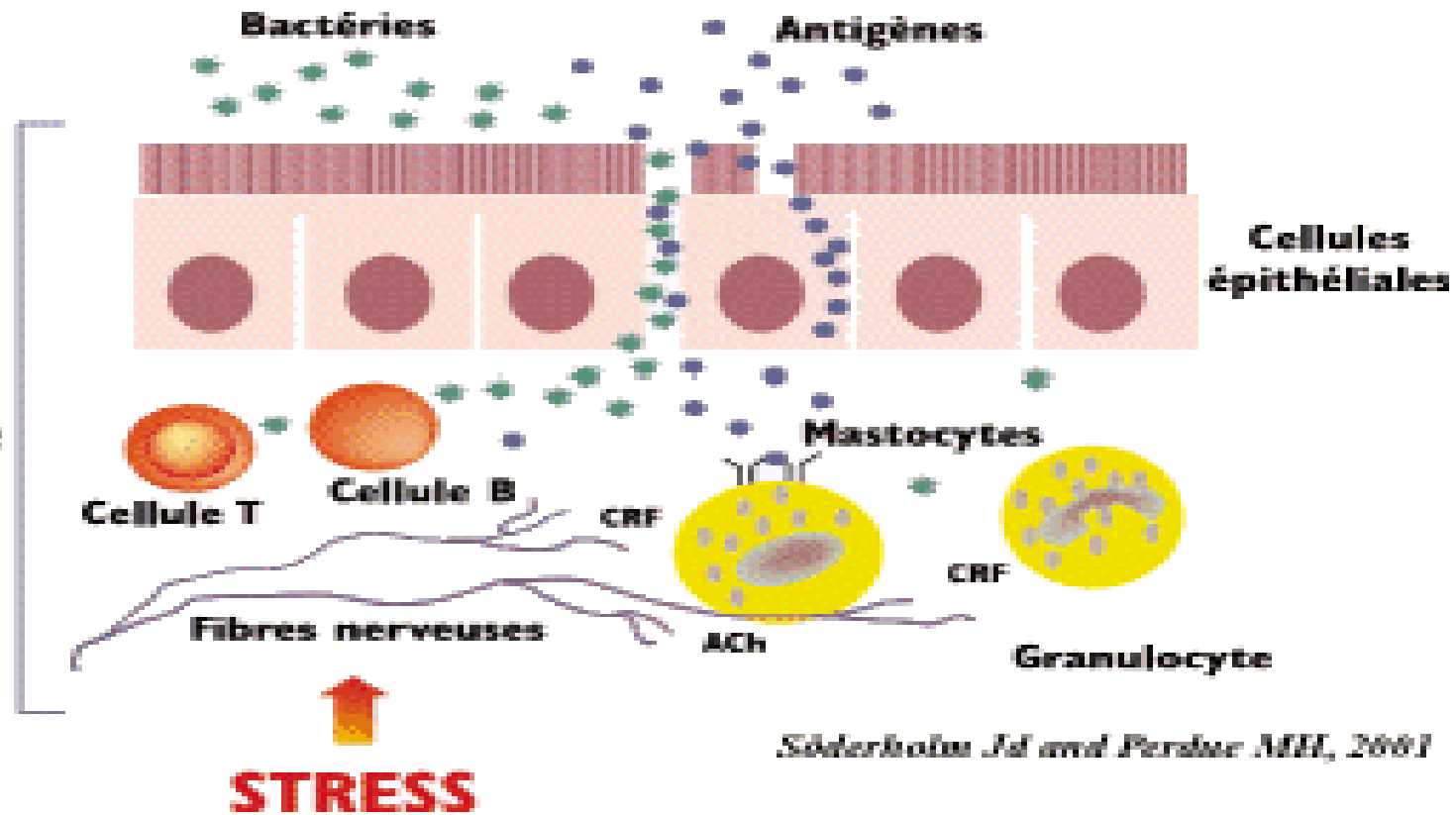


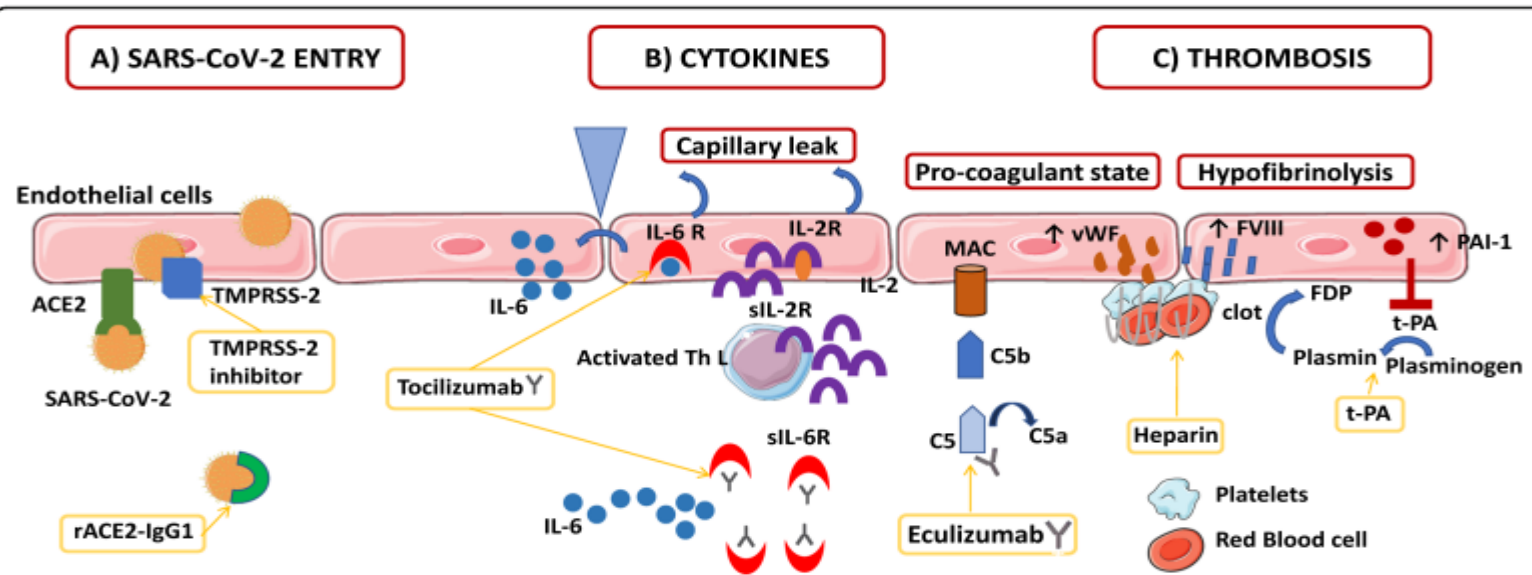
# Histamine et Covid Long

Dysfonction endothéliale et microcirculation

## Muqueuse intestinale



- ▶ Histamine et Covid Long
- ▶ Perméabilité membranaire des muqueuses (ORL, digestive, ophtalmique, etc...)



**Fig. 1** The role of endothelial cells in SARS-CoV-2 infection and treatment. **a** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) binds with Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) on the cell membrane of the host cells. Cell invasion also depends on the presence of the protease Transmembrane protease serine 2 (TMPRSS-2) that is able to cleave the viral spike. The recombinant protein of human ACE2 fused with the Fc region of the human immunoglobulin IgG1 (rACE2-IgG1) binds with high affinity to the receptor-binding domain of SARS-CoV-2. Moreover, a protease TMPRSS2 inhibitor is efficient to block SARS-CoV-2 entry into the endothelial cells (ECs). **b** In patients diagnosed with severe COVID-19, increased levels of pro-inflammatory cytokines, in particular, the soluble interleukin 2-receptor (IL-2R) and interleukin-6 (IL-6) have been observed. ECs express both IL-6 receptor (IL-6R) and IL-2R on their surface. Soluble IL-2R (sIL-2R) is mostly secreted by activated T helper lymphocytes, but might be also secreted by ECs. Binding of IL-6 and IL-2 on their receptors induces a capillary leak. Moreover, IL-6 signaling induces the secretion by ECs of more IL-6 and other cytokines. Tocilizumab, a humanized anti-IL-6 receptor (IL-6R) antibody that inhibits signal transduction by binding sIL-6R and membrane-bound IL-6R, has emerged as a potential immunomodulatory treatment in COVID-19 patients. **c** During SARS-CoV-2 infection, endothelial dysfunction and microthrombi formation may be secondary to complement activation and membrane attack complexes deposits on ECs. Eculizumab, a human monoclonal antibody designed to bind to the complement protein C5 with high affinity prevents the generation of the terminal membrane attack complex. EC activation also induces a pro-coagulant state by increasing their production of von Willebrand factor (vWF) and factor VIII (FVIII), which participate in clot formation. Heparin from prophylactic to therapeutic doses has been used in COVID-19 patients to inhibit clot formation. Moreover, during SARS-CoV-2 infection, ECs increase their production of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), which inhibits the conversion of plasminogen to plasmin and the degradation of clots inducing a hypofibrinolytic state. Tissue plasminogen activator (t-PA) has been tested in COVID-19 patients for its fibrinolytic effect. ACE2: angiotensin-converting enzyme 2; C5: complement C5; FVIII: factor VIII; FDP: fibrin degradation product; IL-2: interleukin-2; IL-6: interleukin-6; IL-2R: interleukin-2 receptor; IL-6R: interleukin-6 receptor; MAC: membrane attack complex; PAI 1: plasminogen activator inhibitor 1; rACE2-IgG1: recombinant angiotensin-converting enzyme 2 immunoglobulin G1; SARS-Cov-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; sIL-2R: soluble interleukin 2 receptor, sIL-6R: soluble interleukin 6 receptor; Th L: T helper lymphocyte; TMPRSS-2: transmembrane protease serine 2 t-PA: tissue plasminogen activator; vWF: von Willebrand factor

