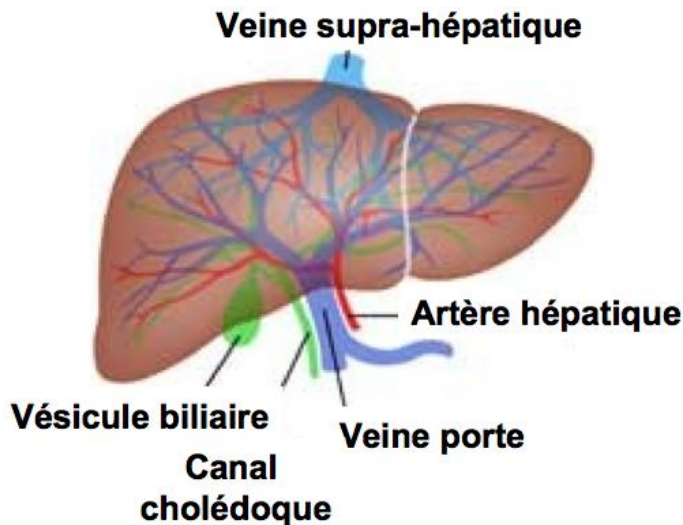


Biochimie de la fonction du foie



Rôles du foie

- Chez un humain il y a 100 milliards d'hépatocytes, tant que 10-15% sont actifs, il n'y a pas de signes cliniques (le foie est le seul organe à se régénérer totalement s'il subit un stress, la régénération se met en route immédiatement).
- Tous les aliments absorbés passent par le foie. Il filtre, transforme et répartit différents éléments au sein de l'organisme.
- Le foie joue un rôle essentiel dans l'apport d'énergie aux organes périphériques et le maintien de l'homéostasie en régulant la synthèse ou le stockage de diverses molécules.
- Le foie a un rôle dans la détoxification et l'élimination des déchets : les produits de dégradation du métabolisme (cellulaire, médicamenteux) doivent être transformés pour diminuer la toxicité puis ils sont éliminés.
- Le foie est groupé avec la vésicule biliaire pour agir dans la digestion et la production d'enzymes digestives.

I- Rôle dans le métabolisme intermédiaire

Rôle dans le métabolisme des glucides et régulation de la glycémie

La digestion aboutit à l'hydrolyse des glucides et l'absorption intestinale entraîne le passage des oses dans la circulation sanguine: Il y a 80% de glucose, 10% de fructose et 10% de galactose.

Problème central

Maintenir un apport de glucose constant aux tissus dépendant de ce substrat et dont l'activité est continue (cerveau) tout en maintenant une glycémie normale

Stratégies

Le glucose est transformé dans le foie : c'est la fonction glycogénique du foie :

- **En périodes d'apport élevé:** (apport > besoins):
Stocker (glycogénogénèse hépatique)
- **En périodes de carence :** (besoins > apport):
Mobiliser (glycogénolyse hépatique)
Produire de novo (néoglucogénèse)
Épargner le glucose en mobilisant des substrats de remplacement (lipolyse et cétogénèse)



L'homéostasie glucidique correspond à l'ensemble des mécanismes physiologiques, cellulaires, et moléculaires qui ajustent étroitement la glycémie entre 0,8 et 1,2 g/L

Le foie joue un rôle dans le maintien de l'homéostasie, et ceci grâce à différentes caractéristiques

- La présence de transporteurs du glucose non insulino-dépendants
- La présence de récepteurs au glucagon
- La présence de l'enzyme glucose-6-phosphatase (enzyme exclusivement hépatique)

Donne la caractéristique au foie d'être le seul à pouvoir libérer en quantité du glucose dans le sang



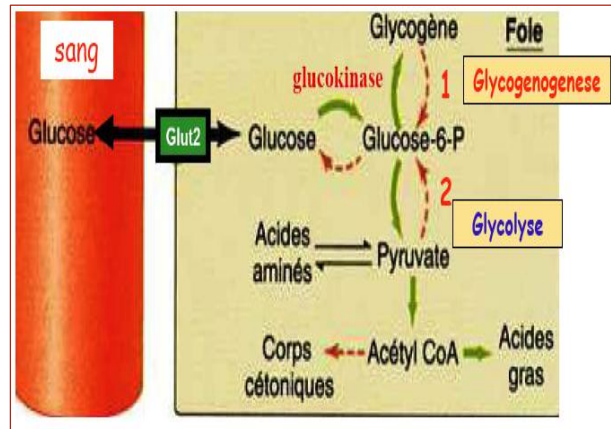
Régulation de la glycémie

En période post prandiale (hyperglycémie)

Un repas riche en glucides élève la sécrétion de l'insuline et diminue celle du glucagon.

L'insuline a un effet anabolique (foi)

- Induit l'absorption du glucose en stimulant la **glucokinase**.
- Active la glycogène synthase.
- Réprime la glycogénolyse par la répression de la glycogène phosphorylase.
- Réprime la néoglucogénèse
- Elle n'a aucune action sur les transporteur; diffusion selon le gradient de concentration.



Régulation de la glycémie

En période post absorptive (hypoglycémie)

Pendant un repas, l'insuline est activée et le glucagon est inhibé et entre les repas, c'est le glucagon qui est activé et l'insuline est inhibée. La sécrétion du glucagon est stimulée principalement par l'abaissement du taux de glucose plasmatique et l'adrénaline,

Effets du glucagon sur le métabolisme glucidique

- Inhibe la glycolyse en inhibant la PFK1 et la PK
- Stimule la mobilisation du glycogène hépatique par l'activation de la glycogène phosphorylase.
- La glycogène synthase est inhibée. Il en résulte une augmentation du taux du glucose sanguin.
- Stimule la néoglucogénèse hépatique en activant la F-1,6- biphosphatase
- Active le prélèvement des acides aminés par le foie et leur désamination (Il en résulte une stimulation de la production de squelettes carbonés glucoformateurs, précurseurs de la néoglucogénèse).

La néoglucogénèse

Certains organes utilisent le glucose comme seule source d'énergie (organes glucodépendants)

- Les tissus embryonnaires

Certains organes tels que:

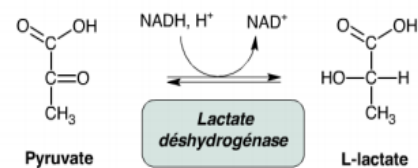
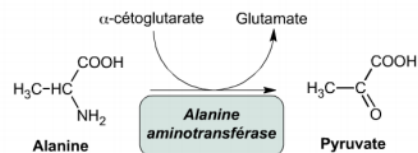
- Le cerveau
- Le système nerveux
- Les érythrocytes
- La médullo-surrénale
- Le testicule

Un homme adulte a besoin de 160 g de glucose par jour, dont 120 g pour le cerveau.

