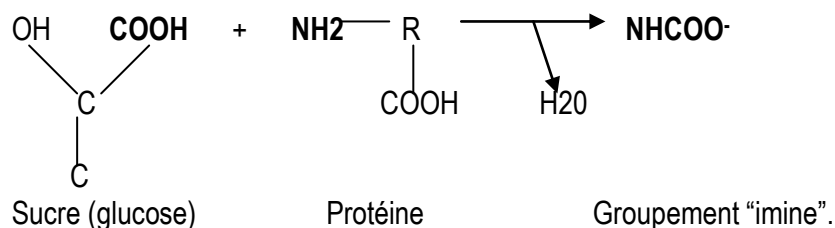


Fig. 89. Mécanismes de la glycosilation non-enzymatique.



Au niveau des protéines circulantes, ce processus explique le rôle de l'hémoglobine « glycosilée » ou HbA1c dans l'évaluation du contrôle glycémique des 3 derniers mois (car durée de vie des GR est de 120 jours ou 3 mois). Au niveau des protéines tissulaires, le processus de glycosilation non enzymatique altère la propriété de perméabilité sélective de la membrane plasmique qui va laisser passer dans la région sous intinale des AGL, du cholestérol et des protéines à la base du processus inflammatoire d'athérosclérose.

La voie de l'aldose réductase est stimulée par l'entrée, sans besoin d'insuline et selon le gradient de concentration, du glucose dans les cellules endothéliales de la paroi vasculaire. Dans cette voie métabolique, le glucose est converti en sorbitol (sucre non diffusible et osmotiquement actif) par l'enzyme aldose réductase puis en fructose par l'enzyme sorbitol déshydrogénase. L'accumulation intracellulaire du sorbitol a 2 conséquences majeures :

- augmentation de l'osmolarité intracellulaire avec appel subséquent de l'eau du liquide extracellulaire vers la cellule, il en résulte une turgescence et ballonnisation de la cellule et son éclatement.
- diminution du pool d'inositol membranaire nécessaire au bon fonctionnement de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$  membranaire avec comme conséquence une accumulation intracellulaire de  $\text{Na}^+$  et appel subséquent d'eau et éclatement de la cellule.

Ces perturbations biologiques aboutissent toutes à une altération de la perméabilité sélective membranaire.

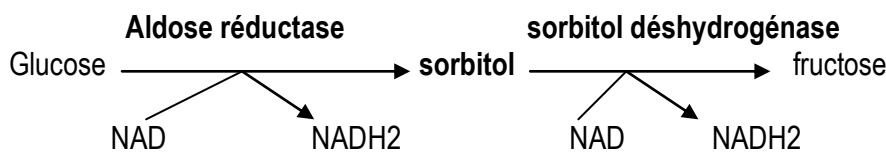


Fig. 90. Voie métabolique de l'aldose réductase.

#### 9.2.1.2.3. Etiologies.

A la lumière de la physiopathologie, on peut distinguer 2 grandes causes du diabète sucré :

##### 1. Diabète sucré primitif ou génétique.

On distingue 2 types :

- le diabète sucré insulino-dépendant (DID) ou type 1 par carence absolue en insuline (anciennement diabète sucré maigre ou juvénile càd début avant 35-40 ans) et
- le diabète sucré non insulino-dépendant (DNID) ou type 2 par carence relative en insuline (anciennement diabète sucré gras ou de la maturité càd début après 40 ans).

##### 2. Diabète sucré secondaire (carence relative en insuline).

- Hypophysaire : Acromégalie (hypersécrétion de l'hormone de croissance), maladie de Cushing (hypersécrétion de l'ACTH qui va stimuler la production des glucocorticoïdes par la corticosurrénale).

- Thyroïdien : hyperthyroïdie (hypersécrétion des hormones thyroïdiennes T3 et T4).
- Pancréatique : glucagonome (hypersécrétion du glucagon par une tumeur bénigne des cellules alpha des îlots de Langerhans).
- Surrénalien : syndrome de Cushing (hypersécrétion des glucocorticoïdes par la corticosurrénale), phéochromocytome (hypersécrétion des catécholamines par la médullosurrénale).
- Médicamenteux: les corticoïdes, les diurétiques surtout thiazidiques entraînent chez les sujets prédisposés une hyperglycémie par inhibition, suite à l'hypokaliémie qu'ils induisent, de la glycogène synthétase.

### **9.2.2. Troubles du métabolisme des protéines (Amyloïdose).**

L'amyloïdose est une maladie systémique ou localisée résultant du dépôt, de la protéine amyloïde, fibreuse (structure fibrillaire) et insoluble, presque toujours dans l'espace extracellulaire des tissus et des organes. En fonction de la nature biochimique du précurseur de la protéine amyloïde, les fibrilles amyloïdes peuvent se déposer localement ou intéresser presque tous les organes. La protéine amyloïde a une composante fibrillaire et une composante non fibrillaire.

En fonction de la nature biochimique de la protéine amyloïde, on classe l'amyloïdose en :

- amyloïdose systémique qui peut être d'origine néoplasique (Maladie de Kahler ou myélome multiple), infectieuse (maladies granulomateuses telles que TBC, lèpre, syphilis...), inflammatoire non spécifique, génétique ou iatrogène,
- amyloïdose localisée liée au vieillissement, à la drépanocytose.

Du point de vue étiopathogénique, on distingue :

- l'amyloïdose à chaînes légères (light chain amyloidosis ou AL), forme la plus fréquente d'amyloïdose systémique ; elle peut être idiopathique ou secondaire au myélome multiple. Elle résulte d'une production monoclonale des formations fibrillaires.
- l'amyloïdose à substance amyloïde A (A amyloidosis ou AA) qui survient le plus souvent comme complication des maladies inflammatoires chroniques (TBC, ostéomyélite, Lèpre...). Dans ce cas, les cytokines pro-inflammatoires stimulent la synthèse hépatique de la sérum amyloïde A (SAA), une composante de HDL, transitoire et dépendant du type d'agression.

Ces dépôts induisent des réactions inflammatoires responsables des manifestations cliniques de l'amyloïdose.

### 9.2.3. Troubles du métabolisme des lipides (dyslipoprotéinémies).

#### 9.2.3.1. Rappel de physiologie.

Les principaux constituants des graisses d'origine alimentaire et de stockage sont les triglycérides (TG).

