

METABOLISME DE L'EXERCICE

UV 303/308

METABOLISME DES LIPIDES

P.Pilardeau

METABOLISME DES LIPIDES

Dans le monde moderne les " graisses " et tout particulièrement le cholestérol, ont mauvaise presse. Beaucoup de contemporains restreignent aujourd'hui leur consommation de sauce, de gras, de crème, de charcuterie..., produits jugés indigestes, nocifs, toxiques même pour les plus intégristes d'en eux. Le cholestérol, bouc émissaire de la « male bouffe », concentre sur son seul nom les accusations malveillantes les plus diverses, au point que le patient affolé de tant de nocivité demande au praticien « est ce que j'ai du cholestérol ? ».

A côté de ces interdits, le sujet consomme sans arrière pensée, des œufs (riche en cholestérol), du lait ou des laitages plus ou moins écrémés, des quantités extravagantes de fibres, de très nombreux produits frits (poisson, steak, frites ...) ainsi qu'une multitude de plats préparés, acidifiés, conservés, aromatisés, trop salés, trop sucrés, émulsifiés, surgelés, colorés, stabilisés, vitaminés..., symphonie de E qui laisse rêveur.

Entre le tout bon, et le tout mauvais, existe un espace de liberté qui heureusement permet encore de se nourrir sans recette compliquée et surtout sans peser ses aliments

Les normes « mot détestable en général, mais plus encore en terme d'alimentation », concernant l'apport lipidique prévoient que les lipides devraient représenter 30 à 35 % de la ration calorique globale, avec 2/3 d'acides gras insaturés, et 1/3 d'acides gras saturés. Comme toutes normes, elles n'auront qu'un temps, et évolueront au grès des découvertes médicales, des cultures et des modes. Dans tous les cas, elles ne concernent qu'un petit dixième de la population mondiale, vivant à la fois dans un pays riche et suffisamment argentée pour pouvoir en profiter.

Les lipides alimentaires sont indispensables au bon équilibre énergétique, aux membranes et à la synthèse de très nombreuses hormones.

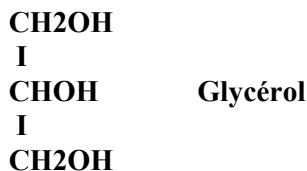
Dans l'organisme les lipides sont présents dans de nombreuses structures :

- Les phospholipides dans les membranes cellulaires et les plaquettes sanguines
- Les triglycérides dans les adipocytes
- Les cérébrosides et la myéline dans les structures nerveuses
- Le cholestérol comme précurseur hormonal, et élément de structure membranaire...

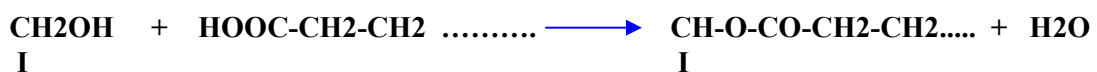
I METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

1-1 Définition

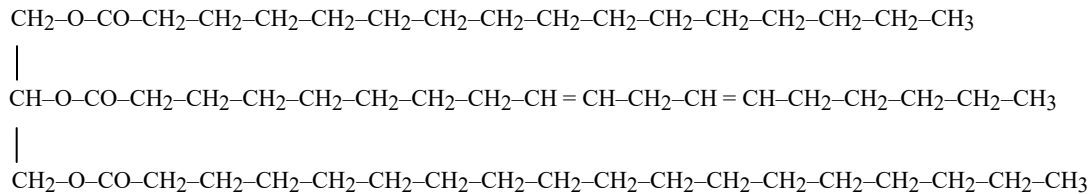
Les triglycérides sont constitués d'un noyau glycérol estérifié par trois liaisons alcool/carboxyle de trois acides gras.



Liaison ester



Triglycéride



Les triglycérides animaux présentent la particularité d'être constitués d'acides gras relativement pauvres en doubles liaisons. Inversement, les triglycérides issus des végétaux contiennent, suivant le type de plante, un nombre beaucoup grand de doubles liaisons.

1-2 Apport exogène de triglycérides

Les triglycérides ingérés sont hydrolysés dans l'intestin grâce à la colipase et à la lipase, après solubilisation par les sels biliaires.

1-2-1 Absorption intestinale

L'absorption intestinale concerne le glycérol et les acides gras libres quand ils sont à longue chaîne, mais peut également être réalisée sous forme de mono ou de diglycérides, si les chaînes estérifiées sont courtes.

Les acides gras, captés par les entérocytes, participent la synthèse **de nouveau triglycérides**, puis sont extrudés dans le système lymphatique. **Associés à des lipoprotéines, ils forment des chylomicrons, grosses particules riches en triglycérides, cholestérol et phospholipides.**

1-2-2 Transport plasmatique

La synthèse des chylomicrons est réalisée par les cellules intestinales. Ces lipoprotéines sont constituées de triglycérides, de phospholipides, de cholestérol, d'un agent solubilisateur plasmatique, l'Apo B48, et des sécrétions biliaires réabsorbées.

