

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie



Département de Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire

Support de cours

Destiné aux étudiants en
M1 Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

De

HOMEOSTASIE DU MILIEU INTERIEUR

Réalisé par : Dr. Nousseiba ABED

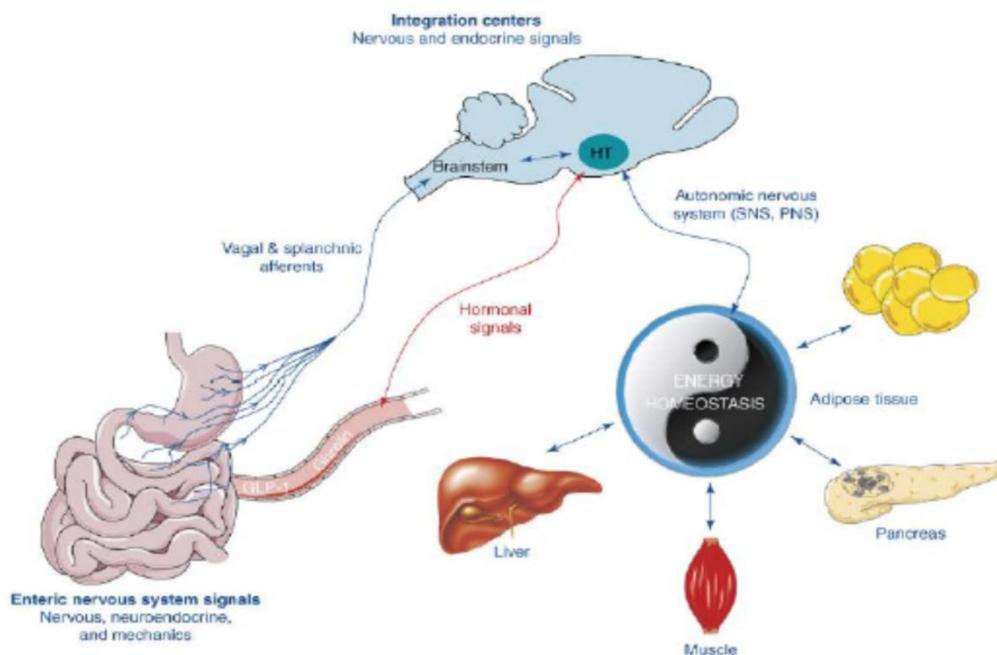


TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS

CHAPITRE. 1: Introduction à l'Homéostasie

CHAPITRE. 2: Homéostasie hydro-électrolytique

CHAPITRE. 3: Homéostasie de la pression artérielle

CHAPITRE. 4: Homéostasie du magnésium

CHAPITRE. 5: Homéostasie phosphocalcique

CHAPITRE. 6: Homéostasie du fer

CHAPITRE. 7: Homéostasie de la glycémie

AVANT-PROPOS

Ce polycopié est le support écrit du cours de `` Homéostasie du Milieu Interieur ``. Il est destiné aux étudiants de Biologie, principalement à ceux en première année Master « Physiologie Cellulaire et Physiopathologie ». Il contient l'essentiel des régulations assurant l'Homéostasie du milieu intérieur, il est donc aussi utile pour les étudiants préparant d'autre Master en Science de la Nature et de la Vie. Ce fascicule est classé en sept chapitres, en commençant par des notions de bases concernant l'Homéostasie.

CHAPITRE 1:

INTRODUCTION A L'HOMEOSTASIE

Définition : L'**homéostasie** représente les conditions relativement stables du **milieu intérieur**, qui résultent des réponses compensatrices produites par les **systèmes de régulation homéostatiques**.

L'**homéostasie** ne correspond pas vraiment à un état statique ou sans changement. Il s'agit plutôt d'un **état d'équilibre dynamique** dans lequel les conditions internes varient, mais toujours dans des limites relativement étroites.

1. Caractéristiques des systèmes de régulation homéostatique

➔ Un **stimulus** est un changement décelable du **milieu intérieur** ou de l'**environnement (milieu extérieur)**.

Ex. : une variation de température corporelle ou du milieu ambiant.

➔ Quel que soit le facteur contrôlé (la **variable**), tous les mécanismes de régulation comportent au moins 3 éléments :

Un **récepteur** : c'est un capteur qui détecte le changement dans le **milieu intérieur** ou l'**environnement** et réagit à ce **stimulus**, en envoyant des informations (entrée) au **centre de régulation (centre d'intégration)**.

- Ces informations vont du **récepteur** au **centre de régulation** en suivant la **voie afférente**.

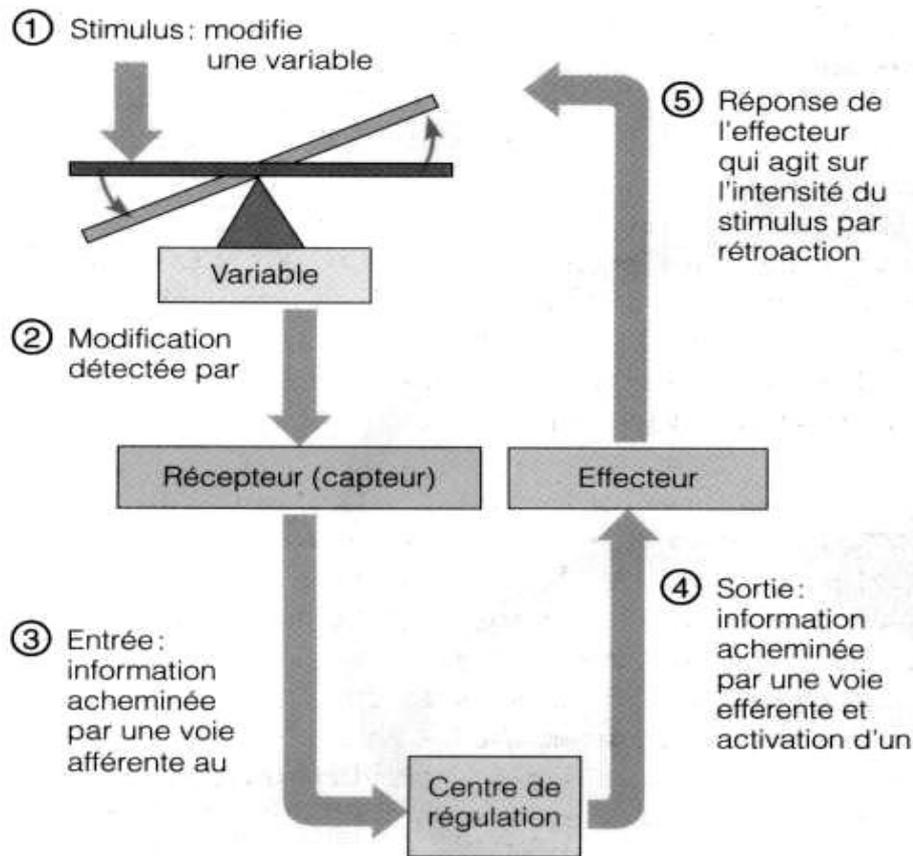
Le **centre de régulation** :

- Il fixe la valeur de référence (niveau ou intervalle) où la variable doit être maintenue.
- Il analyse aussi les données qu'il reçoit et détermine la réaction appropriée.
- La réaction résultante (output) du **centre de régulation** est transmise à l'**effecteur** via la **voie efférente**.

L'**effecteur** : il permet la réponse du **centre de régulation** (sortie) vis à vis du stimulus.

- La **réponse** de l'effecteur correspond à un changement de son activité.

La **réponse** produit une **rétroaction** sur le **stimulus** pouvant être de 2 types, soit une **rétro-inhibition** qui a pour effet de le réduire de sorte que le mécanisme de régulation cesse son activité. Soit une **rétro-activation** qui a pour effet de le renforcer de sorte que la réaction se poursuit avec une intensité croissante.



2. Mécanismes de retro-inhibition

Dans ce cas, la réponse met fin au stimulus de départ ou réduit son intensité. La valeur de la variable change dans une direction opposée au changement initial et revient à une valeur d'équilibre. C'est le principe d'un appareil de chauffage relié à un thermostat.

Exemple : Le système endocrinien joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie. Ainsi, la glycémie (= concentration de glucose dans le sang) est régulée par un mécanisme de rétro-inhibition faisant intervenir les hormones pancréatiques : insuline et glucagon. Les cellules de l'organisme doivent disposer d'un apport continu de glucose pour produire l'énergie cellulaire (= ATP). Normalement la concentration de glucose dans le sang se maintient à environ 5 mmol /L (4,45 - 5,55 mmol/L). Après un repas riche en glucides, ceux-ci sont dégradés dans le système digestif en glucose qui passe alors dans le sang et entraîne une augmentation rapide de la glycémie; d'où rupture de l'équilibre homéostatique. L'augmentation de la glycémie stimule les cellules pancréatiques productrices d'insuline (= cellules β des îlots de Langerhans) qui libèrent alors cette dernière dans le sang. L'insuline accélère l'absorption du glucose par la plupart des cellules et favorise son stockage sous forme de glycogène dans le foie

et les muscles. La glycémie revient ainsi à la valeur de référence normale, ce qui diminue la stimulation de sécrétion d'insuline.

3. Mécanismes de retro-activation

Ils amplifient le stimulus de départ, ce qui entraîne un accroissement de l'activité (= sortie). Dans ce cas, le changement produit va dans la même direction que la fluctuation initiale de sorte que la variable s'éloigne de plus en plus de sa valeur de départ. Ces mécanismes sont peu fréquents. Ils déclenchent des événements pouvant s'auto-entretenir et se dérouler ainsi "en cascade".

Exemple 1: La coagulation sanguine intervenant en cas de déchirure d'un vaisseau sanguin (1) est un exemple de régulation par rétro-activation. Les plaquettes s'agglutinent immédiatement sur le site de la blessure et libèrent des substances chimiques qui attirent d'autres plaquettes. L'accumulation de plaquettes induit la séquence des événements aboutissant à la formation d'un caillot.

