

## Ecrit CAPES 3 : Le foie et ses fonctions chez les Mammifères

### Introduction :

Le foie est un organe situé en général dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale. La dissection d'un Mammifère (Cf. schéma ci-dessous) nous montre trois choses :

### Appareil digestif d'un cobaye (*Cavia cobaya*) : vue ventrale

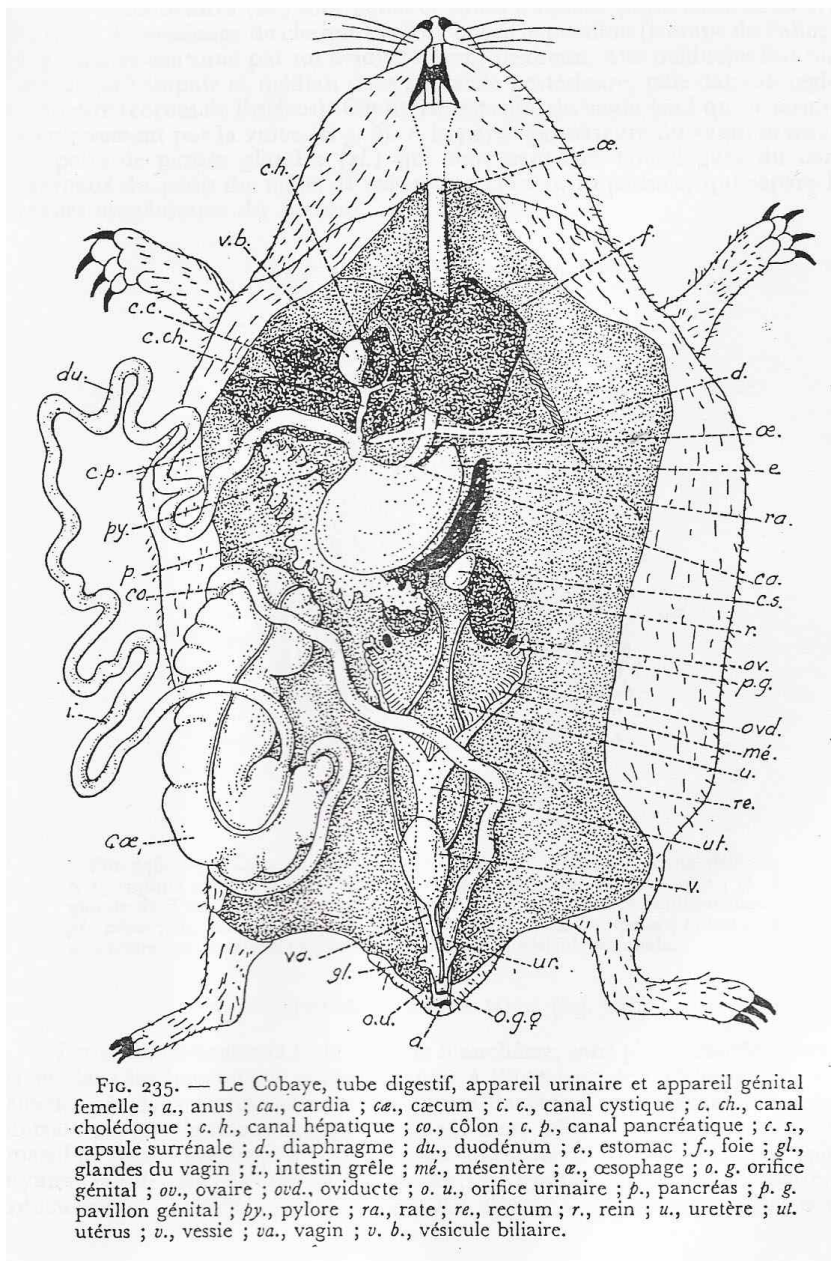
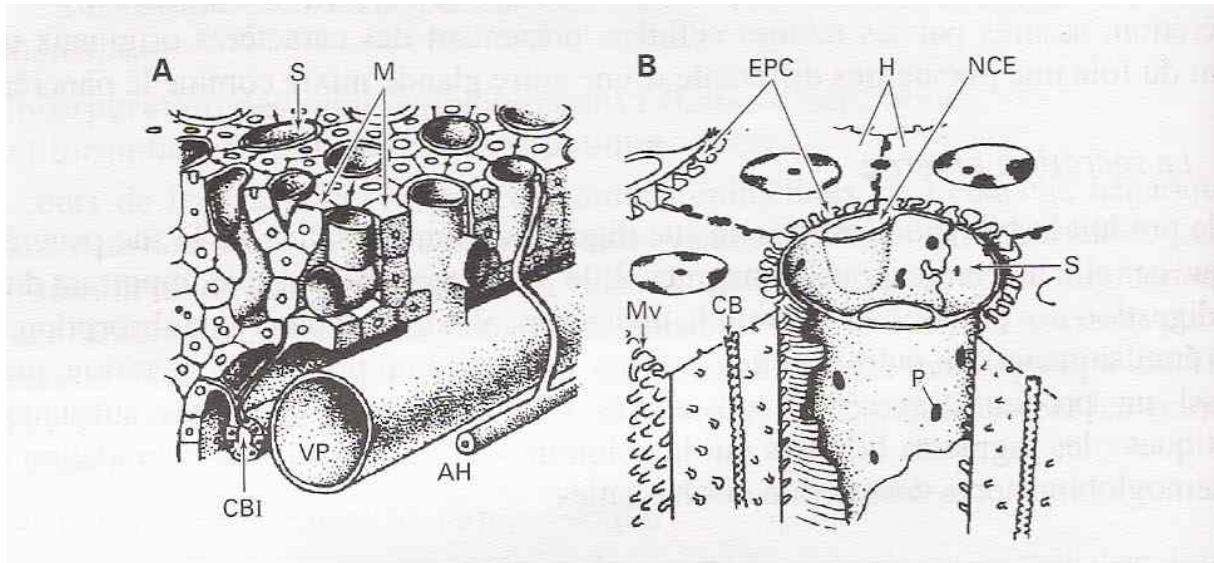


FIG. 235. — Le Cobaye, tube digestif, appareil urinaire et appareil génital femelle ; a., anus ; ca., cardia ; œ., cæcum ; c. c., canal cystique ; c. ch., canal cholédoque ; c. h., canal hépatique ; co., cølon ; c. p., canal pancréatique ; c. s., capsule surrénale ; d., diaphragme ; du., duodénum ; e., estomac ; f., foie ; gl., glandes du vagin ; i., intestin grêle ; mé., mésentère ; œ., œsophage ; o. g. orifice génital ; ov., ovaire ; ovd., oviducte ; o. u., orifice urinaire ; p., pancréas ; p. g. pavillon génital ; py., pylore ; ra., rate ; re., rectum ; r., rein ; u., uretère ; ut. utérus ; v., vessie ; va., vagin ; v. b., vésicule biliaire.

Tixier A. Gaillard J.M. : Anatomie animale et dissection p.362

- Le foie est un organe volumineux généralement plurilobé (4 lobes chez l'Homme)
- Le foie est annexé à un autre organe : la vésicule biliaire et est relié au tube digestif par un canal : le cholédoque ; ceci est à relier aux fonctions exocrines du foie.
- Le foie est un organe richement vascularisé ; il reçoit du sang oxygéné par le système artériel (artère hépatique) et le sang ressort par des veines (les veines sus-hépatiques au nombre de deux chez l'Homme). Il possède de plus la particularité de recevoir directement du sang veineux par la veine porte hépatique qui draine la plus grande partie des viscères (intestin, pancréas, rate..). Cette riche vascularisation peut être mise en relation avec le rôle endocrine du foie.



**Planche 10.15. Foie.**

**A :** Parenchyme hépatique humain au voisinage d'un espace porte (d'après Elias).  
**B :** Ultrastructure du foie de Mammifère (d'après Elias).

AH : Artère hépatique ; CB : Canalicule biliaire ; CBI : Canal biliaire intra-hépatique ;  
 CE : Cellules endothéliales ; EPC : Espace péricapillaire ou espace de Disse ; G :  
 Golgi ; Gl : Glycogène ; H : Hépatocyte ; He : Hématie ; M : Muralium ; Mv :  
 Microvillosités ; NCE : Noyau de cellule endothéliale ; P : Pore ; RG : Réticulum  
 granulaire ; RL : Réticulum lisse ; S : Sinusoïde ; VP : Veine porte.

*Beaumont A. Cassier. P : Biologie animale Les Cordés : anatomie comparée des Vertébrés  
 p.432*

L'examen d'un morceau de foie au microscope, à la loupe ou même simplement à l'œil nu permet de constater qu'il est essentiellement formé par la juxtaposition d'une multitude de petits organes allongés, à section polygonale, de la grosseur d'une tête d'épingle ; ce sont les lobules hépatiques ; ils se voient très bien chez le porc, moins bien chez l'Homme.

Chacun de ces lobules est constitué par des travées rayonnantes de cellules hépatiques. Dans les minces lames conjonctives qui unissent les lobules entre eux se ramifient les artérioles et les veinules portes hépatiques. Puis elles se résolvent en un très grand nombre de capillaires sanguins de grand diamètre (capillaires sinusoides) presque rectilignes qui pénètrent radialement à l'intérieur du lobule entre les travées d'hépatocytes et se jettent dans la veine centrolobulaire qui parcourt l'axe du lobule. Les veines centrolobulaires des différents lobules confluent dans les veines sus-hépatiques.

L'étude de cet organe sera restreinte aux Mammifères, dont les formes actuelles peuvent être caractérisées par les éléments suivants :

-Ce sont des Vertébrés à poils, endothermes (le plus souvent homéothermes) chez qui la mandibule est formée d'un seul os : le dentaire portant (à de rares exceptions près) des dents différenciées (incisives, canines, prémolaires et molaires).

Le développement est soit ovipare (Protothériens) soit vivipare (Thériens divisés en deux groupes : les Métathériens et les Euthériens) et les femelles allaitent leurs petits.

Le foie est un organe vital : son ablation ou sa destruction entraînent un coma puis la mort en quelques heures. D'ailleurs, dans l'Antiquité, les Grecs pensaient que le foie était le siège de l'esprit (Cf. Prométhée). Le foie est donc un organe d'une importance capitale, aussi bien par son volume relatif (1,5 kg chez l'Homme) que par la diversité des fonctions qu'il assume. C'est cette importance fonctionnelle que nous allons développer au cours de ce devoir.

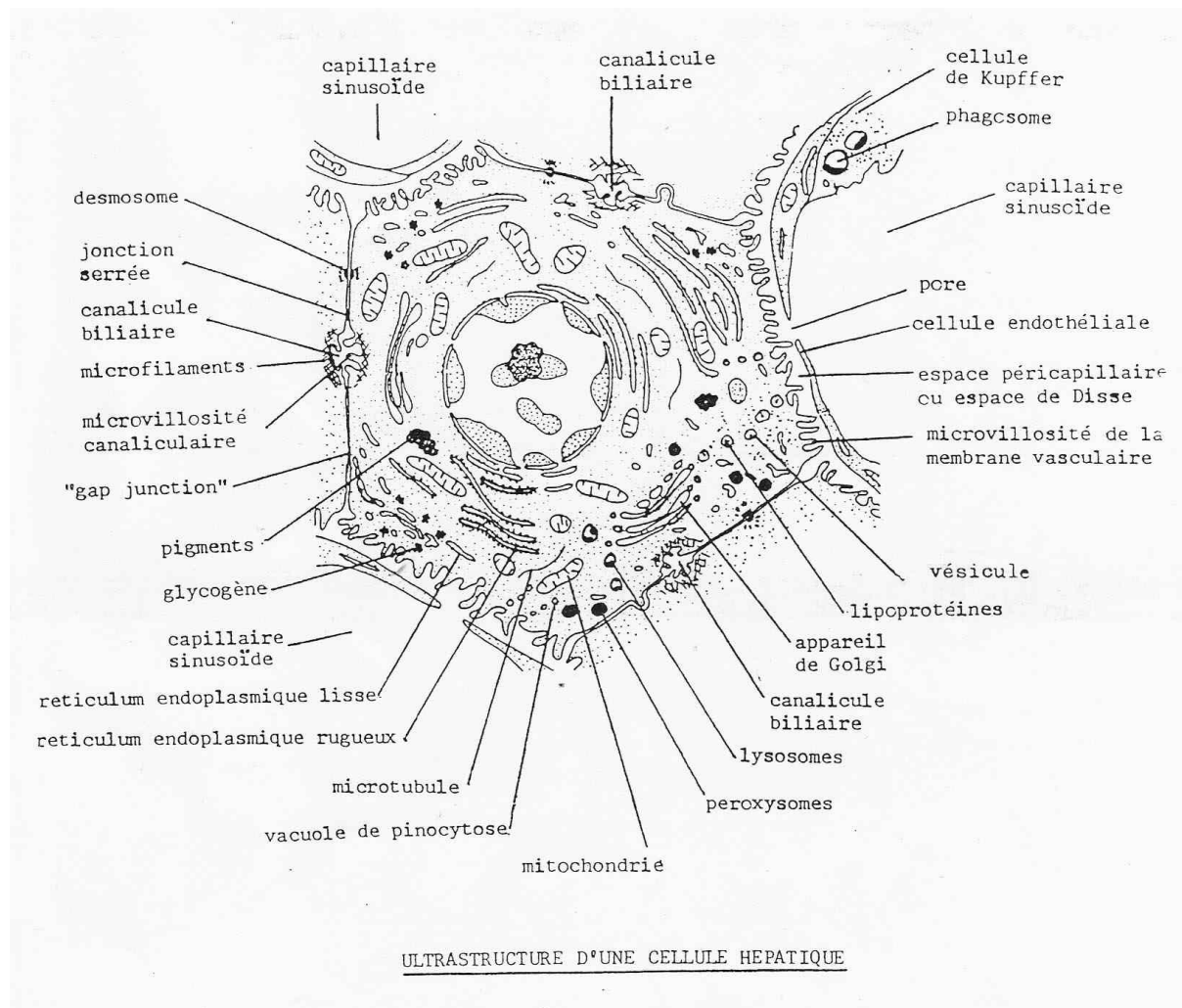
Dans un premier temps, nous envisagerons les fonctions exocrines du foie (fonction biliaire) et les rôles de la bile en terme de digestion.

Puis nous développerons les fonctions d'épuration du foie.

Nous nous attacherons ensuite à l'importance du foie dans le métabolisme énergétique. Enfin nous verrons que le foie joue un rôle fondamental d'un point de vue hématologique.

## **I) La fonction exocrine du foie : bile et fonction biliaire :**

### **A) Localisation et structure des sites de production de la bile :**



Beaumont A. Cassier. P : *Biologie animale Les Cordés : anatomie comparée des Vertébrés* p.432

Chaque hépatocyte constitue une unité fonctionnelle produisant la bile. (NB : en fait, chaque hépatocyte assure la totalité des fonctions hépatiques : il n'y a pas de répartition du travail entre différents types cellulaires contrairement au reste de l'appareil digestif.)

Chaque hépatocyte présente deux types de membranes :

- les membranes vasculaires, en relation avec les capillaires sinusoides qui sont caractérisés par de très nombreuses microvillosités augmentant la surface d'échanges.
- les membranes intercellulaires au contact d'un autre hépatocyte. Elles sont creusées de dépressions tubulaires : les **canalicules biliaires**. Ainsi, les canalicules biliaires, contrairement au reste des voies biliaires, ne possèdent pas de paroi cellulaire propre.

Les microvillosités canaliculaires augmentent la surface de production de la bile et les jonctions serrées (tight junctions) interdisent les échanges entre la bile et les compartiments interstitiel et sanguin.

NB : sur le schéma, on peut noter la présence de :

- Desmosomes qui assurent l'accrochage intercellulaire.
- Gap junctions ; ce sont des canaux de perméabilité intercellulaire de 1 à 2 nm de diamètre, assurant une continuité entre le cytoplasme de deux cellules adjacentes. Elles laissent passer passivement, d'un hépatocyte à l'autre, les petites et moyennes molécules hydrophiles telles

que les métabolites (oses, acides aminés, nucléotides) et les molécules informatives (AMPc, calcium, inositol triphosphate...). Elles assurent un couplage chimique entre les différents hépatocytes.

## **B) La bile : composition et sécrétion :**

### **1) Composition :**

La bile est un liquide visqueux, filant, amer, limpide ; elle est jaune ou rouge quand elle est fraîche et devient verte après accumulation dans la vésicule biliaire. Son pH est de 7,5 à 8 (espèce humaine).

Elle est composée de :

- 90 à 95 % d'eau
- des électrolytes
- des composés organiques : Acides gras, cholestérol et esters de cholestérol, phospholipides divers et variés et surtout de la lécithine (phosphatidylcholine)
- des sels et acides biliaires
- des pigments biliaires

### **2) Sécrétion :**

Sécrétion de la bile = **cholérèse**

Elle est élaborée en permanence par les hépatocytes et sécrétée en permanence dans les canalicules biliaires.

Cette cholérèse peut être stimulée :

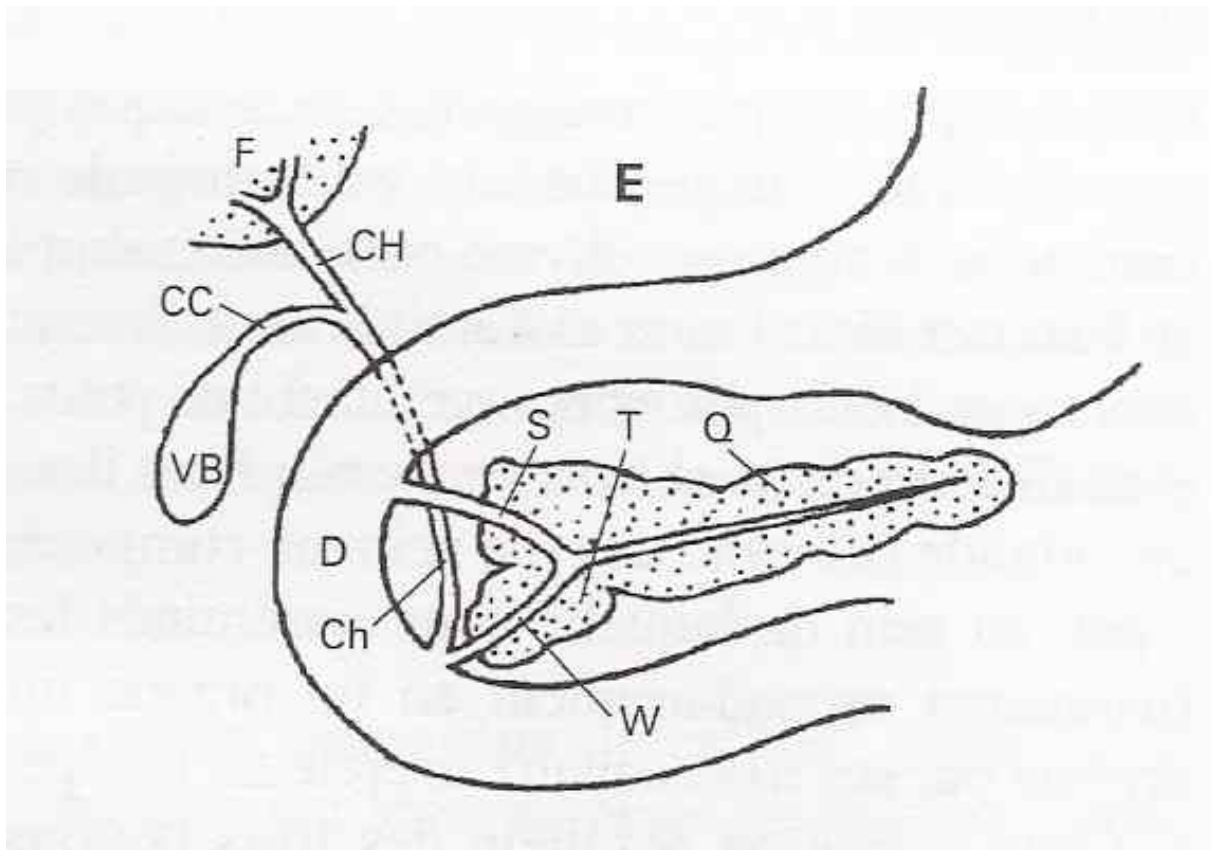
- Les acides biliaires augmentent la sécrétion biliaire ; la sortie active des acides biliaires contribue à créer un gradient osmotique ; on a alors une sortie isoosmotique d'eau qui augmente le volume de sécrétion biliaire
- certaines substances (xénobiotiques), comme la fluoresceine et le bromosulfate ont également la propriété d'augmenter la sécrétion biliaire.

Les substances qui augmentent la sécrétion biliaire sont dites cholérétiques.

## **C) Circulation et excrétion biliaires :**

### **1) Circulation de la bile :**

### **Voies biliaires et pancréatiques chez l'Homme**



*Beaumont A. Cassier. P : Biologie animale Les Cordés : anatomie comparée des Vertébrés p.432 (F=foie, CH=canal cholédoque, VB=vésicule biliaire, D=duodénum, S=canal de Santorini, W= canal de Wirsung, T=tête du pancréas, Q=queue du pancréas.*

Contrairement à la circulation sanguine , la circulation biliaire à l'intérieur du lobule est centrifuge : la bile formée dans les hépatocytes est sécrétée dans les canalicules biliaires qui se jettent dans les ductules biliaires périlobulaires. La bile est ensuite drainée par les canaux biliaires qui sont parallèles à l'axe du lobule et qui convergent pour former les canaux hépatiques dans la région du hile.

La bile sort donc du foie au niveau du hile par les canaux hépatiques et emprunte le canal cystique pour s'accumuler dans la vésicule biliaire, poche extensible plaquée contre la face inférieure du foie.

Au cours de sa circulation dans le canal cystique, la bile subit des transformations qui sont dues à des réabsorptions et à des sécrétions.



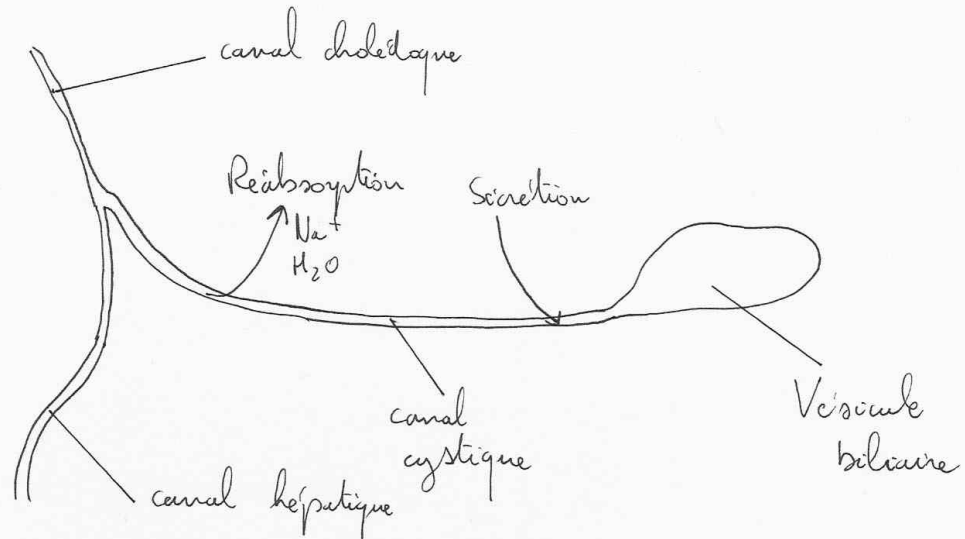


Schéma montrant les sites de réabsorption et de  
secretion au niveau du canal cystique.

On observe en particulier une réabsorption d'ions sodium qui entraîne une sortie isoosmotique d'eau ; 90% du  $\text{Na}^+$  et de l'eau sont réabsorbés. On a donc une concentration de la bile primitive ou bile canaliculaire à ce niveau.

Les sécrétions se font à partir du liquide interstitiel.

La **sécrétine**, hormone sécrétée par le duodénum (au moment de l'arrivée du chyme) stimule la sécrétion de  $\text{HCO}_3^-$  ; cette sécrétion augmente la pression osmotique de la bile ; on a donc une baisse de la réabsorption isoosmotique d'eau et une augmentation du débit biliaire.



**Tableau 55-1.** La composition de la bile hépatique et de la bile vésiculaire.

	Bile hépatique (telle qu'elle est sécrétée)		Bile vésiculaire
	% de la bile totale	% des matières sèches totales	% de la bile totale
Eau	97	...	85,92
Matières solides	2,52	...	14,08
Acides biliaires	1,93	36,9	9,14
Mucine et pigments	0,53	21,3	2,98
Cholestérol	0,06	2,4	0,26
Acides gras estérifiés et non estérifiés	0,14	5,6	0,32
Sels minéraux	0,84	33,3	0,65
Densité	1,01	...	1,04
pH	7,1-7,3	...	6,9-7,7

*Harper Biochimie p.637*

NB : on peut trouver une certaine analogie avec le fonctionnement rénal : formation d'une urine primitive puis réabsorption et sécrétion.

## 2) Excrétion biliaire :

Au moment de l'excrétion, la bile de la vésicule biliaire sort par le canal cystique, emprunte le canal cholédoque (qui débute au point de jonction entre le canal hépatique et le canal cystique) et est déversée dans le duodénum.

L'excrétion résulte de la contraction des muscles de la vésicule biliaire et d'une inhibition du tonus du **sphincter d'Oddi** (entre cholédoque et duodénum). **Un litre** de bile est excrétée chaque jour dans le duodénum (espèce humaine).

L'excrétion est discontinue ; elle est liée aux repas et à la digestion.

On distingue deux phases dans la régulation de l'excrétion biliaire.

### 1-une phase nerveuse = phase céphalique

C'est la phase la moins importante d'un point de vue quantitatif.

L'odeur et le goût des aliments et la distension de l'estomac stimulent le système parasympathique du nerf X ; les terminaisons cholinergiques du sphincter d'Oddi et des muscles de la vésicule biliaire sont stimulées, ce qui favorise l'excrétion.

## **2-une phase duodénale**

C'est la phase la plus importante d'un point de vue quantitatif.

Les graisses et les acides aminés au niveau de la muqueuse duodénale stimulent la sécrétion de **CCK (Cholecystokinine)** qui remonte par la veine porte et qui stimule les contractions de la vésicule biliaire.

NB : la CCK a un autre effet : elle stimule la sécrétion des enzymes digestives pancréatiques ; d'où son autre nom : CCK-PZ = Cholécystokinine-pancréatozymbine

Les substances qui stimulent l'excrétion biliaire (Acétylcholine, CCK) sont appelées substances **cholagogues**.

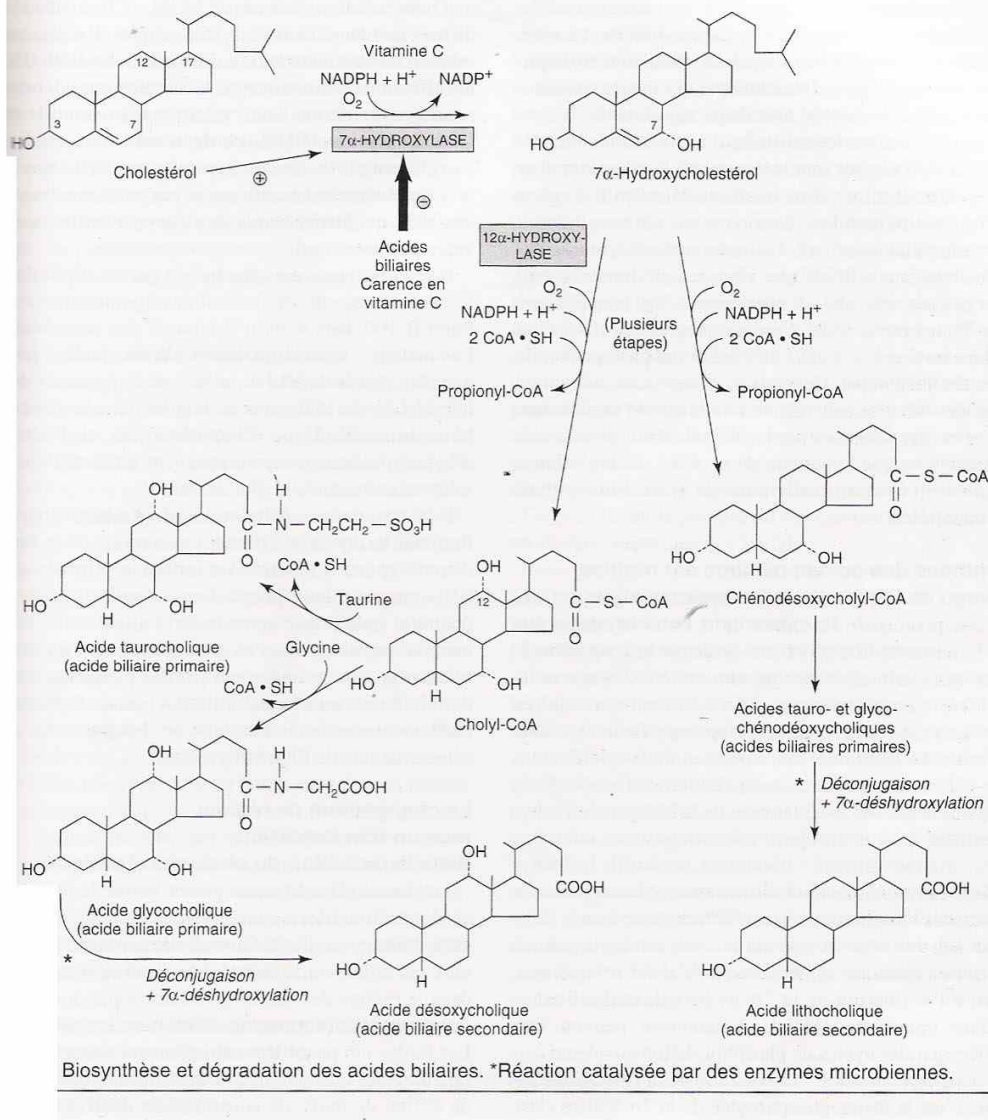
### **D) Le rôle des composés biliaires en terme de digestion :**

#### **1) Les sels biliaires : synthèse, recyclage et propriétés biochimiques :**

##### Synthèse :

Ils proviennent du catabolisme du cholestérol par les hépatocytes.