Les triglycérides exogènes (alimentaires) sont absorbés comme chylomicrons tandis que les TG endogènes sont synthétisés, en grande partie, par le foie. Les TG constituent, comme vu précédemment, de longues chaînes d'acides gras saturés (ex acides palmitique et stéarique) et mono-insaturés (ex acide oléique) estérifiés par le glycérol. La synthèse de novo d'acides gras libres, à partir des hydrates de carbone, survient habituellement à un taux bas. Environ 3-5% d'acides gras sont poly-insaturés et ne peuvent être synthétisés dans l'organisme et sont dits « AG essentiels » (acides linoléique, linoléique et arachidonique) parce qu'ils sont requis comme précurseurs des phospholipides et glycolipides ainsi que des médiateurs chimiques appelés « prostaglandines ».

Un autre constituant des graisses est la molécule stéroïde appelée « cholestérol » qui remplit plusieurs fonctions dans les membranes cellulaires et est le précurseur d'acides biliaires et des hormones stéroïdiennes. Le cholestérol est à la fois ingéré (cholestérol exogène ou alimentaire) et synthétisé par la plupart des cellules (cholestérol endogène).

##### 9.2.3.1.1. Production, transport et destinée des lipides plasmatiques.

Les TG et le cholestérol, principaux constituants des lipides plasmatiques (hydrophobes), circulent dans le sang sous forme de particules de lipoprotéines (hydrosolubles) dont la taille varie de 50 à 1500  $\mu\text{m}$ . Ces particules sont composées d'un noyau non polaire ou hydrophobe fait d'esters de cholestérol (CE) et des TG et d'une couche externe protéique hydrophile faite de phospholipides, de cholestérol et d'apoprotéines.

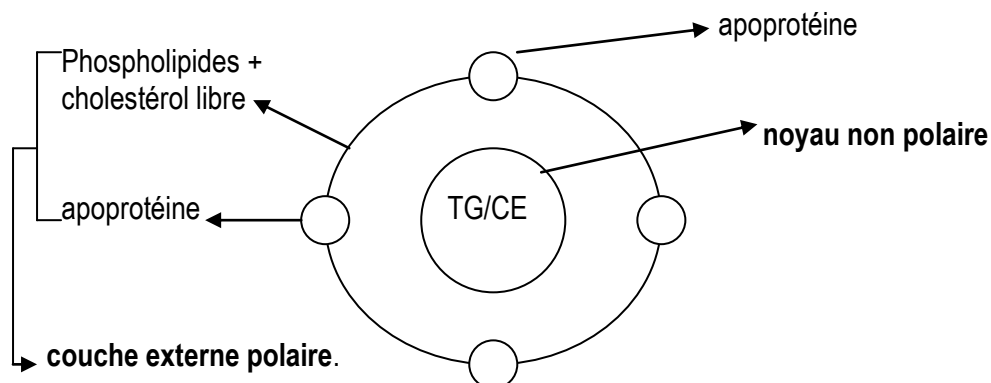


Fig. 91. Particule de lipoprotéine (transport des lipides hydrophobes).

Les lipoprotéines plasmatiques sont classées en fonction de leur densité physique ; les particules de très faible densité contiennent principalement des triglycérides. La proportion de TG dans la lipoprotéine diminue avec l'augmentation de la densité des lipoprotéines tandis que celle des phospholipides et des protéines augmente.

Plusieurs apoprotéines, de taille et charge variables, se retrouvent dans les différentes classes de lipoprotéines. Les principales fonctions des apoprotéines comprennent :

- la facilitation du transport des TG et cholestérol hors des cellules intestinales et hépatiques ;
- l'activation des enzymes (ex lipoprotéine lipase ou LPL) nécessaires au métabolisme des lipides ;
- la fixation des lipoprotéines (rôle de ligand) à leurs récepteurs spécifiques à la surface des membranes cellulaires.

Les apoprotéines peuvent être échangées entre les lipoprotéines afin de faciliter le transport normal des lipides à travers le sang.

On distingue 5 classes de lipoprotéines : les chylomicrons, les lipoprotéines de très faible densité ou very low density lipoprotein (VLDL), les lipoprotéines de faible densité ou low density lipoprotein (LDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire ou intermediary density lipoprotein (IDL), les lipoprotéines de haute densité ou high density lipoprotein (HDL).

Tableau 15. Caractéristiques physico-chimiques des principales lipoprotéines.

Type	Densité	TG (%)	Cholestérol		Phosphol (%)	Prot (%)
			Libre (%)	CE (%)		
CHYL	< 0,94	<b>85</b>	2	4	8	2
VLDL	0,94-1.006	<b>60</b>	6	16	18	10
IDL	1.006-1.019	30	8	22	22	18
LDL	1.019-1.063	7	10	<b>40</b>	20	25
HDL	1.063-1.21	5	4	15	30	<b>50</b>

- Chylomicrons (CHYL) (particules de transport des TG et cholestérol alimentaires).

Ils sont formés dans la cellule intestinale à partir des graisses alimentaires (TG et cholestérol exogènes) et circulent seulement après le repas (en post-prandial). De la paroi intestinale, ils passent dans le sang à travers la lymphe et le canal thoracique ; ils sont rapidement épurés du plasma (T1/2 est de 5 minutes) par les cellules endothéliales des capillaires des tissus cibles (tissu adipeux, muscle squelettique et cœur). Au niveau de la surface de la cellule endothéliale, les TG des chylomicrons sont partiellement hydrolysés en AG, par l'enzyme lipoprotéine lipase ou LPL activée par l'apoprotéine CII ou apo CII des chylomicrons. Les acides gras libérés sont transportés à travers les cellules endothéliales et captés pour la resynthèse et le stockage sous forme de TG intracellulaires. La partie des chylomicrons restant dans le plasma après hydrolyse, appelée « chylomicron remnant ou restes de chylomicrons », contient maintenant moins de TG et est enrichie en cholestérol estérifié (CE) grâce à l'interaction avec les particules de HDL (qui transportent le cholestérol venant des tissus vers le foie c'est le transport inverse ou reverse cholesterol transport). Ces remnants acquièrent en même temps que le CE, l'apoprotéine E qui permet (avec l'apo B48) le captage direct des remnants par les cellules hépatiques ou hépatocytes. Dans le foie, les remnants sont dégradés en AG libres, glycérol et cholestérol libre. Ainsi, le résultat net du métabolisme des chylomicrons est le transport et la fourniture des TG alimentaires (exogènes) au tissu adipeux et du cholestérol alimentaire (exogène) au foie.