# Atteinte endothéliale

Lancet. 2020 395(10234): 1417–1418.

## Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19

- ▶ Infection virale directe de la cellule endothéliale et d'inflammation endothéliale diffuse.
- ▶ le récepteur ACE2 est également largement exprimé sur les cellules endothéliales, qui traversent plusieurs organes.
- ▶ Recrutement de cellules immunitaires, soit par voie virale directe infection de l'endothélium ou à médiation immunitaire, peut entraîner un dysfonctionnement endothélial généralisé associé à l'apoptose.
- ▶ L'endothélium vasculaire est un organe actif paracrine, endocrinien et autocrinien indispensable à la régulation du tonus vasculaire et au maintien de l'homéostasie vasculaire.
- ▶ Le dysfonctionnement endothélial est un déterminant principal du dysfonctionnement microvasculaire en déplaçant l'équilibre vasculaire vers plus de vasoconstriction avec l'organe suivant.
- ▶ Conséquence: ischémie, inflammation avec œdème tissulaire associé et état pro-coagulant.
- ▶ l'infection par le SRAS-CoV-2 facilite l'induction de l'endothéliite dans plusieurs organes en conséquence directe de l'implication virale (comme noté avec la présence de corps viraux) et de la réponse inflammatoire de l'hôte.
- ▶ De plus, l'induction de l'apoptose et de la pyroptose pourrait jouer un rôle important dans les lésions des cellules endothéliales chez les patients atteints de COVID-19.
- ▶ COVID-19-endothéliite pourrait expliquer la fonction microcirculatoire systémique altérée dans différents lits vasculaires et leurs séquelles cliniques chez les patients atteints de COVID-19.

# Une étude de l'histamine et plasmodium

- ▶ L'augmentation des niveaux d'histamine dans le plasma et dans les tissus, provenant de basophiles et mastocytes, a été associée à la sévérité de la maladie au cours des infections à *Plasmodium falciparum* chez l'homme et dans plusieurs modèles d'infections par *Plasmodium* chez les animaux.
- ▶ En outre, des concentrations plasmatiques élevées d'anticorps IgE, qui se lient aux basophiles et aux mastocytes et qui peuvent déclencher la libération d'histamine, ont été associées à la gravité de l'infection par *Plasmodium falciparum*.
- ▶ Outre la libération d'histamine déclenchée par les IgE, le HRF (*histamine-releasing factor*), le peptide TCTP libéré par le plasmodium est décrit chez l'homme et la souris et provoque la libération d'histamine, d'IL-4, et d'IL-13 par les basophiles.
- ▶ Le TCTP de *Plasmodium falciparum* a pu être mis en évidence dans le plasma de patients infectés et son activité histamino-libératrice sur les basophiles humains a pu être démontrée, suggérant que le TCTP de *Plasmodium falciparum* peut affecter la réponse immunitaire de l'hôte en influant sur les réponses *in vivo* par sa capacité à libérer l'histamine.
- ▶ Dès le début de l'infection par *Plasmodium* (piqûre infectante de moustique) et tout au long de l'infection (parasitémie), les vaisseaux sanguins et les cellules immunitaires sont constamment stimulés par l'histamine.
- ▶ L'interférence avec les effets biologiques de l'histamine pourrait représenter une nouvelle stratégie visant à manipuler la réponse immunitaire contre le parasite *Plasmodium*.

Med Sci (Paris). 2009 April; 25(4): 377–381.

Published online 2009 April 15. doi: 10.1051/medsci/2009254377.

# Propriétés biologiques de l'histamine

- ▶ L'histamine est un médiateur chimique stocké dans les granules intracytoplasmiques des mastocytes et des basophiles puis libéré en réponse à différents stimulus et particulièrement lors de réactions d'hypersensibilité de type immédiat dépendantes de l'IgE.
- ▶ Cette molécule est synthétisée par décarboxylation de l'histidine sous l'action de l'histidine décarboxylase (HDC).
- ▶ L'histamine exerce ses effets *via* l'activation de quatre récepteurs histaminiques H1, H2, H3 et H4 qui sont exprimés à la surface de différentes cellules, telles que les cellules musculaires lisses, les monocytes, les cellules immunocompétentes ou inflammatoires, les cellules endothéliales ou épithéliales et les fibres nerveuses.
- ▶ Selon le type de récepteur histaminique prédominant et le système expérimental étudié, l'histamine peut avoir des effets pro- ou anti-inflammatoires.

# Propriétés biologiques de l'histamine

- ▶ L'activation du récepteur H1 engendre la plupart des effets pro-inflammatoires de l'histamine mais aussi la polarisation des divers aspects de la réponse immune spécifique en modulant la balance Th1/Th2.
- ▶ L'augmentation de l'expression de la P-sélectine (CD62P), qui favorise l'adhésion initiale des monocytes à l'endothélium vasculaire suite à un traitement avec l'histamine, représente un mécanisme important dans la migration des monocytes vers les barrières endothéliales.
- ▶ L'utilisation d'agonistes ou d'antagonistes des récepteurs H1 et H2 contribue de manière importante aux modifications des mécanismes de défense contre les agents pathogènes.
- ▶ La stimulation des cellules endothéliales vasculaires *via* les récepteurs H1 conduit à l'augmentation de la perméabilité vasculaire (en particulier dans les veinules postcapillaires) et à la libération de NO (*nitric oxide*).
- ▶ Le traitement avec un antagoniste du récepteur H2 semble inhiber l'expression de certaines molécules d'adhésion telles que ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) et la sélectine P, et diminuer l'adhésion des polynucléaires neutrophiles suggérant un rôle pro-inflammatoire de l'histamine *via* le récepteur H2.



# Propriétés biologiques de l'histamine

- ▶ Les effets immunosuppresseurs et antiinflammatoires de l'histamine, tels que l'inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, la sécrétion d'IL(interleukine)-12 par les monocytes, ou encore l'induction de la production d'IL-10, sont pour la plupart le résultat de la stimulation des récepteurs H2.
- ▶ Le récepteur H3 est présent dans le système nerveux central et périphérique, comme un récepteur présynaptique qui inhibe la synthèse et la libération d'histamine ainsi que d'autres neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine ou l'acétylcholine.
- ▶ Il est exprimé dans les fibres nerveuses et sa stimulation par l'histamine diminue la libération d'histamine mais aussi d'autres neuromédiateurs.
- ▶ L'activation du récepteur H4, exprimé par les cellules mononucléées et les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, inhibe la production de la chimiokine CCL2 engendrant ainsi une réduction du recrutement des monocytes.