Exemple 2: L'augmentation de la force et de la fréquence des contractions du muscle utérin au cours de l'accouchement. La pression croissante sur le col utérin par l'embryon active des récepteurs de pression. Ceux-ci envoient des influx nerveux à l'hypothalamus qui libère alors l'ocytocine. Celle-ci est transportée par le sang jusqu'à l'utérus où elle stimule le myomètre qui se contracte de plus en plus fort en poussant l'enfant encore plus loin dans le canal génital. Ce cycle induit des contractions de plus en plus fréquentes et vigoureuses jusqu'à ce que l'accouchement soit terminé. À ce moment, le stimulus "Pression" disparaît, ce qui arrête le mécanisme de rétro-activation.

4. Régulation prédictive

Elle prévoit ou anticipe les changements de la variable régulée. Elle accélère les réponses homéostatiques de l'organisme, elle réduit ainsi au minimum les fluctuations de la valeur de la variable régulée.

Exemple : Les thermorécepteurs centraux déclenchent les mécanismes de régulation homéostatique par rétroaction négative sont à l'intérieur de l'organisme. Par ailleurs, les thermorécepteurs cutanés ou périphériques ; ceux-ci détectent la température ambiante. Quand la température ambiante chute, les neurones cutanés détectent immédiatement le changement. Ils

transmettent alors cette information à l'encéphale qui envoie des signaux aux vaisseaux sanguins et aux muscles afin de favoriser la production et la conservation de chaleur.

Dans ce cas, la régulation prédictive anticipe la chute de température corporelle en activant les réponses thermorégulatrices avant même que la température interne ait commencé à chuter. Ce type de régulation agit de concert avec le mécanisme de rétro-inhibition précédemment décrit.

5. Acclimatation

Les systèmes de régulation homéostatique sont des adaptations biologiques héréditaires. La capacité d'un individu de s'adapter à un stress environnemental donné peut s'accroître par une exposition prolongée à ce stress. Ce type d'adaptation correspond à l'acclimatation. L'exposition répétée ou prolongée à un stress environnemental augmente l'aptitude de l'organisme à répondre à ce stress. L'acclimatation correspond donc à l'augmentation de l'efficacité de réponse d'un système de régulation déterminé : la réponse est alors plus rapide et plus intense.

Exemple : La transpiration est un mécanisme qui augmente la déperdition de chaleur de l'organisme et tend ainsi à réduire l'élévation de la température corporelle dans un environnement chaud. Si un individu est soumis à une température élevée durant une semaine et qu'il accomplit le même exercice physique chaque jour, il transpire plus rapidement et davantage le 7^{ème} jour par rapport au premier jour. Il a subi un changement adaptatif provoqué par l'exposition à la chaleur et s'est donc acclimaté à la chaleur. Par contre, l'acclimatation à la chaleur est complètement réversible. Si l'exposition quotidienne à la chaleur est interrompue, le taux de transpiration de l'individu revient à la valeur d'origine avant acclimatation.

6. Rythmes biologiques et Homéostasie

Les rythmes circadiens correspondent à des variations rythmiques auxquelles sont soumises plusieurs fonctions de l'organisme environ toutes les 24 heures. Ex. : La veille, le sommeil, la température corporelle, la concentration des hormones dans le sang, l'excrétion des ions dans l'urine, etc. Ces rythmes de l'organisme sont commandés de l'intérieur. En effet, les facteurs environnementaux ne créent pas le rythme, mais sont plutôt les signaux temporels nécessaires à l'entraînement du rythme, c'est à dire le réglage de sa périodicité. Certaines régions de l'hypothalamus fonctionnent comme horloge biologique vis à vis des rythmes circadiens. Le cycle lumière/ obscurité est le signal environnemental le plus important. La température ambiante ou l'heure des repas sont aussi des signaux environnementaux.

Intérêt des rythmes biologiques pour l'homéostasie

Les réponses homéostatiques par rétro-inhibition sont des réponses correctives car elles ne surviennent qu'après les perturbations de l'équilibre dynamique. Au contraire, les rythmes biologiques permettent l'utilisation des mécanismes homéostatiques de façon immédiate au moment où il est probable qu'une perturbation survienne, mais avant qu'elle ait effectivement lieu (= par anticipation). Ex. : L'excrétion urinaire du potassium (= K^+) est élevée le jour et faible la nuit. Cela est utile car nous ingérons du potassium dans notre alimentation durant le jour, mais pas pendant la nuit quand nous dormons. L'existence du rythme circadien du potassium permet donc d'atténuer les fluctuations de la quantité de K^+ dans l'organisme et permet ainsi d'anticiper toute perturbation pour cette variable.

7. Vieillesse et homéostasie

On considère que la plupart des maladies sont causées par un déséquilibre homéostatique, c'est à dire par une perturbation de l'homéostasie. Lorsque nous avançons en âge, nos organes et nos mécanismes de régulation deviennent de moins en moins efficaces. Notre milieu intérieur est donc de plus en plus instable, ce qui crée un risque croissant de maladie et entraîne les modifications inhérentes au vieillissement. Les manifestations du vieillissement sont une détérioration graduelle du fonctionnement des tissus, de tous les systèmes et appareils ainsi qu'une dégradation de la capacité des mécanismes homéostatiques de répondre aux stress environnementaux. On trouve également des exemples de déséquilibre homéostatique dans la plupart des situations pathologiques, quand les mécanismes normaux de rétro-inhibition ne sont plus capables de jouer leur rôle.

CHAPITRE 2:

HOMEOSTASIE HYDRO- ELECTROLYTIQUE

L'équilibre hydroélectrique est aussi vital que les autres régulations. C'est l'organisme qui est en charge de maintenir constant l'équilibre de l'eau et des ions. Les apports et les pertes d'eau sont de 2,5 L en moyenne par jour. Il y a des échanges d'eau entre les cellules (échanges intracellulaires) et des échanges plus généraux (échanges extracellulaire). Chez les organismes pluricellulaires, les cellules baignent dans un environnement liquide, s'interposant entre le milieu extérieur proprement dit et le milieu intra-cellulaire.

1. Homéostasie hydrique

1.1. Répartition de l'eau

L'eau représente environ 60% du poids corporel. Elle se répartit en 2 compartiments, compartiment intra-cellulaire : soit environ 40% du poids du corps et compartiment extra-cellulaire : soit environ 20% du poids du corps, il comprend un secteur plasmatique " 5% : il correspond à l'eau contenue à l'intérieur des vaisseaux (volémie). Il est directement soumis à l'action mécanique du cœur. Il est riche en sodium et protéines ; le milieu intérieur comprend également un secteur interstitiel (15%), l'eau se trouve au contact des membranes cellulaires et est séparée de l'eau plasmatique par un endothélium. Il est pauvre en protéines. On peut en rajouter un, le compartiment trans-cellulaire (1,5%) (transport actif de liquide extra-cellulaire séparée de l'eau plasmatique par un épithélium : sécrétions du tube digestif et de ses annexes, lymphe, LCR). Il peut constituer un "troisième secteur" en cas de pathologies telles que l'ascite (insuffisance hépatique, occlusion intestinale, péritonite, pancréatite), pleurésie...

Le sodium et l'osmolalité sont des marqueurs de l'hydratation cellulaire alors que les protéines totales permettent d'apprécier l'hydratation extracellulaire. Le cerveau, les muscles, le sang, la peau sont des tissus riches en eau.

1.2. Mouvements de l'eau

L'eau diffuse librement entre les compartiments extra- et intra-cellulaires selon la loi de l'osmose = transfert passif du compartiment à faible concentration d'osmoles vers celui à forte concentration d'osmoles. La pression osmotique est principalement assurée par le potassium (K⁺) en intra-cellulaire et par le sodium (Na⁺) en extra-cellulaire.

Dans des conditions physiologiques, l'osmolalité des liquides extra-cellulaires est égale à l'osmolalité des liquides intra-cellulaires. Toute modification de l'osmolalité extra-cellulaire va entraîner des mouvements d'eau pour rétablir l'équilibre :

- Hors des cellules quand l'Osm plasm augmente = déshydratation intra-cellulaire
- Vers les cellules quand l'Osm plasm diminue = hyperhydratation intra-cellulaire

1.3. Bilan des entrées et sorties

- Entrées : - boissons et alimentation = 2000 ml / 24h.

Eau endogène issue de l'oxydation des glucides/lipides/protides = 300 ml / 24h.
Sorties : - digestive (fécales), pulmonaire (vapeur d'eau expirée), cutanée (perspiration, sudation) ; rénale (diurèse) : ajustable (phénomène de concentration ou dilution des urines), de façon à obtenir un bilan hydrique nul, assurant une osmolalité plasmatique constante.

1.4. Régulation des entrées et des sorties

Au niveau des entrées, la régulation se fait par le mécanisme de la soif grâce à des récepteurs sensibles à une augmentation de l'osmolalité plasmatique au niveau de l'hypothalamus.

Au niveau des sorties, la régulation se fait par l'hormone anti-diurétique (ou vasopressine). Elle est produite par l'hypothalamus et sécrétée par la post-hypophyse, en réponse à une augmentation de l'osmolalité plasmatique (mise en jeu d'osmorécepteurs hypothalamiques) ou à une diminution du volume plasmatique (mise en jeu de volorécepteurs de l'oreille gauche).

L'ADH (anti diuretic hormone) aussi appelée vasopressine. En présence d'ADH, il y a réabsorption de l'eau par les reins. Cela entraîne une concentration des urines. En absence d'ADH, il y a excrétion d'eau. Cela entraîne une dilution des urines.

