

Endocrinologie générale

Chapitre 3

Les glandes endocrines

Pr. H. BERGHICHE

Année universitaire 2019

Histologie :

La thyroïde est recouverte par une capsule qui adhère intimement à la glande et par la **gaine thyroïdienne**.

La thyroïde est formée de **vésicules closes**, les **follicules thyroïdiens** plus ou moins arrondis et de taille variable (50-500 µm de diamètre), limitées par un **épithélium formé de cellules cubiques** entourant une masse amorphe et visqueuse, le colloïde, remplissant la lumière du follicule.

Le colloïde est composé d'une **glyco-protéine iodée**, la thyroglobuline.

La **thyroglobuline** est le précurseur dans lequel se forment les **hormones thyroïdiennes**. C'est une glycoprotéine, tétramère de PM= 660.000 Da.

La thyroïde contient des **cellules épithéliales** plus grandes = cellules claires = cellules C, situées en **position parafolliculaire** et qui n'ont pas de contact avec la lumière du follicule. Les **cellules C** synthétisent et sécrètent la **calcitonine**.

Innervation et vascularisation :

la glande reçoit son innervation- Système sympathique - Système parasymphatique.

La glande est un **des tissus les plus vascularisés de l'organisme** avec un débit sanguin de l'ordre de **4 à 6 ml/ min/g** contre **3 ml/min/g** pour le débit sanguin du **tissu rénal**.

La thyroïde

1. Anatomie fonctionnelle

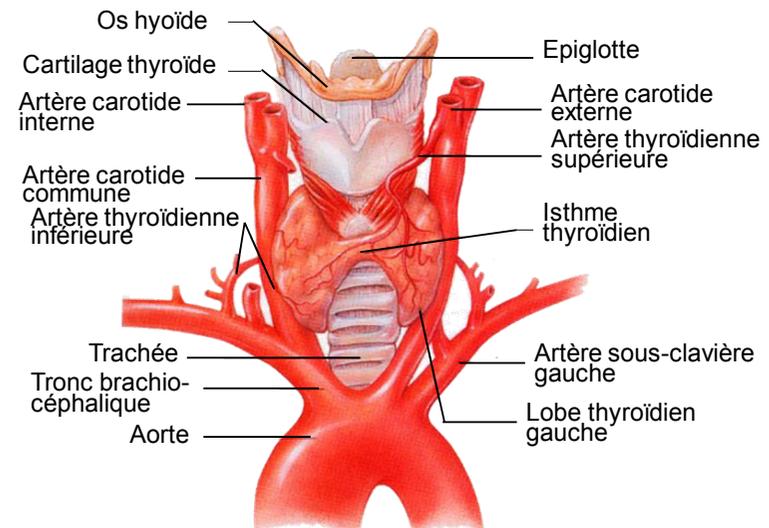
Localisation

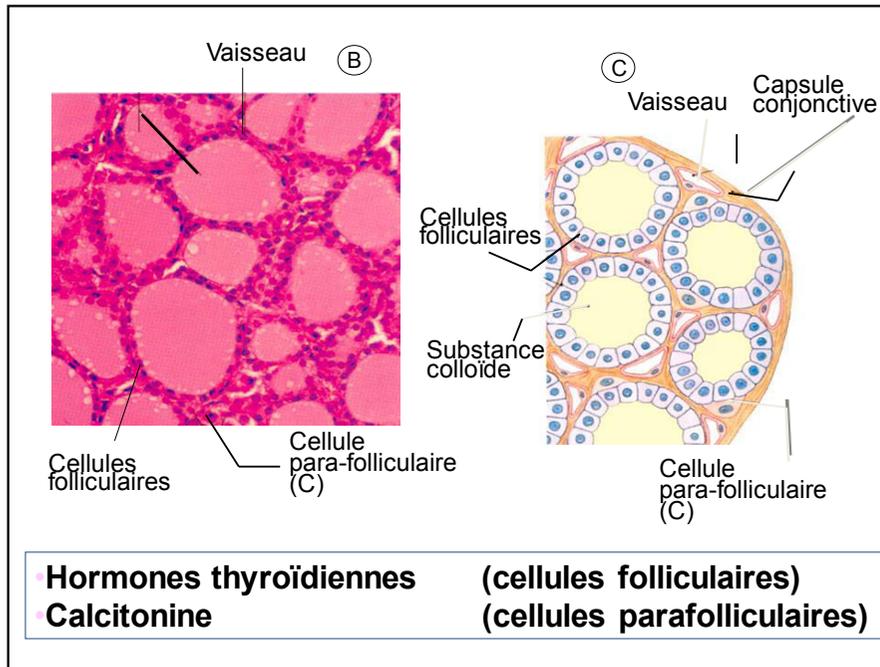
- la glande est **unique** et **impaire**.
- Elle est située à la partie **inférieure** et **antérieure** du **cou**
- Elle est formée de **2 lobes latéraux** réunis par une mince lame médiane de parenchyme glandulaire, l'isthme
- Son poids moyen chez l'homme adulte est de **25-30g**.

Embryologie

- la **glande thyroïde** provient d'une **ébauche impaire** de l'**endoderme** du pharynx,
- d'ébauches issues des **deuxième** et **troisième arcs branchiaux**.