SYNTHÈSE, TRANSPORT ET EXCRÉTION DU CHOLESTÉROL



Harper Biochimie p.279

Le principal produit de ce catabolisme est le Cholyl-CoA (Le ChénodésoxycholyCoA est produit en quantité beaucoup moins importante).

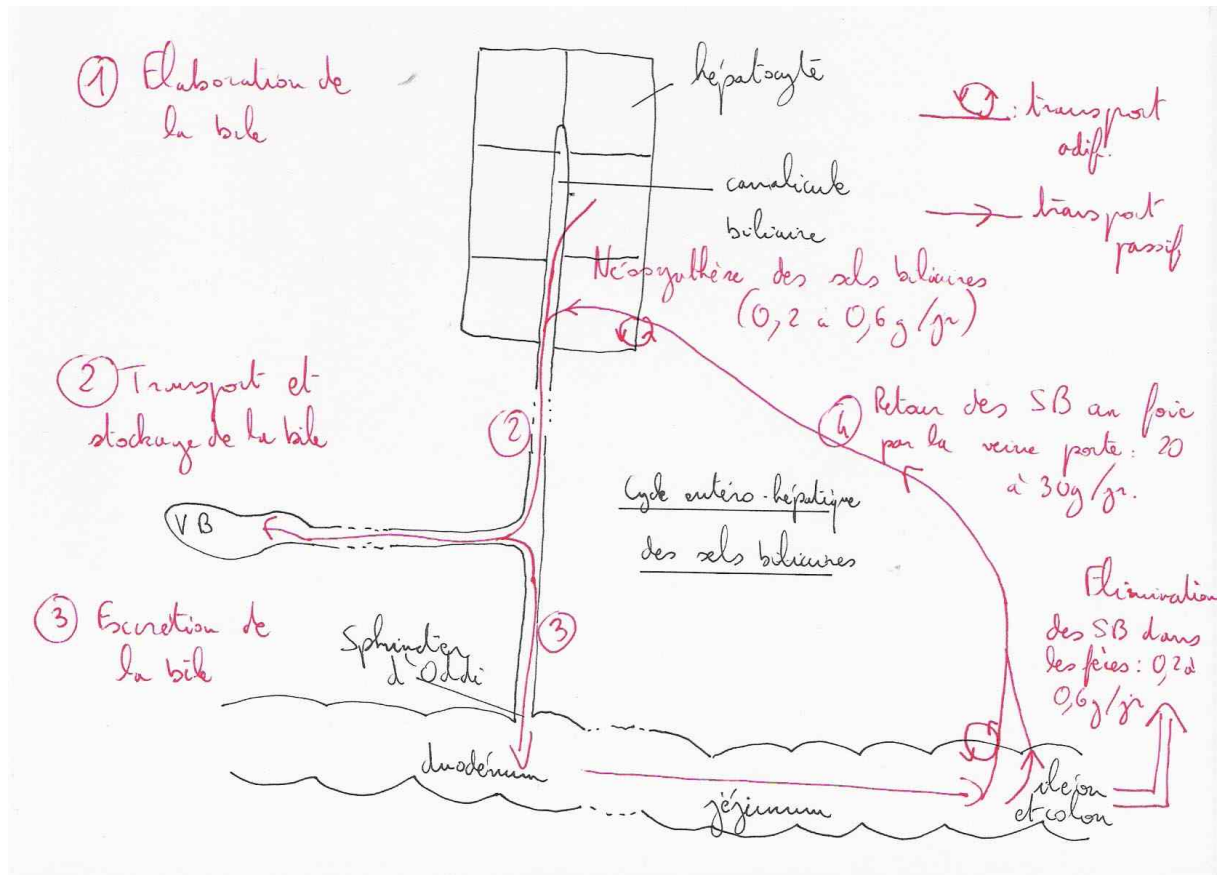
Ce composé peut se conjuguer avec la glycine pour former de l'acide glycocholique ou avec la taurine pour former de l'acide taurocholique. Acides glycocholique et taurocholique constituent des **acides biliaires primaires**.

Ces acides biliaires primaires peuvent subir une déshydroxylation par les bactéries intestinales ; on obtient alors des acides biliaires secondaires.

En fait ces composés, au pH de la bile sont sous forme ionisée ; il est donc plus correct de parler de **sels biliaires**.

Les sels biliaires primaires et secondaires ont les mêmes propriétés biochimiques et fonctionnelles.

## Elimination et notion de cycle entéro-hépatique :



Une faible partie des sels biliaires est excrétée avec les fèces (0,2 à 0,6g par jour chez l'Homme) et compense la néosynthèse de ces composés. La plus grande partie des sels biliaires est réabsorbée (mécanismes actifs ou passifs) au niveau de l'iléon et du colon.

Chez l'Homme, 20 à 30g de sels biliaires sont réabsorbés chaque jour ; ces sels biliaires réabsorbés remontent par la veine porte et sont sécrétés par les hépatocytes. En fait les sels biliaires font plusieurs fois ce cycle dans la même journée (2 à 3 cycles au cours de la digestion d'un repas) ; on parle de cycle entéro-hépatique des sels biliaires.

NB1 : certains médicaments suivent ce cycle entéro-hépatique ; il est donc important d'en tenir compte pour les posologies administrées.

NB2 : l'existence d'un cycle entéro-hépatique laisse supposer que le rôle des sels biliaires n'est pas seulement d'éliminer le cholestérol en excès.

### Propriétés biochimiques des sels biliaires :

Une molécule de sels biliaires peut être schématisée de la façon suivante :

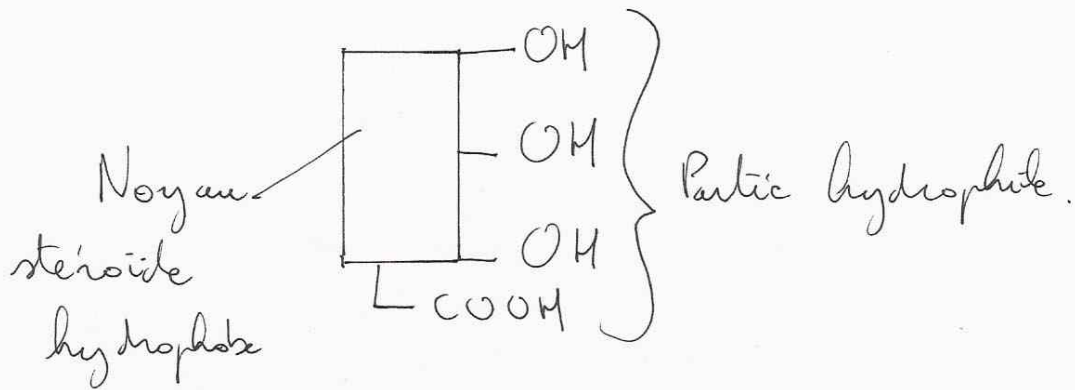


Schéma simplifié d'une molécule de sel biliaire.

On constate que la molécule est composée d'un noyau hydrophobe (le noyau stéroïde) et d'une partie fortement hydrophile composée par les trois groupements  $-OH$  et le groupement  $-COOH$  ( $-COO^-$ ).

Ce type de molécule présente la fois une affinité pour les solvants polaires mais également une affinité pour les solvants apolaires ; on dit que la molécule est **amphiphile** ou **amphipathique**.

## 2) Le rôle émulsifiant des composés biliaires et son importance en ce qui concerne la digestion des lipides :

Outre les sels biliaires, la bile contient d'autres substances amphipathiques : les phospholipides. On peut prendre l'exemple de la phosphatidyl choline.

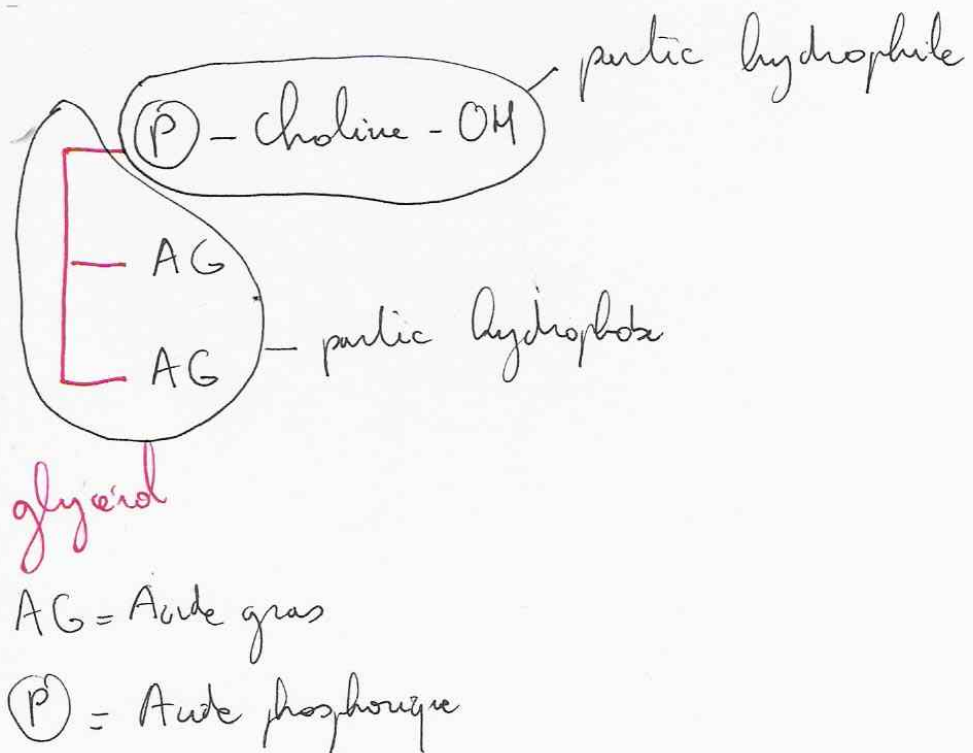


Schéma simplifié d'une molécule  
de Phosphatidyl-choline

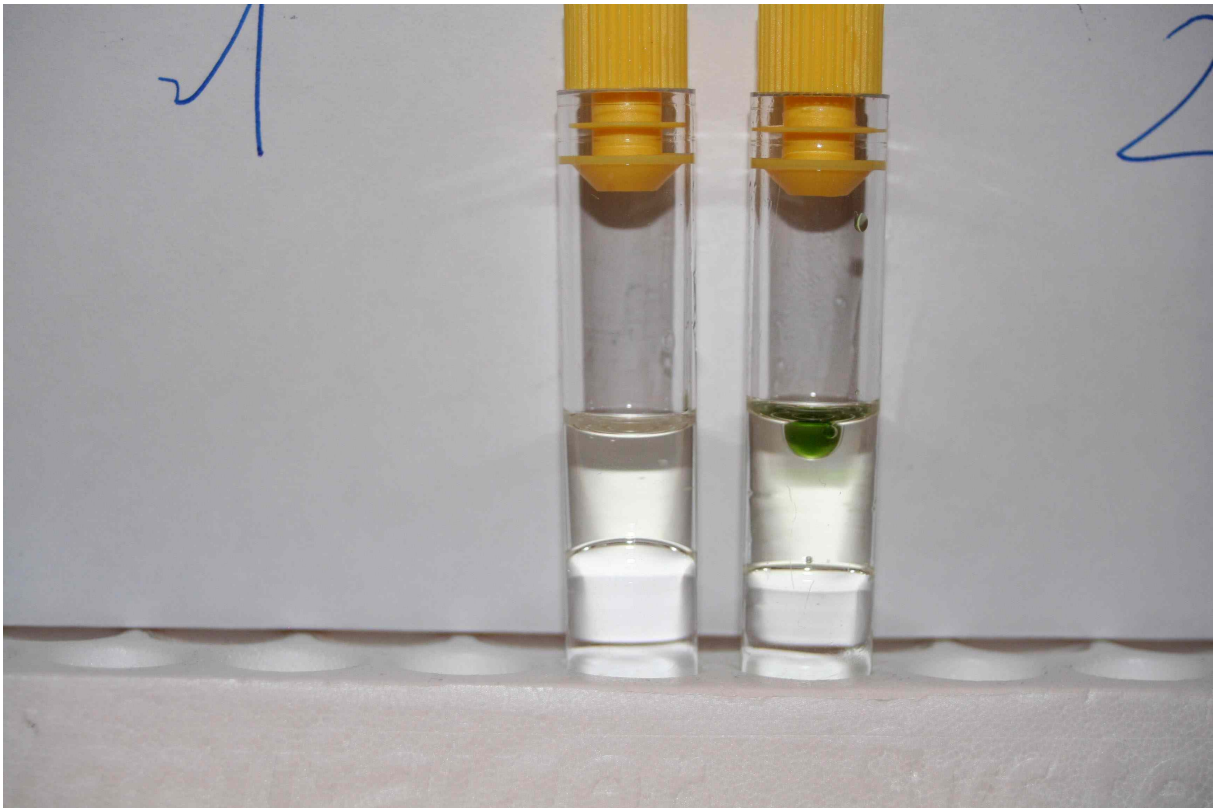
Le rôle de la bile sur les graisses peut être mis en évidence par une manipulation simple.

On prend deux tubes à essai :

Dans le premier, on place un ml d'huile et un ml d'eau (témoin négatif)

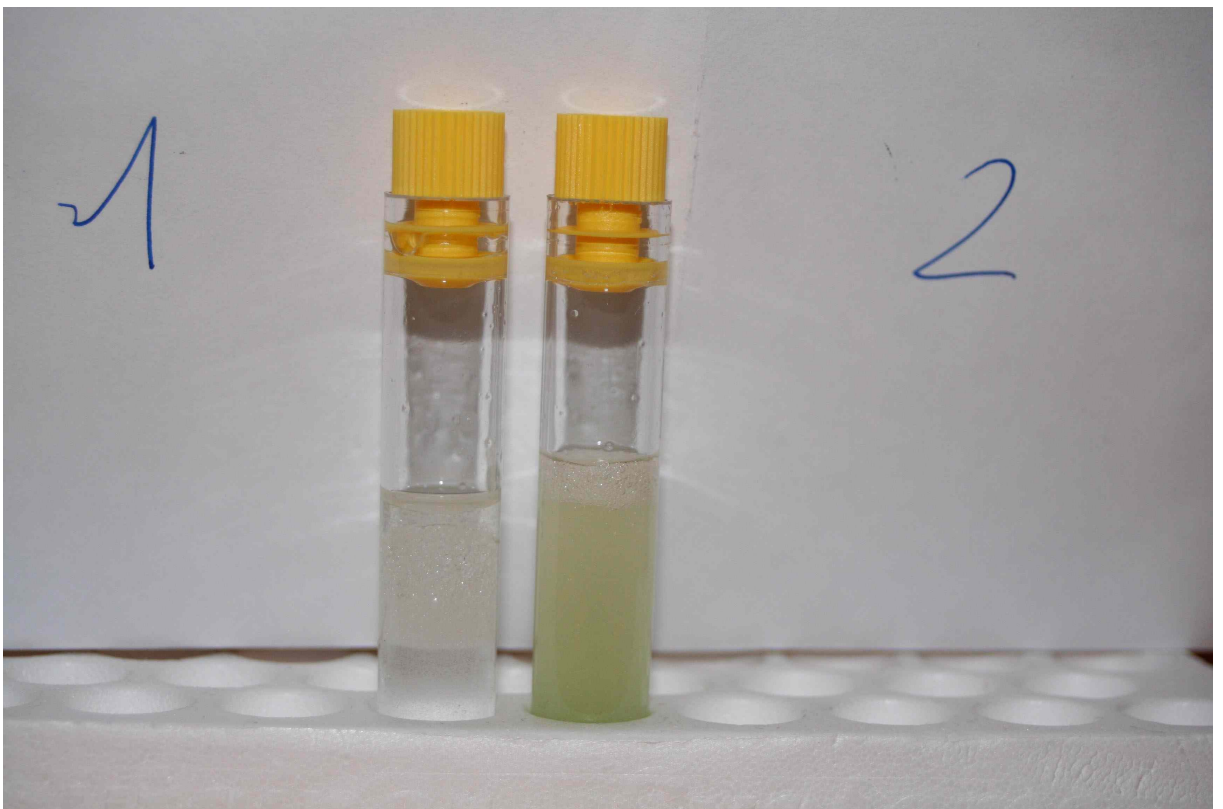
Dans le deuxième, on place un ml d'huile et un ml d'eau et on ajoute deux gouttes de bile récupérée dans la vésicule biliaire d'un mammifère (ici bile de lapin).





Au départ, les deux phases (huile et eau) sont bien distinctes.

Puis on agite vivement les deux tubes et on laisse reposer dans le portoir.



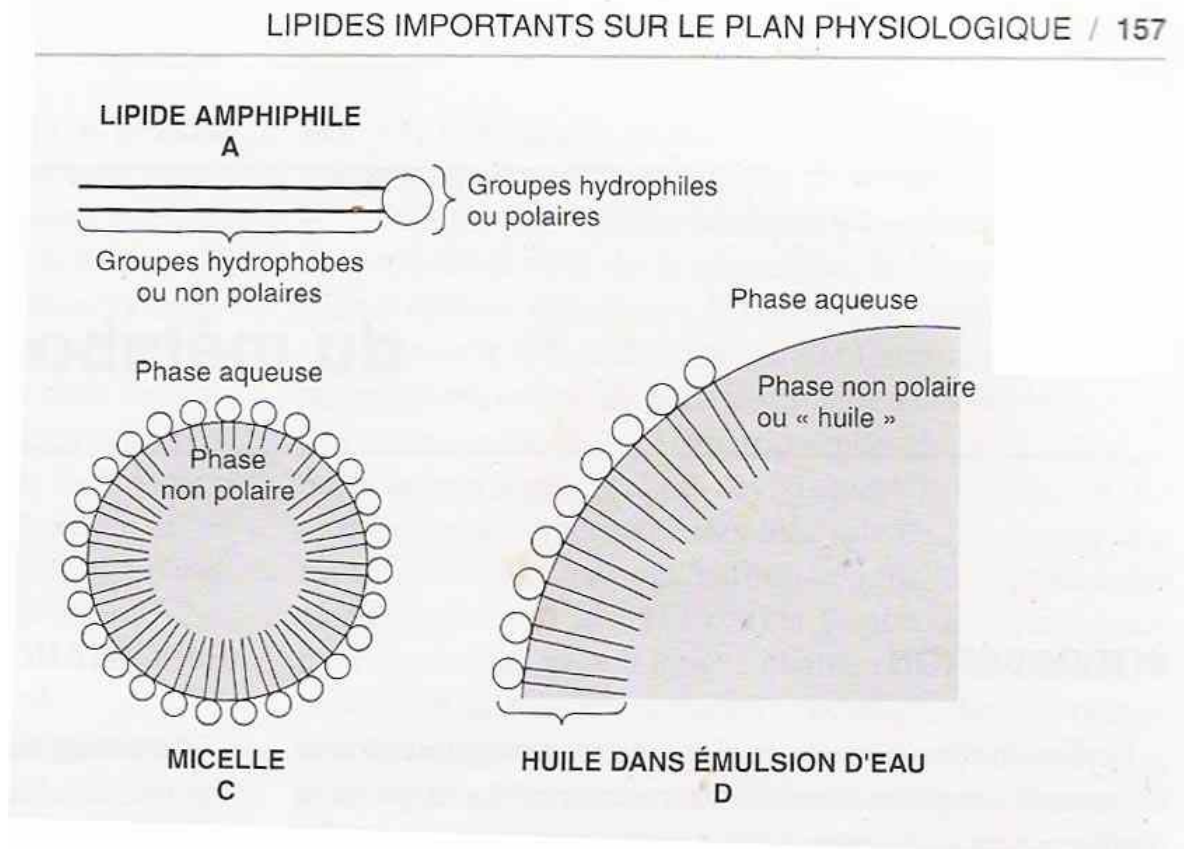
*Photographie prise 10 minutes après l'agitation.*



Dix minutes après l'agitation, alors que dans le tube témoin les deux phases sont à nouveau bien distinctes, dans le tube avec la bile, on a quelque chose d'homogène : une émulsion stable de l'huile dans l'eau.

Cette manipulation permet de montrer le **pouvoir émulsifiant de la bile**.

Les sels biliaires et autres composés amphiphiles de la bile entourent les molécules hydrophobes (Triglycérides, cholestérol, esters de cholestérol) pour former des micelles.



*Biochimie Harper p.157*

De ce fait, la bile n'est pas composée de plusieurs phases, mais constitue en fait une émulsion stable de molécules hydrophobes.

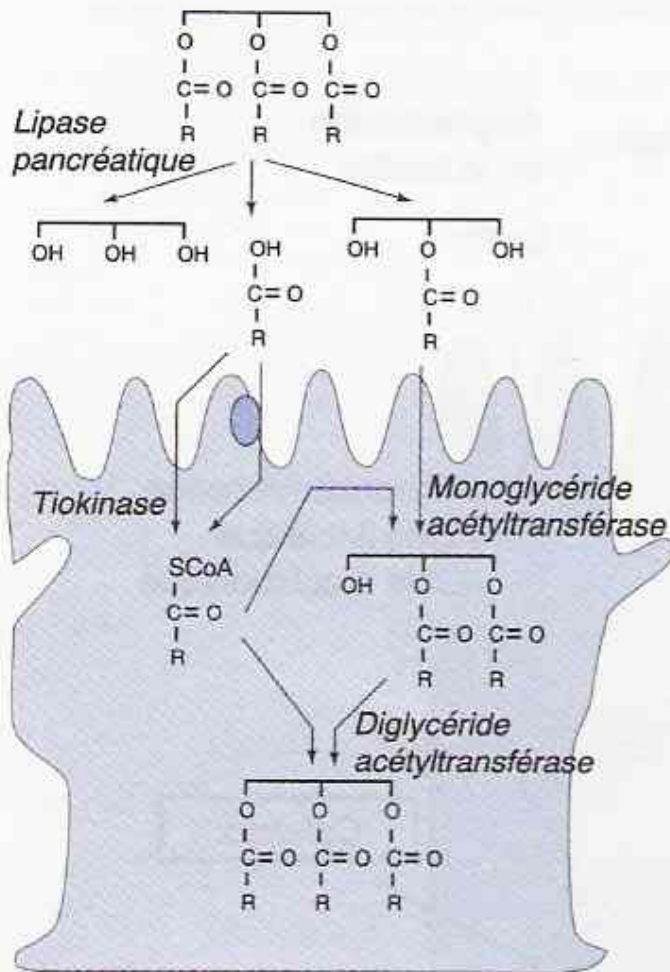
NB : quand dans la bile le rapport cholestérol (et ses esters) / sels biliaires (et autres composés amphiphiles), augmente de façon anormale (déficit en sels biliaires), les composés hydrophobes précipitent et il y a formation de **calculs biliaires**.

#### Importance dans la digestion des composés hydrophobes issus de l'alimentation :

La bile est déversée dans le duodénum après chaque repas ; elle a pour effet d'émulsionner les triglycérides (et autres substances hydrophobes) alimentaires, c'est-à-dire de transformer les grosses gouttes lipidiques en micelles beaucoup plus petites.

Or plus une sphère est petite, plus son rapport surface/volume est important. En fragmentant les grosses gouttes lipidiques en petites micelles, la bile favorise donc l'attaque des triglycérides par les lipases pancréatiques.

Les produits de la digestion par les lipases (acides gras libres, monoglycérides et glycérol) sont absorbés par les entérocytes (au niveau du jéjunum) tandis que les sels biliaries sont réabsorbés plus en aval, au niveau de l'iléon et du colon.



**Figure 24.** Les acides gras pénètrent dans l'entérocyte, soit par diffusion libre au travers de la bicouche de phospholipides, soit sous l'action d'un transporteur. Les triglycérides sont alors synthétisés dans l'entérocyte avant leur libération dans les vaisseaux chylifères.

*Richard D. Physiologie des animaux ; Physiologie cellulaire et fonction de nutrition p.316*

NB1 : la bile favorise également la digestion par les enzymes pancréatiques en alcalinisant le contenu stomacal au niveau du duodénum (or les enzymes pancréatiques fonctionnent à pH basique)

NB2 : dans les entérocytes, monoglycérides et acides gras se réestérifient ; il y a reformation de triglycérides et d'esters de cholestérol.

Ces composés hydrophobes reformés sont « emballés » dans des lipoprotéines.

Les lipoprotéines (apoprotéines + substances hydrophobes) constituent de très gros agrégats moléculaires qui sont exocytés dans le liquide interstitiel puis rejoignent les vaisseaux lymphatiques = chylifères qui convergent dans le canal thoracique.

Le canal thoracique se jette dans la veine sous-clavière ; une fois dans la circulation sanguine, les grosses lipoprotéines issues des entérocytes prennent le nom de chylomicrons.

NB3 : schéma récapitulatif

*Biochimie Harper p.163*

NB4 : Dans le sang, il existe d'autres lipoprotéines que les chylomicrons qui sont classées en fonction de leur densité :

Type de lipoprotéines	Densité	Proportion de triglycérides	Proportions d'apoprotéines	Taille
<b>Chylomicrons</b>	+ (0,94)	++++ (96%)	+ (2%)	++++ (80nm)
<b>Very Low Density Lipoprotein (VLDL)</b>	++	+++ (60%)	++	+++
<b>Low Density Lipoprotein (LDL)</b>	+++	++ (10%)	+++	++
<b>High Density Lipoprotein (HDL)</b>	++++ (1,10)	+ (3%)	++++ (50%)	+ (10nm)

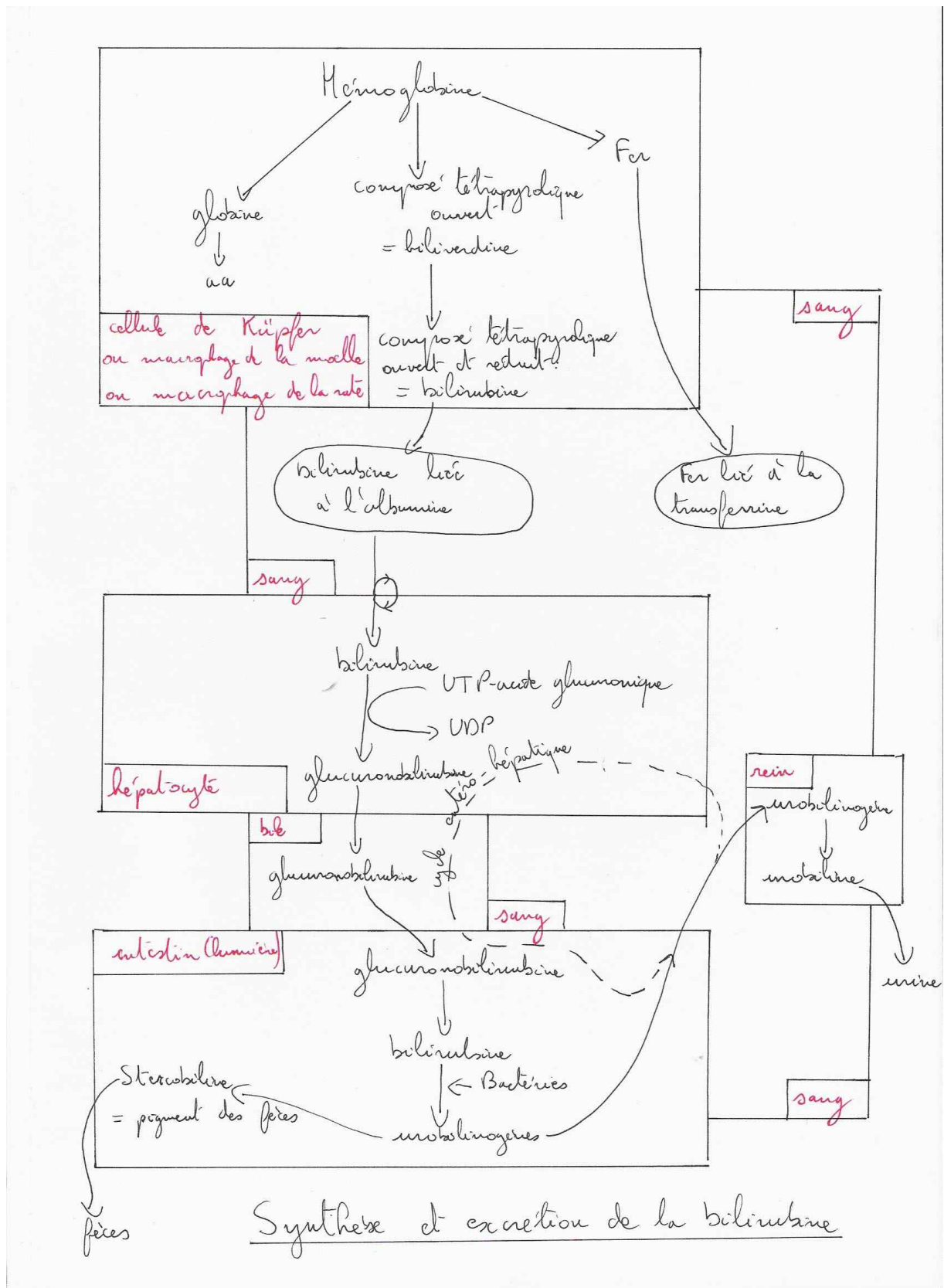
Nous venons de voir l'importance des sels biliaires. Outre leur fonction d'aide à la digestion, les 0,2 à 0,6g par jour qui partent dans les fèces constituent une forme d'élimination du cholestérol en excès. Mais ce n'est pas la seule fonction d'épuration du foie.

