

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université Ahmed Zabana- Relizane
جامعة احمد زبانة- غليزان
Faculté des sciences et de la technologie
كلية العلوم والتكنولوجيا
Département de sciences biologique
معهد العلوم البيولوجية

Polycopié pédagogique

Destiné aux étudiants de la 3^{ème} année Licence Biochimie

Préparé par

Dr BENAICHETA NORA

Année universitaire 2020-2021

SYLLABUS

Domaine: SNV

Spécialité : Biochimie

Niveau : 3^{ème} Année licence LMD

Semestre : S5

Identification de la matière d'enseignement

Intitulé : Régulation du métabolisme, Code : UEF 3.1.2

Unité d'enseignement : (UEF 3.1.2), Immunologie et régulation métabolique, Code : UEF 3.1.2

Nombre de Crédits: 04 Coefficient : 02

Volume horaire hebdomadaire total : 03h

- **Cours (nombre d'heures par semaine) : 03h**
- **Travaux dirigés (nombre d'heures par semaine) : 1.30**
- **Travaux pratiques (nombre d'heures par semaine) : 00**

Responsable de la matière d'enseignement

Nom, Prénom, Grade : BENAICHETA Nora, maitre de conférences B

Email : nbenaicheta@gmail.

Description de la matière d'enseignement

Ce cours se situe dans la continuité de l'enseignement de biochimie de la deuxième année. Il aborde les voies métaboliques, c'est-à-dire les séquences de réactions chimiques catalysées, au niveau cellulaire par des enzymes et permettant soit la synthèse de composés (voies anaboliques), soit la dégradation de molécules ou de biomolécules (voies cataboliques), ainsi que les particularités des principaux organes impliqués dans le métabolisme humain.

De plus, l'accent sera mis sur les interrelations entre les grandes voies de dégradation et de biosynthèse des molécules biologiques et sur les processus de régulation. En particulier, le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides et certains mécanismes essentiels de réactions seront décrits et on soulignera le rôle des principaux coenzymes. Une attention particulière sera portée sur la régulation des différents métabolismes et aux conséquences pathologiques résultant de leurs dysfonctionnement.

Contenu de la matière d'enseignement

Première partie

1. Interrelations entre les différents métabolismes

2. Régulations non endocriniennes

3. Régulations endocriniennes

- Concepts de base en endocrinologie
- Les glandes endocrines
- Relation fonctionnelles entre système nerveux, système endocrinien et système immunitaire

4. Régulation hormonale du métabolisme glucidique

- a. Rappels sur le métabolisme glucidique
- b. Régulation hormonale : rôle de l'insuline et du glucagon, rôle des catécholamines rôle des hormones thyroïdiennes, rôle des glucocorticoïdes, rôle des hormones digestives, hormones dérivant des acides aminés (sérotonine, dopamine,)
- c. La régulation du métabolisme du glycogène et régulation hormonale (foie, muscle)
- d. Exemples de pathologies dues un dérèglement du métabolisme des glucides (intolérance au lactose, diabète type 1, maladie de Fabry.....)

Deuxième partie

5. Régulation hormonale du métabolisme protéique

- Biosynthèse des protéines
- Néoglucogenèse
- Régulation hormonale : Rôle de l'insuline, Rôle de la GH, Rôle des hormones sexuelles, Rôle des glucocorticoïdes, Rôle d'autres hormones

6. Régulation hormonale du métabolisme lipidique

- a. Rappels sur le métabolisme lipidique
- b. Régulation hormonale : lipogenèse, Lipolyse, Régulation du métabolisme du cholestérol (synthèse et catabolisme) et Cétogenèse
 - Régulation du métabolisme par des hormones stéroïdiennes (le cortisol)
 - Exemples de pathologies dues un dérèglement du métabolisme des lipides (hypercholestérolémie et athérosclérose, hypertriglycémie,...)

7. Régulation du métabolisme phosphocalcique et pathologies (nanisme, gigantisme...).

8. Les relations fonctionnelles entre le système immunitaire et le système endocrinien.

Table des matières

Première partie

<i>Interrelations entre les différents métabolismes</i>	01
I. Schéma général du métabolisme énergétique chez les animaux.....	01
II. Séquence des différentes périodes a l'issue d'un repas.....	01
III. Métabolisme selon les organes et les tissus.....	01
IV. Interactions entre les différents métabolismes.....	02
V. Environnement des échanges : le sang des animaux	02
VI. Echanges inter-tissulaires	03
<i>Régulations non endocriniennes</i>	04
I. Régulation du métabolisme.....	04
II. Signaux internes à la cellule.....	04
III. La régulation en passant d'un état métabolique à un autre?.....	04
IV. Mécanisme enzymatiques allostériques.....	04
<i>Régulation endocrinienne</i>	07
I. Généralité.....	07
II. Glande endocrine.....	07
a. Types de glandes.....	07
b. Les principales glandes endocrines.....	07
III. Hormones.....	08
III.1. Classification des hormones.....	08
III.2. Mode d'action cellulaire des hormones.....	08
III.3. Transport des hormones.....	09
III.4. Propriétés des hormones.....	09
III.5. Régulation.....	09
IV. Complexe hypothalamo-post-hypophysaire.....	10
IV.1. Adenohipophyse et hypothalamus.....	10
IV.2. Caractéristiques des hormones hypothalamiques contrôlant l'antéhypophyse	10
<i>Régulation hormonale du métabolisme glucidique</i>	
I. Mise en place générale.....	12
II. Glucides alimentaires.....	12
III. Transport cellulaire du glucose	12
IV. Catabolisme glucidique (La glycolyse).....	12

IV.1. Définition.....	13
IV.2. Les deux phases de la glycolyse.....	13
IV.3. Bilan énergétique.....	14
V. Anabolisme glucidique : néoglucogenèse (ou gluconéogenèse).....	15
V.1. Définition.....	15
V.2. Lieu de son déroulement	15
V.3. Néoglucogenèse à partir du pyruvate et de lactate.....	15
V.4. Bilan.....	17
VI. Régulation.....	17
VI.1. Régulation pancréatique.....	18
VI.2. Régulation adrénalinique.....	19
VII. Métabolisme du glycogène.....	19
VII.1. Glycogéogénèse (Biosynthèse du glycogène).....	19
- Biosynthèse des chaines linéaires.....	19
- Régulation de la glycogéogénèse.....	21
VII.2. Glycogénolyse.....	21
- Catabolisme du glycogène d'origine alimentaire.....	21
- Catabolisme du glycogène endogène.....	21
IIX. Pathologies liées au métabolisme glucidique.....	22
Deuxième partie	
<i>Régulation hormonale du métabolisme protéique.....</i>	24
I. Généralité.....	24
II. Paramètres cinétiques du métabolisme protéique.....	24
III. Renouvellement des protéines.....	25
IV. Régulation du métabolisme des protéines.....	26
<i>Régulation hormonale du métabolisme lipidique.....</i>	28
I. Généralité.....	28
II. Principales fractions lipidiques circulantes.....	28
III. Métabolisme des lipoprotéines.....	28
III.1. Lipoprotéines.....	28
III.2. Classification des lipoprotéines.....	29
III.3. Apoprotéines.....	30
III.4. Métabolisme et devenir des lipoprotéines.....	30

a- La voie des lipides exogènes.....	30
b- La voie des lipides endogènes.....	31
c- Le transport inverse du cholestérol.....	32
IV. Pathologie liées au métabolisme des lipoprotéines.....	34
Régulation du métabolisme phosphocalcique.....	35
I.Introduction.....	35
II. Rôles du calcium et du phosphore.....	35
II.1. Rôle du calcium.....	35
II.2. Rôle du phosphore.....	35
III. Répartition dans l'organisme.....	35
IV. Cycles.....	36
IV.1. Cycle du calcium sur 24h.....	36
IV.2. Cycle du phosphore sur 24h.....	36
V. Homéostasie phosphocalcique.....	37
IV.1. Les sites de régulation.....	37
IV.1.1. Le tube digestif (absorption).....	37
IV.1.2. Le rein (élimination).....	37
V.2. Régulation hormonale.....	38
IV. Pathologies liées au métabolisme phosphocalcique.....	38
Les relations fonctionnelles entre le système immunitaire et le système endocrinien.....	39
I.Interrelation thymus-glandes endocrines.....	39
II. Rôle immunitaire du thymus.....	39
III. Interrelation hormones-cellules immunitaires.....	39
➤ Action hormones sur les lymphocytes.....	39
Références bibliographiques.....	41

Première partie

Interrelations entre les différents métabolismes

I. Schéma général du métabolisme énergétique chez les animaux

- Après digestion des grosses molécules polymériques provenant des aliments (protéines, polysaccharides et lipides), il résulte des sous-unités monomériques correspondant respectivement aux acides aminés, sucres simples (glucose) et acides gras (+ glycérol).
- Le catabolisme, deuxième partie du métabolisme, génère de l'ATP (adénosine triphosphate) et des petites molécules élémentaires (Eau, gaz carbonique).
- Le métabolisme énergétique se compose de différents systèmes polyenzymatiques métaboliques (ensemble de réactions qui s'enchaînent les unes aux autres). Une partie de ces réactions est spécifique à un substrat et les autres sont communes aux autres substrats.
- La glycolyse est spécifique au glucose et la bêta-oxydation, spécifique à la dégradation des acides gras.
- Le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire sont des systèmes polyenzymatiques non-spécifiques.

II. Séquence des différentes périodes a l'issue d'un repas

Il existe trois périodes : période absorptive (post prandiale, 4 premières heures après un repas), période post absorptive (4 à 12 heures après un repas : le matin à jeûn) et période de jeûne (au-delà de 16 heures après un repas).

- **Période absorptive:** En présence de l'insuline, le métabolisme est orienté vers des synthèses en vue de stocker des glucides et des lipides. L'effet de l'insuline est d'ordre anabolique. Etant disponible, le glucose peut être utilisé comme source d'énergie par tous les tissus.
- **Période post absorptive :** Le rapport insuline/glucagon diminue. Il s'agit d'une période catabolique caractérisée par la dégradation du glycogène (phosphorolyse du glycogène), dégradation des réserves lipidiques et dégradation des protéines.
- **Période du jeûne :** L'action du glucagon (hormone hyperglycémiant) sera renforcée par celle de l'adrénaline et de la noradrénaline pour assurer le maintien de la glycémie et la fourniture du glucose au cerveau et des substrats énergétiques alternatifs aux autres tissus.

III. Métabolisme selon les organes et les tissus

Même s'il y'a plusieurs de points communs, le métabolisme reste lié au type de tissu ou organe. Dans un organisme il existe des cellules glucodépendantes et des cellules

glucoindépendantes. Les premières ne peuvent utiliser que le glucose comme substrat énergétique (cas des neurones du cerveau), les cellules glucoindépendantes (muscles, adipocytes) utilisent indifféremment le glucose et les acides gras. Ces cellules ont un transporteur au glucose (GLUT4) qui permet à l'insuline d'agir dessus et leur permettre de pomper le glucose dans le sang. .

IV. Interactions entre les différents métabolismes

Quel que soit l'état nutritionnel de l'organisme, chez les animaux, le métabolisme hépatique est déterminant et oriente ceux des autres tissus. Le foie reçoit les nutriments, les traite, élabore les substrats nécessaires à chaque tissu et les distribue.

V. Environnement des échanges : le sang des animaux

Par sa fonction circulatoire, le sang assure les échanges de l'oxygène, de métabolites et des hormones entre tous les tissus d'un organisme animal. Les principaux échanges réalisés sont les suivants :

- Transport des nutriments de l'estomac et de l'intestin au foie, du foie et des tissus adipeux aux autres tissus.
- Transport des déchets aux reins pour leur élimination.
- Transport de l'oxygène du poumon jusqu'aux tissus et prise en charge du CO₂ produit par la respiration tissulaire et transport jusqu'aux poumons.

Compte tenu de son rôle d'échangeur, capable d'atteindre tous les tissus, le sang joue un rôle analogue à celui du système nerveux car ils interviennent tous les deux dans les systèmes de régulation. Un individu humain adulte a un volume de sang de 5 à 6 l.

- Les trois types de cellules sanguines à savoir, les hématies, les leucocytes et les plaquettes occupent la moitié de ce volume.
- L'autre moitié du volume est assurée par la fraction liquide appelée plasma sanguin, constitué de 90 % d'eau et de 10 % de substances dissoutes. La composition révèle la présence de nombreux composés, substances dissoutes, ions minéraux et glucose. Les substances biochimiques sont représentées par les protéines plasmatiques (70% des substances dissoutes) parmi lesquelles : les immunoglobulines (anticorps circulants), l'albumine, les lipoprotéines, la transferrine pour le transport du fer et les protéines de la coagulation.

Les ions minéraux (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, etc.) et les composés de faible poids moléculaire y sont soumis à régulation stricte car leur composition varie peu malgré les apports alimentaires. Le rein joue un rôle fondamental dans le maintien de cet équilibre.

Le glucose mérite une mention spéciale car sa concentration sanguine qui est de 80mg/ 100 ml est soumise aussi à une régulation très efficace. Le cerveau a un besoin absolu en glucose et un grand nombre de systèmes de régulation sont mis en place et en œuvre à cette fin.

VI. Echanges inter-tissulaires

- Echanges inter-tissulaire à l'état absorptif

Un repas riche en nutriments (glucides et protéines) déclenche la sécrétion de l'insuline et l'élévation de son taux dans le sang. Le glucagon est à son bas niveau. Les effets de l'insuline sont essentiellement d'ordre anabolique.

Le passage préalable de tous les nutriments par le foie permet à ce dernier d'ajuster la glycémie et de jouer son rôle de régulateur.

- Le glucose alimentaire est distribué à tous les tissus. Son entrée dans les hépatocytes et le cerveau ne requiert pas de transporteurs. Il n'en est pas de même pour les muscles et les adipocytes, chez lesquels l'entrée du glucose est favorisée par l'insuline qui mobilise les transporteurs membranaires spécifiques (GLUT4).

- Les acides aminés sont aussi distribués à tous les tissus qui en ont besoin pour le renouvellement de leur structure et la synthèse de protéines nouvelles.

- Les triglycérides, en provenance de l'intestin grêle sous forme de chylomicrons, sont conduits aux adipocytes. Ces derniers en extraient, à leur surface, les acides gras. Les chylomicrons restants et les résidus protéiques (apolipoprotéines) retournent au foie pour récupération ou élimination. Le glycérol est utilisé pour la synthèse du glucose.

- La lipogenèse active qui se déclenche dans le foie à la suite d'une glycolyse active et à la formation d'un excès d'acétyl-CoA, conduit à la synthèse des acides gras et des triglycérides. Ces derniers associés à des apoprotéines forment des VLDL qui sont excrétés et acheminés vers les adipocytes pour le stockage des triacylglycérols. Après un repas il s'établit au bout de quelques heures une circulation et un échange de substrats entre les différents tissus.

Régulations non endocriniennes

I. Régulation du métabolisme

La cellule est le siège de séquences de réactions conduisant à la production d'énergie et à la synthèse de produits finaux. Les voies métaboliques doivent être coordonnées de façon à satisfaire les besoins de la cellule. De plus, les cellules ne fonctionnent pas isolément. Elles forment une communauté dans laquelle circulent des informations. Il s'est ainsi développé un système de communication évolué qui règle le fonctionnement des tissus d'un organisme. Cette communication est assurée par des signaux régulateurs parmi lesquels : les hormones, le système neurotransmetteur et la disponibilité de nutriments.