# Définition de l'histamine

- ▶ C'est une amine biogène et modulatrice immunitaire
- ▶ Elle est produite à partir de la décarboxylation de l'histidine (un acide aminé essentiel)
- ▶ Elle agit comme une hormone avec des récepteurs cellulaires
- ▶ Elle agit comme un neurotransmetteur : sommeil et fonction cognitive
- ▶ Elle a une action autocrine et paracrine
- ▶ Elle est médiatrice des symptômes typiques de l'allergie médiés par IgE
- ▶ Elle est le principal médiateur de la phase précoce des réactions immédiates allergiques
- ▶ C'est un composant biologiquement actif dont la dose toxique dépend de la tolérance génétique ou non
- ▶ Dose en mg d'histamine pour présenter les plaintes : 2,7mg/kg de poids corporel

# Les amines via les décarboxylases

Les acides aminés	Les amines
Arginine	Agmatine, <b>Putrescine</b> , Spermine,Spermidine
Histidine	<b>Histamine</b>
Lysine	<b>Cadaverine</b>
Ornithine (ornithine décarboxylase)	<b>Putrescine</b> , Spermine, Spermidine (méthylation)
Phenylalanine	Phenylethylamine
Tryptophane	Tryptamine, Sérotonine
Tyrosine	<b>Tyramine</b>
L dopa	Dopamine
5HTP	Sérotonine

# Production de l'histamine intracellulaire

Mastocytes,  
basophiles

Kératinocytes, les  
cellules  
endothéliales

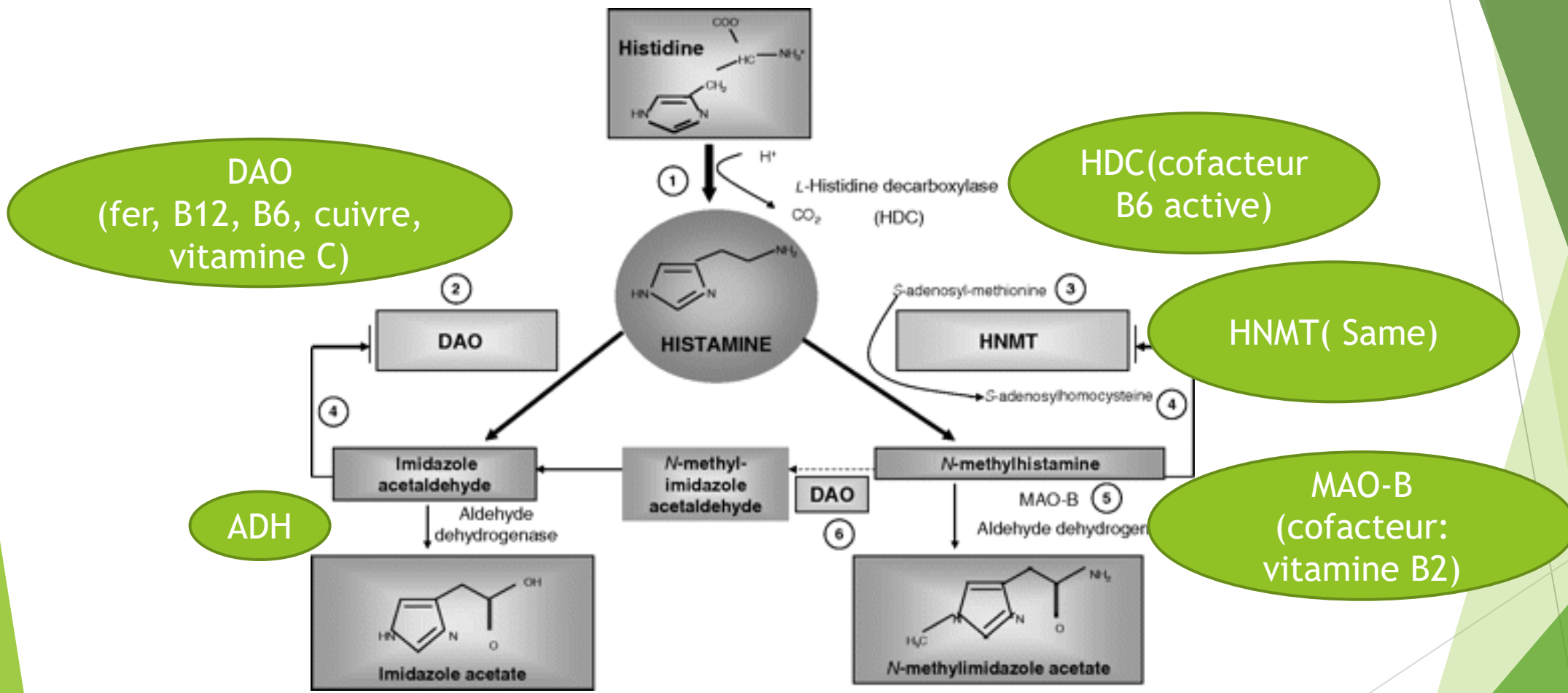
Plaquettes

Les entérocytes

Les cellules  
entérochromaffines

Les neurones  
histaminiques

**FIGURE 2.** Summary of the histamine metabolism. The biogenic amine histamine is synthesized by decarboxylation of the ...



# Les enzymes de la voie de l'histamine

enzymes	Effets
Histidine décarboxylase(HDC)	histidine en histamine via la dégranulation des vésicules ou sans dégranulation
Histamine N méthyl transférase (SAmé)	Transformation intracellulaire de l'histamine en Nméthyl histamine
Monoamine oxydase B( MAOB) B2 active	Nméthyl histamine en N-Méthylimidazolacétaldehyde
Diamine oxydase (DAO) (cuivre, B2 active)	Histamine en imidazole acétaldéhyde + peroxyde d'hydrogène
Catalase (fer)	Transformation du peroxyde d'hydrogène en eau et 1/2O <sub>2</sub>
Acétaldéhyde déshydrogénase (NAD/NADH, zinc, vitamine C) Candida est inhibiteur	Acétaldéhyde en acétate (acide gras à courte chaîne)

# L'histidine décarboxylase

- ▶ L'HDC (l'histidine décarboxylase)+/+ est source de transformation de l'histidine en histamine.
- ▶ le test le plus performant est l'histamine fécale.
- ▶ Quelque soit l'origine des protéines, l'acide aminé histidine est transformé en histamine dans le tube digestif avec réaction locale connue des patients.
- ▶ La Diamine oxydase permet de réduire l'histamine fécale, la perméabilité intestinale et les effets à distance de l'histamine.
- ▶ L'histidine décarboxylase est B6 dépendante, elle est stimulé et produite par des bactéries typiques mais aussi par une carence en iode.
- ▶ les catéchines sont des inhibiteurs de l'histidine décarboxylase ainsi que le tritoqualine (médicament)

# Les symptômes liées à l'hyperactivation de l'histidine décarboxylase (tics-tocs)

- ▶ Les tics sont incontrôlables et surviennent souvent en rafale. Ce sont des mouvements involontaires ou semi volontaires, simples et parfois complexes
- ▶ Ils sont précédés par une sensation d'inconfort psychologique et physique soulagée par la production du tic.
- ▶ Le stress, la fatigue, l'anxiété et les excitants augmentent l'intensité ou la fréquence des tics
- ▶ le sommeil, le plaisir sexuel, l'alcool ou des activités nécessitant de la concentration diminuent la fréquence des Tics.



# Les symptômes liées à l'hyperactivation de l'histidine décarboxylase (tics-tocs)

- ▶ L'excès de fonctionnement de l'histidine décarboxylase est source de reniflement, de raclage de la gorge, de toux sans infection respiratoire, de manque de souffle, etc...
- ▶ Cette enzyme transforme l'histidine en histamine, malgré le régime bas en histamine. La prise de la diamine oxydase et l'optimisation de la méthylation permet de dégrader l'excès d'histamine.
- ▶ les catéchines sont des inhibiteurs naturels de l'histidine décarboxylase.
- ▶ Un syndrome est connu et lié à l'histidine décarboxylase +- c'est le syndrome de Tourette (il existe des formes plus sévères).
- ▶ Les tics sont des mouvements brusques, brefs, intermittents, involontaires ou semi-volontaires (tics moteurs) ou des sons (tics phoniques ou vocaux).
- ▶ Les tics moteurs peuvent aller du simple clignement des yeux, des contractions du nez et des secousses de la tête à des lancers, des coups ou des gestes impolis plus complexes.
- ▶ Les tics phoniques comprennent le reniflement, le raclage de la gorge, le souffle, la toux.