## II) Les fonctions d'épuration du foie :

### A) Les pigments biliaires :

Dans le foie, il existe des macrophages particuliers nommés cellules de Küpfer. Ces cellules de Küpfer reconnaissent les asialoglycoprotéines des hématies vieillissantes (120 jours environ) et les phagocytent pour les détruire.

Le devenir de l'hémoglobine est résumé dans le schéma ci-dessous :



Dans les cellules de Küpfer (ou dans des macrophages de la moelle osseuse ou de la rate), les trois parties de l'hémoglobine vont avoir le devenir suivant :

-Le Fer, une fois séparé de l'hème, gagne le plasma où il se lie à la transferrine ; il sera redistribué à tout l'organisme (en particulier à la moelle rouge hématopoïétique sous cette forme)

-La partie globine est scindée en ses différents aminés qui peuvent être utilisés dans les synthèses protéiques ou servir de substrat énergétique.

Le groupement tétrapyrolique fermé est « cassé » pour donner un groupement tétrapyrolique ouvert : la biliverdine qui va être très rapidement réduite en **bilirubine**.

NB 1 : la bilirubine est un composé très hydrophobe et très toxique : sa valeur normale est inférieure à 11mg/l ; au-delà, il y a ictère et risque de complications.

-elle s'insère dans les membranes biologiques et perturbe leur fonctionnement

-Chez le fœtus ou le nouveau-né, la bilirubine en excès passe la barrière hémato-encéphalique et se fixe sur les noyaux gris centraux avec risque de séquelles neurologiques.

NB 2 : pour ces raisons : la bilirubine doit être très vite détoxifiée ; ce sont les hépatocytes qui jouent ce rôle.

NB 3 : on rencontre trois situations d'ictère = jaunisse (bilirubine sanguine > 11mg/l)

-destruction des hépatocytes (hépatites ou cirrhoses)

-Calculs biliaires ou parasites (ascaris) qui bloquent l'excrétion biliaire

-Ictère du nouveau né : physiologique quand il n'est pas excessif ; il est lié à la destruction massive de l'hémoglobine fœtale dans les premières semaines de vie.

NB 4 : autres fonctions des macrophages de Küpfer

-phagocytose des bactéries et corps étrangers inertes

-Apprêtement des antigènes

La bilirubine passe dans le sang où elle se lie à l'albumine plasmatique ; liée à l'albumine, elle est inoffensive ; il s'agit donc d'une première forme de détoxification.

Mais au-delà de 11mg/l il y a dans le sang de la bilirubine non liée à l'albumine et donc potentiellement toxique.

Les hépatocytes, grâce à un transport actif, captent la bilirubine pour la détoxifier. Cette détoxification se réalise par conjugaison avec l'acide glucuronique activé. La **glucuronobilirubine** est un composé très hydrophile et complètement inoffensif.

La glucuronobilirubine est excrétée dans le duodénum via la bile. Dans la lumière de l'intestin la glucuronobilirubine est déconjuguée en bilirubine, elle-même transformée en **urobilinogènes** par les bactéries intestinales.

Ces urobilinogènes peuvent avoir deux devenir :

-ils peuvent être transformés en stercobiline qui donne la couleur caractéristique des fèces.

-ils peuvent regagner la circulation sanguine, suivre le cycle entéro-hépatique ou gagner le rein où ils sont transformés en urobiline qui donne la couleur jaune à l'urine.

Stercobiline et urobiline sont regroupées sous le terme de **pigments biliaires**.

## **B) La détoxification des xénobiotiques :**

On regroupe sous le terme de xénobiotiques toutes les substances étrangères à l'organisme et potentiellement toxiques : médicaments, insecticides, pesticides, etc...

Plusieurs organes participent activement à la détoxification des xénobiotiques : le rein, l'intestin, le placenta et bien sûr le foie.

Les hépatocytes captent les xénobiotiques et les détoxifient ; les produits de la détoxification hépatique sont éliminés par la bile ou par le rein via le sang.

Les détoxifications hépatiques se réalisent par plusieurs voies biochimiques regroupées en plusieurs catégories :

**-conjugaison** : c'est le cas de la bilirubine mais aussi de nombreux médicaments

- Acide glucuronique → **Glucuroconjugés**
- Sulfate → Sulfoconjugés

**-Oxydation et hydroxylation** : ces deux voies impliquent un apport de dioxygène ; dans ce cas il y a intervention d'un cytochrome particulier : le cytochrome P450 dans le Réticulum endoplasmique lisse.

**-Réduction**

**-Acétylation**

**-Hydrolyse**

NB 1 : certains substrats induisent la synthèse de leurs propres enzymes de détoxification hépatiques : on parle **d'inducteurs enzymatiques hépatiques**. Certains médicaments par exemple, augmentent la concentration intrahépatique des enzymes de détoxification ; ils sont donc de plus en plus dégradés et deviennent de moins en moins efficaces : il y a accoutumance.

NB 2 : un cas bien connu est celui du Gardéнал (un somnifère) ; ce médicament est un inducteur enzymatique qui stimule non seulement sa dégradation hépatique mais également la dégradation hépatique d'autres médicaments dont les oestrogènes et progestatifs de synthèse. En d'autres termes, lorsque l'on prend du Gardéнал, les pilules contraceptives sont beaucoup moins efficaces ; de nombreux cas de grossesses non désirées sont liés à ce phénomène.

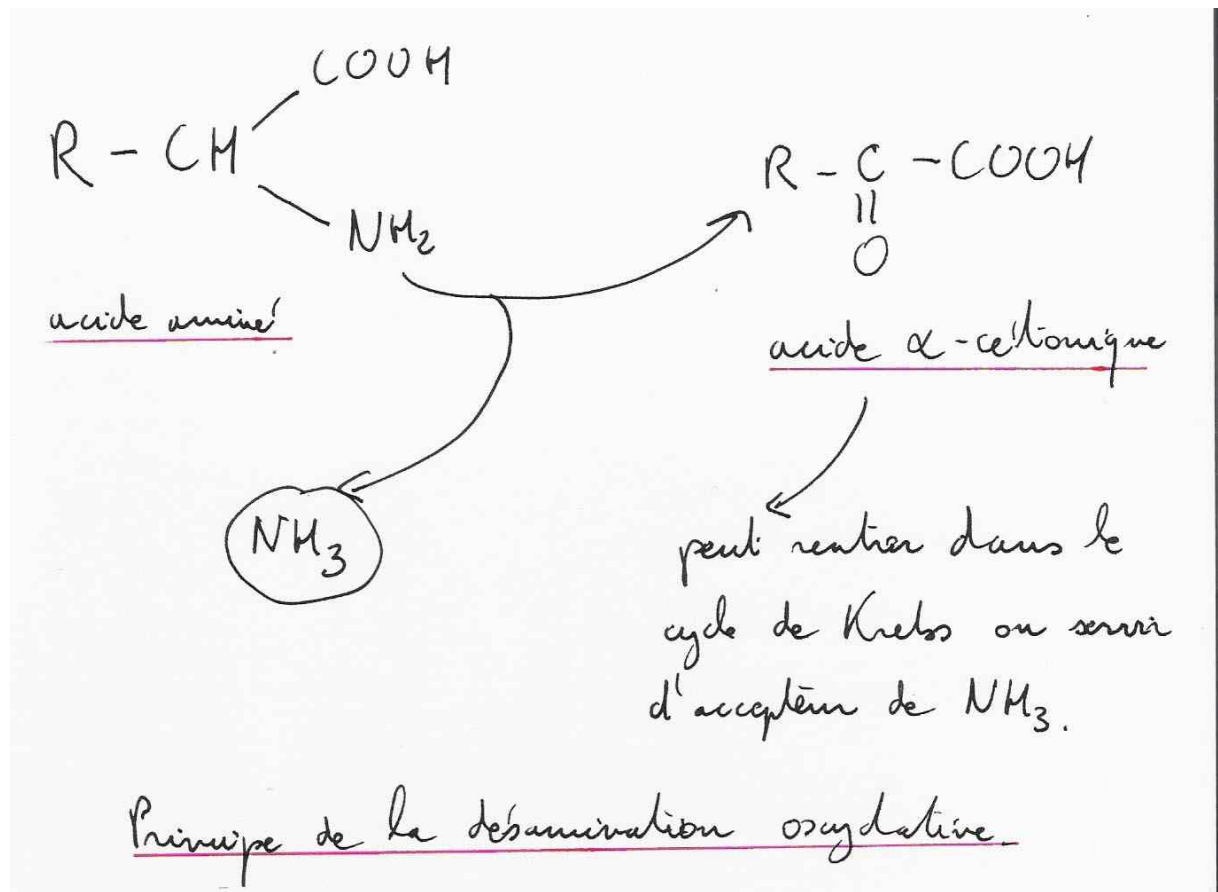
NB 3 : des substances endogènes non toxiques empruntent les mêmes voies de dégradation que les xénobiotiques : catécholamines, hormones stéroïdes, hormones thyroïdiennes.

NB 4 : La T4 (Tétraiodotyronine) est dégradée dans le foie ; elle est désiodée en T3 (Triiodotyronine) qui est la substance biologiquement la plus active.

Une forme de détoxification est à connaître ; c'est la dégradation de l'éthanol. Le foie est le seul organe à posséder les deux enzymes clés dans ce métabolisme : l'alcool deshydrogénase et l'acétaldéhyde deshydrogénase.



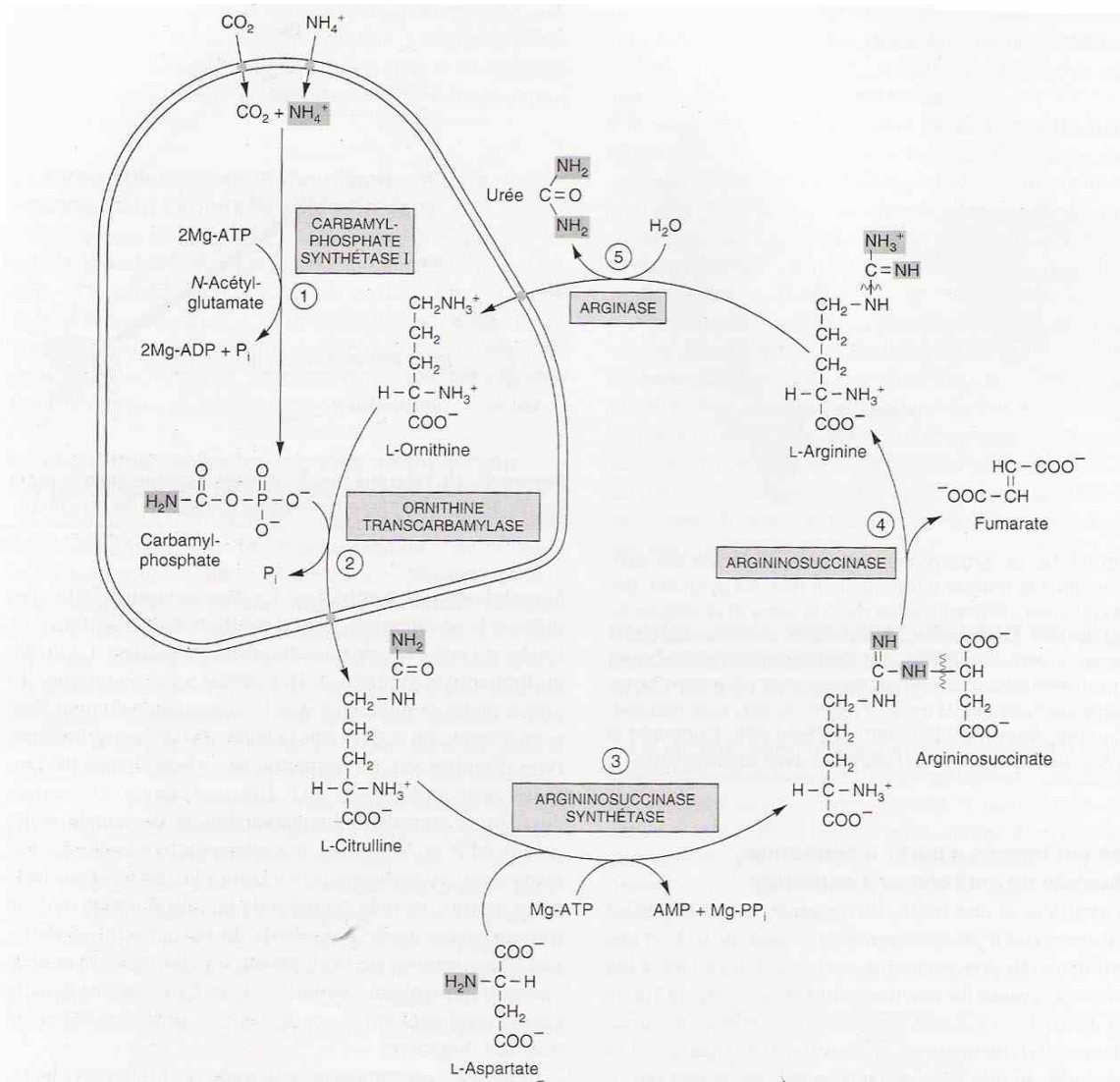




NB 1 : les autres voies de dégradations des acides aminés produisent également de l'ammoniac.

NB 2 : problème de  $\text{NH}_3$  : ce composé traverse les membranes et rentre dans la mitochondrie ; il se lie à l' $\alpha$ -cétooglutarate pour donner du glutamate. Ceci baisse le pool d' $\alpha$ -cétooglutarate, or l' $\alpha$ -cétooglutarate est un intermédiaire du cycle de Krebs ; si il y a trop d'ammoniac qui n'est pas pris en charge, le cycle de Krebs ne tourne plus. Ce sont les cellules nerveuses qui sont les plus sensibles au déficit mitochondrial en  $\alpha$ -cétooglutarate (explication des crises convulsives chez le chien).

L'ammoniac ne reste donc pas libre ; dans le foie, il est pris en charge soit par **transamination** soit par le **cycle de l'urée**.



**Figure 31-14.** Réactions et intermédiaires de la biosynthèse de l'urée. Les groupements azotés qui contribuent à la formation de l'urée sont ombrés. Les réactions ① et ② ont lieu dans la matrice des mitochondries hépatiques, et les réactions ③, ④ et ⑤ dans le cytoplasme hépatique. Le  $\text{CO}_2$  (sous forme de bicarbonate), l'ion ammonium, l'ornithine et la citrulline franchissent la matrice mitochondriale grâce à des transporteurs spécifiques (●) présents dans la membrane interne des mitochondries du foie.

*Harper Biochimie p.307*

L'urée (non toxique), passe alors dans le sang et est éliminée par voie urinaire.

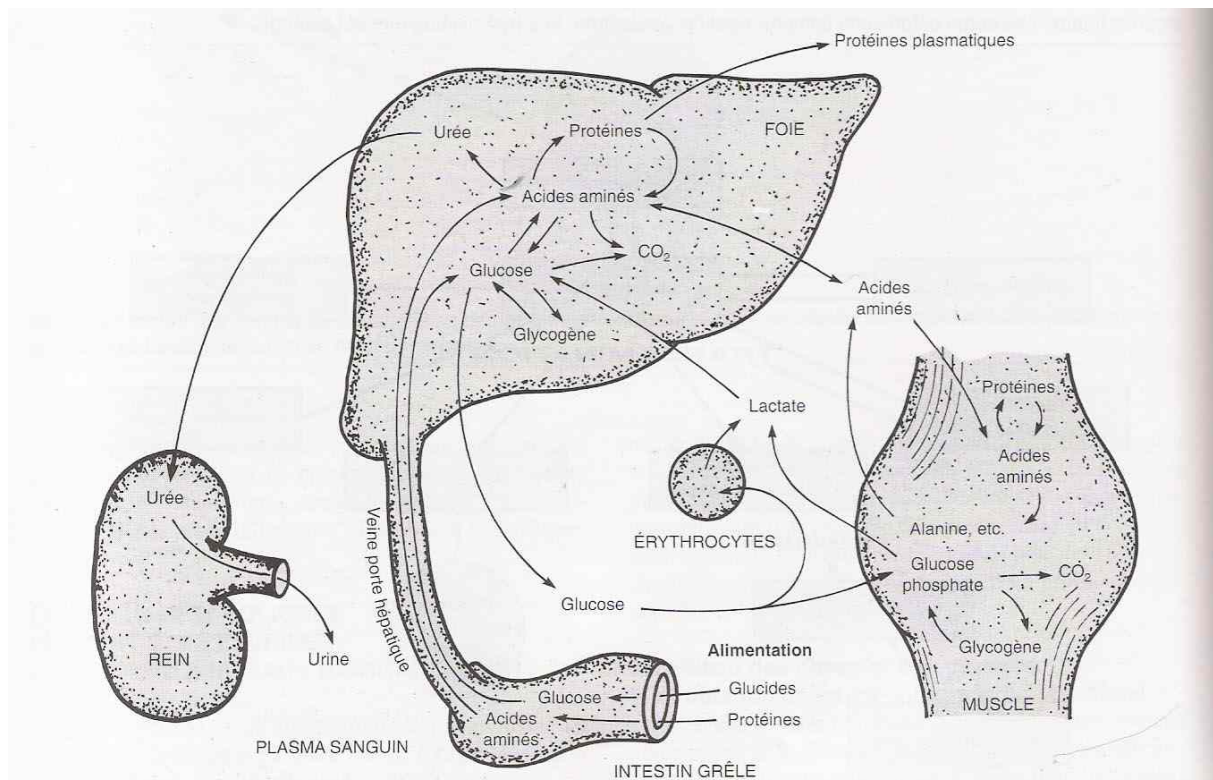


Figure 17-6. Transport et sort des principaux substrats et métabolites des glucides et des acides aminés. Notons qu'il y a peu de glucose libre dans le muscle, puisqu'il est rapidement phosphorylé après son entrée.

*Harper Biochimie p.162*

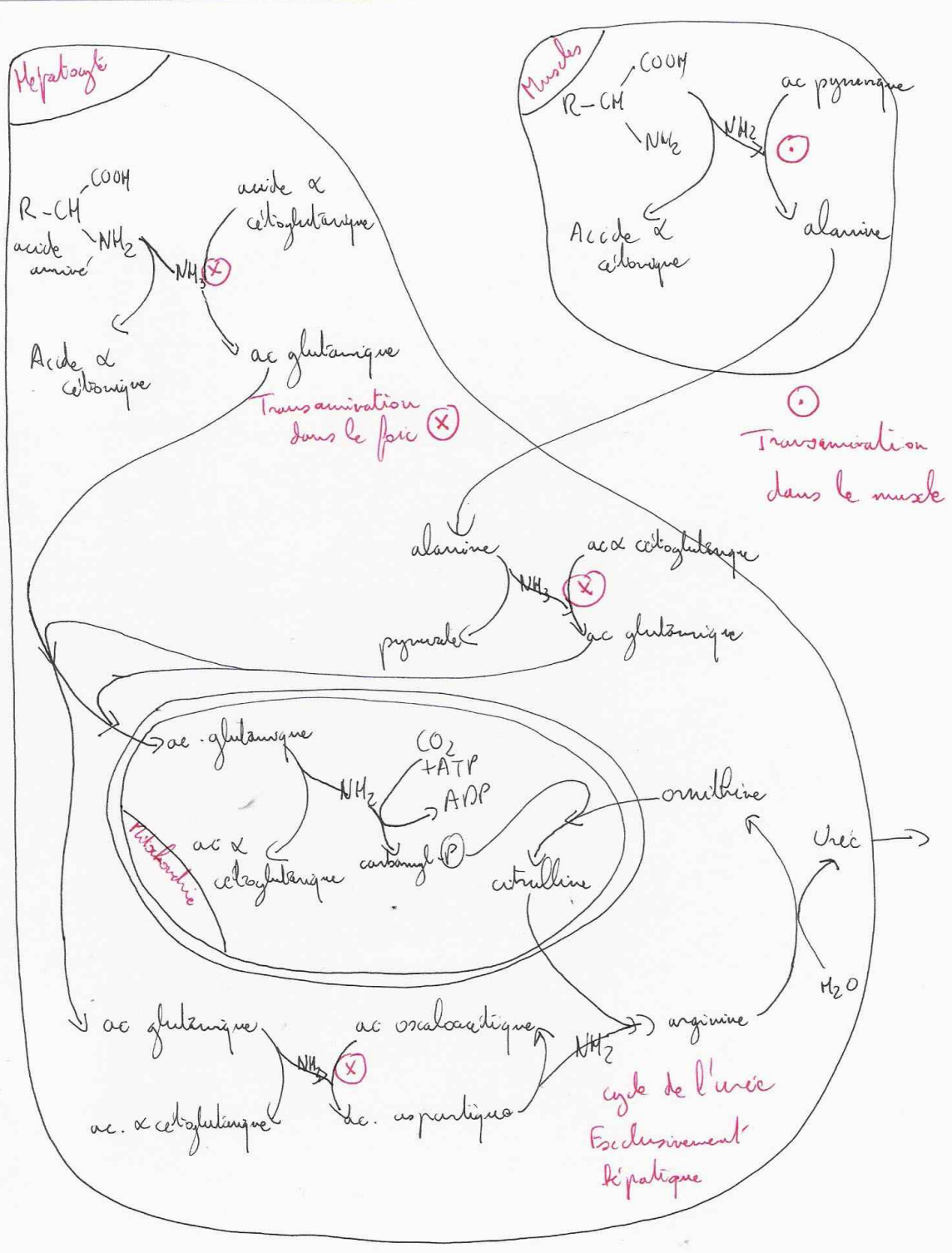
Dans les autres organes (principalement les muscles), l'ammoniac est pris en charge seulement par transamination : le cycle de l'urée est exclusivement hépatique.

NB 1 : on a donc énormément de transaminases dans le foie ; toute atteinte des cellules hépatiques (hépatite, cirrhose, etc...) libère dans le sang des transaminases. C'est pour cela que dans un bilan hépatique, on dose systématiquement les transaminases. (suivi des hépatites, suivi des personnes exposées à des substances toxiques)

NB 2 : quel que soit l'organe, toutes les transaminases sont cytosoliques.

NB 3 : les muscles et en particulier le muscle cardiaque contiennent de nombreuses transaminases ; en cas d'infarctus du myocarde, il y a libération de transaminases dans le sang ; c'est un des éléments diagnostics.

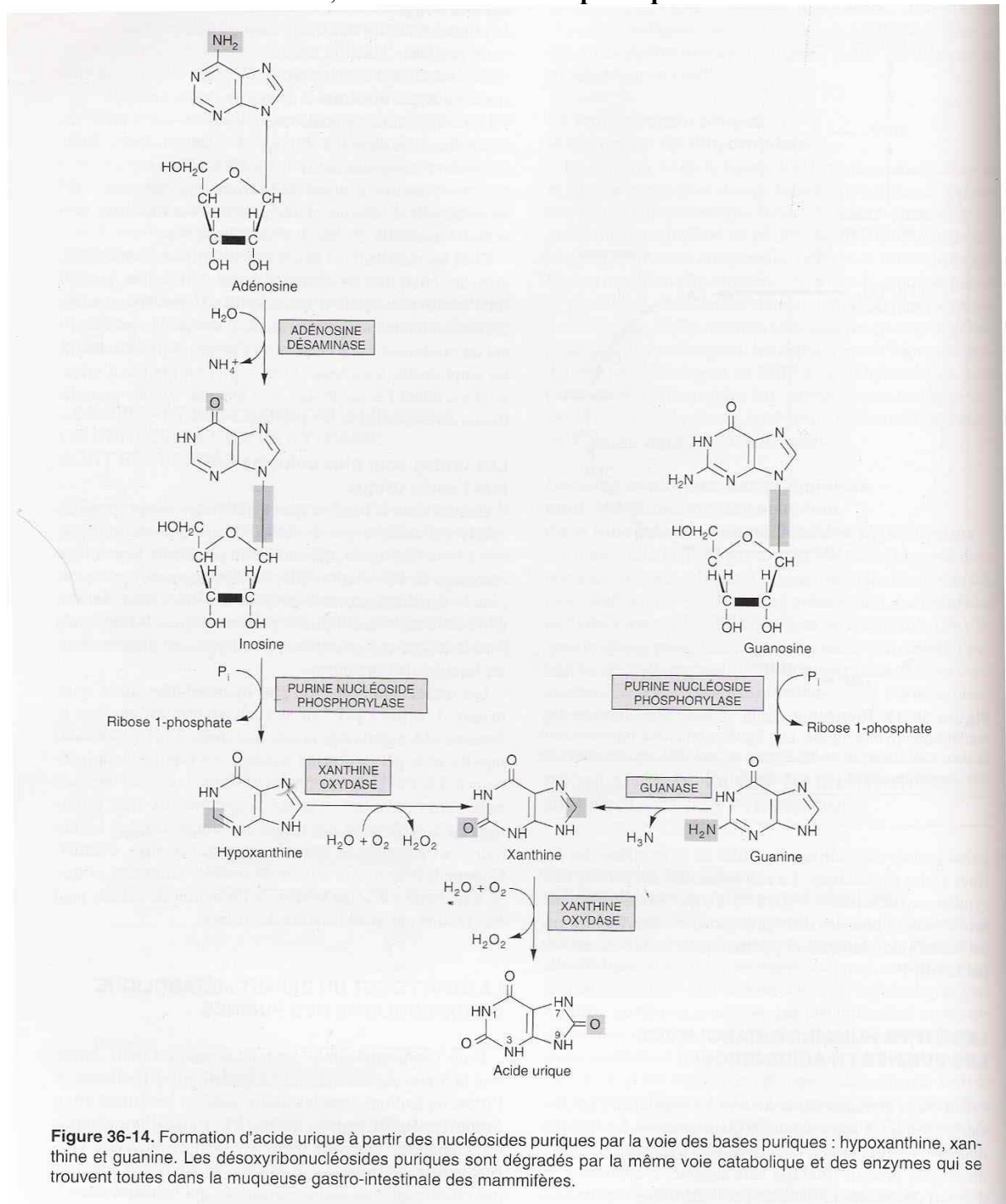
On peut résumer les relations entre muscle et foie pour le catabolisme des acides aminés de la façon suivante.



Relations entre foie et muscle dans le catabolisme des acides aminés.

## 2) Les fonctions uricopoiétique et uricolytique du foie :

Dans le foie, le catabolisme des bases puriques donne de l'acide urique selon les réactions suivantes : Cf. schéma ci-dessous ; c'est la fonction **uricopoiétique** du foie.



*Harper Biochimie p. 380*

L'acide urique (AU) passe dans le sang et est éliminé par voie urinaire. Le problème, c'est que l'acide urique est très peu soluble. En concentration excessive, il a donc tendance à précipiter.