II. Signaux internes à la cellule

Le fonctionnement d'une voie métabolique peut être modulé par des signaux issus de la cellule. La vitesse d'une voie ou d'un cycle métabolique peut être influencée par

- La disponibilité des substrats.
- La rétro-inhibition (inhibition de l'activité d'une enzyme par un produit),
- La modification dans les niveaux des effecteurs allostériques (activateurs ou inhibiteurs).

Ces signaux intracellulaires produisent des réponses rapides et spécifiques. Ils sont importants et responsables de l'ajustement momentané du métabolisme.

➤ Les signaux externes : communication cellulaire

L'aptitude à répondre à des signaux extracellulaires est essentielle pour la survie, la croissance et le développement aussi bien des procaryotes que des eucaryotes. L'information entre des cellules fournit un ajustement au niveau de plusieurs métabolismes. Le temps de réponse est habituellement plus long que celui observé dans la cellule (communication intracellulaire). La circulation de l'information entre les cellules peut se faire de deux manières : Communication directe entre cellules ou communication par l'intermédiaire de molécules chimiques.

1. Communication directe entre cellules : Elle peut être assurée par le contact surface à surface et, dans certains tissus, par la formation de ponts entre les cytoplasmes de deux cellules adjacentes.

2. Transport d'hormones et de neurotransmetteurs : Les molécules chimiques sont véhiculées par le sang ou par la sève vers les cellules cibles. Dans le métabolisme énergétique, c'est la circulation sanguine qui les transporte. Elles prennent le nom d'hormones lorsqu'elles sont excrétées par les glandes endocrines ou neurotransmetteurs quand elles sont libérées par le système nerveux. Elles peuvent être aussi lipophiles ou hydrophiles.

Les hormones ou les transmetteurs lipophiles peuvent avoir leurs récepteurs sur la membrane plasmique et former lors de la fixation un complexe récepteur-signal qui est à l'origine de la communication entre cellules. Compte tenu de leur lipophilie, elles peuvent traverser la membrane plasmique pour rejoindre leur récepteur spécifique localisé dans le cytosol ou dans le noyau. Ici encore le complexe récepteur-signal formé se fixe dans une région promotrice d'un gène dont il stimule la transcription.

Les hormones ou transmetteurs hydrophiles ne peuvent pas traverser la membrane plasmique et possèdent tous leur récepteur localisés à la surface membranaire. Leur fixation sur le récepteur va déclencher une série de réactions en cascades produisant des effets intracellulaires.

III. La régulation en passant d'un état métabolique à un autre

La régulation du métabolisme passe par la modulation des activités enzymatiques de différents types. Cinq types de régulations enzymatiques sont à considérer.

1. Régulation à travers la modification de la cinétique d'enzymes michaéliennes (rétroinhibition)

Activité enzymatique changeant en fonction de la concentration en substrat

2. Régulation à travers les enzymes allostériques (allostérie) (modifications non covalentes)

Activité enzymatique modulée par des effecteurs allostériques avec des modifications non covalentes et réversibles (transitions allostériques).

3. Régulation par modification covalente de la structure enzymatique

- Activation permanente d'un précurseur inactif par hydrolyse (ex: prohormone).

- Modifications covalentes réversibles (ex: phosphorylation et déphosphorylation).

4. Régulation par les isoenzymes

Formes d'une même enzyme catalysant la même réaction mais à des vitesses différentes (paramètres V_{max} et K_m différents), ex : glucokinase et hexokinase

5. Régulation par changement du taux de synthèse d'enzymes (turn-over : induction ou répression)

- Action directe sur la synthèse des protéines (action au niveau du génome par induction ou répression).

- Actions d'hormones.

IV. Mécanisme enzymatiques allostériques

Les enzymes allostériques sont des enzymes dont la cinétique peut être modifiée réversiblement par des effecteurs (inhibiteurs et activateurs). Lorsqu'une enzyme allostérique

appartient à une chaîne métabolique, il arrive fréquemment que le produit terminal de la chaîne soit un inhibiteur allostérique de la première enzyme de celle-ci, ce qui évite une accumulation de ce produit final.

Les enzymes allostériques sont formées d'un nombre pair de sous-unités avec un axe de symétrie. Il existe un état actif appelé R et un état inactif T. Les deux formes sont en équilibre.

Cet équilibre est déplacé par les activations et les inhibiteurs. La cinétique des enzymes allostériques est sigmoïde, ce qui témoigne de la coopérativité des molécules de substrat vis-à-vis de l'enzyme, l'enzyme n'est pas active avec de faibles concentrations de substrats, sauf en présence d'activateur.

Régulation endocrinienne

I. Généralité

Le système endocrinien est constitué de l'ensemble des glandes endocrines, c'est le second système de régulation de l'organisme, il fonctionne en synergie avec le système nerveux. Il agit sur les cellules de l'organisme par l'intermédiaire des hormones. La réponse des cellules cibles survient après un temps de latence de quelque seconde à plusieurs jours. Il comprend : le cerveau, les glandes endocrines, les hormones qu'elles sécrètent et les récepteurs hormonaux.

Il permet de réguler la croissance et le développement à tous les âges de la vie (de la croissance foetale au vieillissement), et permet à l'organisme de s'adapter aux différentes situations physiologique et pathologique, garantissant ainsi l'homéostasie de l'individu.

II. Glande endocrine

Organe constitué de cellules glandulaires dont la fonction est d'assurer la synthèse permanente, le stockage et la libération sur signal d'une ou de plusieurs substances appelées hormones qui sont déversées directement dans le sang.

Une glande endocrine est richement vascularisée. Elle ne possède pas de canal excréteur, se distinguant ainsi des glandes exocrines qui assurent la libération du produit de leur sécrétion dans le milieu extérieur par voie canalaire.

a. Types de glandes

- Les glandes exocrines : sécrétion par un canal : les glandes sudoripares et salivaires.
- Les glandes endocrines : déversent leurs sécrétions dans le sang : la thyroïde et les surrénales.
- Les glandes mixtes : possèdent les deux types de sécrétion : le pancréas.

b. Les principales glandes endocrines

Les glandes endocrines sont : l'hypothalamus, qui fait partie intégrante du système nerveux mais qui sécrète aussi des hormones, l'hypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales, le pancréas (insuline et glucagon), les gonades, et le rein (rénine et angiotensine).

Il ya aussi d'autres glandes :

- **L'épiphyse (ou glande pinéale)** : de forme conique, située en arrière du 3^{ème} ventricule.

A partir de la sérotonine elle sécrète, sur un rythme circadien, la mélatonine dont le rôle est d'établir le cycle jour-nuit et d'empêcher la maturation sexuelle (en inhibant la libération de LH-RH) chez l'enfant.

- **Le thymus** est une glande bilobée située dans le thorax, en arrière du sternum, elle varie de taille et d'activité selon l'âge, plus volumineuse et plus active dans l'enfance, régressant

ensuite progressivement (fibro-adipose). Elle sécrète la thymopoïétine et la thymosine dont le rôle concerne l'immunité. Les lymphocytes immatures produits par la moelle osseuse, lors de leur passage dans le thymus, sous l'influence de ces hormones, se divisent rapidement et se transforment en Lymphocytes T.

III. Hormones

Substances chimiques sécrétées par des cellules spécialisées qui exercent leur action sur des cellules cibles, ce sont des messagers déversés dans le sang et assurent la transmission de l'information d'une glande à une autre glande, à un tissu ou à un organe.

La synthèse hormonale est continue mais les hormones sont libérées selon les besoins de l'organisme, parfois, leur taux varie dans la journée (variations cycliques).

III.1. Classification des hormones

Les hormones peuvent se répartir en trois groupes en fonction de leurs natures biochimiques :

- **Les hormones peptidiques** : petites protéines synthétisées par les ribosomes du réticulum endoplasmique granulaire et empaquetées par l'appareil de Golgi dans des vésicules sécrétoires. Elles représentent la majorité des hormones, elles ont une taille variable.

Elles sont synthétisées sous forme de gros peptides inactifs, des prohormones qui seront activées au moment où on en aura besoin. Ces activations seront enzymatiques ; il y aura une rupture de la prohormone qui donnera une hormone active.

Le lieu d'activation est fonction de la localisation des enzymes (dans les cellules endocrines, le sang ou les cellules cibles).

- **Les hormones stéroïdes** : synthétisées dans le cytosol à partir du cholestérol, elles traversent la bicouche lipidique.

- **Les hormones monoaminées** : dérivent presque toutes d'un acide aminé, la tyrosine, ce sont donc de petites molécules.

III.2. Mode d'action cellulaire des hormones

Seules les cellules cibles de l'hormone sont sensibles aux hormones puisqu'elles possèdent des récepteurs spécifiques de l'hormone. C'est la présence du récepteur hormonal qui confère à la cellule cible sa sensibilité *vis à vis* de l'hormone.

Les récepteurs sont spécifiques pour une hormone donnée mais une hormone peut avoir plusieurs types de récepteurs membranaires.

- **Les hormones à récepteur intracellulaire** : Les hormones liposolubles (H. thyroïdienne et H. stéroïdes) traversent la membrane phospholipidique de la cellule cible et forment un complexe hormone-récepteur cytosolique (ou nucléaire) spécifique. Ce complexe migre dans

le noyau et interagit avec l'ADN : active l'expression des gènes codant pour la synthèse d'une protéine (souvent une enzyme).

- **Les hormones à récepteur membranaire** : Les hormones se fixent aux récepteurs membranaires. La formation du complexe H-R entraîne une cascade de réactions intracellulaires qui aboutit à la formation d'un second messager. Le second messager induit une réponse de la cellule cible : il s'agit le plus souvent de l'activation d'enzymes inactives (protéines kinases) en enzymes actives.

III.3. Transport des hormones

Les hormones hydrosolubles circulent librement dans le sérum, alors que les hormones hydrophobes circulent dans le sang sous forme liée à des protéines spécifiques et à l'albumine ou la pré-albumine. La protéine de transport ne libère l'hormone stéroïde qu'au niveau des capillaires sanguins qui irriguent les organes cibles. Une fois libérée le stéroïde traverse la paroi du capillaire. Seule la fraction libre de l'hormone est active et interagit avec son récepteur

III.4. Propriétés des hormones

- Agissent à des doses faibles.
- Leur catabolisme est rapide (quelques heures).
- Une fois sécrétée, une hormone est dégradée par des enzymes dans les cellules cibles, dans les reins ou dans le foie.
- Les hormones ont une durée d'action de 20 minutes à plusieurs heures.
- Le temps de latence d'une hormone varie de quelques secondes à plusieurs jours.

III.5. Régulation

Il existe trois stimulus de la sécrétion des hormones : stimulus humoral, stimulus nerveux, stimulus hormonal.

1- Stimulus humoral : la sécrétion est contrôlée par un soluté.

Ex : - Le taux de glucose détermine la quantité d'insuline qui doit être sécrétée.

- La baisse de la calcémie entraîne la libération de la PTH.

2- Stimulus nerveux : la sécrétion est contrôlée par le système nerveux.

Directement : Ex : régulation de la libération des catécholamines par la médullo-surrénale.

Indirectement : Modification de la libération hormonale par des stimulations sensibles ou par certains états émotionnels Ex : la prolactine.

3- Stimulus hormonal : la sécrétion est contrôlée par une hormone, Ex le système hypothalamo-hypophysaire-glande périphérique.

La régulation hormonale se fait aussi par rétrocontrôle ou feed back donc, elle peut être influencée par 2 substances : l'hormone elle-même ou le produit dont elle règle la production . Le but de l'auto régulation est de revenir en permanence à un état.

- Notion de rétro contrôle négatif.

- Notion de rétro contrôle positif.

IV. Complexe hypothalamo-post-hypophysaire

Le complexe Hypothalamo-Post-Hypophysaire est constitué de 3 éléments :

- Le **NSO** et le **NPV** : Lieux de synthèse de l'ADH (Vasopressine ou AVP) et de l'Ocytocine
- Le tractus supraopticohypophysaire : transport hormonal axonal.
- La post hypophyse : Lieu de stockage et de réserve des H. hypothalamo posthypophysaires.

Les hormones post-hypophysaires :

L'ADH et l'ocytocine : 2 nonapeptides de formule connue ne diffèrent que de 2 AA.

L'ADH et l'ocytocine contenues dans des granules sécrétoires sont stockées dans les terminaisons axonales de la neurohypophyse.

Lorsque les neurones du NSO et NPV sont stimulés, les hormones sont déversées par exocytose.

IV.1. Adenohypophyse et hypothalamus

Certains neurones de l'hypothalamus ventral ont des axones qui déversent les facteurs hypothalamiques dans un réseau capillaire dans l'infundibulum.

Par l'intermédiaire du système porte hypothalamo hypophysaire, les hormones hypothalamiques gagnent l'adénohypophyse et y régissent son activité sécrétrice.

IV.2. Caractéristiques des hormones hypothalamiques contrôlant l'antéhypophyse

- Elles sont toutes de nature peptidique.
- Leur demi-vie est très brève (quelque min).
- Elles peuvent avoir 2 types d'action : une action stimulatrice / action inhibitrice.
- En pratique clinique, elles sont inaccessibles au dosage.

➤ Hormones hypothalamiques stimulantes

- TRH (thyrotropin releasing hormone ou factor).
- Gn-RH ou LH-RH (Luteotropin Releasing Hormone): CRH / CRF (Corticotropin Releasing Hormone):
- GH-RH (Growth Hormone Releasing Hormone).
- PRH (Prolactin Releasing Hormone).

➤ Hormones hypothalamiques inhibitrices

- SRIF (Somatotropin Release Inhibiting Factor) somatostatine.

- PIF (Prolactin Inhibiting Factor).
- MIF (Melanocyte Hormone Inhibiting factor)
- Les hypocrétines ou orexines.

➤ **Hormones antéhypophysaires**

L'hypophyse contrôle des fonctions capitales dans l'organisme : croissance, reproduction et métabolisme.

Elle sécrète 6 hormones : les unes agissant sur des glandes endocrines périphériques, les autres directement sur les tissus, Immuno-histochimie → 5 types cellulaires, chacun répondant à une H.hypothalamique et produisant une hormone hypophysaire agissant sur un tissu distinct.

- Cellules lactotropes : PRL (Tissu mammaire).
- Cellules somatotropes : GH (Os muscle ...).
- Cellules corticotropes : ACTH (Corticosurrénales).
- Cellules thyrotropes : TSH (Thyroïde).
- Cellules gonadotropes : Gonadotrophines : LH et FSH (Ovaires et testicules).

Régulation hormonale du métabolisme glucidique

I. Mise en place générale

Les glucides ont différents rôles au sein de l'organisme : production énergétique ou mise en réserve, synthèse de glycoprotéines et de macromolécules, synthèse des nucléotides (ribose et NADPH), épuration des produits insolubles et toxiques, interrelation métabolique.

II. Glucides alimentaires

L'amidon végétal et le glycogène animal constituent la plus grande part de notre alimentation. Tous deux sont de hauts polymères d'hydrates de carbone qui sont dégradés en glucose.

Transport cellulaire du glucose

Le transport du glucose par diffusion facilitée est une étape limitante du métabolisme cellulaire. Les isoformes de transporteurs ont des affinités variables pour le glucose et l'expression de ces isoformes a une certaine spécificité tissulaire. Il existe des isoformes ubiquitaires (GLUT 1 et 3), c'est-à-dire présentes dans tous les tissus, et des isoformes spécifiques (GLUT 2 et 4).