Thyroïde





2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

On distingue plusieurs phases :

- Fixation thyroïdienne de l'iode.
- Biosynthèse des hormones.
- Sécrétion des substances hormonales synthétisées

a. Fixation de l'iode

- La fixation de l'iode se déroule en 2 étapes
 - la **captation** des iodures sanguins
 - leurs **oxydation** en iode.
- Elle se fait grâce à une **pompe à iode** associé à une **ATPase**.
- La **captation des iodures** n'est pas une propriété exclusive des cellules thyroïdiennes
 - Cellules des **glandes salivaires**
 - Cellules des **glandes mammaires**
 - Cellules de la **muqueuse gastrique**

b. Synthèse des hormones

- Le processus d'organification de l'iode correspond à l'incorporation de l'**iode activé** dans la position 3 et 5 du **groupe phénolique des tyrosines** de la thyroglobuline.
- Ensuite, il y a **couplage de deux tyrosines iodées** (peroxydase) sur la même molécule de **thyroglobuline** pour former **essentiellement** la **thyroxine (T4)** et une **petite fraction** de la **triiodothyronine (T3)**.
- A côté de ces deux hormones, des **résidus de tyrosine iodée** mais non couplés, **- la monoiodotyrosine (MIT)** **- la diiodotyrosine (DIT)**

c. Sécrétion hormonale :

- La libération comporte le processus inverse allant du **colloïde** lvers la **circulation sanguine** en passant au travers de la cellule folliculaire et de son **apex** vers la **membrane basale**
- La sécrétion se déroule selon les 3 étapes suivantes :

- Dans la thyroïde la **captation des iodures** est régulé par la **TSH = Hormone thyroïdienne** (thyrotrophine=thyrostimuline)
- Les iodures, une fois dans la cellule thyroïdienne, vont
 - **se mélanger** avec les **iodures libérés**
 - être rapidement utilisés pour la **synthèse** de nouvelles molécules d'**hormones thyroïdiennes**.
- La première étape de cette synthèse est l'**oxydation des iodures** pour donner l'iode moléculaire.
- C'est dans la lumière du follicule, mais en contact intime avec la **membrane apicale**, que les iodures sont oxydés sous l'action d'une **peroxydase**.



Etape 1

- Formation de pseudopodes parmi les villosités de la membrane apicale des cellules folliculaires thyroïdiennes qui ingèrent par pinocytose des gouttelettes de thyroglobuline.

Etape 2

- Protéolyse de la thyroglobuline et libération de la T3 et T4 et de la tyrosine iodée non couplée (MIT et DIT) dans le cytoplasme.
- Cette protéolyse se fait dans les lysosomes par scission des liaisons peptidiques qui lient les hormones thyroïdiennes à la thyroglobuline; stimulée par la TSH et inhibée par l'iode à fortes doses.

Etape 3

- Libération des hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine et déiodation des tyrosines iodées non couplées avec récupération des iodures dans le réservoir intracellulaire.
- Ces iodures serviront à la synthèse de nouvelles molécules hormonales. La T4 est une pro-hormone de la T3 qui est l'hormone active. La T3 provient pour 20-30% de la thyroïde et 70-80% de la transformation périphérique de la T4 en T3.

La synthèse des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline est élaborée dans la cellule thyroïdienne en deux temps :

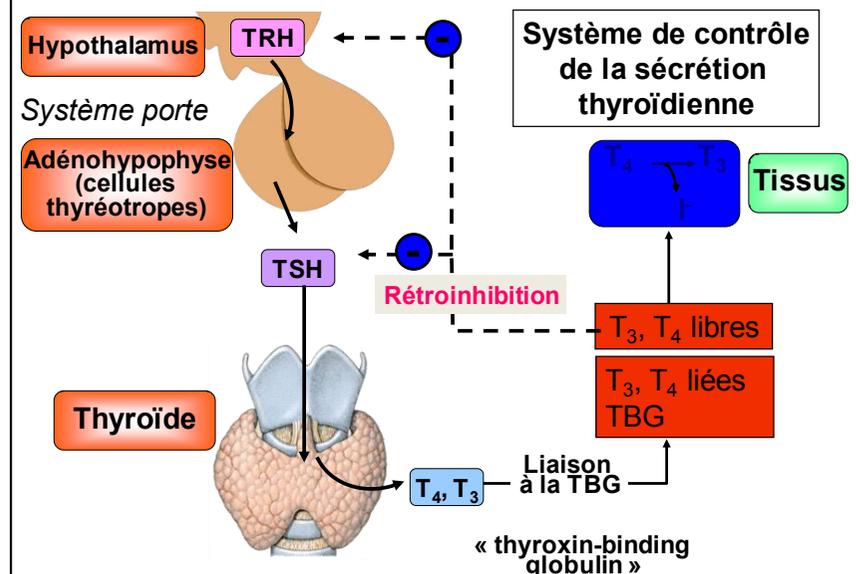
- la protéine est synthétisée dans le réticulum endoplasmique
- le glucide lui est associé dans l'appareil de Golgi.

Elle est rejetée par la suite dans la cavité du follicule. La thyroglobuline, préalablement iodée, est ingérée de nouveau par la cellule par pinocytose, protéolysée par les lysosomes pour donner les hormones thyroïdiennes (T4 et T3) qui seront libérées dans les capillaires par exocytose.

3. Régulation de la fonction thyroïdienne :

- Facteur hypothalamique stimulateur = T-Rh (thyrotropin releasing hormone) et inhibiteur la Gh-Rih (somatostatine ou growth inhibiting releasing hormone)
- Hormone trophique adénohypophysaire = la TSH
- La T3 inhibant la TSH provient en partie de la circulation,
- la dopamine, la somatostatine et les glucocorticoïdes exercent une action négative sur la TSH.
- Le froid stimule la thyroïde via (TRH et TSH).
- Des impulsions dopaminergiques et adrénergiques inhibent la TRH