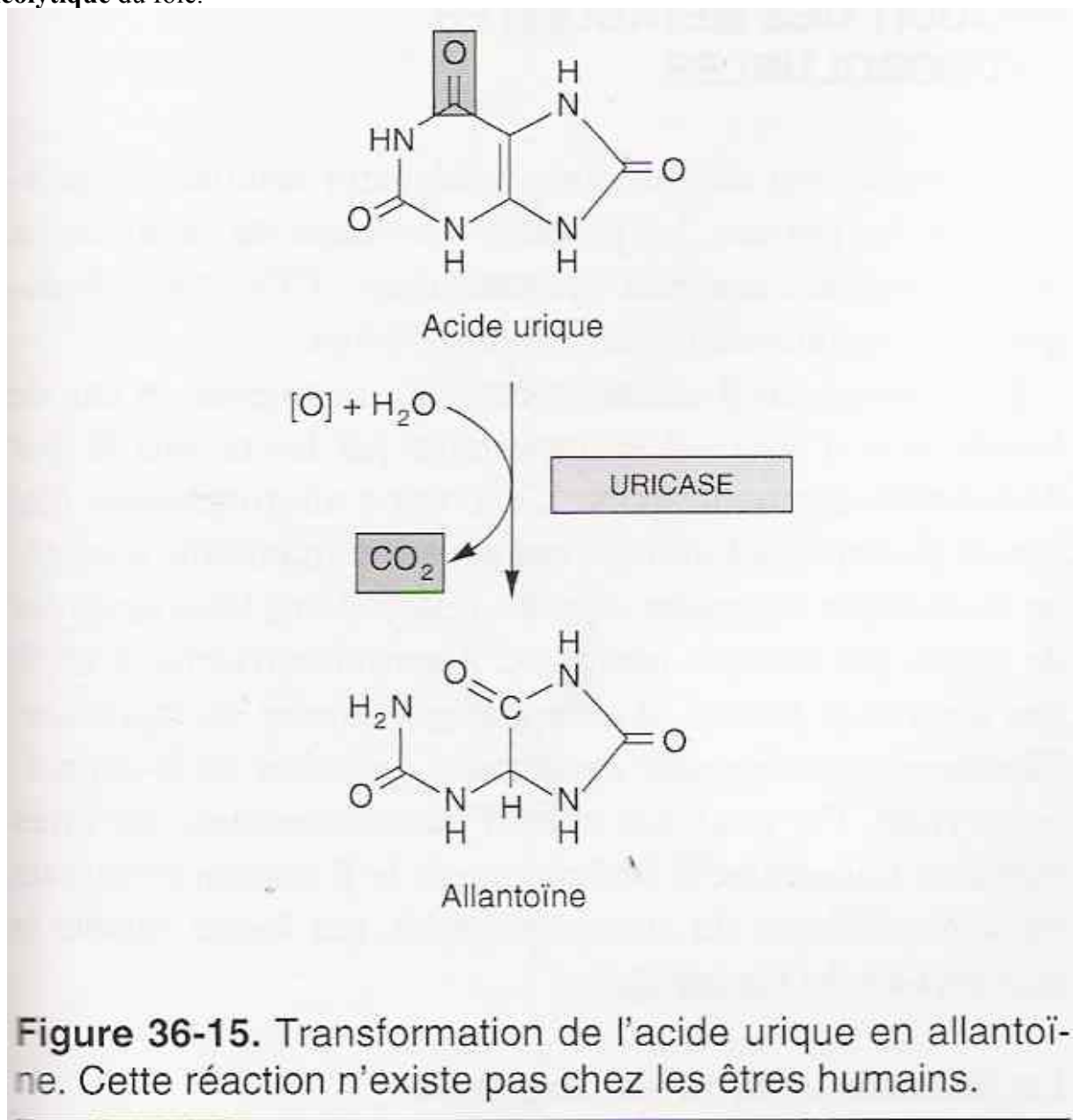


-lorsque l'AU précipite dans les cartilages articulaires et en particulier dans l'articulation du halux (gros orteil), cela donne une pathologie : **la goutte**.

-lorsque l'AU précipite dans la vessie, la pathologie correspondante est la **gravelle**.

-lorsque l'AU précipite dans le rein ou les uretères, cela donne des **calculs néphrétiques** responsables de **coliques néphrétiques**. (cela dit, seulement un cas sur 10 de coliques néphrétiques est dû à des calculs d'acide urique ; la majorité des cas est liée à des précipitations de carbonate de calcium).

Chez l'Homme et les autres Primates supérieurs, les réactions de catabolisme des bases puriques s'arrêtent au stade acide urique. Chez les autres Mammifères, le foie possède une autre enzyme : l'**uricase** qui transforme l'acide urique en **allantoïne** ; c'est la fonction **uricolytique** du foie.



*Harper Biochimie p. 381*

NB 1 : Mis à part les Primates supérieurs, les autres Mammifères ne font donc pas de crises de goutte.

NB 2 : normalement, les chiens possèdent l'uricase mais il existe une race qui fait exception : les dalmatiens ; ils ont une uricase non fonctionnelle ; il n'est donc pas impossible de voir un vieux dalmatien faire une crise de goutte.

NB 3 : il existe un grand nombre de pathologies concernant le catabolisme des purines : Cf. tableau suivant :

**Tableau 36-1.** Maladies héréditaires du métabolisme des purines et leurs anomalies enzymatiques associées.

Affection	Enzyme altérée	Nature du défaut	Signes cliniques	Mode de transmission
Goutte	PRPP synthétase	Superactive ( $V_{max}$ augmentée)	Surproduction et hyperexcréation de purines	Récessif lié au chromosome X
Goutte	PRPP synthétase	Insensible à la rétroinhibition	Surproduction et hyperexcréation de purines	Récessif lié au chromosome X
Goutte	PRPP synthétase	$K_m$ faible pour le ribose 5-phosphate	Surproduction et hyperexcréation de purines	Probablement récessif lié au chromosome X
Goutte	HGPRTase <sup>1</sup>	Déficit partiel	Surproduction et hyperexcréation de purines	Récessif lié au chromosome X
Syndrome de Lesch-Nyhan	HGPRTase <sup>1</sup>	Déficit total	Surproduction et hyperexcréation de purines, automutilation	Récessif lié au chromosome X
Déficience immunitaire	Adénosine désaminase	Déficit grave	Déficience immunitaire combinée (cellules B et T), désoxyadénosinurie	Autosomique récessif
Déficience immunitaire	Purine nucléoside phosphorylase	Déficit grave	Déficience en cellules T, inosinurie, désoxyinosinurie, guanosinurie, désoxyguanosinurie, hypo-uricémie	Autosomique récessif
Lithiase rénale	Adénine phosphoribosyltransférase	Déficit total	Lithiase rénale de 2,8-dihydroxyadénine	Autosomique récessif
Xanthinurie	Xanthine oxydase	Déficit total	Lithiase rénale de xanthine, hypo-uricémie	Autosomique récessif

<sup>1</sup> HGPRTase, hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (Figure 36-6).

*Harper Biochimie p.381*

### Conclusion partielle et transition :

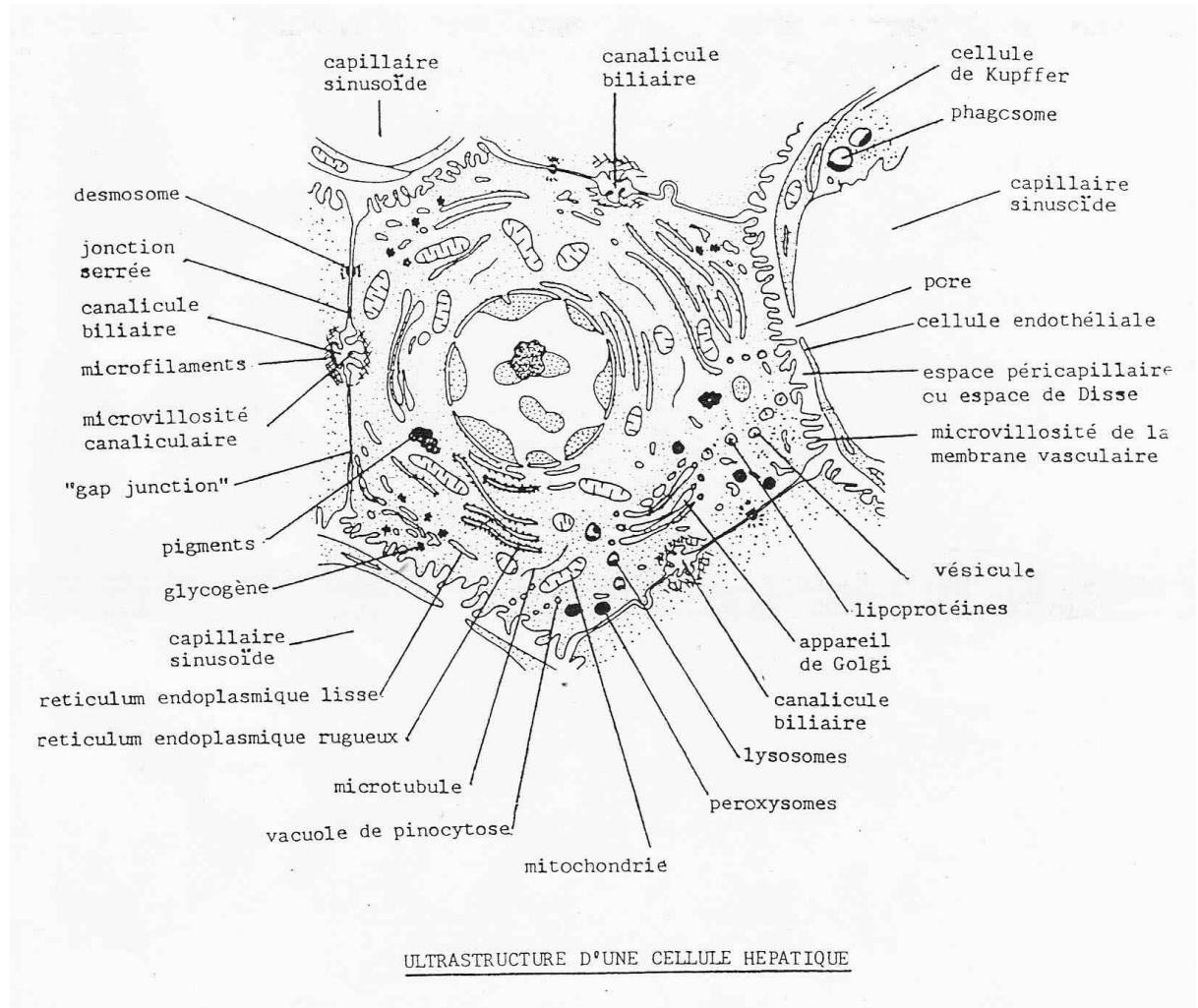
Le foie joue donc un rôle fondamental dans l'épuration de l'organisme et ceci pour plusieurs raisons :

- il a une voie d'élimination propre : la bile
- il est capable de capter drogues et toxiques
- il a un équipement enzymatique particulier : seul lieu de synthèse des sels biliaires et de l'urée, seul lieu avec le rein de synthèse de l'acide urique (le rein est minoritaire), grande richesse en cytochrome P450
- il contient des macrophages particuliers : les cellules de Kupfer.
- Le foie mobilise **25% du débit cardiaque**, ce qui, comparativement à son poids, est énorme.

Mais les fonctions d'épurations ne constituent pas la seule raison d'une irrigation si importante ; le foie est également un des principaux acteurs du métabolisme énergétique.



### III) Le foie et son rôle dans le métabolisme énergétique :



*Beaumont A. Cassier. P : Biologie animale Les Cordés : anatomie comparée des Vertébrés p.432*

Comme le montre le schéma ci-dessus, les hépatocytes sont très riches en organites, ce qui témoigne d'une intense métabolique. On peut noter en particulier la richesse en :

- mitochondries, siège essentiellement de l'oxydation des acides gras, du catabolisme des acides aminés, du cycle de l'acide citrique, de la chaîne de transport électronique et de la phosphorylation oxydative.

- polysomes, siège de synthèse des enzymes cytosoliques, des enzymes de synthèse des acides gras, de la lipase et des transaminases.

- Réticulum endoplasmique granuleux où sont synthétisées des protéines membranaires et les protéines destinées à être sécrétées.

- Réticulum endoplasmique lisse qui est le lieu de synthèse des lipides (triglycérides et phospholipides), du cholestérol et le siège de nombreuses détoxications.

- Appareil de Golgi où les protéines synthétisées dans le REG sont modifiées (glycosylées par exemple) et triées selon leur destination intracellulaire.

-Peroxisomes, siège d'oxydations (bases puriques...) aboutissant à la formation d' $H_2O_2$  qui est ensuite utilisé par la catalase pour oxyder des molécules toxiques (phénol, alcools...)

Les hépatocytes contiennent également de nombreuses inclusions : on peut noter la présence des grains de glycogène (le glycogène imprègne en réalité tout le cytoplasme mais il précipite à la surface des granulations protéiques sous l'action des fixateurs).

L'importance quantitative des différents organites et des inclusions change d'un moment à l'autre en fonction de l'état fonctionnel de la cellule.

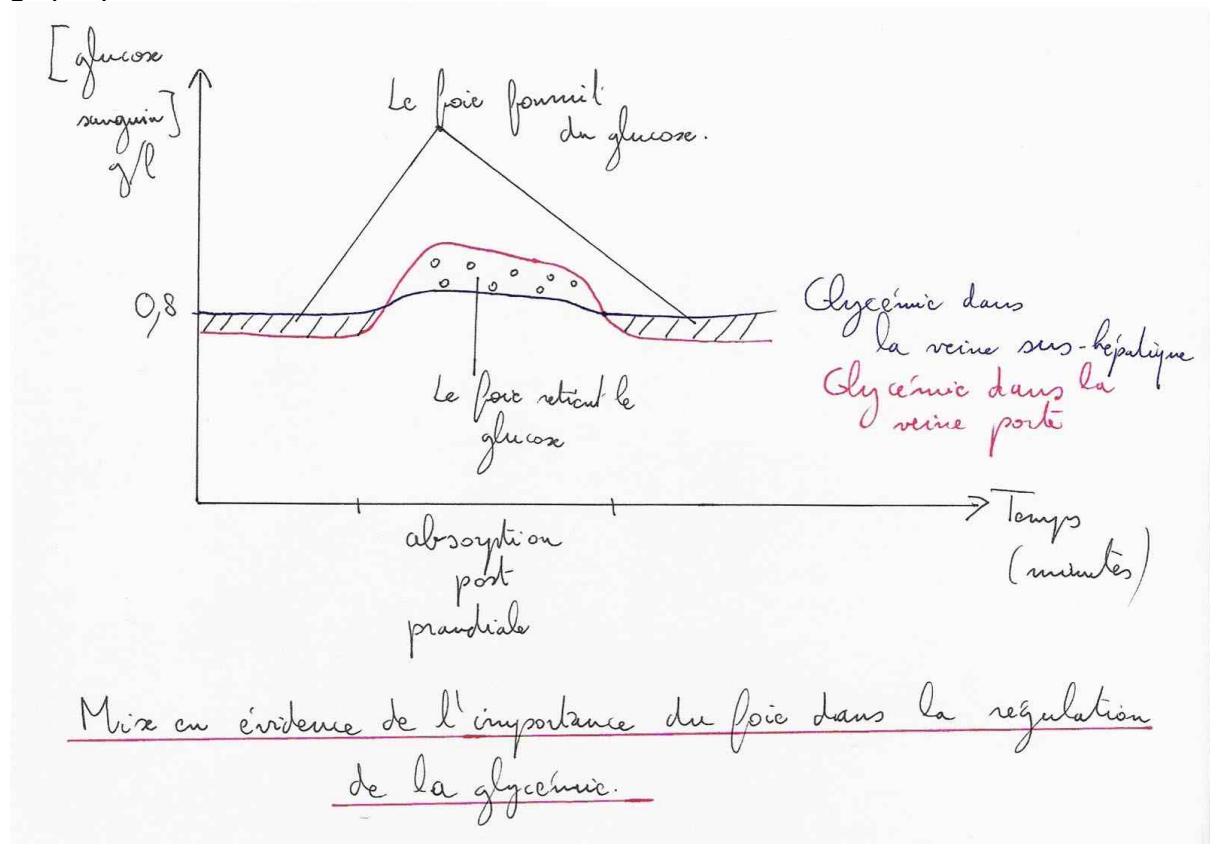
### A) Le foie et le métabolisme glucidique :

Préambule : Le foie permet le maintien de la glycémie à une valeur constante : entre 0,8 et 1,2 g/l dans l'espèce humaine ; entre 0,3 et 0,5 g/l chez les Ruminants.

L'apport alimentaire de glucose (ou de formes polymérisées) est intermittent et variable.  
Fonctions essentielles du foie :

- il retient le glucose quand il y a une tendance à l'hyperglycémie.
- il fournit du glucose au sang quand il y a hypoglycémie.

L'importance du foie dans la régulation glycémique peut être mise en évidence par le graphique suivant :



La rétention de glucose par le foie se fait grâce à la **glycogénogenèse** qui transforme (polymérise) le glucose-6-P en glycogène.

La fourniture de glucose au sang se fait par :

-**Glycogénolyse**

-**Néoglucogénèse** : synthèse de glucose à partir de substrats non glucidiques.

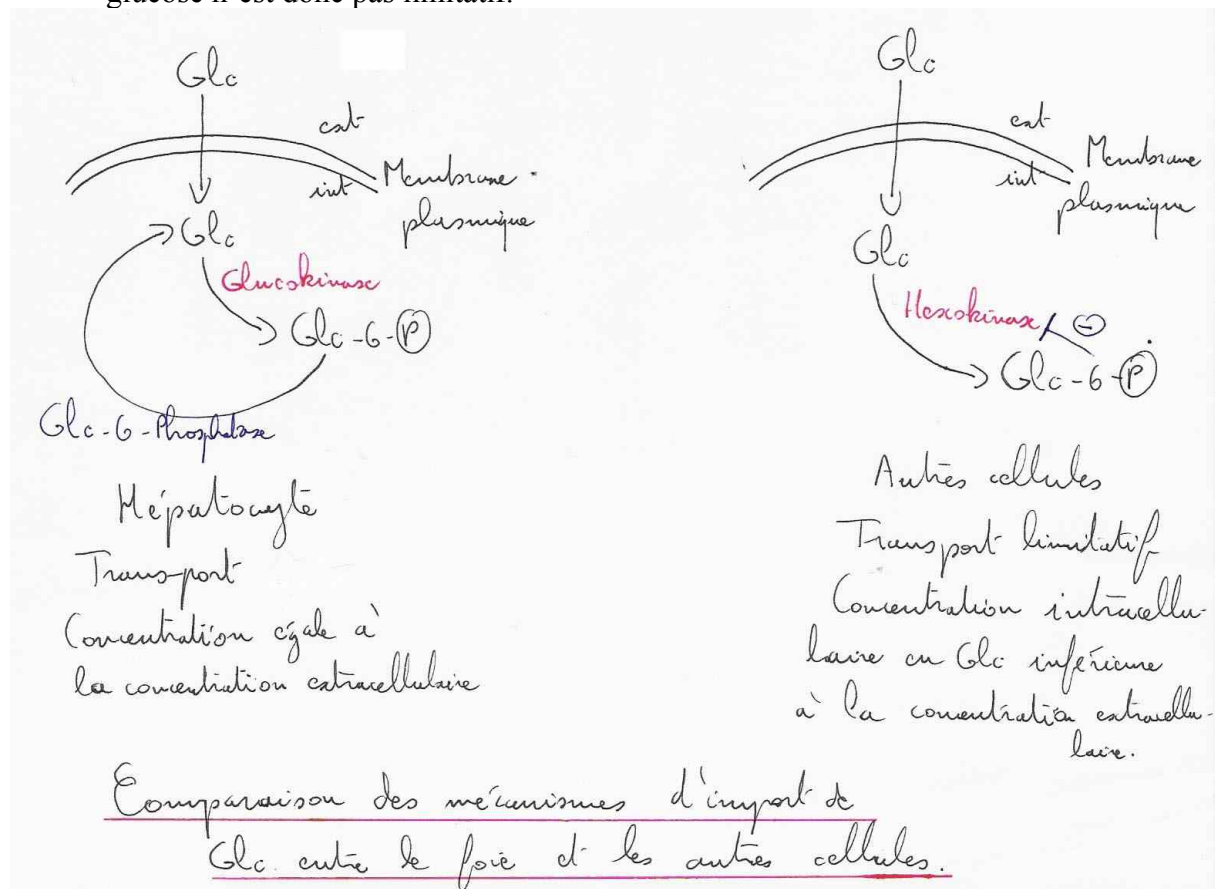
Toutes ces voies ont un tronc commun : la conversion  $\text{Glc} \leftrightarrow \text{Glc-6-P}$

### 1) Import intracellulaire de glucose et conversions $\text{Glc} \leftrightarrow \text{Glc-6-P}$ :

Dans toutes les cellules, l'import de glucose se fait par diffusion simple et diffusion facilitée. La diffusion facilitée est largement prédominante et utilise des transporteurs facilitant du type GLUT 1, 2, 3 ou 4.

Les hépatocytes présentent deux spécificités quant à l'import de glucose :

- Dans la majorité des cellules, le nombre de transporteurs membranaires de glucose est variable ; l'insuline stimule la translocation des transporteurs de glucose dans la membrane plasmique. Les hépatocytes (en ce qui concerne les transporteurs de glucose) n'ont pas besoin d'être activés par l'insuline ; il y a constitutivement une densité maximale en transporteurs.
- L'enzyme qui convertit le Glc en Glc-6-P n'est pas la même ; pour la majorité des cellules, il s'agit de l'**hexokinase** qui est inhibée par son produit le Glc-6-P ; le transport de glucose est donc dans ce cas limitatif. Pour le foie, il s'agit de la **glucokinase** qui n'est pas limitée par son produit ; le transport intracellulaire de glucose n'est donc pas limitatif.



### Passage du Glc-6-P au glucose :

Dans les hépatocytes, il y a une enzyme fondamentale : la **Glucose-6-phosphatase** qui permet de passer du Glc-6-P au Glc ; or le Glc-6-P ne peut pas traverser la membrane plasmique.

La glycogénolyse aboutit à du Glc-6-P aussi bien dans les muscles que dans le foie. Mais les muscles ne possèdent pas de Glucose-6-phosphatase ; ils ne peuvent donc pas relarguer de glucose dans le sang.

Autrement dit, seuls les hépatocytes peuvent augmenter la glycémie sanguine.

NB : le rein possède également la glucose-6-phosphatase ; il est donc potentiellement capable de relarguer du Glc dans le sang ; mais contrairement aux hépatocytes, les cellules rénales consomment tout le glucose formé.

**Le foie est donc le seul organe à pouvoir corriger une hypoglycémie.**

## **2) Glycogénogenèse et glycogénolyse :**

### Présentation générale :

Une expérience à connaître : l'expérience du **foie lavé de Claude Bernard** :

Il a perfusé un foie isolé avec du sérum physiologique. A la sortie du foie, son perfusat contient du glucose. Le foie est donc capable de sécréter du glucose ; première sécrétion endocrine mise en évidence d'un point de vue historique.

Il poursuit ensuite la perfusion jusqu'à l'absence totale de glucose dans le filtrat (expérience dite de « foie lavé »). Il arrête la manipulation, attend une nuit.

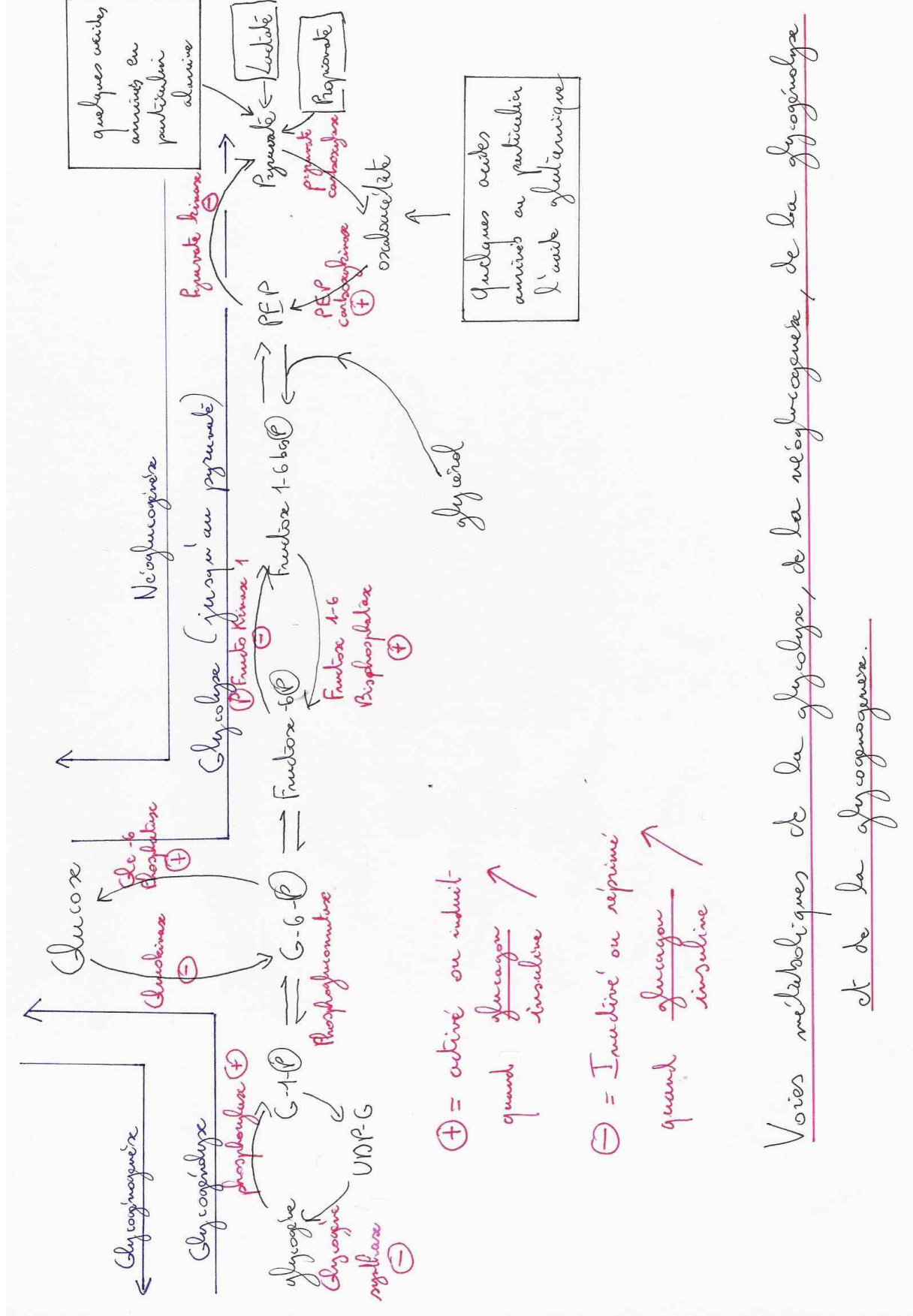
Le lendemain, il recommence et le perfusat contient à nouveau du glucose.

Conclusion : le glucose est présent dans le foie sous une autre forme moléculaire. D'autres expériences ont permis de montrer que cette forme de stockage est le glycogène.

Le stock de glycogène hépatique chez un Homme est en moyenne de 75g ; il passe à 180 g après un repas et chute à 0 après 18 heures de jeûne ou 1h30 d'effort intense.

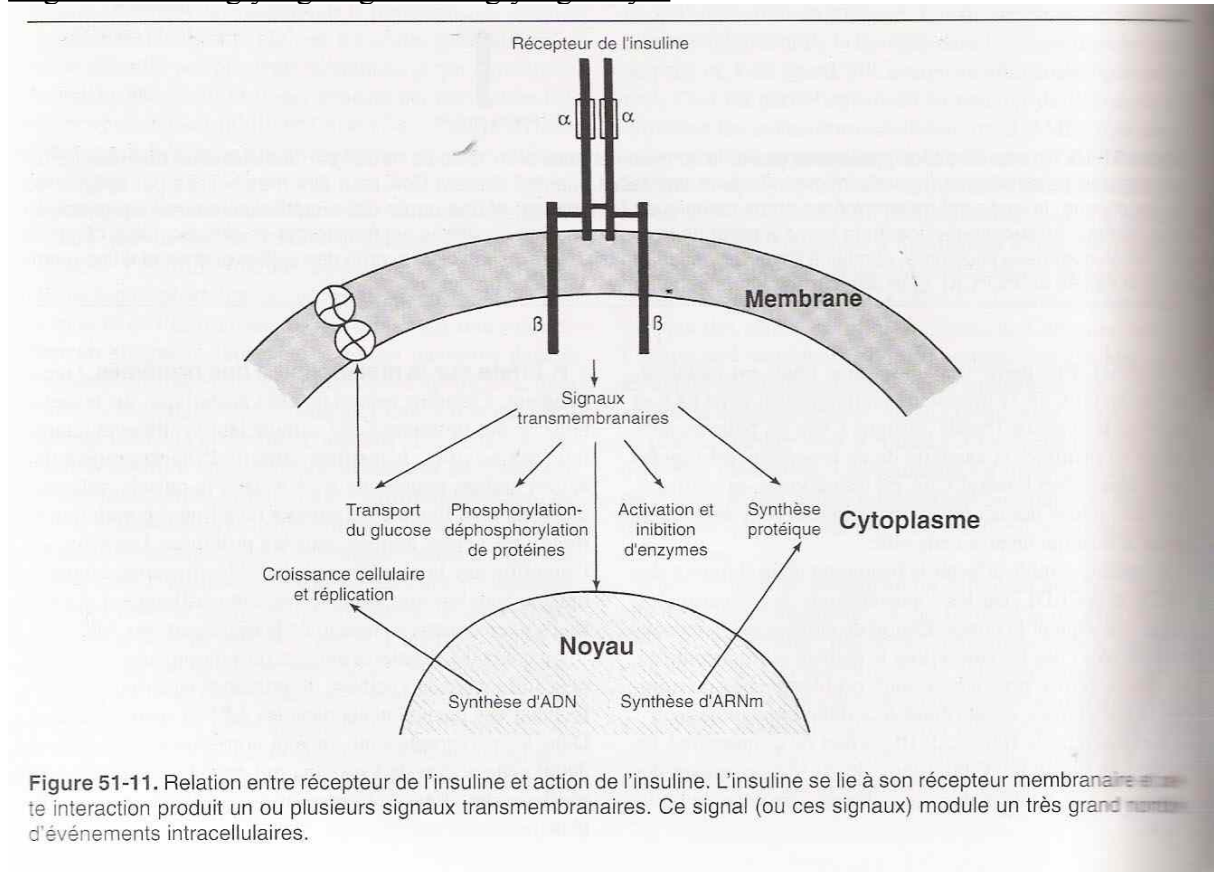
NB : le glycogène, comme l'amidon, convient bien au stockage car il est insoluble dans l'eau et donc n'augmente pas la pression osmotique.

