

CHAPITRE I : ANATOMIE DU REIN

I. MORPHOLOGIE MACROSCOPIQUE

- 1.1. Configuration externe**
- 1.2. Configuration interne**

II. MORPHOLOGIE MICROSCOPIQUE : LE NEPHRON

2.1. Description du néphron

- 2.1.1. Organisation générale**
- 2.1.2. Le corpuscule de Malpighi**
- 2.1.3. Le tube urinifère**

III. VASCULARISATION RENALE

- 3.1. Le système artériel**
- 3.2. Systèmes veineux et lymphatique**
- 3.3. Caractéristiques de la circulation rénale**

- 3.3.1. Méthodes de mesure du flux sanguin rénal (FSR)**
- 3.3.2. Valeur du flux sanguin rénal**
- 3.3.3. Répartition du flux sanguin rénal**
- 3.3.4. Autorégulation du flux sanguin rénal**
- 3.3.5. Les pressions hydrostatiques intrarénales**

IV. L'INNERVATION RENALE

Programme :

- Etude de la fonction rénale
- Equilibre acidobasique
- Endocrinologie
- Digestion

Exalmen :

- Février : écrit, une grande question de réflexion et des petites questions de cours.
- Septembre : oral sur tout le cours.

Cours : A partir du 19 Octobre 1993 de 17H30 à 19H les mardi et mercredi

E D : 6 séances

T P : Manipulation chez l'animal, si cela vous pose un cas de conscience, un sujet d'exposé vous sera donné.

ANATOMIE DU REIN

I. MORPHOLOGIE MACROSCOPIQUE

1.1. Configuration externe

- . Organes symétriques et poids de 150 g en moyenne par rein.
- . Forme caractéristique.
- . Situation entre D11 et L3 de part et d'autre de la colonne vertébrale, contre la paroi abdominale postérieure.
- . Inclus dans une couche graisseuse limitée par une capsule en lame fibreuse extérieurement .

Si cette capsule disparaît, il y a modification de la fonction rénale.

- . Coiffés des glandes surrénales.
- . Dans la partie moyenne et interne on trouve une échancrure longitudinale : le hile où transite toute structure nerveuse, vasculaire ou urinaire gagnant ou quittant le rein, formant le pédicule rénal attachant le rein dans sa position.

1.2. Configuration interne

Une coupe sagittale médiane met en évidence deux régions concentriques d'importance inégale. *schéma page 2*

. Zone médullaire (centrale)

Caractérisée par la présence de formations coniques striées longitudinalement --> **pyramides de MALPIGHY**

- nombre de 8 à 10 par rein,
- striées longitudinalement,
- une base externe est tournée vers la zone corticale,
- un sommet interne dirigé vers le hile dont la paroi est percée d'orifices : pores urinaires permettant à l'urine de quitter le rein jusqu'aux calices, petits puis grands, puis dans le bassinnet cavité plus importante, par l'uretère l'urine va jusqu'à la vessie, enfin l'uretère l'évacue à l'extérieur.

N.B. La visualisation des voies urinaires est possible par l'administration de contrastants radio actif opaque éliminés par le rein --> urographie intraveineuse (UIV).

. Zone corticale (périphérique)

Zone plus foncée car mieux vascularisée. Elle émet des prolongements entre les pyramides de Malpighi = **Colonne de BERTIN**.

Au sein de ces deux zones se répartissent les **unités fonctionnelles du rein = NEPHRON** au nombre d'à peu près 10^6 par rein.

II. MORPHOLOGIE MICROSCOPIQUE : LE NEPHRON

2.1. Description

2.1.1. Organisation générale *schemas page 4*

Chaque néphron est constitué :

- . du corpuscule de Malpighi ("Glomérule"),
- . suivi du tube urinifère formé d'une succession de différents segments de nature et fonction différentes.

Constitution du tube urinifère :

- . 1er segment : tube contourné proximal (TCP)
- . 2è segment : anse de HENLE.
- . 3è segment : tube contourné distal (TCD),
- . 4è segment et dernier : tube collecteur.

Les différents tubes collecteurs des différents néphrons confluent jusqu'aux canaux de Bellini qui s'ouvrent à la pointe de la papille dans les calices.

2.1.2. Corpuscule de MALPIGHI (CM)

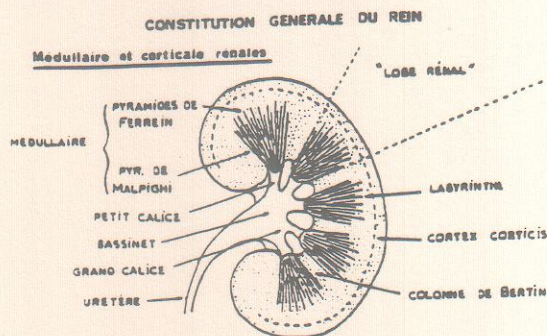
Formation sphérique qui comporte :

- . un **peloton vasculaire (= glomérule)** qui constitue le pôle vasculaire du CM, fait d'une série de anses capillaires issues d'une artériole glomérulaire afférente (AGA) et drainées par une artériole glomérulaire efférente (AGE).

. Une capsule de BOWMAN

Pôle urinaire du CM.

C'est une enveloppe épithéliale qui coiffe le peloton vasculaire en continuité avec l'épithélium du TCP.



2.1.3. Le tube urinifère

* Le TCP

Région corticale du rein, fait de nombreux replis.

Il possède des cellules épithéliales hautes ayant deux caractéristiques :

- . présence de mitochondries en quantité élevée au pôle basal, d'où une activité métabolique importante,
- . au pôle apical les cellules ont de fines et nombreuses digitations formant une bordure en brosse.

Celle-ci augmente la surface de contact, par 20, des cellules avec l'urine.

* L'anse de HENLE

Elle est formée :

. D'un segment grêle descendant, plongeant dans la zone médullaire.

Ses cellules ont une bordure en brosse réduite ainsi qu'un faible nombre de mitochondries et d'organites intracellulaire, donc ont peu d'activité métabolique.

. D'un segment grêle ascendant remontant vers le cortex.

Ses cellules sont à peu près identiques à celles du segment précédent.

. D'un segment plus large de dilution.

On a une réapparition des mitochondries au pôle basal, d'où réaugmentation de l'activité métabolique cellulaire.

* Le TDC

Histologie proche du segment précédent.

* Le tube collecteur

Il plonge dans les médullaires, parallèlement aux anses.

Ses cellules sont sans bordure en brosse et sans mitochondries; il a donc une activité métabolique réduite. Son histologie épithéliale est à peu près semblable à celle du segment descendant de l'anse de Henlé.

NB : L'extrémité supérieure du segment de dilution revient au niveau du glomérule appartenant au même néphron et entre en contact avec son AGA.

A ce niveau :

. Les cellules musculaires lisses de AGA perdent leur caractère contractile et se différencient en cellules épithélioïdes riches en granules de sécrétion de rénine qui agira sur l'angiotensinogène.

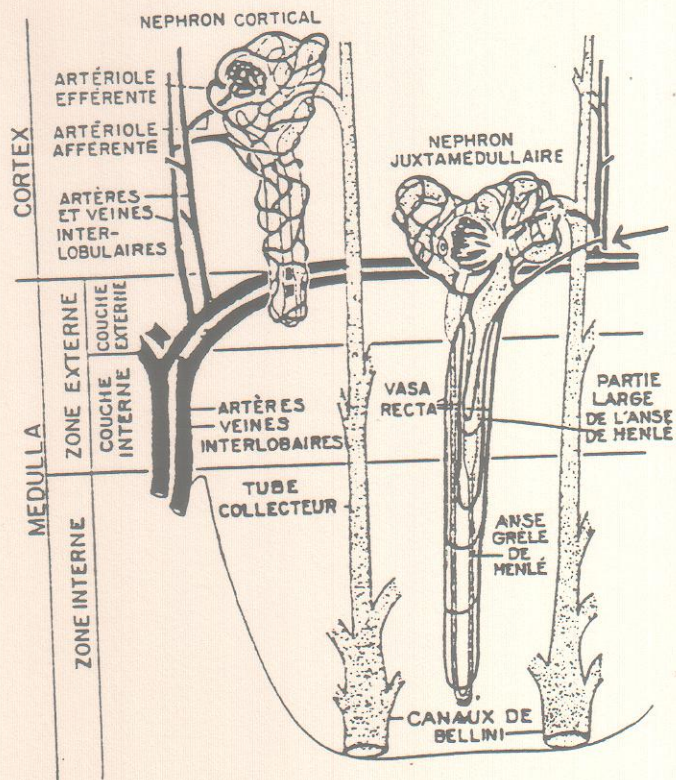
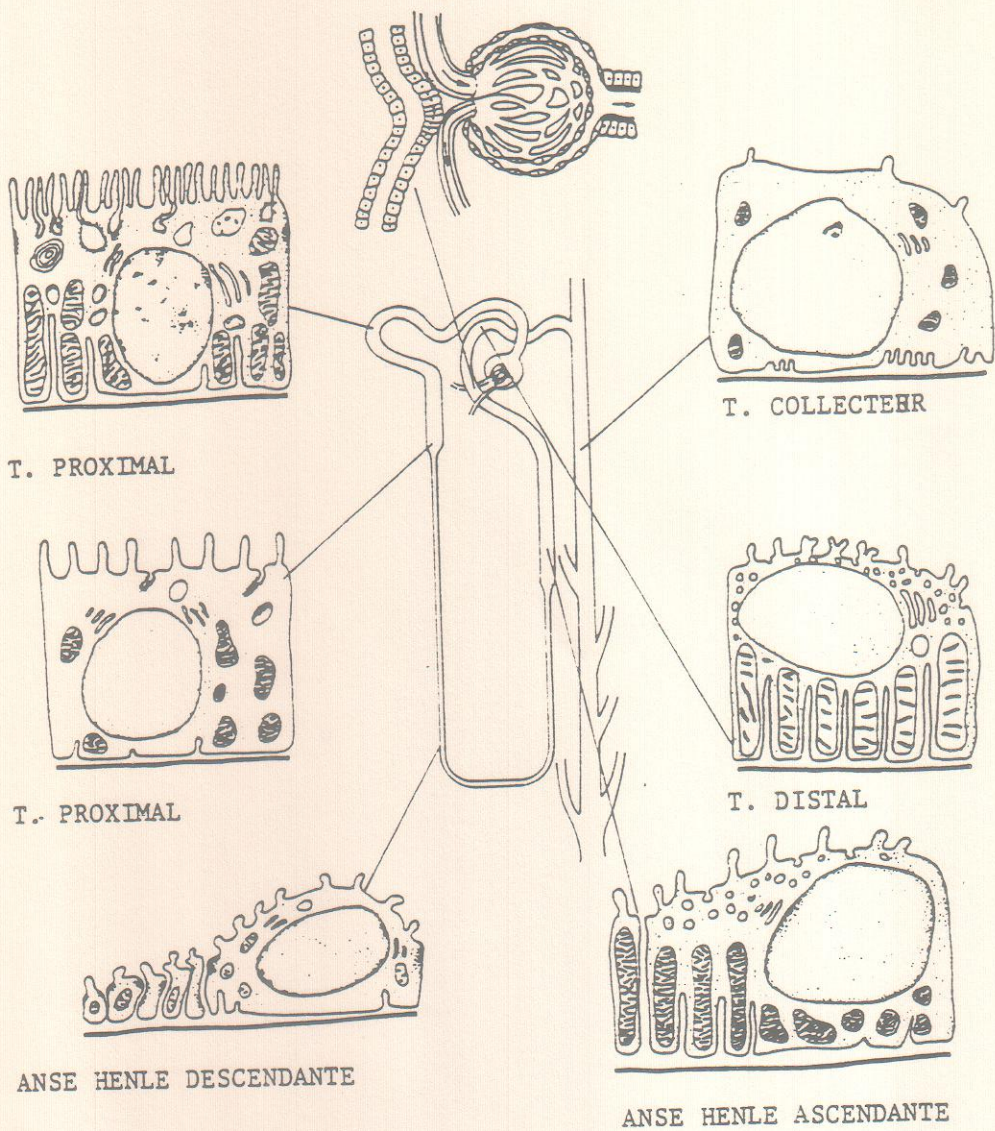
. L'épithélium du TCD en contact avec AGE forme un épithélium plus haut, les cellules sont plus serrées, donc formation d'une zone plus dense, la macula densa.

Les cellules épithélioïdes et la macula densa constituent l'appareil juxtaglomérulaire (AJG). *voir schéma 2 page 7*

NB : Selon la localisation du glomérule dans le cortex, on distinguera :

- Les néphrons corticaux dont les glomérules sont près de la surface du rein et ayant une anse de Henlé courte.

- Les néphrons juxtaglomérulaires (10 à 15 %) dont les glomérules sont près de la zone médullaire et ayant une anse longue plongeant profondément dans la zone médullaire.



III. VASCULARISATION RENALE

3.1. Système artériel

Deux artères rénales naissant de l'Aorte (1 pour chaque rein)

Artères intra-rénales antérieures et postérieures

Artères interlobaires *schema page 6*

AGA --> capillaires glomérulaires --> AGE

C'est un système porte artériel

schema page 7

Devenir des AGE :

. Celles issues des glomérules superficiels ont un plexus capillaire anastomosé qui irrigue le tube urinifère = réseau capillaire périrubulaire.

. Celles issues des glomérules plus profonds, c'est-à-dire juxtaglomérulaires ont un réseau capillaire périrubulaire entourant les tubules et surtout un vasa necta qui plonge jusqu'à l'extrémité de la médullaire pour en assurer l'irrigation.

3.2. Systèmes veineux et lymphatique

Le système veineux suit l'arbre artériel; contrairement à ce dernier, il présente de nombreuses anastomoses. Les lymphatiques rénaux se drainent par l'intermédiaire du canal thoracique dans la circulation veineuse du thorax.

3.3. Caractéristiques de la circulation rénale

3.3.1. Méthodes de mesure du flux sanguin rénal FSR

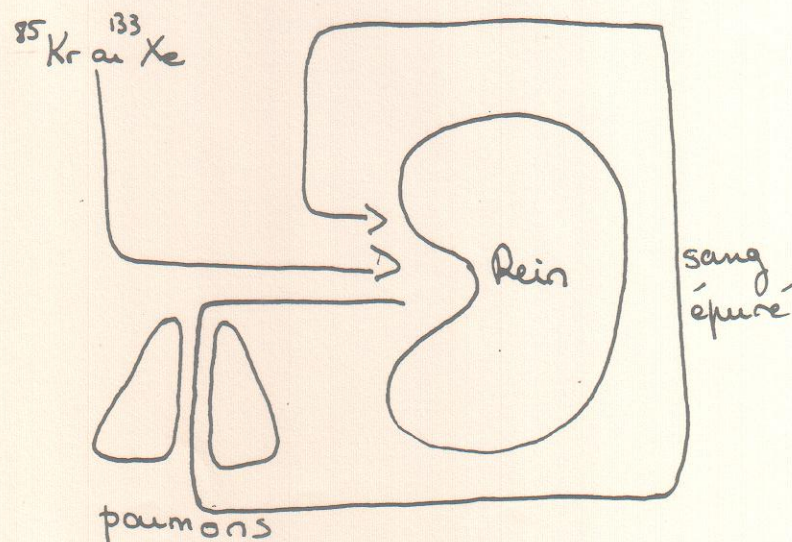
Par expérimentation, en plaçant un débit mètre électromagnétique ou à ultra sons autour de l'artère rénale, mais ceci n'est possible que chez l'animal.

Chez l'homme, on procède pour des calculs :

- soit de clairance de l'acide para amino hippurique (PAH) ou son dérivé iodé HIPURAN^(R),

- soit thermodilution,

- soit par injection de gaz inertes ⁸⁵Kr ou ¹³³Xe dans l'artère rénale. Le gaz diffuse dans le parenchyme rénal qui devient radio actif, l'excès de gaz passera dans la circulation générale jusqu'aux poumons, le sang qui reviendra sera donc épuré, donc on n'aura pas de problème de recirculation du traceur.



La radioactivité est élevée au fur et à mesure, d'où décroissance de la radioactivité au niveau rénal, cette décroissance étant fonction du FSR.

3.3.2. Valeur du FSR

Chez l'homme il est de 1200 ml par minute.

Remarque : C'est à peu près 20 % du débit cardiaque, ce qui est beaucoup.

Pourquoi un débit si élevé ?

Le rein a une exigence circulatoire fonctionnelle particulière.

3.3.3. Répartition du FSR

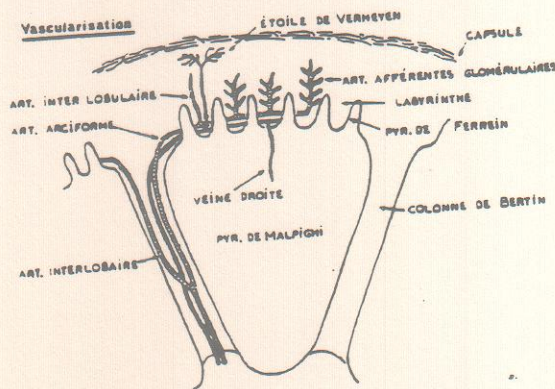
voir schéma page 8

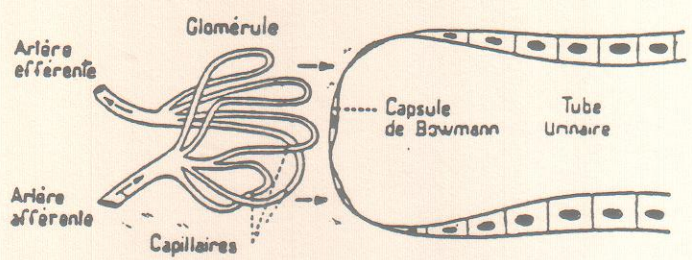
La décomposition mathématique de la courbe fait apparaître trois régions, car trois composantes :

- FS au niveau du cortex : 85 % du FSR
- FS au niveau médullaire externe : 10 %
- FS au niveau médullaire interne : 5 %

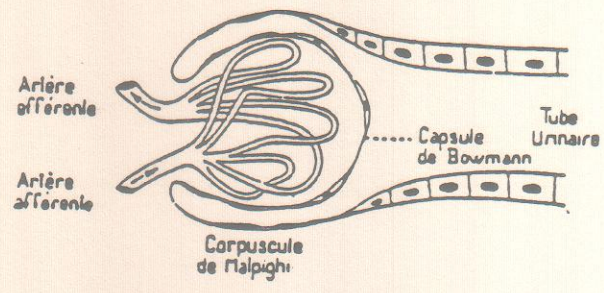
BLOOD FLOW RATES AND OXYGEN CONSUMPTION RATES OF SEVERAL ORGANS IN HUMANS

Organ	Mass (gm)	Blood Flow Rate (ml/100 gm/min)	Arteriovenous Oxygen Concentration Difference (μ moles/100 ml)	Oxygen Consumption Rate (μ moles/100 gm/min)
Kidney	300	420	63	267
Brain	1,400	54	276	147
Skin	3,600	13	111	15
Skeletal muscle	31,000	3	267	7
Heart	300	84	508	431



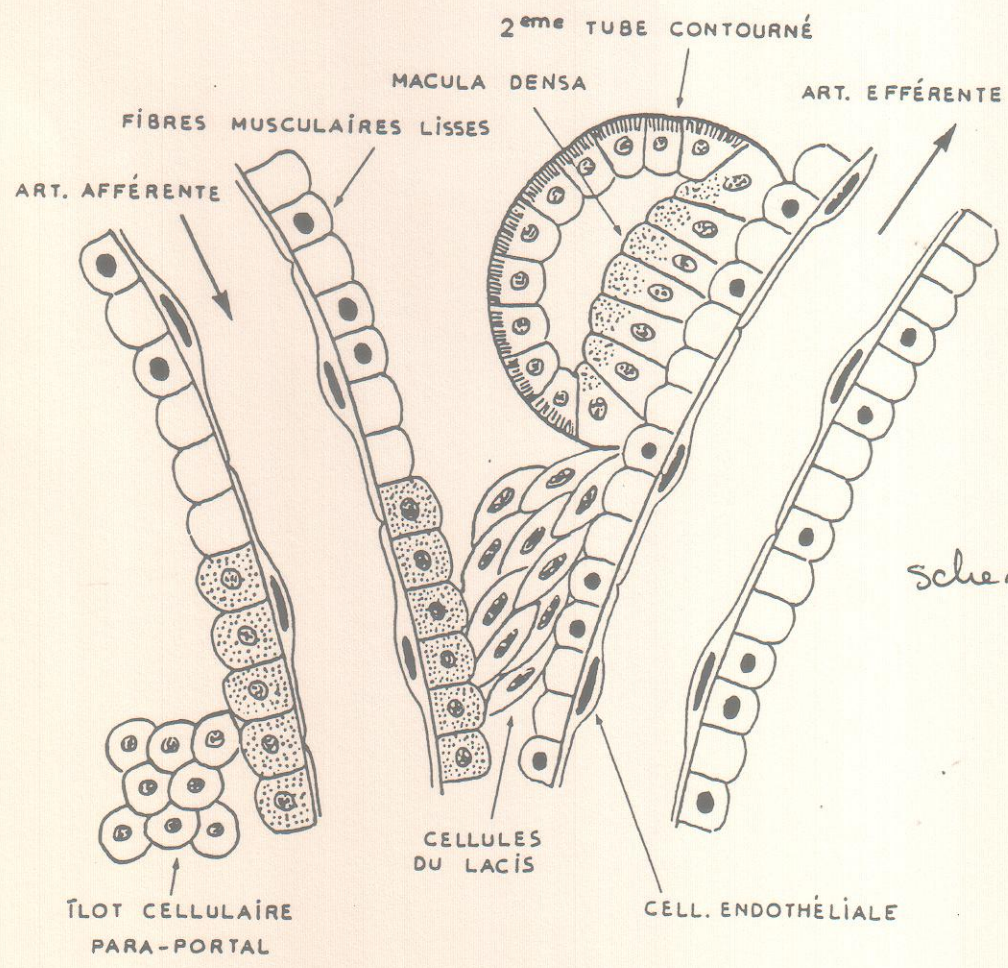


schema 1



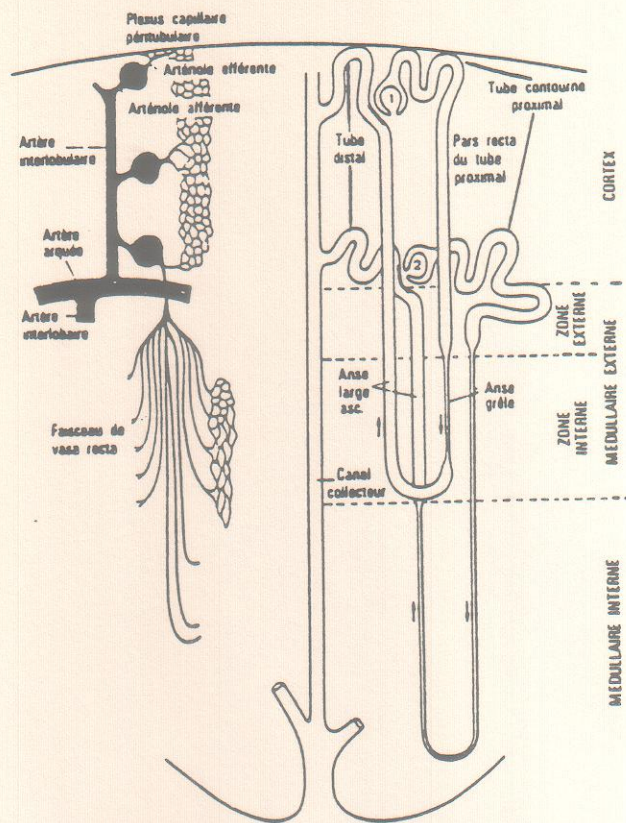
— Représentation schématique de la formation du corpuscule de Malpighi.

En haut : le bouquet de capillaires formant le glomérule et le cul-de-sac du tube urinaire constitué par la capsule de Bowman sont représentés séparément.
En bas : le corpuscule de Malpighi est formé par la pénétration du bouquet de capillaires glomérulaires dans l'invagination de la capsule de Bowman.



schema 2

LE COMPLEXE JUXTA-GLOMERULAIRE



— Organisation de la vascularisation rénale et disposition des néphrons. Les éléments vasculaires et tubulaires présents dans chaque zone rénale ont été représentés séparément. La proportion entre néphrons à anse courte (1) et néphrons à anse longue (2) varie beaucoup selon les espèces. Le système veineux n'a pas été représenté.

Suite et fin du Chapitre 1 :

ANATOMIE DU REIN

3.3.4. Autorégulation du flux sanguin rénal (= FSR)

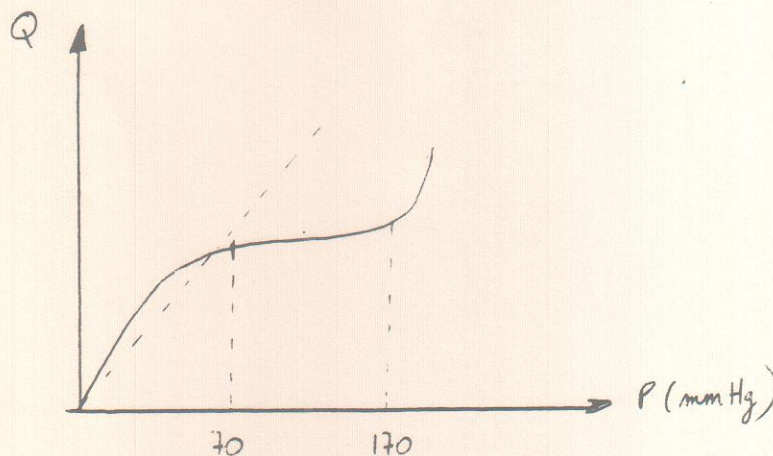
. La vascularisation rénale est autorégulée, c'est-à-dire que pour des pressions artérielles comprises entre 70 et 170 mm de Hg, le débit sanguin rénal reste constant. Ce système de régulation subsiste même au niveau d'un rein isolé dénervé : on parle donc d'autorégulation.

. $P = Q \times R$ Si P augmente, Q étant constant : R augmente.

Ainsi, au niveau rénal, les résistances vasculaires augmentent proportionnellement à la pression. Ces variations sont surtout préglomérulaires (Cf plus loin).

. Finalité du système : le rein travaille mieux dans des conditions les plus stables possibles.

. NB : Autorégulation à moyen terme. (Une baisse brutale de la PA s'accompagne d'une diminution immédiate du FSR, mais celui-ci se normalise en une minute environ).



3.3.5. Les pressions hydrostatiques intrarénales

Sur le plan hémodynamique, il existe d'importantes différences entre le lit capillaire glomérulaire et le lit capillaire péri-tubulaire :

--> **Capillaires glomérulaires :**

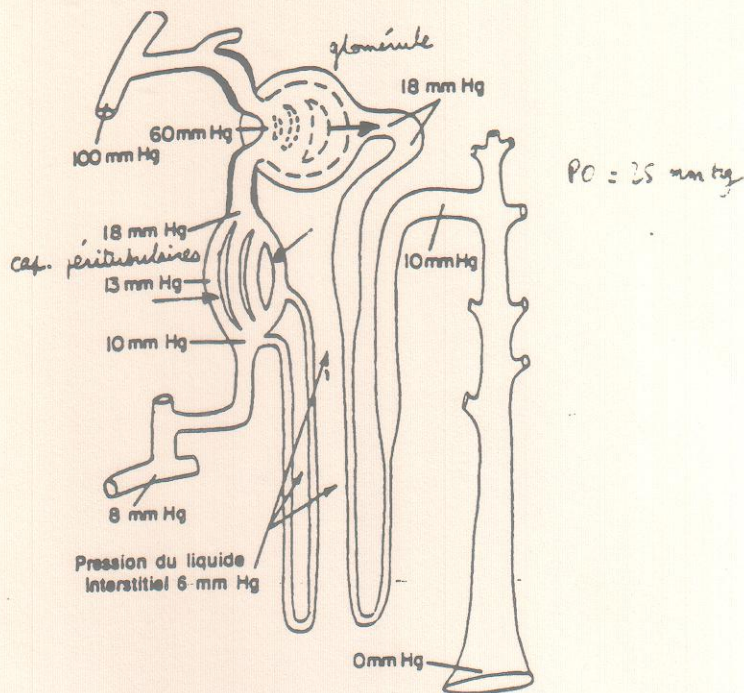
Ils constituent un réseau à **haute pression** : 60 à 70 mm de Hg.

Ils sont équivalents au versant **artériel** d'un capillaire : ils sont le siège d'un mouvement liquidien **sortant**.

--> **Capillaires péri-tubulaires :**

Ils constituent un réseau à **basse pression** : 10 à 15 mm de Hg.

Ils sont équivalents au versant veineux d'un capillaire : ils sont le siège d'un mouvement liquidien entrant.



Pressions en différents points du système vasculaire, des tubules et dans l'interstitium

IV. INNERVATION RENALE

Comme pour la plupart des organes, il existe une double innervation : orthosympathique et parasymphatique.

Il y a prépondérance du système orthosympathique, dont les fibres sont dirigées en grand nombre vers l'appareil juxtaglomérulaire (par exemple : stimulation --> libération de rénine).

Fin du Chapitre I.

CHAPITRE II : FONCTION RENALES GENERALITES

I. CARACTERES DE L'URINE TERMINALE

1.1. Volume

1.2. Composition

II. METHODES D'ETUDE DES FONCTIONS RENALES

2.1. Notion de clearance rénale

2.1.1. Définition

2.1.2. Calcul

2.1.3. Intérêts

2.2. Stop flow

2.3. Technique de ROMAN

2.4. Rein isolé perfusé

2.5. Les microtechniques

2.6. Techniques histologiques et histochimiques

CHAPITRE II : FONCTION RENALES GENERALITES

I. CARACTERES DE L'URINE TERMINALE

L'urine terminale est une solution aqueuse complexe.

1.1. Volume

. Le volume urinaire par 24 H correspond à la diurèse. Chez l'adulte elle est normalement comprise entre 0,8 et 1,5 l/ 24 H.

Elle dépend de nombreux facteurs :

- l'âge : rapportée au poids corporel, la diurèse diminue de la naissance à l'âge adulte,
- degré d'hydratation du sujet.

. Variations pathologiques :

- POLYURIE : diurèse régulièrement supérieure à 2 l.
- OLIGURIE : diurèse inférieure à 0,5 l.
- ANURIE : diurèse inférieure à 0,1 l.

1.2. Composition

L'étude de la concentration urinaire (U) n'a pas d'intérêt puisque la diurèse varie selon le degré d'hydratation.

On étudie le rapport $\frac{U}{P}$ (P = concentration plasmatique) qui définit trois groupes :

- $\frac{U}{P}$ voisin de 1 Ex : Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , acides aminés.

- $\frac{U}{P}$ supérieur à 1 Ex : urée (60 à 70), créatinine (80 à 120), acide urique, phosphates.

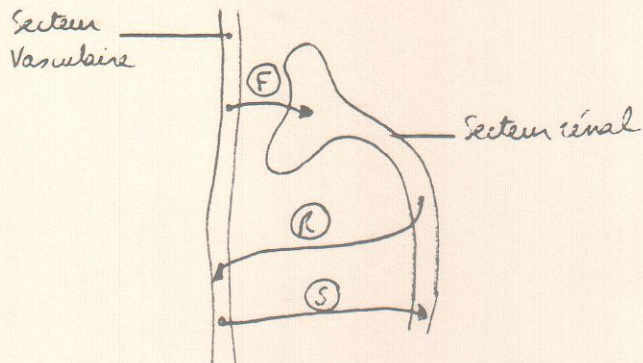
- $\frac{U}{P}$ inférieur à 1 Ex : protéine, glucose, HCO_3^-

Conséquences :

- Au niveau glomérulaire, il existe un rapport étroit entre les secteurs sanguin et urinaire, et il y a présence d'un flux liquidien sortant. Ceci suggère que l'urine résulte d'un phénomène de filtration du plasma.

- Si seul ce phénomène était en cause, le rapport U/P serait identique quelle que soit la substance considérée. La filtration est donc complétée par un phénomène de réabsorption pour les substances dont le rapport U/P est inférieur à 1 et par un phénomène de sécrétion pour les substances dont le rapport est supérieur à 1.

Ainsi, filtration, réabsorption et sécrétion constituent les trois grandes fonctions rénales.



II. METHODES D'ETUDE DES FONCTIONS RENALES

(Notions plus techniques)

2.1. Notion de clearance rénale

2.1.1. Définition

La clearance rénale d'une substance X est le volume de plasma que les reins sont capables d'épurer complètement de cette substance par unité de temps. Elle s'exprime en ml/min.

2.1.2. Calcul

Soit :

- U_x : concentration urinaire de X dans les urines terminales
- P_x : concentration plasmatique de X
- V : débit urinaire
- C_x : clearance de X.

$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

2.1.3. Intérêts

La clearance d'une substance est caractéristique :

- du transfert rénal que subit cette substance : intérêt en physiologie et pharmacologie,
- de l'état de fonctionnement du rein (index) : intérêt en exploration fonctionnelle rénale.

2.2. Stop flow (= arrêt d'écoulement du flux urinaire)

. L'obturation transitoire de l'uretère implique :

- une augmentation de la P du tubule rénal,
- un arrêt de la filtration glomérulaire,
- l'immobilisation de l'urine dans le tubule.

(Les phénomènes ayant lieu sur un échantillon immobilisé sont amplifiés)

En enlevant le clamp, on récupère l'urine par petites fractions, la première correspondant aux tubes de Bellini, les dernières à la région du glomérule.

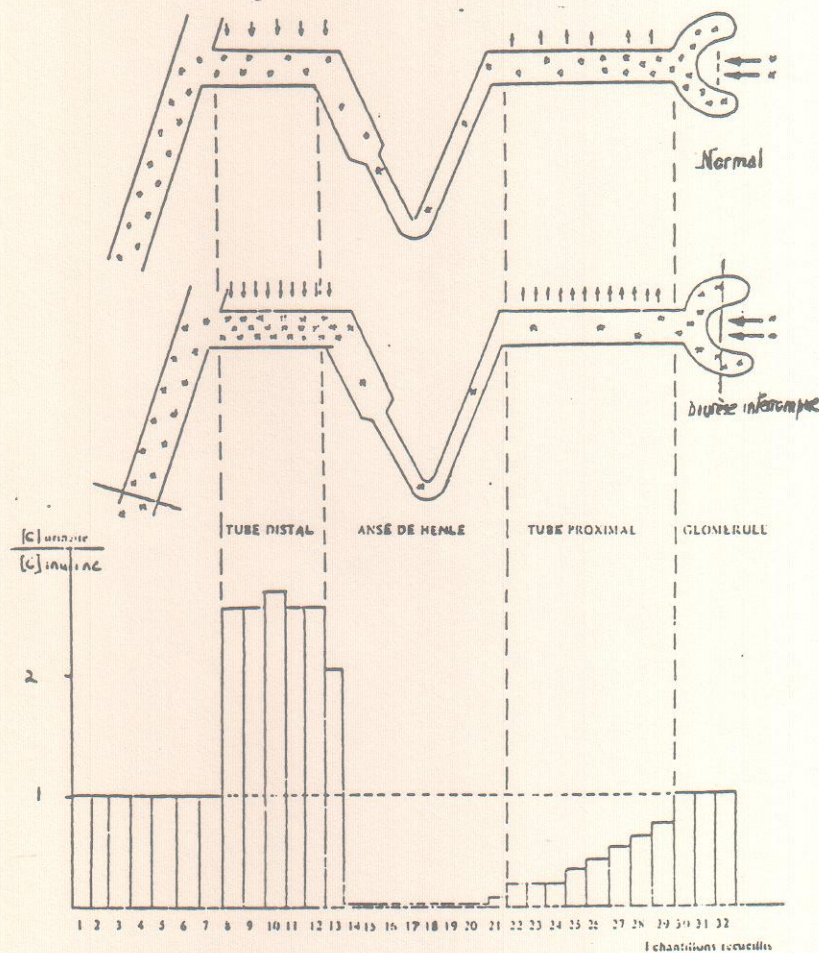
. Intérêts : - facilité de cette technique,

- importance du volume des échantillons urinaires.

. Inconvénients : - les néphrons sont de longueur différente, ce qui implique qu'il peut

avoir de l'urine de régions différentes dans un échantillon,

- on modifie l'équilibre des pressions : conditions non physiologiques.



2.3. Technique de ROMAN (technique in vivo)

. Dispositif expérimental :

- uniphrectomie,
- rein cathétérisé pour recueillir l'urine,

- 2 ballonnets gonflables sont placés autour de l'aorte, l'un au dessus de l'artère rénale, l'autre au-dessous,
- débitmètre,
- perfusion d'un cocktail hormonal (NA, aldostérone, hydrocortisone, vasopressine) agissant sur l'élimination sodée.

. Si on gonfle le ballonnet au-dessus de l'artère rénale, il y a baisse du débit et baisse de la pression de perfusion rénale.

Si l'on gonfle le ballonnet sous l'artère rénale, le flux sanguin arrive sur une zone constictée : il y a augmentation de la pression en amont.

On peut ainsi étudier les fonctions rénales dans différentes conditions de pression.

- . Intérêts : - étude de la fonction rénale propre,
- effets pression de perfusion rénale et physiologique persistants.

. Inconvénient : lourdeur de la méthode.

2.4. Rein isolé perfusé (méthode *ex-vivo*)

. Dispositif expérimental :

- rein totalement isolé du reste de l'animal,
- perfusion à pression ou débit constant, en circuit ouvert ou fermé,
- on peut enregistrer la pression de perfusion en continu,
- on peut récupérer les effluents veineux et urinaires (grâce à des cathéters).

- . Intérêts : - aucune intervention de facteurs extra-rénaux, donc étude des fonctions rénales intrinsèques,
- conditions expérimentales bien définies et contrôlées.

- . Inconvénients : - nécessite un débit de perfusion très élevé pour oxygénation correcte,
- filtration glomérulaire réduite,
- résistance vasculaire rénale très faible,
- modèle tubulaire peu intéressant.

2.5. Les microtechniques

. Microponction : à l'aide de pipettes super fines.

. Microperfusion de segment tubulaire isolé, permet de préciser les techniques fonctionnelles d'un segment.

. Microvoltamétrie : basée sur la différence de potentiel entre les secteur urinaire et cellulaire.

2.6. Techniques histologiques et histochimiques

CHAPITRE III : FILTRATION GLOMERULAIRE

I. BASES MORPHOLOGIQUES : LA MEMBRANE GLOMERULAIRE

II. COMPOSITION DE L'URINE PRIMITIVE

III. MECANISMES DE FORMATION DE L'URINE GLOMERULAIRE

3.1. Ultrafiltration

3.1.1. Pression efficace de filtration

3.1.2. Perméabilité des capillaires

3.1.3. Caractéristiques des molécules filtrés

3.2. La diffusion

IV. ETUDE QUANTITATIVE

4.1. Méthodes

4.2. Substances utilisables

4.3. Résultats

V. FACTEURS DE VARIATION DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE

5.1. Variation de la pression de filtration

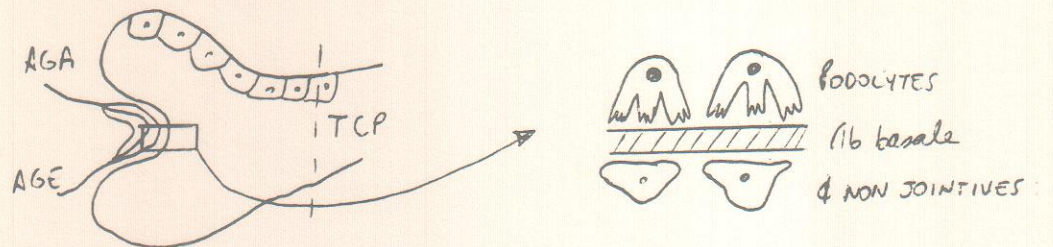
5.2. Variations du coefficient d'ultrafiltration

CHAPITRE III : LA FILTRATION GLOMERULAIRE

- . 1ère étape de la formation de l'urine.
- . Porte sur 20 % du flux plasmatique rénal.
- . Aboutit à la formation de l'urine primitive.

I. BASES MORPHOLOGIQUES : LA MEMBRANE GLOMERULAIRE

- . Nous avons vu (Chapitre I), que le "glomérule" (corpuscule de Malpighi) est formé par :
 - invagination d'un peloton vasculaire (glomérule),
 - dans l'extrémité borgne et dilatée du néphron (capsule de Bowman)



- . Les secteurs urinaire et plasmatique sont séparés par :
 - l'endothélium des capillaires : monocouche de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale. A ce niveau, les cellules sont non jointives : pores;
 - la membrane basale : résulte de la fusion des membranes basales endothéliales et épithéliales;
 - l'épithélium urinaire : cellules épithéliales de grandes tailles émettant des prolongements digitiformes (processus majeurs et mineurs) : **PODOCYTES**.
- . Tout concourt donc à faciliter les transferts entre les secteurs sanguin et urinaire.

II. COMPOSITION DE L'URINE PRIMITIVE

L'urine primitive comporte deux caractéristiques essentielles :

- . Identité presque complète avec le plasma :
 - pH
 - osmolalité,
 - concentration en électrolytes (Na^+ , K^+ , Cl^-)
 - concentration en substances non ionisées de faible poids moléculaire (glucose, urée).

. Très faible concentration en substance de poids moléculaire élevé :
Exemple : protéines de 0,2 à 0,3 g/l (70 g/l dans le plasma).

L'urine glomérulaire présente donc toutes les caractéristiques d'un ultrafiltrat plasmatique.

III. MECANISMES DE FORMATION DE L'URINE GLOMERULAIRE

Deux phénomènes de nature et d'importance inégales.

3.1. Ultrafiltration

C'est un phénomène passif dépendant de la pression efficace de filtration (PF) au niveau des capillaires glomérulaires et de la perméabilité des capillaires glomérulaires.

3.1.1. La pression efficace de filtration

PH : pression hydrostatique intracapillaire. Environ 70 mm de Hg.

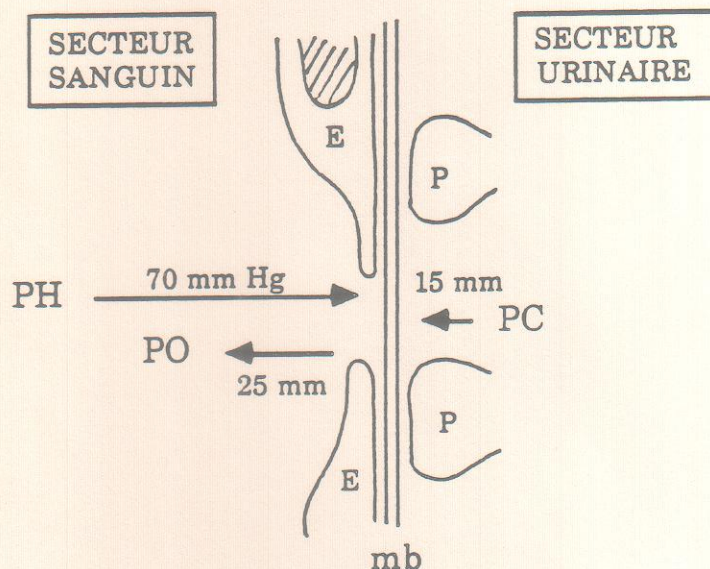
PO : pression oncotique, tend à drainer le liquide vers l'intérieur des capillaires : 25 mm de Hg.

PC : pression intracapsulaire, résulte des résistances rencontrées par l'urine dans le tube rénal. Elle est voisine de 15 mm de Hg.

PF : $PH - (PO + PC) = 30 \text{ mm Hg}$.

Remarque : PF dépend de PH et de la pression artérielle.

Donc, une baisse importante de la pression artérielle entraîne une réduction de PH et un arrêt de la filtration glomérulaire : ceci est une sécurité pour l'organisme.



Pressions s'exerçant au niveau de la barrière glomérulo-capillaire
(E= cellule endothéliale - P= podocyte - mb = membrane basale)

3.1.2. La perméabilité des capillaires

Elle est représentée par le coefficient d'ultrafiltration Kf :

$Kf = k.S$ avec k = coefficient propre de perméabilité à l'eau de la paroi
S = surface totale de filtration.

Remarque : Kf a une valeur élevée au niveau des capillaires glomérulaires, ce qui explique une importante filtration glomérulaire malgré une PF assez faible.

3.1.3. Caractéristiques des molécules filtrées

Le critère de sélection principal est le poids moléculaire (PM).

. PM égal ou < 5000 daltons (inuline) UG/P voisin de 1 : les substances filtrent librement au niveau glomérulaire.

. Au-delà, UG/P diminue jusqu'à devenir nul pour un PM voisin de 70.000 daltons (albumine). La filtration glomérulaire est pratiquement nulle.

--> Donc, l'ultrafiltration porte sur des substances dont le PM est inférieur à 70.000 daltons.

Relations entre le P.M., les dimensions des molécules et la filtration glomérulaire			
	P.M.	Diamètre en Å	$\frac{UG}{P}$
Eau	18	1	1
Urée	60	1,6	1
Glucose	180	3,6	1
Saccharose	342	4,4	1
<u>Inuline</u>	5.500	14,8	0,98
Myoglobine	17.000	19,5	0,75
Ovalbumine	43.500	28,5	0,22
Hémoglobine	68.000	32,5	0,03
Sérum albumine	69.000	35,5	0,01

3.2. La diffusion

. C'est un phénomène passif, indépendant de PF, mais fonction du gradient de concentration existant de part et d'autre du filtre glomérulaire.

. Elle concerne donc les substances pour lesquelles il existe une différence de concentration entre les secteurs sanguin et urinaire, c'est-à-dire les molécules de PM élevé (protéines).

IV. ETUDE QUANTITATIVE

4.1. Méthodes

Soit une substance X :

- présente dans le plasma sous forme libre (non liée aux protéines),
- de faible PM (entièrement filtrée),
- subissant uniquement pression rénale (ni réabsorption, ni sécrétion, ni métabolisation rénale),
- dépourvue d'effets rénaux et ne s'accumulant pas dans le parenchyme rénal.

La quantité filtrée ($F.P_x$) se retrouve intégralement dans les urines terminales ($U_x.V$), donc :

$$F.P_x = U_x.V$$

d'où : $F = \frac{U_x.V}{P_x}$ ce qui correspond à la clearance de la substance X.

--> La valeur de la FG peut donc être appréciée en mesurant la clearance de n'importe quelle substance uniquement filtrée.

4.2. Substances utilisables

. Créatinine :

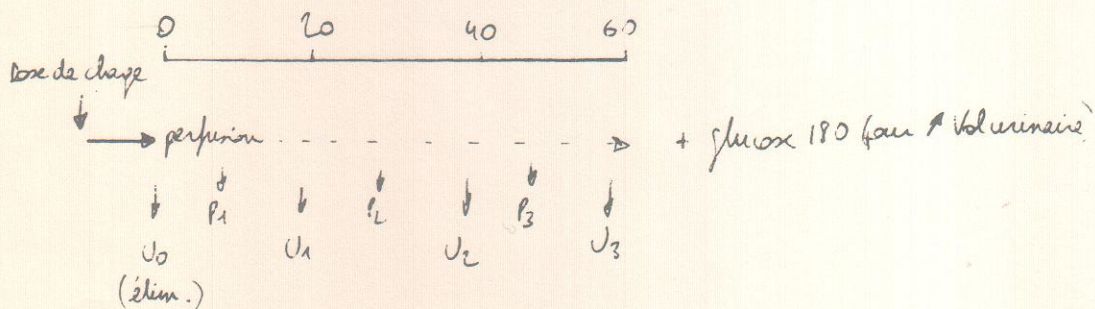
- substance endogène issue du métabolisme des cellules musculaires.

On collecte les urines pendant 24 H, on effectue une prise de sang pour la créatinine, on calcule la clearance.

- Inconvénients : . problème de dosage car les méthodes colorimétriques employées ne sont pas totalement spécifiques,
 - . il faut des urines de 24 H (problème pour malades ambulatoires),
 - . la créatinine est filtrée uniquement dans les conditions normales. En cas d'insuffisance rénale, il peut y avoir un phénomène de sécrétion : elle est alors un mauvais index.

. Inuline : - polymère du fructose, de PM voisin de 5.500 daltons,

- utilisée comme méthode de référence,
- inconvénient : substance exogène, donc administrée par perfusion en milieu hospitalier.



4.3. Résultats

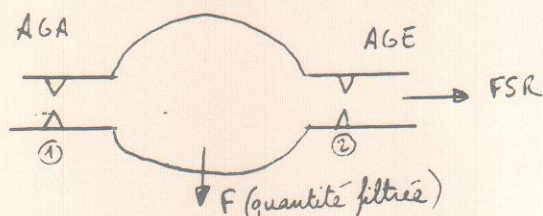
Pour un sujet adulte normal, le débit de filtration glomérulaire est de 130 ± 30 ml/min, ce qui correspond à 160 à 180 l/24 H dont 99 % sera réabsorbé.

V. FACTEURS DE VARIATION DE LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE

Ils peuvent affecter soit la pression de filtration, soit la perméabilité glomérulaire.

5.1. Variation de la pression de filtration

Dans les conditions physiologiques, elle reste relativement stable. Comme le flux sanguin, la filtration glomérulaire est autorégulée.



1. Une vasoconstriction préglomérulaire implique une baisse du FSR et une baisse de la FG (car PH baisse localement).

2. Une vasoconstriction post-glomérulaire implique une baisse du FSR et une augmentation de FG (car PH augmente en amont).

3. Une vasoconstriction pré et post-glomérulaire implique une baisse du FSR, tandis que la FG est non modifiée (ou baisse légèrement).

→ FSR et FG sont autorégulés dans le même sens (ce qui correspond au cas n° 1).
Ce phénomène est dû à des variations des résistances artériolaires préglomérulaires proportionnelles aux variations de pression.

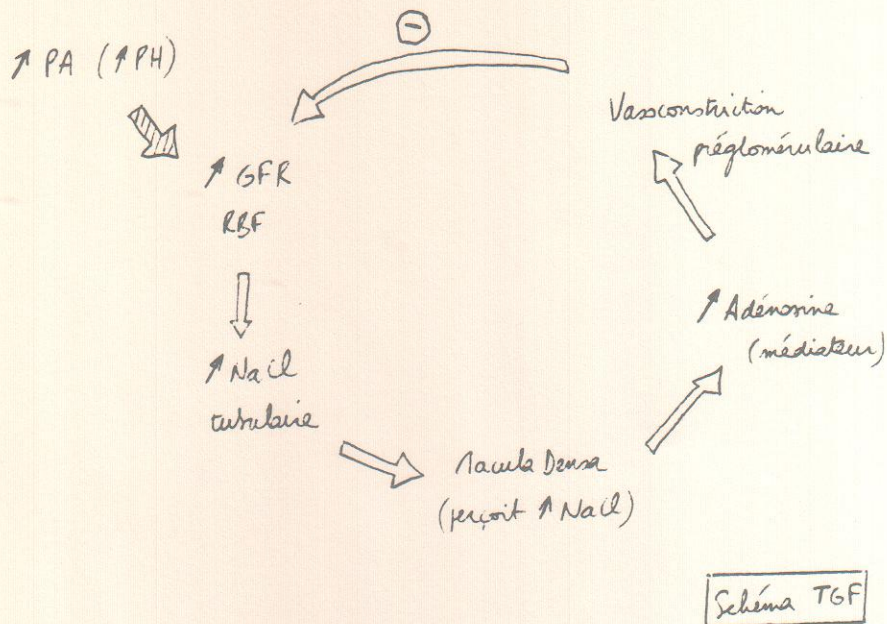
Ce phénomène repose sur deux mécanismes :

. Variation du tonus myogénique (régulé par cellules musculaires lisses)

↑ Pression : vasoconstriction

↓ Pression : vasodilatation.

. Rétrocontrôle tubuloglomérulaire (TGF)



NB : Valable uniquement dans certaines limites.

Cf : Une forte baisse de PA implique un arrêt de la filtration glomérulaire.

. PF peut diminuer ou même s'annuler lors d'une augmentation majeure de la pression intracapsulaire secondaire à une obstruction des voies urinaires. (Anurie obstructive).