2. Homéostasie des électrolytes

2.1. Sodium

Le sodium est le principal cation du compartiment extra-cellulaire. Sa concentration plasmatique (natrémie) est de 140 ± 5 mmol/L. Le Na^+ est important dans le maintien de l'osmolalité plasmatique, il influe sur les phénomènes de contraction-inflation du volume

cellulaire. En cas d'hyponatrémie, il y a hypo-osmolalité plasmatique d'où diffusion de l'eau vers le secteur interstitiel en créant des œdèmes des tissus, mais aussi vers le secteur intra-cellulaire en créant un œdème cérébral.

2.1.1. Bilan des entrées et sorties

Entrées : boissons et alimentation : variable selon les habitudes alimentaires

Sorties :- digestive (fécales), cutanée (sudation) - rénale (natriurèse) : adaptable via l'excrétion de Na^+ dans les urines de façon à obtenir un bilan sodé nul, assurant une osmolalité plasmatique constante.

2.1.2. Régulation des entrées et des sorties

Il n'y a pas de régulation des entrées de Na^+ chez l'homme. Au niveau des sorties, 2 facteurs hormonaux règlent la natriurèse. En la diminuant quand il y a hyponatrémie: l'aldostérone, c'est une hormone minéralocorticoïde sécrétée par la corticosurrénale qui agit au niveau du rein en favorisant la réabsorption du Na^+ vers le plasma (couplée à une sécrétion de K^+ dans les urines) ; En l'augmentant quand il y a hypernatrémie : le facteur natriurétique auriculaire (FNA), c'est une hormone sécrétée par le cerveau et l'oreille gauche qui inhibe la sécrétion d'aldostérone et augmente le débit de filtration glomérulaire (et donc de la perte en Na^+).

2.1.3. Dysnatrémie

Hypernatrémie : $\text{Na}^+ > 145 \text{ mmol/l}$. La clinique est caractérisée par des signes de déshydratation intra-cellulaire : soif, fièvre, perte de poids, sécheresse de la peau et des muqueuses, troubles de la conscience, coma, convulsions. Ces signes peuvent être associées à des signes de déshydratation extra-cellulaire) : tachycardie, hypotension, veines plates, oligurie, pli cutané.

Hyponatrémie : $\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/l}$ La clinique est caractérisée par des signes d'hyperhydratation intra-cellulaire : nausées, vomissement, dégoût de l'eau, prise de poids, fièvre, troubles de la conscience, coma, convulsions (œdème cérébral).

2.1.4. Régulation de la natrémie

Deux hormones de régulation ; En cas de baisse de la natrémie il y a sécrétion de l'aldostérone. Elle est sécrétée par la corticosurrénale. Elle agit au niveau de la réabsorption du sodium vers le plasma sanguin. Donc gain de sodium. En cas d'augmentation de la natrémie : production de l'ANF (natriurétique auriculaire). Elle est sécrétée par le cerveau et l'oreille interne. Elle inhibe la sécrétion d'aldostérone et diminue la natrémie. Donc perte en sodium.

2.2. Potassium

Le potassium est un cation intracellulaire majoritaire qui est déterminant du pouvoir osmotique intra-cellulaire et donc du volume intra-cellulaire.

Il se répartit pour 98 % intracellulaire : Kalicytie = 100 - 150 mmol/l (muscle +++, foie, hématies)
- 2% extra-cellulaire : liquides interstitiels et plasma, Kaliémie = 3,5 - 5 mmol/l.

2.2.1. Dyskaliémie

Hyperkaliémie $K^+ > 5,5$ mmol/l, risque d'arrêt cardiorespiratoire Il a rarement des signes cliniques comme des paresthésies. Le plus souvent elle est découverte lors d'un bilan sanguin. C'est une urgence thérapeutique.

Hypokaliémie $K^+ < 3,5$ mmol/l, risque d'arrêt cardiorespiratoire. Il a rarement des signes cliniques comme constipation, parésie voire paralysie. Le plus souvent elle est découverte lors d'un bilan sanguin. C'est une urgence thérapeutique.

2.2.2. Régulation de la kaliémie

Le potassium est le principal cation intracellulaire. La régulation ne se fait que par l'excrétion urinaire du potassium sous le contrôle de l'aldostérone.

CHAPITRE 3:

HOMEOSTASIE DE LA PRESSION ARTERIELLE

La pression artérielle correspond à la pression du sang dans les artères. On parle aussi de tension artérielle car cette pression est aussi la force exercée par le sang sur la paroi de ces artères. La pression artérielle est souvent mesurée en centimètre de mercure (cmHg) voire en millimètre de mercure (mmHg).

La pression artérielle est généralement exprimé par 2 mesures : PAS et PAD.

La pression artérielle systolique (PAS) : est la pression artérielle maximale au sommet de la phase d'éjection systolique.

La pression artérielle diastolique (PAD) : est la pression artérielle minimale avant l'ouverture des valvules aortiques.

La pression pulsée ou différentielle (PP) : est la différence entre la pression systolique et la pression diastolique. **PP = PAS - PAD**

La pression artérielle moyenne (PAM) : C'est une pression théorique, équivalente à celle qui assurerait un débit de sang dans l'organisme identique tout au long des cycles cardiaques. C'est la pression moyenne au cours du cycle cardiaque, elle est plus proche de la pression diastolique que de la moyenne arithmétique des deux. Elle se calcule de la manière suivante :

$$\mathbf{PAM = PAD + \frac{1}{3} (PAS - PAD) = PAD + \frac{1}{3} PP}$$

L'éjection du volume systolique par le ventricule gauche entraîne la distension la paroi de l'aorte et des artères, c'est l'énergie emmagasinée.

L'énergie (le volume de sang) est restitué en diastole suite à la rétraction élastique de la paroi en relâchement.

Régulation de la pression artérielle

Selon la loi de POISEUILLE, la pression artérielle (P) est liée au débit cardiaque (Q) et aux résistances périphériques (R) par la relation suivante par la relation : $P = Q \times R$

Toute variation de l'un des facteurs (Q ou R) peut, en l'absence d'une diminution compensatoire de l'autre, entraîner une variation de la pression artérielle.

1. Régulation à court terme (régulation nerveuse)

Le contrôle à court terme de la pression artérielle dépend de phénomènes réflexes qui détectent ses variations et y répondent en quelques secondes. La portion efférente, motrice, de ce réflexe fait intervenir des nerfs végétatifs (sympathique ou parasympathique) régulés par des centres du bulbe rachidien.

- **Barorécepteurs**

Situés au niveau de la crosse aortique et de la bifurcation carotidienne, ils renseignent en permanence les centres sur le niveau de la TA. Les barorécepteurs sont sensibles à des variations de pression artérielle (sensibles à la tension de la paroi des artères).

Par l'intermédiaire des barorécepteurs :

- Toute augmentation de PAS stimule les barorécepteurs qui renforcent le tonus cardio-moderateur (parasymphatique) et inhibent le tonus cardio-accélérateur (sympathique), ce qui entraîne une diminution du FC et une vasodilatation.

- Réciproquement, une diminution de PAS a les effets inverses.

Les barorécepteurs répondent aux variations tensionnelles transitoires.

- **Volorécepteurs**

Situés dans les parois du système à basse pression, répondent à des variations de volume, responsable d'un réflexe semblable à celui des barorécepteurs.

- **Chémorécepteurs**

On trouve des chémorécepteurs périphériques dans les corps carotidiens et aortiques. Ils sont sensibles aux modifications des concentrations tissulaires d'O₂, CO₂ et du pH O₂. (Leur principal rôle est la régulation de la ventilation). Si la pression artérielle est très basse, la concentration tissulaire d'O₂ peut chuter même quand la concentration artérielle d'O₂ est normale du simple fait que le débit sanguin devient insuffisant pour couvrir les besoins métaboliques des cellules chemoreceptrices..

Il y a alors activation des récepteurs, ce qui stimule les nerfs vasoconstricteurs sympathiques pour tenter de restaurer la pression artérielle.

2. Régulation à moyen terme de la pression artérielle (régulation hormonale)

Plusieurs hormones interviennent dans la régulation de la pression artérielle. Elles peuvent agir relativement rapidement (quelques minutes) ou n'exercer leur pleine action qu'en quelques heures ou quelques jours.

- **Catécholamines**

Les catécholamines sont des composés organiques synthétisés à partir de la tyrosine et jouant le rôle d'hormone ou de neurotransmetteur. Les catécholamines les plus courantes sont l'adrénaline et la noradrénaline. Elles sont synthétisées par les cellules de la médullosurrénale. Ces hormones agissent en quelques minutes et provoquent une vasoconstriction et une augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaques.

- **Système Rénine angiotensine aldostérone**

L'appareil juxta-glomérulaire (des cellules endocrines situées dans les reins) sécrète la rénine sous l'influence des variations de pression régnant dans l'artériole afférente. L'hypovolémie provoque la sécrétion de rénine qui transforme l'angiotensinogène (fabriqué par le foie) en angiotensine I, transformée en angiotensine II sous l'effet d'une enzyme de conversion. L'angiotensine II est un puissant agent hypertensif direct par une vasoconstriction intense et indirect en stimulant la sécrétion de l'aldostérone. Par ces actions, la pression remonte, l'appareil juxta-glomérulaire n'est plus stimulé et la sécrétion de rénine diminue: c'est le feed-back négatif.

Régulation à long terme de la pression artérielle (régulation de la volémie) :

On connaît mal le mécanisme par lequel la pression artérielle moyenne est maintenue constante pendant des semaines à des années chez le sujet normal. Un des éléments du contrôle est la régulation à long terme du volume sanguin qui contribue au maintien du retour veineux et du débit cardiaque à un niveau constant. Plusieurs mécanismes rénaux interviennent, dont plusieurs sont sous contrôle hormonal.

- Les variations de la pression artérielle peuvent induire des modifications minimes mais significatives du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Une chute de la pression artérielle par exemple diminue l'excrétion du sodium et de l'eau, ce qui contribue à augmenter le volume sanguin et la pression artérielle.
- L'ADH stimule la réabsorption rénale d'eau quand le volume sanguin diminue.
- L'aldostérone stimule la réabsorption rénale d'eau et de sodium quand la pression artérielle diminue.