- **GLUT 1** est principalement visible au niveau des érythrocytes et des neurones.
- **GLUT 2** est principalement visible au niveau des hépatocytes et des cellules β des îlots de Langerhans.
- **GLUT 3** est principalement visible au niveau des neurones.
- **GLUT 4** est principalement visible au niveau des cellules musculaires striées et des adipocytes.
- **GLUT 5** est principalement visible au niveau des entérocytes et des spermatozoïdes.

De manière plus localisée, il est important de comprendre les mécanismes d'absorption du glucose au niveau des entérocytes. Au niveau de la bordure en brosse dirigée vers la lumière intestinale, le glucose rentre dans la cellule par un transporteur symport glucose-sodium. Au pôle basal, il sera ensuite pris en charge par un transporteur uniport afin de passer dans la circulation sanguine. Le sodium quant à lui ressortira de la cellule par une pompe sodium-potassium ($\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase).

III. Catabolisme glucidique (La glycolyse)

Le catabolisme glucidique correspond à la dégradation des molécules de glucose permettant la formation de molécules riches en énergie.

IV.1. Définition

- La glycolyse (ou voie d'Embden-Meyerhof) est la première chaîne du catabolisme des glucides, elle s'effectue dans le cytosol par des enzymes solubles et en anaérobie (sans apport

d'oxygène). Elle a comme fonction la synthèse de molécule riche en énergie, ainsi que la formation de pyruvate qui aura plusieurs destinées.

Cette voie métabolique produit de l'énergie libre sous forme d'ATP. Il est à noter que tous les intermédiaires entre le glucose et le pyruvate sont phosphorylés ce qui leur confère une charge négative nette à pH 7, les empêchant ainsi de diffuser à l'extérieur de la cellule.

IV.2. Les deux phases de la glycolyse

La glycolyse est composée de 10 grandes étapes, faisant intervenir 10 enzymes :

➤ **Réaction de transphosphorylation** du glucose en glucose-6-phosphate catalysée par la **glucokinase** au niveau du foie ou par l'**hexokinase** au niveau des autres organes. Cette réaction consomme une molécule d'ATP.

➤ **Réaction d'isomérisation** du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate catalysée par la **6-phosphohexose-isomérase**.

➤ **Phosphofructokinase (PFK)** : la deuxième étape d'utilisation de l'ATP, la réaction est similaire à celle de l'hexokinase. Attaque nucléophile du groupe C1-OH du F6P sur l'atome de phosphore γ de l'ATP complexé avec Mg^{++} , pour donner du fructose 1-6 biphosphate

La phosphofructokinase a un rôle très important dans la régulation de la glycolyse. Cet enzyme forme la véritable étape d'admission dans la voie.

➤ **Réaction 4** : la scission du fructose (hexose) en deux trioses. Réaction de dégradation du fructose-1,6-biphosphate en dihydroacétone-phosphate (DHAP) et en glyceraldéhyde-3-phosphate (GAP) catalysée par l'aldolase.

L'aldolase produit GAP et DHAP, mais seulement GAP est utilisé par les réactions suivantes:

➤ Il faut donc transformer DHAP en GAP: ce n'est pas trop difficile car ils sont des isomères. Cette isomérisation est catalysée par triosephosphate-isomérase.

➤ **Réaction de phosphorylation** du glyceraldéhyde-3-phosphate en 1,3-biphosphoglycérate catalysée par la glyceraldéhyde-3-phosphate-déshydrogénase.

Cet enzyme catalyse la première étape dans laquelle de l'énergie est extraite du substrat et stockée dans un co-facteur. Dans ce cas-ci, ils' agit de pouvoir réducteur et pas d'ATP. En présence d'oxygène, la respiration peut transformer l'énergie redox associée au NADH, H^+ en énergie associée à la liaison phosphate de l'ATP. La réaction d'oxydation de l'aldéhyde par le NAD^+ est exergonique. Elle est couplée à la réaction avec P_i qui forme une liaison à fort contenu d'énergie. Cette liaison sera plus tard transférée à l'ADP pour former ATP.

➤ L'enzyme phosphoglycérate-kinase (PGK) catalyse une réaction exergonique qui utilise comme substrat le 1,3 BPG pour réaliser la phosphorylation de l'ADP en ATP (réaction couplée).

➤ **Réaction de mutation** du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate catalysée par la phosphoglycérmutase. Cette réaction est catalysée à travers l'intervention d'une forme phosphorylée de l'enzyme qui dans une première réaction phosphoryle la position 2 avec la formation d'un intermédiaire bisphosphorylé et puis récupère le groupe phosphate de la position 3.

➤ **Réaction de déshydrogénation** du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate catalysée par une phosphoénolpyruvate- hydratase ou énalase. Cette réaction relargue une molécule d'H₂O.

➤ Dans la dernière étape de la chaîne, catalysée par la pyruvate-kinase, se forme du pyruvate et de l'ATP. L'excès d'énergie est employé pour une phosphorylation au niveau du substrat. Une molécule d'ATP est ainsi produite à partir de phosphate inorganique et ADP.

IV.3. Bilan énergétique

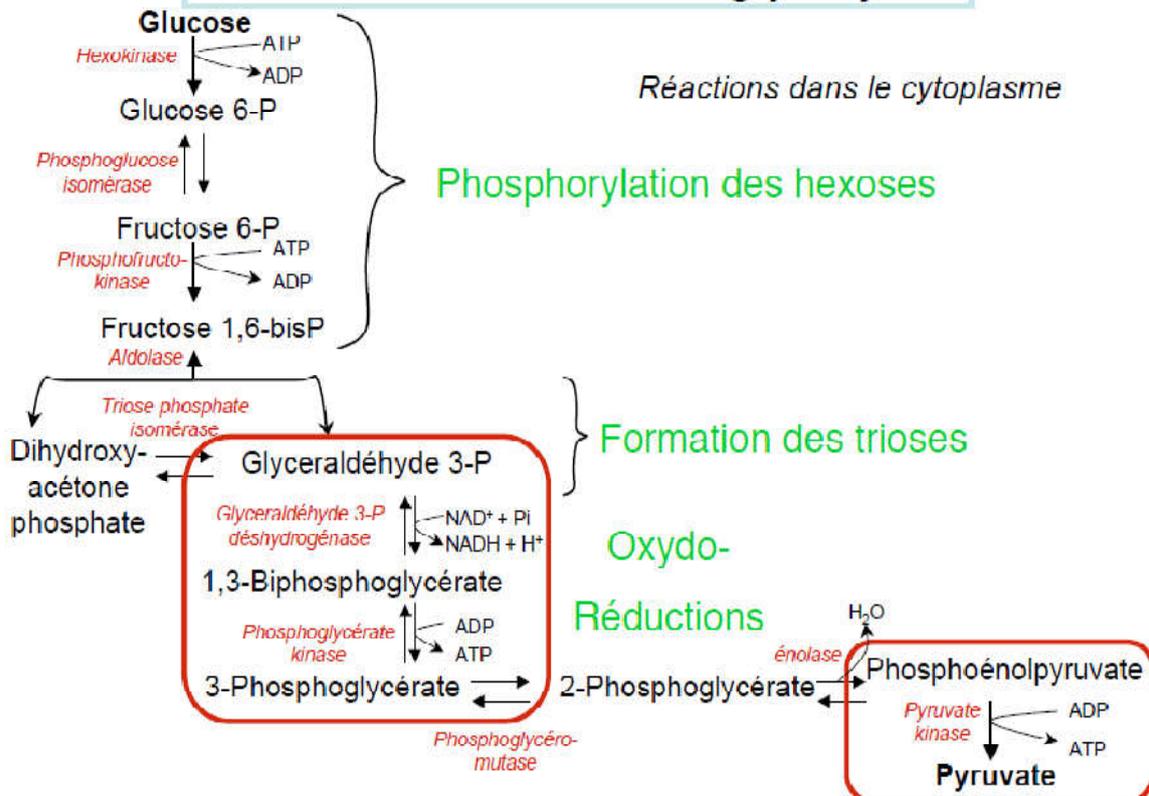
La glycolyse peut être divisée en trois grandes parties :

1. Activation du glucose avec consommation d'énergie (2 ATP) :
2. Formation du glycéraldéhyde.
3. Synthèse du pyruvate et formation de molécules riches en énergie (4 ATP et 2 NADH, H⁺):
 - Les deux premiers ATP du 1,3-Biphosphoglycérate au 3-Phosphoglycérate.
 - Les deux derniers ATP du phosphoénolpyruvate au pyruvate.
 - Les deux NADH, H⁺ du Glycéraldéhyde-3-phosphate au 1,3-Biphosphoglycérate.

Le bilan global de la glycolyse est :



Vue d'ensemble de la glycolyse



V. Anabolisme glucidique : néoglucogénèse (ou gluconéogénèse)

V.1. Définition

La néoglucogénèse est la synthèse d'une molécule glucidique à partir d'une molécule non glucidique : lactates, pyruvates, composé intermédiaires du cycle de Krebs, constituant lipidiques.

Elle a deux fonctions majeures :

- Fournir du glucose à l'organisme lorsque le glucide alimentaire devient insuffisant.
- Débarrasser le sang des produits du métabolisme : lactates, glycérols.

V.2. Lieu de son déroulement

La néoglucogénèse a lieu dans le foie et à 10% dans les reins.

V.3. Néoglucogénèse à partir du pyruvate et de lactate

➤ Transformation du pyruvate en phosphoénolpyruvate

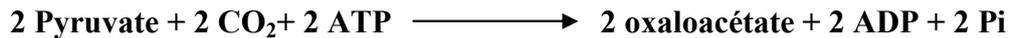
C'est la première étape. Elle ne peut être réalisée par l'action de la pyruvate kinase selon la réaction suivante :



Pour obtenir cette phosphorylation du pyruvate il y a coopération entre la mitochondrie et le cytosol.

- Phase mitochondriale

Le pyruvate, exporté dans la mitochondrie, est d'abord carboxylé par la pyruvate carboxylase, située dans la matrice. L'enzyme est une ligase à biotine. L'ATP est nécessaire. La pyruvate carboxylase se rencontre dans les mitochondries du foie et des reins mais pas dans celles des muscles.



L'oxaloacétate formé est réduit en malate par la *malate déshydrogénase* mitochondriale. Le malate est ensuite transporté de la mitochondrie dans le cytosol.

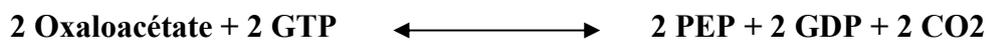


- Phase cytosolique

Le malate est réoxydé en oxaloacétate par la malate déshydrogénase cytosolique (**Malate DH**)



Enfin l'oxaloacétate est transformé en phosphoénolpyruvate, suivant une réaction réversible en présence du GTP par la **phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEP carboxykinase)**, enzyme spécifique de la néoglucogenèse.

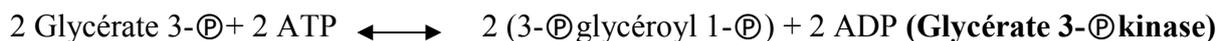


En résumé la réaction globale de la transformation du pyruvate en phosphoénolpyruvate est :



➤ Transformation du phosphoénolpyruvate en fructose-1,6- bi P

La séquence des réactions qui vont conduire du PEP au glucose est cytosolique. La transformation du phosphoénolpyruvate en fructose-1,6-bi-P est réalisée par la séquence des réactions glycolytiques réversibles, fonctionnant en sens inverse.



Le bilan global de la séquence est le suivant :



➤ Transformation Du Fructose 1-6 Bisphosphate En Glucose

Une séquence de 3 réactions, dont une réversible, conduit au glucose.

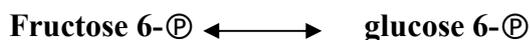
• Déphosphorylation du fructose-1,6-bis-Ⓟ en fructose 6-Ⓟ

Cette réaction qui est catalysée par la phosphofructokinase 1 (transférase) est irréversible. La réaction inverse qui enlève le groupement phosphate est catalysée par la fructose-1,6bisphosphatase (FBP1), enzyme clé et site de régulation principal de la voie.



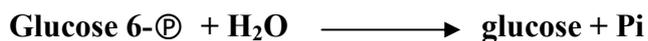
• Isomérisation du fructose 6-Ⓟ en glucose 6-Ⓟ

La réaction est catalysée par la phosphogluco-isomérase (PGI).



• Déphosphorylation du glucose 6-Ⓟ en glucose

Le départ du groupement phosphate du glucose 6-Ⓟ est effectué par une hydrolase : glucose 6-phosphatase dont l'importance est fondamentale dans le maintien de la glycémie. Elle se trouve dans le foie et dans les reins.



V.4. Bilan

Le bilan de la formation du glucose à partir de 2 pyruvates est le suivant :



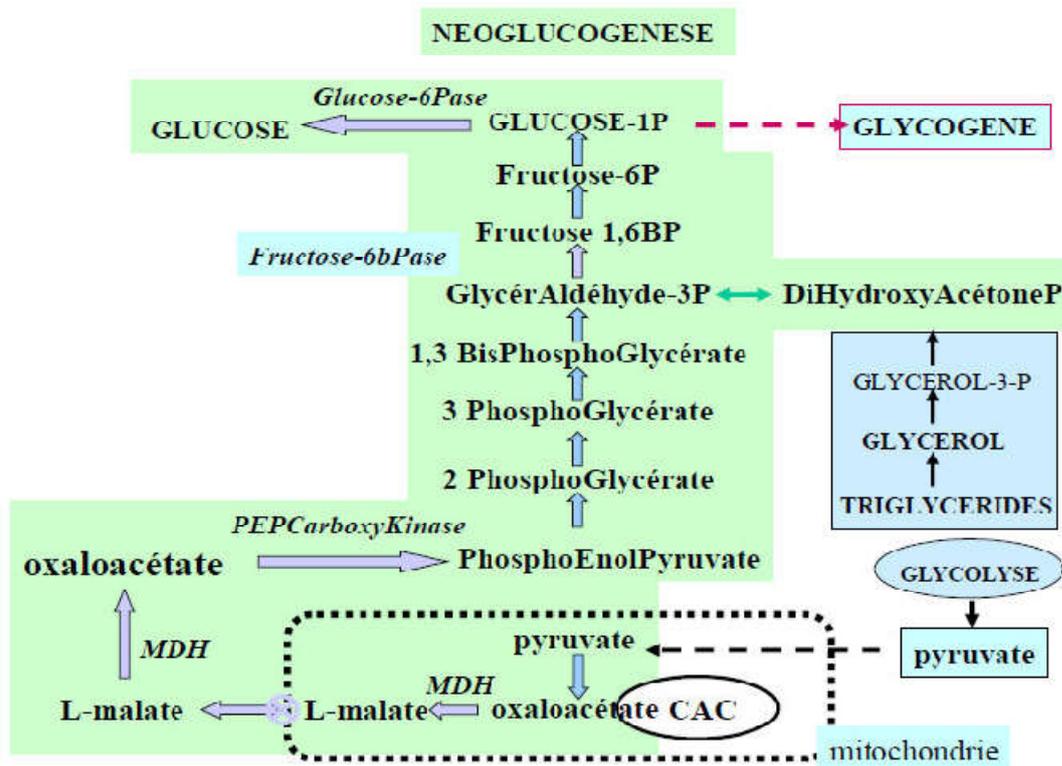
Sur le plan énergétique la synthèse du glucose consomme 4 ATP + 2 GTP soit l'équivalent de 6 liaisons phosphates riches en énergie.