En état post-absorptif (réserves épuisées), le glucose peut être synthétisé à partir de précurseurs non glucidiques (acides aminés, acides gras, lactate) par la voie de la **gluconéogenèse (ou néoglucogénèse)** (voie activée principalement par le cortisol et le et secondairement par le glucagon)

Précurseurs de la néoglucogénèse

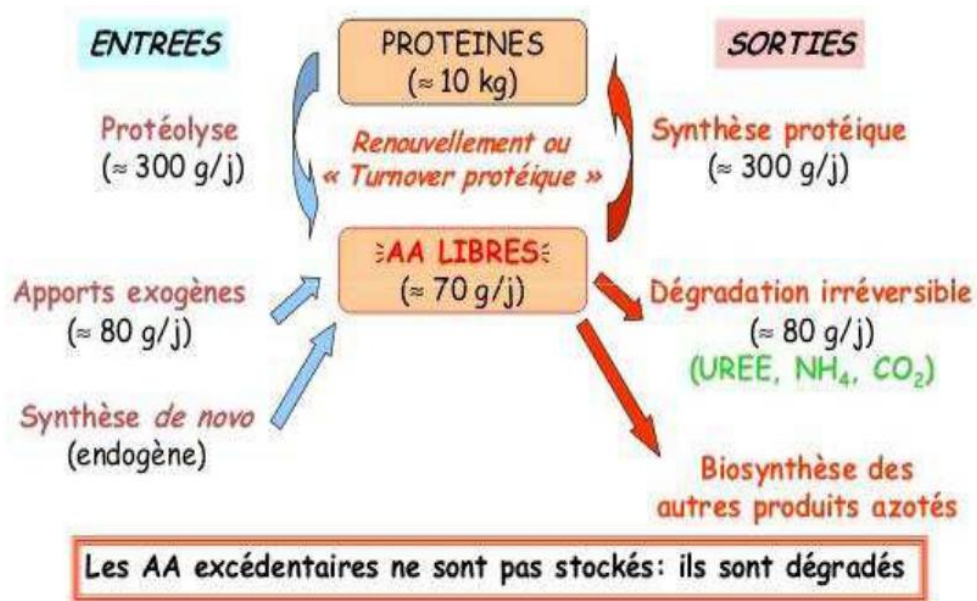
- **Les acides aminés** de l'alimentation et des muscles (essentiellement l'alanine)
- **Le lactate** produit par les érythrocytes et par les muscles (en anaérobiose)
- **Le glycérol** (provenant de la lipolyse des triglycérides), rejoint la néoglucogénèse au niveau des trioses phosphates



Autre intérêt de la néoglucogénèse

Débarrasser l'organisme de toutes ces substances métaboliques, notamment le lactate et le glycérol

Rôle dans le métabolisme des protéines



1- Synthèse des protéines (protéines synthétisées par le foie)

Le foie synthétise de nombreuses protéines indispensables : la cicatrisation et le renouvellement cellulaire, rôle dans l'hémostase, la défense de l'organisme.....

- **Albumine** (protéine plasmatique la plus abondante) transporte des molécules et maintient la pression artérielle.
- **Facteurs de la coagulation** (synthétisés (sous forme inactives) pour 90% par le foie)
- **Lipoprotéines plasmatiques** (transport cholestérol par HDL et LDL)
- **Protéines du système du complément**
- **Protéines de l'inflammation** : protéine C réactive
- **α-foeto-protéine** : permet au fœtus l'organogénèse hépatique, absente chez l'adulte (sauf si cancer primitif).
- **Inhibiteurs des protéases** : limitent la synthèse de certaines protéines
- **Collagène, protéoglycanes**
- **Globulines** : protéines de transport (ferritine, céruloplasmine, protéines vectrices des hormones stéroïdiennes, protéines de liaison des hormones sexuelles, protéines vectrices des hormones thyroïdiennes, protéines vectrices et de transport des vitamines.....)

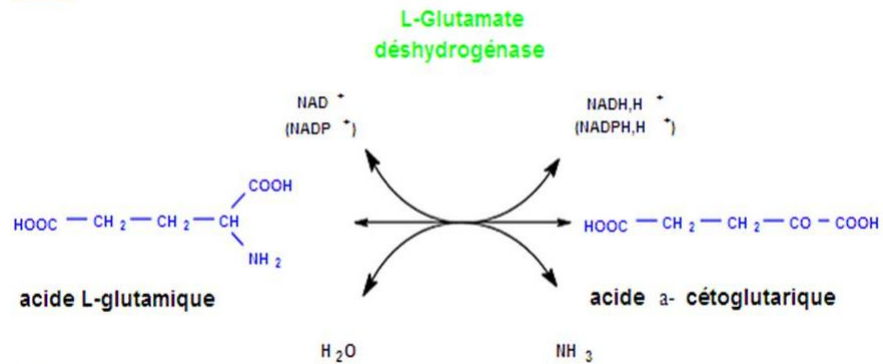
2- Dégradation irréversible des acides aminés (Catabolisme oxydatif des aa)

⇒ Transamination



Le groupe aminé maintenant porté par le glutamate sera ultérieurement redistribué vers d'autres acides aminés.

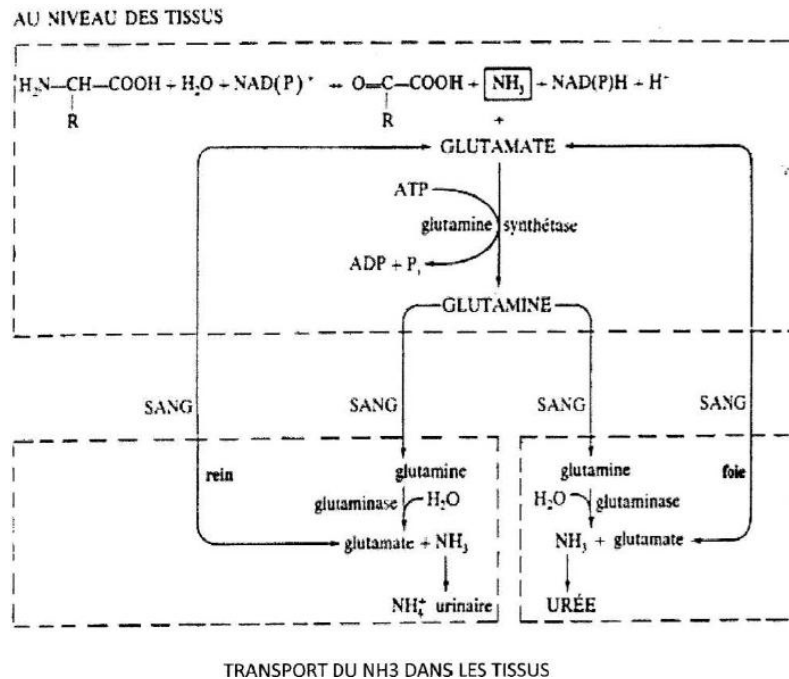
⇒ Désamination



⇒ Voies d'élimination de l'azote

- L'ammoniac (NH_3) est le produit final de dégradation des protéines. Elles sont dégradées en acides aminés puis en NH_3 qui dans les milieux aqueux est sous forme **NH_4OH** (ammoniaque). Dans l'eau, l'ammoniaque se dissocie : $\text{NH}_4^+ + \text{OH}^-$. L'ion ammonium (**NH_4^+**) est potentiellement toxique notamment pour le SNC et doit être éliminé.
- Il y a deux principaux systèmes qui prévalent : **système de glutamine** et **cycle de l'urée**
- **Synthèse de la glutamine** : addition de NH_4^+ au glutamate (Glu) qui se fait grâce la glutamine synthétase et se trouve dans la plupart de tissus. Ce système a une très forte affinité pour NH_4^+ mais il a une capacité faible (la quantité d'enzyme faible). Ce système est intéressant car il permet de récupérer le NH_4^+ et N pour des concentrations relativement faibles.

