

LE FOIE

SES PRINCIPALES FONCTIONS

**à l'exception de la synthèse de
la bile et de la cholérèse**

Les principales fonctions du foie

- Rappels
- Organisation du foie
- Rôles des hépatocytes dans le métabolisme glucidique
- Rôles des hépatocytes dans le métabolisme protidique
- Rôles des hépatocytes dans le métabolisme lipidique
- La bile
- Rôles du foie dans l'hématopoïèse
- Les vitamines dans le foie
- Biotransformation de substances endogènes
- La détoxification hépatique

Le foie =



**glande digestive à sécrétion
exocrine → sécrétion de bile**

glande endocrine:

**→ les produits qu'il métabolise
sont, pour la plupart, déversés
dans le sang**

 **Le foie est la plus volumineuse glande de l'organisme.**

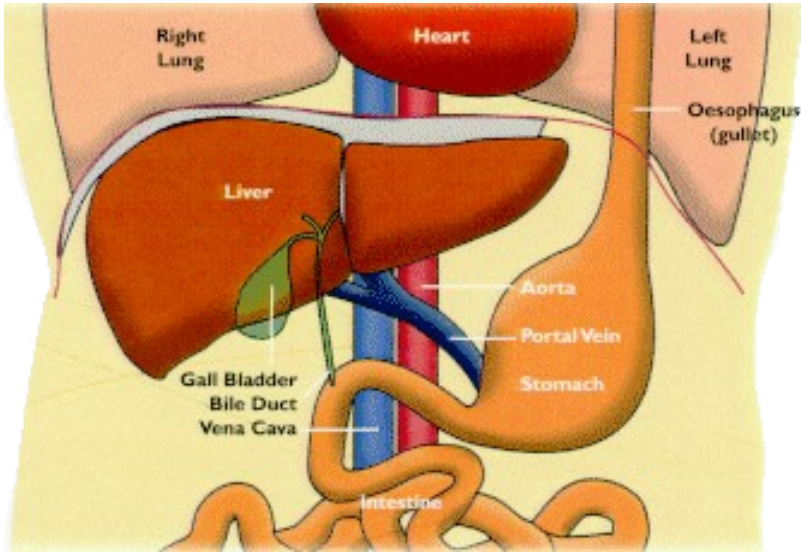
 **Il est responsable de la mise en réserve et de la distribution:**

- **des nutriments en provenance de l'intestin,**
- **de la biotransformation et de l'élimination des déchets lipophiliques endogènes et exogènes,**
- **de la formation des sels biliaires et de la bile.**

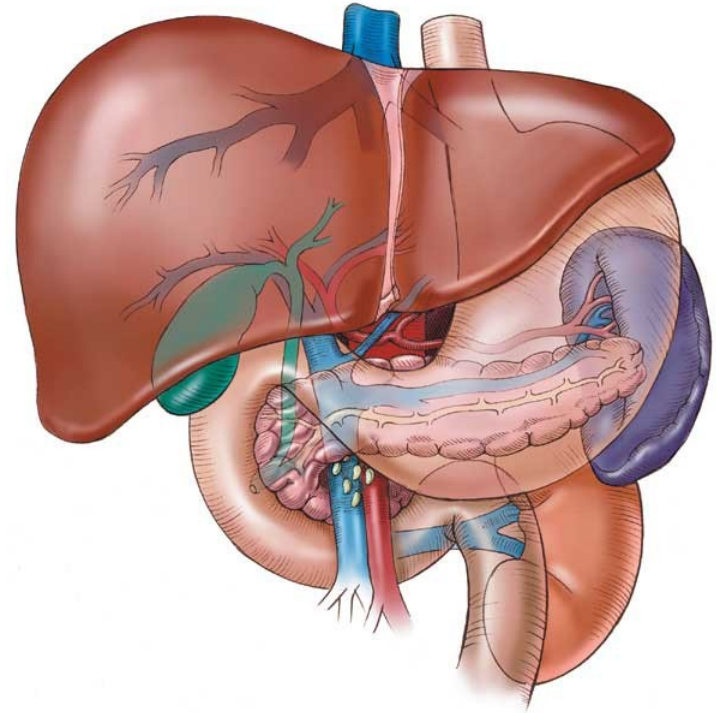
 **Il participe aussi à:**

- **la régulation du flux sanguin**
- **aux processus de défense immunitaire.**

LE FOIE



↑ localisation

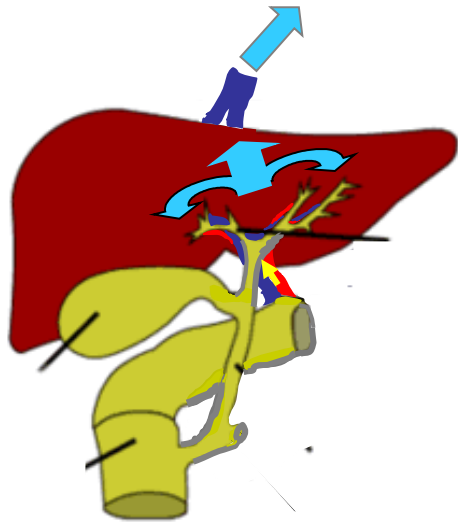


~ 1,4 à 1,6 Kg

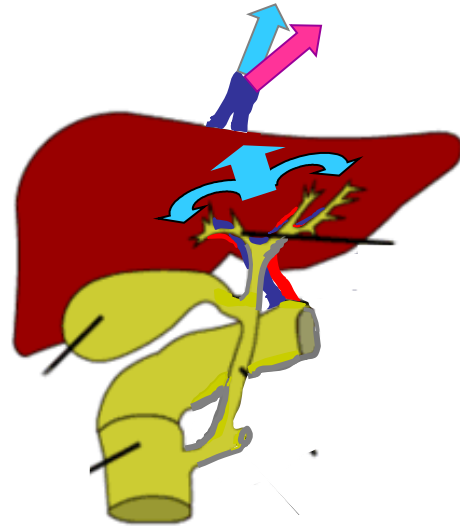
← consistance



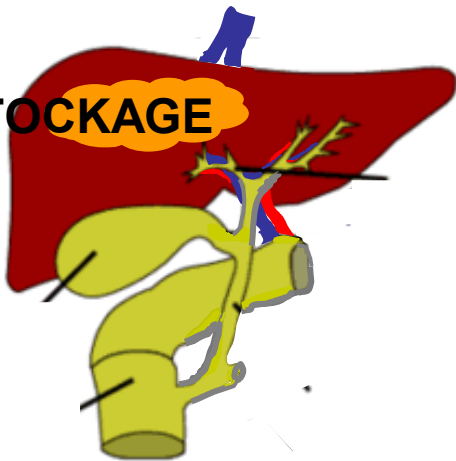
METABOLISMES



EXCRETION



STOCKAGE



ELIMINATION

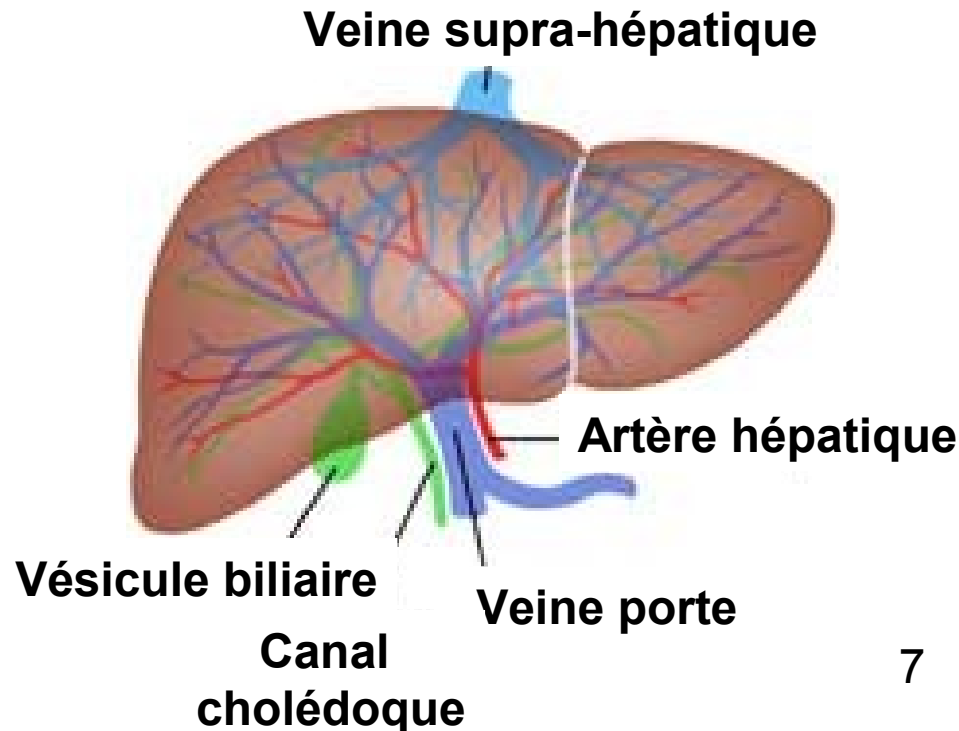


SECRETION
BILIAIRE

Vascularisation hépatique

↪ Le foie adulte est très richement vascularisé (> 2 L/min de sang)

↪ Le foie est entouré d'une fine capsule (la capsule de Glisson) formée de faisceaux de collagène et de fibroblastes et renfermant de petits vaisseaux sanguins.



 L'apport sanguin est double : veineux et artériel.

- Le sang veineux (70 à 80% du débit ; $PO_2 = 50$ mm Hg ; pression 6-10 mm Hg) arrive par la veine porte. Il fournit au foie des substances absorbées par l'intestin ou métabolisées par la rate, ainsi que des peptides et des sécrétions endocrines que le pancréas et le tube digestif libèrent dans la veine porte.

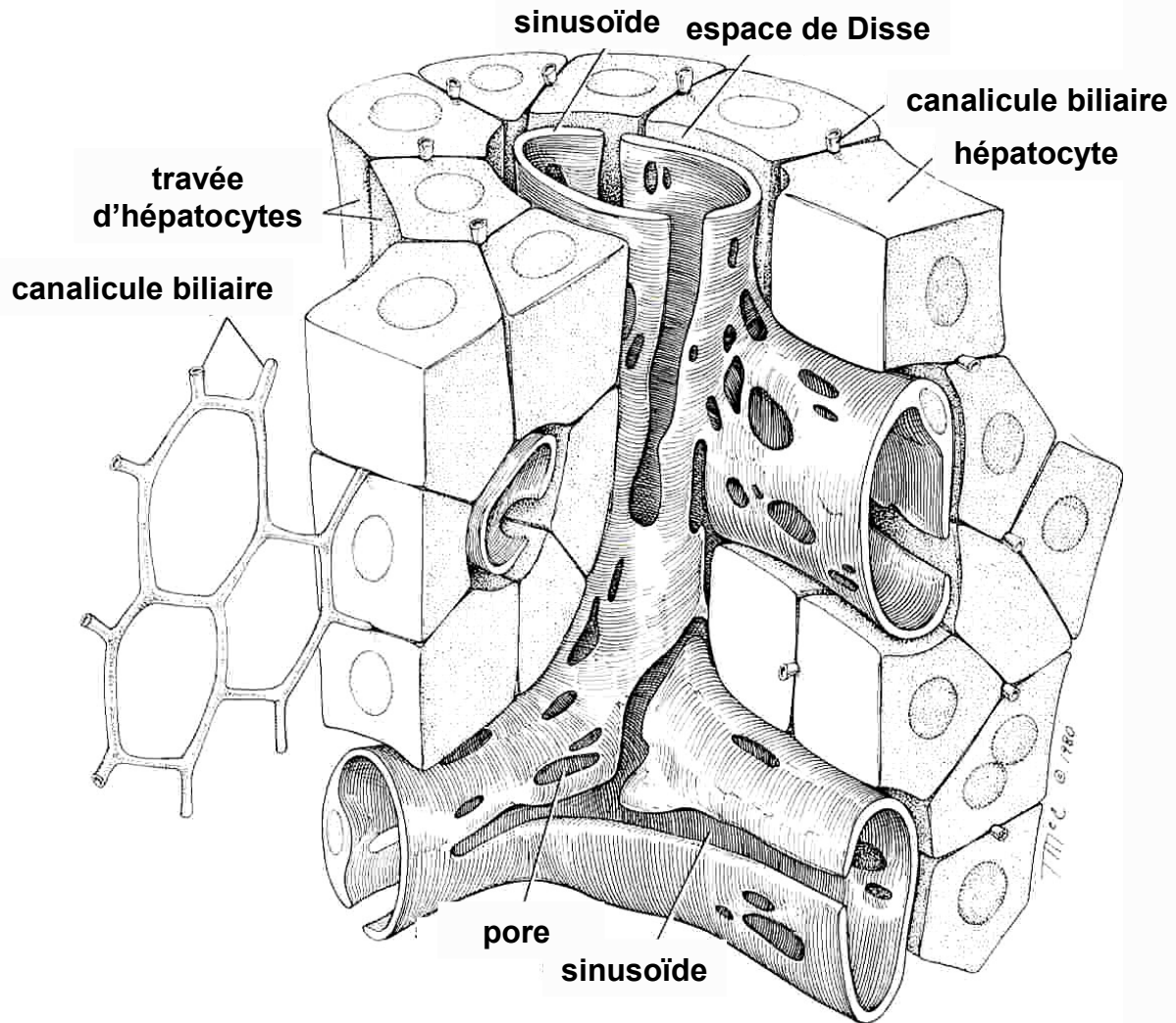
- Le sang artériel (20 à 30 % du débit) arrive par l'artère hépatique et permet aux substances circulantes de faire un « second passage » par le foie.

 Le sang hépatique est drainé par 3 veines sus hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure.

Micro-circulation

- ↪ Flux sanguin dans les sinusoides: zone 1 → zone 3
- ↪ Circulation irrégulière
 - sphincters à l'entrée et à la sortie des sinusoides
 - \emptyset GR $>$ \emptyset sinusoides
 - déformabilité des GR
 - rigidité des GB
 - morphologie des sinusoides \neq entre les zones
 - sang artériel dans la partie initiale du trajet du sinusoides
- ↪ Vitesse des GR: 250 à 400 μ /s
- ↪ Vx lymphatiques présents dans espaces portes. La lymphe formée rejoint le canal thoracique

Sinusoïde

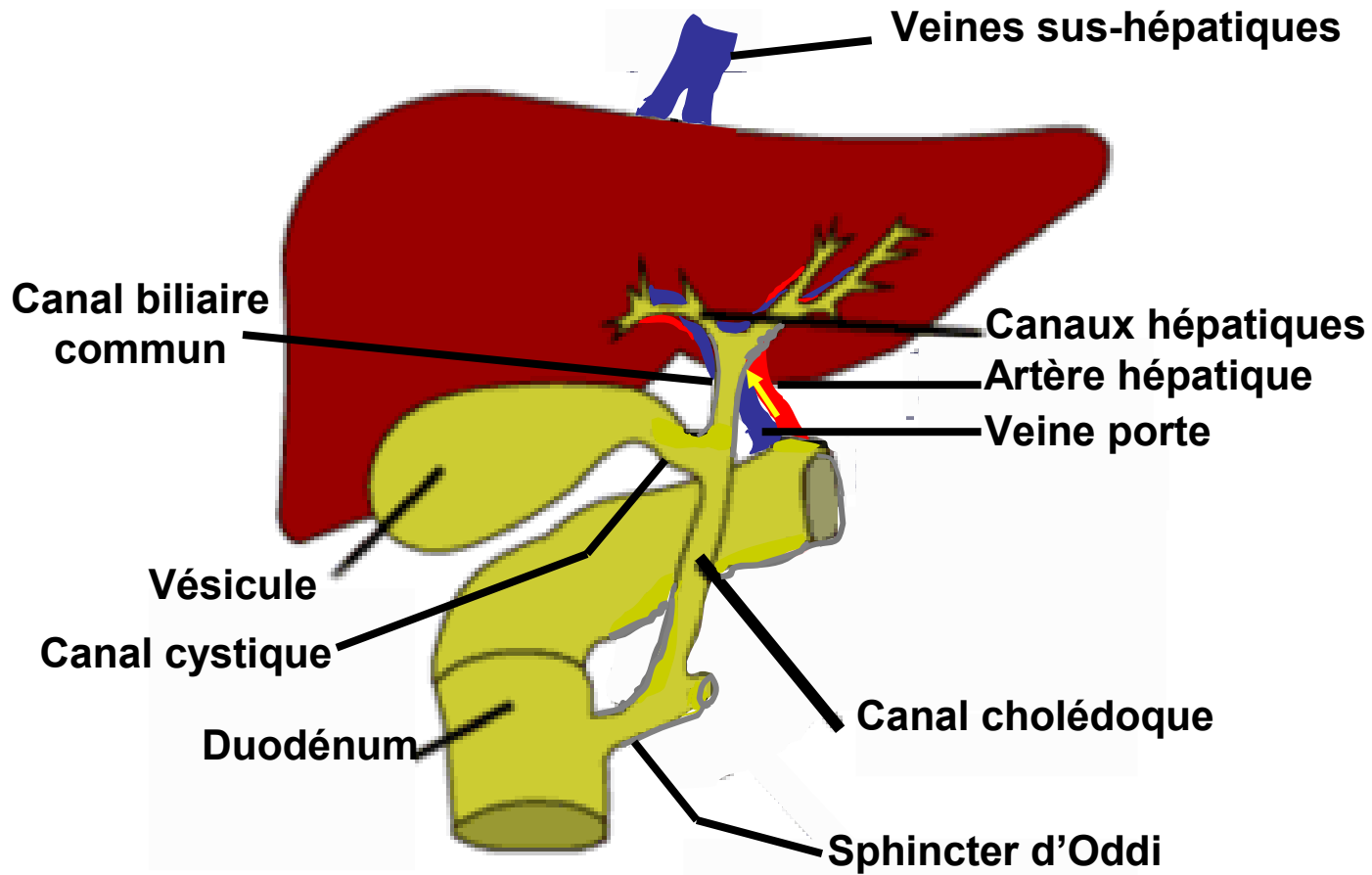


Innervation

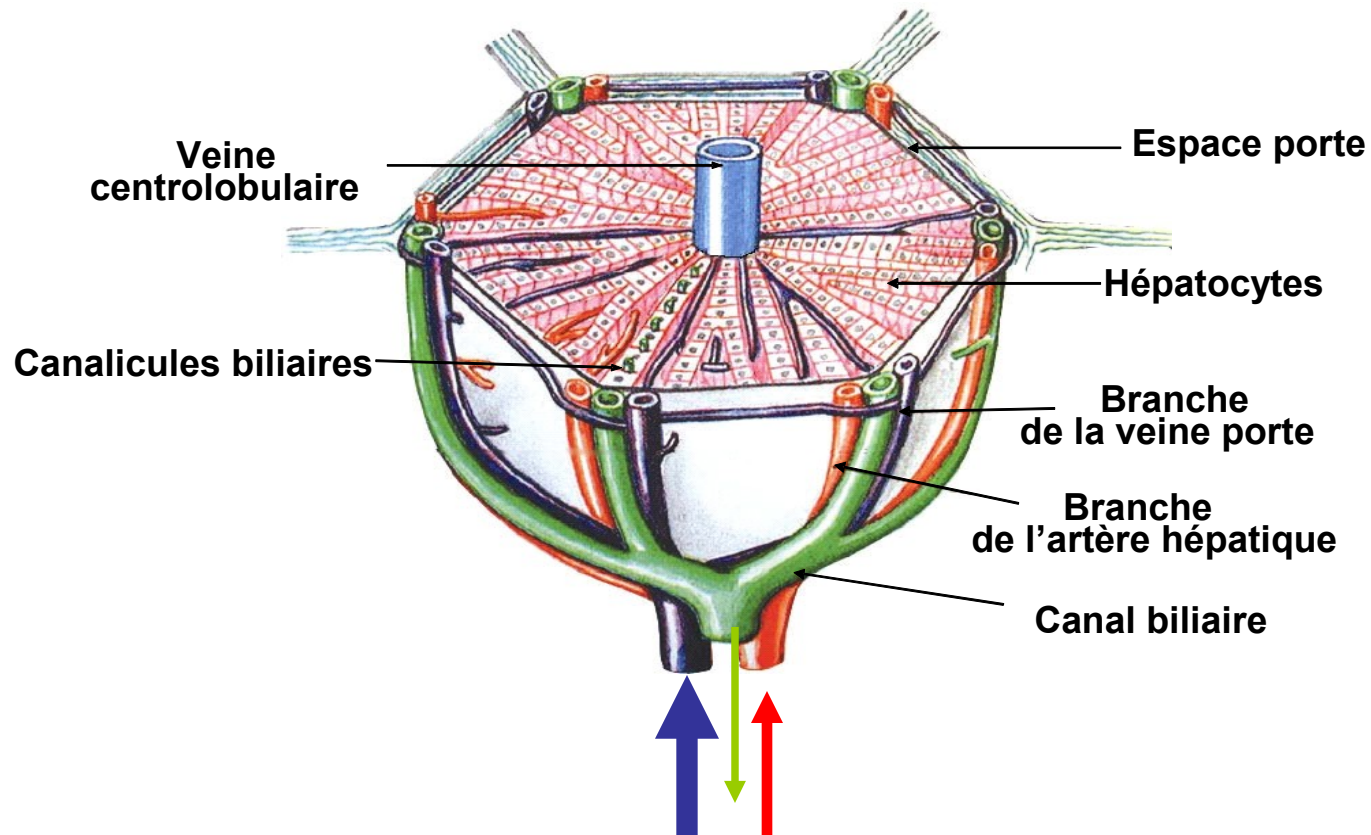
- au niveau du hile, les fibres nerveuses pénètrent dans le foie, surtout autour de l'artère hépatique
- 3 contingents:
 - orthosympathique provenant du plexus coeliaque,
 - vagal provenant des nerfs vagues D et G,
 - sensitif, provenant du nerf phrénique D
- Les fibres nerveuses efférentes sympathiques et para-sympathiques jouant un rôle dans le métabolisme de la cellule hépatique (surtout glucides), dans la régulation hémodynamique et la motricité biliaire

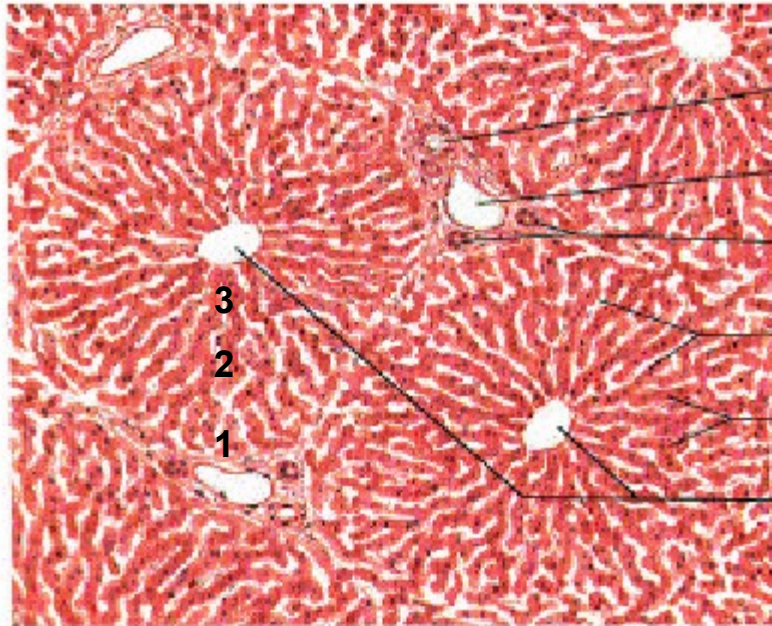
Innervation

- Les fibres nerveuses efférentes sympathiques et para-sympathiques jouent un rôle dans le métabolisme de la cellule hépatique (surtout glucidique), dans la régulation hémodynamique et la motricité biliaire
- Les fibres sont associées aux structures vasculaires et biliaires dans les espaces portes
- Fibres adrénergiques (les plus nombreuses chez l'homme), cholinergiques, peptidergiques
- neuropeptides identifiés : VIP, neuropeptide Y, substance P, glucagon, CGRP



Organisation de la structure du foie: le lobule hépatique





Branche de l'artère
hépatique

Branche de la
Veine porte

Ductules biliaires

Espace porte

Sinusoides

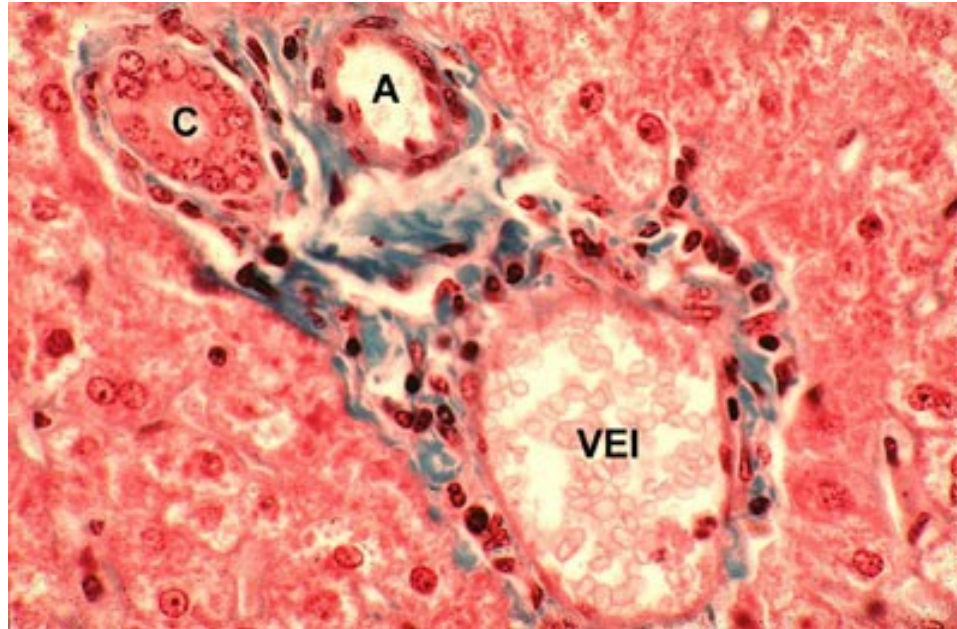
Travées d'hépatocytes

Veines centrolobulaires

3

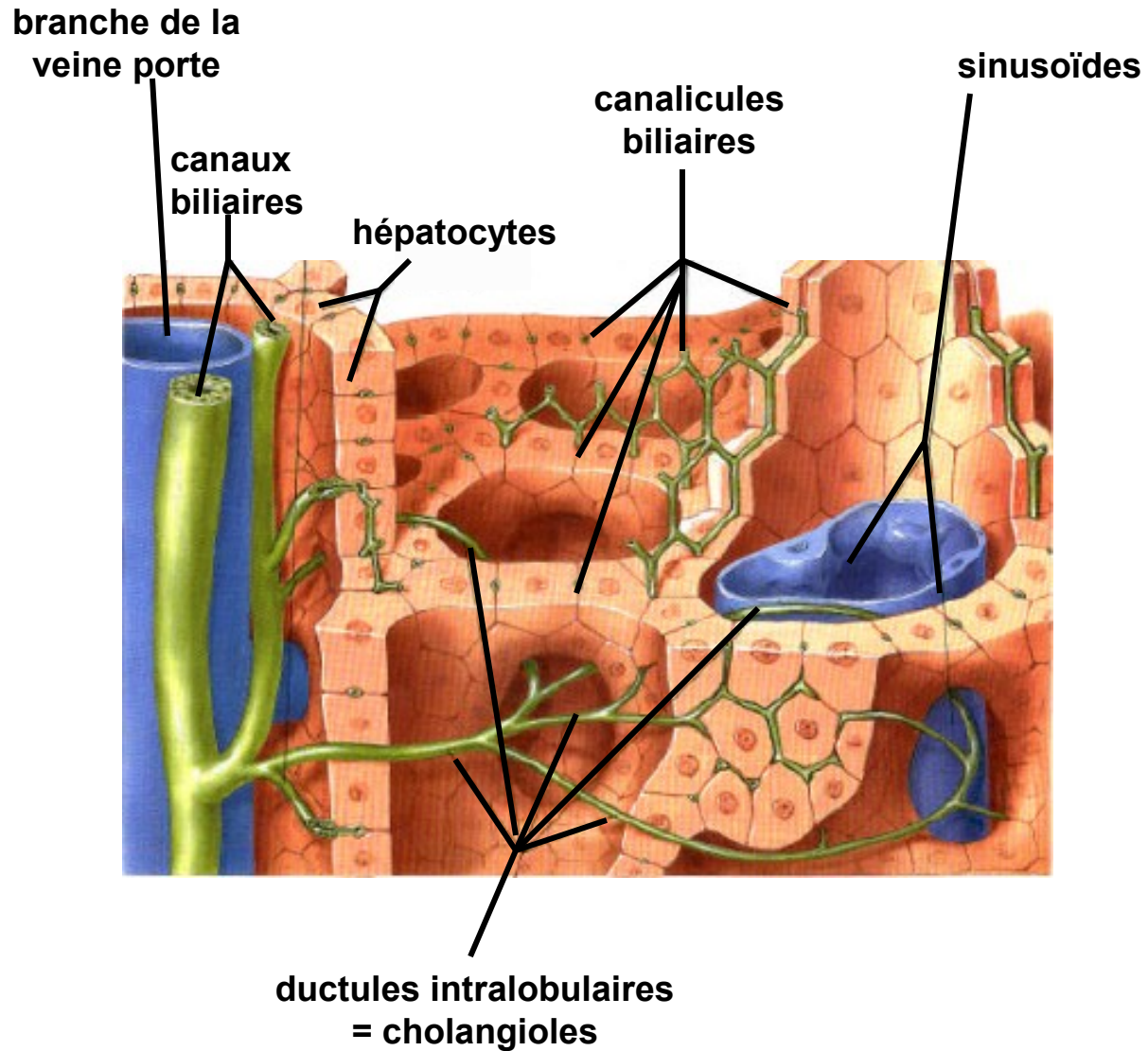
2

1



Espace porte

Distribution des sinusoides et des canaux biliaires



Distribution du sang sans les sinusoides

↪ Le sang entre dans les sinusoides ou il est filtré de manière séquentielle.

↪ Le sang ainsi « filtré » sort de l'acinus par les veines hépatiques et rejoint la circulation générale.