VI. Régulation

La glycolyse et la néoglucogenèse sont réciproquement régulées de telle sorte qu'une voie est relativement inactive alors que l'autre est pleinement active.

↗ AMP et Fructose 1,6 bi Phosphate activent la PFK(I) → activation de la glycolyse et inhibition de la néoglucogenèse.

-Fructose 2,6 bi Ⓟ ↗ inhibe la Fructose 1,6 bi Phosphatase.



VI.1. Régulation pancréatique

Le pancréas agit comme un détecteur des variations de la glycémie. En cas d'hyperglycémie, il secrète l'insuline (hormone hypoglycémiante) à partir des cellules β des îlots de Langerhans et en cas d'hypoglycémie, il secrète le glucagon (hormone hyperglycémiante) à partir des cellules α des îlots de Langerhans.

➤ Actions de l'insuline

• Anabolisme glucidique

- Augmentation de l'entrée du glucose dans le muscle et le tissu adipeux, en stimulant la synthèse et la translocation des récepteurs GLUT4.
- Activation des enzymes clés de la glycolyse et inhibition de la néoglucogénèse hépatique par diminution des acides aminés qu'elle détourne vers la synthèse des protéines.
- Augmentation de la glyco-génogénèse par activation de la glyco-gène synthase dans le foie et dans les muscles. Par opposition, elle inhibe la glyco-génolyse par inhibition de la glyco-gène phosphorylase.

• Anabolisme lipidique

- Stimulation du passage des acides gras du sang vers les cellules adipeuses.
- Augmentation de l'entrée du glucose dans les cellules adipeuses.
- Activation d'enzymes qui métabolisent le glucose en acides gras.
- Stimulation du stockage des triglycérides.

- **Anabolisme protidique**

- Augmentation de l'entrée des acides aminés dans les cellules.
- Augmentation de la synthèse de protéines à partir de ces acides aminés.
- Inhibition de la dégradation des protéines.

- **Action sur le potassium**

- L'insuline favorise l'entrée de potassium dans les cellules musculaires et hépatiques par stimulation de la Na^+ , K^+ -ATPase. Elle a donc tendance à réduire la concentration plasmatique de potassium.

- **Actions du glucagon**

- **Catabolisme glucidique**

- Activation de la glycogénolyse et inhibition de la glycogénosynthèse hépatiques.
- Activation de la néoglucogénèse hépatique.

- **Catabolisme lipidique**

- Activation de l'hydrolyse des triglycérides et augmentation de la mobilisation des acides gras du tissu adipeux.

VI.2. Régulation adrénalinique

- L'adrénaline est une catécholamine sécrétée par la médullosurrénale en réponse à un stress. Elle agit sur le foie et le tissu adipeux de façon identique à celle du glucagon. Elle agit en plus sur le muscle strié où elle active la glycogénolyse et la glycolyse pour les besoins énergétiques des muscles en activités.

- **Hormones de maintien**

- **Cortisol**: synthétisé par la corticosurrénale, active la néoglucogénèse.
- **Hormone de croissance (GH)**: stimule la néoglucogénèse.
- **Hormones thyroïdiennes (T3 et T4)**: potentialisent l'effet du glucagon et de l'adrénaline. Elles stimulent la néoglucogénèse et la glycogénolyse.

VII. Métabolisme du glycogène

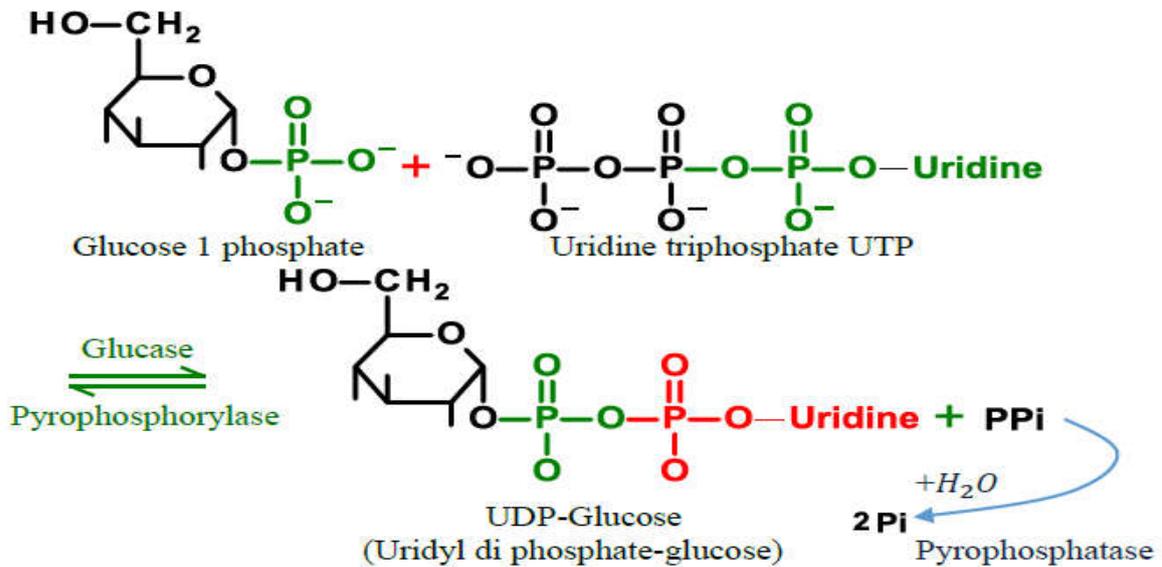
VII.1. Glycogéogénèse

La biosynthèse du glycogène est réalisée en 2 étapes :

- Biosynthèse des chainons linéaires et par conséquent la création de liaisons α (1-4) sous l'influence de la glycogène synthétase.
- Mis en place des branchements α (1-6) grâce à l'enzyme branchant.
- **Biosynthèse des chaînes linéaires**

- **Formation de l'UDP glucose (uridyl di phosphate glucose) :**

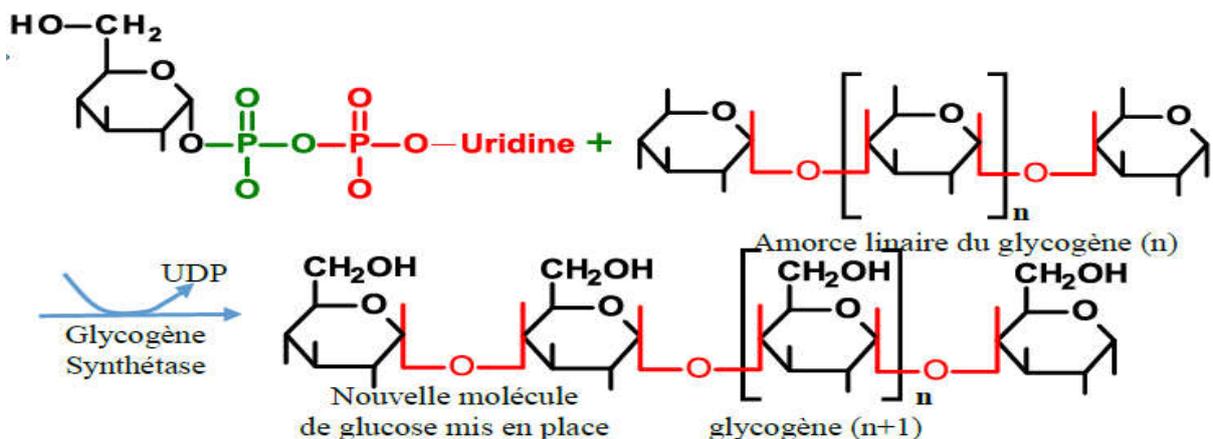
C'est le donneur du glucose dans la biosynthèse du glycogène. C'est une forme activé du glucose car l'atome de carbone de l'unité glycosyle de l'UDP glucose est activée.



➤ Action de la glycogène synthétase

De nouvelles unités glucosyle sont ajoutées aux extrémités terminales non réductrices du glycogène. Cette réaction est catalysé par la glycogène synthétase qui ajoute des résidus glycosyles seulement si la chaîne polysaccharidique contient déjà plus de 4 résidus. Autrement dit, la synthèse du glycogène nécessite une amorce.

En résumé, la glycogène synthétase catalyse le transfert d'un résidu glycosyl porté par UDP glucose sur une amorce linéaire du glycogène, le nouveaux résidu se fixe aux extrémités non réductrices de l'amorce.



Allongement linéaire du glycogène

- Mis en place des branchements α (1-6)

La glycogène synthétase ne catalyse que la synthèse des liaisons α (1-4), une autre enzyme est nécessaire pour former des liaisons α (1-6) permettant au glycogène d'être un polymère ramifié. C'est l'enzyme branchant qui crée les liaisons α (1-6).

- Régulation de la glycogéogénèse

La glycogène synthétase existe sous 2 formes :

La forme I : actif non phosphorylé.

La forme D : inactif et phosphorylé.

La conversion de la forme I en D est sous l'influence d'une protéine Kinase AMPc dépendante.

La glycogénogénèse et la glycogénolyse sont réciproquement régulé quand l'une est stimulé l'autre est inhibé.

VII.2. Glycogénolyse

Les macromolécules glucidiques soumises à la dégradation enzymatique sont soit d'origine alimentaire soit issus des réserves endogènes des différents tissus et fournit directement du glucose 1 phosphate.

- Catabolisme du glycogène d'origine alimentaire

Les amylases du tube digestif hydrolyses les liaisons α (1-4) situé à l'intérieur des chaines et non pas au niveau des extrémités, elle donne naissance à des fragments plus petits → les dextrans qui seront secondairement dégradées en maltose, scindé lui-même en glucose par une maltase.

- Catabolisme du glycogène endogène

• Enzymes de la glycogénolyse

A) *Glycogène phosphorylase*

Permet de scindé les liaisons α (1-4) terminales par un transfert d'un groupement d'ortho phosphate agissant comme accepteur.

Donc il y'a formation de glucose 1 phosphate, la réaction se poursuit jusqu'à la rencontre du premier branchement α (1-6) qui sera alors scindé par une autre enzyme pour permettre à la phosphorylase de poursuivre la dégradation au-delà du point de ramification.

B) *Enzyme débranchant*

Elle coupe les liaisons de ramifications α (1-6) lorsqu'il n'y persiste qu'un seul résidu glucosyle, le quel sera éliminé à l'état du glucose libre.

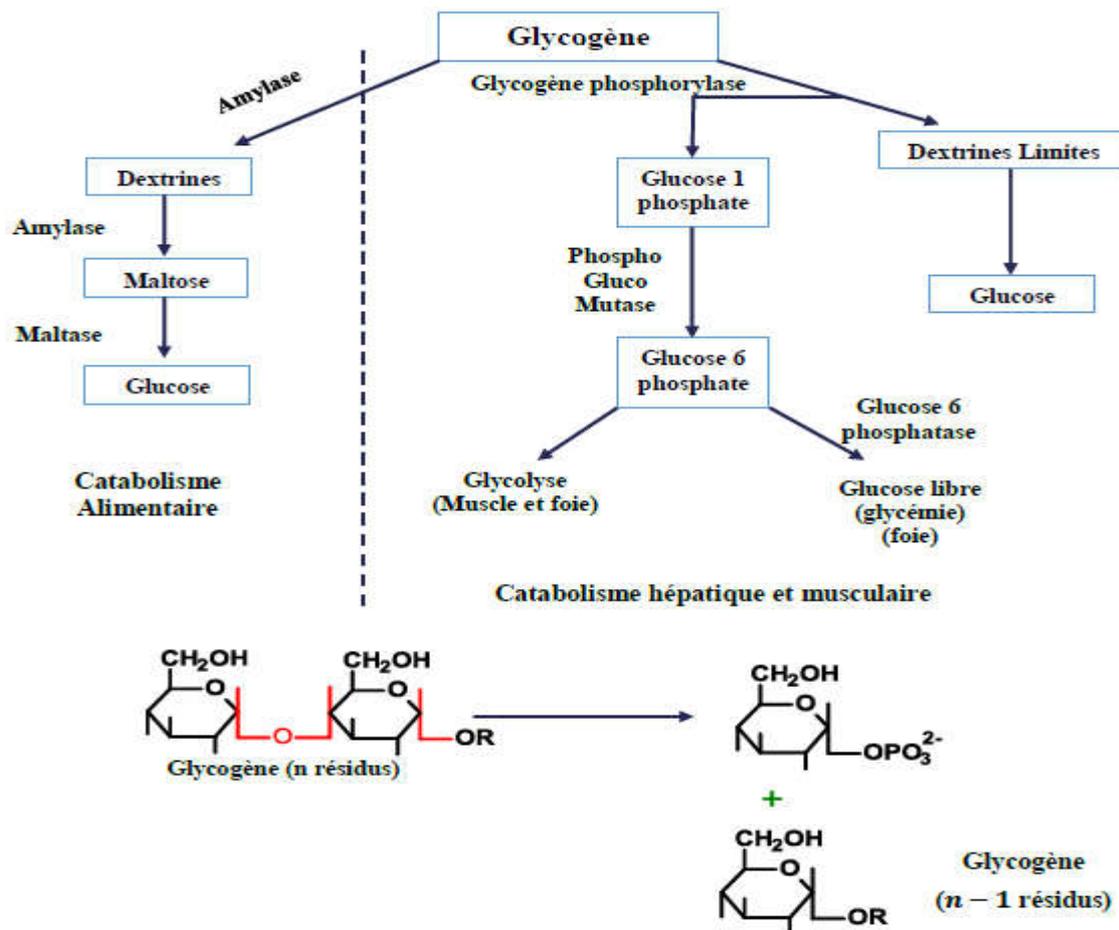
Au terme de cette dégradation les métabolites résultant sont glucose 1 phosphate et un peu de glucose.

C) *Phosphoglucomutase*

Elle permet la transformation du glucose 1 phosphate en glucose 6 phosphate, elle est présente dans le foie et le muscle

D) *Glucose 6 phosphatase*

Hydrolyse le glucose 6 phosphate en glucose, elle est présente dans le foie et absente dans le muscle.



IX. Pathologies liées au métabolisme glucidique

• Diabète sucré

Le diabète sucré est défini comme un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une élévation anormale et chronique de la glycémie. Il s'agit d'une maladie multifactorielle dans laquelle des facteurs génétiques et environnementaux interviennent.

- Critères diagnostic

Deux principaux critères sont utilisés pour établir le diagnostic du diabète sucré (Tableau 1):

- ✓ la glycémie à jeun (plus de 8h) confirmée à deux reprises;
- ✓ la glycémie quelque soit l'heure du prélèvement ou 2h après l'administration du glucose par voie orale, confirmée à deux reprises.

• **Hypoglycémies**

Les hypoglycémies sont définies par un taux bas du glucose sanguin. Les signes cliniques dépendent du degré de sévérité de l'hypoglycémie. Il existe deux types de manifestations cliniques:

- Les signes neurologiques: surviennent pour un seuil glycémique inférieur à 0,50 g/l, ils sont multiples (troubles moteurs, neuropsychiques, paresthésies péri-buccales, sueurs, tachycardie....)
- Le coma hypoglycémique: survient pour des taux < 0,20 g/l. Il engage le pronostic vital.

Il est de règle, chez tout patient présentant des troubles de conscience de quelque profondeur que ce soit, de mesurer immédiatement la glycémie.