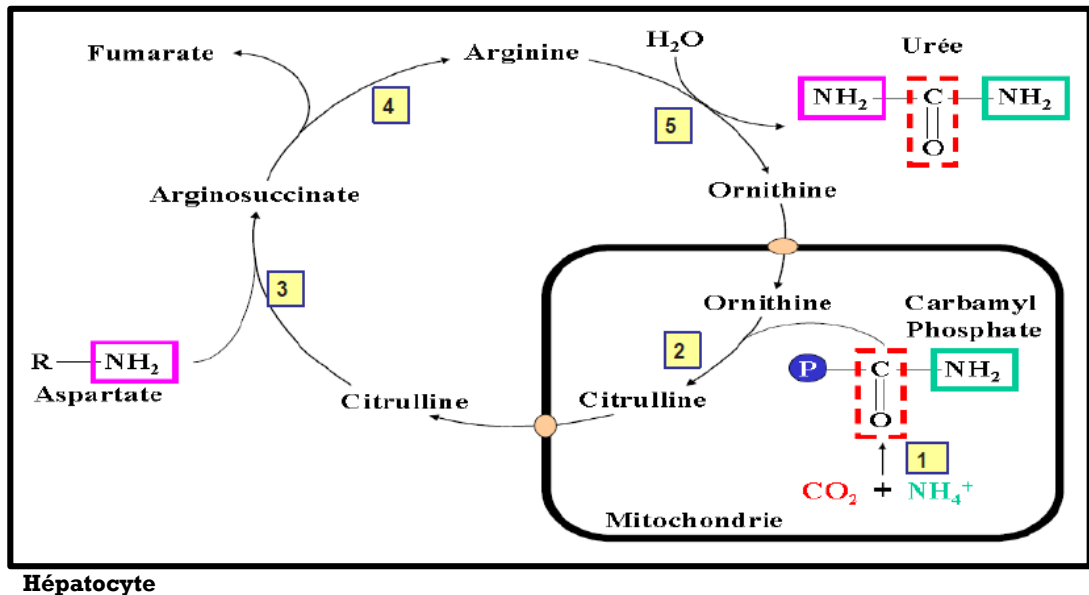




Cycle de l'urée (uréogénèse)

- Quand la concentration augmente en NH_4^+ (risque de toxicité), on a besoin d'un système plus efficace. **Ce système est spécifique à l'hépatocyte : le cycle de l'urée.**
- Au niveau du foie, le NH_3 libéré à partir de la glutamine est pris en charge par le cycle de l'urée.
- Le cycle de l'urée est la voie **préférentielle** de l'élimination de l'azote en excès (2 molécules d'azotes par molécule d'urée), mais l'azote peut également être éliminé par le rein sous forme d'ammoniac (20 % de l'azote urinaire total).
- C'est un cycle qui fait intervenir en particulier les AA: Arginine, Ornithine.

Vue générale du cycle de l'urée



Rôle dans le métabolisme des lipides

Les lipides sont amenés par l'alimentation: Triglycérides, cholestérol, phospholipides et acides gras libres. Ces lipides subissent au niveau du tube digestif :

- * Une émulsion par les sels biliaires.
- * Une digestion par les lipases pancréatique et intestinale.
- Il en résulte des acides gras libre et du glycérol et des glycérides
- Les glycérides et les acides gras sont absorbés par la muqueuse intestinale.

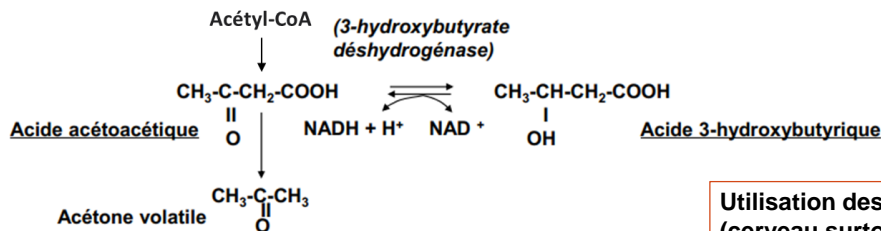
Les petites molécules passent dans le sang portal

Le foie peut produire des lipides (lipogénèse) à partir des protides et des glucides.

II. Rôle de synthèse et d'homéostasie

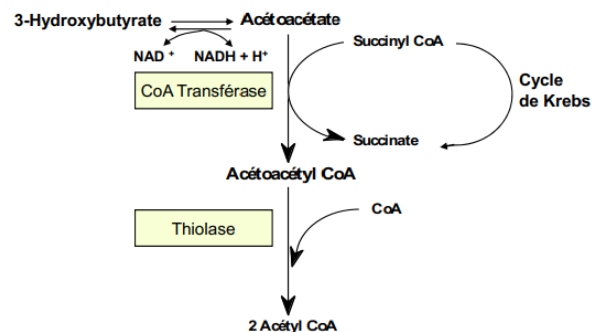
1. Cétogenèse hépatique

- ❑ La cétogenèse est un processus qui se déroule dans la mitochondrie des hépatocytes
- ❑ L'acétyl-CoA formé par la dégradation des acides gras est un substrat de la cétogenèse : biosynthèse des corps cétoniques
- ❑ Les corps cétoniques sont des composés hydrosolubles qui peuvent être oxydés
- ❑ Contrairement aux acides gras, ils peuvent passer la barrière hémato-encéphalique et être utilisés comme substrat énergétique par le cerveau en remplacement du glucose en situation de jeûne et de diabète



Utilisation des corps cétoniques
(cerveau surtout, muscle oxydatif,
cortex rénal)

- Le produit de décarboxylation non-enzymatique de l'acide acétoacétique est l'acétone dont on peut détecter la présence dans l'haleine (indice d'une concentration élevée de corps cétoniques dans le sang).
- En revanche, un excès de formation d'acétone dans le sang peut entraîner une diminution du pH sanguin (acidose) qui, si elle persiste, conduit à un coma mortel.