- VLDL-cholesterol (particules de transport des TG et cholestérol endogènes).

Source principale de TG en post-absorption, elles sont synthétisées et sécrétées par le foie avec une petite contribution venant de l'intestin. Dans les conditions d'une diète normale, environ 15g de VLDL-cholesterol sont produits/jour. Cependant, cette quantité peut être augmentée 3-6 fois pour s'adapter à une diète riche en calories ou en hydrates de carbone. Les particules de VLDL-cholesterol ont une T1/2 d'environ 2 heures. La phase initiale de leur métabolisme la même voie que celle empruntée par les CHYL. Après lipolyse par la LPL à la surface de la cellule endothéliale des capillaires des tissus cibles et interaction avec les particules de HDL-cholesterol, les restes de VLDL-cholesterol, pauvres en TG et enrichis en CE, sont appelés « lipoprotéines de densité intermédiaire ou intermediary density lipoprotein (IDL-cholesterol) dont près de la moitié est captée par le foie par le biais de l'apo E et l'apo B100 ; l'autre moitié est convertie en particules de LDL-cholesterol dans le sang et le foie. Les particules de LDL-cholesterol assurent le transport du cholestérol alimentaire et endogène aux différents tissus.

- IDL.-cholesterol

Ces particules de lipoprotéines (restes de VLDL-cholesterol) assurent le transport des TG et cholestérol endogènes vers le foie.

- LDL.-cholesterol

Principale particule contenant presque exclusivement du cholestérol, sa T1/2 est d'environ 24 heures. La quantité moyenne de cholestérol absorbé/jour à partir des aliments (300 mg) et celle synthétisée de manière endogène par le foie (600 mg) est en équilibre grâce à une excrétion du cholestérol sous forme de sels biliaires et de stéroïdes neutres.

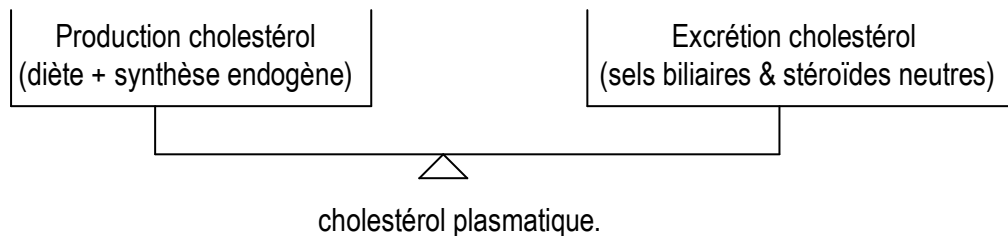


Fig. 92. Facteurs de régulation de la cholestérolémie.

La synthèse hépatique du cholestérol varie inversement avec la diète en cholestérol de manière à maintenir un flux constant dans l'organisme.

Le cholestérol estérifié contenu dans les particules de LDL-cholesterol est capté par de nombreuses cellules portant des récepteurs spécifiques de LDL-cholesterol (endocytose par récepteur interposé) qui reconnaissent l'apo E et l'apo B-100 des LDL-cholesterol comme ligands. Une fois dans la cellule, le CE est hydrolysé, dans les lysosomes, en cholestérol libre qui est dès lors utilisé par les différentes cellules à des fins multiples. Le cholestérol peut être re-estérifié (à travers une réaction catalysée par l'enzyme acyl CoA cholestérol acyl transférase ou ACAT) et alors stocké.

Il est important de souligner que le niveau de concentration intracellulaire de cholestérol libre assure son auto-régulation de 2 manières :

- le cholestérol diminue son captage ultérieur dans la cellule en régulant la synthèse et l'expression de son récepteur,
- le cholestérol intracellulaire réduit sa propre synthèse de novo en inhibant l'activité de l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol, l'hydroxyméthyl CoA (HMG-CoA) réductase dont l'activité est liée à la concentration intracellulaire du cholestérol libre.

○ HDL.-cholesterol.

Ces particules jouent un rôle important en transférant des composantes lipidiques (CE...) aux autres lipoprotéines et en recevant aussi d'elles. Elles facilitent aussi l'activité enzymatique dans le métabolisme des lipoprotéines. Les particules de HDL-cholesterol, synthétisées au niveau du foie, contiennent principalement l'apo C et l'apo E ; celles synthétisées au niveau de l'intestin contiennent principalement l'apo A. Les particules de HDL-cholesterol naïves sont libérées comme de petites particules sphériques relativement denses ; juste après leur entrée dans la circulation, elles acquièrent des phospholipides et une bicouche lipidique (forme discoïde) et complètent leur contenu en apoprotéine. La T1/2 plasmatique de HDL-cholesterol est de 5-6 jours. Les particules de HDL-cholesterol participent à l'hydrolyse des CHYL et VLDL-cholesterol en fournissant l'apo C pour l'activation de la LPL.

Les particules de HDL-cholesterol facilitent aussi le flux d'excès de TG de retour vers le foie, celui du cholestérol vers les cellules périphériques et assure le transport inverse (reverse transport) du cholestérol des cellules périphériques vers le foie. Dans ce processus (transport inverse), la petite fraction dense de HDL-cholesterol ou HDL3 accepte le cholestérol libre venant des cellules périphériques qui est estérifié (à la surface de HDL3) grâce à l'enzyme plasmatique, l'écithine cholestérol acyl transférase (LCAT) ; cette estérification est activée par l'apo AI de HDL-cholesterol. Le cholestérol estérifié (CE) est alors échangé contre les TG contenu dans d'autres particules (remnants, IDL-cholesterol) grâce à l'enzyme cholestérol ester transfer protéine (CETP) ; dans ce processus d'échange, les particules de HDL-cholesterol passent de particules de petite taille et denses en particules de grande taille et moins denses appelées HDL2. Le cholestérol estérifié échangé peut être soit délivré aux cellules périphériques sous forme de particules de LDL-cholesterol ou délivré au foie comme composante de IDL-cholesterol, remnants ou particules de LDL-cholesterol; ce dernier processus s'appelle transport inverse du cholestérol. Les particules de HDL2 sont recyclées en retour en HDL3 suite à l'hydrolyse des TG acquis grâce à la lipase hépatique ou hepatic triglyceride lipase hépatique (HTGL). Le transport inverse du cholestérol contribue de manière significative au maintien des taux physiologiquement appropriés des lipoprotéines.