• **Intolérance héréditaire au fructose**

L'intolérance héréditaire au fructose est causée par le déficit génétique en fructose-1-phosphate aldolase. Maladie génétique à transmission autosomique récessive, entraînant un trouble sévère de la néoglucogenèse à l'origine d'accès hypoglycémiques avec acidose lactique après un jeûne plus ou moins prolongé, dont l'évolution peut être mortelle.

Ils apparaissent lors de l'introduction du fructose alimentaire sous forme de fruits, miel ou de certains légumes et sont liés à des lésions hépatiques (hépatomégalie), rénales (insuffisance rénale) et intestinales (vomissements) liés à l'accumulation du fructose-1 phosphate (F-1-P).

• **Déficit en fructose-1,6-diphosphatase**

Le déficit en fructose-1,6-diphosphatase est une anomalie de la néoglucogenèse à l'origine d'accès d'hypoglycémie de jeûne avec hyperlactatémie. L'hypoglycémie est absente en période postprandiale.

• **Galactosémie congénitale**

Il s'agit d'une enzymopathie héréditaire, à transmission autosomique récessive, liée à un déficit en Uridylyl transférase, empêchant la conversion du galactose en glucose. Cette anomalie génétique conduit à l'accumulation du produits toxiques le GAL-1-P (lésions hépatiques, lésions intestinales, lésions rénales) et le galactitol (lésions oculaires et cérébrales).

• **Glycogénoses**

Les glycogénoses sont des maladies héréditaires rares affectant le métabolisme du glycogène (dégradation, synthèse, structure, stockage). Certaines sont très graves, mort prématurée pendant l'enfance. D'autres ont peu de conséquences, ne menaçant pas la vie du patient. Les glycogénoses peuvent être hépatiques et/ou musculaires. Seules les glycogénoses hépatiques sont à l'origine d'hypoglycémies.

Deuxième partie

Régulation hormonale du métabolisme protéique

I. Généralité

Les protéines sont renouvelées en permanence par des processus biochimiques consommant de l'énergie et associant synthèse et catabolisme. Le renouvellement protéique est modulé par de multiples facteurs nutritionnels et hormonaux et au cours de diverses situations pathologiques.

Le maintien de la masse des protéines corporelles résulte de l'équilibre entre synthèse et catabolisme protéique selon un rythme dépendant des apports alimentaires.

La régulation du métabolisme protéique par les hormones et les substrats énergétiques s'exerce soit sur la synthèse, soit sur le catabolisme, soit sur les deux pour promouvoir l'anabolisme ou un catabolisme protéique net.

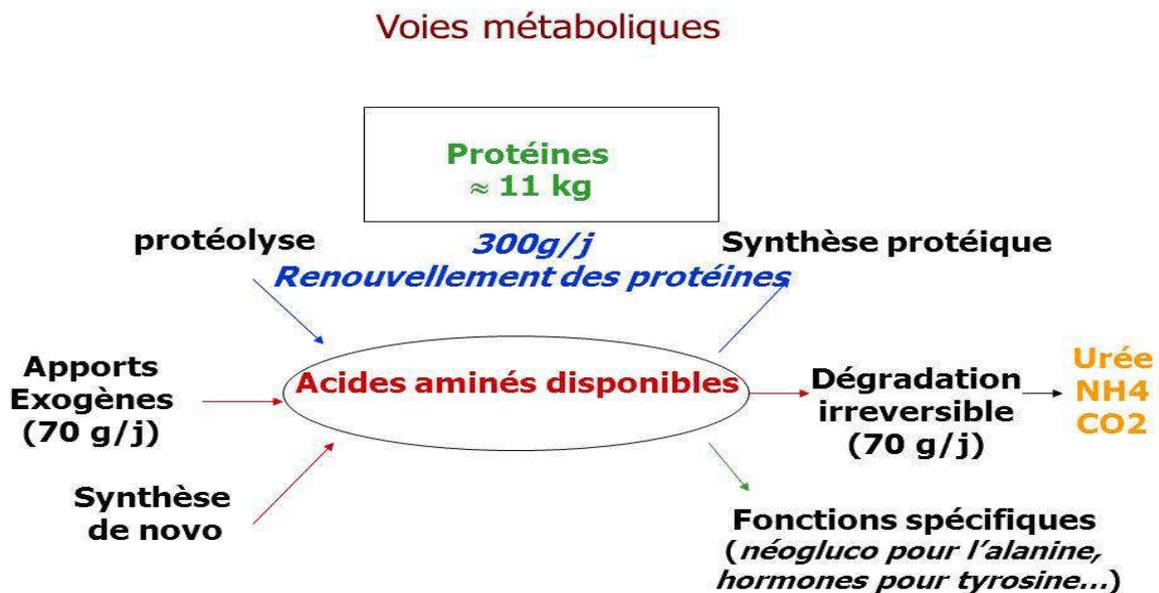


Schéma général du métabolisme protéique

II. Paramètres cinétiques du métabolisme protéique

- **La synthèse protéique** : elle se fait à partir d'un pool (compartiment) d'acides aminés libres de très petite taille, environ 70 g (soit moins de 1 % des acides aminés de l'organisme) lui-même compartimenté en 2 pools extracellulaire et intracellulaire, ce dernier représentant environ 95 % des acides aminés libres et étant le véritable précurseur de la synthèse.

- **La protéolyse** (ou dégradation protéique) libérant des acides aminés dans le pool. Les deux phénomènes de synthèse protéique et de protéolyse sont simultanés et constituent le **renouvellement** (turnover) **protéique**. L'équilibre entre synthèse et protéolyse est responsable de la conservation de la masse protéique. Une synthèse supérieure à la protéolyse résulte en un gain protéique net (ou accréation protéique) improprement appelé anabolisme protéique. A contraire, une protéolyse supérieure à la synthèse résultera en une diminution de la masse protéique.

- **La dégradation irréversible des acides aminés** correspond à l'oxydation de ces derniers et résulte en une production d'azote et de CO₂.

- **Les apports protéiques** compensent les pertes d'acides aminés, à ce titre, la différence entre apports et pertes constituant le bilan protéique (ou bilan azoté) et correspondant également à la différence entre synthèse et protéolyse protéique à condition que la taille du pool d'acides aminés libres ne varie pas, ce qui est le cas la plupart du temps.

III. Renouvellement des protéines

Il existe plusieurs dizaines de milliers de protéines, différentes dans leurs structures et leurs fonctions chez les mammifères. Ces protéines participent de façon très variable au renouvellement protéique global en fonction de :

- l'importance quantitative de la protéine considérée et à ce titre les organes les plus importants sont le muscle, l'intestin, le foie et la peau.

- La rapidité du renouvellement de chaque protéine considérée individuellement. Cette rapidité est très variable, pratiquement nulle pour certaines protéines du cristallin, très importante pour certaines protéines hépatiques exportées (à titre d'exemple, la totalité du stock corporel d'apolipoprotéines B100 des VLDL est renouvelée 3 fois par jour).

Ainsi, le renouvellement des protéines musculaires représente environ 20 % du renouvellement protéique total, celui du foie environ 10 % (la masse hépatique est très inférieure à la masse musculaire mais ses protéines sont renouvelées beaucoup plus rapidement), les protéines de la peau et du tube digestif constituant les deux autres participants importants (environ 15 % chacun). Ces pourcentages indicatifs varient en fonction de l'âge, et probablement de l'espèce. Il est habituel d'exprimer la synthèse protéique et la protéolyse par kg de poids corporel, ce qui correspond à environ 4 g de protéine synthétisée et dégradée par kg de poids et par jour. En l'absence de croissance, la masse protéique reste stable et la synthèse est donc égale à la protéolyse sur une période de 24 h.

IV. Régulation du métabolisme des protéines

La régulation est d'une part hormonale, d'autre part nutritionnelle (c'est-à-dire par les substrats eux-mêmes). Cette distinction est artificielle puisque dans la majorité des circonstances physiologiques, ces deux modes de régulation sont simultanés et agissent en synergie lors de la prise alimentaire.

➤ Régulation hormonale

Les hormones peuvent être anabolisantes (favorisant le gain protéique) ou catabolisantes (favorisant la perte protéique).

- **L'insuline** : Il s'agit d'une hormone anabolisante indispensable au gain protéique et à la croissance. Son mécanisme d'action en terme de synthèse et de protéolyse continue. Cependant, à faire l'objet d'une vive controverse. Un gain protéique peut en effet être obtenu par augmentation de la synthèse protéique, par réduction de la protéolyse ou par les deux phénomènes combinés.

Au niveau cellulaire et moléculaire, l'insuline augmente la synthèse protéique en stimulant la transcription et la traduction. Au niveau tissulaire, l'insuline stimule la synthèse protéique musculaire, en particulier, chez l'animal jeune en croissance. Chez l'adulte, et en particulier chez l'homme, l'insuline est anabolisante, essentiellement, par une réduction de la protéolyse que ce soit au niveau du corps entier ou du muscle. Dans cette situation, l'insuline ne semble pas avoir d'effet sur la synthèse protéique.

- **Hormone de croissance** : elle est anabolisante essentiellement par un effet stimulant de la synthèse protéique agissant directement et par l'intermédiaire des facteurs de croissance (IGF1). Cette propriété pourrait être exploitée chez l'homme pour prévenir la fonte musculaire du sujet âgé (et de façon illégale dans les milieux sportifs pour augmenter la masse musculaire).

- **Catécholamines** : Contrairement à l'idée couramment reçue, il est bien démontré maintenant que les catécholamines ne sont pas des hormones catabolisantes *vis-à-vis* du métabolisme protéique. Selon les auteurs, elles réduisent la protéolyse ou augmentent la synthèse protéique.

- **Glucocorticoïdes** : Ils sont catabolisants par l'augmentation de la protéolyse musculaire et par l'inhibition de la traduction des protéines comme en témoignent les fontes protéiques constatées lors des hypercorticismes (maladie de Cushing) ou des traitements glucocorticoïdes à long terme.

- **Hormones thyroïdiennes et le glucagon** : Ils ont des effets plus complexes :

- En ce qui concerne les hormones thyroïdiennes, l'hyperthyroïdie induit une fonte musculaire suggérant une augmentation de la protéolyse et également une réduction des synthèses protéiques dans différents tissus. Cependant, ces phénomènes et en particulier la réduction de synthèse protéique sont retrouvés également dans les situations d'hypothyroïdie, de plus, les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance. Il est donc difficile de classer les hormones thyroïdiennes comme anabolisantes ou catabolisantes. Les hormones thyroïdiennes sont nécessaires à un bon équilibre entre synthèse et dégradation.

- En ce qui concerne le glucagon, son importance réelle dans la régulation du métabolisme protéique est contestée et semble se situer surtout au niveau du métabolisme splanchnique des acides aminés. Malgré des données contradictoires, un effet catabolisant semble prédominant.

➤ **Régulation nutritionnelle** : Elle sera envisagée sous deux aspects :

- D'abord la régulation par les substrats eux-mêmes, qu'il s'agisse des acides aminés ou des autres substrats énergétiques.

- Ensuite l'évolution du métabolisme protéique au cours des différentes circonstances nutritionnelles que sont le repas et le jeûn.

Régulation hormonale du métabolisme lipidique

I. Généralité

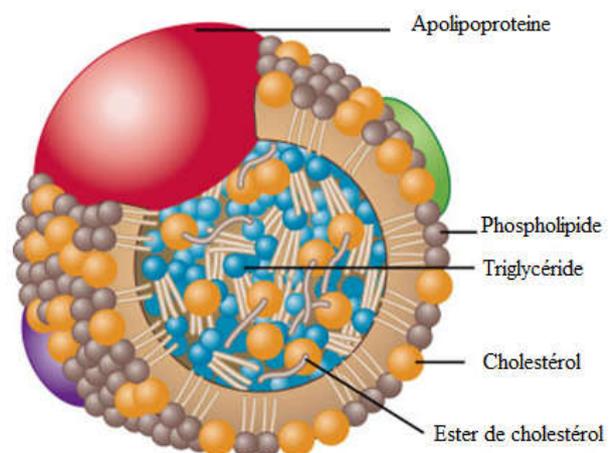
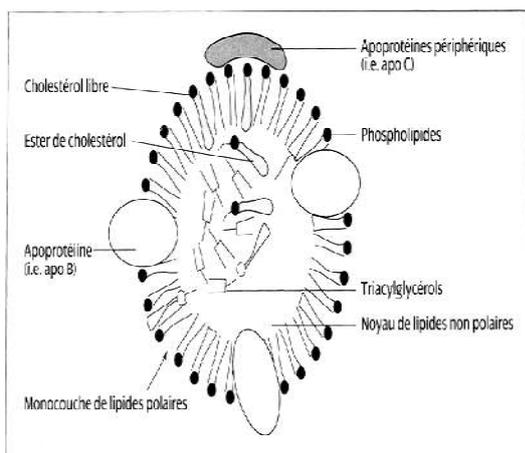
Les lipides constituent une grande famille de molécules hydrophobes, insolubles dans les milieux biologiques aqueux. Apportés par l'alimentation, ils ont un rôle primordial au sein de l'organisme. Ils peuvent avoir :

- Un rôle énergétique puisqu'ils sont les nutriments les plus riches en énergie : 1 gramme de lipides produit 9 kcal.
- Un rôle de constitution : les lipides complexes (phospholipides, lécithines, sphingomyélines) sont les constituants essentiels des membranes biologiques. Par leur imperméabilité, ils permettent de délimiter les différents compartiments des cellules.
- Un rôle de précurseur : certains lipides sont les précurseurs métaboliques des prostaglandines, acides gras cycliques à caractère hormonal. - d'autres rôles tels que l'implication dans les voies de signalisation et dans l'induction de transcription pour certains récepteurs nucléaires.

II. Définition des lipoprotéines

Les lipoprotéines sont des particules globulaires de haute masse moléculaire, présentant :

- une couche externe hydrophile formée d'une monocouche de phospholipides et de cholestérol libre.
- un cœur hydrophobe formé de lipides apolaires (triglycérides et esters du cholestérol) et d'apoprotéines.

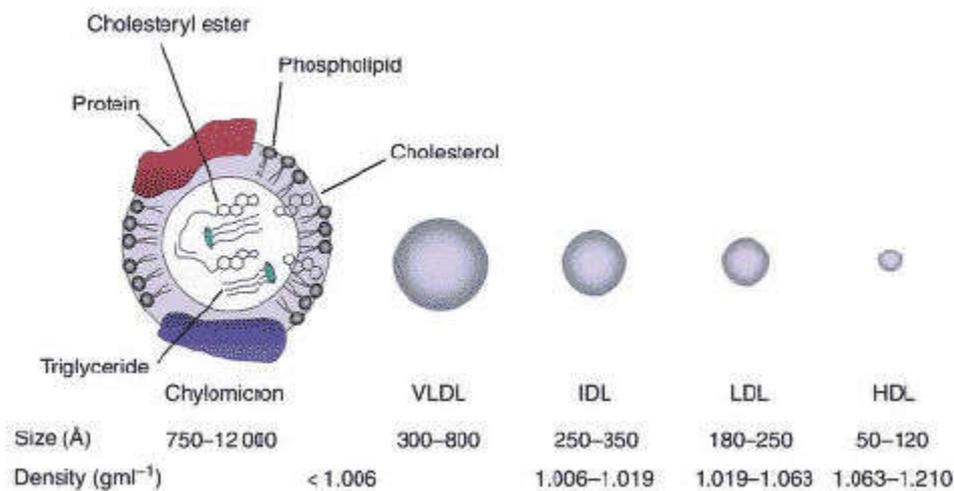


Structure d'une lipoprotéine

III. Classification des lipoprotéines

Elles fonctionnent de manière à maintenir les lipides solubles dans le plasma et comme un moyen de libération efficace des lipides aux tissus utilisateurs. Il existe 5 types :

- Les chylomicrons (CM) : ils transportent les triacylglycérols et le cholestérol d'origine alimentaire aux autres tissus ;
- Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) : very low density lipoproteins
- Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL : Intermediary density lipoproteins)
- Les lipoprotéines de faible densité (LDL : low density lipoproteins). Ces groupes sont apparentés et transportent les lipides d'origine endogène du foie vers les tissus utilisateurs.
- Les lipoprotéines de haute densité (HDL : High density lipoproteins). Elles transportent le cholestérol des tissus vers le foie.

