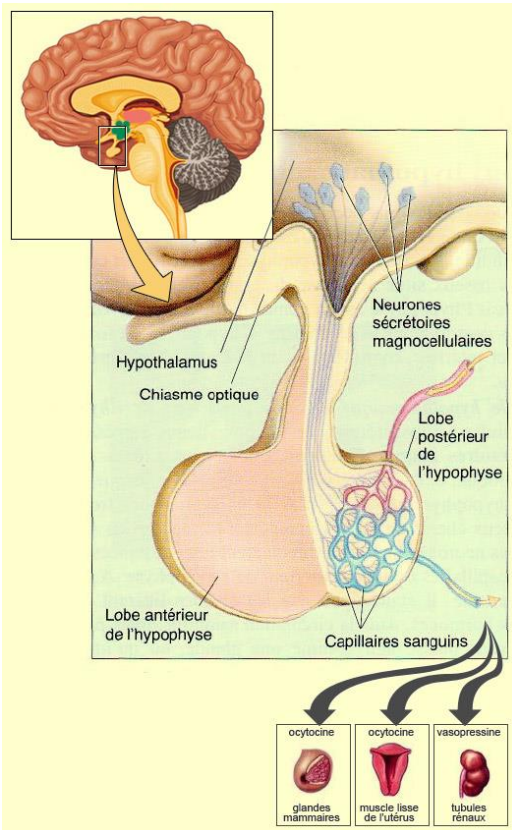


ESPE 2018

Endocrinologie

1 cours de 3h



Programme officiel CAPLP

3.4 Système endocrinien

3.4.1 Structure et rôles des glandes endocrines,
mode d'action des hormones

3.4.2 Thyroïde et hormones thyroïdiennes

3.4.3 Pancréas endocrine

3.4.4 Glandes surrénales

3.4.5 Parathormone

3.4.6 Complexe hypothalamo-hypophysaire

Introduction

Modes de communication cellulaires

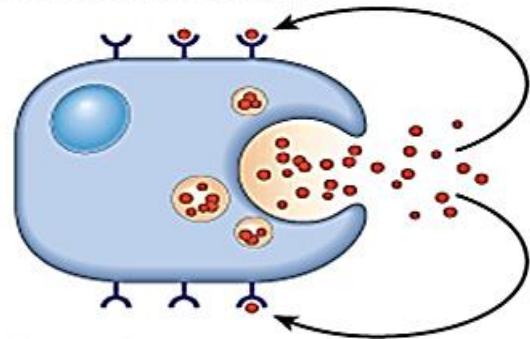
- ❶ sécrétion de substances chimiques dans le milieu intérieur ⇒ signal à distance +/- longue
- ❷ Système nerveux via neurone et synapse ⇒ pour cellules effectrices musculaire, nerveuse ou glandulaire
- ❸ jonctions type « gap » ⇒ cytoplasme communiquant, échanges directs de molécules informatives, signaux électriques

➤ Comparaison...

Câblage / ubiquité

Rapidité / long terme

AUTOCRINE SIGNALING

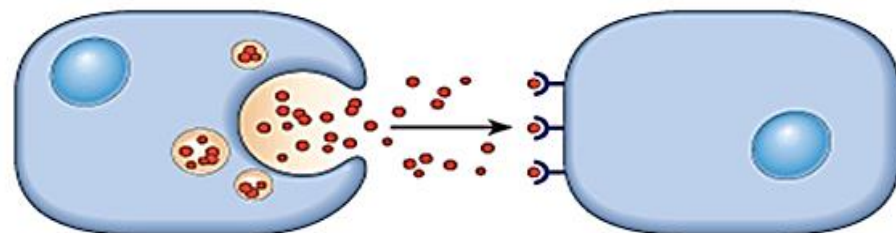


● Extracellular signal

Y Receptor

Target sites on same cell

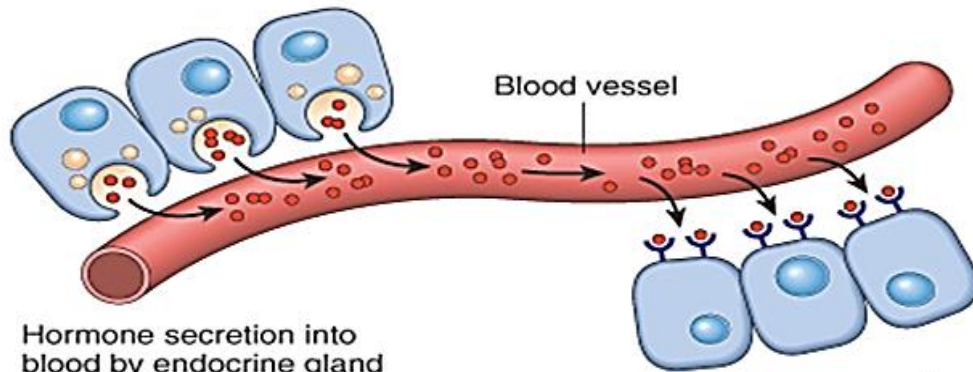
PARACRINE SIGNALING



Secretory cell

Adjacent target cell

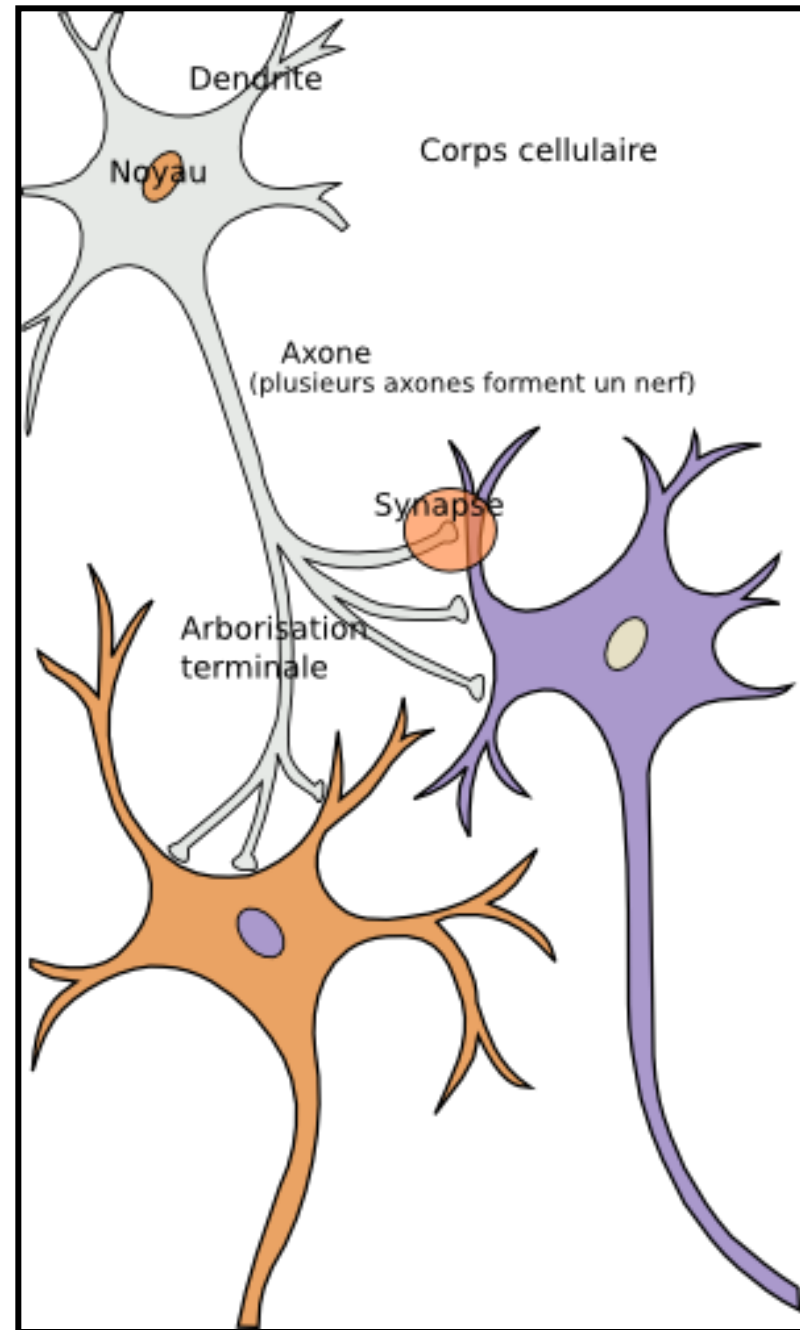
ENDOCRINE SIGNALING



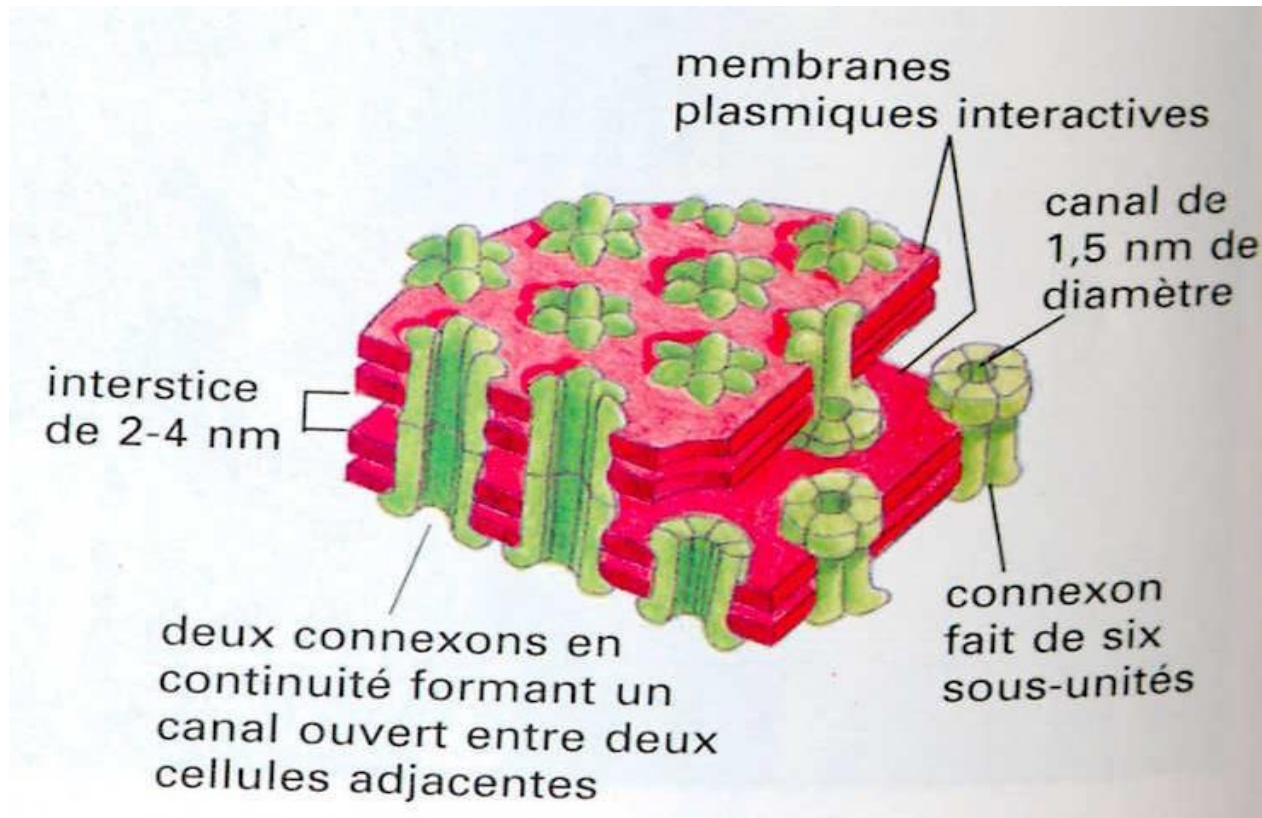
Blood vessel

Hormone secretion into blood by endocrine gland

Distant target cells



- **Si les cellules sont jointives, la communication cellulaire peut se faire par les jonctions communicantes (jonctions GAP).**
Celles-ci assurent un **couplage métabolique** et un **couplage électrique** entre les cellules.



- Dans les autres cas, pour communiquer les cellules utilisent:
- des signaux = molécules informatives
 - des moyens de réception = récepteurs
 - des moyens de transduction = protéines de signalisation intracellulaire
- (processus de conversion d'un signal externe en signal interne compréhensible par la cellule = *transduction du signal*)

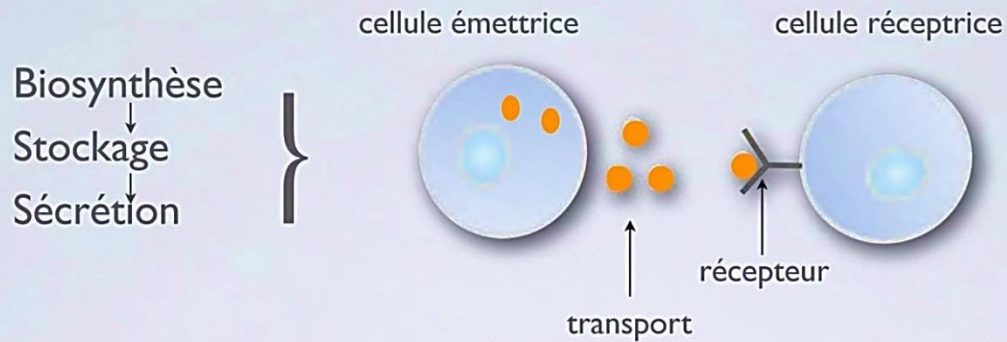
Une molécule informative est une molécule libérée par une cellule A qui interagit spécifiquement avec une structure appelée **récepteur** sur la membrane d'une autre cellule B

La molécule informative est souvent appelée « premier messenger »

Du point de vue chimique les molécules informatives se répartissent en:

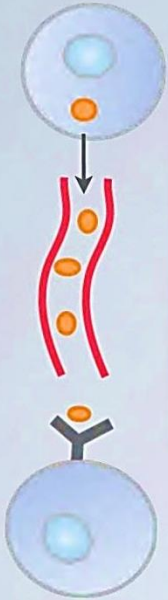
- Molécules hydrophiles (ne traversent pas la membrane)
- Molécules liposolubles (traversent la membrane)

Principe de la transmission du signal



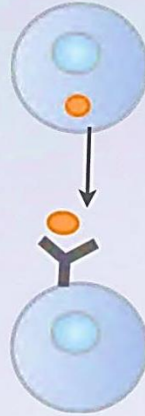
Les différents types de signalisation des molécules informatives

Endocrinie



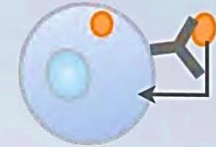
- La sécrétion a lieu dans le courant sanguin
- La cellule «cible» est à grande distance
- Le messenger est une «hormone».

Paracrinie



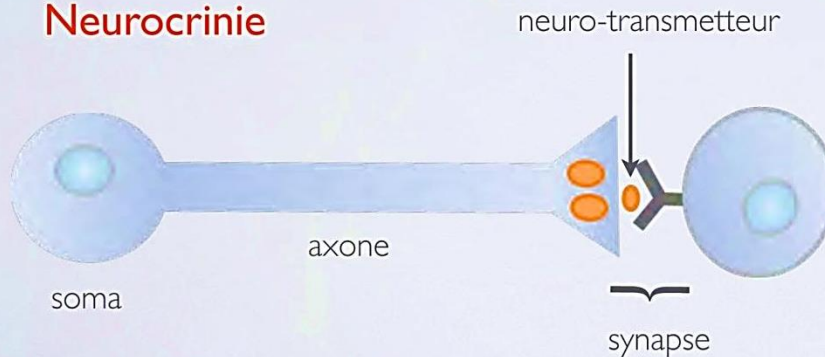
- La sécrétion a lieu dans le milieu extracellulaire.
- La cellule «cible» est au voisinage.
- Le messenger est un facteur de croissance

Autocrinie



- Agit sur la cellule de signalisation.
- Le messenger local vers le milieu extracellulaire.
- Le messenger est un facteur de croissance, une cytokine.

Neurocrinie



- La cellule est un neurone.
- La sécrétion a lieu au niveau de la synapse.
- Le messenger est un neuro-méiateur

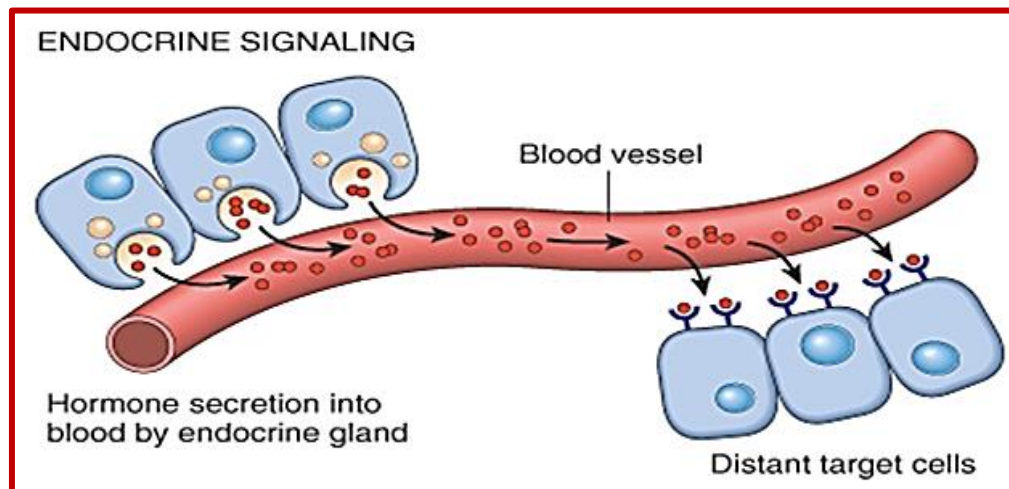
Partie 1 :

Généralités en endocrinologie

Systeme endocrinien =
système de régulation de l'organisme,
participe à l'homéostasie

Endo = dedans

Crine = sécrétion



- **Le système endocrinien** est constitué par des organes ou des ensembles de cellules spécialisées dans l'élaboration d'hormones actives sur des cellules cibles situées à distance de la source hormonale.
- Les hormones sont libérées dans le milieu extracellulaire et sont véhiculées par le sang.
- Le réseau capillaire accompagnant les cellules endocrines est par conséquent très développé.

Le système endocrinien est constitué sur le plan morphologique par :

- Soit de véritables organes appelés **glandes endocrines**
- Soit de groupes individualisés de cellules à l'intérieur de certains organes sous forme **d'îlots ou d'amas cellulaires** (hypothalamus, pancréas, ovaire et testicule)
- Soit de cellules isolées dispersées parmi les cellules de différents parenchymes surtout au niveau des muqueuses digestive et respiratoire :

Système Endocrinien Diffus SED

I/ les glandes endocrines

1) Définition d'une glande

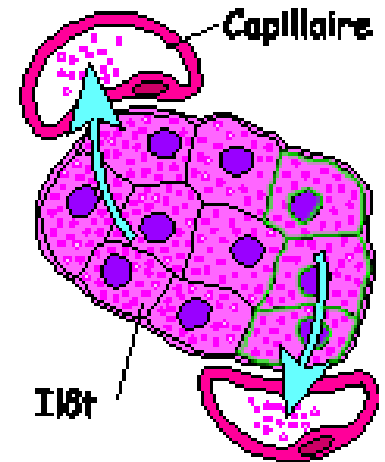
Une glande est un organe constitué en particulier de cellules épithéliales qui produisent et sécrètent un produit particulier, biologiquement actif.

On distingue différents types de glandes :

- **Exocrine** : le produit de sécrétion est déversé vers l'extérieur (=excrétion). Exemples : glandes mammaires, sudoripares, sébacées, lacrymales...
- **Endocrine** : sécrétion dans le milieu intérieur = sang.
Exemples : thyroïde, ovaires...
- **Mixte ou amphicrine** : les deux activités coexistent,
Exemple pancréas.

2) Caractéristiques d'une glande endocrine

- histologique : tissu épithélial glandulaire avec cellules sécrétrices orientées vers les capillaires sanguins (glande richement vascularisée)
- physiologique : les produits sécrétés sortent de la glande et exercent leur activité sur des régions éloignées. La sécrétion n'est pas continue.
- Chimique : les produits sécrétés doivent être biologiquement actifs
- Physiopathologique : l'ablation, la stimulation, les altérations pathologiques, l'inhibition des glandes doivent mettre en évidence des variations correspondantes.



Mise en évidence expérimentale :

expériences d'ablation, injection d'extraits de la glande ou greffe ectopique (à un autre endroit) pour déterminer la nature endocrine de la glande et les effets des hormones produites.

3) Localisation des principales glandes endocrines

de petites dimensions et disséminées dans tout l'organisme.

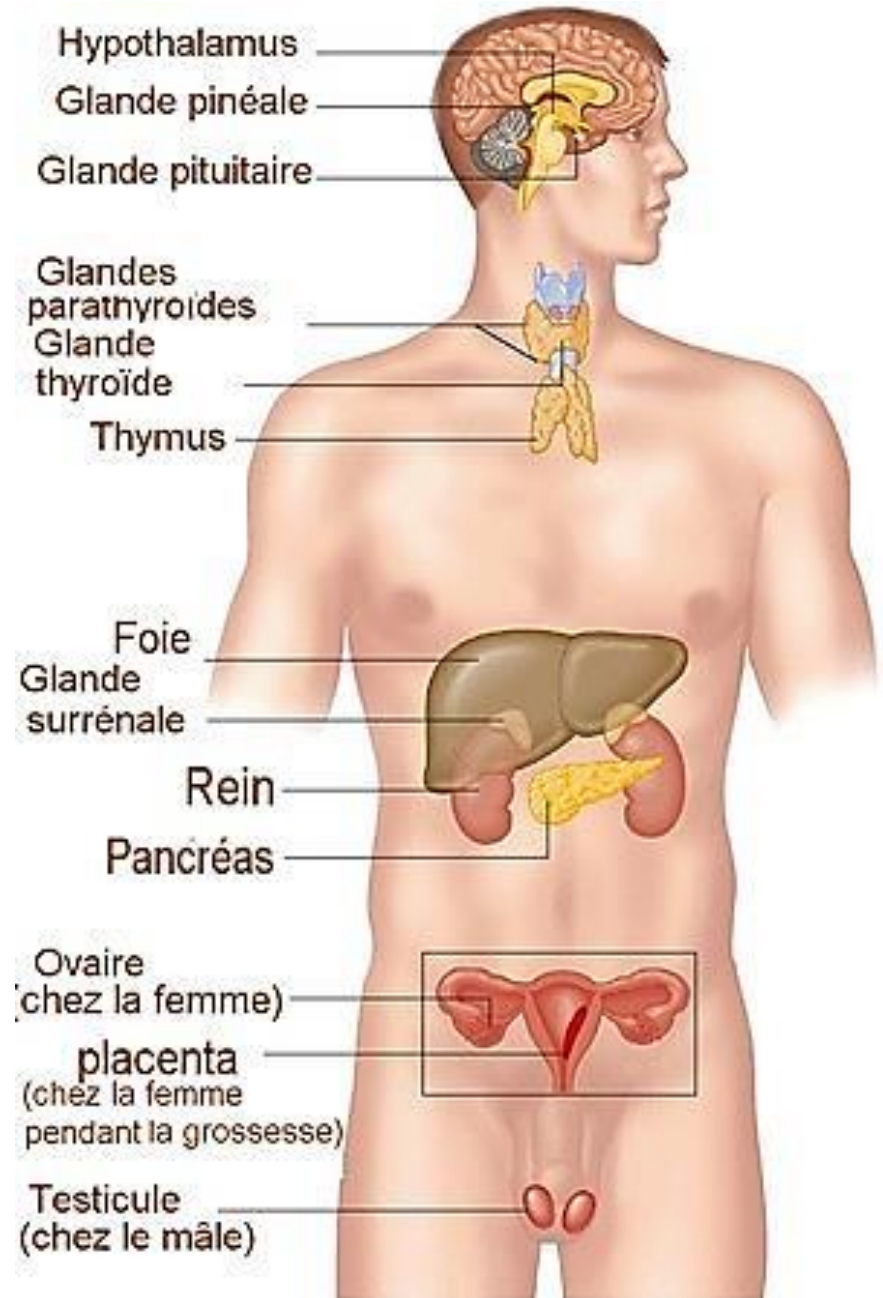
Les glandes endocrines sont :

- L'hypophyse,
- La glande thyroïde,
- Les glandes parathyroïdes,
- Les glandes surrénales
- La glande pinéale

+ SED

Plusieurs organes et tissus possèdent les cellules endocrines même s'ils ne sont pas considérés comme des glandes endocrines :

L'hypothalamus, pancréas, ovaires, testicules, placenta, reins, estomac, intestin grêle, foie, peau, cœur, tissu adipeux, thymus



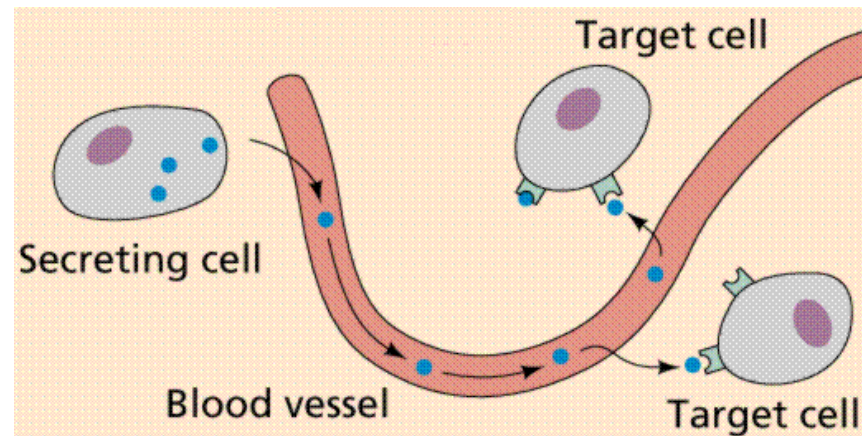
II/ les Hormones

1) Définition

définition (*hormone vient du grec et veut dire exciter*)

une hormone est une **molécule**

- élaborée et sécrétée par une cellule spécialisée, appelée cellule endocrine
- transportée par voie sanguine
- agissant à distance de son site de production par fixation sur des récepteurs spécifiques
- qui modifie le fonctionnement de cellules spécifiques appelées cellules effectrices ou cellules cibles.



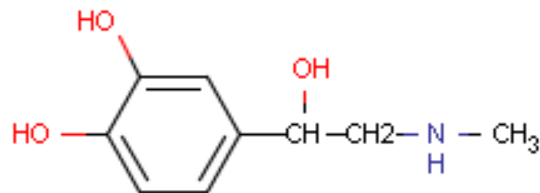
2) Types d'hormones

On distingue deux grands groupes d'hormones selon leur solubilité dans l'eau :

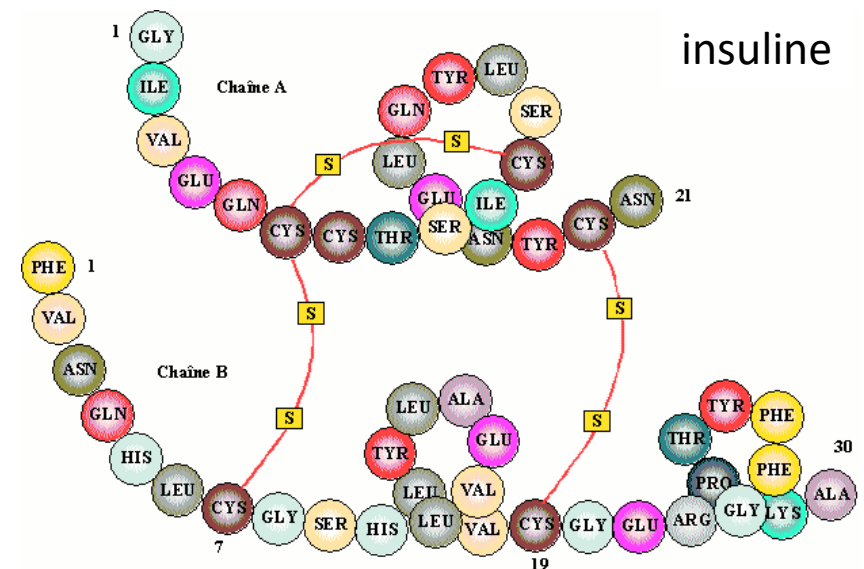
- Les hormones hydrosolubles, ne traversant pas la membrane plasmique
- Les hormones liposolubles, traversant la membrane

2.1. Hormones hydrosolubles :

- dérivés d'acides aminés, ex : Adréaline = épinéphrine (dérivé de Tyr)
- peptides (3 à 49 aa), ex : ADH, Ocytocine, glucagon
- Protéines ou glycoprotéines (50 à 200 aa), ex : insuline

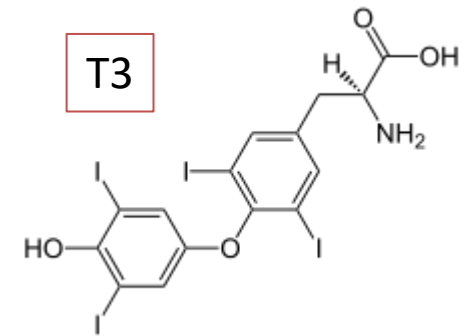


adrénaline

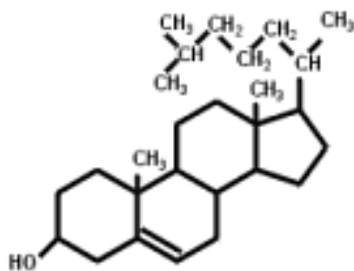
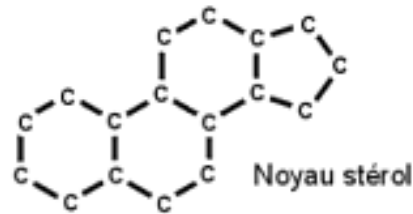


2.2. Hormones liposolubles :

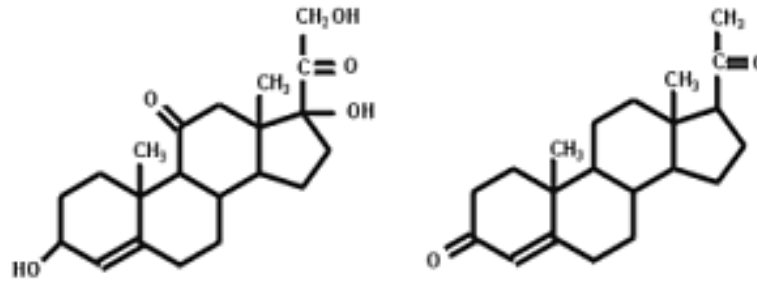
- Hormones thyroïdiennes T3 et T4
- Hormones stéroïdes, dérivées du cholestérol



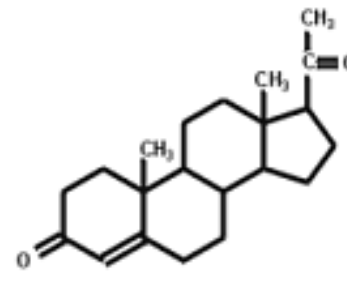
STÉROÏDES



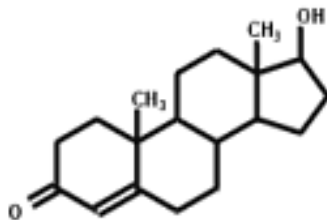
cholestérol



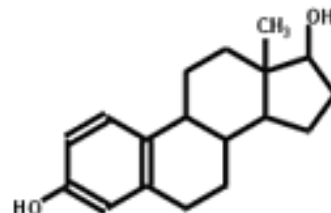
cortisone



progestérone



testostérone



oestradiol (oestrogène)

3) Mode d'action

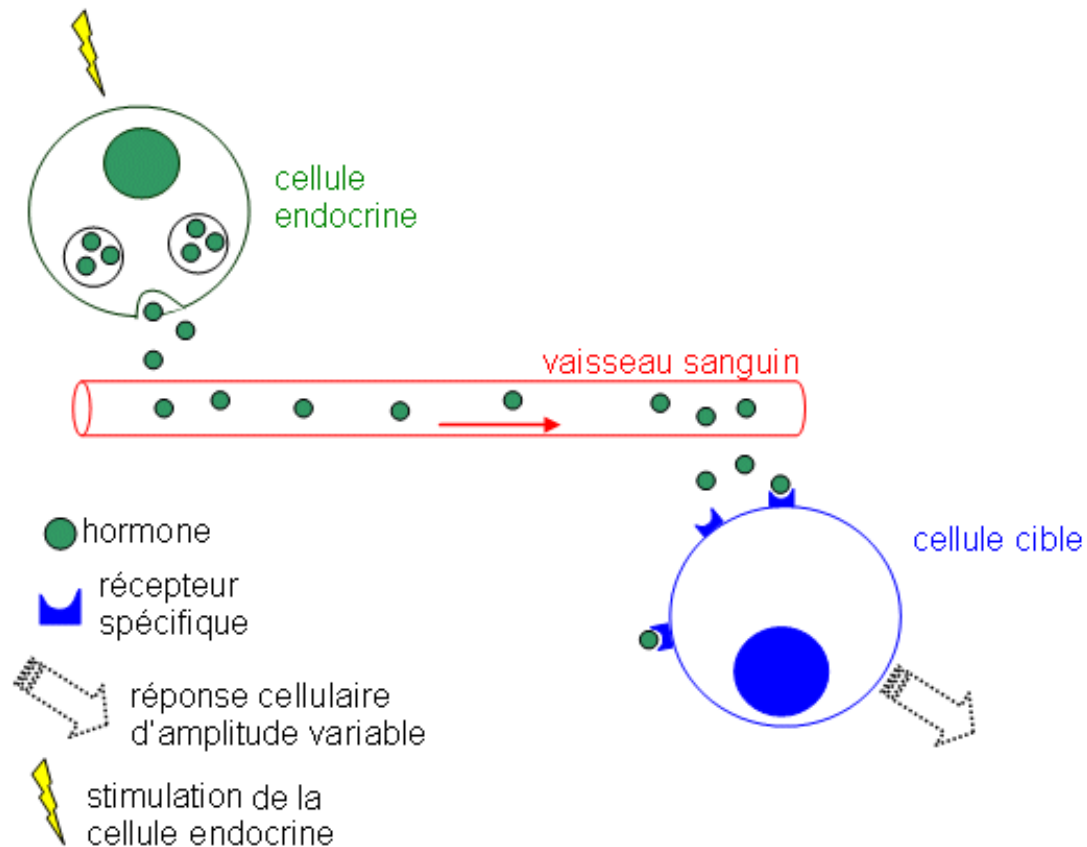
a- libération suite à stimulus :

- chimique (Ca^{2+} , glucose...)
- hormonal (hormones du Cx H-H)
- Nerveux (SNA sympathique et médullosurrénales)

b- circulation sanguine

c- cellule cible :