5.2. Variation du coefficient d'ultrafiltration

La contraction des cellules mésangiales peut provoquer une réduction de ce coefficient.

De nombreuses hormones (angiotensine II, ADN) ou médiateurs locaux (prostaglandines, endothéline) qui provoquent leur contraction in vitro possèdent des récepteurs spécifiques au niveau de ces cellules.

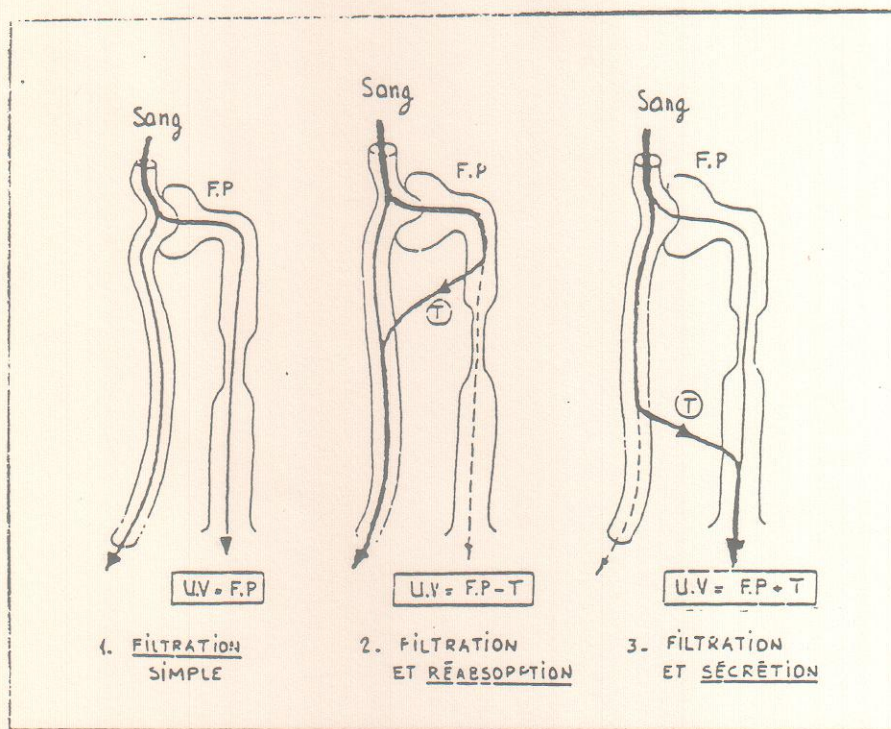
Fin du Chapitre III.

CHAPITRE IV : LES FONCTIONS TUBULAIRES

Durant le transit tubulaire, l'urine glomérulaire subit différentes transformations :

- le volume de l'urine est diminué de 100 fois,
- il y a disparition de certaines substances comme le glucose,
- il y a concentration à l'inverse d'autres substances.

Les modifications sont modulables selon les besoins : la régulation repose sur deux grandes fonctions : la réabsorption et la sécrétion.



FONCTIONS TUBULAIRES

I. LA REABSORPTION TUBULAIRE

1. Généralités

1.1.1. Importance

Sur le plan quantitatif, deux exemples importants :

- le glucose,
- l'eau.

Le glucose :

On compare les quantités de substances filtrées (ou charge tubulaire = $f \times p$) avec le débit trouvé dans les urines terminales : $U \times V$.

- La concentration plasmatique : $1 \text{ g/l} \times 180 \text{ l} / 24 \text{ h}$ donc on a 180 g filtrés par 24 h au début du tubule.

$$- U \times V = 0$$

Donc le glucose est totalement réabsorbé.

L'eau

- La quantité filtrée est de 180 l / 24 h.

- Le volume urinaire terminal est de 0,8 à 1,5 l / 24 h.

On a donc une réabsorption très importante, supérieure à 99 %.

1.1.2. Mécanismes

Ils sont de deux types :

- Actifs : ils nécessitent de l'énergie.

Le transfert s'effectue contre un gradient.

Ils peuvent être limités.

- Passifs: ils s'effectuent en fonction d'un gradient.

Ils ne nécessitent pas d'énergie et ne sont jamais limités.

2. Les processus actifs**a) Réabsorption du sodium**

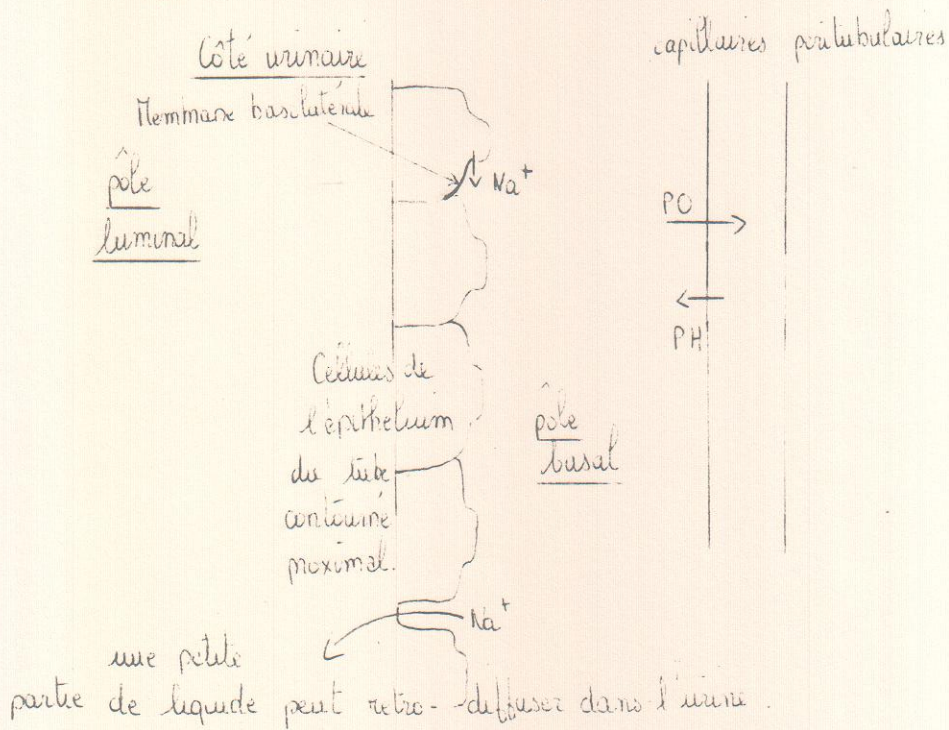
La quantité de sodium filtrée : $FP = 25 \text{ mol} / 24 \text{ h}$.

La quantité dans les urines terminales : $UV = 100 \text{ à } 250 \text{ millimoles par } 24 \text{ heures}$.

On a donc vu que la réabsorption était supérieure à 99 %.

Les mécanismes de réabsorption reposent sur une enzyme localisée dans la membrane basolatérale : la sodium Potassium ATPase.

Elle effectue un échange sodium et potassium qui n'est pas stoechiométrique : 3Na^+ sont réabsorbés contre 2K^+ qui entrent dans la cellule.



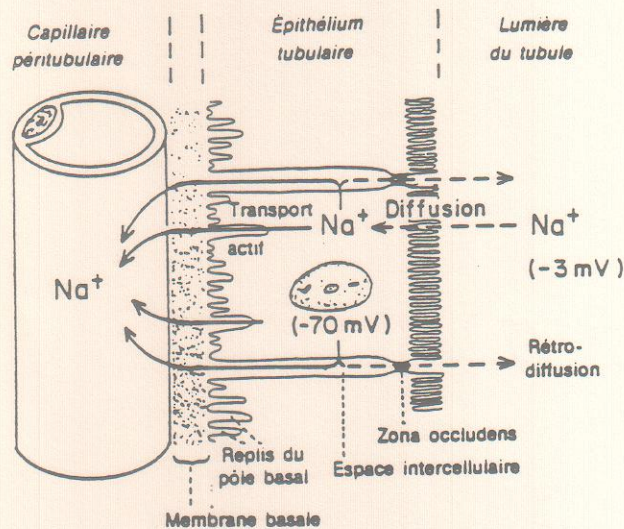
Conséquences : - Comme le sodium est extradé en continu, la concentration en sodium intracellulaire est relativement basse.
 - Le déséquilibre entre sodium et potassium maintient l'intérieur de la cellule négatif par rapport à l'extérieur.

Le sodium au niveau urinaire subira un double gradient : - électrique,
 - de concentration.

Le sodium entre au pôle apical dans la cellule et ressort de façon active par la membrane basolatérale. Le sodium est osmotiquement actif, quand il est extradé de la cellule, cela augmente l'osmolalité, un gradient osmotique est créé, une sortie d'eau est donc nécessaire pour rétablir l'osmolalité.

Le liquide venant d'être réabsorbé devait s'accumuler dans le secteur interstitiel, or, les capillaires péritubulaires sont le siège d'une pression osmotique de 25 millimètres de mercure et d'une pression hydrostatique plus faible; il y a donc une différence de pression dirigée du liquide interstitiel vers les capillaires : le liquide réabsorbé peut donc être drainé dans les capillaires péritubulaires.

Il existe un second mécanisme moins important : la rétro diffusion.



Mécanisme du transport actif du sodium depuis la lumière du tubule jusqu'au capillaire péritubulaire, montrant que le transport actif a lieu au niveau des membranes latérale et basale, tandis que la diffusion a lieu au niveau de la membrane luminale.

Une petite partie du liquide peut passer et rétrodiffuser dans l'urine.

. Localisation du mécanisme de réabsorption :

80 à 85 % se situent au niveau du tube contourné proximal.

Le pourcentage reste constant, donc si la quantité de sodium filtré augmente, la quantité réabsorbée augmente également; il y a adaptation : c'est la balance glomérulotubulaire.

. La balance glomérulotubulaire :

Elle repose sur une modification des facteurs physiques gouvernant le drainage.
Il n'y a pas de régulation nerveuse, ni hormonale.

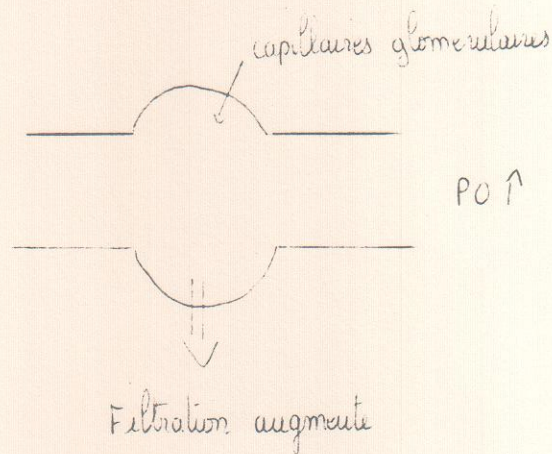
. Si on a une augmentation de la quantité filtrée : $F \times P$, la quantité réabsorbée augmente.

La Natrémie P reste constante, donc FP augmente si la filtration glomérulaire F VARIE .
 F dépend de deux facteurs :

- du coefficient d'ultrafiltration : K_f ,
- de la pression de filtration.

. Augmentation de K_f :

Il y a modification de l'état de contractibilité des cellules filtrantes, la pression hydrostatique est constante donc le flux rénal est constant.



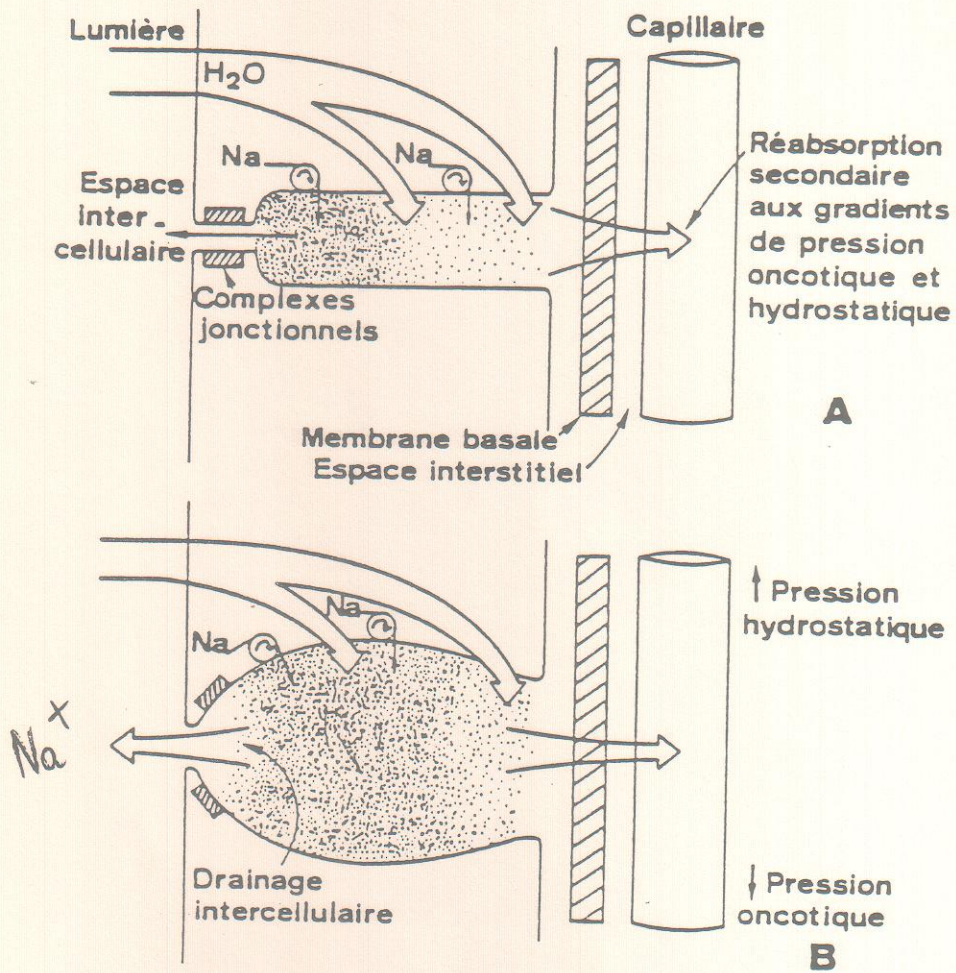
Si la filtration glomérulaire augmente et le flux est constant, la quantité de liquide retirée est plus importante qu'à l'ordinaire, donc le sang à la sortie du capillaire est plus concentré, la pression oncotique est plus élevée, donc le gradient de pression augmente du liquide vers les capillaires, donc le drainage du sodium est meilleur.

Une augmentation de la filtration entraîne donc une augmentation du drainage.

. Si PH augmente donc si P artérielle augmente :

Pour une plage importante, il y a autorégulation, donc il ne se passe rien.

Mais quand la pression devient supérieure à 170 millimètre de mercure, la valeur de filtration augmente, la quantité de sodium filtré augmente, la pression hydrostatique à l'intérieur des capillaires augmente, l'ATPase devrait réabsorber plus de sodium mais la pression hydrostatique s'oppose au drainage; les espaces entre cellules se dilatent, les jonctions intercellulaires s'ouvrent, il y a augmentation de pression, le sodium réabsorbé rétrodiffuse dans l'urine --> Natriurèse très importante = Natriurèse de pression.



Les autres 15 à 19 % restant sont réabsorbés au niveau du tube contourné distal, ce système étant régulé par une hormone cortico-surrénalienne : l'aldostérone.

b) Réabsorption du glucose

C'est un processus actif. Il est limité par un TM = transfert maximum.

- Notion de TM :

Contrairement au sodium dont la réabsorption est régulée par des facteurs physiques, le glucose a sa réabsorption limitée par les possibilités intrinsèques des cellules : quand les transporteurs sont saturés, le transfert est maximum et la réabsorption s'arrête. Le surplus de glucose n'étant pas réabsorbé reste dans l'urine terminale.

- Données expérimentales :

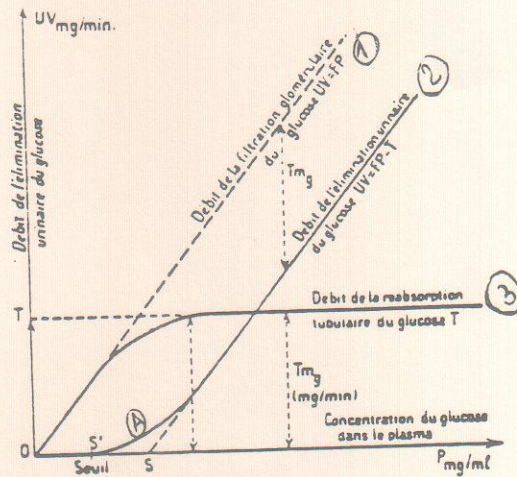
. Chez un sujet normal la glycosurie = 0.

Le glucose filtré est de 130 milligrammes par minute.

. Si on augmente la glycémie par perfusion intraveineuse d'un soluté glucosé :

- on peut calculer la quantité de glucose filtrée FP (appelée aussi charge tubulaire en glucose),

- on peut suivre la quantité de glucose dans les urines terminales : UV.



— Elimination rénale du glucose en fonction de la valeur de la glycémie.

- Glycémie $\leq 1,8$ g/l

$$UV = 0 \text{ donc } T = FP$$

- Glycémie de 1,8 à 3 g/l

$$UV = FP - T$$

- Glycémie > 3 g/l :

$$UV = FP - T_M$$

. La courbe (1) montre l'augmentation de FP avec la glycémie.

. Courbe 2 : pour une glycémie normale de 1 g/l --> la glycosurie est nulle.

La soustraction des courbes 1 et 2 aboutit à la courbe 3 qui montre l'évolution de la quantité de glucose réabsorbé.

Pour une glycémie de 1,8 à 2 g/l, un peu de glucose apparaît dans les urines terminales. La courbe 2 augmente et la quantité réabsorbée diminue un peu.

Pour une glycémie de 3 g/litre, les courbes 1 et 2 sont parallèles, la réabsorption est maximale et devient constante. On a la TM du glucose = 350 milligrammes par minute.

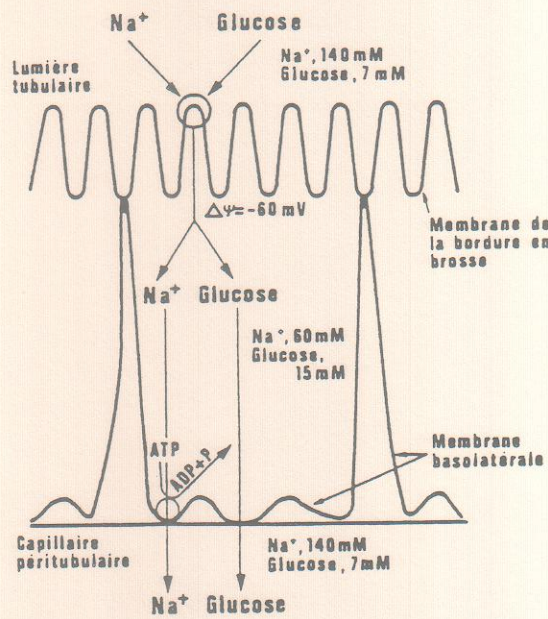
Remarque : La courbe 2 a un point d'inflexion^A progressif, donc la TM est atteinte progressivement : car on a l'urine terminale qui représente l'activité de tous les néphrons, a leur capacité d'absorption du glucose varie selon les néphrons.

- Lorsque la TM est considérablement diminuée, on retrouve du glucose dans les urines (glycosurie), on parle de Diabète rénal.

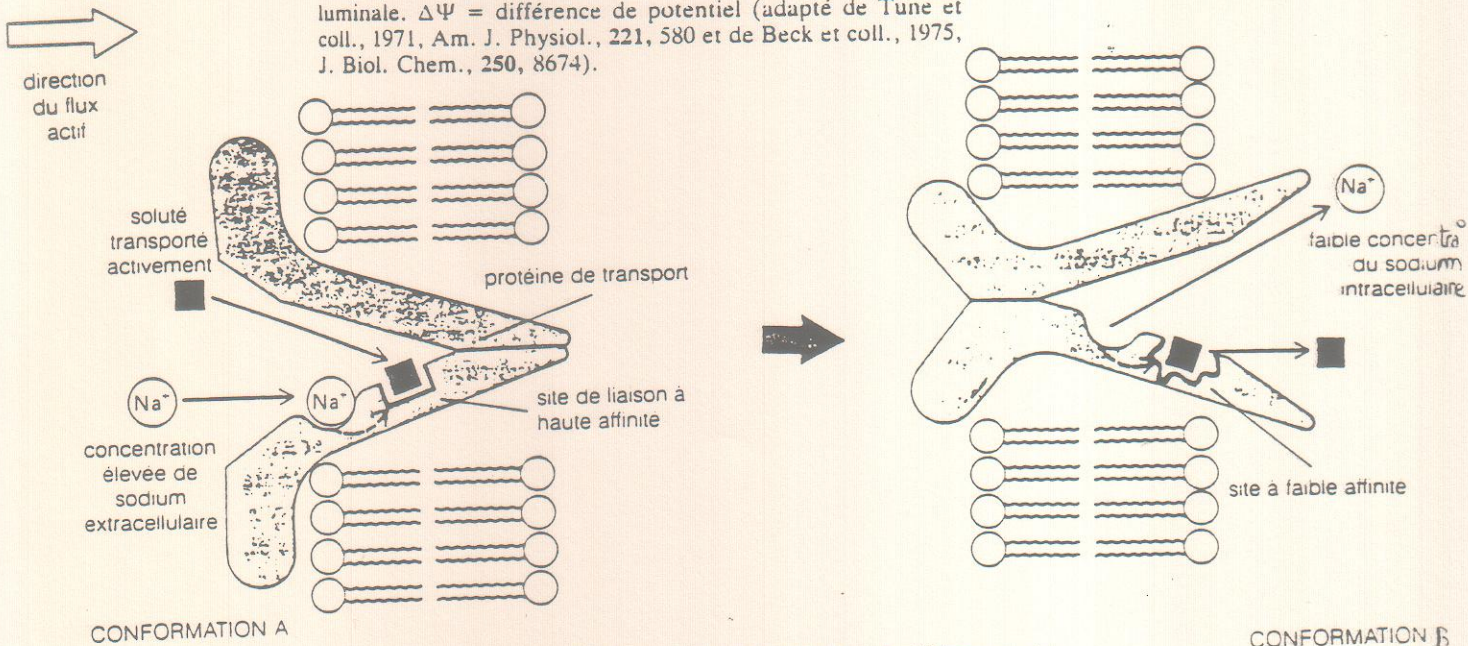
Le diabète sucré est différent : il ne comporte aucun trouble de réabsorption du glucose mais il est dû à une glycémie trop élevée : la filtration est excessive et la charge tubulaire en glucose est trop importante.

. Mécanismes au niveau cellulaire

L'étude sur des préparations membranaires purifiées montre que le transfert est assuré par un système de transporteurs dont le nombre est limité et que la réabsorption du glucose est couplée à la réabsorption du sodium : c'est un transfert actif secondaire.



- Schéma du transfert transépithélial du glucose. La différence essentielle entre les deux étapes membranaires réside dans le besoin d'un cosubstrat (Na^+) à la surface luminale. $\Delta\psi$ = différence de potentiel (adapté de Tune et coll., 1971, Am. J. Physiol., 221, 580 et de Beck et coll., 1975, J. Biol. Chem., 250, 8674).



Transport actif secondaire. Les différences de liaison du sodium au transporteur des deux côtés de la membrane dues aux différences de concentrations du sodium intracellulaire et extracellulaire (gradient de sodium) modifient l'affinité du site de liaison pour l'autre soluté transporté.

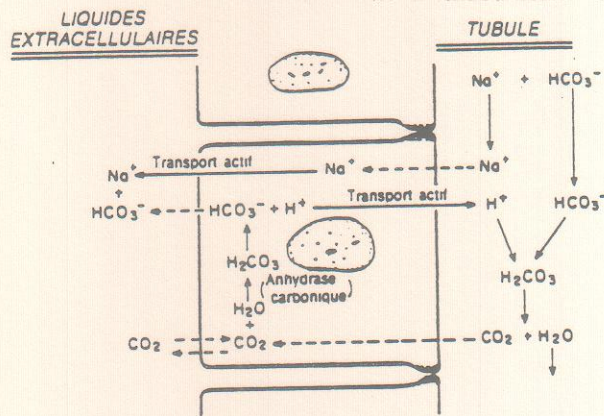
Le glucose entre grâce à un transporteur activé par le sodium, la concentration extracellulaire augmente, le glucose quitte la cellule au niveau basolatéral et est drainé dans les capillaires périlitubulaires.

D'autres substances ont une réabsorption limitée par le TM : ions phosphates, calcium, ions sulfates, acides aminés.

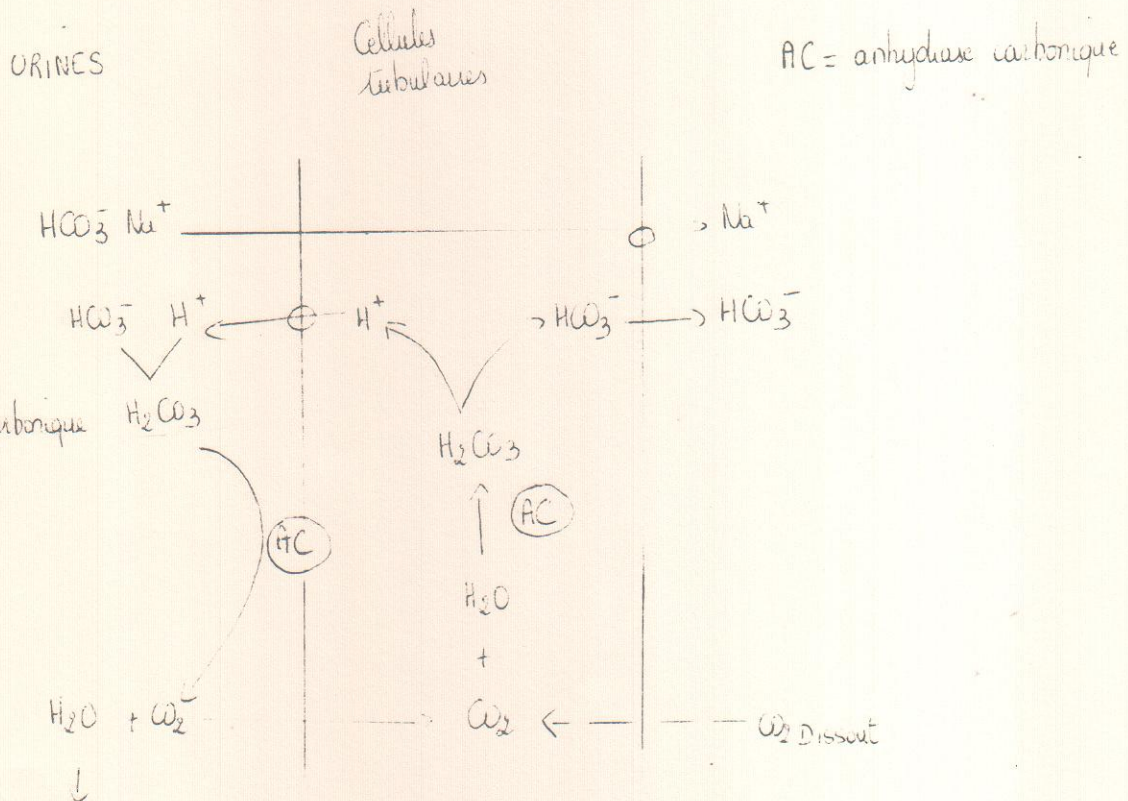
Contrairement au sodium, la quantité absolue réabsorbée est constante.

c) Réabsorption des bicarbonates

HCO_3^- = principal tampon plasmatique.



mécanisme de la réabsorption proximale des bicarbonates



- Les bicarbonates sont réabsorbés sous forme de CO_2 .

- La réabsorption est quantitativement importante : 450 milliéquivalents par 24 heures dont 1 ou 2 milliéquivalents dans l'urine terminale.

HCO_3^- sont filtrés au niveau du glomérule, ils ont une affinité pour Na^+ --> formation du bicarbonate de sodium. Le bicarbonate tamponne les ions H^+ sécrétés de façon active. En même temps, le sodium est réabsorbé : il y a donc égalité des charges.

L'acide carbonique formé : H_2CO_3 subit une action enzymatique et se dissocie en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.

Le CO_2 subit un gradient de concentration entre la cellule et le milieu extérieur, il diffuse dans la cellule alors que HCO_3^- ne peut pas, car la membrane lui est imperméable.

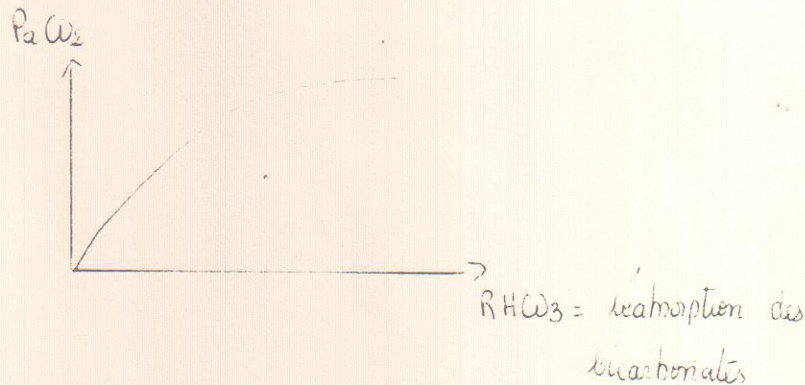
Le CO_2 intracellulaire augmente aussi grâce à du CO_2 dissous qui diffuse aussi dans la cellule.

Sous l'influence de l'anydrase carbonique, le CO_2 est réhydraté et H_2CO_3 se redissocie en H^+ et HCO_3^- . HCO_3^- peut alors diffuser dans les capillaires péri-tubulaires car la membrane basolatérale est ici perméable.

- Localisation

. Pour 90 % elle a lieu au niveau du tube contourné proximal. C'est un phénomène saturable. Elle présente les caractères d'une réabsorption limitée par un TM avec un seuil plasmatique de bicarbonatémie de 27 millimoles par litres.

. Pour 10 % au niveau du tube contourné distal : à ce niveau, le CO_2 intracellulaire provient surtout du CO_2 dissout, ceci explique que lorsqu'on augmente PCO_2 : augmentation de CO_2 dissout, on a une augmentation en bicarbonate plasmatique.



3. Les processus passifs

Ils sont non limités.

--> **H_2O** : L'eau est réabsorbée en fonction d'un gradient osmotique généré par le sodium.

La quantité d'eau réabsorbée au niveau proximal est à peu près égale à celle du sodium = 80 - 85 %.

--> **Ions Cl⁻** : Ils sont réabsorbés grâce à un gradient électrique créé par les mouvements de sodium.

--> **L'urée** : Elle est réabsorbée en fonction du gradient de concentration créé par les mouvements d'eau.

La réabsorption de l'urée augmente quand le débit urinaire est faible, et inversement.

4. Clearance des substances filtrées et réabsorbées

$$C = \frac{UP}{P} \quad UV = FP - T$$

$$C = \frac{FP - T}{P} = F - \frac{T}{P}$$

T représente la quantité réabsorbée.

La cléarance : C est toujours inférieure à la valeur de filtration glomérulaire : 130 ml/minute.

II. LA SECRETION TUBULAIRE

1. Généralités

Elle a lieu surtout pour les substances inutiles ou toxiques.

Ce sont les mêmes phénomènes que pour la réabsorption mais en sens inverse. Ils peuvent être actifs ou passifs.

2. Processus actifs

1) Sécrétion des protons :

C'est un phénomène actif limité par un gradient.

- Mise en évidence : on fait une perfusion acide chez un animal. On mesure le pH urinaire.

Si on acidifie, le pH urinaire diminue jusqu'à une valeur proche de 4,5.

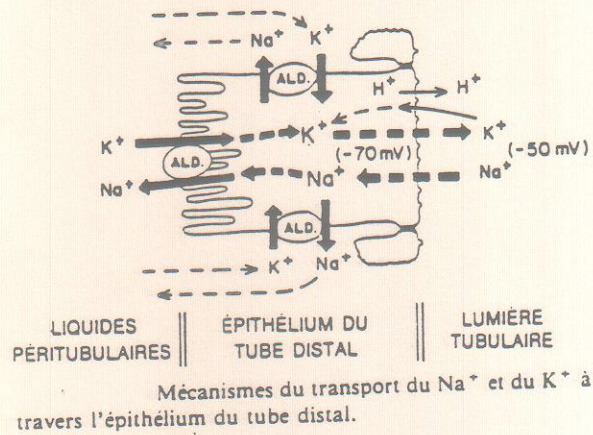
Si le pH plasmatique est de 7,4, on a une différence de 3 unités donc de 1 pour 1000.

Le gradient maximal est de 1000. Mais la présence de taupons retarde le gradient : Ammoniaque et POH^{3-} .

- Localisation :

Au niveau du tube contourné proximal, ^{et du} ~~le~~ tube contourné distal.
Elle repose sur l'activité d'une pompe à H⁺ couplée à la réabsorption du sodium.

2. Sécrétion du potassium



Les transferts rénaux de K^+ sont complexes.

Sa clearance inférieure à 130 ml/min laisserait supposer qu'il est réabsorbé plutôt que sécrété.

Or, K^+ est d'abord filtré dans le glomérule et réabsorbé à 90 % au niveau du tube contourné proximal puis sécrété au niveau du tube contourné distal.

La sécrétion repose sur l'activation de la Na^+ / K^+ ATPase, on a donc une augmentation du K^+ intracellulaire.

K^+ ne passe pas au niveau de la membrane basolatérale mais passe au niveau apical : K^+ diffuse dans le secteur urinaire.

Il y a un contrôle hormonal exercé par l'aldostérone.

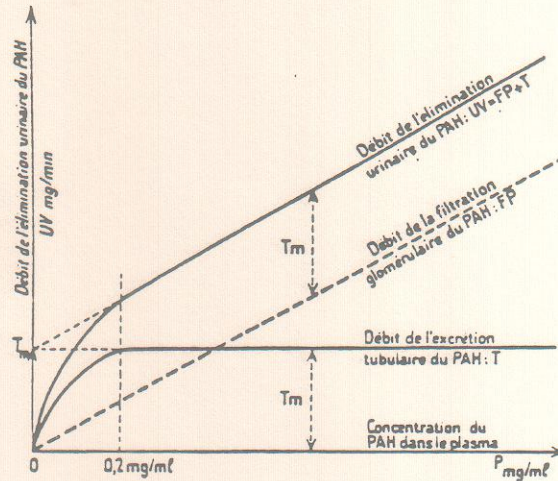
3. Sécrétion limitée par un TM

Elle concerne de nombreuses substances le plus souvent exogènes : médicaments, colorants, contrastants radiologiques.

Exemple de l'acide para-amino-hippurique : PAH.

Le flux sanguin rénal pourra être calculé à partir de la clearance de PAH.

--> **Données expérimentales** : On utilise la même manipulation que pour le glucose.



— *Élimination urinaire de l'acide para-amino-hippurique (PAH).*

Aux hautes concentrations plasmatiques (P supérieur à $0,2 \text{ mg/ml}$), la quantité excrétée par le tube est constante. Elle s'inscrit sur l'axe des ordonnées par le vecteur OT_m . Chez l'Homme elle est d'environ 75 mg/min .

La TM du PAH = 75 mg/minute .

--> **Intérêts** :

- Comme pour le glucose, $TMPase$ constitue un index de la valeur fonctionnelle rénale.

- La clearance de PAH permet de connaître la valeur du flux plasmatique rénal (FPR).

. On utilise le principe de Fick : voir "l'excellent cours du Professeur ^{BARRIS} ~~Bauer~~".

$$FRP = \frac{UV}{[PAH]_a - [PAH]_v}$$

UV = quantité de substance retrouvée dans les urines terminales
 $[PAH]_a$ = concentration au niveau artériel
 $[PAH]_v$ = concentration au niveau veineux.

Mesurer $[PAH]_v$ est difficile.

Pour une $[PAH]$ plasmatique inférieure à $0,1 \text{ mg/ml}$, tout le PAH passe dans les urines terminales, on n'a donc pas besoin de $[PAH]_v$.

Schema 1

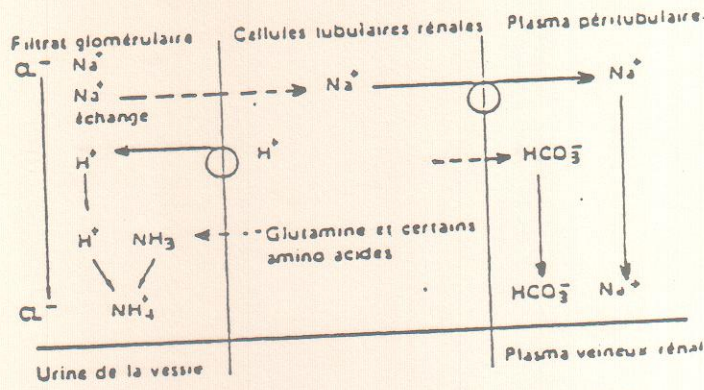
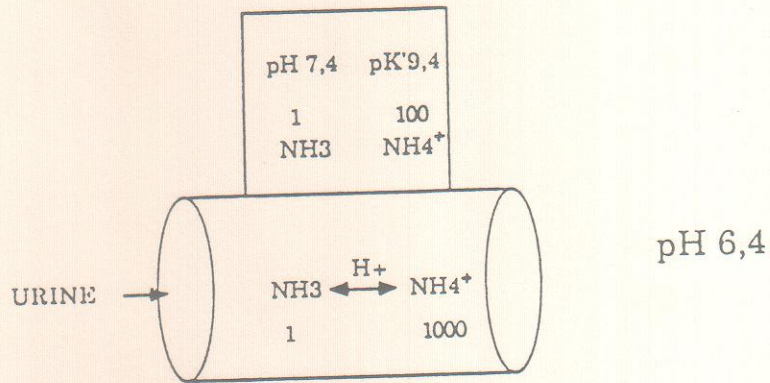
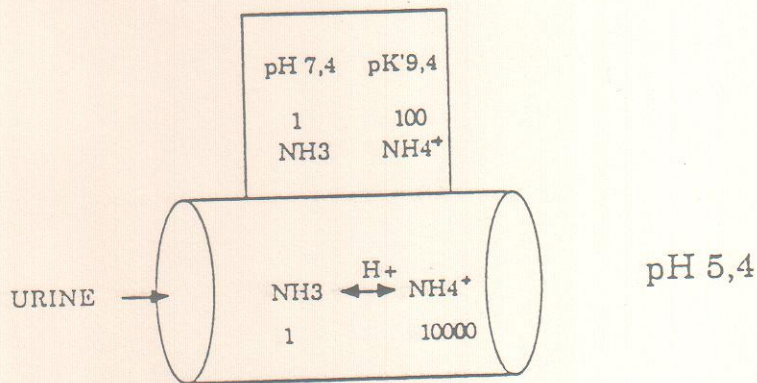


Schéma représentant l'excrétion rénale d'ions ammonium.
(in H.W. DAVENPORT)

Schema 2



Schema 3



Sécrétion tubulaire d'ammoniaque: rôle du pH urinaire

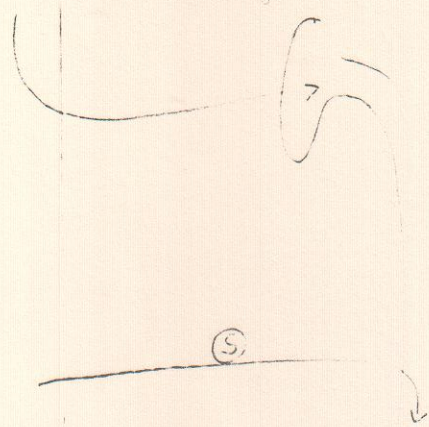
AGA

PAH
filtré

glomérule

AGA = Arteriole
glomérulaire
afférente

la quantité
qui reste après la
filtration par le
glomérule est
éliminée par sécrétion



On a $C_{PAH} = \frac{UV}{P}$

C_{PAH} = Clearance de PAH.
Donc $FPR = C_{PAH} = 650 \text{ ml/mln.}$

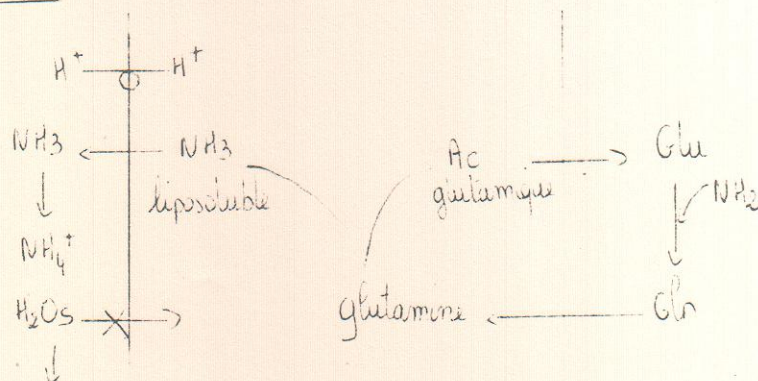
$FSR \text{ (flux sanguin rénal)} = \frac{FPR \times 100}{100 - Ht}$ avec $Ht = \text{Hématocrite}$

Si $Ht = 45 \rightarrow FSR = 1200 \text{ ml/min.}$

. **Remarque :** - La filtration glomérulaire $F = 130 \text{ ml/min.}$
 - $FPR = 650 \text{ ml/min.}$
 Rapport des 2 = $\frac{F}{FPR} = 20 \%$. Donc 20 % de plasma sont filtrés.

3. Processus passifs : sécrétion des NH_4^+ cf schéma 1, 2 et 3

pôle urinaire



NH_4^+ est amené par les transporteurs sous forme de glutamine au niveau du rein. Sous l'action de la glutaminase, il y a dissociation en NH_3 et acide glutamique. NH_3 est gazeux et liposoluble, il franchit la barrière apicale des cellules. NH_3 passe ensuite dans l'urine où il se combine avec $\text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$.

NH_4^+ est hydrosoluble donc ne peut plus repasser la barrière phospholipidique apicale \rightarrow diffusion piégée.

4) Clearance des substances filtrées et sécrétées :

$$C = \frac{UV}{P} \quad UV = FP + T$$

$$\text{donc : } C = \frac{FP + T}{P} = F + \frac{T}{P}$$

Les substances filtrées puis sécrétées ont une clearance supérieure à 130 ml/min.

CHAPITRE V LA REABSORPTION DE L'EAU ET DU Na Cl

1. GENERALITES

Par 24 heures, production par le rein de :

- 180 l d'urine glomérulaire (300 mosm/l)
- 0,8 à 1,5 l d'urines terminales :
osmolalité : - variable en fonction de l'hydratation,
- au maximum : 1200 mosm/l.

--> Durant le transit tubulaire : il y a donc :

- une diminution du volume de 100 fois,
- un phénomène de concentration au plus facteur 4.

--> Deux phénomènes différents :

- Premier phénomène assurant une diminution du volume urinaire sans phénomène de concentration, soit une réabsorption proportionnée d'eau et de Na Cl.

- Deuxième phénomène assurant une concentration des urines, soit une réabsorption d'eau supérieure à une réabsorption de Na Cl.

2. METHODES D'ETUDE

a) Conditions expérimentales

Chez les animaux hydropéniques (privés de boisson, donc ayant besoin de concentrer leurs urines).

b) Méthodes

Echantillons urinaires obtenus par stop flow ou microponction --> localisation des phénomènes.

- Mesure de deux index :

- . $\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$ = index de concentration des urines.
- . $\frac{U_{inuline}}{P_{iruline}}$ = index de mouvement de l'eau.

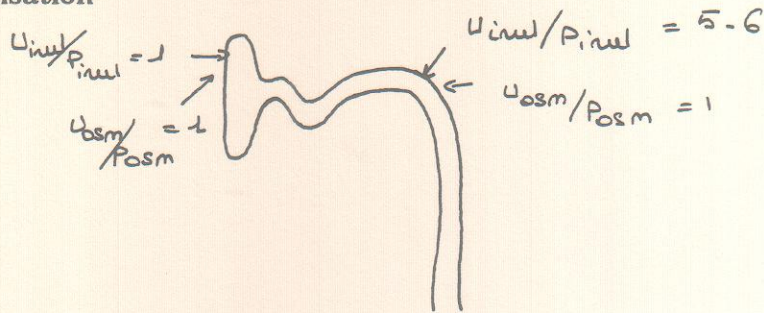
(U = Urine / P = Plasma)

Ex. : Rapport = 5 ==> 80 % d'eau réabsorbée.

3. REABSORPTION PROPORTIONNELLE D'EAU ET DU Na Cl (1er phénomène)

= Diminution de volume sans concentration des urines.

a) Localisation



==> Il existe au niveau du tube contourné proximal (TCP) une réabsorption d'eau importante (80 à 85 %).

Comme $U_{osm} / P_{osm} = 1$: Réabsorption d'eau sans concentration au niveau du TCP.

b) Mécanismes

Au niveau du TCP : réabsorption active du Na^+ --> 80 à 85 %.
 Cette réabsorption entraîne la création d'un gradient osmotique engendrant une réabsorption passive de l'eau (pour équilibrer ce gradient).

c) Synthèse

Réduction du volume urinaire :

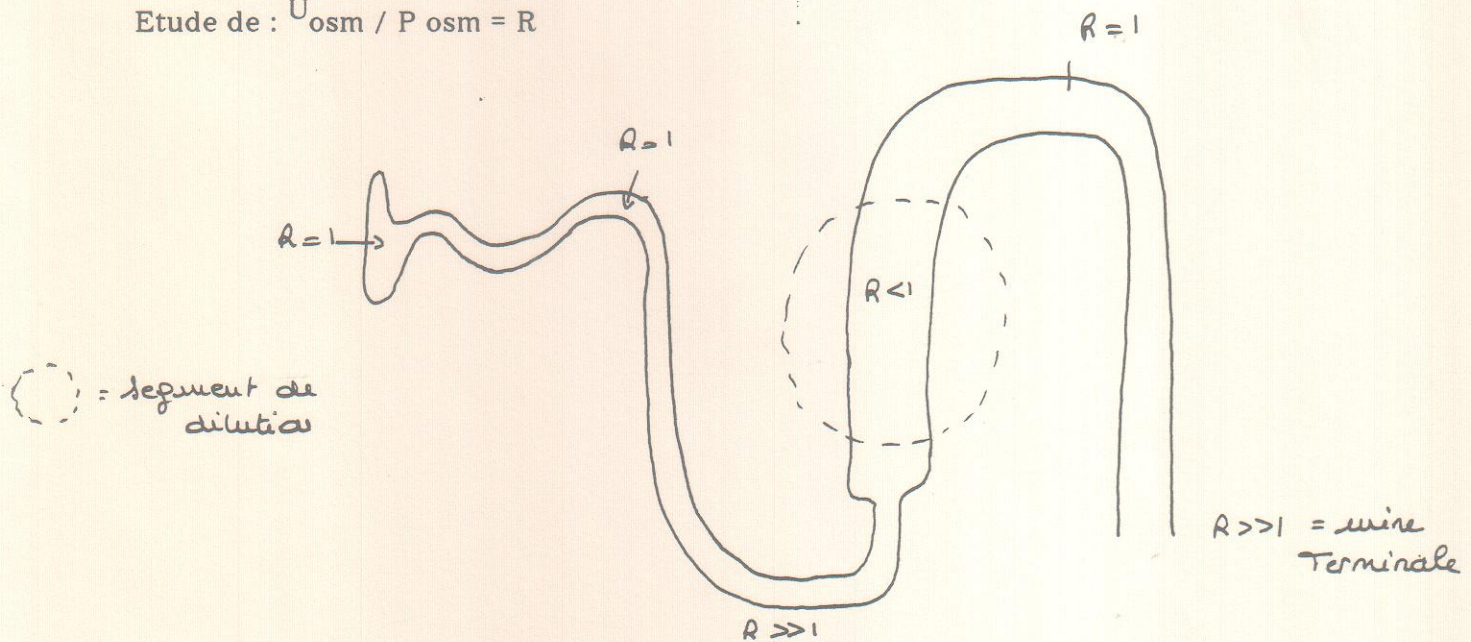
- = réabsorption d'eau et de sel,
- = au niveau du TCP,
- = 80 à 85 % de la filtration glomérulaire.

==> 30 à 35 l / 24 H d'urines iso osmotiques parviennent à l'anse de Henlé.

4. CONCENTRATION DES URINES
(2ème phénomène)

a) Localisation

Etude de : $U_{osm} / P_{osm} = R$



==> Seul endroit où l'osmolalité augmente de façon durable : en bas du **Tube Collecteur (TC)**

b) Mécanismes

■ Existence d'un gradient osmolaire corticopapillaire.

- Osmolalité du cortex voisine de l'osmolalité plasmatique (300 mosm/l).
- Au niveau de la papille : osmolalité supérieure (jusqu'à 1200 mosm/l).

=> Augmentation de l'osmolalité au sein du tissu rénal, (c'est-à-dire vers les couches profondes).

■ Perméabilité du tube collecteur.

- Très perméable à l'eau.
- Très peu, voire imperméable à Na^+ .

=> A cause du gradient osmolaire, l'urine du TC est dans un milieu ayant une osmolalité de plus en plus importante. Pour s'équilibrer avec le tissu environnant, et étant donné la perméabilité du TC, il y a sortie d'eau et donc concentration des urines.

Ici les mouvements d'eau sont indépendants de ceux du sodium : Eau libre.

c) Origine du gradient corticopapillaire

--> Rôle de l'anse de Henlé (AH)

Physiologie comparée :

Rôle important, car :

- seuls les animaux ayant une AH peuvent concentrer leurs urines,
- chez les animaux pouvant concentrer leurs urines, plus l'AH est longue, plus la capacité de concentrer est grande.

--> Propriétés de l'AH

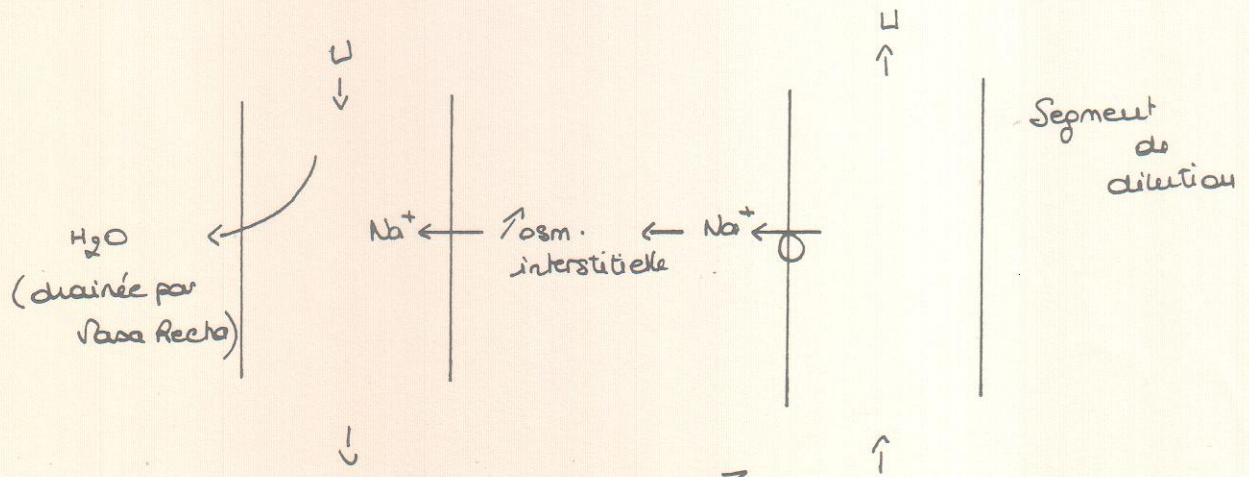
- Branche descendante : - Perméabilité importante à l'eau, faible à Na^+
- Pas de transfert actif (Cf Histologie)
- Branche montante : - Perméabilité nulle à l'eau, importante à Na^+
- Segment de dilution : Réabsorption active de Na^+ .

--> Fonctionnement

= Principe du contre courant multiplicateur.

■ Mécanisme de base :

= Transfert de Na^+ entre les deux branches où l'urine circule en sens inverse.