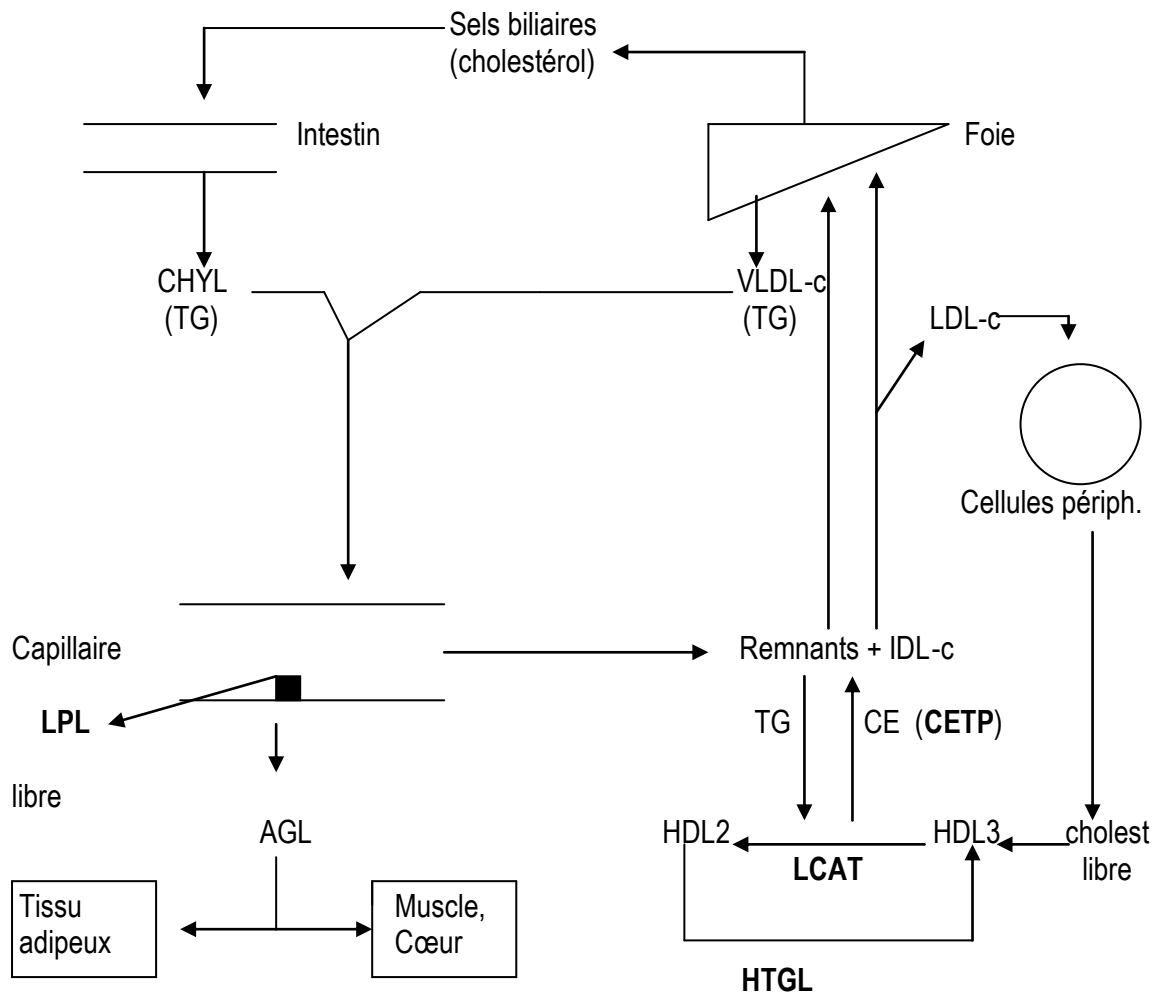


Fig. 93. Métabolisme des lipoprotéines (transport des lipides exogènes et endogènes).

#### 9.2.3.2. Troubles du métabolisme des lipides.

Le trouble le plus important du métabolisme des lipides est l'accumulation des lipides dans le sang ou hyperlipidémie.

##### 9.2.3.2.1. Hyperlipidemia.

##### 9.2.3.2.1. Mécanismes.

Les troubles du métabolisme des lipides et lipoprotéines sont le résultat d'une dysrégulation des enzymes et récepteurs clés impliqués dans le métabolisme des lipides ; cette dysrégulation est responsable d'anomalies de synthèse et/ou d'élimination des lipoprotéines. Il peut s'agir :

- soit d'une déficience du récepteur de LDL-c à la base d'une élévation des particules de LDL-c, soit une déficience de LCAT, une élévation de la CETP plasmatique et une baisse du récepteur hépatique de HDL responsables de la composition anormale, du trouble de maturation et d'élimination des HDL,

- soit d'une dysrégulation des enzymes hépatiques HMG-CoA réductase et 7  $\alpha$ -hydroxylase à la base du développement et la persistance d'une hypercholestérolémie, soit une faible expression (downregulation) de LPL et du récepteur de LPL exprimé à la surface des particules de VLDL-cholesterol ainsi qu'une « upregulation » de l'enzyme acide gras synthase, enzyme clé dans la synthèse des acides gras. Ces différentes anomalies expliquent l'augmentation de la synthèse hépatique, l'élimination insuffisante et l'élévation de la concentration plasmatique des triglycérides, VLDL-cholesterol et LDL-cholesterol.

#### 9.2.3.2.2. Classification (OMS).

La classification de l'OMS, basée sur les travaux de Fredrickson, est essentiellement phénotypique et repose sur le type de lipoprotéine concernée. Cette classification ne correspondant pas à des affections spécifiques et l'hyperlipidémie pouvant être secondaire à d'autres conditions, plusieurs phénotypes peuvent se présenter chez un même patient. C'est le cas dans l'hypothyroïdie qui peut associer les types IIa et IIb.