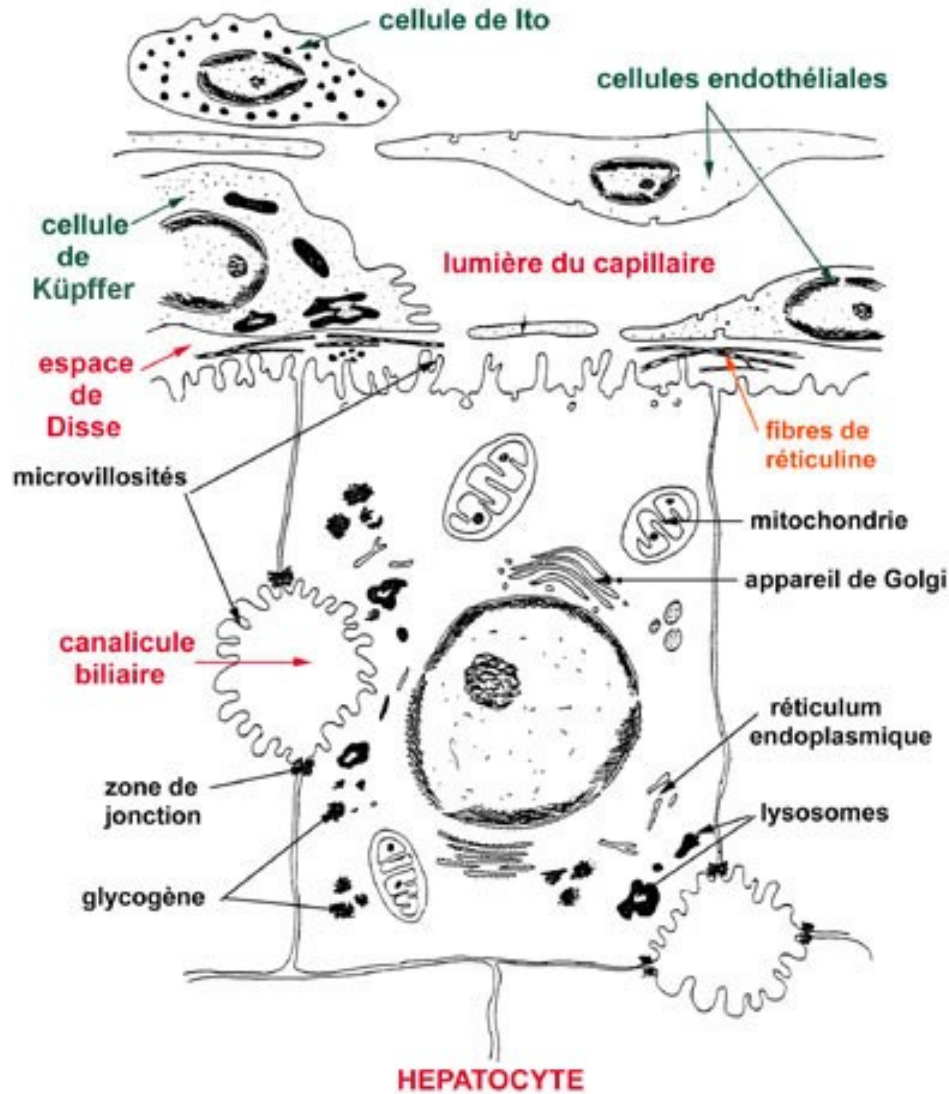
↪ Perfusion séquentielle des hépatocytes → modification progressive du sang du sinusoides pendant son parcours dans l'acinus, de la veinule porte jusqu'à la veine hépatique.

↘ La composition du sang \neq à l'extrémité proximale (porte) ou distale (hépatique) du sinusoiide. Entre les deux, la concentration de certaines substances \searrow (O_2 , par ex.) ou, au contraire, \nearrow (albumine), du fait de l'activité des hépatocytes.

↘ Cette modification séquentielle du sang du sinusoiide permet d'ajuster progressivement les concentrations des \neq substances circulantes.

↘ Le sang qui traverse le sinusoiide est en contact avec 20 à 25 hépatocytes consécutifs.

Les différents types de cellules hépatiques

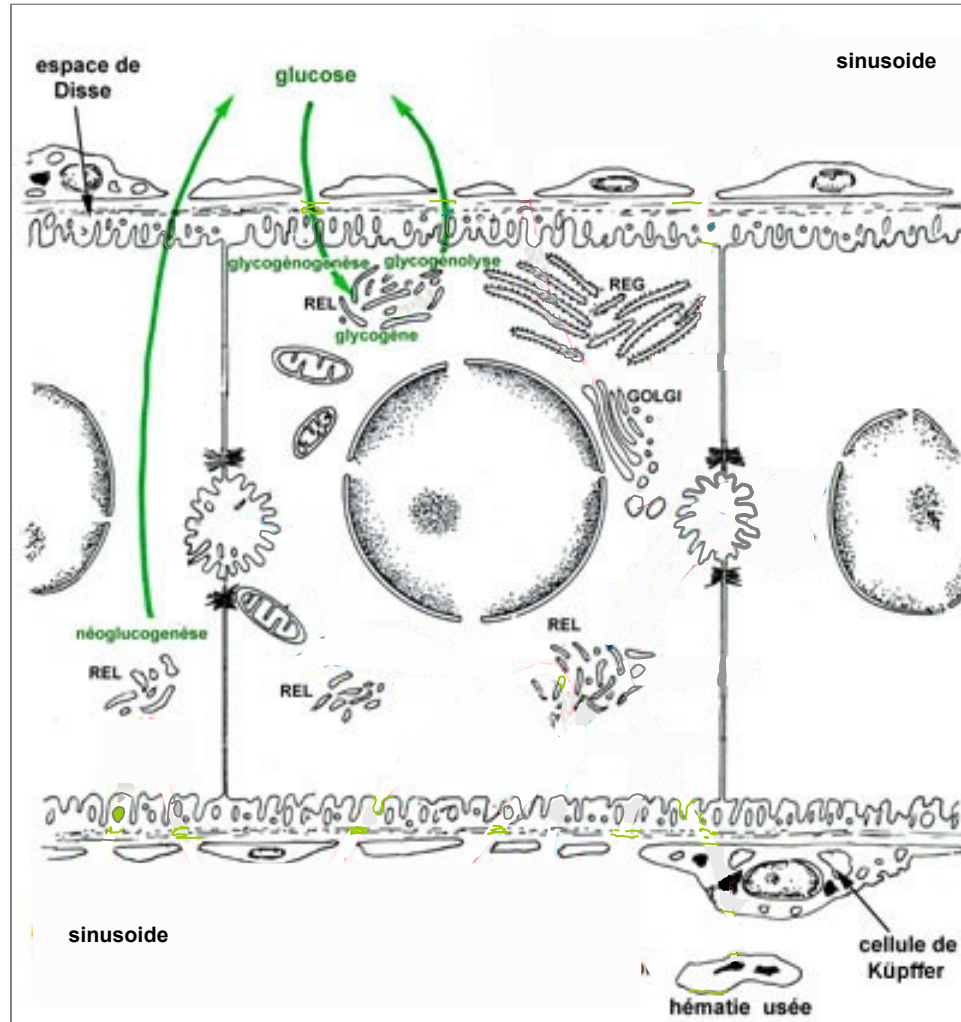


L'HEPATOCYTE

(100.10⁹)

1-Fonctions métaboliques

A- Métabolisme des glucides



Débit hépatique de glucose: 200 à 250 mg/Kg/h²³

↪ La digestion abouti à l'hydrolyse des grosses molécules de glucides et l'absorption intestinale entraîne le passage des sucres dans la circulation sanguine, soit: 80% de glucose, 10% de fructose et 10% de galactose.

↪ Le glucose passe par la veine porte dans le foie où il est transformé: c'est la fonction glycogénique du foie. En effet, si l'apport est supérieur aux besoins → formation de glycogène et stockage.

La **glycogénèse** est la transformation du glucose en glycogène au niveau du foie (facilité par insuline), ensuite il y a stockage sous forme de graisse.

La **glycogénolyse** se produit si les besoins énergétiques augmentent et que l'apport glucidique est insuffisant: le glycogène est retransformé en glucose. Cette transformation se fait sous l'influence de l'adrénaline et du glucagon.

↳ Participation du foie dans la régulation de la glycémie

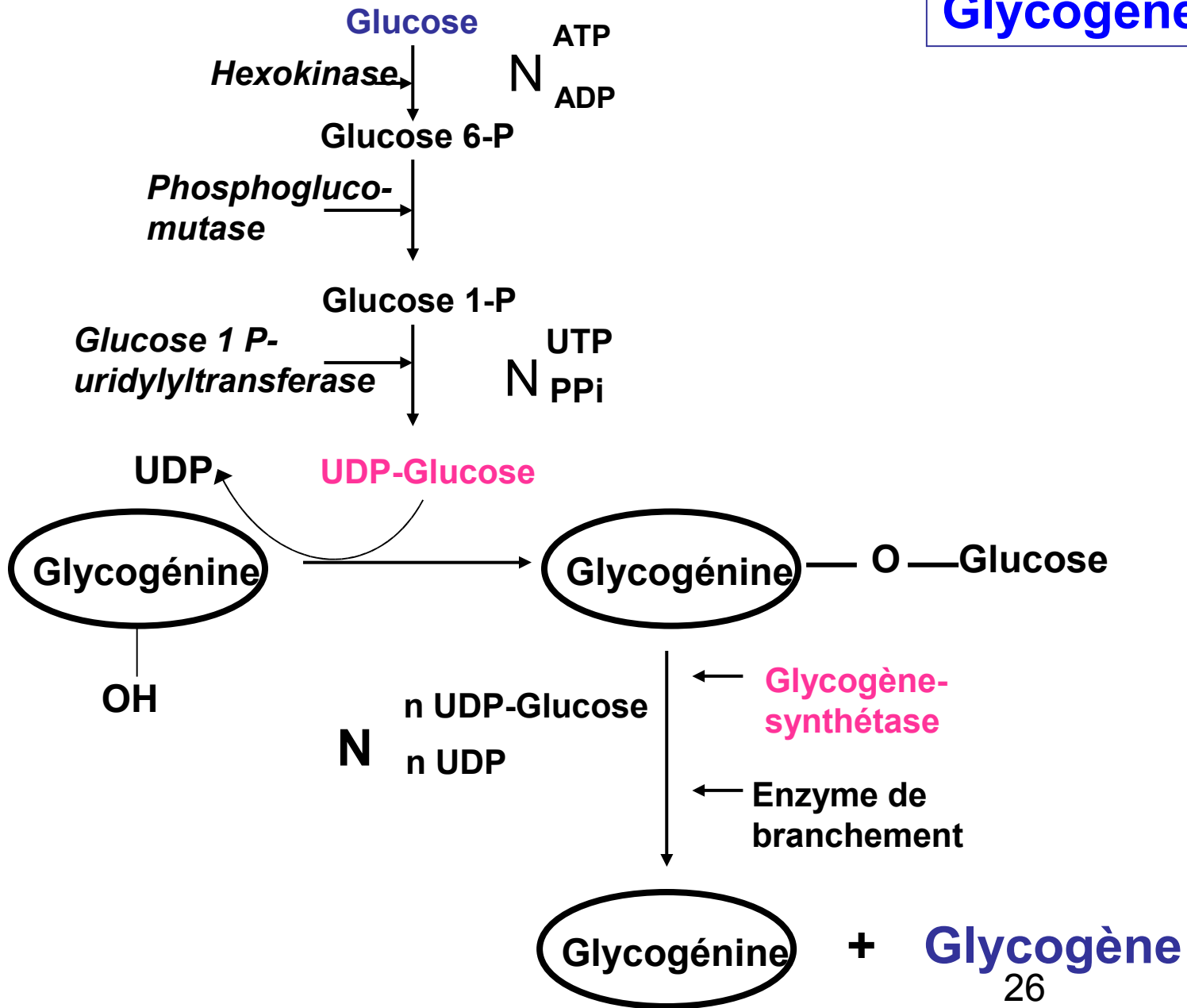
Si la glycémie ↗, il y a sécrétion endocrine d'insuline qui passe dans le foie par la veine porte. Elle favorise l'expression du récepteur GLUT-2 au niveau de la membrane des hépatocytes. Le glucose y pénètre entraînant une glycogénèse → stockage de glycogène dans le foie et la glycémie ↘.

Si la glycémie ↘ il y a sécrétion endocrine de glucagon qui passe dans le foie par la veine porte entraînant une glycogénolyse → libération de glucose dans le sang et la glycémie ↗.

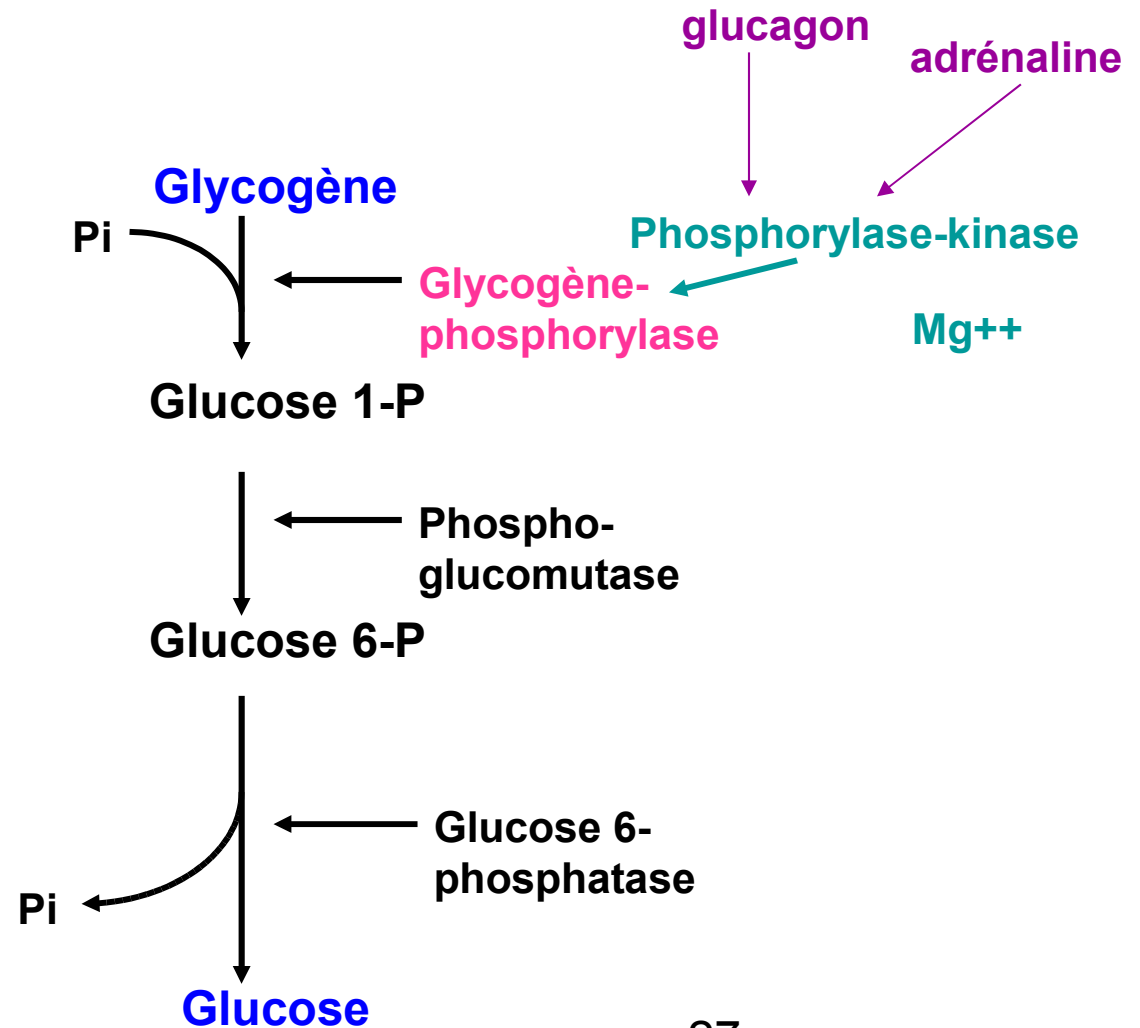
Quand la glycémie ↘, l'insuline n'est pas sécrétée et il n'y a pas de récepteurs GLUT-2 sur les membranes.

Ces 2 réactions sont très consommatrices d'ATP.

Glycogénèse



Glycogénolyse hépatique

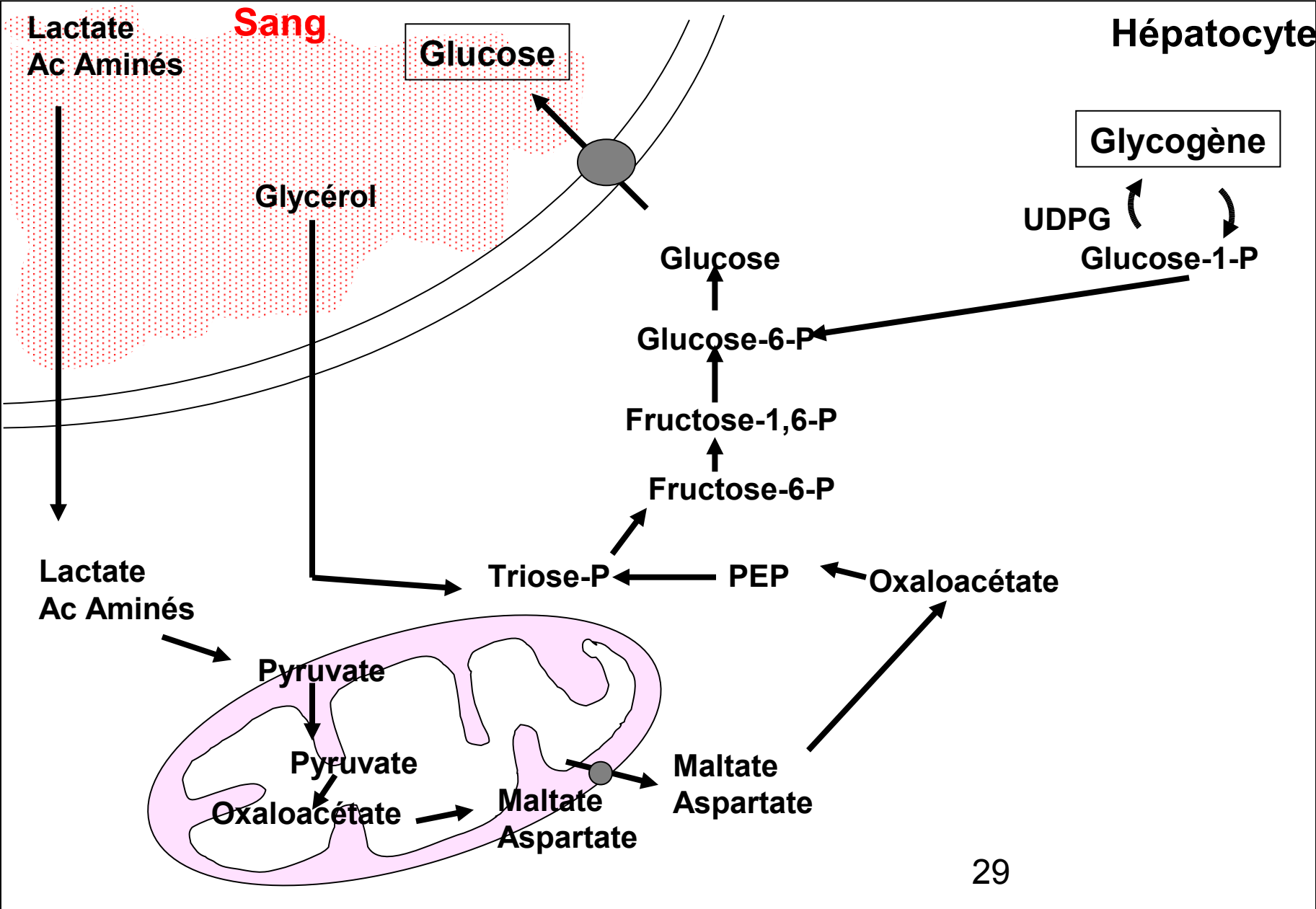


La néoglycogénèse : lorsque les réserves sont épuisées, le foie fabrique du glucose à partir des acides aminés et des acides gras.

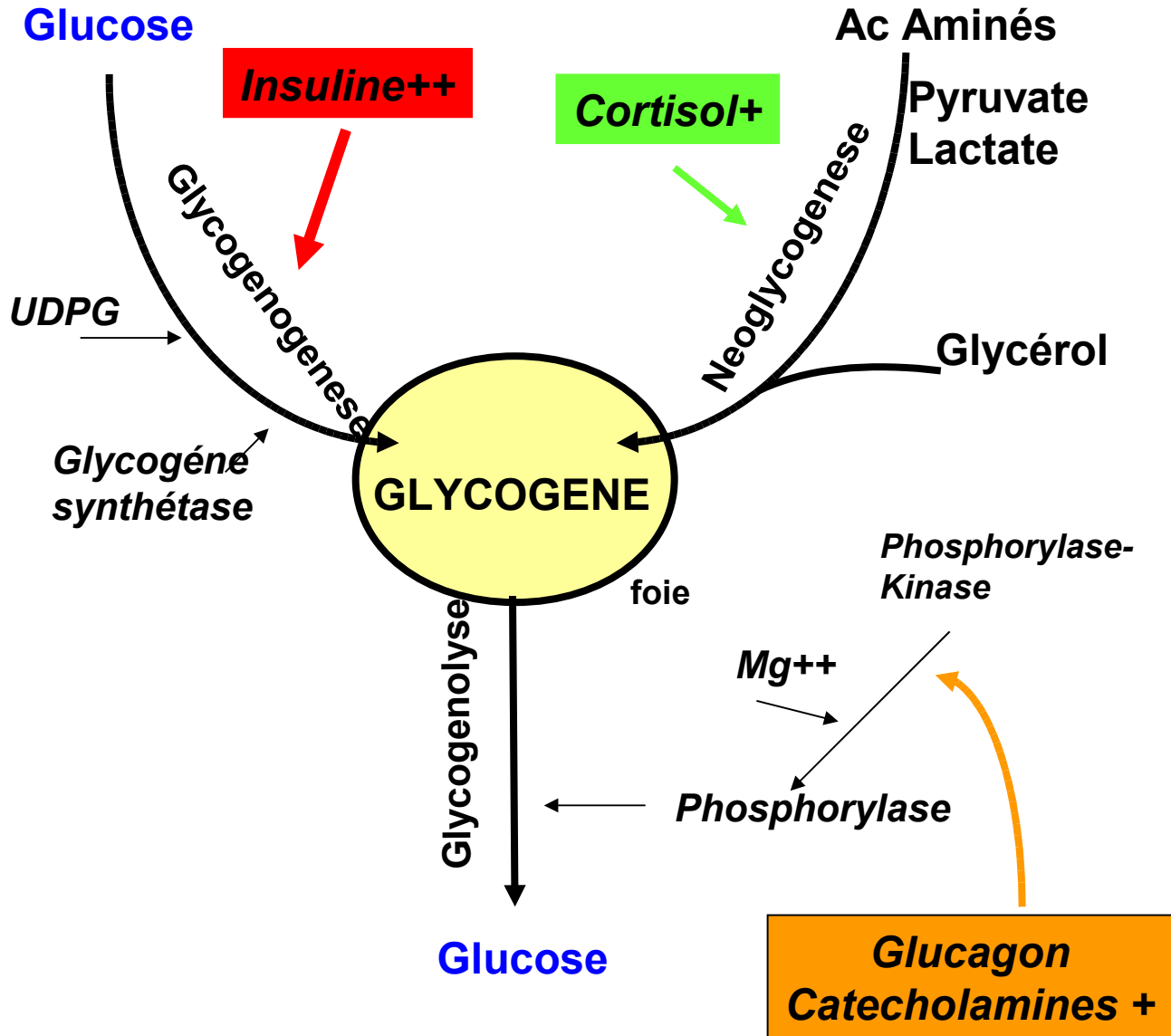
Le foie est pratiquement le seul organe capable de synthétiser du glucose à partir de précurseurs non glucidiques.

Bien qu'importantes, les réserves en glycogène seraient rapidement épuisées si elles étaient la seule source d'énergie.

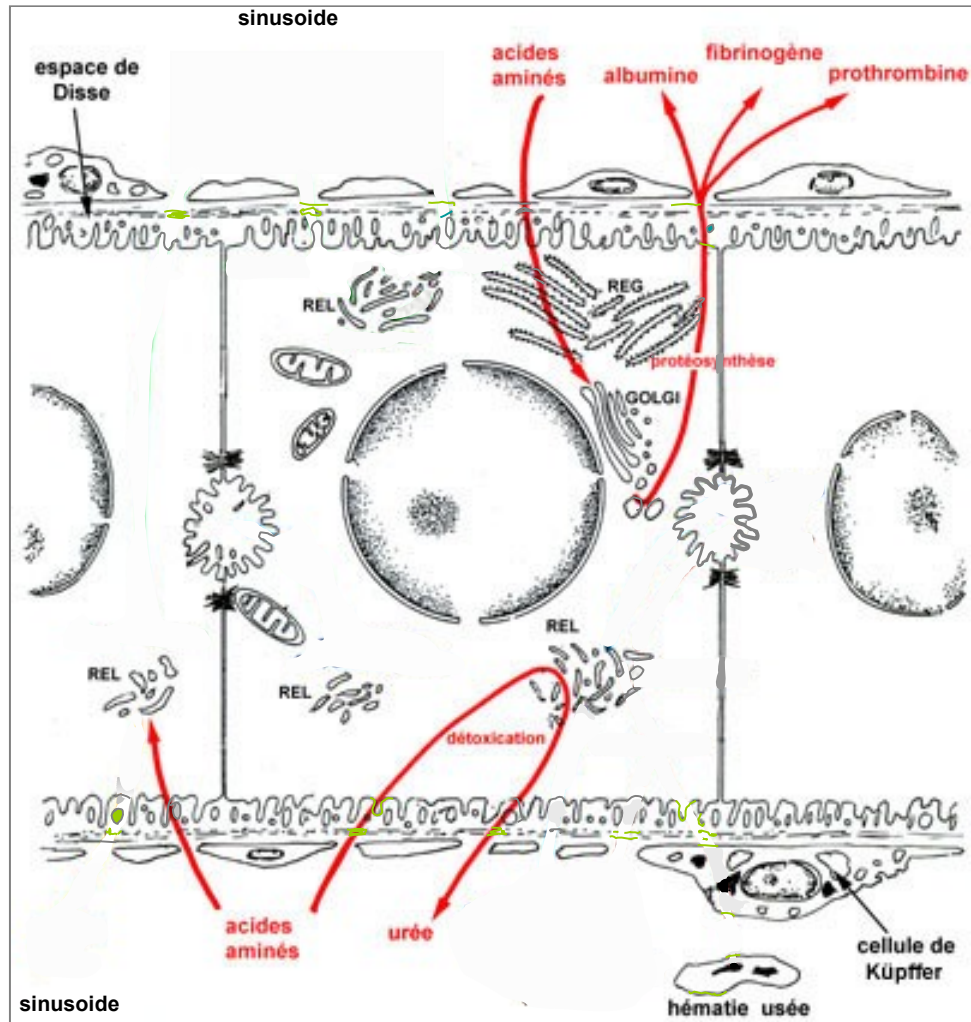
Néoglucogénèse



Régulation de la Néoglucogénèse



B- Métabolisme des protéines



PROTEINES synthétisées par le foie:

↪ Le foie synthétise des protéines indispensables comme l'albumine et les facteurs de la coagulation mais il peut aussi dégrader les acides aminés non utilisés par l'organisme.

Les AA sont captés par le foie dans les sinusoides Grâce à des transporteurs membranaires ATP-dépendants. Ils ne peuvent pas être stockés et doivent donc être soit Utilisés soit dégradés par l'hépatocyte.

↪ La synthèse des protéines se produit dans tous les hépatocytes, même si la [protéines spécifiques] varie d'une zone à une autre.

↪ Les enzymes sont répartis en quantités \neq selon les zones : les processus physiologiques sont donc compartimentés

La localisation de ces processus dans l'une ou l'autre zone est conditionnée par la présence d'enzymes spécifiques, actives sur certaines étapes métaboliques.

Les protéines synthétisées sont très nombreuses et très variées.

PROTEINES synthétisées par le foie:

↳ Albumine: c'est la protéine plasmatique la plus abondante. Les hépatocytes en synthétisent dans toutes les zones (120 mg/Kg poids/j) en consommant de grandes quantités d'ATP.

-Rôles:

- transporteur de molécules**
- responsable du maintien de la pression oncotique**

- La synthèse et la sécrétion sont régulées par la pression oncotique extracellulaire; le foie répond à une **↓ de la pression oncotique par une **↑** de la vitesse de synthèse et de sécrétion de l'albumine.**

- L'albumine a des affinités pour diverses substances.

Une substance en solution dans le sang de l'acinus hépatique vient d'abord au contact des hépatocytes de la zone 1.

Si cette substance est absorbée par simple diffusion, les premiers hépatocytes de l'acinus pourront en capter la plus grande partie.

