



Collège Hospitalier et Universitaire  
de Chirurgie Pédiatrique

DESC de Chirurgie Pédiatrique

*Session de mars 2009 - PARIS*

---

# **Adaptation à la vie extra- utérine: physiologie fœtale et difficultés néonatales**

---

Pr Delphine Mitanchez

Service de néonatalogie

Hôpital Armand Trousseau, Paris

---

## *La naissance*

- Passage d'une vie commensale (rôle du placenta) et aquatique à une vie aérienne et semi-autonome.
  - Ceci implique la mise en route de fonctions physiologiques qui étaient jusque là inopérantes.
-

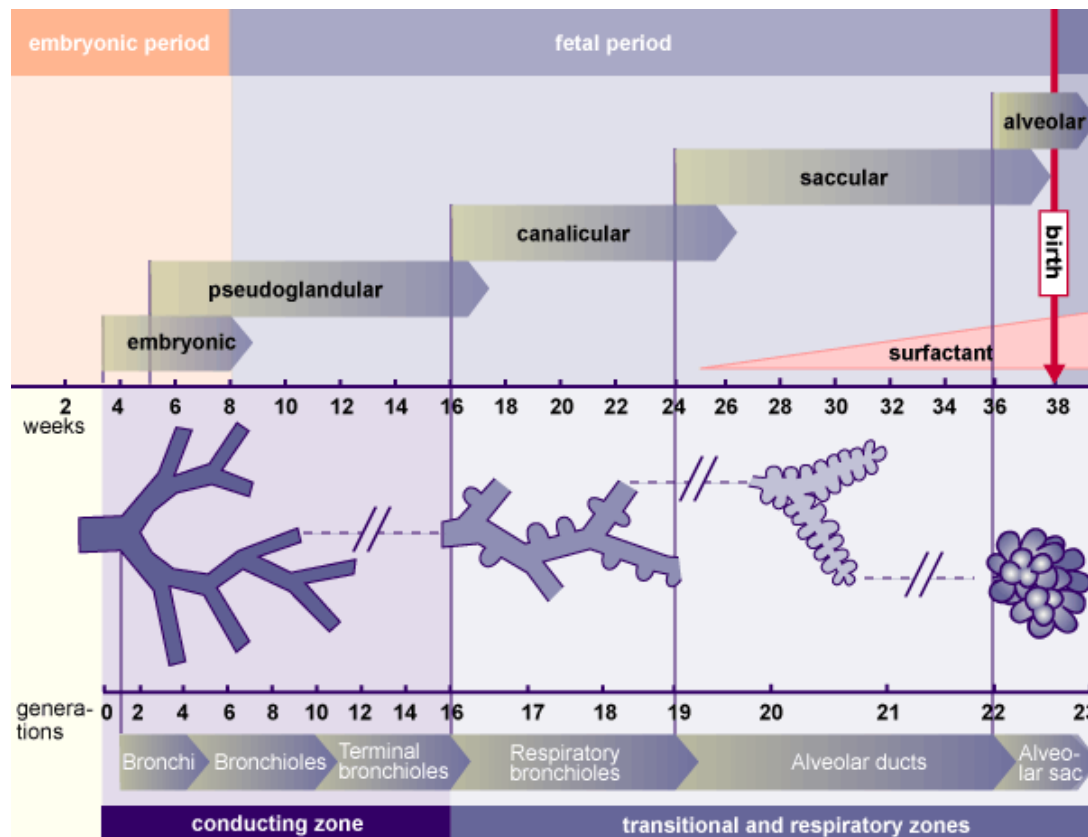
---

# *La naissance : adaptation*

- Adaptation pulmonaire
  - Adaptation circulatoire
  - Thermorégulation
  - Adaptation métabolique
    - Métabolisme glucidique
    - Ictère
-

# *Adaptation respiratoire*

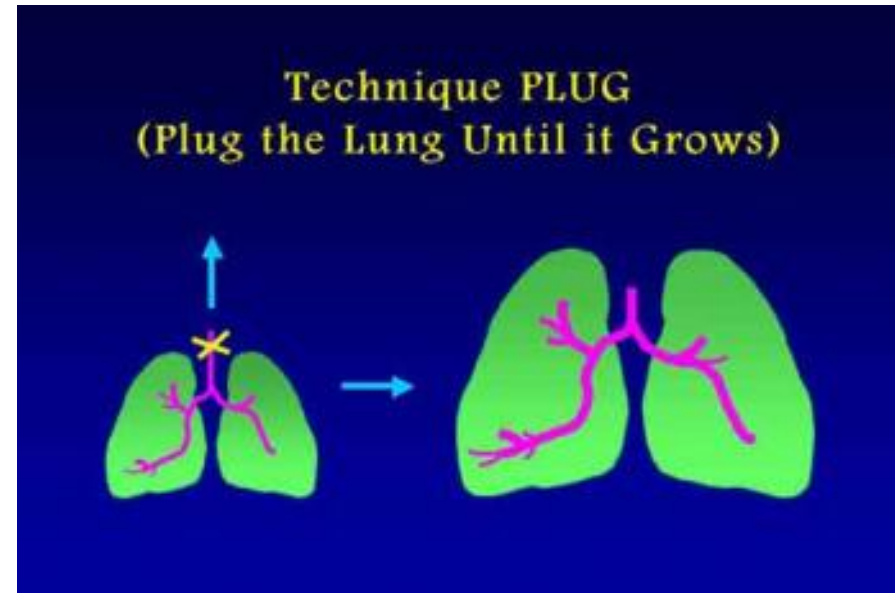
- Développement pulmonaire in utero: 4 stades



- Prolifération alvéolaire et vasculaire jusqu'à l'âge de 2-3 ans

# *Adaptation respiratoire: liquide pulmonaire*

- Sécrétion permanente: formation d'une partie du liquide amniotique par transfert actif de Cl (250 ml/j à terme).
- Détermine la taille des alvéoles et la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)



---

# *Adaptation respiratoire: surfactant*

## ■ **Surfactant:**

- ❑ Substance phospholipidique complexe.
  - ❑ Substance tensio-active qui empêche le collapsus alvéolaire.
  - ❑ Synthétisé dans le pneumocyte de type II et stocké sous forme de « corps lamellaires ».
  - ❑ Synthétisé dès 22 semaines par la cellule de type II, détecté dans le liquide amniotique 4 à 5 semaines plus tard.
  - ❑ Maturité fonctionnelle de la cellule de type II à partir de 34-35 semaines
-

---

# *Composition du surfactant*

- Phospholipides : 85%
    - Phosphatidylcholines saturées dont **DPPC** (dipalmitoylphosphatidylcholine) : 38%
    - Phosphatidylcholines insaturées : 30%
    - Phosphatidylglycérol (**PG**) : 9%
  - Lipides neutres et cholestérol : 5%
  - Protéines : <10%
    - Glycoprotéines spécifiques : SP-A 4%, SP-D 1%
    - Protéines hydrophobes : **SP-B** 1%, **SP-C** <1%
-

---

# *Protéines du surfactant*

- Fraction mineure
  - Rôle essentiel : élaboration des diverses formes fonctionnelles du SF et recyclage
  - SP-B et SP-C : stabilité du film phospholipidique
  - SP-A : contrôle de la synthèse et de la sécrétion des phospholipides
  - SP-D : rôle anti-infectieux
-

---

# *Protéines du surfactant*

## ■ **SP-B**

- ❑ Synthétisé par PNO II et la cellule de Clara
- ❑ Accélère l'étalement du film lipidique à la surface alvéolaire
- ❑ Protéine détectable dans le LA à partir de 30 SA : elle augmente parallèlement à L/S
- ❑ Gène régulé positivement par les glucocorticoïdes

## ■ **SP-C**

- ❑ Polypeptide très hydrophobe 35 acides aminés
  - ❑ Synthétisé par PNO II
  - ❑ Favorise l'adsorption et l'étalement des phospholipides in vitro
  - ❑ Améliore les performances dynamiques in vivo
-