Ce phénomène élémentaire se déroule sur toute la hauteur du segment de dilution
 => multiplication du résultat car les effets sont additifs.
 (Cf schéma).

Résultats : Accumulation de Na dans la partie basse de l'anse :

- ==> gradient,
- ==> diminution du débit liquidien (H₂O --> Vasa recta).

d) Critique du système

- Réabsorption de Na⁺ active localisée au niveau du segment de dilution.
 Si cette réabsorption est seule en cause, comment expliquer l'origine de l'augmentation importante de l'osmolalité en dessous du segment ?

Constatation :

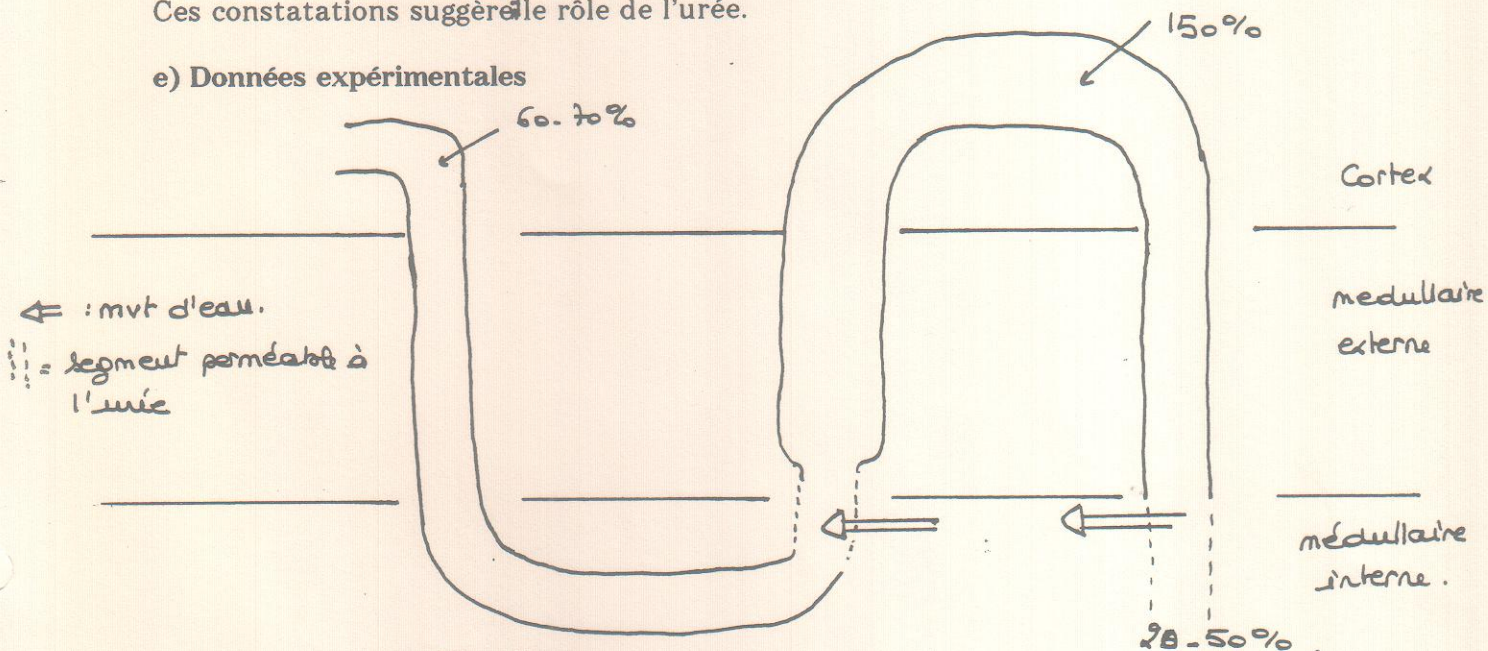
- Une carence en protéine entraîne une diminution de la capacité à concentrer les urines.

Or protéines = association d'acides aminés dont la dégradation = urée.

- Animal carencé en protéines + urée --> restauration de ces capacités.

Ces constatations suggèrent le rôle de l'urée.

e) Données expérimentales



: segment perméable à l'urée :

- branche ascendante grêle de l'anse de Henlé (AH),
- partie profonde du tube collecteur (TC)
- Enrichissement de l'urine en urée dans l'AH.
- Réabsorption d'urée au niveau du TC.

f) Cycle de l'urée (KOKKO)

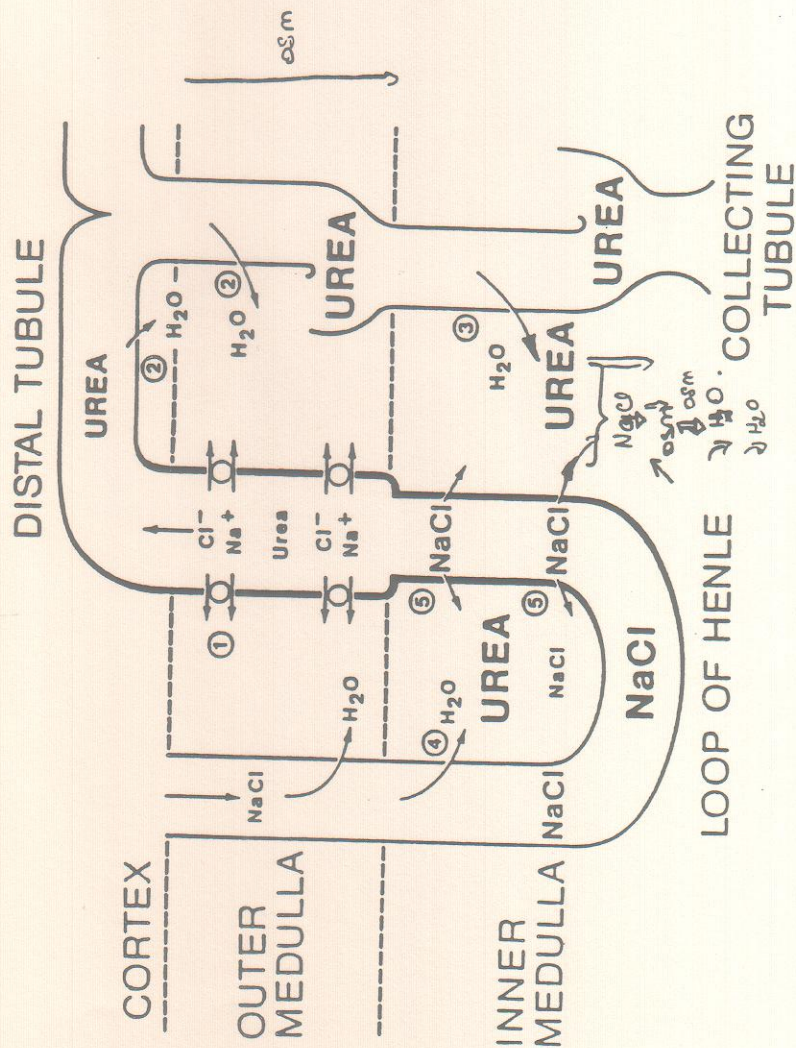
Permet d'expliquer comment l'urée permet la concentration des urines.

Cf schéma.

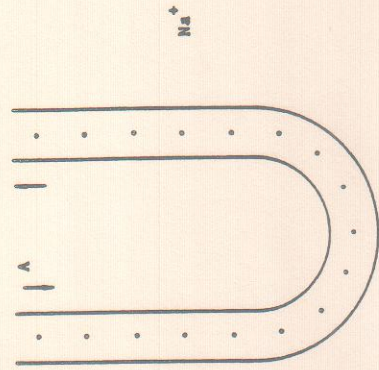
- Phénomène passif secondaire à la réabsorption de Na⁺ active au niveau du segment de dilution.

- Explique l'augmentation du Na⁺ et l'osmolalité de la médullaire interne où il n'existe pas de réabsorption active de Na⁺.

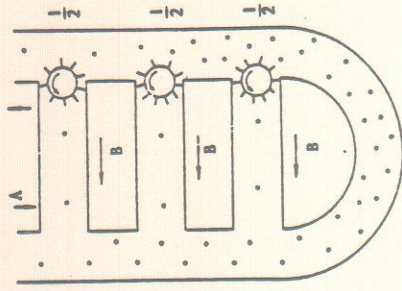
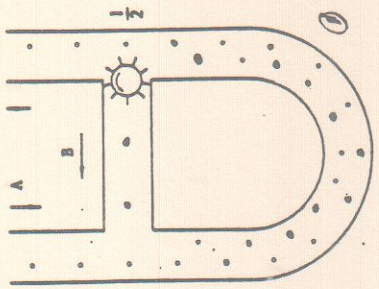
(Augmentation de l'osmolalité par sortie de Na Cl de l'anse + sortie de l'urée du tube collecteur).



Recent Modifications of the Countercurrent Hypothesis by Stephenson and Kokko and Rector. Both the thin ascending limb in the inner medulla and the thick ascending limb in the outer medulla, as well as the first part of the distal tubule, are impermeable to water, as indicated by the thickened lining (compare Fig. 1 and 2). In the thick ascending limb, active chloride reabsorption, accompanied by passive sodium movement (1), renders the tubule fluid dilute and the outer medullary interstitium hyperosmotic. In the last part of the distal tubule and in the collecting tubule in the cortex and outer medulla water is reabsorbed down its osmotic gradient (2), increasing the concentration of urea that remains behind. In the inner medulla both water and urea are reabsorbed from the collecting duct (3). Some urea re-enters the loop of Henle (not shown). This medullary recycling of urea, in addition to trapping of urea by countercurrent exchange in the vasa recta (not shown) causes urea to accumulate in large quantities in the medullary interstitium (indicated by the large type), where it osmotically extracts water from the descending limb (4) and thereby concentrates sodium chloride in descending-limb fluid. When the fluid rich in sodium chloride enters the sodium-chloride-permeable (but water-impermeable) thin ascending limb, sodium chloride moves passively down its concentration gradient (5), rendering the tubule fluid relatively hypo-osmotic to the surrounding interstitium.



MODELE A 2 ETAGES



PAS DE TRANSFERT

MODELE A 2 ETAGES

Na⁺
repass
le passage

5. REGULATION

L'élimination hydrosodée est contrôlée par de nombreuses hormones.

--> **ADH : antidiurétique :**

- Polypeptide
- Libérée par la post hypophyse,
- Agit sur des récepteur V2 au niveau du TC provoquant une augmentation de la perméabilité à l'eau et l'urée.
==> Favorise la concentration des urines.

--> **Aldostérone**

- Hormone stéroïdienne
- Produite par les corticosurrénales
- Agit sur le tube contourné distal en augmentant la réabsorption du Na⁺ (et donc fuite potassique).

--> **AFN = atrial natriuretic factor**

- Polypeptide
- Sécrété par des cardiocytes auriculaires
- Action natriurétique : différents mécanismes dont l'inhibition de la réabsorption du Na⁺ au niveau du TCD.

CHAPITRE VI FONCTION ENDOCRINE DU REIN

1. ERYTHROPOIETINE

Cf cours de Mme Guibaut (2ème Année)

2. Vitamine D3 = Cholecalciférol

- Rôle important dans l'équilibre phosphocalcique : propriétés antirachitiques.

- Vit D3 native (alimentaire ou endogène) = inactive
 - ↓ Hydroxylation hépatique
 - 25 OH D₃ = inactive
 - ↓ Hydroxylation rénale
 - 1,25 (OH)₂ D₃ = active

3. Le système rénine-angiotensine (SRA)

Cf schéma

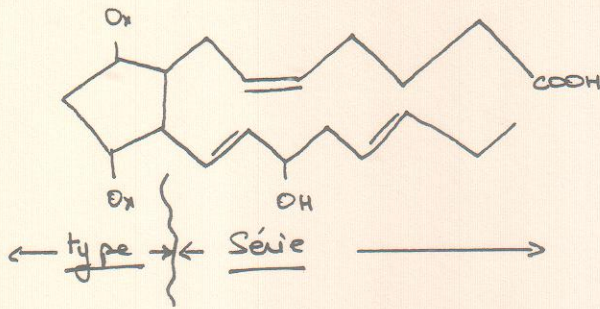
Angiotensine II : Vasoconstriction par action directe sur les cellules musculaires lisses (AT I > AT II).

Aldostérone : libération stimulée par action directe au niveau de la zone glomérulée des corticosurrénales.

4. Les prostaglandines

= Médiateurs locaux produits par tous les tissus (sauf la prostate) = ubiquitaire.

a) Structure



(A ne pas savoir par coeur)

Type : de A à I (variation de la fonction oxydée)
 Série: de 1 à 3 (variation du nombre de double liaison).
 Série prépondérante = série 2.

b) Synthèse

Cf schéma

Remarque :

- Endopéroxydis = 2 molécules instables :
 $PG\ G2 \leftrightarrow PG\ H2$ qui est active.
- Les inhibiteurs spécifiques sont surtout développés pour le Tromboxane A₂.

c) Effets rénaux

- Hémodynamiques :

- . PG E₂ et PG I₂ chez l'homme : vasodilatatrice
 - . TX A₂ chez l'homme : vasoconstrictrice (potentialise les PGF).
- > effet essentiellement préglomérulaire.

- Tubulaire :

PG E₂ : diminue les effets de l'ADH --> augmentation du débit urinaire.

- S R A :

E₂ et I₂ : stimulateur puissant de la libération de rénine.

- Effet global : vasodilatateur.

Pathologie : augmentation du tromboxane A₂ : vasoconstricteur.

5. SYSTEME KALLIKREINE - KININE

a) Synthèse

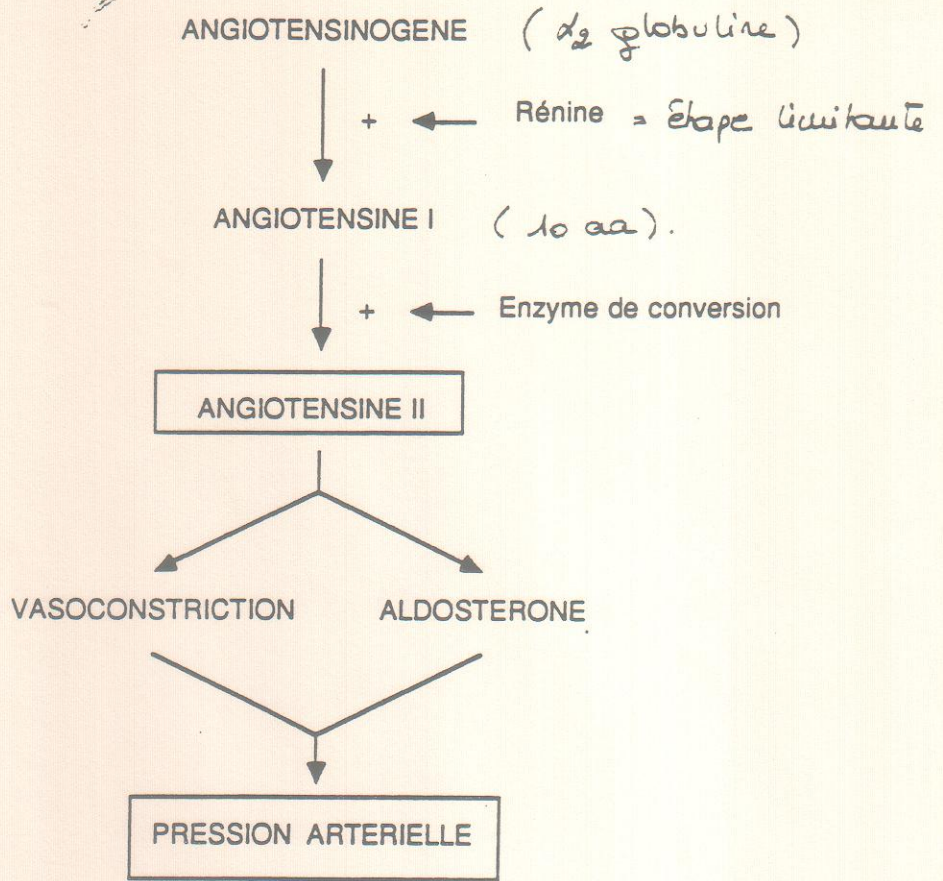
Cf schéma.

b) Effets rénaux

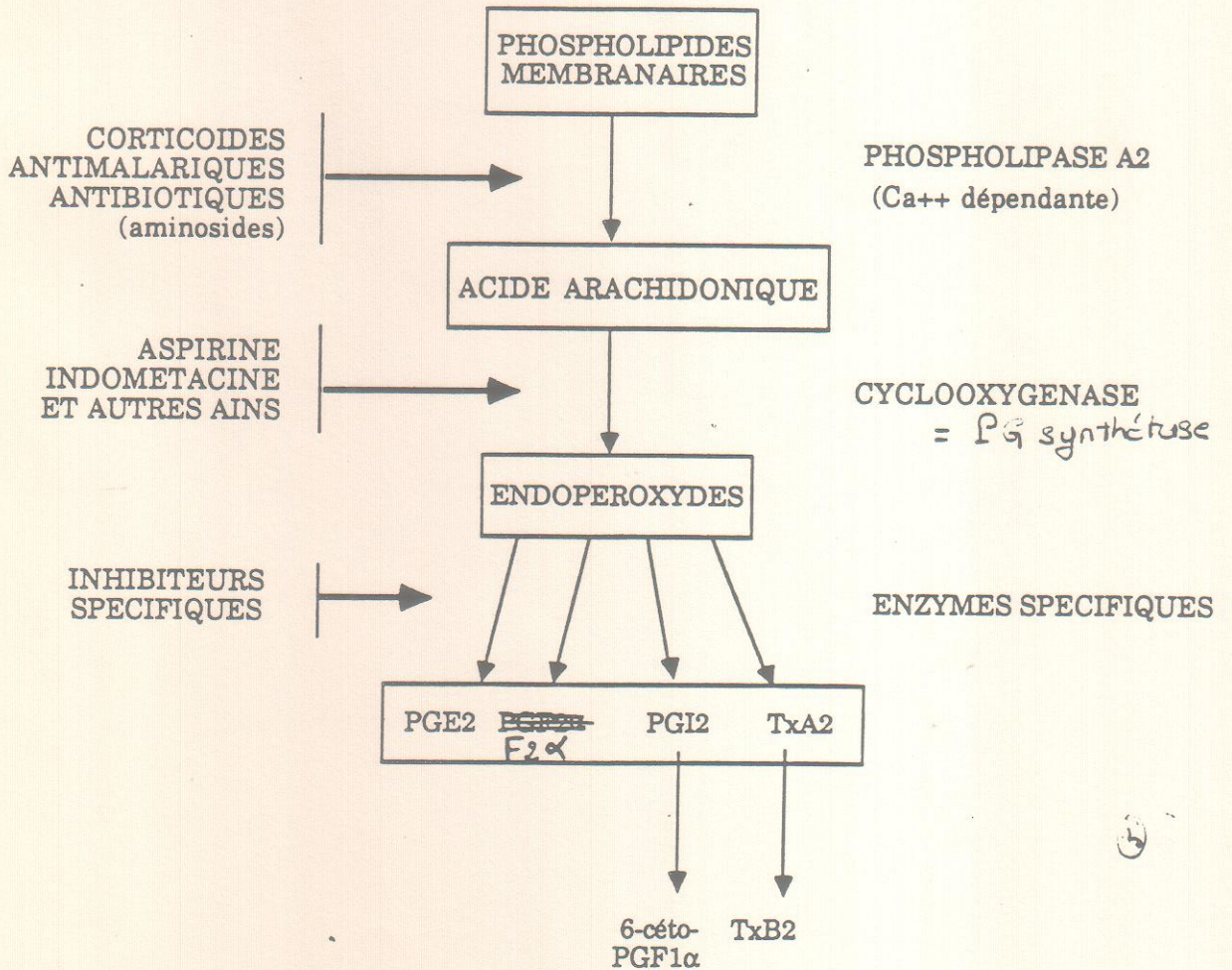
Expérimentalement : vasodilatateur et natriurétique.

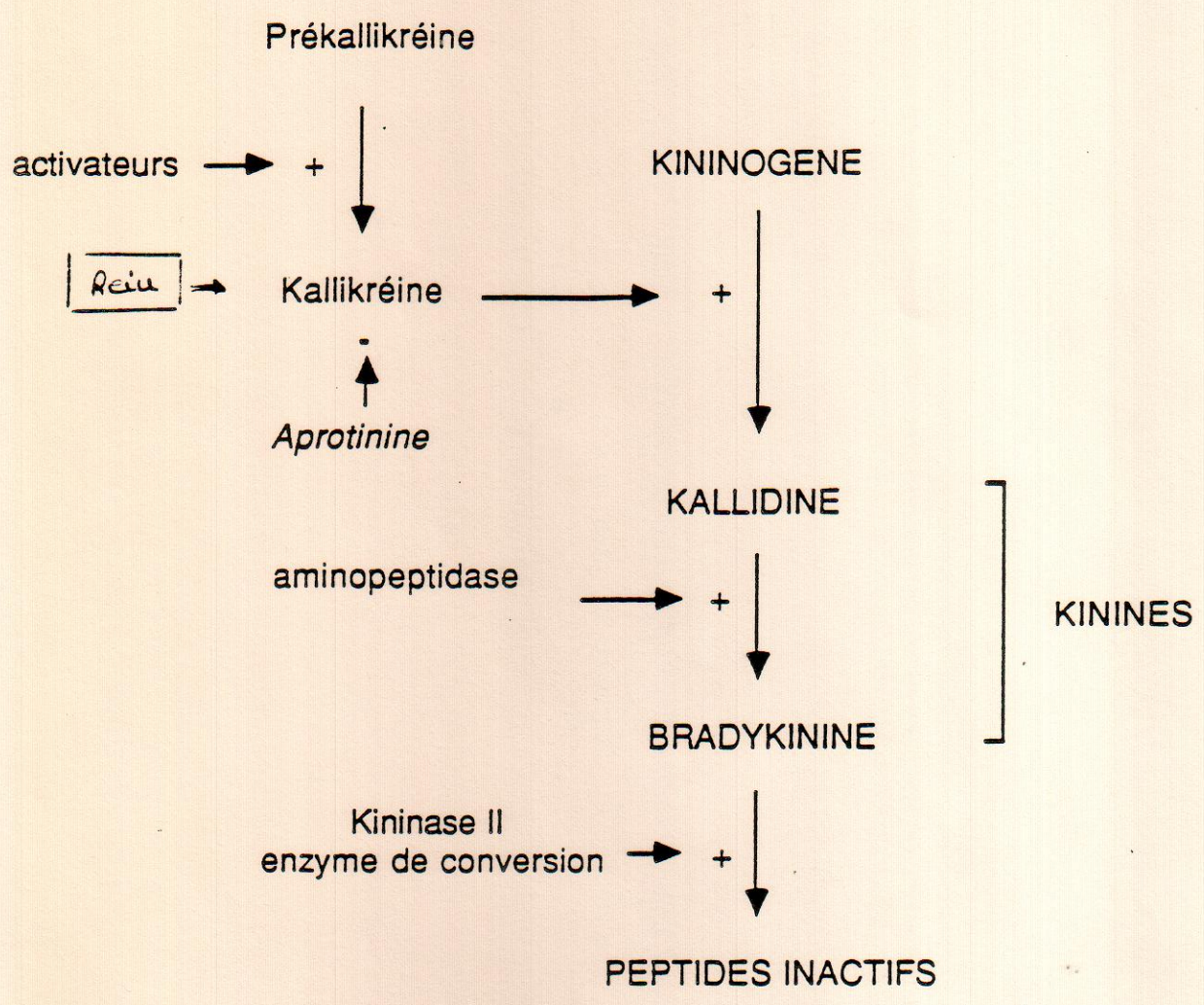
Physiologiquement : incertains :

Pourrait participer à l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (du fait de la similitude Kinase II et enzyme de conversion).



AINS = anti inf non stéroïdiens.





Equilibre
acido basique
(Eq A/B)

I généralité

pt fondamental : le fonctionnement & normal avec grand stabilité du milieu intérieur.

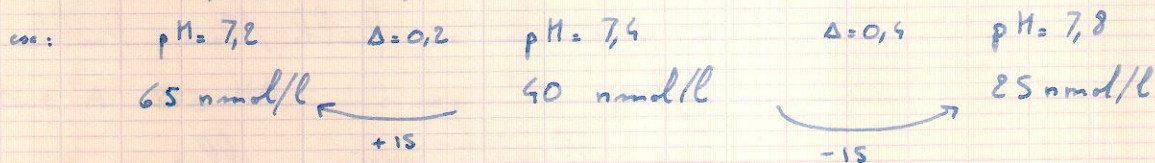
↳ ↑ série de mécanismes visant à maintenir la série de paramètres.

synt complexe = être évolué parmi ces paramètres : le pH.

A. rappels.

$$\text{pH} = -\log |\text{H}_3\text{O}^+| \quad \text{en mol/l}$$

notation + pratique que les conc réelles mais dit forme la réalité physiologique.



distorsion

expression $\log |\text{H}_3\text{O}^+| \rightarrow$ minimiser les Δ conc en $|\text{H}^+|$.

B. valeurs.

$$\text{pH moy sag} : 7,4$$

$$\bar{v} : 7,38 \quad (\text{avec } \text{CO}_2)$$

si $\text{pH} < 7,4 \rightarrow$ acidoses

si $\text{pH} > 7,4 \rightarrow$ alcalose.

limite physiologique $7,4 \pm 0,05$
en dehors, valeurs pathologiques extrêmes $\approx 6,3$
 $7,8$, compatibles avec la vie.

$7,45 \rightarrow 45 \text{ n mol/l}$
 $7,35 \rightarrow 35 \text{ n mol/l}$) $\Delta = 10 \text{ n mol/l} \rightarrow$ faible.

causes:

- activité métabolique normale \rightarrow produit \ominus CO_2

$\text{CO}_2 =$ ac potentiel

CO_2 libéré = $12,5 \text{ mol/j}$

= $12,5 \cdot 10^3 \text{ n mol/j}$

- alimentation (corréé nutrit)

métabolisation des gr sulfates et autres.

acidité potentielle : $150 \cdot 10^6 \text{ n mol/j}$.

\Rightarrow \exists syst régulateurs très efficaces.

II les syst tampons.

A. rappels

= syst qui permettent d'atténuer les ΔpH
lorsqu'on ajoute ou retire des H^+ du milieu étudié.

ls constitués ac faible / base faible conjugué.

capture H^+ par : $\text{AH} \rightleftharpoons \text{A}^- + \text{H}^+$

leur efficacité varie. elles se quantifient par leur
pouvoir tampon, dépend de façon importante \approx leur
 pK_a .

B. nature

cytos gr : minéraux, protéiques.

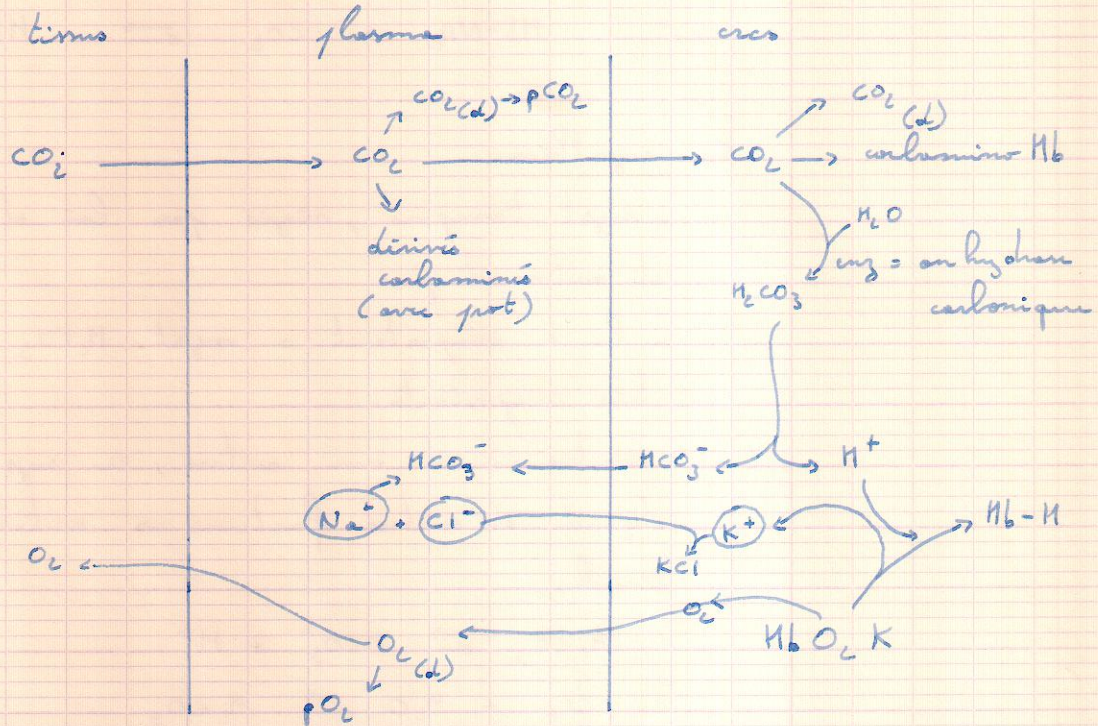
1) les syst tampons minéraux

a) $\text{H}_2\text{CO}_3 / \text{HCO}_3^-$



principal tampon du plasma.

HCO_3^- formé au niv^o de RH



b) syst phosphates mono/diacides.

le schéma est le m.

pK = 6,8, plus proche du pH à l'équilibre que celui du HCO₃⁻ / H₂CO₃.

serait plus efficace en théorie, mais en pratique très faible conc (1/6e du bicarbonate).

rôle important au niv intra & minaire.

c) syst tampons protéiques.

a) en niv plasma.

représenté par, la plupart, de protéinates de Na. (formes anioniques).



conc importante + faible pK

↳ syst efficace malgré tout.

b) au niveau de R.H.

représenté par Hb, la globine est capable
fixer $\text{CO}_2 \rightarrow$ carbasmino Hb = ac faible.

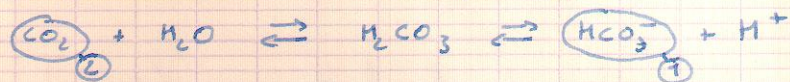


c. synthèse.

- syst tampons, régit par loi d'action de masse, rapides
et automatiques.

- le + important = syst $\text{H}_2\text{CO}_3 / \text{HCO}_3^-$ car conc
très importante.

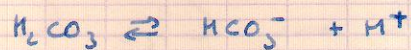
contrairement aux autres, ce syst est ouvert, il
dépend d'autres facteurs \rightarrow activité ventilatoire et
rénale.



⊕: $|\text{HCO}_3^-|$, contrôlé par activité rénale.

⊙: CO_2 dépend de l'activité ventilatoire.

d. équations fondamentales.



Loi d'action de masse:

$$K = \frac{|\text{H}^+| |\text{HCO}_3^-|}{|\text{H}_2\text{CO}_3|}$$

$$\Leftrightarrow \frac{1}{K} = \frac{|\text{H}_2\text{CO}_3|}{|\text{HCO}_3^-|} \cdot \frac{1}{|\text{H}^+|}$$

$$\Leftrightarrow \log \frac{1}{K} = \log \frac{|\text{H}_2\text{CO}_3|}{|\text{HCO}_3^-|} + \log \frac{1}{|\text{H}^+|}$$

$$pK = pH + \log \frac{|H_2CO_3|}{|HCO_3^-|}$$

$$pH = pK + \log \frac{|HCO_3^-|}{|H_2CO_3|} \quad \text{relation Henderson Hasselbalch (HH)}$$

équation inutilisable

car impossibilité de définir les concs des 2 esp. s.

$$* \frac{|HCO_3^-|}{|H_2CO_3|} = ?$$

on connaît : $CO_{2T} = CO_{2d} + \underbrace{H_2CO_3 + HCO_3^-}_{\rightarrow \frac{1}{1000}, \text{ négligeable.}}$

$$\Rightarrow CO_{2T} = CO_{2d} + HCO_3^-$$

$$\Rightarrow HCO_3^- = CO_{2T} - CO_{2d}$$

\rightarrow pas directement mesurable

mais $CO_{2d} = a \cdot pCO_2$.

$$\text{donc } |HCO_3^-| = CO_{2T} - a \cdot pCO_2$$

$$* \frac{|H_2CO_3|}{|HCO_3^-|} = ?$$

= forme hydratée de CO_{2d}

= proportionnelle avec CO_{2d} pour lequel il est en Eq.

$$|H_2CO_3| = a \cdot pCO_2$$

$$\Rightarrow pH = pK + \log \frac{CO_{2T} - a \cdot pCO_2}{a \cdot pCO_2} \quad \text{(HH modifiée)}$$

intérets :

- paramètres connus et mesurables.
- 3 paramètres : pH, CO_{2T} , pCO_2 .
- comprendre les rôles respectifs du poumon et reins.

III rôle des poumons.

Cf 2^e année.

l'activité ventilatoire contrôle pO_2 et pCO_2 .

ex, si \rightarrow ventilation, $\uparrow pCO_2 \rightarrow \rightarrow pH$.

" \uparrow " " , $\rightarrow pCO_2 \rightarrow \uparrow pH$.

la ventilation agit sur l'équilibre ac/lac.

de plus:

. Hc ΔpH modifie le fonctionnement ventilatoire

ex: $\rightarrow pH$ (acidose) \bar{a} cause extra-respiratoire

\hookrightarrow hyperventilation

$\hookrightarrow \downarrow pCO_2$

$\hookrightarrow \uparrow pH$.

. en contrôlant pCO_2 , la ventilation contrôle l'Eq A/B.

. la ventilation régule l'Eq A/B, mais ce phénomène est peu durable, \bar{a} intervention rapide.

II rôle des reins.

\ominus immédiat et \oplus durable. contrairement aux poumons.

intervenir:

. élimination H^+

phénomène limité par gradient

. réabsorption HCO_3^-

actif, fonction de la p_aCO_2 .

lorsque des fonctions reins \rightarrow troubles Eq A/B.

ex: $\uparrow PaCO_2$ (CO_{2d}) \bar{a} acidose, $\rightarrow pH$

$\Rightarrow \uparrow$ sécrétion H^+ et \uparrow réabsorption HCO_3^-

$\Rightarrow \uparrow CO_{2T}$

$\Rightarrow \uparrow pH$

V troubles de l'Eq A/B.

A. nature

suivant valeur du pH : acidoses ou alcaloses.

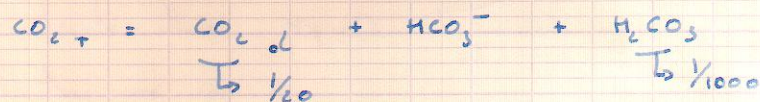
suivant l'importance des troubles : compensés ou décompensés
(±0,05) hors limites.

analyse équation HH.

- troubles ventilatoires $\rightarrow pCO_2$
- " rénaux \rightarrow réabsorption $HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$
- " métaboliques \rightarrow & produisant trop de H^+ , si H^+ alors neutralisés par HCO_3^- , consommation excessive de $HCO_3^- \rightarrow HCO_3^-$, $\rightarrow CO_2 + H_2O$.

en pratique : en fonction du paramètre le plus affecté

- troubles respiratoires (modif pH et pCO_2)
- " extra-respiratoires (modif pH et $CO_2 + H_2O$) = rénaux + métaboliques.



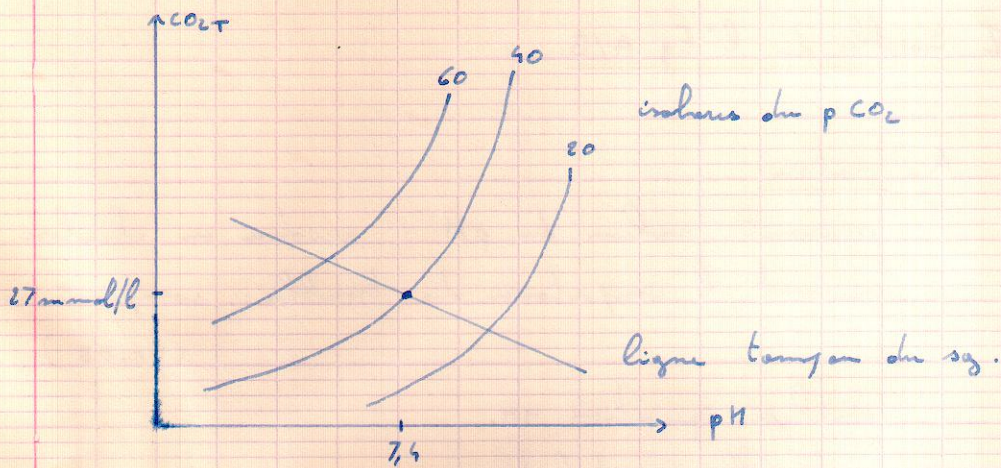
si pCO_2 modifié, les troubles respiratoires affectent plus que le $CO_2 + H_2O$ ($\frac{1}{20}$).

B. diagramme de Davenport.

= expression graphique de l'Eq A/B.

intérêt de visualisation

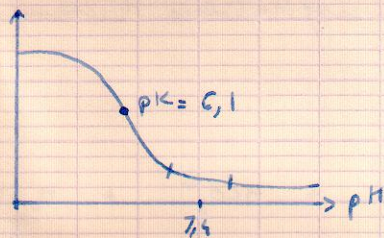
- du paramètre affecté
 - des mécanismes de compensation.
- constitué par 4 éléments.



pour 1 pH, 1 CO_{2T} , l'équation donne une seule valeur de pCO_2 .

on peut obtenir toutes les valeurs de pH avec une pCO_2 fixe (isobares) pour CO_{2T} .

la ligne tampon reflète le pouvoir tampon de HCO_3^- .
à droite, alors que la titration donne une sigmoïde.



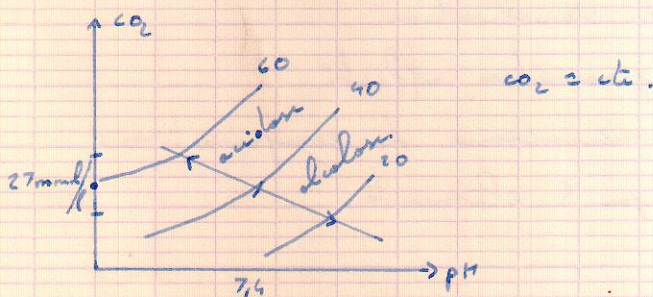
la sigmoïde est là, mais droite = zoom de la sigmoïde.

cette droite a une pente faible car on est loin du pt d'inflexion.

en queue de courbe.

c. troubles d'origine respiratoire.

la ventilation contrôle pCO_2 et pH (en sens contraire) mais le ΔpCO_2 affectant plus le CO_{2T} .



1) alcalose respiratoire.

\uparrow pH lié à \downarrow $p\text{CO}_2$

peu fréquente, 2 situations:

- lorsqu'on monte en altitude car tendance à hyperventiler (pression barométrique \rightarrow \rightarrow $P_a\text{O}_2 \rightarrow$.)
- hyperventilation chez personne ayant pris des analgésiques cardio-respiratoires ("Coramin").

2) acidose respiratoire

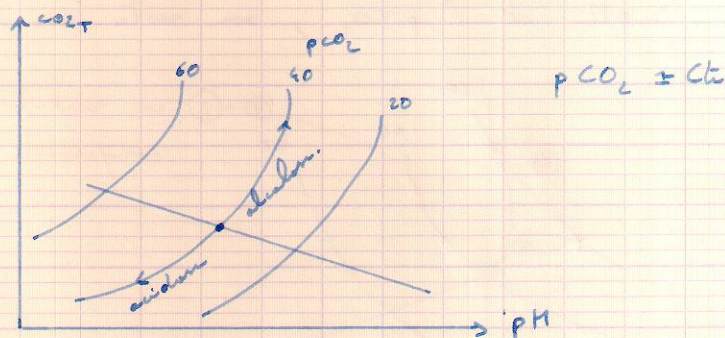
\downarrow pH lié à \uparrow $p\text{CO}_2$

plus fréquente, hyperventilation due à

- insuffisance respiratoire
- agents pharmacologiques dépriment les centres bulbaires (barbituriques, morphine...).

D. troubles extra-respiratoires.

variations fortes du CO_2T ,
pb rénale ou métaboliques.



1) alcalose

peu fréquente, \uparrow pH \uparrow CO_2T (même)

- apport excessif en HCO_3^- (par perfusion prolongée en HCO_3^-).

- perte d'acide (notamment importante en liq gastrique = ac en argin \emptyset gastrique par sonde).

c) acidose

↳ pH et \downarrow CO_2T , plus fréquent.

- production de métabolites acides

· physio : exercice musculaire

· patho : diabète pancréatique (acétoniques).

- insuffisance rénale en sécrétion H^+ \downarrow .

- \uparrow perte substances basiques (diarrhées aiguës chez le nourisson).

E. mécanisme de compensation.

= logiques.

si acidose anionique, on tend vers alcalose.

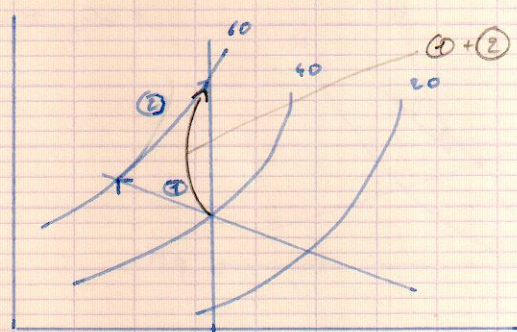
si trouble respiratoire, on compense par mécanismes extra-respiratoires.

et inversement.

a) exemple 1.

acidose respiratoire.

↳ pH et \uparrow pCO_2 , on reste sur la ligne l'isopne ①



④+② en réalité
composition des 2.

② → mise en jeu extra respiratoire, alcalose.

\uparrow $\text{pCO}_2 \rightarrow \uparrow$ HCO_3^- réabsorbé, \uparrow HCO_3^- glomérulaire,

$\rightarrow \uparrow$ $\text{CO}_2\text{T} \rightarrow$ retour au pH normal.

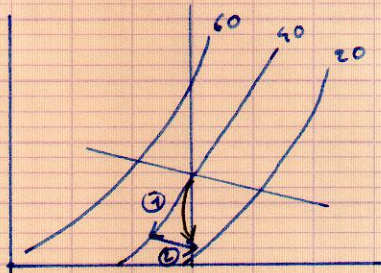
après compensation, le pH est normalisé, pCO_2 toujours élevé, le CO_2T a augmenté. la compensation ne porte que sur le pH.

→ la seule mesure du pH ne permet pas de caractériser l'Eq A/B du sujet

2) exemple 2.

acidose métabolique respiratoire.

↳ pH ↓, \uparrow CO_2T , pCO_2 ↓ normale.



compensation par alcalose respiratoire

si \uparrow pH, alors pousse par centres bulbaires.

↳ hyperventilation → \downarrow pCO_2

pH normalisé, mais CO_2T type laisse \downarrow pCO_2 modifié.

← pratique ① + ② en même temps.

glandes endocrines
généralités.

I introduction.

- organisation des espèces évoluées \equiv complexité \uparrow .
- ↳ \exists de syst de coordination pour harmoniser l' Σ .
et son bon fonctionnement.
- chez l'homme, 2 syst.
 - syst nerveux.
messager = signaux électriques (trains de PA).
cheminant le long des voies nerveuses.
adaptés à des réponses rapides et brèves.
 - syst hormonal.
messager = molécules produites par les glandes endocrines
(hormones = H).
aucun support anatomique individualisé, H véhiculés
vers organe cible par sang.
ajustements fonctionnels = moins rapides mais plus durables.
- en théorie, syst \neq .
- pratique, frontière pas aussi nette.
- = transmission influen nerveux sur les synapses neurotransmetteurs pouvant être des hormones (neuro hormones = sérotonine)
certains hormones peuvent être hormones-neuro, ex hormone antidiabétique par ADM.

le SN module l'activité sécrétoire de nbx gl. endocrines et inversement, les H modifient la réponse d'un organe stimulé par le SN.

→ notion de syst. neuro-endocrinien.

II caractères généraux des gl. endocrines.

A appels.

endocrine : direct de sang

exocrine : vers l'extérieur.

certaines ont les 2 fonctions, ex des pancréas avec insuline (endo) + enz et électrolytes (exo).

B. critères.

- histologiques

. vascularisation ++++

. absence de canaux excréteurs.

. doit avoir & posséder H l'équipement de synthèse des hormones.

- biochimiques.

présence d'une substance spécifique de la glande et de la sang veineux affluents.

- expérimentaux.

l'ablation de la gl. endocrine doit faire apparaître des symptômes très identiques et qui doivent disparaître si on injecte de l'extrait gl. ou H.

- évolution

. le passage sang n'est pas nécessaire

↳ ∃ hormones locales (ex EDRF)

. structures glandulaires : pas nerveuses, certaines

substances en PGS = prostaglandines = H produites par Hs Ca²⁺.

- précurseur de la gl, et non pas l'hormone active:
 - précurseur inactif = pro hormone
 - enz essentielle (en rénine).

III caractères généraux des H

A. nature.

- 3 groupes principaux.
- polypeptides (AA polymérisés, les + nbx)
- H. stéroïdes : dérivent du cholestérol, C₁₈ → C₂₁, issues des gonades → androgènes, œstrogènes, progestérone ou des corticostéroïdes → cortisol, aldostérone.
- dérivés d'AA.
 - cas : sérotonine, du Trp
 - h thyroïdiennes, de Tyr
 - catécholamines, de Tyr.

B. métabolisme.

1) biosynthèse et sécrétion.

• H polyAA

idem à protéines.

ls hormones ou pro hormones.

inclusion de granules sécrétoires (golgi).

libération par exocytose (par ↑[Ca²⁺] cytosolique).

• H stéroïdes.

précurseur = cholestérol. puis ac⁰ enz mitochondriales ou réticulaires.

pas de granules sécrétoires, ni stockage, libération

immédiats.

hormones liposolubles \rightarrow diffusent.

• H dérivés de AA

variable.

2) transport.

• H poly AA.

\rightarrow forme libre

• H stéroïdes + thyroïdiennes.

2 formes, 1 libre, 1 liée.

1 fraction est prise en charge par une protéine porteuse, la forme libre est la seule active.

% très faible, $< 1\%$

99% ou plus \rightarrow forme fixée. intérêt: sont protégés de la dégradation.

forme liée \rightarrow pool de réserve.

3) inactivation

biogène très régulée.

variable selon les cas.

C. mode d'action des hormones.

message transmis à distance, au niv des $\&$ cibles, \exists syst de reconnaissance spécifique: les récepteurs hormonaux pour décoder le message hormonal et de le transmettre aux syst effecteurs.

récepteur | affinité | hormone.
| spécificité |

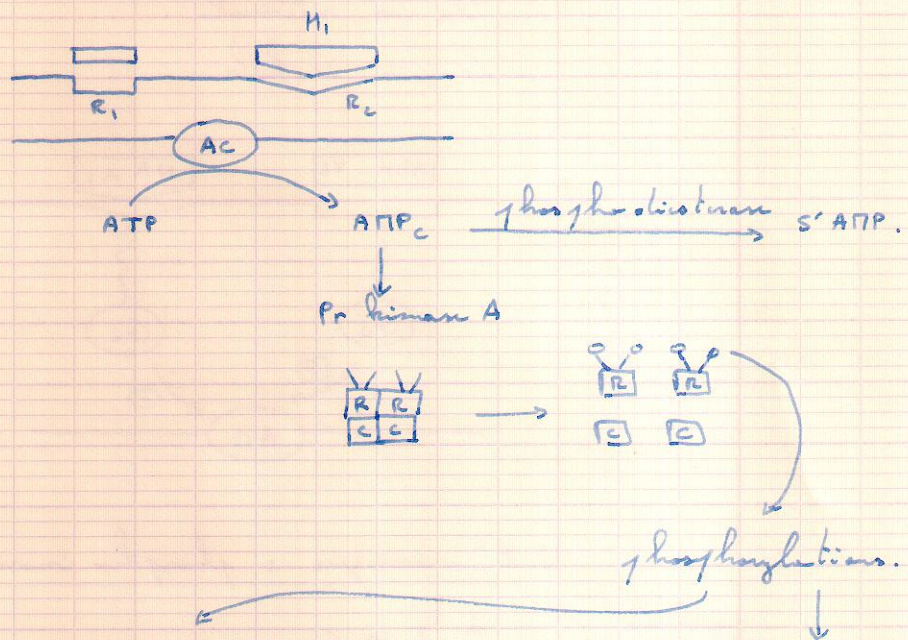
1) récepteurs membranaires.

cas des H hydrophiles (poly AA + catécholamines)

a) 1^{er} messager: AMP_c .

découvert par Sutherland \rightarrow 57.

interaction H/Récepteur \rightarrow activation d'une enz
 mb: l'adénylyclase qui convertit le transp ATP \rightarrow ATP_c
 qui le plus vite va activer une protéine kinase A.
 qui va phosphoryler des prot de structure ou des enz.



ni Pr de structure

ni enz \rightarrow cascade enz

Cou ADM \rightarrow perméabilité \uparrow
 pour ces ions de la mb).

Pr kinase formée de 4 unités (2 régulatrices + 2 catalytiques)
 \rightarrow nec 4 ATP_c pour 1 kinase.

l'ATP_c composé transmet aux syst & le message
 \rightarrow l' message.

Observations:

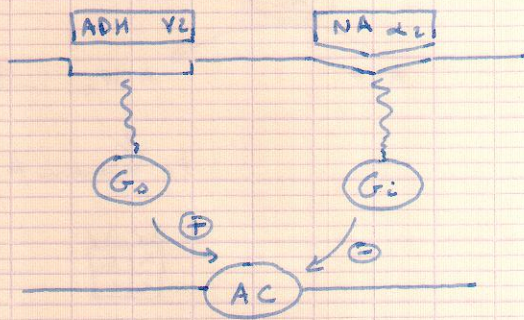
- le % ATP_c varie de façon identique aux % H.
- \uparrow ATP_c précède tjrs l'effet hormonal
- administration ATP_c (ou équivalent stable) reproduit tjrs l'effet de l'H.
- l'effet hormonal \uparrow lorsque inhibiteur de l'ATP_c phosphorylase.

comment se fait le lien R/AC?

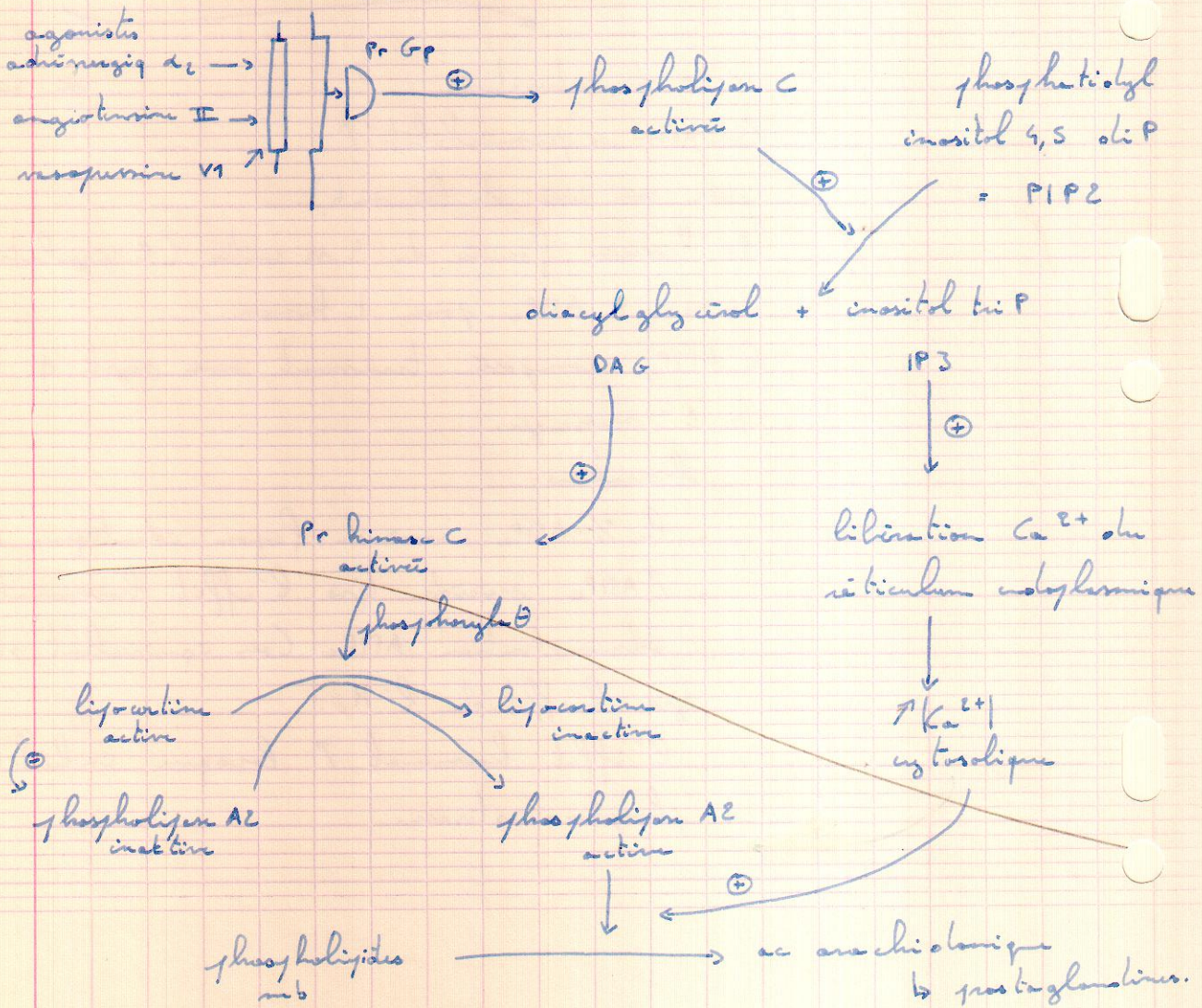
le couplage fait intervenir la protéine G
(qui fixe les nucléotides G) et qui peut 3 ou 2 formes.