La liaison à l'albumine lui permet de parvenir aux hépatocytes des zones 2 et 3 ou de rejoindre la circulation générale

PROTEINES synthétisées par le foie:

- ↪ **Protéines de la coagulation (la plupart)**
 - Fibrinogène
 - Complexe prothrombique
- ↪ **Lipoprotéines plasmatiques**
- ↪ **Protéines du système du complément**
- ↪ **Protéines de l'inflammation (PCR...)**
- ↪ **α -foeto-protéine**
- ↪ **Inhibiteurs des protéases**
- ↪ **Collagène, protéoglycanes**

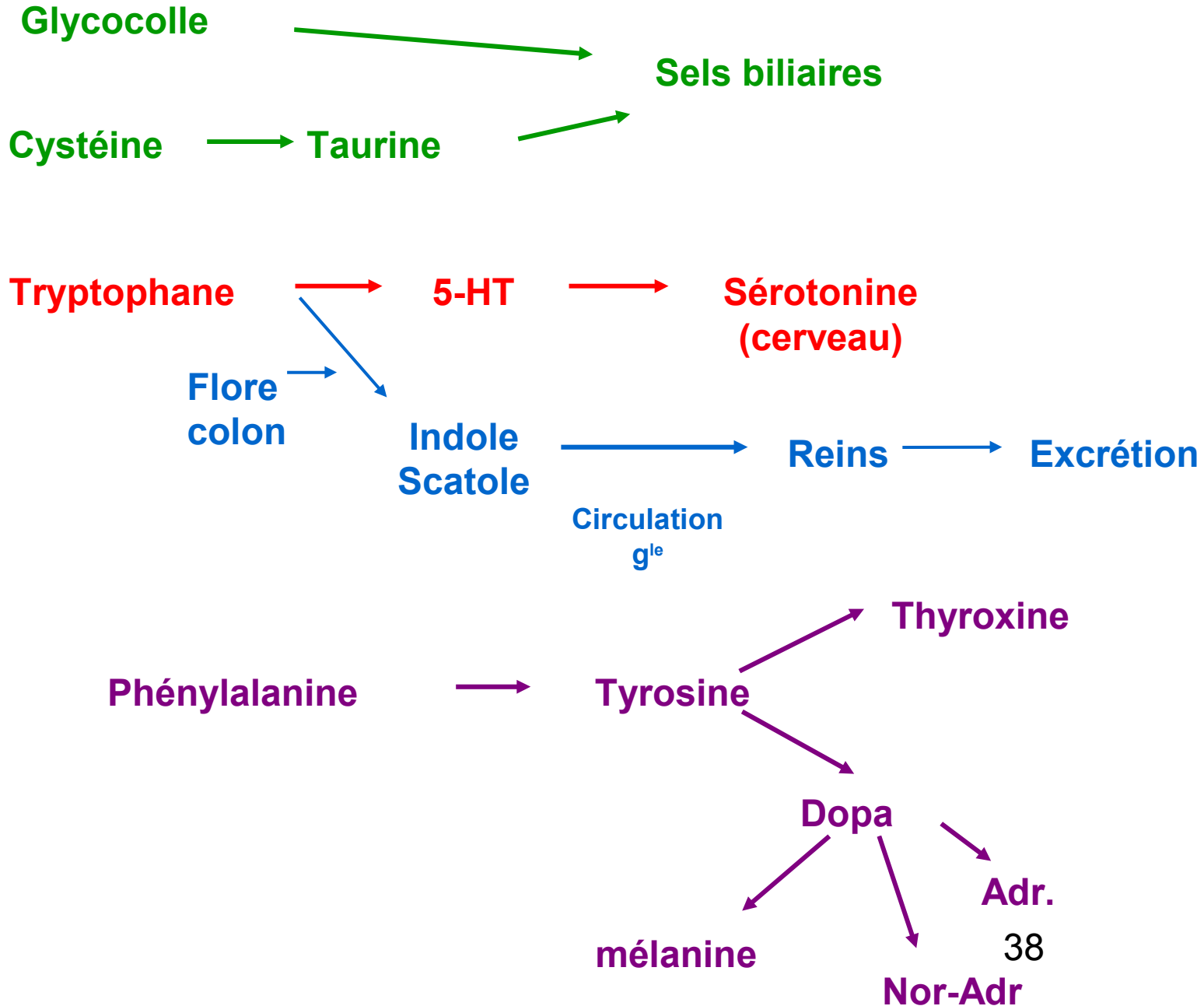
les globulines: protéines de transport

- transferrine (fer)
- céruléoplasmine (cuivre)

- protéines vectrices des hormones stéroïdiennes: transcortine (cortisol, corticostérone, désoxycorticostérone, progestérone)
- protéines de liaison des hormones sexuelles (testostérone, oestradiol, progestérone)
- protéines vectrices des hormones thyroïdiennes:
 - thyroxine binding globulin (TBG) (T4)
 - thyroxine binding préalbumin (TBPA) (T4)

- rétinol binding protein (RBP) (vitamine A)
- transcalciférine (vitamine D)

Métabolisme des acides aminés



Catabolisme protidique :

↪ Catabolisme de toutes les substances azotées → ammoniac = toxique pour l'organisme.

↪ Pendant la digestion, la flore bactérienne produit de l'ammoniac libre qui est absorbé par la muqueuse intestinale et parvient au foie par la veine porte

↪ Au niveau du foie, désamination des acides aminés et transamination → évite la production d'ammoniac libre toxique

↪ Par une succession de réactions enzymatiques (transaminases, enzymes du cycle de Krebs), il y est transformé en **urée** et sera excrété par les reins.

Digestion des protéines

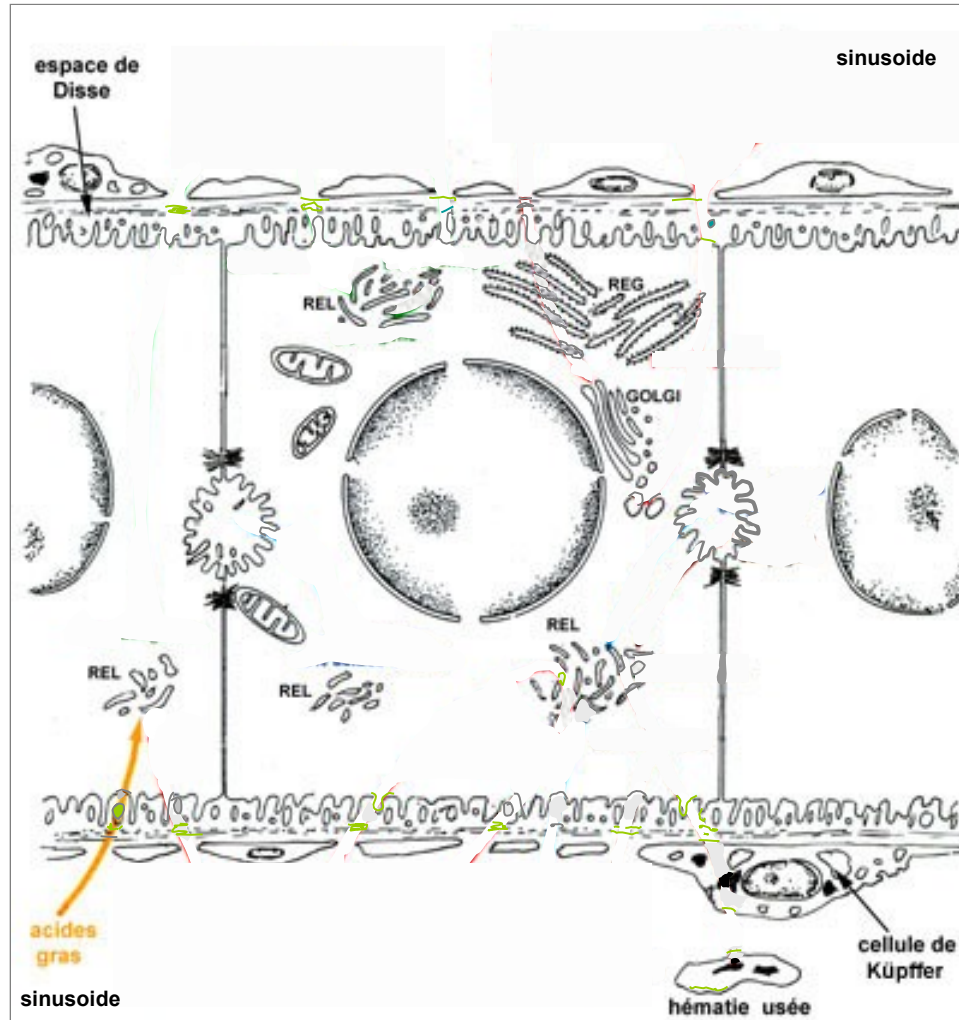
Ammoniac **toxique**

Cycle de Krebs
transaminases

urée

Élimination dans
les urines

Métabolisme des lipides



↪ Le foie joue un rôle fondamental dans l'homéostasie du **cholestérol** et des **triglycérides**.

C'est le principal organe de synthèse et d'élimination du cholestérol.

Le foie (aussi TD et peau) produit > 90% du cholestérol endogène.

↪ Le cholestérol utilisé par l'organisme provient pour 1/3 de l'alimentation et pour les 2/3 de la synthèse endogène.

↪ Le cholestérol est présent dans toutes les mb cellulaires où il est sous forme de stérol libre. Dans le plasma et les tissus comme le foie, les surrénales et la peau, il est sous forme d'esters de cholestérol.

↪ L'hépatocyte synthétise le cholestérol à partir de l'acétyl-CoA (présence d'HMG CoA réductase).


↪ Le cholestérol alimentaire est récupéré dans le plasma par des récepteurs spécifiques hépatocytaires pour 3 lipoprotéines plasmatiques:

les vestiges de chylomicrons

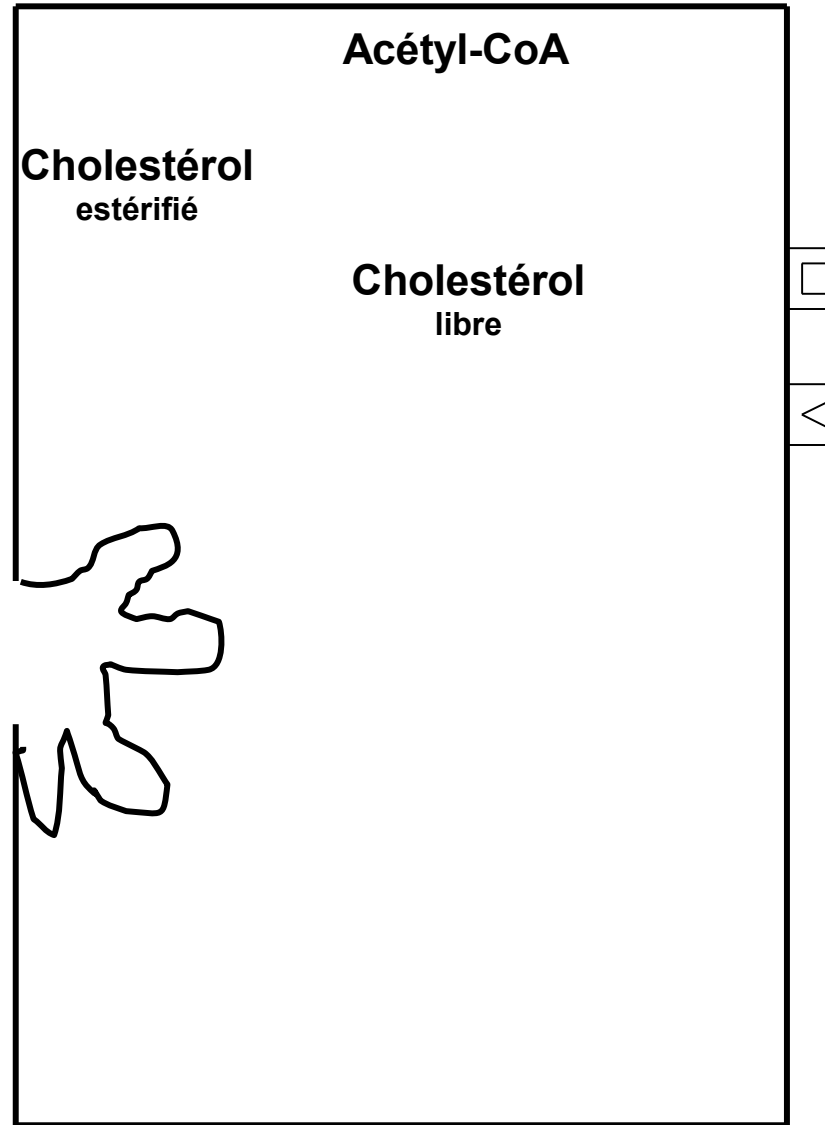
les LDL

les HDL

↪ Le cholestérol est un précurseur des acides biliaires et des hormones stéroïdiennes. Il est excrété en partie dans les fécès et en partie dans la bile (une petite quantité est perdue au niveau de la peau).

 **Le cholestérol peut être stocké dans l'hépatocyte sous forme d'ester de cholestérol qui sera utilisé pour la synthèse des sels biliaires, incorporé dans le lipoprotéines HDL ou VLDL ou éliminé directement dans la bile.**

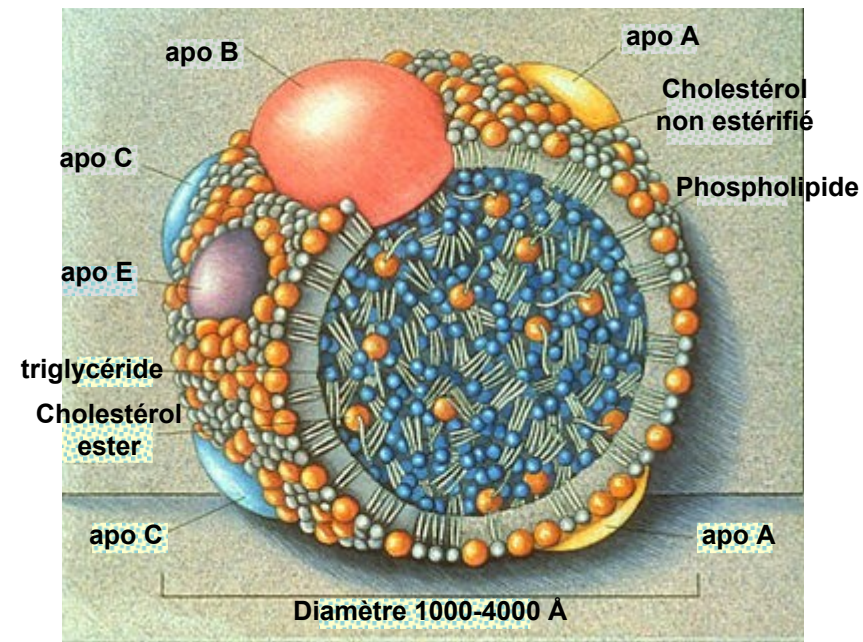
Synthèse et devenir du cholestérol dans l'hépatocyte



Les **chylomicrons** sont des particules très volumineuses ($\emptyset > 70$ nm) sécrétées dans les lymphatiques intestinaux par les entérocytes après un repas

~ 90 p. 100 de leur masse = triglycérides qui, avec l'ester de cholestérol et certaines vitamines liposolubles, forment un coeur hydrophobe.

Les chylomicrons circulants sont un mélange de particules contenant des concentrations variées d'apoprotéines



Les lipoprotéines

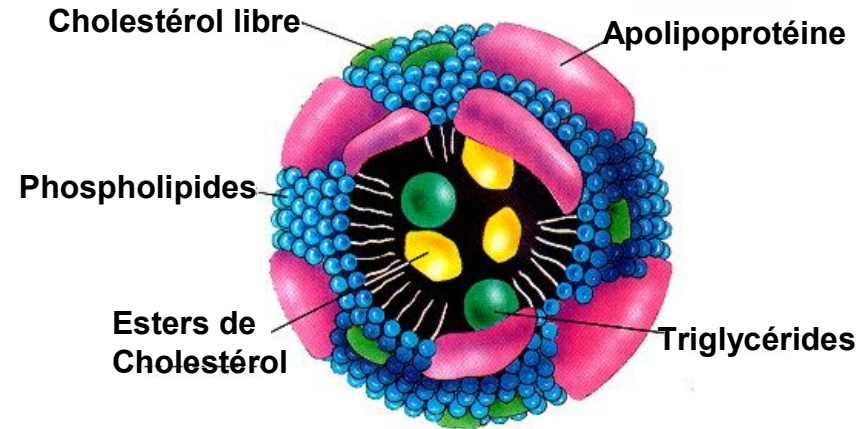
= protéines de transport

VLDL: 25-70 nm
Sécrétées par les hépatocytes.
Constituées de TG, cholestérol,
Apoprotéines C

**LDL: Constituées de TG (moins que VLDL),
cholestérol, Apoprotéines E surtout**

**HDL: Constituées de cholestérol (bcp),
Phospholipides, Apoprotéines E et A1**

Les VLDL et HDL assemblées dans le foie sont sécrétées
dans le plasma.



↳ Le foie possède les voies de synthèse et d'hydrolyse des **triglycérides** et des **phospholipides**.

Le foie sécrète des phospholipides qui sont des constituants importants des membranes cellulaires et qui participent à un grand nombre de réactions chimiques.

Le plus abondant dans le plasma est la **lécithine**.

↳ Les triglycérides et phospholipides métabolisés peuvent être excrétés dans la bile.

↳ Les acides gras libres peuvent être utilisés par l'hépatocyte comme substrat énergétique. A l'état basal, le foie tire 75% de son énergie des acides gras libres qu'il transforme en acetyl CoA par β -oxydation en présence de coenzyme A et de choline.

 **Le foie synthétise:**

- les apoprotéines nécessaires à l'élaboration des lipoprotéines plasmatiques
- l'enzyme LCAT (lécithine/cholestérol acyl-transférase) qui permet l'estérification du cholestérol et la formation de HDL matures dans le plasma.

 **Le foie est l'organe principal de stockage et de transformation des vitamines liposolubles.**

Lipides amenés par la circulation générale

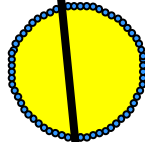
alimentation



adipocytes

TG

chylomicrons



Lipoprotéine-lipase

Glycérol
+ Ac. Gras

Glucides
Protides
AcCoA

Ac. Gras

STH

T4


Ad.

Ac. Gras

Serum-alb.

Ac. Gras

Triglycérides
Phospholipides
Estérification du Cholestérol

 Dans certains cas pathologiques (diabète, jeûne prolongé), l'oxydation des acides gras peut aboutir à la formation de corps cétoniques.

La cétogénèse est une fonction essentiellement hépatique.

L'HEPATOCTYTE

2-Synthèse de la Bile

L'HEPATOCTYTE

3-Métabolisme de la Bilirubine



La bilirubine est le produit de dégradation de l'hème :

- 80 % proviennent de l'hémoglobine libérée par le vieillissement des GR**
- 20 % proviennent d'autres hémoprotéines (myoglobine).**



Dans la rate, les cellules de Kupffer et les hépatocytes: ouverture de l'hème par l'hème oxygénase et libération de bilirubine



La bilirubine est transportée dans le plasma par l'albumine (sinon toxique pour le cerveau)



Elle est captée par des récepteurs au pôle apical des hépatocytes → transport dans la cellule et libération de l'albumine dans le plasma

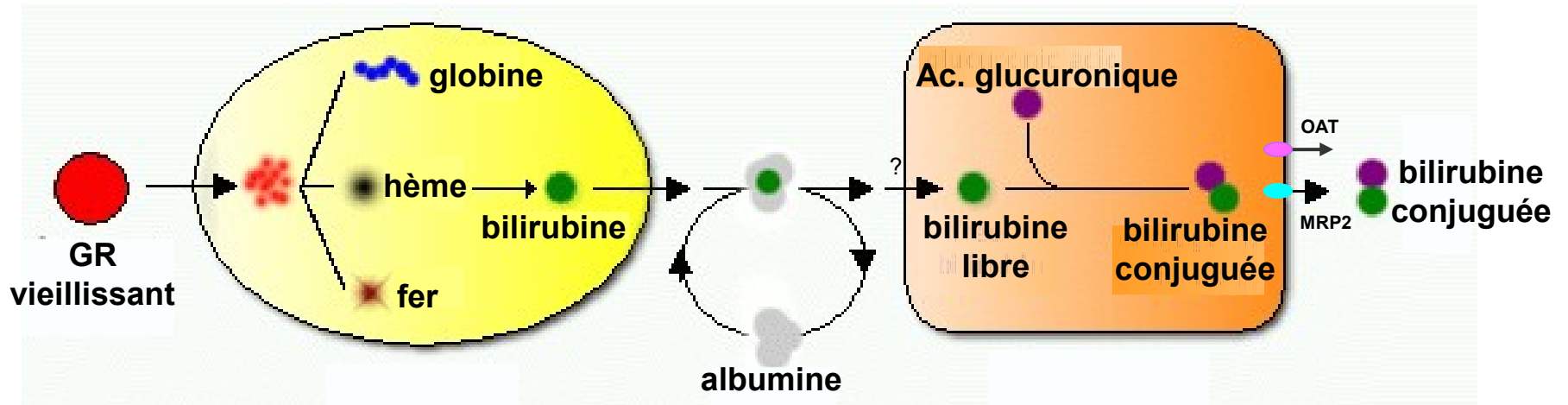
↳ Dans les hépatocytes: conjugaison avec l'acide glucuronique) → bilirubine conjuguée éliminée dans la bile

□ ↳ Dans l'intestin, la forme conjuguée de bilirubine est déconjugée et hydrogénée en urobilinogène et en stercobiline par les bactéries.

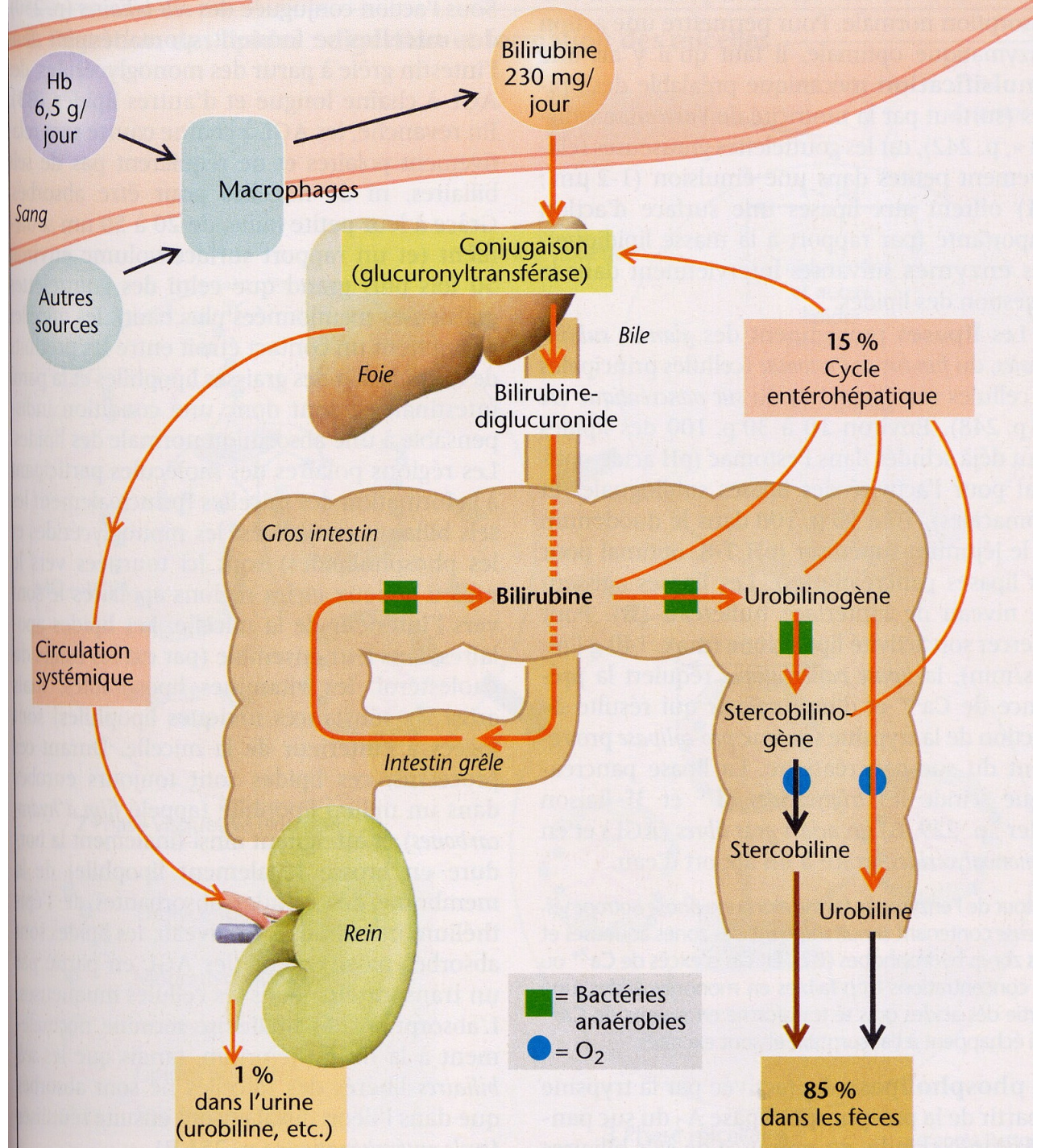
□ - L'élimination est surtout fécale (stercobiline)

- Une partie est éliminée par les urines: l'oxydation de l'urobilinogène donne l'urobiline, pigment jaune qui colore les urines)

Conjugaison et sécrétion de la Bilirubine



Métabolisme et Excrétion de la bilirubine



L'HEPATOCTYTE

4-hématopoïèse

↪ Le foie participe à la fabrication de l'hémoglobine grâce à ses réserves en **Fer** et en vitamine **B12**.

- Il stocke le Fer sous forme de ferritine.

Lorsque l'organisme a besoin de Fer, il est libéré dans le sang associé à une protéine, la *sidérophiline*, pour former la *transferrine* qui permet la formation de l'hémoglobine au niveau de la moelle osseuse.

- La vitamine B12 se combine avec le *facteur intrinsèque* et est stockée dans le foie (intervention dans la formation des hématies).

L'HEPATOCTYTE

5-Vitamines

Le foie est un des organes où se réalisent le métabolisme, l'utilisation et le stockage des vitamines.

↳ Les vitamines liposolubles :

Le foie intervient dans l'assimilation de ces vitamines liposolubles via les sels biliaires.

- La vitamine A est stockée à 90% dans le foie.

Elle intervient dans les mécanismes de la vision et au niveau des épithéliums.

- La vitamine D, importante pour l'assimilation du calcium et sa fixation dans le squelette, subit une première activation dans le foie

- La vitamine E est stockée au niveau hépatique.


- La vitamine K est utilisée pour la synthèse de prothrombine et de différents autres facteurs de coagulation.

↳ **Les vitamines hydrosolubles :**

Le foie stocke aussi des vitamines hydrosolubles, en particulier la vitamine B 12 et l'acide folique.

L'HEPATOCTYTE

6-Détoxification

 Le foie est doté d'un système enzymatique très riche qui assure le métabolisme des endo- et des xénobiotiques (médicaments et alcool).

Outre la formation de l'urée, il détoxique les substances nocives qui arrivent de la circulation splanchnique et les empêche de passer dans la circulation générale.

L'interaction entre médicaments pour leur métabolisme hépatique est fréquente.

Les interactions sont la compétition pour une même voie métabolique et l'induction par un médicament des enzymes métabolisant un autre médicament.

Conséquences des interactions médicamenteuses en terme d'efficacité et de toxicité .

Action de l'alcool ( l'effet de nombreux sédatifs).

Schématiquement on distingue 2 phases de métabolisme:

↳ Les réactions de phase I :

- Réactions d'oxydation (dans les microsomes hépatiques) et consommant du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'O₂ et qui passent par les cytochromes P450

- Réactions de réduction, bcp - fréquentes

- Réactions d'hydrolyse (voie métabolique banale)

L'oxydation, la réduction et l'hydrolyse conduisent à des dérivés + solubles.

↳ Les réactions de phase II : réactions de conjugaison

- Glucuroconjugaison : avec l'acide glucuronique, la + fréquente → molécules très hydrosolubles → éliminées dans l'urine et la bile.

Les médicaments, le plus souvent liposolubles, sont transformés, par les enzymes des cytochromes P450, en métabolites intermédiaires instables, puis en métabolites hydrosolubles, éliminés dans la bile ou dans les urines.

Certains métabolites hépatiques des médicaments sont eux-mêmes actifs.

↳ Effet de premier passage = extraction par le foie d'une substance présente dans le sang portal.

Si l'extraction est totale, la substance n'apparaît pas dans la circulation générale quand elle est administrée par voie orale (lorsqu'il existe des anastomoses portosytémiques, l'effet de premier passage est diminué: c'est ce que l'on appelle l'effet shunt).

↳ **Induction enzymatique** = ↗ de la synthèse et de l'activité des enzymes de l'hépatocyte (cytochromes P450) par l'exposition à des substances chimiques, médicamenteuses ou alimentaires.

L'alcool, les barbituriques (phénobarbital++), et la rifampicine sont des inducteurs enzymatiques.

Une induction peut ↗ la production d'un métabolite toxique d'un médicament.

Comme le foie est impliqué dans la quasi-totalité du métabolisme des médicaments (d'élimination urinaire ou biliaire), il leur est très sensible et les risques de survenue de toxicité directe (cholestase, cytolyse, stéatose) ou indirecte (immuno-allergique) sont grands.

Exemple, le **paracétamol** :

- A forte dose ce produit est responsable d'hépatite cytolytique, souvent associée à une insuffisance rénale aiguë.

- Le paracétamol peut être transformé en métabolite toxique par le même cytochrome P450 que l'éthanol (avec lequel il entre alors en compétition). Ce cytochrome P450 est induit par la prise chronique d'alcool → la toxicité du paracétamol est ↗ chez l'alcoolique chronique.

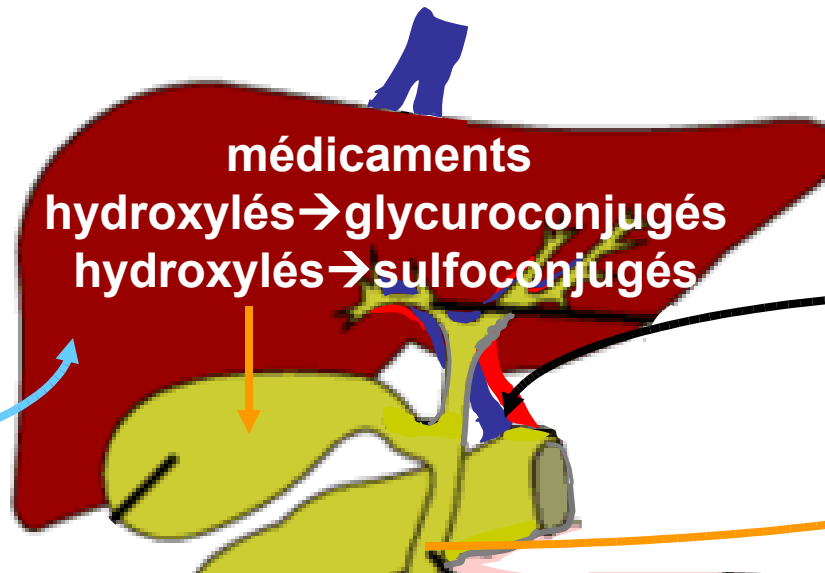
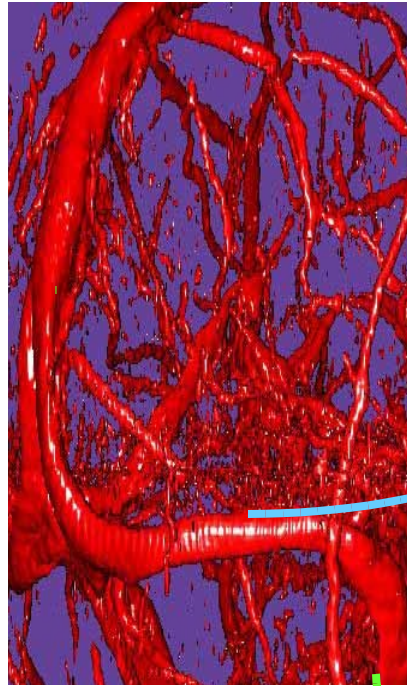
- Le traitement consiste en l'administration i.v. ou orale de N-acétylcystéine en urgence.

Le jeûne ➔ la toxicité du paracétamol par :

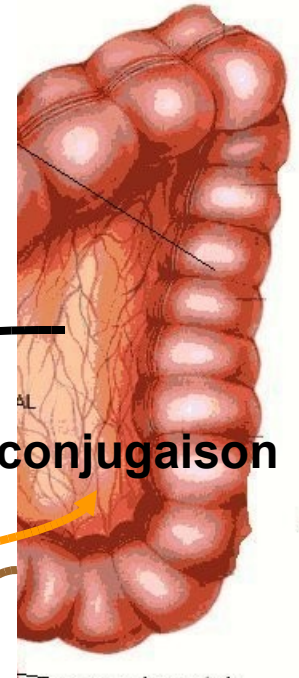
- déplétion en glutathion hépatique (qui détoxifie normalement les métabolites toxiques du paracétamol)

- induction des voies produisant le métabolite toxique.