---

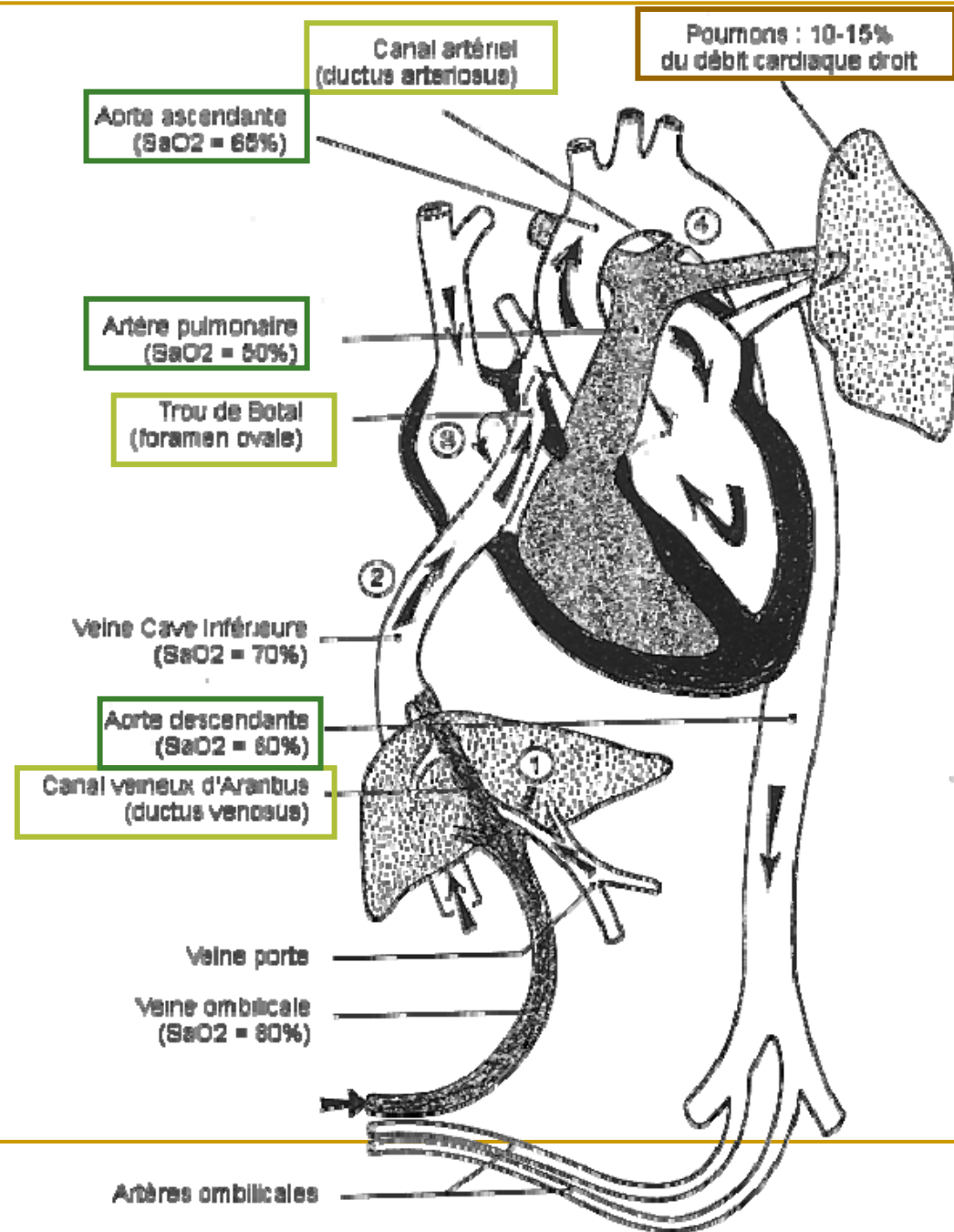
# *Adaptation respiratoire: naissance*

- Établissement de mouvements respiratoires réguliers et efficaces sous le contrôle des centres bulbaires (rôle hormonal, du froid, de l'augmentation de la PO<sub>2</sub>)
  - Sécrétion du surfactant
  - Évacuation de l'eau pulmonaire
    - Arrêt de sécrétion (cathécolamines)
    - Réabsorption active de Na
    - Compression thoracique (pb césariennes à froid)
    - Surfactant
-

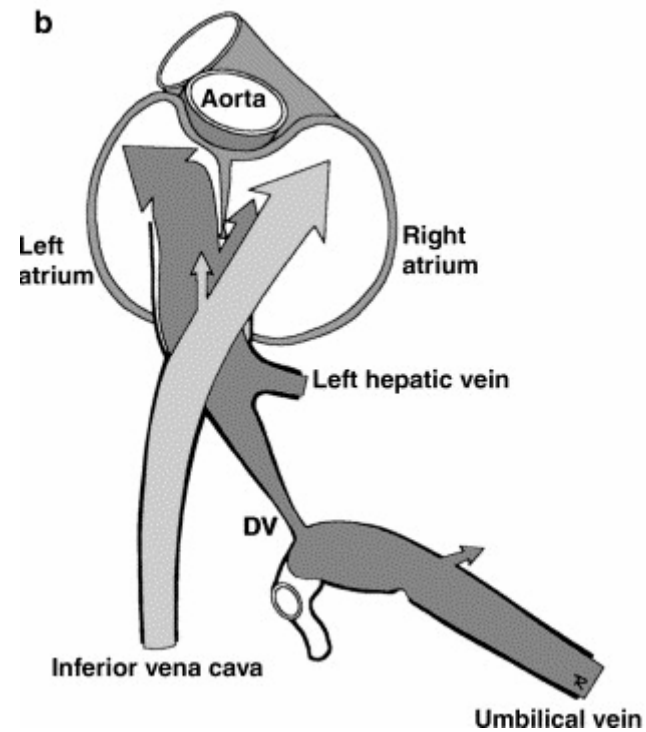
---

# *Adaptation circulatoire: circulation fœtale*

- Oxygénation placentaire
  - Saturation fœtale basse (max dans l'aorte = 60%)  
et PO<sub>2</sub> basse < 35 Torr: bien supportée
    - Fréquence et débit cardiaques élevés
      - Débit cardiaque = volume éjecté x fréquence cardiaque
    - Grande affinité de l'Hb fœtale pour l' O<sub>2</sub>
    - Polyglobulie
-



# *Circulation fœtale: ductus venosus*



---

# *Adaptation circulatoire: circulation fœtale*

- Particularités de la circulation fœtale :
    - Trois shunts : ductus venosus, foramen ovale, canal artériel
    - Débit pulmonaire faible: 7 à 10% du débit cardiaque
      - Constriction artériolaire active (PO<sub>2</sub> basse)
      - Média des artérioles très développée
    - 40% du flux de la veine ombilicale évite le foie et passe dans le ductus venosus, traverse l'OD en direction du FO et atteint directement l'OD, le VG et l'aorte
-

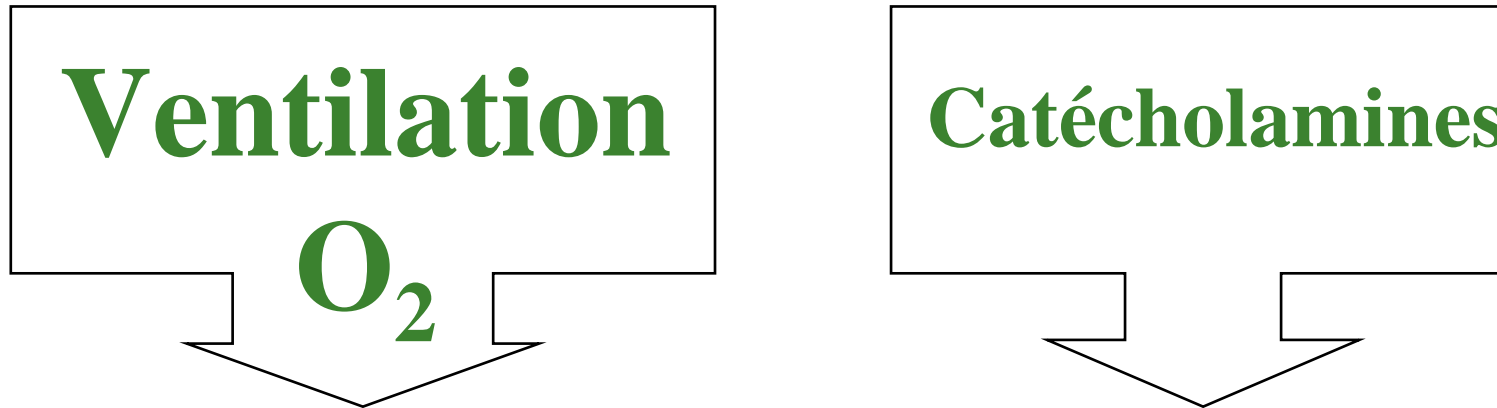
---

# *Adaptation circulatoire: naissance*

- Arrêt de la circulation ombilicale
  - Chute des résistances vasculaires pulmonaires
  - Augmentation de la pression systémique
  - Fermeture des shunts
    - Foramen ovale
    - Canal artériel (inhibiteurs des prostaglandines, quelques heures à quelques jours)
    - Ductus venosus, passive en 1 à 3 semaines
-

---

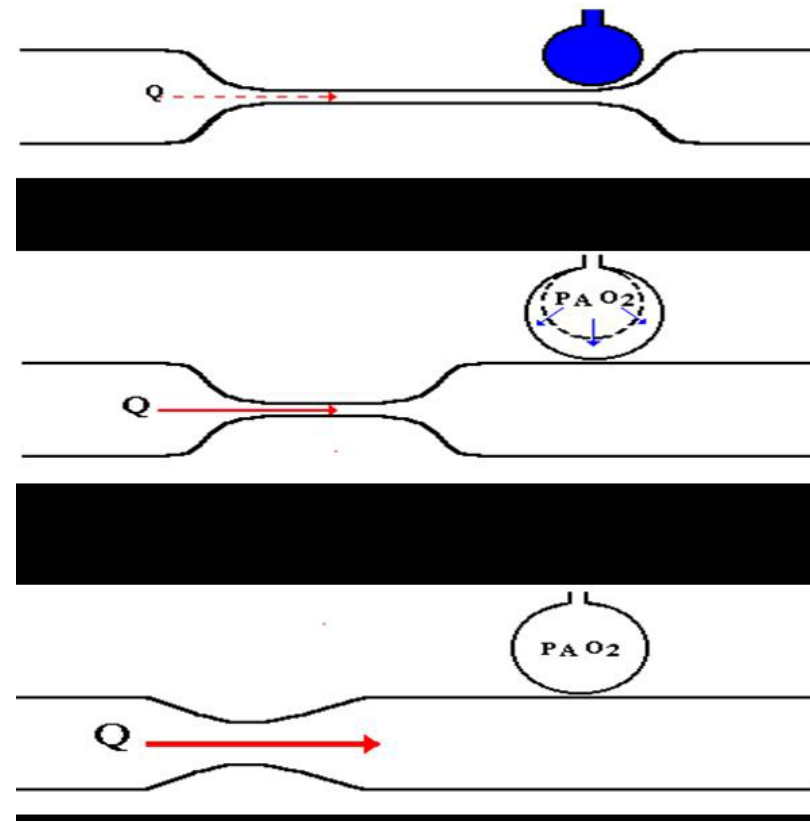
## *Lien entre l'adaptation respiratoire et circulatoire*