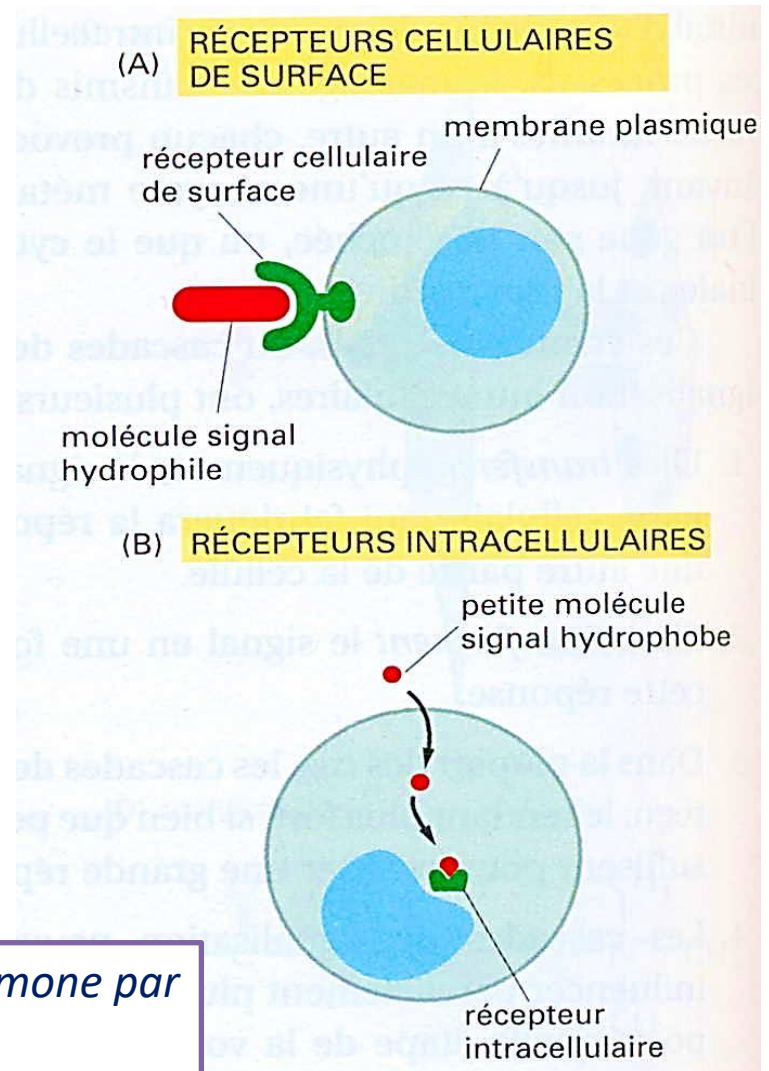
possède récepteur
pour Hormone



4) Les Récepteurs cellulaires

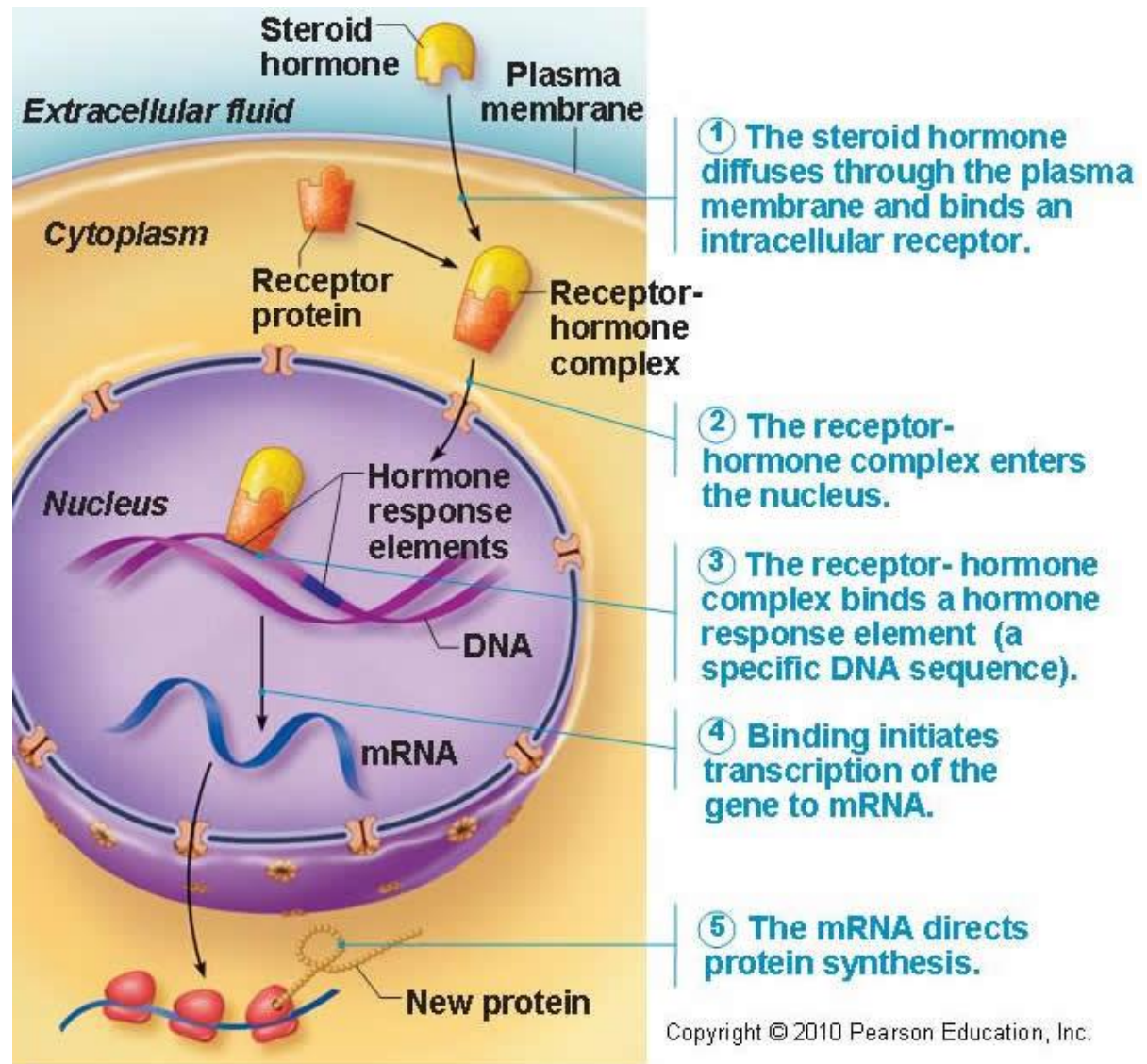
- **Membranaire** : en surface de la cellule pour hormones peptidiques ou neurotransmetteurs
 - ✓ R canal (**ionotrope**)
 - ✓ R avec activité enzymatique Tyrosine kinase,
 - ✓ R avec second messenger (ex : AMPc) (**métabotrope**)
- **Intracellulaire**, pour hormones liposolubles avec translocation intranucléaire (facteur de transcription) par ex par les hormones stéroïdes qui règlent la transcription des gènes en se fixant sur des séquences ADN spécifiques

*Il y a entre 2 000 et 100 000 récepteurs d'une hormone par cellule cible. Ce nombre **peut varier** selon l'état d'activation de la cellule cible.*



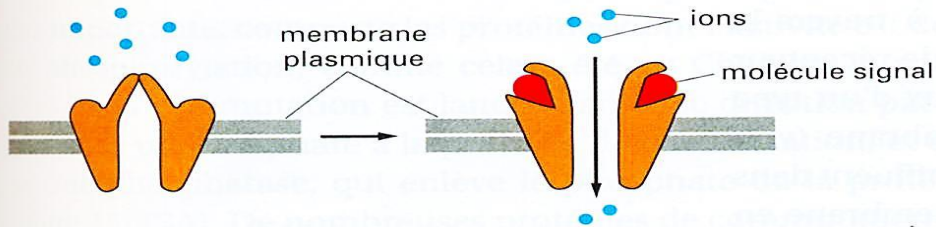
4.1. Récepteur intracellulaire

R hormones stéroïdes,
facteur de transcription



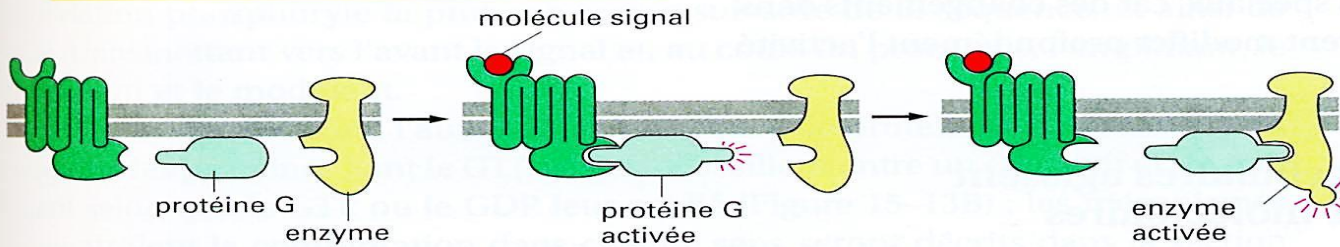
4.2. Les différents types de récepteurs de surface

(A) RÉCEPTEUR COUPLÉ À UN CANAL IONIQUE



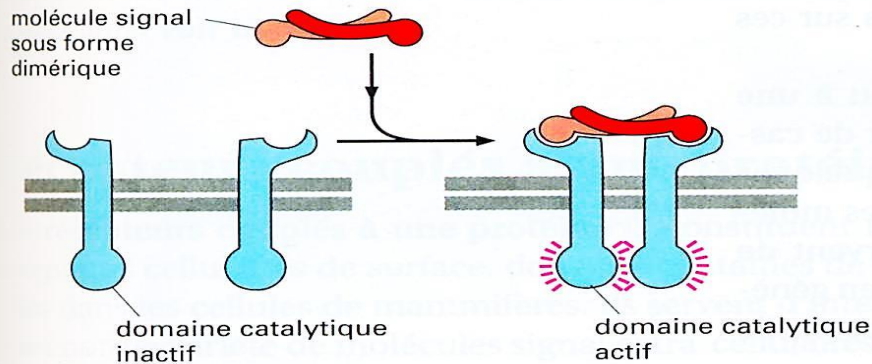
Ex : neurotransmetteurs

(B) RÉCEPTEUR COUPLÉ À UNE PROTÉINE G



Voir ex diapo suivante

(C) RÉCEPTEUR COUPLÉ À UNE ENZYME

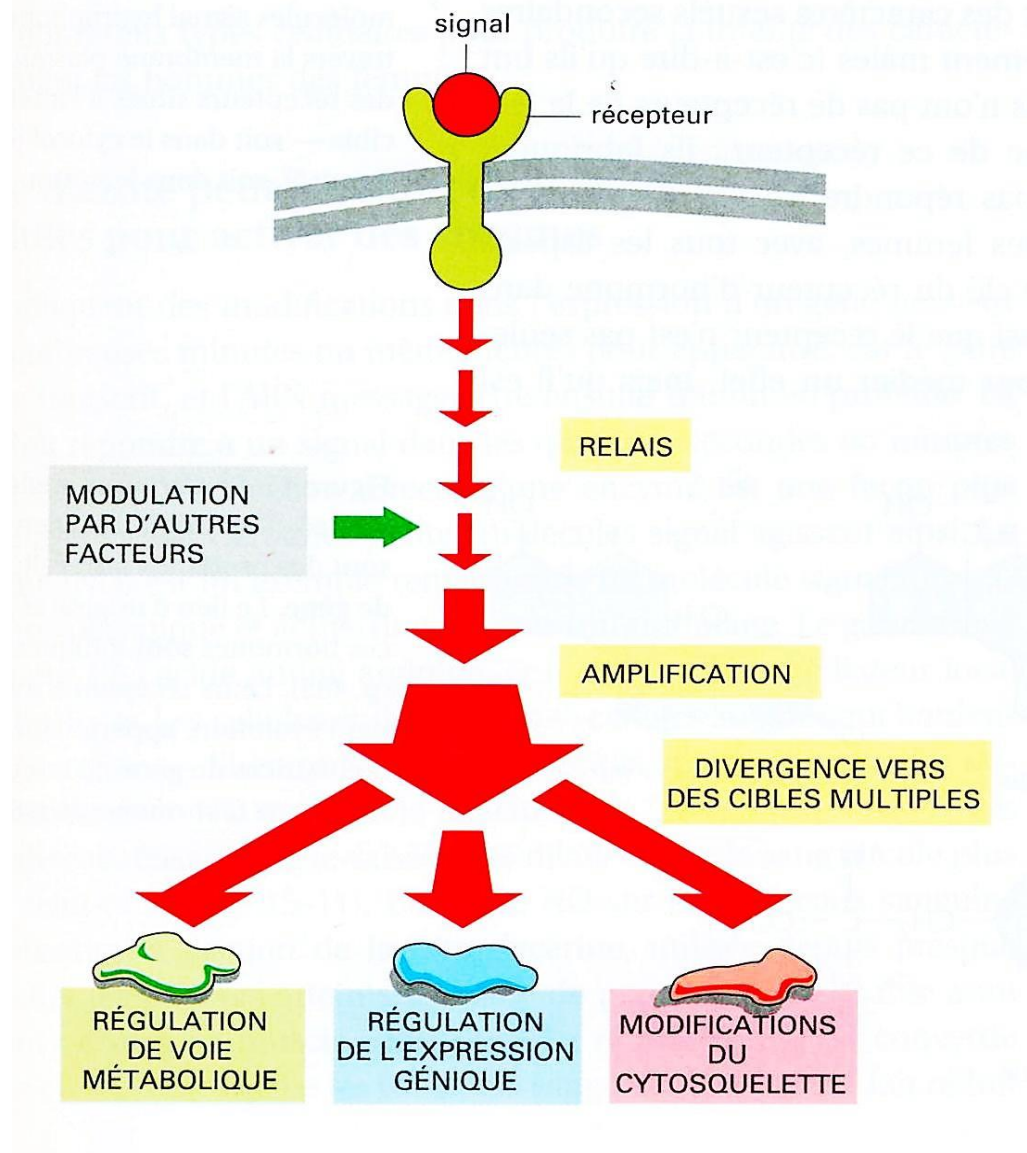


Ex : tyrosine kinase
(insuline, cytokines, facteurs de croissances...)

Les récepteurs avec second messager

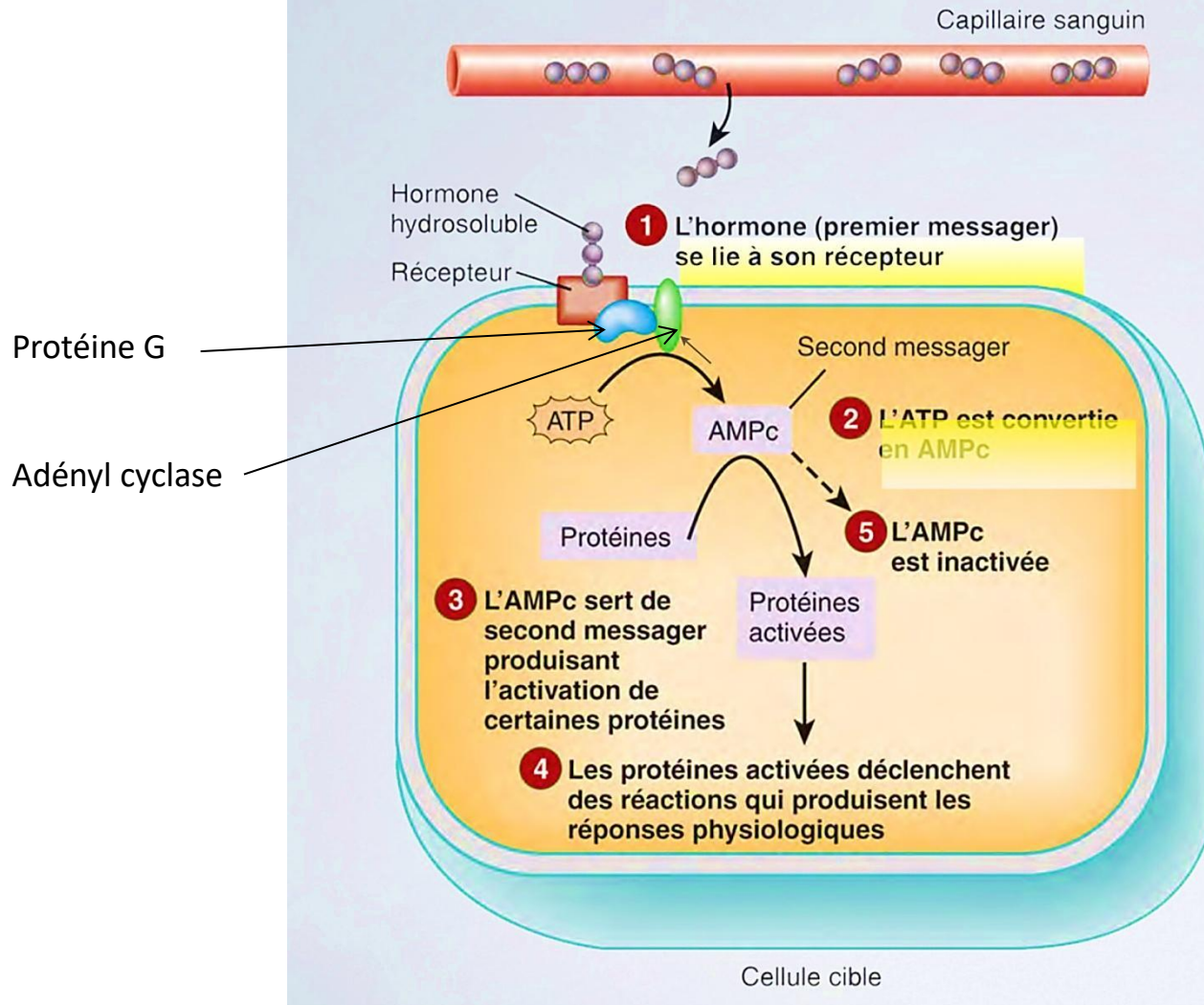
Ex couplé à protéine G

➤ assure une cascade de signalisation

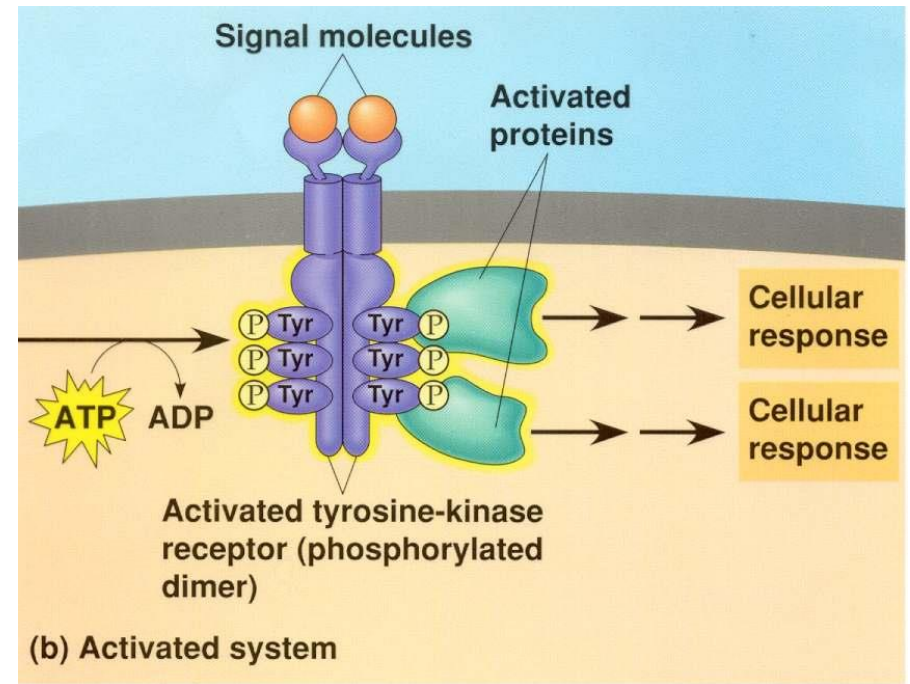
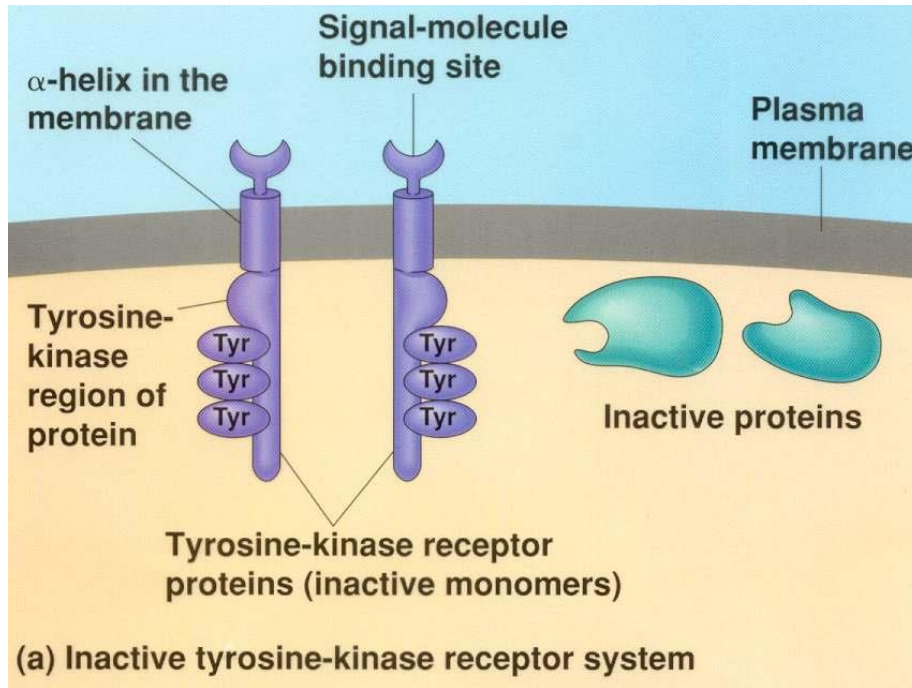


Exemple de Second messenger : AMPc

➔ Récepteurs couplés aux protéines G



Ex des récepteurs tyrosine kinase (insuline)



5) actions possible des hormones

l'hormone agit sur les cellules cibles en augmentant ou en diminuant leurs processus normaux.

L'action dépend de la cellule cible, donc une même hormone peut avoir des effets différents voire contraire selon les organes cibles.

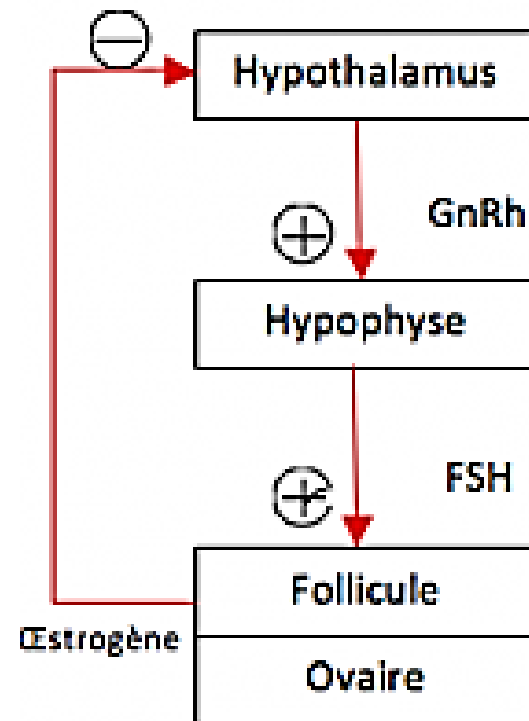
Exemples de modifications :

- L'insuline induit l'augmentation de la perméabilité des cellules musculaires au glucose
- Elle active certaines enzymes dans les cellules du foie, et en inhibe d'autres.
- Les hormones hypophysaires provoquent la libération de nombreuses hormones (surrénales, ovaires...)
- Les hormones peuvent induire la fabrication de nouvelles molécules dans la cellule...

6) quelques caractéristiques de l'activité hormonale

- les H sont des substances très actives même à de très faibles concentration
- le séjour de l'H dans le sang est bref (quelques minutes à quelques heures). Elle est ensuite éliminée par le foie et les reins.
- Le temps d'action est plus long que pour le système nerveux, de quelques minutes à plusieurs jours

- Elles exercent souvent un **rétrocontrôle** (feedback) + ou – sur leur propre libération.



7) Principaux processus sur lesquels agissent les hormones :

- La reproduction (avec les gonades et le complexe hypothalamo-hypophysaire)
- La croissance et le développement (thyroïde et hypophyse)
- La défense de l'organisme (thymus)
- Maintien de l'homéostasie (pancréas, thyroïde, parathyroïdes et surrénales)

Suite du cours = Tour d'horizon des principales glandes et hormones

Partie 2 : exemples de glandes endocrines

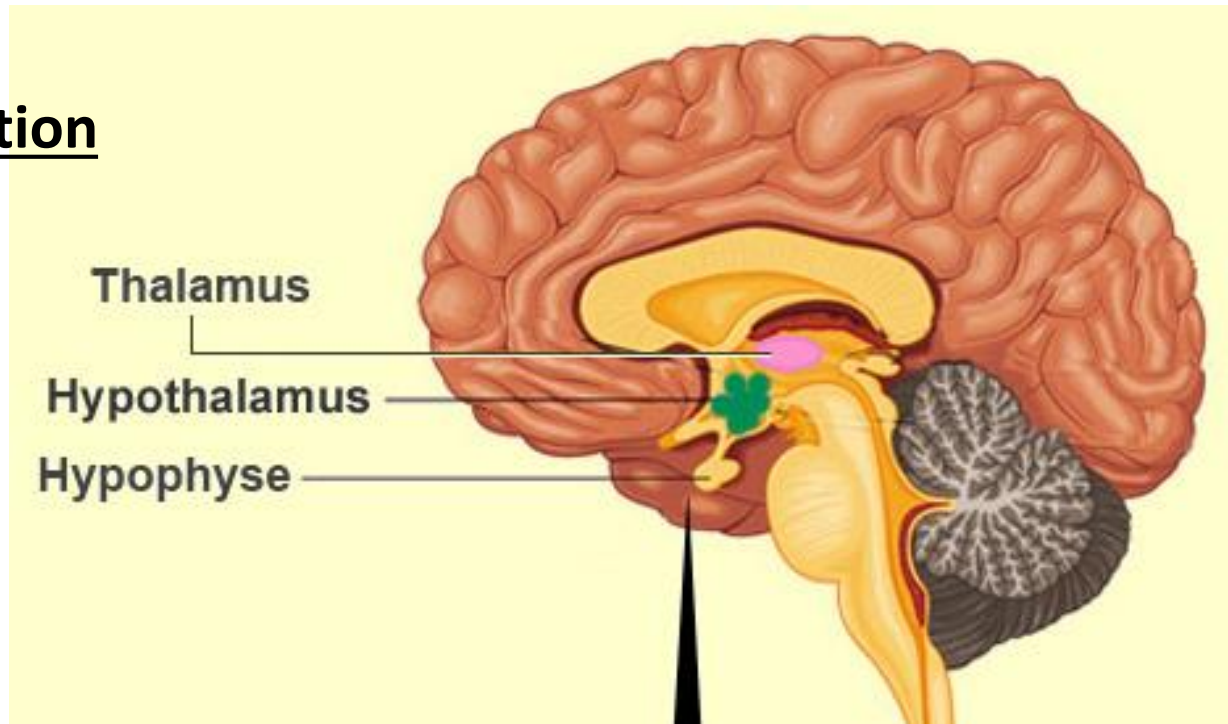
- Complexe H-H
- Thyroïde
- Pancréas
- Surrénales

I/ Le complexe hypothalamo-hypophysaire

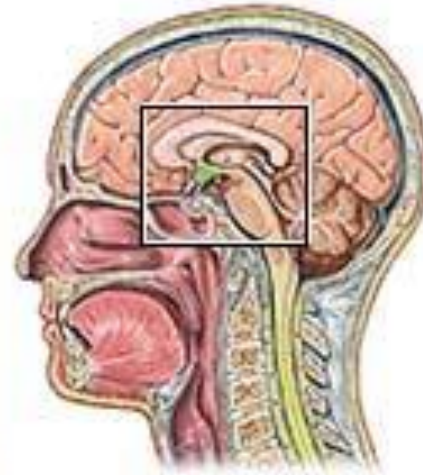
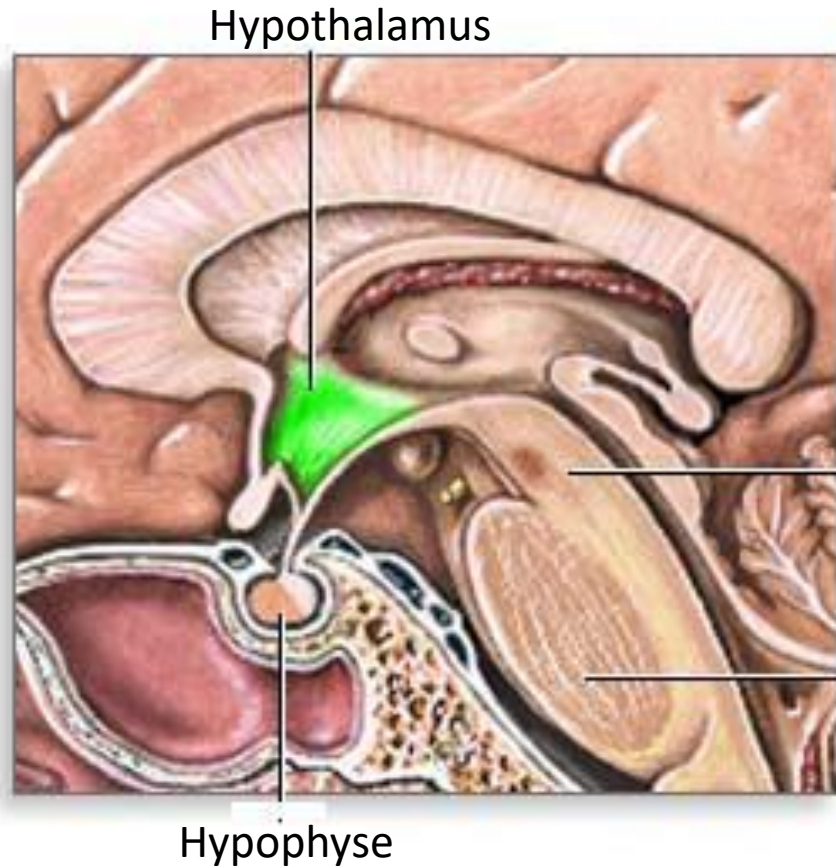
L'une des fonctions les plus importantes de l'hypothalamus est de réaliser la liaison entre le système nerveux et le système endocrinien par le biais d'une glande endocrine : l'hypophyse.

16 hormones jouant un rôle majeur dans la régulation de presque tous les aspects de la croissance, du développement, du métabolisme et de l'homéostasie.

1) localisation

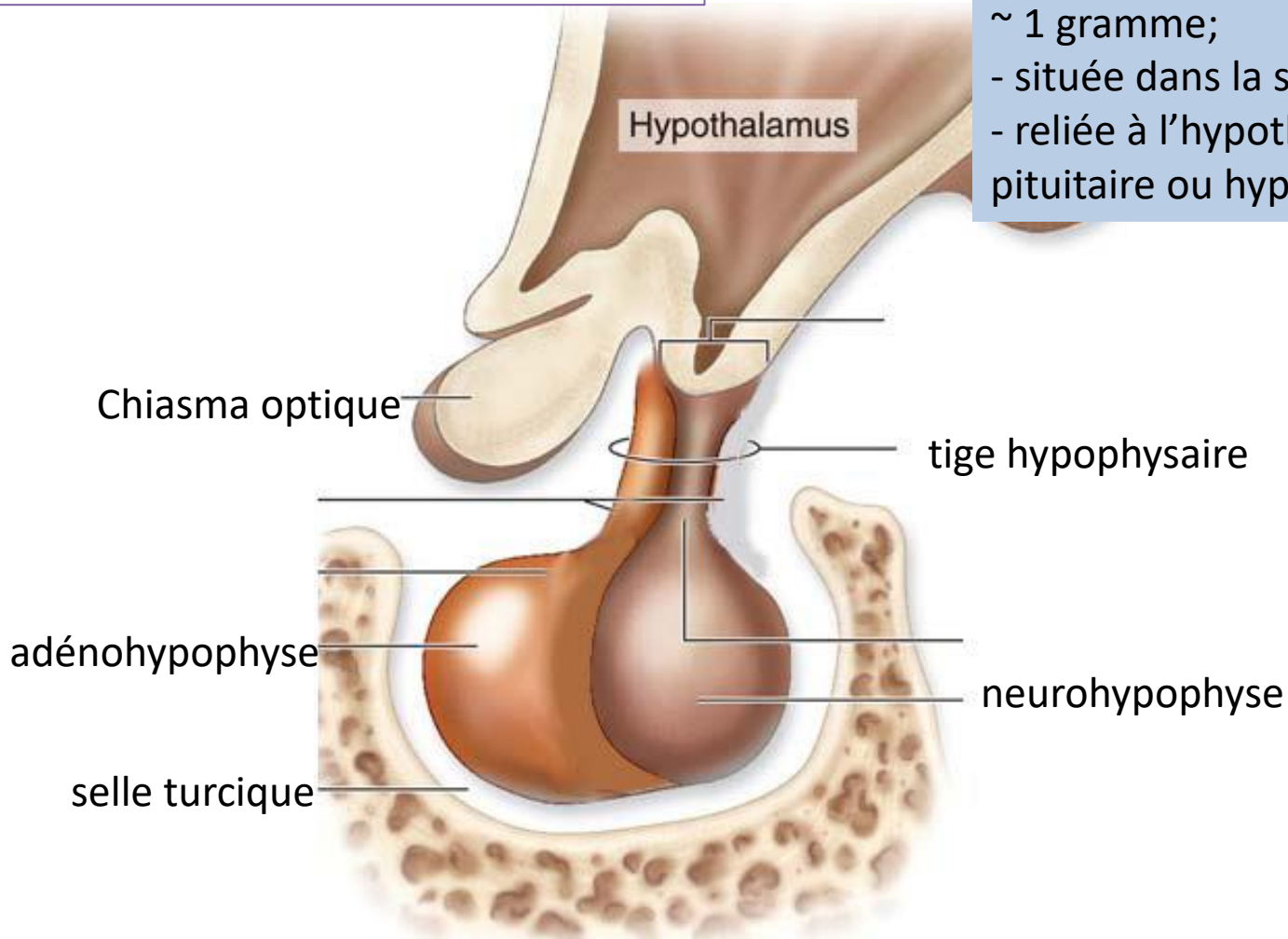


Hypothalamus



- région ventrale du diencephale;
- contient des noyaux (= groupes) de neurones élaborant des neurohormones

HYPOPHYSE OU GLANDE PITUITAIRE

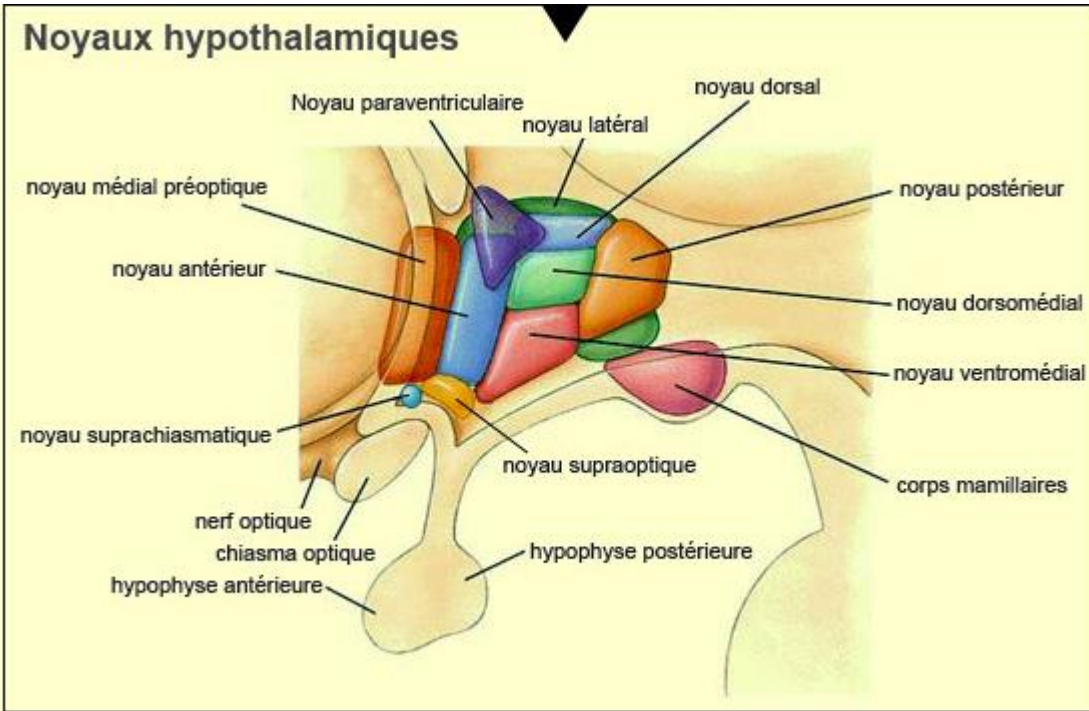


Hypophyse
~ 1 gramme;
- située dans la selle turcique;
- reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire ou hypophysaire

- comporte deux parties :
- hypophyse antérieure (lobe antérieur de l'hypophyse = **adénohypophyse**) ;
- hypophyse postérieure (lobe nerveux de l'hypophyse = **neurohypophyse**),

2) Anatomie et structure

L'hypothalamus est constitué de plusieurs sous-structures, appelées noyaux qui sont des ensembles anatomiquement indépendants de neurones qui assurent diverses fonctions.