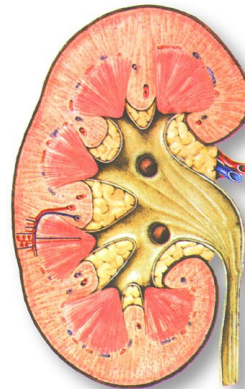
voie IV



voie orale



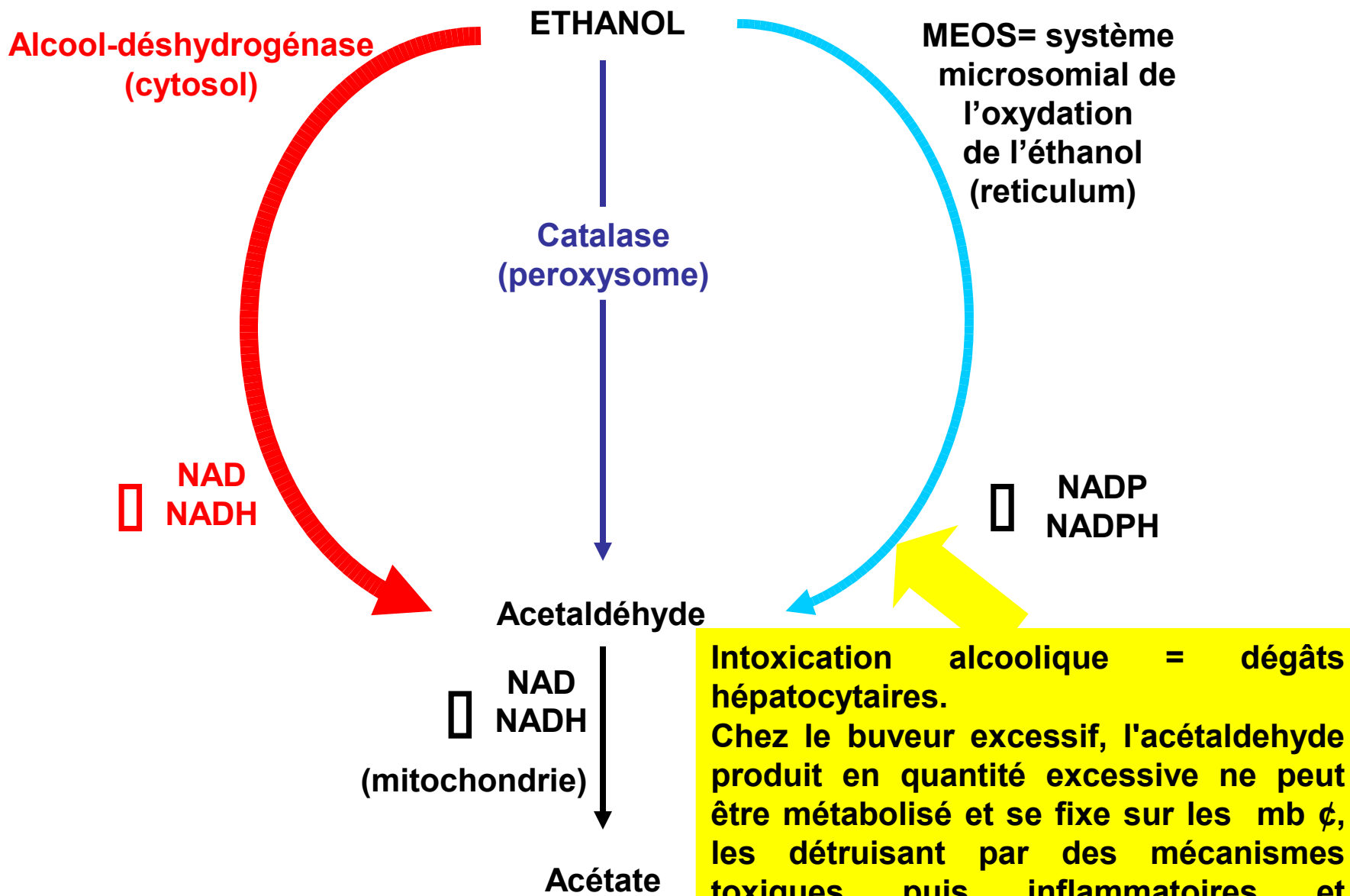
déconjugaison



urines

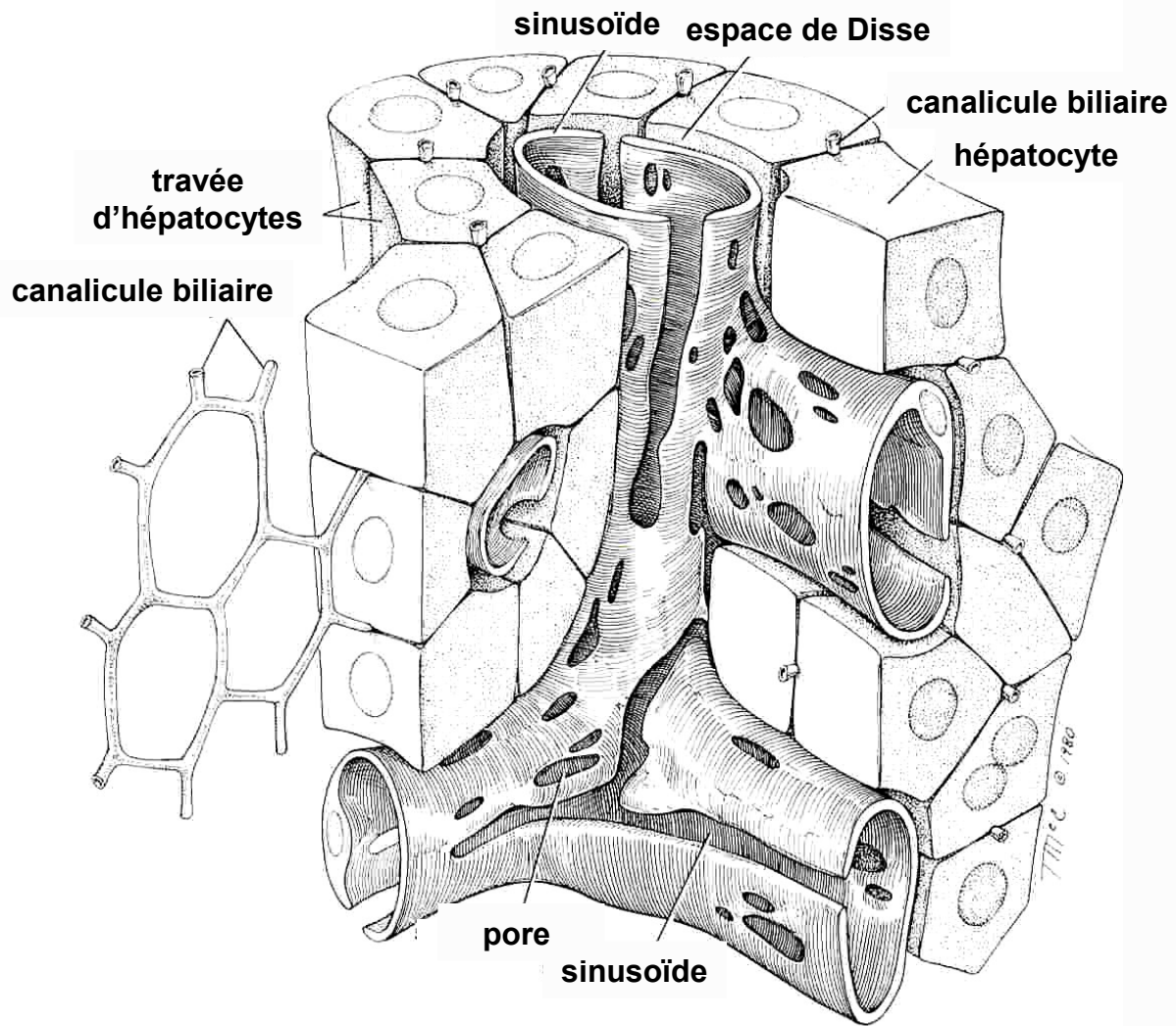
fèces

70



Intoxication alcoolique = dégâts hépatocytaires.
 Chez le buveur excessif, l'acétaldéhyde produit en quantité excessive ne peut être métabolisé et se fixe sur les mb ϕ , les détruisant par des mécanismes toxiques puis inflammatoires et immunologiques. Par la suite \rightarrow constitution d'une nécrose séquellaire (stéatose, puis hépatite alcoolique puis cirrhose)

LES CELLULES ENDOTHELIALES

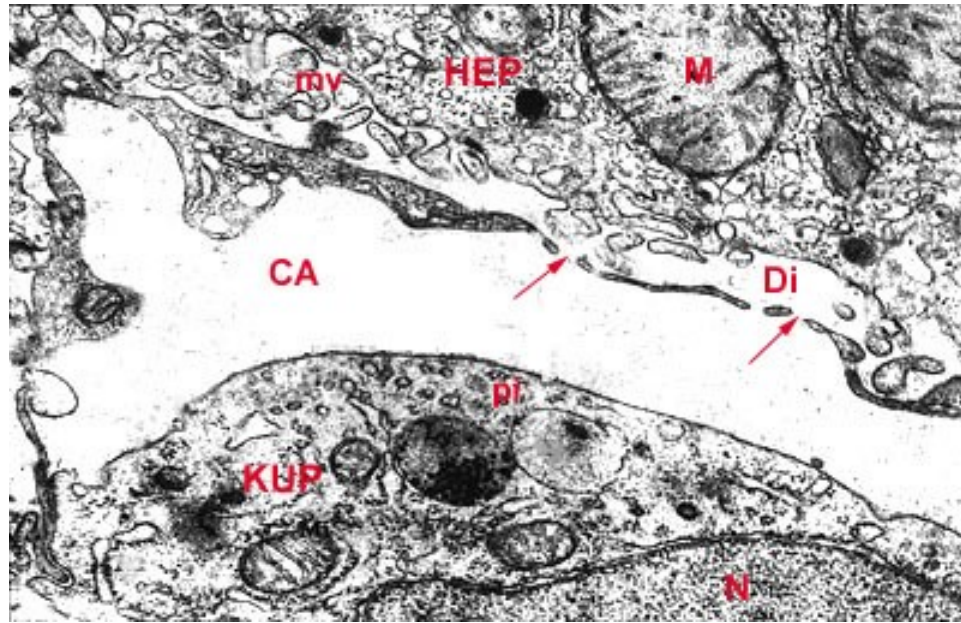


sinusoïde

Les cellules endothéliales filtrent les liquides échangés entre le sinusoiide et l'espace de Disse à travers leurs pores:

- 150- 175 nm de diamètre (influencé par alcool, nicotine, PA, sérotonine)**
- 9 à 13 par mm²**
- occupent 6 à 10% de la surface de l'endothélium**

LES CELLULES DE KUPFFER



↳ Ce sont des macrophages résidents (5 à 10% du poids hépatique), situés à l'intérieur du sinusoïde, qui ont pour fonctions d' « épurer » le sang sinusoidal des particules étrangères non arrêtées par la barrière intestinale (endotoxines bactériennes , particules minérales ou virales...) avant qu'elles ne gagnent la circulation générale.

↳ Les cellules de Kupffer sont impliquées dans la phagocytose des hématies âgées et dans la dégradation de l'hémoglobine.

Principaux rôles des ϕ de Kupffer

Phagocytose

Sécrétion de

→ cytokines

→ enzymes lysosomiales

→ radicaux libres oxygénés

? Endotoxines → ϕ de Kupffer

TNF α

Médiateurs de
l'inflammation

IL2, PGE2,
leucotriènes

? Interferon γ

→ Réponse immunitaire

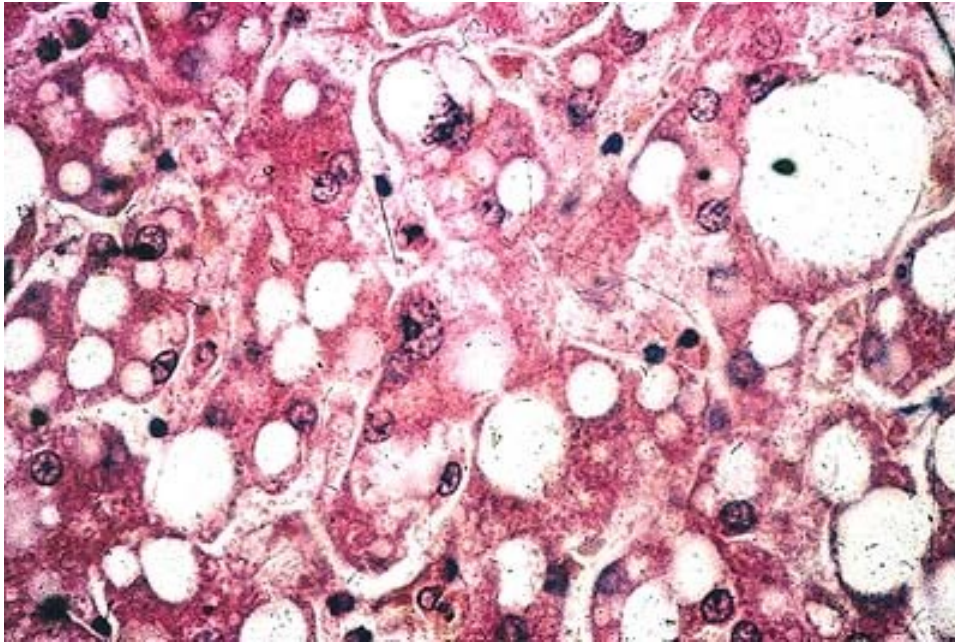
**CELLULES DE ITO
ou
CELLULES STELLAIRES**

↪ Ces cellules appelées aussi « stellaires » sont localisées dans l'espace de Disse

↪ Elles sont impliquées dans de nombreux processus métaboliques tels que:

- celui de la vitamine A,
- la sécrétion de médiateurs,
- la synthèse de nombreuses molécules de la matrice extra-cellulaire.

↪ Elles se caractérisent par leur localisation et par la présence de vacuoles lipidiques cytoplasmiques.



Elles sont plus fréquentes dans la zone 3 périnususoïdale

Elles présentent des vacuoles lipidiques

Elles stockent la vitamine A

Elles produisent le RE périnususoïdal

PIT CELLS

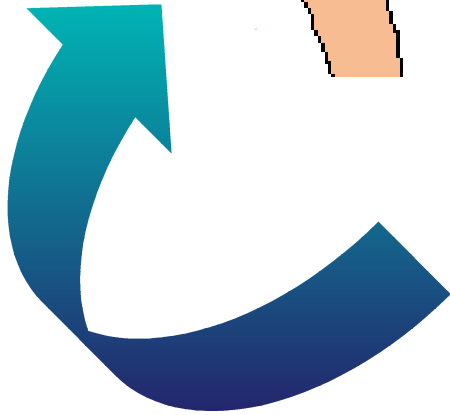
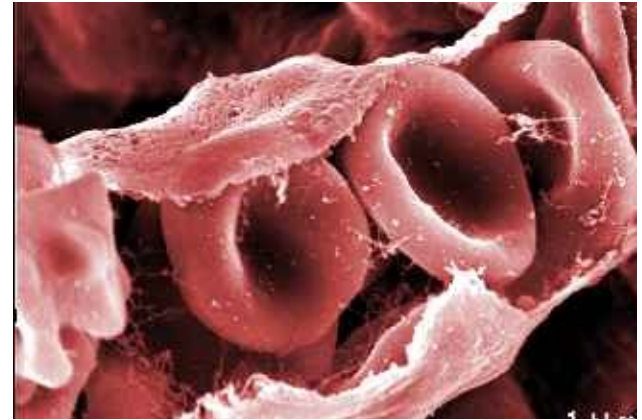
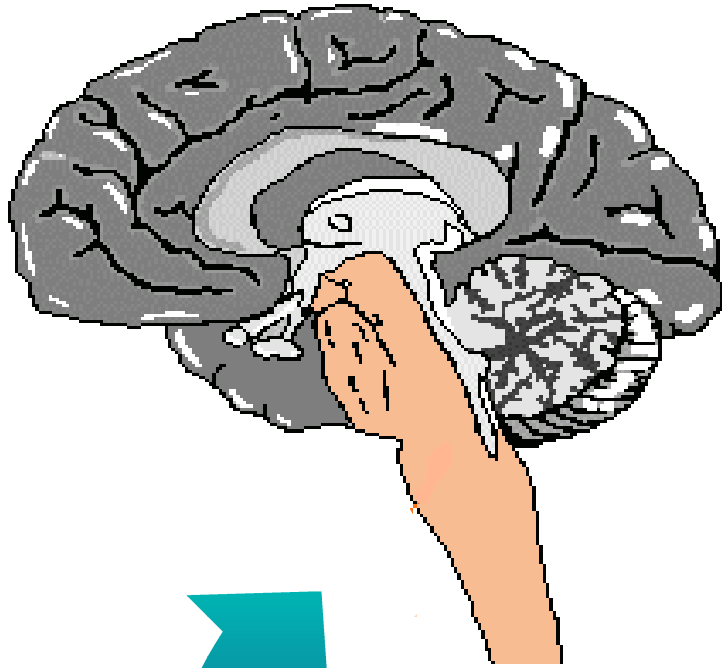
**Ce sont des cellules « Natural Killer »
présentes dans les sinusoides**

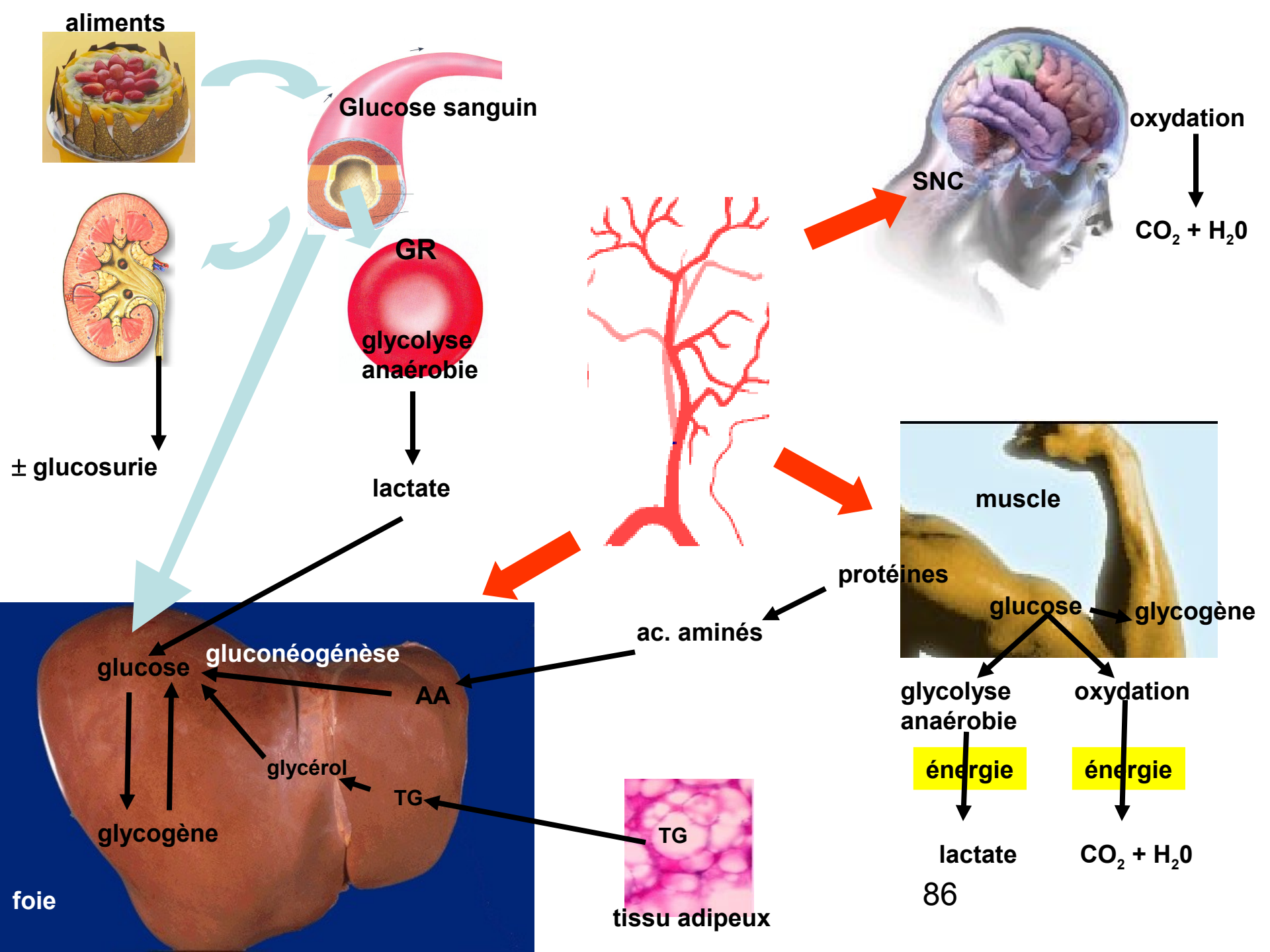
**Ce sont de grands lymphocytes granuleux,
en contact avec les ϕ endothéliales et les ϕ de
Kupffer**

**Leur rôle est probablement la défense contre
les virus et les ϕ tumorales**

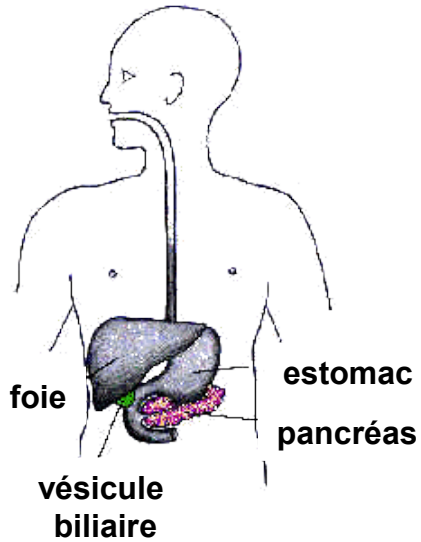
Le pancréas

Ses fonctions endocrines

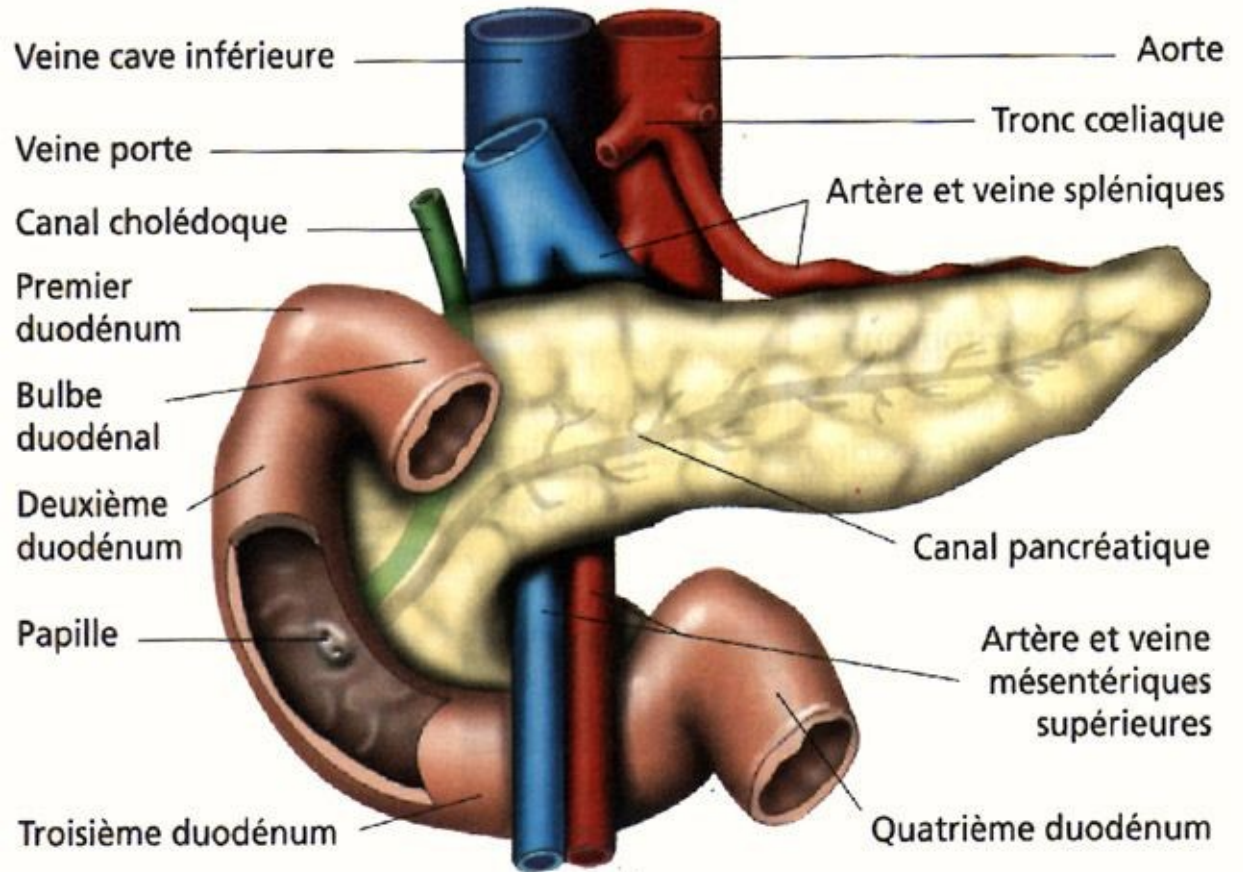




LE PANCREAS

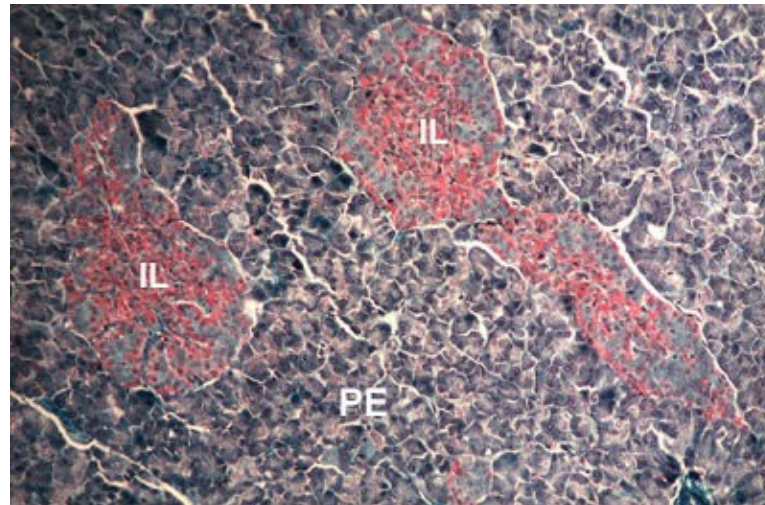
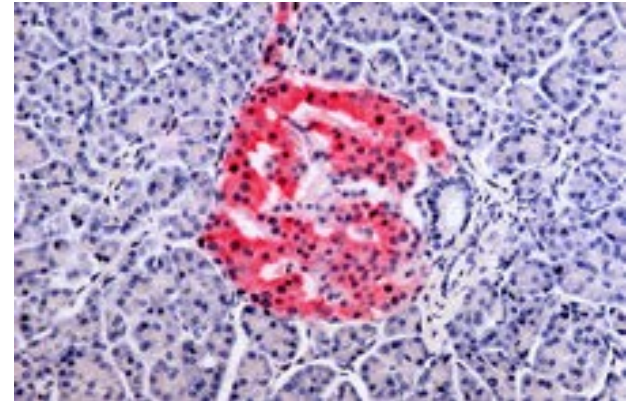
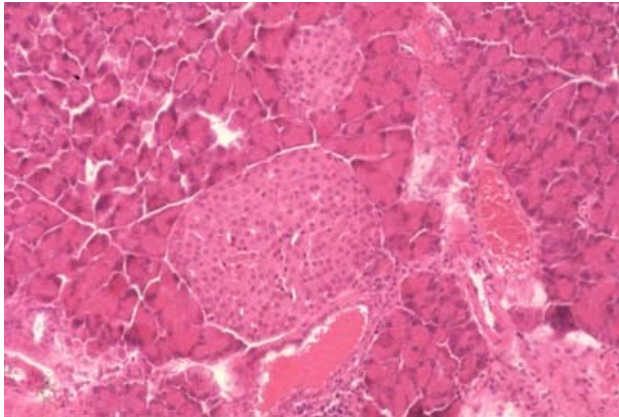


Poids = 70 à 80 g



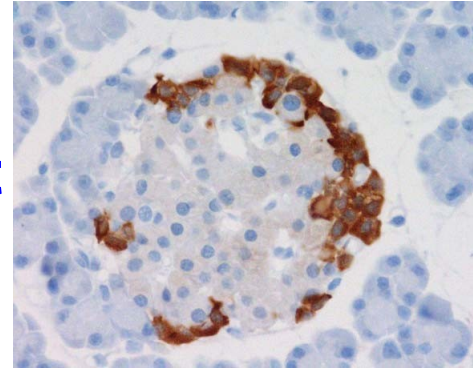
LES ILOTS DE LANGERHANS

(1 à 2 millions d'îlots; ~ 2500 ϕ /îlot)