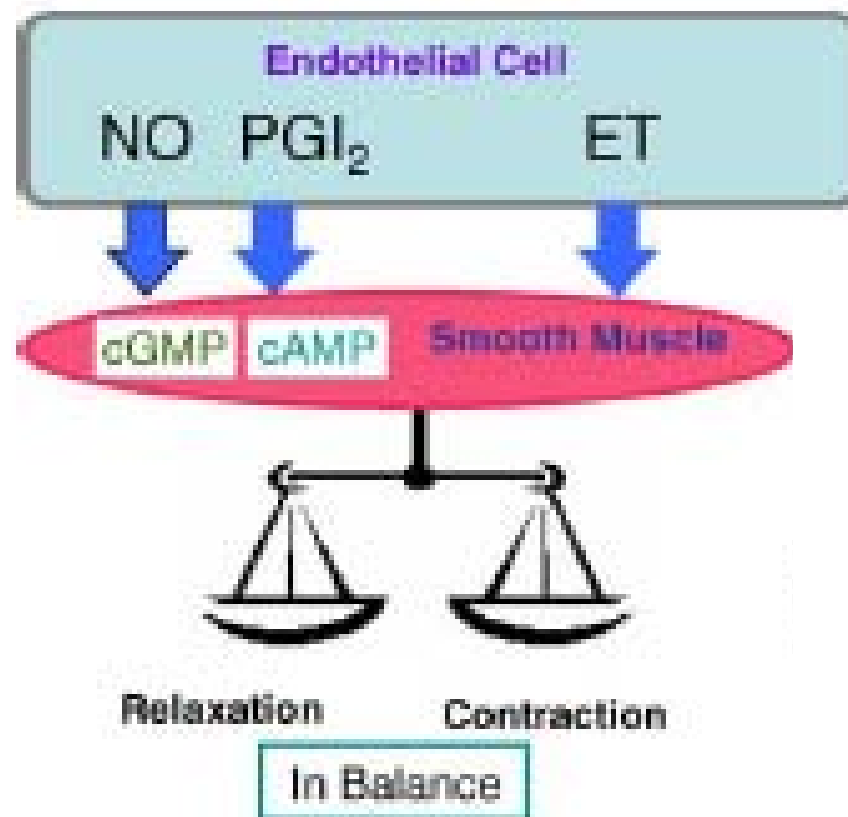
- 1. Réabsorption liquide pulmonaire ;**
  - 2. Sécrétion de surfactant ;**
  - 3. Vasodilatation pulmonaire**
-

# *Mécanismes de la vasodilatation pulmonaire*

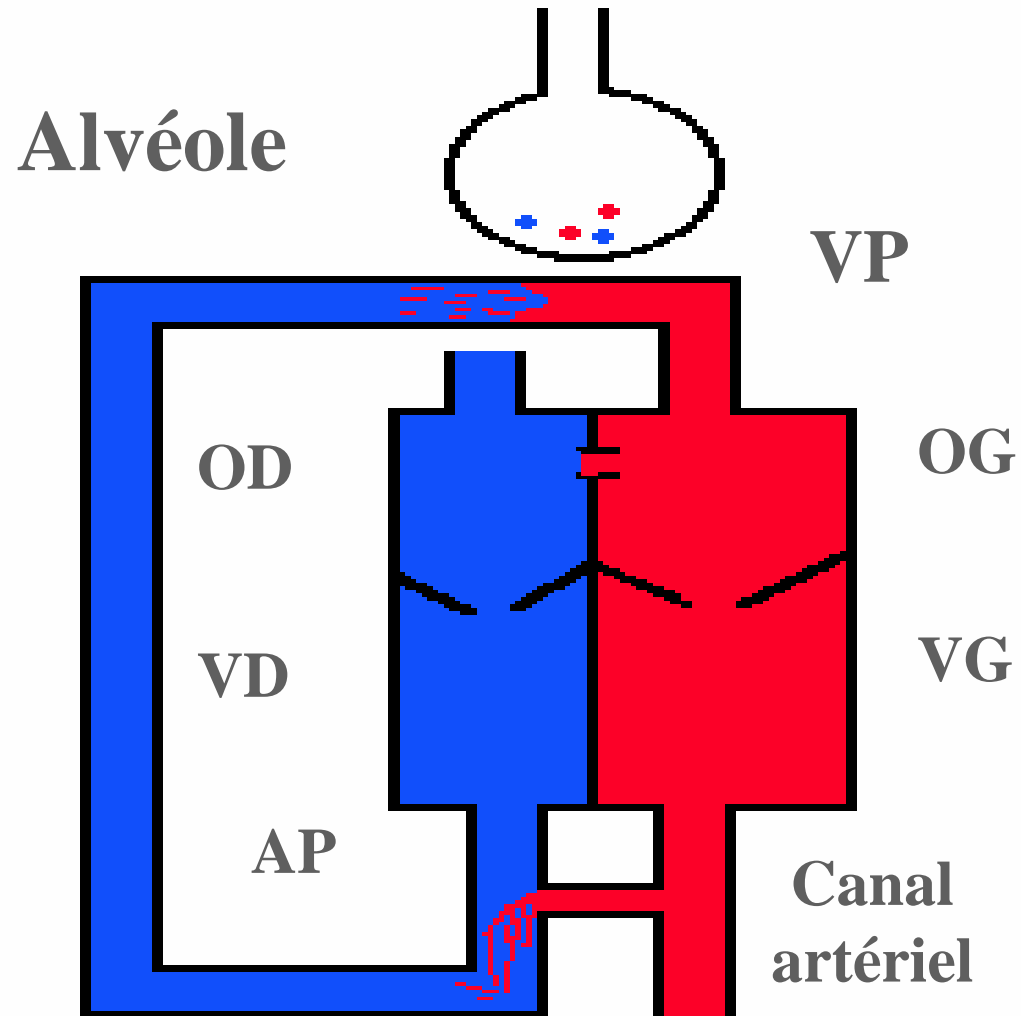
- Ventilation pulmonaire
- Augmentation de la  $PO_2$
- Augmentation du flux dans les vaisseaux pulmonaires et des contraintes de cisaillement: stimule la voie du NO et des prostacyclines ( $PGI_2$ )



Normal



# *Circulation transitionnelle*



---

# *Rôle des catécholamines*

- Augmentation des catécholamines dès le début du travail puis qui s'intensifie à la naissance:
    - Adaptation circulatoire systémique
      - ↗ Pression systémique
      - ↗ contractilité du VG
    - Adaptation ventilatoire
      - Réabsorption du liquide alvéolaire
    - Effet sur la circulation pulmonaire
    - Effets sur l'adaptation métabolique
-

---

**MMH**  
**Inhalation méconiale**  
**Hypoplasie pulmonaire**  
**Retard de résorption du**  
**liquide pulmonaire**

**Hypoxie néonatale**  
**Enfant endormi...**

**Apnée**

**Hypoventilation alvéolaire**

**Echec de l'adaptation respiratoire**

---

---

# *Maladie des membranes hyalines*



---

# *Prévention en anténatal*

- **Corticoïdes** : augmentent la synthèse du SF
    - Induisent l'activité enzymatique intervenant dans la synthèse des phospholipides
    - Activation de la transcription de SP-B
  - **Nombre de cures** :
    - Limité car risque de retentissement sur la croissance foétale : 1 cure
    - Délai d'efficacité de 7 à 10 jours
    - Dérivés fluorés : traversent le placenta
    - Bétaméthasone Célestène-chronodose ® : 12 mg x 2 à 24 heures d'intervalle
-

---

# *Diagnostic et prise en charge*

- Détresse respiratoire du prématuré :
    - Signes de lutte, geignement
    - Faible ampliation thoracique
    - Cyanose => oxygéo-dépendance
  - Radiographie thoracique :
    - Petit volume pulmonaire (< 8 EIC)
    - Syndrome alvéolaire bilatéral, ± intense masquant la silhouette cardiaque
-

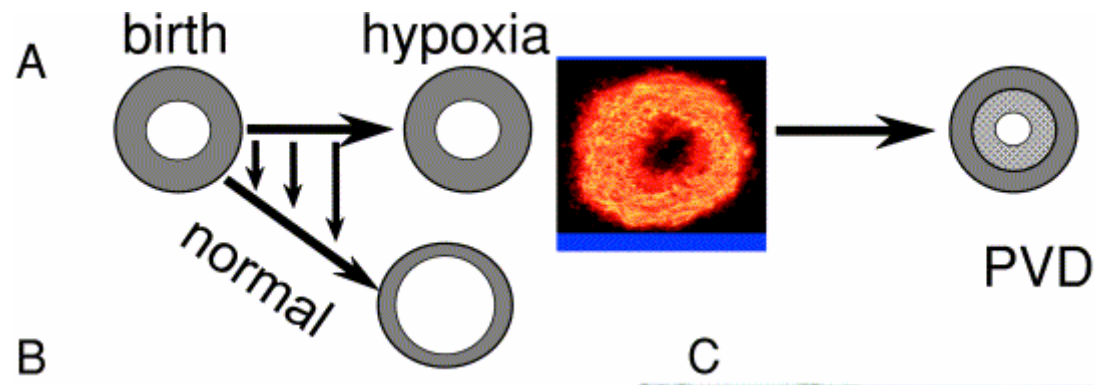
---

# *Diagnostic et prise en charge*

- Traitement :
    - Ventilation conventionnelle avec PEP +4 ou VHF
    - Surfactant exogène intra-trachéal
    - Actuellement, de plus en plus, administration de SF puis extubation et ventilation par PPC nasale (Infant Flow)
-

# *HTAP néonatale*

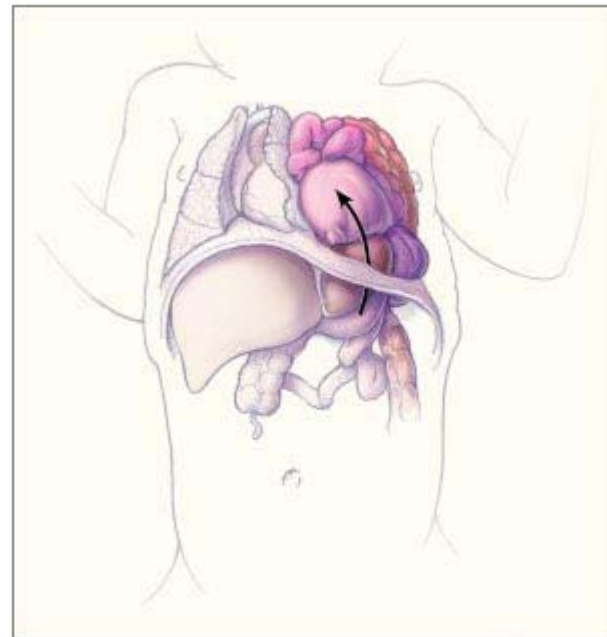
- L'hypoxie néonatale entraîne un déséquilibre entre les systèmes vasoconstricteur et vasodilatateur aux dépens du système vasodilatateur:
  - Diminution de l'activité de la NOS-III (relaxation)
  - Hyper-réactivité du système ET-1 (contraction)