Le noyau hypothalamique **antérieur** joue un rôle important dans le maintien de la température du corps et dans le sommeil.

Le noyau **ventromédian** est impliqué dans le contrôle de la prise de nourriture.

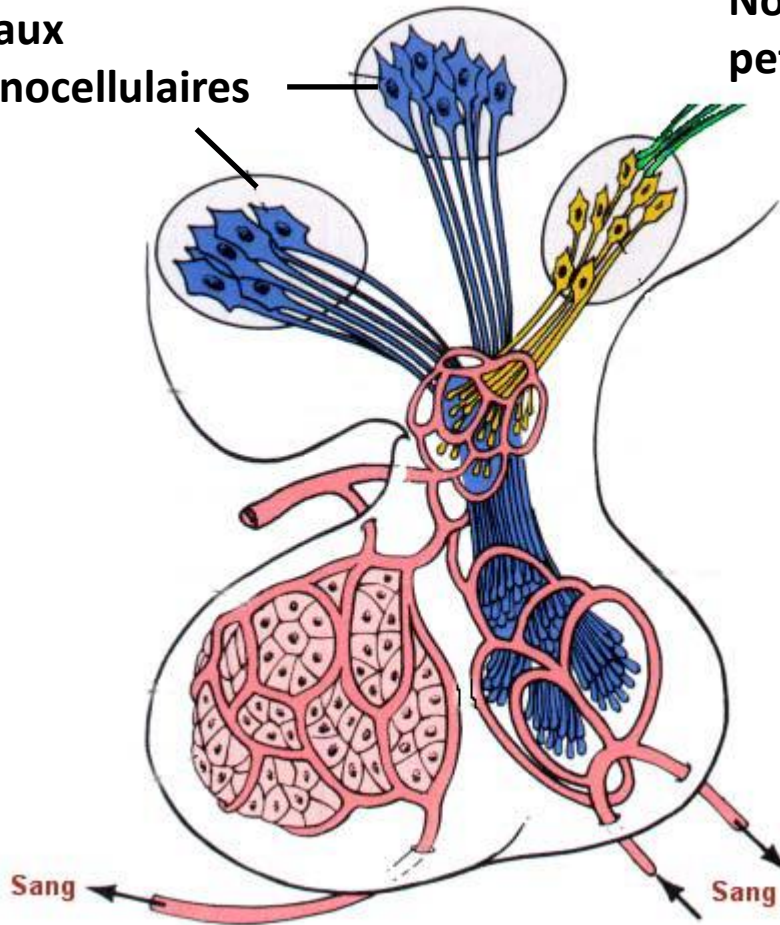
Le noyau **supra-optique**, qui contient des neurones sensibles à la pression osmotique du sang, est impliqué dans l'équilibre hydrique de l'organisme par l'intermédiaire de l'hormone vasopressine qu'il produit.

Le **noyau supra-chiasmatique** est innervé par la rétine et joue un rôle dans nos rythmes circadiens.

Les noyaux de la région **préoptique**, régulent les fonctions sexuelles...

Noyaux
magnocellulaires

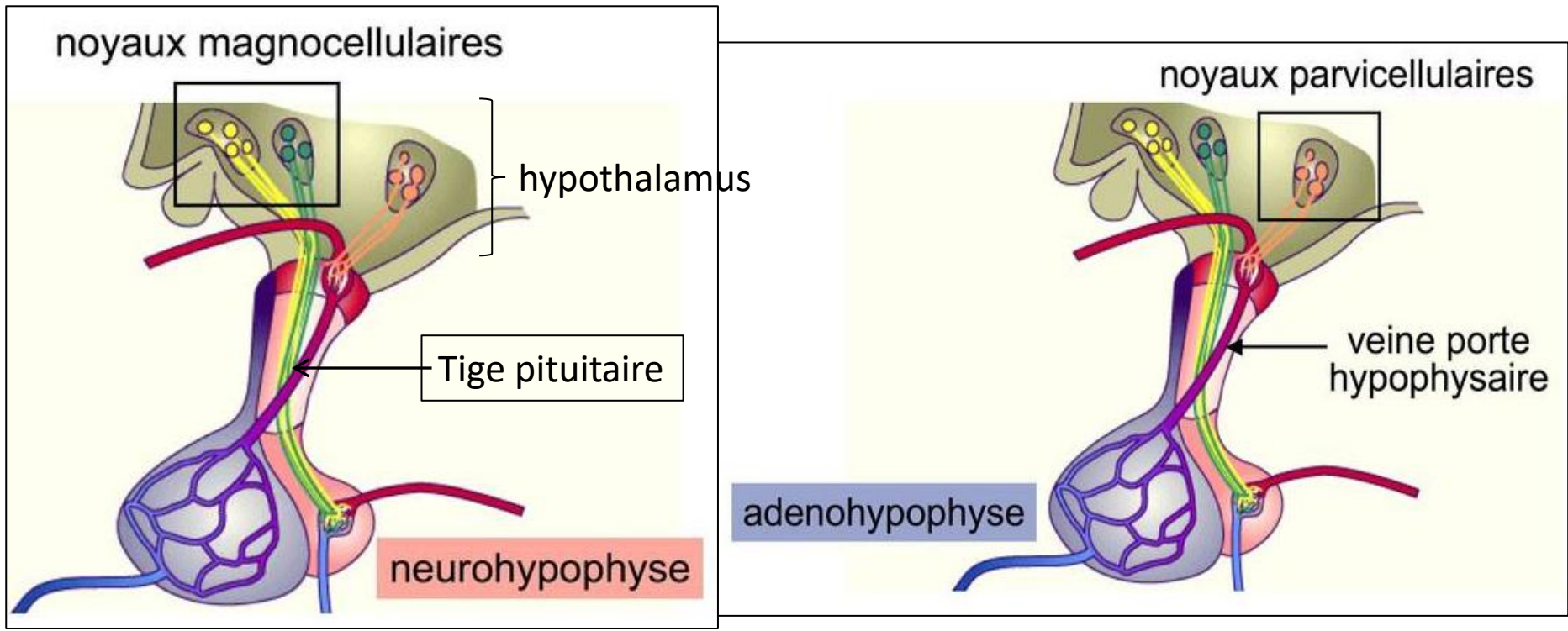
Noyau à
petites cellules



Selon la taille des cellules nerveuses,
on distingue:

- 2 noyaux à grandes cellules
(=magnocellulaires): **noyaux
supraoptique et paraventriculaire,**
- De nombreux noyaux à petites
cellules = **parvicellulaires**

- **Noyaux magnocellulaires ont axone dans neurohypophyse**
- **Noyaux parvicellulaires ont axone s'arrêtant dans tige pituitaire (veine porte allant vers adénohypophyse)**

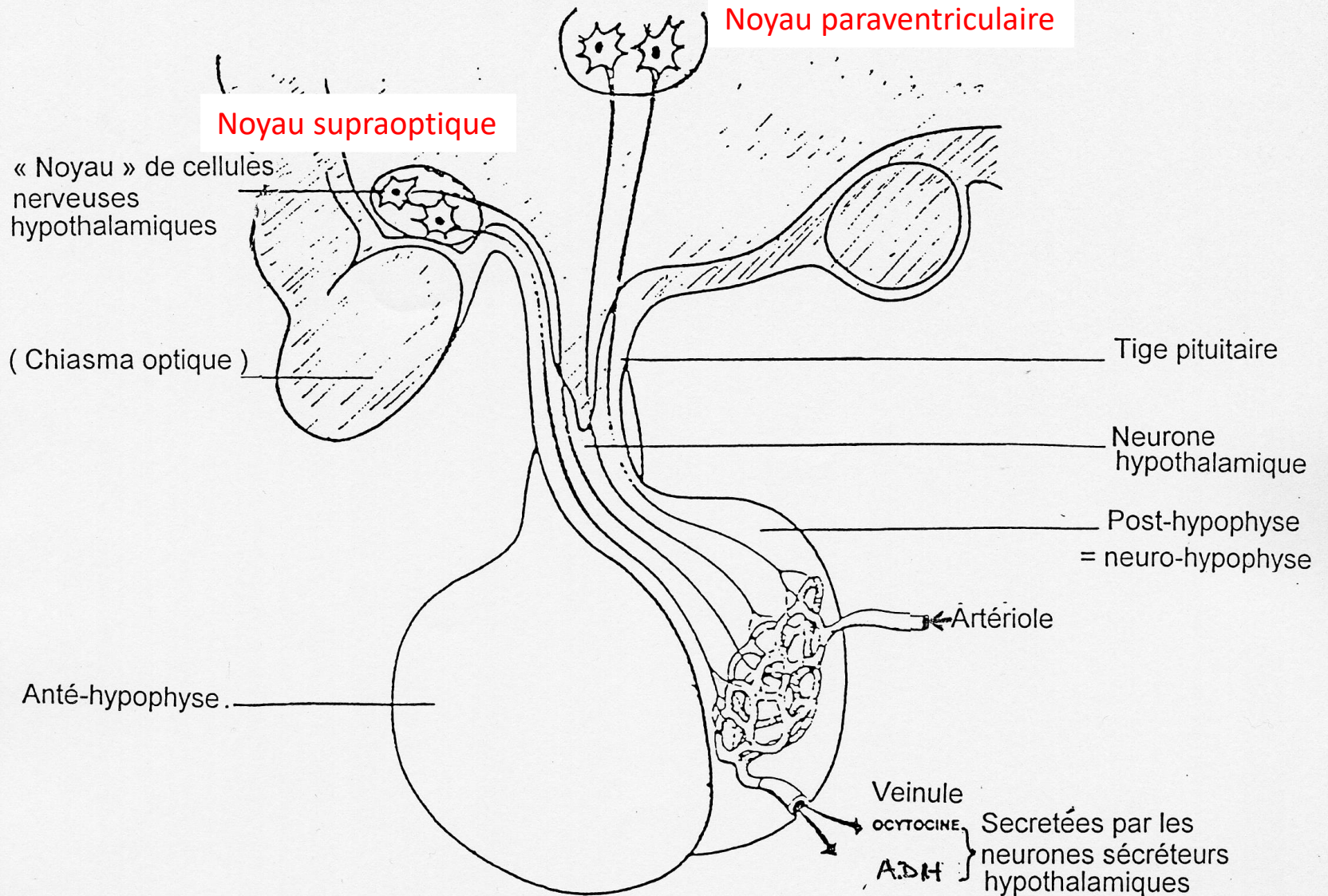


L'hypophyse est constituée de 2 parties :

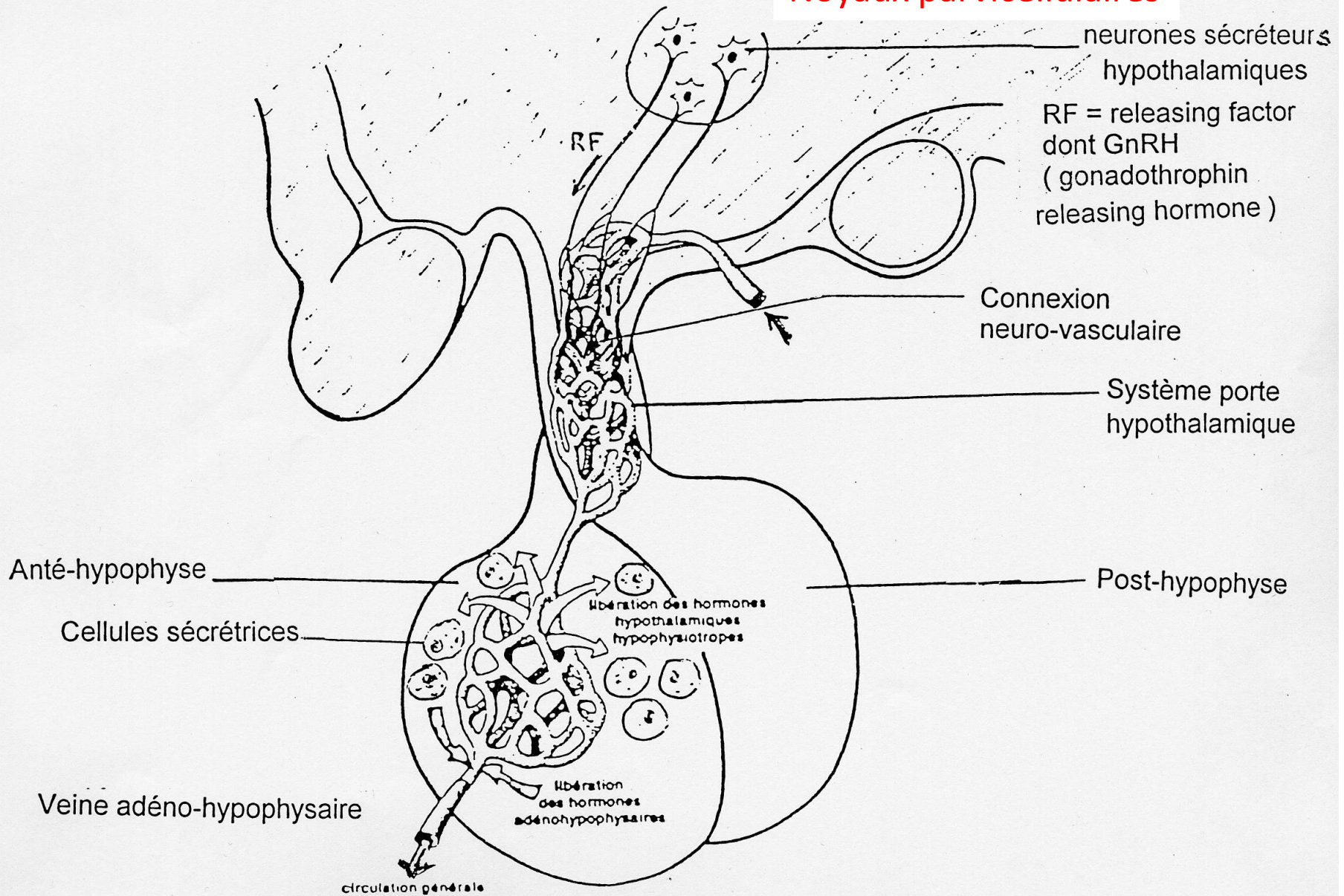
- Antéhypophyse ou adénohypophyse
- et post hypophyse ou neurohypophyse

Noyaux magnocellulaires

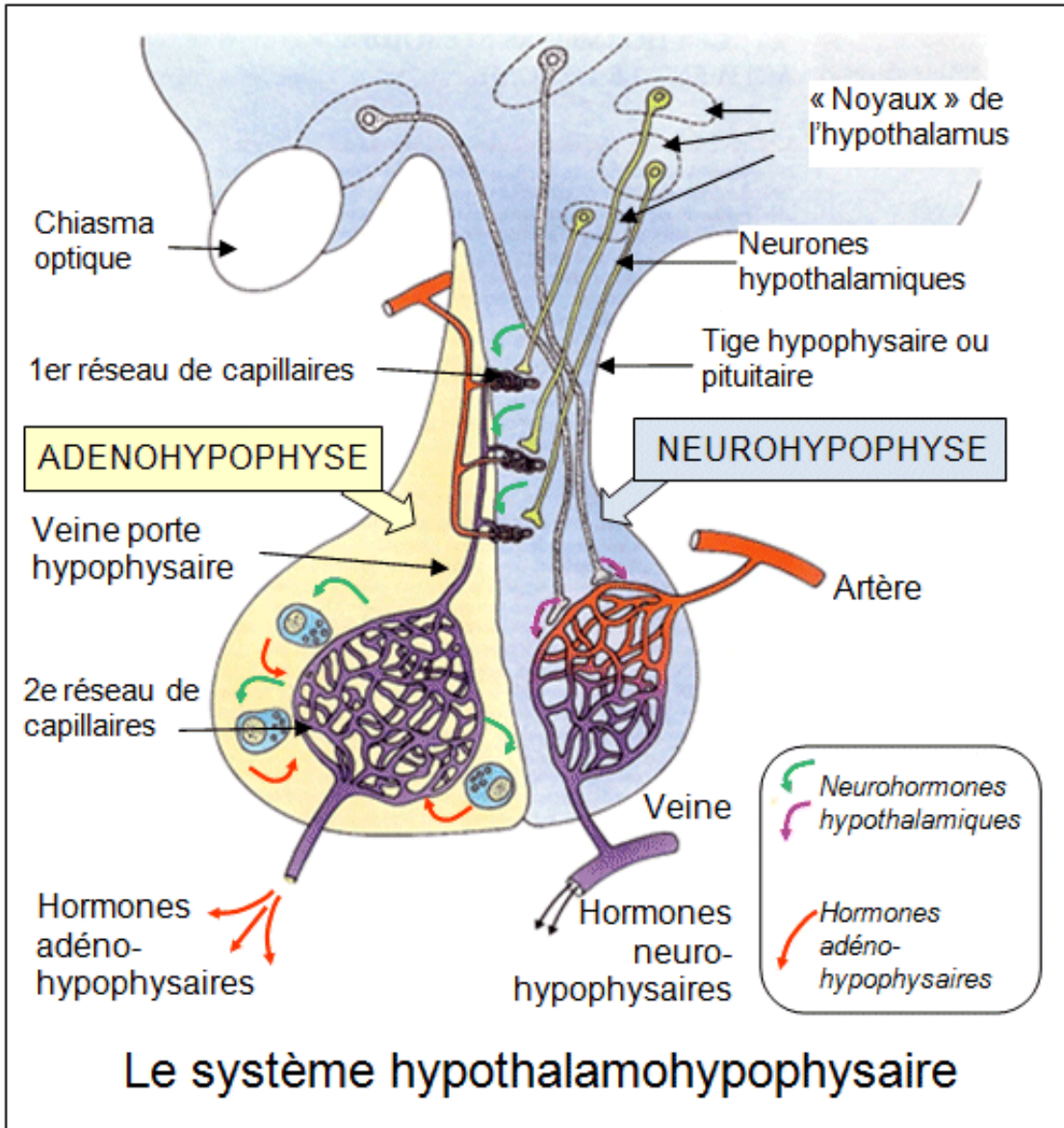
Le complexe hypothalamo-hypophysaire



Noyaux parvicellulaires



L'antéhypophyse ou adénohypophyse
: structure principalement composée de **cellules endocrines**



Le système hypothalamohypophysaire

Posthypophyse ou neurohypophyse
: structure principalement composée de **fibres nerveuses** provenant des noyaux supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus

Vascularisation de l'hypophyse

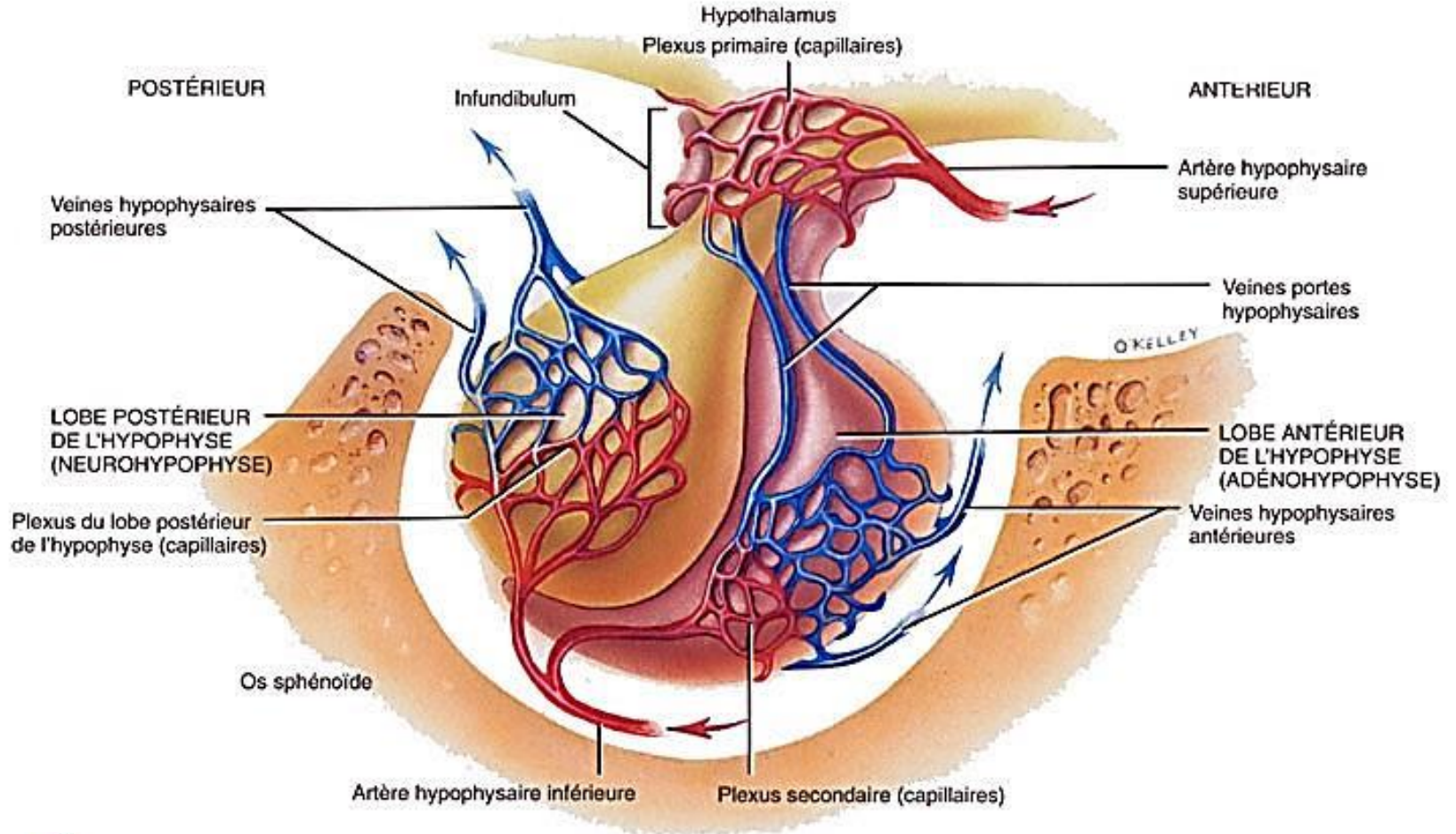


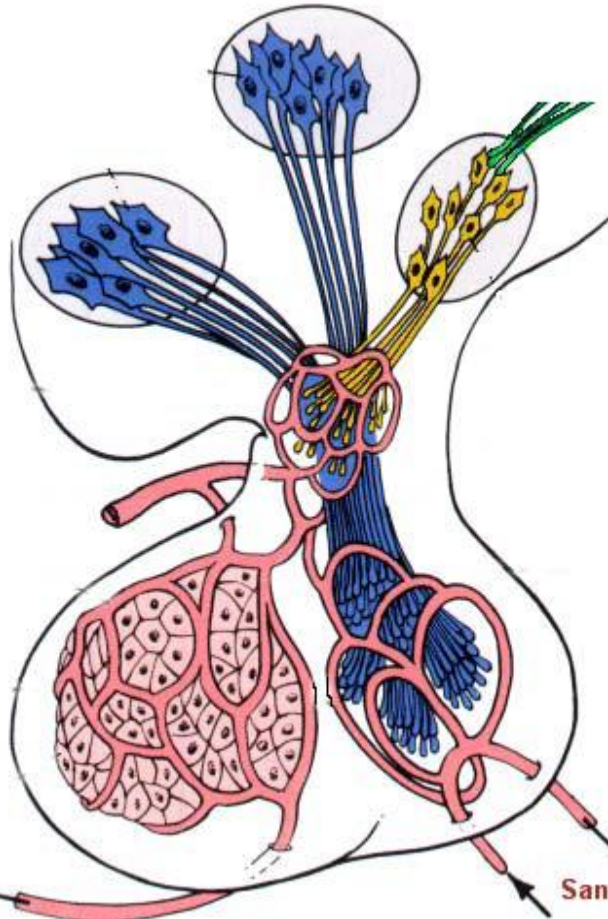
Schéma inversé par rapport aux précédents, à gauche = postérieur

3) Les sécrétions hypothalamiques : neurosécrétions

neurosécrétion = sécrétion d'hormones par des cellules nerveuses (on parle alors de neurohormones).

Il en existe deux types :

- Les **neurohormones dites post-hypophysaires**
- Les **neurohormones hypothalamiques**

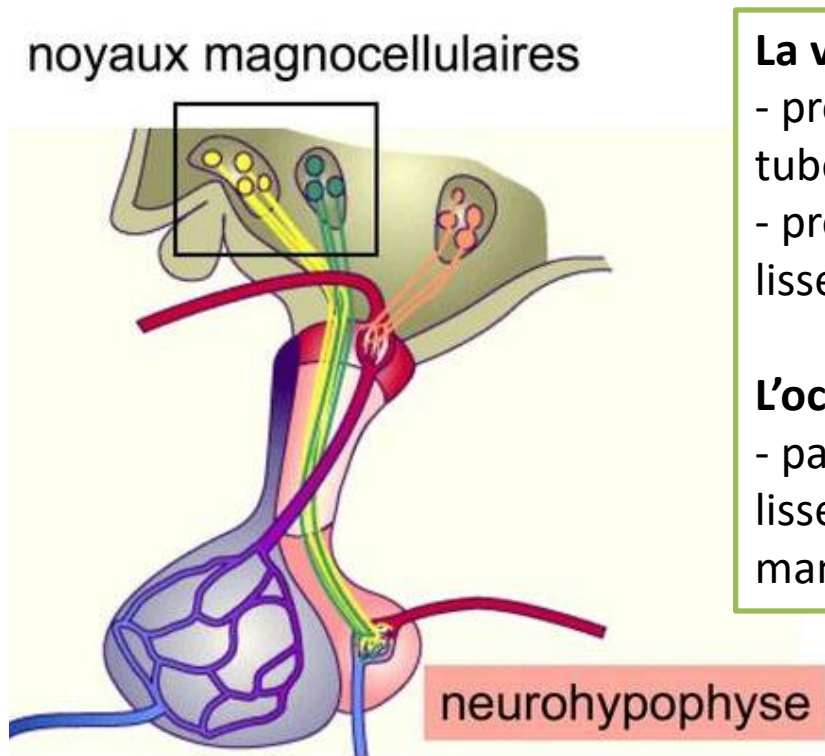


Ces hormones sont libérées:

- soit dans les capillaires de la neurohypophyse d'où ils gagnent la circulation générale : cas des 2 hormones **posthypophysaires**;
- soit dans le plexus primaire pour réguler les sécrétions **adénohypophysaires**.

3.1. Les neurohormones post-hypophysaires sécrétées par les noyaux magnocellulaires

L'ocytocine et **l'ADH** sont synthétisées par des neurones de l'hypothalamus (noyaux supra-optiques et noyaux para-ventriculaires) dont les axones parcourent de haut en bas la tige pituitaire pour venir se terminer dans le lobe postérieur de l'hypophyse au niveau duquel ils déversent leur sécrétion dans les capillaires sanguins.



La vasopressine = hormone antidiurétique ADH

- provoque la réabsorption de l'eau au niveau des tubes collecteurs du rein. (aquaporine)
- provoque la contraction des cellules musculaires lisses artériolaires, (= effet vasopresseur).

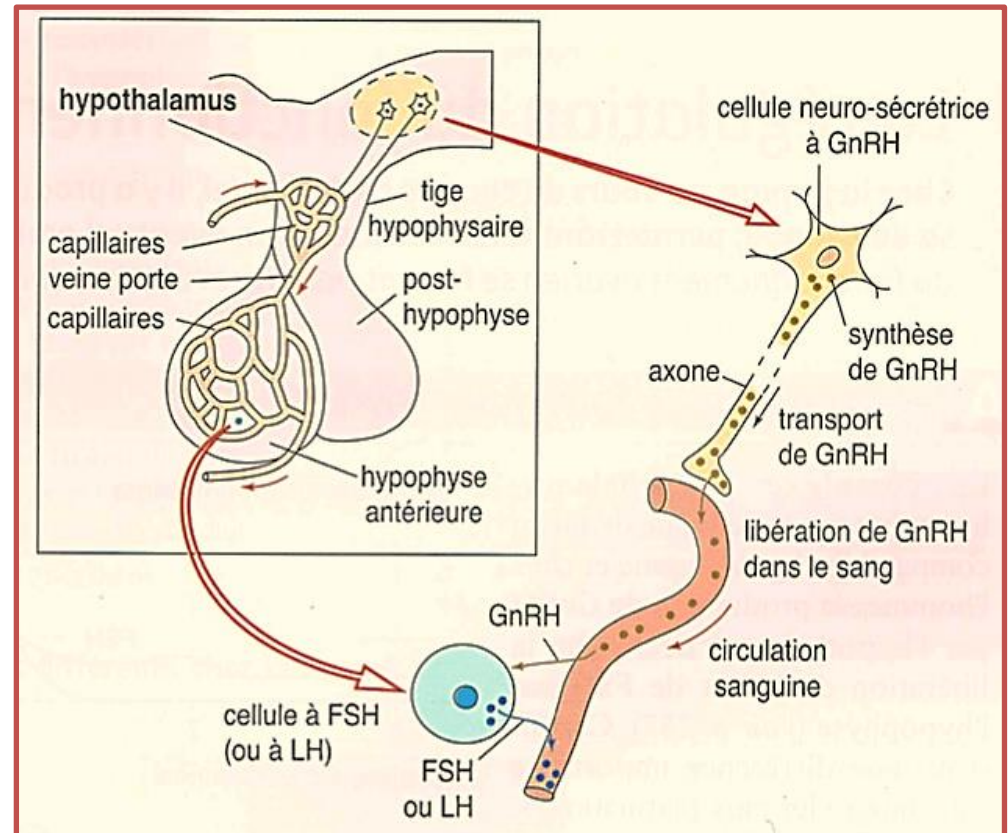
L'ocytocine

- participe entre autre à la contraction du muscle lisse utérin pendant le travail, et glandes mammaires éjection du lait

3.2. Les neurohormones hypothalamiques sécrétées par noyaux parvicellulaires

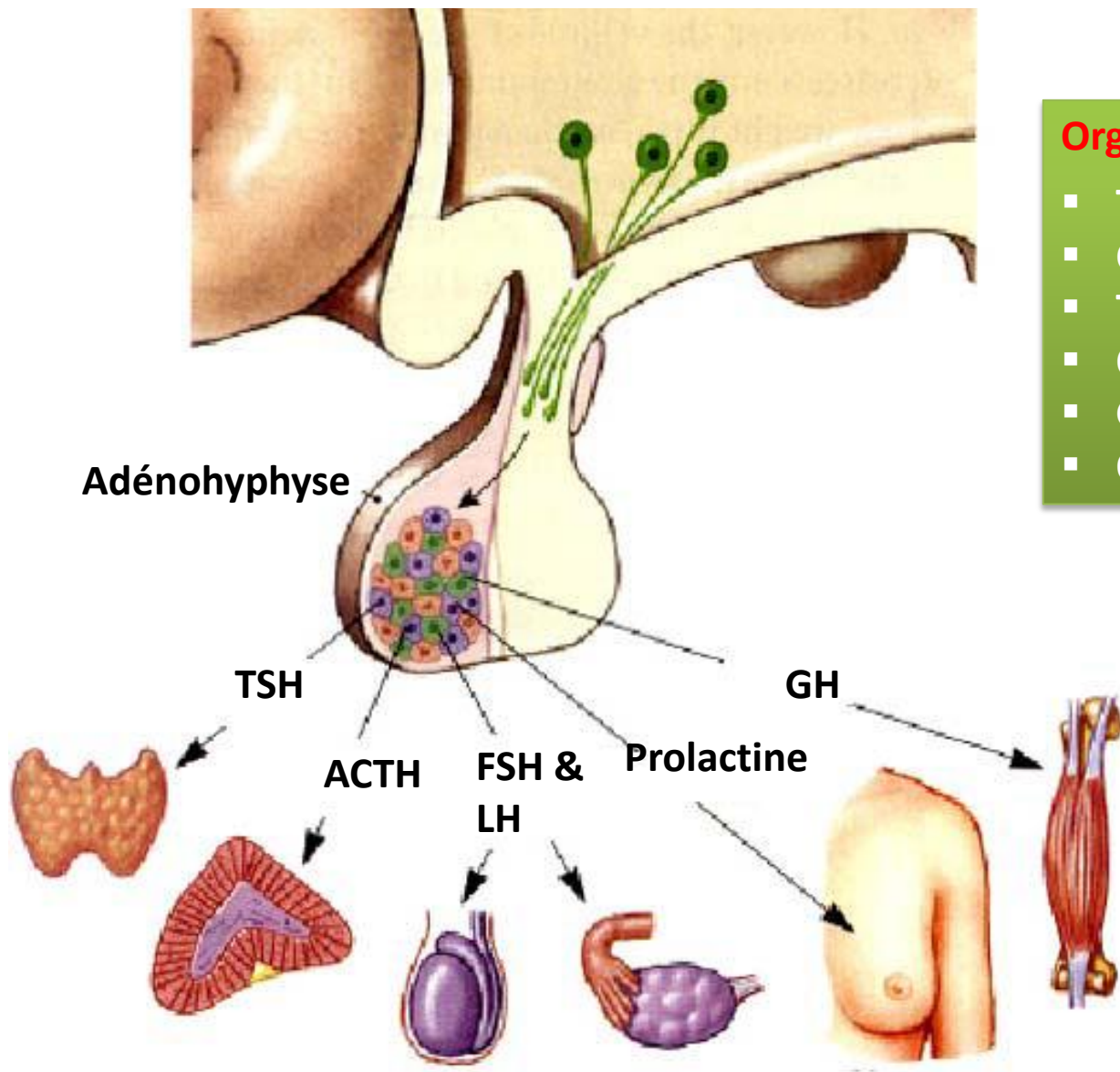
- contrôlent la sécrétion hormonale de l'adénohypophyse
- Sécrétées dans la tige hypophysaire (ou tige pituitaire),
- agissent sur les cellules glandulaires de l'adénohypophyse pour les stimuler = **libérines** ou **RH = releasing H** ou les freiner = **statines**.