Les chylomicrons sont très riches en Apo B (23%), C3 (36%) et C1 +C2 (30%).

La fraction protéique (Apo B 48) est synthétisée dans le réticulum par les ribosomes. Elle est ensuite associée aux lipides dans le réticulum lisse avant d'être excrétée via l'appareil de Golgi.

Dans la circulation, les chylomicrons **fixent à la périphérie de leur structure des apolipoprotéines E et C, originaires des HDL.**

Les chylomicrons distribuent les triglycérides et une partie de leur cholestérol à l'ensemble des adipocytes de l'organisme, avant d'être captés par le foie sous forme de « résidus de chylomicrons ».

1-3 Synthèse endogène de triglycérides

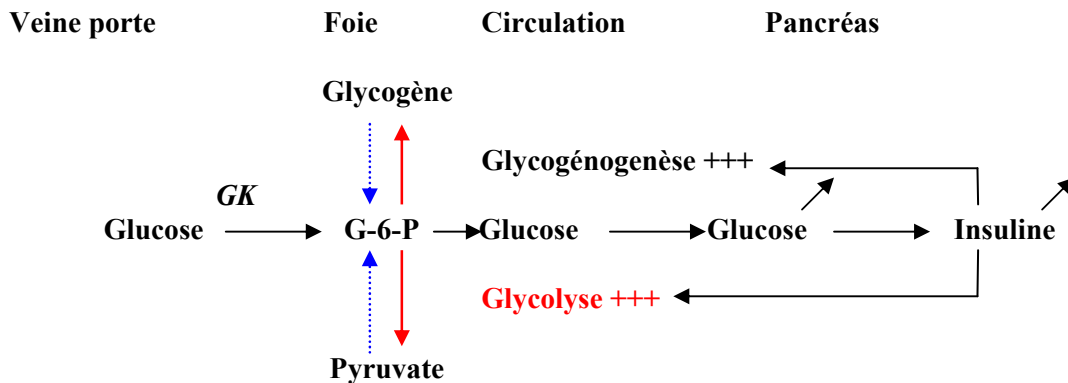
La lipogenèse peut être théoriquement réalisée par de nombreux tissus (hépatique, adipeux, rénal, musculaire ...) **mais c'est le foie qui assure la plus grande partie de la synthèse quand les apports de glucides sont importants et répétés. La lipogenèse ne peut avoir pour substrat qu'un hydrate de carbone.**

1-3-1 Mise en route de la lipogenèse

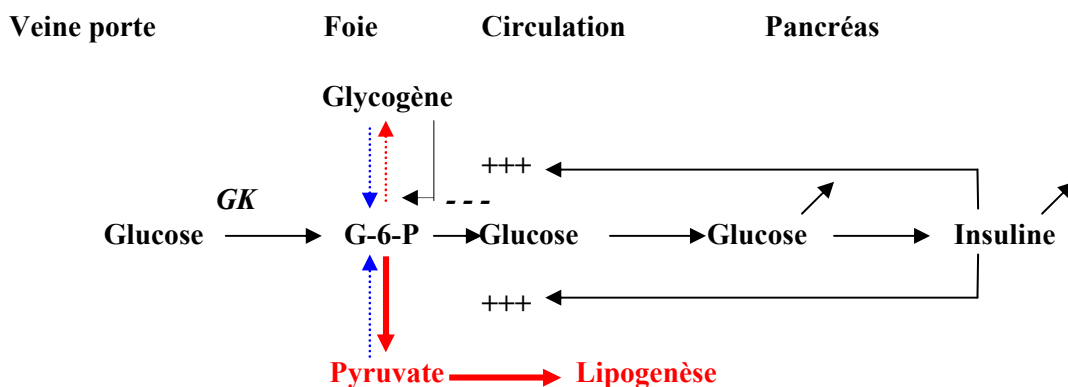
Les **glucides** apportés par la veine porte sont transformés dans l'hépatocyte en G-6-P, qui sera rapidement déphosphorylé en glucose destiné à gagner la circulation sanguine.

L'augmentation rapide de la glycémie stimule alors la sécrétion d'insuline (environ 3/4h après l'ingestion des sucres).

L'insuline, via l'AMPc intracellulaire active la glycogénogenèse et la **glycolyse hépatocytaire**.



Quand les réserves de glycogènes sont reconstituées, la glycogénogenèse se trouve rétro inhibée, tandis que la presque totalité du G-6-P hépatocytaire se trouve utilisé par la glycolyse.