$G_s \rightarrow$ stimule

$G_i \rightarrow$ inhibe.



b) 2^e messagers : phospho inositides mb.



2) récepteurs intracell.

pour H stéroïdes + thyroïdiennes

franchissent facilement car liposolubles.

on trouve un récepteur nucléaire (cytoplasmique : car lyse, et on retrouve des morceaux détachés du noyau lors des études).

→ transcription du gène → formation d'ARNm

↳ découpage → 1 ou + chaines prot. spécifiques.

de certains cas : pas de transcription mais répresseur.

↳ réprime fonction $\&$.

3) conclusions.

importance de la notion de récepteur R.

physio : spécificité du syst hormonal.

patho : signe de maladie, déficits ou absence de récepteurs spécifiques à hormones.

ex : - diabète insipide néphrogénique

- GH, déficit récepteur de l'hormone de croissance
↳ nanisme hormonal.

- absence de récepteur à la testostérone.

↳ syndrome de testiculaire féminisant.

D. mécanismes généraux de la régulation de la sécrétion H.

1) principe de base : le feed back.

= régulation négative régulatrice.

variable biologique mesurée et comparée à valeur de consigne, si Δ → corrections, mise en jeu pour \rightarrow écart.

comparaison : chaudière.

2) modalités

variable \rightarrow schémas.

- simples. en générales endocrines \rightarrow cumulée
par \rightarrow glycémies. générales sensible à glycémies.
↳ direct.
- complexe.
ex: syst hypothalamo hypophysaire.

II principes généraux d'études des fonctions endocrines.

= plan

A. mise en évidence de l'action.

= observations cliniques.

puis confirmation chez animal.

par suppression / substitution totale ou partielle.

B.

C. étude des propriétés hormonales.

animal entier

organe

fraction sub- ϕ .

D. étude de la régulation de la sécrétion.

1) dosages hormonaux

plasma ou urinaires.

statiques.

- biologique

- physicochimiques

- technique par compétition (radio-immunologie
ou enzyme immunologie).

2) cinétique hormonale.

fonction du taux de sécrétion / 24h.

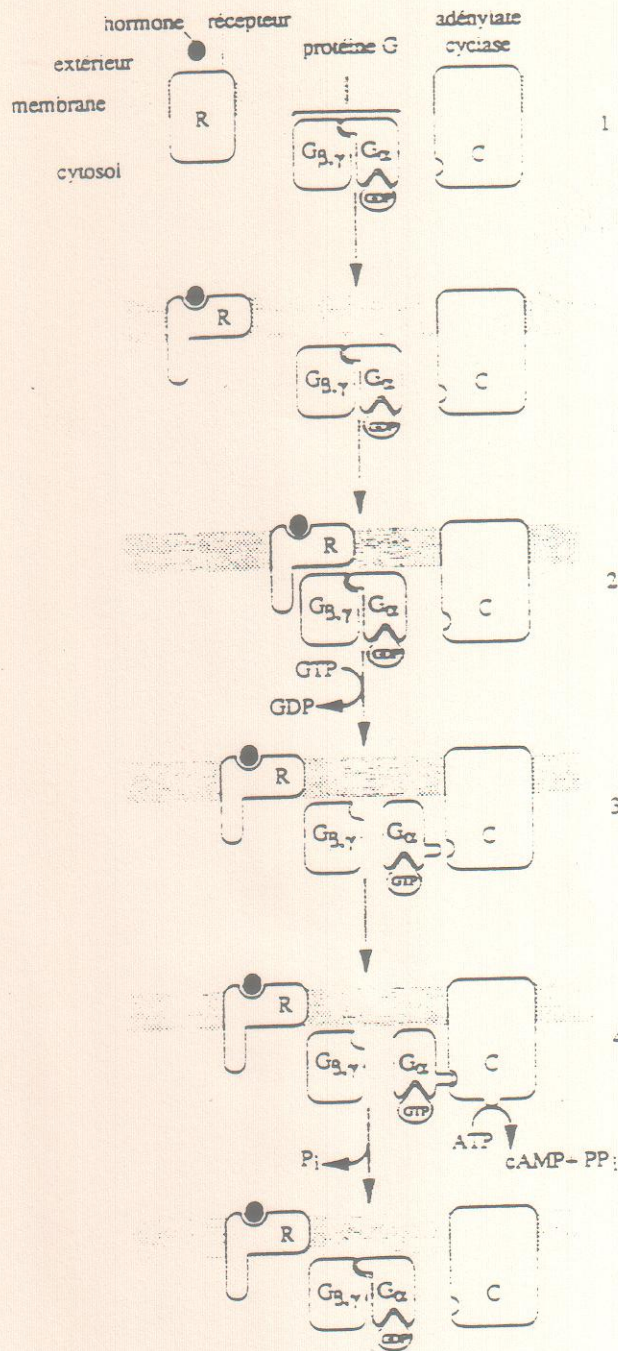
et importance de l'épuration = clearance métabolique.
≠ méth.

$$|H| = \frac{SR \rightarrow \text{sécrétion}}{HCR \rightarrow \text{clearance}}$$

→ perfusion continue d'une hormone identique marquée
↳ tracer. jusqu'à ce que sa conc se stabilise.

$$HCR(\text{tracer}) = \frac{\text{délit de perf}}{|\text{tracer}| \text{ à l'Eq}}$$

$HCR(\text{tracer}) = HCR(\text{hormone})$
puis même | hormone endogène |
↳ calcul du taux de sécrétion.



. Protéine G formée de
 3 sous-unités α, β, γ
 . la sous-unité α fixe GTP
 et GDP et a une activité
 GTPasique.
 . Δ de Conf. spatiale

TRANSDUCTION DU MESSAGE HORMONAL PAR L'INTERMÉDIAIRE DE LA PROTEINE G DANS UN PROCESSUS AMPc DEPENDANT

à insérer à la fin du chapitre "Glandes endocrines - fécondité"

du pancréas endocrins

pancréas = double fonction
exo : rôle +++ de digestion
endo : étudié ici.

I données morphologiques.

A. macroscopiques.

- = glande allongée, présente triple obliquité (B → H, AV → AN, D → G). 3 parties:
- la tête, de volume fermé par le duodénum
 - le corps, en arrière de l'estomac.
 - la queue, en contact avec face interne de la rate.

B. microscopiques.

unité fonctionnelle = îlots de Langerhans, îlots & entourés par un m. en contact de nbx capillaires + terminaisons nerveuses. Ortho et Para.

2 millions îlots / pancréas → 1% de sa masse.

55% de parenchyme exocrine.

analyse + fins.

- α A ou α , 20%, périphérie, produit le glucagon (hypog)
- β B ou β , 70%, centre, " " insuline (hypog)
- le reste : 5% formé par

⊕ D ou S, périphériques, synthèse somatotrope.
⊕ F ou PP, périphériques, produisent le polypeptide pancréatique (PP).

II suppression de fonction.

A. meth expérimentales.

1) chirurgie

pancratocomie totale, efficace mais on voit les effets de la suppression gl coenzyme, perturbe les résultats

troubles métaboliques et nutritionnels → difficultés d'interprétation.

2) chimique.

destruction des α & β par allosane : très utilisé

streptozotocine : moins utilisé, peu présentations.

B. résultats

= diabète murin expérimental.

caractérisé par troubles sur les 3 axes métabolismes.

1) atteinte métabolique glucidique.

rapide, 1h après opération.

→ hyperglycémie.

importante $\times 3$ à 4

présente chez animal à jeun

accentuée par administration glucides.

→ glycosurie

conséquence de l'hyper G, dès que $|G| \geq 1,8$ à 2 g/l (Tm de reins).

→ polyurie.

↑ diluit urinaire

polyurie osmotique due à 1G1 urinaire

↳ polydipsie (soif).

conséquence sur le secteur liquidien.

hyper G → ↑ Posm extra → déshydratation intra +

↓
glycosurie → polyurie → déshydratation extra +

↳ double déshydratation

↳ boire.

→ enfin, ↓ glycosurie hépatique et musculaire.

c) atteinte métabolisme des lipides.

secondaire aux glucides.

malgré hyper G, les glucides sont ⊖ utilisés

↳ déficit énergétique

↳ ↑ lipolyses.

↳ paramètres:

• → quotient respiratoire → 1 à 0,7

• ↑ 1AG1 libres circulants

⇒ chez le sujet normal.

→ AG par β-ox → oxydation de 2C (hélice de Lysons)

fournit 5 ATP + radical acétyl se forme acétyl CoA.

↳ acétyl CoA de cycle Krebs

mais la + importante

↳ synthèse AG

↳ phénomène de condensation, formation corps cétoniques
(acétone, ac acéto acétique, ac β hydroxy butyrique)

↳ synthèse cholestérol.

b) pour le diabète sucré.

↳ cycle Krebs fonctionne mal (enzymes insulino-dépendantes).

↳ Eq acétyl CoA \longleftrightarrow AG oléique libre

↳ synthèse cholestérol, peu importante.

↳ dérivation vers formation corps cétoniques ↑
amplification coronale.

→ acideur métabolique.

compensé par alcalose respiratoire mais peu durable
et qui décroît.

→ coma acido-cétonique

→ décès.

3) atteinte du métabolisme protéique.

↑ catabolisme protéique

car la ϕ usage de réserves l'E par la digestion protéique. (AA glucoformateurs) néoglycogénogénèse.

→ poids corporel, amaigrissement rapide.

↑ élimination urinaire d'azote.

4) autres troubles.

+ désordre

ex: répartition des ions intra/extra ϕ
en du K^+

tendance à quitter la ϕ

↳ aggrave la déshydratation cellulaire.

5) synthèse

trouble initial = mauvaise utilisation des glucoses.

puis ↑ lipolyse

et ↑ catabolisme des AA.

III substitution de fonction.

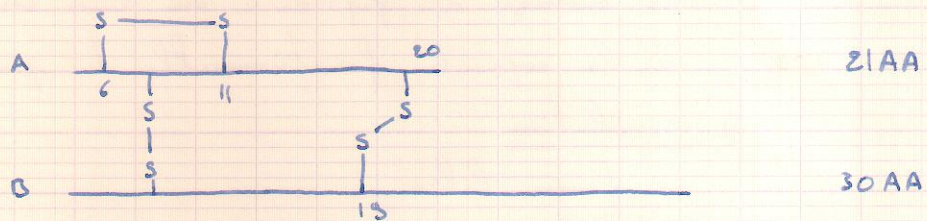
chien : pancréatoclectomie totale + greffe pancréas sur con
↳ régression des troubles

origine des troubles : surpression pancréas endocrin.

parmi les 11 pancréatiques, insuline est la seule à \rightarrow glycémie.

A. structure.

polypeptide 2 chaînes $\alpha + \beta$. A ou B.



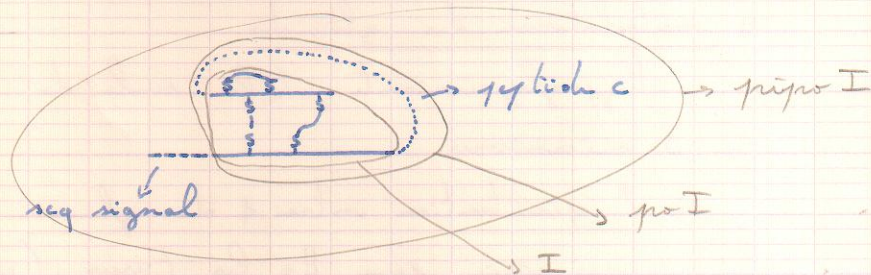
selon espèce : modifs sur 30B, 7 à 10 A.

différences intraspécies, traitement par insuline de porc \rightarrow
Ag, production d'Ac \rightarrow \rightarrow effets thérapeutiques de
l'insuline exogène.

B. métabolisme

1) synthèse

au niv des α & β des îlots de Langerhans.
synthèse protéique de la pré-proinsuline.



au niv cytoplasme \rightarrow golgi \rightarrow granules sécrétion où
s'effectue la transfo en proinsuline.

2) libération

par exocytose = fusion mb granule / mb plasmique
secondaire à une $\uparrow [Ca^{2+}]_{intra\phi}$.

diversité de capillaires: insuline + peptide c à conc
équimolaire.

↳ utilité pratique

diabète insulino-dépendant: mise à disposition de l'insuline
par le pancréas et sont en même temps traités par
de l'insuline exogène.

↳ dosage du peptide c au lieu insuline: indice
de la capacité fonctionnelle du pancréas.

3) circulation

ss forme libre.

4) catabolisme

$\frac{1}{2}$ vie = 5 min très bref

dégradation rapide, au niv de H₂ les tissus périphériques
en particulier le foie et les muscles.

se fait par:

- réductase: sépare Θ des ponts dis $S \rightarrow$ inactive Θ .
- protéase: clivage de la molécule, dt une est
plus spécifique que d'autres, l'insulinase.

C- actions physiologiques.

1) métabolisme des glucides.

= hypoglycémiant (la seule de l'organisme).

3 mécanismes.

⇒ \uparrow pénétration intra ϕ de glucose.

pas vraie pour H₂ les tissus (elle est libre
pour foie et muscle).

effets importants sur le tissu musculaire et

les adipocytes :

↳ transfert actif du glucose est stimulé de façon importante par l'insuline.

à court terme :

↑ vitesse transport ($\times 10$)

permet la translocation de récepteurs microsomaux vers la mb & (E rétrovés de R de microsomes).

↳ influence insuline \rightarrow déplacement.

↳ ↑ nb de transporteurs efficaces mais pas leur synthèse

à long terme :

↑ synthèse des transporteurs, ce qui ↑ leur nb.

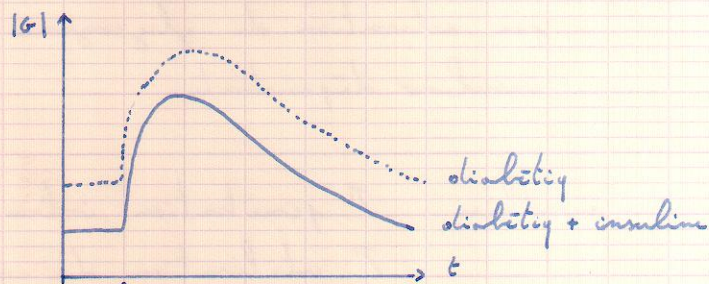
mise en évidence directe

si le glucose a pénétré, il est mis en forme G6P.

on utilise une similitude : le L-arabinose. mise en

evidence indirecte par le volume de distribution V_D

du glucose chez animal entier.



le 6 glucose a diffusé de un espace plus important si insuline, car sa conc est plus faible

$$V_D = \frac{Q_{\text{tracéur}}}{\text{conc} \text{ à } t_0} \quad t_0 : \text{extrapolation.}$$

b) favoriser l'utilisation & du glucose.

emploi comme source d'E

↳ ↑ de la glycolyse aérobie.

preuves indirectes:

l'animal pancréatocectomisé a un quotient respiratoire de 0,7. traité par insuline, ce rapport \uparrow \hookrightarrow moindre utilisation des lipides au profit des glucides.

preuves directes:

prendre soit organe isolé (diaphragme de rat) ou adipocyte, puis incubation avec glucose marqué au C^{14}

mesure Q_{CO_2} formé.

et mesurer le CO_2 en absence et présence d'insuline. (\neq conc.).

$\hookrightarrow \uparrow CO_2^*$ proportionnelle à \uparrow [insuline].

mécanisme

stimule enz de la glycolyse aérobie end phosphofruktokinase et pyruvate déshydrogénase.

c) favoriser la formation du glycogène & glucose.

notamment de foie et muscle.

par activation de glycogène synthétase, enz insulino dépendante.

synthèse: \uparrow pénétration intracellulaire du glucose
 \uparrow utilisation du glucose pour fabriquer ϵ
 \uparrow mise en réserve si excédent.

2) métabolisme des lipides.

possède double effet

indirect:

\uparrow utilisation glucose pour fabriquer ϵ

\hookrightarrow \searrow utilisation des lipides pour fabriquer ϵ

↳ ↳ lipolyse.

direct :

• ↳ lipolyse au niveau des tissu adipeux : inhibition de la lipase intra adipo-cytaire (enz qui dégrade les triglycérides)

l'effet sur l'enz est 10x plus marqué que la pénétration en glucose.

• stimule la resynthèse des triglycérides.

3) métabolisme protéique.

↳ effet anabolisant protéique

indirect

↑ utilisation glucose → ↓ utilisation AA glucoformateurs

direct

↑ captation des AA au niv foie et muscle

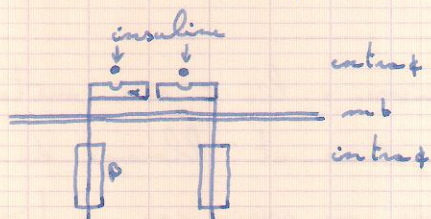
↑ biosynthèse protéique (promue par AA marqués *).

4) mécanisme d'action

= interaction avec des récepteurs spécifiques.

les R sont largement distribués de l'organisme (by long pour essayer modèle expérimental).

R mb de type enz couplé à une activité Tyr kinase.



tétramère constitué de 2 α (extrac : site de liaison à l'insuline (mél)) + 2 β (avec un gros domaine intrac à activité Tyr kinase, inhibée par α lorsque pas insuline. si présence insuline, lieu de l'inhibition des α sur les β qui autophosphorylation des β qui phosphorylation d'autres protéines.

le nb de R est modulé par |insuline| soit son imprégnation
si |insuline| ↑, internalisation des R.
modulation : ph. de down-regulation.

D. régulation

repose sur l'intervention d'une série de facteurs comme :

1) la glycémie

rôle important, parallélisme strict entre glycémie et insulinémie.

mécanismes :

- animal pancréat�ectomisé + greffe pancréas sur can
↳ |G| très bien régulé. le seul lien est vasculaire
↳ régulation non nerveuse.

- au niv du greffon, administration de glucose hypertonique → survenue d'une hypoglycémie chez l'animal.

rapidité et localisation

- ↳ glycosensibilité des α & β du pancréas.

l'effet glucose = lié à son métabolisme (glycolyse).

si hyperglycémie et blocage de la glycolyse

- ↳ glycémie ne varie pas, |insuline| normale.

ce qui est actif, ce n'est pas glucose mais son produit.

↑ glucose

↳ ↑ ATP

↳ ↓ perméabilité des canaux K^+ ATP dépendants

↳ ↓ efflux K^+ , ↑ $|K^+|$ intra &

↳ dépolarisation mb

- ↳ ouverture canaux calciques voltage dépendante
- ↳ $\uparrow |Ca^{2+}|_{\text{int}} \& \phi$
- ↳ libération insuline par exocytose.

cinétique de la sécrétion insulinaire.

la réponse est biphasique.

1^{re} pic sécrétoire (\ominus de 5 min) + 2^e vague (moins importante mais plus durable).

↳ 2 pools de réserve au niv $\& \phi$

une petite et vite mobilisable (granules sécrétoires au niv mb $\& \phi$) et une autre (qui correspondent à nbx granules plus internes, et à la synthèse elle-même).

2) les acides aminés.

Arg et Leu $\rightarrow \uparrow$ libération insuline indépendamment de l'effet du glucose.

Leu: ne sait pas.

Arg: AA non métabolisé, à 2 fonctions basiques et chargé \oplus

si administration Arg, \rightarrow dépolarisation mb \rightarrow stimule les canaux calciques voltage dépendants.

3) influence du SN végétatif.

Le pancréas reçoit innervation Ortho S et Para S

ST para S $\rightarrow \uparrow$ sécrétion insuline

ST ortho S $\rightarrow \alpha \ominus$ $\alpha > \beta$ effet inhibiteur de la sécrétion.
 $\beta \oplus$

en pratique rôle mineur.

(pancréaticectomie + greffe sur can \rightarrow régularité).

4) effets des hormones.

nbx capables de modifier la sécrétion.

certains ont \perp effet direct. (in vitro).

- les hormones digestives

glucose par voie IV ou par os \rightarrow glycémié et insulinoémie \neq .

par os: insulinoémie très plus haute que si IV donc glucose \rightarrow \uparrow libération II qui stimulent la sécrétion d'insuline.

IGIP: Gastric Inhibition Peptid, libéré sous influence de la conc. glucose gastrique.

(50% des II digestives)

rôle anticipatoire: \uparrow libération insuline avant l'hyperglycémie.

- le glucagon

produit par les α et β , molécule hyperglycémisante in vitro (direct) et in vivo (indirect)

effet facilitateur (\uparrow réponse).

5) médicaments

groupe des hypoglycémisants oraux.

\rightarrow sulfamides

ne sont actifs que sur la libération d'insuline que si le pancréas est fonctionnel stimule la libération d'insuline stockée, pas synthétisée.

\rightarrow biguanides

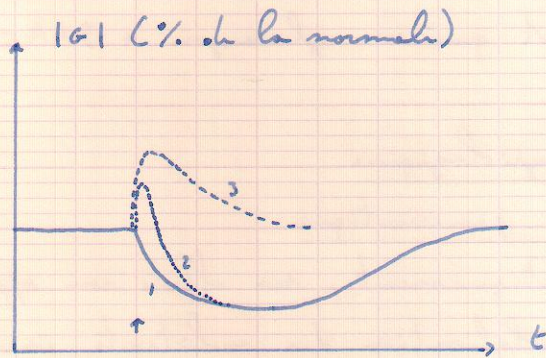
hypoglycémisants même après pancréatectomie.

\uparrow utilisation périphérique du glucose (effet insuline libre)

\rightarrow absorption intestinale de glucose.

IV le glucagon

A. mise en évidence.



2: extrait pancréatique normal \rightarrow hypoglycémie brève.

1: insuline pure

3: extrait pancréatique alloxané.

contre l'insuline, le pancréas contient d'autres hormones.
la substance ici ne provient pas des α & β .

B. structure

polypeptide de 29 AA

contrairement à l'insuline, peu de α intrinsèques.

C. biosynthèse

par des mécanismes équivalents

préproglucagon au départ

de granules sécrétoires: proglucagon

par excytose: glucagon.

D. origine du glucagon: double

1) pancréas

à partir des α des îlots

insensibles à l'alloxane, sensibles à la guanidine.

e) tube digestif.

au niv gastrique et intestinal, où il \exists des β aux caractéristiques voisines des β α .
produisent \hookrightarrow entéroglucagon = oxytomoduline
ce n'est qu'un glucagon + 8AA à l'extrémité term.

E. actions physiologiques.

1) glucagon pancréatique

schématiquement, ses effets son opposés à l'insuline \rightarrow
cad mobilisation des substrats énergétiques
effets \ll à insuline
en théorie, sur le m^u et ct impact (foie, muscle,
tissu adipeux). en pratique, effets hépatiques
uniquement.

a) glucides

- hypoglycémiant
- \uparrow production hépatique de glucose (\uparrow glycogénolyse,
 \uparrow néoglucogénèse).

b) lipides

- à dose pharmacos : effet inverse, stimule la
lipase intracellulaire, \uparrow lipolyse.
- à dose physiolo : pas démontré.

c) autres effets.

- sur le myocarde, effet inotrope et chronotrope \oplus
mais à profit de certaines formes rebelles de myocardite.
- sur les β du pancréas : \uparrow insuline, m^u in
direct par effet direct.

mécanisme d'action :

classique : R mb + adényl cyclase.

2) entéroglucagon.

effets mal définis.

affinité des récepteurs au glucagon est $10 \times$ moins importante pour l'entéroglucagon.

↳ effets métaboliques réduits.

par contre, effets digestifs

. inhibition sécrétion acide

. effet trophique pour la muqueuse intestinale

importance sur l'insuline à préciser.

F. régulation

1) glucagon pancréatique.

= surt la glycémie

hypoglycémie \rightarrow \uparrow libération glucagon

hyperglycémie \rightarrow \searrow " "

sur présence d'insuline pour la libération de glucagon.

chez les insulino-prives, \uparrow glycémie + \uparrow libération de glucagon (qui n'est plus sensible à la valeur de la glycémie).

insuline pourrait \uparrow favoriser sécrétion.

2) entéroglucagon

mal connue

libération \uparrow en présence de glucose ou lipides de TD.

V la somatostatine

polypeptide de 14 AA.

connue depuis longtemps en voie hypothalamique \rightarrow régulation de l'hormone de croissance. pancréatique: + récent. rôle physiologique incertain, il semblerait \rightarrow (+) insuline et \rightarrow (++) glucagon

\rightarrow effet hypoglycémiant.

VI le polypeptide P

60° AA

rôle physiologique inconnu.

VII notions schématiques sur le diabète sucré humain.

diabète sucré = affection caractérisée par la glycémie élevée.
spontanément (à jeun) ou lors de l'épreuve HPG
(hyperglycémie provoquée).

≠ diabète rénal (→ TM glucose)

≠ diabète insipide (pb hormone antidiurétique non sécrétée
ou récepteurs à hormone déficitaires).

diabète = forme à travers.

maladie fréquente $\geq 2\%$

fonction des facteurs héréditaires et environnementaux
conséquences graves si pas traitement.

plusieurs formes.

A - diabète insulino dépendant DID

= d. insuline prive

= d. maigre.

1) caractéristiques.

• forme typique : chez enfant ou jeune, caractérisé
par une \rightarrow capacité sécrétoire des α & β en insuline.

apparition rapide : qq j \rightarrow qq semaines.

le + sot à la forme d'une maladie intercurrente

• troubles \approx diabète sucré expérimental.

- clinique : poly ur poly dysrique (urine \uparrow mil \uparrow)
associé à une polyphagie.

\rightarrow poids corporel, asthénie.

- biologiques

hyperglycémie associée à glycosurie
insulinémie effondrée $\gg \gg$.

. évolution

vers coma acido-cétonique puis mort
comme ds diabète muré expérimental.

e) étiologie

. maladie auto-immune

des α immunes \neq β uniquement.

en particulier, probabilité importante qui présente
ds groupe HLA les B8, B18, B30 comme pour développer
la maladie.

B. diabète non insulino dépendant DNID.

1) caractéristiques.

. touche l'adulte obèse

. installation progressive.

obésité \rightarrow hypertrophie des adipocytes \rightarrow mb de formes \rightarrow
devenant insulino dépendants.

si réduction pondérale, ds majorité des cas le diabète
disparaît.

insulino résistance \rightarrow le pancréas sécrète plus d'insuline
ls insulinémie normale ou TTT (compensations).

si pas de traitement, le pancréas s'épuise et \rightarrow sa
sécrétion et insuline \rightarrow état insulino dépendance
relative.

gen de R pour l'insuline | normale.

e) étiologie.

\rightarrow importance des facteurs héréditaires.

ex: 20% sujets soumis à H&P+ ont parents diabétiques DNID

1% sujets HGP + ont des parents diabétiques D1D

C. prédiabète

"affection" où il n'y a aucun signe clinique, aucune pathologie.

seul les paramètres sont modifiés si HGP révèle une anomalie.

affection uniquement biologique → forte chance, sujet à haut risque, ne surveiller.

le traitement approprié.

conséquences vasculaires graves.

diagnostic:

rapport sur 2 épreuves statiques + 1 HGP.

- glycémie à jeun $< 0,75$ g/l
- " postprandiale $< 1,6$ g/l
- HGP administrer charge de glucose par os en fonction poids et taille → même glycémie Hco les $\frac{1}{2}$ post 2h puis une à 3h.

on collecte les urines de manière fractionnée.

résultats: flèche hypoglycémique $< 1,6$ g/l
retenu à la normale e moins de 2h
glucosurie = 0

Traitement

- D1D → insuline
- DN1D → → poids + (sulfamides) + biguanides

⇒ rôle essentiel des pancréas endocrine de régulation glycémique et réglé par une seule hormone hypoglycémisante: insuline.

La thyroïde

connue depuis très longtemps → siège d'une goitre (hypertrophie)
de 1850, thyroïdectomie (Th \ominus) réalisée chez animal

↳ résultats variables. (\pm succès)

des années les ont repris sur l'homme → résultats très constants

↳ succès consécutifs de la γ qui suivent

↳ mort à 100%.

⇒ reprise pb.

en fait, 2 structures sont accolées mais anatomiquement distinctes

↳ thyroïde + appareil para-thyroïdien, accolés à la face post
de la thyroïde.

Th \ominus → conséquences lourdes mais révers.

para Th \ominus → conséquences + mort.

I morphologie.

A. macroscopique

15 → 25 g

entre le 2^e et 3^e anneau de la trachée.

2 lobes (noeuds pap) réunis par isthme + prolongement
= pyramide de LaFontaine.

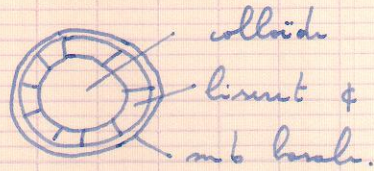
tissu très vascularisé

dilaté = 5 à 6 ml / g de poids thyroïde. un des + élevés.

B. microscopique.

unité histologique = fonctionnelle.

↳ follicule thyroïdien.



↳ folliculaires:

- hautes
- beaucoup RE, Golgi
- villosités au pôle apical
- aspect vacuolaire avec activité de la glande.
- au repos: ↳ aplatis, cavité volumineuse
- ST → ↳ volumineux, cavité plus petite.

II suppression de fonction.

A. expérimentale

= Th⁰ en respectant les gènes thyroïdiens.

troubles variables en fonction de l'âge, et autant + grave que l'animal est jeune.

1) animal jeune

↳ troubles de la morphogénèse

→ croissance des os long stoppée, mais type la croissance en largeur → nanisme dysharmonique.
(petits membres + tête normale).

→ pharynx = formations vésicules du feuillet épithélial

- dentition retardée et dents fragiles
- pelage lisse et pauvre, court

- peau infiltrée et œdèmes
- → dev des organes sexuels.

b) troubles nerveux.

apathie avec → rx instinctive, → capacité d'apprentissage.

c) troubles métaboliques.

dominés par → métabolisme de base

↳ onimane frêle et sensible aux infections intercurrentes.

e) animal adulte

→ morphogénèse achevée, pas de troubles nerveux

↳ le reste idem à jeune mais troubles ⊕ graves.

B. enseignement clinique.

= insuffisances thyroïdiennes.

∇ origine, la symptomatologie = idem chez animal, les repercussions psychiques sont plus accentuées.

i) adulte

→ peau et muqueuses

infiltrations qui ressemblent à œdèmes, mais le liq est ≠.

↳ infiltration pseudoœdémateuse

↳ myxoœdème → nom de la maladie.

· en mir cutané

modif de la face → aspect lunaire, paupières épaisses lèvres épaisses et cyanosées (comme pommelles et oreilles). contraste avec le reste qui a l'aspect cirrhe mains et pieds bouffis.

· en mir muqueuses

voies aériennes (voix rauque et grave) langue (macroglotte)

- troubles d'Eustache : \pm surdité.
- phosnieux.
 - ongles cassants, cheveux fragiles.
 - les métaboliques
 - hypométabolisme → asthénie globale.
 - musculaire
 - fatigabilité +++
 - pb de croissance
 - TD → constipation permanente
 - bradycardie.
 - psychisme
 - sujet somnolent
 - ↳ initiative.

e) enfant

colère + troubles de la maturation (os + nerf)
 et surtout plus grave que l'adulte est jeune
 si pas de traitement → nanisme dys-hormonique.
 et retard intellectuel pouvant aller jusqu'au crétinisme.
 la surc diagnostic précis.
 car les troubles somatiques peuvent être corrigés
 mais les troubles nerveux sont irréversibles.

III. substitution de fonction.

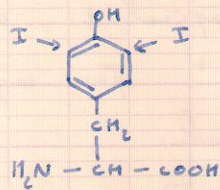
extrait de thyroïde → disparition des troubles.

A. composition des extraits.

1) thyroglobuline

= élément presque constitutif de la colloïde
 glycoprotéine à PN très élevé
 très riche en I et Tyr.

4) les iodo tyrosines.



mono iodié = 3 ou 5 → mono iodo Tyr MIT

diiodé = 3 et 5 → di iodo Tyr DIT

aucune activité hormonale

5) les iodo thyronines.

résulte couplage de 2 iodo Tyr. avec partie IAA.

formation de :

T₄ : tétra iodo thyronine (3, 5, 3', 5')

T₃ : tri iodo thyronine (3, 5, 3')

↳ hormone thyroïdiennes.

B. biosynthèse

1) thyroglobuline

partie protéique classique, par la &.

résidu glucidique incorporé de la golgi.

2) hormonogénèse.

= suite de rx enzym qui vont arriver

- incorporation de l'iode sur Tyr → DIT MIT.

- couplage de 2 iodo Tyr de colloïde

- libération iodo thyronine et résorption de sq.

3) captation des I⁻ circulants.

au pôle basal des & folliculaires. ≠ double gradient

(électrique ⊖ et du conc $|I|_{ic} = 50 \text{ à } 100 \times |I|_{ec}$)

↳ phénomène actif associé = ATPase mb, syst ± spécifique de I⁻

SCN⁻ et perchlorates en compétition → anti thyroïdiens.

b) oxydation des I⁻

au niv du pôle apical ϕ , ox \leftarrow enzyme plus réactive I⁰ ou I⁺ par enz = peroxydase localisée au niv sub apical.

c) formation des iodo Tyr.

fixation de I⁰ sur les gr Tyr de la thyroglobuline (pas totale) sur le 3 ou 5.

enz = Tyrosine codase, inhibée par thioracil ou thiouracil.

d) synthèse des iodothyronines

par complexe de 2 iodo Tyr proches sur la prot.



l'association s'effectue au sein même de la thyroglobuline, T₃ et T₄ incluses ds prot.

très faible quantité de réverse T₃ formée (3'5'3).

e) libération et sécrétion des H.

pinocytose (1 gte au pôle apical).



contenu par des sacs lysosomiaux \rightarrow fusion



protolysse thyroglobuline.



T₃ et T₄ ds



AA

circulation

recyclage

faible α de

MIT DIT

dissiodation, les I⁻ sont retirés et recyclés.

production quotidienn

T₄ \rightarrow 100 pg

T₃ \rightarrow 8 pg (10 \approx 12 x \odot)

f) schéma.

C. circulation

2 formes

- libre (<18%), active
- liée, forme de stockage.

→ TBG Thyronine binding globulin
α globuline pour T_4 et T_3

affinité pour $T_4 = 10 \times T_3$

→ TBPA Thyronine binding pré Alb
liée à T_3 et T_4

affinité pour $T_3 = 8 \times T_4$

→ Alb

liée à T_3 et T_4 , non spécifique.

D. durée

= 3 possibilités

1) conjugaison hépatique

soit au glycosylconjugués

↳ dérivés inactifs éliminés par bile et urine.

2) disamination oxydative

↳ naissance de dérivés acétiques.

T_3 : Triacéto acétique TRIAC

T_4 : Tétracéto acétique TETRAC

très faible activité biologique

pas de rôle physio

élimination urinaire.

3) déiodation.

= soit quantitativement et physiologiquement la + importante.

porte sur T_4

aboutie selon localisation de la déiodation

à la $T_3 = 8 \times$ plus active que T_4 (-5')
 à la niveau T_3 inactive
 80% de T_4 subit ce phénomène.
 ↳ 17 μg de T_3 / j → $\frac{2}{3}$ forme \ominus quotidienne.
 prunes.

- administration T_4^*
 ↑ T_3^* , avec cinétique → $|T_4|^* =$ cinétique
 ↑ $|T_3|^*$

- chez les sujets $\text{Th}\ominus$

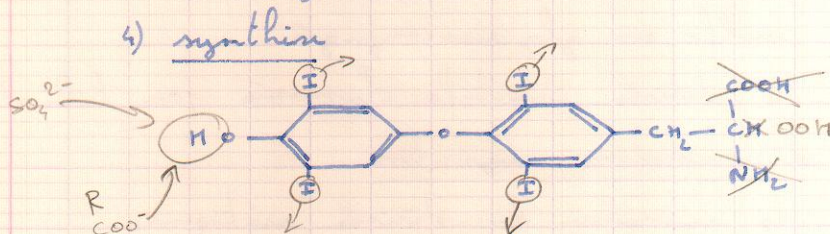
prise T_4

niveau T_3 : conc pas normale, mais pas effondré.

↳ transfo périphérique de T_4 .

partt mais en particulier de foie.

la désioduration peut se continuer → $T_2 \rightarrow T_1$
 → thyronine, sans activité.



IV effets physiologiques.

délicat à étudier car les effets sont multiples: toniques +
 métaboliques, agissent au niv de la plupart des tissus, à
 la fois directe et indirecte (potentialisations ou commutations).

composé actifs: T_3 et T_4 , les seuls actifs
 T_3 beaucoup plus active que T_4 ($8 \text{ à } 10 \times$)

A. effets sur la croissance.

schématiquement : les H thyroïdiennes et capables de stimuler la croissance & sur Hs les tissus avec prépondérance sur os + musc.

1) tissu osseux.

= croissance en longueur des os.

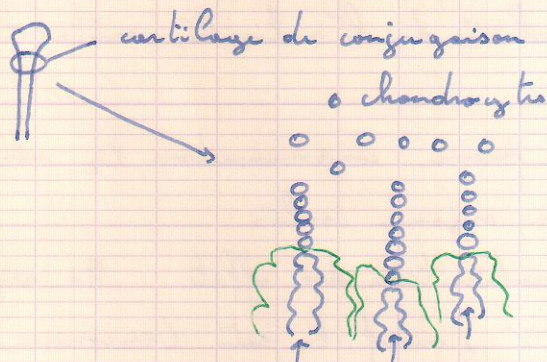
rapor sur le mécanisme.

→ direct

↑ Xcation des chondrocytes (& du cartilage de conjugaison)

↑ ostéogénèse.

si excès de T_3/T_4 : pas de gigantisme mais nanisme en raison du cartilage de conjugaison.



file indiennes → fusion donnant espace libre = travée.

les travées sont colonisées par des bourgeons vasculaires venus du los → apport d'ostéoblastes qui vont assurer une calcification autour de ces travées si le processus de calcification est trop fort (% H ↑) il y a alors ossification sur le cartilage de conjugaison → os qui ne pousse plus

→ indirect

↑ sécrétion de GH (Growth H) hypophysaire et potentialise les effets de la GH sur l'os.

2) tissu nerveux.

rôle essentiel, si déficent \rightarrow déficiences intellectuelles.
à la fin vie fœtale \rightarrow naissance, il y a édification
et maturation SNC.

\uparrow croissance des fibres nerveuses
favorise la myélinisation des axones.

H \Rightarrow \uparrow expression du gène codant pour la myéline.
chez adulte: rôle \ominus déterminant.

\uparrow excitabilité nerveuse.

effet permissif sur les catécholamines.

B- effets métaboliques.

1) nature

\uparrow généralisée de l'activité métabolique $\&$.

preuves:

- par même consommation O_2 sur l'organisme entier
ou un organe isolé.
- localisation des effets: Hs régendent un \uparrow leur
activité, sauf la rate (inconnu), le cerveau et
les testicules.
- effets: peu temps de latence de 1 ou 2 j et durée
sur qq jours.

2) mécanismes.

\rightarrow glucides

\uparrow glycogénolyse

\uparrow absorption intestinale de glucose.

pas d'hyperglycémie car l'activité métabolique
a \uparrow , consommation \uparrow .

chez certains: mise en évidence HGP perturbé.

→ lipides

↑ lipolyse → → réserves lipidiques.

↑ dégradation du cholestérol

cholestérolémie = indice de l'activité de la Th.

→ protéines

↑ de leur catabolisme

⇒ effet Th. H → fonte musculaire importante.

3) caractéristiques.

↑ thermogénèse

↳ suggère l'adaptation au froid à long terme

± modifications hormonales selon les saisons.

Sujets en zone polaire → hormonémie ↑.

pb, chez les hyperthyroïdiens

la thermogénèse ↑ sans besoins → mettre en jeu

processus de thermolyse (moteur ...) par une vaso-D

cutanée, → R périphérique donc ↑ débit cardiaque

pour compenser

↳ pb coronaires.

C. confirmation clinique.

chez les hyperthyroïdiens.

plus H₂ chez ♀ que ♂

schématiquement : 2 formes.

→ adénome thyroïdien.

tumeur bénigne hyperfonctionnelle.

signes cliniques : conséquences graves.

↑ métabolisme de base → thermophilie, ↑ sudor.

↳ polyurie et tachycardie nocturne

nerveuse excessive avec tremblements permanents et insomnies.

→ maladie de Basedow

hyperthyroïdisme diffus sur Hc ou Th.

= signes de l'adénome (+ mercurie)

avec d'autres manifestations: la plus visible est l'exophtalmie.

maladie auto-immune → Ac = activité stimulante pour la Th.

Ac hyperstimulante = LATS

(Long Acting Thyroid Stimulator).

D- mécanismes d'action.

= comme pour les stéroïdes.

la pénétration est rapide

fixation sur récepteurs nucléaires.

affinité pour $T_3 > T_4$ (de 8 à 10) $rT_3 = 0$

(identique avec activité biologique).

localisation ubiquitaire sauf sur rate et testicules.

fixation → ↑ ou ↓ transcription d'une série de gènes.

ex: ↑ transcription pour gènes de GH

↑ " " " Na⁺K ATPase

↑ " " " cholestérol

↓ " " " TSH

V régulation

A. méth et étude.

apprécier mode direct (dosages)

indirect (imprégnation hormonale)

B. les facteurs.

2 groupes

→ non spécifiques.

ex: croissance, lutte ≠ froid, stress.

→ spécifiques.

le principal est le taux de T_3/T_4 circulant
mise en évidence

- inj T_3 → mise au repos des follicules Th.
- excision des $1/5^e$ de la Th \Rightarrow \rightarrow capacité de synthèse \Rightarrow \rightarrow % circulant T_3/T_4 avec hyperactivité des $1/5^e$ qui reste.
- plus accessoire: les iodures intra Th.
régime carencé iode: \uparrow rapport T_3/T_4
surcharge en iode: \rightarrow " "

C. micromisme

1) rôle de l'anti-hypophyse (a hypoph)

semble essentiel

hypoph \ominus \Rightarrow \rightarrow activité de la Th, et ne devient plus réactive.

appel:

hypoph = petite glande se trouvant de la selle turcique
juste en dessous de la post hypoph (nerveuse \rightarrow terminaisons
nerveuses des axones et corps & situés de hypoph Thalamus)

et de l'anti-hypo CF (à structure endocrinienne, connecté à l'hypot par des connexions vasculaires : le syst. porte hypophysaire).

administration de extraits.

de p hypo CF → min

de a hypo CF → hormonémie normale.

si inj à individu normal, ↑ activité de la Th.

↳ la Th est stimulée par un facteur ^{hypophysaire} _{anti}

2) la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH)

= glycoprot à 2 sous unités

α: identique à d'autres stimulations hypophysaires

β: supporte la spécificité de l'effet.

→ stimule toutes les étapes de la synthèse.

se fixe sur des récepteurs à adényl cyclase.

3) régulation de la sécrétion de TSH

TSH sensible au même stimulus que la Th.

→ sensibilité directe.

• en teneur circulante de T_3/T_4 .

• administration locale de T_3/T_4 → ↓ libération de TSH.

• possibilité de réaliser des greffes hétérotopiques.

anormales anti-hypo CF → ds chambre antérieure de l'œil. les teneurs circulantes en T_3/T_4 sont normales et |TSH| normale.

mais a-hypo CF déconnectée de son environnement.

si on traite cet animal par un anti-thyroïdien

il y a ↑ libération de la TSH par le greffon.

cependant: étude plus fine.

si greffe hétérotopique, |TSH| presque normale, et qui ne répond plus du tout aux facteurs non spécifiques.

↳ 3^e et 2^e mécanisme qui fait intervenir hypot.

- stimulation hypot antérieur: ↑ TSH

- destruction " " : ↓ TSH.

↳ facteur hypothalamique recherché.

→ triptide TRH

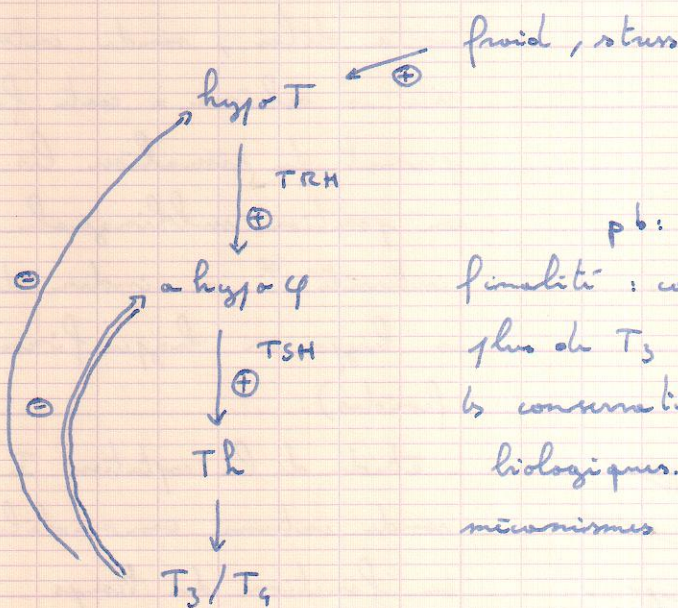
ou Thyroostimuline releasing hormone.

3AA → très difficile à rechercher.

libère ds syst porte de l'hypophyse pour ↑ libération de TSH.

l'hypot sensible aux taux sanguins T_3/T_4 et fait partie du SNC → intervention de facteurs non spécifiques (stress, froid), ph^o sensible que hypophyse.

4) synthèse.



pb: les I^- entre Th
finalité: conversion en I^- et
plus de T_3 que T_4
↳ conservation des effets
biologiques.
mécanismes inconnus.

VI exploration fonctionnelle thyroïdienne.

A - tests

→ indirecte

= imprégnation de l'organisme en T_3/T_4

- métabolisme de base
- réflexogramme achilléen.

pastille sur cheville \rightarrow tige et mesure Δt mort
(\uparrow excitabilité musculaire).

- iodostat

\rightarrow hyperTh \uparrow hypoTh
mais fonction d'autres facteurs.

→ directe

in vitro

dosage par méthode enzymatique immuno T_3 T_4 TSH.

in vivo

- scintigraphie thyroïdienne.

donner I^* ou Tc^* , captés par la thyroïde,
après dilution, sonde externe \rightarrow mesure radioacti-
vité \rightarrow schéma = carte fonctionnelle de la Th.

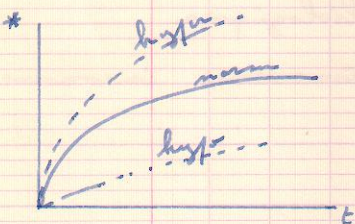
permet de visualiser les contours (si fragments
en position sublinguale par ex).

intensité $*$ = indice d'activité Th.

\rightarrow hypo ou hyper fonctionnelle (\rightarrow adénomes ou zones
froides).

- étude de la captation I^-*

sonde externe immédiate \rightarrow évaluation globale
en fonction du temps



B. applications.

cas d'une hypothyroïdie.

1) signe d'appel

= clinique

2) confirmation

rôle des biologistes.

par dosages hormonaux

$|T_3 + T_4|_T$

$|T_4|$ libre index thyroïdien

car T_4 subit dissociation périphérique.

en T_3 .

hormonémie : Δ en part négative.

$\Rightarrow \rightarrow T_3$ et T_4 .

3) origine.

périphérique ou central ?

- dosage TSH

si \uparrow , alors hyp = (T+4) puisqu'on a les taux H
mais la stimulation Th importante.

↳ trouble périphérique.

si \rightarrow , les centres ne produisent pas d'hormonémie

↳ trouble central.

- test au TRH

administration Q standard de TRH 200 \rightarrow 400 UI en IV

puis dosage TSH 20 min après.

soit TSH \uparrow : anti hyp = 4 capable produire TSH

↳ trouble hyp = T

soit TSH \rightarrow : l'anti hyp = 4 est incapable \uparrow TSH

↳ trouble hyp = 4.

métabolisme
phosphocalcique.

étude justifiée par le rôle fondamental que jouent Ca et P.

Ca^{2+} (forme ionisée)

- perméabilité ϕ (canaux)
- transmission influx nerveux
- contraction musculaire
- médiation de la transmission hormonale
- homéostasie II.

PO_4^{3-}

- principal tampon intra ϕ
- tampon urinaire.

$\text{Ca}^{2+} + \text{PO}_4^{3-}$

- au niv os : existence de hydroxyapatite.

rôles importants, mais régulation efficace.

grâce à :

- parathormone
- calcitonine
- Vit D.

agissent à travers les niveaux

entrée (intestin), sortie (reins), os

I métabolisme calcique.

A. distribution.

$\text{Ca}^{2+}_T = 1100 \text{ g}$ de 3 compartiments.

1) compartiment extraç.

1g sur les 1100, 60% de secteur intestinal et 40% de la sang.

40% \rightarrow calcémie = 100 mg/l \pm 3%.

2 formes de Ca^{2+} plasmatique.

non diffusible, lié à prot. 40%.

diffusible, cause responsable effets physiolo 55%.

(sels de Ca^{2+} 5%)

2) le compartiment intraç.

10 g sur 1100

stockés de mitoC et RE.

3) compartiment osseux

le reste 1100 - 11 \rightarrow > 99,9% en niv os.

associé à des phosphates

la minéralisation de la trame protéique osseuse (prot. collagène).

B. mots calciques.

échanges entre secteurs extraç et les 3 syst clés \rightarrow possibilité de régulation.

\rightarrow intestin

entrée de Ca, réalisée par le lait et les produits lactés 1g/24h.

totalité Ca: seulement 10 à 20% absorbés
le reste en voie des sels.

→ rein

c'est le Ca diffusible $[Ca]_p = 60 \text{ mg/l}$

Q_{Ca} filtrée au niveau du rein = 10 g/24h.

réabsorption très active → 100 à 200 mg/24h

au niveau des urines terminales seulement.

⇒ entrée = sortie.

→ os.

tissu métaboliquement très actif. et en renouvellement permanent.