- *la thyrolibérine (TRH),*
- *la gonadolibérine (GnRH),*
- *la corticolibérine (CRH),*
- *la somatolibérine (GRH),*
- *la prolactolibérine (PRH)*
- *somatostatine (SRIF)*
- *prolactostatine (PIF).*



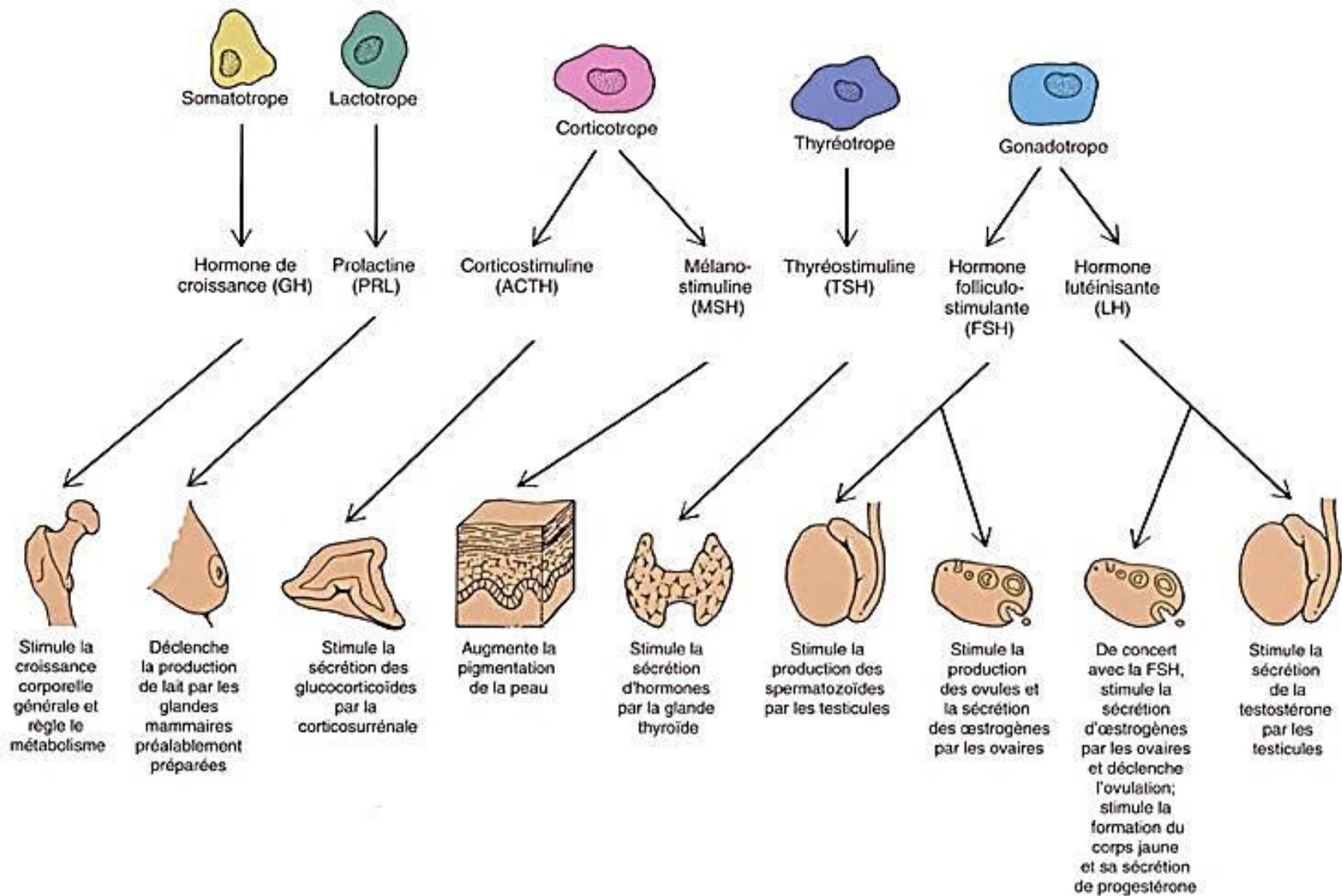
4) Les sécrétions hypophysaires sous contrôle des sécrétions hypothalamiques

Sécrétions de l'hypophyse antérieure ou adénohypophyse



Organes cibles:

- Thyroïde
- Corticosurrénale
- Testicule
- Ovaire
- Glande mammaire
- Os et muscle



4.1. GH

- les plus nombreuses des cellules adénohypophysaires (50 % du total) sécrètent **l'hormone de croissance** Growth-Hormone, **GH**);
- GH agit sur :
 - ✓ Croissance musculaire
 - ✓ Croissance osseuse

- **La somatolibérine ou GHRH**, d'origine hypothalamique, stimule la sécrétion de GH;
- **La somatostatine**, d'origine hypothalamique, inhibe la sécrétion de GH;

L'insuffisance en hormone somatotrope provoque un **nanisme hypophysaire (harmonieux)**, son excès est responsable du **gigantisme**



Source: Expert Rev Endocrinol Metab © 2007 Future Drugs Ltd

gigantisme



nanisme



4.2. Cellules thyrotropes

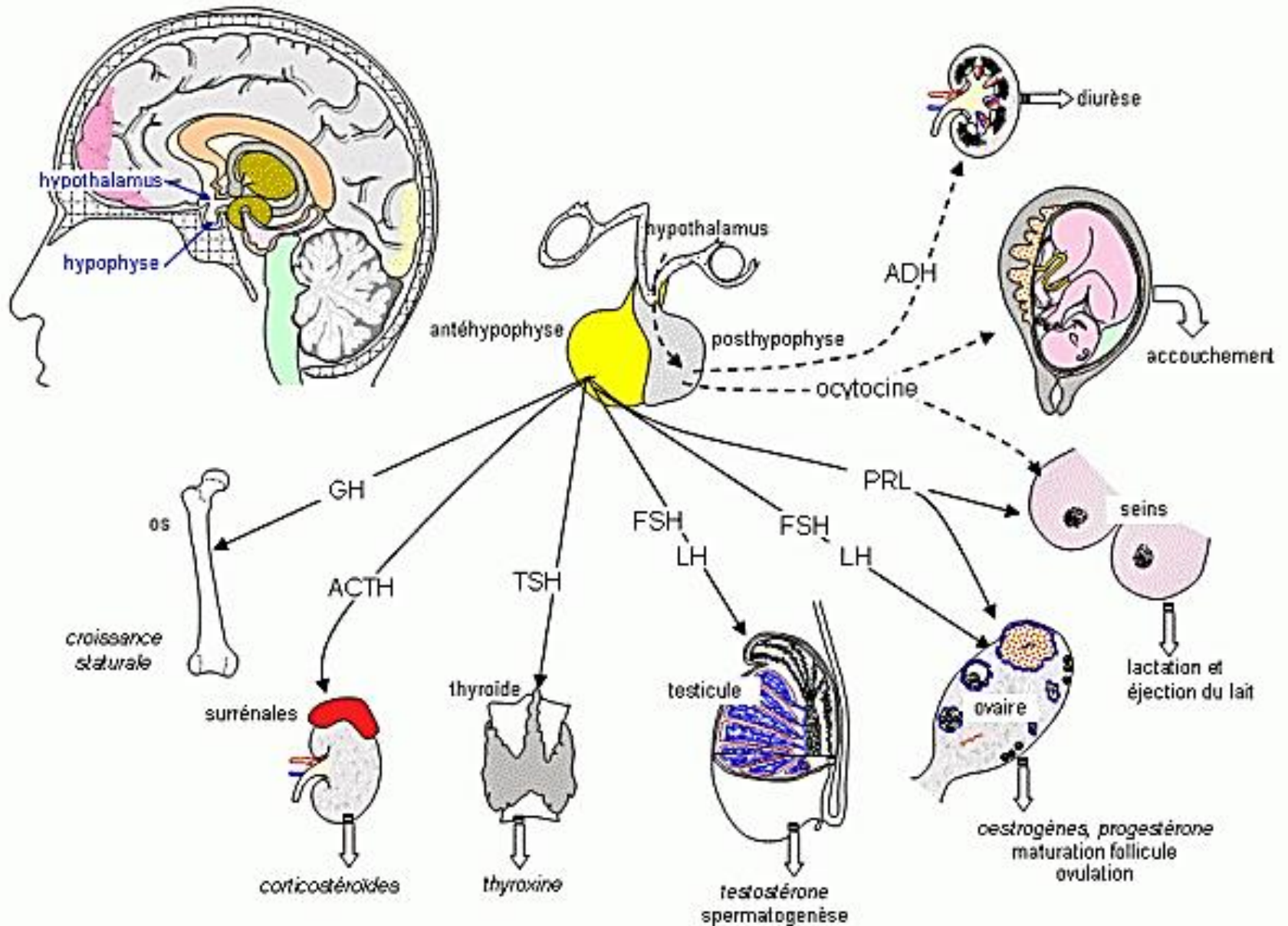
- Les moins abondantes des cellules adénohypophysaires (~5 % du total).
- Synthétisent la **thyrotrop(h)ine** ou **thyrostimuline TSH** qui stimule la sécrétion des hormones thyroïdiennes.
- La sécrétion de TSH est:
 - stimulée par la thyrolibérine (TRH; *un tripeptide*);
 - freinée par les hormones thyroïdiennes.

4.3. Cellules gonadotropes

- Sécrètent à la fois FSH et LH;
- Sont stimulées par la GnRH.

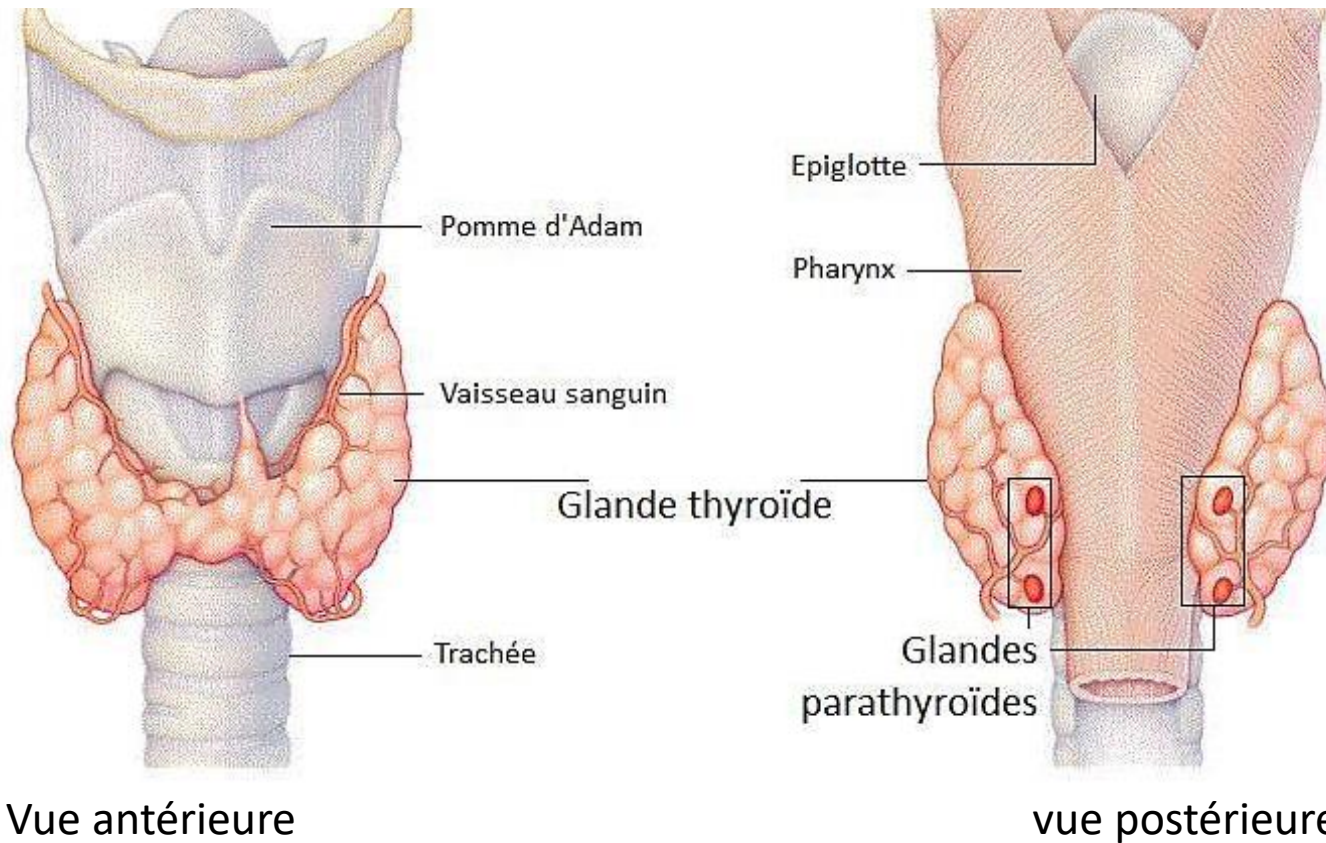
(Voir le cours de biologie de la reproduction)

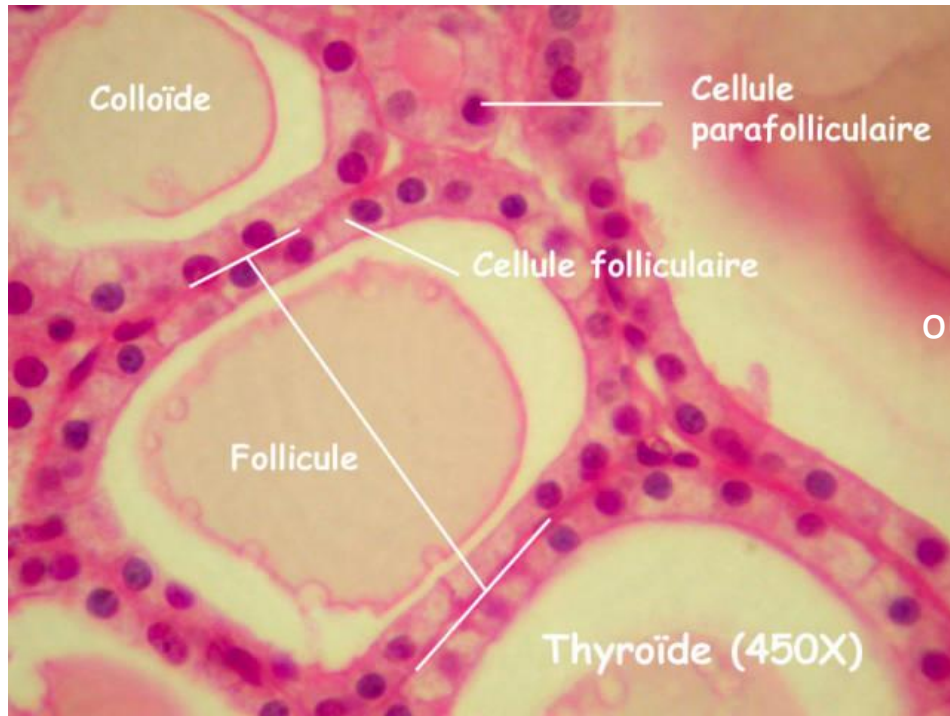
Résumé : Hormones du complexe hypothalamo hypophysaire



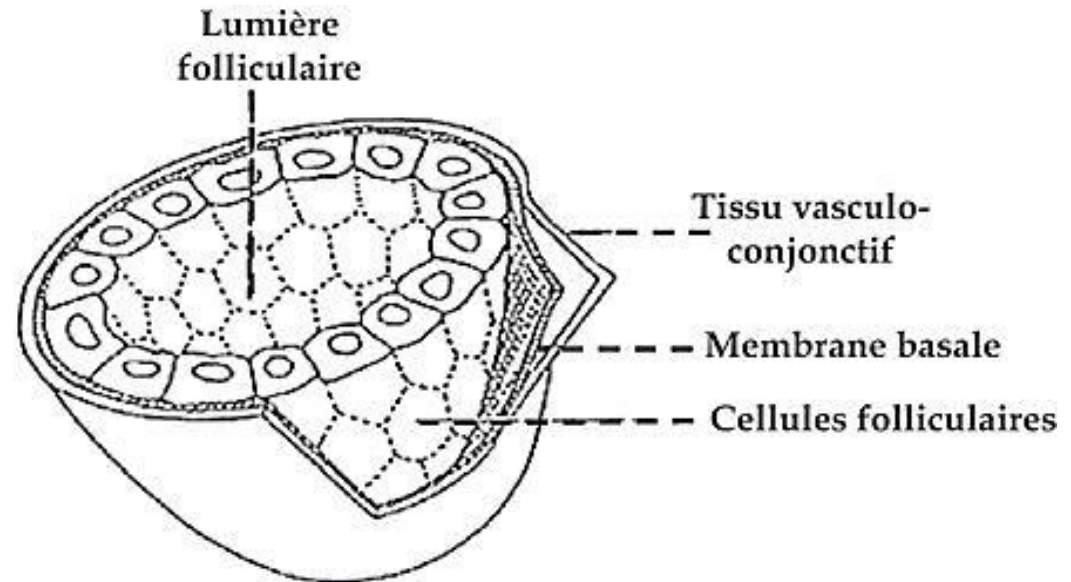
II/ La Thyroïde

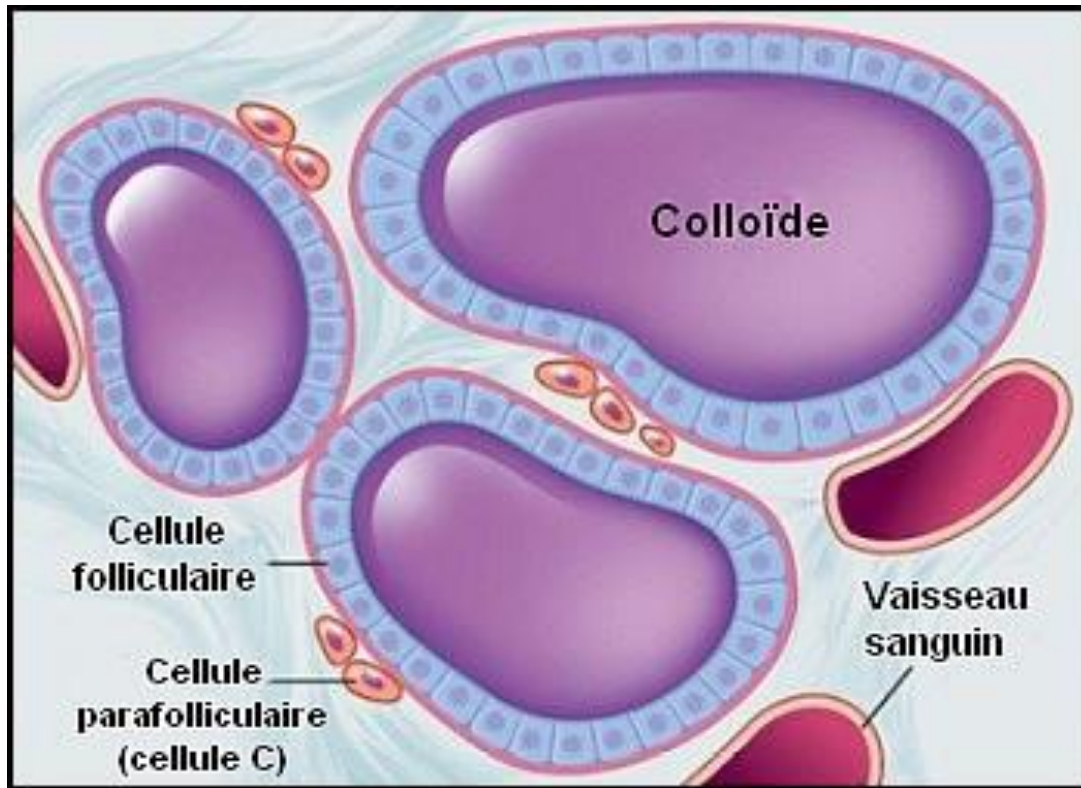
II.1. Anatomie





Coupe de thyroïde,
composée de **follicules**





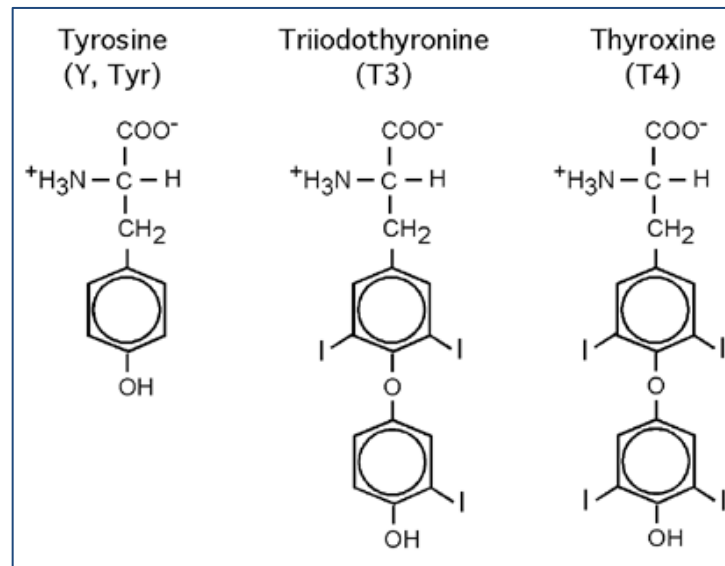
Le follicule est rempli de **colloïde**, renfermant une protéine, la **thyroglobuline**, précurseur des hormones T3 et T4

Cellules folliculaires synthétisent **hormones T3 et T4**
Cellules C synthétisent **calcitonine**

II.2. Les hormones thyroïdiennes

T3 (5%) et surtout T4

- sont produites à partir d'iode et d'un aa la tyrosine
- T4 = prohormone, convertie en T3 par cellules cibles



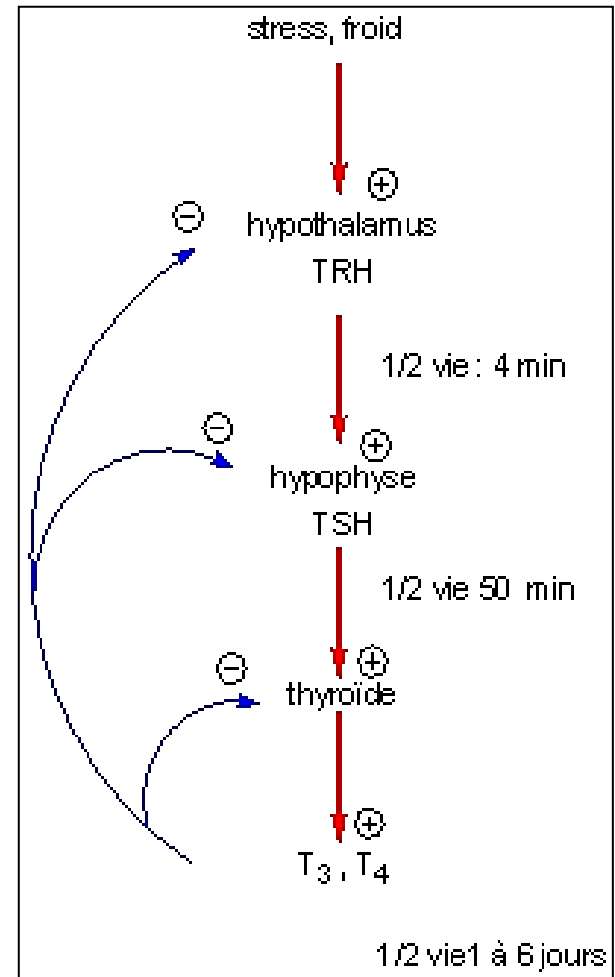
La glande thyroïde est la **seule glande endocrine capable de stocker** en grande quantité les hormones qu'elle produit.

Les réserves présentes dans les cavités internes des follicules correspondent à la quantité d'hormones thyroïdiennes nécessaires pour **100 jours**

T3 et T4

- Stimulent métabolisme basal, synthèse protéines
- Stimule thermogénèse (foie, reins)
- Croissance et développement (SN et squelettique)

| hormone | Nombre de récepteurs nucléaires d'hormone thyroïdienne, par cellule | Modification de l'activité du tissu par l'hormone thyroïdienne |
|----------------|---|--|
| Tissu | | |
| anté-hypophyse | 12 000 | ++++ |
| foie | 5 000 | ++++ |
| cerveau | 3 250 | +++ |
| cervelet | 550 | + |
| rein | 1 200 | +++ |
| cœur | 2 850 | ++++ |
| rate | 135 | + |
| testicules | 15 | |
| hématies | 3 | |

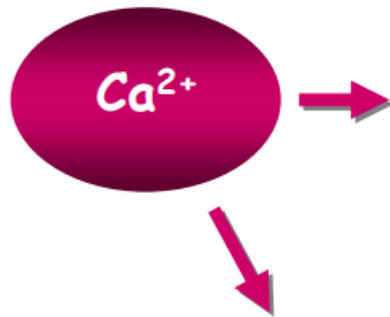


La majorité des cellules du corps humain possèdent des récepteurs pour les hormones thyroïdiennes donc les hormones T3 et T4 exercent leurs effets sur tout l'organisme.

II.3. Régulation du métabolisme calcique

II.3.1. le Calcium dans l'organisme

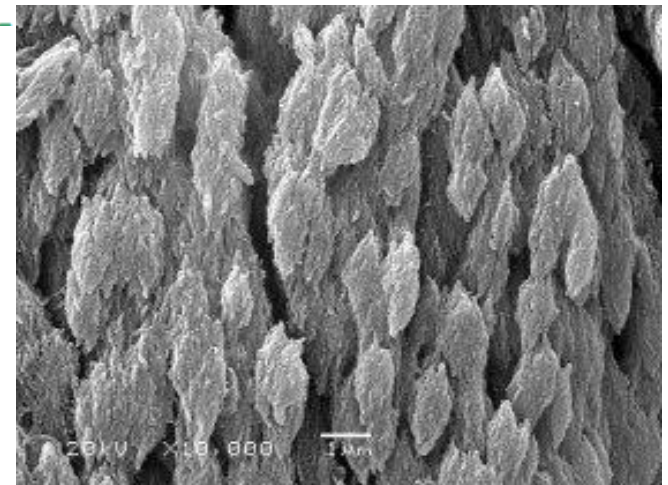
➤ Rôles



Constituant de l'os

sous forme de cristaux
d'hydroxyapatite $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
Fixés sur collagène

- **Excitabilité neuromusculaire**
Libération de neurotransmetteurs
Contraction musculaire
- **Second messenger intracellulaire**
Voie de signalisation
- **Cofacteur enzymatique**
Coagulation sanguine

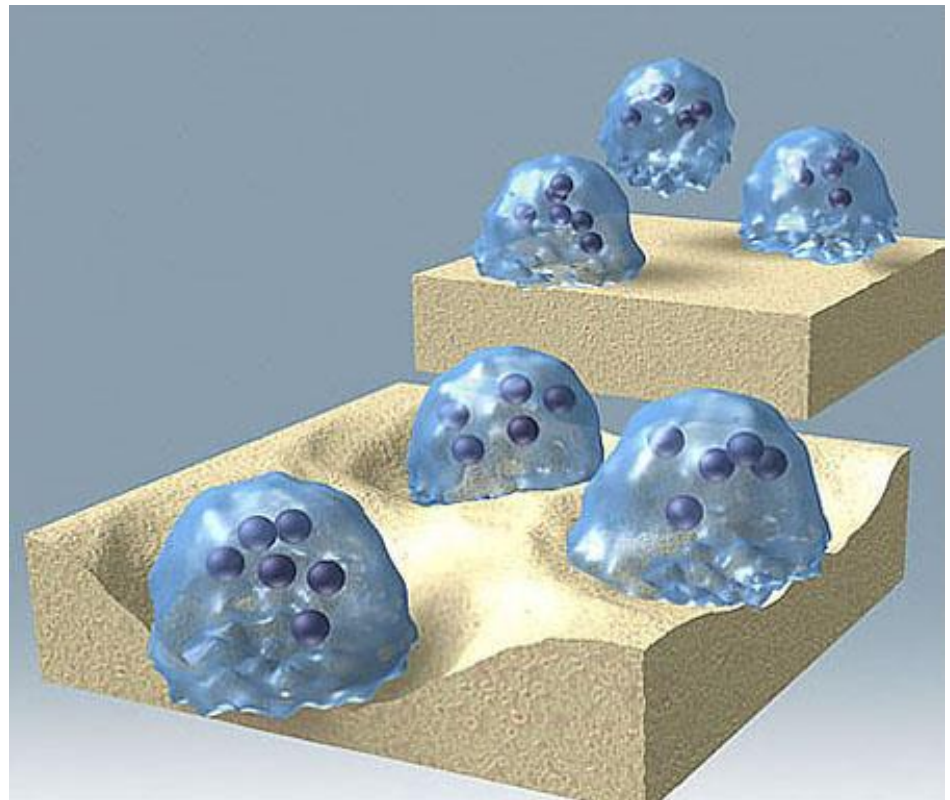


II.3.2. Calcium et os

Ostéoblaste : minéralisation osseuse



Ostéoclaste : résorption



II.3.3. Exercice

1° On pratique sur un Vertébré une ablation des parathyroïdes (accollées à la face postérieure du corps thyroïde) et, quelques jours plus tard, une injection d'extraits parathyroïdiens.

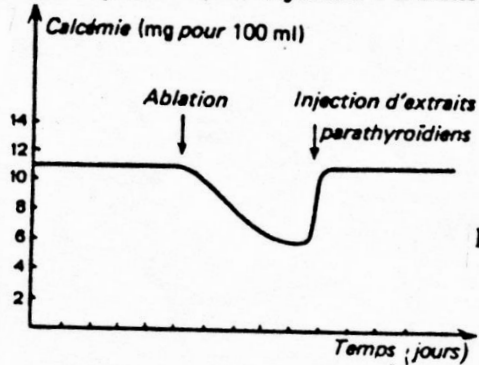


FIG. 15.

On suit l'évolution de la calcémie chez cet animal (fig. 15).

Analyser ce document et dire quelles sont, selon vous, les modalités d'action des parathyroïdes sur la calcémie. Imaginer une expérience susceptible de confirmer votre hypothèse.

2° La figure 16 révèle des variations de la calcémie apparues après ablation de la thyroïde, les parathyroïdes étant

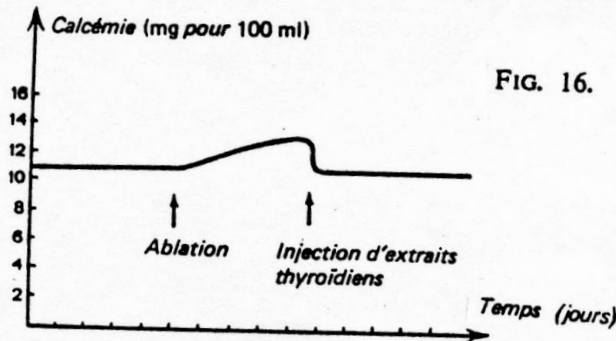
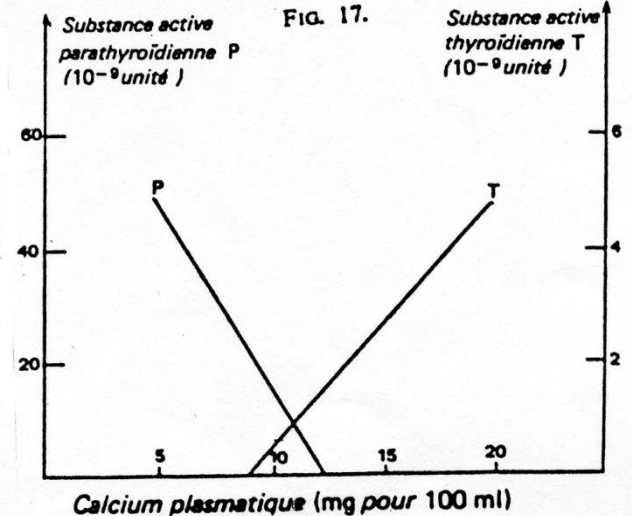


FIG. 16.

maintenues intactes. Son ablation est suivie de l'injection d'extraits thyroïdiens. Quelles conclusions peut-on dégager de ce document ?

3° Le sang contient de très faibles quantités de substances actives, parathyroïdienne (parathyrine) et thyroïdienne (calcitonine). On dose ces deux substances dans le plasma d'un animal chez lequel on provoque des variations de la calcémie (fig. 17).



Analyser ce document. Quelles relations peut-on établir entre la production de ces deux substances et le taux de calcium sanguin ?

Conclusion :

Les parathyroïdes synthétisent la **parathormone PTH**, qui est **hypercalcémiante**,

à l'inverse de **calcitonine hypocalcémiante** synthétisée par **cellules C de la thyroïde**

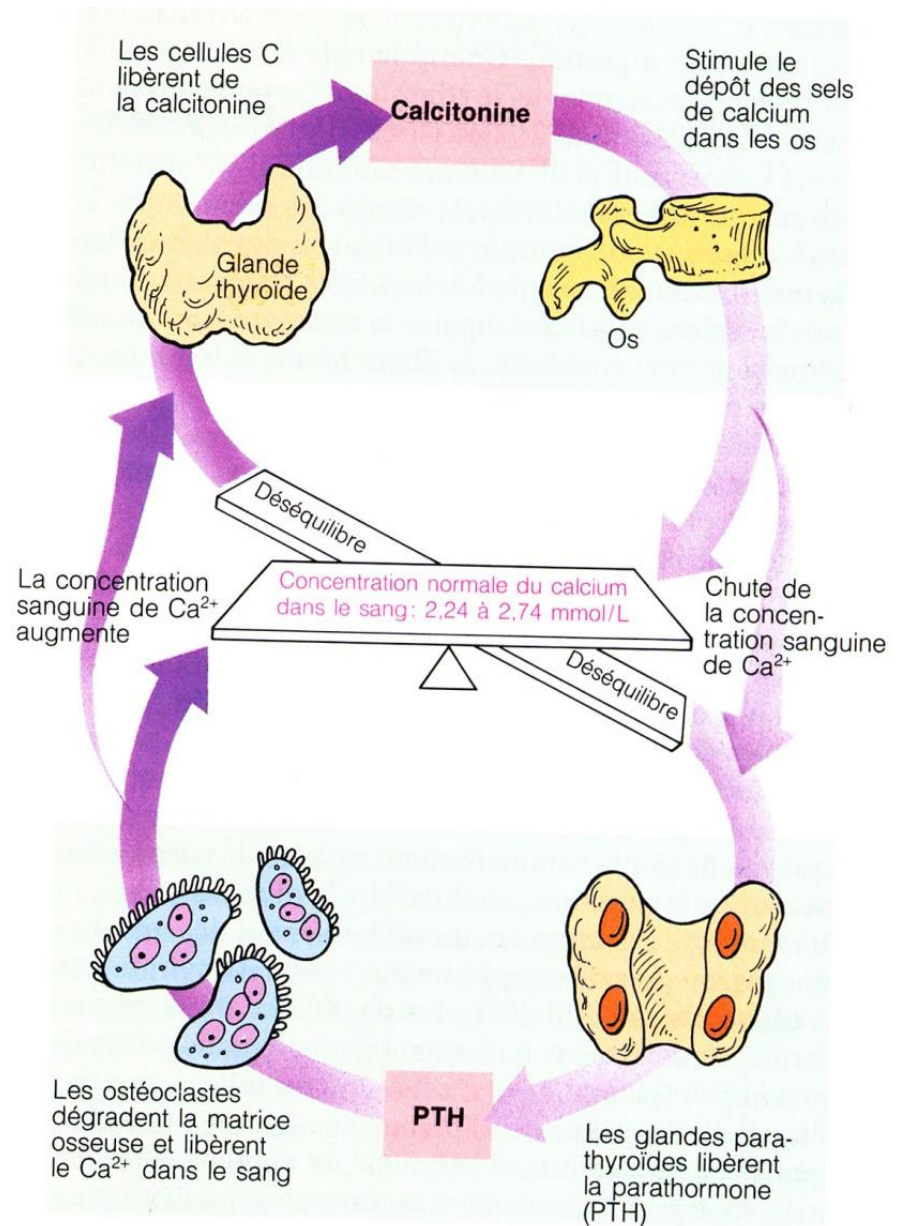
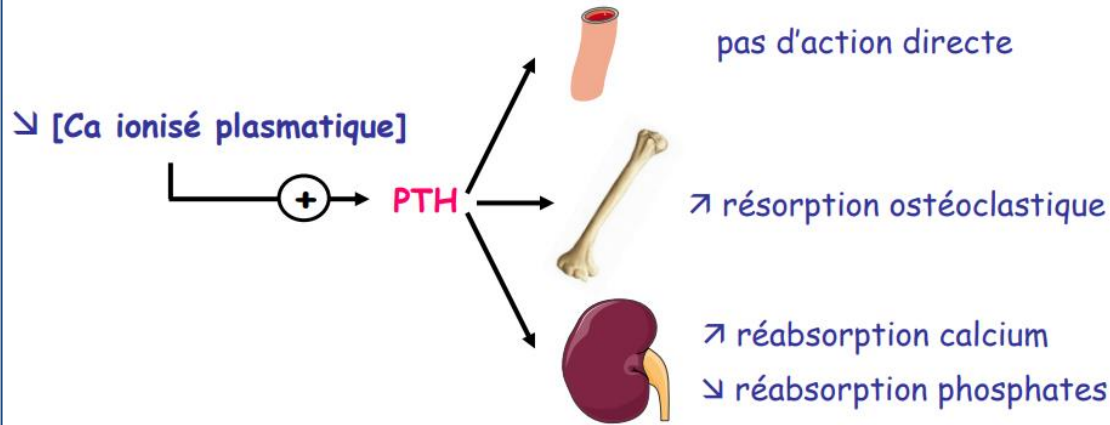


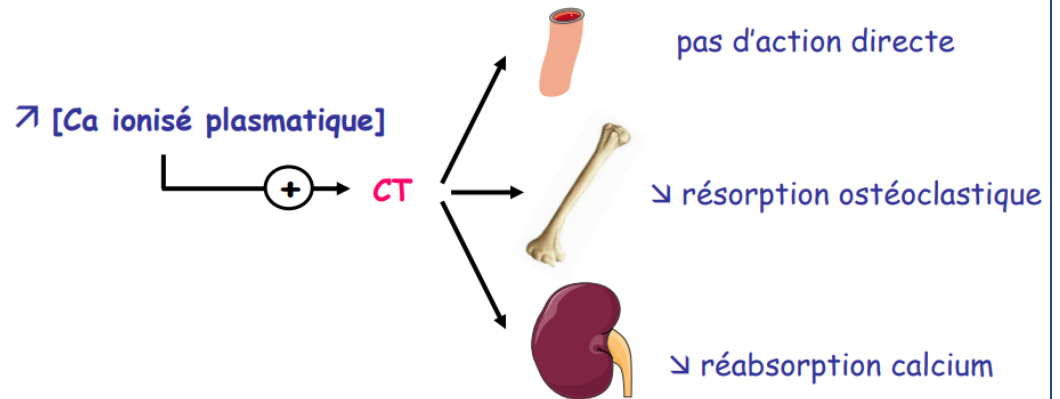
Figure 6.12 Régulation hormonale de la concentration d'ions calcium dans le sang. La parathormone (PTH) et la calcitonine ont des effets antagonistes sur la régulation de la calcémie.