---

# *Situations favorisant l'HTAP*

- Toutes les situations d'altération de la ventilation pulmonaire et de l'oxygénation, en particulier:
  - Inhalation méconiale
  
- Hypoplasie pulmonaire:
  - Hernie de coupole diaphragmatique



---

## *Prise en charge de l'HTAP*

- Évaluation à l'échographie cardiaque et par le gradient de saturation sus et sous-ductale
    - Shunt droit-gauche par le canal artériel et le foramen ovale
  - Éviter l'hypoxie
  - Vasodilatateurs pulmonaires
  - Maintenir une bonne hémodynamique
  - Réduire le stress (bruit, lumière, douleur)
-

---

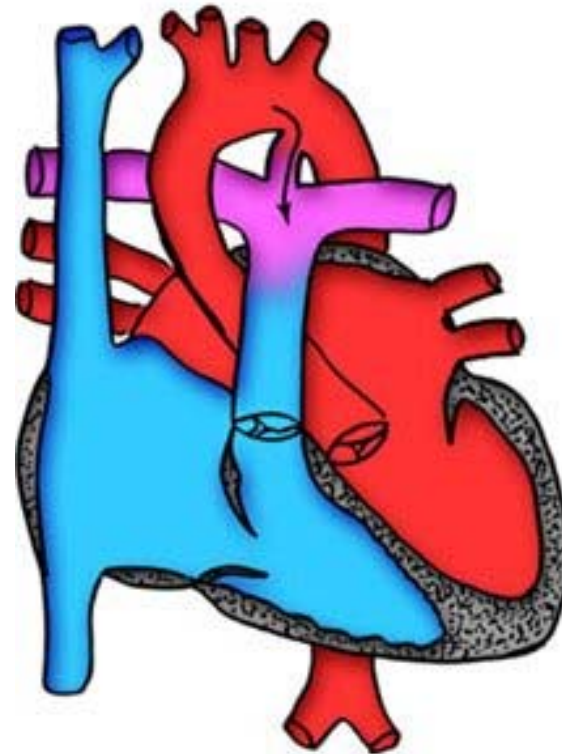
## *Prise en charge de l'HTAP*

- Le monoxyde d'azote est un puissant vasodilatateur inhalé qui agit sur le lit vasculaire pulmonaire sans effet hypotenseur systémique : 10 à 20 ppm
  - Les autres vasodilatateurs sont discutables car ils ont un effet systémique
    - PG I = Flolan par voie IV 5 à 80 ng/kg/min
-

---

## *Le canal artériel*

- Le canal artériel est maintenu ouvert in utero sous l'effet de :
  - L'hypoxémie artérielle (saturation foetale = 65 %)
  - Les prostaglandines E2 (PGE2) synthétisées par le placenta et la paroi du CA
  - L'adénosine plasmatique



---

# *Persistance du canal artériel*

- La vasoconstriction post-natal du canal artériel survient en quelques heures et entraîne son occlusion complète avant la fin du 4ème jour chez un NN à terme.
  - Chez un nouveau-né prématuré indemne de pathologie respiratoire, la fermeture survient dans les mêmes délais.
  - En cas de MMH, la fermeture est retardée par :
    - Une sensibilité accrue à la PGE2
    - Un taux circulant élevé de PGE2
    - La persistance de l'hypoxie
-

---

# *Persistance du canal artériel*

- *Un canal artériel est considéré pathologique si:*
    - Augmentation importante du débit pulmonaire (aggravation respiratoire)
    - Apparition d'une défaillance cardiaque
    - Vol vasculaire diastolique (shunt gauche-droit) : conséquences hépatiques, rénales, cérébrales et mésentériques (entérocolite ulcéro-nécrosante)
-

---

# *Persistance du canal artériel*

- *Évoquer le diagnostic et évaluer l'importance du shunt :*
    - Clinique : amplitude exagérée des pouls périphériques et souffle systolique
    - Radiographie de thorax : augmentation du volume cardiaque et de la vascularisation pulmonaire
    - Échographie transfontanellaire : vol vasculaire diastolique des artères cérébrales
    - Échographie cardiaque : dilatation des cavités gauches (OG/aorte >1), flux systolo-diastolique dans le CA (doppler couleur)
-

---

# *Persistance du canal artériel*

- *Prise en charge thérapeutique :*
    - Restriction hydro-sodée ± diurétiques
    - Traitement médical : inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (ibuprofène, Indocid)
    - Traitement chirurgical après échec du traitement médical ou en cas de contre-indications :
      - Mise en place d'un clip sur le CA
-

---

# *Thermorégulation*

- In utero, le foetus est dans un environnement thermique stable et adapté
  - À la naissance, craindre le refroidissement
    - *Zone de neutralité thermique:*
      - Environnement thermique qui autorise la plus faible dépense énergétique.
      - T° abdo = 36 à 37 °C en incubateur fermé
      - T° abdo = 36,5 à 37,5 °C en incubateur ouvert
    - *Réponse au froid :*
      - Vasoconstriction des extrémités (>29 SA)
      - Lipolyse : graisse brune
-

---

# *Thermorégulation*

- *Les pertes liées à la thermorégulation = pertes énergétiques*
  - *Facteurs de risques chez le NN de petit poids ou prématuré :*
    - Rapport surface corporelle/poids corporel 4 x > adulte
    - Immaturité cutanée (kératinisation)
    - Tissu adipeux peu abondant
-

---

# *Thermorégulation*

- *Les pertes thermiques se font par 4 mécanismes :*
    - **Conduction:** partie du corps au contact du matelas (30% de la surface)
    - **Convection:** pertes liées à la circulation de l'air (climatisation)
    - **Radiation:** échanges entre 70% de la surface corporelle et les parois de l'environnement.
    - **Évaporation: 0,56 kcal/ml d'eau évaporé**
      - Source principale de pertes de chaleur cutanée : 1/3 par les voies aériennes, 2/3 par voie cutanée
      - Dans la zone de neutralité thermique, les pertes hydriques évaporatives insensibles sont d'autant plus importantes que l'AG et l'âge postnatal sont faibles.
      - Humidité ambiante idéale : **60%** ; sauf < 28SA dans la 1ère semaine : **80%**.
      - A J0, un NN à terme, placé à 50 % d'humidité perdra 5 ml/m<sup>2</sup>/h. La perte par évaporation est 12 fois plus importante chez le prématuré.
-

---

## *L'homéostasie glucidique fœtale*

- Le fœtus vit du glucose maternel.
  - En situation normale, il ne produit pas de glucose.
  - L'insuline sécrétée dès la 20<sup>ème</sup> semaine est l'hormone « dominante ».
  - Rôle peu important des hormones dans le contrôle du métabolisme fœtal.
-

---

# *Les réserves*

- *Au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre, le fœtus constitue des réserves qui lui permettront de faire face à l'interruption du flux de glucose maternel après la naissance.*
    - **Le glycogène:** début de synthèse au 2<sup>ème</sup> trimestre, qui s'accélère après 36 SA. A terme: 50mg/g de tissus.
    - **Les graisses:** stockées sous forme de triglycérides (perméabilité du placenta). Contenu en graisse du nouveau-né: 16%.
-

---

# *L'orage hormonal néonatal*

- **Catécholamines**: taux x 3 à 10
  - **Glucagon**: taux x 3 à 5 et augmentation du nombre de récepteurs
  - Augmentations des **corticoïdes**, de la **TSH**, de la **GH**.
  - Mais **diminution de l'insuline**
-

---

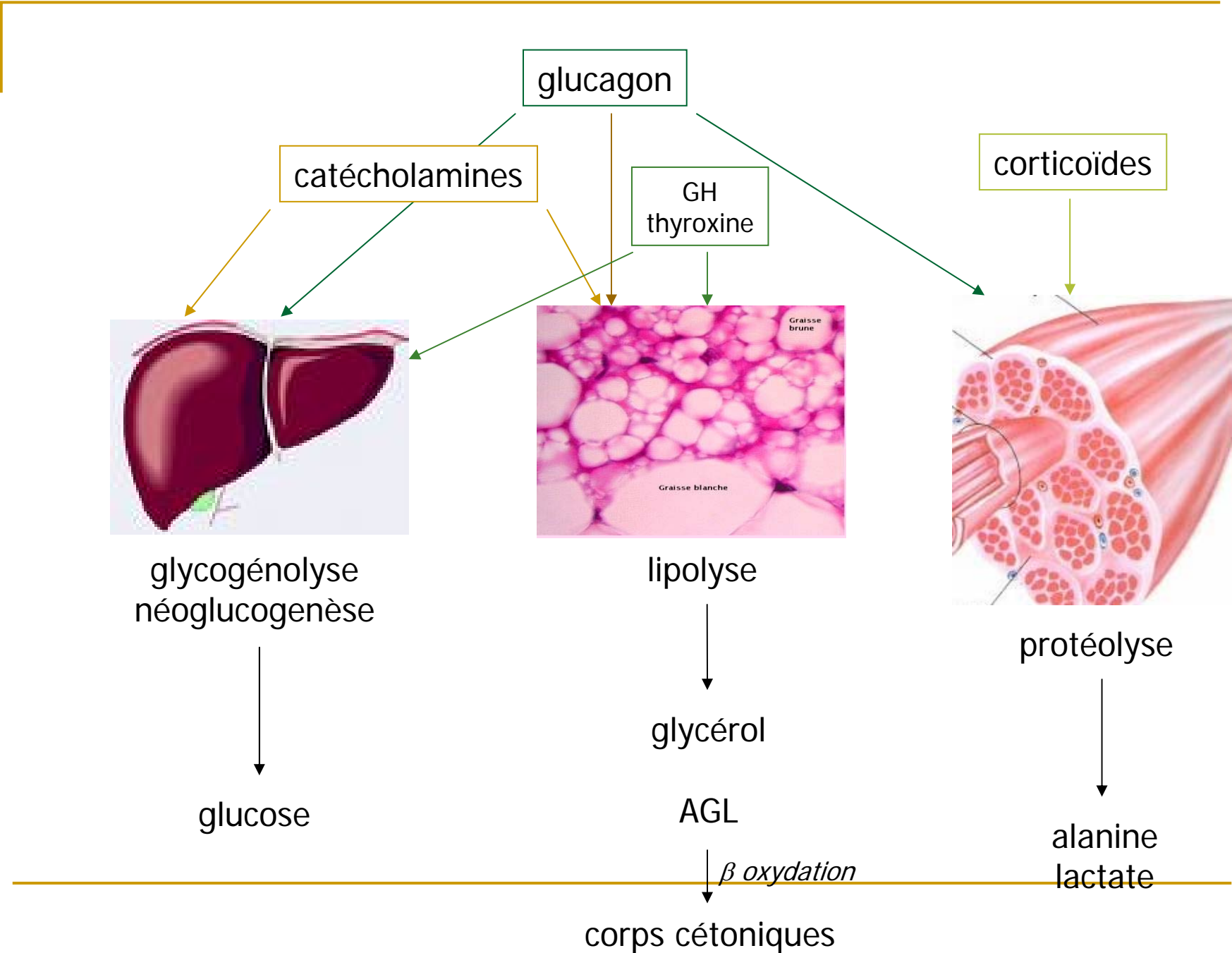
*Activation de plusieurs voies métaboliques à partir des réserves accumulées, sources de substrats énergétiques.*