Le pyruvate formé en grande quantité, est décarboxylé en Acétyl CoA dans la mitochondrie, et donne, par condensation avec une molécule d'oxaloacétate, du citrate, premier métabolite de la synthèse des lipides.

La répétition des prises alimentaires sucrées aboutit rapidement à un excès pondéral, puis à l'obésité.

1-3-2 Lipogenèse

La lipogenèse consiste à synthétiser des acides gras à partir des acétyles CoA provenant des hydrates de carbone. Comme toute synthèse réductrice, la lipogenèse se déroule dans le cytoplasme hépatique et nécessite la présence de substances réductrices (**NADPH2**) et d'énergie (**ATP**).

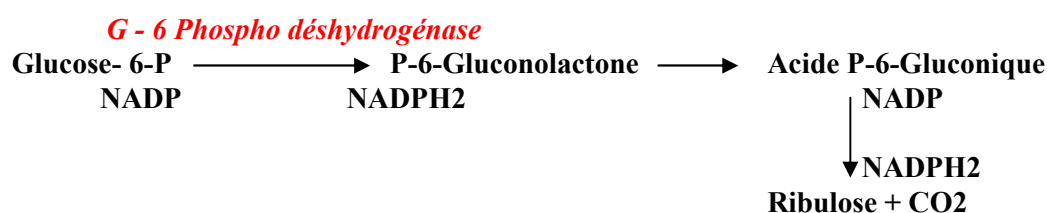
1-3-2-1 Origine des NADPH2

Le NADPH réducteur a essentiellement pour origine **la voie des pentoses**, et à un moindre degré **l'isocitrate déshydrogénase** ou **l'enzyme malique**. Ce dernier permet de transformer le malate issu de l'oxaloacétate en pyruvate. Dans le cas de l'intoxication éthylique les NADPH2 peuvent provenir de la déshydrogénation de l'alcool.

+ Voie des pentoses phosphates

La voie des pentoses est présente dans toutes les cellules, y compris dans le globule rouge. L'objet de cette voie est de fournir les **pentoses** indispensables aux synthèses des acides nucléiques.

Deux réactions de la voie irréversible fournissent du NADPH2.



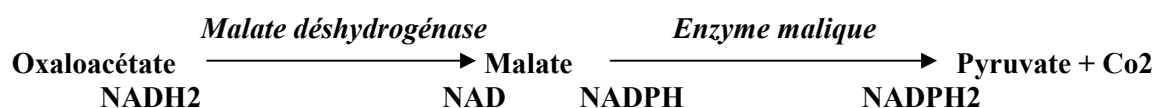
+ Isocitrate déshydrogénase

L'*isocitrate déshydrogénase cytoplasmique* permet la formation d'un NADPH2



+ Enzyme malique

L'*enzyme malique* est une enzyme cytoplasmique qui utilise de l'oxaloacétate comme substrat.



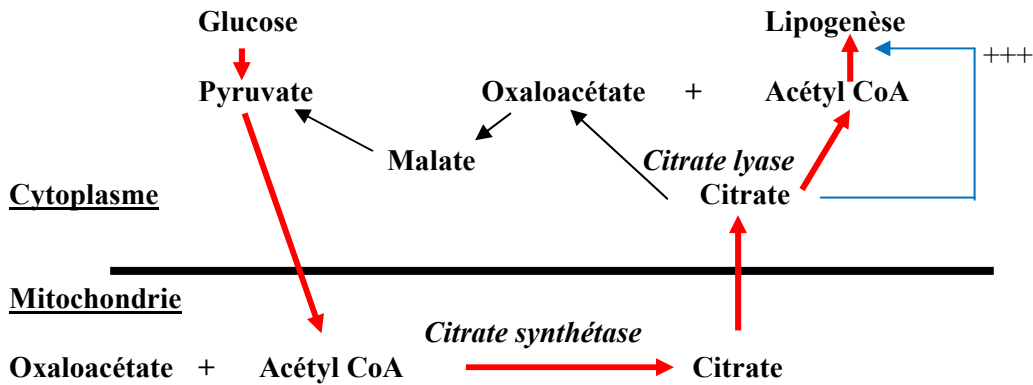
Ces trois voies de fourniture du NADPH réducteur, **ont toutes pour origine possible le glucose**.

1-3-2-2 Origine des acétyl CoA

L'**origine essentielle de l'acétyl CoA est le pyruvate** issu de la glycolyse (trente pour cent du glucose ingéré peut être transformé en acides gras). L'acétyl CoA ne pouvant franchir la membrane mitochondriale, le pyruvate est métabolisé dans la mitochondrie en citrate qui présente la particularité de pouvoir franchir la membrane mitochondriale.

Dans le cytoplasme le citrate est dégradé en oxaloacétate et acétyl CoA par la citrate lyase.

L'oxaloacétate peut être transformé en malate et donner par le biais de l'enzyme malique du NADPH2.