Rôles de la PTH



➡ PTH = hormone **HYPERCALCEMIANTE**
HYDROCHLOREMIANTE

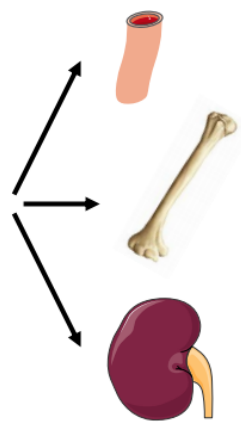
Rôles de la calcitonine



➡ **CALCITONINE** = hormone **HYPOCALCEMIANTE**

Rôles de la vitamine D ⇒ minéralisation osseuse

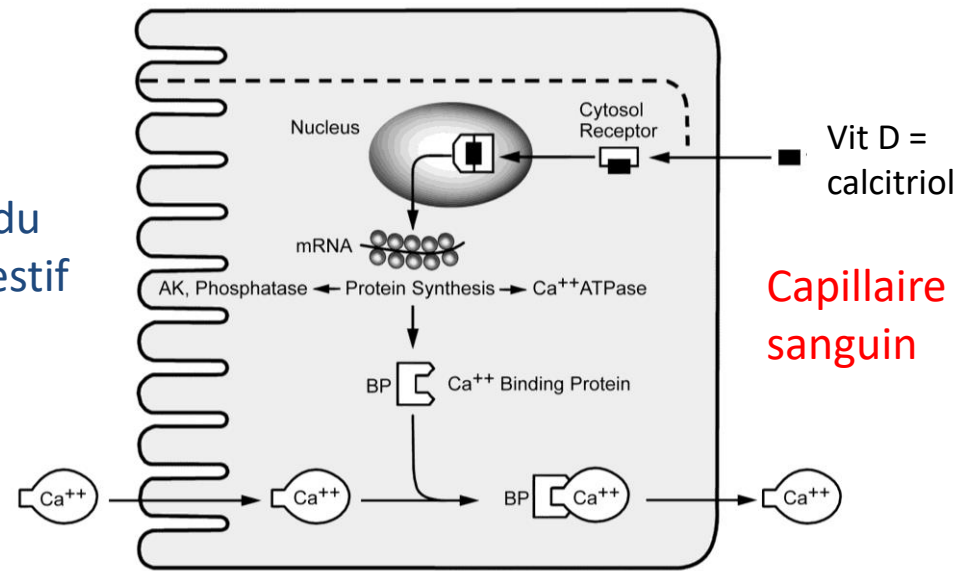
CALCITRIOL



- ↗ absorption du calcium
- ↗ absorption des phosphates
- ↗ résorption ostéoclastique de l'os ancien
- ↗ minéralisation osseuse

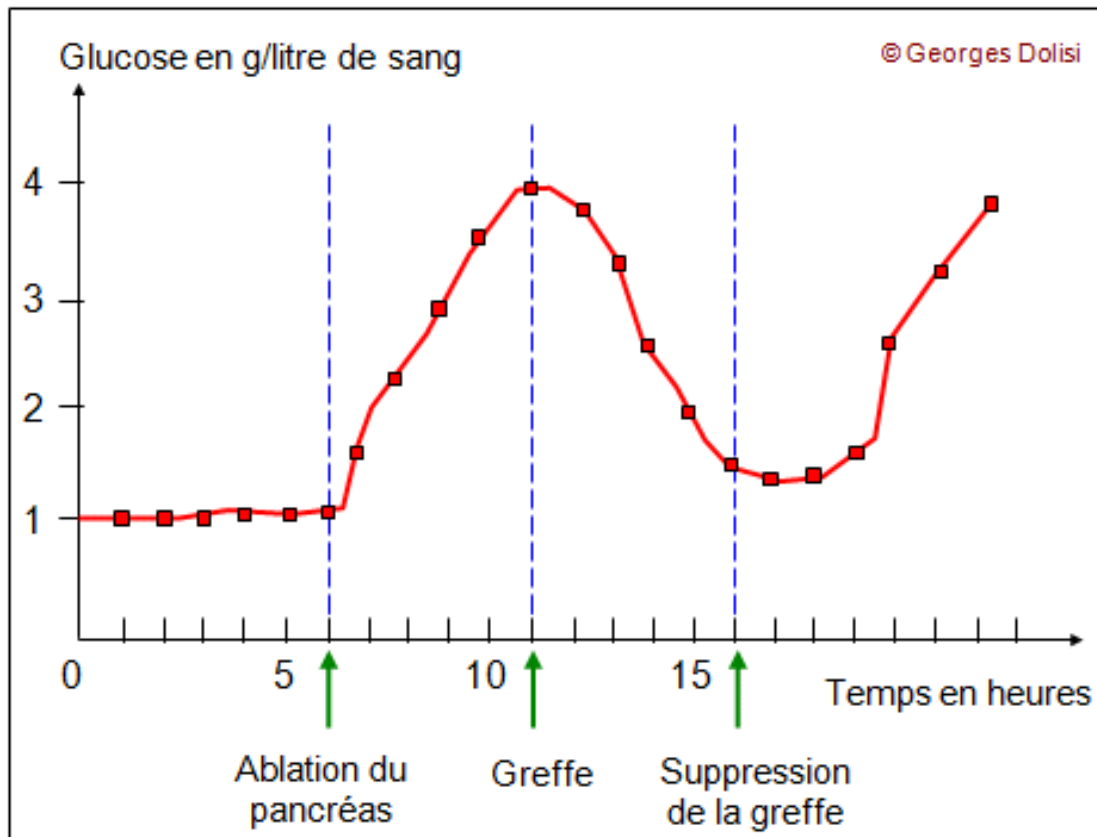
➔ **CALCITRIOL = hormone HYPERCALCEMIANTE**

Lumière du Tube digestif



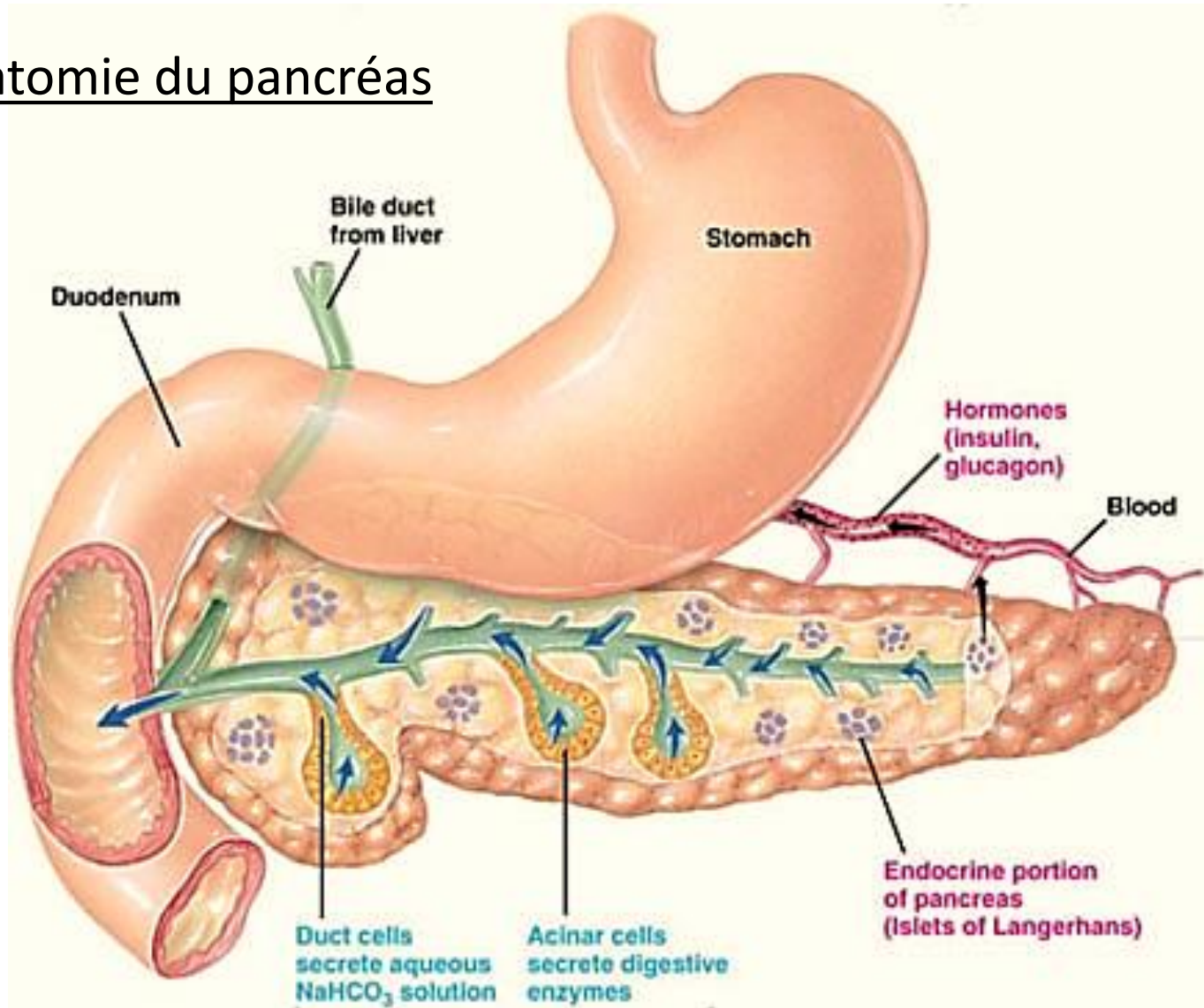
III/ Le Pancréas et la régulation du métabolisme glucidique et lipidique

III.1. Mise en évidence expérimentale du rôle endocrine du pancréas



Conclusion :

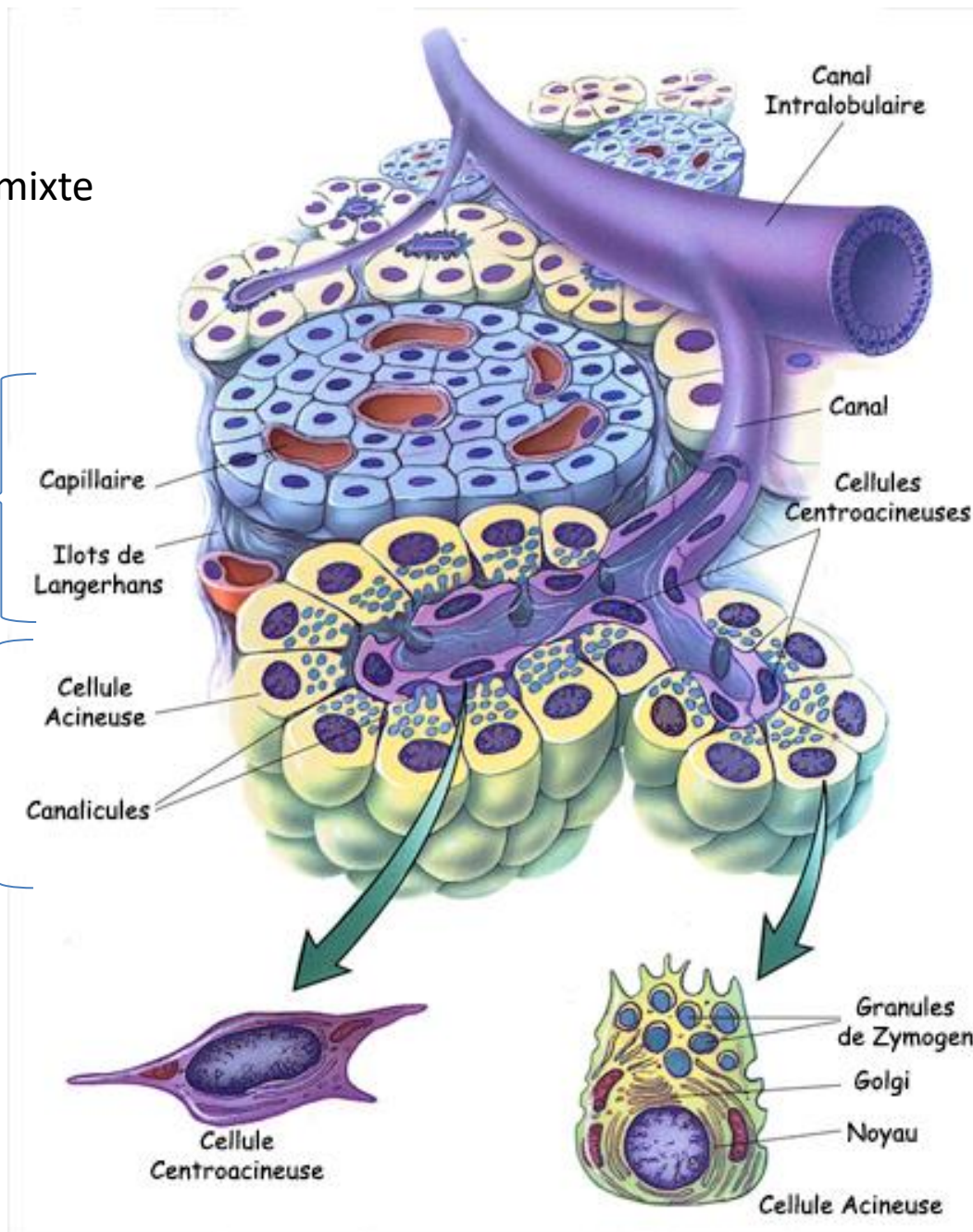
III.2. anatomie du pancréas

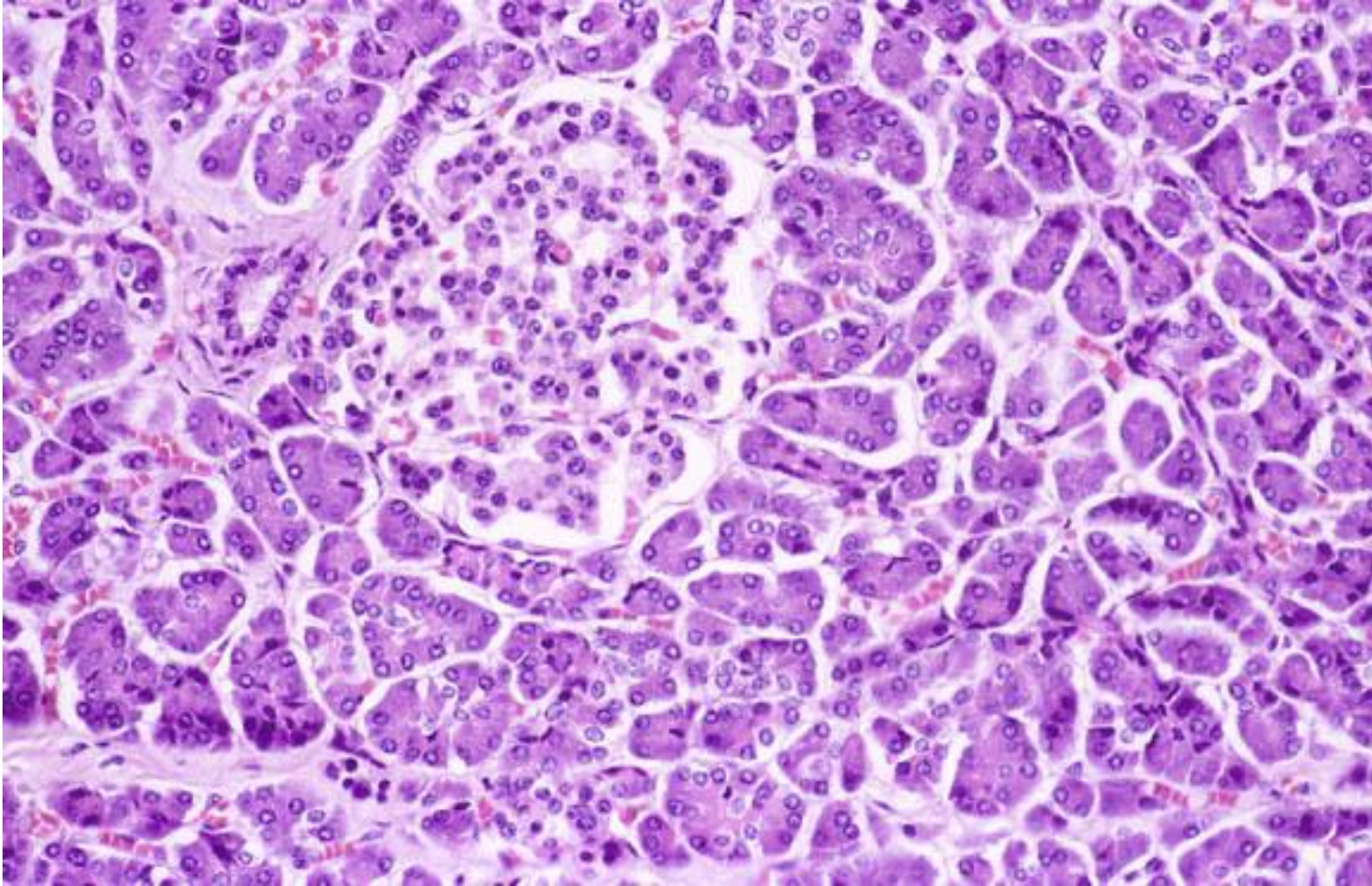


Pancréas glande mixte

Pancréas
endocrine

Pancréas
exocrine





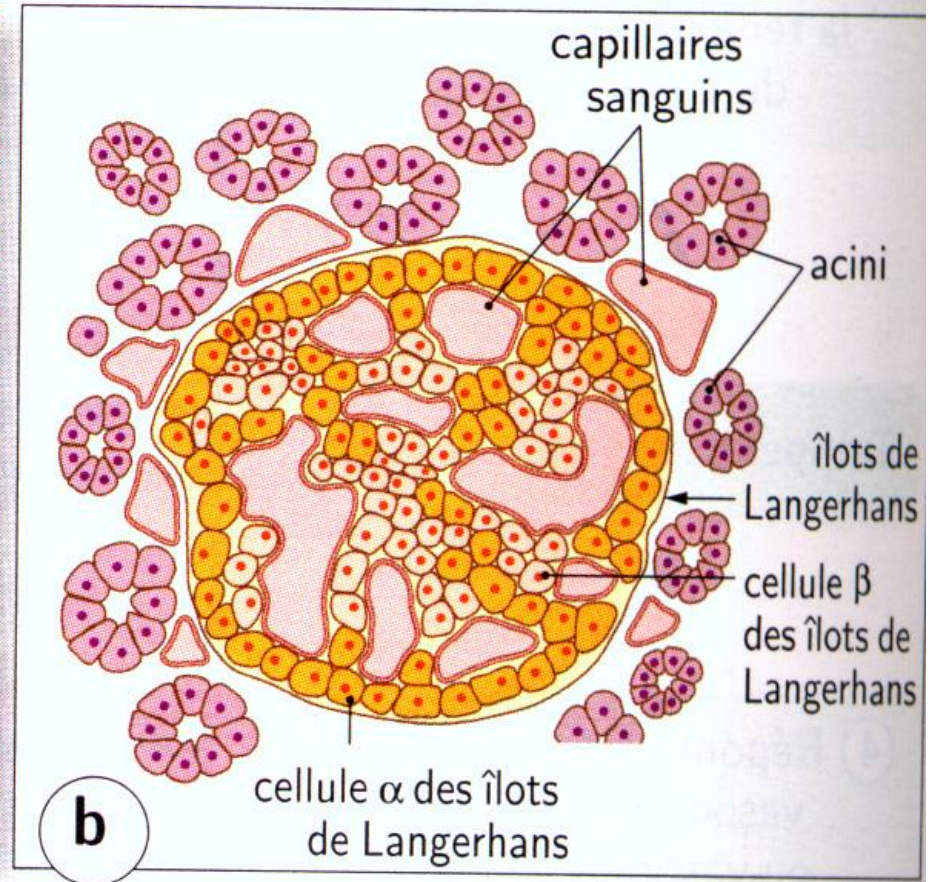
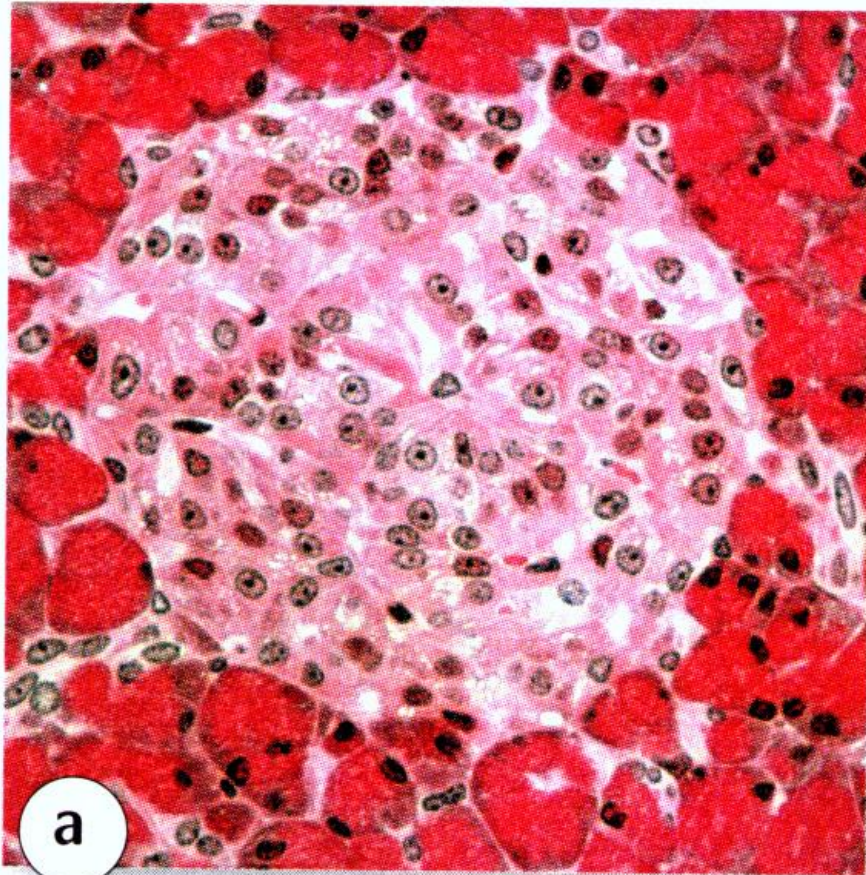
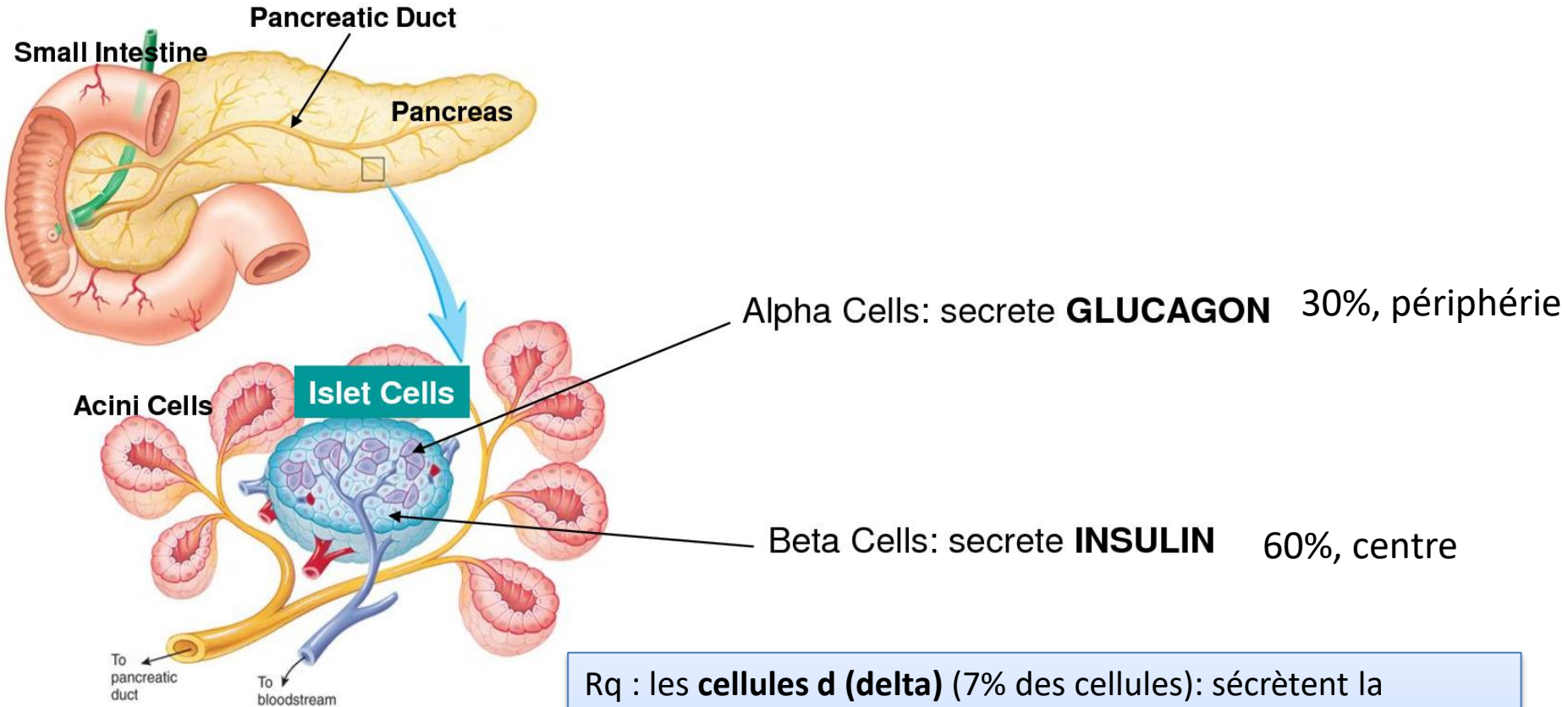


Figure 10. Vue en coupe d'un îlot de Langerhans (a) au microscope électronique, et son interprétation schématique (b).

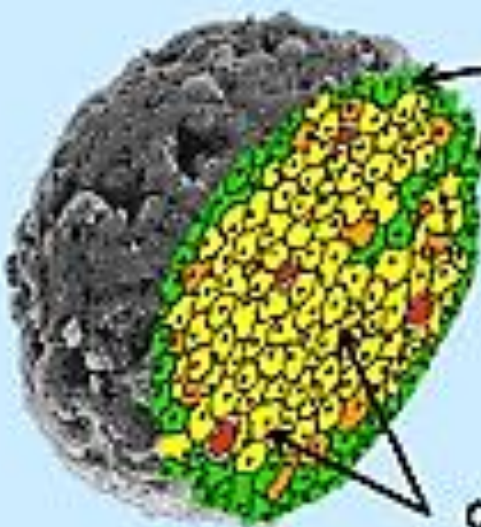
III.3. les hormones pancréatiques :

Insuline et glucagon, synthétisés par îlots de Langerhans



Rq : les **cellules d (delta)** (7% des cellules): sécrètent la **somatostatine** qui inhibe la libération de l'hormone de croissance (hormone identique à celle de l'hypothalamus)

les **cellules PP** (6% des cellules), sécrètent le **polypeptide pancréatique PP** qui régule la fonction exocrine du pancréas



Îlot de Langerhans

Cellules α



Glucagon

Cellules β

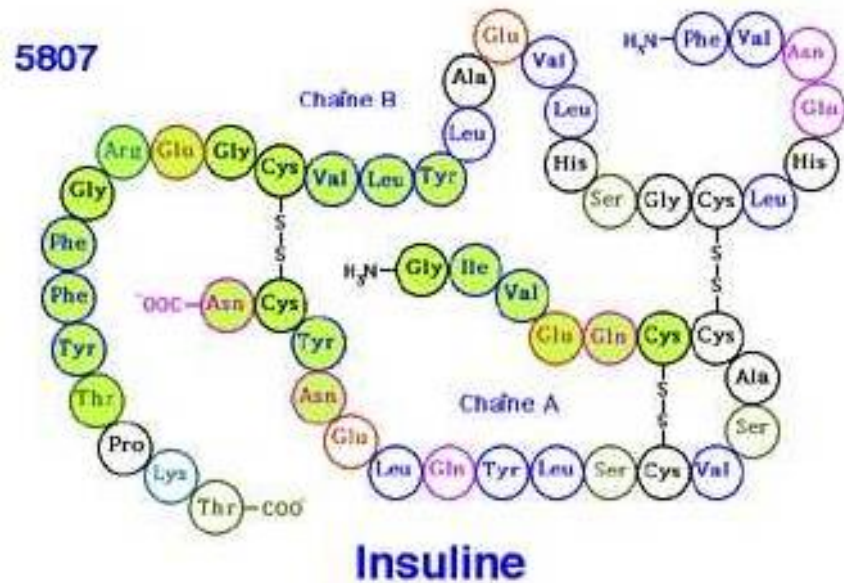
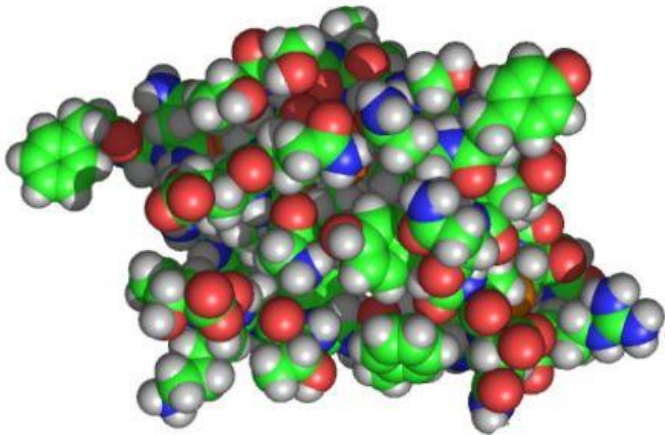


Insuline



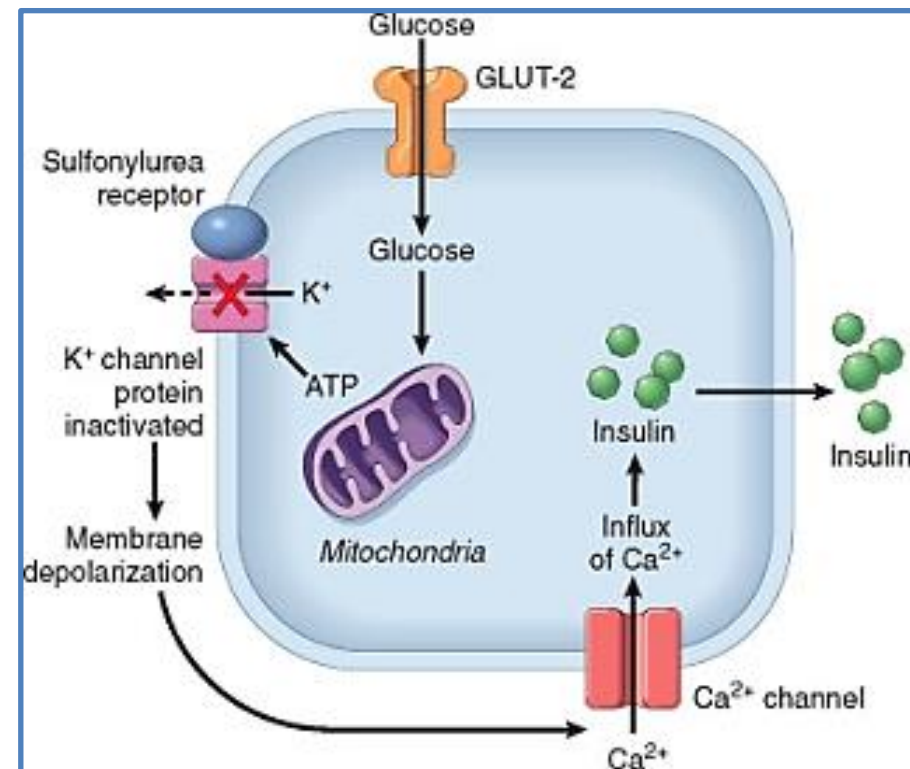
a) Insuline (*insula* = île)

- Nature = protéine de 51 aa en 2 chaînes, A et B, liées par ponts S-S



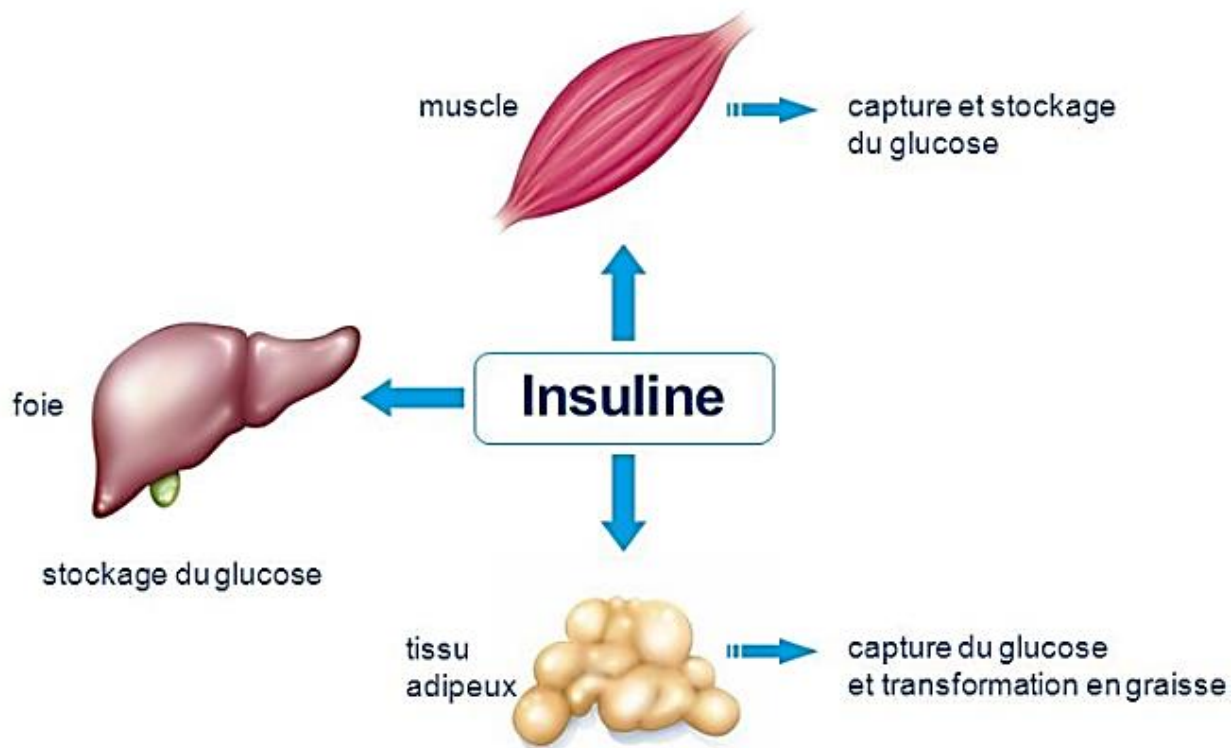
- stimulation de la sécrétion : quand glycémie augmente, donc post-prandiale

1. La cellule β importe le glucose par un **transporteur GLUT2** → la concentration de glucose intracellulaire reflète donc celle du sang.
2. L'entrée du glucose dans la cellule bêta est immédiatement suivie de sa phosphorylation par la glucokinase, (*la perte de 50 % de l'activité de la glucokinase est la cause d'une forme particulière de diabète, le MODY-2*) qui **augmente le rapport ATP/ADP**.
3. Cela induit la **fermeture d'un canal potassique** sensible à cette augmentation de la quantité d'ATP. Si les ions K^+ cessent de sortir, cela **dépolarise** la cellule β .
4. Cette **dépolarisation ouvre des canaux calciques** sensibles au voltage : le calcium entre dans la cellule et **déclenche l'exocytose** des vésicules contenant de l'insuline.