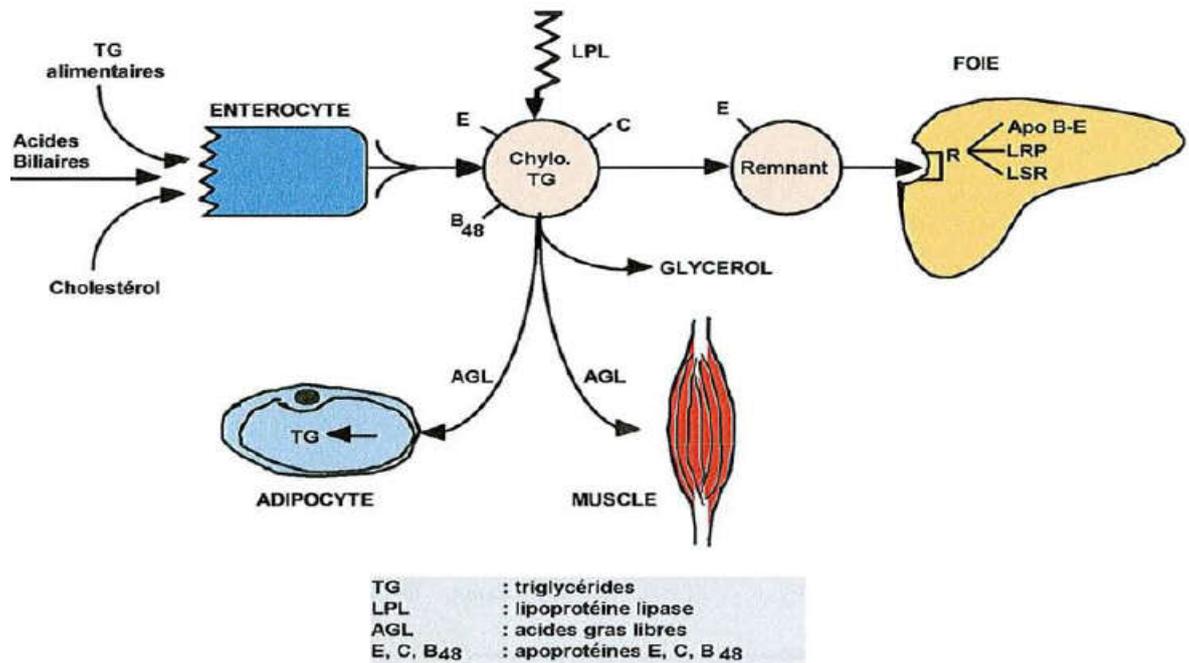


IV. Métabolisme des lipoprotéines

➤ Métabolisme des chylomicrons

Les chylomicrons sont les lipoprotéines plasmatiques les plus volumineuses et les moins denses. Ces lipoprotéines sont synthétisées dans l'entérocyte et transportent les triglycérides exogènes apportés par l'alimentation. Elles possèdent une apoprotéine spécifique, l'apo B-48 et acquièrent dans la circulation les apo C-II et C-III et l'apo E cédées par les lipoprotéines de haute densité (HDL). Le catabolisme des chylomicrons met en jeu la lipoprotéine lipase (LPL) synthétisée par les tissus adipeux et musculaires. Exprimée à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux qui irriguent ces tissus, elle hydrolyse les triglycérides des CM libérant ainsi les acides gras qui constituent une source d'énergie pour les tissus périphériques.

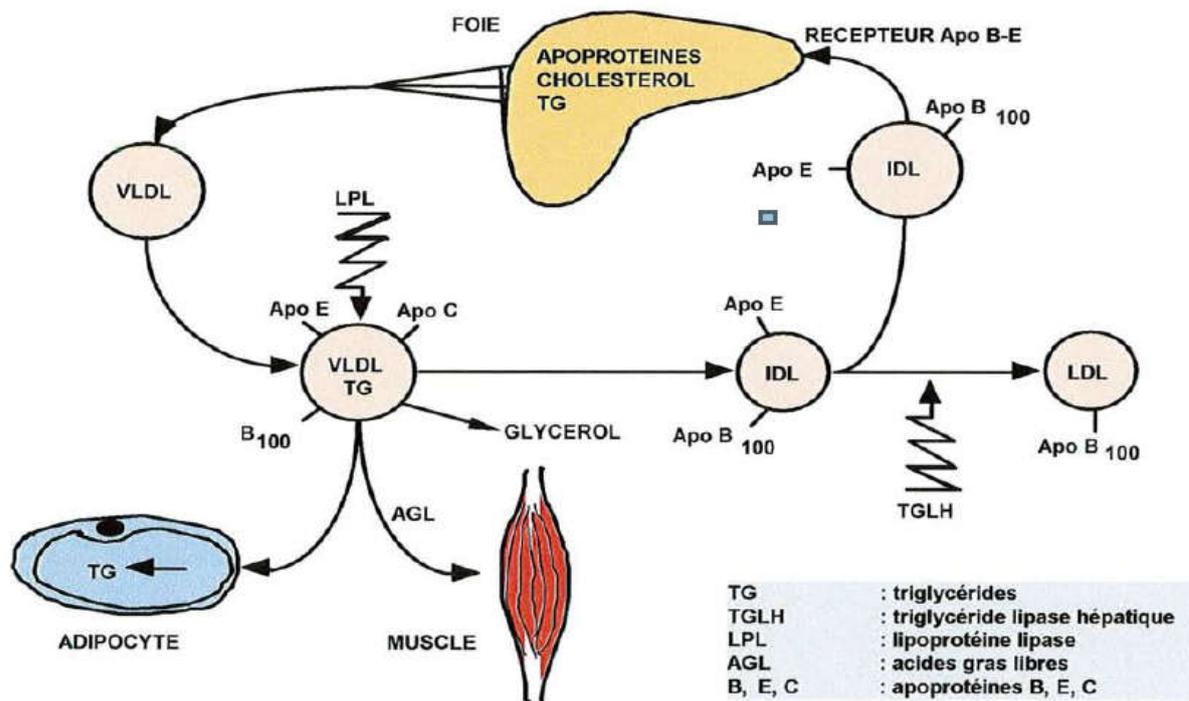
Au cours de cette hydrolyse, des éléments de surface des CM (phospholipides, cholestérol libre, apoprotéine) se détachent et rejoignent le pool des HDL. Après hydrolyse, les particules résiduelles encore appelées remnants de chylomicrons sont captées par le foie.



➤ Métabolisme des VLDL, IDL et LDL

Plus de 90% des triglycérides plasmatiques sont synthétisés dans le foie et sont sécrétés dans le plasma sous forme de VLDL. Ces lipoprotéines comportent une apoprotéine majoritaire, l'apo B-100 et des apo E et C. Comme pour les CM, les triglycérides des VLDL sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase en présence d'apo C-I permettant la libération d'acides gras captés par les tissus périphériques. Les particules résiduelles encore appelées remnants de VLDL ou IDL (intermediate density lipoprotein) sont captées en partie par le foie.

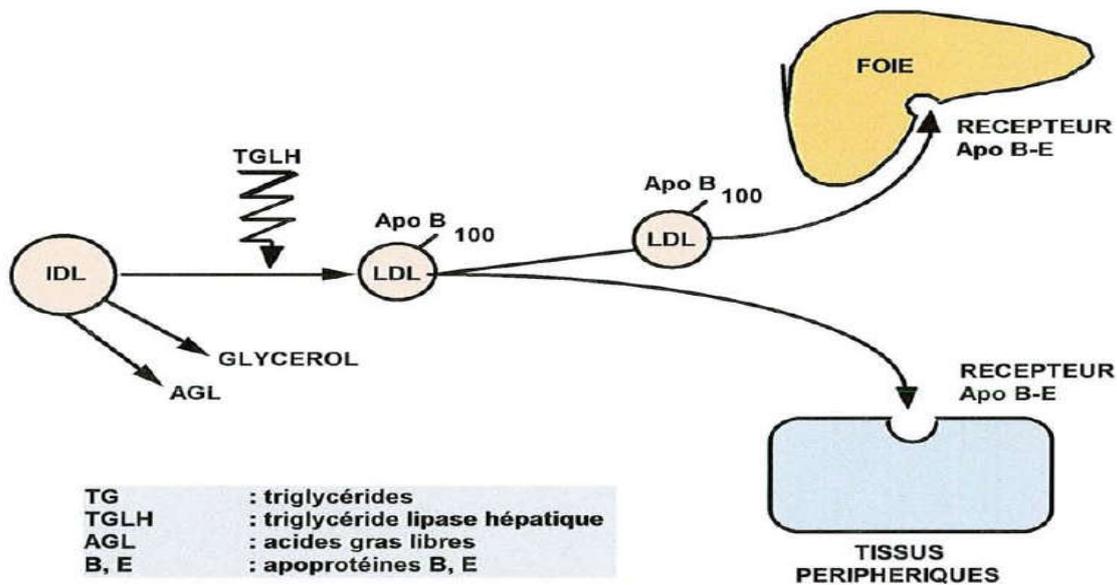
L'autre partie des IDL s'appauvrit en triglycérides et s'enrichit en esters de cholestérol grâce à l'action de la triglycéride lipase hépatique (TGLH) et de la Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) qui assure le transfert des esters de cholestérol des HDL qui reçoivent en retour des triglycérides. Ces différentes étapes aboutissent à la formation des LDL composées essentiellement d'apo B100 et d'esters de cholestérol. Ces lipoprotéines sont donc des transporteurs de cholestérol à destination des tissus périphériques (utilisation à des fins métaboliques) et du foie (épuration).



Après internalisation, les LDL sont hydrolysées par les enzymes lysosomiales et l'apport de cholestérol libre dans la cellule est responsable :

- du rétrocontrôle de la synthèse et de la mobilisation des récepteurs des LDL
- de l'activation de l'acyl CoA cholestérol acyl transférase (ACAT), permettant le stockage du cholestérol intracellulaire sous forme estérifiée.
- d'une rétrorégulation négative de l'activité de l'HMG CoA réductase, enzyme clé de la synthèse cellulaire du cholestérol.

Le cholestérol intracellulaire peut donc être stocké sous forme estérifiée ou être utilisé pour l'édification des membranes cellulaires. Certaines cellules ont des besoins en cholestérol plus importants comme les hépatocytes pour la formation des composés biliaires ou certaines cellules endocrines pour la synthèse d'hormones stéroïdiennes.



➤ Métabolisme des HDL

Cette classe de lipoprotéines joue un rôle considérable en captant du cholestérol tissulaire en excès pour le ramener au foie où il est éliminé par voie biliaire, constituant ainsi le transport inverse du cholestérol. Les HDL naissantes, particules discoïdes, sont synthétisées par le foie et l'intestin, mais également à partir des constituants de surface libérés lors de la lipolyse des particules riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL).

Le cholestérol libre de ces HDL discoïdales est estérifié sous l'action de la Lecithin Cholesterol Acyl Transferase (LCAT) dont le cofacteur indispensable est l'apo A-1. Les esters de cholestérol formés migrent au centre de la particule et transforment les HDL discoïdales en HDL₃ sphériques. Celles-ci sont capables de recevoir du cholestérol libre cédé par les tissus périphériques (efflux du cholestérol cellulaire) qui est estérifié par la LCAT. Cet enrichissement en esters de cholestérol aboutit à la formation des HDL₂.

La captation du cholestérol membranaire par les HDL et son retour au foie par les HDL elles mêmes réalise ce que l'on appelle le transport inverse du cholestérol qui est éliminé par voie biliaire. Ce rôle d'épuration des HDL rend compte de leur action antiathérogène.

V. Métabolisme du cholestérol

Le métabolisme du cholestérol a lieu dans l'intestin, le foie, les tissus périphériques et les lipoprotéines. Il comprend :

- Sa synthèse à partir du coenzyme A.
- Sa transformation en acides biliaires.
- Les réactions d'estérification et d'hydrolyse des esters : les esters de cholestérol sont la forme de stockage et, pour une grande part (les 4/5), de transport du cholestérol.

1. La synthèse du cholestérol

Les substrats de la synthèse sont :

- l'acétylcoenzyme A (b-oxydation des acides gras).
- NADPH, H⁺ (voie des pentose phosphate).
- ATP (catabolisme oxydatif des acides gras).

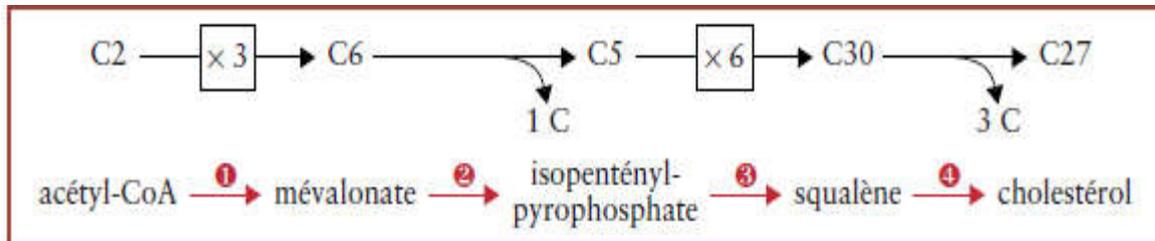
Au cours d'une suite de réactions longue et complexe, le cholestérol en C27 est constitué à partir des unités en C2 de l'acétyl-coenzyme A.

Quatre étapes sont nécessaires :

- 1- Condensation de 3 acétylcoenzyme A en mévalonate
- 2- Activation du mévalonate en isoprènes
- 3- Condensation de 6 isoprènes en squalène
- 4- Cyclisation du squalène en lanostérol puis transformation du lanostérol en 7-déhydrocholestérol cholestérol puis cholestérol

Le cholestérol est ensuite transporté vers les autres organes sous forme de lipoprotéines. Il entre dans les cellules par fixation des lipoprotéines sur un récepteur spécifique.

La synthèse d'une molécule de cholestérol consomme 18 molécules d'acétylcoenzyme A, 18 molécules d'ATP et 14 molécules de NADPH, H⁺.



VI. La lipogenèse

La lipogenèse désigne l'ensemble des processus qui mènent à la synthèse des acides gras et des lipides en général. La néosynthèse des acides gras (lipogenèse) est un processus qui permet de convertir les excès de glucides en acides gras. Une grande partie du glucose absorbé par l'intestin grêle est acheminée vers les hépatocytes qui le convertissent en glycogène. Cependant, lorsque le foie est saturé en glycogène (environ 5% du poids du foie), le glucose restant récupéré par les hépatocytes est acheminé vers les voies métaboliques de synthèse des acides gras. Les acides gras libres ainsi formés (sous forme d'acyl-CoA) sont par la suite estérifiés avec du glycérol 3-phosphate (G3P) pour donner des TG et être exportés vers les tissus périphériques sous forme de lipoprotéines (VLDL).