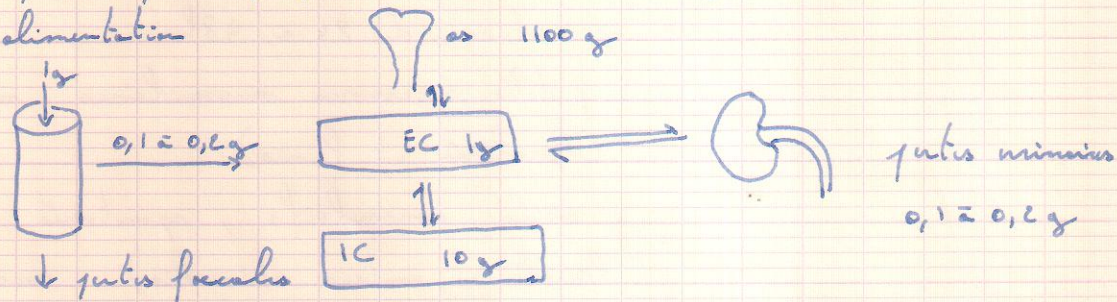
le Q_{Ca} échangé: de 300 à 500 mg/24h.

échanges entre liq. extra & os.

pool superficielle: rapidement échangeable.

pool plus profonde: moins échangeable.

alimentation



II les glandes parathyroïdes

A. morphologie

ce sont 4 structures accolées à la Thyroïde, étroitement, en arrière, face postérieure.

2 au niveau pôle inf., 2 au niveau pôle sup.

poide total = 100 mg, très petit.

très richement vascularisée

description valable pour la majorité des cas, 3 petites

variations sur nb (3) et par la localisation.

B. suppression de fonction.

→ exciser Th + paraTh

↳ troubles liés à la suppression en ⊕

troubles : désordre de temps Th → tardifs

paraTh → plus précoces.

→ paraTh ⊖

enlever seulement les nodules, pas tige évident
car est difficile à repérer (chez chien).

contamination des paraTh chez rats, facile à
voir

→ syndrome d'hyperexcitabilité neuro-musculaire
titulaire expérimentale.

1) rigues cliniques.

apparition de 24 à 48h.

• petites secousses musculaires sur la ceinture scapulaire
(localisée et fines).

• accès convulsifs, spontanés ou provoqués (par
bruit et autres stimuli) : secousses musculaires
chroniques (gattes + can, important).

• contracture généralisée : animal rigide, couché
sur le côté, gatte et can en extension.

ces séquences durent très vite, dure qq minutes. puis
disparition → état normal.

→ crises de ⊕ - ⊕ Hz, provoquent le décès de
l'animal par asphyxie par un spasme de la glotte
et paralysie du diaphragme.

chez l'homme :

ph d' hypoparathyroïdisme

les signes st discret, peu artificiel par les révéler
par exemple, par et un garrot au niv bras \rightarrow ischémie
transitoire au niv avant bras.

\rightarrow contraction des muscles fléchisseurs de la main.
(voir poly) ph de Troussseau.

c) signes biologiques.

a) au niv plasma

\rightarrow calcémie importante, 70% de la normale
rapide, qq heures après para Th^{\ominus} .
normalement variations de 3 à 5%.

\uparrow phosphatémie, et un facteur 2.

trouble de l'Eq A/B qui diffère si urine ou pas:
urine: hyperacidité musculaire, acidoses métaboliques.
au dehors des urines: essai récepteur: polygnée
 \rightarrow alcalose respiratoire.

b) au niv urinaire

\rightarrow précoc de la phosphaturie, transitoire, qui se
normalise après.

\uparrow calcémie, transitoire, qui se normalise.

3) relations signes cliniques/biologiques.

animal para Th^{\ominus} + administration Ca^{2+}

\rightarrow disparition des signes cliniques.

animal naïf + administration EDTA

\rightarrow déclenche hyperexcitabilité neuromusculaire.

\rightarrow liens, résulte de l'hypercalcémie.

C- restitution de fonction: la parathormone (PTH)

administration PTH à animal para Th^{\ominus} \rightarrow disparition des troubles

1) nature

hormone polypeptidique nb AA = 84

PM: 3000 D

activité concentrée sur les 34^{1^{re}} AA, côté NH_2 .

2) métabolisme

a) synthèse

prépro PTH	115 AA
↳ pro PTH	105 AA
↳ PTH	84 AA

le gène qui code pour la synthèse se trouve sur le chr 5 II de l'homme.

le clivage qui digère PTH est précoc. clivage avant les granules sécrétoires.

b) clivage PTH

complexe; ni même ses voisins périphériques:

on trouve PTH + 2 autres fragments

le 1^{er} PM: 2500 D, seq 1 → 36 qui correspond à l'activité biologique de la PTH, côté NH_2

le 2^e PM: 7000 D seq 35 → 84, côté COOH , aucune activité biologique.

↳ localisation de ce clivage: foie et rein.

et plus récemment, les parathy sont capables de réaliser ce clivage: les neurones, sous certaines conditions contiennent les 2 fragments.

↳ le clivage est soumis par la valeur calcémique:

hypoCa → ? Q fragments NH_2

hyperCa → ? " " COOH

3) activation physiologique

a) effets chez animal naïf

→ dose unique

signes uniquement biologiques

↳ hypo PO_4 et hyper Ca.

→ os multiples
= reproduction de l'hyperparathyroïdisme.
signes biologiques identiques.

signes cliniques:

- osseux: douleurs osseuses, fractures spontanées, décalcification diffuse de l'os.
- rénaux: calcification de certains viscères en du rein (nephrocalcinose + lithiase de la les tubes urinaires).
- asthénie physique et psychique
hypotonie musculaire.

b) lien et action

double: rein + os

contrairement à la Vit D, n'agit pas sur les entrées.

→ os

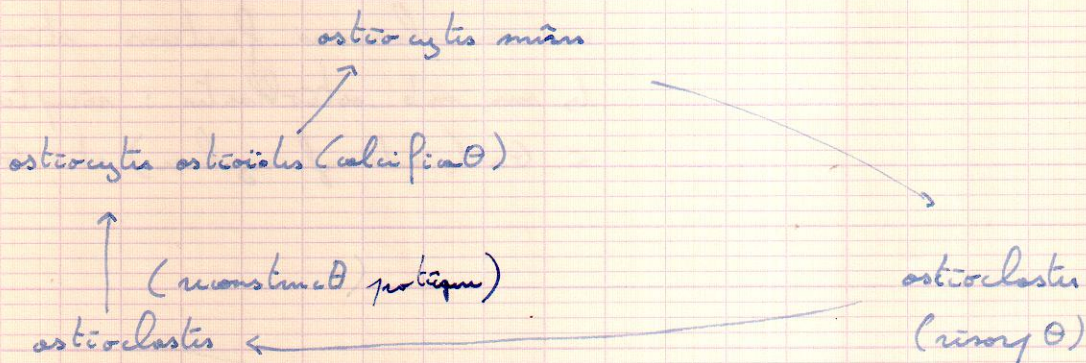
à l'intérieur: remaniements permanents assurés par les ϕ osseux. Les travées osseuses sont détruites puis reconstruites.

3 types de ϕ : ostéocytes (travées stables)

ostéoclastes (résorption osseuse)

ostéoblastes (reconstruction osseuse)

les activités sont ϕ , mais ϕ de commutation
transfo d'un type en un autre.



greffe de paraTh en niv os du même d'une souris et d'un rat.

l'os en contact du greffon \rightarrow \uparrow nb et activité des ostéoclastes et \ominus d'ostéoblastes.

en niv os: PTH \rightarrow \uparrow résorption osseuse
 \rightarrow \uparrow libération Ca en niv os
 \rightarrow effet hypercalcémiant.

\rightarrow rein

double action

- effet phosphodérégulateur qui est strictement rénal, administration de PTH sur un rein \hookrightarrow \uparrow phosphodérégulation sur ce rein et pas sur l'autre.
- hypocalcémie

NB: les effets sont transitoires, administration de PTH, \rightarrow effet rénal propre, puis de un 2^e temps conséquence de l'effet osseux: \uparrow libération Ca os \rightarrow \uparrow Ca_p
 \rightarrow \uparrow charge Ca rénal \rightarrow \uparrow réabsorption Ca.

\hookrightarrow masqué par les conséquences d'une hypercalcémie.

c) mécanisme d'action

mal connu.

ostéoclastes in vitro + os d'intégrine + PTH \rightarrow \emptyset
idem + ostéoblastes \rightarrow résorption osseuse.

\hookrightarrow cible initiale de la PTH: blastes qui libèrent un ou plusieurs facteurs stimulant les clastes.

\hookrightarrow sur mb ostéoblastes: récepteurs $\hat{=}$ PTH couplés $\hat{=}$ Gs (adénylate cyclase) et Gp (phospholipase C)

D. régulation.

plusieurs mécanismes.

1) calcémie

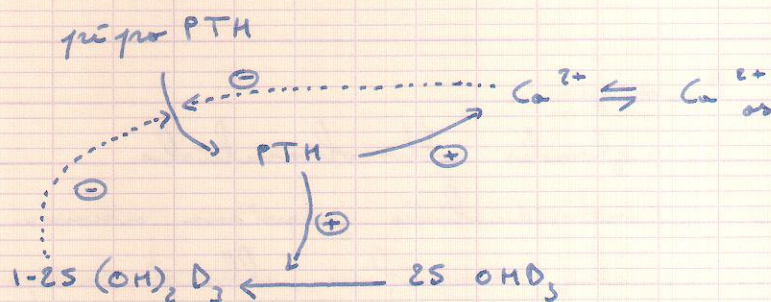
$\uparrow \text{Ca}^{2+} \rightarrow \searrow$ PTH et inversement
↳ effet direct

2) Vit D3 active ($1-25(\text{OH})_2 \text{D}_3$)

formée au niv rénal sous influence de la PTH.

inhibe la sécrétion de PTH par Feed Back négatif

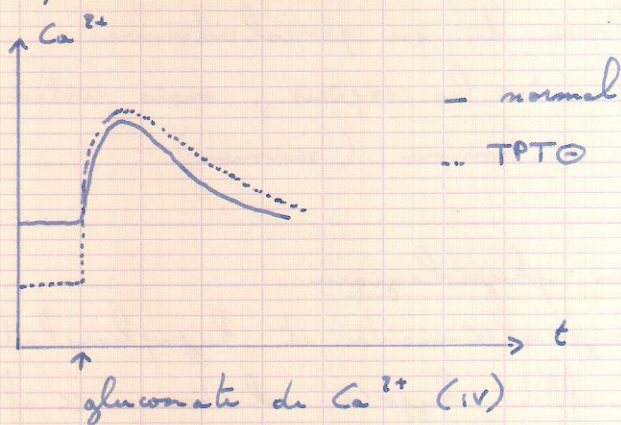
3) synthèse



III la calcitonine.

A. mise en évidence

1) expérience de la thyroparathyroïdectomie TPT \ominus



après TPT \ominus . $|\text{Ca}^{2+}|$ abaissée \rightarrow facteur hypercalcémiant
+ gluconate de $\text{Ca}^{2+} \rightarrow$ variat \ominus de $|\text{Ca}^{2+}|$
importante, normalisation \oplus longue \rightarrow

↳ prouve d'un facteur hypoglycémiant : la calcitonine.

2) perfusion de l'appareil paraTh isolé.

poly p 74.

appareil Th perfusé avec du séq + ou - hypercalciques.
effluent veineux → animal normal → étude calcémique.

on remarque une hypocalcémie d'autant plus marquée que l'appareil paraTh était perfusé avec du séq hypercalciques.

↳ confirme ∃ d'un facteur hypocalcémiant

B. origine

= glandes ultimobranchiales

. individualisées jusqu'aux oiseaux.

. chez mammifères, elles sont incorporées au corps Th.

. chez l'homme : ∫ clairse sur le paratome des follicules.

C. nature

polypeptide de 32 AA.

PT = 3000

so forme de pré-procalcitonine.

∃ ≠ entre les espèces, mais certaines calcitonines sont actives chez l'homme (sermon).

D. action physiologique.

= hypocalcémiant et hypophosphatémiant.

NB: effet hypoCa calcitonine ≪ effet hyperCa PTH.

une Th⁺ n'implique pas une hyperCa, alors que

ICT = calcitonine | = 0

conce médullaire de la Th n'implique pas une hyperCa

alors que ICTI grad.

↳ pb quant au rôle physiologique de la CT.
néanmoins, a les m^êm organes cibles que la PTH.

→ os : baisse de résorption de l'os

↳ ostioclastes et ↳ enz lysosomiaux.

→ rein :

comme PTH : phosphodiurétique

≠ PTH : ↑ calcémie.

E. régulation

1) calcémie

sensibilité directe des β -claires à la calcémie.

↑ Ca → ↑ CT

par contre, otis que $|Ca| < 30 \text{ mg/l}$, $|CT| = 0$

alors CT est plus anti hypercalcémiant que hypo calcémiant

2) hormones digestives.

en particulier, hormone gastrique → ↑ CT

rôle anticipateur?

IV la Vit D3

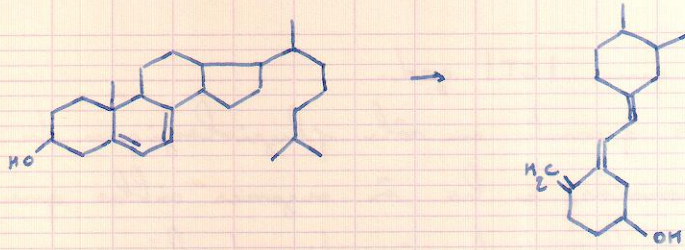
les effets bénéfiques huile de foie de morue + bains de soleil connus depuis longtemps ≠ le rachitisme.

mais relation avec Vit D3 et le mécanisme d'action : connus depuis peu.

A. structure

Vit D2 naturelle = cholecalciférol

dérive du cholestérol par ouverture cycle B.



liposoluble, comme les autres stéroïdes.

B. métabolisme

1) double origine.

→ exogène

- produits laitiers + œufs (p. 75)
- apport relativement faible.

→ endogène.

- clivage cycle B par UV
- ↳ photosynthèse cutanée.

2) besoins.

difficile à évaluer.

en gras : 500 à 1000 UI/j, normalement couvert par alimentation et synthèse endogène.

NB: les UV sont normalement arrêtés par fumées industrielles + vitres → carences possibles chez les sujets qui restent à l'intérieur.

→ carences

· chez l'enfant: rachitisme

· chez l'adulte: ostéomalacie = diminualisation de la teneur osseuse potentielle (≠ ostéoporose = atteinte directe de la teneur).

→ signes

· cliniques: asthénie, douleur des os avec déformations éventuelles.

· radiologiques: diminualisation diffuse.

biologiques: hypo Ca et hypo PO_4
 la supplémentation systématique chez nouveau-nés et les enfants à titre préventif.

3) activation

indispensable (Vit D3 = inactive), implique les délais de apparition des effets (environ 20h).

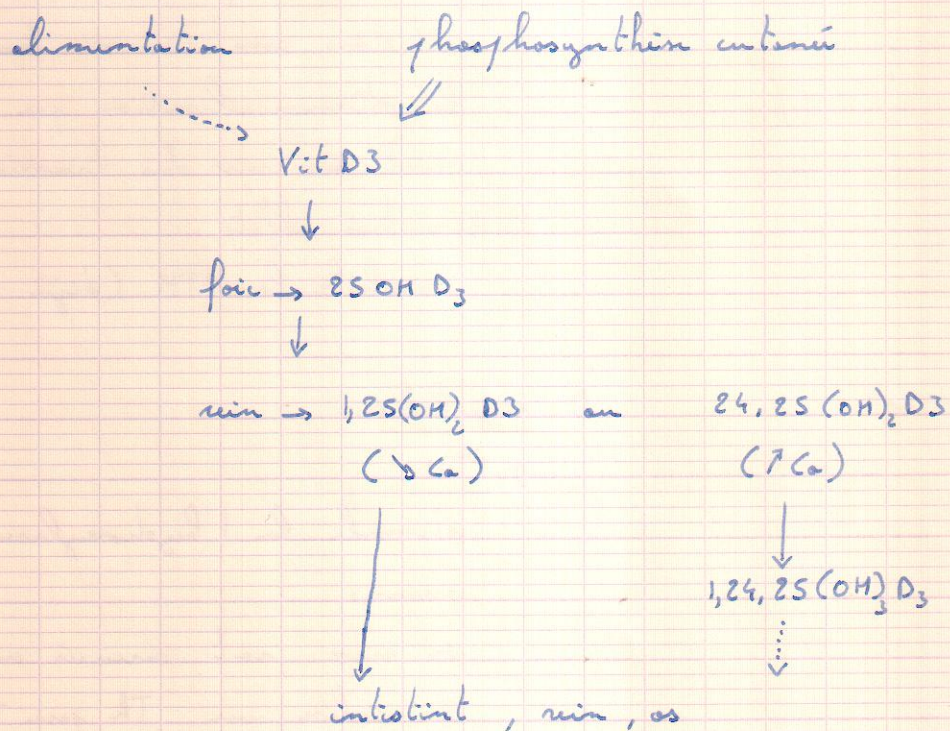
deux hydroxylations successives:

en os: foie $25(OH)D_3$

en 1: rein $1,25(OH)_2D_3$

NB: la 1 hydroxylation est fortement stimulée par \rightarrow Ca en \rightarrow PO_4 sq.

par contre, ni \uparrow Ca, apparition d'une autre forme hydroxylée absent des conditions normales: le $24,25(OH)_2D_3$ secondairement transformé en $1,24,25(OH)_3D_3$ très peu actifs (inactif sur os).



C. effets physiologiques.

globalement : assure une rétention de Ca^{2+} et PO_4^{3-} suffisante pour permettre une minéralisation correcte de la trame osseuse.

→ intestin

- ↑ absorption intestinale de Ca (mécanisme des stéroïdes)
- ↑ synthèse CaBP (Ca Binding Prot) qui transporte le Ca depuis la lumière en l'absence des entérocytes vers la mb basolatérale.
- pb: ↑ absorption Ca précède ↑ synthèse CaBP.

→ rein

- ↑ Tm de PO_4^{3-}

→ os

- ↑ mobilisation de Ca en synergie avec PTH.

NB: cela pourrait paraître paradoxal puisque l'on a vu plus haut que elle augmentait la minéralisation osseuse. en fait, l'os est un tissu renouvelé constamment et donc constitué de trames de destruction et de formation. la déminéralisation par la Vit D3 est agée uniquement au niveau des trames osseuses anciennes.

→ autres effets

- inhibe la PTH (déjà vu).

D. régulation.

↳ PTH

stimule la 1 hydroxylase au niveau rénal.

preuve:

in vivo: rat carencé en Ca^{2+} (→ ↑ PTH et ↑ VitD3)
on réalise une Th par Th 0 : ↓ VitD3 alors que l'hypocalcémie est encore plus nette: suggère effet

directe de la PTH.

in vitro: \uparrow du tube contourné proximal en culture
+ PTH $\rightarrow \uparrow$ 1 hydroxylase.

2) calcémie

hypocalcémie $\rightarrow \uparrow$ 1,25(OH)₂D₃

hypercalcémie $\rightarrow \uparrow$ 24,25(OH)₂D₃ moins actif, car
action intestinale uniquement.

mécanisme en partie

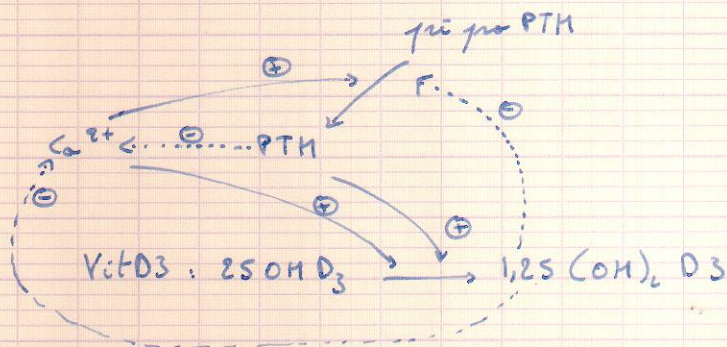
- direct: in vitro, baisse Ca \rightarrow stimule \ominus 1,OHase rénale

- indirecte: hypocalc $\rightarrow \uparrow$ PTH $\rightarrow \uparrow$ Vit D₃.

3) phosphates

effet direct par la 1,OHase rénale.

4) synthèse



l'homéostasie calcémique est maintenue par des mécanismes de
régulation complexes. 3 hormones: PTH, CT, Vit D₃.

+ effets d'autres hormones.

- glucocorticoïdes: \rightarrow matrice protéique + \rightarrow absorption intestinale Ca²⁺

- œstrogènes: baisse disponibilité de l'os à PTH \rightarrow \rightarrow ostéoclaste

- GH.

des corticosurrénales

CSR

I morphologie

A. macroscopique

- glandes en couples surrénales.
- organes pairs
- 4 à 6 g / glande.
- chez l'homme, disposés au pôle supérieur de chaque rein (et séparés chez le chien).
- très riche vascularisation : 3 artères surrénales provenant de l'aorte et artère rénale.

B. microscopique

l'examen histologique montre l'∩ de deux zones très distinctes :

→ externe : la corticosurrénale $\frac{4}{5}$

avec 3 parties :

· glomérulée : la plus externe, 15%, & en massif arrondi

· fasciculée : moyenne, 80%, & : en troncés de & réguliers
↳ faisceaux.

· réticulée : la plus profonde, 5%, & en troncés irréguliers
↳ réseau

→ interne : la médullosurrénale $\frac{1}{5}$.

à ces 2 morphos s'ajoutent des 2 embryologiques :

- la NSR a une origine nerveuse (sorte de ganglion sympathique spécialisé).
- la CSR présente une proche parenté avec les gonades.

→ CSR et NSR st 2 glandes accolées du moins chez l'homme (c'est vrai jusqu'aux oiseaux) mais elles ont des \neq histologiques, embryologiques et fonctionnelles, d'où une étude rigoureuse.

II suppression de fonction.

A. méthodes expérimentales

1) chirurgicales.

pas pb car la li SR \ominus en un temps = mort de l'animal. si une SR \ominus en un temps \rightarrow rien, bien supporté.

une SR \ominus : bien supporté, au nive surrénale restant : hypertrophie compensatrice qui empêche l'apparition de signes caractéristiques.

avec 10% gl initiale pour avoir une compensation.

\hookrightarrow li SR \ominus en 2 temps.

à terme mortel, mais la survie est plus longue.

2) chimique

administrer une substance inhibitrice de la biosynthèse des corticoïdes.

pb \rightarrow le modèle est moins précis. car il y a amplification et une voie annexée, résultats biaisés.

B. symptômes

1) troubles cliniques.

fatiguabilité importante, se transforme en asthénie permanente puis torpéur, coma et mort.

troubles digestifs H_2

baissé de PA, \rightarrow tension

NB: st modifiée en fonction des conditions expérimentales (majoration par froid ou exercice musculaire, minoration par glucose ou NaCl).

2) troubles biologiques.

nbx

a) troubles hydroélectriques.

\rightarrow au niv plasma:

\rightarrow natrémie \rightarrow hypernatrémie \rightarrow \downarrow PA

\uparrow kaliémie \rightarrow fatiguabilité musculaire importante

\rightarrow au niv urinaire:

modifications inverses: \uparrow natrurie, \downarrow kaliurie.

ls suggère que les troubles sanguins st II aux troubles urinaires.

ls fuite rénale de Na^+ et rétention de K^+ .

\rightarrow autre trouble:

oprimie = retard de l'élimination eau, la charge hydrique 2ml/kg en 4h \rightarrow 100% de cette charge est réabsorbée de urine chez animal normal.

chez animal CSR \rightarrow en 4h, 10 à 20% seulement ls retard de la cinétique d'élimination de l'eau.

b) métaboliques.

plus longs à se manifester.

- glucides: hypoglycémie, hypersensibilité à insuline, les réserves de glycogène \rightarrow de façon chronique.

- protéines : \oplus diurétiques, \searrow renouvellement des protéines
(in vitro, par AA*).

C. confirmation clinique.

maladie d'Addison.

atteinte des SR par des Ac auto-immuns.

idem + trouble supplémentaire : pigmentation excessive de la peau, "maladie du bronze".

III restitution de fonction.

A. généralité.

administration A en NA \rightarrow n'améliore pas les troubles

administration extrait CSR \rightarrow restitue les fonctions.

analyse des extraits CSR \rightarrow 3 dérivés, proches sur le plan structural \rightarrow cortico-stéroïdes. ont certains st des précurseurs ou des dérivés inactifs.

ls coractifs d'hormone par 3

- cortisol

- aldostérone

- tétrahydrocorticostérone (DHA).

à dose physiologique, chacun n'améliore pas, qu'une partie des troubles. distinction entre:

\rightarrow minéralocorticoïdes (aldostérone).

\rightarrow glucocorticoïdes (cortisol)

\rightarrow hormones sexuelles.

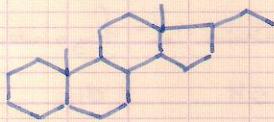
NB: cette distinction s'appuie sur les effets prépondérants mais il ne sont pas exclusif car: à forte dose, le cortisol a un effet minéralocorticoïde.

B. structure

en structure de base.

cyclo pentano perhydro pénomène.

constitué de 17 C, 4 cycles (3 hexa + 1 quate).



caractéristiques :

nb C: oestrogènes \rightarrow 18C.

androgènes \rightarrow 19C.

minéralo + glucocorticoides \rightarrow 21C.

progestérone \rightarrow 21C.

de plus en plus, petites variations sur les substituents.

C. biosynthèse

1) produit de départ = cholestérol.

= précurseur commun à tous les stéroïdes

grâce à acétate*, mais en présence double origine :

• locale (20%)

• cholestérol plasmatique (80%).

2) première étape

= commune à l'ensemble des H stéroïdes.

= transfo cholest \rightarrow Δ^5 pregnénone

C27

C21

clivage sur la chaîne latérale. en C20-C22.

↳ desmolase C20-C22: enz mitochondriale

constitue l'étape limitante.

3) étapes ultérieures.

= spécifiques pour chaque hormone.

voir schéma.

CSR: les voies s'arrêtent à cortisol, aldol, DHA.

pour testiculaire: seulement vais vers DHA + testostérone.

pour ovarien: DHA + oestradiol.

Les vais dépendent de l'équipement en des ϕ .

Les oestrogènes dérivent des androgènes.

en niv. masculins: série de hydroxylations.

aldo: ~~17 OH~~ 21 OH 11 OH 18 OH

cortisol: 17 OH 21 OH 11 OH

Les 3 zones ne contiennent pas la totalité de l'enz.

aldo: zone glomérulée, car pas de 17 OH en, mais possède la 18 OH en.

cortisol: zone fasciculée

DHA: zone réticulée.

↳ répartition topographique.

] inhibitions pharmacologiques: le méthoxygène (de la 11 OH en)

] série de déficit enz congénitaux:

le plus important est le ϕ 21 OH en \rightarrow pas d'aldo, ni de cortisol \rightarrow beaucoup de précurseurs qui seront utilisés vers la formation de DHA. amplification: pb de virilisation

↳ puberté précoce chez l'adolescent, hermaphrodisme chez la fille.

D. métabolisme

1) circulation

- forme liée (ALB + prot spécifique)
- forme libre active.

2) catabolisme

3 types de métabolites inactifs.

- réduction, types aux m endroits, aux m ordre.

↳ divise de H 4-5 qui tète H 3-4-5 qui sur la

fonction ox en 20 \rightarrow hémol.

- oxydation des 17OH stéroïdes \rightarrow 17 cétone.

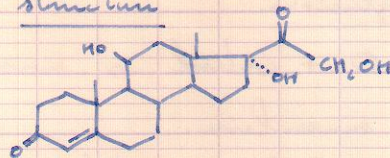
- conjugaison sur les hormones ou métabolites.

ph conjugaison important : car ces dérivés st liposolubles
 \rightarrow favorise l'élimination rénale.

IV glucocorticoïdes : le cortisol.

A. structure et métabolisme.

1) structure



2) métabolisme

a) synthèse

en niv zone fasciculé essentiellement

15 ± 5 mg / 24h pour la sécrétion.

présente un cycle nyctéméral avec un pic classé
 ≈ 8 h du matin.

pour cholestérolémie \rightarrow le faire ≈ 8 h.

origine ? mais très important.

largement gouverné par la sécrétion nuit / jour.

(peu chez rat qui sécrète la nuit ≈ 20 h
et chez les nocturnes).

b) circulation

une partie libre, $5 \approx 10\%$

le reste lié à prot spécifique CBG (= cortisol binding
globuline = α_1 transcortine). plus la protéine est
spécifique et moins il transporte. (non spécif = Alb).

c) catabolisme.

hépatique (red, on, conjugué)

analyse urine:

cortisol < 1%

tétracort 50%

hexacort 30%

17 cétos et les autres 20%

conjugués à 80%

B. action physiologique.

mbx

1) métabolisme des glucides.

animal li SR⁺ + cortisol → normalisation du glycogène hépatique et musculaire.

disparition de l'hypersensibilité à l'insuline et de l'hypoglycémie.

à animal maigre: hypoglycémie + glycémie

→ ≠ indiqués chez les diabétiques.

mécanisme double.

→ ↑ néoglucogénèse et ↑ néoglycogénogénèse.

foie + AA* + cortisol, mesure de la Q glycogène* formé → proportionnalité entre Q cortisol administré et Q glycogène formé.

mécanismes d'induction enz, voir poly.

→ utilisation du glucose au niv des tissus.

très nette sur le tissu adipeux, le cortisol s'oppose aux effets de l'insuline, à la pénétration du glucose de q.

2) métabolisme des protéines.

↑ catabolisme protéique.

l'intensité du catabolisme varie en fonction des tissus.

les tissus sensibles au cortisol.

os: altération de la trame protéique: ostéoporose.

muscles: fonte musculaire. (≠ indiqué chez enfant).

mucosue gastrique: fragilité & paresthésie (≠ indiqué chez ulcéreux)

peau: retarde la cicatrisation.

tissu lymphoïde: à dose forte, atrophie lymphoïde, même au repos → lymphopénie, → rx immunitaires → utilisation de cortisol de la greffe d'organe en traitement de fond.

3) métabolisme des lipides.

= effets complexes.

provoque une redistribution des lipides vers la tête, le cou et le tronc → aspect de la face caractéristique.

micronisme?

→ mobilisation

pas d'effet lipolytique direct, la mobilisation lipidique se fait par un micronisme indirect

→ utilisation de glucose par les adipocytes → ↑ lipolyse
effet pernicieux sur les catécholamines.

→ diète

tête, cou et tronc sont les territoires les + sensibles à l'insuline. lien?

4) métabolisme hydrominéral

double effet

très faible activité, pas de la conditions physiologiques.

avec 50x cortisol pour = effet adré.

se manifeste pour une hypernatrémie

les effets sur la cinétique d'élimination de l'eau

les corrections totales par le cortisol.

le cortisol inhibe ADH.

5) effet anti-inflammatoire.

pour des doses élevées, principale indication des corticoïdes.

corticoïdes de synthèse: conserver les effets anti-inflammatoires sans les autres activités.

plusieurs activités

- \rightarrow perméabilité vasculaire \rightarrow \rightarrow diapedèse des macrophages et \rightarrow passage des leucocytes.

- inhibition de la synthèse des produits de l'inflammation (PGs et leucotriènes).

phospholipide m6

\downarrow m6 : phospholipase A2 \leftarrow \ominus Lyocortine \leftarrow \oplus cortisol.
ou \downarrow arachidonique

et effet inhibiteur est favorable. conséquences: blocage de la synthèse des PGs (\rightarrow protection muqueuse gastrique)

\rightarrow \uparrow ulcère muqueuse gastrique avec l'effet protidolytique \rightarrow à l'usage raisonnable \neq indiquer ulcère.

6) autres actions.

\rightarrow sur le métabolisme phosphocalcique.

s'oppose à la VitD

\uparrow élimination rénale, \rightarrow entraîne Ca^{2+} intestinales

la hypocalcémie

la stimulation synthèse PTH \rightarrow déminéralisent os.

effet protéique direct sur os + effet sur Ca^{2+}

la ostéoporose + déminéralisation (\rightarrow \neq indiquer enfants).

explique le retard de croissance chez les malades présentant une hypersecretion de cortisol.

\rightarrow sur le surfactant pulmonaire. (\rightarrow forces TS)

le cortisol \uparrow synthèse du surfactant. synthèse

en fin de grossesse. pb chez prématurés \rightarrow détresse respiratoire inj à la mère \rightarrow provoque maturation du surfactant.

7) confirmations cliniques.

Le syndrome de Cushing = hypercorticisme
origine proprement CSR (adénome) (primaire) ou hyperplasie
généralisée (stimulation trop intense) (secondaire).
caractérisé par une série de troubles:

→ lipides

redistribution caractéristique

→ glucides

glycémie élevée à jeun ou jeun NGP ⊕
(gr) diabétique).

→ protéines

cutané : atrophie cutanée = peau fine.

sans cutané : destruction fibres collagène = urticaire

musculaire : atrophie → faiblesse.

os : ostéoporose + pb de retard de croissance.

→ hémotologiques

lymphopénie

→ troubles électrolytiques (hypertension)

→ troubles à ↑ synthèse de stéroïdes androgéniques.

↳ pb de virilisation.

C- mécanisme d'action.

= complexe.

→ régulation ou dérégulation de gènes codant pour enz.

→ + effet permissif cod, permet par sa seule présence, à
d'autres hormones d'agir sur le métabolisme ex: catéchol
amines avec lipides.

CSR ⊕ + inj A ou NA → pas de lipolyse

idem + avec cortisol → les catéchol amines ont rempli leur
action lipolytique. pas de rôle du cortisol.

D. régulation.

= m principe que les hormones thyroïdiennes.
par l'axe hypoT / hypo φ .

1) rôle de l'antihypo φ .

hypo φ \ominus \rightarrow atrophie des surrénales, qui ne touchent pas la zone glomérulée qui produit l'aldostérone.
+ extrait hypo φ \rightarrow rétablissement de la fonction.
l'antihypo φ sécrète une stimuline: l'ACTH
(Adheno Cortico Trophic Hormone).

2) ACTH

polypeptide de 39AA, linéaire PI = 9500

$\hat{=}$ plusieurs séquences:

une correspond $\hat{=}$ d'autres stimulines. partie commune $\hat{=}$ la proopiomélanocortine: 1 \rightarrow 13, avec aussi α MSH (mélanostimulante)

études interspécies: 1 \rightarrow 24 est commune $\hat{=}$ Hsa les espies, possède l' Σ des activités biologiques.

la partie ("synacthène") 25 \rightarrow 39 est \neq selon les espies.

effets de l'ACTH

sur le niv CSR: stimule la synthèse du cortisol et des androgènes surrénaliens. pas l'aldostérone car il n'y a pas de récepteurs spécifiques $\hat{=}$ ACTH de la zone glomérulée
la action par activation de la desmolase 20-22.

adren ACTH \rightarrow T taille des surrénales: donc effet trophique
+ effet mélanostimulant: pigmentation excessive de la peau chez les addisoniens.

3) contrôle de la sécrétion d'ACTH.

$\hat{=}$ facteurs (l'âge).

→ spécifiques. = cortisolémie.

• ↑ cortisol → ↓ ACTH.

traiter par corticoïdes de synthèse fait ↓ ACTH.
sur des longues périodes → mise au repos de la
surrénale, et atrophie des zones fasciculées et réticulées
si on arrête subitement le traitement : insuffisance
surrénalienne.

en pratique, on diminue progressivement les doses
+ administration de synthétine.

• ↓ cortisol → ↑ ACTH.

chez l'adisonisme → 2 importantes ↓ ACTH
et déficit de la synthèse (21 HO an).

↳ ↓ cortisol donc ↑ ACTH, stimule ↑ la desmolase

↳ ↑ dérivés en amont de la 21 HO an.

↳ virilisation.

→ non spécifiques.

= stress, cycle nyctéméral...

b) mécanismes.

→ sensibilité directe des α à la cortisolémie

→ intervention de l'hypot qui libère un polypeptide
(le CRF = Corticotrophin Releasing Factor)

polypeptide de 41 AA.

libère ss influence de la cortisolémie et cerveau.

c) schéma

cf poly.

E. exploration fonctionnelle.

cf thyroïde

produit utilisé : pas le CRF mais un CRF liée qui
est l'ADH des porc (Lys vasopressine).

adon aldor \rightarrow restitution

adon aldor \bar{a} animal naif (ou de son précurseur le DOCA) \rightarrow réponse biphasique.

au début du traitement : il y a rétention sodée
 \rightarrow excrétion Na^+ et \uparrow fuite rénale K^+ .

puis, de un 2^e temps, normalisation progressive de l'excrétion sodée, malgré le traitement.

pour K^+ : c'est moins franc. il y a un phénomène d'échappement.

la finalité de l'échappement est évidente. Les mécanismes sont moins évidents \rightarrow 2 types.

- si rétention sodée \uparrow \rightarrow rétention hydrique, \uparrow volémie, \uparrow PA : mécanisme de pression.

- facteurs hormonaux, \exists hormone produite par les cardiocytes auriculaires : Atrial Natriurétique Factor ANF.
si distension des oreillettes \rightarrow \uparrow sécrétion ANF \rightarrow \rightarrow diurèse

2) confirmation clinique.

= syndrome de Conn.

hyperaldostéronisme primaire \rightarrow adénome sur partie CSR glomérulée.

\hookrightarrow hypernatrémie : donc \uparrow volémie, \uparrow PA, \exists un ph d'échappement \rightarrow stabilisation de la rétention sodée.

\hookrightarrow hypohalémie : donne troubles musculaires et cardiaques.

Rq : inton \bar{a} la glycyrrhizine. qui a des propriétés aldostéromes like. donc \uparrow rétention.

(régime, antitét, parties sans alcool).

3) lien d'action.

a) reins +++

l'aldostérone agit sur le TCD, résorption Na^+
favorise élimination K^+ : échange Na^+/K^+ .

b) extra-rénal.

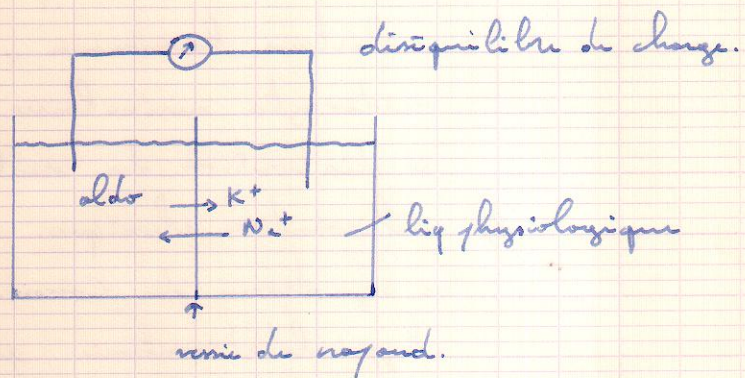
au niv de H₂O les syst capables d'échanger Na^+/K^+
↳ glandes salivaires, sudoripares, muqueuse
intestinale (↳ pas de glé d'échappement ici).

C. mécanisme d'action.

1) méthode d'étude.

mbx

La vessie de ratonot présente les m[^] caractéristiques
fonctionnelles que le tube distal.
+ court circuit de Hurning.



2) résultats

mécanisme classique

induit une dérégulation du gène codant pour une protéine
spécifique : du l' Aldostérone Induced Protein AIP.

↑ spécifiquement par l'aldo. et fait ↑ la résorption
de Na^+ . 3 possibilités

- agir comme une perméase au pôle distal.
- stimuler le métabolisme mitochondrial (↳ ATP)
- activer la Na^+/K^+ ATPase sur la mb base latérale.

D. contrôle de la sécrétion d'aldostérone.

1) facteurs

schématiquement 2 groupes.

⇒ équilibre sodé / volémique.

l'équilibre sodé est rapidement respecté car

si déplétion sodée : \uparrow aldo

si surcharge sodée : \downarrow aldo

Pb : si on fait varier l'équilibre sodé, on fait varier la volémie. (de la même sens).

donc nous inspirerons pour dissocier les facteurs.

administration d'un diurétique

↳ fuite rénale de Na^+ et \downarrow volémique.

adm du même diurétique + (ADH ou sérum glucosé)

↳ \downarrow diurèse, volémique etc, fuite sodée

↳ \uparrow modeste d'aldo

adm diurétique + NaCl hypertonique

↳ \downarrow volémique et équilibre sodé normal.

↳ \uparrow considérable sécrétion d'aldo

donc équilibre sodé et volémique et des facteurs liés mais qui agissent en propre.

la modif de volémique est plus efficace que une modif de l'équilibre sodé.

la modif de répartition de volémique est très efficace pour l'étude :

hypovolémie centrale - debout \rightarrow couché.

\uparrow aldo

- moitié du corps de naissance de déplétion (sq de jambes)

hypovolémie centrale (\downarrow aldo) - immersion jusqu'au cou.

b) équilibre potassique.

lorsque surcharge $K^+ \rightarrow \uparrow$ aldo

oxydation $K^+ \rightarrow \rightarrow$ aldo

chez l'homme, les variations de l'aldostérone ne sont pas efficaces

c) synthèse

2 groupes de facteurs

- équilibre Na / Volume

- équilibre K.

conséquences pratiques. prévis:

• les effets des médicaments sur la sécrétion d'aldostérone

• contrôler les apports sodés (régime en NaCl)

• position du potassium.

2) mécanisme.

c'est le syst R/A

a) nature

cf 2^e année

b) action de l'angiotensine II

effet vasoc direct amplifié.

L'AII stimule aussi de façon importante l'aldostérone

effet rapide et puissant (< 5 min, pour des doses

qui ne sont pas pressives car dose < celles de

vasoc).

effet direct : AII sur récepteurs spécifiques de la zone glomérulaire. qui activation de la desmolase.

ceci explique:

en physiologie

↳ les variations SRA (même de renine) précède les

celles de l'aldostérone.

↳ l'excellente corrélation entre les valeurs SRA et aldol.
en pathologie:

↳ hypéraldostéronisme primaire: ↑ aldol et ↓ rénine.

↳ hypéraldostéronisme secondaire: ↑ aldol par ↑ rénine: AII

c) mise en jeu de la régulation de rénine.

→ PA: (grâce par les barorécepteurs) → syst adrénergique baroréflexion

→ PPR: pression de perfusion rénale, si sténose artère rénale, ↑ régulation de rénine par ↓ PPR. sensibilité directe des β sympathisant la rénine.
(pathologie HTA rénale).

→ rénine: 3 récepteurs sur l'oreille
voie aff: seul vague, voie eff: seul sympathinergie.

→ équilibre sooté: par effet direct, par important
les β de la macula densa du TCD sont directement
sensibles à la conc de Na^+ .

↳ PA au rénine donc ↑ SRA → ↑ AII → ↑ vasoC et
↑ aldol pour rétention sooté.

d) équilibre potassique,
indépendant du SRA

sensibilité directe de la zone glomérulaire de la CSR
à la kaliémie.

du système endocrinien.

I développement de l'appareil génital / notions élémentaires.

indispensables pour comprendre

- similitudes app ♀ et ♂
- " gonades et cortex SR
- hiérarchie des \neq caractères sexuels.

A. classification

4 types de caractères sexuels

- primordiaux \rightarrow sexe génétique
- primitif \rightarrow nature des gonades
- primaires \rightarrow anatomiques, conduits génitaux externes.
- secondaires \rightarrow après puberté, et ordre morphologique et et ordre fonctionnel (cycle ovarien, libido)

B. dev embryologique de l'app génital.

\hookrightarrow 2 étapes successives de mise en place.

- app génital "neutre", strictement identique ♀ = ♂, c'est le stade indifférencié.
- puis \neq ciation en fonction du sexe génétique c'est le stade différencié.

1) stade indifférencié

mise en place entre le milieu de 3^e semaine du dev

jusqu'à la 6^e semaine de gestation.

a) gonade indifférenciée

= résulte de la colonisation par les cellules germinatives. = gonocytes primordiaux, et une tige gonadique, sur la crête génitale, constituée par une crête longitudinale de part et d'autre de l'embryon. reconnaissamment, due de l'épithélium → cordons sexuels. ces cordons sexuels progressent vers une structure proche: le rein → connexion urogénitale.

la région située à côté de la crête génitale = région qui va évoluer vers la cortice SR.

b) voies génitales.

∇ rein, à la fin de la 6^e semaine

↳ 2 structures ≠ qui s'ont à 2 fonctions opposées.

• canaux de Wolff, servent de canal excréteur au rein primitif (évolution ultérieure, si ≠ rein ♂, voies excrétrices + prostate + vésicule séminale).

• canaux de Müller, n'évoluent que si ≠ rein ♀
↳ trompe de Fallope et utérus.

c) organes génitaux externes.

virtuels

à l'état de sinus urogénital.

e) différenciation

à 7^e semaine de gestation.

a) masculine

→ gonade

évolution progressive vers le testicule.

cordons sexuels → tubes séminifères (forme ♂

& ♂ → épididyme)

entre les tubes séminifères, ≠ urogénital en cellules

intestinielles, divisées par la 1^{ère} fois par les dig.
(commencent la production de hormones testiculaires
→ endocrines)

→ vaisseaux génitaux

disparition des canaux de Muller

inclusion des canaux de Wolff en vaisseaux excréteurs cod
canal épithélial, canal effluent, canal ejaculateur.
et glandes annexes (prostate + vésicules séminales)

→ organes génitaux externes
voir schéma.

b) féminine

→ gonades

vers l'ovaire. les cordons sexuels se fragmentent →
ovules ♀ qui constituent des follicules primordiaux
et le stock est fixé à la naissance.

→ vaisseaux génitaux

dégénérescence progressive des canaux de Muller →
trompe de Fallope et utérus.

→ organes génitaux externes
voir schéma.

3) facteurs de la fixation sexuelle.

a) fixation gonadique

déterminée par la nature génétique des chromosomes

présence Y → ♂

absence de présence Y → ♀

le Y contient 1 ou plusieurs gènes de la fixation de la
gonade en testicule.

seq sur Y = SRY (Sex Determining Region Y)

l'ogène SRY chez Hs les mammifères ♂. (code pour prot.)

s'exprime au niv des crêtes génitales, uniquement

au moment de la \neq ia \emptyset gonadique. en de hors
son expression est réduite.

les souris transgéniques XX qui ont le gène SRY
présentent un morphotype masculin.

b) \neq ia \emptyset des tractus génitaux.

contrôlé par les hormones produites par les
gonades fœtales.

le déterminisme gonadique.

ex: fœtus XX + castration bilatérale

le régression comme Wolff, des comme de Muller
(\ominus important que normale).

rien \emptyset ovarien fœtal \rightarrow pas de conséquence sur \neq ia \emptyset .

ex: fœtus XY + idem \rightarrow résultats identiques.

différenciation féminine.

le rôle fondamental des rétroactions du testicule fœtal,

le \neq ia \emptyset normalement de sexe féminin

si pas de imprégnation hormonale σ^i \rightarrow devient \neq .

pour que \neq ia \emptyset masculin, une invasion comme
de Muller, des comme de Wolff.

animaux \neq ou σ castrés + administration testostérone

le ambiguïté sexuelle: des comme Wolff, pas de
régression de Muller.

\rightarrow la testostérone contrôle le des des comme de Wolff
mais n'intervient pas sur la régression des comme de

Muller \rightarrow autre facteur: facteur anti Mullérien

(local, non circulant) découvert depuis peu.

non stéroïde:

glycogène = dimier de 2 unités, PT: 145000
produite par les ϕ de Sertoli (fonc θ endocrine
testiculaire), son gène a été cloné.

II données morphologiques.

A. macroscopiques

cf schéma

3 rapports étroits anatomiques entre voies génitales et urinaires.
concernent chez σ au delà de la prostate, avant la symphyse
pubienne: position du canal différent sous urètre, superficiel.
→ ligature contraceptive: vasectomie/entre prostate et
urètre: toucher rectal \rightarrow apprécier le volume prostatique.

B. microscopique

coupe de tisse testiculaire.

↳ tubes séminifères, entre lesquels se trouvent les ϕ de
Leydig qui constituent le support de la fonction endocrine.
embryologiquement proche des cellules SR.

III suppression de fonction.

A. castration bilatérale

chirurgicale

par Rayon X sur fœtus.

effets variables avec l'âge

→ fœtus

arrêt \neq ca θ masculine \rightarrow \neq ca θ féminine

→ animal adulte

involution progressive de certains caractères primaires

(prostate et vésicule)

non apparition de caractères secondaires. (pas de puberté : type infantile)

→ adulte

variable selon les espèces.

chez l'homme : troubles discrets.

sauf chez l'adulte, les troubles sont majeurs.

B. dissociation des fonctions mâle et femelle.

la castration enlève la double potentialité.

→ expérimentale

animal immature + ICSH (équivalent TSH)

les gonades sur le tube séminifère, et donc l'organe stimulé des 2 de l'hygiène et produit testostérone.

→ clinique

testicule en position intra-abdominale = cryptorchidie

= atteinte des tubes séminifères → plus de fonction masculine sans aucune altération des caractères secondaires.

IV substitution de fonction : les androgènes

A. nature

type : testostérone

stéroïde C₁₈

hydroxylé en 17β (puis ou en 17α)

B. métabolisme

1) biosynthèse

voir stéroïdes, à 55 paragraphes.



localisation \ominus : testiculaire

synthèse: synthèse testis + \ominus assez faible de précurseur
 DHA + $\delta 4$ Andione

cortisol S: DHA + $\delta 4$ Andione, quantitativement par faible
 activité androgénique réduite mais possibilité de transfert
 en niv hépatique en testostérone.

↳ interconversion périphérique des androgènes.

preuves:

animal + castration bilatérale.

administration \ominus DHA radioactive

↳ $\downarrow = f(t)$

$\uparrow =$ testostérone $= 1 - f(t)$

↳ forcément phénomène intra testiculaire.

conséquences

→ physiologiques

↳ testis chez la \ominus

chez σ testis: 30% testiculaire

10% d'interconversion

chez \ominus testis par 70% d'interconversion, le reste par
 production ovarienne.

→ pathologique

cf: déficit en 21 HO en

↳ cortisol et aldostérone $\rightarrow \uparrow$ ACTH $\rightarrow \uparrow$ stéroïdes

précurseurs alt DHA et $\delta 4$ Andione

si il n'y avait pas d'interconversion, pas de pb
 de virilisation.

2) circulation.

libre (1 à 3%) \rightleftharpoons lié.

reuteurs spécifiques : TSBG testostérone Binding globulin

" non spécifique : Alb.

3) dégradation

cf cortico SR

réduct \rightarrow dérivés di, tétra, hexa hydrogénés.

Ox en 17 cété

conjugaison.

C. actions physiologiques.

Etapes.

\rightarrow effets sur la sphère sexuelle.

- chez σ

= rôle fondamental, contrôle apparition + dev des caractères sexuels, intervient chez l'adulte de l'organe :

• effet trophique sur les tubes séminifères et contrôle de la composition du liq séminal (\uparrow contenu en fructose). présence de fructose \rightarrow \uparrow mobilité σ .

• effet stimulant sur les glandes sécrées \rightarrow accélération juvénile du jeune garçon (?)

- chez ♀

masculinisation d'autant plus marquée que la dose administrée est forte et faite à un sujet jeune

\rightarrow en dehors de la sphère sexuelle.

anabolisant protéique

\hookrightarrow série d'applications thérapeutiques et dopage.

mécanisme d'action

sur la plupart des c cibles (tractus génital), la

testo n'est pas active, mais via la 5 α réductase \rightarrow diH
testostérone qui pourra se fixer sur les récepteurs
médiateurs spécifiques (pro hormone?).

cependant: hormone viable au niveau du muscle, car
il n'y a pas besoin de 5 α réductase (qui n'est d'ailleurs
pas synthétisée par ces organes).

si déficit en 5 α réductase \rightarrow troubles sexuels
 \hookrightarrow pseudo hermaphrodisme / syndrome des testicules fémininisants.
XY, mais absence 5 α réductase \rightarrow \neq cis \ominus en \ominus ,
XY \approx morphotype \ominus

V régulation

= sous le contrôle hyp \circ T hyp \circ \ominus .

A. rôle de l'anti-hypophyse.

2 stimulations d'importance hormonale:

- ICSH = Interstitial cellular SH

qui stimule les ϕ de Leydig, \uparrow testo

ICSH \exists chez femme, joue le rôle important de la
contrôle ovarien, structure identique à LH (hormone
lutéinisante).

cependant ϕ interstitiels + ICSH \rightarrow rien, pas de stimulation
sans présence autre stimulation \approx effet permissif qui est:

- FSH: (follicle SH), \exists aussi chez femme
rôle essentiel car assure la fonction ovarienne (tube
reproducteur + production δ σ).