Fonction thyroïdienne et thyroïdienne



4. Effets physiologiques des hormones thyroïdiennes :

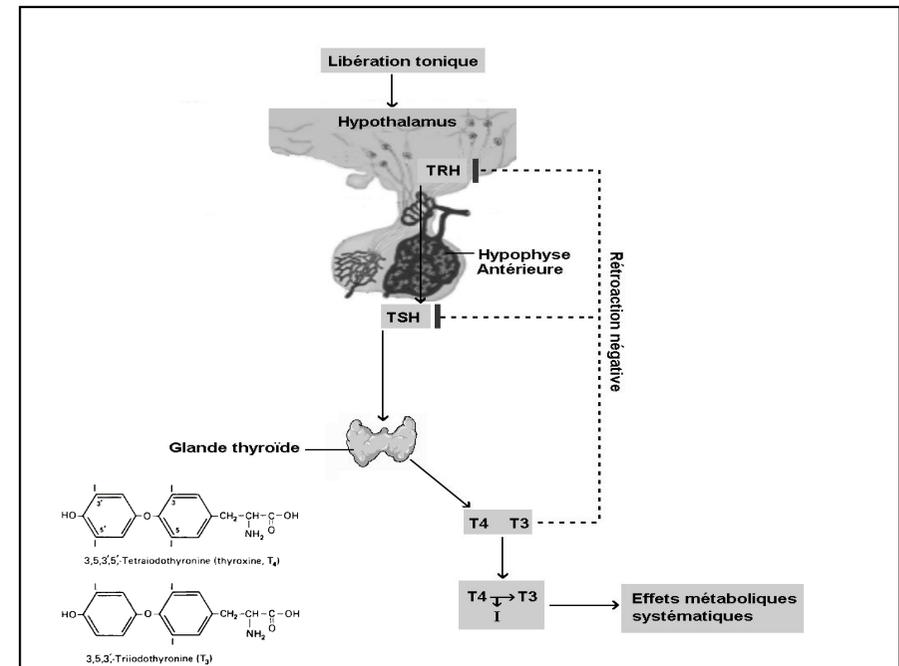
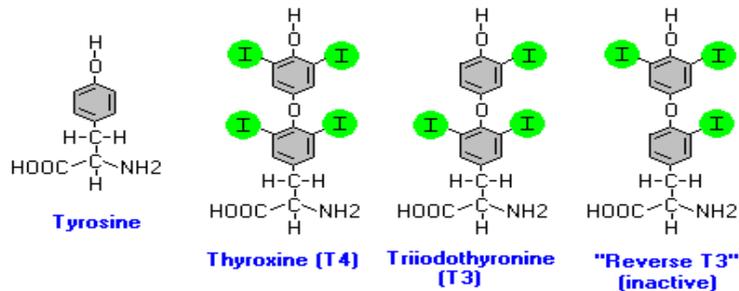
- Les hormones thyroïdiennes sont transportées par des protéines vectrices spécifiques,
 - la **TBG** (Thyroxine Binding Globulin)
 - la **TBPA** (thyroxine binding prealbumin)
 - une protéine non spécifique, **l'albumine**.
- Les hormones thyroïdiennes ont des effets physiologiques profonds sur l'ensemble du **métabolisme**.
- Après **un temps de latence (12 h)**, on observe une augmentation du métabolisme.
- Effets sur la **consommation O₂** et la calorigénèse.
- Effets sur les **glucides**: accélère l'absorption intestinale des glucides et leur catabolisme.
- Effets sur le **métabolisme lipidique**; accroissement de la lipolyse
- Effets sur le **métabolisme protéique** : les hormones thyroïdiennes sont des hormones de synthèse protéique
- Effets sur le **métabolisme hydrominéral** : augmentation de la diurèse et de l'élimination urinaire et fécale du calcium.

Sécrétion - Transport - Métabolisme

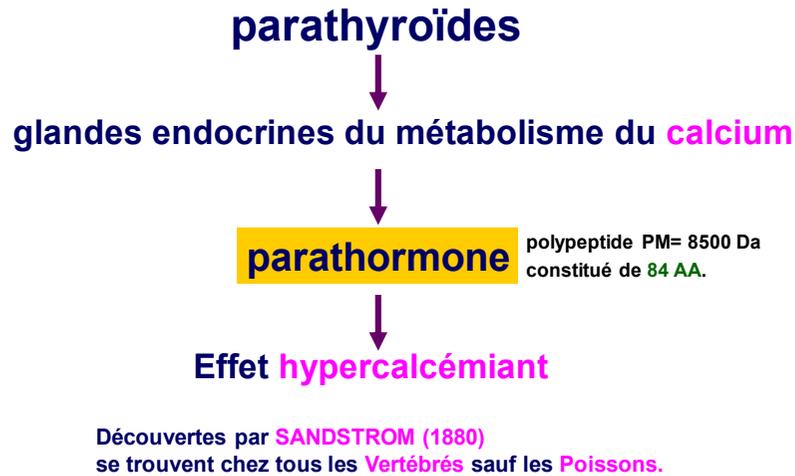
- ❖ **Sécrétion**: $T_4 \gg \gg T_3$
- ❖ **Transport**: - forme liée
 - **TBG** (thyroxine binding globulin) : concentration faible lie $T_4 \gg T_3$
 - **Transérythrine** (TTR)
 - **Albumine**: affinité faible / concentration élevée
- ❖ **Biodisponibilité**: hormones libres → objectif des régulations homéostatiques
- ❖ **Désiodases**: $T_4 \rightarrow T_3$

Mode d'action de T_3 (T_4)

- Interaction T_3 avec un récepteur nucléaire.
- Module la transcription de nombreux gènes, dans tous les tissus



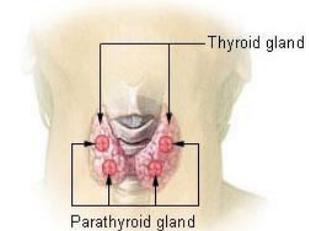
Les parathyroïdes



- En 1909, Mac CALLUN et VOGTHIN montrent que l'ablation des parathyroïdes chez le chien abaisse la calcémie.
- L'extrait hormonal a été isolé par COLLIP en 1925 et le dénomma parathormone.
- La structure chimique de cette hormone a été précisée par POTTS en 1968.