VII. La lipolyse

La lipolyse correspond à l'hydrolyse enzymatique des triglycérides sous l'action des lipases, aboutissant à la formation de 3 acides gras libres et une molécule de glycérol.

VIII. La cétogénèse

Le métabolisme comprend :

Cétogénèse : Synthèse à partir de l'acétyl-CoA issu de la β -oxydation des acides gras et du catabolisme des acides aminés cétoformateur.

Cétolyse : Catabolisme en acétyl-CoA qui entre dans le cycle de krebs.

Tous les enzymes sont mitochondriaux

La cétogénèse a lieu exclusivement dans le foie, tandis que la cétolyse a lieu dans les tissus extra-hépatiques (myocarde, muscles, le cerveau et le cortex rénal)

IX. Régulation hormonale du métabolisme lipidique

La vitesse de l'hydrolyse des triglycérides est accélérée par des hormones (adrénaline, noradrénaline, glucagon, cortisol etc.) qui activent la triglycéride lipase par phosphorylation catalysée par la protéine kinase A. La libération des acides gras dans le sang, transportés par l'albumine, constitue un signal pour leur utilisation par les tissus périphériques tels que le coeur, le muscle squelettique et le foie. En même temps la protéine kinase A phosphoryle et inactive l'acétyl-CoA carboxylase.

L'insuline, par l'intermédiaire de l'activation d'une protéine phosphatase, a des effets antagonistes par rapport aux hormones précédemment citées. L'enzyme, en retirant les groupements phosphates, inhibe la triglycéride lipase (effet antilipolytique) alors qu'elle restitue à l'acétyl-CoA carboxylase son activité (stimulation de la lipogénèse).

L'insuline favorise aussi l'entrée du glucose dans le tissu adipeux, active la glycolyse qui fournit le pyruvate qui sera converti en acétyl-CoA pour la synthèse des acides gras et le glycérol 3-è nécessaire à la formation des triglycérides. En cas d'excès de glucides, l'hormone stimule, à la fois, la pyruvate déshydrogénase et l'acétyl-CoA carboxylase.

En cas de jeûne, la libération des acides gras par le tissu adipeux s'accroît et la cétogénèse s'accélère. Après un jeûne de 3 semaines, le taux sanguin en corps cétoniques est de 8 mmol.l⁻¹. Le cerveau s'adapte à l'utilisation des corps cétoniques et 70 % de ses besoins énergétiques sont couverts par les corps cétoniques.

L'insuline stimule aussi la synthèse du cholestérol. Elle active les protéines phosphatases aussi bien dans le foie que dans les adipocytes. Dans ces conditions la 3- hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA (HMG CoA) réductase, activée par déphosphorylation, prédomine dans les

cellules hépatiques et oriente la synthèse vers le cholestérol alors que la lipase est inhibée dans les adipocytes.

X. Pathologie liées au métabolisme des lipoprotéines

Les pathologies rencontrées peuvent être situées à différents niveaux : métabolisme, défauts de synthèse des récepteurs des apolipoprotéines, défauts de synthèse ou d'inactivation des enzymes ou des protéines concernées, etc.

1. Déficiences héritées

1.1. Abetalipoprotéinémie : L'apolipoprotéine B-48 des chylomicrons est synthétisée par les cellules de la muqueuse intestinale. En cas de défaut de production de cette protéine, les triacylglycérols s'accumulent et provoquent un désordre congénital appelé abetalipoprotéinémie.

1.2. Hyperlipidémies familiales héritées

L'absence ou l'inactivation de la lipoprotéine lipase, ou l'absence de l'apo C-II, activatrice de la lipoprotéine lipase, perturbe l'utilisation des chylomicrons. Les patients, ne pouvant synthétiser l'une ou l'autre de ces protéines, souffrent d'une accumulation exagérée des triacylglycérols, appelée hyperchylomicronémie ou hyperlipidémie de type I, souvent familiale.

2. Athérosclérose

L'athérosclérose est un processus complexe qui conduit à la formation d'épaississements artériels localisés pouvant réduire, de façon importante, le diamètre des artères avec des risques d'approvisionnement insuffisant des organes en oxygène.

3. Les dyslipidémies

Les dyslipidémies correspondent à un groupe de désordres lipoprotéiniques à l'origine d'un taux élevé de certaines formes de cholestérol et de triglycérides dans le sang. Elles correspondent soit à des anomalies génétiques héréditaire « dyslipidémie primaire » dont l'expression phénotypique peut être favorisée ou non par des facteurs environnementaux, soit liés à l'environnement, et sans contexte familial c'est « l'hyperlipidémie secondaire ».

On distingue trois grands types de dyslipidémies :

- Hypercholestérolémie pure (taux de LDL-C supérieur au seuil recommandé selon le niveau de risque du patient.
- Hypertriglycéridémie pure (taux de triglycérides > à 1,5 g/l en présence de facteurs de risque cardio-vasculaires et > à 2 g/l dans le cas contraire).

Régulation du métabolisme phosphocalcique

I. Introduction

Le rôle le plus évident du calcium et du phosphore est de constituer l'essentiel de la charge minérale du squelette (65% poids). Ces deux éléments exercent également un rôle crucial même en quantité mineures dans de nombreux processus biologiques au niveau cellulaires et membranaires d'où l'importance d'une parfaite régulation de l'homéostasie phosphocalcique pour bien réguler leur taux sanguins.

II. Rôles du calcium et du phosphore

II.1. Rôle du calcium

➤ Rôle neuromusculaire

- Contrôle de l'excitabilité.
- Transmission des influx nerveux.
- Libération de neurotransmetteurs (Médiation action hormones).
- Initiation de la contraction musculaire (cardiaque, lisse et squelettique).

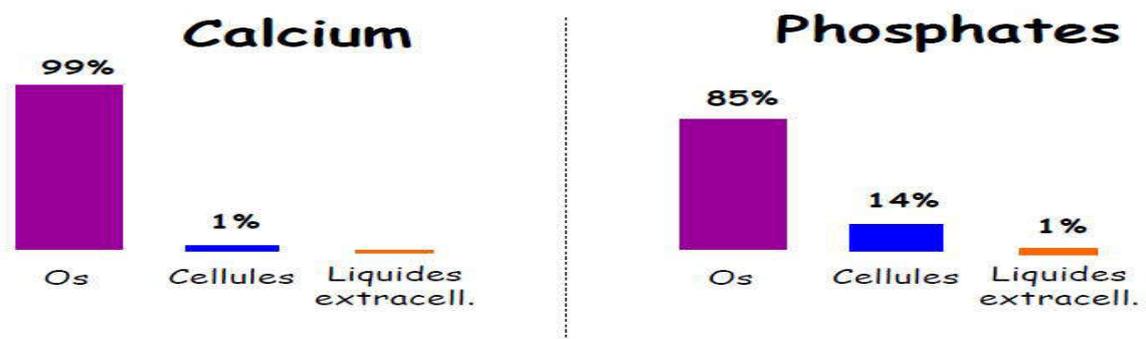
➤ Second messenger intracellulaire

➤ Cofacteur enzymatique : Coagulation sanguine.

II.2. Rôle du phosphore

- Activation de molécules biologiques : Oses-phosphates.
- Régulation enzymatique des protéines : Enzymes inter-convertibles (phosphorylation réversible).
- Composition de molécules biologiques indispensables : ATP, Phospholipides, acides nucléiques.
- Pouvoir tampon.

III. Répartition dans l'organisme

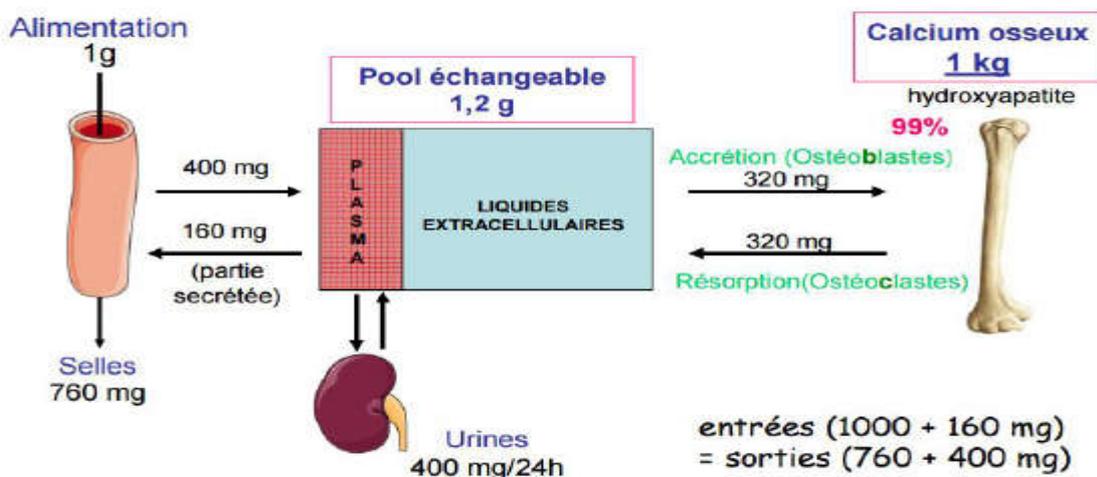


IV. Cycles

IV.1. Cycle du calcium sur 24h

On a un apport d'environ 1g/j chez l'adulte. Cet apport va être dans le tube digestif (TD). Sur ces 1g, seuls 400 mg sont absorbés. Les 600mg restant sont éliminés dans les selles.

Les 400 mg absorbés vont aller dans les liquides extracellulaires dont le plasma et leur destinée principale est la formation de tissu osseux, 320 mg vont former la partie minérale de l'os à l'équilibre avec la résorption (ostéolyse), 160 mg vont retourner dans le TD et les selles. Ainsi dans les selles, 760 mg sont éliminés et l'absorption nette du TD (400 mg) est éliminée dans les urines. Les entrées sont égales aux sorties.

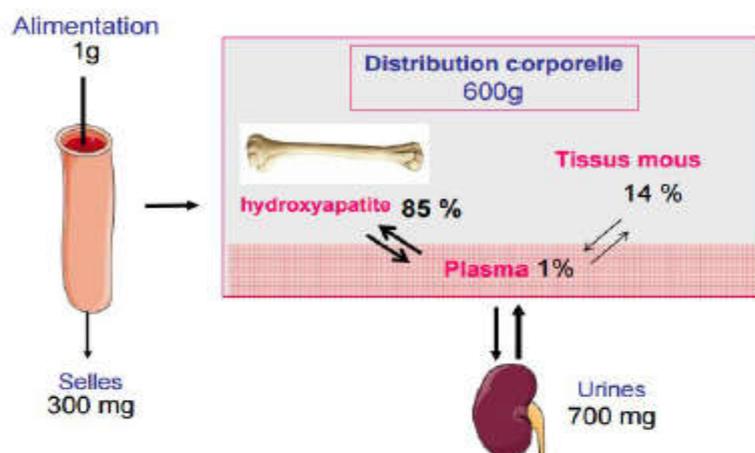


Régulation au niveau de trois sites : le tube digestif, le rein et l'os

IV.2. Cycle du phosphore sur 24h

Pour le phosphore : 700mg sont absorbés et utilisés au sein de l'organisme comme contre.

Les sorties urinaires sont strictement égales aux entrées alimentaires.



Régulation hormonale au niveau du tube digestif, des reins et des os

V. Homéostasie phosphocalcique

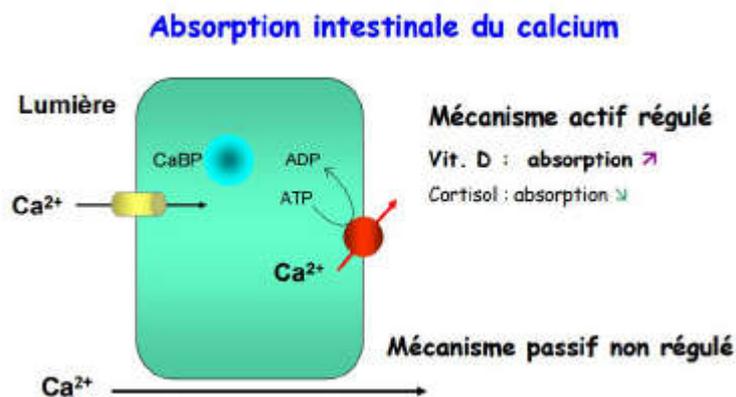
Calcium et phosphore ont tous deux un rôle fondamental à jouer dans l'organisme. Leurs métabolismes sont étroitement liés du fait de la grande insolubilité du phosphate tricalcique ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Il y a donc un contrôle hormonal sur leur entrée intestinale et leur sortie rénale mais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

V.1. Sites de régulation

V.1.1. Le 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 et de phytates.



- 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.

V.1.2. Le rein (élimination)

- Le calcium

Lorsque la calcémie est normale, 95% du Ca^{2+} 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.

- Le phosphore

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

V.2. Régulation hormonale

- La 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 calcitonine

Une hausse de la concentration en Ca²⁺ 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 hypocalcémiant .

- La vitamine D

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 hypercalcémiant et hyperphosphorémiant.

VI. Pathologies liées au métabolisme phosphocalcique

Hypercalcémie	Hypocalcémie	Hyperphosphatémie	Hypophosphatémie	Ostéopathie
Calcium > 2,6 mmol/L	Calcium < 2,1 mmol/L	Phosphate > 1,44 mmol/L	N'existe pas	
Ostéolyse Hypervitaminose D Augmentation de la PTH	Crise de Tétanie	Atteinte rénale Diminution de la filtration Disfonctionnement de la parathyroïde Pathologie osseuse.		Ostéoporose Ostéomalacie Maladie de Paget

Les relations fonctionnelles entre le système immunitaire et le système endocrinien

Les corrélations entre systèmes endocrinien et immunitaire (constituant le cadre d'une **endocrino-immunologie**) ont été mises en évidence par de nombreux

I. Interrelation thymus-glandes endocrines

Schwartz, puis Deschaux ont mis en évidence les interrelations thymus-glandes endocrines en étudiant les effets de diverses ablations de glandes endocrines, l'action de leurs hormones sur "l'hormone thymique" ou ceux de la thymectomie ou des extraits thymiques sur ces glandes endocrines. Si la surrénalectomie provoque une hypertrophie thymique, l'hypophysectomie entraîne une involution du thymus.

Les effets de la thymectomie ne sont évidents chez le rat que jusqu'à l'âge de 60 jours. Elle provoque un déséquilibre hormonal important, au niveau de l'axe hypophysosurrénalien (diminution de la teneur plasmatique en ACTH et de la corticostérone après une stimulation initiale) et hypophyso-gonadique (diminution de la concentration plasmatique de LH et de testostérone). La thymectomie néo-natale entraîne, en outre, une élévation du taux plasmatique de la GH (mais son efficacité est diminuée). La dysgénésie ovarienne, provoquée chez la souris ou le rat par une thymectomie néo-natale, est corrigée par des injections de thymosine.

II. Rôle immunitaire du thymus

Miller a montré, en 1961, que la thymectomie néo-natale s'accompagne d'une déficience immunologique à médiation cellulaire chez la souris ; puis des chercheurs ont mis en évidence les facteurs hormonaux d'origine thymique qui permettent la différenciation des lymphocytes pré-T en lymphocytes T et l'immunomodulation de leur activité :

- l' α 1-thymosine (ou plutôt la pro-thymosine α).
- les thymopoiétines I et II.
- et la thymuline ou facteur thymique sérique.