Tableau 16. Classification de l'hyperlipoprotéinémie (Fredrickson) adoptée par l'OMS.

Type	Chylomicrons	VLDL	LDL	Cholestérol	Triglycérides
I	↑	N	N	N	↑ ↑
IIa	-	N	↑ ↑	↑ ↑	N
IIb	-	↑	↑	↑	↑
III	-	« large bande	bêta »	↑	↑
IV	-	↑	N	N (↑)	↑
V	↑	↑	N	N (↑)	↑ ↑

N = normal      ↑ = augmenté      ↑ ↑ = très augmenté.

#### 9.2.3.2.3. Causes.

##### 9.2.3.2.3.1. Primitives.

Ce sont des maladies génétiques interférant avec la synthèse, le transport, la fixation aux récepteurs (mutation des apoprotéines ou du récepteur) et le catabolisme subséquent des lipoprotéines. On distingue :

- l'hypercholestérolémie familiale (maladie autosomique dominante caractérisée par une mutation de l'apo B 100) et partant un défaut de captage de LDL-cholesterol et donc son accumulation dans le sang), I
- l'hypertriglycéridémie familiale (associée à un phénotype IV càd excès de VLDL-cholesterol plasmatique, caractérisée par une synthèse hépatique accrue de VLDL-cholesterol, affection autosomale dominante),
- l'hyperlipidémie familiale combinée (due à une hyperproduction hépatique d'apo B responsable d'une hypersécrétion de VLDL-cholesterol et de LDL-cholesterol; l'expression phénotypique



peut être IIa, IIb ou IV), hyperalphalipoprotéinémie (dans ce cas l'élévation du cholestérol est liée à l'augmentation de la fraction HDL-cholestérol).

#### 9.2.3.2.3.2. Secondaires.

Plusieurs affections et conditions cliniques peuvent s'associer à une hyperlipidémie ; au-delà du traitement symptomatique de l'hyperlipidémie, le traitement de la cause sous jacente apparaît comme une priorité pour un contrôle optimal de ce trouble lipidique. Plusieurs médicaments peuvent aussi induire ou révéler une hyperlipidémie et incluent les bêta-bloquants sans activité sympathico-mimétique intrinsèque (ASI), les diurétiques thiazidiques et les corticoïdes. Les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), les bêta-bloquants avec ASI et les alpha-bloquants (ayant un effet neutre ou bénéfique sur les lipides) doivent être préférés chez les hypertendus avec trouble du métabolisme des lipides. Les oestrogènes, spécialement chez les femmes en post ménopause, baissent souvent la concentration sérique de cholestérol mais peuvent causer ou exacerber une hypertriglycéridémie. Certains progestatifs, utilisés comme contraceptifs oraux, peuvent altérer le métabolisme des lipides.

Tableau 17. Causes d'hyperlipidémie secondaire.

Affection sous jacente	Phénotype	Lipide principalement augmenté	
		Cholestérol	Triglycérides
Obésité	IV		+
Excès d'alcool	IV, V		+
Diabète sucré	IIb, IV, V	+	+
Hypothyroïdie	IIa, IIb, III	+	
Syndrome néphrotique	IIa, IIb, IV, V	+	+
Cholestase		+	
		Accumulation de lipoprotéine X qui est un agrégat de cholestérol libre, lécithine, d'albumine et apo C.	

#### 9.2.4. Troubles du métabolisme des purines (hyperuricémie ou goutte).

##### 9.2.4.1. Rappel de physiologie.

L'acide urique est le produit final de la dégradation des bases purines par les cellules disposant de l'enzyme xanthine oxydase principalement les cellules hépatiques et intestinales. Il existe 3 sources principales de purines : la diète, le catabolisme des nucléotides endogènes et la synthèse hépatique de novo. Les nucléotides à base de purine sont des composantes essentielles des acides nucléiques et sont étroitement impliqués dans la transformation de l'énergie, dans les réactions de phosphorylation et agissent comme seconds messagers intracellulaires.

Les urates, formes ionisées d'acide urique, prédominent dans le plasma, le liquide interstitiel et le liquide synovial avec environ 98% sous forme d'urate monosodique au pH 7,4. L'urate monosodique est facilement ultrafiltré au niveau glomérulaire et épuré du plasma ; sa liaison aux protéines plasmatiques est faible en situation physiologique.

Le plasma est saturé en urate monosodique à la concentration de 415  $\mu\text{mol/L}$  (5,8 mg/dl) à 37°C. A des concentrations élevées, le plasma est sursaturé et l'urate monosodique commence à précipiter. L'acide urique est moins soluble dans les urines que les urates probablement à cause de la présence de l'urée, des protéines et des mucopolysaccharides. Le pH urinaire influence grandement la solubilité d'acide urique ; au pH de 5, l'urine est saturée en acide urique à la concentration de 9480-1200  $\mu\text{mol/L}$  (151-200 mg/dl).