2. Localisation

- La parathyroïde est située derrière la thyroïde.
- Elle est composée de 4 unités glandulaires, son poids est de 80-140 mg.



3. Embryologie

parathyroïdes

dérivent de la paroi dorsale des troisième et quatrième paires de poches endobranchiales.

(Chez les Rongeurs de laboratoire, il n'y a qu'une seule paire de glandes).

4. Histologie

parenchyme

Cellules principales foncées, arrondies, de petites tailles, secrètent l'hormone

Cellules oxyphiles, grandes, contribuent au remplacement des autres catégories cellulaires.

Cellules principales claires dérivent des cellules principales foncées

5. Vascularisation

La vascularisation provient d'artères terminales, branches des artères thyroïdiennes.

Parathyroïdes supérieures

une branche de l'artère thyroïdienne inférieure

Parathyroïdes inférieures

des artères d'origine variable du tronc thyro-cervical.

6. Innervation

L'innervation de la glande est purement du type vasomoteur.

Elle est assurée

- soit par des rameaux du nerf récurrent issu du pneumogastrique
- soit par des rameaux du système sympathique cervical.

2. Biosynthèse :

La synthèse de la **parathormone**

- La synthèse débute par la formation de la **pré-proparathormone** (115 AA), sa synthèse est codée par l'**ADN des cellules parathyroïdiennes** et dont un ARN spécifique assure la biosynthèse.
- **Pré-proparathormone** sera rapidement transformée dans le reticulum endoplasmique granulaire en **proparathormone** = 105 AA, PM 12.000 Da).

La chaîne peptidique initiale est fragmentée sous l'action d'une **peptidase**.

Dans l'appareil de Golgi, la proparathormone est

- soit transformée en une **parathormone active** après clivage,
- soit éventuellement **dégradée**.

Le clivage consiste en un détachement de l'**hexapeptide N-terminal** de la proparathormone par l'action d'enzyme **carboxypeptidase**.

L'hexapeptide N-terminal détaché est **transformé** en un **pentapeptide** par perte de la **lysine** NH₂-terminale puis en **tetrapeptide** par perte de l'**arginine** COOH-terminal.

Après **empaquetage sous forme de granules** de sécrétions, la **parathormone active** est libérée dans le sang par **exocytose** en même temps que des fragments (**N-terminal**) actif et **C-terminal (inactif)**.

3. Régulation hormonale :

- La parathormone a une action **hypercalcémiant**e, antagoniste à celles de la **Vitamine D** et la **calcitonine**.
 - La concentration plasmique de la **parathormone** chez un homme dont la calcémie est normale est de **0,3-1,7 ng/ml**. La demi-vie est de **10-20 min**.
 - La régulation hormonale de la parathormone obéit au contrôle par le **système périphérique**, où un produit p de l'effet hormonal, en l'occurrence la concentration du **calcium dans le sang**, **rétrocontrôle la production glandulaire**.
- **hypocalcémie** stimule la production de la parathyroïdienne
- **hypercalcémie** l'**inhibe**.

- L'**hypocalcémie** stimule l'incorporation des acides aminés dans les protéines et la **sécrétion de la parathormone** à travers la membrane cellulaire.

- L'**hypocalcémie** entraîne la **transformation de la pro-parathormone en une hormone native** et sa scission périphérique en un fragment N-terminal (actif) et un fragment carboxy-terminal inactif.

Deux autres facteurs influencent négativement la sécrétion de l'hormone:

- l'**hypomagnésie** freine la synthèse et la sécrétion de la **parathormone**
- l'administration de la **vitamine D** en cas de carence est suivie d'une **baisse** de la concentration de la parathormone dans le sang avant même que la **calcémie ne se soit élevée**

4. Effets physiologiques :

- La parathormone exerce son action sur plusieurs organes cibles en assurant l'**homéostasie** du **calcium sanguin** et celle du **squelette**.
- La parathormone agit sur les concentrations d'**AMPc** et de **calcium** qui sont des **activateurs cellulaires (seconds messagers)**.
- Elle exerce une action principalement sur les **effecteurs** suivants : **os**, **rein** et **intestin**.

5. Physiopathologie :

- **Hypoparathyroïdie** : par la perturbation du système excitable : **tétanie** (longues contractions involontaires de certains muscles).
- **Hyperparathyroïdie** :
Primaire: hypersécrétion de la parathormone (tumeur).
Secondaire: de type réactionnelle *via* le maintien du métabolisme phospho-calcique.

a. Au niveau de l'intestin :

Elle favorise l'**absorption du calcium** dans l'épithélium intestinal en synergie avec la **vitamine D**.

b. Au niveau de l'os :

- Elle active la transformation des cellules **mesenchymales endostales** en **ostéoclastes** = cellules conjonctives qui détruit les travées osseuses (permet le remaniement permanent de l'os) puis en **ostéoblastes** cellules conjonctives qui élabore la trame osseuse, Différenciation Métabolisme et Activité des cellules osseuses.

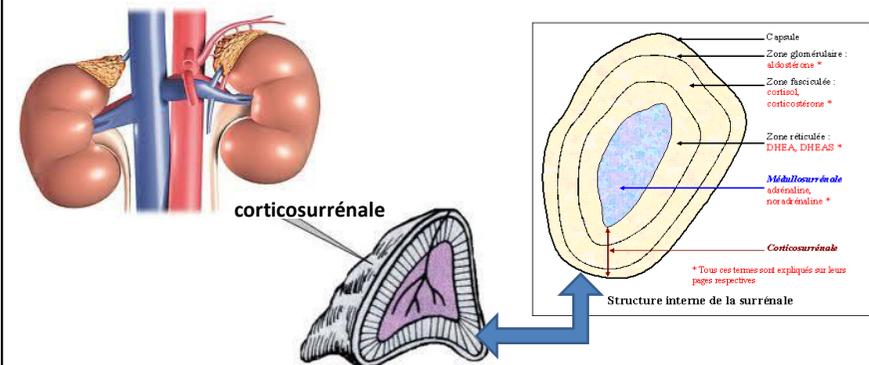
c. Au niveau des reins : métabolisme hydrominéral

- Elle **diminue** la réabsorption tubulaire proximale du **phosphate** et du **sodium**.
- Elle **augmente** la réabsorption tubulaire distale du **calcium**.
- Elle **augmente** l'excrétion du **potassium** et du **bicarbonate**.
- Elle **diminue** l'excrétion du **magnésium** et de l'**ammonium**.