- Cellules cibles et actions

- Cibles = Foie, muscles et Tissu adipeux



Actions de l'insuline

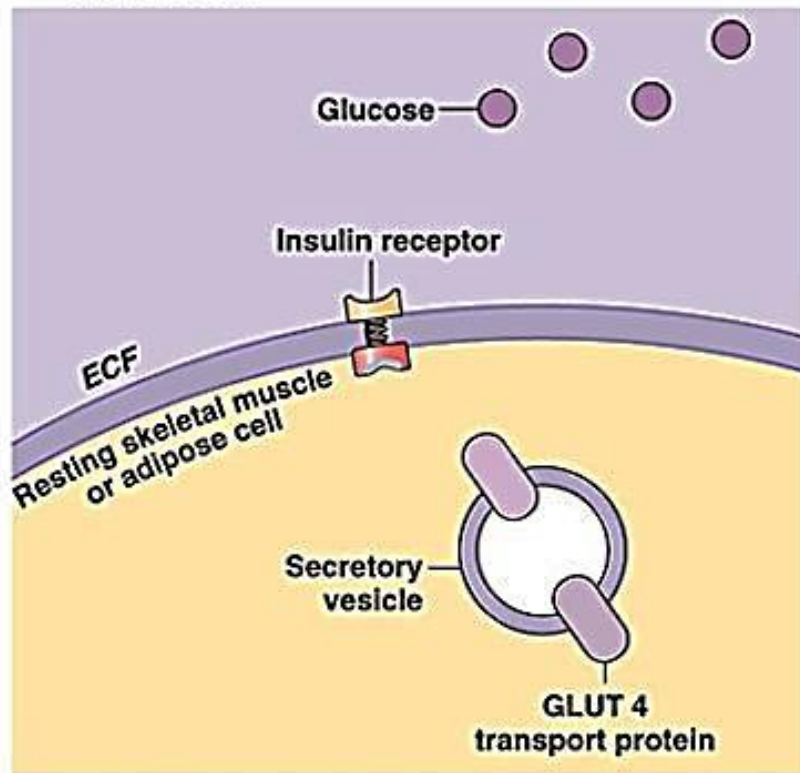
| Métabolisme | Foie | Tissu adipeux | Muscle |
|-------------|---|---|--|
| Glucidique | ↑ Entrée glucose ↓ Néoglucogénèse ↓ Glycogénolyse ↑ Glycolyse ↑ Glycogénogénèse | ↑ Entrée glucose ↑ Synthèse glycérol | ↑ Entrée glucose ↑ Glycolyse ↑ Glycogénogénèse |
| Lipidique | ↓ Lipolyse ↑ Lipogénèse | ↓ Lipolyse ↑ Lipogénèse | |
| Protéique | ↓ Protéolyse | | ↑ Entrée AA ↑ Synthèse protéique |

Hypoglycémiant
Anabolisant,
stockage des sources d'énergie

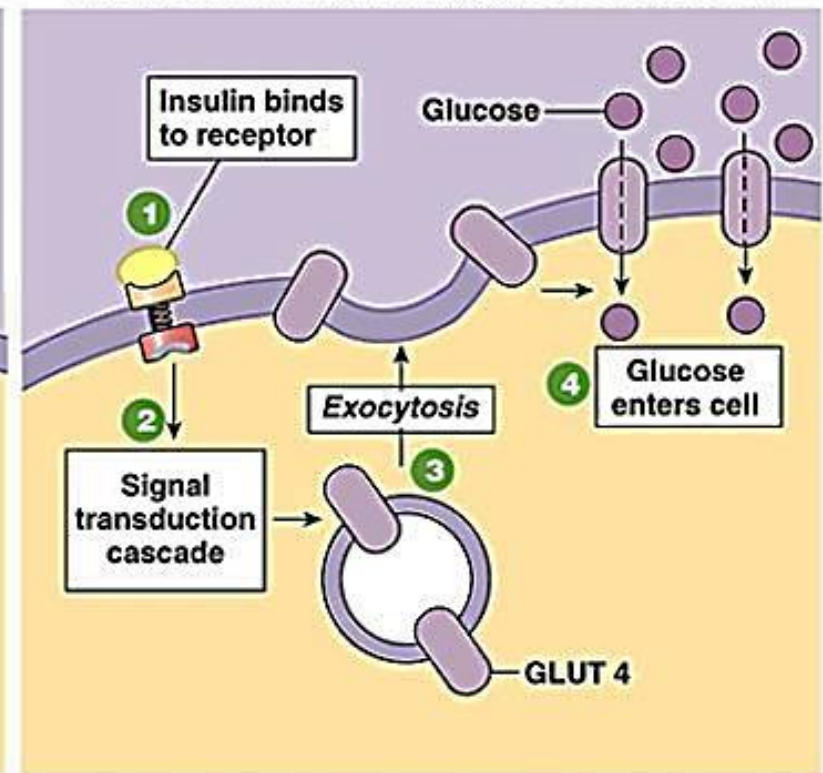
- Actions:

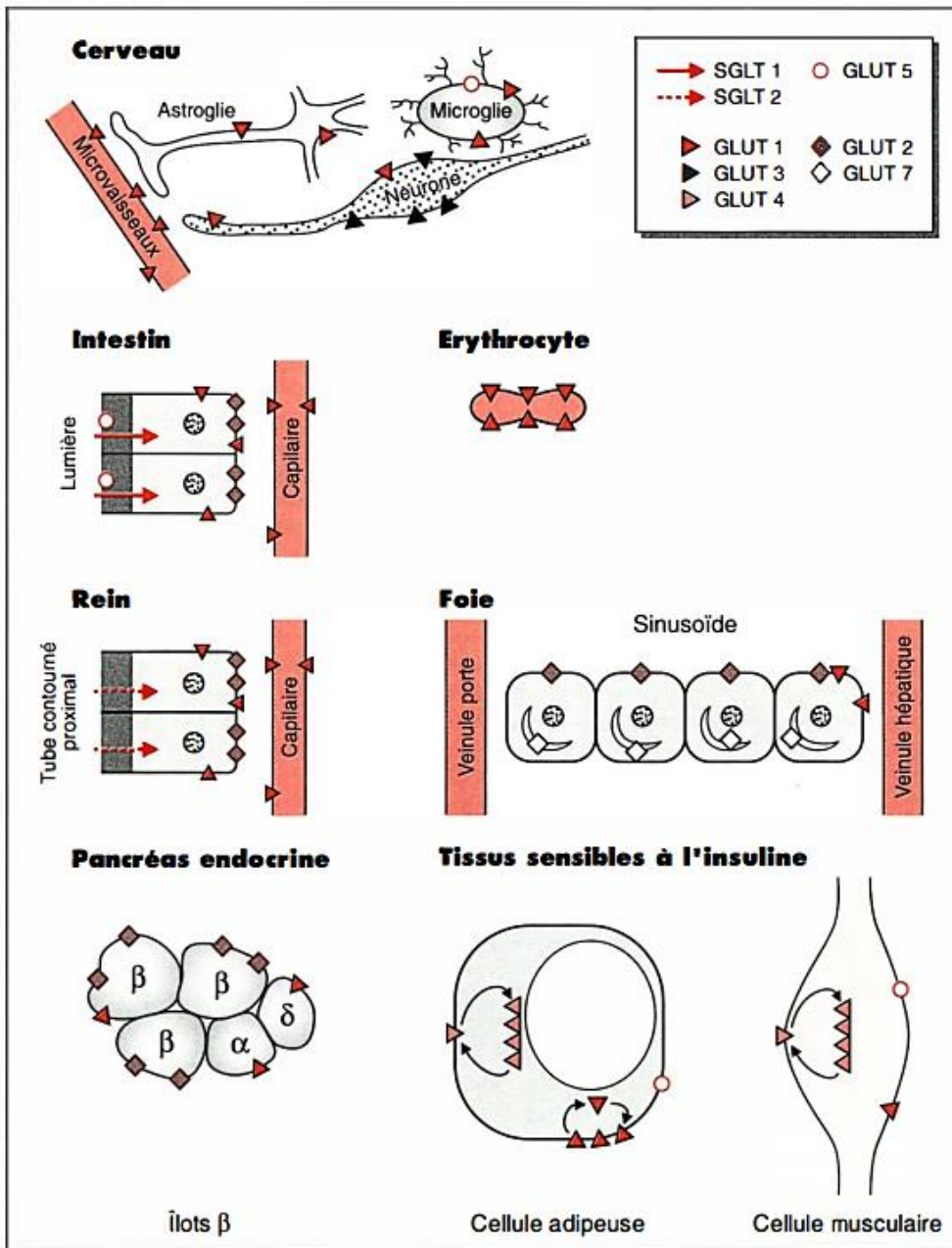
perméabilité membranaire au glucose

(a) In the absence of insulin, glucose cannot enter the cell.



(b) Insulin signals the cell to insert GLUT 4 transporters into the membrane, allowing glucose to enter cell.





GLUT 1 partout mais faible transport

GLUT 2 : rein, foie, intestin, pancréas

GLUT 3 : neurones

GLUT 4 est insulino-dépendant
Dans T adipeux et muscles

- **Actions:**

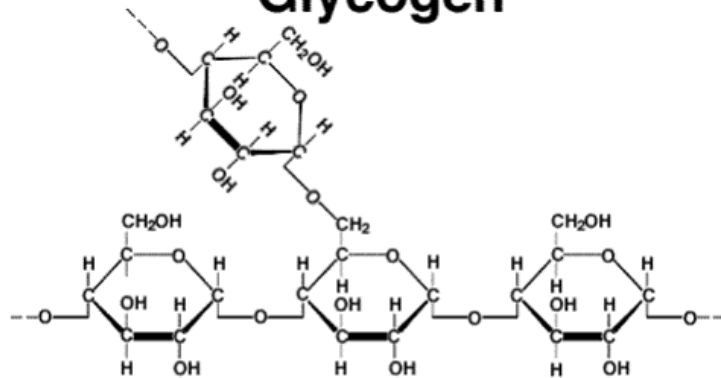
+ glycogénogénèse et – glycogénolyse dans foie et muscle

+ lipogénèse et – lipogénolyse dans Tissu adipeux

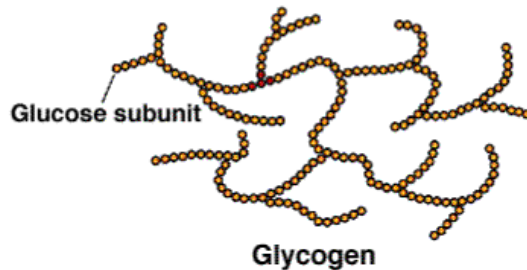
Vander/ Sherman/ Luciano *Human Physiology*, 7th edition. Copyright © 1998 McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved.

Glycogen

(A)



(B)



Taux de glycogène dans les tissus

Forme de stockage du glucose dans les cellules

| | g/1000 de frais | En % du glycogène |
|----------|-----------------|-------------------|
| Muscle | 22 | 44 |
| Foie | 116 | 38 |
| Os | 8 | 9 |
| Peau | 7 | 4.5 |
| Intestin | 9 | 3.8 |
| Cœur | 5 | 0.17 |
| Cerveau | 1 | 0.04 |
| Sang | 0.04 | 0.015 |

□ **au niveau du foie**

■ transporteur : pas d'action, diffusion selon gradient concentration

■ actions stimulantes :

□ glycolyse

□ glycogénogenèse

■ actions inhibitrices :

□ gluconéogenèse

□ glycogénolyse

□ **au niveau du muscle et tissu adipeux**

■ **actions stimulantes**

□ transport du glucose (GLUT 4) : insertion de GLUT 4
→ ↗ V_{max} : x 10 ou 20 fois)

□ stimulation de la glycolyse

- muscle : ↗ production CO_2 – ↗ lactate
- tissu adipeux : ↗ CO_2 -lipides

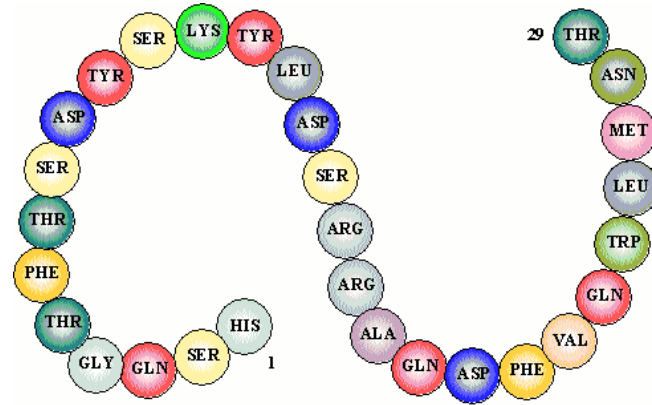
□ stimulation glycogénogenèse : muscle

■ **actions inhibitrices**

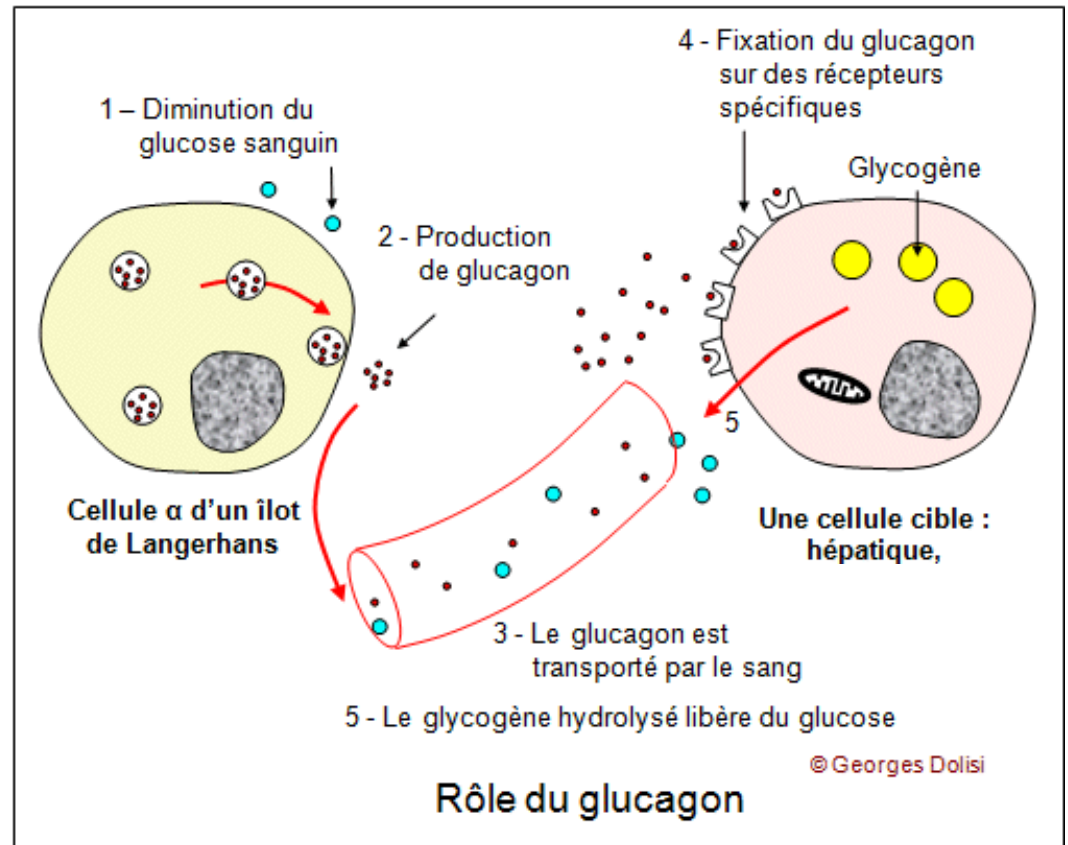
□ glycogénolyse : muscle

b) Glucagon

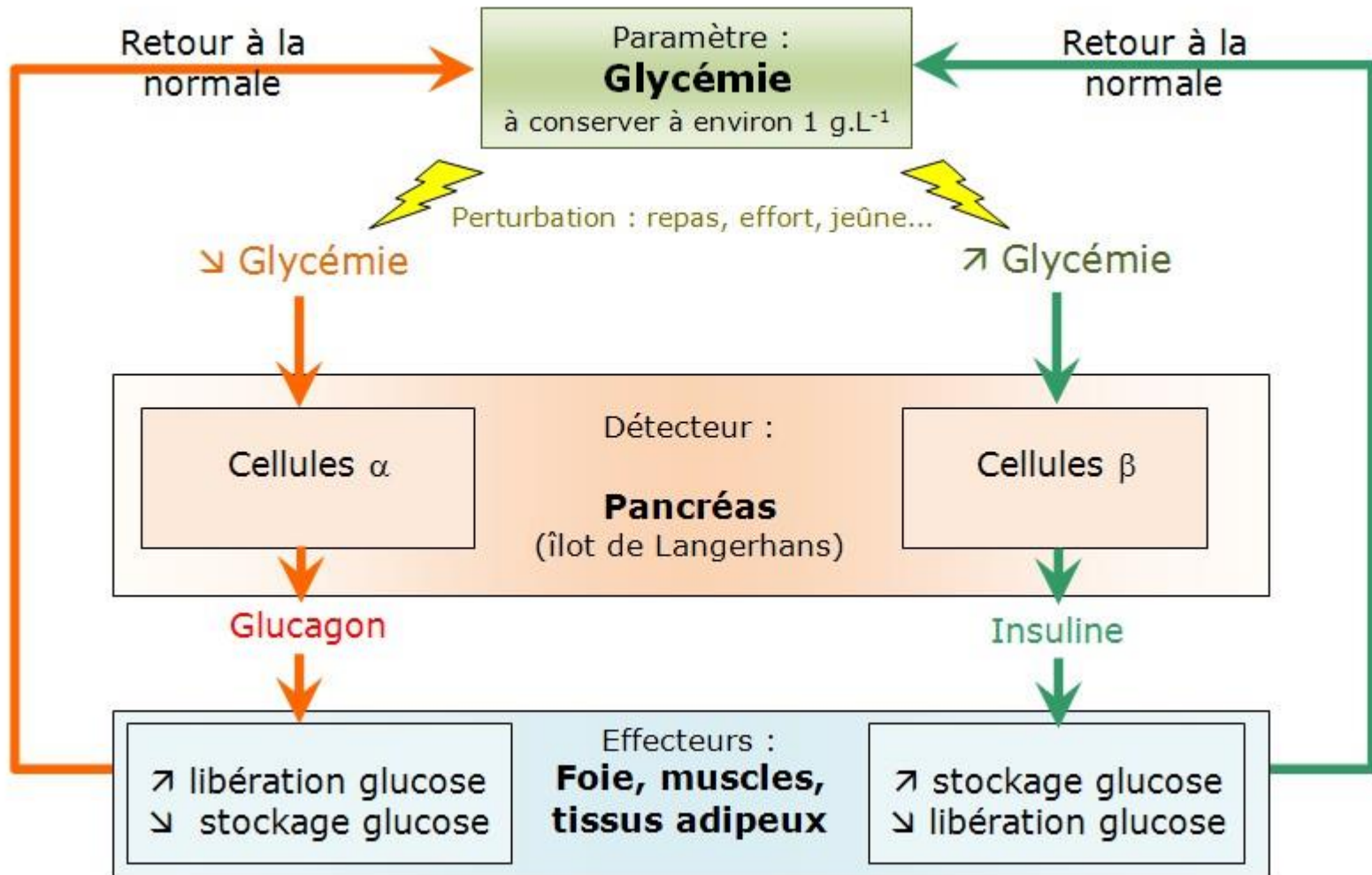
✓ Polypeptide 29 aa



✓ Active la glyco­gé­no­lyse dans le foie



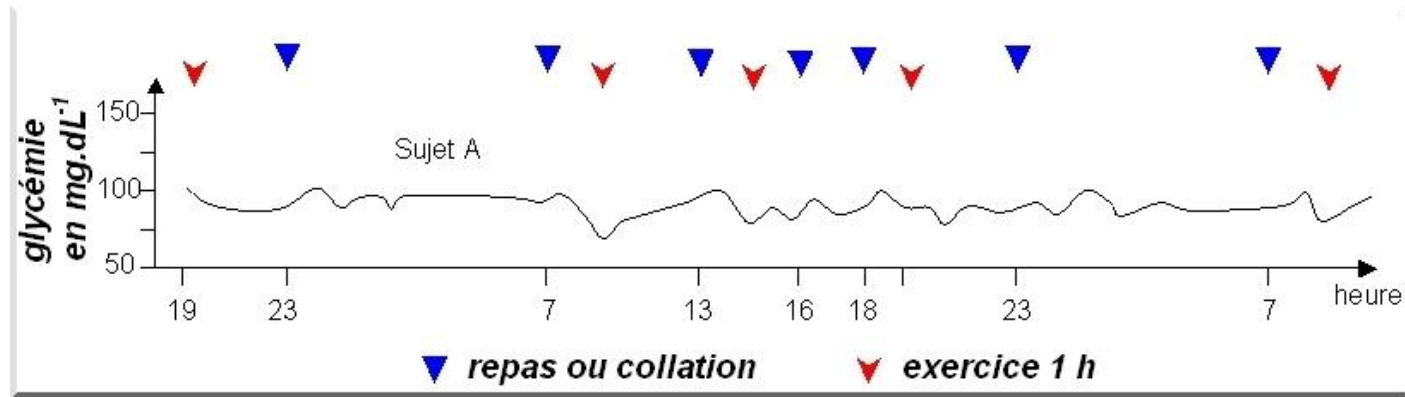
bilan



III.4. Régulation de la glycémie

[Lien vidéo](#)

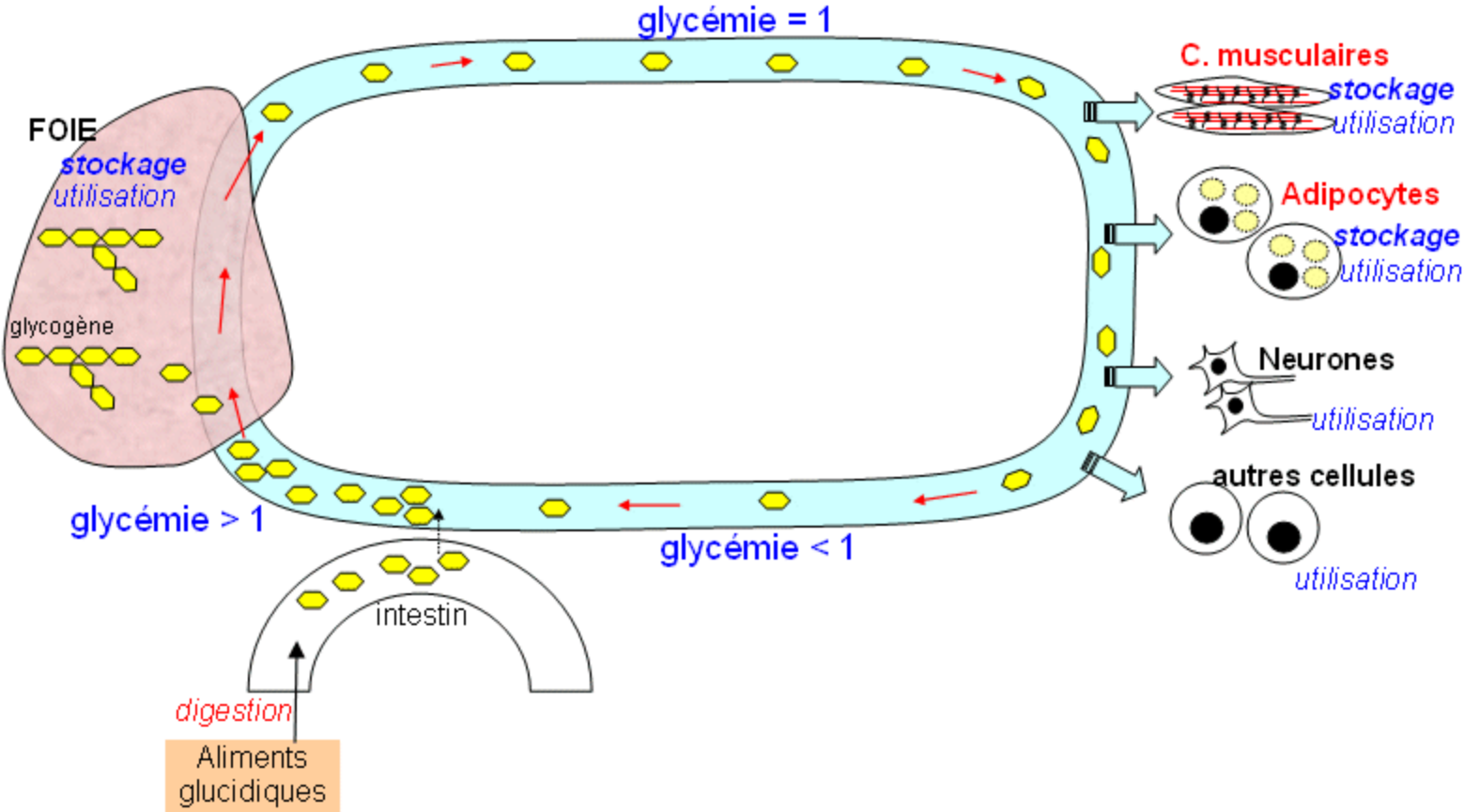
III.4.1. glycémie = concentration plasmatique en glucose



Entrées de glucose, Sorties de glucose

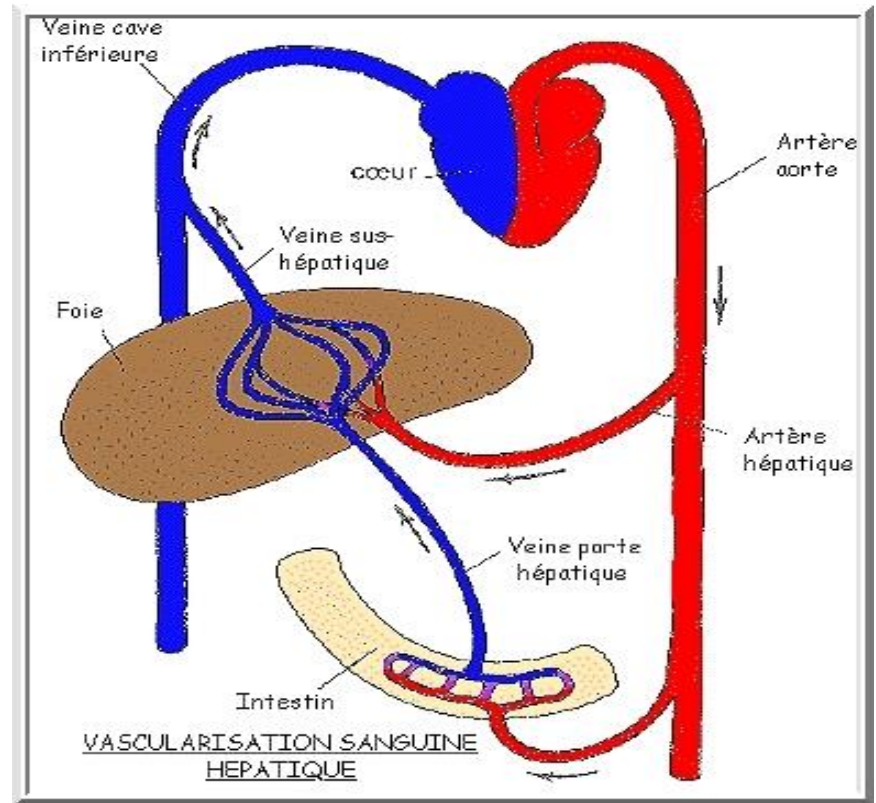
- Glycémie moyenne à jeun : **1 g.L^{-1}** ou **5,5 mmol.L^{-1}**
- Les valeurs normales varient entre **0,8 et 1,2 g.L^{-1}** ou **4,4 et 6,7 mmol.L^{-1}**
- Il y a **hyperglycémie** quand cette valeur est supérieure
Il y a **hypoglycémie** quand elle est inférieure
- La glycémie est maintenue constante par des systèmes de régulation

après un repas



III.4.2. Rôle du foie

a- Rappel anatomique,
veine porte hépatique

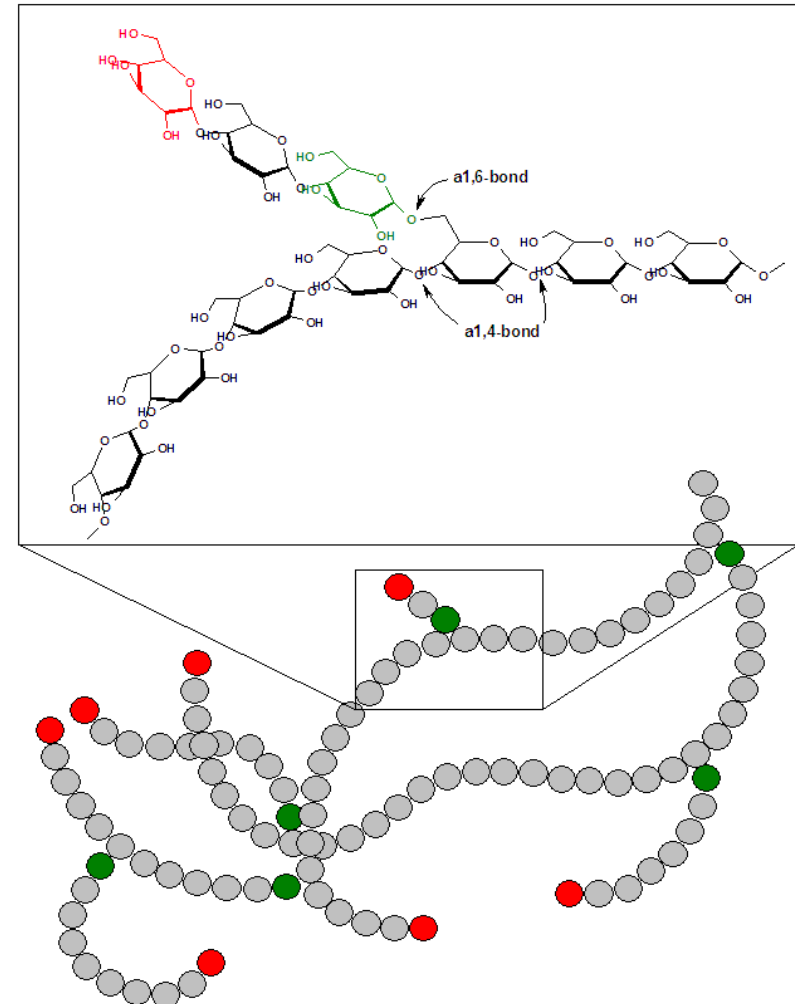
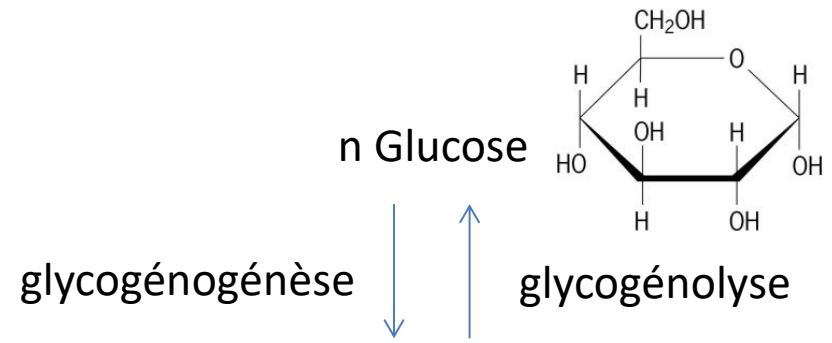