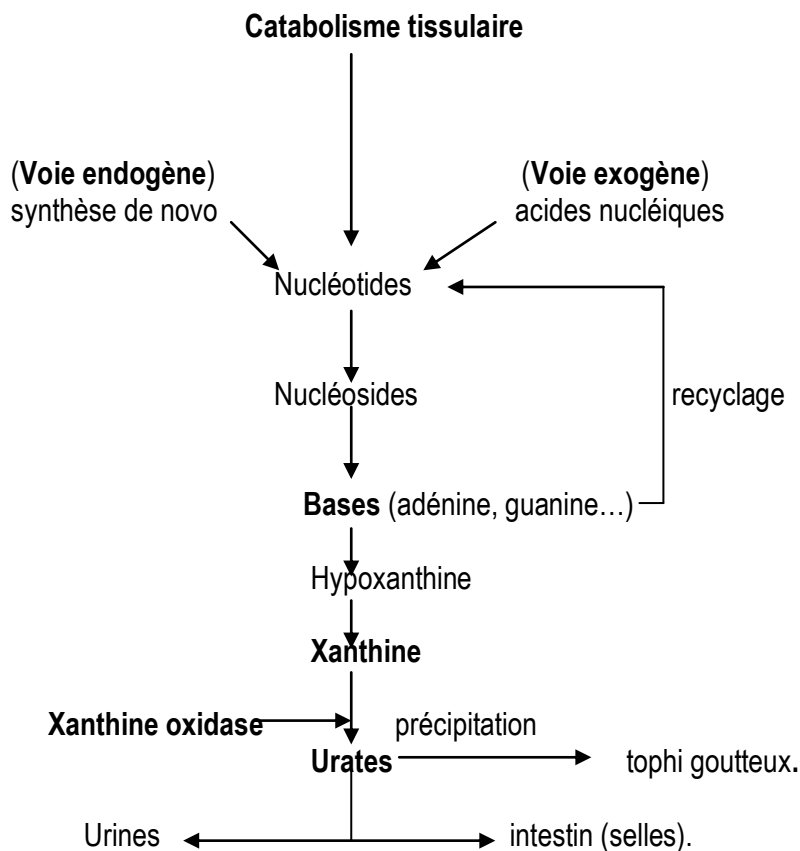


Fig. 94. Métabolisme de l'acide urique (synthèse et élimination).

Le taux plasmatique d'urates est fonction de l'équilibre entre la production qui varie en fonction du contenu en purines de la diète, le taux de synthèse de novo, la dégradation (catabolisme) et le recyclage et l'excrétion. L'excrétion d'urates se fait pour 2/3-3/4 par les reins et le reste par voie intestinale.

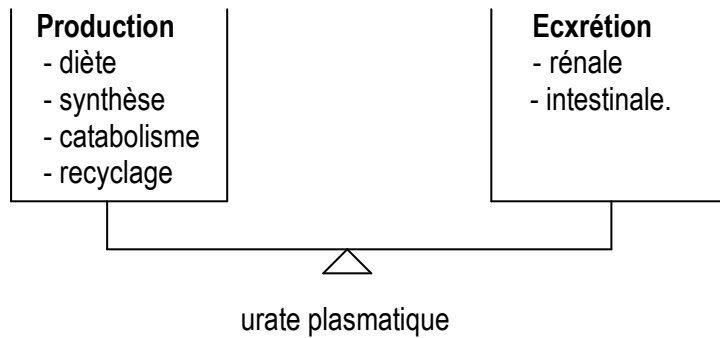


Fig. 95. Facteurs de régulation du taux plasmatique d'acide urique (urate).

#### 9.2.4.2. Mécanismes de production de l'hyperuricémie.

L'élévation du taux plasmatique d'urates (hyperuricémie) peut résulter de 2 principaux mécanismes : une production accrue, une diminution de l'excrétion principalement urinaire ou les deux mécanismes associés.

- L'augmentation de production peut être idiopathique ou secondaire aux syndromes lymphoprolifératifs (leucémie lymphoïde chronique) et myéloprolifératifs (leucémie myéloïde chronique), à la polyglobulie vraie ou maladie de Vaquez, à l'alcoolisme, à l'obésité (insulino-résistance), au psoriasis. La consommation excessive d'alcool augmente probablement la synthèse de novo d'acide urique (et certaines boissons contiennent de concentrations élevées en purines) mais toute production accrue de lactate due à l'alcool peut aussi altérer l'excrétion urinaire d'urates.
- La diminution d'excrétion se voit en cas d'affections rénales (insuffisance rénale, polykystose, diabète insipide néphrogénique), de pré-éclampsie (insulino-résistance), à l'utilisation des médicaments (salicylés, diurétiques thiazidiques, tuberculostatique tels que pyrazinamide et éthambutol, acide nicotinique, immunosuppresseurs tels que la cyclosporine).

Tableau 18. Causes d'hyperuricémie.

Formation accrue d'urates	Diminution excrétion rénale urates
<b>Primitive</b> - ↑ synthèse purine (idiopathique, maladies métaboliques héréditaires).  <b>Secondaire.</b> - Ingestion excessive de purines ; - Altération du métabolisme de l'ATP (alcoolisme, hypoxie tissulaire). - Augmentation du turn-over d'acides nucléiques (affections malignes, psoriasis, immunosuppresseurs).	<b>Primitive</b> Idiopathique.  <b>Secondaire.</b> - Insuffisance rénale chronique (IRC). - ↑ réabsorption/↓ sécrétion (diurétiques thiazidiques, salicylés, acides organiques tels que acide lactique, alcool...).

Les cristaux d'urates qui se déposent au niveau des articulations suscitent une réaction inflammatoire non spécifique avec comme conséquence la phagocytose des cristaux et une inflammation articulaire (arthrite). Lorsque les cristaux d'urates sont nombreux et persistent de façon chronique, l'organisme les emprisonne dans des granulomes à corps étrangers appelés « tophi goutteux » ; ces derniers se retrouvent surtout au niveau des articulations du coude, du genou, du gros orteil, au niveau du lobule de l'oreille...

### **9.2.5. Troubles du métabolisme des oligo-éléments (fer, cuivre...).**

#### **9.2.5.1. Cuivre.**

Le cuivre intervient comme co-facteur pour l'activité de certaines enzymes principalement la cytochrome oxydase et la superoxyde dismutase (SOD). La carence en cuivre est rare ; l'anémie et la leucopénie sont les manifestations cliniques que l'on peut observer. L'affection caractérisant le trouble du métabolisme du cuivre (en termes d'accumulation) est la dégénérescence hépato-lenticulaire ou maladie de Wilson. L'accumulation du cuivre au niveau de la cornée de l'œil et du foie entraîne des phénomènes inflammatoires réactionnels responsables de l'anneau de Kayser (cornée) et de la cirrhose hépatique.

#### **9.2.5.2. Fer.**

Le fer, comme vu précédemment, intervient principalement dans la synthèse de l'hémoglobine et partant des globules rouges ou érythrocytes ; la carence en fer est responsable d'une anémie hypochrome microcytaire. L'affection caractéristique des troubles du métabolisme du fer (en termes d'accumulation) est l'hémochromatose. L'accumulation du fer dans les tissus entraîne des phénomènes inflammatoires non spécifiques surtout au niveau du foie avec comme conséquence à long terme le développement d'une cirrhose hépatique.