- Glycogénolyse, néoglucogenèse
- Lipolyse, céto-genèse
- Protéolyse

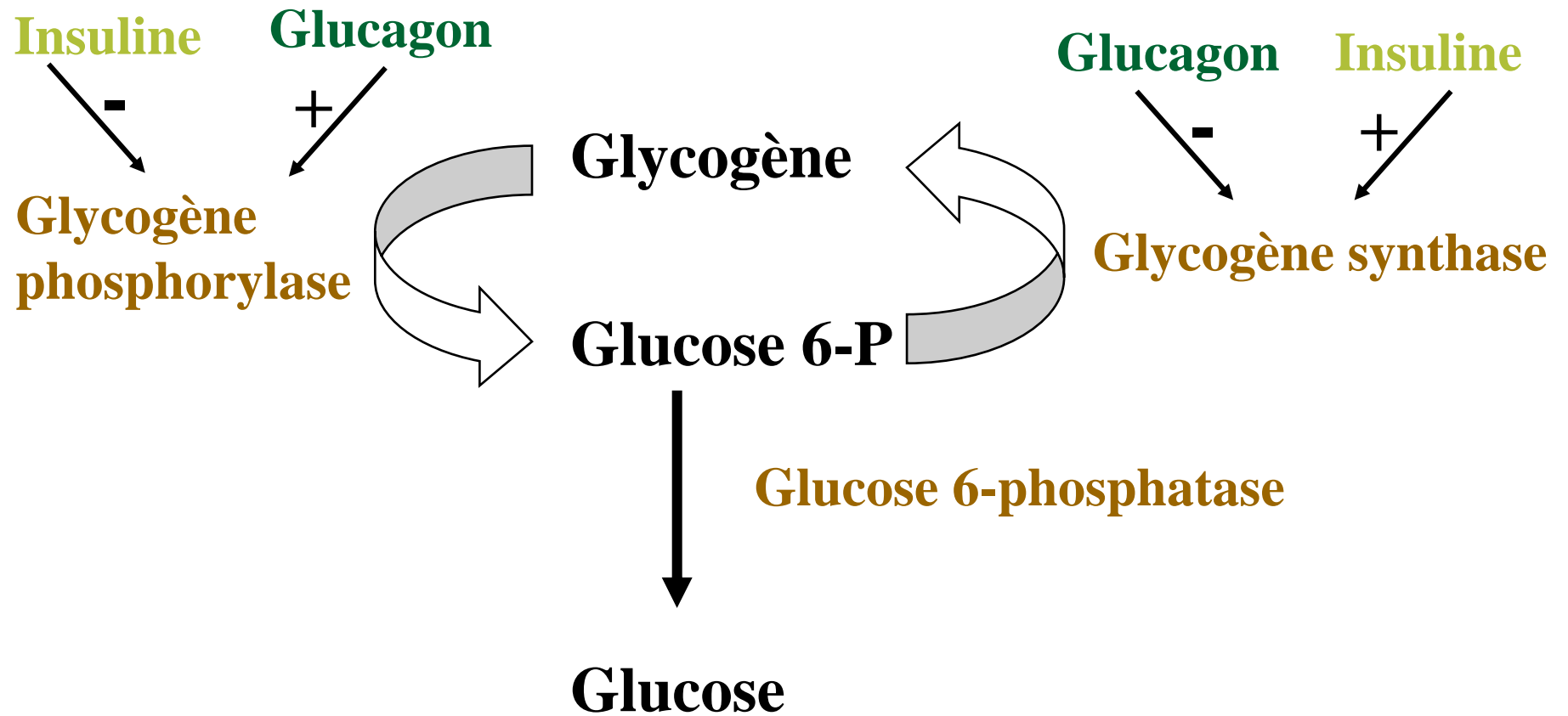


Toutes ces réactions contribuent de façon synergique à l'équilibre glucidique du nouveau-né

---



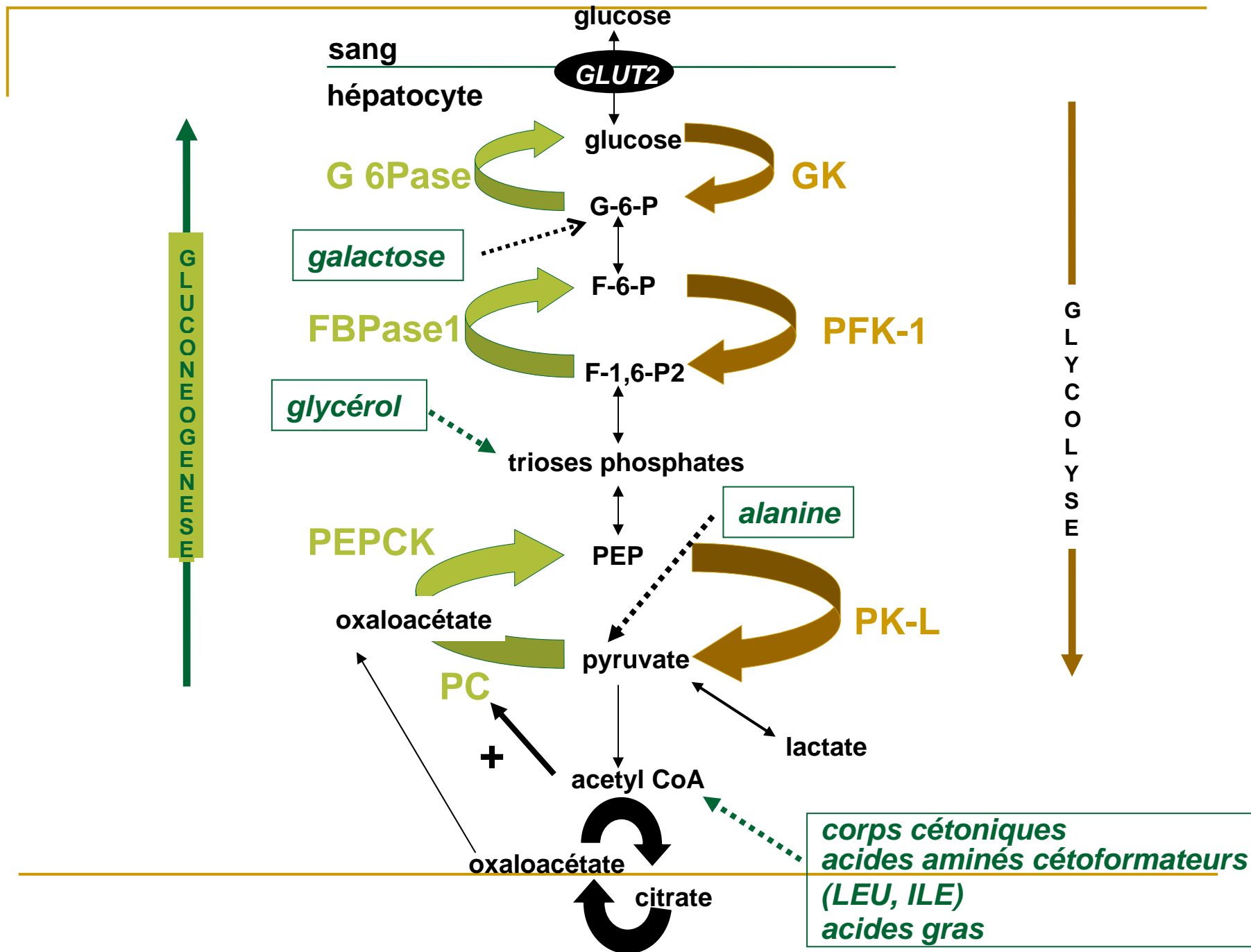
# *La glycogénolyse*



---

# *Néoglucogenèse*

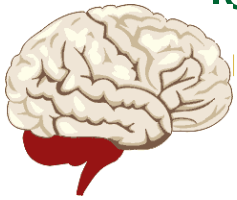
- C'est la production de glucose à partir de précurseurs non glucidiques :
    - Lactate, pyruvate, glycérol
    - Acides aminés glucoformateurs :
      - Alanine
  - Son activation est dépendante de :
    - La synthèse *de novo* à la naissance de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK)
    - Site CRE = cAMP response element
    - Glucagon et catécholamines ↗ AMPc
-