Les voies métaboliques :



Voies métaboliques de la glycolyse, de la néoglucogenèse, de la glycogénolyse et de la glycogénosynthèse.

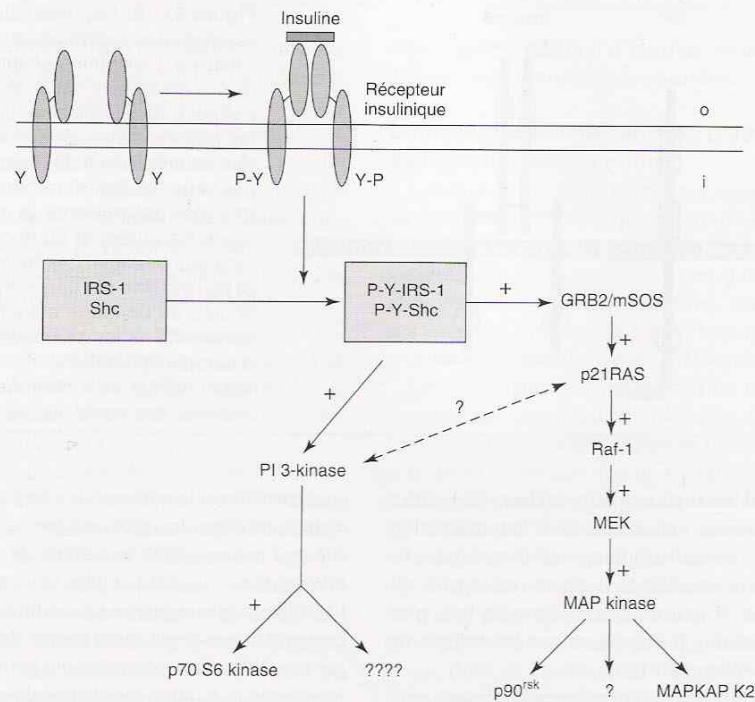
## Régulation de la glycogénogenèse et glycogénolyse :



**Figure 51-11.** Relation entre récepteur de l'insuline et action de l'insuline. L'insuline se lie à son récepteur membranaire et cette interaction produit un ou plusieurs signaux transmembranaires. Ce signal (ou ces signaux) module un très grand nombre d'événements intracellulaires.

*Harper Biochimie p.590*





**Translocation de protéines**

Transporteur du glucose  
Récepteur insulinique  
Récepteur de IGF-II

**Activité enzymatique**

Pyruvate déshydrogénase  
Acétyl-CoA carboxylase  
Glycogène synthase  
Phosphorylase kinase  
Phosphorylase  
Triacylglycérol lipase

**Transcription génique**

PEPCK      Hexokinase-II  
Glucagon    c-fos  
IGFBP      Glucokinase  
G33        GAPDH  
              Pyruvate kinase

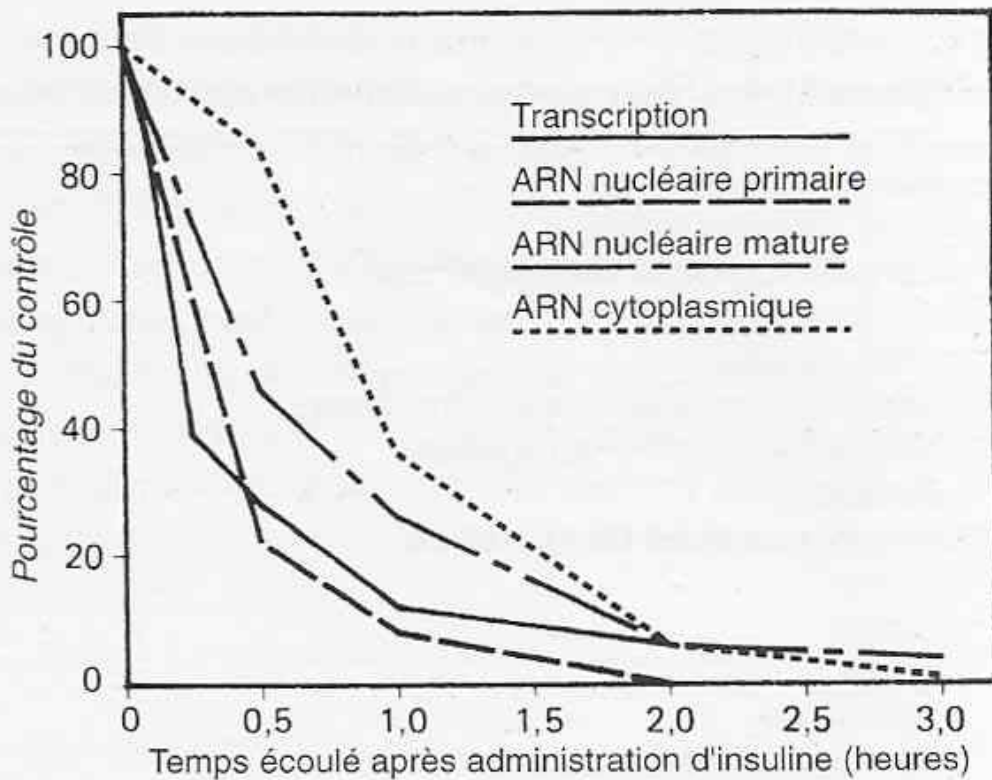
**Figure 51-13.** Voies de la signalisation insulinique. La liaison de l'insuline à son récepteur spécifique de la membrane cellulaire provoque une cascade d'événements intracellulaires. La stimulation de l'activité tyrosine kinase intrinsèque du récepteur insulinique, constitue l'événement initial, conduisant à une augmentation de la phosphorylation des résidus de tyrosine (Y-P) appartenant au récepteur comme à des molécules de signalisation spécifiques. L'accroissement du nombre de résidus phosphotyrosine stimule l'activité de nombreuses molécules intracellulaires telles que GTPases, protéines kinases et lipases, lesquelles ont toutes un rôle à jouer dans certaines des actions métaboliques de l'insuline. Les deux voies les mieux décrites sont représentées. Tout d'abord, l'activation d'un lipide kinase, la kinase PI 3, génère de nouveaux inositides qui pourraient agir comme « seconds messagers », qui, à leur tour, activent une variété de voies de signalisation encore peu décrites (comme, par exemple, la kinase p70 S6). Ensuite, l'activation de la petite GTPase, p21RAS, stimule une cascade de protéines kinases qu'activent les isoformes de la protéine kinase p42/p44MAP), protéine kinase importante dans la régulation de la prolifération de la différenciation de plusieurs types cellulaires (IRS-1, substrat-1 du récepteur insulinique ; GRB2, protéine de liaison 2 du récepteur du facteur de croissance ; mSOS, équivalent chez les petits de mammifères du gène sevenless de *Drosophila melanogaster* ; MEK, MAP kinase et ERK kinase ; MAP kinase, protéine kinase activée par les mitogènes ; p90<sup>tsk</sup>, kinase S6 de la protéine ribosomique p90 ; MAPKAPK2, protéine kinase-2 activée par la MAP-kinase ; PI 3 kinase, phosphatidylinositol 3 kinase ; p70S6-kinase, kinase S6 de la protéine ribosomique p70).



**Tableau 51-3.** Enzymes dont le degré de phosphorylation et l'activité sont modifiés par l'insuline<sup>1</sup>.

Enzyme	Changement d'activité	Mécanisme possible
<b>Mécanisme de l'AMPc</b> Phosphodiesterase (faible $K_m$ ) Protéine kinase (dépendante de l'AMPc)	Augmentation Diminution	Phosphorylation Association des sous-unités R et C
<b>Métabolisme du glycogène</b> Glycogène synthase Phosphorylase kinase Phosphorylase	Augmentation Diminution Diminution	Déphosphorylation Déphosphorylation Déphosphorylation
<b>Glycolyse et néoglucogenèse</b> Pyruvate déshydrogénase Pyruvate kinase 6-Phosphofructo-2-kinase Fructose-2,6-bisphosphatase	Augmentation Augmentation Augmentation Diminution	Déphosphorylation Déphosphorylation Déphosphorylation Déphosphorylation
<b>Métabolisme des lipides</b> Acétyl-CoA carboxylase HMG-CoA réductase Triacylglycérol lipase	Augmentation Augmentation Diminution	Phosphorylation Déphosphorylation Déphosphorylation
<b>Molécules de signalisation</b> p42/44MAP kinase p90ORSK GSK3 p70 S6 kinase Phosphoprotéine phosphatase 1G	Augmentation Augmentation Diminution Augmentation Augmentation	Déphosphorylation Déphosphorylation Déphosphorylation Déphosphorylation Déphosphorylation

<sup>1</sup> D'après Denton RM et al, A partial view of the mechanism of insulin action. Diabetologia 1961;21:347 (Modifié et reproduit avec autorisation).



**Figure 51-14.** Effet de l'insuline sur la transcription de gènes spécifiques. L'addition d'insuline aux cellules de l'hépatome H4IIE diminue rapidement le taux de transcription du gène de la PEPCK. Il s'ensuit une baisse des quantités de transcrit primaire dans le noyau et de l'ARNm<sup>PEPCK</sup> mature. La réduction de la quantité de l'ARNm<sup>PEPCK</sup> cytoplasmique est suivie d'une diminution de la synthèse de la PEPCK. D'après Sasaki K et al, Multihormonal regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription. *J Biol Chem* 1984;259:15242 (Reproduit avec autorisation).

**Tableau 51-6.** Enzymes induites ou réprimées par l'insuline ou le glucagon<sup>1</sup>.

---

---

**Enzymes induites par un rapport insuline/glucagon élevé et réprimées par un rapport insuline/glucagon faible**

Glucokinase

Enzyme clivant le citrate

Acétyl-CoA carboxylase

HMG-CoA réductase

Pyruvate kinase

6-Phosphofructo-1-kinase

6-Phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase

**Enzymes induites par un rapport insuline/glucagon faible et réprimées par un rapport insuline/glucagon élevé**

Glucose-6-phosphatase

Phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK)

Fructose-1,6-bisphosphatase

---

<sup>1</sup> D'après Karam JH, Salber PR, Forsham PH, Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: *Basis & clinical Endocrinology*, 3rd ed. Greenspan FS (editor) Appleton & Lange, 1991 (Légèrement modifié et reproduit avec autorisation).

*Harper Biochimie p.596*

L'importance relative de la glycogénolyse et de la glycogénogenèse dépend essentiellement de l'état nutritionnel : pendant l'absorption intestinale, la glycogénogenèse prédomine ; pendant le jeûne, c'est la glycogénolyse qui prédomine.

Comme dans toutes les voies métaboliques, cette régulation porte sur les **activités enzymatiques unidirectionnelles** appelées **enzymes clés** ; ici ce sont la glycogène phosphorylase et la glycogène synthase. En effet, la modification de l'activité des enzymes bidirectionnelles (ici la phosphoglucomutase) ne permettrait pas de modifier l'importance de la glycogénolyse par rapport à la glycogénogenèse.

### **1. autorégulation hépatique :**

Le glucose active la glycogène synthase et inhibe la glycogène phosphorylase par un mécanisme allostérique. Ce mécanisme permet un ajustement de l'activité hépatique en fonction de la teneur en glucose du sang qui entre dans le foie. Or le sang afférant est, pour une grande part, issu de la veine porte qui draine l'intestin.

Ce mécanisme permet donc un ajustement de l'activité hépatique en fonction de l'apport alimentaire. Cependant cette régulation a une importance quantitative limitée.

### **2. régulations hormonales :**

- Variations hormonales : après le repas, l'insulinémie est élevée et la glucagonémie faible ; pendant le jeûne, la situation est inverse. On peut



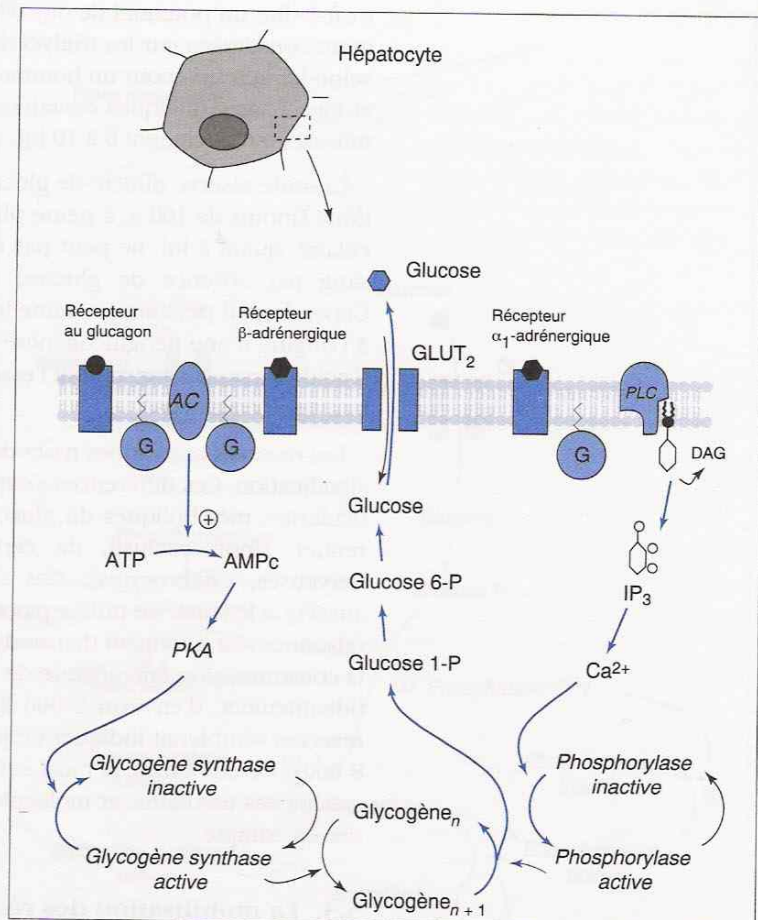
rappeler que ces variations résultent de la mise en jeu des mécanismes suivants :

- Au cours du repas, l'excitation des papilles gustatives augmente la sécrétion d'insuline via un arc réflexe nerveux ayant pour intégrateur des centres hypothalamiques et pour voie effectrice le nerf X qui innerve le pancréas. C'est la phase dite **céphalique** de l'insulinosécrétion.
- Après le repas, l'arrivée de glucose dans le duodénum stimule la sécrétion par le duodénum d'hormones digestives (en particulier de GIP : Gastric Inhibitory Polypeptide). Ces hormones passent dans le sang et vont stimuler la sécrétion pancréatique d'insuline.

Ces deux types de mécanismes provoquent une sécrétion anticipée d'insuline dont la concentration plasmatique augmente avant même que la glycémie n'augmente.

- La sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas est une fonction directe de la glycémie ; la sécrétion de glucagon par les cellules  $\alpha$  du pancréas est au contraire une fonction inverse de la glycémie. Aussi, la tendance à l'hyperglycémie après le repas et la tendance à l'hypoglycémie pendant le jeûne contrôlent directement les sécrétions pancréatiques. C'est le mécanisme principal de régulation.
- Mécanismes cellulaires et moléculaires d'action du glucagon et de l'insuline : voir schémas ci-dessus pour l'insuline et voir schéma ci-dessous pour le glucagon.

**Figure 26.** Dans le cas d'un jeûne court, la glycogénolyse hépatique est activée par l'adrénaline et le glucagon. Ces hormones interviennent sur des récepteurs membranaires agissant par l'intermédiaire de protéines G.



*Le glucagon régule les activités enzymatiques hépatiques par deux mécanismes :*

- *Régulation par activation ou inactivation d'enzymes préformées*  
*C'est une régulation rapidement mise en jeu. La fixation du glucagon sur ses récepteurs spécifiques membranaires augmente l'affinité pour le GTP d'une protéine membranaire régulatrice (La protéine G). La protéine G liée au GTP est alors capable d'activer l'adénylcyclase membranaire qui catalyse la réaction  $ATP \rightarrow AMPc$ . (Cette activation s'arrête très vite car la protéine G est une GTPase qui dégrade le GTP en GDP et la protéine G-GDP est incapable d'activer l'adénylcyclase)*  
*L'AMPc ainsi formé active, par fixation allostérique, une protéine kinase AMPc-dépendante (PKA). Cette PKA :*
  - inhibe la pyruvate kinase directement en la phosphorylant*
  - inactive la phosphofructokinase 1 et active la fructose 1-6 bisphosphatase par un mécanisme indirect qui fait intervenir des modifications de la concentration d'un composé : le fructose 2-6 bisphosphate. (Pour plus de précisions : Rieutort : Abrégé de physiologie animale tome 2 p94-95)*
  
- *Régulation par induction*  
*C'est une régulation à long terme car elle s'effectue par la synthèse de nouvelles molécules d'enzymes : l'AMPc dont la concentration intracellulaire est régulée par les mécanismes décrit ci-dessus agit également sur le génome : il stimule la synthèse de PEPCK et inhibe la synthèse de pyruvate kinase dans les hépatocytes en modifiant la transcription : la sous-unité catalytique activée de la PKA passe dans le noyau, phosphoryle des protéines nucléaires qui sont des facteurs de transcription.*

*L'insuline s'oppose à ces deux effets du glucagon par des mécanismes de transduction dont seules les premières étapes sont bien connues : la fixation de l'insuline sur son récepteur provoque l'activation d'une kinase portée par la partie endocellulaire du récepteur. Cette kinase est appelée tyrosine kinase car elle phosphoryle des tyrosines du récepteur (autophosphorylation) et d'une protéine intracellulaire (appelée IRS1) car c'est le premier substrat du récepteur de l'insuline). Les groupes phosphotyrosines de IRS1 s'attachent à des protéines messagères intracellulaires qui s'activent en cascade par allostérie, aboutissant à l'échange d'un GDP avec un GTP sur la protéine Ras. Puis Ras-GTP transmet le signal à une cascade de sérine/thréonine kinases aboutissant à l'activation de MAP kinases.*

*L'effet biologique final de l'insuline pourrait résulter de l'inhibition de la protéine kinase AMPc dépendante, de la stimulation de la phosphodiesterase dégradant l'AMPc, de déphosphorylations des enzymes phosphorylées par le glucagon et/ou de l'activation de facteurs de transcription nucléaires.*

NB : rôle de l'adrénaline

**L'adrénaline est glycolytique.** Cependant, dans les conditions physiologiques normales, les concentrations plasmatiques en adrénaline sont insuffisantes pour exercer un effet direct au niveau hépatique (alors qu'elles sont efficaces au niveau musculaire). Cependant ces concentrations exercent un effet indirect sur le foie car elles stimulent la sécrétion de glucagon en inhibant la sécrétion d'insuline.

En cas de stress, les concentrations circulantes d'adrénaline et de noradrénaline augmentent fortement et ont alors un effet glycolytique direct sur le foie. Cet effet s'exerce via des récepteurs de type  $\beta$  et une augmentation de l'AMPc intracellulaire chez le

chien et le rat nouveau-né. Il s'exerce via des récepteurs de type  $\alpha 1$  qui sont couplés au système Phosphatidyl-IP3-Ca<sup>2+</sup> chez l'Homme et le rat adulte.

Conclusions sur glycogénogenèse et glycogénolyse :

- La régulation de la glycémie est une boucle régulatrice simple (ex type en leçon) ; c'est la grandeur à réguler : la glycémie qui module la sécrétion des messagers (insuline et glucagon) qui agissent au niveau des effecteurs (principalement le foie)
- La fonction glycogénique du foie est rapide ; il ne faut que quelques minutes pour activer ou inactiver des enzymes préformées
- Le stock de glycogène hépatique est limité ; après 18 heures de jeûne ou 1H30 d'effort intense, le stock est épuisé ; la seule source de glucose est alors la néoglucogenèse.

### 3) La néoglucogenèse :

Définition et importance quantitative : synthèse de glucose à partir de substrats non glucidiques. Elle se fait en permanence (de façon plus ou moins importante) et aboutit en moyenne à la formation de 200g de glucose par jour chez l'Homme.

Acteurs de la néoglucogenèse :

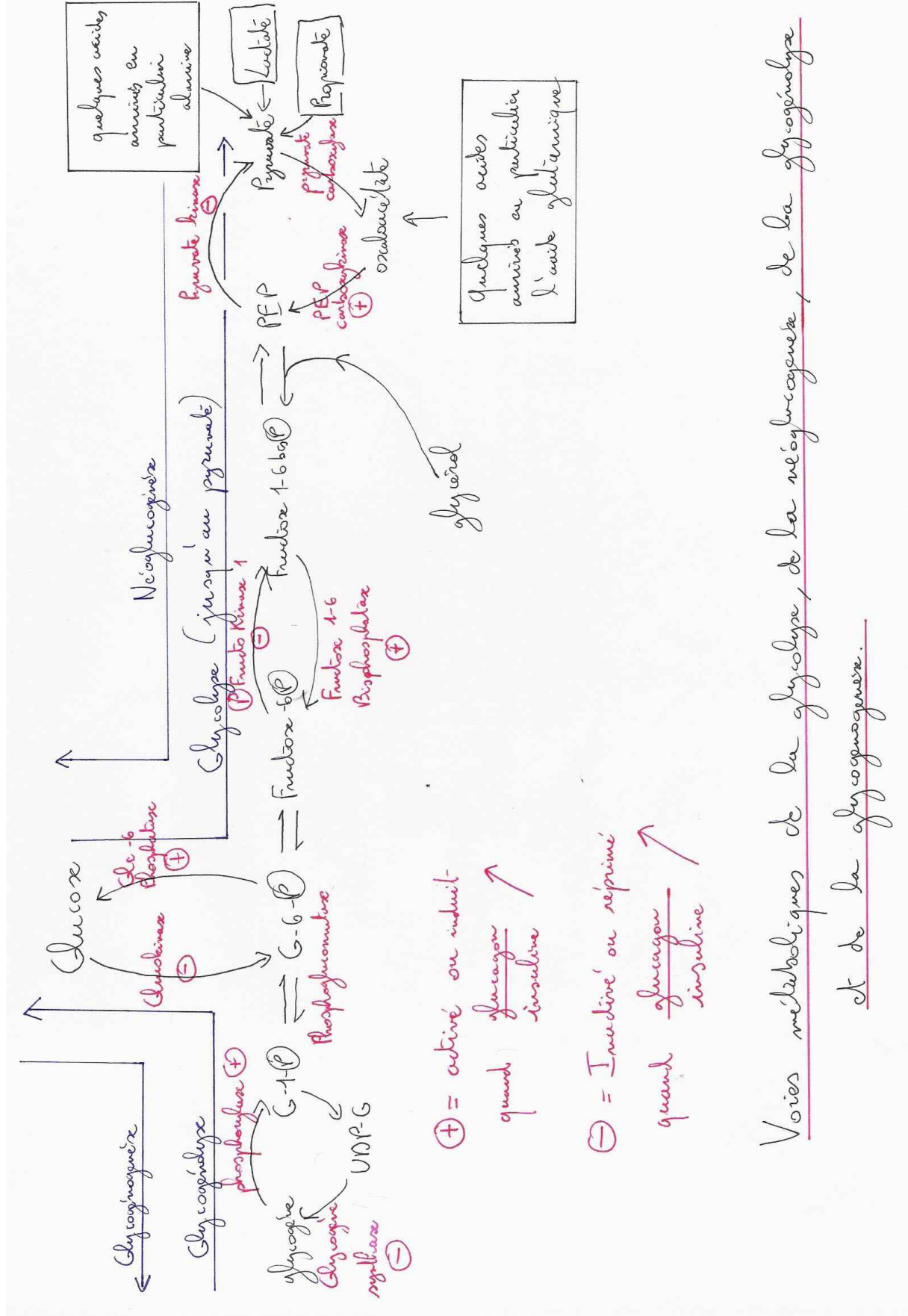
Seuls le foie et le rein sont capables de faire de la néoglucogenèse mais le rein ne peut pas utiliser ce mécanisme pour réguler la glycémie ; il consomme tout le glucose formé dans ses cellules.

Ces deux organes sont les seuls à pouvoir effectuer la néoglucogenèse car ce sont les seuls à posséder les enzymes qui permettent de « remonter » la glycolyse :

- Pyruvate carboxylase : enzyme mitochondriale
- Phosphoenolpyruvate carboxykinase et fructose1-6bisPhosphatase : enzymes cytosoliques
- Glucose 6 Phosphatase : enzyme du RE.



Voies métaboliques :



Voies métaboliques de la glycolyse, de la néoglucogénèse, de la glycogénolyse et de la glycogénogénèse.

## Substrats néoglucogéniques :

- Lactate : à l'origine de 50 % du glucose néoformé chez l'Homme ; c'est donc le substrat néoglucogénique le plus important.  
Le lactate provient du muscle en situation d'anaérobie.  
Tout seul, le muscle ne peut pas fournir de glucose au sang. Mais il peut fournir du lactate au sang et donc indirectement du glucose via le foie. Bel exemple de collaboration métabolique entre deux organes.  
On parle de cycle du lactate = **Cycle de Cori**

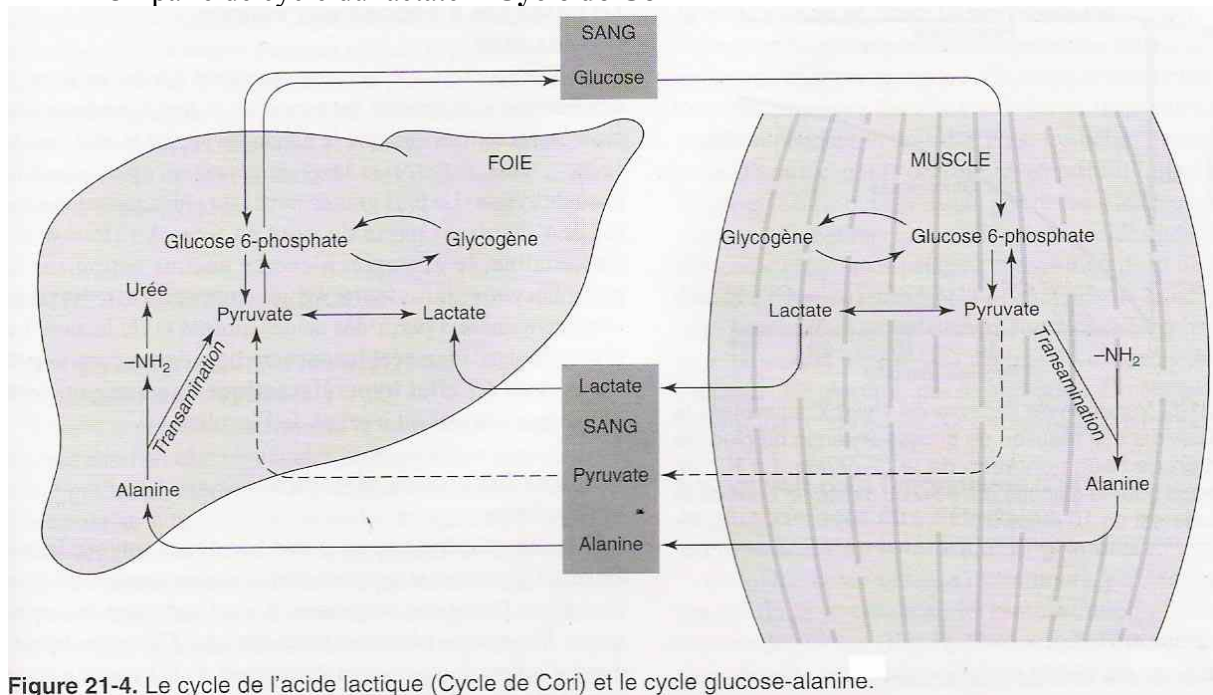


Figure 21-4. Le cycle de l'acide lactique (Cycle de Cori) et le cycle glucose-alanine.