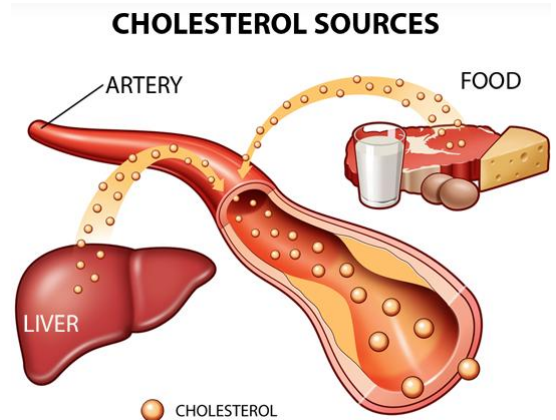


2. Role dans le métabolisme du cholestérol

Rôle

- **Elément structural** : Il est l'un des constituants des membranes lipidiques.
- **Précurseurs de composés biologiques** :
Précurseur de la synthèse des Acides Biliaires : rôle dans l'émulsification des lipides alimentaires
- **Précurseurs des Hormones Stéroïdiennes** : hormones sexuelles et corticostéroïdes
- **Précurseur de la Vitamine D3 (Cholécalciférol)**

Source

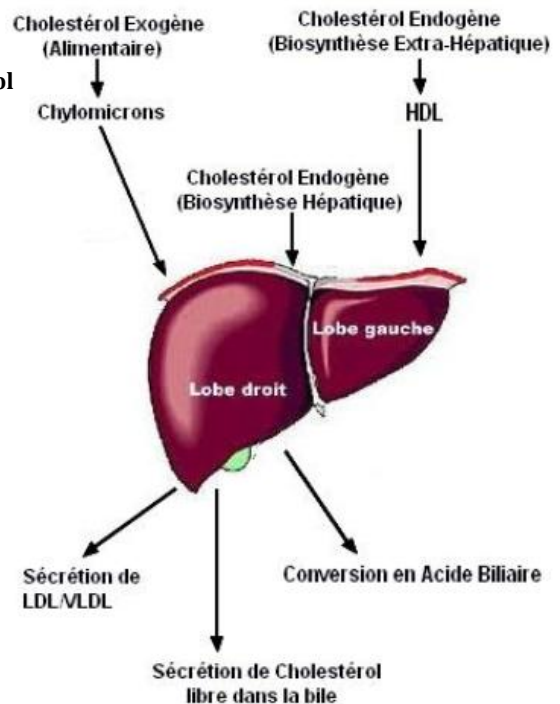
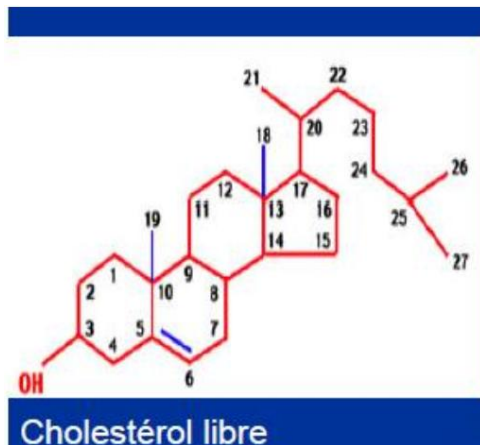


- 1/3 ; apporté par l'alimentation
- 2/3 ; synthèse de novo (foie)



Devenir du Cholestérol

Le Foie est l'organe central du métabolisme du Cholestérol



Métabolisme du cholestérol

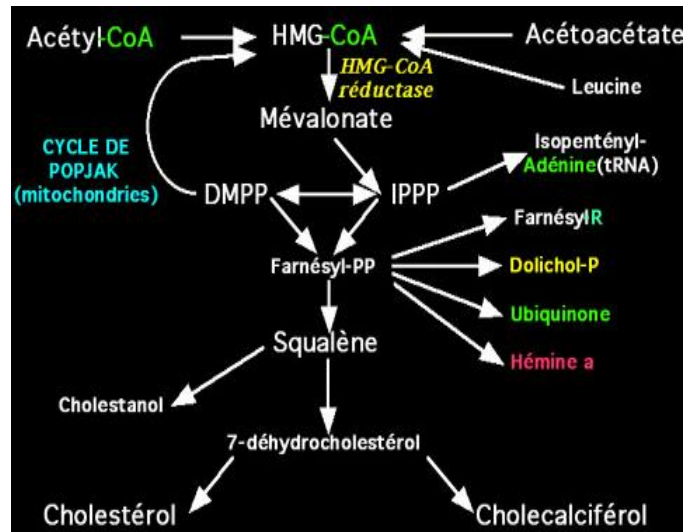
Biosynthèse

Synthèse: Cytosol, REL (Lisse) (foie surtout)

Précurseur: Acétyl-CoA

Étapes

1. Synthèse de l'acide Mévalonique
2. Synthèse d'Isopentényl-Pyrophosphate (IPP)
3. Synthèse du Squalène à partir de l'IPP
4. Synthèse du Cholestérol à partir du Squalène

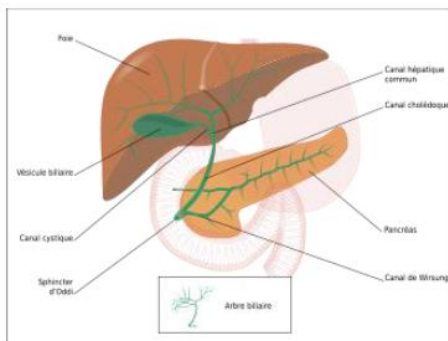


Dégradation du cholestérol: Fonction biliaire du foie

Le Cholestérol n'est pas dégradé en H₂O et CO₂ par le Cycle de Krebs et la CRM. Il est majoritairement converti en **Acides Biliaires** dans le Foie, sécrété dans la bile puis excrété dans le Tube Digestif.

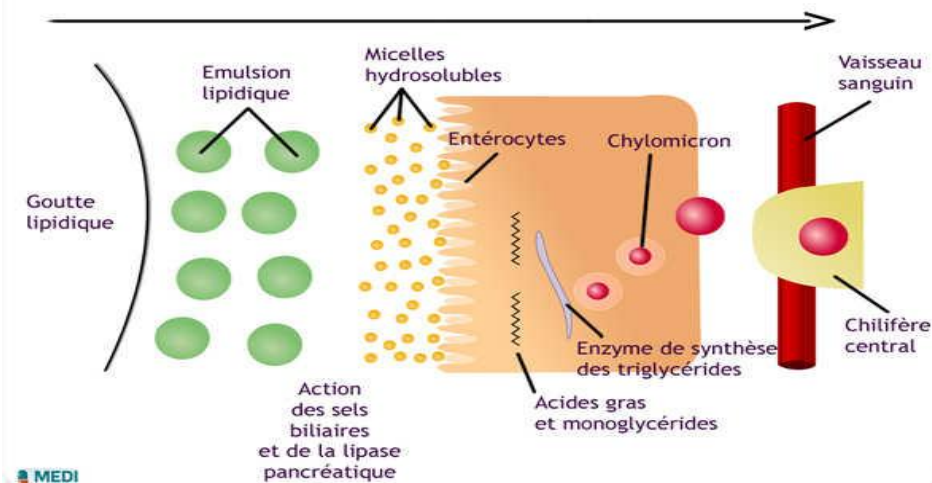
Les Acides Biliaires peuvent y être métabolisés par des bactéries.

- Ils sont soit éliminés dans les fèces,
- soit récupérés dans le cycle entéro-hépatique et recyclés.