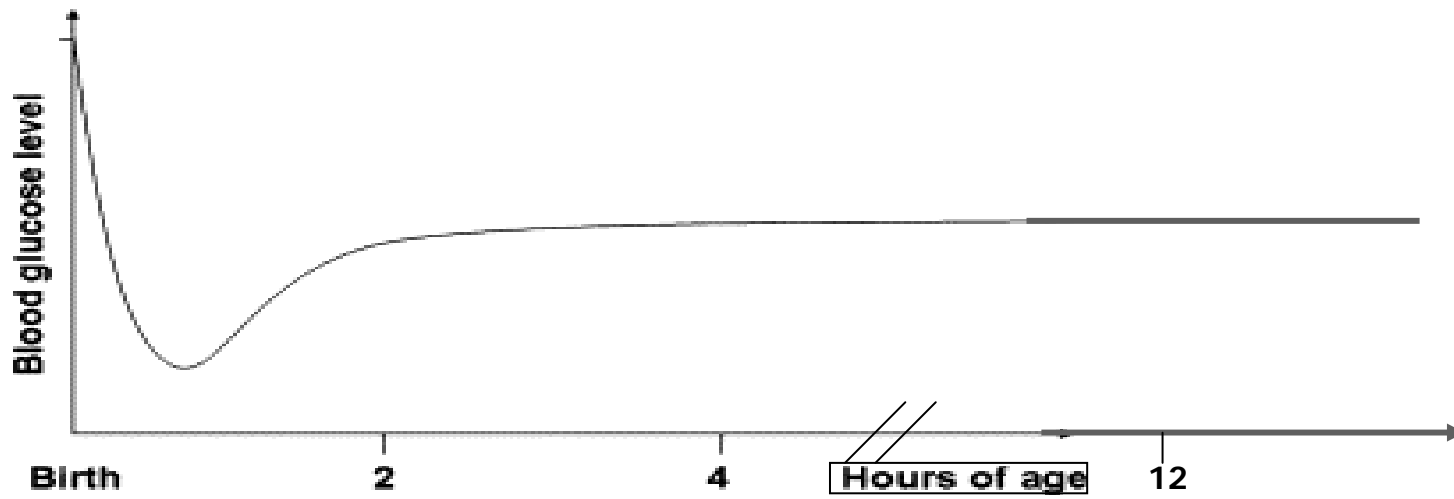


---

# *Rôle du tissu adipeux*

- A la naissance, la lipolyse libère du glycérol et des acides gras libres plasmatiques.
- Le **glycérol** entre directement dans la néoglucogenèse.
- Les acides gras libres produisent des **corps cétoniques** (acétoacétate et  $\beta$ -hydroxybutyrate)
  - => **substrats alternatifs** pour différents tissus dont le cerveau (**rôle de protecteur cérébral**)
  - => **diminution de la demande en glucose tissulaire**





lactate



50 mg/g

*glycogénolyse*

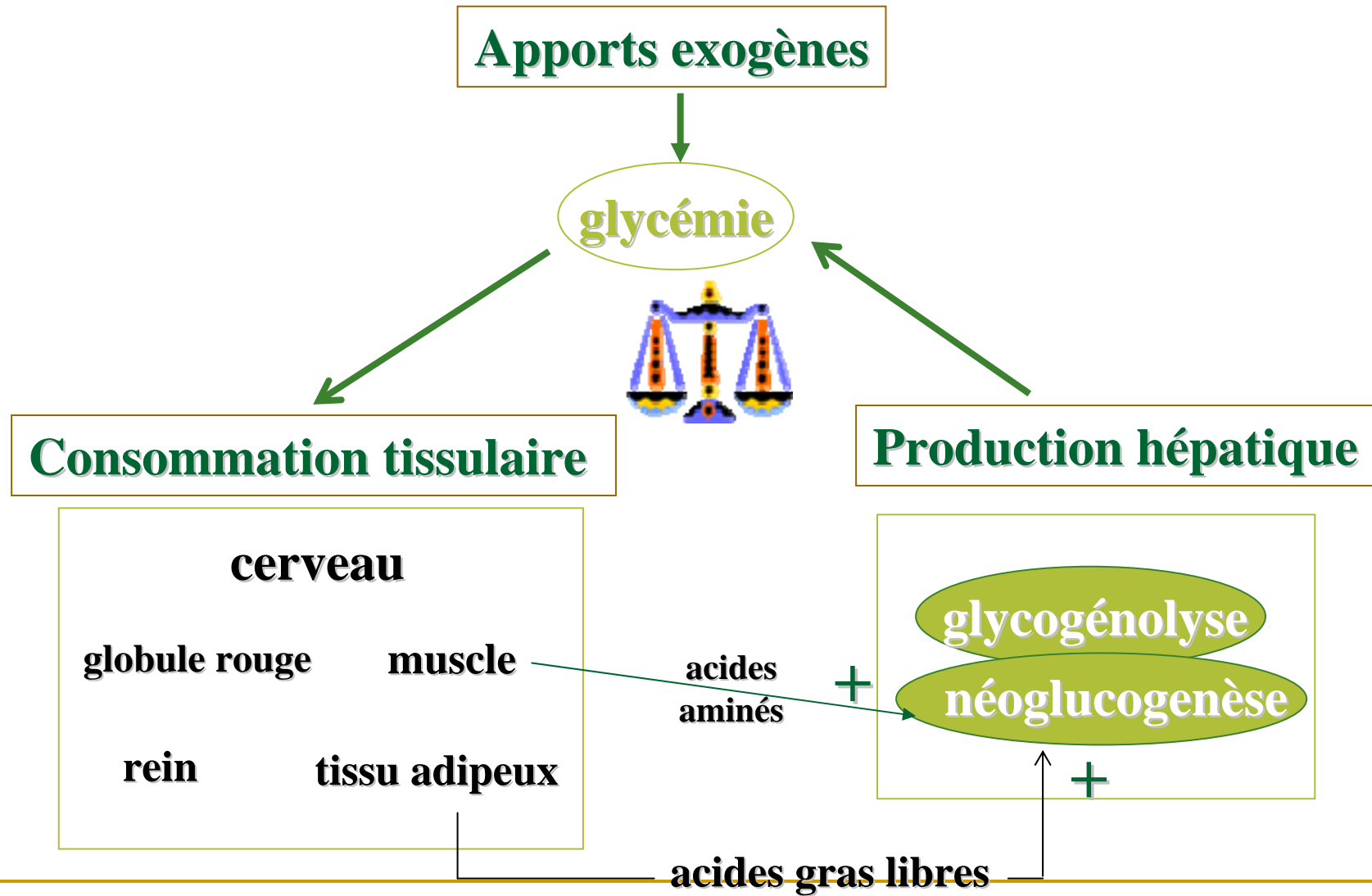
5 mg/g

*néoglucogénèse*

*cétogénèse*



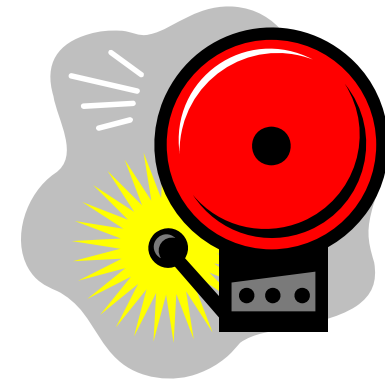
# *Équilibre glucidique néonatal*





*Si un déséquilibre apparaît entre la consommation tissulaire de glucose, la production hépatique ou les apports exogènes:*

=> hypoglycémie



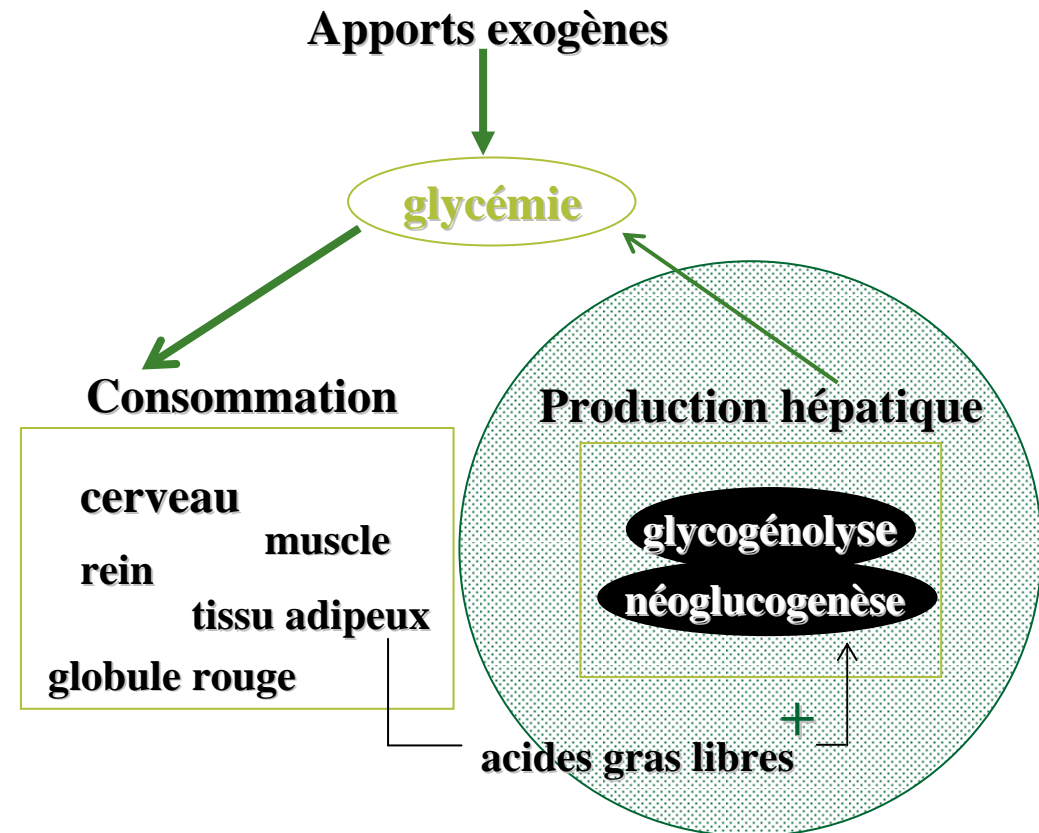
---

# *Quels sont les sujets à risque?*

- Les nouveau-nés qui présentent:
    - Une insuffisance des réserves énergétiques
    - Une augmentation de la demande énergétique
    - Une situation d'hyperinsulinisme
-