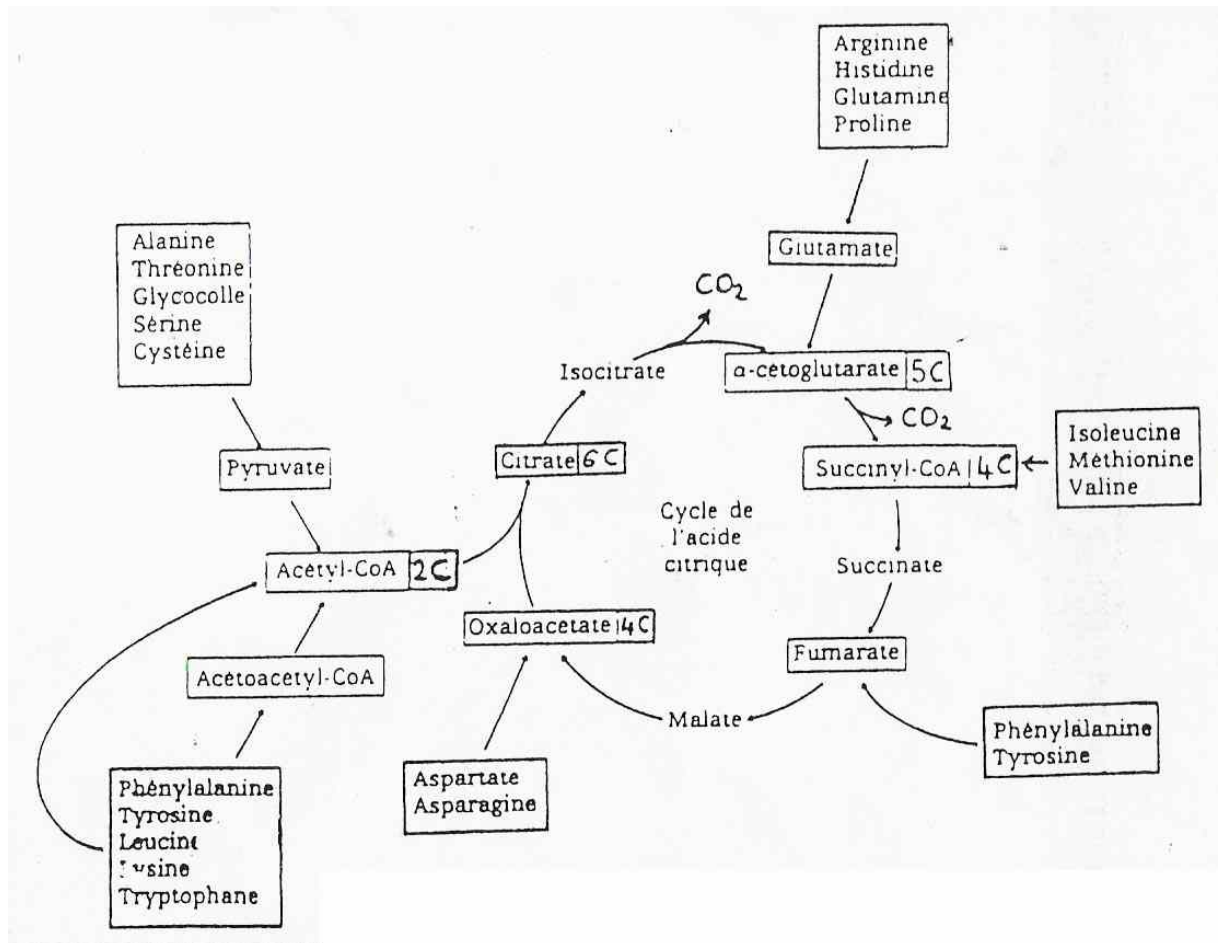
*Harper Biochimie p.201*

- Le propionate : le plus petit acide gras (en C3) ; c'est le seul acide gras néoglucogénique.  
Il se forme au cours de l'hélice de Lynen pour les acides gras avec  $(2n+1) C$   
 $ag (2n+1) C \rightarrow (n-1) \text{ acétylCoA} + 1 \text{ propionate}$   
 Il peut être également fourni par l'alimentation ou résulter du métabolisme microbien chez les herbivores.

L'importance quantitative du propionate en tant que substrat néoglucogénique est minime, excepté chez les Ruminants. Chez ces derniers, les bactéries du rumen transforment la cellulose en différents produits dont le propionate.

NB : mis à part le propionate, les animaux ne peuvent pas se servir d'acides gras pour former des oses. Par contre, les plantes et certaines bactéries le peuvent grâce au **cycle du glyoxylate**.

- Les acides aminés :  
40 % du glucose néoformé, en moyenne, chez l'Homme. Le squelette carboné de certains acides aminés (aa) permet la formation de glucose.



*Devenir du squelette carboné des acides aminés*

Au regard de la néoglucogénèse, on peut distinguer 4 types d'acides aminés

- ❖ **Les acides aminés** qui par désamination (+ d'autres réactions) donnent du pyruvate ; ce dernier peut rentrer directement dans la voie de la néoglucogénèse. (ex : alanine, cystéine)
- ❖ **Les acides aminés glucoformateurs** ; par désamination (+ d'autres réactions) ils donnent un intermédiaire (en amont) du cycle de Krebs ; Via le cycle de Krebs, on aboutit à l'oxaloacétate ; ce dernier est transformé par la PEP carboxykinase en PEP, un des intermédiaires de la néoglucogénèse. (Exemples : aspartate, isoleucine)
- ❖ **Les acides aminés cétogénès** ; par désamination (+ d'autres réactions) ils donnent de l'acétylCoA qui n'est pas un intermédiaire ni un substrat de la néoglucogénèse ; ces acides aminés ne sont donc pas glucoformateurs ; par contre ils peuvent être les précurseurs de corps cétoniques. ( Leucine, Lysine, tryptophane)
- ❖ **Les acides aminés à la fois glucoformateurs et cétogénès : par désamination** (+ d'autres réactions) ils donnent de l'oxaloacétate (via le fumarate et de l'acétylCoA (Phénylalanine, Tyrosine)

L'acide aminé néoglucogénique principal est l'alanine ; elle provient principalement de la transamination du pyruvate dans le muscle.

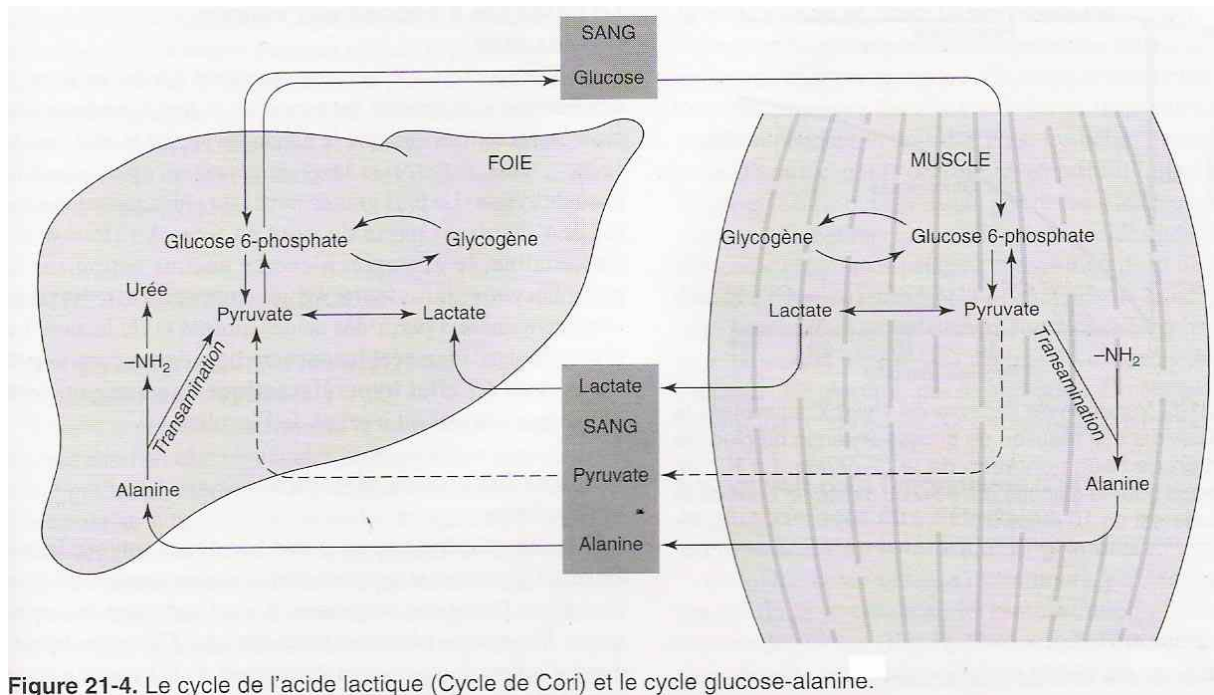


Figure 21-4. Le cycle de l'acide lactique (Cycle de Cori) et le cycle glucose-alanine.

*Harper Biochimie p.201*

Tout seul, le muscle ne peut pas fournir de glucose au sang. Mais il peut fournir de l'alanine au sang et donc indirectement du glucose via le foie. Bel exemple de collaboration métabolique entre deux organes.

On parle de cycle de l'alanine = **Cycle de Felig**.

Ce cycle de l'alanine est très important dans les cas de jeûne prolongé (grèves de la faim, famines...); il permet de fournir du glucose au sang à partir des protéines musculaires.

- Le glycérol : environ 10 % du glucose néoformé chez l'Homme ; il doit être phosphorylé puis transformé en Fructose 1-6 bisP. Le foie possède une **glycérokinase**.

Origine principale du glycérol : hydrolyse des triglycérides par les lipases dans le tissu adipeux.

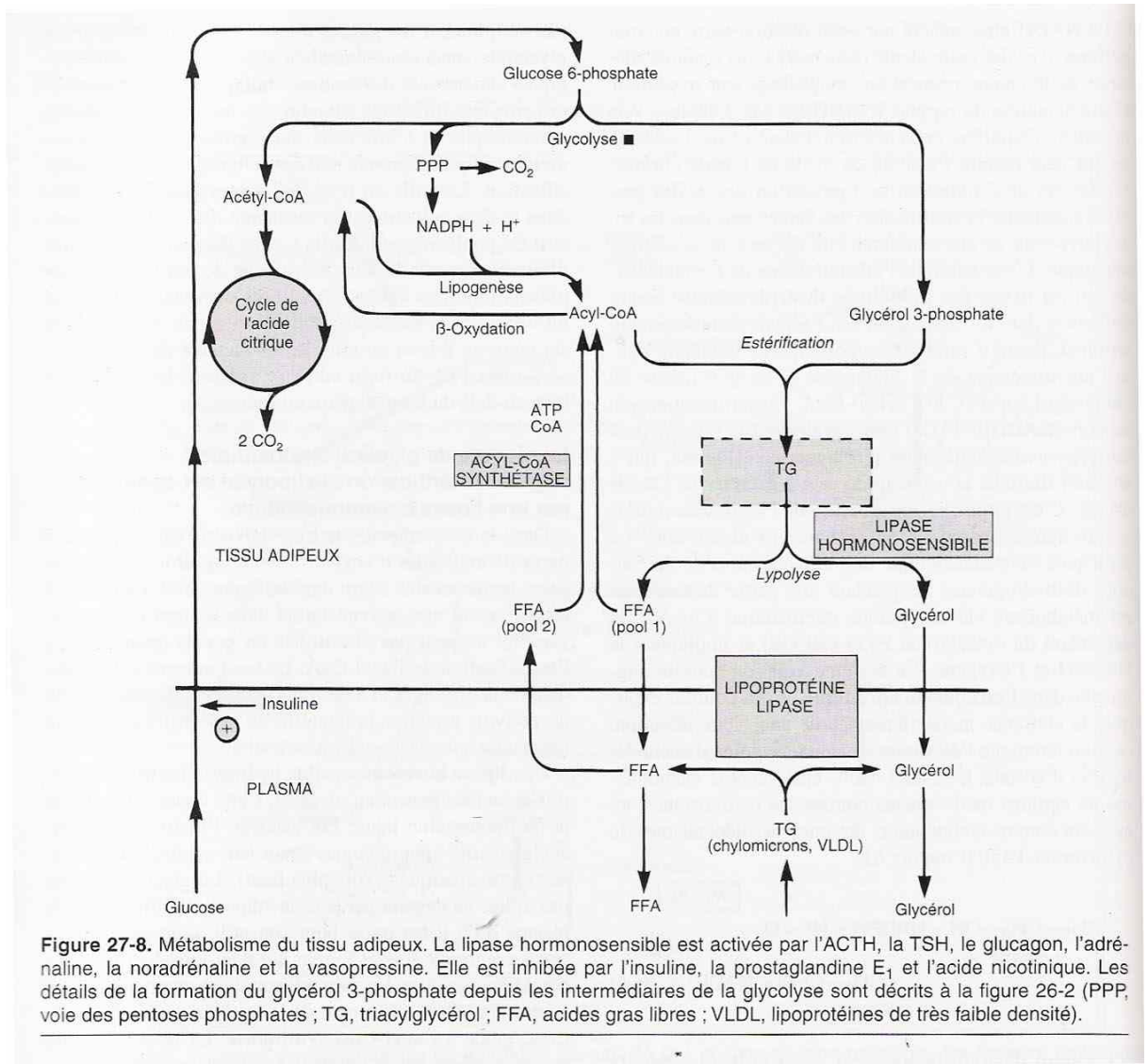


Figure 27-8. Métabolisme du tissu adipeux. La lipase hormonosensible est activée par l'ACTH, la TSH, le glucagon, l'adrénaline, la noradrénaline et la vasopressine. Elle est inhibée par l'insuline, la prostaglandine E<sub>2</sub> et l'acide nicotinique. Les détails de la formation du glycérol 3-phosphate depuis les intermédiaires de la glycolyse sont décrits à la figure 26-2 (PPP, voie des pentoses phosphates ; TG, triacylglycérol ; FFA, acides gras libres ; VLDL, lipoprotéines de très faible densité).

Harper Biochimie p.266

### Régulation de la néoglucogénèse hépatique :

Toutes les potentialités de régulation sont mises en jeu.

Quand il y a tendance à l'hypoglycémie (jeûne de quelques heures, après un repas pauvre en glucose) ou pendant et après un effort musculaire ou un stress, la néoglucogénèse hépatique est augmentée par les mécanismes suivants :

**1. autorégulation hépatique :** comme pour la fonction glycogénique du foie, l'activité de certaines enzymes hépatiques est ajustée, en fonction de la composition du sang qui arrive au foie, par des modifications allostériques ; ces mécanismes de régulation sont rapides.

Exemples :

- L'alanine inhibe la pyruvate kinase ► l'alanine, par elle-même, stimule la néoglucogénèse.
- L'acétylCoA inhibe la pyruvate deshydrogénase (pyruvate → acétylCoA) et active la pyruvate carboxylase (pyruvate → oxaloacétate) ► les acides gras, par les produits de leur catabolisme (acétylCoA) stimulent la néoglucogénèse.



**2.régulations hormonales** : le jeûne prolongé entraîne une tendance à l'Hypoglycémie qui provoque :

- une diminution de la sécrétion d'insuline
- une augmentation de la sécrétion de glucagon
- une augmentation de la sécrétion de glucocorticoïdes.

L'effort musculaire ou le stress provoquent une augmentation de la sécrétion d'adrénaline qui diminue la sécrétion d'insuline.

Ces hormones agissent à deux niveaux :

- Elles agissent sur les tissus extrahépatiques où elles modifient la libération des substrats néoglucogéniques : exemples :
  - l'augmentation de la concentration d'adrénaline ou la diminution de la concentration d'insuline augmentent la glycogénolyse musculaire ce qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques de lactate et d'alanine.
  - la diminution de la concentration d'insuline ou l'augmentation de la concentration d'adrénaline augmentent la lipolyse du tissu adipeux ce qui entraîne une augmentation du taux de glycérol plasmatique.
  - la diminution de la concentration d'insuline ou l'augmentation de la concentration en glucocorticoïdes augmentent la protéolyse musculaire ce qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques d'acides aminés.
- Elles agissent au niveau du foie où elles modifient la conversion des substrats néoglucogéniques par action à deux niveaux :
  - Modification de la perméabilité membranaire aux substrats néoglucogéniques. Par exemple, le glucagon et le cortisol augmentent la perméabilité membranaire aux acides aminés.
  - Modification des activités enzymatiques : influence du rapport glucagon/insuline. Le rapport glucagon/insuline influence l'activité des enzymes clés catalysant les réactions non réversibles indiquées dans le schéma ci-dessous : une augmentation de ce rapport aboutit à une stimulation de la néoglucogénèse.

#### *Schéma voies métaboliques néoglucogénèse*

#### **Conclusions sur le métabolisme glucidique hépatique :**

-Le foie fournit du glucose au sang dans toutes les conditions ; à court terme à partir de substances de réserves immédiatement mobilisables (glycogène), ou à plus long terme à partir de substrats non glucidiques et qui sont stockés dans des territoires extra-hépatiques (néoglucogénèse).

-Le foie fournit ou retient du glucose sanguin en quantité telle que la glycémie (hors cas pathologiques) soit maintenue constante.

NB : il est important que la glycémie reste constante car :



→ Certaines cellules n'utilisent pratiquement que le glucose comme substrat énergétique (neurones ; les acides gras ne passent pas la barrière hémato-encéphalique ; pensez aux comas hypoglycémiques) (Hématies : glucose exclusivement)

→ En cas d'hyperglycémie, les cellules de la paroi des artères produisent des acides gras à partir du glucose → formation de plaques d'athérome (**athérosclérose**) touchant principalement les coronaires, les artérioles du rein et de la rétine. (+ tous les autres problèmes des diabètes sucrés).

## **B) Le foie et le métabolisme lipidique :**

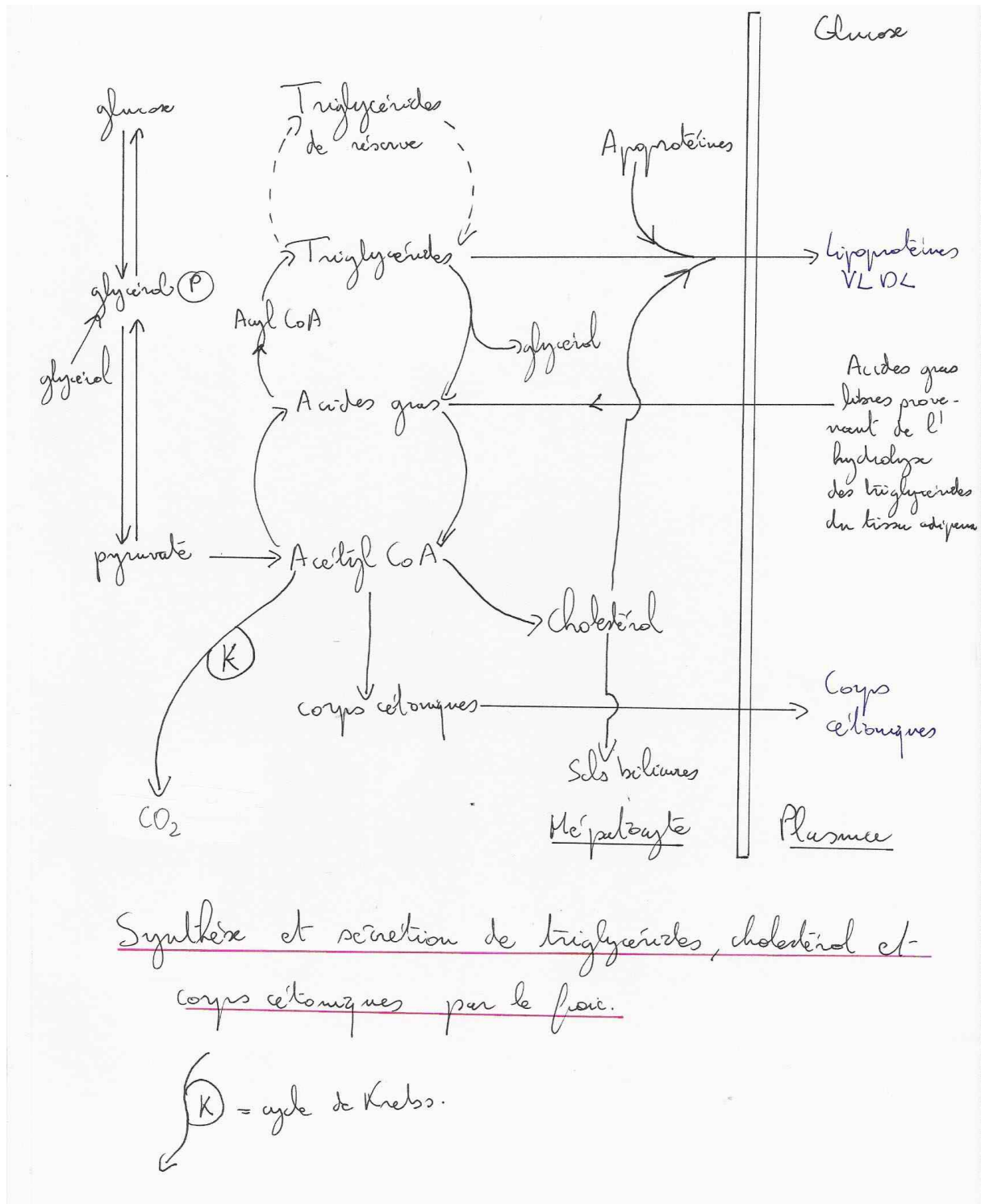
Préambule :

-Les lipides constituent une forme de réserve très efficace : 9kcal/g contre 4 kcal/g pour les protéides et les glucides.

-Les acides gras sont stockés dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides = triacylglycérol

-Pour ordre de grandeur : un Homme de 70kg non obèse possède 13kg de triglycérides.

### **1) Voies métaboliques hépatiques :**

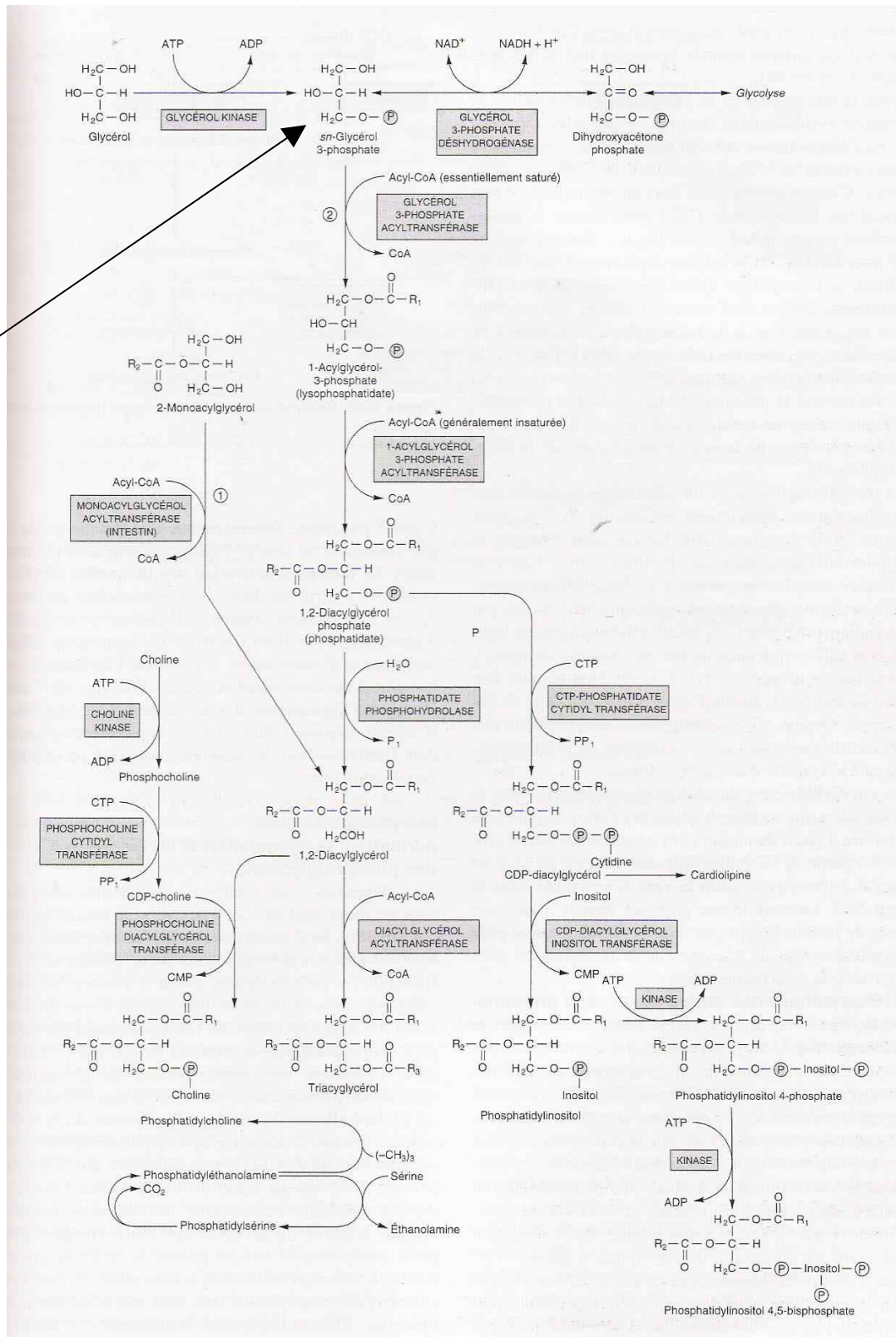


### Synthèse des acides gras :

Il s'agit d'une estérification entre un radical glycérol (sous forme glycérol-phosphate) et trois acides gras (sous forme AcylCoA).

Le glycérol-P provient soit du glycérol issu de la dégradation des acides gras ; dans ce cas il est phosphorylé par une glycérokinase hépatique.

Soit il provient de la réduction de la dihydroxyacétone-P qui elle-même provient de la glycolyse.



**Biosynthèse des triacylglycérols et des phospholipides (1 Voie du monoglycérol ; 2 Voie du glycérol P)**

*Harper Biochimie p.247*

- Les triglycérides formés dans les hépatocytes peuvent avoir deux destinées :
- soit ils se lient avec du cholestérol et des apoprotéines pour former des VLDL.
  - soit ils sont stockés dans les hépatocytes (triglycérides de réserve)

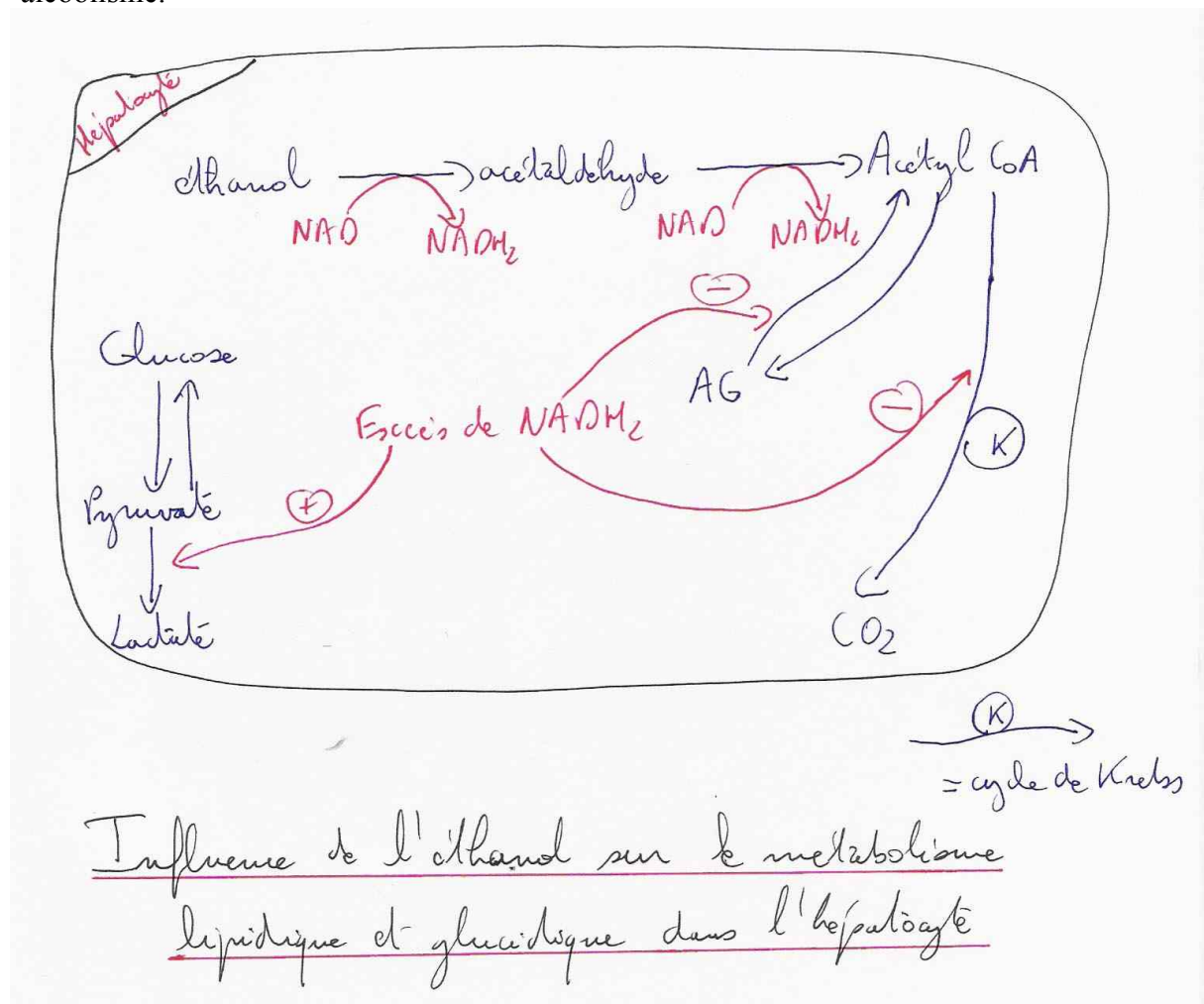
Si l'apport en acides gras est trop important (ou leur catabolisme diminué), beaucoup de triglycérides s'accumulent dans les hépatocytes ; on a une surcharge graisseuse dans les hépatocytes appelée **stéatose hépatique**.