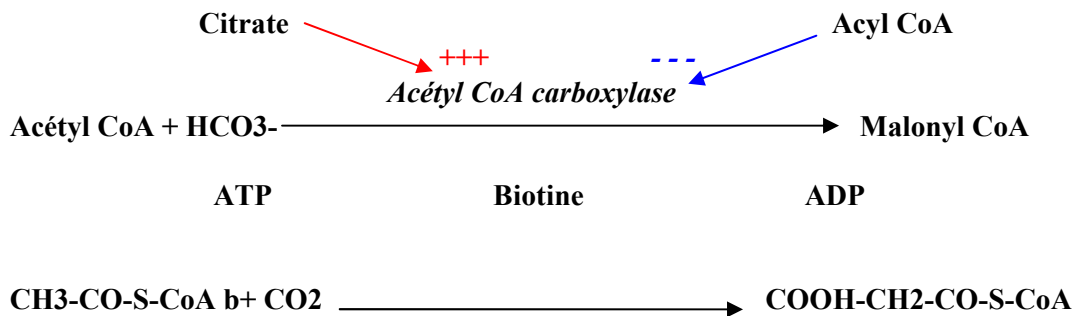


1-3-2-3 Synthèse des acides gras

La lipogenèse débute par la formation d'une molécule de malonyl CoA par fixation d'un radical carbonate sur un Acétyl CoA.

* Synthèse du malonyl CoA

Cette réaction dépend de l'acétyl CoA carboxylase, enzyme complexe nécessitant la présence de biotine, de *biotine carboxylase* et la *transcarboxylase*.



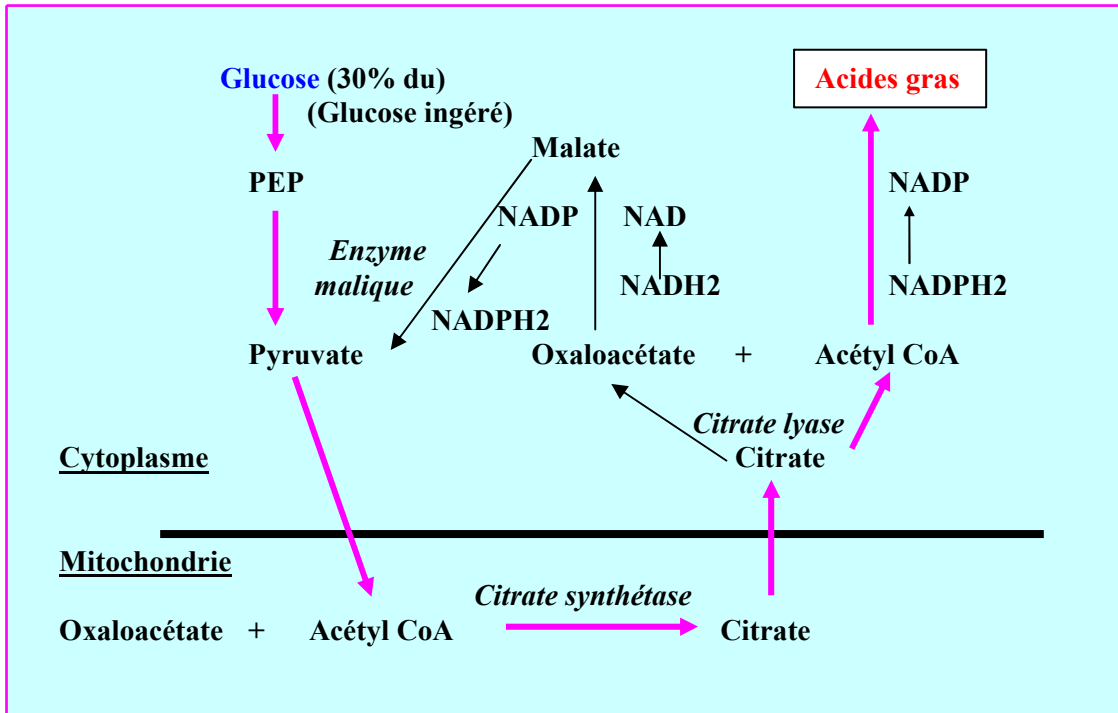
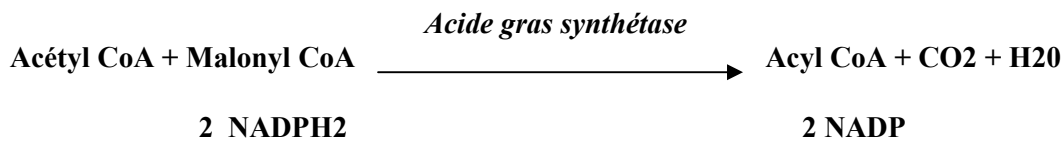
Il s'agit d'une **enzyme allostérique** activée par le citrate et inhibée par les Acyl CoA à longue chaîne.