# Causes de déficience en HNMT

- ▶ Carence en DAO
- ▶ Dysbiose intestinale (les bactéries affectent la capacité à dégrader l'histamine par la DAO car trop d'amines)
- ▶ Hérité génétique HNMT
- ▶ Médicaments inhibant le HNMT(ex: antipaludéens)
- ▶ Déséquilibres des œstrogènes et progestérone(activation des mastocytes)
- ▶ Aliments activateurs des mastocytes (lectines)
- ▶ Syndrome d'activation des mastocytes (SAMA ou MCAS)

# HNMT (cofacteur SAMe )

- ▶ Chloroquine: antipaludéen
- ▶ Hydroxychloroquine: antipaludéen
- ▶ Pyriméthamine: antiparasitaire
- ▶ Prométhazine: neuroleptique antihistaminique
- ▶ Proguanil: antipaludéen
- ▶ Diphenhydramine: antihistaminique H1
- ▶ Antagonistes des folates: ex métoprine (le HNMT nécessite du folate pour l'activité)
- ▶ Tacrine: anticholinestérase

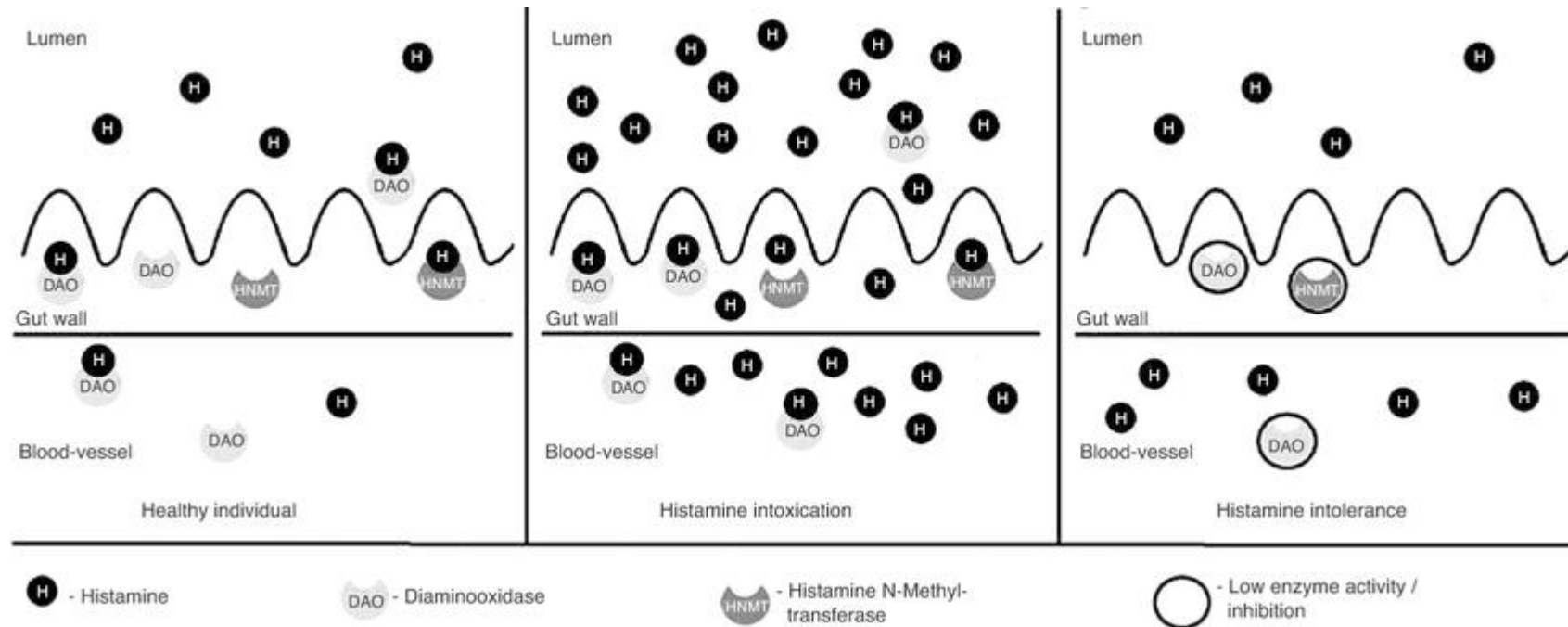
# Symptômes d'une déficience en Diamine oxydase

- ▶ Céphalée migraineuse
- ▶ Fatigue chronique
- ▶ Urticaire, éruption cutanée, eczéma, psoriasis
- ▶ Congestion nasale, asthme
- ▶ Troubles gastro-intestinaux, inflammation, syndrome du côlon irritable
- ▶ Dysménorrhée, SPM, dominance des œstrogènes
- ▶ Arythmie, hypertension, hypotension
- ▶ Fibromyalgie, douleur musculaire
- ▶ Polyarthrite rhumatoïde
- ▶ Conditions neurologiques telles que la sclérose en plaques et le déficit de l'attention et le trouble d'hyperactivité (dans l'enfance et l'adolescence)
- ▶ Dépression et anxiété

# Les activateurs des mastocytes

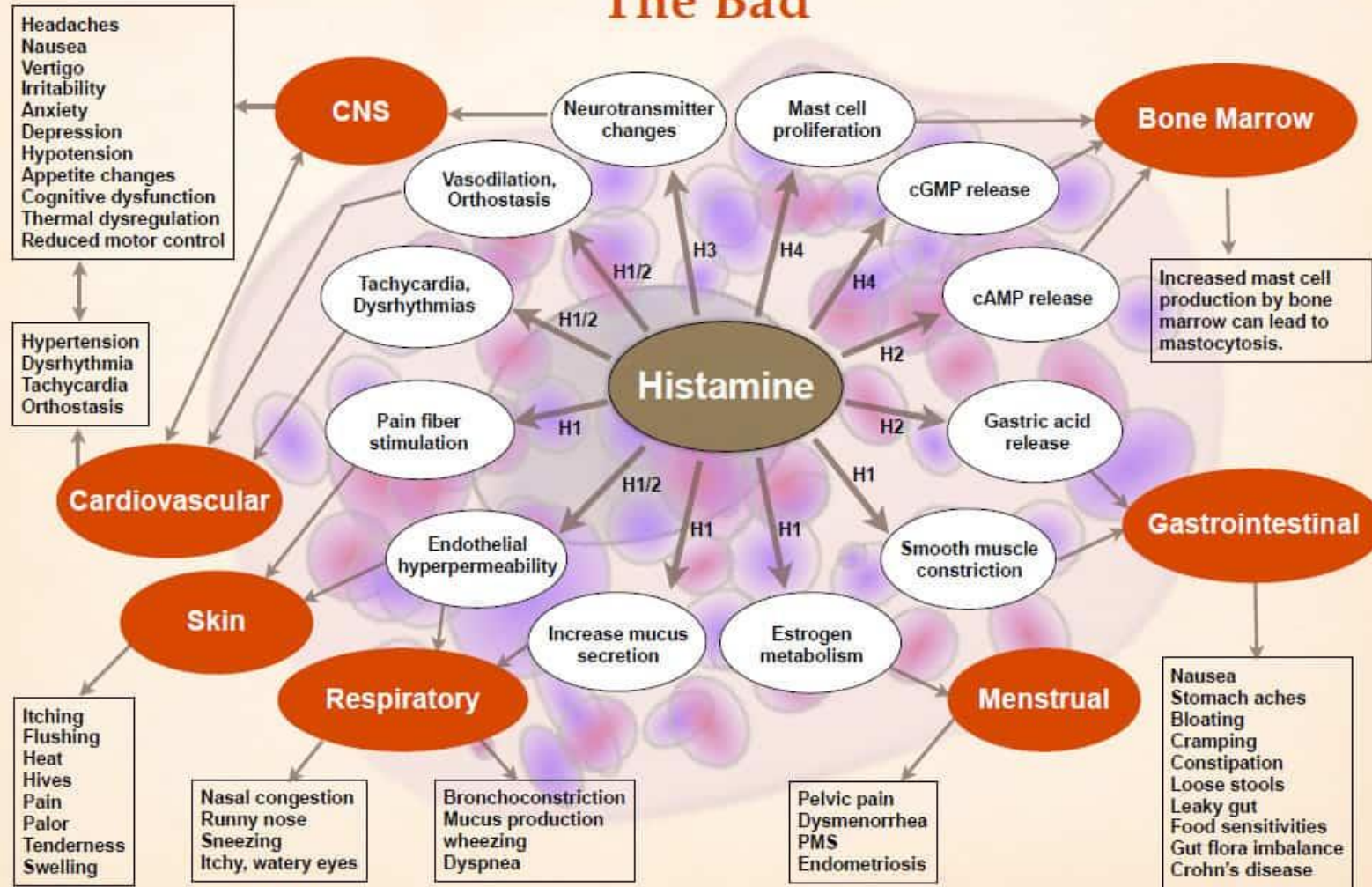
- ▶ Traitement des infections chroniques(parasites , champignons , bactéries, virus)
- ▶ Traiter la dysbiose
- ▶ Réduire voire stopper le stress oxydatif physiologique
- ▶ Gestion du stress chronique (émotionnel, physique, psychique, intellectuel)
- ▶ Éviction des aliments libérateurs d’histamine (selon votre sensibilité: salicylates, oxalates, lectines, glutamate, mycotoxines, etc...)
- ▶ Eviction des aliments contenant l’histamine (selon la sensibilité: fermentation, maturation++)
- ▶ Réduire l’exposition aux métaux lourds, additifs, médicaments libérateurs d’histamine
- ▶ Réduire l’exposition aux WIFI
- ▶ Le déséquilibre hormonal (manque de T3 tissulaire, excès d’oestrogènes par rapport à la progestérone, le manque de cortisol libre)