Si la surcharge hépatique est vraiment excessive, les hépatocytes meurent et le tissu hépatique est remplacé par un tissu fibreux : c'est la **cirrhose hépatique**.

3 situations peuvent aboutir à la stéatose puis la cirrhose :

-régime alimentaire trop riche ; on sort du cadre des Mammifères mais le gavage des Anatidés fait appel à ce principe ; lorsque vous mangez du foie gras, vous mangez un foie stéatosé. Et d'ailleurs, toute la subtilité du gavage, c'est d'atteindre le stade stéatosé sans atteindre le stade cirrhose.

- Les diabètes sucrés : taux d'acides gras important car l'insuline est lipogénique
- alcoolisme.



Ce schéma montre que dans une situation d'alcoolisme, on a un excès de NADH<sub>2</sub> ; or un excès de NADH<sub>2</sub> inhibe certaines voies de catabolisme des acides gras sans inhiber leur synthèse.

Les alcooliques, dans un premier temps ont une stéatose hépatique puis passent au stade cirrhose.

NB : l'excès de NADH2 stimule la réduction du pyruvate en lactate, ce qui va à l'encontre de la néoglucogénèse. En situation d'éthylisme, on a donc une tendance à l'hypoglycémie ; c'est une des causes expliquant le coma éthylique.

### Dégradation des acides gras :

Les cellules hépatiques peuvent effectuer la  $\beta$ -oxydation mais il ne s'agit pas d'une spécificité hépatique.

Les cellules hépatiques sont par contre les seules à synthétiser des corps cétoniques à partir de l'acétyl CoA. Ce dernier provient soit de la dégradation des acides gras soit de la désamination (+ autres réactions) de certains acides aminés.

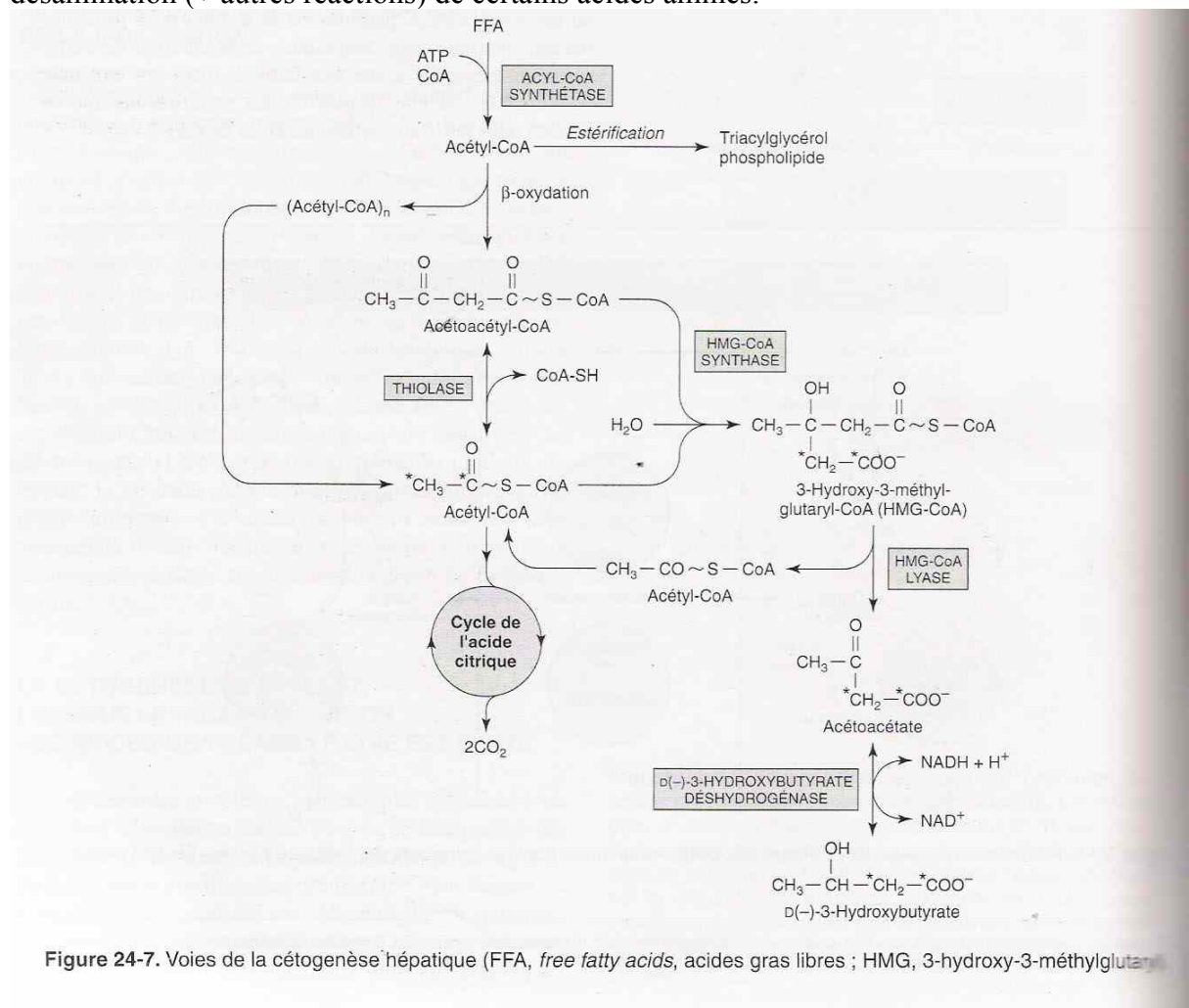


Figure 24-7. Voies de la cétogenèse hépatique (FFA, free fatty acids, acides gras libres ; HMG, 3-hydroxy-3-méthylglutaryl)

Harper Biochimie p.230

Les deux corps cétoniques formés sont l'**acétoacétate** et le  **$\beta$ -hydroxybutyrate**. Ce sont des composés très solubles et ils constituent des substrats oxydatifs importants pour la plupart des tissus périphériques.

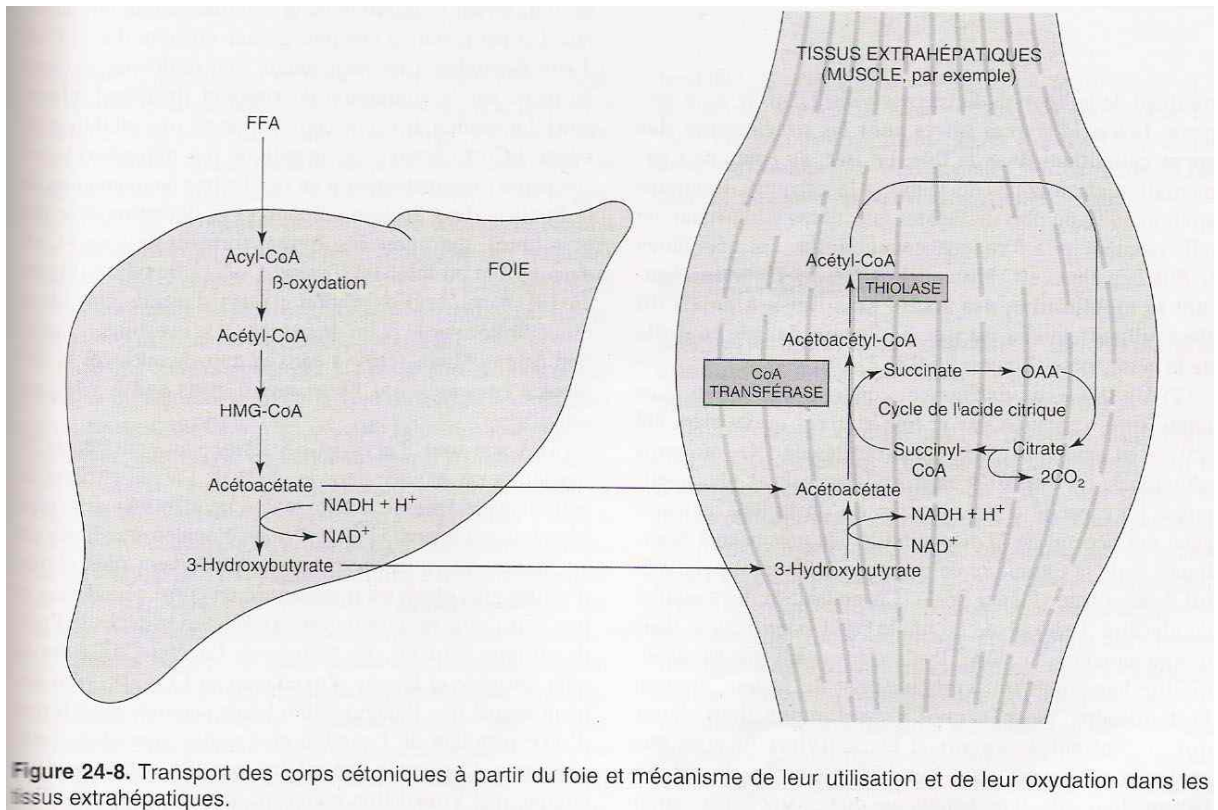


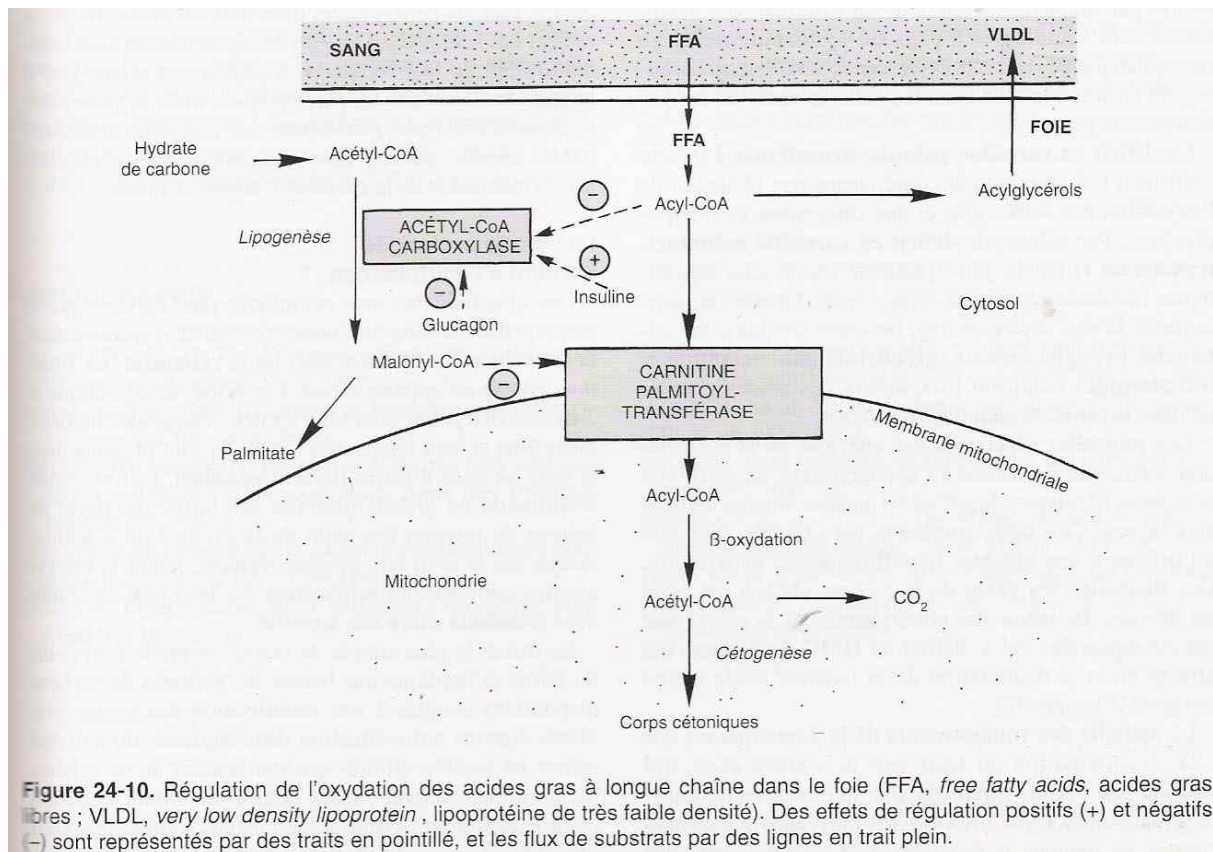
Figure 24-8. Transport des corps cétoniques à partir du foie et mécanisme de leur utilisation et de leur oxydation dans les tissus extrahépatiques.

*Harper Biochimie p.231*

NB : ces corps cétoniques peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et sont utilisés par le cerveau.

Régulation du métabolisme lipidique hépatique : choix entre estérification (synthèse des triglycérides) et dégradation des triacylglycérols.





*Harper Biochimie p.233*

Cette régulation fait intervenir le **malonylCoA** synthétisé à partir de l'acétylCoA. Le malonylCoA inhibe l'**acyl carnitine transférase = carnitine palmitoyl transférase**, enzyme qui permet la pénétration des acides gras dans la mitochondrie.

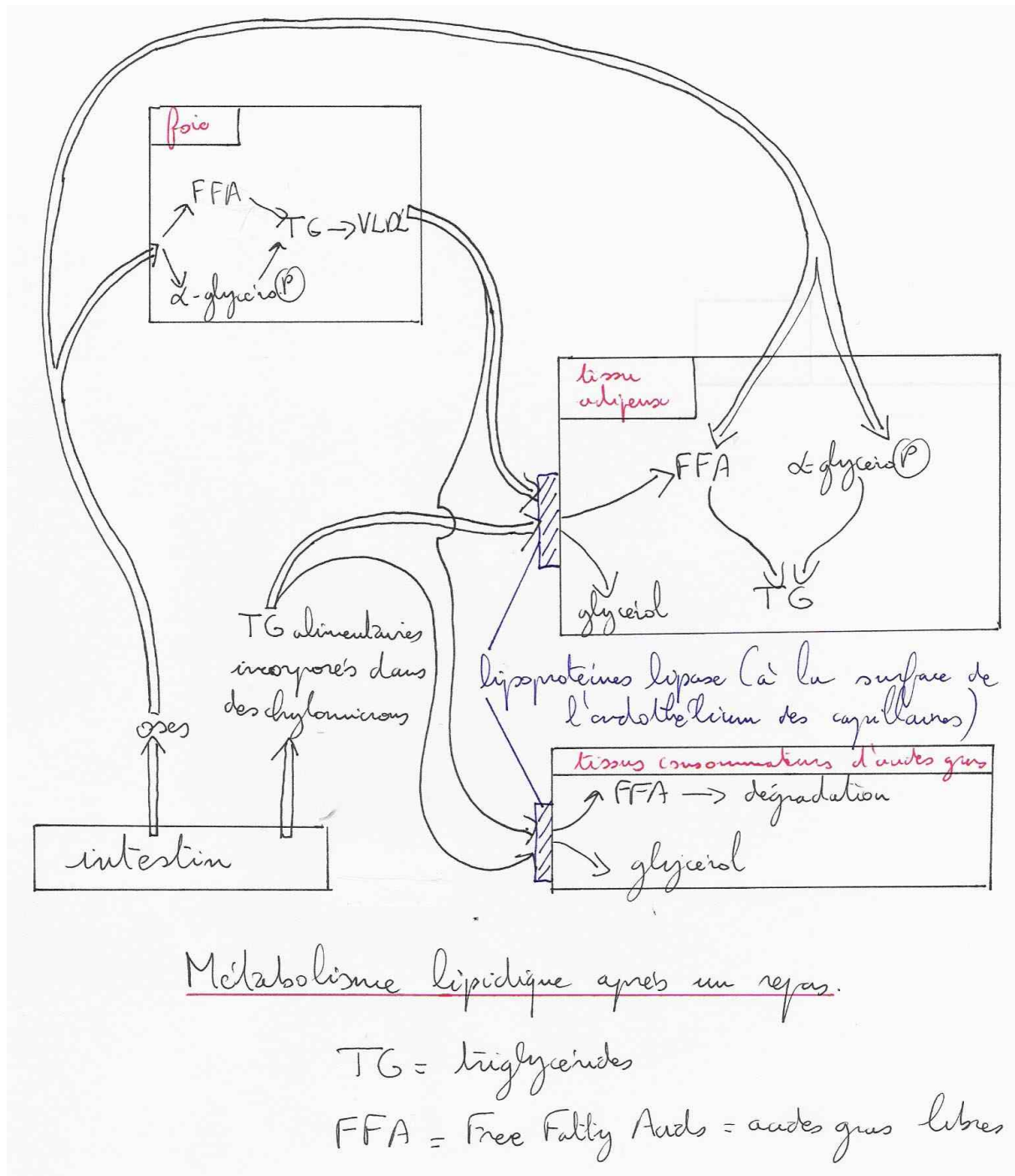
Deux situations possibles :

1-Charge en substrats énergétiques forte dans les hépatocytes ► beaucoup d'acétylCoA et donc beaucoup de malonylCoA ► baisse du transfert des acides gras dans la mitochondrie : les acides gras restent dans le cytoplasme et ils sont estérifiés en triglycérides.

2-Charge en substrats énergétique faible dans les hépatocytes ► peu de malonylCoA ► les acides gras pénètrent dans la mitochondrie où ils sont dégradés.

NB : bel exemple de régulation métabolique à aborder dans une leçon sur la compartimentation cellulaire.

## 2) Collaboration entre le foie et le tissu adipeux :

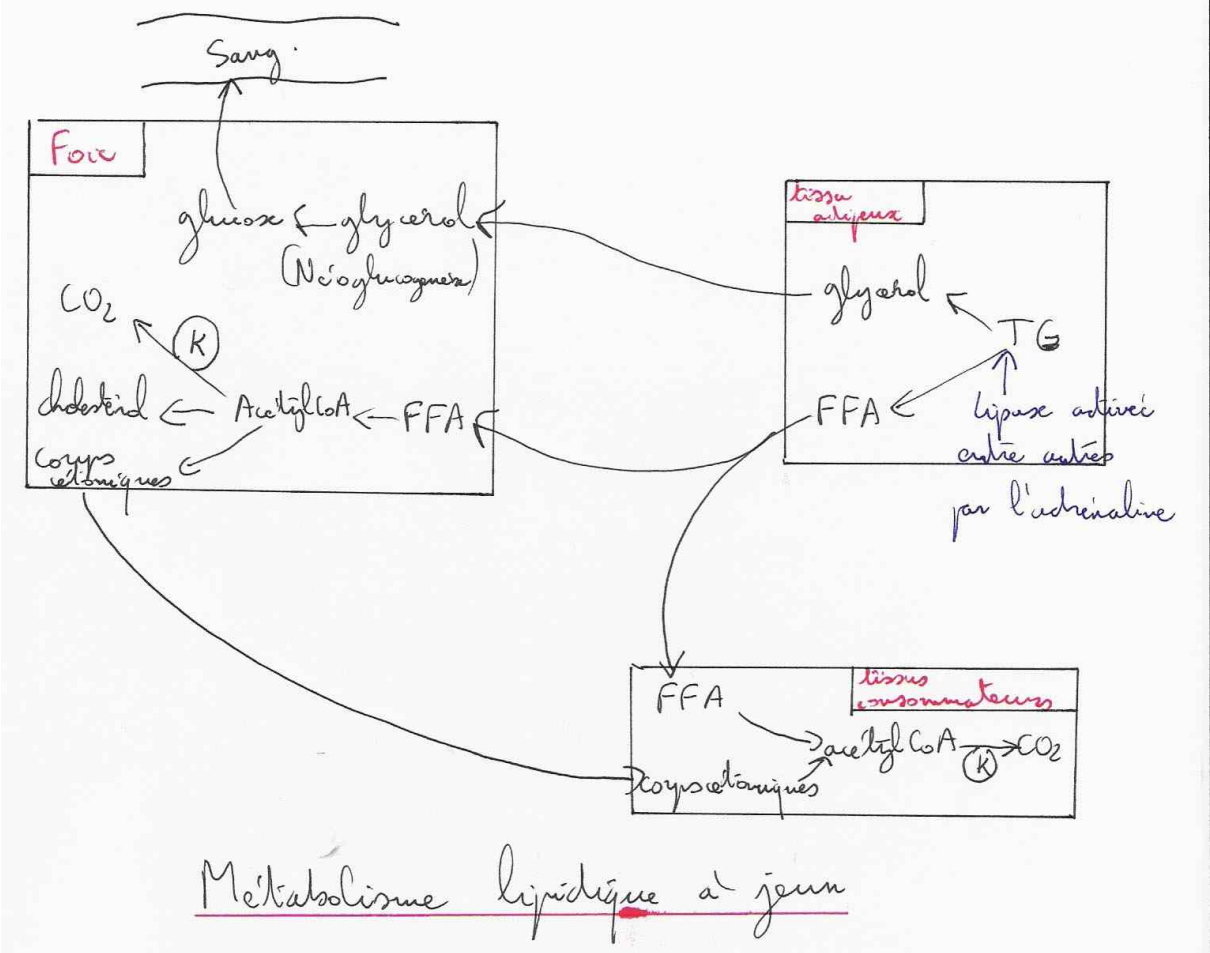


Seuls le foie et l'intestin sont capables de synthétiser des lipoprotéines.  
 A partir des oses alimentaires, le foie synthétise des acides gras qui sont exportés vers les tissus extrahépatiques sous forme de VLDL.

Les lipoprotéines lipases (elles sont forcément extra-hépatiques : le foie n'en possède pas) dégradent les lipoprotéines pour donner des acides gras libres et du glycérol.

Dans les tissus consommateurs d'acides gras, ces derniers sont dégradés par  $\beta$ -oxydation. (ex : tissu musculaire cardiaque)

Dans les tissus adipeux, les acides gras d'origine hépatique sont réestérifiés pour donner des triglycérides qui s'accumulent : en moyenne, 40 % des triglycérides du tissu adipeux sont formés à partir d'acides gras d'origine hépatique.



**3) Le foie et le métabolisme du cholestérol :**

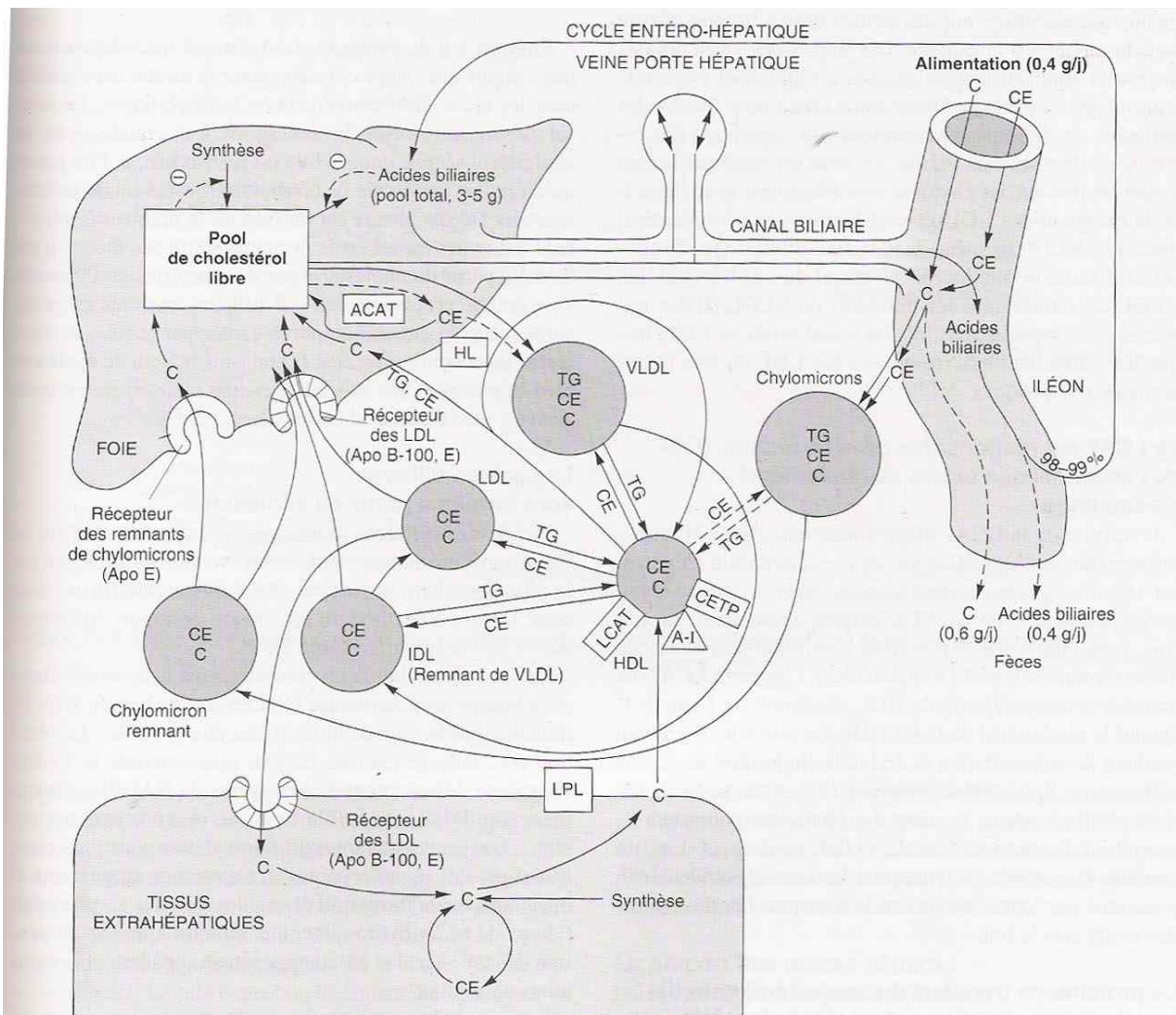


Figure 28-6. Transport du cholestérol entre les tissus chez l'Homme (C, cholestérol libre ; CE, ester de cholestérol ; TG, triacylglycérol ; VLDL, lipoprotéine de très faible densité ; IDL, lipoprotéine de densité intermédiaire ; LDL, lipoprotéine de faible densité ; HDL, lipoprotéine de densité élevée ; ACAT, acyl-CoA:cholestérol acyltransférase ; LCAT, lécithine:cholestérol acyltransférase ; A-I, apoprotéine A-I ; CETP, protéine de transfert des esters de cholestérol ; LPL, lipoprotéine lipase ; HL, lipase hépatique).

*Harper Biochimie p.277*

NB : Remnants de chylomicrons = résidus de chylomicrons = chylomicrons ayant perdu des triglycérides. (idem pour VLDL)

Le foie présente trois spécificités en ce qui concerne le cholestérol :

1-le foie est le seul organe capable de capter le cholestérol alimentaire parce que les hépatocytes expriment les récepteurs aux remnants de chylomicrons.

2-Le foie est le seul organe capable d'éliminer du cholestérol (sous forme de sels biliaires)

3-Le foie est le seul organe capable de fournir du cholestérol aux autres organes (sous forme de VLDL)

## D) Le foie et le métabolisme vitaminique :

### 1) Mise en réserve de certaines vitamines :

Le foie est capable de mettre en réserve les vitamines suivantes : A, D, B8, B9, B12

## 2) Métabolisme de la Vitamine D3

La vitamine D3 non hydroxylée provient de deux sources :

- Alimentation (poissons gras, huile de foie de morue...)
  - Transformation de la Provitamine D3 végétale par la peau sous l'influence des UV
- Cette forme non hydroxylée est inactive.

La vitamine D3 est hydroxylée en position 25 dans le foie puis en position 1 dans le rein. La 1-25-OH D3 est la forme biologiquement active (hypercalcémiant et antirachitique). La 25-OH D3 ne présente que 1% de l'activité de la forme doublement hydroxylée.

### Conclusion sur le métabolisme hépatique :

La composition du sang en substances métaboliques est soumise à d'intenses variations d'origines exogènes (repas) et endogènes (activité physique, gestation, lactation, fièvre, thermorégulation).

Or il y a une double nécessité pour l'organisme : fournir de l'énergie et fournir du glucose en fonction des besoins mais en restant dans des gammes très étroites.

Le foie oriente et adapte son métabolisme pour compenser les variations ; il contribue à l'**homéostasie** et ceci de façon particulièrement efficace. Cette efficacité est due à trois particularités :

- il possède une irrigation particulière : il reçoit tout le sang digestif via la veine porte et mobilise 25 % du débit cardiaque.
- il possède un équipement enzymatique complet et original
- Les activités métaboliques sont très adaptables (importance des régulations allostériques)

Le foie présente un métabolisme extrêmement intense ; au repos, le foie est responsable de 20% de la thermogénèse alors qu'il ne représente que 2% du poids du corps (chez l'Homme).