Le citrate est le précurseur des acétyl CoA cytoplasmiques, ce qui revient à dire que la réaction est activée par un substrat.

Les Acyl CoA sont les produits terminaux de la synthèse. Il s'agit donc d'une rétro-inhibition par le produit. Cette régulation permet d'éviter le cycle futile **Synthèse/catabolisme**.

* Synthèse des Acyl CoA

A partir de l'acétyl CoA, du malonyl CoA et du NADPH2, *l'acide gras synthase* va réaliser l'allongement de la chaîne, deux carbones par deux carbones jusqu'au palmitate en libérant à chaque étape un CO2.



1-3-2-4 Modification de structure des acides gras

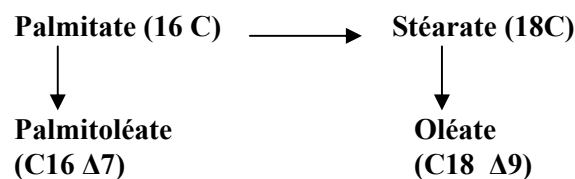
Certains acides gras vont subir des modifications de structure : **désaturation et élongation**. Ces modifications sont essentielles, car certains types d'acides gras peuvent devenir des éléments limitants de la synthèse des triglycérides et des phospholipides.

1-3-2-4-1 Elongation

Au niveau du réticulum endoplasmique, certains acides gras, saturés ou insaturés peuvent, en présence de malonyl CoA et de NADPH₂, être l'objet d'une élongation (jusqu'à 26 carbones).

1-3-2-4-2 Désaturation

L'hépatocyte synthétise très facilement du palmitoléate et de l'oléate à partir de l'acide palmitique.



Les hépatocytes qui désaturent facilement les acides gras en aval du C9 sont incapables de le faire en amont. Ainsi les acides linoléiques (C Δ 18 6-9) et linoléique (C Δ 18 3-6-9) ne

peuvent pas être synthétisés et doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation. Ils sont indispensables, il s'agit des très fameux ω 3 et ω 6.

Par désaturation l'hépatocyte peut synthétiser de l'acide γ -linoléique (C Δ 18 6-9-12)
Par désaturation et élongation :

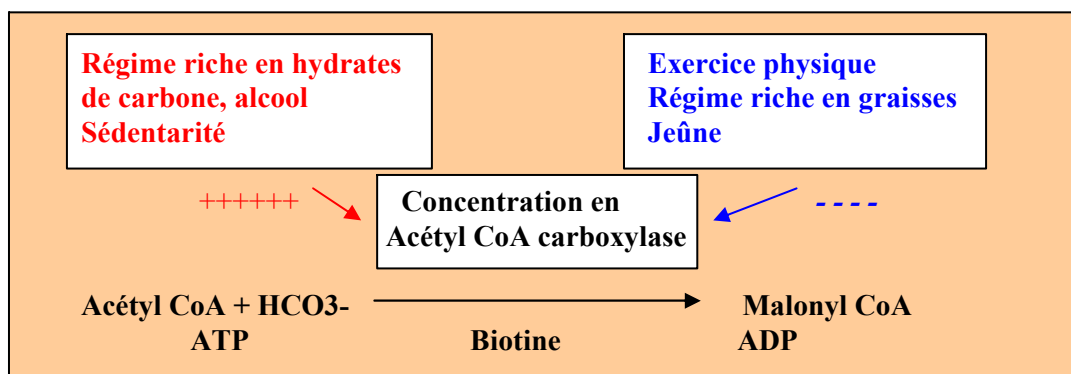
L'acide homo linoléique (C20 Δ 6-9)
L'acide homo γ -linoléique (C20 Δ 6-9-12)
Arachidonique (C20 Δ 6-9-12-15).

1-3-3 Régulation de la lipogénèse

Effet adaptatif

Cet effet porte sur l'**Acétyl CoA carboxylase**. Il s'agit d'une enzyme adaptative dont la concentration intracellulaire est susceptible de varier en fonction des conditions nutritionnelles.

L'état de jeûne, les régimes riches en graisse, l'exercice et le diabète, diminuent la concentration, tandis que les régimes riches en hydrates de carbone, la sédentarité, l'alcoolisme tendent à augmenter sa concentration.



Effet hormonal

Il est essentiellement le fait de l'**insuline**. Cette dernière active en effet la glycolyse hépatique à l'origine du pyruvate et des donc des acétyl CoA nécessaires, et favorise le transport des acides gras vers les cellules adipeuses.

L'alimentation joue donc un rôle très important sur la lipogénèse hépatique. **L'absorption massive et régulière de produits sucrés (grignotage) est très rapidement à l'origine d'une obésité par stimulation itérative de l'insuline.** Cette technique est utilisée pour la fabrication du foie gras d'oie ou de canard.