# Localisation de la DAO



# Mast Cells

## The Bad



# Les actions du récepteur H1

- ▶ Constriction des artères et veinules post capillaires
- ▶ Dilatation des artérioles et capillaires artériolaires
- ▶ Hyperperméabilité capillaire et augmentation des molécules d'adhésion au niveau des cellules endothéliales
- ▶ Prurit et douleur des terminaisons nerveuses
- ▶ Contraction des muscles lisses
- ▶ Hypersécrétion salivaires, de mucus nasal, mucus gastrique et bronchique
- ▶ Chimiotactisme (C5a) et activation des mastocytes, PMN et basophiles
- ▶ Chimiotactisme et activation des éosinophiles
- ▶ Phagocytose et cytotoxicité des macrophages
- ▶ Activation des cellules NK
- ▶ Production des compléments de type C2, C3b, C4
- ▶ Production de MIF des lymphocytes T
- ▶ Ralentissement de la conductio auriculoventriculaire, du rythme et de l'éjection ventriculaire
- ▶ Activation et inhibition de la neurotransmission au niveau de l'hypothalamus

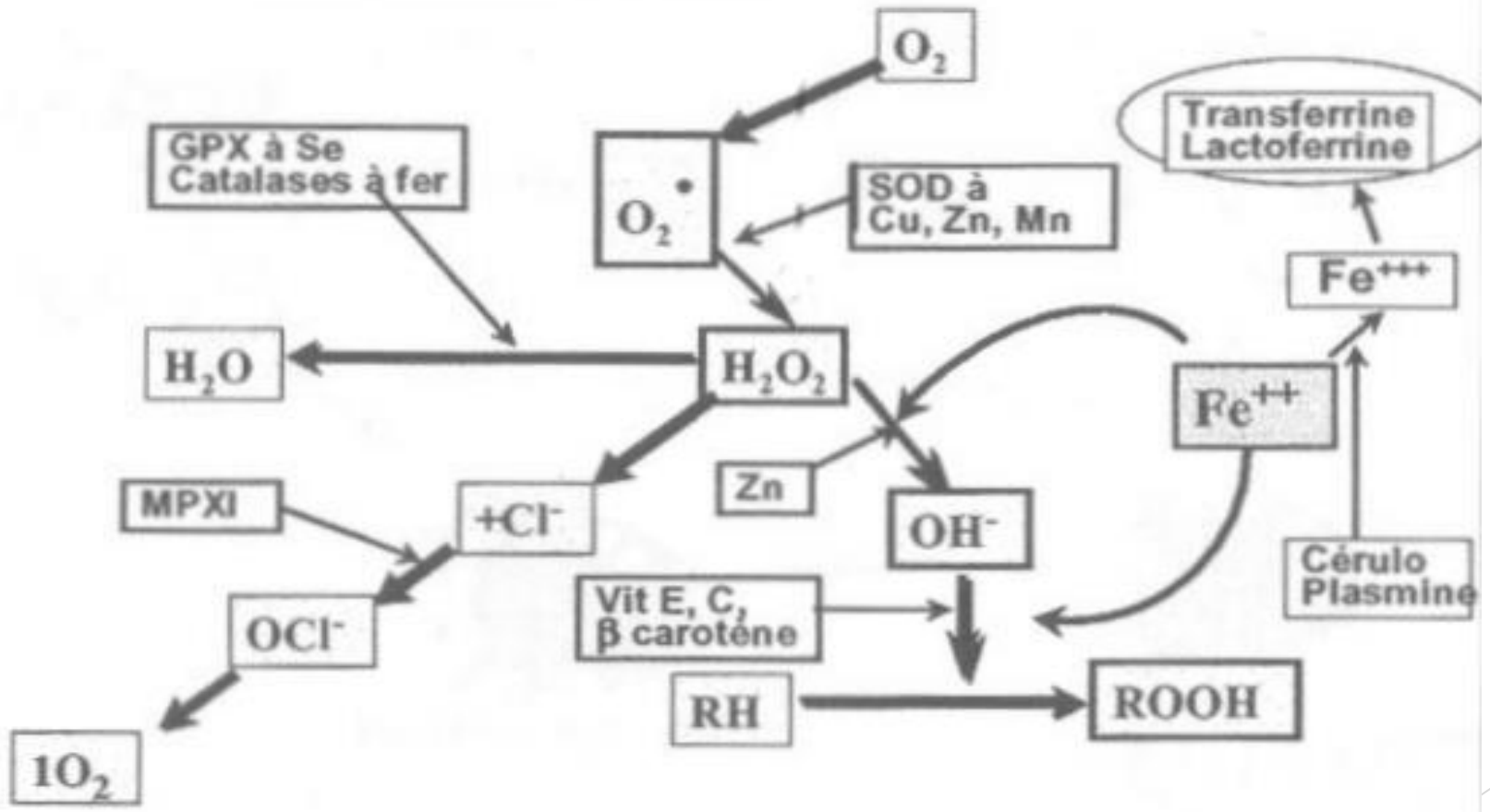


# Hypothèses de neuropathogénèse infectieuse

- ▶ la théorie de la perméabilité fondée sur une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE)
- ▶ la théorie mécanique basée essentiellement sur la cytoadhérence des globules rouges infectés à l'endothélium vasculaire
- ▶ la théorie immunologique qui implique les réponses immunitaires antipalustres dans la neuropathogénèse.
- ▶ Les médiateurs inflammatoires générés comme l'histamine, fait suite à l'activation immunologique (IgE-dépendante) ou non (IgE-indépendante) des mastocytes et des basophiles par des constituants infectieux.
- ▶ Les activités biologiques de l'histamine en font un candidat de choix étant donné ses propriétés hémodynamiques, pro-inflammatoires et immunorégulatrices.