3. Le cortex surrénalien

Localisation

- Les surrénales sont deux **petits organes glandulaires aplatis**,
- **forme variable selon les espèces**
- Les surrénales sont annexés aux reins dont ils coiffent l'extrémité supérieure. **4 à 6g** chez l'homme.



Historique

- Les surrénales ont été découvertes en 1543 par EUSTACHI et appelées **capsules surrénales**. En 1855, ADDISON décrit le syndrome **d'insuffisance surrénalienne** (par tuberculose de la glande) et lui attribue le nom de maladie d'Addison.

Vascularisation et innervation

- Irrigation est assurée par un réseau constitué à partir
 - Aorte ,
 - Artère rénale,
- Innervation par des **fibres préganglionnaires**.

Embryologie

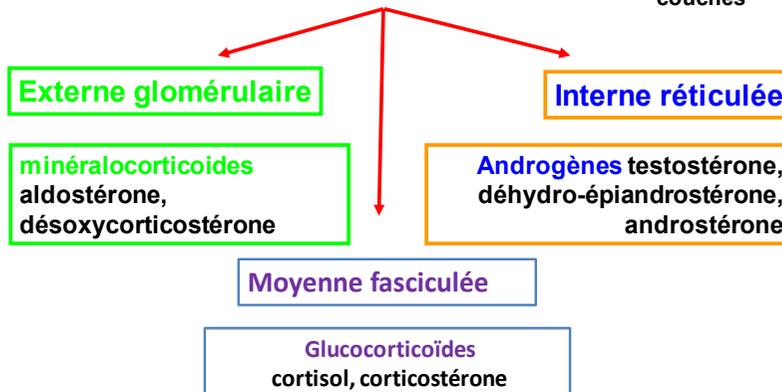
- **Glande surrénale** est composée de 2 parties (corticale et médullaire), (triple point de **vue embryologique, histologique et physiologique**)
- **Les cellules corticales (interrénales)** sont d'origine **mésodermique**. Elles proviennent de l'épithélium caelomique, au voisinage du corps de Wolff, entre l'épithélium germinatif et la racine dorsal du mésentère.
- **Les cellules médullaires (chromaffines)** sont d'origine **nerveuse, neurectodermique**. L'ébauche médullaire, formée à partir des ganglions de la chaîne sympathique.

Histologie

- Chez les Mammifères, on observe de la surface jusqu'au centre de la glande les couches suivantes :
 - une capsule conjonctive, faite de fibroblastes et de fibres de collagène.
 - Le cortex.
 - La medulla.

2. Anatomie

Le cortex surrénalien ³ couches



3. Biosynthèse des hormones corticoïdes :

Le cortex surrénalien secrète 3 types d'hormones :

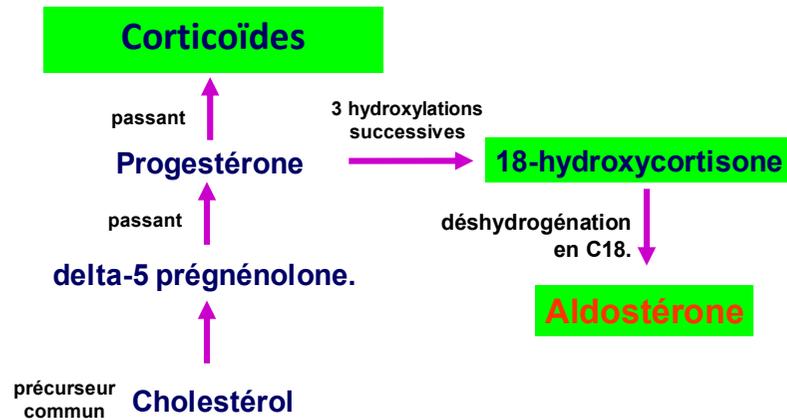
- **Les minéralocorticoïdes**
(aldostérone, desoxycorticostérone),
- **Les gluco-corticoïdes**
(cortisol et corticostérone)
- **Les androgènes**
(déhydro-épiandrostérone et androstérone).

La synthèse s'effectue à partir

- cholestérol exogène (d'origine alimentaire par absorption intestinale et synthèse hépatique)
- cholestérol endogène obtenu à partir des acétates

Aldostérone

L'aldostérone est un **stéroïde** à 21 Carbone, découvert en 1953.
C'est le plus puissant des **minéralocorticoïdes** qui joue un rôle dans la **régulation minérale**.



Cortisol

C'est une hormone **stéroïde (glucocorticoïde)** dont l'action principale s'exerce sur le **métabolisme des glucides** (déclenchement de la néoglucogenèse).

L'équipement enzymatique surrénalien permet la synthèse du **cholestérol** à partir d'acétate

La majeure partie du **cholestérol** utilisé est de provenance **hépatique**.

La sécrétion du **cortisol** suit un rythme nyctéméral bien connu évaluant en parallèle avec la cycle de sécrétion de l'**ACTH**. Les valeurs plasmatiques sont max entre 7 et 9 H le matin et min à 22 H.