Le gavage de ces animaux avec du maïs concassé aboutit en quelques jours (10 à 15 jours à une stimulation considérable de la lipogénèse et à un « engorgement » des hépatocytes, incapables d'exporter aussi vite ces triglycérides vers les tissus périphériques.

La stéatose hépatique, premier stade de la cirrhose alcoolique, répond à un phénomène semblable (l'apport d'alcool produit des aldéhydes et les substances réduites nécessaires à la lipogénèse).

Pour accélérer la stéatose hépatique des canards, certains éleveurs peu scrupuleux, n'hésitent pas à « doper » la stéatose de leurs volailles en réalisant des intramusculaires d'alcool.

A l'inverse, le jeûne permet, en augmentant la **glucagonémie** de freiner la synthèse des acides gras.

Effet de l'exercice

L'exercice physique freine la lipogenèse du fait de l'augmentation régulière des **catécholamines plasmatiques**.

Régulation allostérique

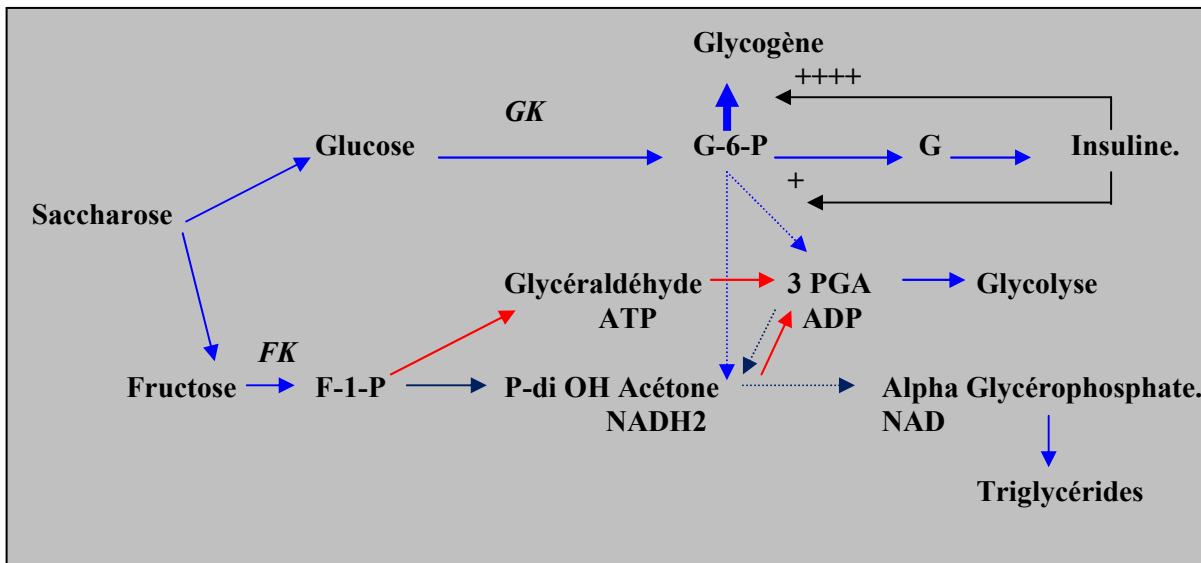
La régulation allostérique porte sur la première enzyme de la lipogenèse, l'*Acétyl CoA carboxylase*, dont l'action est modulée par les concentrations en Acyl CoA et en citrate cytoplasmique.

1-4 Synthèse des triglycérides dans le foie

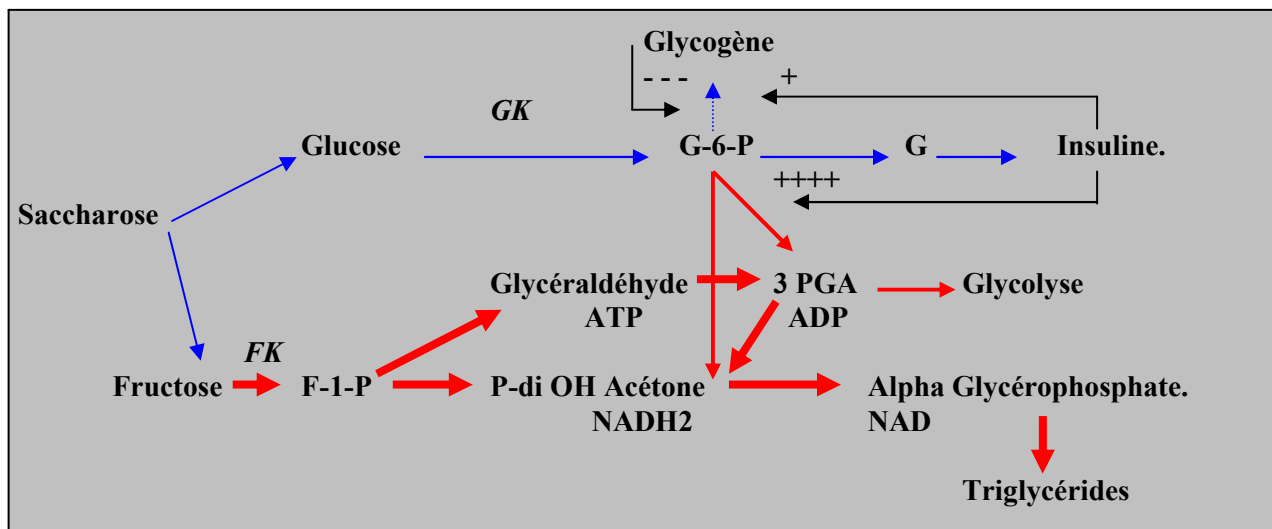
Les acides gras exogènes et les acides gras endogènes, sont fixés dans l'hépatocyte à de l'**Alpha Glycérophosphate**.