B. régulation par l'hyp \circ T

par la sécrétion de LH RH

glycoprotéine : Realising Hormone de ICSH (ou LH)
augmenté aussi FSH de façon accessoire.

en réponse à :

→ teneur circulante en testostérone

les ϕ hypoT sont sensibles

les ϕ hypo ϕ ne possèdent pas cette sensibilité.

au cours de l'âge, sensibilité hypoT $\rightarrow \rightarrow \uparrow$ production

testostérone progressive jusqu'à la puberté.

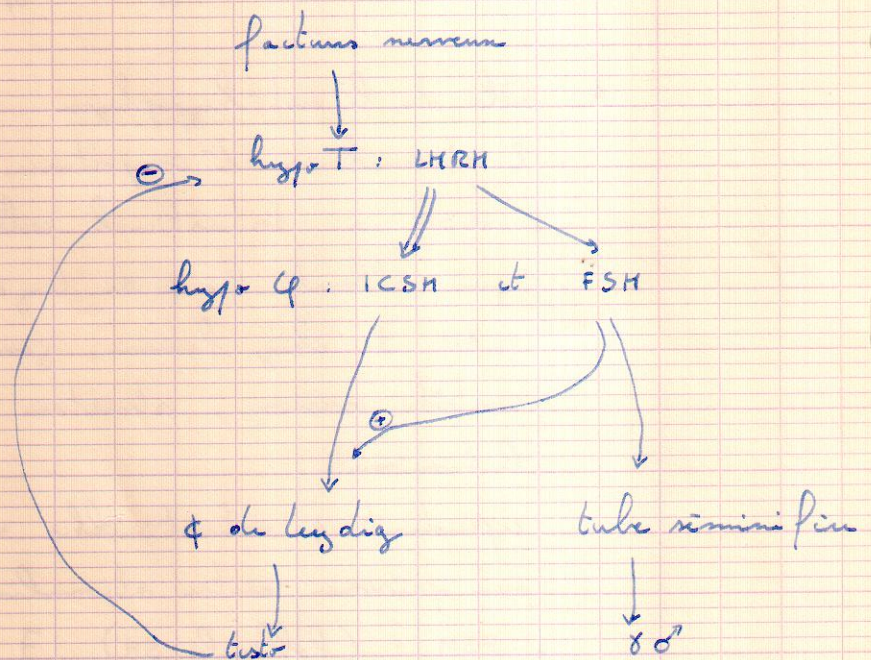
→ stimuli nerveux

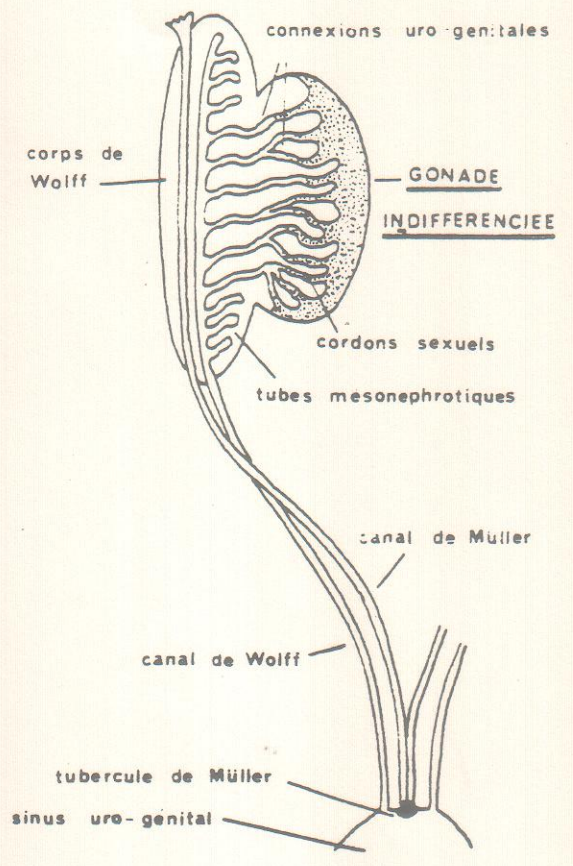
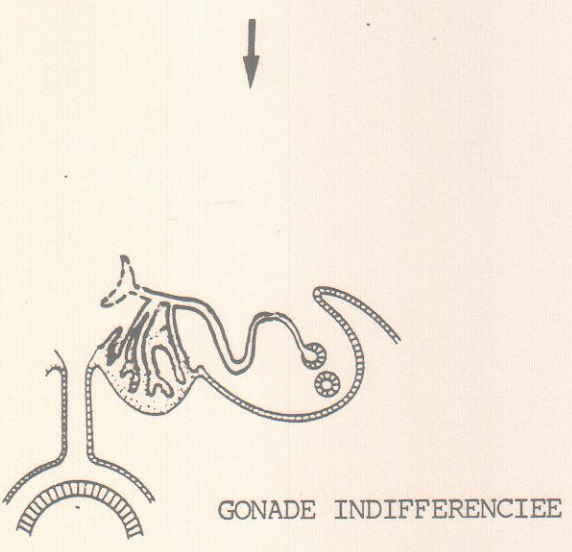
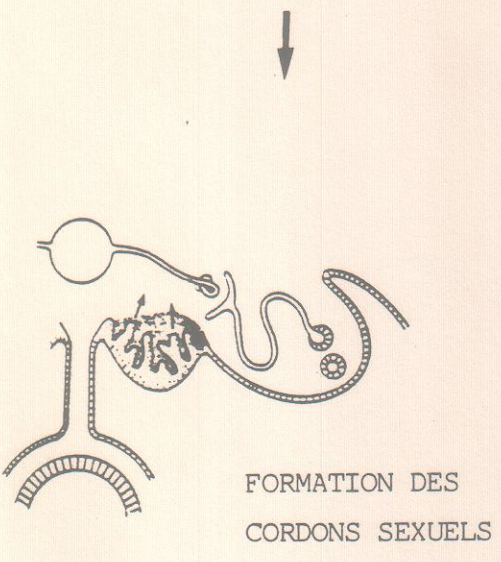
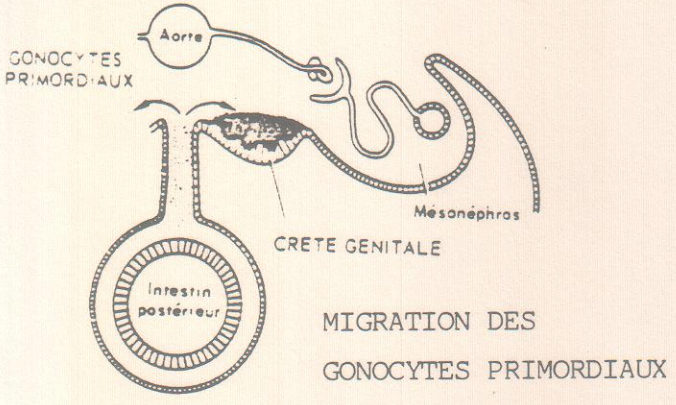
• luz à long terme

• stimuli psychique

• cycle nyctéméral.

schéma :





APPAREIL GENITAL INDIFFERENCIÉE

L'ovaire endocrinien

comme le testicule: ovaire = double potentialité (ovo + andro)

↳ production de 2 hormones.

cependant 2 ≠ :

- ≠ au testicule, il n'y a qu'une seule structure: follicule
- les variations sont caractérisées par un fonctionnement cyclique.

I morphologie.

A. macroscopique cf schéma

B. microscopique.

élément essentiel = constitué par le follicule ovarien.
qui sont à 4 stades de maturation. voir comment on
fait l'évolution d'un follicule.

a) évolution

1. durant période fœtale.

existe à 2 ph complémentaires:

≠ via \emptyset des éléments gonocytes ou ovocytes

multiplication des ovocytes qui s'entament progressivement
d'une monocouche de 4 folliculaires (les follicules
primordiaux) leur nb est fini à la naissance.

2. période pré-ovulatoire.

on assiste essentiellement à une ↑ de V de ces formations, qui s'entourent d'une couche croissante de Φ .

↳ follicule I puis follicule antral.

3. période → ovulation.

ph de maturation qui porte sur un follicule par cycle.

↳ follicule de De Graaf.

. un ovule

. intérieur de Φ qui présente les caractéristiques

↳ 2 couches, une interne (granulosa) et une externe (la thèque interne).

. cavité folliculaire

. thèque externe : fibreuse, aucun rôle endocrinien.

Lors de la maturation, le follicule de DG fait saillie contre l'épithélium ovarien, rupture du follicule de DG → éjection de l'ovule, qui est récupéré par les trompes de Fallope et les franges du pavillon.

Le reste des Φ subit un ph de remaniement important → massif Φ formé après ovulation = corps jaune.

b) parenchyme endocrinien.

représenté par la thèque interne → œstrogènes

↳ Φ de la granulosa → progestérone.

Le corps jaune : les 2.

si pas de fécondation, disparition du corps jaune.

↳ corps jaune périodique

si fécondation → persiste, appelé corps jaune gravidique qui persiste et persiste au maintien de la grossesse.

II suppression de fonction.

idem que pour le testicule : ovariectomie

• chirurgicale

• par les RX sur le foetus.

les effets sont variables selon l'âge :

→ foetus

• aucune altération de la \neq $\text{cis-}\theta$ féminine.

• moindre dev des caractères sexuels primaires

• absence ultérieure de caractères sexuels secondaires.

→ fille impubère

• légère régression de certains caractères sex I

• non apparition de caractères sex II.

→ après puberté

• effet minime, légère régression caract sex I + II

• apparition de troubles fonctionnels importants (bouffée de chaleur) = ménopause.

Pb: ovariectomie : inactive sex + endocrine.

moyen : greffe intrasplénique de l'ovaire \rightarrow continue à produire l'hormone, qui passe de foie où elle est inactivée

↳ on réalise une suppression de fonction endocrine.

cet ovaire est hypertrophié, résultat identique après ovariectomie.

III restitution de fonction.

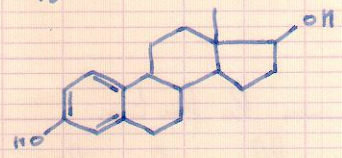
2 molécules : œstrogène + progestérone.

A. œstrogène

1) molécule

a) structure
molécule type œstrodol

C₁₈



cycle A = phénol
17 β OH

b) biosynthèse

essentiellement à partir de la 5^e androstène diène
cycle non aromatique + 16 de plus.

↳ œstrone

↳ œstrodol, sans influence 17 OH en.

↳ œstrogènes sont des dérivés des androgènes.

lien thyroïdienne et le corps jaune (après l'œmb.)

c) circulation

libre ⇌ lié

protéine vecteur : Alb

vecteur spécifique: qui est aussi, porte des androgènes

↳ Sex Steroid Binding Protein (S globuline).

d) métabolisme

principale voie: 16 HO en → œstrotriol

élimination urinaire sous forme conjugué.

B. progestérone

1) molécule

a) structure

C₂₁

b) biosynthèse

intermédiaire de synthèse pour les autres

stéroïdes, mais c'est le produit final pour

la grossesse.

cette molécule doit traverser la barrière intestinale : elle est transformée en oestrogène à ce niv.

↳ avant ovulation, les taux de progestérone sont très faibles.

après ovulation : restructuration en corps jaune
↳ ↑ progestérone, pic rétrograde.

2) circulation

libre \rightleftharpoons liée

Alb + transcortine.

3) metabolisme

idem

oxydation surtt hépatique

retrouvé de urine : le pregnandiol conjugué.

C. actions physiologiques

a) oestrogènes

→ sphère sexuelle.

• chez ♀

- favoriser le dur du tractus génital (caract sex I)
- contrôle l'apparition caract sex II
- après puberté : responsable du motif du tractus génital caractéristique de la 1^{re} phase du cycle menstruel.

• chez ♂

- \rightarrow hyperandrogénisme
- atrophie des glandes annexes (prostate en particulier pour traitement de certaines atrophies prostatiques)

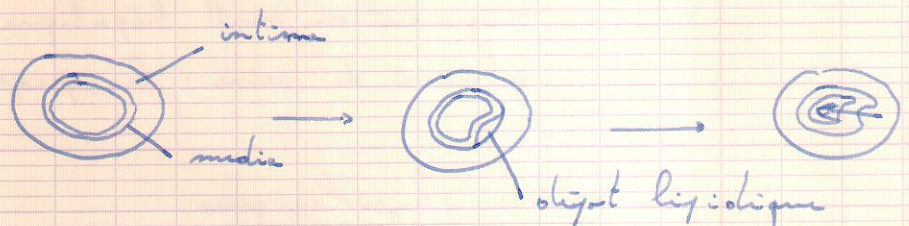
→ en dehors de la sphère sexuelle.

- effet type aldostérone liée

↳ favoriser rétention hydrosodée (© fait).

- ↑ fixation du Ca osseux
ou inhibition de l'effet de la PTH (in vitro)
- effet anabolisant protéique (leur cong @ marque que la liste)
- ↳ explique les pb osseux chez ♀ après la ménopause
↳ osseux très importante, > à celle ♂, et également ↑ fractures (col fémur).
- effet anti-athéromateux.

athérome = maladie caractérisée par des dépôts lipidiques en position sous endothéliale.



structures en chapeaux fibreux & musculaires prennent un phénotype réactif et ne possèdent plus activité vasoc.
 ↳ participent à la formation de dépôts.
 ↳ soulevé intima
 ↳ ischémie et cyanose de la territoire en aval.

l'athérome évolue fort des 10^e et années
 pas de moyens de prévention simple.
 maladie ♂. et des femmes ménopausées
 mécanismes ?

b) progestérone

→ sphère sexuelle

- responsable modif des tractus génital après ovula @, but : faciliter la nidation par l'utérus

→ en dehors phase sexuelle

- effet hyperthermisant

↑ $\theta^{\circ}C$ (rectale en particulier)

↳ base d'une théorie anticonceptiomelle.

- effets antiminéralocorticoïdes

↳ ↑ excrétion sodée

c) synthèse

- 2 syst. hormonaux

- complémentaires, agissent en synergie : successifs + simultanément

- complexe : ph. cyclique de sécr. θ → cycle menstruel.

D. cycle menstruel

a) def

cf ph. θ

Σ de modif. qui surviennent de façon cyclique en l'absence de fécondation au niv. des tractus génitaux de la puberté à la ménopause

moy : 28 j (25 à 32)

b) description

1- phase préovulatoire = phase folliculaire.

• sécrétion d'œstrogènes (= folliculaire) du 1^{er} au 14^e j

↑ progressive d'œstrodial, avec un pic sécrétoire au 13^e j.

↳ prolifération muqueuse utérine, ↑ vascularisation, glandes en tube droit appaissent.

• progestérone → sécrétion très réduite.

• vers la fin de la période = 13^e j début de pic sécrétoire important vers le 14^e j des stimulations hypophysaires (FSH, LH)

2. ovulation

le 14^e j ; caractérisé par pics sécrétoires de LH + FSH, leur amplitude est \neq LH > FSH \rightarrow important ovulation si seulement le rapport de conc = caract. l'ovule est fécondable 36 heures.

3. phase lutéale ou post-ovulatoire

du 15^e au 28^e j.

\uparrow progressive sécrétion œstrogènes et chute de progestérone.

origine: le corps jaune.

pic au 21^e j puis \searrow .

\hookrightarrow ultime prolifération de l'endomètre et \uparrow θ° C utérin (effet hyperthermisant de la progestérone).

\searrow volume, de base pour les stimulines.

E. apparition des règles = menstrues.

= déperdition hémorragique et \neq , d'origine utérine.

\hookrightarrow désquamation de l'endomètre.

durée variable: 3 à 6 j

volume variable: 20 à 250 ml sang.

(à 50 ans \times 40 ans \rightarrow 25 ml sang, explique certaines anémies).

mécanismes:

= contraction des artères spirales (apparus durant la prolifération) \rightarrow le territoire n'est plus vascularisé \rightarrow nécrose de l'endomètre.

sans l'effet de la prostaglandine PGF_{2 α} qui est vaso-C.

administration de PGF_{2 α} en cours de cycle \rightarrow règles.

administration Ac anti PGF_{2 α} \rightarrow prolongement du cycle.

mesure de PGF_{2 α} avant règles, normal: 10 \times %

IV régulation de la sécrétion ovarienne.

idem que testiculaire \rightarrow intervention hypoT hypoG.
mais modalités plus fines pour gestion activité cyclique.

A- anti hypoG hypoT.

hypoG \ominus \rightarrow mise au repos de l'ovaire.

traitement anti-hypoG \rightarrow stimulation activité ovarie.

\hookrightarrow libération de 2 gonadostimulines : FSH + LH, identiques
 $\bar{=}$ celles des testicules, mais rôle \neq .

\rightarrow FSH : = HMG = human menopausal gonadotrophin.
provoque la maturation de l'ovaire et du follicule
la stimulation synthèse œstrogènes.

\rightarrow LH = hormone lutéïnisante = ICSH
assure le dur du corps jaune
+ production de la progestérone.

\rightarrow les 2 à la fois
 \hookrightarrow ovulation.

B- facteurs de la sécrétion LH + FSH.

classiques.

a) concentration hormonales circulantes
spécifiques.

contraction ou ménopause : \rightarrow \searrow œstrogènes

\hookrightarrow \uparrow LH + FSH

et inversement

administration de certaines conditions : \searrow FSH + LH.

= facteurs essentiels, mais n'agit pas par simple feedback.

b) stimuli directs

efficace dans certaines espèces animales : \ominus chez femelles.

- luz
- olfaction
- stimuli mécaniques (lors du coït).

C. rôle de l'hyp-T

= également sensible aux % hormonales circulantes.
+ intégration de stimuli non spécifiques.

a) mécanisme d'action

libération d'une RH.

LH-RH ou GnRH (10AA)

↑ libération LH + FSH.

b) rôle

2 types.

→ centre tonique.

qui va être inhibé par une élévation des concs hormonales circulantes.

principe de feed back \ominus , idem à celui σ .

la sensibilité varie, \rightarrow depuis puberté jusqu'à ménopause : implique \uparrow progressive LH + FSH.

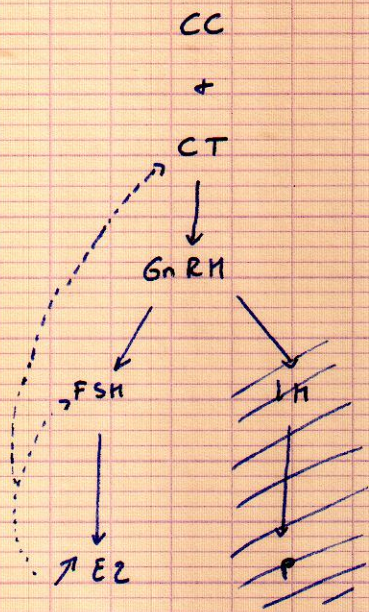
→ centre cyclique

va être stimulé par les taux hormonaux élevés
principe de feed back \oplus (rare).

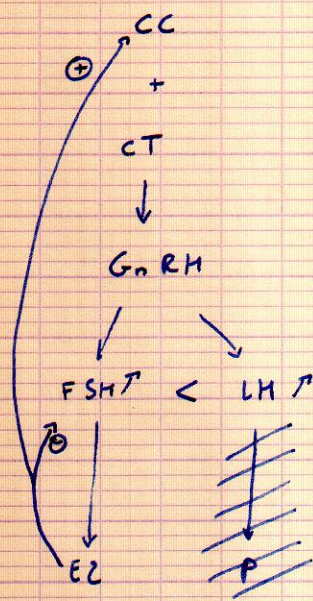
↓

NB: mlit maturation progressive après la puberté
 \hookrightarrow les 1^{ers} cycles st type anovulatoires.

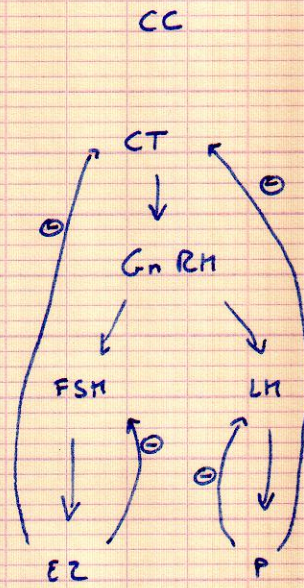
NB: peu sensible globalement et plus sensible à oestradiol qu'à progestérone \rightarrow n'est actif que durant certaines périodes où le % H = fort.



phase pre-ovulation



ovulation



phase post-ovulation

Physiologie de la femme.

periode de la fécondation → accouchement.

280 ± 12 j

40 à 42 semaines après les dernières règles.

I fécondation.

= fusion ♂♂ et ♀

↳ œuf fécondé.

A. Vagin.

↳ externe de la trompe

↳ assez proche de l'ovaire, très loin du dépôt des ♂♂.

↳ transit important

caractérisé par:

→ nb ♂♂

si trop ♂♂ : fécondation polyzygote → mort de l'œuf
mult dû à

- muqueuse vaginale = pH acide ≠ pH vaginal alcalin.

- franchissement de la glaire cervicale (œstrogènes : ↑
fluidité, progestérone ↓)

- glandes utérines = tubes droits = pièges pour ♂♂.

- au niv trompes : fluide liquideim tubulaire qui est
à contre sens.

→ copacitation.

= transfo du $\gamma\delta$ durant son transit qui le rend apte à la fécondation.

restauration de l'activité protéolytique des enz acrosomiaux.

→ viabilité des $\gamma\delta$

48 à 72 h.

B. conséquences

- restauration de la diploïdie chromosomique.

- détermination du sexe de l'œuf.

- début de la segmentation. stade unicell = virtuel.

II développement de l'œuf fécondé.

A. première semaine.

1) segmentation de l'œuf.

= division de l'œuf fécondé → 2 à 16 blastomères.
caractérisés par une μ et un λ types.

→ périphérie

petites μ , micromères → le trophoblaste (→ placenta)

→ central

grandes μ , macromères → le bouton embryonnaire

la zone pellucide (= Églycoprot entourant l'œuf) dissuade
↳ possibilité contact direct trophoblaste / mb utérine.

2) migration de l'œuf.

migre à l'aide du flux tubulaire jusqu'à utérus
vers 4^e-5^e j, reste libre de la cavité utérine.

jusqu'au début 6^e j → fin 1^{ère} semaine.

3) anomalies.

→ mort de l'œuf (50% cas, anomalies génétiques ou under
mature)

→ aberrations chromosomiques.

accidents mécaniques lors des divisions & sur les chromosomes (autosomes ou gonosomes, nb ou structure).

→ jumeaux

• les faux jumeaux ($\frac{2}{3}$ cas)

= fécondation de 2 ovocytes distincts par 2 \times σ^r distincts.

origine : superfécondation, à imbrication de 2 ovocytes au cours d'un m^e cycle.

le + svt, pour femmes qui ont subi pb d'ovulation et ont pris des inductions d'ovulation.

↳ faux jumeaux = simples frères et sœurs mais simultanéité de leur gestation

& sexe, groupe sang, implantation, pathologie (incompatibilité rhésus).

• vrais jumeaux ($\frac{1}{3}$ cas)

division d'un œuf unique : monozygote.

plus la répara \emptyset est précoc et \ominus de pbs

très précoc : 2 œufs avec H \circ les éléments.

plus tardive : mauvaise délimitation des 2 événements si très tardif \rightarrow monstre double.

origine ? peut être génétique.

→ implantation ectopique

normale : partie haute, face postérieure.

anormale : partie basse, près du col

ou contre utérine : GEU au niv ovaire, cavité abdominale, troupe (\rightarrow structure fine, rupture avec hémorragie ectochrymiques).

B. seconde semaine.

1) nidation

pénétration active et complète de l'œuf de l'endomètre maternel. obligatoire car pas de réserves de œuf.
↳ adhésion de l'œuf à l'endomètre (disparition de la zone pellucide).

au niv pt contact, prolifération des ϕ trophoblastiques
↳ tissu syncytial: le syncytiotrophoblaste qui s'insère entre les ϕ de la membrane \rightarrow brèche par laquelle l'œuf fécondé pénètre.

au 10^e j, la pénétration est complète, la brèche est obturée par un bouchon fibreux qui se transforme en bouchon épithélial.

2) début de sécrétion de l'HCG

humane chorionique gonadotrophine.
par le syncytiotrophoblaste.

3) transformation de l'œuf.

spécialisation du bouchon embryonnaire \rightarrow 2 feuillets.
ectoblaste + entoblaste

↳ disque bidermique formant l'ovule.

une dt le plancher = ectoB \rightarrow cavité amniotique

une dt le plafond = entoB \rightarrow le lécithocèle.

C. développement ultérieurs.

1) à la fin de la 3^e semaine embryonnaire

durant la 3^e semaine.

↳ disque tridermique, le mésoblaste.
(ou ectoblaste).

2) 4^e semaine

délimitation de l'embryon \rightarrow structure en tube.

3) organogénèse.

apparition du bourgeon + des organes.

à fin 4^e semaine, puis ↑ progressive.

céphalo → SN + organes des sens + peau

ento → TD + glandes annexes

viso → squelette, rein, muscle, int. génitales, cœur
poumons.

fin 2^e mois → appelé fœtus.

3^e → 6^e mois → maturation des branches.

le fœtus est viable en fin de 6^e mois.

4) anomalies.

dt H₂ et gravité = f(≠ factura)

a) factura matricula

- âge : survenue malformations si très jeune ou très âgé
- grossesses rapprochées
- carence nutritionnelles
- maladie dt hypertension et diabète.

b) date de l'agression

3 périodes ≠ :

- fécondation → dt 3^e sem

↳ loi du H en sem : sem ou létal.

- 3^e sem → fin 3^e mois

↳ période critique, le fœtus possède sensibilité max car mise en place des branches → beaucoup de dégâts si agression. chq organe a sa propre phase critique.

- fin 3^e mois → naissance

↳ risques, car les branches st mises en place sensibilité, seul par une substance : le SNC.

c) nature des facteurs agresseurs.

→ certaines maladies virales ou parasitaires (rubéole, toxoplasmose)

→ radiations ionisantes, RX

♀ enceinte lors bombe Hiroshima + Nagasaki

↳ 25% de anomalies = malformations nerveuses.

→ éviter de faire des radios durant la période critique (1^{er} et 2nd : jamais).

→ certains médicaments.

en pratique : limitation à l'indispensable
pdt les 3 premiers mois.

D. diagnostic néo-natal.

mult lors de la ponction de liq. amniotique.

de la 15^e à la 18^e sem.

↳ caryotype (pb chromosomique)

↳ examens biochimiques (→ maladies métaboliques)

systématique chez gens à risque.

III modifications maternelles.

A. cliniques

→ 1^{er} trimestre.

pas de signes avant la fin de la 2^e semaine.

= fin de la période lutéale.

pas de signe ⇒ pas de radios pdt cette période

cf loi de H ou rien.

ou début de la 2^e sem.

↳ absence de règle = aménorrhée

c'est un signe mais pas une preuve.

signes complémentaires : tension et gonflement seins

parfois des troubles digestifs, modification progressive
du col utérin.

auscultation à 4^e sem → entend le cœur fœtal.

→ 2^e trimestre.

↑ signes ou ↓, ou rien.

+ signes fœtaux cad mot passifs (mobiliser le fœtus) + ↑ mot actifs + bruits du cœur audibles.

→ 3^e trimestre.

↑ signes.

avec position du fœtus, qui devient fixe au 8^e mois.

B. hormonales.

produits hormonaux = +++

largement utilisés pour le diagnostic et la surveillance de la grossesse.

1) hormones polypeptidiques.

a) HCG : human chorionic gonadotropin.

→ structure

glycoprot PM = 30 000

sur le plan de la structure, voisine de la LH.

m^e architecture : 2 chaînes poly AA : 1 qui est identique pour LH, TSH, FSH (92 AA) = chaîne α.
+ une chaîne β (145 AA) spécifique de l'^e-HCG.

→ origine.

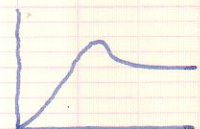
± syncytiotrophoblastiques, ± provenant de trophoblaste, au moment de la nidation à la fin de la 1^{ère} sem.

→ évolution.

↑ synthèse picosec.

↑ jusqu'à 2,5 mois

puis légèr ↓ et plateau



→ rôle = double

- transformation du corps jaune périodique en corps jaune gravidique. intérêt de la substance → sécrète en continue progest + oestrog permet à l'endomètre de persister et T son dev.

- HCG \approx LH \approx ICSH

effet type ICSH cad assure la stimulation de la gonade chez le fœtus ♂

↳ induction de la synthèse de testostérone chez le fœtus ♂.

→ dosage.

- en urinaire.

base des tests de grossesse.

Hs ces tests de grossesse sont basés sur le principe de l'inhibition de l'hémagglutination.

principe, 2 el : IAc anti β HCG (monoclonaux) + gRH en particules recouvertes d' β HCG.

+ urine

↳ si \ominus : agglutinat de gRH.

↳ si \oplus : pas d'agglutination.

- en sérum.

pour la confirmation au laboratoire. + suivi de la grossesse (si \gg_0 → avortement possible).

5) HPL : hormone lactogène placentaire.

polypeptide de 191 AA PM = 20 000

origine : le placenta.

mise en place après nidation → + tardif que HCG, T à 6^{ème} sem et T jusqu'à la fin de la grossesse.

parenté structurale avec GH et prolactine.
 provoque un effet lipolytique chez la mère.
 ces certains mères \rightarrow absence de gène codants pour
 l'hormone \rightarrow la grossesse se déroule bien.
 le rôle secondaire de la grossesse.
 niveau de l'hormone = bon indice de la trophicité
 placentaire.

c) hormones stéroïdes.

= $E_2 + P$ (œstradiol + progest.)

\rightarrow évolution.

grossesse \ominus : \searrow $\approx 21^e$ j du cycle.

\oplus : \nearrow jusqu'à accouchement.

\rightarrow origine.

naît en cours de grossesse.

ovariectomie avant 10^e sem \rightarrow invariablement mère
 et un avortement.

si ovariectomie après 10^e sem \rightarrow pas d'avortement.

le au début de la grossesse : la sécrétion est assurée
 par une structure ovarienne : corps jaune gravidique.

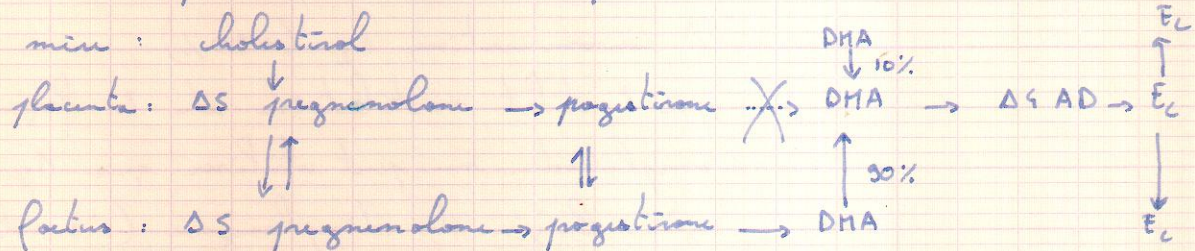
après la 10^e sem : assuré par le placenta.

\rightarrow mécanismes.

corps jaune : pas de pb.

au delà de la 10^e sem. par le placenta, mais c'est
 une structure endocrine très incomplète. possède la
 desmolase 20-22 mais pas les autres desmolases.

pas de 17 OH en non plus.



↳ unité fœto-placentaire.

rôle $E_c + P = + + +$

↳ maintien grossesse

↳ inhibition sécrétion LH + FSH \rightarrow pas d'ovulation.

↳ rôle géminal : imprégnation indispensable à activité d'autres hormones = prolactine + oxytocine.

D. autres éléments.

nbx

\rightarrow circulatoires.

\uparrow débit cardiaque due à \uparrow volume, rétention hydro-sodée, \uparrow 30% en fin de grossesse.

↳ ph de hémodynamique \rightarrow les paramètres sq sont plus bas.

ph qui ne dure pas de Hc la grossesse, vers la fin

↳ hyperactivité médullaire \rightarrow normalisation en fin grossesse

la PA reste normale, sinon c'est une hypertension gravidique ; elle survient en cours du 3^e trimestre chez les femmes qui n'étaient jamais hypertendues avant.

dès l'accouchement, la PA se normalise.

intérêt : permet études physiologiques.

pb : faire \rightarrow HTA sans \rightarrow PA fœtus.

\rightarrow pondérales

de 10 à 15%.

\rightarrow métaboliques.

\uparrow consommation O_2 (+20%)

par \uparrow débit ventilatoire de 2 façon : $\uparrow V_T$ ou \uparrow amplitude. on peut utiliser que V_T car le fœtus gêne le jeu du diaphragme (\rightarrow volume courant)

D. accouchement

initiation des contractions = complexe.

→ oxytocine libérée au niv post hypoph
to faire contracter le muscle utérin.

insensibilité en début de grossesse, la réponse ↑ au
cours du 4^e mois. cause imprégnation $E_2 + P$.

→ $PGs(E_2 + F_{2d})$

↑ de conc de ces mécs minimum avant initiation accouchement.

effet durant Hc la grossesse.

IVG : en fonction date, pas assez réactivité oxytocine
en grand lors les PG qui sont très très actifs et
qui causent des dommages sur l'utérus.

==> Radiations ionisantes.

Femme enceinte lors des explosions d'Hiroshima et Nagasaki : malformation nerveuse chez 25 % de leur descendance.

De même RX : jamais de radio avant la 2ème semaine et durant la 2ème phase du cycle menstruel.

==> Certains médicaments.

En pratique : limitation à l'indispensable les trois premiers mois.

--> δ) Diagnostic anténatal

= Surtout basé sur l'étude du liquide amniotique prélevé entre la 15è et la 18è semaine.

- Caryotype --> problème chromosomique.

- Examen biochimique : maladie métabolique.

62

Planche n° I
LA PREMIÈRE SEMAINE DU DÉVELOPPEMENT (1)

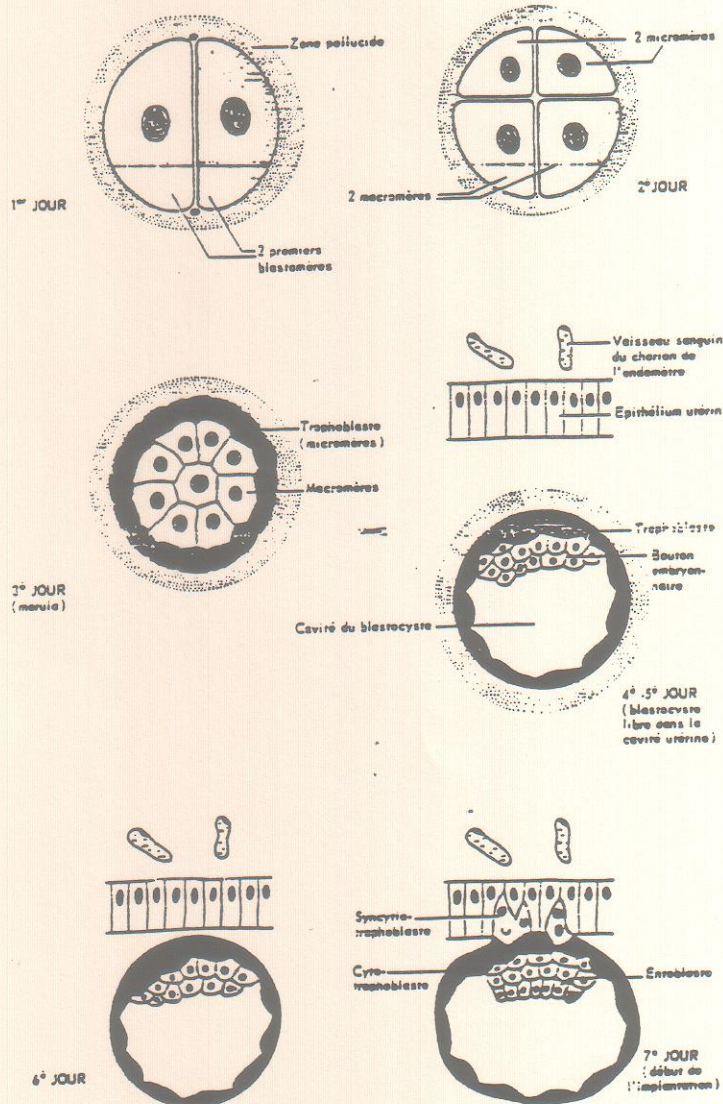
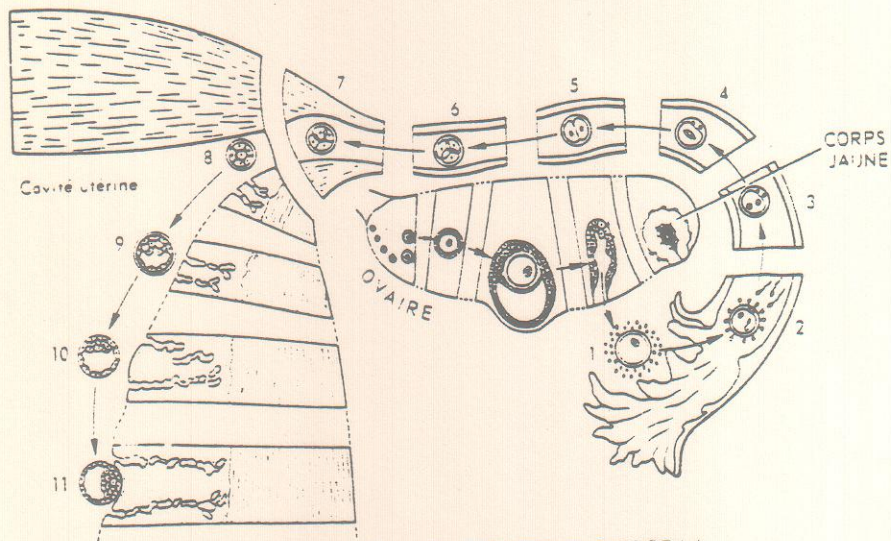


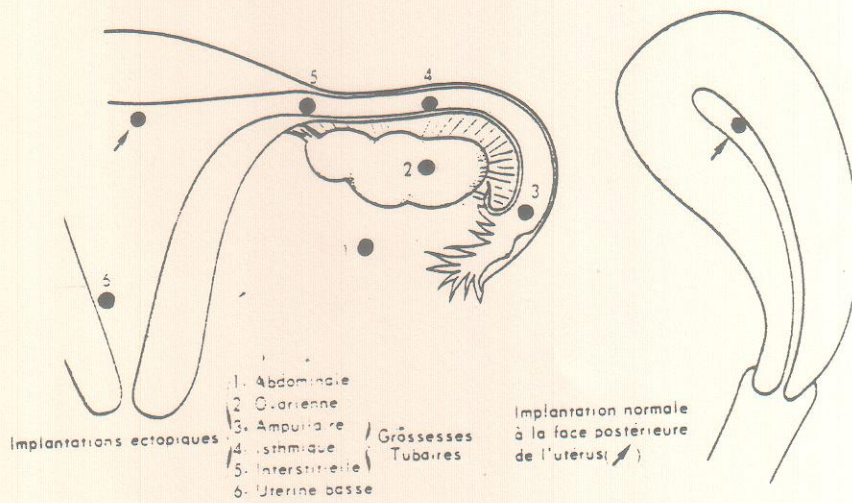
Planche II
LA PREMIERE SEMAINE DU DEVELOPPEMENT (2)



REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES EVENEMENTS DE LA 1^{ere} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT

(1) Ovulation. (2-4) Fécondation. (5) 2 blastomères (6) 4 blastomères (7) 8 blastomères (8) Morula (9-10) Blastocyste libre dans la cavité utérine. (11) Début de l'implantation.

(d'après HAMILTON, BOYD et MOSSMAN, 1972)



SIEGES D'IMPLANTATION DE L'ŒUF

Planche **IV**
LA DEUXIÈME SEMAINE DU DÉVELOPPEMENT (1)

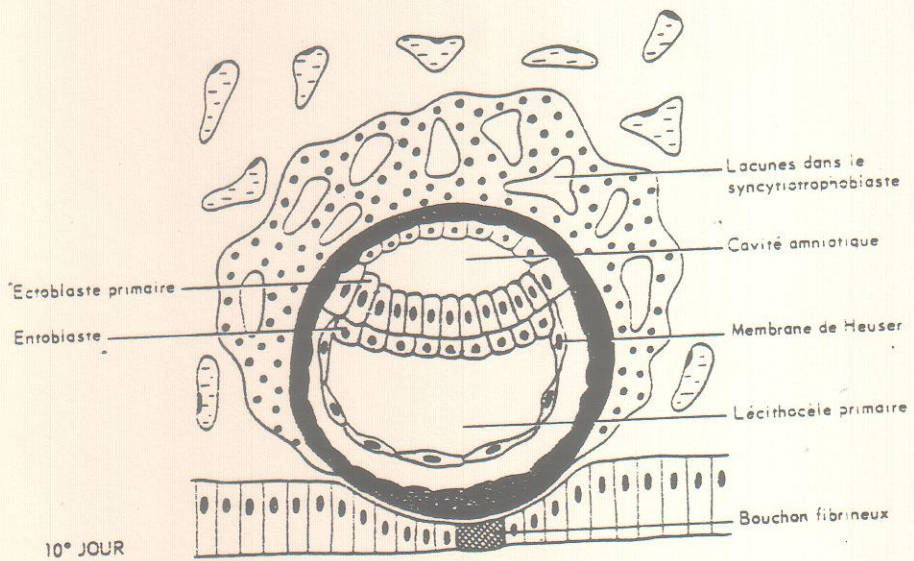
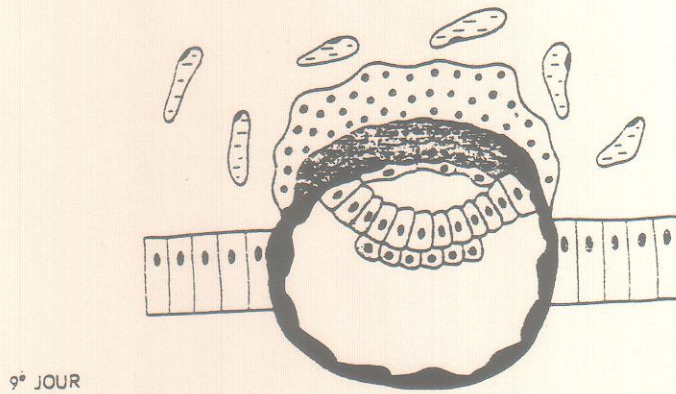
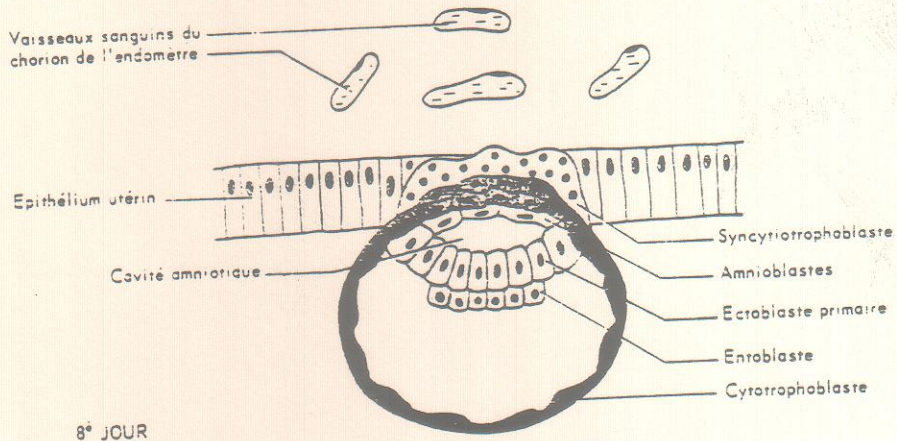
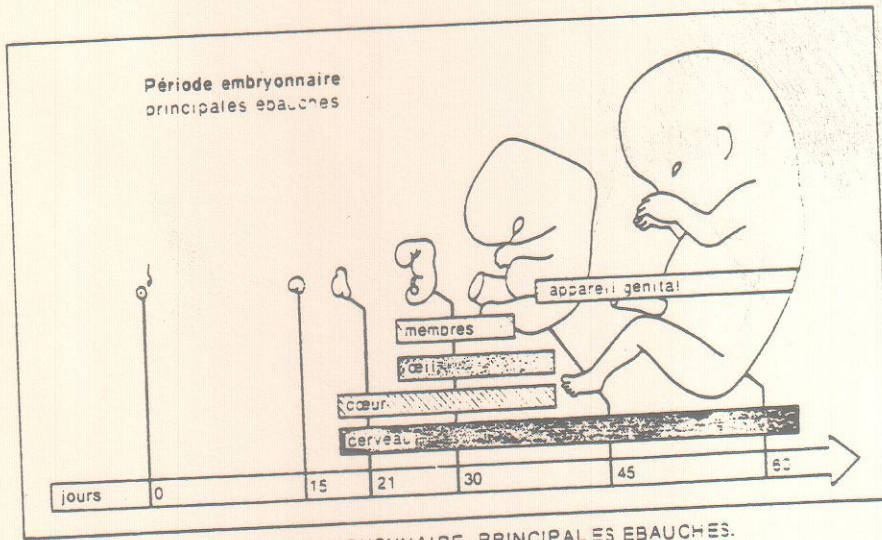
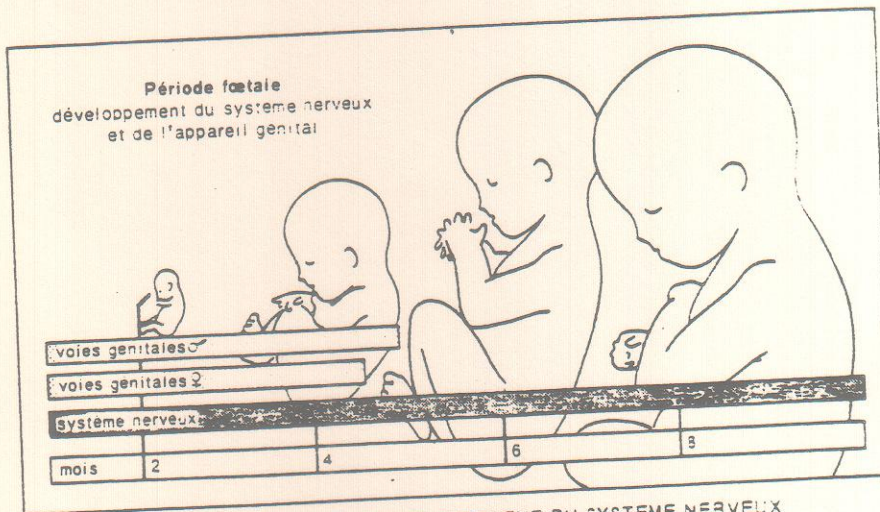


Planche **IV**
 CHRONOLOGIE DES PRINCIPALES MALFORMATIONS



a) PERIODE EMBRYONNAIRE. PRINCIPALES EBAUCHES.



b) PERIODE FOETALE. DEVELOPPEMENT DU SYSTEME NERVEUX
 ET DE L'APPAREIL GENITAL.

d'après -AEGEL. 1974

du système hypot/hypoph

rôle fondamental

car régule la plupart des sécrétions endocriniennes.

en plus, il est le siège d'une sécrétion endocrine : hormones très importantes : GH (hormone de croissance) + ADH.
cf 1^{er} année.

I données morphologiques.

A. hypothalamus.
cf 1^{er} année

B. hypophyse.

situé ds la selle turcique. relié à hypot par la tige pituitaire. 2 parties

→ antihypoph : la + importante ($\frac{2}{3}$) constituée par des glandulaires.

→ posthypoph : ($\frac{1}{3}$), structure nerveuse = neurohypoph.

C. connexions.

↳ antihypoph

connexions st tige de type vasculaire.

cf schéma du poly.

artère hypophysaire sup, au niv tige → 1^{er} niveau de

capillaires \rightarrow élément veineux qui pénètre de anti-hypo ϕ
 \rightarrow 2^e réseau capillaire.

le syst porte veineux.

mécanisme: neurosécrétion de hormones poly AA de hypo T
qui transport par axone, dérivé de syst porte hypo ϕ (anti-hypo ϕ) \rightarrow effet.

si \oplus : realising hormones (RF ou RH)

si \ominus : inhibiting factor (IF).

e) post hypo ϕ .

connexions nerveuses.

au niv hypo T \rightarrow corps $\&$ qui sécrètent certaines hormones, qui à travers axone, de tige pituitaire \rightarrow transport et stockage de la terminaison. dérivé de la circulation.

= neurosécrétion = neuroendocrin.

II nécrétion anti-hypo ϕ ant.

2 types: les stimulines hypo ϕ aires + 2 hormones (GH et prolactine)

A. les stimulines.

1) structure

\rightarrow poly AA = ACTH, α FSH (miluoestimulante) + β FSH + δ LPH

importantes analogies structurales, dérivent Hs de la pro opiomélanocortine.

ϕ pigmentation coexistante chez les adoléscentiens.

\rightarrow glycoprote = TSH, LH, FSH, HCG

2 chaînes: 1 commune à Hs: α et 1 spécifique de l'effet: β .

c) origine ≠

aucune ≠ ne produit plusieurs hormones.

indépendance de sécrétion. 3 territoires spécifiques.

d) rôle

cf H ce qui y a avant.

B. hormones antihypophysaires.

1) GH : hormone de croissance.

a) mise en évidence.

- expérimentale

suppression par hypophyséctomie.

ce n'est pas une intervention mortelle mais les animaux deviennent fragiles. troubles majeurs dû à une mise au repos des gl normalement stimulés.

+ élément caractéristique : arrêt de la croissance, d'autant plus marqué que le sujet est jeune.

l'arrêt porte sur H les tissus de l'organisme.

↳ nanisme hormonal.

- données cliniques.

3 insuffisances congénitales isolées en GH.

enfants normaux à la naissance, après, apparition

déficit de + en + grad, évident

corrigé par admin GH.

b) structure

poly AA 180 AA PI = 22000

synthèse et un précurseur, la lig GH (26 AA de plus)

la spécificité d'espèce est très marquée. cod au

manche que de l'ordre des acides (homme vers

animaux, pas l'inverse).

la seule GH qui marche pour l'homme est humaine.

la sécrétion n'est pas uniforme, les bouffées sécrétoires (x 4 ou 5) se situent en début de sommeil.

c) effets physiologiques.

= multiples.

→ croissance.

• os : la GH, ≠ hormones thyroïdiennes, agit sur la croissance des os longs. mais aussi sur la croissance en largeur.

pas de stimulation de l'ostéogénèse → pas de ramolissement du cartilage de conjugaison.

en cas d'excès de GH :

↳ chez enfant, croissance vers le gigantisme.

↳ chez adulte, agit seulement en largeur → acromégalie, caractérisée par l'élargissement des os (Tos + troubles vision + etc voir poly).

• viscères : effet trophique de Hs les viscères sauf le cerveau. très net de hypertrophie compensatoire, qui disparaît qd pas de GH.

mécanisme :

étude in vitro, au niv os. + GH → rim.

la GH ne favorise pas ici la croissance osseuse.

étude par effet d'incorporation de S^{35} au niv du cartilage.

donc pas d'effet direct.

favorise la libération d'un ou plusieurs médiateurs que l'on a appelé somatomédine.

qui ↑ croissance osseuse, synthétisée de façon

influence de la GH.

regroupés de IGF: Insuline like Growth factor.

2 principaux: IGF₁ = somatomédine A

IGF₂ = " " C

→ effets métaboliques.

marqués.

• protéiques

anabolisme protéique, rend compte sur la croissance des tissus.

• glucides

effet hyperglycémiant (NO gly: la seule: insuline) qui est retrouvée chez les acromégales.

2 éléments: ↑ glyco-génolyses et ↓ pénétration intra & de glucose → déficit opposé à insuline.

↑ secondaire d'insuline.

• lipides.

effet lipolytique mais mes dans supra-physiologique ou des conditions particulières (NO gly importante en malnutrition chronique).

hypothèse, la GH joue un rôle de l'ajustement calorique lors du jeûne

d) régulation.

= complexe.

pas d'organes cible spécifiques.

intéresse de nbx facteurs d'importance variable.