La synthèse du cortisol

- Cholestérol
 - desmolase
- delta5 prégnénone
 - 3 beta ol-deshydro-génase
- progesterone
 - 17-hydroxylase
- 17 alpha hydroxyprogesterone
 - 21 hydroxylase
- 11-desoxycortisol
 - 11 hydroxylase
- cortisol
- cortisone

Androgènes

Les androgènes surrénaliens sont représentés par

- la **déhydro-épiandrostérone (DHA)**,
- le **sulfate de DHA (S-DHA)**,
- la **delta 4-androsténone**,
- la **11 beta-hydroxy-delta4- androsténone**

Ces androgènes circulent dans le sang liées aux **protéines plasmatiques** excepté le S-DHA qui est transporté par l'albumine.

La **déhydro-épiandrostérone DHA** est le plus important androgène surrénalien ; elle est sécrétée sous forme liée (S-DHA 4/5) ou libre (DHA 1/5).

Le taux de S-DHA est de **10-15 mg/24H** chez la femme et **15-20 mg/24H** chez l'homme.

La sécrétion de la **delta 4-androsténone** est double : **gonadique** et **cortico-surrénalienne**.

4. Effets des hormones corticoïdes

- La majeure partie des hormones corticoïdes est transportée dans le plasma par des **protéines vectrices telles la CBG** (Corticosteroid Binding Globulin) qui lie spécifiquement les glucocorticoïdes particulièrement le **cortisol**.
- Ces hormones ont une action sur le **métabolisme organique et hydrominéral**.

Action sur les protéines

La corticostérone et l'hydrocortisone activent le métabolisme dégradatif des protéines ce qui augmente le taux d'azote dans l'urine

Action sur les glucides

L'administration d'hormones corticoïdes provoque une néoformation du glycogène hépatique à partir des protéines tissulaires.

Action sur les lipides

Les hormones corticoïdes facilitent la mobilisation des graisses en agissant sur la lyse des graisses hépatiques.

Action sur le métabolisme hydrominéral

Les hormones corticoïdes agissant sur la rétention de l'eau et des sels.

5. Régulation de la sécrétion des hormones corticoïdes

Contrôle de la sécrétion des glucocorticoïdes :

La production du cortisol se fait par

- un facteur hypothalamique C-Rh
- un facteur adénohypophysaire l'ACTH.

4. La médullo-surrénale

1. Anatomie :

La **médulla** est constituée de cordons richement vascularisés au sein desquels on observe 2 types de cellulaires :

- les cellules **noradrénales**
- les cellules **adrénales**.

La glande médullaire synthétise des **catécholamines** (ADR NARD) et intervient dans les **réactions vasomotrices** et dans la **physiologie de la tension artérielle**.

2. Biosynthèse des hormones médullaires :

- Elle s'effectue à partir de l'un des acides aminés essentiels : la **phénylalanine** et la **tyrosine**.
- Le lieu de synthèse est le **cerveau**, les terminaisons nerveuses sympathiques et la médullo-surrénale.
- La **phénylalanine** est transformée en **tyrosine** (précurseur des hormones thyroïdiennes) qui sera oxydée dans le foie en **déhydroxyphénylalanine** (=DOPA, précurseur de la mélanine).
- Une **dopadécarboxylase** transforme la **DOPA** en **dopamine** qui donne enfin la **noradrénaline** et l'**adrénaline** (les catécholamines).
- La production hormonale est d'environ **1µg/min/Kg** de tissu glandulaire.
- L'origine essentielle de l'**adrénaline** est la **médullo-surrénale** tandis que la **noradrénaline médullo-surrénalienne** ne représente que **10%** de la sécrétion de cette hormone dans l'organisme.

4. Régulation de l'activité de la médullo-surrénale

- La **médullo-surrénale** est la seule glande endocrine dont la commande essentielle est du type **nerveux**.
- Il existe des centres nerveux adrénalo-sécréteurs dont les principaux sont bulbaire.
- Il y a aussi un contrôle hypothalamique et un contrôle par des centres médullaires.

La régulation exercée par la médullo-surrénale présente 3 caractères :

- **nerveux**: régulation de la pression artérielle.
- **Humoral**: l'injection intraveineuse de l'adrénaline entraîne sa propre sécrétion.
- **Environnemental (le stress)**: c'est l'ensemble des réactions de l'organisme à des stimuli variés et qui conduisent à une perturbation de l'**homéostasie**.

3. Action des catécholamines :

Les effets des catécholamines peuvent être schématiquement divisés en deux catégories : les effets du type **alpha** et type **beta**.

a. Les effets du type alpha :

- L'**adrénaline** est la plus efficace et elle agit sur :
 - la constriction des vaisseaux sanguins et l'élévation de la pression artérielle.
 - La contraction de l'utérus et de la vessie

b- Les effets du type beta :

- La **noradrénaline** est la plus efficace et agit essentiellement sur :
 - **Cœur** en augmentant et la force des **contractions cardiaques** et la fréquence des battements du cœur (tachycardie) provoquant une **élévation du débit sanguin**.
 - **Vaisseaux sanguins** provoquant une **vasodilatation**.
 - **Système respiratoire** entraînant une **bronchodilatation**.
 - **Muscles lisses** avec un **relâchement** des muscles de l'utérus et de la vessie

PANCREAS

Localisation :

Le pancréas est une **glande mixte**, Allongée en travers de la colonne vertébrale, Située derrière l'estomac et Encadré par le duodénum.

Le poids du pancréas chez l'homme est d'environ **100g** et sa longueur de **15 - 20 cm**.

Embryologie:

- provient de ébauche commune avec le **foie**
- dérive de l'endoderme de l'**intestin primitif** antérieur dans la région du **duodénum**.

Pancréas exocrine

dérive

- 2 bourgeons ventraux
- 1 partie du bourgeon dorsal

Pancréas endocrine

dérive

bourgeon dorsal

Vascularisation:

Une vascularisation importante est assurée par des **branches duodénales** et issues de l'**artère hépatique**.