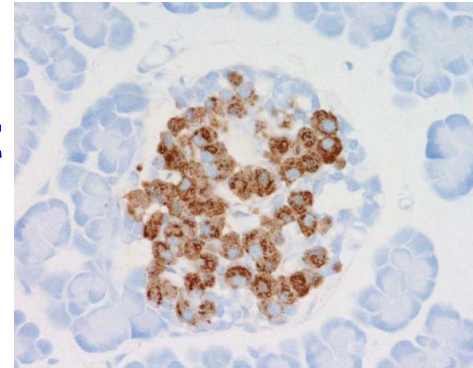


LES ILOTS DE LANGERHANS

Les cellules **A** (20-25%) produisent et sécrètent le **GLUCAGON**



Les cellules **B** (60-70%) produisent et sécrètent l'**INSULINE**



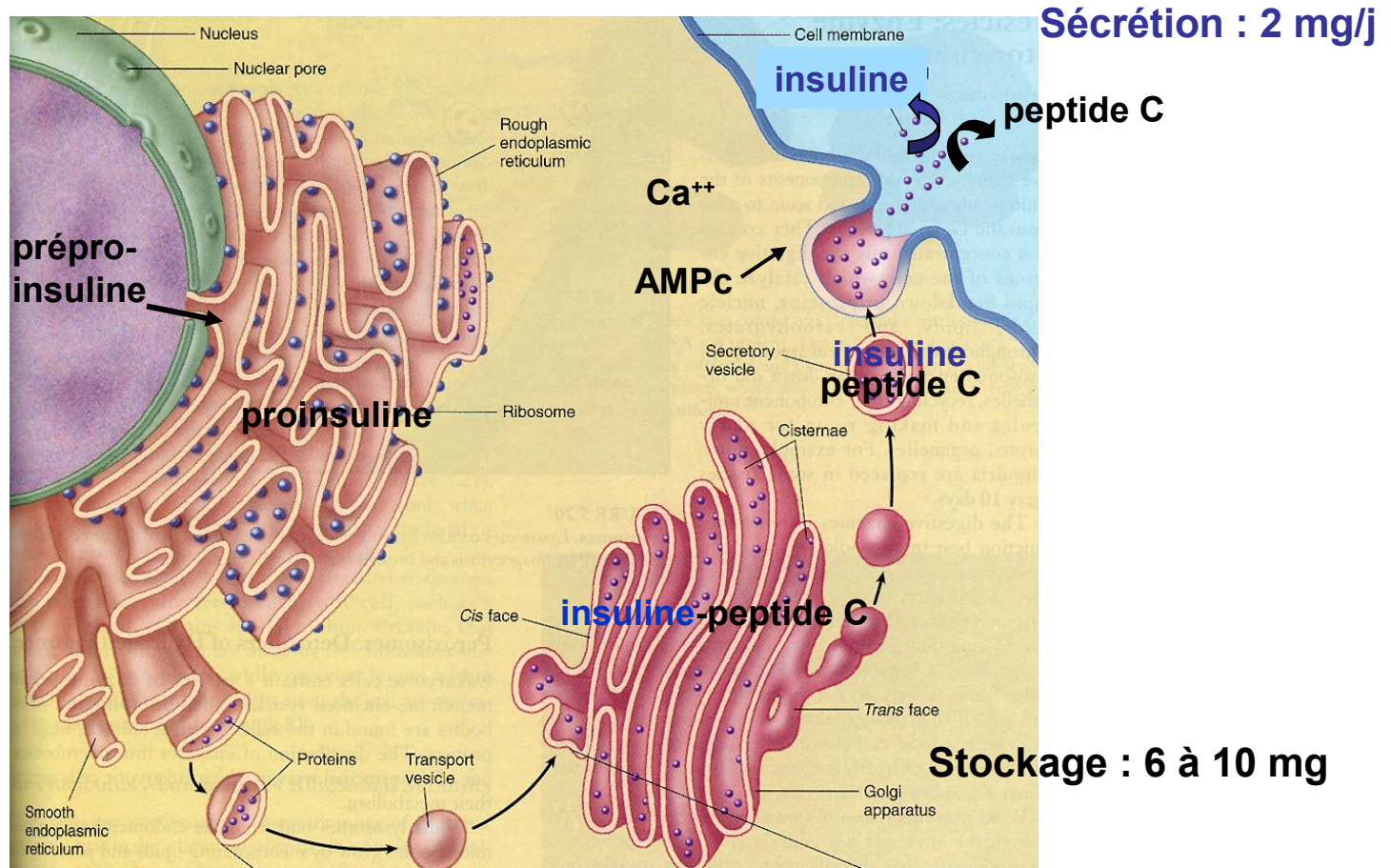
Les cellules **D** (10%) produisent et sécrètent la **SOMATOSTATINE**

Les cellules **PP** (peu nombreuses) fabriquent le **polypeptide pancréatique**

L'INSULINE

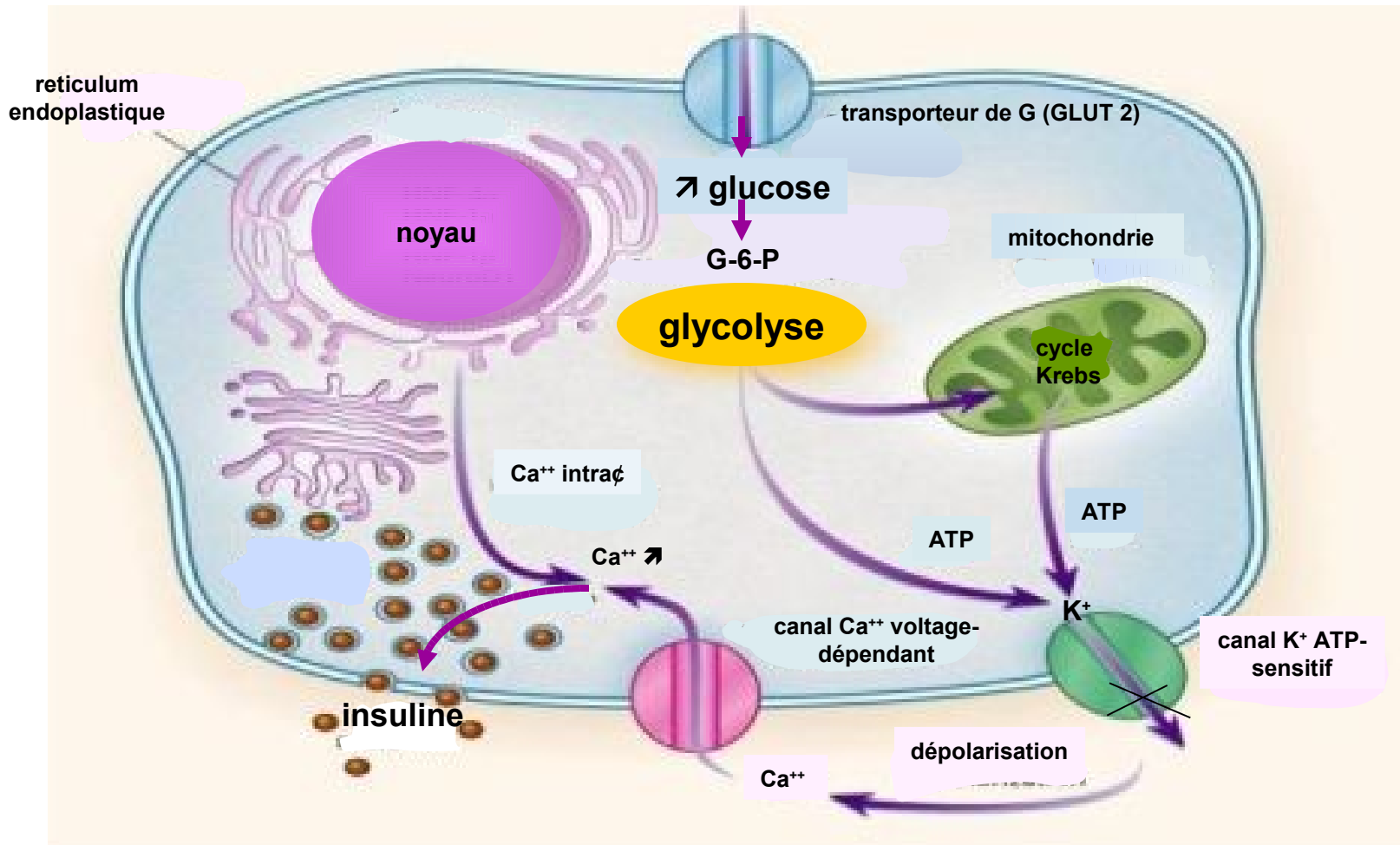
SYNTHÈSE D'INSULINE

Les gènes *MODY* contrôlent la sécrétion d'insuline dans la β pancréatique, en réponse au glucose



$\frac{1}{2}$ vie : 5 minutes

↗ glucose plasmatique



Etapes de la sécrétion d'insuline

- ↗ augmentation du glucose plasmatique
- ↗ entrée dans la cellule par transporteur GLUT 2
- ↗ augmentation du glucose dans la cellule B
- ↗ augmentation de l'oxydation du glucose
- ↗ augmentation de l'ATP cellulaire
- ↘ perméabilité des canaux potassiques ATP-dépendants.
- ➔ fermeture des canaux K^+ -ATP dépendants
- ↗ dépolarisation membranaire
- ↗ activation des canaux Ca^{++} -voltage dépendants ➔ entrée massive de calcium
- ↗ augmentation du Ca^{++} dans la cellule qui provoque

➔ exocytose de l'insuline

➔ réouverture des canaux K^+
par réaction négative

Contrôle de la sécrétion d'insuline

STIMULATION

↪ **Glucose plasmatique +++**

(après repas: concentration x 10)

↪ **Gastrine, Sécrétine**

↪ **GIP (gastric inhibitory peptide)**

↪ **GLP-1 (glucagon like related peptide)**

↪ **Arginine, Leucine**

↪ **Parasympathique**

↪ **Noyau latéral de l'Hypothalamus (centre de la faim)**

INHIBITION

↪ **Sympathique (adrénaline, nor-adrénaline):**

L'adrénaline se fixe sur les récepteurs α_2 : ↘ d'AMPc

L'adrénaline augmente la glycémie en cas d'agression:

- elle stimule la glycogénolyse hépatique:

↗ libération de glucose dans le sang

**- elle favorise la lipolyse : ↗ libération
d'acides gras dans le sang**

**- elle favorise l'utilisation des lipides dans
les états de stress tels que exercice,
anxiété, états de choc...**

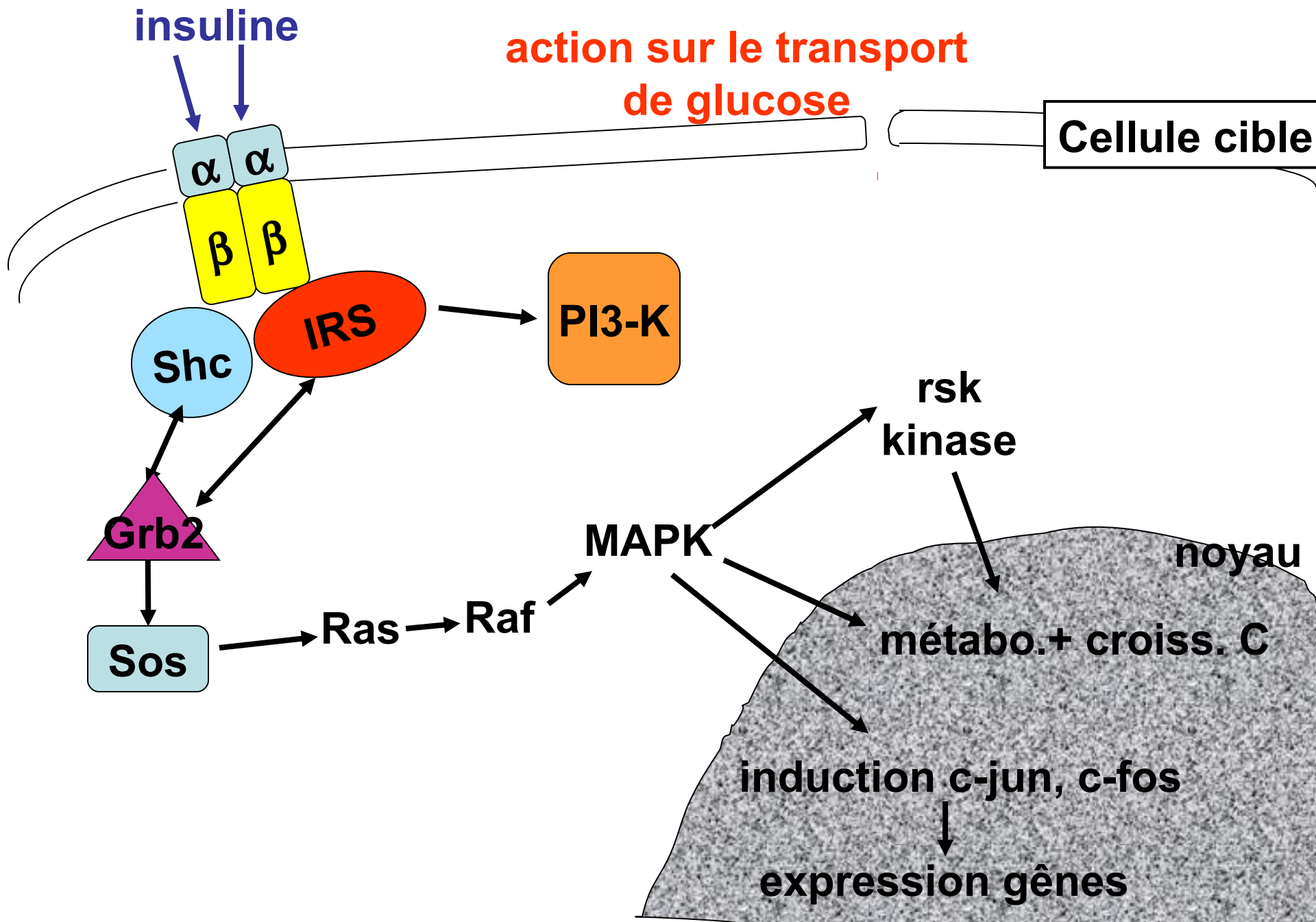
↪ **Noyau ventromédian de l'Hypothalamus (centre de la
satiété)**

Contrôle de la sécrétion d'insuline

D'autres hormones (**glucagon, somathormone, cortisol, progestérone, oestrogènes**) stimulent directement ou renforcent l'action du glucose sur la sécrétion d'insuline

→ En cas de sécrétion ou d'utilisation thérapeutique prolongées → risque d'épuisement progressif des β B
→ apparition d'un diabète sucré





Lorsque les cellules cibles sont stimulées par l'insuline

↪ dès les premières secondes, perméabilisation au glucose des membranes plasmiques par ouverture d'une protéine de transport membranaire

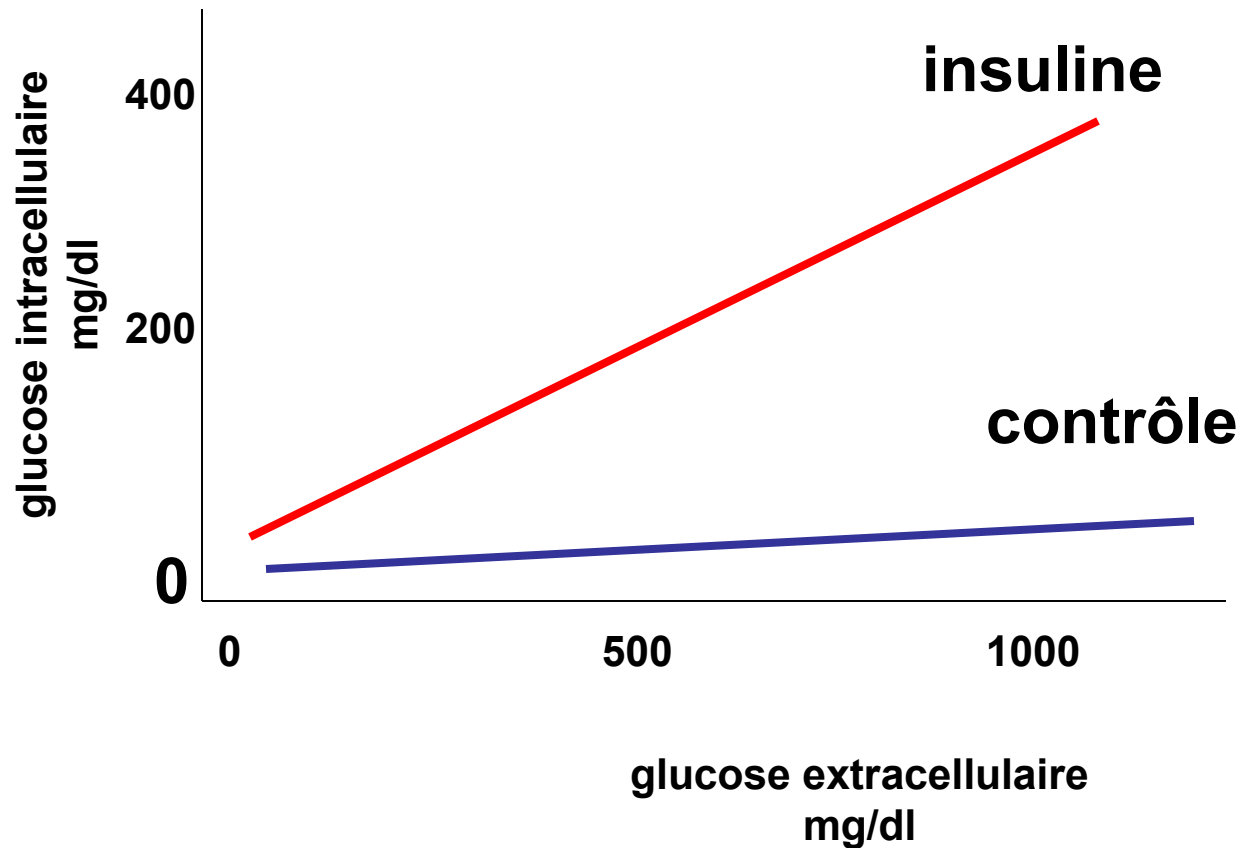
↪ phosphorylation du glucose

↪ dans le même temps, perméabilisation de la membrane à de nombreux acides aminés, au K^+ , Mg^{++} , et phosphates

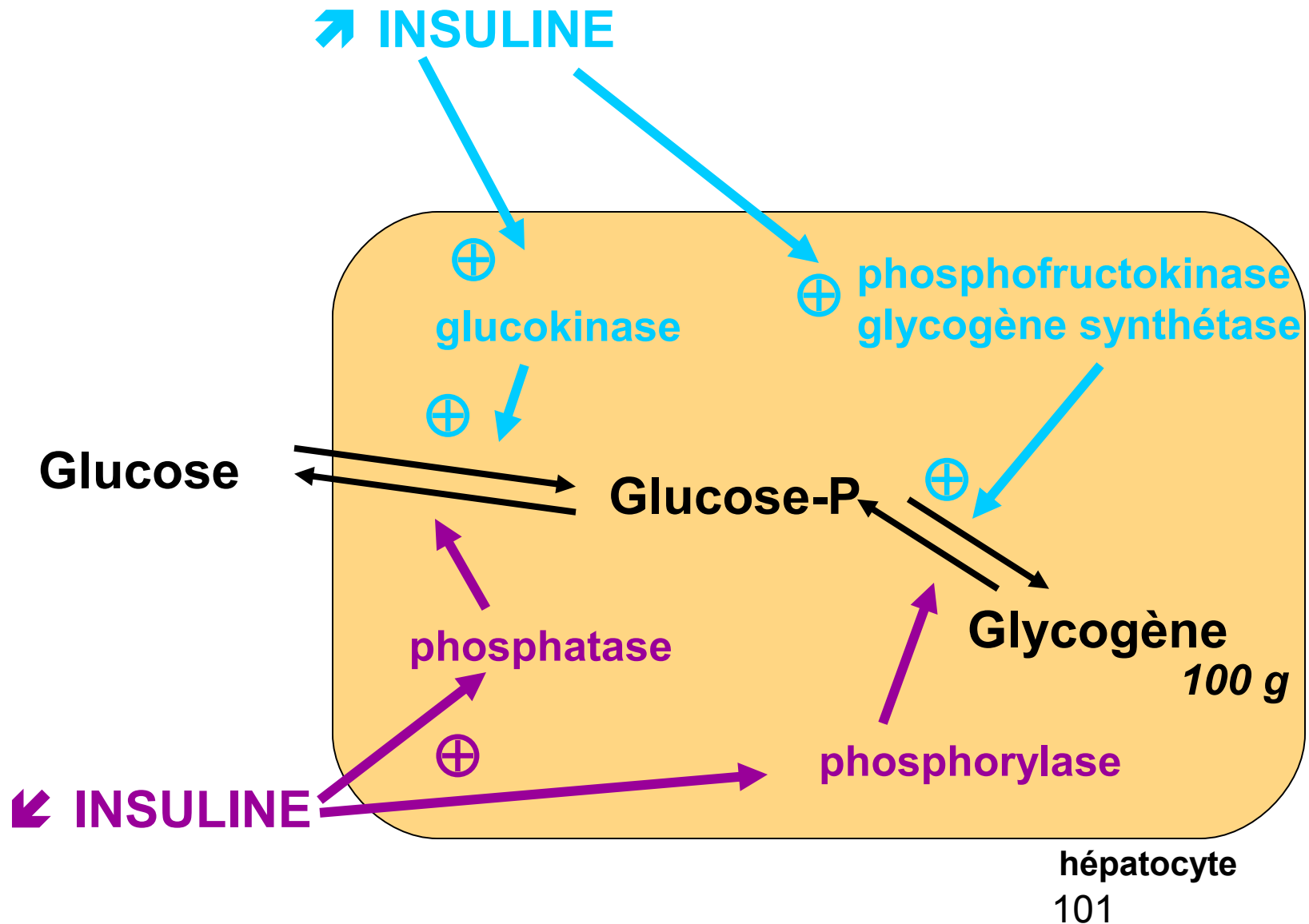
↪ dans les 10 à 15 min suivantes, phosphorylation de nombreux enzymes

↪ dans les heures et les jours suivants, modification des vitesses de traduction des ARNm et de transcription de l'ADN

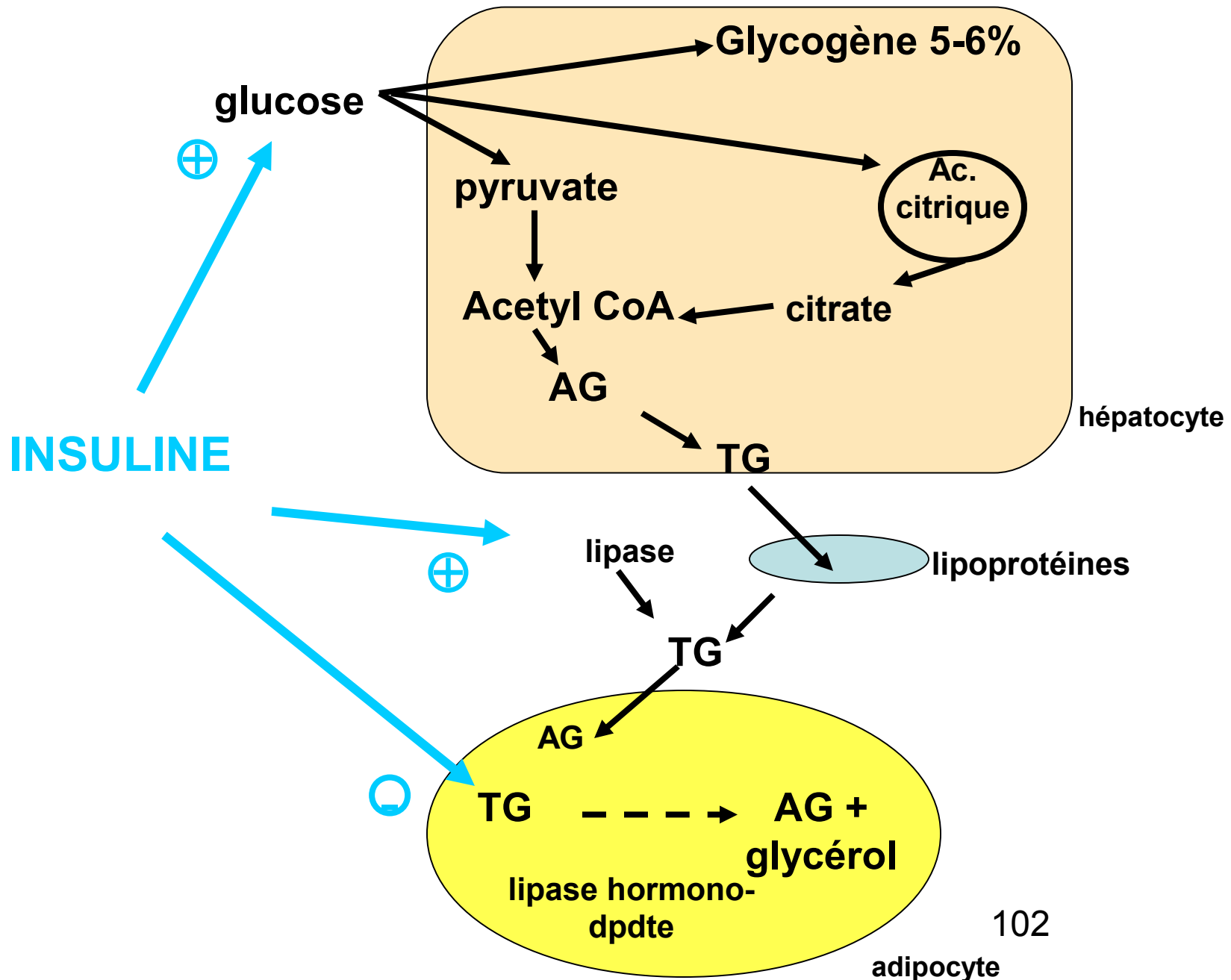
Augmentation de la concentration de glucose dans les cellules musculaires sous l'effet de l'insuline

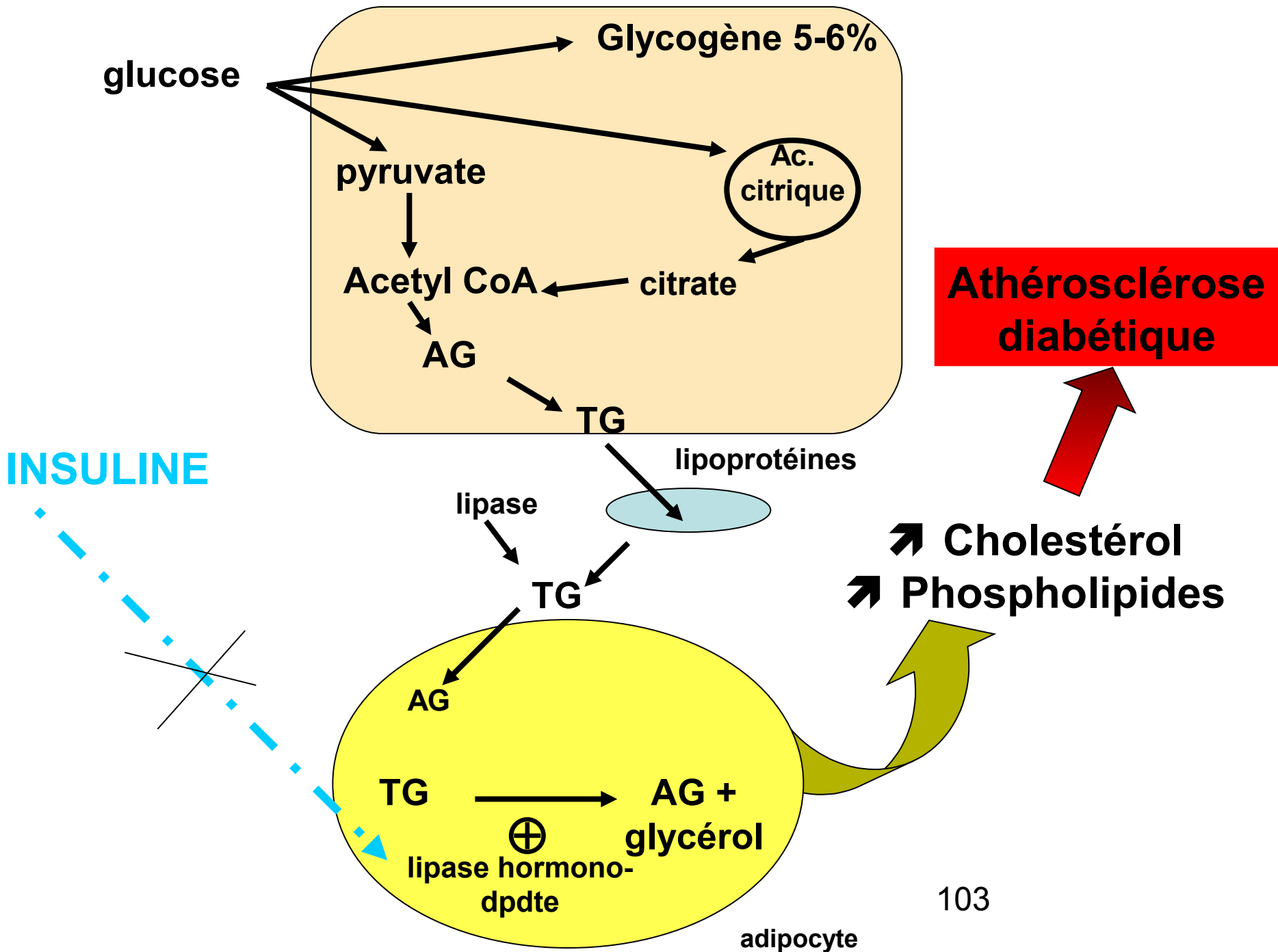


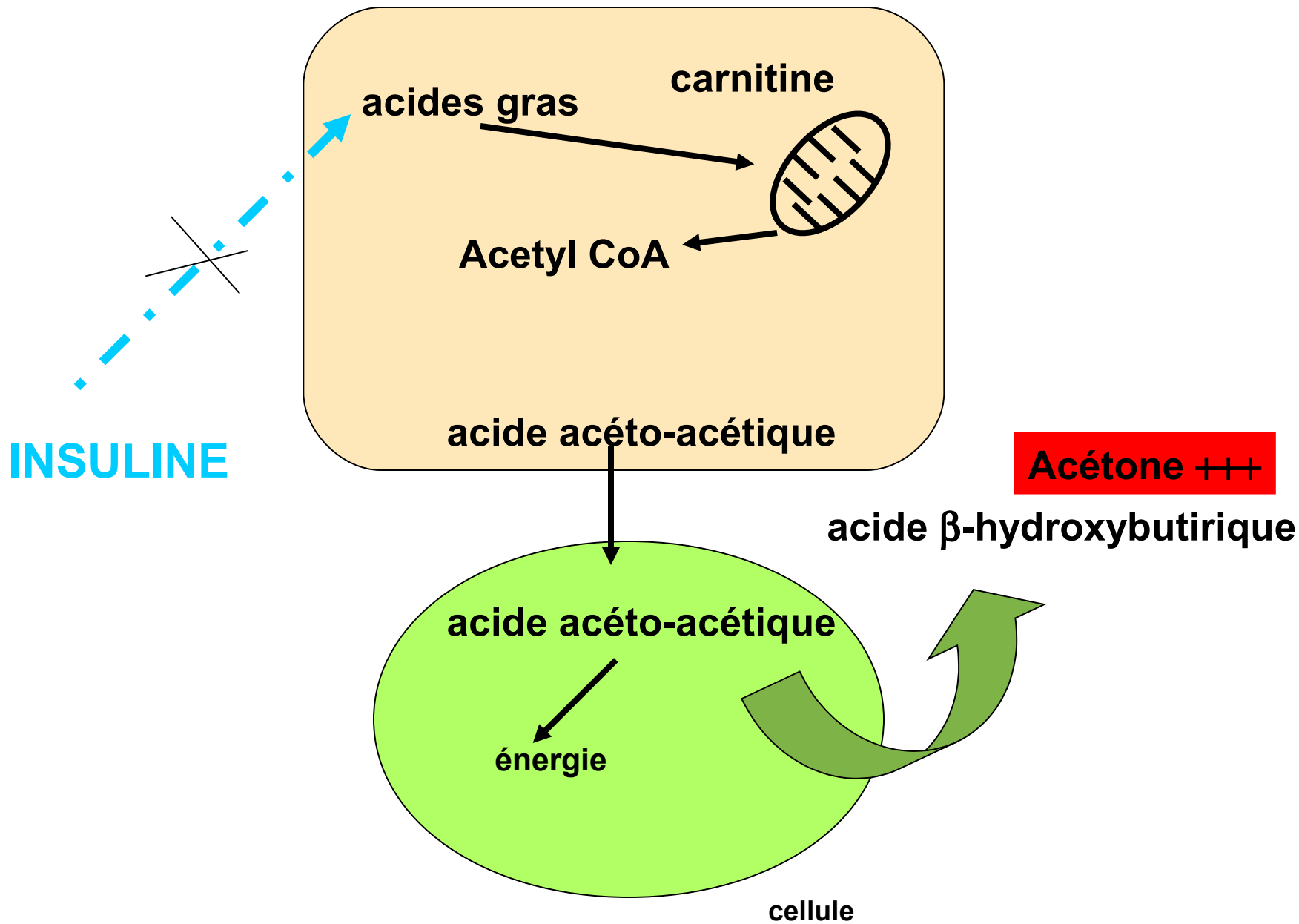
INSULINE ET METABOLISME GLUCIDIQUE



INSULINE ET METABOLISME LIPIDIQUE







INSULINE ET METABOLISME PROTEIQUE

Favorise la synthèse protéique:

- ↪ Agit en synergie avec hormone de croissance**
- ↪ Participe au stockage des protéines dans les premières heures qui suivent le repas**
- ↪ Favorise l'entrée dans les cellules de: Valine, Leucine, Isoleucine, Phénylalanine**
- ↪ Augmente la traduction des ARNm**
- ↪ Augmente la vitesse de transduction dans le noyau de certains gènes (→production de plus d'ARNm, → plus de protéines, surtout des enzymes)**

INSULINE ET METABOLISME PROTEIQUE

S'oppose au catabolisme protéique:

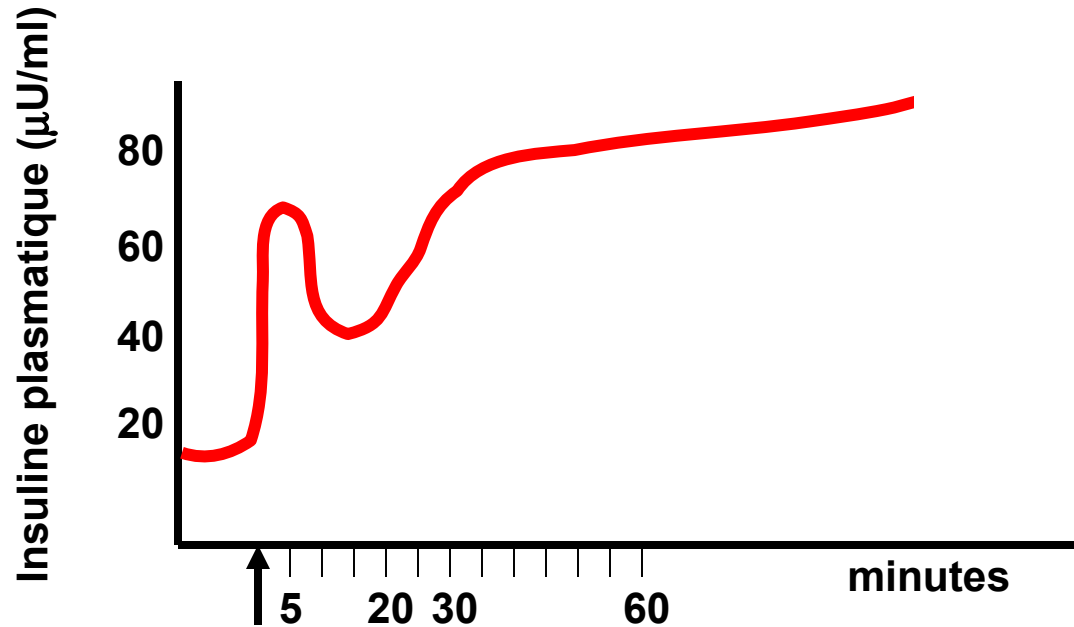
↪ déficit en insuline :

↗ catabolisme protéique □ ↗ [protéines plasmatiques]

↪ les ac.aminés libérés sont utilisés comme source d'énergie ou pour la gluconéogénèse (□ moins de sucre est utilisé □ ↗ glycémie)

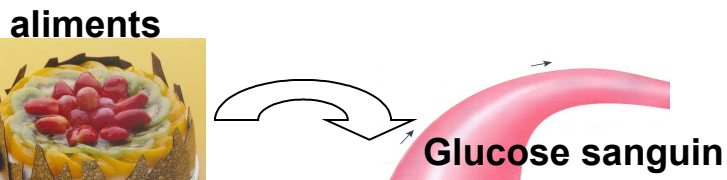
↪ La perte protéique est une des conséquences graves du diabète sucré □ fatigue,
□ perturbations de nombreuses fonctions
□ amaigrissement (fonte musculaire)

Contrôle de la sécrétion d'insuline

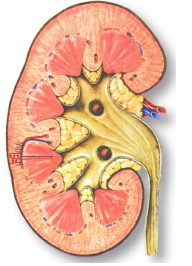


Augmentation de la concentration d'insuline plasmatique après augmentation (x2 ou 3) de la glycémie

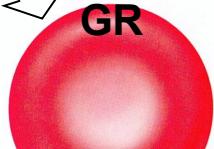
aliments



Glucose sanguin



glucosurie

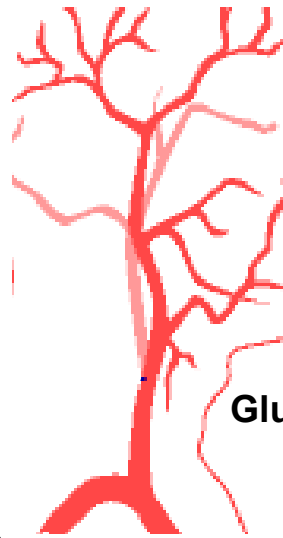


GR

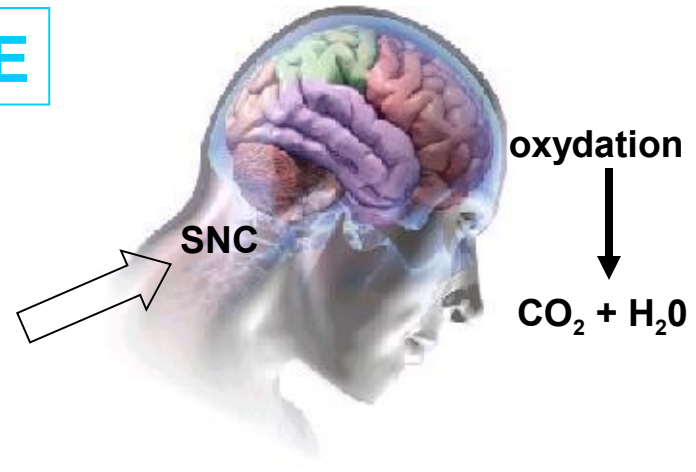
glycolyse anaérobie

lactate

INSULINE



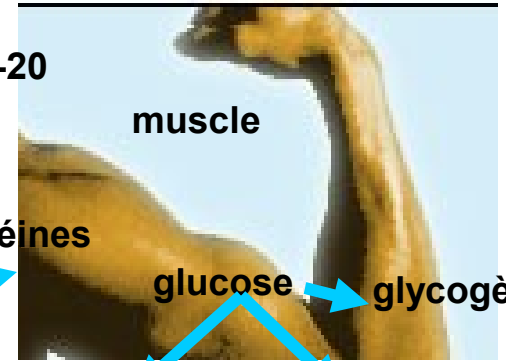
Glucose x 10-20



SNC

oxydation

CO₂ + H₂O



muscle

protéines

glucose

glycogène

ac. aminés

glycolyse anaérobie

énergie

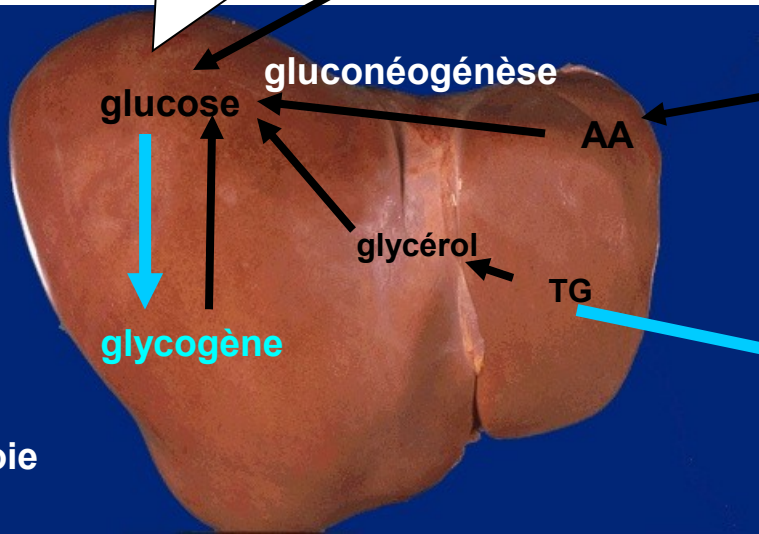
lactate

oxydation

énergie

CO₂ + H₂O

108



gluconéogénèse

glucose

glycogène

AA

glycérol

TG

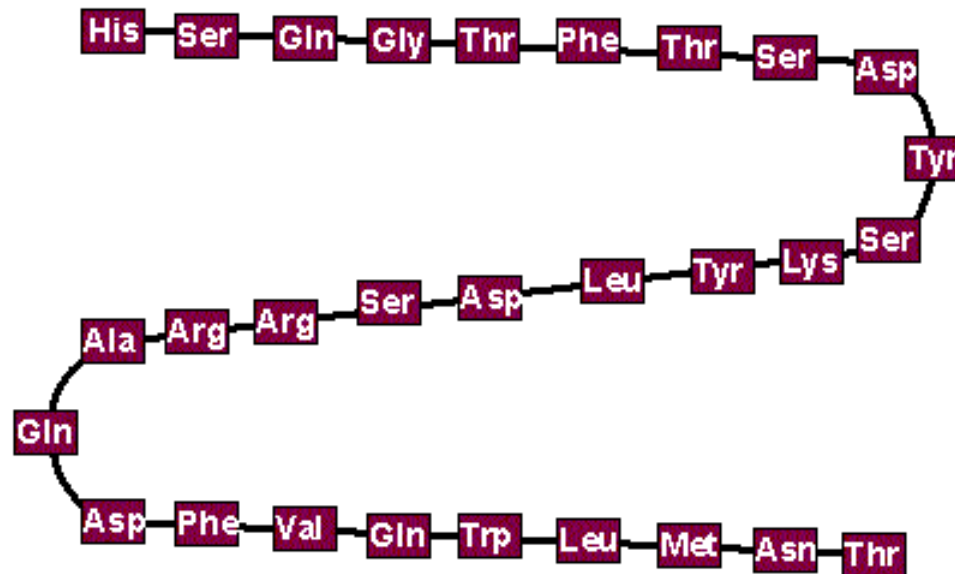


tissu adipeux

foie

LE GLUCAGON

LE GLUCAGON



29 AA

$\frac{1}{2}$ vie: 6 minutes

Pré-proglucagon



Proglucagon

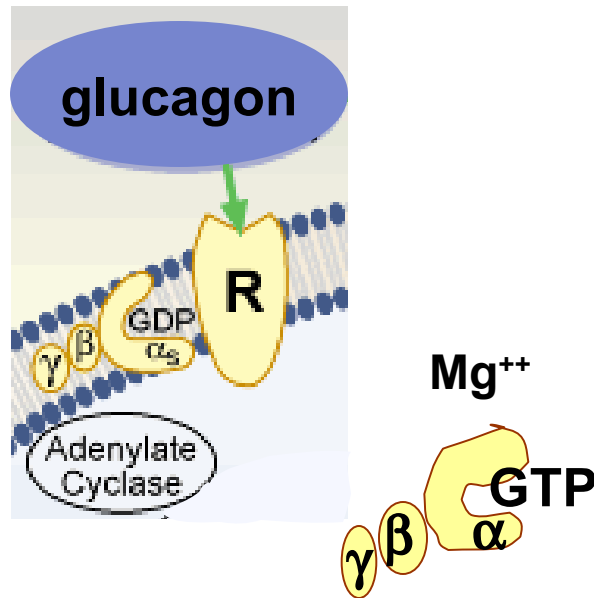


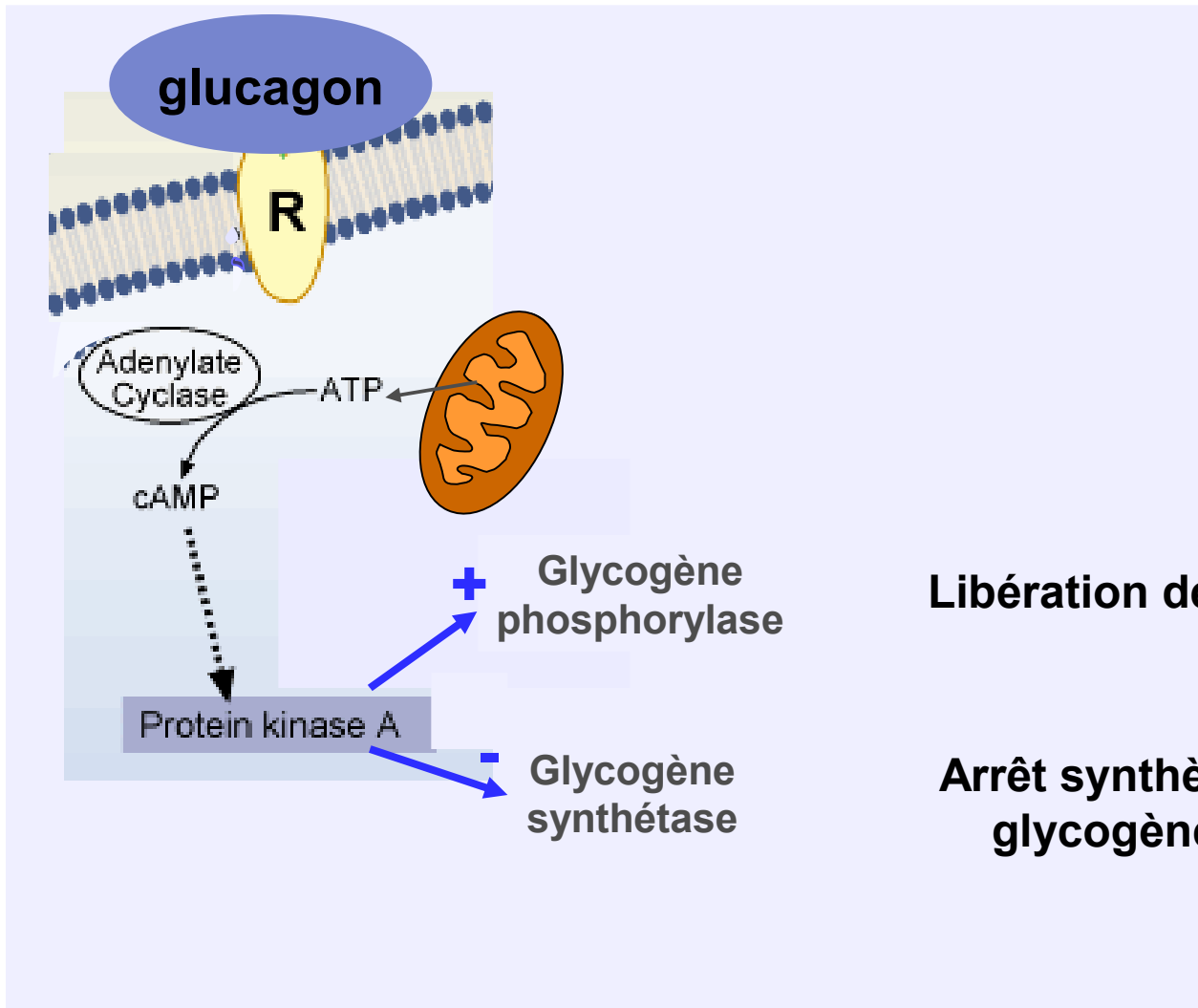
Glucagon

**Le glucagon est très actif: 0.5 mg/Kg sont suffisants
pour
X2 la glycémie**

***(il faut 25 fois + d'insuline pour obtenir une baisse
équivalente de la glycémie)***

Le glucagon se fixe sur son récepteur membranaire et induit l'activation de l'adenylate cyclase (par une protéine G) qui induit la production d'AMPc, qui active une protéine kinase.



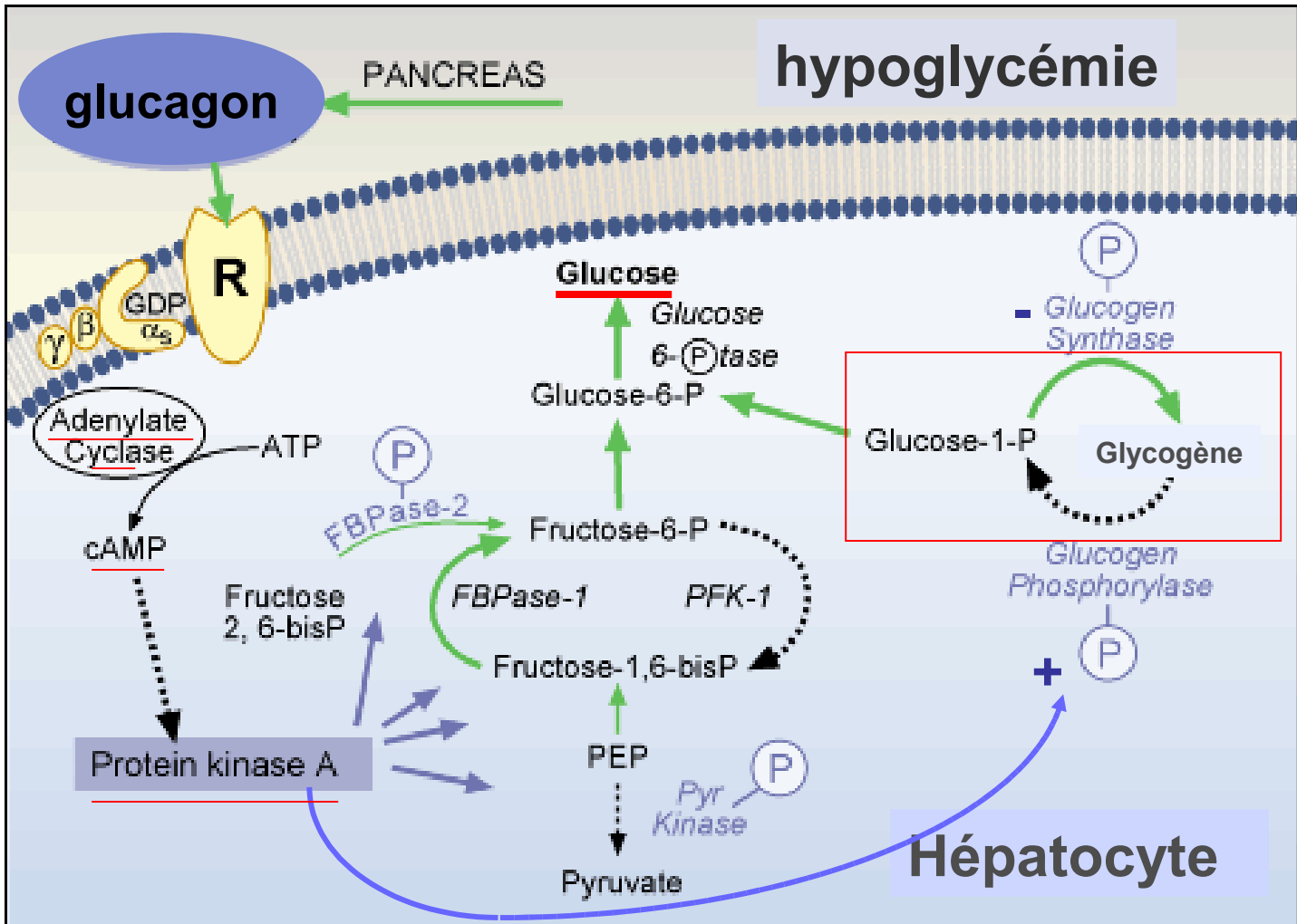


Libération de G-1P

**Arrêt synthèse
glycogène**



Glucose



qq µg de glucagon peuvent → glycémie x 2 ou 3

ACTIONS DU GLUCAGON

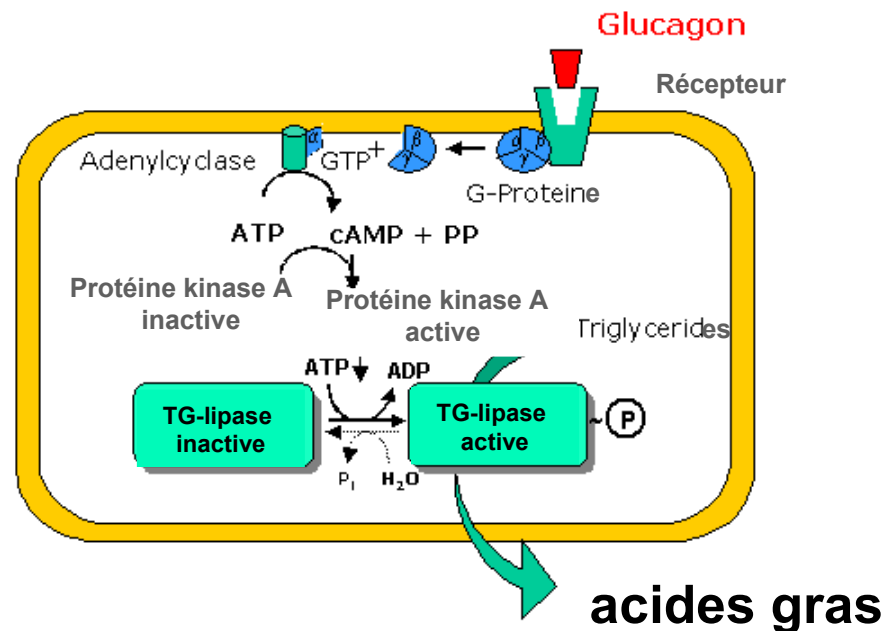
- ↪ Augmentation de la glycogénolyse hépatique
 - ↪ Augmentation de la néoglucogénèse (↗ capture AA ds foie)
 - ↪ Activation de la lipase des adipocytes → libération d'AG circulants
 - ↪ Diminution de l'accumulation de TG dans le foie → plus d'AG circulants
 - ↪ Effet cétoène
 - ↪ Effet natriurétique
 - ↪ Augmentation de la FC
- } à doses pharmacologiques

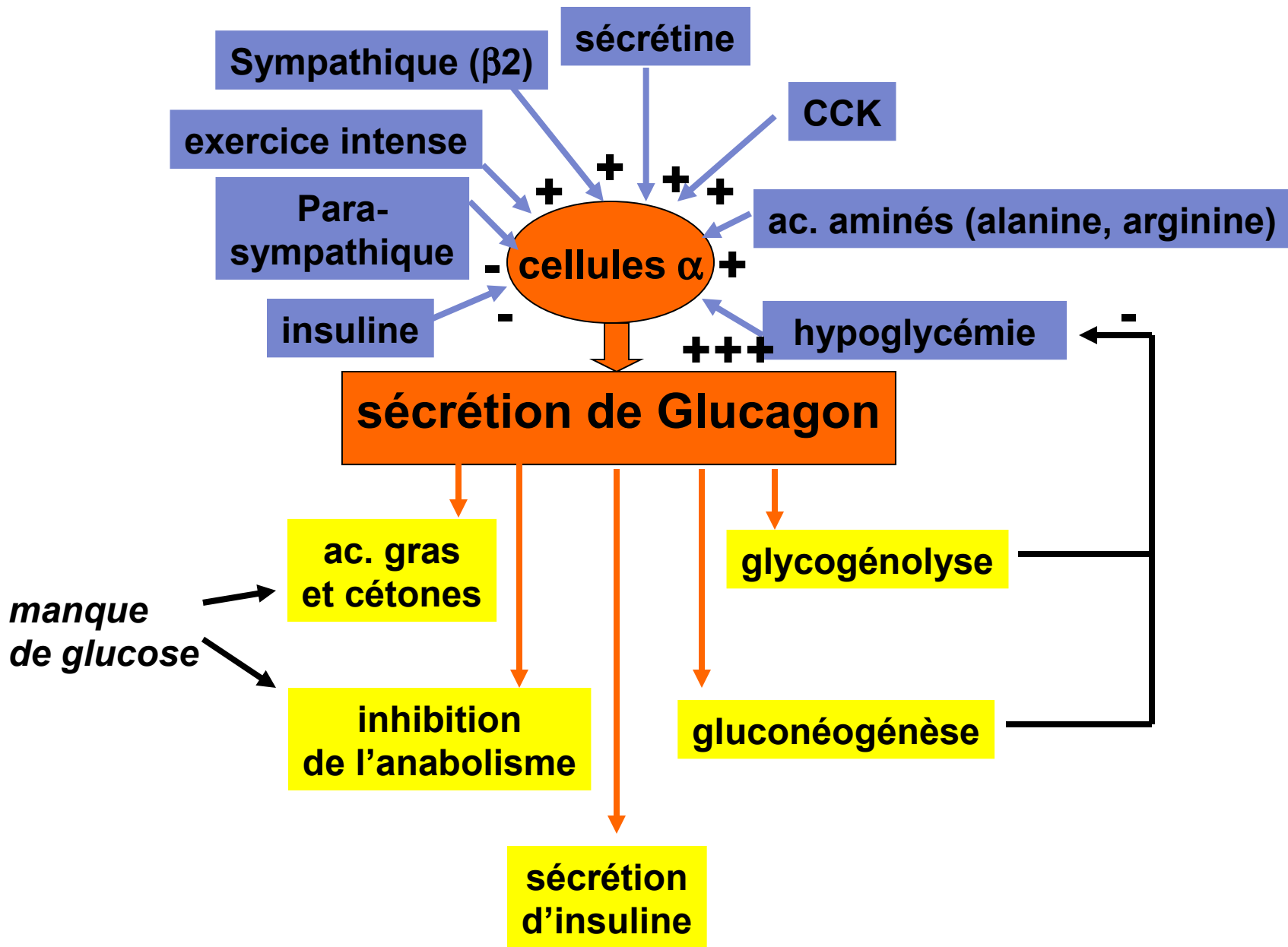
GLUCAGON ET METABOLISME LIPIDIQUE

↪ ↗ lipolyse

↪ ↗ utilisation du glycérol

↪ ↘ synthèse triglycérides



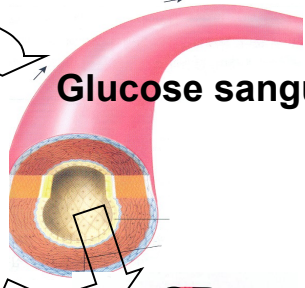


aliments



glucagon

Glucose sanguin



GR

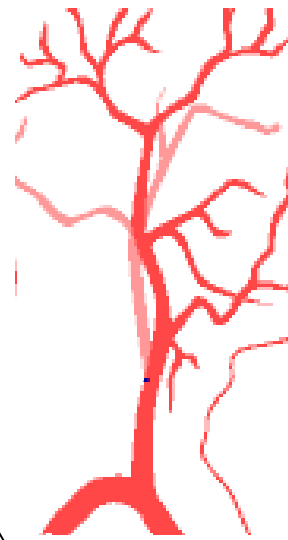
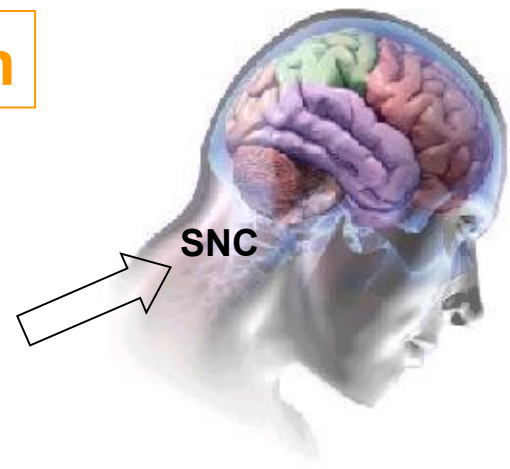
glycolyse anaérobie