→ facteurs métaboliques.

• glycémie

• NO gly → ↑ GH

• HY gly → ↓ GH jusqu'à indétectable.

• aminocidémie

selon Arg → ↑ GH, selon pour insuline.
effet direct.

→ facteurs métaboliques.

• stress → ↑ GH

explique ↑ GH lors d'un exercice musculaire.

• cycle nyctéméral.

↑ au début du sommeil.

explique le retard de croissance de un milieu non favorable → pb pour dormir → imprégnation de GH insuffisante.

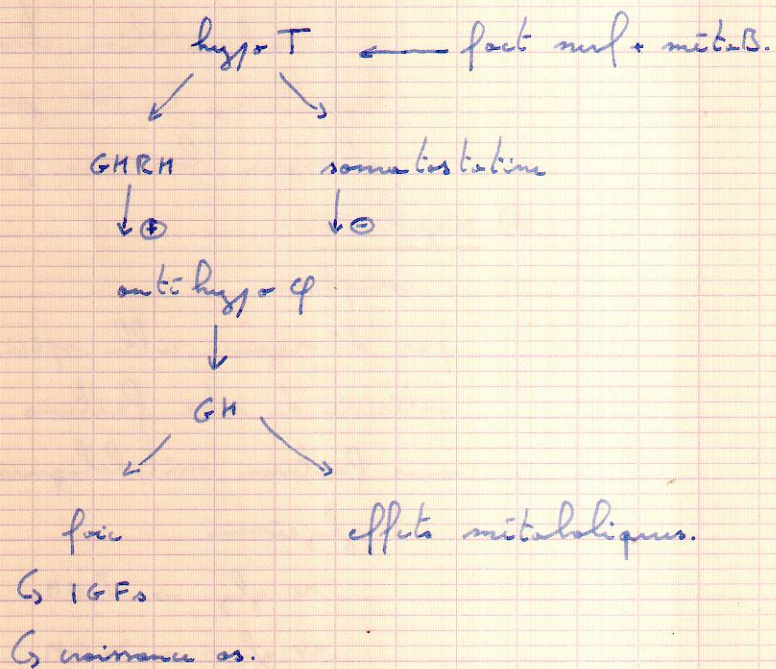
mécanismes.

= contrôle par l'hypT, qui est sensible aux facteurs métaboliques et nerveux.

interruption, complexe du 2 syst:

une RH = GHRH, stimule et ↑ libération.

une IF = somatostatine, inhibe sécrétion.



e) prolactine.

a) structure

polypeptide de 198 AA.

analogie structurale avec la GH.

les ϕ lactotropes st \neq de celles qui sécrètent la GH.

b) effets physiologiques.

seul effet visible chez la ϕ

\hookrightarrow déclenchement et maintien de la lactation.

est effet mes une imprégnation de la gl mammaire par $E_2 + P$.

c) régulations

contrôle hypot particulier. prend la forme d'une inhibition permanente.

si \uparrow prolactine alors il y a eu \searrow inhibition.

facteur = PIF = prolactin inhibiting factor.

sa nature reste à préciser.

III secretions post hypophysaires.

La post hypoph. était considérée comme un organe rudimentaire.

les expériences : extrait post hypoph. administré \rightarrow \uparrow pression \rightarrow vasopresseur.

en définitive, contient ADH (à doses très importantes provoque \uparrow PA) = vasopresseur.

ou plus sécrétion d'ocytocine.

A. structures.

polypeptides de 3 AA (PT \approx 1000)

différence uniquement sur 2 AA, le 3 et 8.

forte analogie structurale, effets pharmacos idem à forte dose.

B. mitoholismu.

↳ synthèse.

en mir de l'hypT antérieur. en mir de l'neuron:

- la supraoptique : synthèse ADH.
- la paraventriculaire : " oxytocine.

NB: les neurones qui sécrètent les 2 hormones st ≠.
preux st multiples.

déroulé d'expérience d'hypof.

↳ apparition d'un diabète insipide = syndrome
poly ur poly dyspeptique (↑ diurèse → urine à faible
osmolarité et ↑ NaCl).

↳ disparition progressive et spontanée / par destruction
stereotaxique des neurones

↳ diabète définitif.

→ le 1^{er} = destruction du stock

→ le 2^e = " centres de synthèse.

chez les rats de Brattleboro : diabète insipide congénital.
qui ≙ à une altération des neurones supraoculaires.

par utilisation de S* de Cyst → de hormones
inj de 3^e Ventricle, * mit hypT puis hypof.

micronisme:

synthèse d'un peptide macromoléculaire qui comporte
à Q égale de l'ADH et oxytocine, couplé à une 2^e
partie (prot pM: 10000) = la neurophysine. la
neurophysine est ≠ selon ADH ou oxytocine → 2 types.

primaires en mir granules sécrétaires, migra de
axons. libéré en mir post-hypof de la circulation

dis la libération, il y a clivage du précurseur. les neurohormones ne st pas des vecteurs sq.

e) cortisolisme
hépatique.

C- rôle physiologique.

b) ocytocine.

action sur 2 organes cibles.

→ utérus : provoque les contractions du myomètre.
active à 4^e mois, par levée d'inhibition. mise à profit pour accélérer l'accouchement.

→ glandes mammaires : provoque contraction des fibres musculaires au niv de la paroi des canaux galactophores → expulsion de lait.

c) ADH

a) effet rénal.

• nature

adon ADH → ↓ diluit urinaire et ↑ osmolarité urinaire.

↳ hormone antidiurétique.

carence en ADH ou déficit du récepteur : → polyurie.

donc : contrôle de la conc des urines.

• localisation.

sur le TC rénal, urine glomérulaire = isotonique au sq

en los : ↑ osmolarité.

donc ADH ⇒ ↑ perméabilité can + uré

on dit que l'ADH négative la clearance de l'eau libre.

$$\dot{V} = \frac{U_{\text{osm}} \cdot \dot{V}}{P_{\text{osm}}} + C_{\text{H}_2\text{O}} \rightarrow \text{clearance eau libre}$$

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = \dot{V} \left(1 - \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} \right)$$

si ADH importante \rightarrow conc urine donc $C_{H_2O} < 0$.

si pas ADH $C_{H_2O} > 0$

• mécanisme.

fixation sur récepteurs V_2 couplés à adényl cyclase
(V_1 = vasculaire, couplé à phospho inositol mb).

cascade phosphorylation \rightarrow touche une part de la mb
apicale \rightarrow moduler le passage d'eau.

b) autres effets.

• effet vasoc.

\rightarrow doses supra-physiologiques. ne se manifeste
pas de la conditions normales.

si pathologie avec \uparrow ADH, c'est le cas des
hypertensions malignes.

• effet utéro-tonique.

\rightarrow doses pharmacologiques

cause de la proche parenté avec oxytocine.

D. régulation.

1) oxytocine.

régulation nerveuse, de récepteurs utérins au moment.

2) ADH.

plusieurs mécanismes.

a) osmolarité des liq extra- ϕ .

adm \rightarrow animal une sol de NaCl hypotonique de
la corolide, très rapidement : anti-diurèse.

étude osmolarité plasmatique et ADH chez sujets \neq .

corrélation : si > 300 mosm, \uparrow ADH

" < 300 mosm, \downarrow ADH.

mise en jeu de osmorécepteurs, sur des ϕ distinctes
des ϕ productrices.

sensibilité très importante, Δ de 1% \rightarrow sollicitation de la sécrétion.

pas de pH et adaptation.

b) volémie.

ou malin une hémorragie \rightarrow \uparrow ADH. (osmolarité = cte).

si expansion volémique isotonique \rightarrow \downarrow ADH.

Et Rq:

• ce facteur est plus actif que l'osmolarité.

↳ faire venir en nos centres et voir. selon liq hypertonique, un grad α , résultat final = \downarrow ADH.

(ici, \uparrow P_{osm} et \uparrow V).

• mise en jeu adrénotique.

↳ volémie: \uparrow ADH \rightarrow rétention H_2O
 \uparrow adré \rightarrow " moté } \rightarrow synergic.

mécanismes:

grâce à des récepteurs situés sur l'oreille gauche introduire de celle-ci un ballonnet gonflable \rightarrow gonflement crée distension qui reproduit une hypertension donc \downarrow ADH.

relié par innervation: seul nerf. le seul nerf = \odot volé.

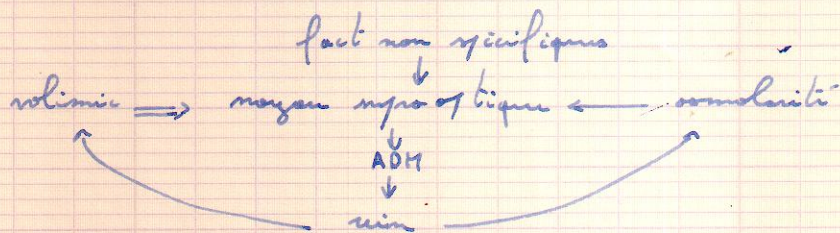
c) facteurs non spécifiques.

• stress: \uparrow ADH

très importante, % élevés à cause stress \rightarrow gel par cathète, attente et glauc volém.

• alcool: \downarrow ADH.

• nicotine: \uparrow ADH.



E. conclusions.

- . importance physiologique de l'ADH, c'est la seule qui agit sur la réabsorption de l'eau.
- . synergie d'effet ADH + ald..
- . complémentaires, fait commun de mise en jeu?.
- pour réguler PA.

de digestion.
généralités.

A. def

Σ des ph (chimiques + mécaniques) qui permettent la transfo des aliments en nutriments = petite nb de substances directement absorbables assimilables.

ex: glucides alimentaires en hexose

protéides \rightarrow AA ou li AA

lipides \rightarrow AG + glycérol.

Rq: existe chez Hs les êtres vivants mais \uparrow complexité: oiseau (manduc), homme (TD + gl annexes).

en plus, chez animaux sup, \exists une fonction d'emmagasinement \rightarrow espacement des prises alimentaires.

B. constitution générale de l'appareil digestif.

Σ complexe non distingué TD (cheminement alimentaire nutritifs) + gl annexes (gl salivaire, foie, pancréas).

1) TD

a) constitution.

portion de la cavité buccale à l'anus.

• cavité buccale

• œsophage = tube musculaire dt les extrémités st fermés par des muscles sphinctériques.

en haut: muscle trichopharyngien.

en bas: cardia.

• estomac = poche musculo muqueuse.

sphincter sup: card.
inf: pylor.

- intestin grêle : 6 à 8 m
dilaté par une partie fine : le duodénum. puis
partie flottante = jejunum ou ilion (\neq histologie)
- gros intestin
segment initial = valvule ilio-caecale, terminé
par le rectum, obturé par le sphincter anal.

b) histologie

à l'exception de la cavité buccale et début œsophage
le reste est construit selon le même plan d'organisation
composé 5 couches concentriques.
de la luz à l'ext.

1- la muqueuse.

la partie la plus interne = épithélium, gaine de
propriétés sécrétaires (au niv. colonne) ou d'absorption
(intestin grêle).

2- la musculaire muqueuse.

= petite lame musculaire avec des fibres réparties
en plan circulaire (interne) et longitudinal (externe)

3- la sous-muqueuse

= couche conjonctive, contient des glandes m. muqueuses.
et des axes de \neq interconectifs \rightarrow plexus de Meissner.

4- la musculaire.

2 + importante de fibres que la 1^{ère}, on retrouve
les 2 plans de fibres comme de la 1^{ère}.

à ce niv : axes \neq nervaux interconectifs \rightarrow
plexus d'Auerbach.

5- la séreuse ou adventice, très mince, la + externe.

c) vascularisation.

type le même type : périphérique-centrale étagée.
commence par la périphérie, vaisseau adventicula
donnent des ramifications vers les couches centrales.
les couches musculaires ne sont pas faciles à traverser.
→ on parle de vaisseau perforant.
étagée parce que de les couches inter musculaires
(musq et ss musq) → ramifications.

d) innervation.

identiques sur les segments.

2 types:

- composante intrinsèque : assurée par les fibres myélini-
sées propres à la paroi du TD, représentée par les
axes de 4 nerfs (Auerbach de musculaire →
rôle moteur ; Peissner de ss musq, apte à être
déformée → rôle sensitif).

- composante extrinsèque : fibres reliées (nerfs) en
niveau.

matrice et sensitif. mat. afferente et motrice.

para S → nerf vague : ? sensation, accélération

ortho S → nerf sympathique : rôle inhibiteur.

e) glandes annexes.

- gl salivaires.

- foie : gl la + grosse de l'organisme.

→ la hémisphère diaphragmatique droite.

coché par les dernières côtes.

- pancréas : comme pour foie, double potentialité : exo +
endocrine. déverse ds canal commun du duodénum.

Etape buccale.

I mastication.

1^{re} acte de la digestion.

= dilacération + broyage des aliments.


Σ mots coordonnés et complexes.

A. aliments.

. dents

. langue = masse charnue formée par un squelette fibreux sur lequel s'insèrent des muscles fibreux (17#), la motricité assurée par 1 seul nerf : le gdt hypogloss. le H recouvert d'une muqueuse = 11 replis = les papilles, sur certains, arborés de \pm nerveux sensibles = bouillons du goût.

. maxillaire. 2, 1 sup + 1 inf.

les mots du max inf est assuré par le muscle digastrique (nom propre)  par l'alaine (\rightarrow ouverture bouche), innervé par le trijumeau.

prise de muscles iliaques : le masséter (principal) et temporal, innervés par le nerf masticateur force développée en cours de la mastication normale en moins 30 kg.

B. mise en jeu.

- elle peut être volontaire.
- au cours du repas, c'est un réflexe coordonné par les centres masticatoires (bulbe + protuberance annulaire).

II secretion salivaire.

A. origine

multiple, origine + → mélange, salive mixte.

• gl parotidées.

la + importante, $\frac{2}{3}$ du volume salivaire.

située en arrière de la branche montante du maxillaire inf côté interne.

diversant par le canal (individualisé) de Sténon.

• gl sous maxillaire.

située à l'extrémité postérieure de la branche horizontale du maxillaire inf, face int.

diversant par le canal (individualisé) de Wharton.

• gl sublinguales

nb + important, naiss de la glanche buccale avec des canaux très petits.

• gl pariétales

îlots sécrétoires répartis sur tt la muqueuse buccale.
pas de canal individualisé.

B. caractères

liq incolore, inodore, inodore, ± visqueuse.

pH neutre à acide.

volume variable, ↑ gdt prise alimentaire, ↓ gdt vice.

en gros 1 à 1,5 l/j. minimum : 50 l/j

composition :

- eau 99%

- électrolytes : Na^+ , K^+ (\rightarrow aide avec pas d'échappement)
 Ca^{2+} (\rightarrow équilibre).

- substances organiques.

\hookrightarrow les mucines : mélange glycoprot + mucopolysaccharides \rightarrow viscosité

\hookrightarrow amylase = ptéaline = α amylase dt pH optimum = 6-7.

\hookrightarrow glycoprot qui renferme des motifs antigéniques du gr ABO, chez 80% des sujets, et dits sécrétains.

C- contrôle de la sécrétion.

= presque totalement nerveux.

gd en descendant de TD, de - en - nerveux, de + en + hormonal.

1) innervation.

double

- para S : \uparrow volume salivaire \rightarrow salive relativement fluide.

- ortho S : pas de changement de volume, mais salive très épaisse "salive sympathique".

\hookrightarrow effets complémentaires, pas antagonistes.

le para S \uparrow V (composante hydrique)

le ortho S \uparrow contenu (composante minérale et organique).

2) mise en jeu

= multiréflexe

\hookrightarrow absolu : découle de la sollicitation de récepteurs mult. au niv. bouche (substances sapides).

\hookrightarrow conditionné : cf professeur Pavlov, "can à la bouche" importance réduite.

\hookrightarrow parfois intercentrale : résulte de la proximité des centres salivaires avec d'autres centres (notamment, frangeurs).

5) rôle

multiple

- humidification permanente de la cavité buccale.
 - ↳ facilite la phonation.
 - ↳ rinçage permanent, limite la prolifération de bactéries et adhérence mucusolytiques → pb buccal car la salive →.
- lubrification des aliments, passage ds œsophage.
- rôle de la gustation. sur que les substances soient solubilisées ds salive, pour atteindre les bourgeons du goût.
- rôle digestif : presque nul.

III digestion.

• Σ des mécanismes qui assurent un passage correct de la cavité buccale vers l'estomac.

complexe. 3 phases principales.

→ étape buccale : la seule volontaire (les autres st réflexes)
fermer bouche, les aliments st rassemblés sur le dos de la langue, qui s'appuie sur le palais → propulsion des aliments et obturation des fosses nasales.

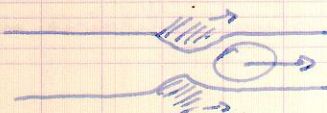
→ temps pharyngien : complexe, réflexe.

↳ élévation du larynx (↑ comme dt Adam).

↳ abaissement de la base de la langue, arrivée du bol alimentaire, descente de l'épiglotte sur glotte → obturation de la trachée.

→ temps œsophagien.

progression du bol alimentaire jusqu'à l'estomac grâce aux ondes péristaltiques. cad mise en jeu des 2 plaques de fibres → muscles qui apparaissent



régulation.

centre cortical (aire frontale) \rightarrow volontaire

+ en dessous (bulbe + protuberance)

Σ = répartition correcte des influxes.

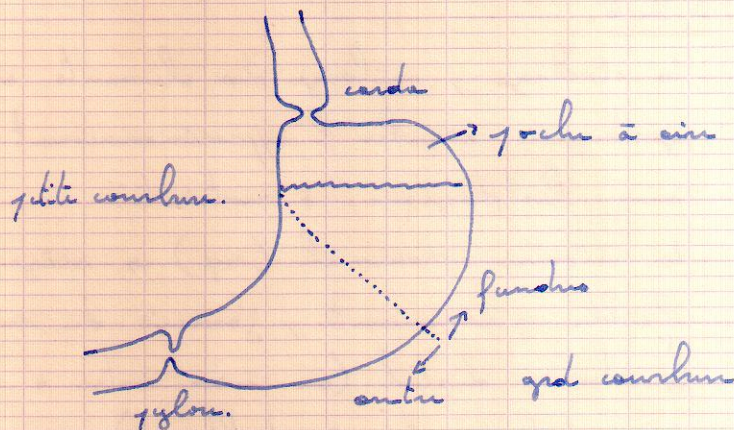
se trouvent à proximité des centres respiratoires \rightarrow explique
que durant les 2^{es} temps après.

Étude gastrique.

I morphologie.

A. macroscopique

= poche musculaire sphérique comprise entre 2 sphincters :
pylore et cardia.
contenance 1,5l.



B. microscopique

caractéristiques de la partie interne : la muqueuse \rightarrow siège
de la nutrition gastrique.
éléments de histologie.

la muqueuse est recouverte par un épithélium à rebords
invaginations = cryptes, en fond de ces cryptes : glandes
en tube droit.

sur l'épithélium \neq revêtement / glandulaire :

\rightarrow épithélium de revêtement : 1 seul type \neq $\hat{=}$ \neq à mucus. com.

de partie sup de granules microtubulaires.

→ épith glandulaire + complexe : type & différent selon la région gastrique.

- fundique : 2 type &, les & principales (relativement importantes, ergastoplasme dev + grains de sécrétion au pôle apical, responsable sécrétion pepsinogène). + des & bordantes (bordent les & principales, siège de la sécrétion d'HCl et du facteur intrinsèque, cf hémato).
- antrale : 1 seul type &, & qui sécrètent une hormone = gastrine.

II motricité gastrique

1) 3 buts.

↳ stockage, mélange des aliments avec les sécrétions gastriques. réguler l'approvisionnement du duodénum.

niv histologique, + motricité:

↳ estomac proximal (sup) → siège de contractions toniques faible permanente, jamais de mot péristaltiques.

↳ estomac distal (au niv antr + une partie fundus) → siège de mot péristaltiques.

2) mot.

qd riche, les parois st accolées

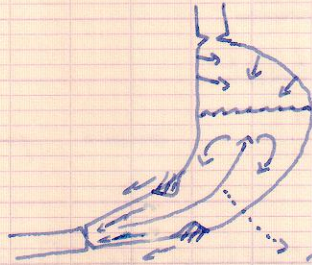
qd arrive aliment, distension de la paroi et ils se ressemblent ss forme de couche stratifiées → stockage des aliments. → stockage des aliments.

quand parois par l'É affluent de digestion → relâchement du tonus musculaire de l'estomac. → distension.

la contraction réapparaît en fin de digestion.

glisse et force paroi de l'estomac distal → ondes

peristaltiques \rightarrow but : faire progresser les aliments vers le pylore. cependant, lorsque onde peristaltique rencontre le pylore \rightarrow fermeture.



crème θ possible entre 2 ondes p. où il y a un H petit que de substance.

\hookrightarrow réflexe antral
 \hookrightarrow moulin antrel.

3) durée du transit.

= variable, m b x facteurs.

\rightarrow consistance du contenu gastrique.

H_2O : transit + rapide que pour les solides.

\rightarrow composition aliments

glucides \rightarrow protéides \Rightarrow lipides.

\rightarrow caractéristiques physico-chimiques.

\uparrow ou \downarrow acidité si \uparrow osmolarité.

pH : si \downarrow , \downarrow ou \uparrow acidité.

\hookrightarrow région I de récepteurs

2 groupes :

• gastriques : sensibles à la distension de la paroi, si stimulation \rightarrow active le transit.

• entrogastriques : de duodénum, récepteurs sensibles à lipides, osmosensibles, pH sensible. si \uparrow \rightarrow \downarrow acidité.

4) régulation.

= complexe.

• \uparrow une forte activité électrique myogénique, les fibres ont la propriété de se dépolariser de façon spontanée \rightarrow ondes de dépolarisation lentes \rightarrow amplitude du tonus musculaire.
+ ondes de dépolarisation θ + rapides, de partie distale, région

par un mucus riche de la gel coulé → ondes cristalliques.

• contrôlé par :

→ facteurs nerveux.

para S : ↑ motricité

ortho S : ↓ " mais para S > ortho S.

mix en jeun

- réflexe de récepteurs de Peissner gastrique

- par voie centrale, lorsque victime hypoglycémie importante → contraction de la faim.

→ facteurs hormonaux.

• gastrine, stimule l'activité motrice.

• sécrétine, inhibe, ↓ activité motrice, par le duodénum
→ influence de l'acidité.

• GIP = gastrin inhibiting peptide, inhibe act motrice.

III sécrétion gastrique.

liq gastrique = clair, incolore, acide.

1 à 1,5L/j avec des gel fluctuations.

composition

• eau, origine & l'odontie, = mucus, de nature interstitiel.

• électrolyte comme HCl.

• mucus

• enz = les pepsines

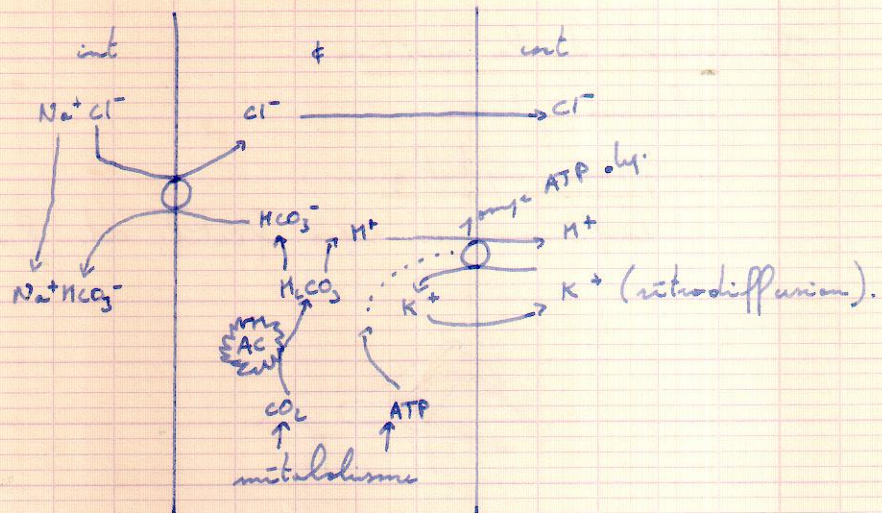
• divers = ca : fact intrinsèque.

1) sécrétion acide.

origine, les & l'odontie.

présente des analogies au niv rénal avec H_2CO_3

enz = anhydrase carbonique.



H^+ : transfert actif.

HCO_3^- : base, lège alcalinisation plasma, pH ség \uparrow durant la période digestive \rightarrow vague d'alcalinisation post prandiale.

2) pepsine.

= enz protéolytique produite par les $\&$ bordantes.

précursseur inactif libéré = pepsinogène. clivé par HCl et auto activation.

plusieurs formes : 8.

pH optimum : 1,5 \rightarrow 3 donc acide.

3) mucus

produit à épit de revêtement de l'estomac.

rôle de protection de la muqueuse gastrique $\&$ acidité et action pepsine.

4) facteur intrinsèque

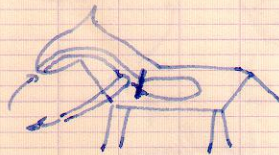
secrété comme HCl par les $\&$ bordantes. glycoprot indispensable à la résorption intestinale de Vit B12 (si pas \rightarrow anémie de Biermer).

IV contrôle de la sécrétion.

plusieurs phases.

1- phase céphalique.

expériences de repas fictif et fistule œsophagienne.



types de nourriture de l'estomac.

de ces conditions, \uparrow sécrétion gastrique (40% de la normale en cours du repas) se manifeste seulement si les nerfs vagues sont présents \rightarrow phase régulée par un mécanisme nerveux \rightarrow afférences neuronales (vnc, odens...).

afférences par le X: directe par stimulation gastrique et indirecte par \uparrow gastrine.

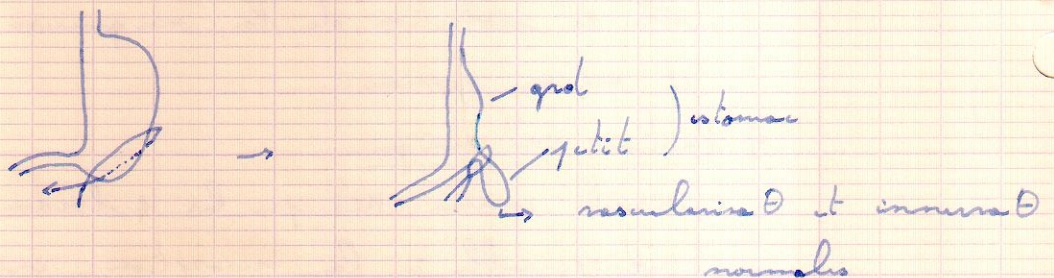
mixe en jeu réflexe.

2- phase gastrique.

chez animal normal, lors de arrivée de l'estomac.

si X \ominus \rightarrow très une sécrétion.

expériences du petit estomac de Pavlov



alimenter animal \rightarrow il y a sécrétion gastrique de petite poche même si on a coupé le X. et pas
proviens de la distension causée par les aliments
mécanisme hormonal \rightarrow libération de gastrine qui fait
 \uparrow toutes les sécrétions de l'estomac.

polypeptid 17AA. produite par les δ entéro.
principaux inconnus synthétisés : préprogastrine. La
totalité de l'activité est contenue dans un tétrapeptide. + AACs
protéolyses \rightarrow la penta-gastrine terminale.
hormone qui stimule la sécrétion et la motricité gastrique.
libérée ss influence de la distension paroi et nerf X.
inhibée par, acidité, sécrétion, GIP.

3- phase duodénale.

10%.

obtura \emptyset cardia + pylor et court-circuiting estomac.
arrivée de la duo \rightarrow petite sécrétion gastrique.
mécanisme : I gastrin duodénale.

4- arrêt sécrétion.

- effet inhibiteur : acidité, \rightarrow gastrine.
- arrivée contenu acide : \uparrow sécrétion et \uparrow GIP \rightarrow inhibition
de la sécrétion gastrique.

conclusion:

ph motrice : brassage aliments
ph sécrétoire : HCl + pepsine + autres
ph stockage : le + important
 \rightarrow estomac = organe non vital.

la sécrétion de gastrine est modulée par d'autres éléments:
 \rightarrow histamine, de la région entéro, produit des Q
importantes. l'histamine a un effet permissif sur la
sécrétion de gastrine. raison pour laquelle l'ulcère est
traité par des antihistaminiques.

\rightarrow la PGE₂, avec une régulation moins connue a
un rôle important de la production de mucus à l'itélus.

+ effets cytoprotecteurs.

analogues PGE_2 sur le marché pharmaceutique \rightarrow
stimule la production de mucus \rightarrow \neq ulcères.

Heu les PGs \searrow qd prise anti inflammatoire non stéroïdienne
AINS en oral.

ex: aspirine \rightarrow \searrow PGE_2 \rightarrow \searrow mucus \rightarrow ulcères
l'aspirine donne des douleurs gastriques.

l'ulcère gastrique

est érosion progressive de la paroi gastrique (dedans → dehors)

• symptômes

ulcère donne des douleurs épigastriques, allures de crampes d'estomac avec sensation de faim.

2 critères propres.

↳ double rythmicité

une première de la journée, 1h après le repas.
puis une jusqu'au prochain repas.

↳ périodes : gèle 15 j à 1 mois puis disparaissent et recommencent après la même durée. long terme.

très calmée par la prise alimentaire.

• mécanismes (x2 fois) : 2 groupes.

- ↑ activité ou ↑ des facteurs agressifs.

• directe

↳ hyperstimulation du vagus → ↑, hypersecretion gastrique. chez gens stressés.

reproduit in vivo chez le rat. bloque les jambes contre le corps, et le suspendre par la queue.

→ mort par perforation gastrique.

↳ anomalie du transit gastro-duodénal. est distension estomac ↑, ↑ gastrique → ↑ sécrétions.

• indirecte

↳ déficit sécrétoire en sécrétions

↳ pb des AINS.

- ulcérosité particulière de la muqueuse gastrique
↳ mal vascularisation (troubles chez la personne
agée).

↳ ↳ du renouvellement \neq , traitement par les corticoïdes

nutrition
pancréatique

I données morphologiques.

A. macroscopiques

cf le pancréas endocrin.

∃ 2 canaux sécrétoires.

- le canal principal de WIRSONG → débouche de la duodénum zone de clenchement avec le cholédoque. entouré d'un sphincter : sphincter d'Oddi
- un 2^e canal, canal de SANTORINI = canal accessoire débouche de la duodénum, car le pancréas définitif résulte de 2 pancréas embryologiques.

B. microscopiques

le parenchyme exocrine est constitué par les acini et le syst. canalaire.

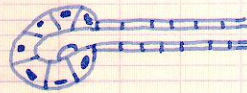
↳ Acini

constitué par

l'axe de ϕ glandulaire qui repose sur une mb basale (1 seule couche).

présente des striations au pôle basal : myoépithélium développé.

au pôle apical : mb granulations → granules sécrétoires. responsables de la composante gastrique.



+ des ϕ centra acinuos. où le cytoplasme est plus clair. E syst canalaire, qui s'est déplacé.

2) le syst canalaire.

1 type ϕ , ϕ petites, épithélium monostratifié très riche en anhydrase carbonique. responsable de la formation Cl^- électrolytes.

responsable de la composante hydroélectrique.

II. le suc pancréatique.

A. obtention

chez animal, obtenu par, par un cathéter.

chez homme, racle, on récupère le suc duodénal à la sortie du pancréas. avec stimulation pancréas.

B. caractère

inodore, incolore, isosmotique au plasma. pH 7 \rightarrow 9
débit très variable. 2l / 24h.

C. composition.

1) composante hydroélectrique

Na, K, avec des conc voisines à celle du plasma.

(l'aldostérone est active mais pas de ph d'échappement)

+ Cl^- + HCO_3^- : lorsque le débit \uparrow : $\uparrow \text{HCO}_3^-$ et $\rightarrow \text{Cl}^-$

l' Σ des anions = etc.

2) composante enzymatique.

\rightarrow enz protéolytiques

• endopeptidases

- trypsine(a) 3 +ieurs formes.

excrité sous forme de trypsinozème, dirigé

de la duodénum, activation réalisée par entérokinase
+ pH et autoactivation.

- chymotrypsine (sa forme chymotrypsinogène)
- élastase
- kallikrine) sa forme précurseur

les 3 derniers et divisés par la trypsin.

• amylolysans

- α -amylase pancréatique A et B

↳ α -amylase sa forme active influence trypsin.

- α -amylase (rôle et disaccharidase muqueuse).

↳ nbx enz protéolytiques, très sensibles sa forme inactive sinon auto-digestion du pancréas = pancréatite aigüe.

→ enz glycolytiques.

= α -amylase pancréatique, équivalent de la ptialine salivaire.

→ enz lipolytiques

• lipases

enz très importantes, la seule capable de hydrolyser les lipides. sensible sa forme active. substrats st les triglycérides. (L₁ et 3 AG - glycérol).

ne peut hydrolyser que sur les émulsions où la stabilisation est assurée par les sels biliaires.

si déficit en biliaires, la lipase n'agit pas.

• phospholipases

sa forme inactives, activées par la trypsin

types A₁, A₂, B, C

III régulation.

par double mécanisme : hormonal et neuronal.

A. régulation hormonale.

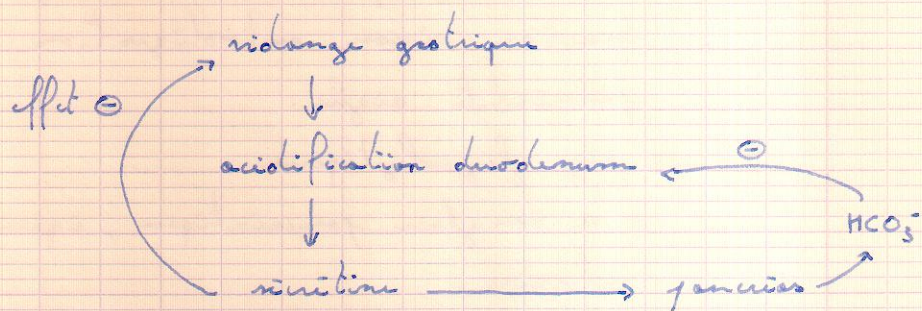
annoncé par 3 H : gastrine, sécrétine, CCK.

1) sécrétine

poly AA = 27, produite ds le duodénum.

fait ↑ importante sur la composante hydro électrique.
peu sur la composante enz.

libération ss influence de l'acidité au niv duod.



2) cholecystokinine CCK.

poly AA = 33 produite ds le duodénum.

le tétrapeptide terminal est identique à celui de la gastrine.

effet complémentaire de la sécrétine, stimule, ↑ la composante enz et peu active sur l'hydroélectrolytique.

libération: sans influence oligopeptide + lipides.

3) gastrine

produite par la région antrale

rôle accessoire, effet CCK like.

B. régulation nerveuse.

au niv pancréatique, double innervation.

prépondérance Para S > Ortho S

stimuler le sul vague (par) \rightarrow \uparrow (petite) sécrétion, \uparrow
liquor du dilit pancréatique.

ependant: lino-gotonie \rightarrow effet nul.

↳ rôle très accessoire

effet: potentialiser les hormones.

IV conclusion

rôle très important

- neutralisation de l'acidité gastrique, pH opt enz = basique
- lipase, la seule qui soit capable de digérer les lipides.
- richesse en électrolytes \rightarrow rôle très important de
l'équilibre hydrominéral de l'organisme.

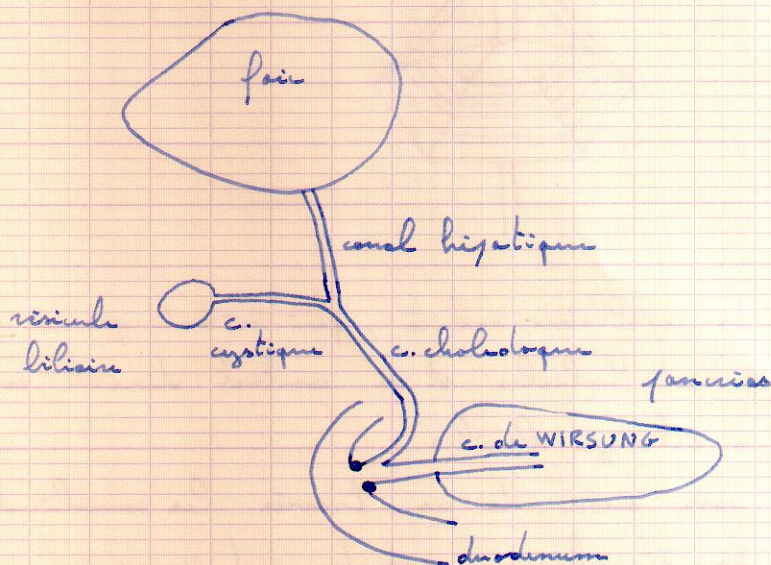
la nutrition hépatique

foie = glande la + volumineuse de l'organisme.
rôle X tylos, aspect digestif → rôle prépondérant de les 3
grds métabolismes
et inactivation des substances exogènes et endogènes néfastes.

I données morphologiques.

A. macroscopiques

- sous l'hémicoupe diaphragmatique droite
non perceptible à la palpation
produit la bile par le canal hépatique.



- vascularisation : double.

• une nourricière : art hépatiq → capillaires → veine ms hépatiq

→ veine cave inf.

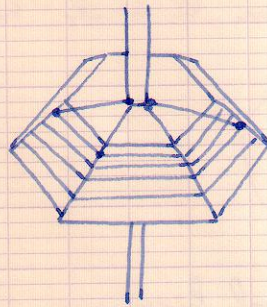
- une fonctionnelle : veine porte, réseau capillaire veineux hépatique (le site pour la circulation nourricière).

Le territoire digestif est agencé de telle sorte que le syst. de drainage intestinal conflue de la veine porte → revient au site foie.

B. microscopique.

unité histologique = unité fonctionnelle : lobule hépatique = petite pyramide tronquée, agencée autour d'une veine centrolobulaire.

- les hépatocytes assurent un remplissage et ménagent des trous permettant le passage d'éléments vasculaires organisés de la périphérie jusqu'au centre (artériole hépatique ou veine porte).



↳ capillaires radiaux, qui n'ont pas de mb basale car les ϕ endothéliales st en contact direct avec les hépatocytes
→ échanges faciles.

pour aussi de us trous les canalicules biliaires vers la périphérie. pas de mb propre.

position privilégiée : préleve facilement des capillaires ou il s'écoule des canalicules biliaires

ou le retourner au sq.

si obstruction des voies biliaires, les produits se déposent
de la sq.

ex: pigments biliaires \rightarrow jaunisse.

II bile hépatique.

A. recueil

expérimentalement: ligature du canal cystique
et cathétérisme du cholédoque
chez l'homme: sur duodénum.

B. caractère.

jaune d'or, légèrement alcalin à neutre
volume variable: 12/24h.

C. composition

eau, électrolyte, mucus.

sels biliaires + pigments biliaires, cholestérol + la
phosphatase alcaline (PAL)

1) sels biliaires.

résultat de l'association de l'ac (ac cholique ou ac
chéno-désoxycholique)

conjugué avec un AA (taurine ou glycine)

↳ sels de Na.

déjà: se trouve de la bile, au niv intestinal

pour 10% pour au niv des selles, pour 20% est
réabsorbé activement de l'intestin \rightarrow retour au foie
 \rightarrow cycle entero hépatique.

intérêt: permet un débit de sels biliaires important

avec un pool relativement faible. pas besoin d'une synthèse dimensionnée.

ph se produit 2x / jours donc $6 \approx 8x / j$.

rôle: émulsifier les lipides. substances émulsifiantes (gôle hydro + gôle lipo)

↳ donner des colloïdes macromoléculaires = micelles qui permet l'action de la lipase pancréatique.
+ effet cholérétique: ↑ sécrétion biliaire = autoactivation

e) pigments biliaires

le + important = bilirubine.

5% synthèse hépatique

95% de la dégradation de l-Hb.

destruction crée au niv moelle. trajet de la moelle vers le foie, véhiculé par le sq, au niv plasma fixé sur Alb., forme non conjuguée.

au niv hépatocyte, la glycero conjuguée. une fois conjuguée, se retrouve ds la bile.

→ ≠ formes de bilirubine que l'on trouve ds les ictères
* si calcul au niv cholédoque, la bile ne s'écoule plus → diffuse ds le plasma.

↳ ictère à bili conjug.

* si hémolyse → ↑ bili non conjuguée ds moelle donc ↑ au niv circulant → ictère à bili non conjug

* ictère à hépatocyte, ⊕ clair → ictère à bili mixte.

3) cholestérol

un conc très importante, stabilisé par les nls biliaires.

4) PAL

enz de la bile. ds ictère par obstruction, ↑ PAL sq.

III regulation

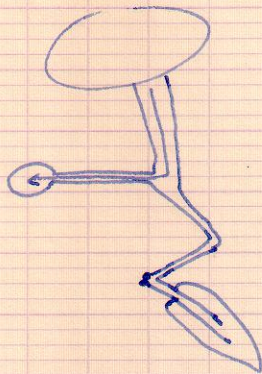
A. bile hépatique

produite de façon continue et active.

entraine par les sels biliaires et la sécrétion.

B. étape vésiculaire.

entre les repas, la pression de la vésicule est faible
le sphincter d'Oddi est fermé.



reflux de
la vésicule biliaire.

↳ stockage + glc de sucre (5 à 10x)

la vidange de la vésicule se fait par petites fractions.

↳ contractions au moment des repas de la vésicule

biliaire, conditionnée par la CCK

CCK est donc une substance cholagogue : contracte
vésicule biliaire.

∫ fait nerveux (par S : $\text{v} \uparrow \rightarrow$ cholagogue, mais
si $\text{X} \ominus \rightarrow$ pas de changement).

conclusion:

rôle digestif = +++++

important en particulier de l'émulsification des lipides

+ des Vit liposolubles

sels biliaires = laxatifs très efficaces.

étape
intestinale.

I données morphologiques

A. macroscopiques.

cf généralités

B. microscopiques.

tissu les 5 couches.

variations en fonction des territoires.

• la pari de l'intestin grêle présente sur toute sa longueur des replis transversaux = valvules conniventes.

↑ surf (fact = 3)

• la muq intestinale présente un aspect velouté dû à de fines digitations = villosités intestinales. ↑ surf (fact = 10)

c'est l'unité fonctionnelle, constituée par 2 éléments :

- l'axe de la villosité : tissu conjonctif + syst de drainage (lymphatique + sang)

- l'épithélium de revêtement = ϕ : entérocytes qui présentent au pôle apical de fines digitations = microvillosités. ↑ surf (fact = 20)

nbx activités enz sur ces mb ϕ + syst de transport pour ↑ absorption des nutriments.

$\Sigma \phi$ = entérocytes + ϕ caliciformes (contiennent mucus)

+ ϕ endocrines (sécrétines, GIP, \bar{a} sérotonine).

II absorption intestinale.

facilitée par:

- surface = 200 m²
- drainage important
- motricité intestinale. (mot de segmentation à cause fibres musculaires \rightarrow petits anneaux qui se contractent \rightarrow plaquage sur la paroi)

\rightarrow glucides. ($\frac{1}{2}$ ration calorique)

absorbés \approx forme de monosaccharides.

ne glucides alimentaires être digérés.

\hookrightarrow α amylase pancréatique importante

+ disaccharidases en mix des bordures en brosse des entérocytes.

les ϕ disquement de la luz \rightarrow on retrouve les enz de la liq de digestion.

lieu d'absorption: duodénum + jejunum (parties hautes)

mécanisme: varie en fonction des sucres.

glucose + galactose = mécanisme de cotransport avec Na⁺ (transport actif secondaire).

pas valable pour le fructose \rightarrow transporteur \neq .

\rightarrow protéides (10 \rightarrow 15% RC)

réduits \approx forme d'AA ou de dipeptides.

ϕ de protéolyse (pepsine gastrique, enz pancréatique enz de la bordure des ϕ en brosse).

lieu: idem que pour les glucides.

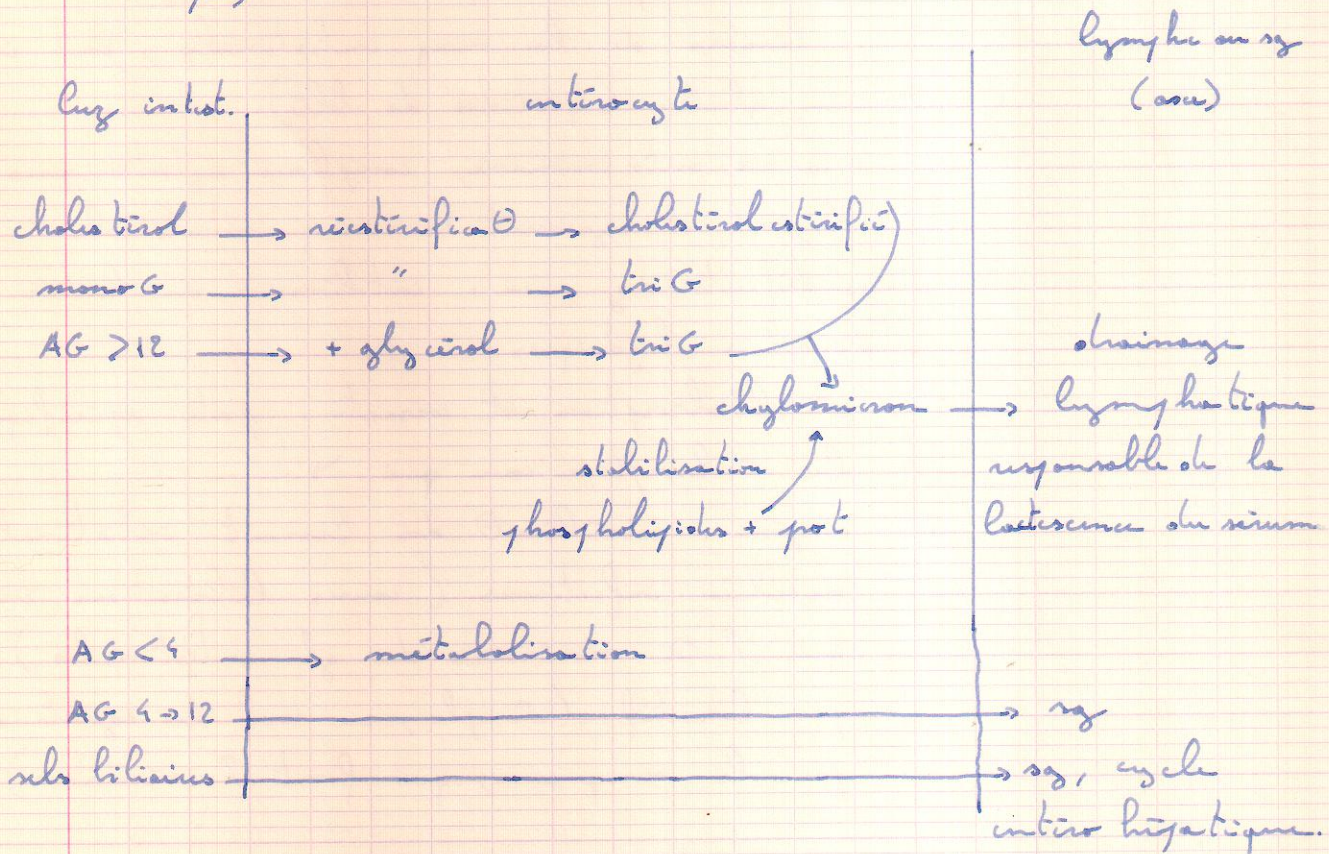
mécanisme: varient en fonction des ac AA.
 la plupart nécessitent le cotransport avec Na^+
 3 types de transporteurs pour AA \rightarrow neutres
 \rightarrow acides
 \rightarrow basiques.

\rightarrow lipides.

émulsionnés par les vésicules biliaires \rightarrow micelles où la lipase est active et efficace, mais les produits d'hydrolyse sont inclus dans les micelles. \rightarrow micelles mixtes.

lieu: duodénum + partie haute du jejunum
 entre en contact avec les villosités puis passage passif (liposolubilité) en fonction du gradient de conc à l'int des entérocytes.

y rentrent les AG + mono glycérides (diG et triG mélangés pas)



→ con + électrolytes

Na^+ : réabsorbé à 98%.

≠ mécanisme, dt 1 repose sur le Na K ATPase, ph modulé par aldostérone, sans échappement.

Ca^{2+} : avec Vit D3.

Fe^{2+} : cf hémato

con : volume considérable (con ingérée + celle qui retourne de la réabsorption) → 6 à 10 l réabsorbés en fonction du gradient osmotique, de la zone pérov.

→ pathologie.

2 grds types.

- syndromes de mal absorption ou de mal digestion.
 - troubles hépatiques → bile marron → lipides
 - " pancréatiques → diarrées.
 - lésions de la muq intestinale, ex: intolérance au gluten (protéides de blé)
↳ rx auto immune, complexes cytotoniques qui lysent et agressent la muq intestinale.
 - déficits enz, ex: intolérance au lactose.
- diarrées hydriques
où l'absorption est correcte. porte spécifiquement sur la réabsorption con qui →
origine : occlusion du transit intestinal ou diarrées infectieuses (causes libérations entéro toxines qui ↑ Q sécrétaire des gl intestinales) ou diarrées par laxatif (m ph, ce sont des agents agressifs pour la muqueuse, qui font ↑ sécrétions).

conclusions :

absorption intestinale = non sélectif, porte sur les
nutriments qui se présentent
régulation ? → 2 types

une quantitative : contrôlée par la sensation de faim et de
satiété.

une qualitative : résulte des habitudes alimentaires.

chez animaux : "faim spécifique"

chez homme : très variable.

Conclusion (Voir schéma)

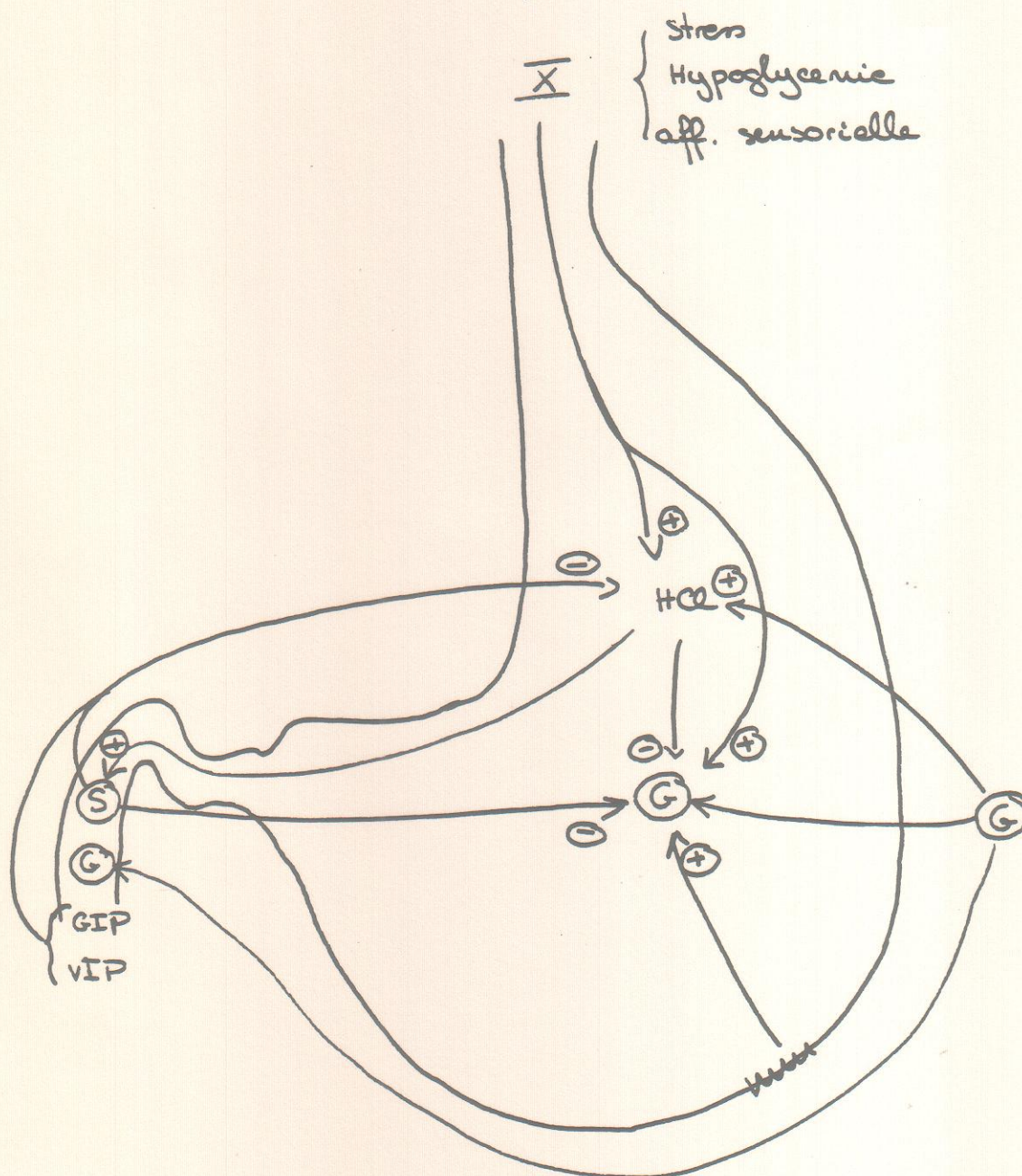
- Pluromères moteurs :
Brassage des aliments + sécrétion gastrique.