1-4-1 Origine de l'Alpha Glycérophosphate

Le pool hépatocytaire de l'Alpha Glycérophosphate est en équilibre avec celui des trioses phosphates issus de la glycolyse. Si physiologiquement, le glucose est faiblement impliqué dans la synthèse de l'Alpha Glycérophosphate, il n'en est pas de même pour le fructose, précurseur essentiel de ce produit.



Formation de l'Alpha Glycérophosphate après un repas équilibré chez un sujet préalablement à jeun (réserves de glycogène à reconstituer)



Formation de l'Alpha Glycérophosphate après un repas riche en hydrates de carbone chez un sujet présentant déjà des réserves glycogéniques importantes.

1-4-2 Origine des acides gras

Les acides gras disponibles pour la synthèse des triglycérides hépatiques peuvent provenir :

Des acides gras issus de l'hydrolyse des **triglycérides apportés par les chylomicrons**.

Des acides gras issus de l'**hydrolyse des triglycérides résiduels provenant des LDL et IDL** captées par le foie.

De la synthèse de **ново à partir des hydrates de carbone**

De l'hydrolyse des **phospholipides**

1-4-3 Synthèse des triglycérides par le foie

La captation des acides gras est extrêmement rapide. Ils sont immédiatement activés par les **Acyl Thiokinase** en **Acyl CoA**. Les Acyl CoA sont très rapidement **estérifiés** et incorporés dans un pool de triglycérides et de phospholipides.

Le jeûne (Glucagon) et le déficit en insuline, augmentent le flux des acides gras libres vers le foie où ils seront oxydés ou transformés en **corps cétoniques**, alors que la voie de sécrétion des triglycérides sous forme de VLDL est fortement diminuée. Cependant, une entrée massive d'acides gras dans le foie peut maintenir une production de triglycérides circulants supérieure à la normale.

Inversement, une **hyperglycémie, un hyperinsulinisme ou un hypercorticisme**, stimulent la sécrétion des VLDL dans le plasma.

1-5 Triglycérides plasmatiques

Dans le foie les acides gras sont estérifiés sur le glycérol, puis exportés vers les tissus périphériques par les VLDL

La synthèse hépatique des VLDL est pratiquement identique à celle des chylomicrons (il s'agit dans ce cas de l'Apo B 100). Sécrétés dans l'espace de Disse, les VLDL gagnent la circulation générale par les capillaires sinusoides du foie. Comme les chylomicrons, les VLDL fixent à leur

périphérie des Apo E et C originaires des HDL. Ces lipoprotéines sont formées d'un mélange complexe d'apoprotéines B (36%), C1, C2, C3 (40%) et E (13%).

Les VLDL sont soumis, lors de leur passage dans les capillaires sanguins à l'action de la **lipoprotéine lipase tissulaires**. Celle-ci nécessite pour son activité la présence de phospholipides et d'**Apo C2**. Sous l'action de cette enzyme la plus grande partie des triglycérides contenus dans le VLDL sont captés par les adipocytes. Le VLDL se transforme peu à peu en IDL dont la taille est nettement plus faible que celle des VLDL.

L'apoprotéine C est refixée au HDL, tandis que l'Apo E reste en place. La composition des IDL est très différente de celle des VLDL du fait de la libération des triglycérides dans les adipocytes, ce phénomène tend à augmenter proportionnellement la quantité de cholestérol.

Les IDL peuvent être soit captées par le foie (récepteur de l'Apo E) soit être transformées en LDL.

Les LDL peuvent être issues des VLDL via les IDL, mais aussi directement sécrétées par le foie. La demi-vie d'une LDL est d'environ 2 jours $\frac{1}{2}$ dans la circulation. L'apoprotéine la plus représentée est l'Apo B (98%).