lactate

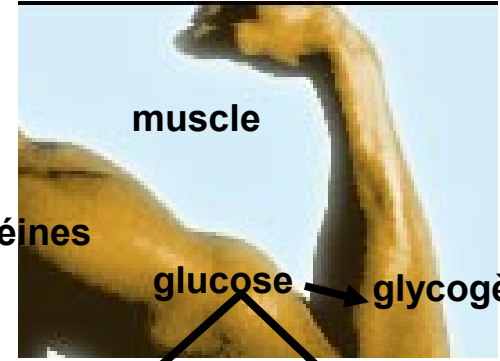
oxydation

CO₂ + H₂O

SNC



protéines



muscle

glucose

glycogène

glycolyse anaérobie

énergie

lactate

oxydation

énergie

CO₂ + H₂O

ac. aminés

AA

glycérol

TG

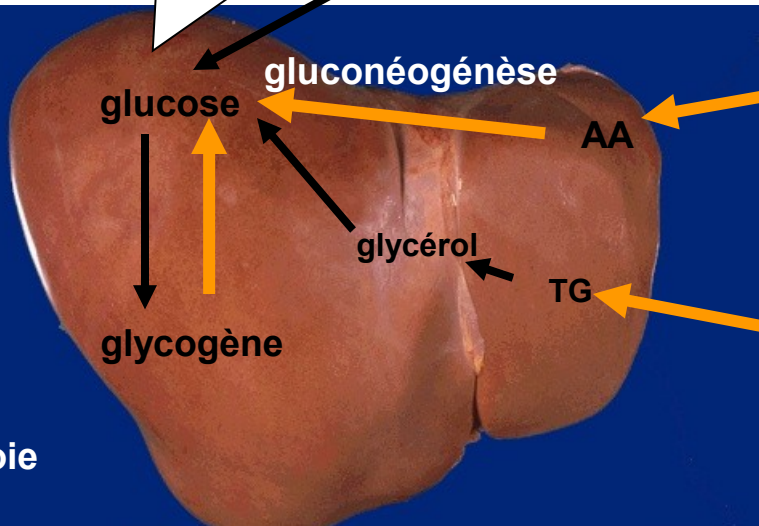


tissu adipeux

gluconéogénèse

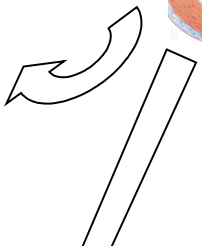
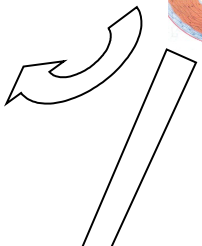
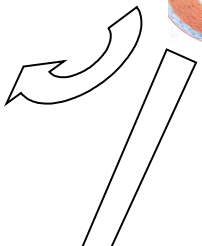
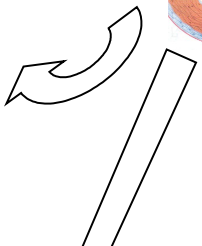
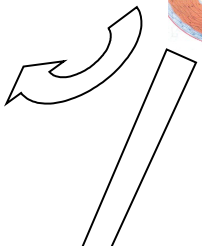
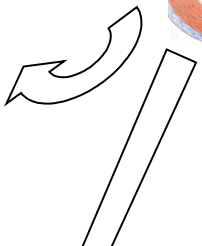
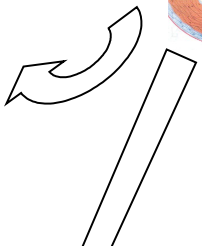
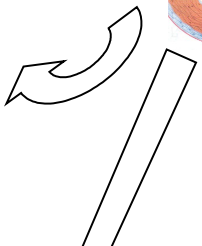
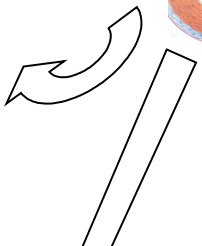
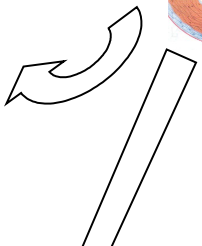
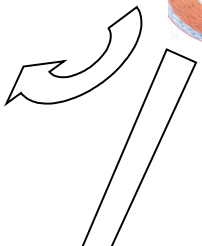
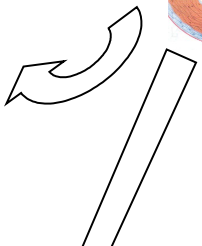
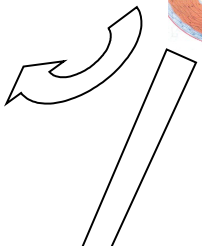
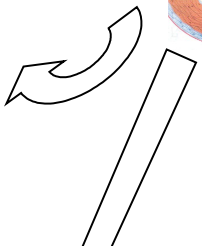
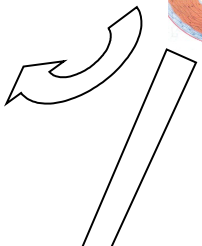
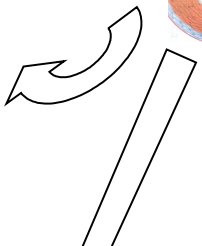
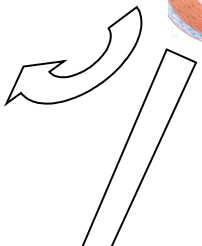
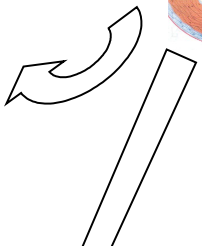
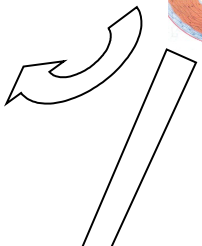
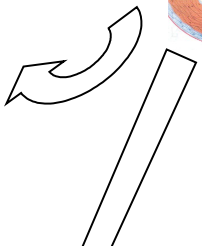
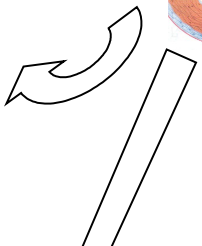
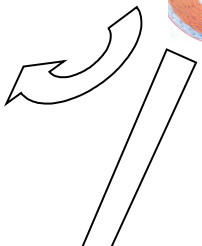
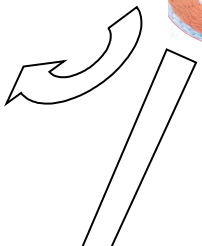
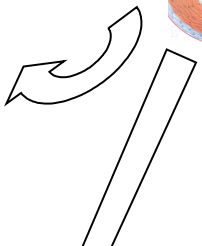
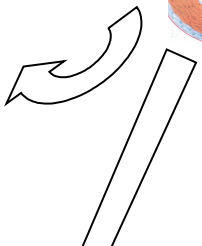
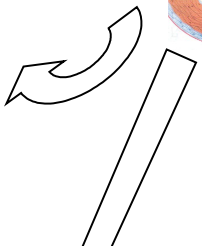
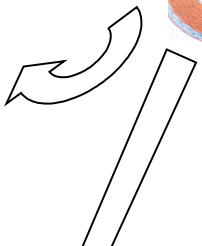
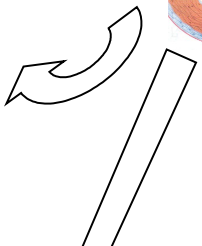
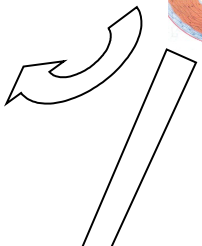
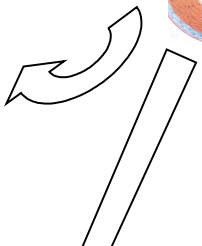
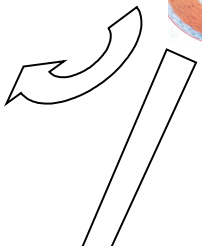
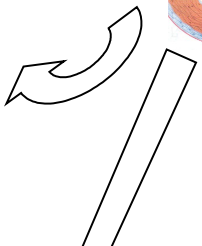
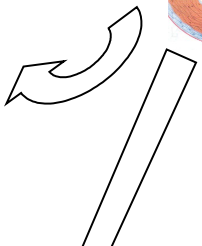
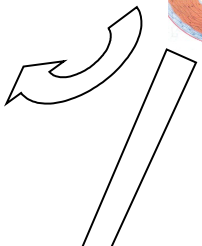
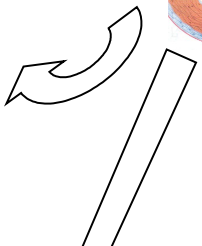
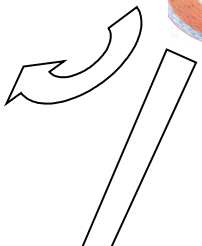
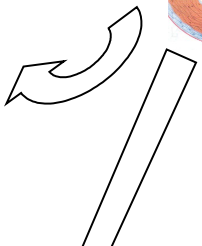
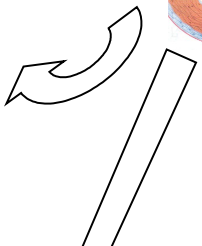
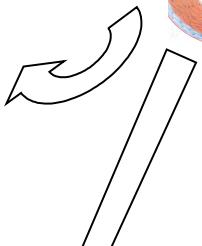
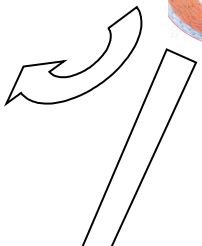
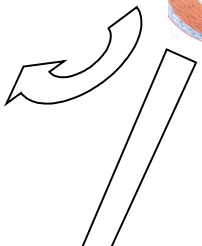
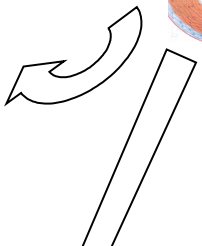
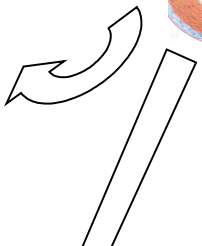
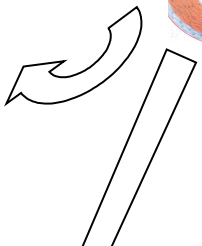
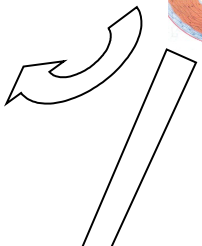
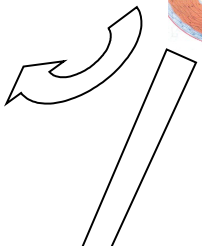
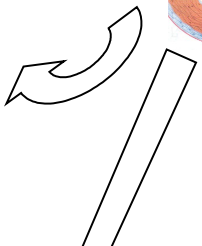
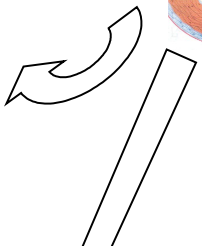
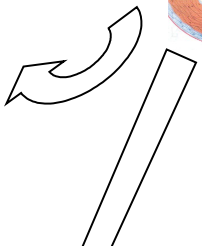
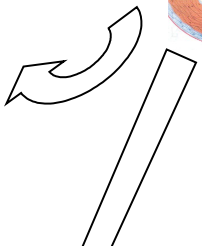
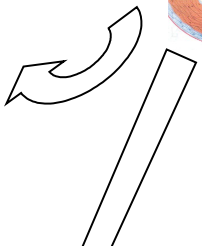
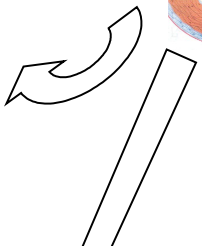
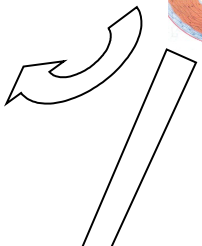
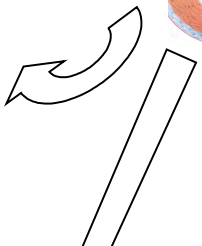
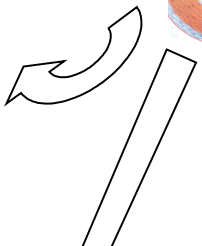
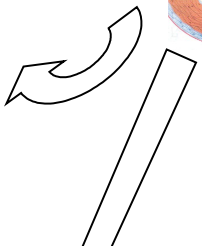
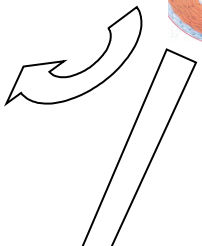
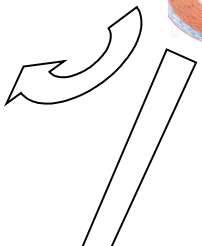
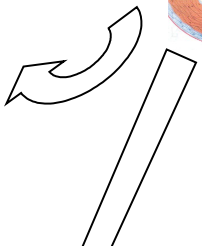
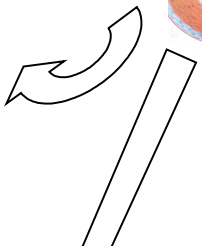
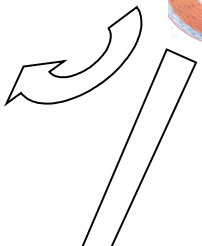
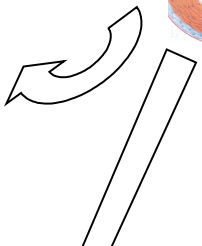
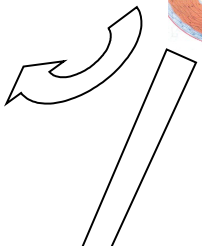
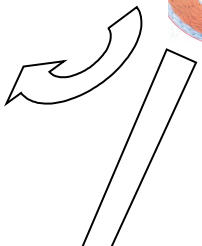
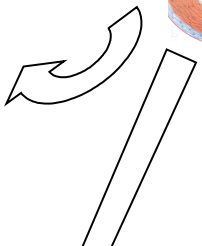
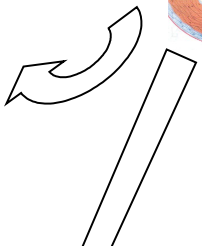
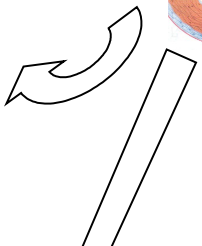
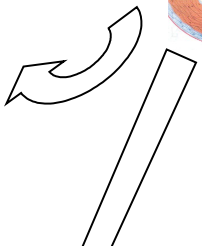
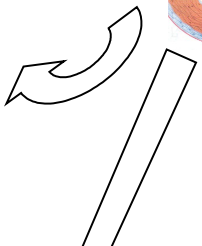
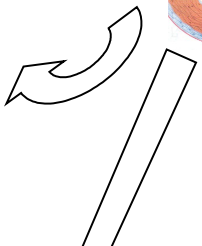
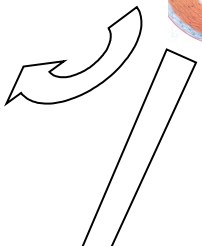
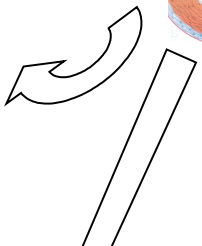
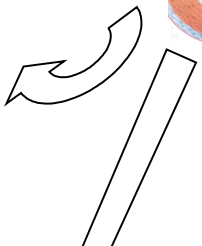
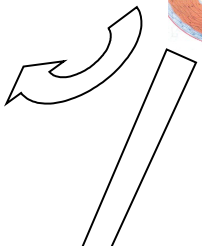
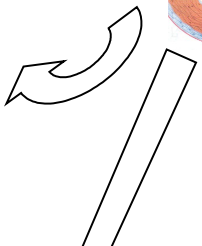
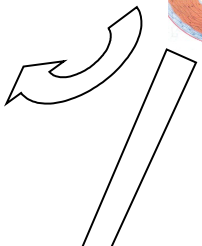
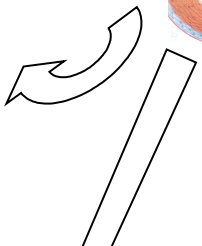
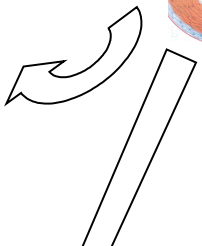
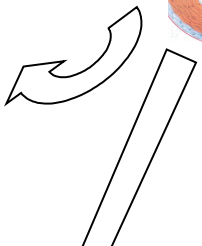
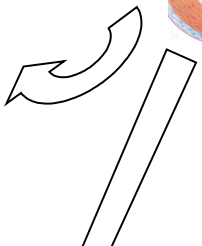
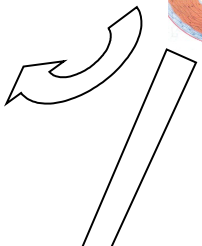
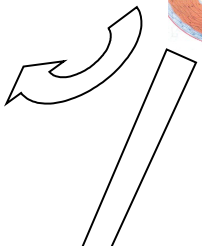
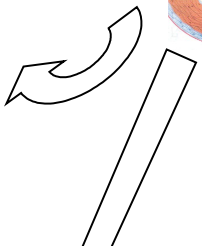
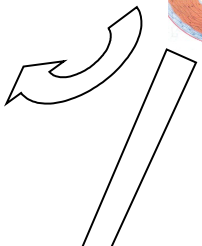
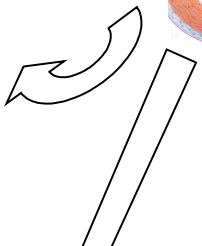
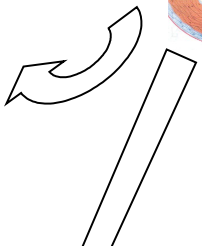
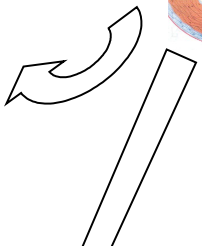
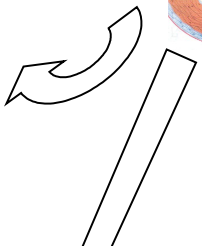
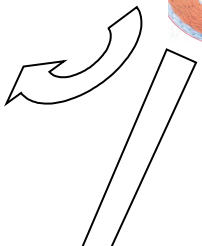
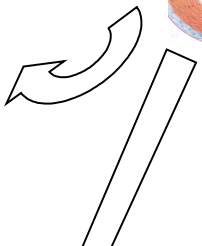
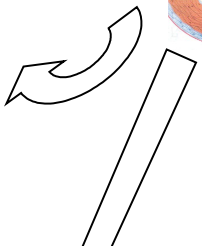
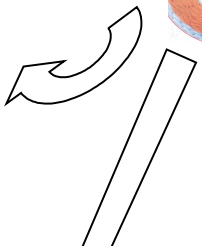
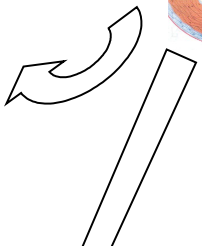
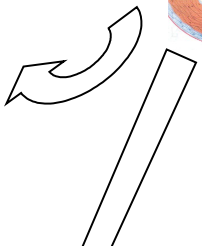
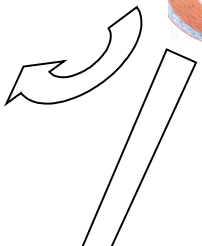
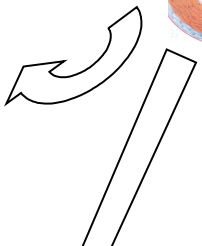
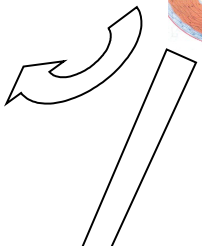
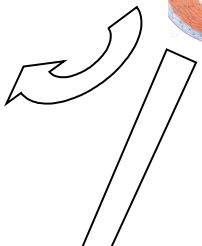
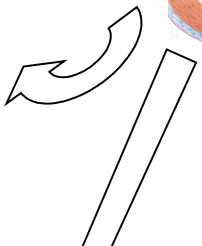
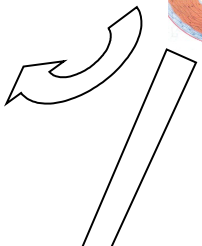
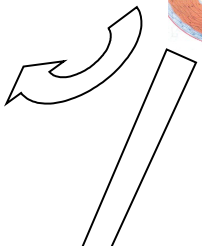
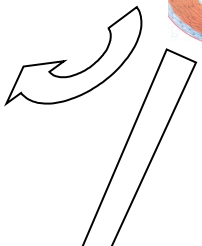
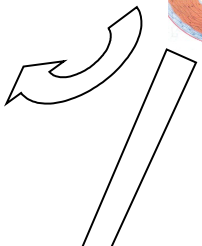
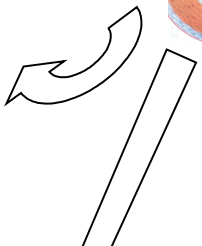
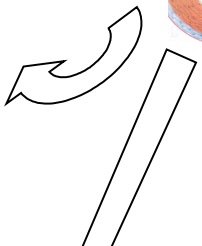
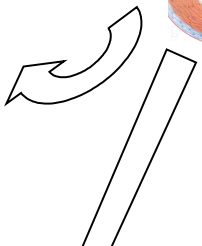
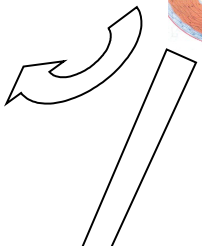
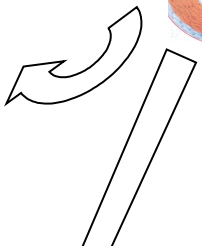
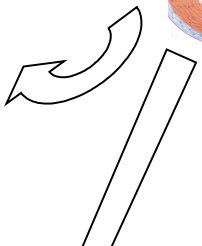
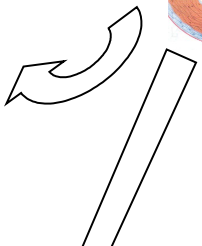
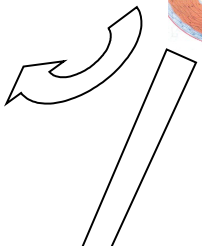
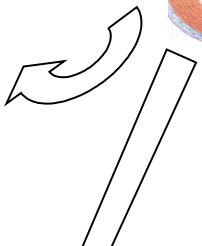
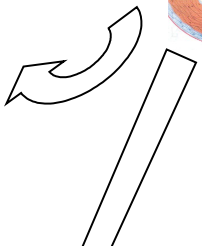
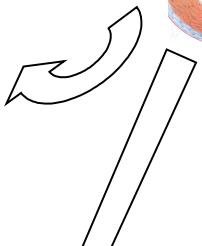
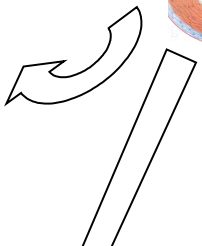
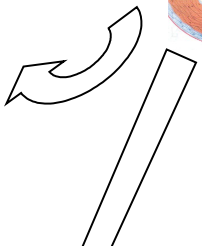
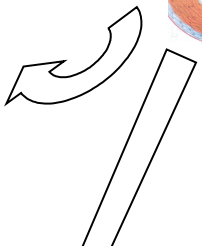
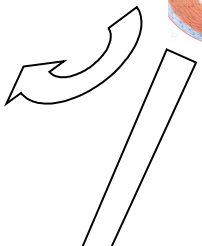
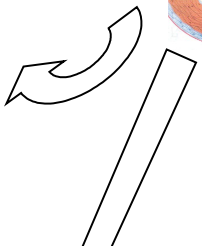
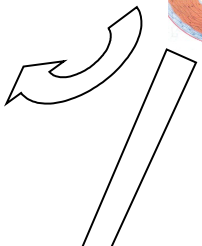
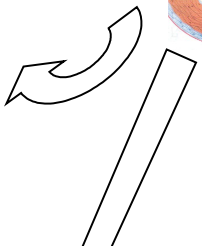
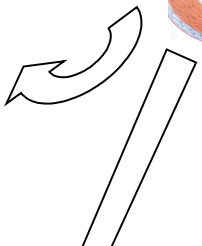
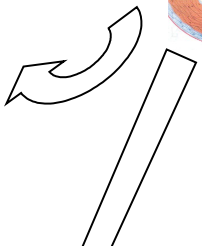
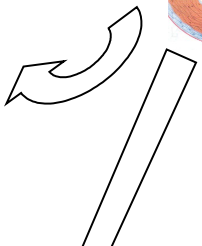
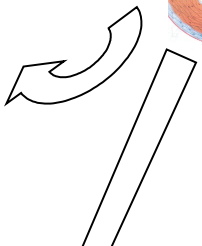
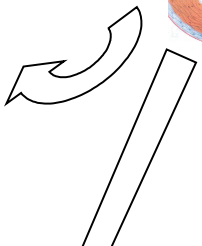
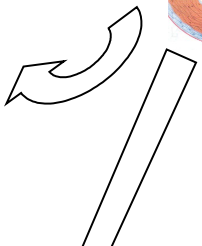
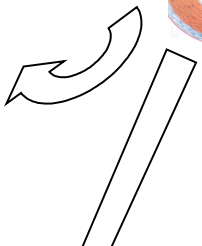
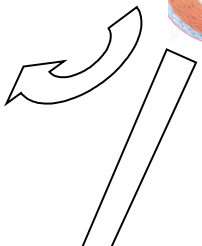
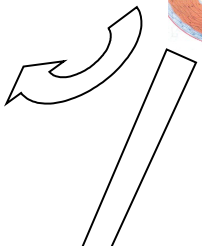
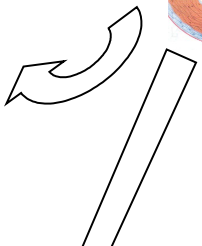
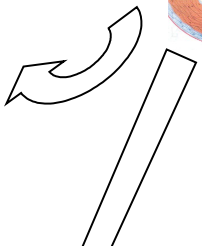
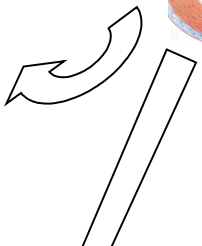
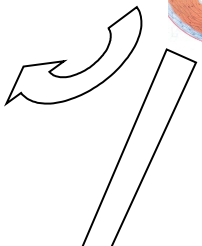
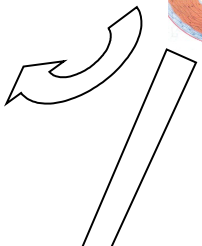
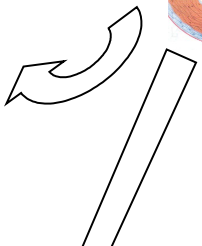
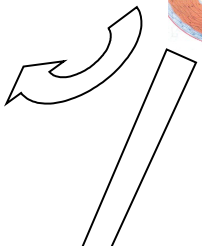
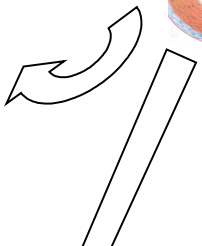
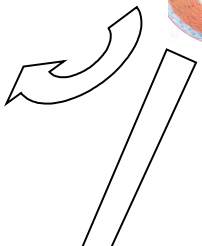
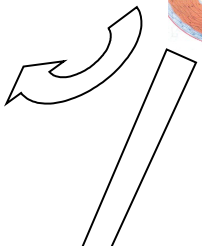
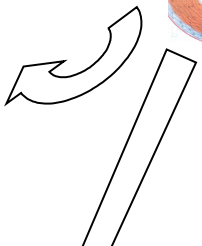
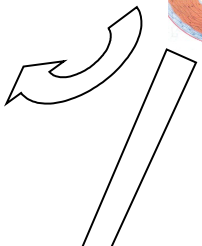
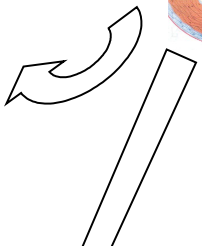
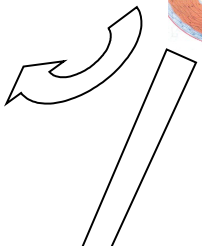
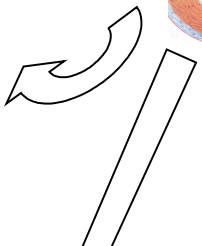
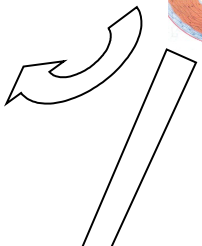
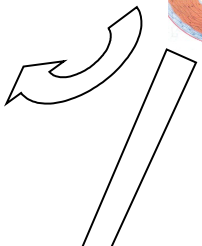
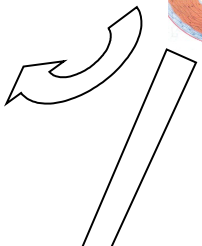
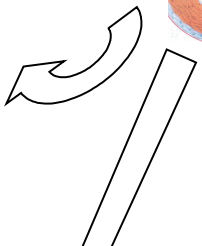
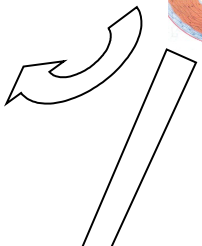
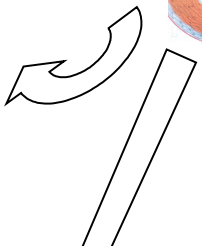
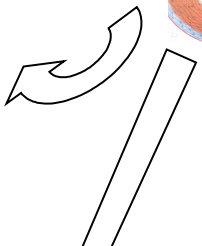
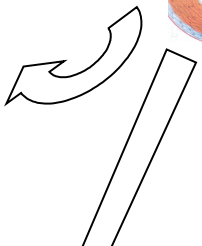
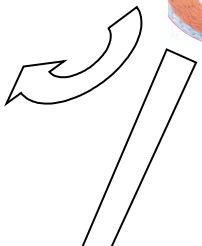
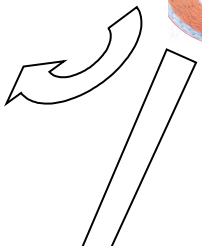
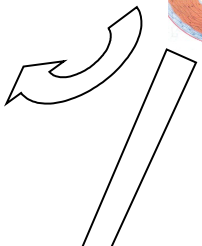
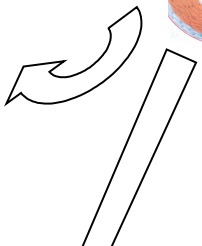
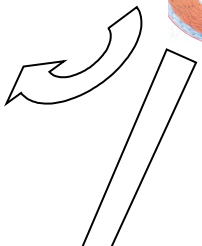
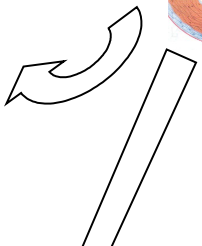
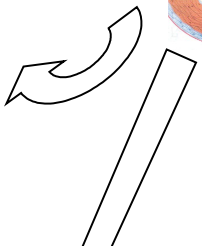
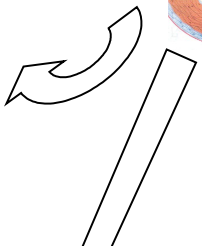
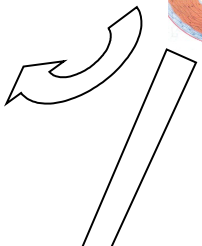
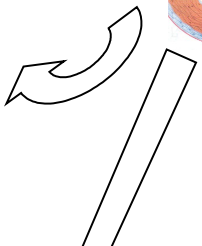
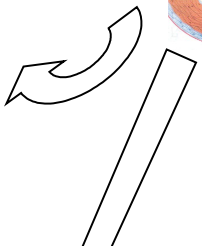
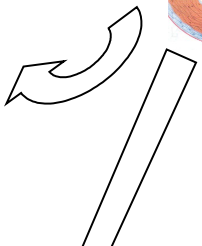
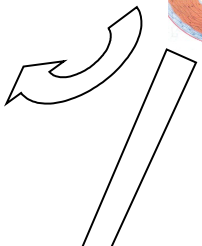
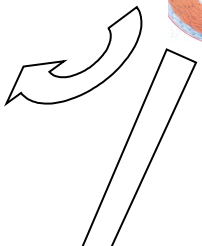
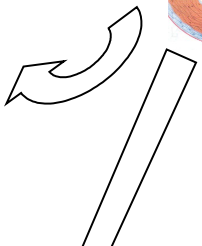
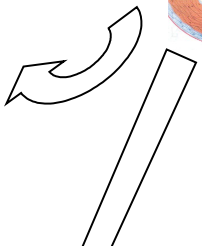
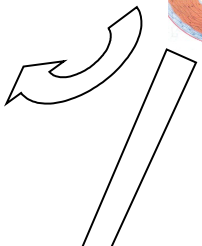
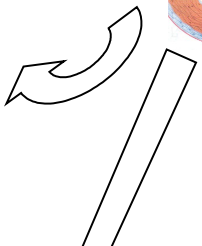
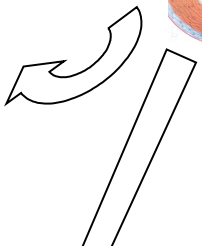
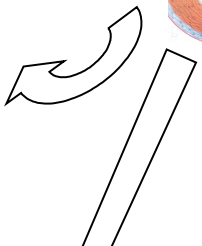
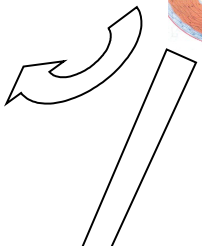
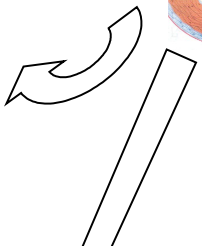
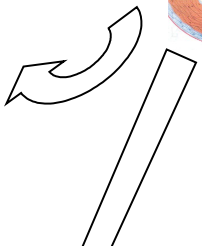
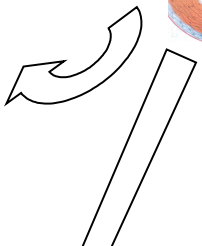
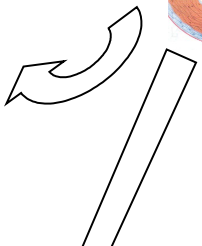
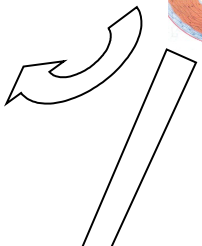
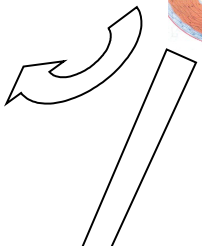
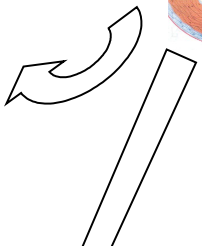
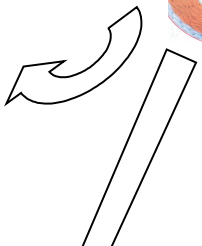
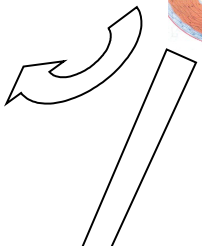
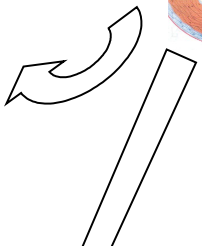
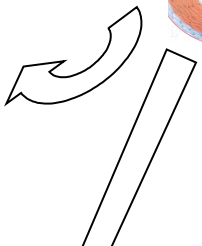
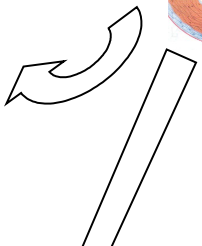
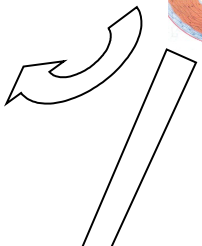
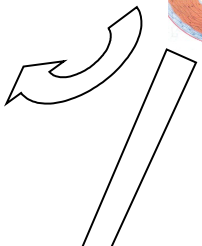
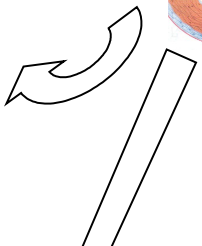
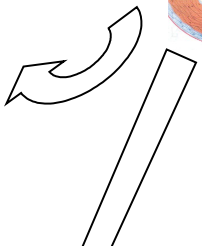
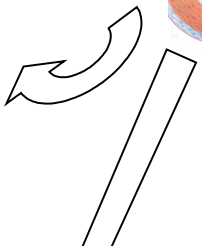
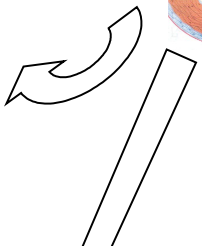
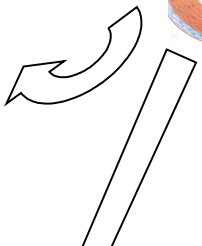
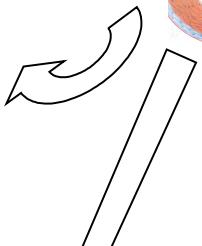
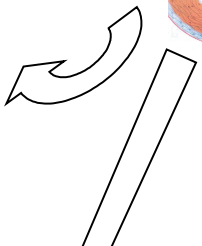
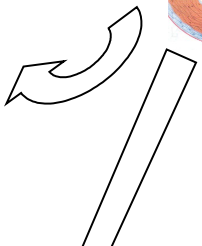
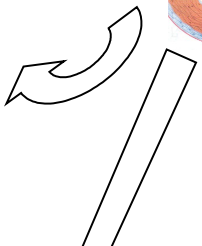
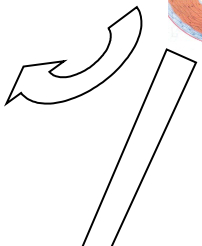
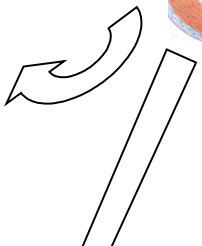
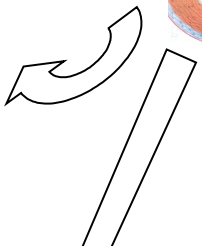
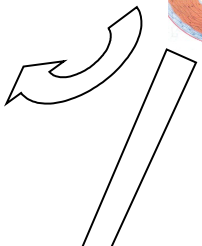
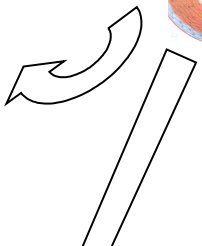
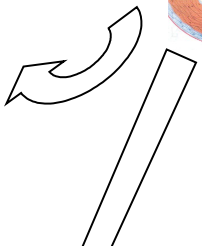
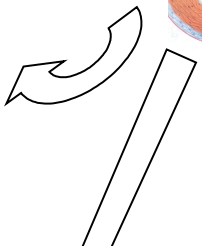
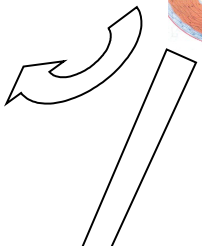
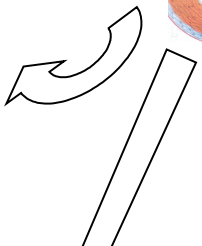
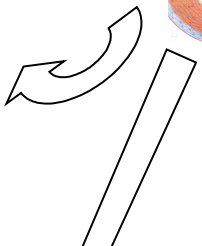
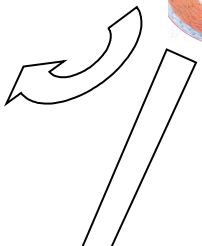
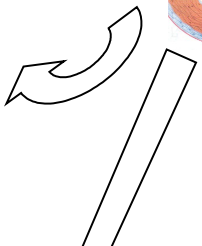
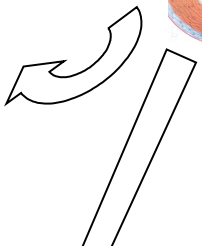
glucose