- Phénomènes sécrétoires :
HCl + pepsine → protéolyse très incomplète.

→ . pas vital,
 . rôle de stockage des aliments.

(Vous voyez de que vous avez fait subir à votre estomac ces derniers jours ...)

fin du cours du 21 - 12 - 93

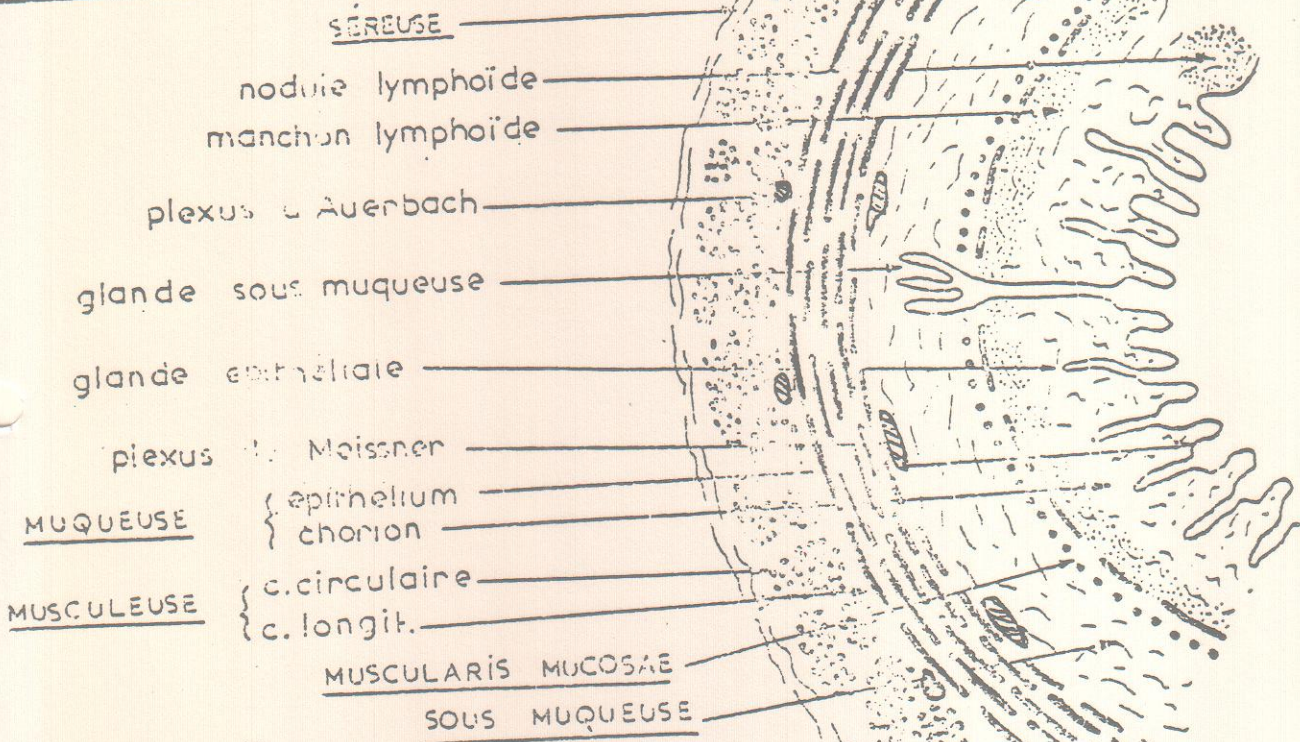


G => gastrine

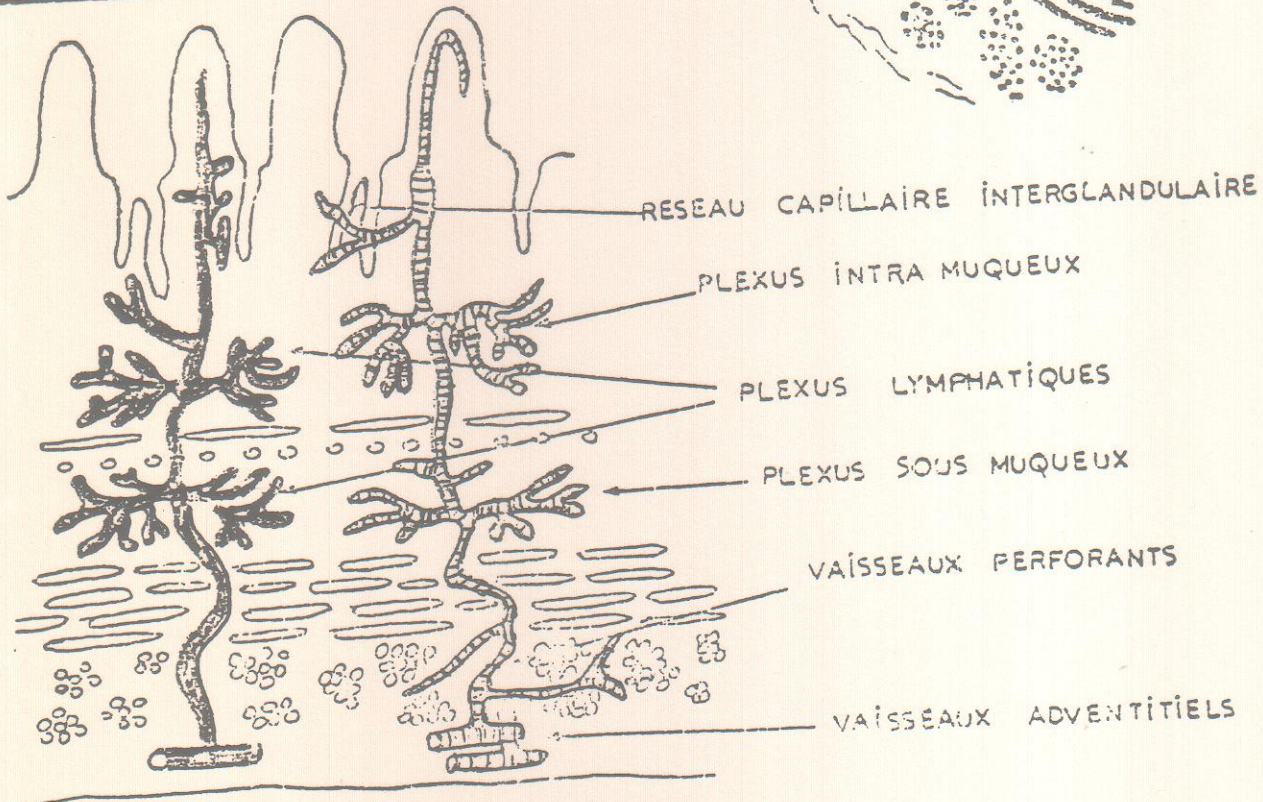
S => Secretine

CONSTITUTION GENERALE DE LA PARI DU TUBE DIGESTIF

Les 5 couches

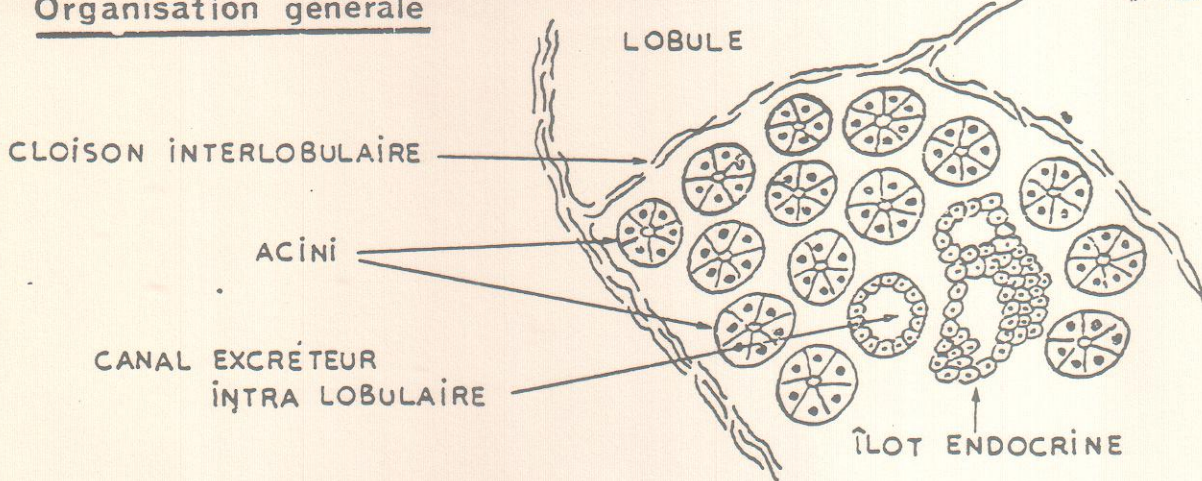


Vascularisation

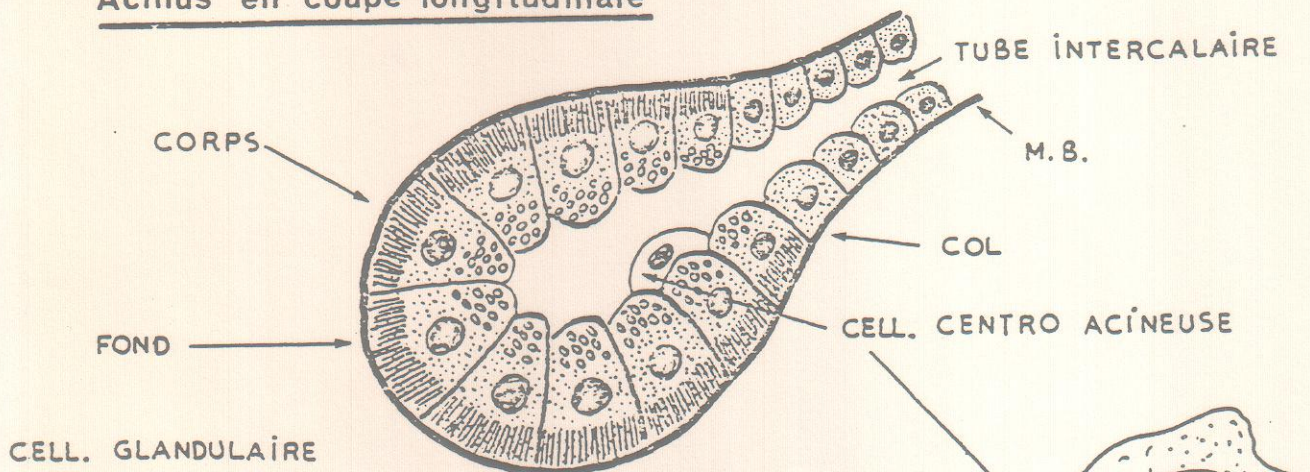


in Czyba & Girod (Simep Ed.)

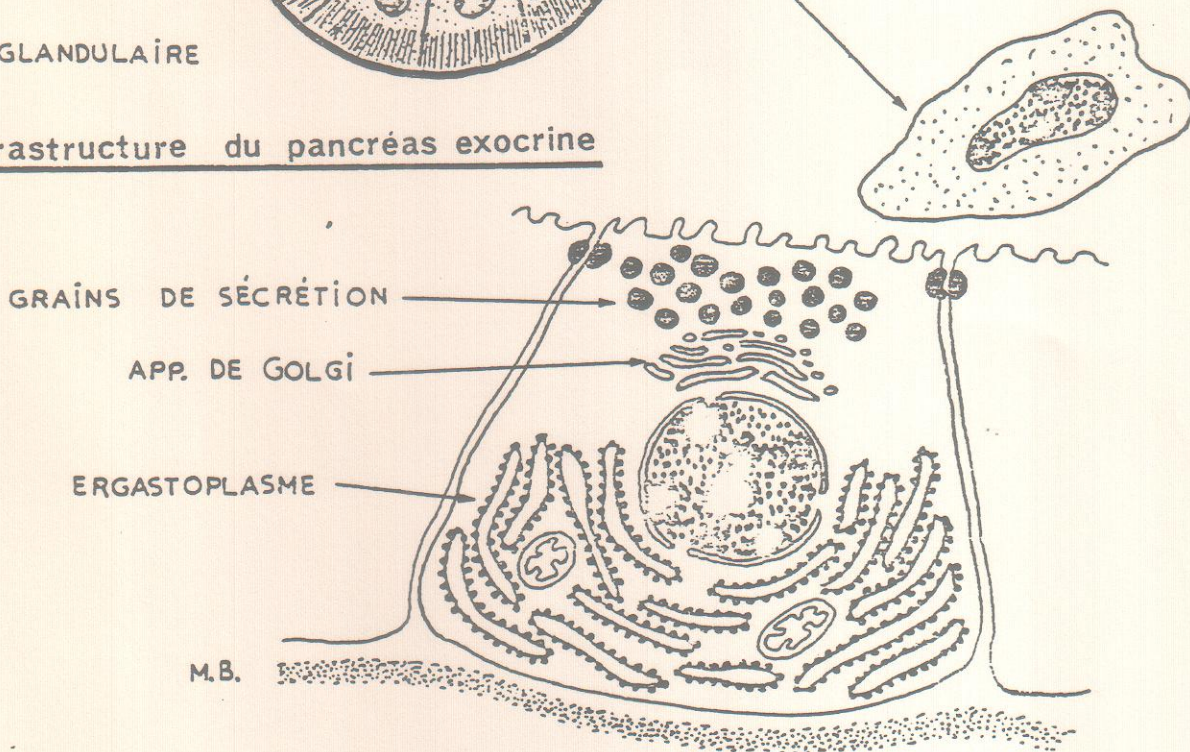
Organisation générale



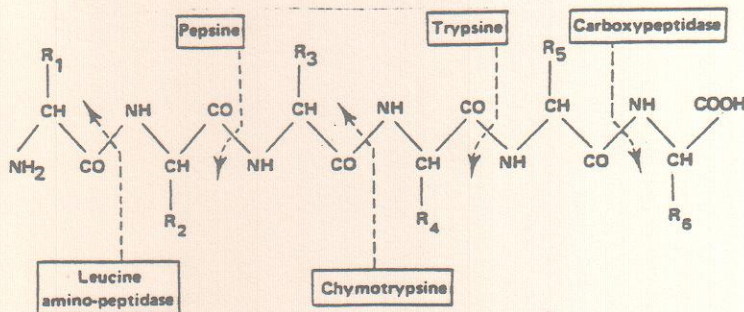
Acinus en coupe longitudinale



Ultrastructure du pancréas exocrine



in J.C. CZYBA et C. GIROD



Si R₁ = Arginine ou Lysine.
 Si R₂ = Tyrosine ou Phénylalanine.
 Si R₃ = Leucine.

- Représentation schématique des points d'attaque des diverses proteases du suc pancréatique et de la pepsine sur une chaîne peptidique.

- Anomalie du transit gastro-duodénal :

Si le transit est diminué, évacuation moins bonne, accumulation, distension de l'estomac et augmentation de la sécrétion gastrique.

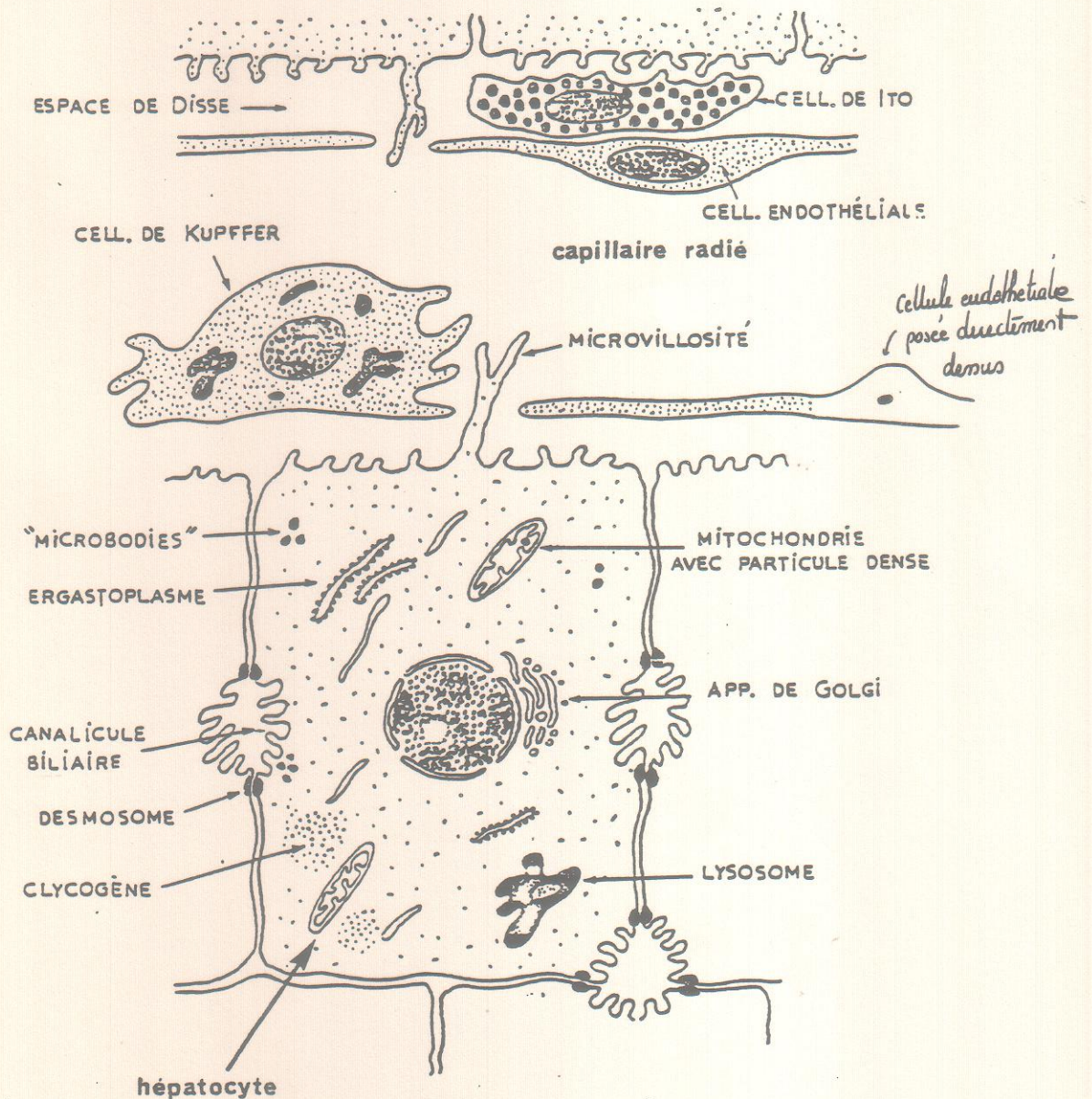
- *indirecte*

- Déficit sécrétoire en sécrétine
- AINS

α **Vulnérabilité particulière de la muqueuse gastrique**

- mauvaise vascularisation : elle apparaît souvent chez les personnes âgées
- diminution du renouvellement cellulaire : ex. : traitement par les corticoïdes

LES TRAVEES DE REMAK ET LES CAPILLAIRES RADIES
(ultrastructure)



PHYSIOLOGIE - 3ème ANNEE DE PHARMACIE

Il est rappelé que la précision, la concision et la présentation des réponses sont des éléments importants d'appréciation.

GRANDE QUESTION (20 points sur 40) - A traiter sur une feuille séparée.

Décrire dans un ordre logique les examens biologiques que vous seriez tenté de mettre en oeuvre chez un adolescent pour confirmer et préciser l'origine d'un hypogonadisme.

PETITES QUESTIONS - A traiter sur une autre feuille.

- **Question n° 1** (4 points).

Décrire et expliquer sous quelle(s) forme(s) se trouve la bilirubine circulante chez le sujet - sain

- présentant un ictère par hémolyse ou
- présentant un ictère par obstruction.

- **Question n° 2** (4 points).

Décrire et expliquer l'évolution du ^{FSR} flux sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et de la ^F fraction filtrée après administration d'un vasoconstricteur dont les effets rénaux prédominent au niveau - préglomérulaire

- postglomérulaire
- pré et postglomérulaire.

- **Question n° 3** (4 points)

Intérêt de la détermination de l'activité rénine plasmatique dans les syndromes d'hyperaldostéronisme.

- **Question n° 4** (8 points)

Résumer sous forme **rédigée** et en 15 lignes **maximun**, comment est régulé l'équilibre phosphocalcique.

MISE EN PLACE DE CATHETERS VEINEUX ET ARTERIELS

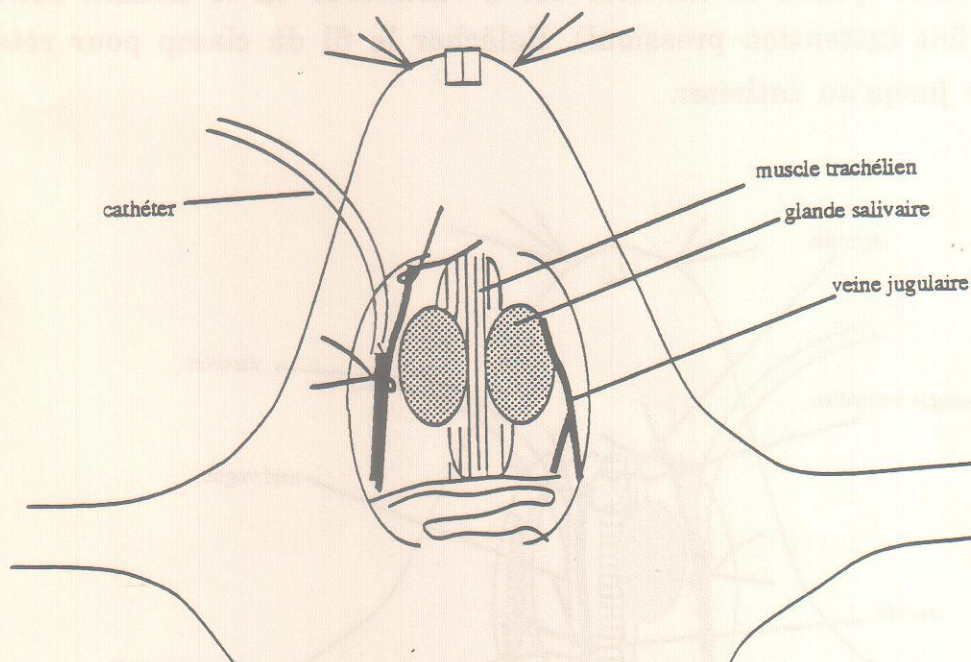
I - Matériel

Avant de commencer la manipulation, vérifier que tout le matériel énuméré ci-dessous soit à votre disposition :

- 2 pinces fines
- 1 paire de ciseaux fins pour chirurgie uniquement
- 1 paire de gros ciseaux pour la peau uniquement
- 1 pince Kocher
- du fil pour ligature
- 2 seringues avec aiguilles reliées à un cathéter
- une plaque à contention

II - Manipulation

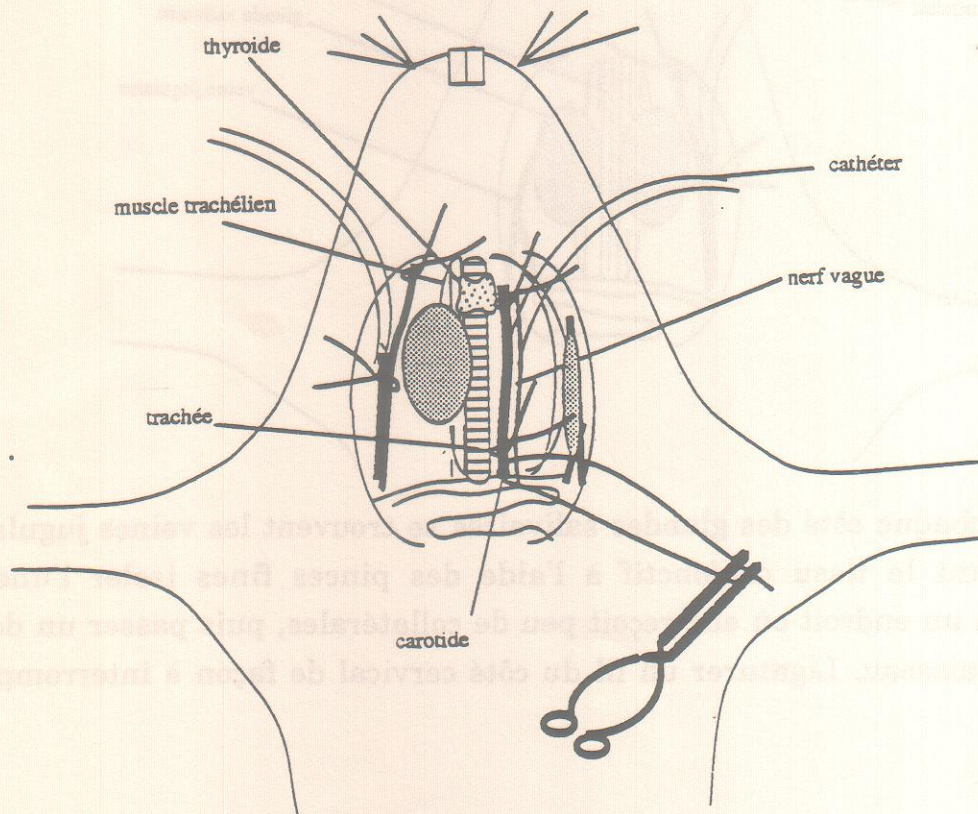
. Placer le rat, préalablement anesthésié, en décubitus dorsal, les quatre pattes fixées au moyen d'adhésifs sur la plaque de contention, la tête en bas pour améliorer l'irrigation cérébrale. Pratiquer une incision sagittale médiane de la peau du cou, avec les gros ciseaux, des condyles maxillaires jusqu'à l'entrée du thorax sur 3 cm. Ecarter les deux lèvres de l'incision mais ne pas découper et jeter de morceaux de peau ou de tissu : l'animal doit rester entier.



. De chaque côté des glandes salivaires se trouvent les veines jugulaires. En dilacérant le tissu conjonctif à l'aide des pinces fines isoler l'une des jugulaires à un endroit où elle reçoit peu de collatérales, puis passer un double fil sous le vaisseau. Ligaturer un fil du côté cervical de façon à interrompre la

circulation (définitivement donc faire deux noeuds solides). Inciser la veine avec les ciseaux fins (hémisection) et introduire le biseau du cathéter rempli de sérum physiologique. Le pousser sur un centimètre environ en direction du coeur. Ligaturer du côté cardiaque le deuxième fil sur la veine avec le cathéter à l'intérieur, de façon à l'empêcher de ressortir et à éviter les fuites.

. Pour accéder à la carotide, écarter les glandes salivaires. Ouvrir le muscle trachélien sous-jacent en son milieu dans le sens des fibres avec les pinces, sans utiliser les ciseaux. Dessous on découvre la trachée, longée de chaque côté par les carotides (rouge rosé) et le nerf vague (filet blanc nacré) associés dans un même faisceau vasculo-nerveux. Passer une pince sous la carotide, la séparer du reste et relâcher ensuite le nerf vague en évitant de le léser. Quand la carotide est isolée passer en-dessous un fil triple. Ligaturer du côté cervical le premier fil. Avec le poids d'une pince Kocher tenir tiré en arrière les deux extrémités du deuxième fil placé le plus près du coeur, sans le ligaturer, de façon à interrompre momentanément la circulation (clamper). Entre la ligature cervicale définitive et le clamp provisoire on dispose donc de 1 cm pour placer le cathéter. Inciser l'artère le plus près possible de la ligature cervicale et introduire le cathéter en direction du coeur. Ligaturer le troisième fil sur l'artère quand le cathéter est à l'intérieur en le nouant solidement plusieurs fois (attention pression!). Relâcher le fil du clamp pour rétablir la circulation jusqu'au cathéter.



ETUDE DE LA REABSORPTION TUBULAIRE RENALE DU GLUCOSE

I - RAPPEL

a) . *Symboles utilisés :*

- . P = concentration plasmatique de glucose = glycémie
- . U = concentration urinaire de glucose
- . F = débit de filtration glomérulaire
- . V = débit urinaire

b) . *Réabsorption tubulaire du glucose :*

L'étude de l'élimination urinaire du glucose (UV) en fonction de la glycémie permet de mettre en évidence que, schématiquement, chez l'Homme :

. tant que la glycémie est inférieure à 2 g/l, la glycosurie reste pratiquement nulle. La quantité de glucose réabsorbée (T) au niveau du tube proximal est donc égale à la quantité filtrée (FP) ou charge tubulaire et augmente comme cette dernière.

$$UV = 0$$

. pour une glycémie comprise entre 2 et 3 g/l, du glucose apparaît progressivement dans l'urine terminale. Tout le glucose filtré n'est donc plus réabsorbé et T devient inférieur à FP. On peut donc écrire que :

$$UV = FP - T$$

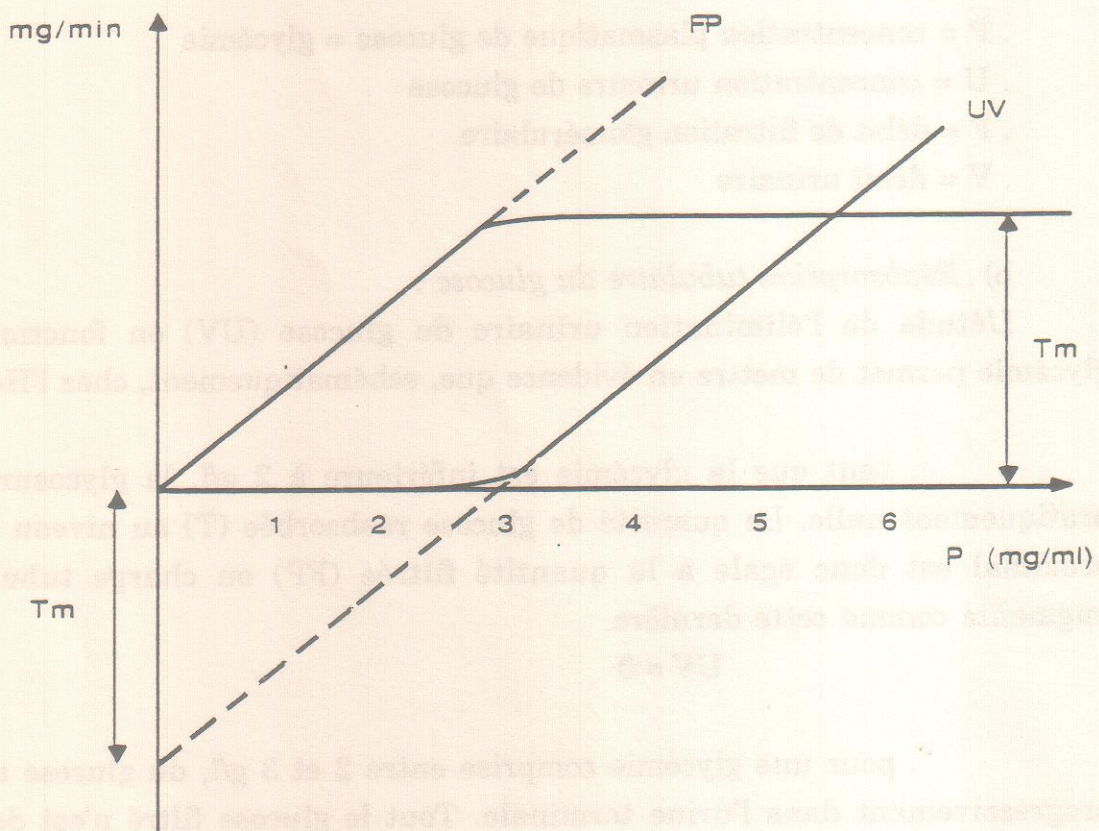
. lorsque la glycémie devient $>$ à 3g/l, la quantité de glucose éliminée augmente proportionnellement à la quantité filtrée. Cela signifie que la quantité réabsorbée T a atteint une valeur maximum, T_M telle que :

$$UV = FP - T_M$$

Comme tout nouvel apport de glucose au niveau glomérulaire s'accompagne d'une élimination urinaire de glucose équivalente, les courbes représentant l'évolution de la charge tubulaire et de l'élimination urinaire de glucose deviennent donc parallèles.

L'étude de la réabsorption rénale du glucose permet donc :

- de déterminer le T_M du glucose qui constitue un index de la valeur fonctionnelle du tube proximal
- d'obtenir, par construction graphique, FP d'où de calculer la valeur du débit de filtration glomérulaire.



II - APPLICATION

Chez l'homme l'exploration fonctionnelle rénale fait appel à une augmentation prudente et progressive de la glycémie jusqu'à l'apparition du glucose dans l'urine. Au cours du T.P. la manipulation sera réalisée chez le rat adulte en suivant un ordre inverse. Après une charge glucosée rapide on se place d'emblée en état d'hyperglycémie ($> 3g/l$) et de glycosurie et la manipulation consiste à suivre la décroissance de la glycosurie parallèlement à la décroissance de la glycémie.

Pour réaliser ce T.P. suivre la chronologie suivante:

- 1 - cathétérisation de la jugulaire et de la carotide
- 2 - perfusion intra-veineuse de glucose
- 3 - cathétérisation de la vessie
- 4 - perfusion intra-veineuse du mannitol
- 5 - recueil des différents échantillons plasmatiques et urinaires
- 6 - dosage du glucose.

1 - cathétérisation de la jugulaire et de la carotide

Grâce à l'expérience acquise au cours du premier T.P. poser

- . un cathéter dans la veine jugulaire destiné à la perfusion intra-veineuse de glucose puis de mannitol
- . un cathéter dans la carotide pour les recueils d'échantillons sanguins.

2 - perfusion intra-veineuse de glucose

Dès que les deux cathéters sont en place, commencer à perfuser la solution de glucose hypertonique pour créer l'hyperglycémie. Cette perfusion sera maintenue durant 18 minutes. Pendant ce temps, numéroté les tubes destinés à recevoir les différents prélèvements et placer du fluorure de sodium dans les tubes coniques destinés aux recueils sanguins.

3 - cathétérisation de la vessie

Préparer la vessie en incisant la paroi abdominale dans sa partie médiane, juste au-dessus du pubis; inciser l'extrémité apicale de la vessie, introduire le cathéter sur un demi centimètre et le maintenir par une ligature. L'urine s'écoule par l'extrémité libre du cathéter.

4 - perfusion intra-veineuse du mannitol

Après les 18 minutes de perfusion glucosée, commence la manipulation proprement dite pendant la phase de décroissance de la glycémie. Le début du premier recueil urinaire constitue le temps 0. Remettre la minuterie à 0 puis remplacer le glucose par la solution de mannitol. Poursuivre la perfusion de mannitol jusqu'à la fin de la manipulation afin de maintenir un volume suffisant à la diurèse et à en faciliter les recueils.

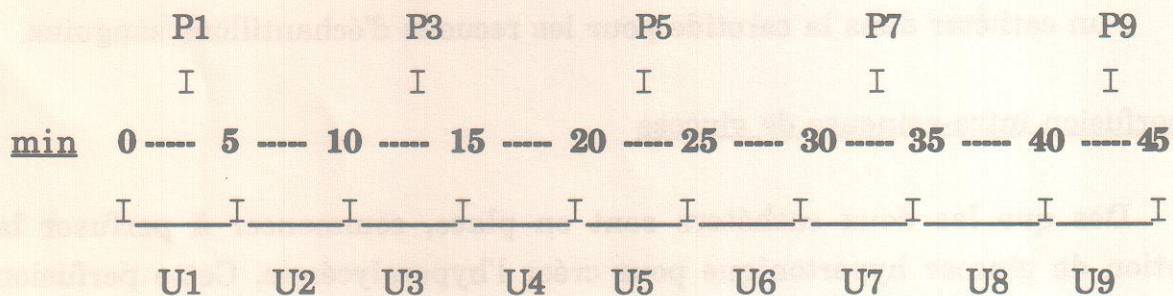
5 - recueil des différents échantillons plasmatiques et urinaires

Pendant toute la manipulation on suivra simultanément la glycosurie et la glycémie. Le début de la première période de recueil urinaire constitue le temps 0. Afin de construire la courbe $UV = f(P)$, il est évident qu'à chaque échantillon urinaire doit correspondre un échantillon sanguin (prélevé au milieu de la période de recueil urinaire).

Cependant, afin de réduire le volume de sang soustrait à l'animal, il est possible de ne prélever qu'un échantillon sur deux et d'estimer la valeur du prélèvement intermédiaire manquant.

Par exemple : P1 est mesuré, P3 est mesuré, P2 peut être estimé à :

$$P2 = (P1 + P3) / 2.$$



Les échantillons sanguins sont prélevés au milieu de la période de recueil urinaire en prévoyant dix secondes pour obtenir le sang. Clamper le cathéter artériel en l'écrasant avec la pince Kocher, déconnecter l'aiguille fixée au cathéter, déclamper légèrement pour laisser s'écouler les trois premières gouttes (de sérum physiologique) qui remplissent le cathéter, puis recueillir directement dans le tube conique un volume de sang d'environ 0,2 ml. Serrer de nouveau le clamp avec la pince Kocher, remettre l'aiguille dans le cathéter et réintroduire du sérum physiologique hépariné jusqu'au niveau de l'artère pour empêcher la coagulation.

Les échantillons urinaires U seront recueillis toutes les 5 min durant 45 min, soit 9 prélèvements. Afin de permettre la mesure du volume urinaire émis à la fin des 5 min, l'extrémité libre du cathéter vésical est connectée directement à l'extrémité inférieure d'une pipette de 2 ml et le tout est posé horizontalement sur le plan de travail. Disposer une pipette identique à côté de la première pour changer à la fin des 5 min. Ne pas oublier de noter le volume recueilli et de conserver l'urine pour le dosage du glucose.

6 - Traitement des échantillons :

. Dilution des échantillons urinaires

- de U1 à U4 au 1/400ème (par ex. : 0,1 / 4, puis 0,5 / 5 ml)

- de U5 à U9 au 1/100ème (par ex. : 0,5 / 5, puis 0,5 / 5 ml)

Doser le glucose dans une aliquote de chacune des dilutions Ud .

. Défécation des échantillons sanguins

- déposer en premier 1,9 ml d'eau distillée dans un tube à hémolyse

- ajouter 0.1 ml de sang

- ajouter 1 ml de chacun des réactifs défécants **D1** et **D2** en ayant soin de ne pas toucher le niveau du sang pour ne pas boucher la pipette (dilution 0,1 dans 4 ml).

- mélanger en agitant légèrement à la main

- centrifuger 10 minutes

Doser le glucose dans une aliquote de chacun des surnageants **Sd**

. Dosage du glucose:

Doser le glucose dans tous les échantillons sanguins déféqués **Sd**

les échantillons urinaires dilués **Ud**

deux étalons de concentrations 50 et 200 mg/l

en respectant le tableau ci-dessous:

Réactifs	Blanc	Etalon		Echantillons	
		50	200	Sd	Ud
Glucose étalon	0	0,5 ml	0,5 ml	0	0
Ud	0	0	0	0	0,5 ml
Sd	0	0	0	0,5 ml	0
Eau distillée	0.5 ml	0	0	0	0
Réactif E	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

Après avoir ajouté le réactif enzymatique **E**, agiter les tubes légèrement et les porter au bain-marie à 37°C pendant 20 min pour développer la réaction colorée. Mesurer les D.O. au spectrophotomètre à 450 nm. Calculer les concentrations inconnues en se rapportant à la gamme d'étalonnage.

7 - Exploitation des résultats :

. **Dosage sanguin**

Estimer les valeurs des prélèvements sanguins intermédiaires manquants de façon à avoir une valeur de glycémie (P) pour chaque recueil urinaire.

. **Dosage urinaire**

Calculer pour chaque prélèvement la quantité de glucose éliminée par minute et notée UV.

A l'aide de ces résultats :

- Tracer la courbe $UV = f(P)$,
- Déterminer la valeur du T_m du glucose chez le rat.
- Construire graphiquement la droite FP.
- En déduire la valeur du débit de filtration glomérulaire du rat.
- Rendre le tracé de la gamme d'étalonnage et les graphiques des résultats ainsi que le tableau des calculs intermédiaires.
- Comparer les valeurs trouvées à celle de l'homme en trouvant un mode d'expression des résultats qui autorise la comparaison.
- Dire ce que vous pensez de la valeur fonctionnelle du tubule et du glomérule rénal de rat.

Cette rubrique commentaires constitue un élément essentiel dans la notation du T.P.

ED 1

exon 1 grand Q + petites Q. 9 min
45 min.

• pour 91

premier caractéristique clinique \ominus Na^+
pols nat 162,5 g

charge sodée exigée par garage avec siron CP
réalisée par 4-l / 100g poids corporel.
siron pour urine polt 24 h.

même conc Na^+ = 150 mEq / l

créatinine = 100 x mg à elle plasmatique

volum diluit P 1,5 l / min FG.

charge excretée en 4 h en % ?

~~777777~~

4-l / 100g \rightarrow importante ? oui

\hookrightarrow modif importante.

% excreté en 4 h \rightarrow important. si 10% \rightarrow pb.

~~V~~ administration : $4 \times \frac{1,625}{100} = 6,500 \text{ ml}$

$C_e \text{ créatinine} = \frac{U_e V_e}{P_e}$ avec $\frac{V}{P} = 100$

$C_e \text{ creat} = 100 \cdot 1,5 \text{ ml/min}$
 $= 150 \text{ ml/min.}$

~~150~~ ~~stop pour~~

~~0,0065~~

$\hookrightarrow 150 \times 24 \times 60$

\hookrightarrow % Creat élim.

$C_e \text{ creat pour 4h} \rightarrow 150 \times 60 \times 4$
 $\frac{700}{\times 60}$
 42000 ml

$3 \times 0,0065 \rightarrow 0,0585 \text{ mg/ml.}$

~~58,5 mg / l~~

% charge exercitè?

4-l x 100g \rightarrow 6,5 ml de charge sootè

Q Na? \approx 3 g/l.

$$0,0065 \times 3 = 58,5 \text{ mg de Na}^+\text{Cl}^-$$

PM de NaCl

\hookrightarrow administrè sol millimolaire de NaCl.

\hookrightarrow 1 mEq de Na.

Q exercitè

conc.

$U_{Na} \text{ V ?}$

$$\text{avec } Cl = \frac{U_c \cdot V}{P_c} = 100 \text{ V}$$

$$V = \frac{Cl}{100} = \frac{1,5}{100} = 1,5 \cdot 10^{-2} \text{ l/min}$$

$$\text{pour 4h: } 1,5 \cdot 10^{-2} \times 60 \times 4 = 3,6 \text{ ml.}$$

$$Q = 150 \text{ mEq/l} \times 3,6 \cdot 10^{-3} = 540 \text{ } \mu\text{Eq pour 4h} \\ = 0,54 \text{ mEq pour 24h.}$$

$$\% \text{ charge exercitè} = 54\%$$

cas 2

étude réabsorption réale glucose
par IV G. → Eq.

$$P_{\text{inul}} = 10 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$$

$$U_{\text{inul}} = 600 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$$

$$\text{conc glucose } P_G = 3 \text{ g} / \text{l}$$

$$U_G = 72 \text{ g} / \text{l}$$

sur 15 min, 30 ml de volume urinaire.

T_m du glucose ?

$$U \cdot V = F \cdot P - T_m$$

~~U.V =~~

$$- V = 30 \text{ ml} / 15 \text{ min}$$

$$V = 2 \text{ ml} / \text{min.}$$

$$U_{\text{inuline}} =$$

$$C_{\text{e inuline}} = V \cdot \frac{U_i}{P_i} = 2 \cdot \frac{600}{10} = 120 \text{ ml} / \text{min.}$$

~~U.V =~~

↳ valeur filtrée glomérulaire.

F

~~U.V du glucose =~~

$$U \cdot V \text{ du glucose} =$$

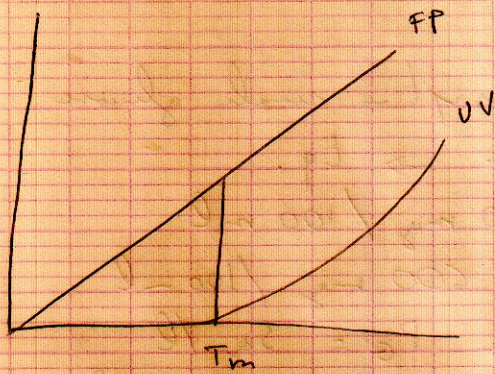
$$72 \times 2 =$$

$$C_{\text{e G}} = \frac{U_G}{P_G} \cdot V = \frac{72}{3} \times 2 = 48 \text{ ml} / \text{min.}$$

$$T = P (F - C_{\text{e G}}) = 3 \times (120 - 48) \cdot 10^{-3} =$$

$$288 \text{ mg} / \text{min}$$

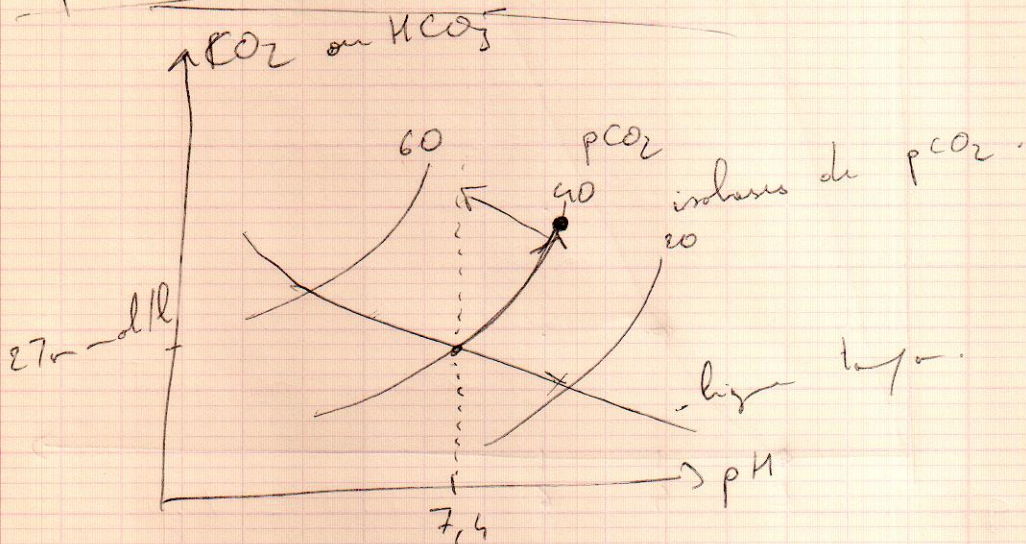
$$= 216 \text{ mg} / \text{min.}$$



$$FP = T_m$$

$$P = \frac{T_m}{F} = \frac{216}{120} = 1,8 \text{ mg/L}$$

exo 3
 vinifier par limite. 10 l - on.
 ph de conc des urines.



$pH = 7,60$ $pCO_2 = 40$ mm Hg $CO_2 = 60$ dl
 solution. ~~est~~ entre sur une barre.
 les acides respiratoire.

not.

Prof normale, G hyperbionique

$P_i = 50$ mg/l

$U_i = 750$ mg/l

$V = 0,2$ ml/min

$P_o = 2$ mg/l

$P_o = 4$ mg/l

6 mg/l

$V \cdot U = 0$ mg/min

= 2 mg/min

8 mg/min

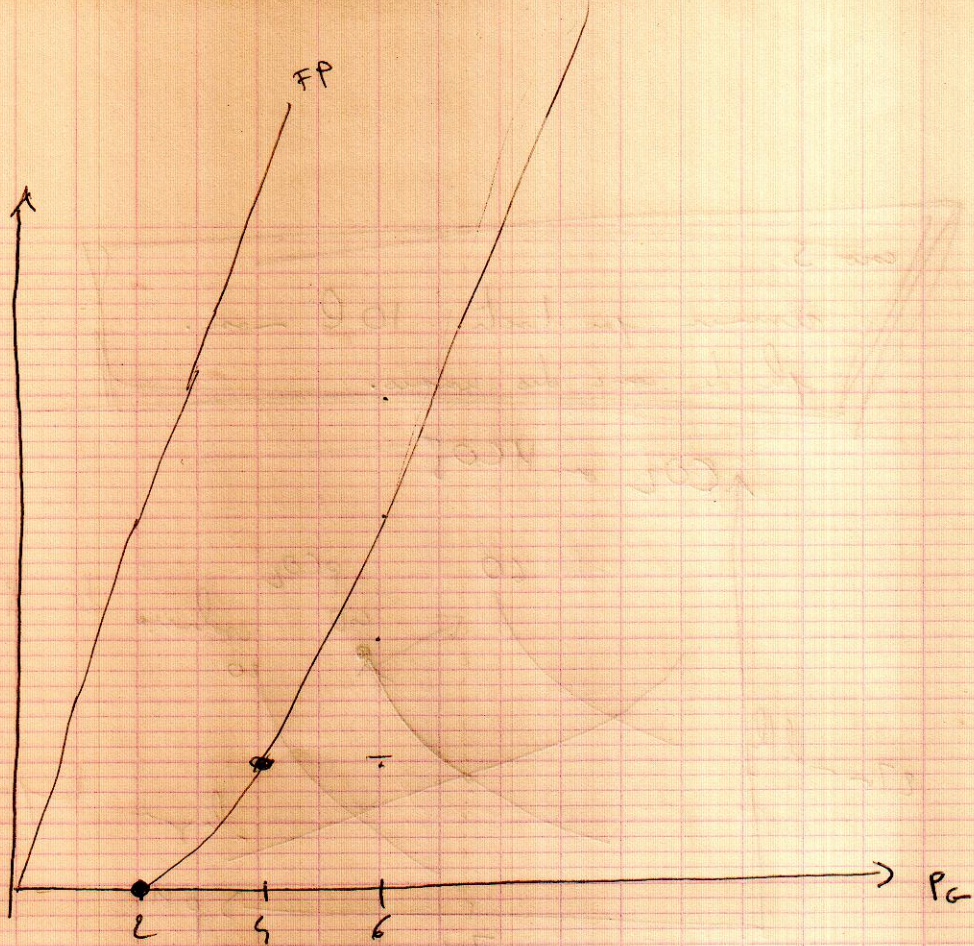
UAE = A.P.T. T_m glucose.

$$F = \frac{750}{50} \times 0,2 = 3 \text{ ml/min.}$$

$$T_m = \frac{U \cdot V - F \cdot P_i}{P_o}$$

15/10/00
 10/10/00

dilit^F



$$UV = FP - T_m \quad \text{year 8}$$

$$\begin{aligned} T_m &= \cancel{FP} - UV \\ &= 3 \cdot 6 = 8 \\ &= \textcircled{10} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} F8 \text{ year 2} &\Rightarrow 0 \\ &\Rightarrow 12 - 2 = \textcircled{10} \\ &4 \\ &6 \Rightarrow 18 - 8 = \textcircled{10} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} T_m &= 3 \cdot 6 \\ &= 18 \\ &= 18 - 8 = \textcircled{10} \end{aligned}$$