Seuls, les deux derniers facteurs seraient spécifiques du thymus. Mais d'autres facteurs thymiques, qui n'ont pas encore été identifiés, interviennent certainement dans l'immunomodulation et l'acquisition de l'immunocompétence.

III. Interrelation hormones-cellules immunitaires

- Les lymphocytes B ou T, les macrophages et éventuellement d'autres cellules intervenant dans la réponse immunitaire (mastocytes...) possèdent des récepteurs spécifiques à de

nombreuses hormones. Celles-ci exercent sur les cellules immunitaires des effets modulateurs de leurs activités.

- Les cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages...) sécrètent des facteurs qui, pour certains, agissent sur des cellules endocrines, tandis que d'autres semblent voisins sinon identiques en structure à des hormones.

➤ **Action hormones sur les lymphocytes**

- Les lymphocytes T et B possèdent des récepteurs aux hormones suivantes 2 : Prolactine, GH, prolactine, opiacés : α - et β -endorphines, adrénaline et NA, ACTH.

Les lymphocytes T des récepteurs à : L'ADH, l'acétylcholine, l'insuline, la substance P, le VIP et la met-enképhaline

• **Hormone de croissance**

- Elle ne représente qu'un facteur de croissance adjuvant pour les lymphocytes.

- Elle est active en synergie avec T4. La thyroxine aurait un effet permissif sur la sécrétion et l'action de l'hormone thymique.

• **ACTH**

- Elle joue un rôle modulateur de la croissance et de la différenciation des lymphocytes B (qui sont stimulés).

• **Eendorphines**

- L' α -endorphine est un inhibiteur puissant de la réponse Ac aux GRM. B.

- La β -endorphine augmente la prolifération des lymphocytes T stimulée par ConA ou PHA.

- La β -endorphine augmente l'activité cytolytique et la production d'IFN (interféron) des cellules NK (natural killers).

• **TSH**

- Elle augmente la réponse *in vitro* aux GRM (globules rouges de mouton) qui sont Ag thymodépendants.

- elle augmente aussi la réponse *in vitro* à *Brucella abortus*-TNP (Ag thymoindépendant)

• **Somatostatines**

Elle a été testée *in vitro* sur des lymphocytes de rate, des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques de souris stimulés par la ConA :

- elle diminue de 30 à 50% la synthèse d'ADN.

- elle inhibe de 20 à 50% la sécrétion des IgA.

- elle inhibe de 10 à 30% la sécrétion des IgM.

α -MSH

- Elle inhibe l'effet de l'IL1 (interleukine 1) sur ses cellules cibles (elle serait un antagoniste endogène).

- Prolactine

- Elle intervient comme modulateur de la réponse des LT à la stimulation antigénique, réponse qui est inhibée par la bromocryptine.

Ce tour d'horizon des effets des hormones hypothalamo-hypophysaires sur le système immunitaire permet de concevoir la réalité de l'impact du stress sur ce système, et aussi sa complexité. Si l'effet global sur les hormones paraît être une stimulation de la réponse immunitaire.

Références bibliographiques

- Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapetry-García C, Fernández-Fernández C, Ameneiros-Rodríguez E. (2016). Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin.* 5: 85-100.
- Akman HO, Kakhlon O, Coku J, Peverelli L, Rosenmann H, Rozenstein-Tsalkovich L, (2015). Deep intronic GBE1 mutation in manifesting heterozygous patients with adult polyglucosan body disease. *JAMA Neurol.* 72 (4): 441-445.
- Aliev, M., Guzun, R., Karu-Varikmaa, M., Kaambre, T., Wallimann, T., & Saks, V. (2011). Molecular system bioenergetics of the heart: experimental studies of metabolic compartmentation and energy fluxes versus computer modeling. *International Journal of Molecular Sciences.* 12 (12). 9296–9331.
- Amara, C. E., Shankland, E. G., Jubrias, S. A., Marcinek, D. J., Kushmerick, M. J., & Conley, K. E. (2007). Mild mitochondrial uncoupling impacts cellular aging in human muscles in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 104 (3). 1057–1062.
- Asztalos BF, Sloop CH, Wong L. (1993). Two-dimensional electrophoresis of plasma lipoproteins: recognition of new apoA-I-containing subpopulations. *Biochim Biophys Acta.* 1169: 291-300.
- Bao Y, Dawson TL, Chen YT. (1996). Human glycogen debranching enzyme gene (AGL): complete structural organization and characterization of the 5' flanking region. *Genomics.* 8 (2): 155-65.
- Beaudoux. J-L ; Geneviève. D. (2011). Biochimie médicale: 2ème édition Marqueurs actuels et perspectives. (Coll. De la biologie à la clinique). LAVOISIER S.A.S. pp. 384
- Bojanovski D, Gregg RE, Zech LA (1987). In vivo metabolism of proapolipoprotein A-I in Tangier disease. *J Clin Invest.* 80: 1742-1747.
- Bronner F. (2003). Mechanisms of intestinal calcium absorption. *J Cell Biochem.* 387-93.
- Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. (1998). (Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet.* 62 (4): 785-791.
- Castelli WP, Doyle JT, Gordon T (1977). HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: the cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation.* 55: 767-772.
- Chen YT, He JK, Ding JH, Brown BI. (1987). Glycogen debranching enzyme: purification, antibody characterization, and immunoblot analyses of type III glycogen storage disease. *Am J Hum Genet.* 41 (6): 1002-1015.
- Chikwana VM, Khanna M, Baskaran S, Tagliabracci VS, Contreras CJ, DePaoli-Roach A. (2013). Structural basis for 2'-phosphate incorporation into glycogen by glycogen synthase. *Proc Natl Acad Sci.* 110 (52): 20976-20981.
- Clark MR, Mandal M, Ochiai K, Singh H. (2014). Orchestrating B cell lymphopoiesis through interplay of IL-7 receptor and pre-B cell receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.*
- Cooper Mark S, Gittoes Neil J-I. (2008). Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ.* 336 (7656): 1298-1302.
- Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. (2007). Innate immunity: structure and function of TLRs. *Médecine Sci. MS.* 23. 67-73.
- Drioiche A. (2010). Laborantin du Maroc, Métabolisme phospho-calcique. E-monsite. pp.4.
- Friedlander G, Prié D, Ureña Torres P. (2009). Fibroblast Growth Factor 23-Klotho: a new axis of phosphate balance control. *Med Sci.* 489-495
- Ganong William F. (2005). Physiologie Médicale, 2ème édition. pp. 368.
- Glass CK, Pittman RC, Keller GA. (1983). Tissue sites of degradation of apoprotein A-I in the rat. *J Biol Chem.* 258: 7161-7167.
- Guillard J-C (2015). La vitamine D (Coll. Professions santé). Lavoisier. pp. 25.

- Guillaume J. (2004). Troubles du métabolisme minéral dans la Maladie Rénale Chronique. *FNAIR*. 6-9.
- Gurnell M. (2009). Endocrinologie. De Boeck université. pp.8.
- Houillier P. (2002), Hypercalcémie. Diagnostic et Traitement. *Rev Prat*. 52 :1473-1479.
- Ichai C, Quintard H, Orban J-C (2011). Désordres métaboliques et réanimation: De la physiopathologie au traitement. Springer Shop. pp. 85.
- Ikewaki K, Rader DJ, Schaefer JR. (1993). Evaluation of apoA-I kinetics in humans using simultaneous stable isotope and exogenous radiotracer methods. *J Lipid Res*. 34: 2207-2215.
- Jiang XC, Bruce C, Mar J (1999). Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J Clin Invest*. 103: 907-914.
- Joannis.C. (1992). Exploration usuelle du métabolisme phosphocalcique, Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. Elsevier. 36. 25-29.
- Julve J, Escola-Gil JC, Ribas V. (2002). Mechanisms of HDL deficiency in mice overexpressing human apoA-II. *J Lipid Res*. 43: 1734-1742.
- Kawasaki K, Nogawa H, Nishijima M. (2003). Identification of mouse MD-2 residues important for forming the cell surface TLR4-MD-2 complex recognized by anti-TLR4- MD-2 antibodies, and for conferring LPS and taxol responsiveness on mouse TLR4 by alanine-scanning mutagenesis. *J. Immunol. Baltim. Md 1950*. 170. 413-420.
- Keppens S, Vandekerckhove A, Moshage H, Yap SH, Aerts R, De Wulf H. (1993). Regulation of glycogen phosphorylase activity in isolated human hepatocytes. *Hepato Baltim Md*. 17 (4): 610-4.
- Kilimann MW, Oldfors A. (2015). Glycogen pathways in disease: new developments in a classical field of medical genetics. *J Inherit Metab Dis*. 38 (3): 483-487.
- Kiss RS, McManus DC, Franklin V. (2003). The lipitation by hepatocytes of human apolipoprotein A-I occurs by both ABCA1-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem*. 278: 10119-10127.
- Kozyraki R, Fyfe J, Kristiansen M. (1999). The intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, is a high-affinity apolipoprotein A-I receptor facilitating endocytosis of high-density lipoprotein. *Nat Med*. 5: 656-661.
- Krimbou L, Marcil M, Chiba H. (2003). Structural and functional properties of human plasma high density-sized lipoprotein containing only apoE particles. *J Lipid Res*. 44: 884-892.
- Krimbou L, Marcil M, Genest J. (2006). New insights into the biogenesis of human high-density lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 17: 258-267
- Lagente M. Valdiguie P. (2000). Biochimie Clinique, 2ème édition. Médicale Inter Nationales. 67-104.
- Lauritzen HPMM, Schertzer JD. (2010). Measuring GLUT4 translocation in mature muscle fibers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 299 (2): 169-179.
- Lee JY, Lanningham-Foster L, Boudyguina EY. (2004). Prebeta high density lipoprotein has two metabolic fates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J Lipid Res*. 45: 716-728.
- Lehto M, Xiang K, Stoffel M, Espinosa R, Groop LC, Le Beau MM. (1993). Human hexokinase II: localization of the polymorphic gene to chromosome 2. *Diabetologia*. 36 (12): 1299-1302.
- Lenzen S. (2014). A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: history and current status. *J Biol Chem*. 289 (18): 12189-12194.
- Liu JW, Grove RI, Vestal RE. (1994). Oncostatin M activates low density lipoprotein receptor gene transcription in sterol-repressed liver cells. *Cell Growth Differ*. 5: 1333-1338.
- Lu Y-C, Yeh W-C, Ohashi PS. (2008). LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 42. 145-51.

- Luc G, Bard JM, Ferrieres J. (2002). Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: the PRIME study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22: 1155-1161.
- McCoy MG, Sun GS, Marchadier D. 2002. Characterization of the lipolytic activity of endothelial lipase. *J Lipid Res.* 43: 921-929.
- Minguet S, Dopfer EP, Pollmer C, Freudenberg MA, Galanos C, Reth M, Huber M, Schamel WW. (2008). Enhanced B-cell activation mediated by TLR4 and BCR crosstalk. *Eur. J. Immunol.* 38, 2475-2487.
- Munger R, Temler E, Jallut D, Haesler E, Felber JP. (1993). Correlations of glycogen synthase and phosphorylase activities with glycogen concentration in human muscle biopsies. Evidence for a double-feedback mechanism regulating glycogen synthesis and breakdown. *Metabolism.* 42 (1) :36-43.
- Nakamura K, Kennedy MA, Baldan A. (2004). Expression and regulation of multiple murine ATPbinding cassette transporter G1 mRNAs/isoforms that stimulate cellular cholesterol efflux to high density lipoprotein. *J Biol Chem.* 279: 45980-4599.
- Neufeld EB, Remaley AT, Demosky SJ. (2001). Cellular localization and trafficking of the human ABCA1 transporter. *J Biol Chem.* 276: 27584-27590.
- Nielsen JN, Richter EA. (2003). Regulation of glycogen synthase in skeletal muscle during exercise. *Acta Physiol Scand.* 178 (4): 309-319.
- Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM. (2003). Effect of recombinant apoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 290: 2292-2300.
- Nuttall FQ, Gannon MC, Kubic VL, Hoyt KJ. (1994). The human liver Glycogen synthase isozyme gene is located on the short arm of chromosome 12. *Genomics.* 19 (2): 404-405.
- Ooi EM, Watts GF, Farvid MS. (2006). High-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics: comparison of radioactive and stable isotope studies. *Eur J Clin Invest.* 36: 626-632.
- Perrot S. (2002). Rhumatologie, 4^{ème} édition. Med-Line. ESTEM. pp. 61..
- Putt W, Ives JH, Hollyoake M, Hopkinson DA, Whitehouse DB, Edwards YH. (1993). Phosphoglucomutase 1: a gene with two promoters and a duplicated first exon. *Biochem J.* ;296 (2): 417-422.
- Rath VL, Ammirati M, LeMotte PK, Fennell KF, Mansour MN, Danley DE (2000). Activation of human liver glycogen phosphorylase by alteration of the secondary structure and packing of the catalytic core. *Mol Cell.* 6 (1): 139-148.
- Remiche G, Ronchi D, Magri F, Lamperti C, Bordoni A, Moggio M. (2014). Extended phenotype description and new molecular findings in late onset glycogen storage disease type II: a northern Italy population study and review of the literature. *J Neurol.* 261 (1): 83-97.
- Roach PJ. (2002). Glycogen and its metabolism. *Curr Mol Med.* 2 (2): 101-120.
- Rothenberg EV. (2014). Transcriptional control of early T and B cell developmental choices. *Annu. Rev. Immunol.* 32. 283–321.
- Rottembourg J. (2011). Troubles du métabolisme phosphocalcique au cours de l'insuffisance rénale chronique : diagnostic et traitement. *Journal de Pharmacie Clinique.* 30 : 4. 235-42.
- Santer R. (2014). Disorders of Carbohydrate Metabolism and Glucose Transport. In: *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases.* 265-301.
- Sholtis Brunner. (2006). Soins infirmiers en médecine et en chirurgie 4 fonctions rénale et reproductrice, 4^{ème} édition. De Boeck université. 7-349.

- Spriet, L. L., Howlett, R. A., & Heigenhauser, G. J. (2000). An enzymatic approach to lactate production in human skeletal muscle during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 32 (4). 756–763.
- Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. (2007). The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 27: 257-260.
- Tiraby, C., & Langin, D. (2005). PGC-1 α , un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. *médecine-sciences*. 21 (1), 49-54.
- Tonkonogi, M., Fernström, M., Walsh, B., Ji, L. L., Rooyackers, O., Hammarqvist, F., Sahlin, K. (2003). Reduced oxidative power but unchanged antioxidative capacity in skeletal muscle from aged humans. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*. 446 (2). 261-269.
- Van Schaftingen E, Gerin I. (2002). The glucose-6-phosphatase system. *Biochem J*. 362 (3): 513-532.
- Vaughan AM, Oram JF. (2005). ABCG1 redistributes cell cholesterol to domains removable by high density lipoprotein but not by lipid-depleted apolipoproteins. *J Biol Chem*. 280: 30150-30157.
- Ventura-Clapier, R., De Sousa, E., & Veksler, V. (2002). Metabolic myopathy in heart failure. *News in Physiological Sciences: An International Journal of Physiology Produced Jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society*. 17. 191–196.
- Ventura-Clapier, R., Mettauer, B., & Bigard, X. (2007). Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure. *Cardiovascular Research*. 73 (1). 10-18.
- Von Eckardstein A, Huang Y, Wu S. (1995). Reverse cholesterol transport in plasma of patients with different forms of familial HDL deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 691-703.