CHAPITRE 4:

HOMEOSTASIE DU MAGNESIUM

1. Le magnésium dans l'organisme humain

Le magnésium est à la frontière des minéraux dits "majeurs", qui exigent un apport quotidien supérieur à 100 mg par jour, et des oligoéléments qui ont un rôle essentiellement qualitatif. Les minéraux "majeurs" sont : le calcium, le potassium, le phosphore, le soufre, le sodium et le chlore. Ils entrent la structure de l'organisme. Les oligoéléments sont tous les autres éléments minéraux, qui ont essentiellement un rôle fonctionnel. Le magnésium appartient un peu aux deux familles. C'est le deuxième cation intracellulaire après le potassium, avec un rapport relativement constant de 10 pour 1.

L'organisme d'un adulte de 70 kg contient environ 24 g de magnésium dont la majorité se trouve dans l'os sous forme de phosphate et de carbonate, en partie échangeable. Il entre aussi dans la composition de l'émail dentaire. Le reste est réparti dans l'organisme, essentiellement dans le milieu intracellulaire. Le magnésium extracellulaire ne représente que 1% du stock total, dont 1/3 dans le plasma.

La concentration plasmatique (magnésémie) normale est d'environ 20 mg/l. À l'intérieur des globules rouges, elle est de l'ordre de 50 mg/l. Dans les autres cellules, notamment cardiaques, elle est plus élevée.

1.1. Magnésium intracellulaire

Le magnésium intracellulaire se trouve en quantité différente selon le type de cellule. Il joue un rôle essentiel dans la structure (notamment de tous les éléments organisés avec une membrane à l'intérieur de la cellule), et il soutient le niveau du métabolisme cellulaire, aussi bien énergétique que la biosynthèse des protéines par expression de l'ADN.

1.2. Magnésium extracellulaire

- **Magnésium plasmatique (Magnésémie)**

Il subit des variations suite à l'apport alimentaire et l'élimination rénale. Il revient rapidement à une valeur relativement stable maintenue par les processus régulateurs de l'homéostasie. Il intervient dans le niveau du stock intracellulaire, mais pas de manière directe comme pour des vases communicants. C'est un mécanisme plus complexe et plus lent, qui reste relativement mal connu.

- **Magnésium dans le LCR (Magnésirachie)**

Le taux est plus élevé et plus stable que dans le sang. Le liquide céphalo-rachidien maintient ainsi un taux suffisant pour le fonctionnement du système nerveux.

- **Magnésium dans l'urine (magnésurie)**

Dès lors qu'il est dans l'urine, le magnésium est éliminé de l'organisme. La magnésurie renseigne donc sur les pertes.

1.3. Magnésium libre et lié

Le magnésium existe sous deux formes. Il peut être libre (en solution dans un milieu aqueux), ou lié à des structures, notamment phosphorées. Le magnésium lié joue un rôle fonctionnel ou structurel.

Le magnésium libre est disponible pour les structures et fonctions qui ont besoin de sa présence. Il joue aussi un rôle déterminant dans la modulation des échanges membranaires, et dans la formation de nouveaux couplages structurels qui activent certaines molécules. Il détermine un potentiel physiologique et sa déficience peut limiter la capacité de réponse dans certains contextes.

Dans le milieu intracellulaire, la proportion de magnésium libre est difficile à déterminer avec précision. Elle est généralement estimée à 5%.

Dans le plasma, 70 à 75% du magnésium se trouve à l'état libre ou complexé avec des phosphates. Ces formes sont diffusibles, donc ultrafiltrables et éliminables par le rein.

Le magnésium restant est lié aux protéines. Le magnésium libre plasmatique détermine certains processus physiologiques, notamment le niveau d'excitabilité neuro-musculaire.

2. Régulation de l'absorption intestinale

Un pourcentage de 30 à 50% du Mg^{++} alimentaire est absorbé dans le jéjunum et l'iléon. L'assimilation est fonction des apports, de leur fractionnement, et aussi des besoins. Il y a un mécanisme, dont le détail n'est pas connu, qui accroît l'assimilation après des pertes importantes, de manière à revenir au plus vite au niveau initial.

3. Mécanisme de l'excrétion rénale

Le magnésium sous forme ultrafiltrable (donc libre ou complexé) est filtré au niveau des glomérules, puis en grande partie réabsorbé au niveau des tubules. La plus grande partie est réabsorbée dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Au niveau du tube distal, la quantité réabsorbée est beaucoup moins importante, mais c'est à ce niveau que s'effectue la régulation.

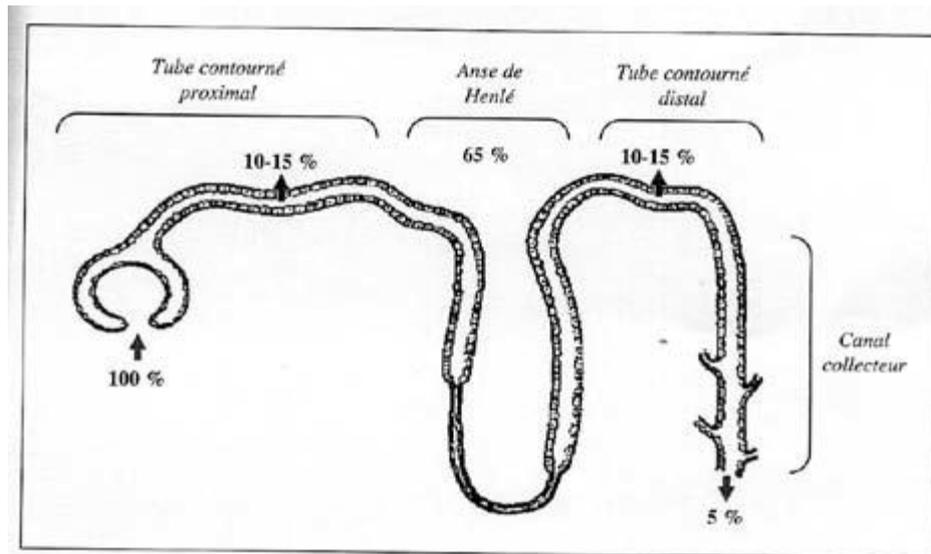


Figure 8. Représentation schématique de la réabsorption du magnésium au niveau du néphron (d'après Quamme et de Rouffignac, 2000).

4. Facteurs de régulation de l'excrétion rénale

Le principal régulateur de la réabsorption tubulaire du magnésium est la concentration plasmatique du magnésium libre. L'hypermagnésémie inhibe le transport dans l'anse de Henlé alors que l'hypomagnésémie stimule ce transport. Le mécanisme semble être régulé par un récepteur directement sensible à la magnésémie.

Il a été montré clairement chez la souris que des facteurs génétiques interviennent dans ce mécanisme, qui se déroule avec des variantes selon les individus. Si la biologie de la souris est de ce point de vue transposable à l'homme, nous n'avons pas tous les mêmes capacités à économiser le magnésium en limitant son élimination.

CHAPITRE 5:

HOMEOSTASIE PHOSPHOCALCIQUE

Calcium et phosphore ont tous deux un rôle fondamental à jouer dans l'organisme. Leurs métabolismes sont étroitement liés du fait de la grande insolubilité du phosphate tricalcique ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Il y a donc un contrôle hormonal sur leur entrée intestinale et leur sortie rénale mais également sur les os (ils constituent la réserve mobilisable de calcium et phosphore).

Cette régulation doit permettre le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et la minéralisation optimale du squelette. Elle est assurée par trois hormones : la Parathormone (appelée PTH), la calcitonine et la vitamine D3.

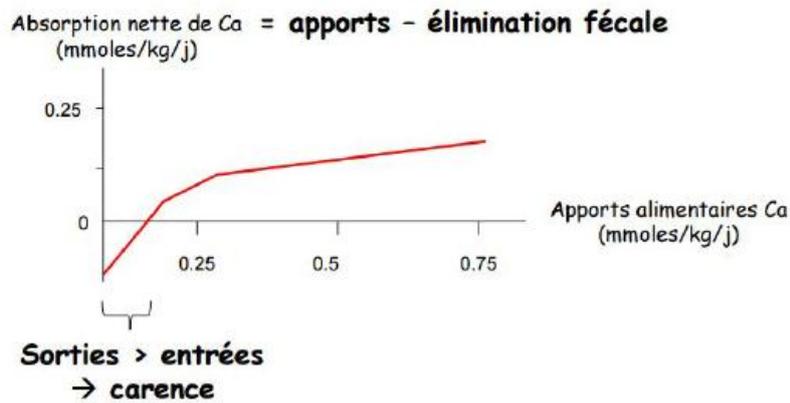
1. Sites de régulation

1.1. Tube digestif (absorption)

• Le calcium

Le calcium est principalement absorbé au niveau du duodénum et son absorption est régulée par la vitamine D3. L'absorption est favorisée par la vitamine D et un pH acide. Elle est diminuée si le calcium précipite à cause d'un excès de phosphate, d'oxalates (thé, cacao, amandes, haricots verts) et de phytates (céréales complètes) (c'est à dire qu'il se transforme en phosphate tri calcique) dans le tube digestif.

Dans le tube digestif un transporteur spécifique du calcium le fait entrer dans la cellule. Il se lie alors à une protéine : la CaBP (calciumbindingprotein). C'est là que la vitamine D3 intervient : elle active le premier transporteur et stimule la synthèse de CaBP. C'est ensuite une pompe ATPasique qui permet au calcium de pénétrer dans le plasma. Il existe aussi un mécanisme passif paracellulaire non régulé, selon le gradient de calcium. Lorsque les apports alimentaires sont trop faibles, l'absorption est « négative » : les entrées ne compensent pas les sorties de calcium (c'est pour ça que la courbe est négative en dessous d'un certain apport). Cette courbe montre aussi que l'absorption du calcium n'est pas proportionnelle aux apports ; il existe une limite d'absorption. Au maximum, 20% des apports seront absorbés. Si on augmente de trop les apports, on diminue la PTH et la vitamine D et ainsi l'absorption de calcium est diminuée.