Innervation:

L'innervation est assurée par des nerfs issus système **sympathique** système **parasympathique**.

Histologie:

Le pancréas comporte 2 parties **anatomiquement** et **physiologiquement** distinctes:

- **Partie exocrine** constituée des acini; les canaux de Wirsung et Santorini déversant dans l'intestin le **suc pancréatique** (**enzymes** dégradent les **graisses**, les **sucres** et les **protides**).
- **Partie endocrine** qui présente l'aspect d'une glande séreuse avec de nombreux **îlots de Langerhans** déversant dans le **sang** les **hormones** contrôlant le **métabolisme glucidique**.

Les îlots de Langerhans

1 à 2 millions/pancréas/4 types cellulaires
découvert par LANGERHANS (1869)
rôle endocrine précisé par LAGUESSE (1893).

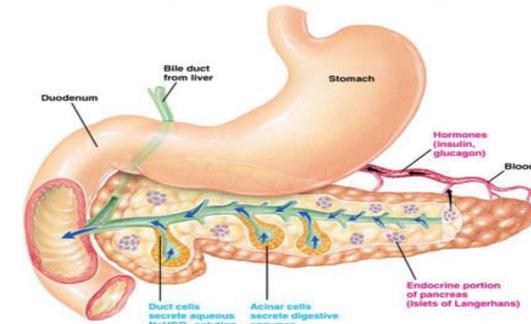
Cellules A1 (= D) sécrétant la **somatostatine** hépatique

Cellules A2 (= alpha) élaborant un facteur hyperglycémiant, le **glucagon**

Cellules B (= bêta) synthétisant un facteur hypoglycémiant, l'**insuline**

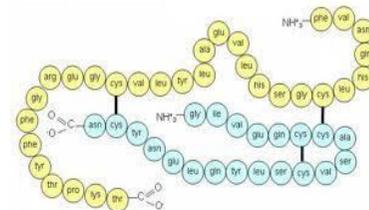
Cellules PP (=F) produisant un **peptide** (un effet sur le tractus digestif)

Cellules **alpha et bêta** sont les plus **constantes** et les plus **importantes**.



La biosynthèse

a- Insuline:

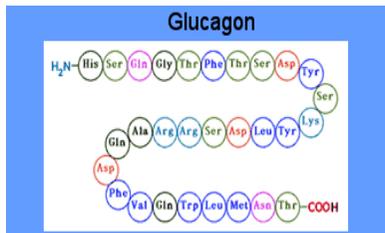


- **Isolée** en 1922 par BANTING *et al.*
- De MAYER (1923) qui attribua le **nom d'insuline** à l'hormone produite par les cellules bêta du pancréas.
- SANGER de 1944 à 1953 étudia la **molécule d'insuline**
- NICOL et SMITH (1960) élucidèrent la **composition chimique de l'insuline humaine**.
- **Insuline** a un PM = de 5734 Da.
- C'est un **polypeptide** de **51 AA** répartis en deux chaînes: la **chaîne A** renferme **21 AA** et la **chaîne B** **30 AA**, reliées par deux ponts disulfure.
- Un troisième pont relie les acides aminés en position 6 et 11 de la chaîne A.

- La synthèse débute dans les **ribosomes** par une **pré-pro-insuline** qui sera transformée en **pro-insuline** dans le **reticulum endoplasmique rugueux** (84 AA).
- La **pro-insuline** est ensuite transportée dans des microvésicules jusqu'à l'appareil de Golgi dans lequel se forme les **granules de sécrétion**.
- La conversion de la **pro-insuline** en **insuline** débute dans l'**appareil de Golgi** et se poursuit lors du transport des granules sécrétoires vers la membrane plasmique.
- La sécrétion de l'insuline se fait par **exocytose**.
- Dans le plasma, l'hormone circule sous forme **libre** non liée aux protéines vectrices

b- Glucagon:

- découvert par MURUN *et al.* (1923).
- Sa structure primaire a été élucidée par BRQMER (1956)
- sa synthèse totale effectuée par WUNCH (1968),
- Le glucagon est un polypeptide composé d'une chaîne linéaire de 29 AA.
- Son PM = 3485 Da chez l'homme.



- L'hormone extraite du pancréas comporte deux fractions chromatographiquement distinctes
- la glucagon natif (95 %) et le proglucagon (5 %).
- Les cellules alpha représentent l'unité morphologique et fonctionnelle de stockage et de la sécrétion du glucagon.
- La synthèse et la sécrétion du glucagon est similaire a celle de l'insuline.
- Le glucagon circule sous forme libre et sa concentration est d'environ 0,1 ng/ml (0,05 nM/l).
- Le foie représente un site majeur d'action et de dégradation du glucagon grâce à une enzyme du type dipeptyl- aminopeptidase

c- Polypeptide pancréatique:

- le pancréas sécrète une troisième hormone ayant des effets biologiques sur le tractus digestif:
- c'est un polypeptide constitué de 36 AA synthétisé par les cellules PP ou F.

d- Somatostatine:

- La somatostatine hépatique (GhRih) initialement détectée par immunohistochimie dans l'hypothalamus et dans d'autres endroits du système nerveux est également élaborée par les cellules A1 pancréatiques.
- C'est un tétra-décapeptide à séquence reconnue et reproduite par synthèse
- Cette hormone exerce une activité inhibitrice à la fois sur l'insuline, le glucagon, l'hormone de croissance (Gh) et sur la libération de TSH par la TRH.
- La somatostatine est synthétisée sous forme de pré-pro-somatostatine de 119 AA.

5.3. Régulation de la production hormonale:

humoral: le taux de glucose sanguin contrôle la sécrétion de l'insuline et l'hypoglycémie augmente la sécrétion du glucagon.

hormonal: c'est l'effet qui résulte de l'action d'autres hormones.