# Défenses antiradicalaires

## Défense antiradicalaire

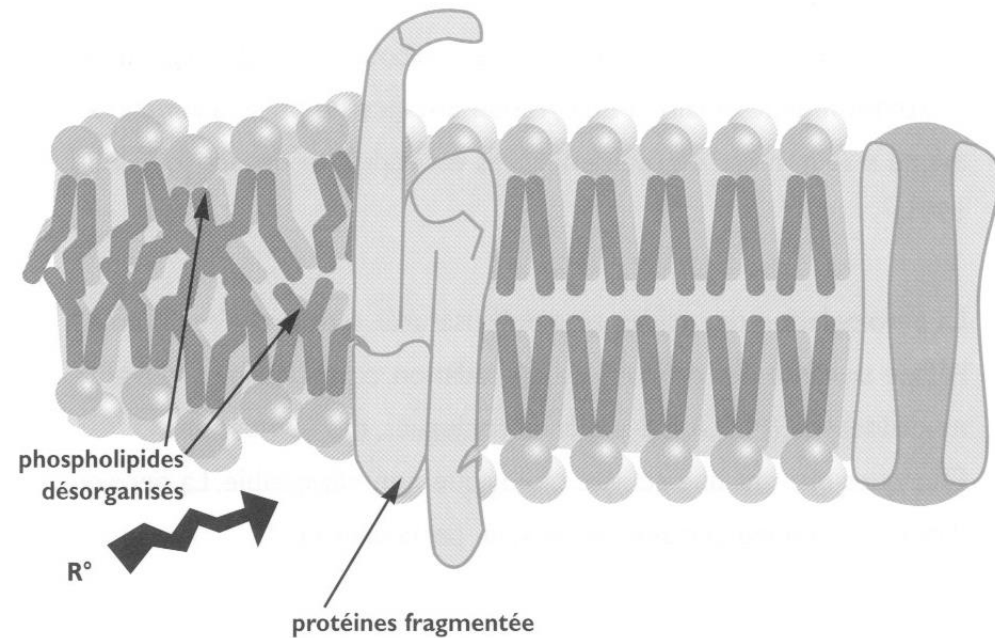
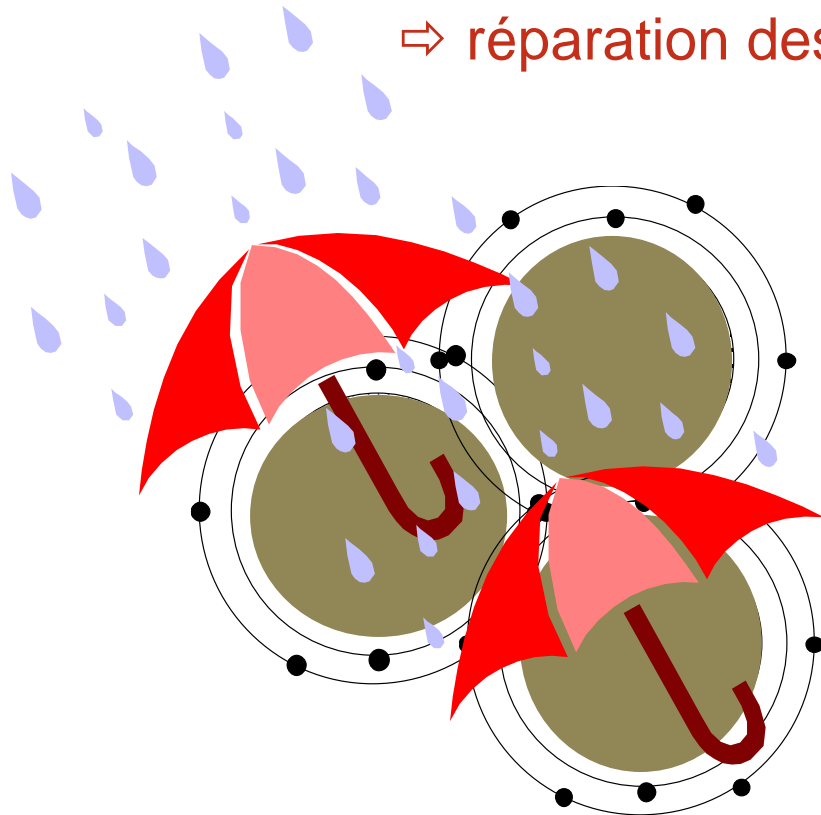


# Membranes, lipides et protection cellulaire

## ➤ Protection cellulaire

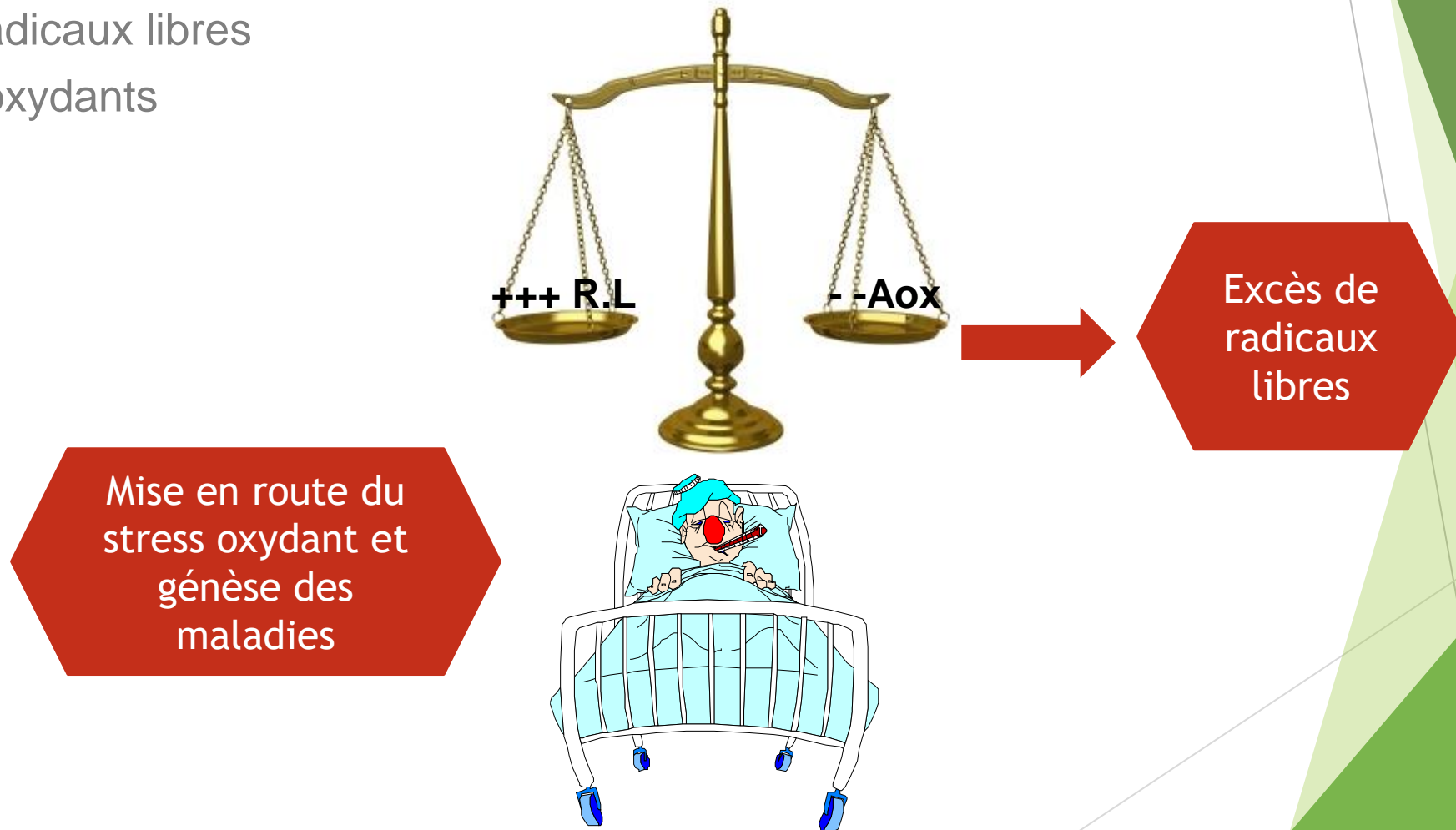
- Antioxydants (vitamine E)
- Modulateurs H.S.P (Heat Shock Protein)