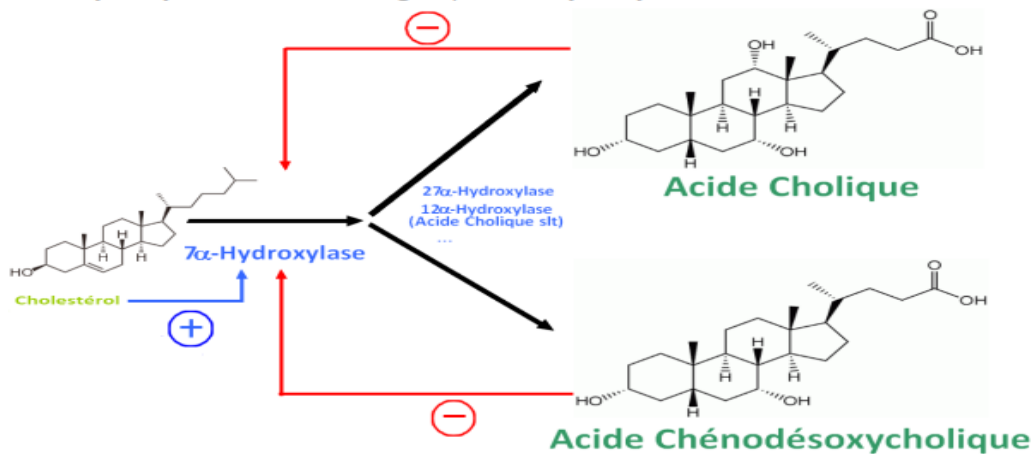
Dans le Tube Digestif, les Acides Biliaires ont pour rôle principal : l'émulsification des grosses gouttelettes lipidiques en gouttelettes plus petites et la formation de micelles avec les lipides alimentaires (AG, TAG, Vitamines, Phospholipides) pour faciliter leur absorption.

ABSORPTION DES LIPIDES (à travers la paroi de l'intestin grêle)

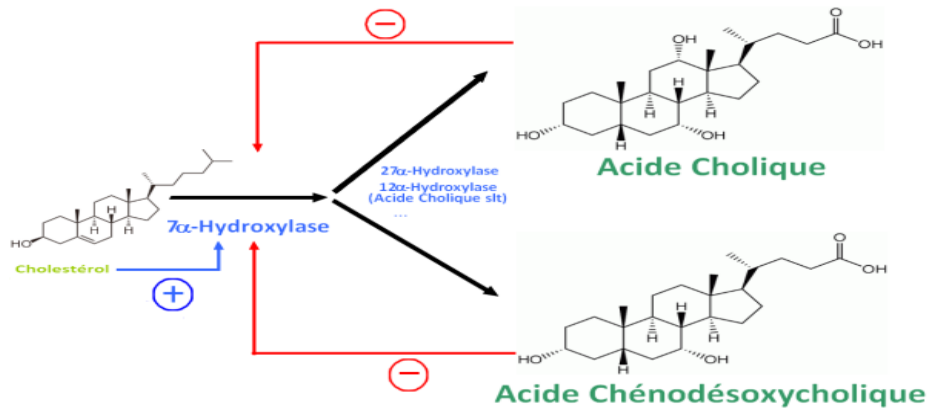


a) Acides Biliaires Primaires

Dans le **Foie**, le **Cholestérol** est d'abord converti en **Acide Biliaire Primaire**. L'enzyme qui initie cette transformation est toujours la même : **7 α -Hydroxylase** \rightarrow elle fixe un groupement **hydroxyle** sur **C7**.



La **7 α -Hydroxylase** est **activée** par le **Cholestérol** et **rétro-inhibée** par les deux acides biliaires primaires : l'**Acide Chénodésoxycholique** et l'**Acide Cholique**.



- Les **Acides Biliaires Primaires** ne possèdent plus que **24C**.
 - La **chaîne latérale** a été raccourcie et un **groupement carboxyle** est apparu (une charge négative peut apparaître)
 - La **double liaison entre C5 et C6** a disparu.
 - Des **groupements hydroxyles** ont été ajoutés, formant un **diol** = **Acide Chénodésoxycholique** (en C7) ou un **triol** = **Acide Cholique** (en C7 et C12)
- Ce sont les deux **Acides Biliaires les plus courants**



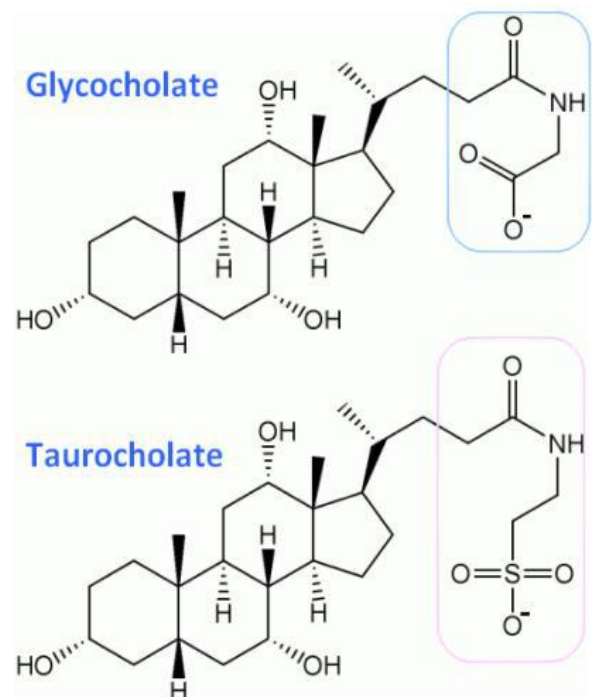
b) Conjugaison des acides Biliaires Primaires

Dans le **Foie**, l'**Acide Cholique** et l'**Acide Chénodésoxycholique** sont conjugués avec la **Glycine** ou la **Taurine** au niveau de leur fonction carboxylique. On obtient les acides **Glyco/Taurochénodésoxycholique** et **Glyco/Taurocholique**.

Les Acides Biliaires Conjugués (les sels biliaires= bons émulsifiants) sont excrétés par les voies biliaires dans le tube digestif.

NB : Si [Acides Biliaires] est trop forte

→ Risque de lithiase biliaire



C) Le cycle Entéro-hépatique

Une **petite partie** des **Acides Biliaires Primaires** et **Secondaires** de l'**Intestin** sont expulsés hors du corps dans les selles.

La **majeure partie** est réabsorbée par les **entérocytes**, passe dans la circulation porte et retourne au Foie.

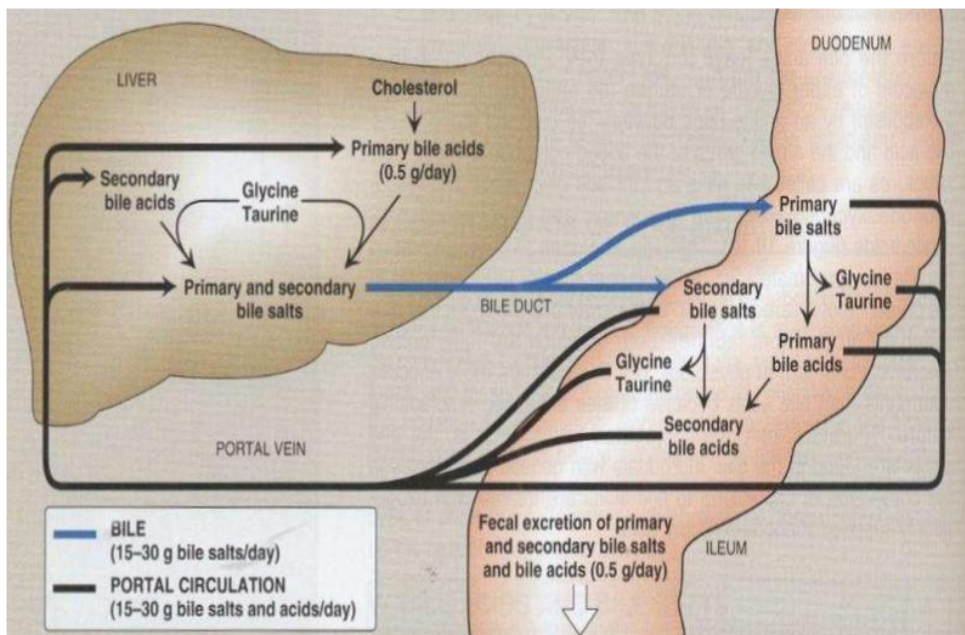
Ces **Acides Biliaires** sont alors **reconjugués** avec la Glycine et la Taurine. Puis, de nouveau excrétés dans la bile (puis éventuellement réabsorbés, etc ...)