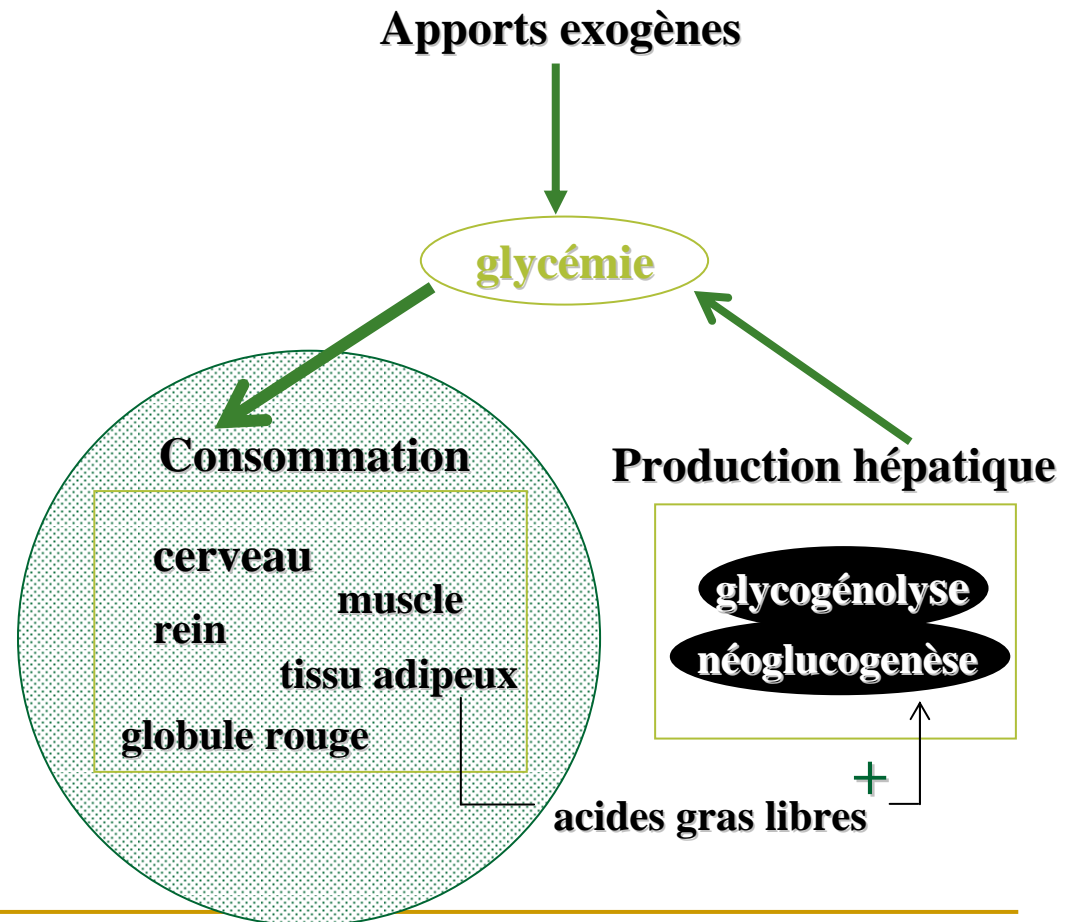
# *Insuffisance des réserves énergétiques*

- Prématuré
  - Restriction de croissance fœtale
- ⇒ Peu de corps cétoniques et de substrats alternatifs
- ⇒ Risques cérébraux majeurs



# *Augmentation de la demande énergétique*

- Hypoxie
- Hypothermie, infection, détresse respiratoire
- Polyglobulie

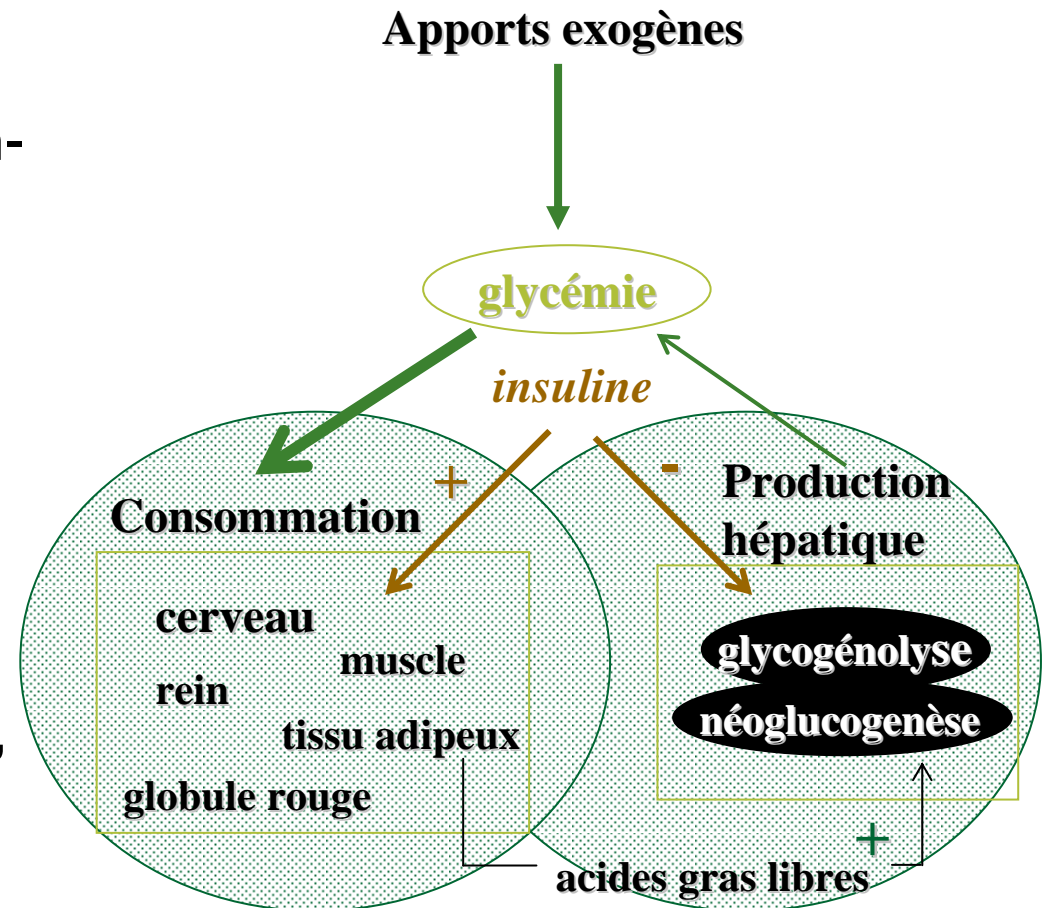


# Hyperinsulinisme secondaire

- Nouveau-né de mère diabétique
- Syndrome de Wiedemann-Beckwith



- Administration excessive de glucose en per partum, prise maternelle de  $\beta$  bloquants ou de diurétiques



---

## *Les situations plus rares et difficilement prévisibles*

- Hyperinsulinisme primaire
  - Les déficits hormonaux
  - Les déficits enzymatiques sur une des voies métaboliques
-

---

## *Comment surveiller la glycémie?*

- Glycémie à la bandelette sur sang total :
    - Technique de dépistage, utilisation simple au lit du malade;
    - Problème de reproductibilité et de fiabilité.
  - Glycémie plasmatique dosée au laboratoire :
    - Toute hypoglycémie dépistée à la bandelette doit être confirmée par ce type de dosage, sans retarder les mesures thérapeutiques.
    - Le prélèvement doit être traité rapidement.
-

---

## *Controverses sur la définition*

- Ces controverses sont le reflet de la difficulté à définir une valeur seuil universelle.
- La valeur de la glycémie à partir de laquelle il existe un risque pour l'enfant dépend de sa situation clinique, nutritionnelle et métabolique.
- Des **niveaux d'intervention** raisonnés en fonction de la situation de l'enfant sont proposés: ils constituent une marge de sécurité et guident la prise en charge nutritionnelle.

*(Cornblatt M, Pediatrics 2000)*

---

---

## *Les niveaux d'intervention*

- Nouveau-né symptomatique:
  - < 45 mg/dl (2.5 mmol/l) avec disparition des symptômes après augmentation de la glycémie.
- Nouveau-né avec facteurs de risque:
  - Surveillance dès 2-3 h de vie, < 36 mg/dl (2 mmol/l)
  - Si hyperinsulinisme, surveillance dès 1 h de vie, < 60 mg/dl (3.3 mmol/l)
- Dans tous les cas, si glycémie < 20-25 mg/dl (1.1-1.4 mmol/l)
  - Apports de glucose intra-veineux urgent
  - Objectif thérapeutique : glycémie > 45 mg/dl (2.5 mmol/l)

*(Cornblatt M, Pediatrics 2000)*

---

---

## *Principes du traitement*

- Situations urgentes (symptômes, glycémie < 25 mg/dl)
    - Minibolus intra-veineux de 2 ml/kg de glucosé à 10%
    - + augmentation des apports de glucose de base
    - Si besoin discuter le cathéter central
    - Utiliser la voie entérale dès que possible (sinon discuter les lipides intra-veineux).
-

---

## *Principes du traitement*

- Autres cas :
    - Privilégier la voie entérale;
    - Augmenter les volumes de lait et si besoin nutrition entérale à débit continu;
    - Enrichir le lait avec la dextrine maltose et le liprocil;
    - Si ces mesures sont insuffisantes, voie intra-veineuse: 5 mg/kg/min ou 72 ml/kg/j de glucosé à 10%.
  - Dans tous les cas, évaluer régulièrement l'efficacité des mesures instaurées.
-

---

# *Adaptation métabolique: ictère néonatal*

- L'ictère correspond à l'accumulation de bilirubine au niveau cutané. Il est le reflet de l'augmentation de la bilirubine libre dans le sang.
  - La bilirubine libre ou non conjuguée (BNC) est libérée par la dégradation de l'hémoglobine.
  - La bilirubine libre passe la barrière hémato-encéphalique et expose au risque d'ictère nucléaire.
-