- L'insuline exerce une influence négative sur la sécrétion du glucagon.
- L'adrénaline a une action inverse à celle de l'insuline, Comme le glucagon. Elle stimule la phosphorylation du glycogène hépatique.
- La progestérone, les oestrogènes et les glucocorticoïdes stimule la sécrétion de l'insuline.

nerveux: l'importance de ce contrôle est secondaire.

- Les neuro-médiateurs influencent directement et négativement la sécrétion de l'insuline
- La stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques l'accroît.

5.4. Les effets physiologiques:

- L'insuline **stimule les processus anaboliques**.
- Elle **augmente la synthèse des acides gras** et **diminue la lipolyse et la céto-genèse**.

5.5. Physiopathologie:

- L'**hypoinsulinémie** provoque le **diabète** dont les signes cliniques sont: **polyurie, amaigrissement**.
- L'**obésité** s'accompagne d'une **hyperinsulinémie** avec une variation de la **tension artérielle** et une **hyperventilation** chez l'adulte.

LES HORMONES GASTRO-INTESTINALES

Les hormones gastro-intestinales sont des **polypeptides** sécrétés par des **cellules endocrines** particulières du **tube digestif**.

Elles interviennent dans la **régulation des activités sécrétoires** des glandes exocrines du **tube digestif**

- **gastrine** pour l'estomac,
- **cholécytokinine pancréozyimine (=Cck-Pz)** pour la vésicule biliaire
- **sécrétine** et **Cck-Pz** pour le pancréas et le **métabolisme des sucres**,

Gastrine :

- C'est un **heptadécapeptide (17 AA)** qui pourrait être sécrété à partir d'un précurseur de 34 AA.
- Elle est synthétisée dans les **cellules G** qui sont localisées dans **l'anse gastrique** et le **duodénum proximal**.
- La gastrine stimule la **sécrétion des ions H⁺** par les **cellules pariétales gastriques**, la **motricité gastro-intestinale** et **relâche les sphincters**.
- Elle exerce ses **effets trophiques** sur la **muqueuse gastro-intestinale** et le **pancréas**.
- Les principaux stimuli de la gastrine sont
 - **d'origine alimentaire** (polypeptides et acides aminés)
 - **d'origine nerveuse** au niveau **céphalique** (l'hypoglycémie insulémique provoque une stimulation vagale)
 - au niveau **gastrique** (réflexes locaux) Sa demi-vie est de 3 mn et elle est dégradée au niveau des **reins** et de **l'intestin grêle**.

Sécrétine :

- La **sécrétine** a été mise en évidence par **Bayliss et Starling en 1902**.
- c'est un **polypeptide linéaire de 27 AA**.
- Elle est synthétisée dans les **cellules à sécrétine (cellules S)** localisées dans le **duodénum**.
- La **sécrétine** stimule la **sécrétion de l'eau et des bicarbonates** et **diminue celle des chlorures** au niveau des **cellules épithéliales des canaux intra-pancréatiques**.
- Elle exerce de nombreux effets sur la **sécrétion de pepsine**, le **tonus du sphincter oesophagien inférieur** et la **motilité gastrique**.
- La **sécrétion** de cette hormone est stimulée par **l'acidification du contenu duodénal**.
- Sa **demi-vie** est de 17 mn et sa **dégradation est essentiellement hépatique**.

Cholécystokinine-pancréozymine (Cck-Pz) :

- C'est un **polypeptide linéaire** de 33 AA dont l'activité biologique est liée à la partie C-terminale.
- Les cellules sécrétrices sont localisées essentiellement dans le **duodénum**.
- Les cellules digestives secrètent en fait **plusieurs Cck-Pz** dont le **nombre d'acides aminés** est variable (58, 33, 12, 8 ou 4).
- La synthèse s'effectue à partir d'un **précurseur commun**, une **pré-pro-Cck** de 114 AA.
- Les effets majeurs de la Cck-Pz sont **stimulants** et s'exercent sur la **contraction de la vésicule biliaire** et sur la **sécrétion enzymatique (amylase)** des cellules acineuses pancréatiques.

Les principaux stimulants de la sécrétion de cette hormone sont les **graisses** et les **acides gras à chaîne longue**. Certains **acides aminés** et **oligopeptides**, les **sels biliaires** et la **distension jéjunale**.

Sa demi-vie est de 6 mn et son catabolisme est encore mal connu.

2. Les autres hormones du tube digestif :

D'autres substances polypeptidiques ont été isolées et caractérisées, mais on ignore si elles sont libérées en réponse à des stimuli physiologiques.

Le Gip (gastric inhibitory peptide), peptide inhibiteur gastrique de 43 AA.

- Secrète par les cellules K **du duodénum**,
- inhibe la sécrétion induite par la **gastrine**.

Le Vip, polypeptide intestinal de 28 AA, provoque

- **vasodilatation**
- **hypotension artérielle**,
- **stimule la sécrétion d'eau et d'électrolytes** par l'intestin grêle
- **stimule la glycogénolyse hépatique** et la **lipolyse**.

La gastrine, glycoprotéines gastrique et duodénale, **inhibe la sécrétion gastrique acide**.

- L'enteroglucagon, d'origine **intestinale**, apparenté au glucagon, stimule la **glycogénolyse**, l'**insulino-sécrétion** et la **lipolyse**.
- La chymodénine, polypeptide **duodéal**, qui stimule la sécrétion du **chymotrypsinogène pancréatique**.
- Polypeptides apparentés au PP : le **neuropeptide Y** (NP Y, 38 AA) qui inhibe la sécrétion **hydro-électrique intestinale**.
- le peptide YY (P YY, 38 AA) qui **inhibe les sécrétions exocrines gastrique, pancréatique** et intestinale et stimule l'**absorption hydroélectrique intestinale**.