• Le phosphore

Son absorption se fait dans le jéjunum et l'iléon. Elle est également dépendante de la vitamine D3 mais est moins régulée que celle du calcium : contrairement au calcium, l'absorption du phosphate augmente si les apports alimentaires augmentent.

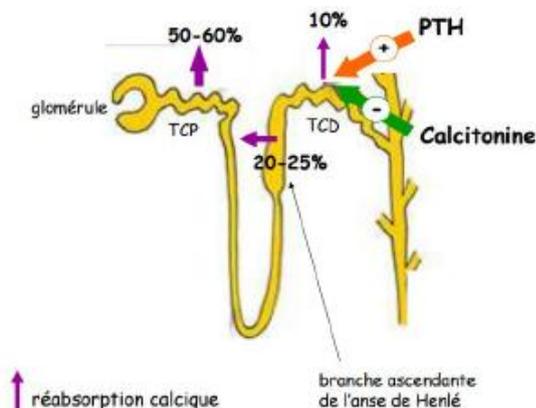
1.2. Le rein (élimination)

• Le calcium

Lorsque la calcémie est normale, 95% du Ca²⁺ filtré est réabsorbé et seul 5% du Ca est éliminé dans les urines. Lorsqu'elle est basse, tout le Ca filtré est réabsorbé. Lorsqu'elle est trop élevée, 50% sera éliminée et 50% sera réabsorbée.

La régulation par la PTH et la calcitonine se fait uniquement au niveau du TCD. La PTH est hypercalcémiant, elle va augmenter la réabsorption. A l'inverse, la calcitonine est hypocalcémiant, elle va diminuer la réabsorption et, par conséquent, facilite l'élimination.

Réabsorption rénale du calcium



• Le phosphore

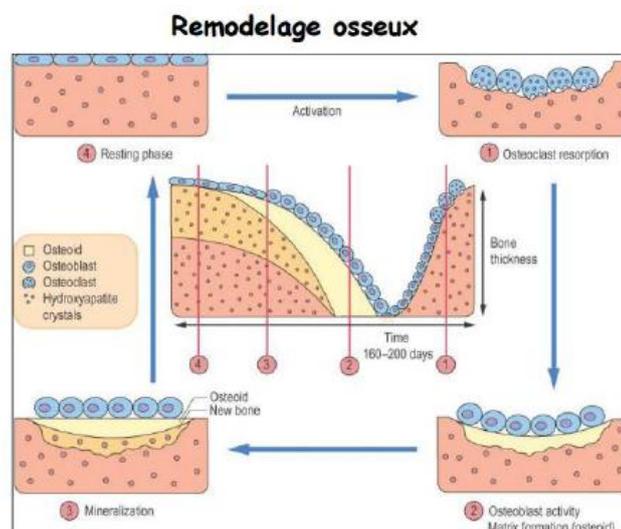
90% des ions Pi (libres) filtrés sont réabsorbés MAIS il existe un TmPi (taux max de réabsorption). Au delà du seuil du TmPi, on va augmenter l'élimination urinaire de phosphore. La réabsorption de phosphate est régulée par la PTH qui est hypophosphorémiant c'est à dire qu'elle diminue la réabsorption du phosphate.

L'os (la réserve) : L'os a deux fonctions. Sa première fonction est mécanique : c'est la charpente du corps. Sa seconde fonction est métabolique : il constitue la réserve de calcium. L'os est un tissu vivant : il y a un renouvellement permanent tout au long de sa vie de cet os indispensable pour sa solidité. Un dérèglement du remodelage osseux est responsable de nombreuses pathologies.

La structure de l'os comprend 2 parties principales : Des protéines, en particulier du collagène (collagène de type I principalement) Des minéraux (calcium, phosphore) organisés en cristaux d'hydroxyapatites qui solidifient le tissu osseux et qui forment des inclusions dans la trame protéique. L'os comprend en plus des cellules, des vaisseaux et des nerfs. Le renouvellement permanent de l'os se fait grâce au fonctionnement couplé de deux types de cellules osseuses :

Les ostéoclastes lisent l'os en créant des lacunes : c'est la résorption osseuse. Ces cellules sont polynucléées qui proviennent de la fusion de macrophages.

Les ostéoblastes qui vont combler ces lacunes. Le tissu jeune (ostéoïde) ainsi formé va ensuite se calcifier : c'est la minéralisation osseuse.



Son remodelage dure environ 200j et se déroule comme ceci :

1. Dans un premier temps a lieu la résorption osseuse sous le contrôle des ostéoclastes.
2. Les ostéoblastes vont ensuite former l'ostéoïde(tissu mou) pour combler la lacune.
3. Le tissu formé se minéralise/calcifie (tissu solide).
4. L'os est formé et attend le prochain cycle de remodelage.

2. Hormones régulatrices

2.1. PTH

• Synthèse

Cette hormone est synthétisée dans les glandes parathyroïdes sous forme d'un précurseur inactif: la préproPTH qui va être clivée en proPTH qui va être ensuite sécrétée dans le plasma et subir des protéolyses. La partie active est donc cette dernière (84 AA) ainsi que son coté Nter. Elle exerce son activité biologique par l'intermédiaire de second messenger comme l'AMPc.

• Rôles

Une baisse de la concentration en Ca^{2+} plasmatique/une hypocalcémie active la synthèse de PTH. Elle active la résorption osseuse; elle active les ostéoclastes pour aller récupérer du calcium: elle mobilise les réserves. Elle permet aussi d'augmenter la réabsorption de calcium au niveau rénal et diminue la réabsorption des phosphates : elle est donc hypercalcémiant et hypophosphorémiant . La PTH n'a aucune action directe sur le système digestif.

2.2. Calcitonine

• Synthèse

La calcitonine est un petit peptide de 32 AA synthétisé par les cellules C de la thyroïde (appelées cellules parafolliculaires) sous forme de prohormone qui subit des clivages et dont la forme active fait 32 AA.

• Rôles

Une hausse de la concentration en Ca^{2+} plasmatique/une hypercalcémie active la synthèse de calcitonine. Elle diminue la résorption ostéoclastique et la réabsorption du calcium au niveau

rénal (car elle favorise l'élimination du Calcium dans les urines) : elle est hypocalcémiante. La calcitonine n'a aucune action sur le système digestif.

2.3. Vitamine D

• Synthèse

La vitamine D est une hormone et c'est son métabolite qui est actif ; elle doit subir plusieurs transformations pour être active. La vitamine D₃ peut être apportée de deux façons : soit par biosynthèse endogène à partir du cholestérol soit par l'alimentation (huile, poisson, produits laitiers). Dans tous les cas la vitamine D₃ nécessite pour être active l'action de deux enzymes pour être fonctionnelle : la 25hydroxylase et la 1 α hydroxylase.

Une photolyse (nécessite une exposition à la lumière; les enfants et les personnes âgées qui s'exposent peu au soleil ont besoin d'être supplémentaire en vitamine D) est impérative lorsque la synthèse a lieu à partir du cholestérol. Le cholécalciférol doit subir deux hydroxylations; la première dans le foie par la 25hydroxylase et la seconde dans le rein par la 1 α hydroxylase.

On aboutit ainsi au métabolite actif : le 1,25 dihydroxycholécalciférol (ou calcitriol). La dernière étape effectuée par la 1 α hydroxylase est activée par la PTH ainsi que par l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie et inhibée par la calcitonine et les hypercalcémie/hyperphosphatémie (la régulation a donc lieu uniquement au niveau du rein). De plus, le calcitriol exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse.

• Rôles :

Le calcitriol augmente l'absorption digestive du calcium et du phosphate. Au niveau osseux, il stimule la résorption ostéoclastique de l'os ancien et favorise la minéralisation osseuse. C'est une hormone hypercalcémiante et hyperphosphorémiante . Le calcitriol n'a pas d'action sur le rein.

3. Pathologies du métabolisme phosphocalcique

3.1. Variations pathologiques du calcium

Une calcémie normale est comprise entre 2,2 et 2,6mmol/L.

3.1.1. Hypercalcémies : Les signes cliniques sont peu spécifiques: Digestifs (anorexie, nausées, vomissements) ; Neurologiques (asthénie physique et psychique) ; Cardiovasculaires (troubles du rythme, hypertension). Une hypercalcémie trop importante ($>3,5\text{mmol/L}$) peut entraîner la mort par fibrillation ventriculaire.

- **Etiologies**

Hypercalcémies néoplasiques (causées par des cancers) (60% des hypercalcémies) : 10% d'entre elles se font par ostéolyse à cause métastases osseuses causés par un cancer (sein, poumon, rein, thyroïde) ou d'un myélome multiple des os (hémopathie, maladie de Kahler : les plasmocytes synthétisent des facteurs activant les ostéoclastes et ainsi activant l'ostéolyse).

50% d'entre elles sont paranéoplasiques (associées à un cancer) par sécrétion d'un peptide PTH like : la tumeur sécrète un peptide appelé « PTHrp » (r elated p eptide) qui a une homologie de structure avec la PTH endogène et qui est donc capable de se lier au récepteur de la PTH et de l'activer.

Hypercalcémies non néoplasiques (40%) : 25% proviennent d'une hyperparathyroïdie primaire qui entraîne une hausse de sécrétion de PTH. D'autres ont des causes plus rares comme l'intoxication à la vitamine D, l'immobilisation prolongée (on ne connaît pas encore bien le mécanisme mais rester immobile active l'ostéolyse et libère du calcium) ou encore le syndrome des buveurs de lait.