⇒ réparation des protéines endommagées



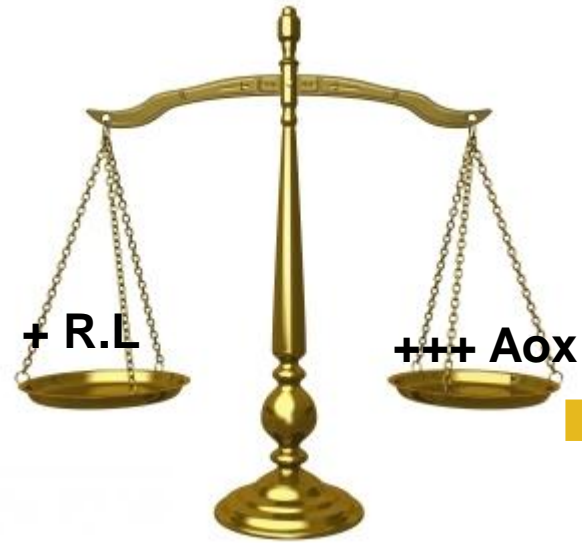
# Excès de radicaux libres

- ▶ **R.L:** les radicaux libres
- ▶ **Aox:** antioxydants



# Statut en antioxydant satisfaisant

- ▶ **R.L:** les radicaux libres
- ▶ **Aox:** antioxydants



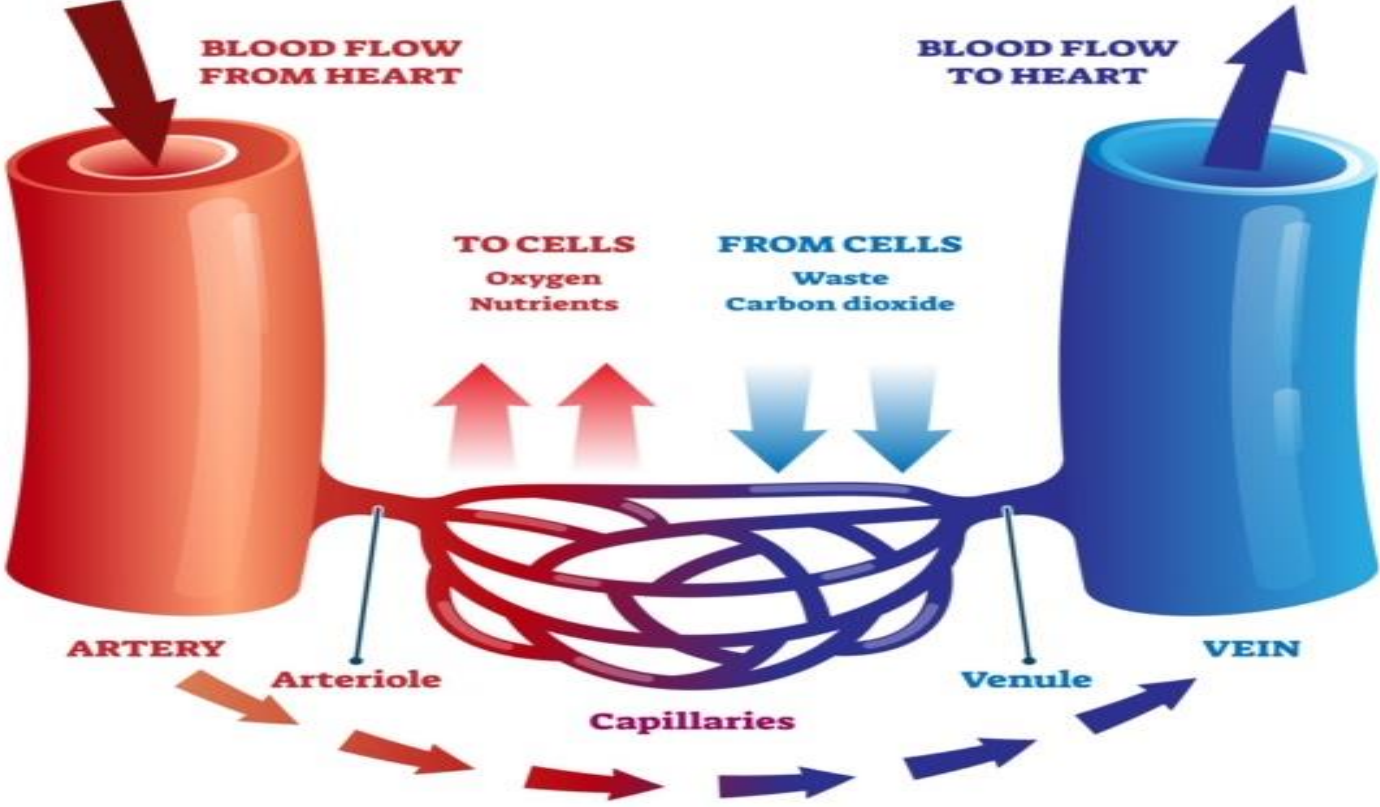
Statut en  
antioxydant  
excellent

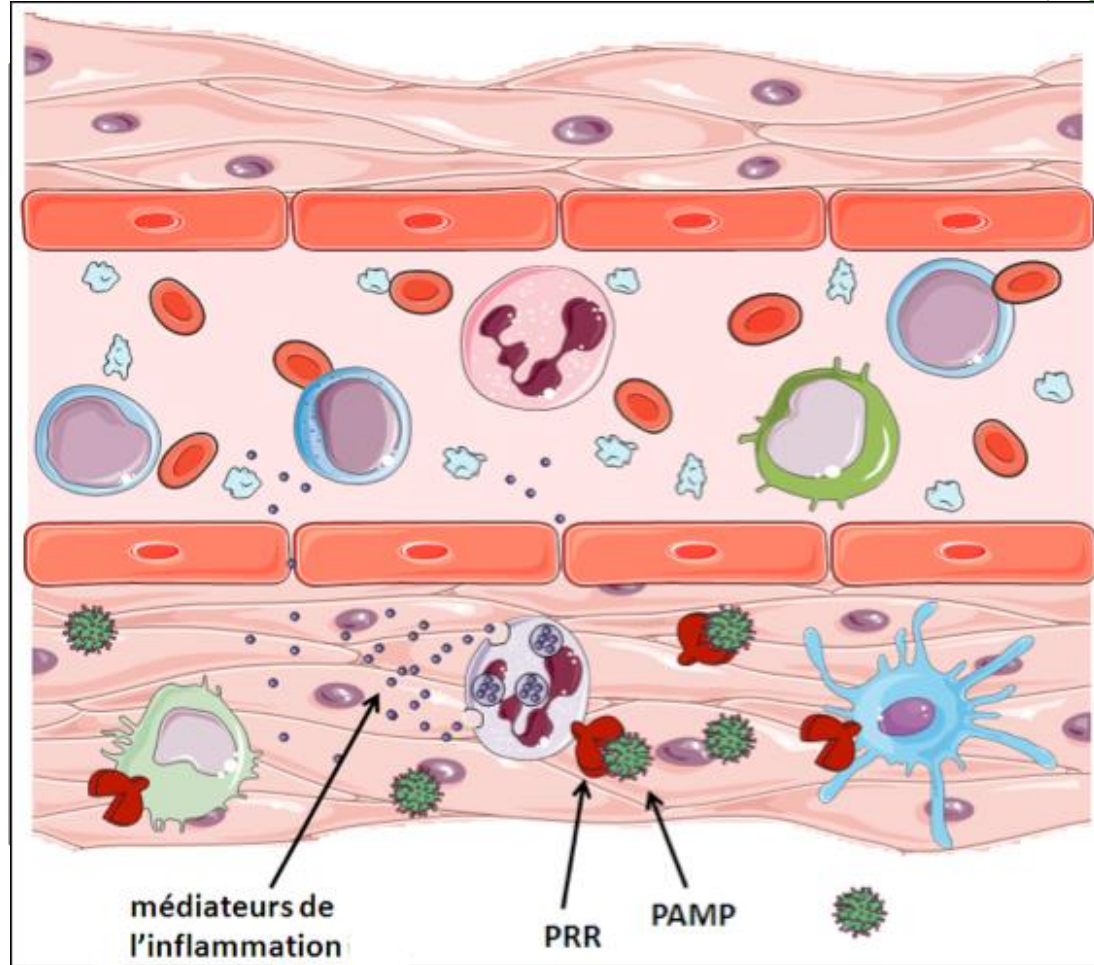
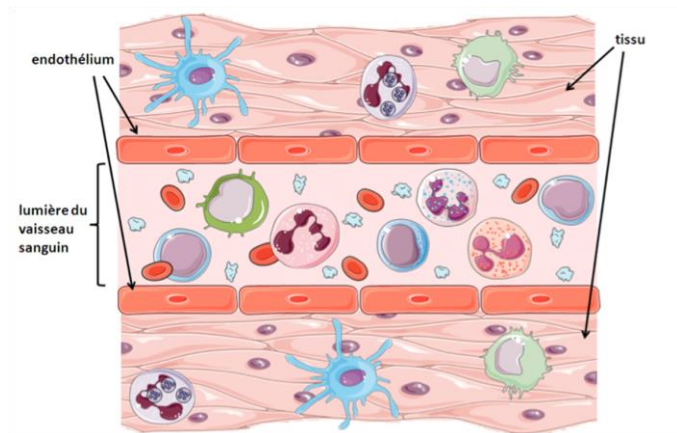
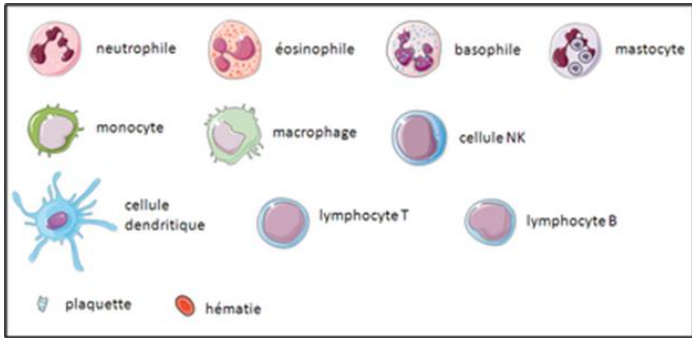


# Définition

- ▶ L'hypoxie cellulaire est due à la difficulté de la cellule à extraire l'oxygène des capillaires. La saturation en oxygène reste normale (ce qui est différent de l'hypoxie aiguë avec désaturation lors de l'utilisation du saturomètre)
- ▶ Le stress oxydant est source d'oxydation des structures nobles (LDL oxydés) avec perte de fonction ou de structure
- ▶ La glycation liée à la caramélisation des protéines de structures et fonctionnelles (HB1AC)
- ▶ L'homocystéine (Méthylation) qui augmente est source d'agrégation plaquettaire et d'inflammation
- ▶ La subinflammation (CRPus) qui en découle est source de la dysfonction endothéliale.