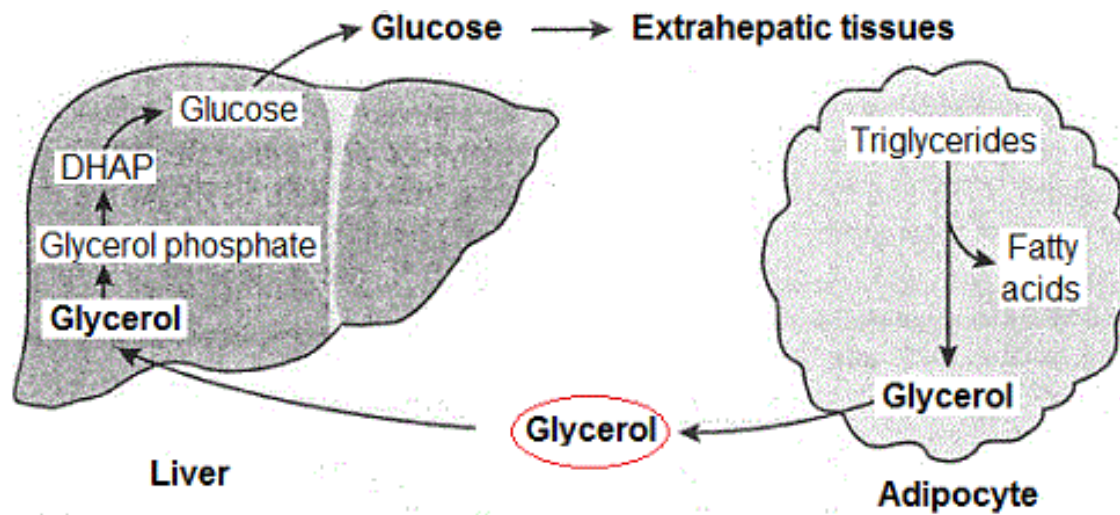
b- Mise en évidence expérimentale

| | Glycémie portale mmol/L | en | Glycémie sus- hépatique |
|--------------------|--|-----------|--|
| À jeun depuis 12 h | 3,8 | | 5,6 |
| 2 h après le repas | 41,3 | | 7,7 |

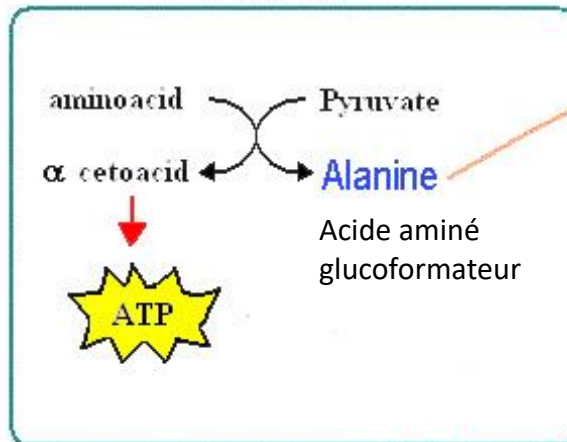
c- fonction glycogénique du foie

- Glycogénogénèse
- Glycogénolyse
- Néoglycogénèse
(synthèse du glucose à partir de précurseurs non-glucidiques)

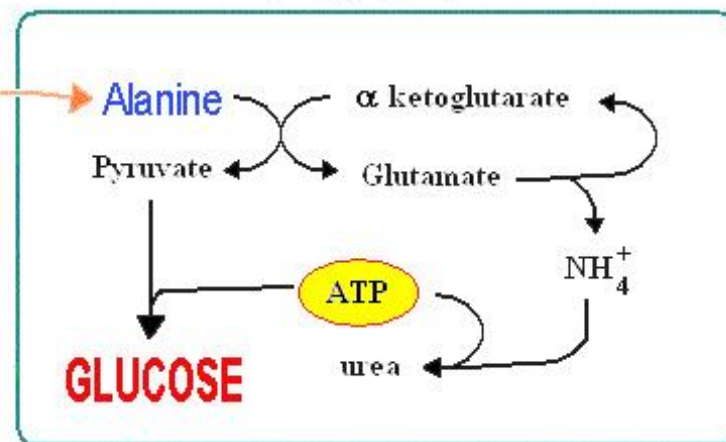




MUSCLE



FOIE



Néoglucogénèse

Rôle « tampon » du foie

■ Période de Jeûne : libération de glucose par le foie

- libération de glucose : 25 g en 3 heures
 - 75% glycogénolyse
 - 25% néoglucogenèse

- utilisation de glucose : 25 g en 3 heures
 - cerveau 18g
 - GR 7 g

■ Repas : 100 g de glucose

- 55 g captés par le foie
 - glycogène
 - TG

- 45 g passent dans la circulation
 - 5 g secteur extra-cellulaire
 - 40 g tissus
 - 25 g : cerveau et GR
 - 15 g : tissu adipeux et muscles

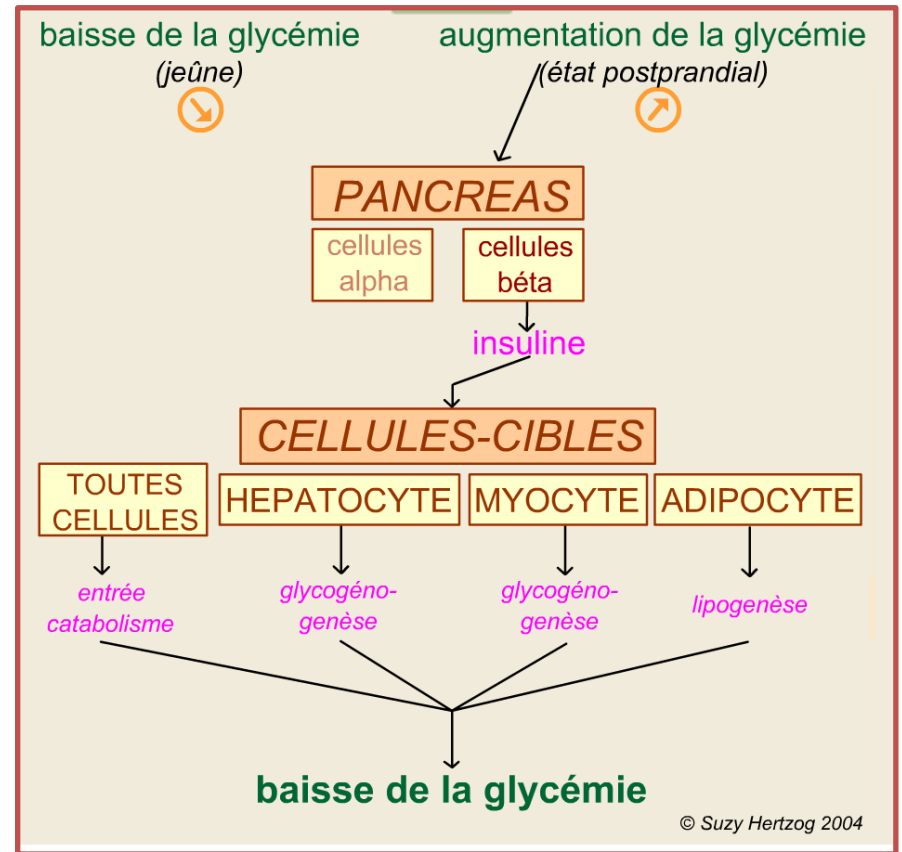
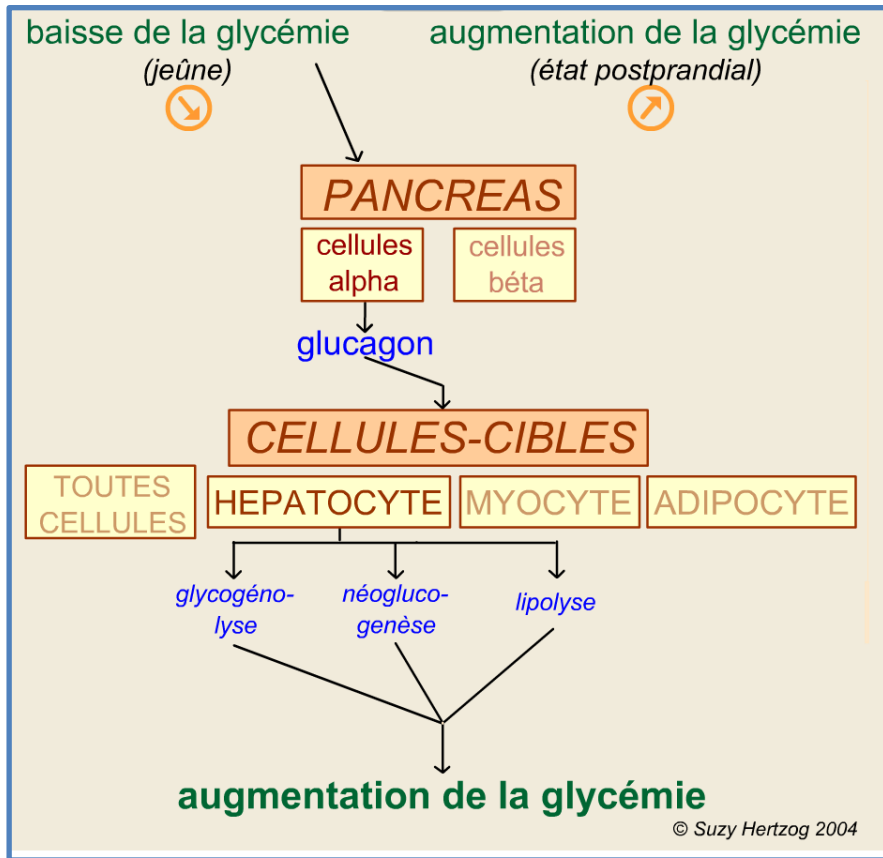
Les réserves en glucides

GLUCIDES

| | |
|--|------------|
| Foie (1,8 kg) : glycogène (4-5%) | 90 – 100 g |
| Muscle (28 kg) : glycogène (1%) | 280 g |
| LEC : glucose (1 g/l x 10 litres) | 10 g |
| | <hr/> |
| | ≈ 400 g |

400 g x 4 kCal/g = 1600 kCal

→ soit réserves énergétiques < 1 jour



Bilan

L'insuline est la principale hormone qui régule l'homéostasie du glucose.

- **Pendant les périodes de repos et de jeûne**, le cerveau consomme près de 60% du glucose. Dans ces conditions, 90% du glucose circulant provient d'une production hépatique qui assure une glycémie stable.
 - **Après un repas**, où le glucose et l'insuline circulants abondent, le muscle squelettique absorbe de 80 à 90% du glucose sanguin, et près de 10% sont trappés par le tissu adipeux. L'insuline agira aussi sur le foie pour supprimer la production hépatique de glucose de manière à rétablir la glycémie le plus rapidement possible, et du même coup, renflouer les réserves hépatiques de glycogènes.
- **les trois principaux tissus cibles de l'insuline sont le muscle squelettique, le tissu adipeux et le foie.**

Le muscle squelettique

- À l'état basal, la contribution du muscle squelettique sur la captation totale du glucose est d'environ 30%, et de plus de 80% après un repas.
- Le muscle squelettique limite les hyperglycémies postprandiales.
- Lorsque les ressources le permettent, le glucose est emmagasiné sous forme de glycogène musculaire qui compte pour près de 70% des réserves glucidiques de tout l'organisme (voir tableau 1).
- Contrairement au foie, le muscle entrepose égoïstement toute cette énergie en attendant la prochaine séance d'exercice qui requerra une grande quantité d'énergie.

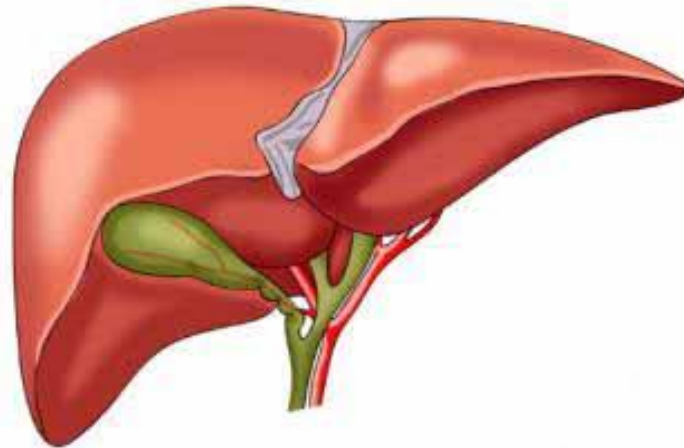
Tableau 1. Distribution des réserves d'énergie (kilojoules) dans les organes d'un homme typique de 70 kg. Tiré et traduit de Cahill, 1976.⁴

| | Glucose / Glycogène | Triglycéride | Protéine mobilisable |
|----------------------|---------------------|--------------|----------------------|
| Sang | 250 | 200 | 0 |
| Foie | 1700 | 2000 | 1700 |
| Cerveau | 30 | 0 | 0 |
| Muscle | 5000 | 2000 | 100000 |
| Tissu adipeux | 330 | 560000 | 170 |



Le foie

- Permet d'éviter les hypoglycémies interprandiales en assurant près de 85% de la production endogène de glucose.
- La glycogénolyse est la production de glucose à partir du glycogène.
- l'insuline inhibe la glycogénolyse.
- La production de glucose à partir de précurseurs non glucidiques est la néoglucogenèse



Le tissu adipeux

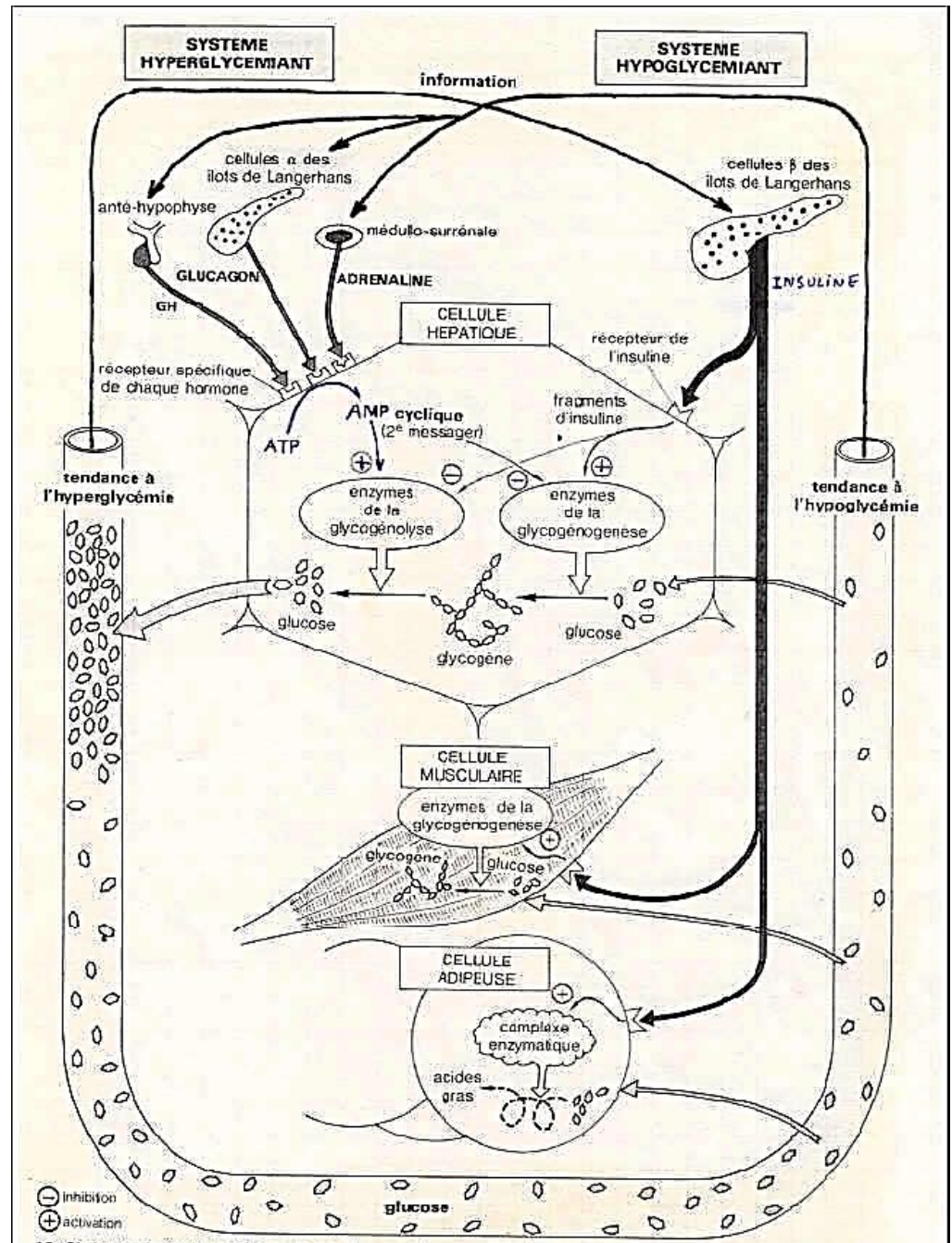
- Le tissu adipeux emmagasine de l'énergie principalement sous forme de triglycérides.
- Ce gras occupe plus de 95% du volume total des adipocytes et représente plus de 80% des réserves d'énergie pour l'organisme (voir tableau 1).
- L'insuline augmente l'entrée de glucose dans les adipocytes qu'ils pourront transformer en pyruvate puis en acide gras.



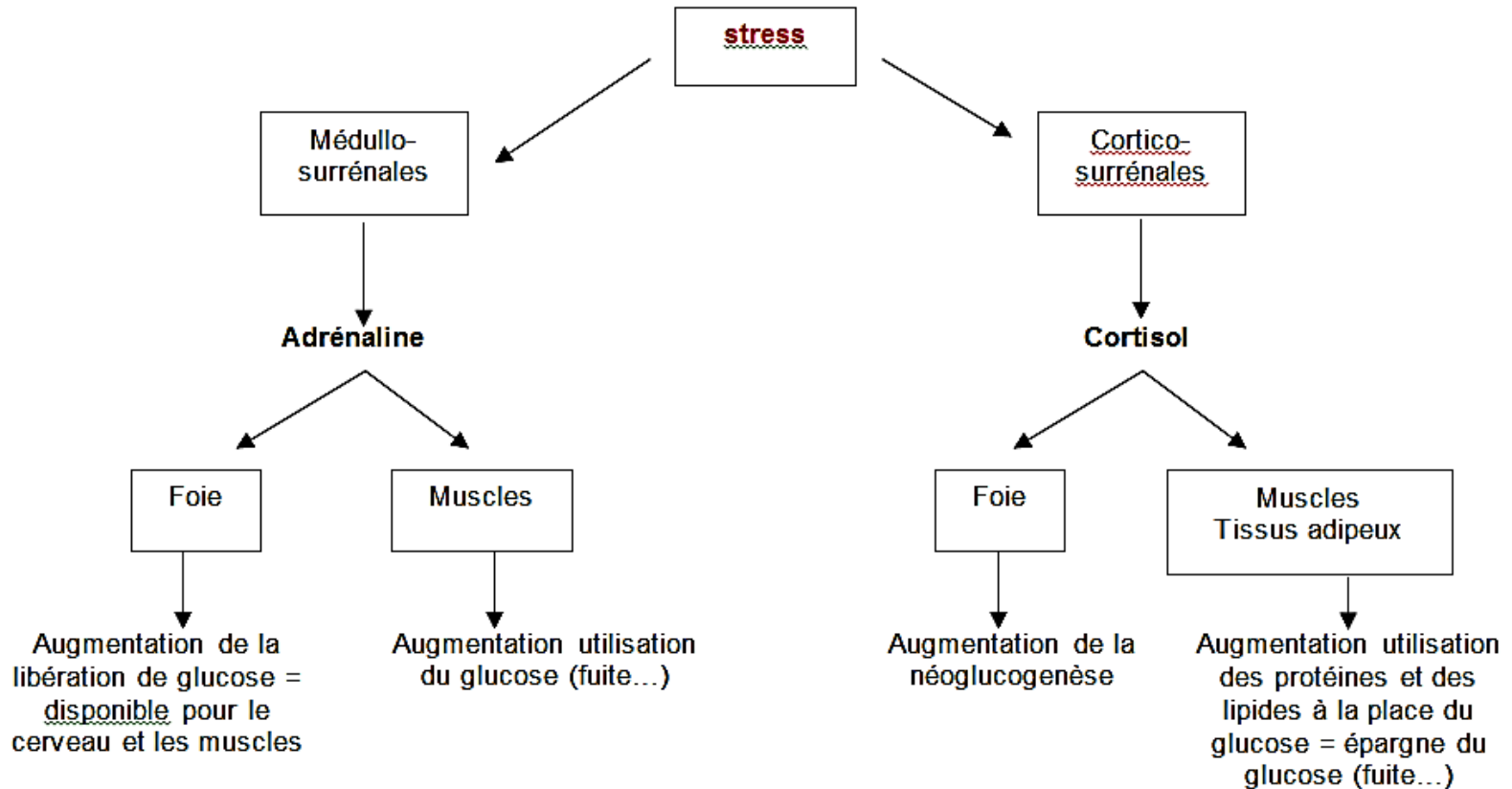
III.4.3. rôle des autres organes

a- autres hormones hyperglycémiantes

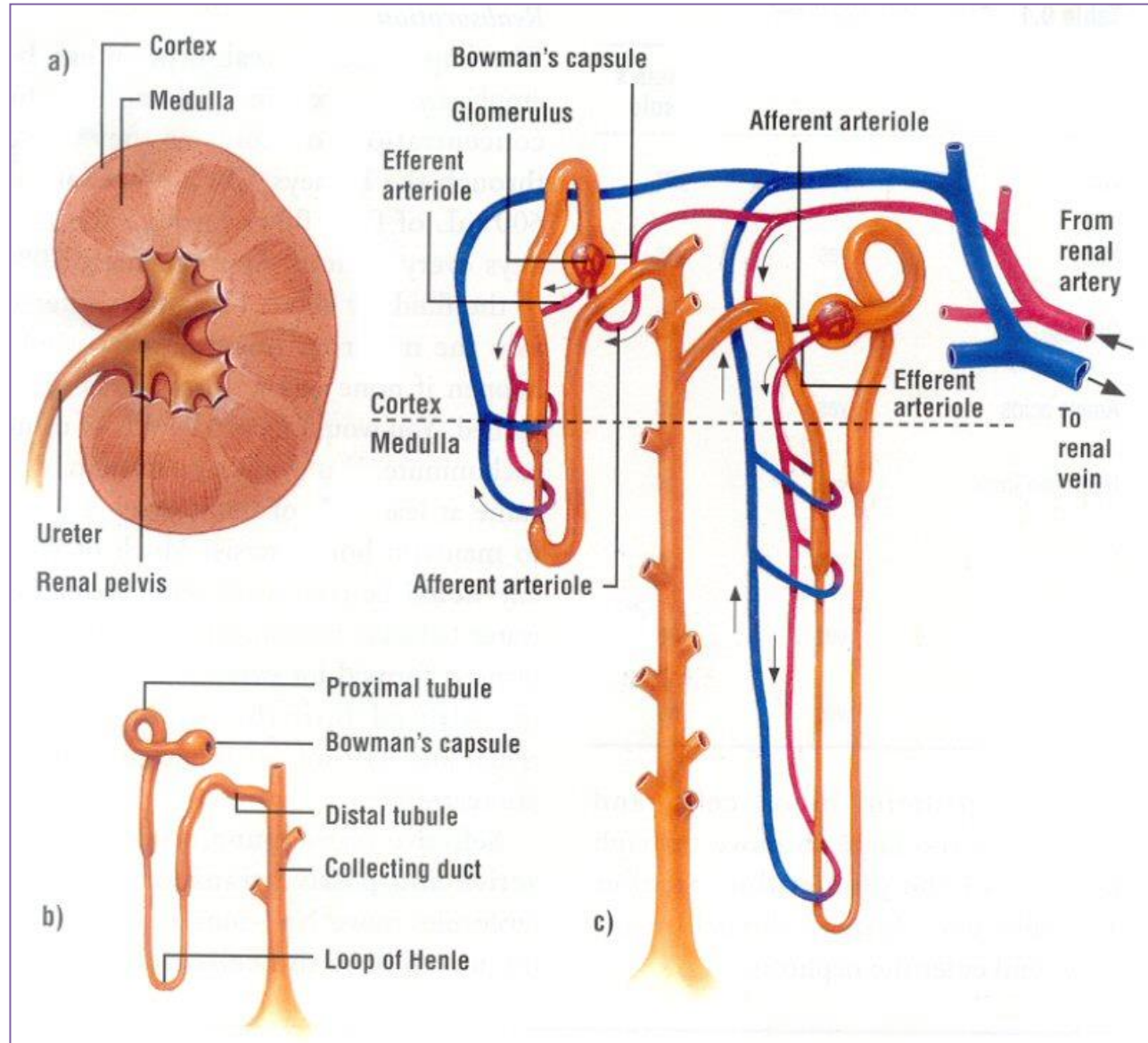
Adrénaline, cortisol, GH

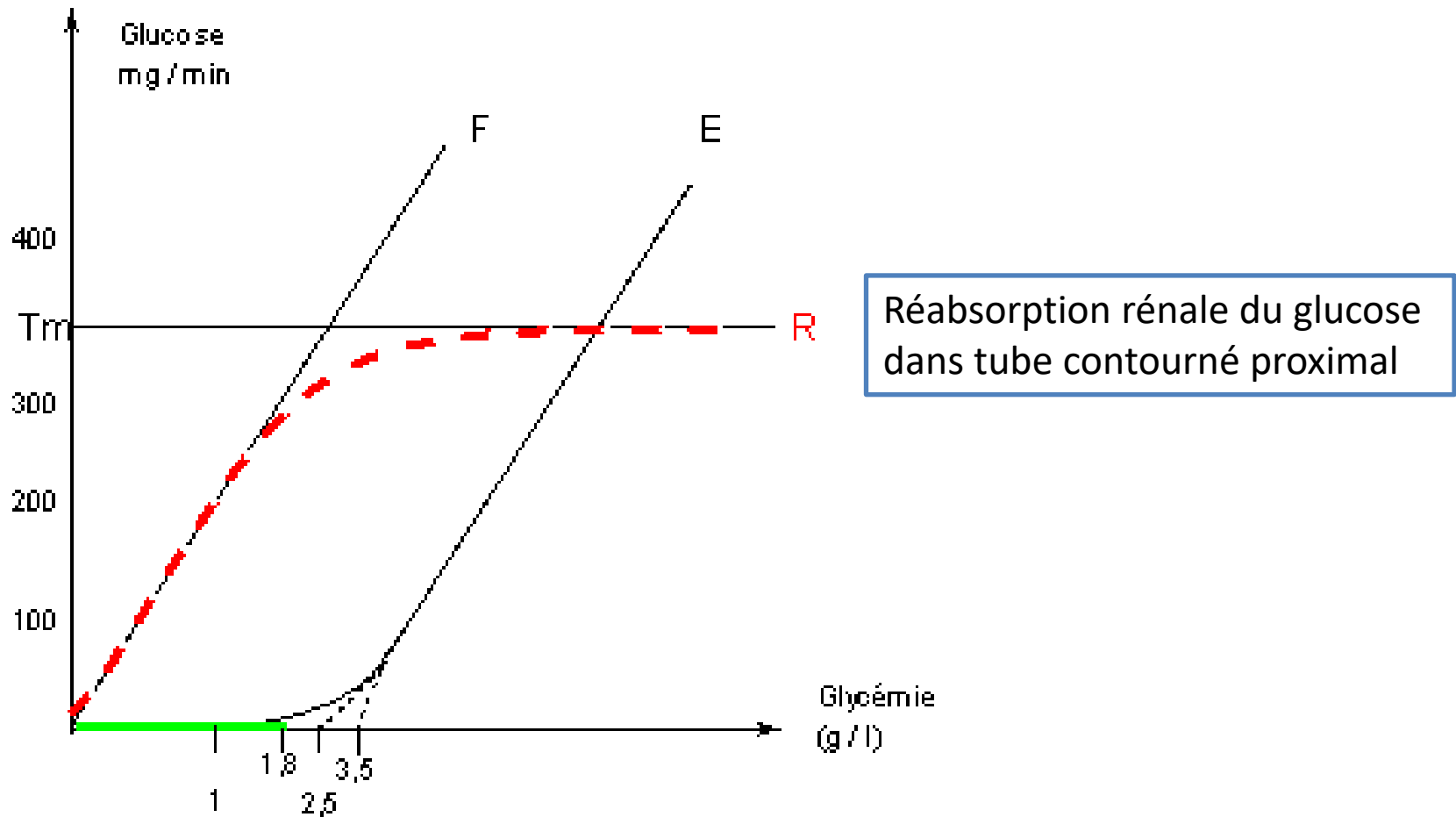


STRESS ET REGULATION DE LA GLYCEMIE



b- reins



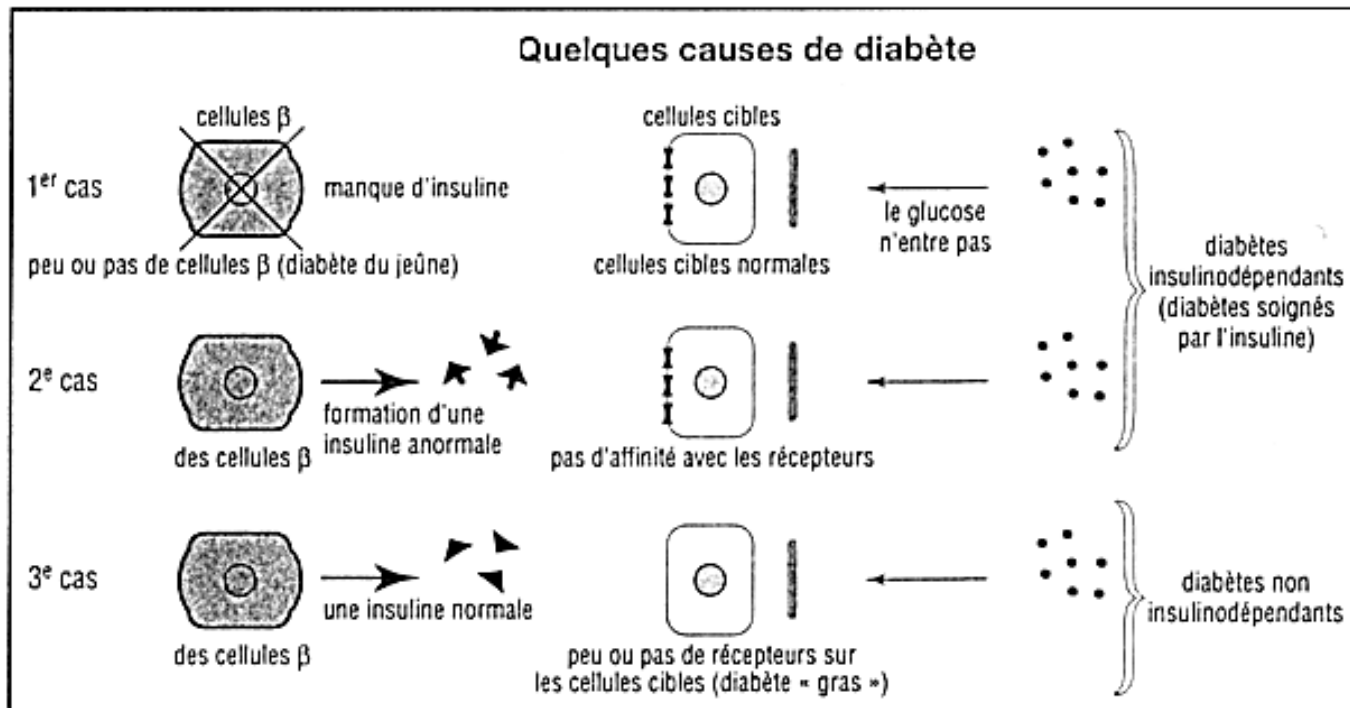


Réabsorption rénale du glucose dans tube contourné proximal

Glycosurie quand glycémie > 1,8 g.L⁻¹

III.5. DIABETES

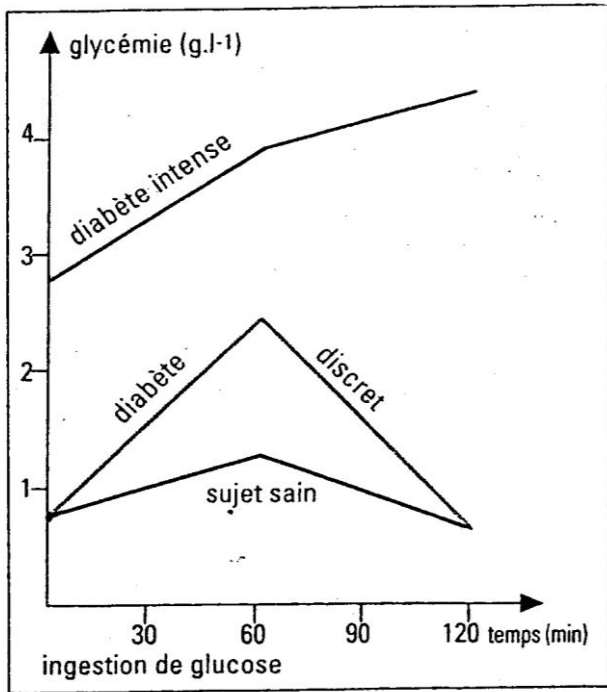
- Nombreux diabètes (insipide, sucré, gestationnel...)
- Diabète sucré = hyperglycémie permanente, $> 1,26$ g/L
- Diabète type II a forte prévalence
- 6500 décès /an en France



| | Type I | Type II |
|--|---|--|
| Noms | Juvénile, maigre, DID | Adulte, gras, DNID |
| Population concernée | Jeunes 7 à 12 ans | Adultes + 40 ans |
| Prévalence | 200 000 en France, soit 10% des D sucrés | 2 millions en France soit 90% des cas |
| Décès | 6500 | |
| Facteurs de risque | Hérédité (10%), | Obésité, sédentarité, hérédité |
| Symptômes Signes cliniques | Apparition brutale Polyurie, polydipsie, perte de poids, fatigue | Moins marqués, d'apparition plus lente |
| Signes paracliniques | Hyperglycémie, glycosurie, cétonurie | |
| Diagnostic | Glycémie à jeun > 1,26 g.L ⁻¹ Test HGPO: hyperglycémie provoquée par voie orale | |
| Étiologie | Maladie auto-immune=destruction des C β des Ilôts de Langerhans par des auto-anticorps d'où l'absence d'insuline | Résistance progressive à l'action de l'insuline |
| Traitement | Insulinothérapie=injection IM quotidienne d'insuline, pompe Greffe? | Diététique Médicaments hypoglycémiants per os: sulfamides, biguanides Insuline si besoin |
| Complications à long terme (10-20 ans) | <ul style="list-style-type: none"> . vasculaires: macroangiopathie = athérosclérose->cardiopathie <li style="padding-left: 40px;">microangiopathie=AVC, cécité(rétinopathie diabétique), insuffisance rénale . neuropathies: perte de sensibilité, impuissance . maux perforants plantaires = ulcérations des pieds -> amputation . fœtopathie (surveillance de la femme enceinte) | |

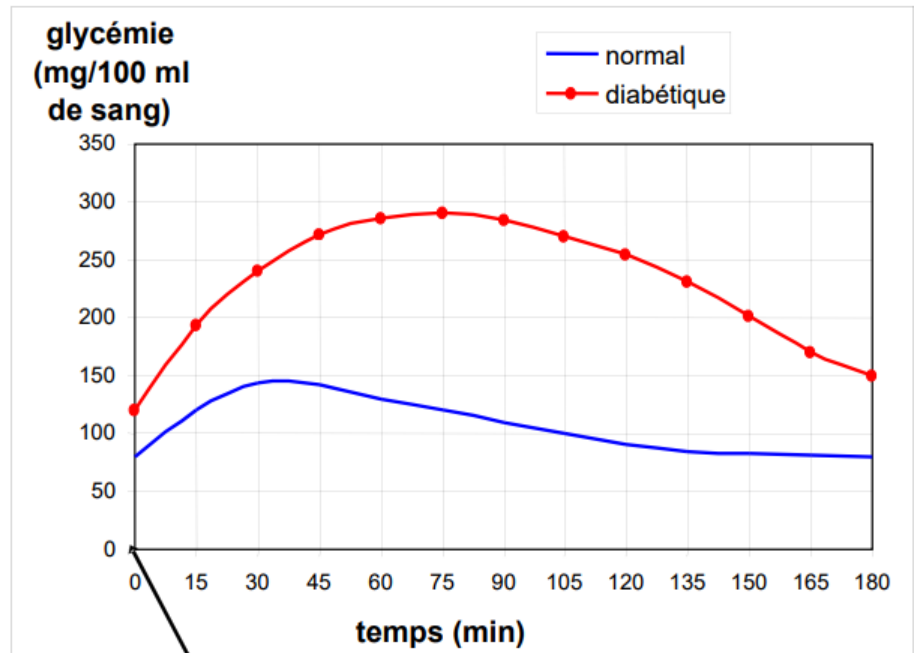
Conséquences de l'absence d'insuline

- Sur les organes cibles : le glucose pénètre mal dans les cellules (GLUT4) musculaires et adipeuses entre autres
- Lipolyse du tissu adipeux
- Protéolyse musculaire
- Glycogénolyse et néoglucogénèse dans foie
- Production de corps cétoniques par foie, pouvant aboutir à acidose puis coma diabétique
- L'hyperglycémie induit une glycosurie (transporteurs rein saturés) qui induit à son tour une polyurie, induisant la polydipsie