3.1.2. Hypocalcémies : Les signes cliniques sont plus spécifiques que pour l'hypercalcémie : le patient présente des signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire pouvant aboutir à une crise de tétanie (signe caractéristique : signe de Trousseau « les mains d'accoucheur »). Chez les nouveau-nés avec une hypercalcémie à la naissance, il peut y avoir des spasmes du larynx pouvant entraîner la mort. Leur intensité dépend de la brutalité des changements de la calcémie, c'est-à-dire qu'elle a brutalement/rapidement chuté. Si le calcium diminue le nombre de charge positive au niveau de la membrane, diminue et perturbe le potentiel entraînant une dépolarisation et une hyperexcitabilité.

- **Etiologies**

Hypocalcémie extraparathyroïdienne : Elle peut être due à une carence en calcium (rare dans les pays développés), une insuffisance rénale (déficit en 1α hydroxylase), une pancréatite aiguë

(séquestration du calcium dans les voies digestives) ou à une carence en vitamine D induit par l'ostéomalacie (démminéralisation osseuse chez l'adulte), le rachitisme (chez les enfants), l'alcoolisme ou encore une carence d'exposition au soleil (touchant surtout les sujets âgés).

Il se peut aussi que la vitamine soit mal absorbée à cause d'une maladie coeliaque (rare dans les pays développés).

Hypocalcémies parathyroïdiennes : Elles proviennent d'une hypoparathyroïdie (déficit en PTH) pouvant être primitive ou chirurgicale (dans le cas d'une ablation de la glande).

Hypocalcémies pseudoparathyroïdiennes : Elles sont caractérisées par une sécrétion de PTH normale avec un défaut dans la voie de signalisation : l'hormone se fixe sur le récepteur mais le signal n'est pas transmis, absence de réponse des organes cible. Il s'agit d'une pseudohypoparathyroïdie ou Syndrome de Albright (maladie génétique ; mutation dans les gènes qui codent pour les protéines G).

3.1.3. Anomalies du Calcium Sensor

Le Calcium Sensor est un récepteur couplé aux protéines G avec deux fonctions dans deux endroits distincts. Lorsque la calcémie est trop élevée, il régule la calciurie en inhibant la réabsorption de calcium par le rein et inhibe la sécrétion de PTH par les parathyroïdes via une cascade de signalisation.

Hypercalcémie hypocalciurique familiale : C'est une maladie autosomique dominante bénigne dans laquelle le gène du CASR a subi une mutation inactivatrice. Elle inhibe plus la PTH quand la calcémie est trop élevée.

Hyperparathyroïdie primitive sévère néonatale : C'est la même maladie que la précédente mais à l'état homozygote, mais avec une hyperparathyroïdie majeure (donc beaucoup, beaucoup de PTH conduisant à une hypercalcémie sévère). C'est une maladie grave pouvant conduire à la mort.

Hypocalcémie hypercalciurique : C'est une maladie autosomique dominante avec une activation en permanence du gène CASR induisant une inhibition de la sécrétion de PTH ainsi qu'une diminution de la réabsorption du calcium par le rein donc hypercalciurie.

3.2. Variations pathologiques du phosphore

Une phosphorémie normale est comprise entre 0,8 et 1,6 mmol/L .

3.2.1. Hyperphosphorémies

Il y a très peu de signes cliniques si ce n'est des calcifications au niveau du rein, du pancréas, de la peau et même des vaisseaux.

• Etiologies

Les causes peuvent être l'insuffisance rénale (diminution de la filtration du phosphore), l'hypoparathyroïdie (augmentation de la réabsorption rénale), la résistance à la PTH (pseudoparathyroïdie, Albright) ou encore la consommation excessive de vitamine D.

3.2.2. Hypophosphorémies

Elles impliquent une déplétion cellulaire en ATP, induisant de multiples symptômes au niveau: Du SNC : tremblements, irritabilité, convulsions. Cardiaque: atteinte de la contractilité myocardique (faiblesse musculaire). Respiratoire: diminution de la contractilité du diaphragme. Des os : augmentation de la résorption osseuse (entraîne ostéomalacie)

• Etiologies

Hyperparathyroïdie : Elles impliquent des fuites urinaires de phosphore par diminution de la réabsorption rénale (il y a trop de PTH circulante, hormone hypophosphorémiante).

Diabète phosphoré = syndrome de Fanconi : Il s'agit d'une anomalie des transporteurs du phosphore gênant sa réabsorption .

Déficit en vitamine D : diminution d'absorption digestive du phosphate.

CHAPITRE 6:

HOMEOSTASIE DU FER

1. Transport sérique du fer

1.1. DMT1

DMT1 est une protéine très importante du métabolisme du fer (appelée chez la souris Nramp2) qui sert à l'acquisition et au trafic intracellulaire du fer.

C'est une protéine à structure transmembranaire très importante qui a un domaine extracellulaire ou extra-endosomal et un domaine intracellulaire ou intra-endosomal.

Elle possède 2 isoformes (qui se différencient par leur partie terminale):

- isoforme 1 (intestinale) : qui transporte le fer à travers la membrane apicale des cellules duodénales au niveau de l'apex et qui permet l'internalisation du fer exogène jusque dans l'entérocyte.

-isoforme 2 (macrophagique): qui transporte le fer de l'endosome vers le cytoplasme. Cette isoforme est importante pour le recyclage du fer qui provient en grande partie de l'érythrophagocytose (internalisation des GR par les macrophages qui dégradent l'hémoglobine et reforment du fer qui sera remis à disposition dans le cytoplasme).

De plus, DMT1 co-transporte des protons, tous les ions divalents (zinc, manganèse, magnésium), et le plomb (en cas d'intoxication).

1.2. Transferrine et récepteur à la transferrine

- **Transferrine:** est une glycoprotéine qui possède deux sites de fixation au fer transporté sous forme Fe^{3+} .

Attention : Seul le fer Fe^{2+} traverse la membrane mais c'est le fer Fe^{3+} qui circule dans le sang. Ainsi, une fois que le fer est dans le lit vasculaire, il est pris en charge par la transferrine qui l'emmène de l'intestin au lieu de stockage (notamment le foie) ou du lieu de stockage aux tissus périphériques qui en ont besoin.

En effet, seules les cellules qui ont besoin de fer expriment le récepteur de la transferrine à leur membrane .

-**Récepteur à la transferrine de type 1 (le plus important):** est une glycoprotéine dimérique avec 1 domaine transmembranaire et 1 site de fixation pour la transferrine. L'affinité de la transferrine pour son récepteur dépend de la saturation de la transferrine. En effet, la fixation de la transferrine sur son récepteur est à très forte affinité lorsqu'elle est saturée par l'atome de fer. A l'inverse, lorsque la transferrine est peu saturée, elle aura une très faible affinité pour son récepteur.

-A ne pas confondre avec le récepteur à la transferrine de type 2 qui sert au niveau du foie sert à « tester » le taux de saturation de la transferrine.

Dans le cas d'une carence martiale en fer qui n'est pas seulement une carence périphérique mais également une carence globale en fer (la transferrine qui circule est désaturée) c'est qu'il y a :

- soit une rétention ailleurs dans d'autres cellules (stockage dans les macrophages par exemple)
- soit un manque complet de fer en cas de carence nutritionnelle mais n'existe quasiment pas chez nous

Dans ce cas, le récepteur vieillit à la membrane et va être clivé par des endoprotéases qui vont relarguer dans la circulation le récepteur soluble de la transferrine.

Ainsi, pour diagnostiquer une carence tissulaire vraie en fer, on effectue un dosage du récepteur de la transferrine. En effet, les cellules périphériques qui ont besoin de fer expriment le récepteur de la transferrine mais n'arrivent pas à accrocher une transferrine suffisamment saturée par rapport aux besoins donc le récepteur va être relargué dans la circulation.

1.3. Mode d'action : capture, transport et stockage du fer dans la cellule

Lorsqu'une cellule a besoin de fer, elle va exprimer le récepteur à la transferrine à sa membrane. La transferrine saturée (qui possède deux atomes de fer sous la forme Fe^{3+}) va se fixer sur le récepteur. Il y aura alors une endocytose des récepteurs et des transferrines.

Il va falloir alors dissocier les récepteurs des transferrines par une acidification de l'endosome : une pompe à protons (à activité ATPasique) va faire rentrer les protons dans l'endosome qui va passer à un pH interne autour de 5 ce qui va transformer le fer Fe^{3+} en Fe^{2+} qui va alors se dissocier de son récepteur.

De plus, STEAP3 va amplifier le passage de Fe^{3+} sous la forme Fe^{2+} qui pourra se lier à DMT1 pour faire sortir le fer à l'état Fe^{2+} dans la cellule.

Il y a alors création d'un « pool de fer libre » dans la cellule potentiellement très toxique qui sera : mis en stock dans la ferritine ; ou utilisé par rapport aux besoins dans la mitochondrie (pour le métabolisme oxydatif et la formation des porphyrines) ; ou utilisé pour l'activation des centres fer/souffre.

2. Stockage du fer : la Ferritine : « éponge à fer »

2.1. Généralités

La ferritine est une protéine qui a un rôle de stockage du fer dans sa « coque » pour protéger la cellule de la toxicité du fer libre (stress oxydatif). C'est un hétéropolymère (x chaînes

différentes) non homogène de 24 sous-unités avec une combinatoire de deux isoformes codées par deux gènes différents : la forme H-ferritine et la forme L-ferritine. Elle peut stocker jusqu'à 4500 atomes de fer. La ferritine est essentiellement présente au niveau du foie qui est le lieu principal de stockage du fer mais est aussi présente au niveau des macrophages du foie et de la rate et de la moelle osseuse où elle stocke le fer hémique recyclé.

Enfin la ferritine est également une forme de stockage dans la mitochondrie : la mitoferritine codée par le chromosome 5 chez l'homme.

2.2. Structures et fonctions des ferritines

Les deux ferritines n'ont pas la même fonction et ne sont pas redondantes :

- La H-ferritine a une activité de fer-oxydase : elle catalyse le Fe^{2+} en Fe^{3+} pour stocker le fer à l'état Fe^{3+} . Elle contrôle donc le pool de fer libre et joue un rôle contre le stress oxydatif.
- La forme L-ferritine facilite la formation du noyau ferrique à l'intérieur de la molécule de ferritine : « tapisse » cette coque qui va accueillir les atomes de fer

Pas de redondance fonctionnelle : lorsqu'on inactive chez la souris la H-ferritine, les souris sont létales à l'état embryonnaire sans compensation par la L-ferritine.