NB : Sauf l'Acide Lithocholique qui a deux possibilités au niveau du Foie :

- Etre conjugué à l'acide sulfurique (sulfoconjugué). Puis, une fois dans le tube digestif, le Sulfolithocholate est excrété dans les selles.
- Etre réoxydé en Acide Ursodésoxycholique, un Acide Biliaire Tertiaire.



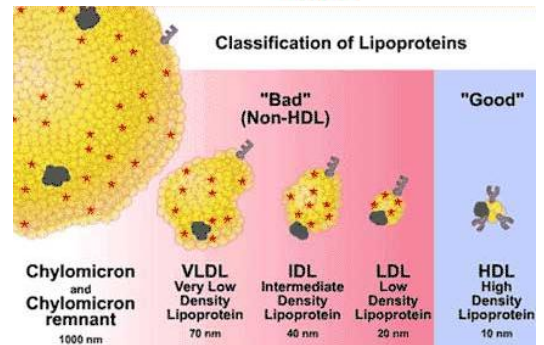
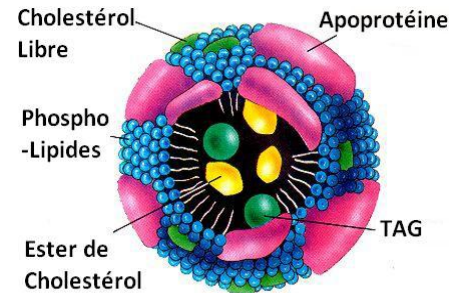
C) Le cycle Entéro-hépatique



3. Rôle hépatique dans le métabolisme des lipoprotéines

- Les **Lipoprotéines** sont des complexes hydrosolubles constitués de Protéines et de Lipides.
- Elles assurent le transport plasmatique des lipides.
- Les lipoprotéines diffèrent par leur taille, la quantité de cholestérol qu'elles transportent et leur liaison avec des apoprotéines.
- **Plusieurs types**: en fonction de leur **densité en protéines**, les **lipides** s'y trouvent en proportions variables.

NB : Leur taille varie en sens inverse de leur densité en protéine.



1. Chylomicron : TAG +++

Synthétisés par les entérocytes, passent dans la circulation sanguine et **apportent au foie les lipides provenant de l'alimentation** (synthétisés en postprandiale)

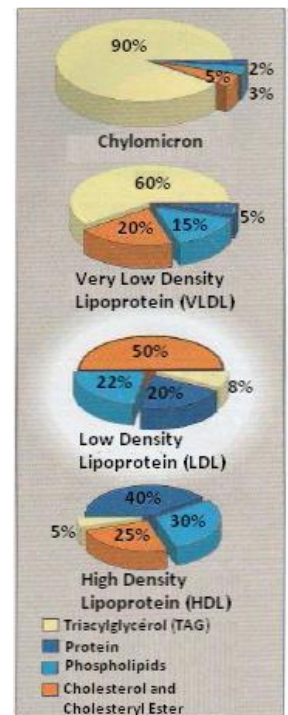
2. VLDL : très forte quantité de Lipides

3. LDL : fort % de Cholestérol

Les VLDL et les LDL sont produits dans le **Foie**. Ils transportent le **Cholestérol du Foie vers les tissus périphériques**.

NB : Les LDL sont produits à partir des VLDL

4. HDL : forte densité en protéines: transportent le Cholestérol des tissus périphériques vers le Foie, où il sera dégradé



III. Rôle de détoxification (traitement des déchets organiques: biotransformation)

Un certain nombre de substances qui sont soit endogènes (produits du métabolisme cellulaire) soit exogènes apportés par l'alimentation (dont les médicaments) sont des déchets organiques. Ces substances peuvent être potentiellement toxiques pour l'organisme, d'où leur élimination.

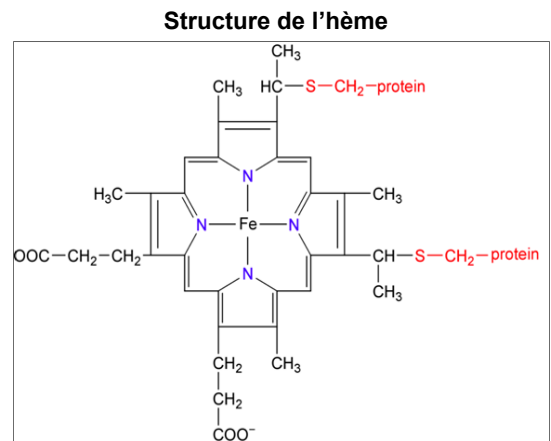
Pour certaines, il n'y a pas de problème majeur car elles sont hydrosolubles et sont donc éliminées dans les urines. Pour d'autres qui sont liposolubles, les substances vont être modifiées pour permettre leur élimination. Le foie n'est pas l'organe exclusif mais est essentiel, on peut le considérer comme l'usine qui traite les déchets.



1. L'élimination de l'azote (Cf; rôle dans le métabolisme des protéines)

2. La bilirubine (dégradation de l'hème)

- **La bilirubine:** est le principal produit de dégradation de l'**hème** (hémoprotéines: hémoglobine majoritairement, myoglobine, cytochromes, catalases...).
- Catabolisme : Système réticulo endothélial (**rate surtout, MO, foie**).
- **Problèmes dans l'élimination de l'hème:**
 - Le noyau porphyrine est hydrophobe et doit être solubilisé pour être excrété;
 - Le fer doit être conservé pour maintenir le pool de réserve et servir à la nouvelle synthèse de l'hème.