glycogène

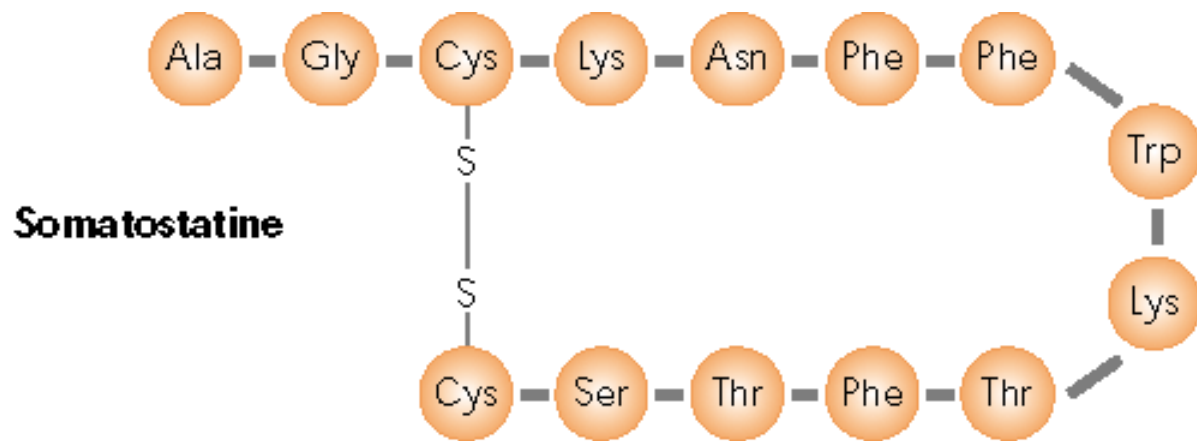


foie

glucosurie

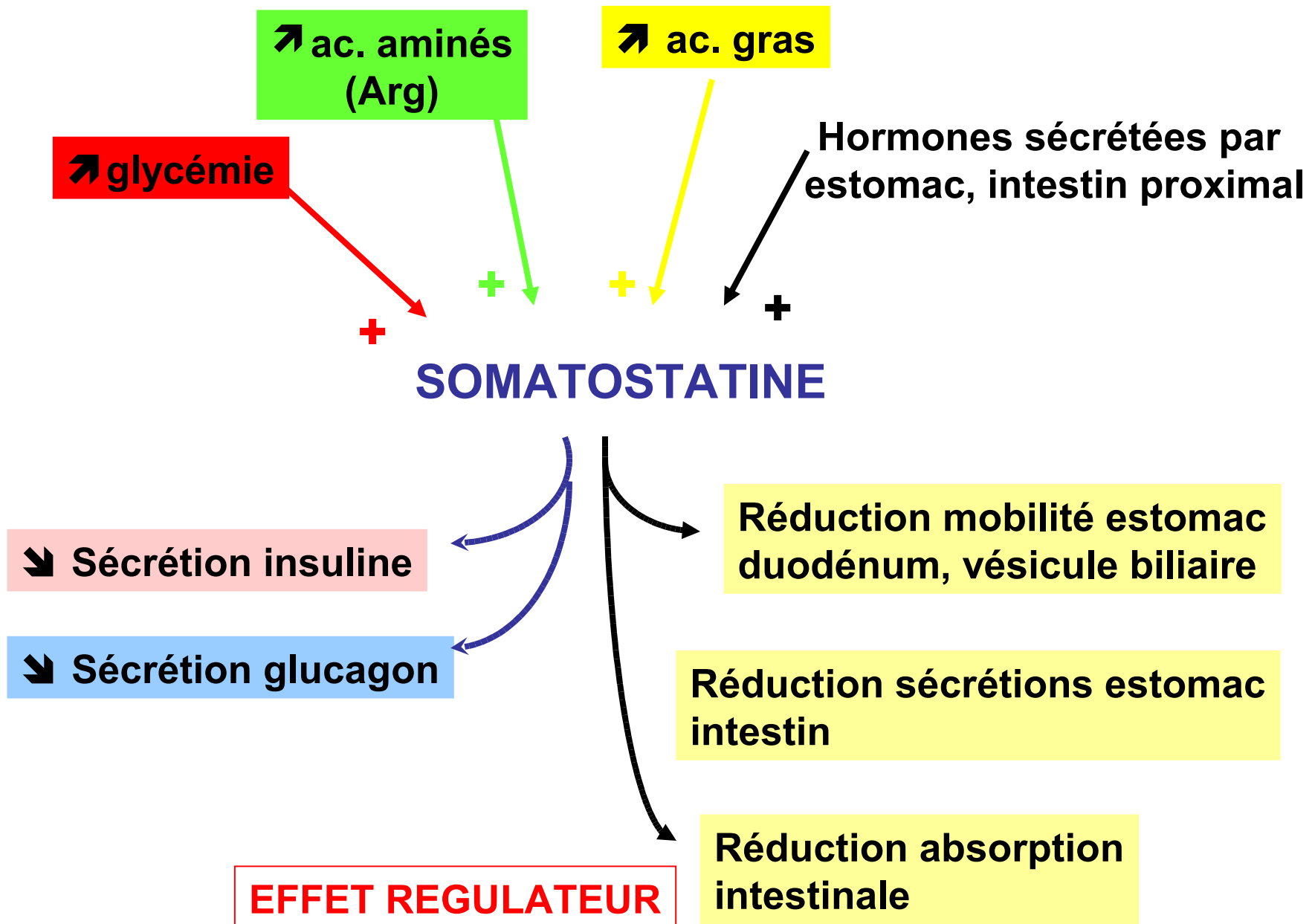


LA SOMATOSTATINE

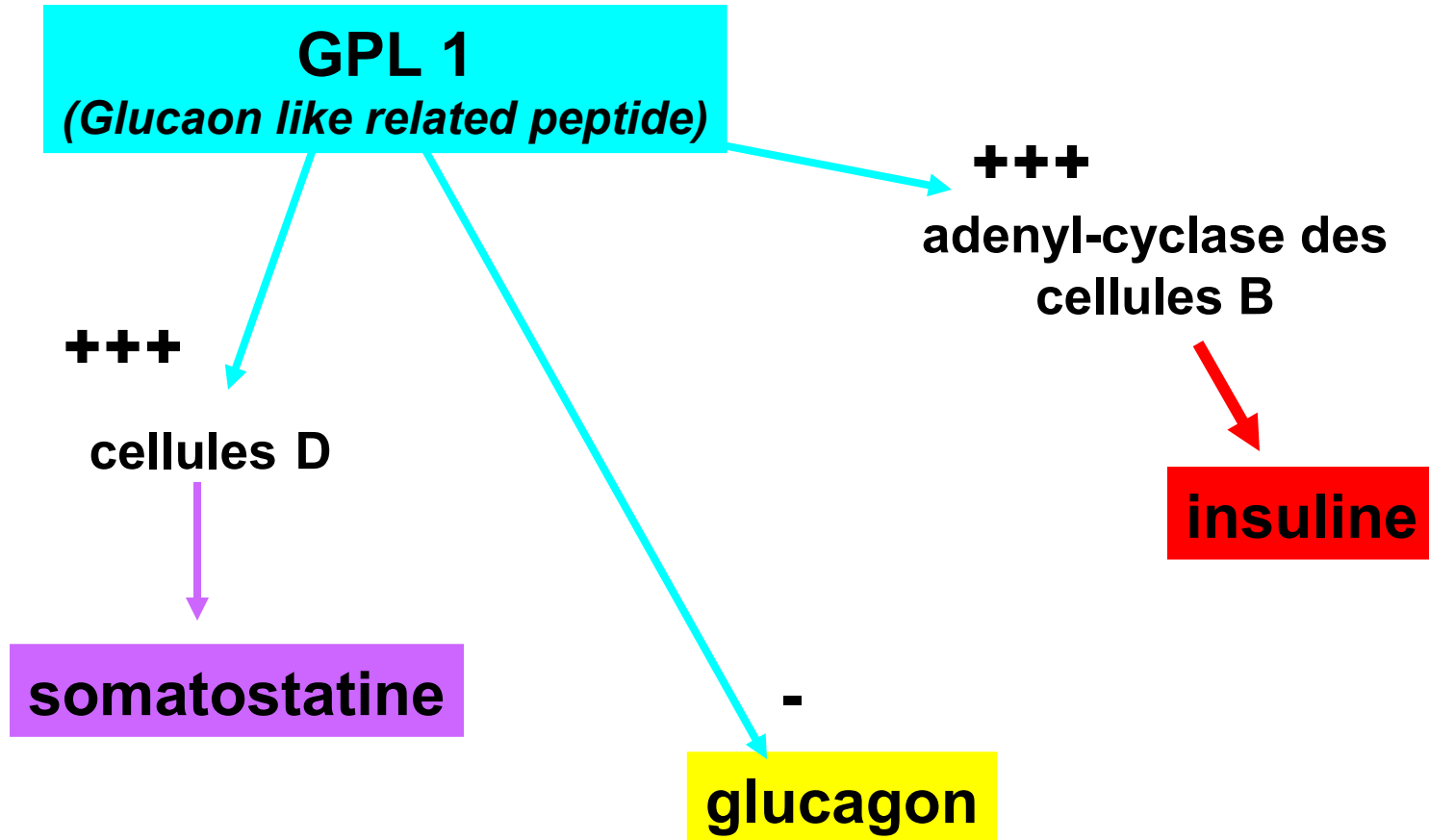


14 AA

½ vie: 3 mn



PEPTIDES DERIVES DU GLUCAGON



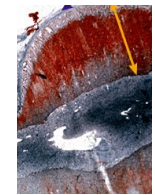
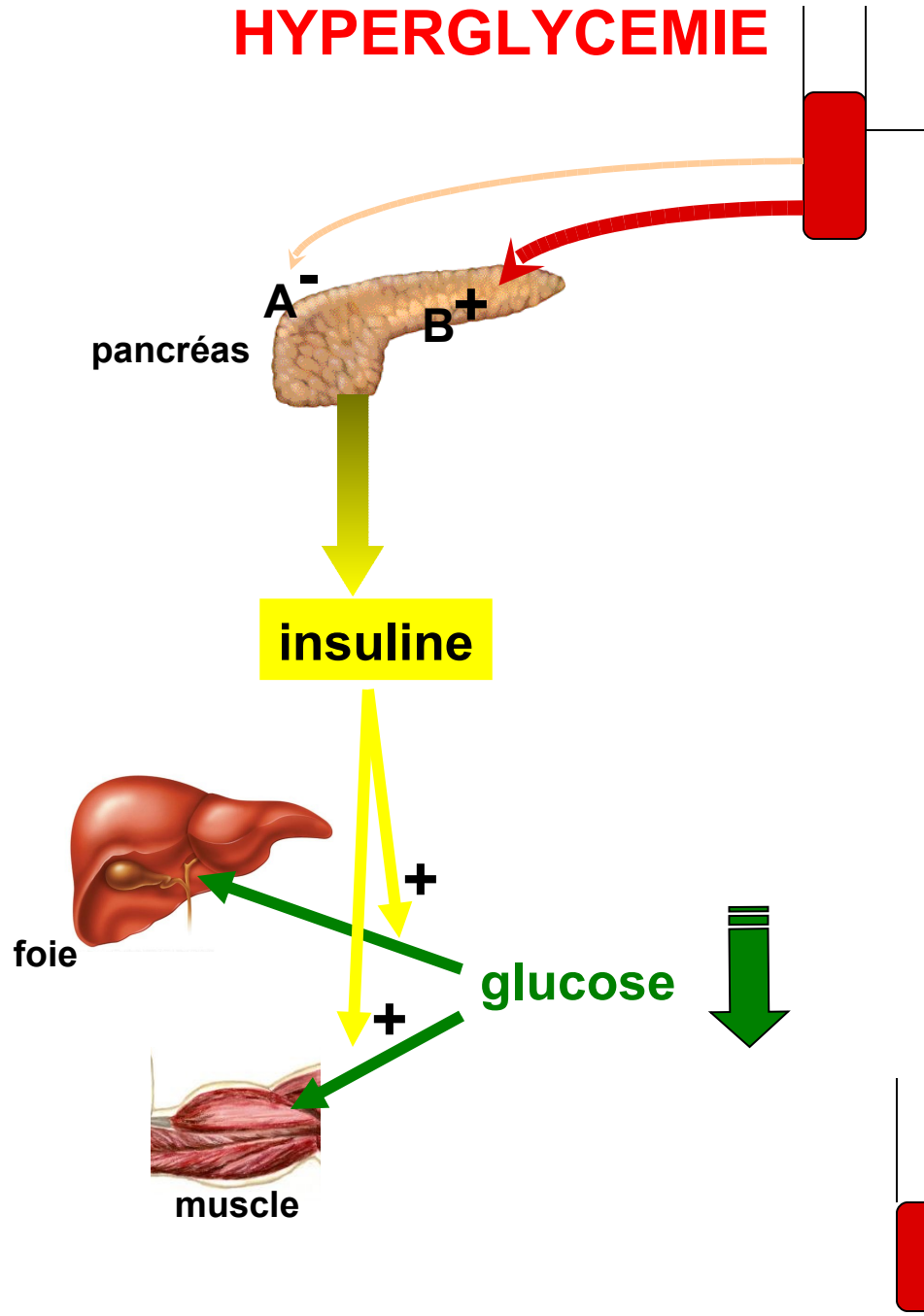
L'action du **GPL 1 est complétée par le **GIP** (gastrointestinal peptide) sécrété dans le duodénum et le jéjunum supérieur**

GPL 1 et GIP = médiateurs intestinaux de la fonction endocrine du pancréas

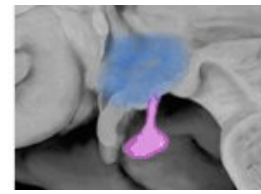
A glycémie égale, une charge orale en glucose augmente 2 fois plus l'insulinémie qu'une même charge intraveineuse

**REGULATION DE LA GLYCEMIE
QUELQUES NOTIONS DE PATHOLOGIE**

HYPERGLYCEMIE



médulo-surrénale



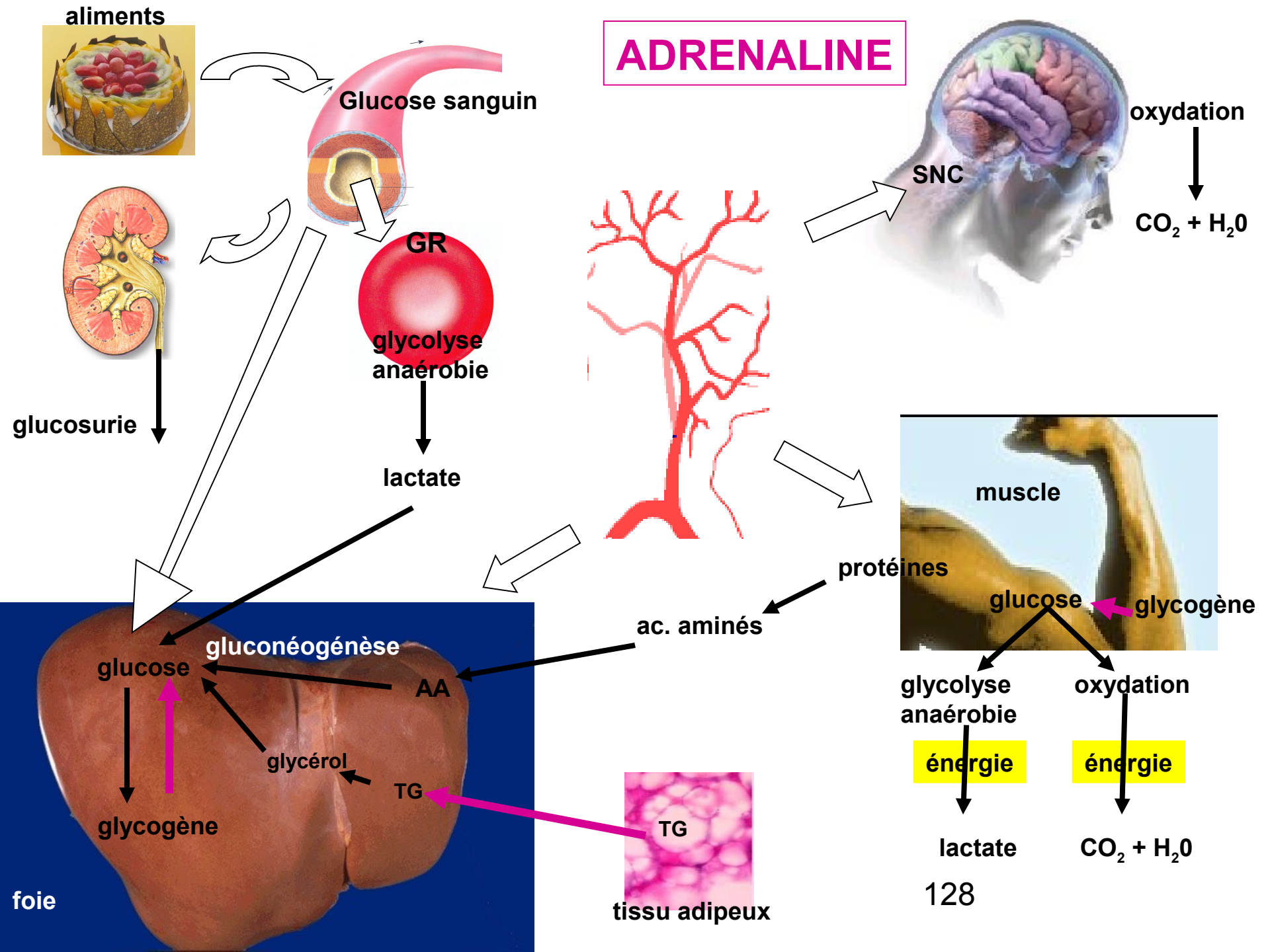
axe hypothalamo-hypophysaire



cortico-surrénale

1 g/l = 5 m

ADRENALINE

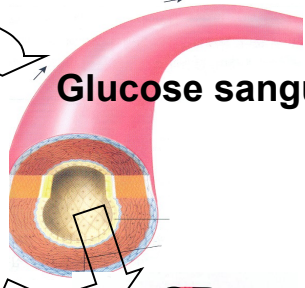


aliments



CORTISOL

Glucose sanguin



GR

glycolyse anaérobie

lactate

oxydation

CO₂ + H₂O

SNC



muscle

protéines

glucose

glycogène

ac. aminés

gluconéogénèse

glucose

AA

glycolyse anaérobie

oxydation

énergie

énergie

glycérol

TG

glycogène

lactate

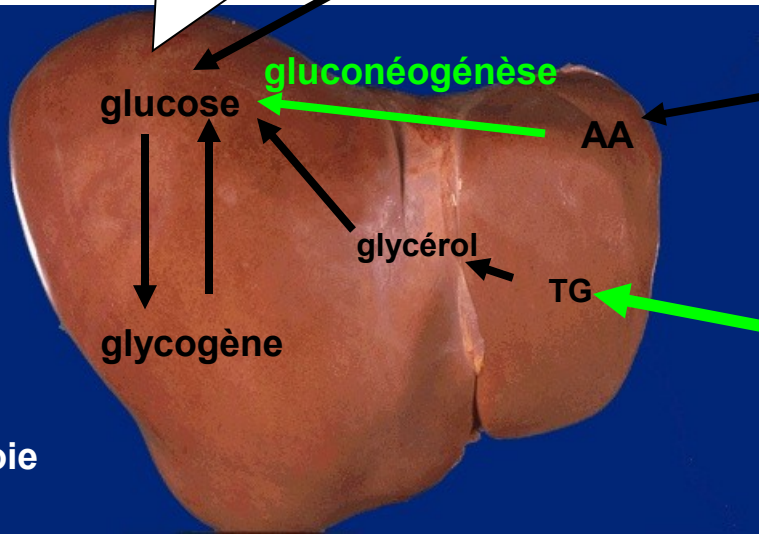
CO₂ + H₂O



tissu adipeux

129

foie



	Absorption ∅ Glucose	Glycolyse	Néo glyco- génèse	Glycogé- nolyse	Glycogé- nogénèse H	Glycogé- nogénèse M	Lipolyse	Lipogénès e
INSULINE	+	+	-		+	+		+
GLUCAGON		-	+	+			+	
ADRENALINE	+	+	+	+			+	
CORTISOL	-	-	+		+		+	

QUELQUES NOTIONS DE PATHOLOGIES

Hypoglycémies

adénome des îlots de Langerhans (hyperinsulinisme)

insuffisance hépatique sévère, cirrhose

réactionnelles

neuro-végétative

par surcharge en glucides

auto-immune

**médicamenteuse (insuline, hypoglycémiants,
β-bloquants)**

Au cours de l'hypoglycémie

↘ de la consommation d'O₂ du cerveau

le cerveau humain consomme ~ 60 mg/min de glucose
troubles à ~ 45 mg/min
coma à ~ 30 mg/min

quand glycémie = 0,5 à 0,7 g/l → nervosité, tremblements,
troubles visuels

quand glycémie = 0,3 à 0,5 g/l → confusion, agitation,
hallucinations, convulsions

la libération d'adrénaline entraîne

pâleur, sueurs, tremblements

HTA, tachycardie, troubles du rythme
cardiaque ± graves

Traitement de l'hypoglycémie

glucose par voie orale ou IV

glucagon par voie IV ou sc prof.



Hyperglycémies

diabète sucré

- **type 1: insulinoprive**
viral, (susceptibilité hérédité ?), → sécrétion d'AC auto-immuns → destruction des β B
sujet jeune, maigre
- **type 2: récepteurs de l'insuline déficients**
sujet plus âgé, obèse

Au cours du diabète sucré de type 1

les β captent moins de glucose \rightarrow hyperglycémie

les reins ne réabsorbent pas tout le glucose \rightarrow glycosurie

**mobilisation des lipides, dépôt de cholestérol \rightarrow
athérosclérose**

\nearrow catabolisme protéique \rightarrow amaigrissement

**diminution de la réabsorption d'eau par les tubules
rénaux \rightarrow diurèse osmotique \rightarrow déshydratation
extracellulaire \rightarrow déshydratation intracellulaire \rightarrow le sujet
boit plus \rightarrow syndrome de polyurie-polydypsie**

↗ libération d'ac. acétoacétique et d'ac. β -hydroxybutyrique → acidose

au niveau rénal: échange entre Na^+ et H^+ → acidose

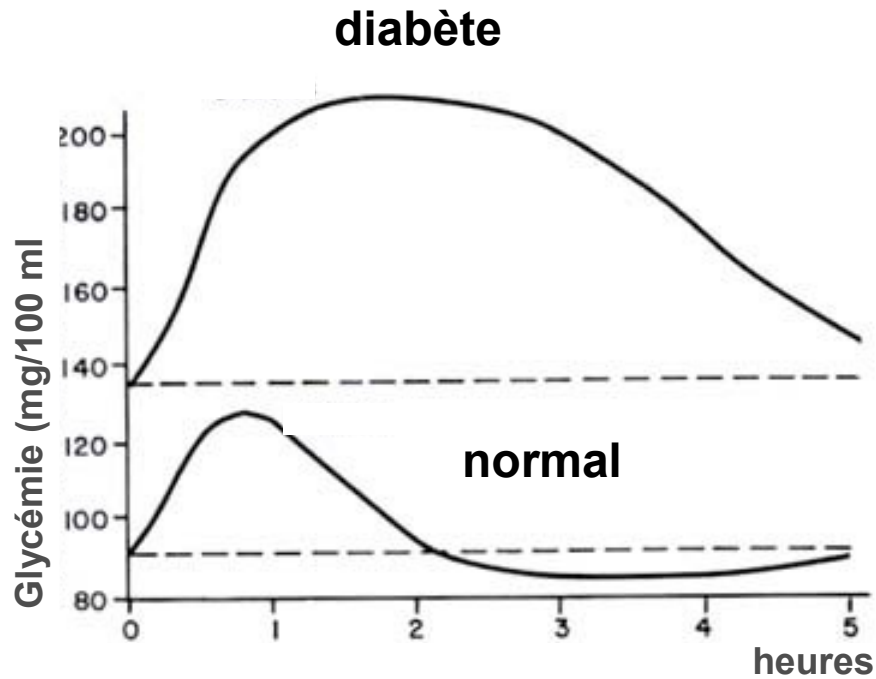
↘↘ [bicarbonates] → hyperventilation (dyspnée de Kussmaul) pour éliminer du CO_2

Diabète de type 2

**Diagnostic plus difficile car moins de troubles
« parlants »**

Souvent découvert par ses complications

Actuelle véritable « épidémie »



Hyperglycémie provoquée orale chez une sujet normal et chez un diabétique

Traitements

Type 1: insulines

Type 2: régime, antidiabétiques oraux, insulines ?

Greffes d'îlots ?

Complications

athérosclérose, insuffisance coronaire, infarctus, artériopathies, neuropathies périphériques, néphropathies (IR terminale, dialyse, greffe), rétinopathie, cécité