2.3. La ferritine sérique (circulante)

La ferritine est très couramment dosée chez l'homme et varie entre l'homme et la femme. Les valeurs normales sont comprises entre 20 et 250 microg/L. La femme à activité génitale a des normes un petit peu plus basses que l'homme. Paradoxalement, la ferritine contient peu de fer, est partiellement glycosylée et est principalement composée de la sous unité L.

3. Régulation du métabolisme du fer

3.1. Régulation Intracellulaire

Une cellule périphérique qui a besoin de fer exprime le récepteur à la transferrine. Une transferrine saturée va se fixer, il y aura internalisation du complexe récepteur / transferrine. Puis une pompe à protons va permettre une acidification de l'endosome ce qui va découpler le fer et le faire repasser sous forme ferreuse. Il va ensuite sortir via DMT1. Soit il va dans la mitochondrie et est utilisé pour fabriquer de l'hème ou stocké sous forme de mitoferrine soit il est stocké dans la ferritine, soit le fer sort par la ferroportine. Une petite partie du fer entre directement

La régulation se fait de façon post-transcriptionnelle ou pré-translationnelle. Elle se fait sur les ARNm des gènes codant pour les protéines du métabolisme du fer. Cette régulation est

ubiquitaire dans le monde du vivant des mammifères et dépend d'un système IRP1 /IRP2 . En effet, l'ARNm possède sur ses parties non codantes 3'et 5' des structures tige-boucles appelée IRE sur lesquelles le système IRP va pouvoir se fixer.

Lorsque ces structures se trouvent en 5', elles sont souvent uniques alors que lorsqu'elles sont en 3' elles sont souvent multiples. Ainsi, IRP aura un effet complètement différent en fonction de son site de fixation.

En cas de carence en fer le système est activateur pour certaines protéines (les protéines d'import du fer) et inhibiteur pour les protéines d'utilisation du fer sous toutes ses formes (export, synthèse et stockage).

C'est le même signal de régulation qui va servir aux deux types de protéines :

En cas d'utilisation du fer, l'ARN prend une structure tige-boucle qui va être en position 5' (non codante) si ce sont des protéines d'utilisation et les mêmes structures tige boucles si ce sont des protéines d'import (par DMT1 ou par le récepteur à la transferrine) seront en aval, en position 3'.

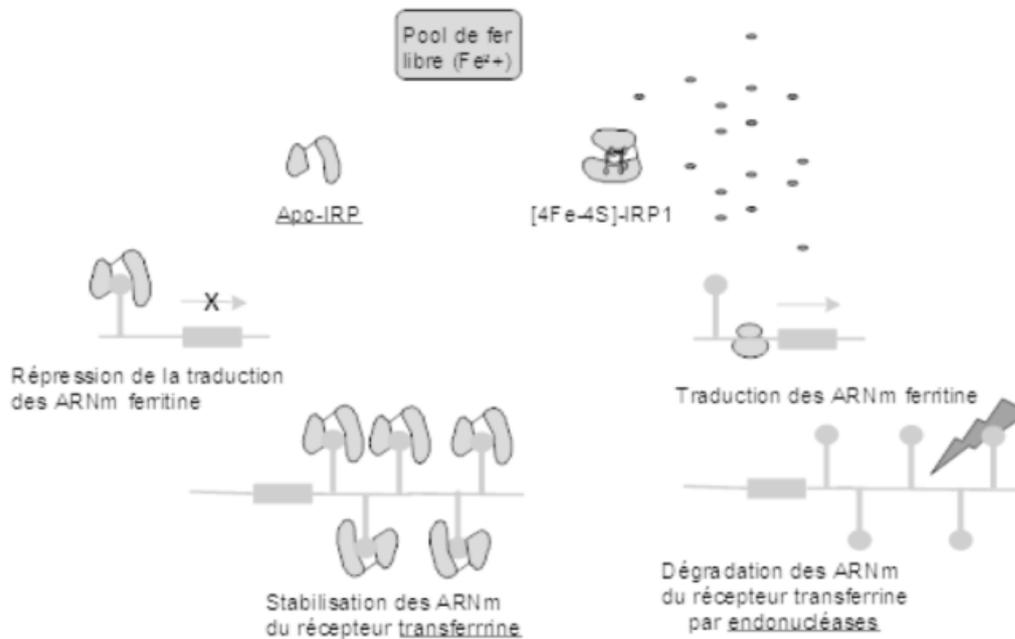
IRP1 /2 sont des protéines pinces à linge dans le cytoplasme ouverte en situation de carence en fer. A l'inverse, s'il y a trop de fer dans la cellule, IRP va se clusteriser par un centre fer-souffre

En cas de carence en fer, il va y avoir une augmentation de la synthèse de la transferrine pour faire entrer le fer et une diminution de la synthèse de la ferritine pour ne pas que le fer soit utilisé.

Ainsi, la protéine Apo IRP qui n'a pas fixé de fer est ouverte en situation carencée en fer. Elle va se fixer sur la structure tige boucle de l'ARN en position 5' codant pour les protéines d'utilisation comme la ferritine. Ce qui va empêcher la traduction par le ribosome des ARNm de la ferritine par encombrement stérique. De plus, l'IRP va également se fixer sur les structures tiges boucles en position 3' de l'ARN messenger codant pour les protéines d'import du fer comme la transferrine le stabilisant contre les dégradations. Dans ce cas, l'ARN sera traduit plusieurs fois par le ribosome et il y aura une entrée de fer.

A l'inverse, en cas de surcharge en fer, l'IRP est fermée par le centre fer/souffre et ne peut donc pas se fixer sur les tiges boucles en 5'. Il y aura donc traduction des protéines d'utilisation du fer comme la ferritine pour le stockage.

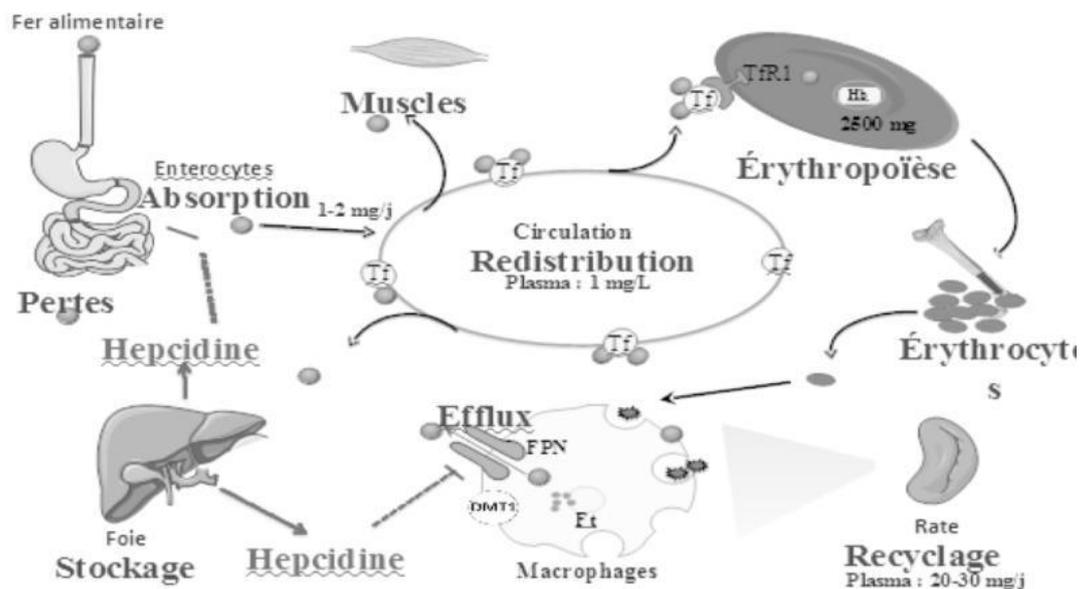
A l'inverse, les structures tige boucle en position 3' ne seront pas stabilisées : il y aura alors dégradation des ARN m des protéines d'import du fer par les endonucléases. Il n'y aura donc plus d'entrée de fer dans la cellule et le fer déjà présent sera stocké.



3.2. Régulation systémique : l'hepcidine

-Description

Les $\frac{3}{4}$ du métabolisme du fer est de la redistribution et de l'autarcie avec d'un coté l'utilisation par les muscles pour la myoglobine et de l'autre pour les GR. La régulation systémique est donc beaucoup plus importante sur le plan physiopathologique.

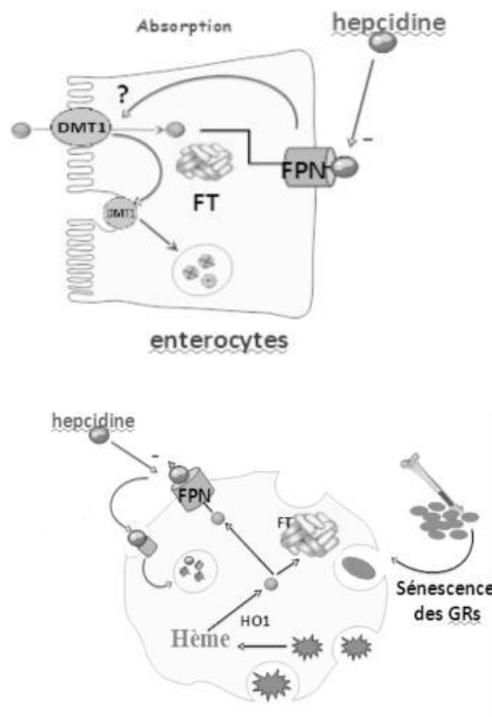


Hepcidine : est une hormone peptidique découverte par Gaël Nicolas en 2001. Elle est produite majoritairement par le foie et existe sous une pré-pro-forme de 85 AA qui après clivages devient un peptide mature de 25 AA avec énormément de ponts disulfures ce qui la replie sur elle même.