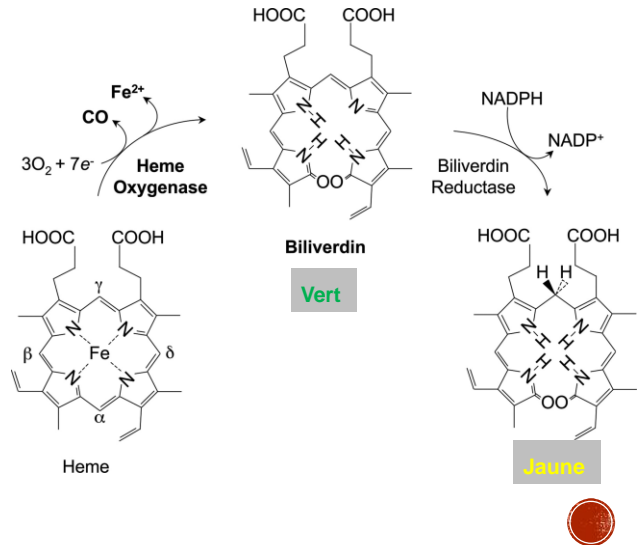
Groupement prosthétique des hémoprotéines;
structure tétrapyrrolique et atome de fer (Fe²⁺)



2. La bilirubine

Dégradation de l'hème

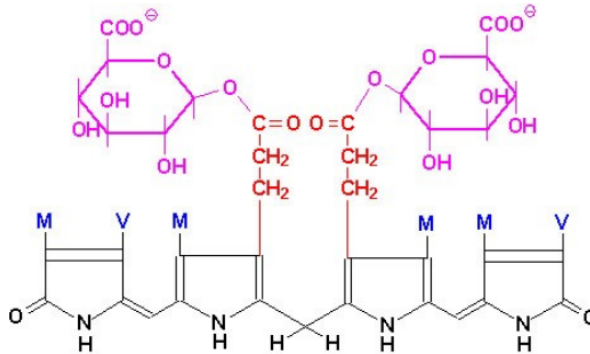
- **L'hème oxygénase** : ouvre le noyau de l'hème et à libérer le fer, libère du fer, du CO et de la biliverdine (pigment vert).
- **La biliverdine réductase**: transforme la biliverdine (une molécule ouverte) en bilirubine (neurotoxique à l'état libre) par réduction d'un pont méthylène



2. La bilirubine

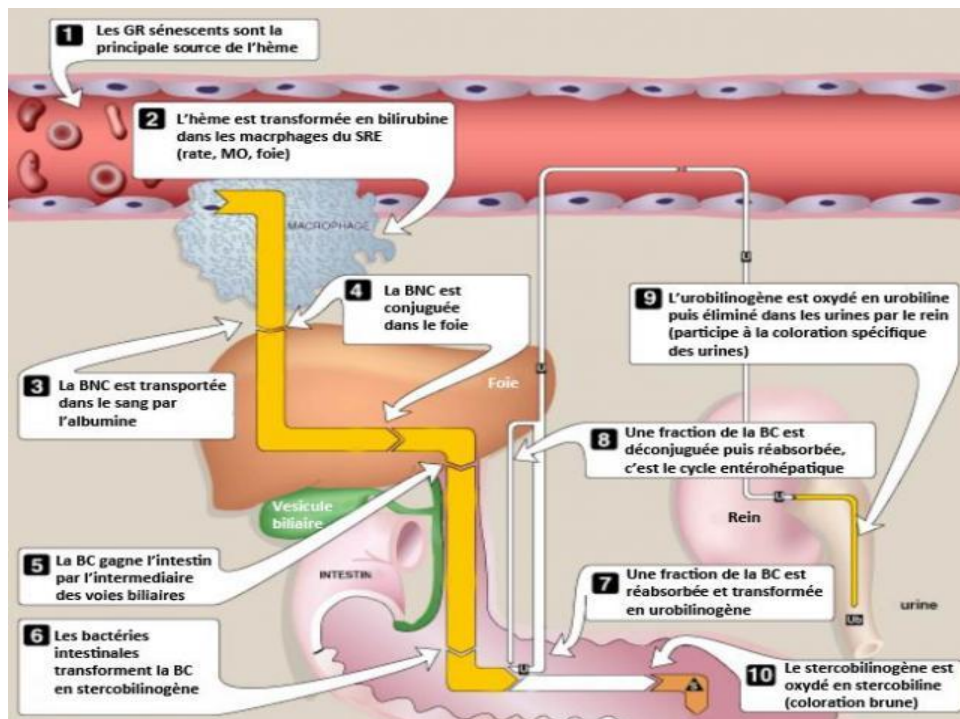
- La bilirubine (non conjuguée: BNC) est relarguée dans le plasma, liposoluble, elle se fixe donc à l'albumine et le foie s'occupe de son élimination.
- Au niveau de la membrane sinusoïdale des hépatocytes, il y a un système de captation du complexe bilirubine-albumine et permet à la bilirubine de pénétrer dans les hépatocytes.
- Dans le cytoplasme hépatocytaire, la bilirubine va être conjuguée avec **l'acide glucuronique** grâce à la **bilirubine-UDP-glucuronyl transférase**: deux molécules d'acide glucuronique sur une molécule: un diglucuronide de bilirubine (bilirubine conjuguée hydrosoluble: polaire).
- La bilirubine quitte facilement l'hépatocyte au niveau de la membrane canaliculaire par l'intermédiaire d'un transporteur MRP2 (Multi Drug Resistance Protein). Puis, il y a élimination dans la bile, dans l'intestin sous l'action des bactéries : Urobilinogène colore les urines en jaune. Stercobilinogène oxydé dans l'intestin qui colore les selles.

Conjugaison hépatique de la bilirubine



Dans les hépatocytes, l'enzyme **UDP-glucuronyl transférase (UGT1A1)** présente dans le RE lisse ajoute 2 groupements d'acide glucuronique à la bilirubine pour produire les conjugués **diglucuronides** (ou mono-) = **acylglucuronides** plus solubles dans l'eau.

L'augmentation de la solubilité aqueuse du tétrapyrrole facilite son **excrétion biliaire** avec les autres pigments biliaires.



- Formes plasmatique de la bilirubine:
 - **Bilirubine non conjuguée (BNC):** bilirubine '**libre**' ou '**indirecte**': liaison non covalente à l'albumine
 - **Bilirubine conjuguée (BC):** 'diglucuronoconjuguée' = soluble, non liée
 - **Bilirubine delta:** BC + Liaison covalente à l'albumine
- Bilirubine totale** } **Bilirubine directe**
- Dosage:** Dosage de la bilirubine totale
 Dosage de la bilirubine directe } Par différence: bilirubine non conjuguée

Causes d'hyperbilirubinémie

- Bilirubine non-conjuguée (indirecte)
 - **Augmentation de la production de bilirubine :** Hémolyse
Erythropoïèse inefficace
 - **Défaut de conjugaison :** Immaturité hépatique
Anomalies génétiques (maladie de Gilbert, Crigler Najjar)
- Bilirubine conjuguée (directe)
 - **Anomalies hépatocellulaires:** Cirrhose, hépatite, néoplasie
 - **Obstruction mécanique des voies biliaires**
 - **Extrahépatique :** Lithiase, atresie biliaire, néoplasme
 - **Intrahépatique :** Cirrhose

3. Métabolisme des xénobiotiques (biotransformation)

Un xénobiotique est une substance présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère : il n'est ni produit par l'organisme lui-même, ni par son alimentation naturelle.

En général, un xénobiotique est une molécule chimique polluante et parfois toxique à l'intérieur d'un organisme, y compris en faibles voire très faibles concentrations. Deux cas typiques de xénobiotiques sont les pesticides, et les médicaments, en particulier les antibiotiques.