#### **9.2.5.3. Zinc.**

Le zinc est très important comme co-facteur pour l'activité de plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse des acides nucléiques et des protéines. La carence en zinc entraîne la dermatite et le retard de cicatrisation comme manifestations cliniques.

#### **9.2.5.4. Selenium.**

Il est requis comme groupe prosthétique pour l'enzyme SOD qui, avec la vitamine E (tocophérol), constitue le système anti-oxydant qui protège la membrane cellulaire et d'autres structures vulnérables (lipoprotéines, protéines...) de l'attaque des radicaux libres ou espèces intermédiaires de l'oxygène, générés par exemple par l'activité des cellules phagocytaires et l'exposition aux radiations ionisantes. La carence en selenium entraîne des myopathies (surtout cardiomyopathies).

### 9.2.6. Troubles métaboliques par carence (malnutrition protéino-énergétique et avitaminoses).

#### 9.2.6.1. Malnutrition protéino-calorique ou énergétique.

La MPC peut se présenter chez l'enfant sous 2 formes :

- une inadéquation quantitative en calories (marasme) ou
- une déficience qualitative en protéines surtout animales (Kwashiorkor).

Elle est surtout retrouvée chez les enfants. Les infections surtout virales et les parasitoses responsables de gastro-entérite constituent des avenues conduisant à la MPC. Le tableau clinique est dominé par les oedèmes (par baisse de la pression oncotique), différents types de dermatose (hyperkératose, hyperpigmentation et desquamation), les cheveux secs et cassants. Les troubles psychiques deviennent évidents (apathie, irritabilité); la diarrhée survient par la conjonction des facteurs infectieux et de l'atrophie de la muqueuse intestinale ; l'anémie est fréquente et est multifactorielle (infestation massive, déficit en protéines, fer et acide folique).

#### 9.2.6.2. Avitaminoses.

Nous avons vu précédemment que les vitamines jouent un rôle important comme co-facteur des enzymes ; d'où toute altération de leur métabolisme va interférer avec le métabolisme oxydatif. Les mécanismes responsables de l'avitaminose incluent :

- un apport inadéquat (cas troubles gastro-intestinaux chroniques),
- interférence avec la réabsorption intestinale (ex syndrome de malabsorption, infestation parasitaire dans laquelle le parasite prive l'hôte des vitamines),
- une perte accrue (ex allaitement...),
- une augmentation des besoins (ex grossesse, lactation, adolescence...),
- un défaut de stockage (ex affections hépatiques car le foie est le lieu de stockage des vitamines).
- une altération du métabolisme (si le métabolisme est un préalable pour l'activité de la vitamine comme c'est le cas pour la vitamine D).

Les vitamines agissant presque totalement au niveau intracellulaire, il s'ensuit que la concentration plasmatique de vitamines n'est pas un indicateur fiable du status de vitamines de l'organisme. En cas de déficience en vitamines, la concentration plasmatique tend à baisser avant la concentration tissulaire.

##### 9.2.6.2.1. Vitamines hydrosolubles (groupe B, vitamine C, vitamine PP, acide folique, vitamine B 12).

###### ❖ Carence en vitamines du groupe B.

Les vitamines du groupe B jouent un rôle très important dans les mécanismes cellulaires de libération d'énergie et dans l'hématopoïèse.

###### ○ Vitamine B1 ou thiamine.

La thiamine pyro-phosphate (TPP) est un co-facteur du métabolisme de pyruvate et de 2-oxo-glutarate, respectivement, en acétyl CoA et succinyl CoA ; il est aussi co-facteur d'une réaction de la voie des pentoses phosphates catalysée par l'enzyme transkétole. La carence en vitamine B1 est responsable d'une affection appelée « béri béri » qui est courante dans les Pays en développement où le régime

alimentaire est basé sur les graines de riz. Ces dernières sont dépourvues de leur thiamine par les méthodes de traitement ou de préparation (polissage du riz).

Le béri-béri peut aussi survenir dans des conditions particulières telles que l'alcoolisme, la grossesse, la malabsorption. Le béri-béri peut se présenter sous 3 formes cliniques :

- forme humide avec insuffisance cardiovasculaire et œdème périphérique,
- forme sèche caractérisée par une neuropathie périphérique avec paralysie et atrophie musculaire,
- forme cérébrale appelée « syndrome ou encéphalopathie de Wernicke » caractérisé par une dégénérescence focale symétrique au niveau du thalamus et de l'hypothalamus, des noyaux d'origine des paires crâniennes.

La forme cardiaque est la plus fréquente et s'explique par le fait que l'acide pyruvique, provenant du métabolisme anaérobie du glucose (glycolyse anaérobie), a besoin, pour son entrée dans le cycle de Krebs, de la vitamine B1 (thiamine pyrophosphate ou TPP) comme facteur. En l'absence de la vitamine B1, l'acide pyruvique s'accumule dans le myocarde puis est converti en acide lactique, toxique pour le myocarde.

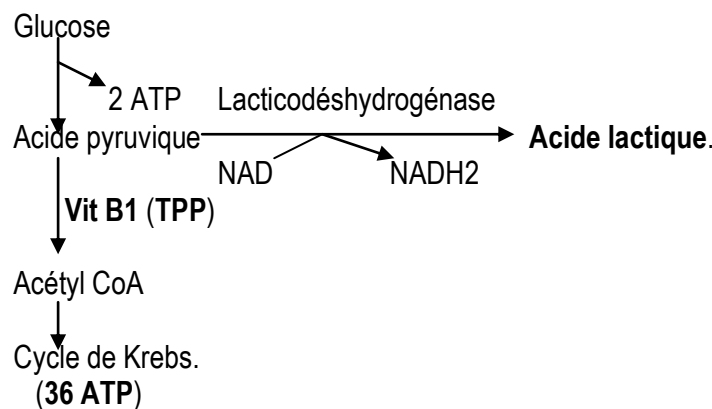


Fig. 96. Rôle de la vitamine B1 (thiamine) dans l'entrée de l'acide pyruvique dans le cycle de Krebs.

En outre, la glycolyse anaérobie ne produisant que 2 ATP (contre 36 ATP pour le cycle de Krebs), la cellule myocardique se retrouve en déficit énergétique avec comme conséquence une altération du métabolisme oxydatif pouvant conduire à une insuffisance de la fonction pompe cardiaque.