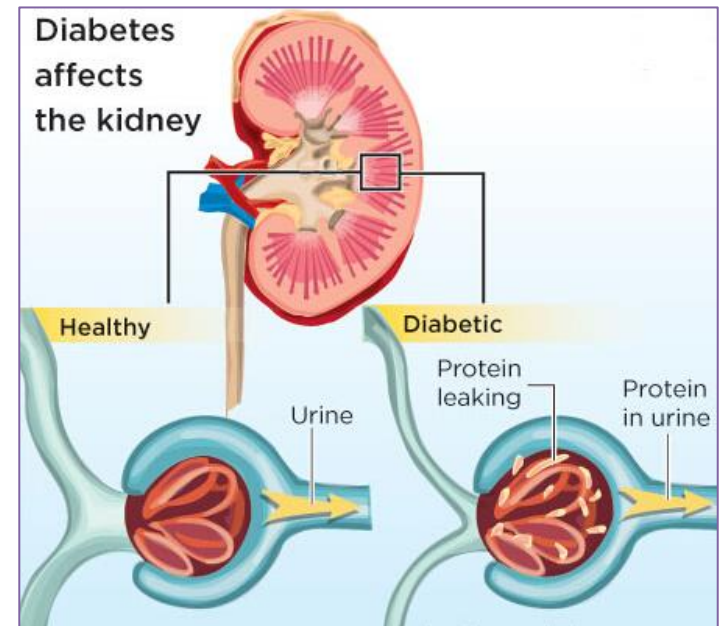
Test de tolérance au glucose (75 g per os)

HGOP = test de tolérance au glucose



Complications à long terme

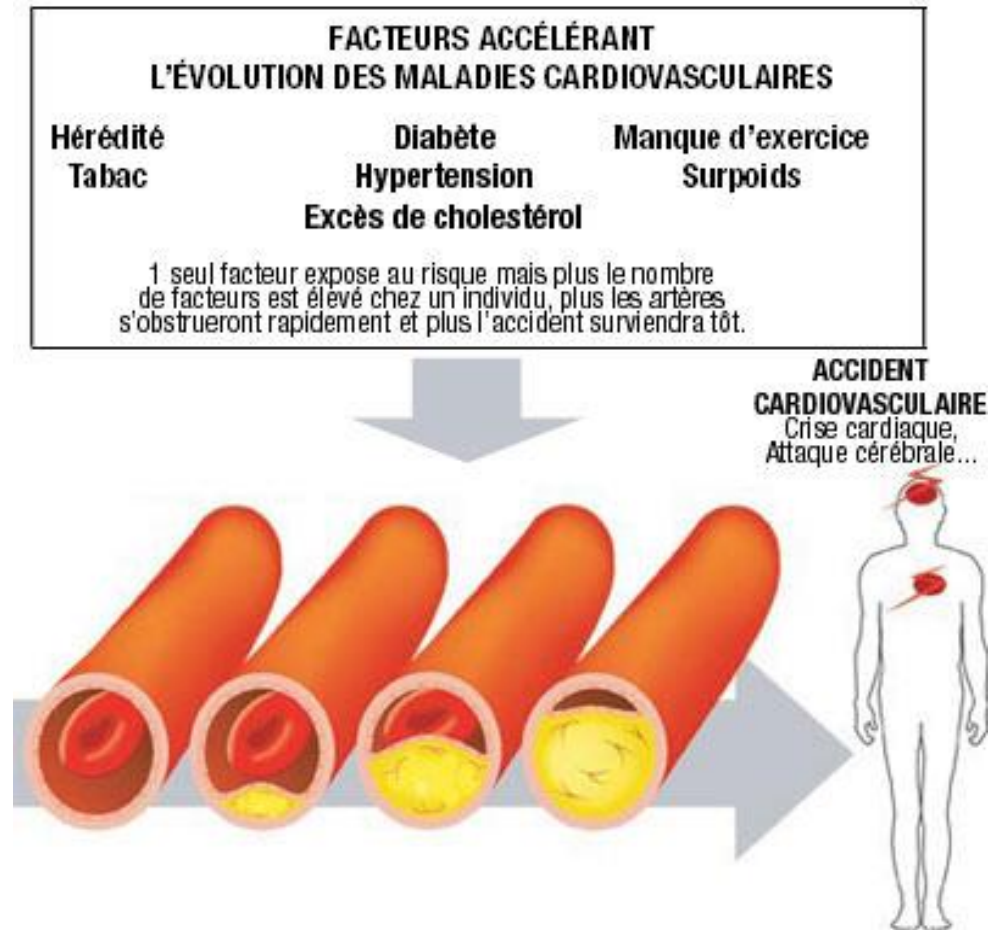
- Microangiopathies : rétinopathie et néphropathie diabétique
- Provoque cécité et insuffisance rénale



En France, 50% des rétinopathies menaçant la fonction visuelle concerne le DNID.

La néphropathie diabétique (ND) est la **première cause d'insuffisance rénale terminale** dans les pays occidentaux : 25 à 50 % des patients arrivant en insuffisance rénale terminale.

- Macroangiopathies : athérosclérose et artérite des membres inférieurs, avec claudication intermittente, puis douleur puis gangrène, avec **maux perforants plantaires**.



15/09/08
12 01:33

Les lésions avant angioplastie

lésion étendue

Sténose courte

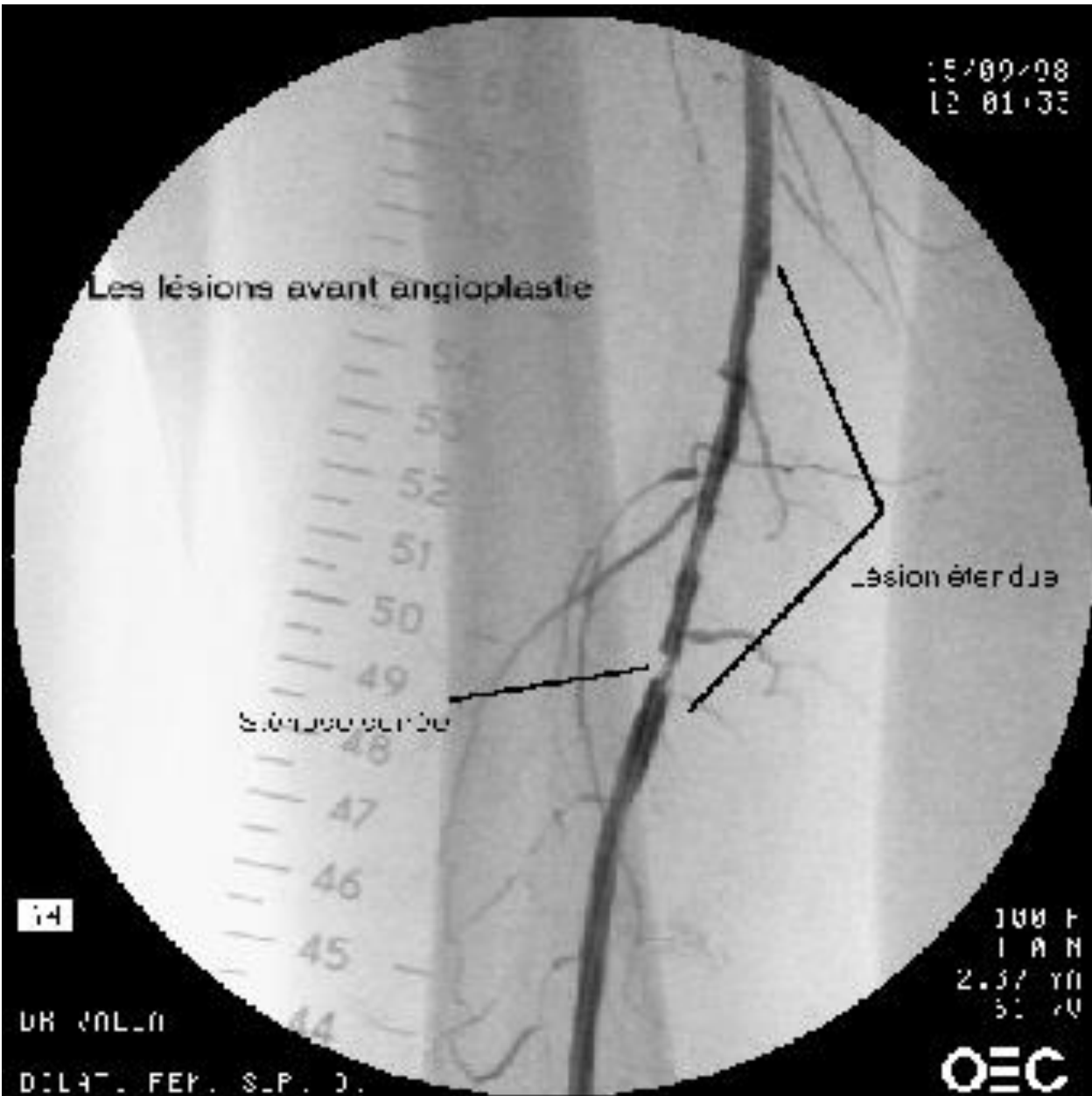
14

DR JOLLI

DILAT. FER. S.P. J.

100 F
1 A M
2.37 Y0
31 70

OEC



Neuropathies :

La forme la plus fréquente est la polyneuropathie distale et symétrique. Cette expression médicale signifie une atteinte de plusieurs nerfs (*poly* en grec signifie *plusieurs*) circulant dans les deux membres inférieurs (*symétrique*) et se manifestant surtout au niveau des pieds (*distale*). L'atteinte des pieds est si fréquente et si grave lorsque s'est installée une neuropathie, qu'elle fait du pied du diabétique, dans cette circonstance, un organe sur lequel il faut veiller de manière constante, lui accordant des soins de prévention d'une extrême importance.

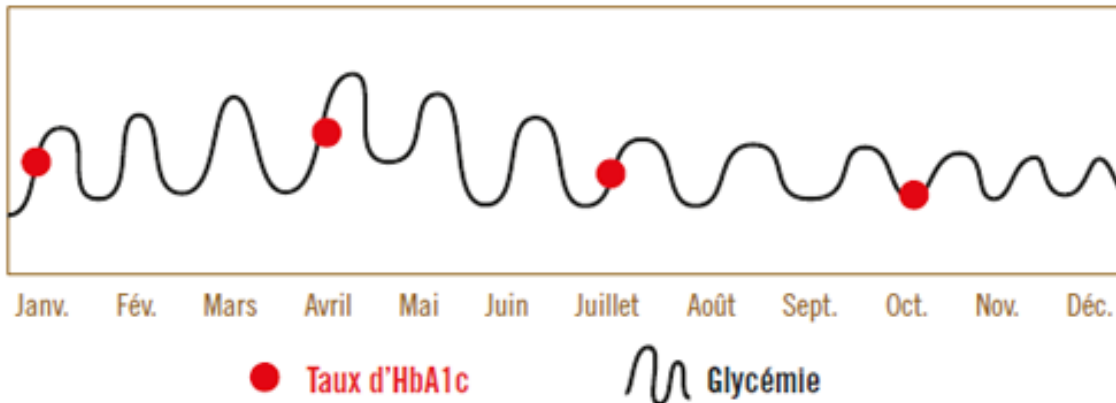
clic pour plus de détails



Le traitement

- Insulinothérapie, en injection IM
- Insuline rapide et insuline lente (à action retardée)
- Surveillance glycémie et hémoglobine glyquée

HbA1c est le reflet du **taux moyen de sucre dans le sang** (glycémie) sur une durée d'environ 3 mois

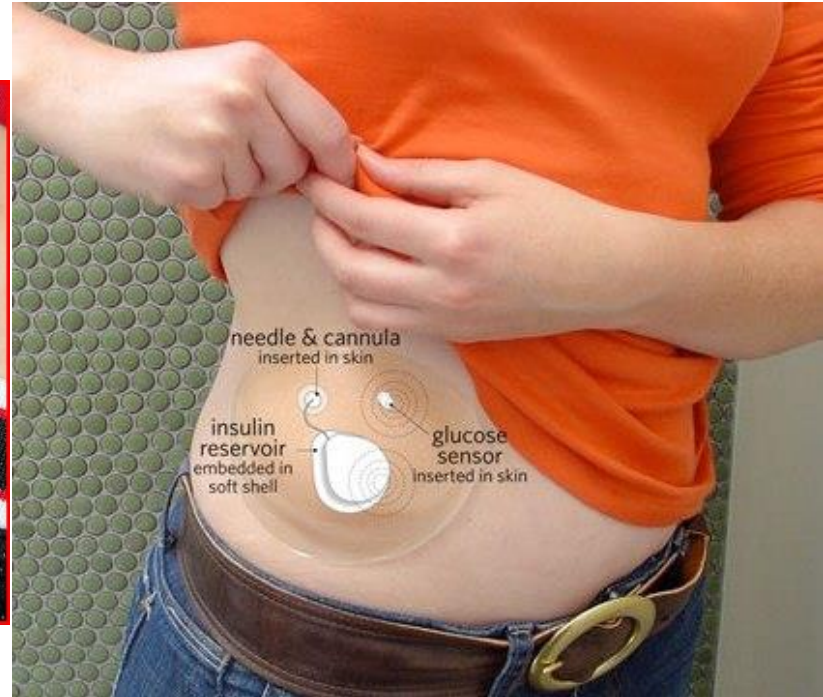


| HbA1c | Moyenne des glycémies |
|-------|-----------------------|
| 7 % | 1,54 g/l |
| 9 % | 2,12 g/l |
| 12 % | 2,98 g/l |

Les différents types d'insuline

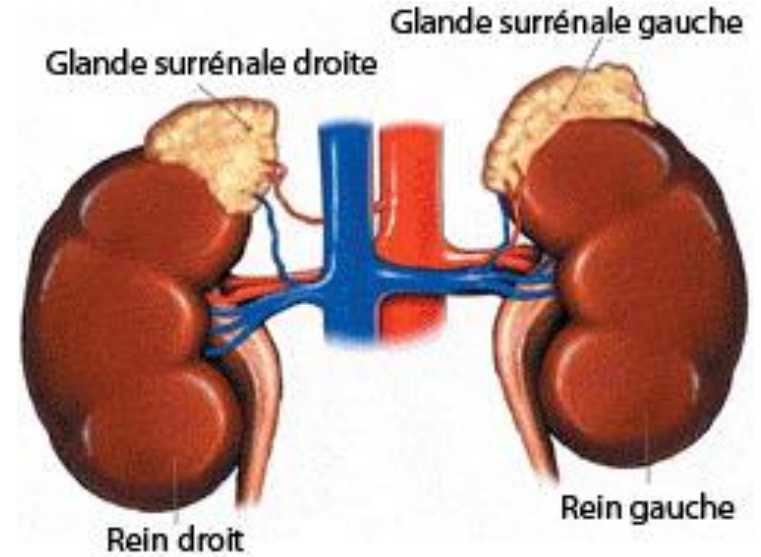
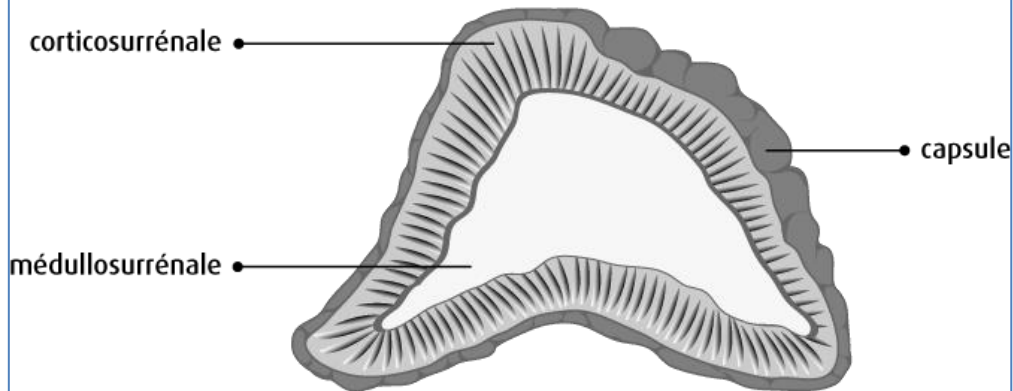
| | Cinétique | | | DCI | Spécialités |
|--|-----------|---------|---------|---|--|
| | Début | Pic | Durée | | |
| Analogues rapides (« ultrarapides ») | 15 min | 0,5-2 h | 3 -5 h | Ins. asparte Ins. glulisine Ins. lispro | Novorapid® Apidra® Humalog® |
| Rapide (« standard ») | 30-60 min | 1,5-4 h | 5-8 h | Insuline | Actrapid® Umuline rapide® Insuman rapid® |
| Action intermédiaire | 1-4 h | 4-12 h | 18-24 h | Insuline NPH (ou isophane) | Insulatard NPH® Umuline NPH® |
| Analogues lents | 2-4 h | NA | 24 h | Ins. détémir Ins. glargine | Levemir® Lantus® |

Rq : Insuline fabriqué par organismes génétiquement modifiés



IV/ Les Surrénales

Glande surrénale en coupe



le cortex surrénal ou corticosurrénale, situé en périphérie et qui représente 80 à 90% de la glande.

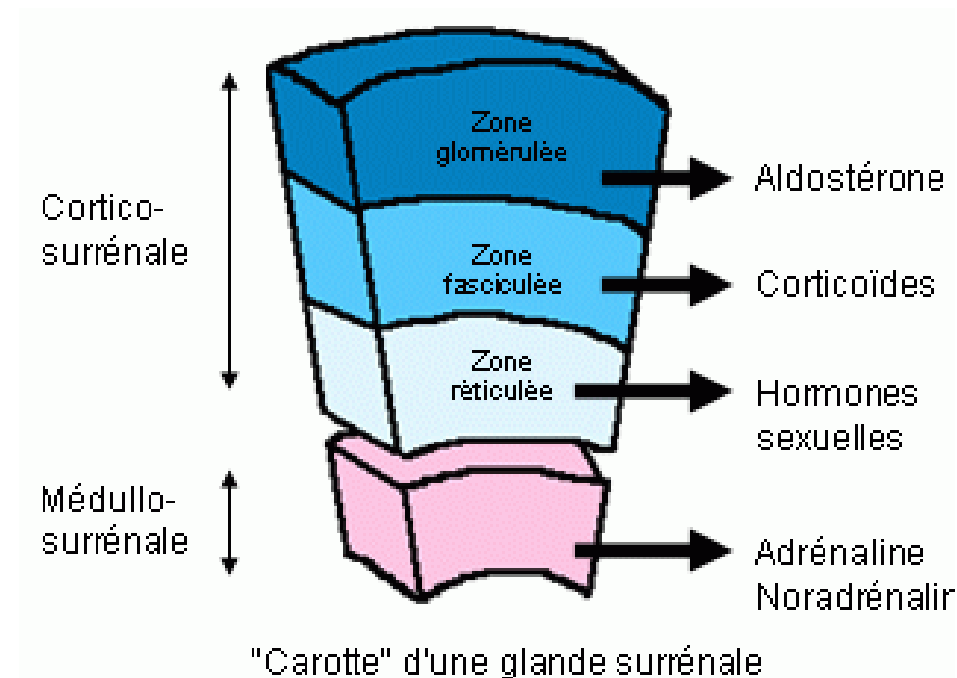
Il produit des hormones stéroïdes indispensables à la vie.

la médulla surrénale ou médullosurrénale, située au centre et qui représente 10 à 20% de la glande. Elle produit trois hormones appartenant aux catécholamines : adrénaline, noradrénaline et dopamine.

IV.1. La corticosurrénale

est divisée en trois zones, sécrétant des hormones différentes :

- **zone glomérulée** : hormones **minéralocorticoïdes** (aldostérone), qui influent sur l'homéostasie du Na^+ et K^+ .
- **zone fasciculée** : **glucocorticoïdes**, qui influent sur l'homéostasie du glucose.
- **zone réticulée** : sécrète de petites quantités d'**androgènes**, hormones stéroïdes à effet masculinisant.

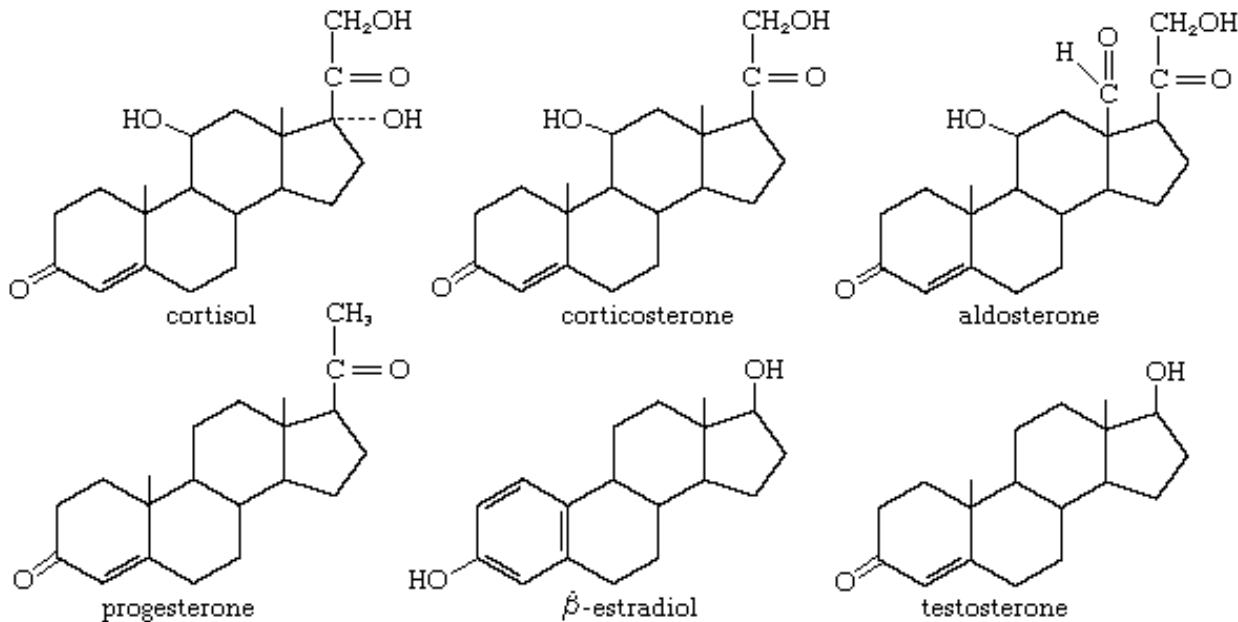


L'aldostérone est le principal minéralocorticoïde

Elle remplit plusieurs rôles dans l'organisme :

- régule l'homéostasie du Na⁺ et du K⁺
- contribue à la régulation de la pression et du volume sanguin
- favorise l'excrétion des ions H⁺ dans l'urine pour éviter une acidose sanguine.

La régulation de sa sécrétion fait intervenir le système rénine – angiotensine



Les **glucocorticoïdes** comprennent le **cortisol** (ou hydrocortisone, le plus abondant et ayant 95% de l'activité des glucocorticoïdes), la **corticostérone** et la **cortisone**.

Les glucocorticoïdes assurent plusieurs fonctions :

(1) La régulation du métabolisme énergétique de la plus grande partie des cellules de l'organisme, en permettant un ajustement du métabolisme en fonction des périodes d'absorption de la nourriture après les repas et des périodes de jeûne.

Accélération de la dégradation des protéines dans le muscle

Néogluco-génèse dans le foie à partir d'acides aminés

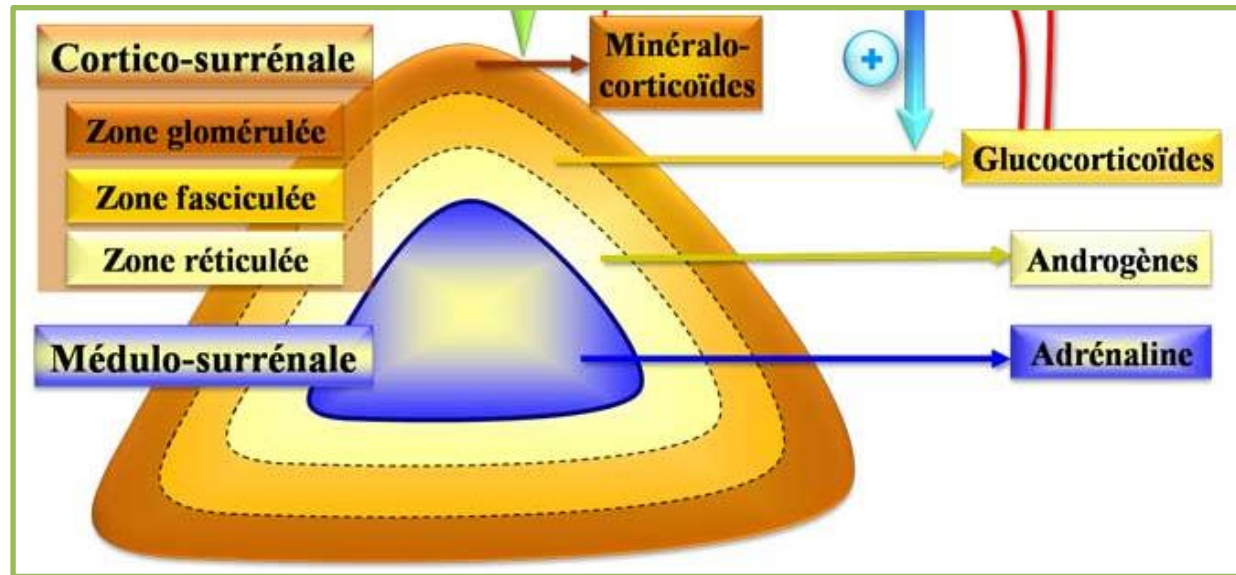
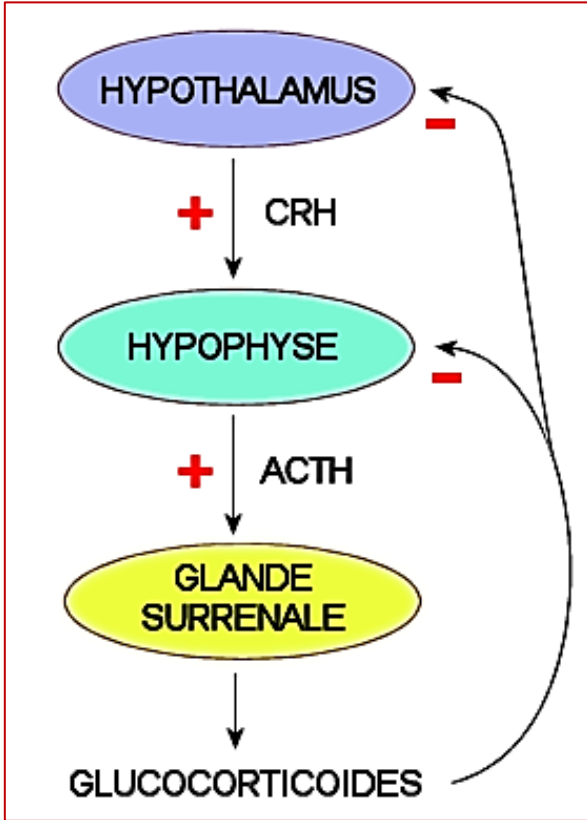
Lipolyse

(2) La résistance au stress (exercice physique, jeûne, peur, températures extrêmes, hémorragies...) grâce notamment au glucose additionnel libéré par néogluco-génèse.

(3) Effet anti-inflammatoire en inhibant les leucocytes intervenant dans la réponse inflammatoire. Mais simultanément ils retardent la réparation des tissus et donc la cicatrisation.

(4) Affaiblissement de la réponse immunitaire à fortes doses (peuvent être utilisés comme traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet de greffe.

Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes

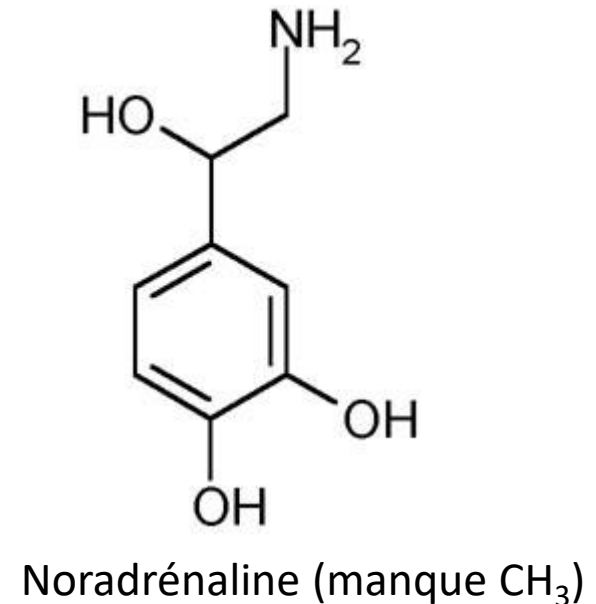
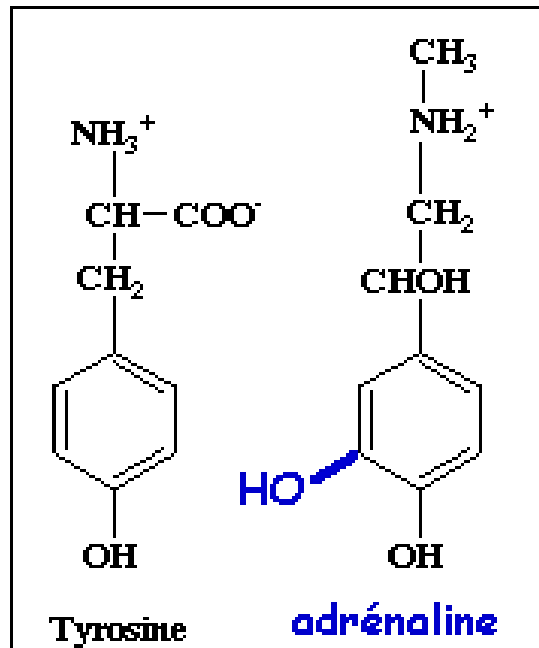


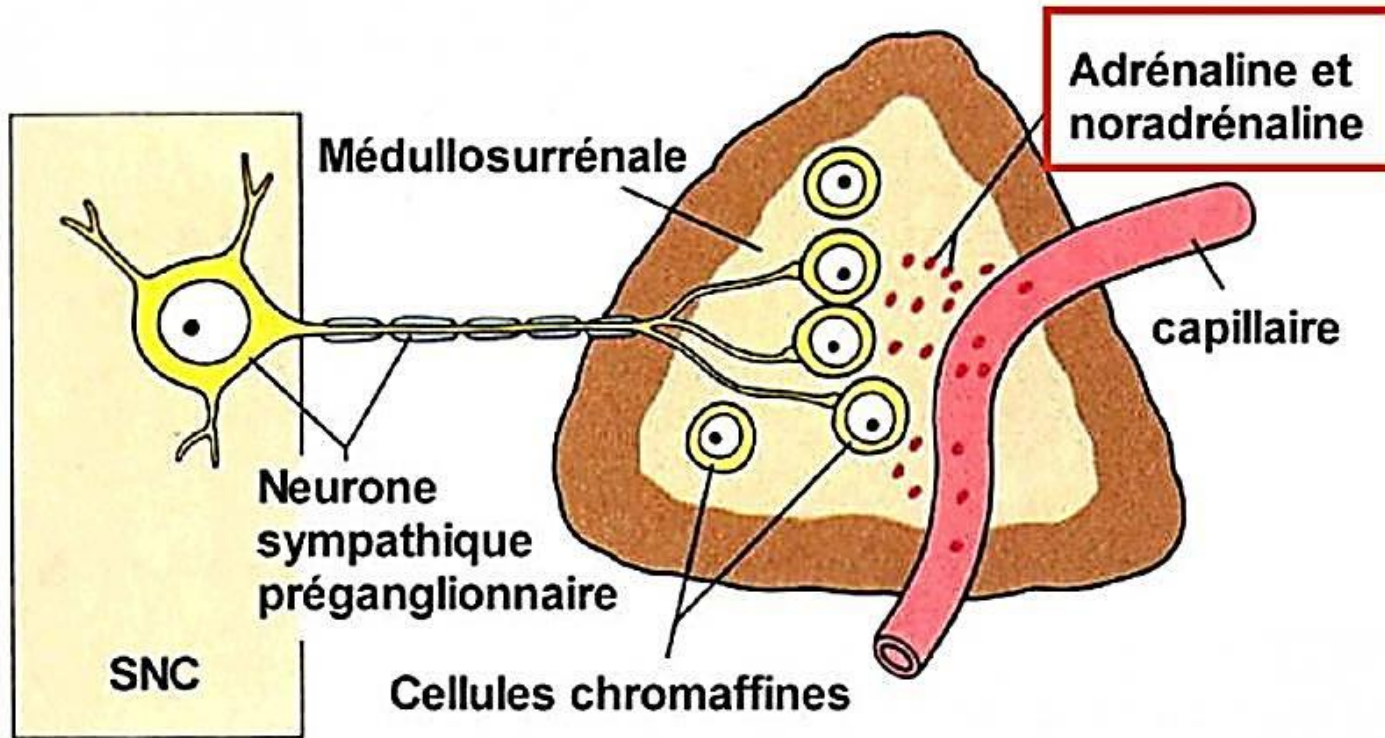
IV.2. La médullosurrénale

est en réalité un **ganglion modifié du SNA sympathique**. *Les cellules (neurones) sont **dépourvues d'axones** et forment des amas autour des vaisseaux sanguins. Elles ne sécrètent pas de neurotransmetteur mais des hormones.*

Ces cellules sont appelées **cellules chromaffines** et reçoivent des stimulations par des neurones préganglionnaires du nerf splanchnique appartenant au SNA sympathique.

Les deux principales hormones produites sont l'**adrénaline** (80%) et la **noradrénaline** (20%).





En cas de stress ou d'exercice physique, les neurones préganglionnaires du SNA sont stimulés et libèrent de l'Ach. L'Ach stimule la sécrétion d'Adrénaline et de Noradrénaline par la médullosurrénale.

Ces hormones de la médullosurrénale ne sont pas indispensables à la survie de l'organisme car elles ne font qu'intensifier les réactions sympathiques de l'organisme :

- Augmentation du débit cardiaque et la pression artérielle
- Augmentation du débit sanguin vers le cœur, le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux
- Dilatation des voies respiratoires
- Élévation du taux de glucose et d'AG dans le sang
- Toutes ces réactions permettent à l'organisme de combattre de stress.

Autres hormones

- Rein : EPO, rénine
- TD : gastrine, sécrétine, CCK, GLP, somatostatine, ghréline...
- Foie : angiotensine, Hepcidine, IGF...
- Thymus : thymopoïétine
- Épiphyse : mélatonine
- Placenta : HCG et autres
- Cœur : facteur natriurétique atrial
- Tissu adipeux : leptine...