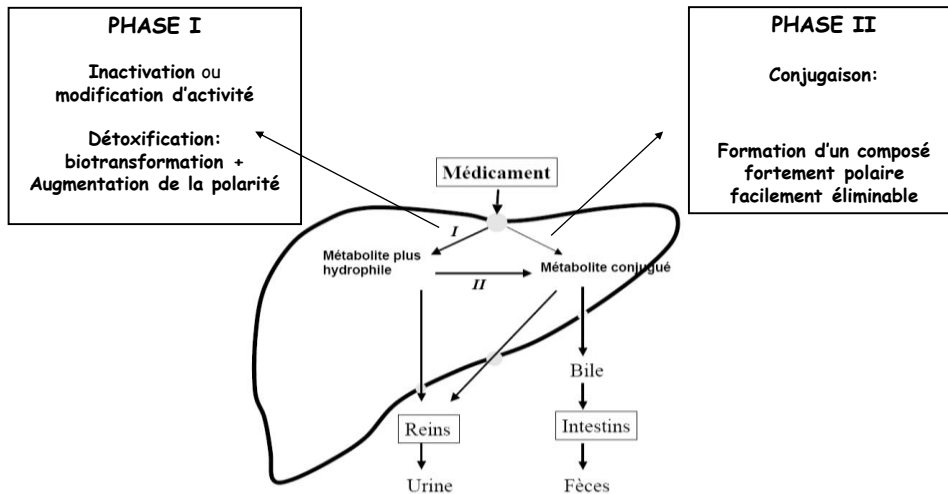
- S'ils sont hydrosolubles, ils sont éliminés par filtration simple au niveau du rein.
- Si ils sont liposolubles (pour agir à l'intérieur des cellules), ils vont devoir être transformés pour diminuer leur activité pharmacologique et pour pouvoir être éliminés : il y a une réaction de biotransformation des médicaments.
- Les enzymes impliquées sont présentes de façon plus importante dans le foie mais aussi dans d'autres organes tels que le rein, le poumon ou l'intestin (des organes qui sont en relation avec l'extérieur soit directement soit par l'intermédiaire de leurs sécrétions).
- Les réactions enzymatiques peuvent être classées en deux grandes catégories :

Phase I : réaction d'oxydoréduction

Phase II : réaction de conjugaison

- Il y a des médicaments qui peuvent être biotransformés uniquement avec la phase II.

3. Métabolisme des xénobiotiques (biotransformation)



Phase I : détoxification oxydative

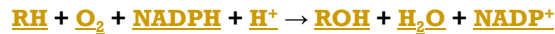
- ✓ Cette phase augmente la polarité ou la capacité de liaison des substrats pharmacologiques. Le plus souvent, l'activité enzymatique d'**oxydoréduction** sur le substrat a comme conséquence une **diminution de son activité**. Ces réactions d'oxydoréduction produisent des substrats plus polaires en général moins actifs.

Les réactions de phase I sont des réactions :

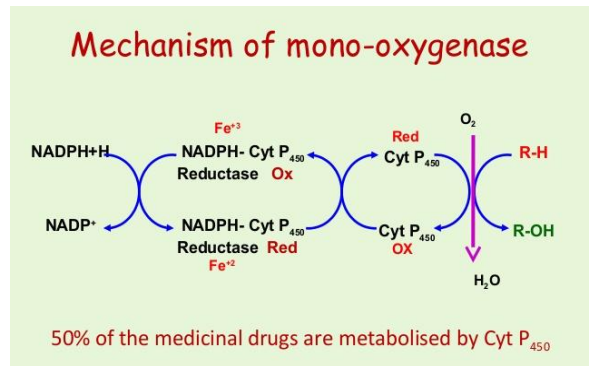
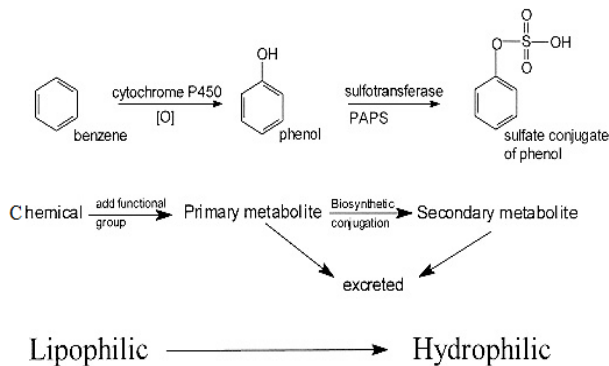
- **d'oxydation** : qui impliquent des mono-oxygénases telles que le cytochrome P450. Elles ont essentiellement lieu au niveau des microsomes hépatiques.
- **de réduction**: moins fréquentes.
- **d'hydrolyse** : qui ont lieu au niveau du rein, foie, intestin, poumon, plasma (estérases, amidases et peptidases.....).
- ✓ L'oxydation, la réduction et l'hydrolyse sont des **biotransformations** regroupées sous le terme de « **métabolisme de phase I** » qui conduit à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH₂) ou des carboxyles (-COOH).

Exemple: Le cytochrome P450 = CYP

Appartient à la superfamille de mono-oxygénase, ce sont des protéines à noyau hème qui catalysent des réactions d'oxydation (greffage d'un atome d'oxygène sur le substrat) nécessitant de l'oxygène et du NADPH et un groupe hydroxyle est formé.



Il existe un grand nombre d'isoenzymes du cytochrome P450 (57 isoenzymes identifiées chez l'Homme).



Phase II : réaction de conjugaison

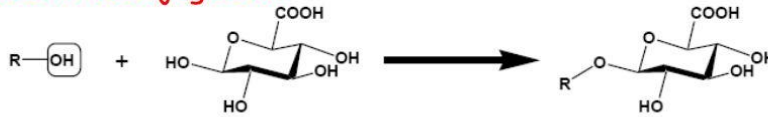
- ✓ Elle concerne la majorité des métabolites réactifs ou hydroxylés. Ils sont conjugués avec des substances endogènes telles que l'acide glucuronique, le glutathion, un certain nombre d'acides aminés, de sulfates.
- ✓ Le phénomène de conjugaison permet d'**augmenter l'hydrosolubilité**, de **diminuer l'activité pharmacologique** des médicaments.
- ✓ Les enzymes impliquées peuvent être localisées dans le cytosol, au niveau de la membrane de la mitochondrie et du RE.



Les réactions de phase II

Ce sont des réactions de conjugaison ➤ métabolites hydrosolubles

▪ Glucuronoconjugaison

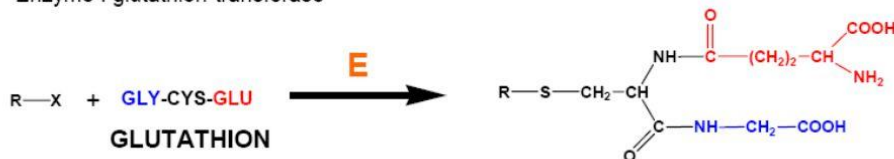


▪ Sulfoconjugaison



▪ Conjugaison au glutathion

Enzyme : glutathion-transférase



4. La fonction hématopoïétique

- Le foie participe à la fabrication de l'hémoglobine grâce à ses réserves en **Fer** et en vitamine **B₁₂**. Il stocke le Fer sous forme de **ferritine**.
- Lorsque l'organisme a besoin de Fer, il est libéré dans le sang associé à une protéine, la sidérophiline pour former la transferrine qui permet la formation de l'hémoglobine au niveau de la moelle osseuse.
- La vitamine **B₁₂** se combine avec le facteur intrinsèque et est stockée dans le foie (intervention dans la formation des hématies).