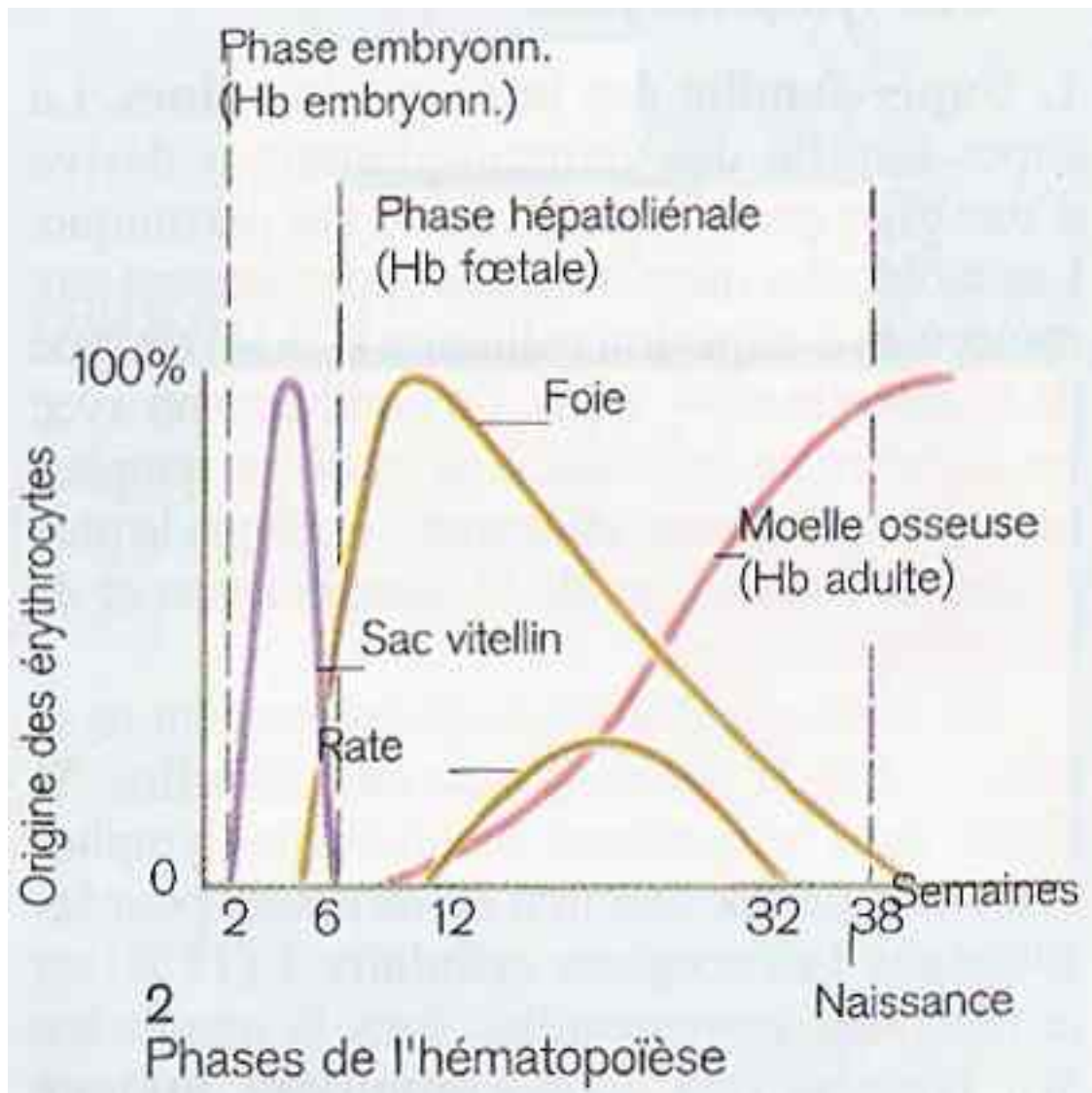
## IV) Le foie et ses fonctions hématologiques (en rapport avec le sang) :

### A) Rôles du foie dans l'hématopoïèse :

#### 1) Le foie, organe erythropoïétique et leucopoïétique chez l'embryon :

Dans l'espèce humaine, le foie assure l'érythropoïèse et la leucopoïèse essentiellement du 3<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> mois de la vie fœtale.





*Drews U. Atlas de Poche d'embryologie p.203*

## 2) Fonction martiale du foie (en rapport avec le fer) :

Les hépatocytes synthétisent la **transferrine** qui est une protéine de transport du Fer.

Les hépatocytes synthétisent deux protéines intracellulaires qui peuvent lier chacune plusieurs milliers d'atomes de Fer : l'**hémossidérine** et la **ferritine**.

Cela dit, le fer hépatique n'est mobilisé que lors de pertes sanguines, qu'elles soient accidentelles (blessure) ou physiologiques (règles).

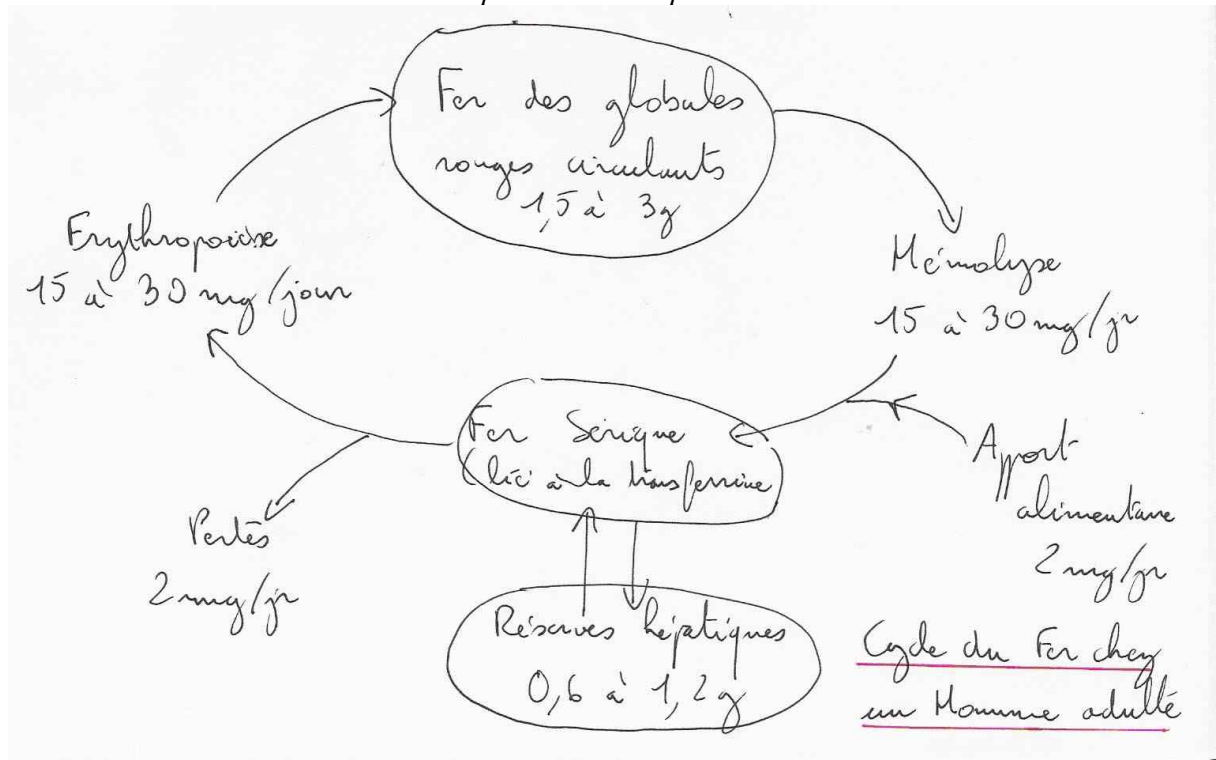


**Tableau 59-3.** Distribution du fer chez un homme adulte de 70 kg<sup>1</sup>.

Transferrine	3-4 mg
Hémoglobine des globules rouges	2500 mg
Dans la myoglobine et diverses enzymes	300 mg
Dans les réserves (ferritine et hémosidérine)	1000 mg
Absorption	1 mg/jour
Pertes	1 mg/jour

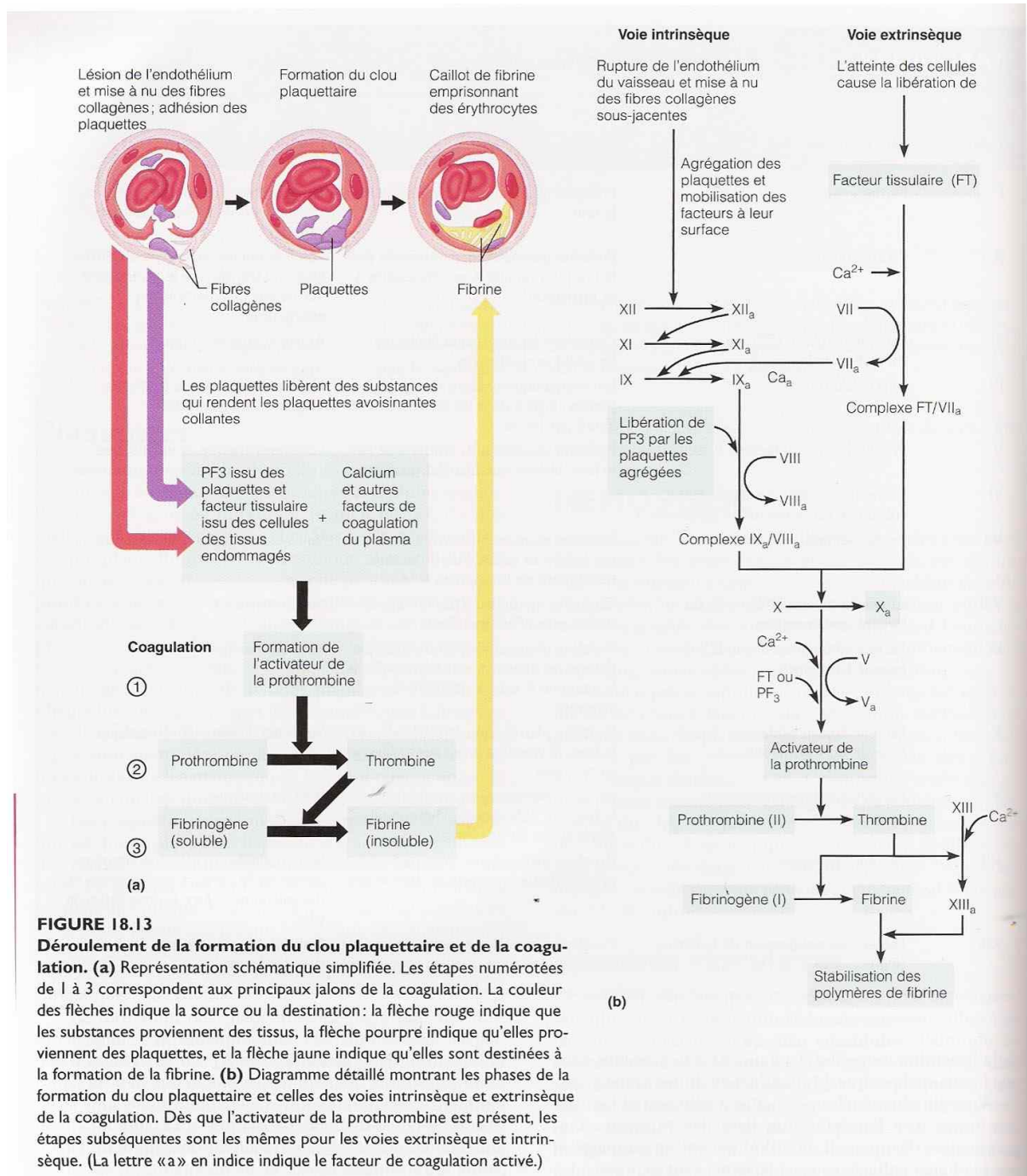
<sup>1</sup> Chez une femme adulte d'un poids semblable, la quantité des réserves est en général plus basse (100-400 mg) et les pertes sont plus grandes (1,5-2 mg/j).

*Harper Biochimie p.714*



**B) Rôles du foie en termes de coagulation et fibrinolyse :**

**1) Synthèses de protéines intervenant dans ces processus :**



**FIGURE 18.13**  
**Déroulement de la formation du clou plaquettaire et de la coagulation.** (a) Représentation schématique simplifiée. Les étapes numérotées de 1 à 3 correspondent aux principaux jalons de la coagulation. La couleur des flèches indique la source ou la destination: la flèche rouge indique que les substances proviennent des tissus, la flèche pourpre indique qu'elles proviennent des plaquettes, et la flèche jaune indique qu'elles sont destinées à la formation de la fibrine. (b) Diagramme détaillé montrant les phases de la formation du clou plaquettaire et celles des voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation. Dès que l'activateur de la prothrombine est présent, les étapes subséquentes sont les mêmes pour les voies extrinsèque et intrinsèque. (La lettre «a» en indice indique le facteur de coagulation activé.)

Marieb N. Anatomie et physiologie humaines p.646

En ce qui concerne la coagulation, le foie synthétise les facteurs suivants : VII, IX, X, V, Prothrombine ainsi que le fibrinogène.

La fibrinolyse, quant à elle, résulte d'une enzyme protéolytique appelée **plasmin** (ou **fibrinolyse**), qui est capable de dégrader la fibrine ; elle est le produit de l'activation du **plasminogène**, ce dernier étant produit par les hépatocytes.

## 2) Stimulation de l'absorption intestinale de vitamine K :

La vitamine K est un cofacteur indispensable à la synthèse de prothrombine (facteur II) et des facteurs VII, IX et X ; on parle de facteurs vitamino K dépendants.

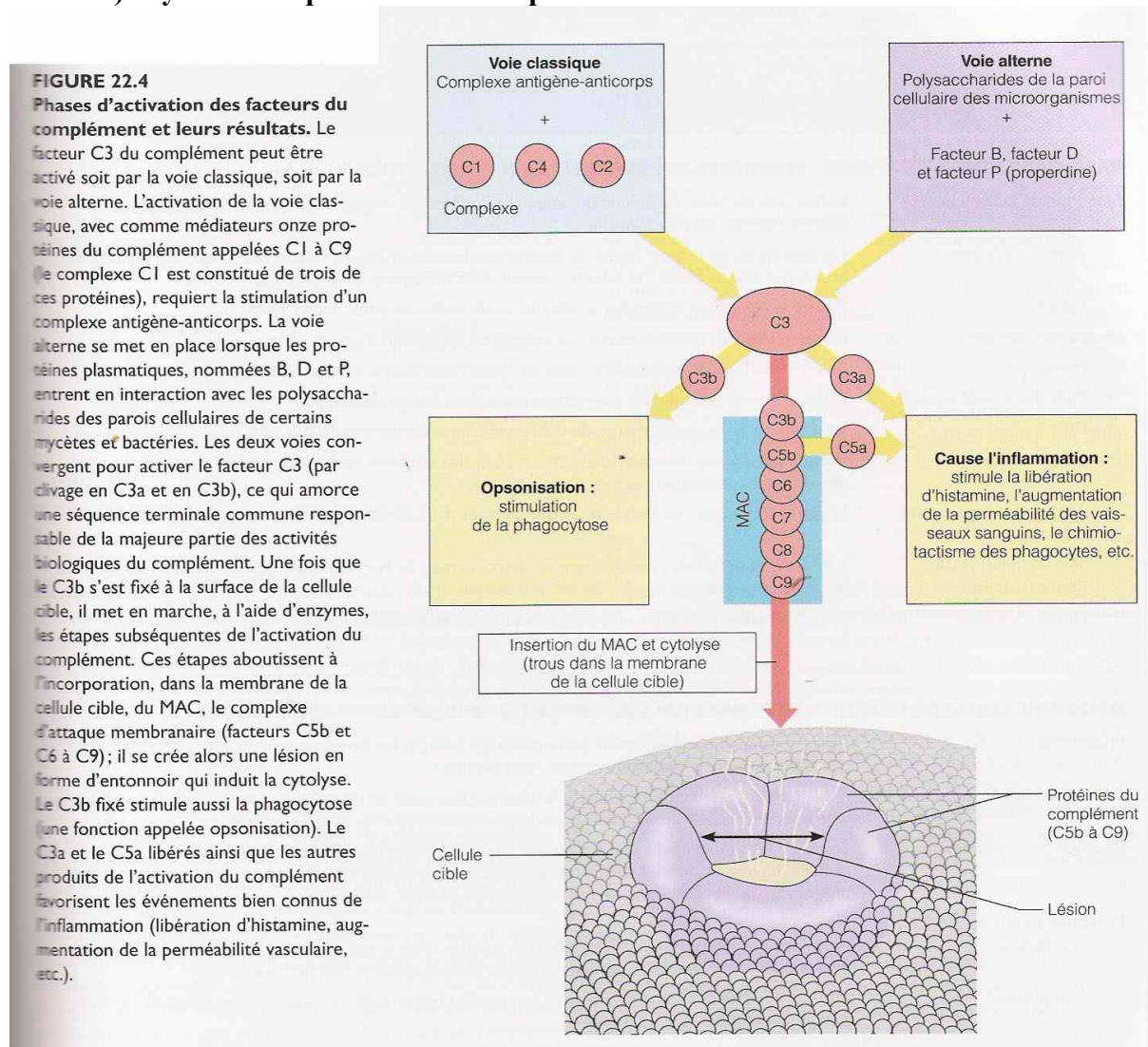
Or la vitamine K est une vitamine liposoluble ; comme tous les lipides, son absorption est facilitée indirectement par les sels biliaires et donc par le foie.

## C) Synthèse et sécrétion de protéines plasmatiques :

### 1) Synthèse d'albumine sérique :

Cette albumine d'origine hépatique sert de réserve d'acides aminés et de protéine de transport (et de détoxification) non spécifique dans le plasma (Cf. bilirubine).

### 2) Synthèse de protéines du complément :



Marieb N. Anatomie et physiologie humaines p.767

Les molécules du complément sont synthétisées essentiellement par le foie mais également par les macrophages.

### 3) Synthèse de protéines plasmatiques de transports spécifiques :

Le foie synthétise les protéines suivantes :

-**Transcortine** = **CBG** = Cortico Binding Globulin

Protéine de transport du cortisol, de la corticostérone et de la progestérone.

-**TeBG** = Testosterone Estradiol Binding Globulin = SBP = Sex Binding Protein

-**TBG** = Thyroxin Binding Protein

Protéine de transport de la T3 et de la T4

-**Transferrine**

Protéine de transport du Fer

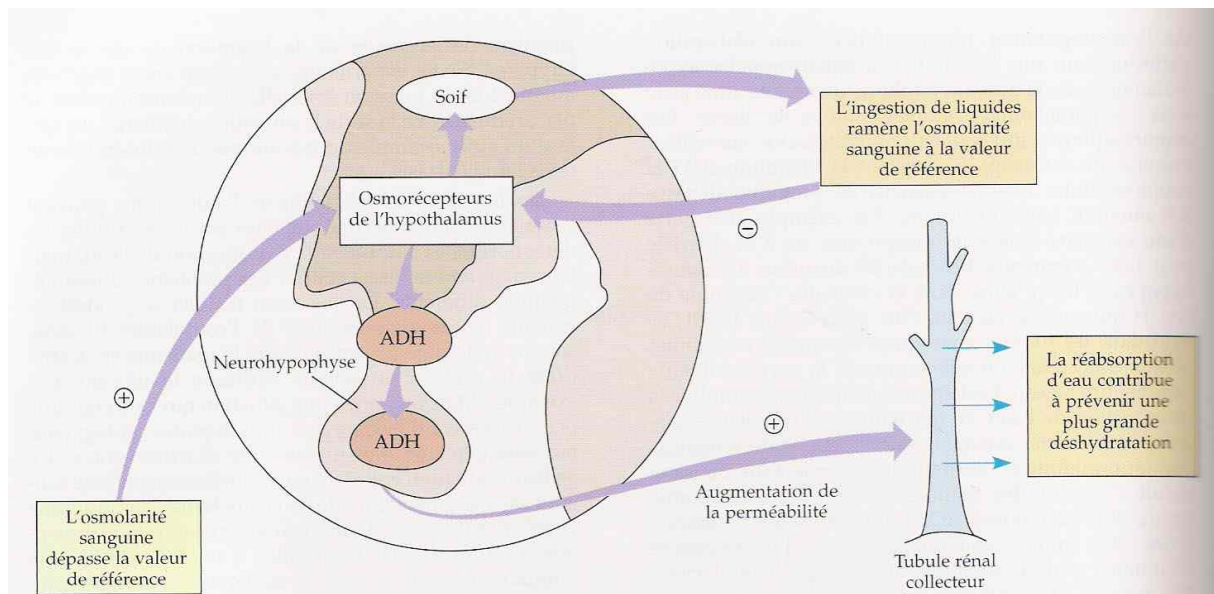
-**Céruleplasmine**

Protéine de transport du cuivre

### 4) Synthèse endocrine de précurseurs et d'hormones :

Le foie synthétise des précurseurs comme l'**Angiotensinogène**.





(a)

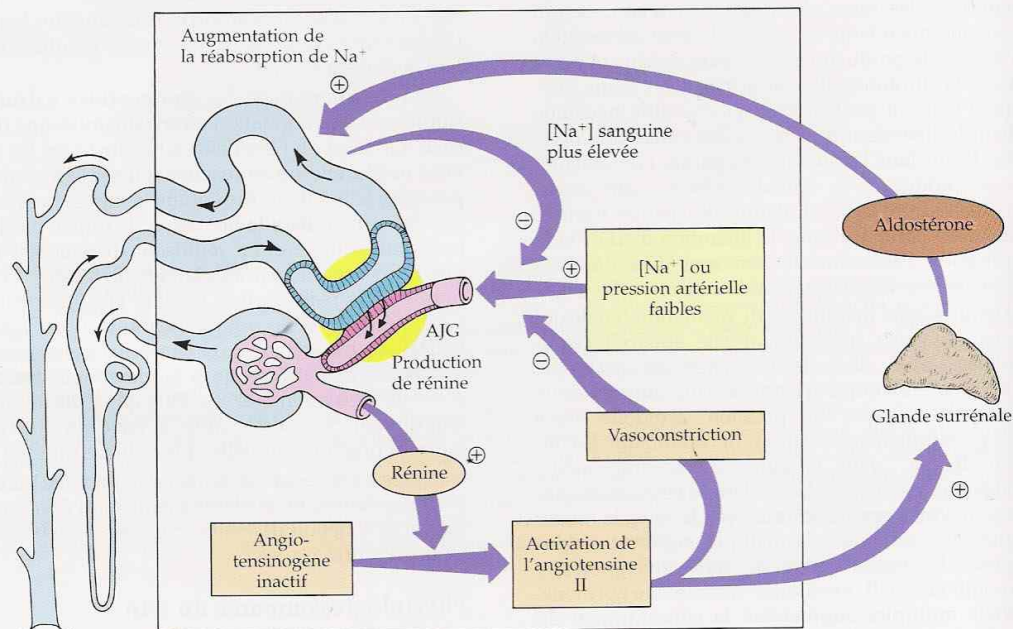


Figure 40.14

**Régulation hormonale du rein.** (a) L'hormone antidiurétique (ADH), produite dans l'hypothalamus et sécrétée par la neurohypophyse, accroît la rétention de liquide en augmentant la perméabilité à l'eau des tubules rénaux collecteurs. La libération de l'ADH se déclenche lorsque les osmorécepteurs de l'hypothalamus détectent une augmentation de l'osmolarité sanguine. Les osmorécepteurs provoquent également la soif. L'ingestion de liquides réduit l'osmolarité du sang et inhibe la sécrétion d'ADH, complétant ainsi la rétro-inhibition.

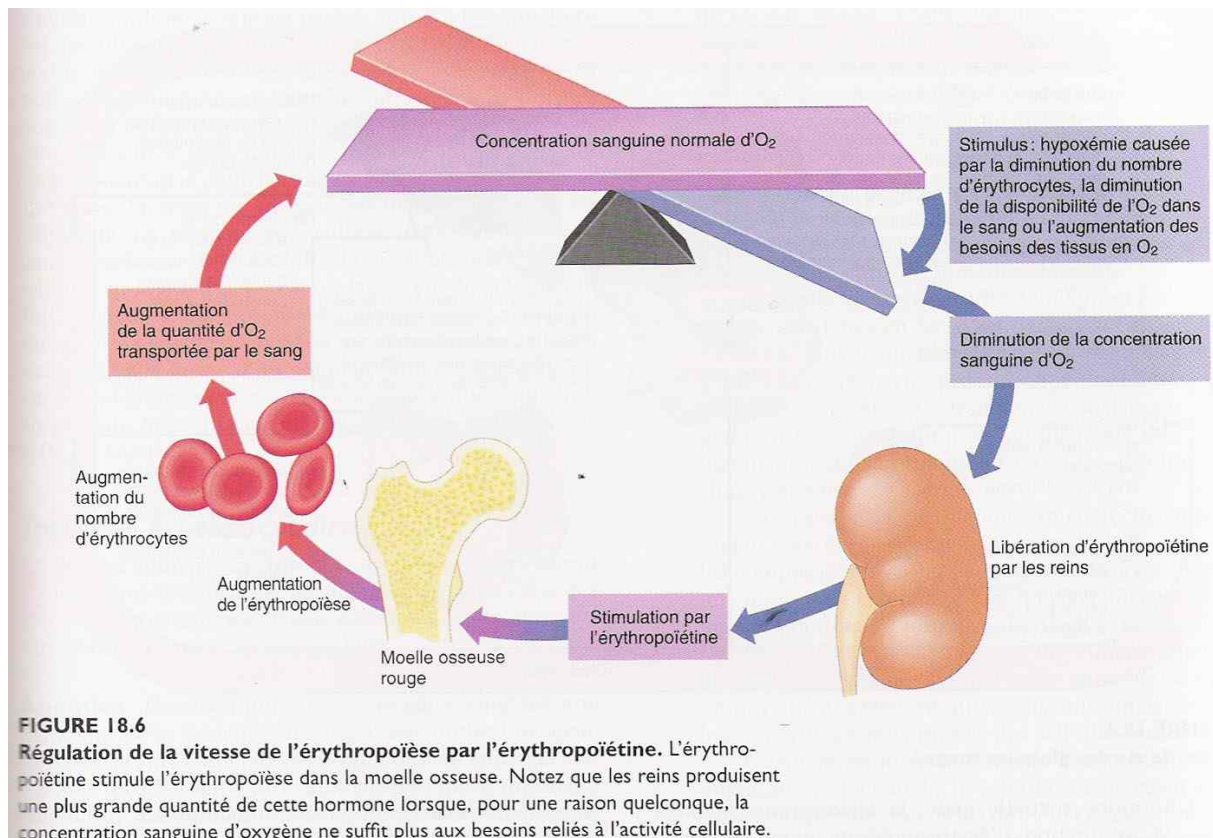
(b) L'appareil juxtaglomérulaire (AJG), un tissu spécialisé situé dans le voisinage des artéoles conduisant aux glomérules des reins, réagit à une diminution de la pression artérielle ou de la concentration de  $\text{Na}^+$  en libérant une enzyme, la rénine, dans la circulation sanguine. Dans le sang, la rénine amorce la conversion de l'angiotensinogène en sa forme active, l'angiotensine II. Cette hormone agit directement sur l'augmentation de la pression artérielle en provoquant la constriction des artéoles. L'angiotensine II signale également aux surrénales de libé-

rer l'aldostérone, une hormone qui stimule la réabsorption active de  $\text{Na}^+$  par l'épithélium des tubules contournés distaux. La réabsorption de  $\text{Na}^+$  entraîne la réabsorption d'une plus grande quantité d'eau. Ainsi, la libération de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire provoque une augmentation de la concentration sanguine de  $\text{Na}^+$ , de la pression artérielle et du volume sanguin, des résultats qui complètent le mécanisme de rétro-inhibition en arrêtant la libération de rénine.

*Campbell Biologie p.892*

Le foie synthétise des hormones comme l'**érythropoïétine** (EPO) ou l'**IGF-1**

-L'**EPO** est synthétisée par le foie pendant la vie fœtale et néonatale. Par contre, chez l'adulte, c'est le rein qui prend le relais pour la synthèse d'EPO.



*Marieb N. Anatomie et physiologie humaines p.635*

### **-IGF-1 (Insulin Like Growth Factor 1)**

C'est un facteur de croissance synthétisé par de nombreux organes. En général, il a un rôle local sur cet organe : facteur paracrine ou autocrine.

En ce qui concerne le foie, il synthétise de l'IGF-1 en réponse à la GH (hormone de croissance) ; l'IGF-1 hépatique passe dans le sang et joue à distance par exemple sur les cartilages articulaires ; l'IGF-1 hépatique est donc un facteur endocrine.

### **Conclusion générale :**

Le foie est un organe d'une importance capitale par :

- la diversité de ses fonctions
- l'intensité de ses fonctions
- la spécificité de certaines de ses fonctions
- sa grande capacité à adapter ses fonctions aux besoins de l'organisme.

Le foie est aussi est organe en première ligne (captation des xénobiotiques, vascularisation très importante, passage obligatoire du sang digestif) et au final très vulnérable. Beaucoup de pathologies parasitaires, hémorragiques ou métaboliques touchent directement le foie.

Cette vulnérabilité est une des raisons qui explique que le foie est un des rares organes à pouvoir se régénérer. Sous l'influence d'un facteur (Hépatocytes Growth Factor = HGF), des cellules souches hépatiques (persistant chez l'adulte) peuvent se diviser et se différencier pour remplacer des hépatocytes détruits.

Ces cellules souches hépatiques sont actuellement un modèle d'étude en génie cellulaire.