---

# *Ictère néonatal: facteurs de risques*

- Chez le prématuré ou en cas de RCIU, plusieurs facteurs favorisent l'ictère :
    - La polyglobulie dans le RCIU augmente le nombre de globules rouges hémolysés
    - Les hématomes fréquents chez l'extrême prématuré
    - Immaturité hépatique :
      - Défaut de transport : protéines vectrices Y et Z
      - Défaut de glycuco-conjugaison qui produit la bilirubine liée
-

---

# *Ictère néonatal: facteurs de risques*

- Chez le prématuré ou en cas de RCIU, plusieurs facteurs augmentent le risque **d'ictère nucléaire**:
    - **L'immaturité de la barrière hémato-encéphalique** : passage favorisé de la bilirubine non liée
    - **L'hypoalbuminémie** : la bilirubine libre est fixée sur l'albumine (bilirubine liée), ce qui limite son passage de la barrière hémato-encéphalique
-

# L'ictère

## Bilirubine libre

### Ictère physiologique

Début > H24  
Examen clinique normal  
Modéré  
Durée < 10 jours

### Ictère pathologique

Début < H24  
Examen clinique anormal  
Intense et/ou prolongé

## Bilirubine conjuguée

= cholestase  
toujours pathologique

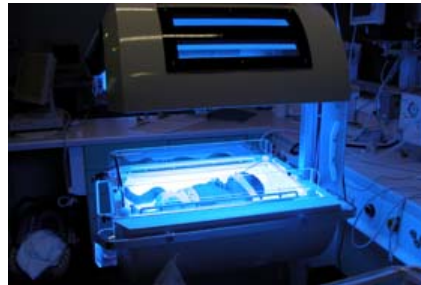
### Hémolyse

#### Coombs direct +

- Incompatibilité rhésique  
Ig anti D, anti-C, anti-e  
RAI +
- Incompatibilité dans les autres sous-groupes (Kell)
- Incompatibilité ABO

#### Coombs direct -

- Infection
- Déficit enzymatique (G6PD)
- Incompatibilité ABO  
(50% Coombs -)



### Déficit ou inhibition de la glycuco-cojugaison

Ictère au lait de mère  
Maladie de Gilbert  
Maladie de Crigler-Najjar



---

# *Ictère néonatal: prise en charge*

## ■ **But :**

- éviter le passage de la barrière hémato-encéphalique par la bilirubine libre et sa fixation aux noyaux gris centraux (ictère nucléaire : léthargie, difficultés d'alimentation, opisthotonos, surdité)

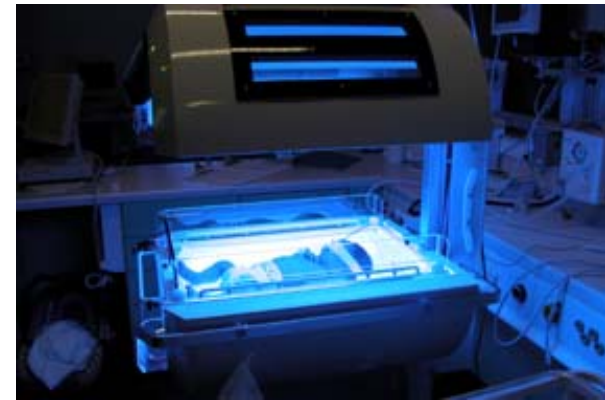
## ■ **Dépistage :**

- Bilirubinomètre transcutané (index ictérique)
  - Dosage sanguin de la bilirubine totale et conjuguée systématique dès J0 ou J1
  - Dosage de la BNL = bilirubine non liée à l'albumine (seuil = 1 mg/dl)
-

# *Ictère néonatal: prise en charge*

## ■ **Photothérapie :**

- Utilise la capacité de la lumière à transformer la BNC liposoluble et toxique en photo-dérivés hydrosolubles et non toxiques éliminés par voie biliaire
- Longueur d'onde la plus efficace : 480 nm (lumière bleue ou verte)
- Appareils standard : 1 à 1,5 mW/cm<sup>2</sup>, diminution de 30 à 40 % en 24 h
- Appareils de photothérapie intensive : 3mW/cm<sup>2</sup>, diminution de 35 à 40 % en 6 heures
- L'efficacité est proportionnelle à :
  - L'énergie = densité de photons
  - La surface exposée
  - La distance à l'enfant (< 50 cm)



---

# *Ictère néonatal: prise en charge*



## ■ **Photothérapie :**

### □ Précautions et effets secondaires :

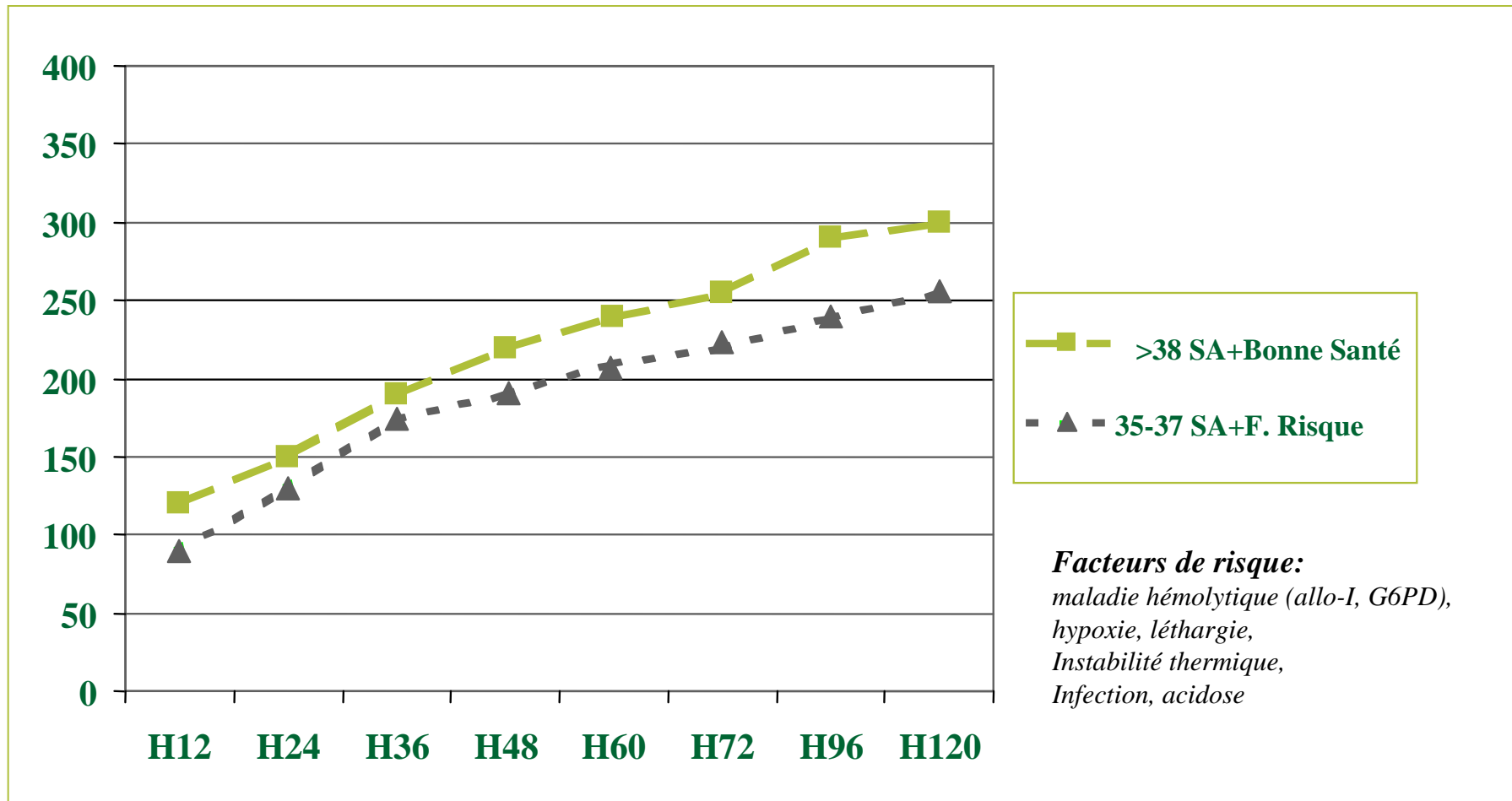
- Protection oculaire
- Augmentation des apports hydriques de 10-15 %
- Surveillance de la température, du scope et du poids
- Bébé « bronze » (augmentation franche de la bilirubine conjuguée)

### □ Indications :

- Bilirubine totale > 10% du poids chez le prématuré
  - Courbes de référence
-

# *Courbes de photothérapie intensive Nnés > 35SA*

*(Bili totale en  $\mu\text{moles/l}$  vs age post natal)*



---

# *Ictère néonatal: prise en charge*

## ■ **Albumine :**

- Associée à la photothérapie
- 1,5 à 2 g/kg sous forme d'albumine à 10% en perfusion de 4 heures

## ■ **Exsanguino-transfusion :**

- Réalisée sur le KTVO
- Rarement indiquée chez le NN prématuré

## ■ **Surveillance :**

- Dosage quotidien de la bilirubine sanguine et contrôle à l'arrêt de la photothérapie
-

---

# *Conclusions*

- L'adaptation à la vie extra-utérine est complexe et met en jeu plusieurs mécanismes déterminants:
    - La préparation in utero des organes et des fonctions (liquide pulmonaire, réserves énergétiques)
    - Des évènements périnataux:
      - Mise en route des systèmes hormonaux (catécholamines)
      - Actions mécaniques néonatales (ventilation pulmonaire)
-

---

## *Conclusions*

- L'adaptation à la vie extra-utérine est complexe et met en jeu plusieurs mécanismes déterminants:
    - L'intégrité des organes et des fonctions (cardiopathies, erreurs innées du métabolisme...)
    - Une parfaite coordination des différentes fonctions (succession temporelle des réactions métaboliques de régulation de la glycémie).
-