- Vitamine B6 ou pyridoxine.

La vitamine B6 intervient au niveau du cycle de Krebs comme co-facteur sous forme de pyridoxal phosphate (PP) et intervient dans l'hématopoïèse. L'absence de vitamine B6 est marquée par une anémie hypochrome et surtout une polynévrite.

- Vitamine B12 (cyanocobalamine).

Elle comprend un certain nombre de substances étroitement liées appelées « cobalamines » qui sont utiles à la synthèse des acides nucléiques. La vitamine B12 et l'acide folique sont indispensables à la division et à la maturation des précurseurs médullaires de la lignée érythrocytaire. En leur absence (souvent par trouble d'absorption au niveau de l'iléon), il se développe une anémie normochrome macrocytaire (anémie mégalo-blastique par baisse du taux de division cellulaire).

❖ Carence en vitamine C.

Elle joue un rôle important dans la synthèse du cholestérol et dans l'activité anti-oxydante. La carence en vitamine C explique la fragilité capillaire et la susceptibilité aux infections.

❖ Carence en acide folique.

Un dérivé d'acide folique est indispensable à la synthèse des bases puriques (adénine, guanine) et pyrimidines (cytosine, thymine, uracil) et, partant, à la synthèse des acides nucléiques. A l'instar de la vitamine B12, la carence en acide folique entraîne une anémie mégalo-blastique.

❖ Carence en vitamine PP (pellagre preventive) ou nicotinamide.

C'est un précurseur de nicotinamide, constituant des co-enzymes NAD (nicotinamide adénine dinucléotide et de leur phosphatée (NADP) qui sont essentielles à la glycolyse et à la phosphorylation oxydative. Les besoins corporels en acide nicotinique sont rencontrés grâce à la synthèse endogène à partir de l'acide aminé tryptophane. La carence en nicotinamide ou acide nicotinique définit un syndrome clinique appelé « Pellagre ». Ce syndrome est caractérisé par une triade dénommée les « 3D » :

- Dermatite (surtout au niveau des surfaces exposées à la lumière et à la chaleur),
- Diarrhée (par atrophie des microvillosités intestinales),
- Démence (caractérisée par une dégénérescence des cellules des ganglions cérébraux et des faisceaux de la moelle épinière).

Le mot pellagre veut dire peau rugueuse (pelle = peau, agra = rugueux).

9.2..6.2..2. Vitamines liposolubles (ADEK).

❖ Carence en vitamine A.

La vitamine A est un constituant de rhodopsine, un pigment rétinien ; elle est indispensable à la synthèse des mucopolysaccharides et la croissance des cellules épithéliales. Présente dans les aliments, elle peut être synthétisée (voie endogène) à partir des carotènes ; elle est transportée dans le sang liée à la pré-albumine et à une globuline spécifique appelée « retinol binding protein ou RBP ».

Chez l'homme, la vitamine A joue un rôle métabolique important dans le processus de la vision et probablement dans le maintien de l'intégrité des membranes. La carence en vitamine A entraîne des troubles de la vision caractérisés par une sécheresse des glandes lacrymales (xérophtalmie).

❖ Carence en vitamine D.

La carence en vitamine D entraîne un trouble du métabolisme phospho-calcique (hypocalcémie, hyperphosphorémie) avec des lésions osseuses (rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte).

Les troubles du métabolisme de la vitamine D peuvent se voir dans les circonstances suivantes :

- un défaut d'apport ou de réabsorption (carence vraie).
- une atteinte hépatique (insuffisance hépatique),
- une atteinte rénale (insuffisance rénale chronique).

❖ Carence en vitamine E.

Elle intervient comme vitamine anti-oxydante à travers son action de neutralisation des radicaux libres responsables des phénomènes comme le vieillissement, l'athérosclérose, l'hypertension artérielle. La carence en vitamine E expose les structures vulnérables de l'organisme aux effets des radicaux libres. La perte de l'activité anti-oxydante explique l'anémie hémolytique observée dans la carence en vitamine E (cfr chapitre sur le métabolisme érythrocytaire).

❖ Carence en vitamine K.

La vitamine K est indispensable à la synthèse hépatique des facteurs de coagulation suivants : prothrombine (facteur II), proconvertine (facteur VII), facteur antihémophilique B ou Christmas (facteur IX), facteur Stuart (facteur X) ; ces facteurs sont réunis sous le terme de « facteurs PPBS ». La carence en vitamine K (secondaire à la malabsorption ou une choléstase chronique car la bile est indispensable à l'absorption de la vitamine K) se traduira par un syndrome hémorragique intéressant principalement la voie intrinsèque.



**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.**

1. WJ MARSHALL  
Illustrated textbook of Clinical Chemistry, 2nd Edition.  
Gower Medical Publishing (eds), 1992.
2. GJ TORTORA, SR GABOWSKI.  
Principes d'anatomie et de physiologie, 2ème édition.  
De Boeck Université (eds), 1994.
3. BD ROSE, HG RENNKE.  
Renal physiopathology – the essentials.  
Williams & Wilkins (eds), 1994.
4. PC WINTER, GI HICKEY, HL FLETCHER.  
Instant notes in Genetics.  
Spring Verlag (eds), New York, 1998.
5. RM BERNE, MN LEVY.  
Physiology, 4th edition.  
Mosby (eds), 1998.
6. HERVE GUENARD.  
Physiologie Humaine, 3e édition  
Pradel (Eds), 2001.
7. B. ALBERTS, A. JOHNSON, J LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS, P. WALTCH.  
Molecular biology of the cell, 4<sup>th</sup> edition.  
Garland Science (eds), 2002.
8. Prof. Dr Jean-René M'BUYAMBA KABANGU  
Notes de cours de Physiopathologie générale  
Université de Kinshasa, Faculté de Médecine
9. Prof. Dr Benjamin LONGO MBENZA  
Notes de cours de Physiopathologie générale  
Université de Kinshasa, Faculté de Médecine
10. JL ADER, F. CARRE, AT DINH-XUAN, M DUCLOS, N KUBIS, J MERCIER, T MION, C PRETAUT,  
S ROMAN.  
Physiologie Générale, 2ème Edition  
Masson (Ed), 2006.