# BLOOD VESSELS







# Les causes de l'hypoxie subaiguë chronique

- ▶ Le stress oxydatif avec excès de radicaux libres par rapport à la capacité antioxydante
- ▶ Le cycle de l'urée et le cycle de la méthylation
- ▶ La transsulfuration et la détoxification du foie (phase 1 et 2)
- ▶ La subinflammation des capillaires
- ▶ Micro-thrombose (homocystéine)
- ▶ Le système immunitaire et les médiateurs

# Plaintes liées à l'hypoxie cellulaire

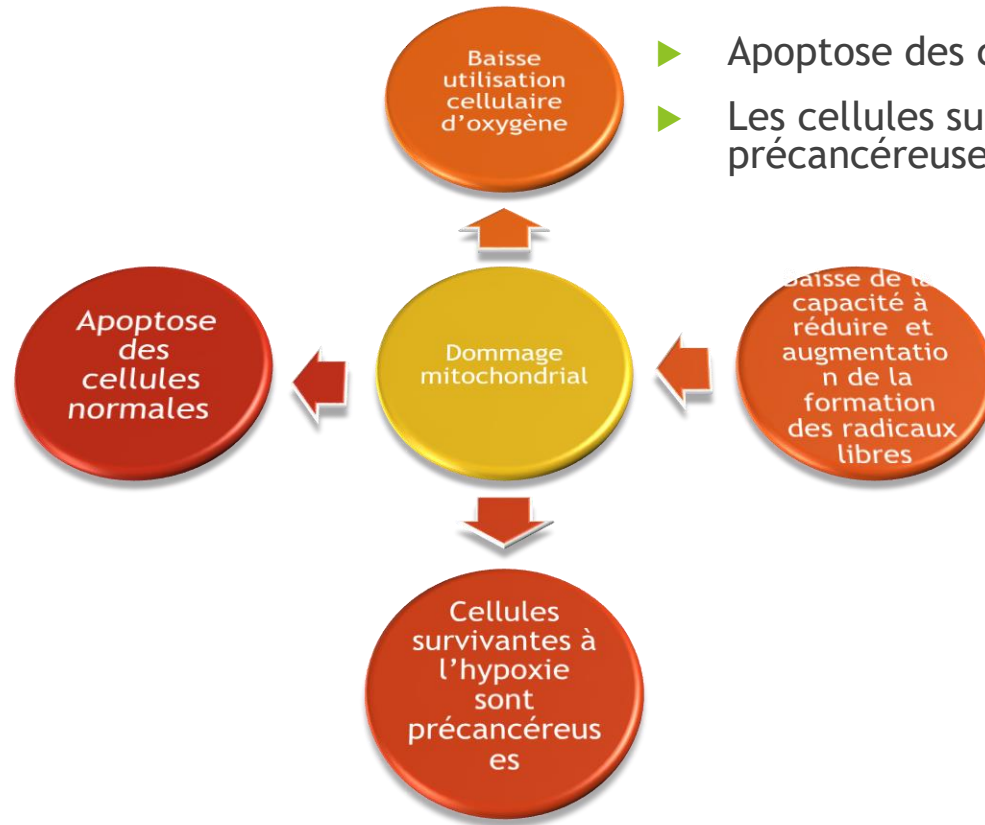
- ▶ Essoufflement
- ▶ Douleur thoracique
- ▶ Céphalées de tension
- ▶ Douleur musculaire
- ▶ Epaule gelée
- ▶ Problèmes d'élocution
- ▶ Bégaiement
- ▶ Problèmes d'audition
- ▶ Acouphènes
- ▶ Chute de cheveux
- ▶ Pieds froids
- ▶ Yeux fatigués

# Plaintes liées à l'hypoxie cellulaire

- ▶ Problèmes de focalisation visuelle
- ▶ Dégénérescence maculaire
- ▶ Confusion
- ▶ Désorientation
- ▶ Lésions de la substance blanche du cerveau
- ▶ Démence vasculaire
- ▶ Apnée du sommeil
- ▶ Douleur au nez
- ▶ Coma
- ▶ Décès
- ▶ Dysménorrhée (douleur lors des menstruations)
- ▶ Fausse couche

# Hypoxie cellulaire

- ▶ Dommage des mitochondries
- ▶ Baisse de l'utilisation cellulaire de l'oxygène
- ▶ Baisse de la capacité à réduire les radicaux libres
- ▶ Augmentation de la formation des radicaux libres
- ▶ Apoptose des cellules normales
- ▶ Les cellules survivantes sont de type précancéreuses



# Conséquences de l'hypoxie cellulaire

- ▶ Réduction du rapport  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  (normal ratio 700/1), stimulation de la PDH kinase et donc diminution de PDH activé,
  - ▶  $\text{NAD}^+$ : augmente les SIRT1 et donc l'autophagie et l'inhibition de mTor
- ▶ Hypométhylation
- ▶ Diminution de la réparation des gènes
- ▶ Augmentation des mutations des proto-oncogènes
- ▶ Diminution de l'activité de P53
- ▶ Augmentation de l'activité des télomérases
- ▶ Résistances des cellules avec état précancéreux(survivin) mais une meilleure survie, parfois développement du cancer
- ▶ Augmentation des MMP(métalloprotéase de la matrice cellulaire) avec acidose tissulaire et glycolyse augmentée (acide lactique++)

# Conséquence de l'hypoxie chronique: diminution de la dopamine(cortex frontal)

- ▶ Diminution de la cognition
  - ▶ Troubles de la mémoire
  - ▶ Troubles de l'attention et de l'attention
  - ▶ Difficulté à trouver des solutions
- ▶ Diminution du contrôle moteur
  - ▶ Démarche instable
- ▶ Sécrétion de la prolactine
  - ▶ Diminution de la libido
- ▶ Stimulation de la zone D2 de la dopamine
  - ▶ Nausée/vomissement/perde d'appétit(anorexie)
- ▶ Diminution de l'humeur

# Conséquence de l'hypoxie chronique: augmentation de la dopamine post hypoxie

- ▶ Migraines avec Aura
- ▶ Hallucinations pour les bruits ou les odeurs

# Conséquences de l'hypoxie chronique: augmentation de l'adrénaline

- ▶ Palpitations
- ▶ Hyperventilation(respiration rapide)
- ▶ Insomnie
- ▶ Fatigue
- ▶ Migraines
- ▶ Anxiété
- ▶ Hyperactivité
- ▶ Transpirations
- ▶ Polyurie
- ▶ Soif
- ▶ Constipation
- ▶ Vasoconstriction des capillaires (petits vaisseaux)
- ▶ Hypertension artérielle
- ▶ Faim
- ▶ Hypoglycémie



# Conséquences de l'hypoxie chronique: diminution du nombre de mitochondries

- ▶ Consommation de la créatine dans les 10 secondes pour fabriquer l'énergie (ATP) sans oxygène ni glucose ni acides gras
- ▶ Après 10 secondes: le glucose se transforme en pyruvate qui ne pourra pas entrer dans la mitochondrie (manque d'oxygène)
- ▶ Les acides gras ne contribuent plus à l'énergie car elle a besoin des mitochondries et de la carnitine
- ▶ Le pyruvate va donner l'acide lactique qui va acidifier le milieu avec des crampes et des douleurs
- ▶ Le nombre de glucose pour faire face augmente et l'insuline augmente pour faire rentrer le glucose dans la cellule. C'est le début de l'hyperinsulinémie et ensuite de l'insulinorésistance. dans ce contexte, tout ce qui fait rentrer le glucose dans la cellule sera source d'acide lactique ou d'acétaldéhyde ou d'alcool (GGT, MCV++, GOT++)
- ▶ Le glucose se transforme en triglycérides , excès de LDL, sorbitol dans les yeux avec une vue floue et plus tard la cataracte.
- ▶ Le glucose sera aussi la source d'oxalate avec lithiase fréquente

# Les médiateurs de l'inflammation et la sensibilité viscérale

Les molécules qui induisent une activation indirecte de TRPV1 incluent le NGF (nerve growth factor) et les médiateurs inflammatoires, tels que les bradykinines, la sérotonine, l'histamine, les prostaglandines ou l'ATP. TRPV1 a ainsi été désigné comme un intégrateur des signaux nociceptifs (Figure 1).

**Comme l'histamine, les prostaglandines et la bradykinine participent au déclenchement de la sensation douloureuse.**

Merci  
Lucie Wetchoko