-Mode d'action

De plus, l'hepcidine a deux cibles: une cible intestinale sur l'absorption et une deuxième cible qui est le recyclage du fer des GR par les macrophages. En effet, l'hepcidine empêche l'absorption du fer au niveau intestinal et empêche la mise à disposition de ce fer au niveau circulant (en bloquant la ferroportine ce qui permet un stockage du fer dans les macrophages appelés cellules de kupffer dans le foie). On parle ainsi d'une hormone hyposidérémiante : « fait baisser le fer dans le sang »

En cas d'une carence en hepcidine, il n'y a plus de frein intestinal : on a alors une absorption trop importante de fer avec une surcharge de fer dans les tissus (hémochromatose) et les macrophages se vident de leur fer pour le déverser dans la circulation ce qui entraîne une hypersidérémie. A l'inverse, en cas d'excès d'hepcidine, il y a une carence en fer au niveau intestinal (l'hepcidine freine l'absorption intestinale) et les macrophages sont chargés en fer. (=> ce qui est encore plus hyposidérémiant) car s'il y a trop de fer dans les macrophages c'est que le fer n'est plus exporté dans le sang.



CHAPITRE 7:

HOMEOSTASIE DE LA GLYCEMIE

L'homéostasie glucidique correspond à l'ensemble des mécanismes physiologiques, cellulaires, et moléculaires qui ajustent étroitement la glycémie entre 0,8 et 1,2 g/L. L'organisme doit alors gérer en permanence ces faibles variations de la concentration du glucose sanguin. En effet, celles-ci sont la résultante des changements de flux d'énergie au cours desquels les mécanismes responsables de l'utilisation du glucose par les tissus sont en équilibre avec ceux qui concourent à sa production. Cet équilibre doit être dynamique afin de permettre une régulation précise de l'homéostasie énergétique.

Ainsi, au cours d'un repas l'organisme doit être capable dans un premier temps de détecter l'entrée des nutriments, puis d'intégrer l'ensemble des signaux nutritionnels générés lors de l'absorption du glucose afin de mettre en place les fonctions cellulaires qui permettront l'utilisation de cette énergie.

En période post absorptive, tel qu'au cours du jeûne, l'entrée du glucose dans l'organisme est nulle. Ce sont donc les organes producteurs, comme le foie, l'intestin, et les reins, qui assurent le flux de glucose vers les tissus utilisateurs tels que les muscles et le cerveau. Il est important de préciser que les variations de flux de glucose sont concomitantes à celles des lipides qui sont à l'origine de pathologies métaboliques telles que le diabète de type II.

1. Détection du glucose

La détection des nutriments, et plus précisément celle du glucose, implique que des cellules spécialisées soient capables de détecter les variations, même faibles (~0,5mM), de la glycémie résultant de l'entrée ou de la sortie du glucose de l'organisme et du sang. Cette fonction dépend de mécanismes moléculaires spécifiques présents dans des cellules appelées « gluco-stat » soit encore « glucose-sensor », ou « senseur du glucose ». Elles émettent alors un message endocrinien, nerveux, ou métabolique qui s'achemine vers des centres intégrateurs du cerveau. Ces cellules sont notamment localisées dans le tractus digestif, dans la veine porte, le pancréas, les corps carotidiens et, le cerveau.

2. Régulation de la glycémie

L'hypothalamus génère de nouveaux signaux résultants donc de la triple intégration nerveuse, endocrinienne, et métabolique. Ces signaux sont dirigés vers les tissus périphériques via un relai dans le tronc cérébral et dans la moelle épinière. Dans le tronc cérébral prennent leur origine les fibres nerveuses des nerfs crâniens qui gouvernent le système nerveux

parasympathique et, dans la moelle épinière la chaîne ganglionnaire latérale initie le message nerveux orthosympathique.

Inversement, au cours du jeûne ou de l'exercice physique la concentration de glucose diminue dans le sang. L'hypothalamus, ainsi que les glucostats de la veine porte perçoivent cette baisse de la glycémie. Ces détecteurs de glucose envoient donc des signaux vers le cerveau. Ces derniers sont différents de ceux générés lors de la prise alimentaire et donnent l'ordre au foie de produire du glucose afin de rétablir la glycémie.

Ainsi, en réponse à des variations de la glycémie, l'organisme déclenche des mécanismes qui sont initiés par les glucostats et, qui préparent les cellules effectrices à la mise en place de leur fonction. Elles anticipent donc la régulation du métabolisme glucidique, définissant alors le processus appelé « arc réflexe métabolique anticipateur ».

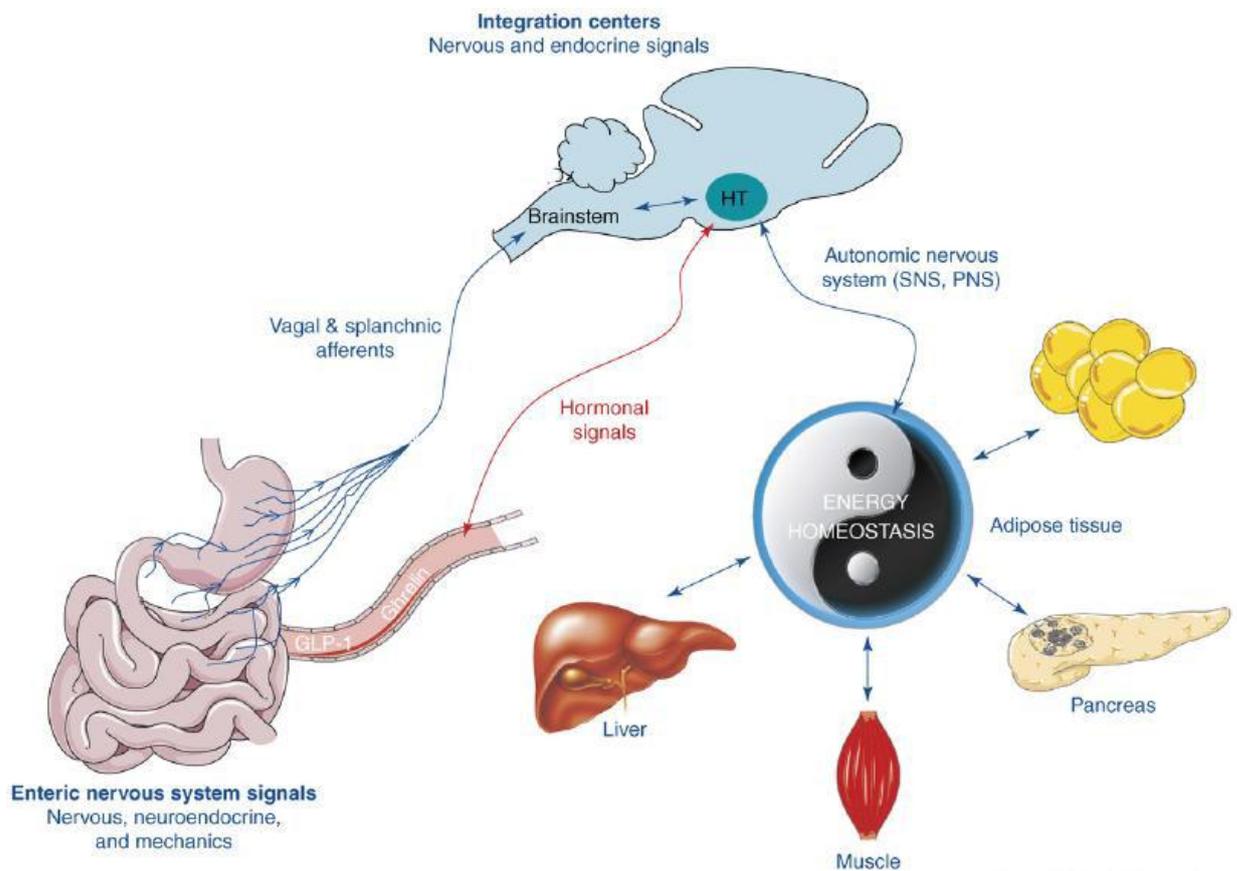


Figure : L'arc réflexe métabolique. Lors d'un repas, la détection des nutriments par l'intestin, notamment des glucostats de la sphère entéro-portale, induit un message endocrinien et nerveux (nerf vague) aux centres intégrateurs du cerveau tels que le tronc cérébral (brainstem) et l'hypothalamus (HT). L'HT intègre les informations nerveuses et endocriniennes pour émettre

un message nerveux efférent via le système nerveux autonome (SNS,PNS) aux organes effecteurs tels que le tissu adipeux, le pancréas, les muscles et le foie.

Le pancréas, les muscles, le tissu adipeux et, le foie mettent en place une réponse biochimique adaptée à la régulation des variations de glucose sanguin qui sont notamment sous le contrôle de l'insuline et du glucagon sécrétés par le pancréas.

3. Organes effecteurs

L'homéostasie glucidique est réalisée par 3 principaux effecteurs : le foie, le muscle et le tissu adipeux. Après un repas, on va avoir une augmentation de la glycémie dans le sang, il va y avoir stockage des substrats énergétiques. Le glucose peut être stocké dans le foie ou dans le muscle sous forme de glycogène, c'est la glycogénogénèse. On peut former des triglycérides dans le tissu adipeux, c'est la lipogénèse.

Lors de l'hypoglycémie lors d'un jeûne, il y aura libération de glucose dans le sang. Le glycogène s'hydrolyse en glucose, c'est la Glycogénolyse. Dans le tissu adipeux, les triglycérides sont transformés en acides gras et en glycérol, c'est la lipolyse. Si ce n'est toujours pas suffisant, la néoglucogénèse est déclenchée à partir des acides gras et les acides aminés.