La lipoprotéine lipase tissulaire est activée par l'insuline. Cette activation permet de transférer de grandes quantités de triglycérides du VLDL à l'adipocyte. Il est à noter que certains adipocytes (hanches, fesses, cuisses) présentent une lipoprotéine **lipase sensible aux oestrogènes**. Lors de la puberté, l'augmentation des oestrogènes, est responsable de l'apparition de la forme gynoïde.

1-6 Stockage

Il n'existe pas de stockage des acides gras. Après réestérification sur de l'alpha glycérol, les lipides sont mis en réserve sous forme de **triglycérides dans les cellules adipeuses**, dont il existe plusieurs types :

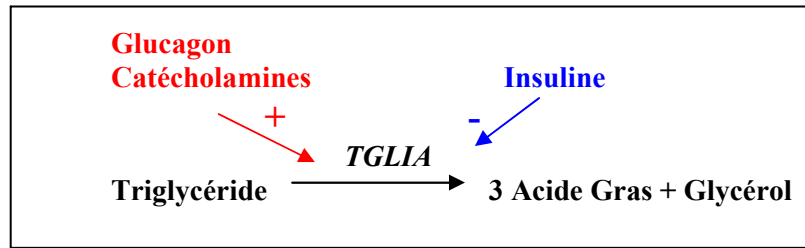
Les cellules destinées au métabolisme énergétiques sensibles aux **catécholamines, au glucagon et à l'insuline,**

Les cellules destinées à la reconnaissance sexuelle intra-spécifique sensibles aux **oestrogènes et à la prolactine.**

Les cellules contenant de la graisse brune dont le métabolisme est en rapport avec le nyctémère et les saisons (chez les animaux hibernants ces triglycérides assurent la survie de l'animal pendant toute la saison froide).

Une fois stockés sous forme de triglycérides dans les adipocytes, les lipides ne peuvent être remis en circulation, pour leur utilisation périphérique, qu'après leur hydrolyse en acides gras.

Cette réaction est réalisée par une enzyme hormono-sensible, la triglycéride lipase intra adipocytaire. **Lors de l'allaitement, la concentration élevée de prolactine stimule la triglycéride lipase adipocytaire et notamment celle des cellules responsables de l'aspect gynoïde (cuisses, fesses...).**



L'exercice physique active cette réaction (augmentation des catécholamines et baisse de l'insuline). La consommation répétée de sucreries induit un hyperinsulinisme et donc une freination de cette enzyme, favorisant ainsi le stockage des graisses synthétisées par le foie.

Les acides gras libérés gagnent les muscles en activité, via la circulation sanguine (les acides gras à courte chaîne sont solubles dans le plasma, les acides gras à plus longue chaîne peuvent être véhiculés par l'albumine).

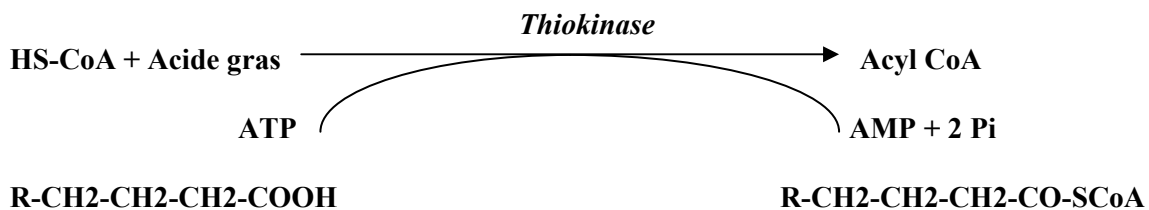
1-6 Utilisation périphérique des acides gras

Les acides gras sont, de part leur nature lipidique, solubles dans la membrane. Ils traversent les membranes des cellules périphériques sans difficulté.

Dès leur passage membranaire, ils sont « **activés** » par fixation sur leur extrémité carboxyle d'un CoA. **Une fois activés les Acyl CoA ne peuvent plus franchir de membrane.**

1-6-1 Activation des acides gras

La première étape de la lipolyse est cytosolique, elle consiste à activer l'acide gras par fixation d'un SH-CoA, réaction catalysée par la thiokinase. Une molécule d'ATP est nécessaire à cette activation (utilisation de deux liaisons riches en énergie).



La fixation d'un radical CoA, empêche tout franchissement de membrane, qu'il s'agisse de la membrane cellulaire ou de la double membrane mitochondriale.

Un subterfuge est donc nécessaire pour faire pénétrer l'Acyl CoA dans la mitochondrie, lieu de la Bêta oxydation.

L'Acyl CoA ne pouvant franchir la paroi mitochondriale. Il est transféré dans la mitochondrie grâce à un complexe enzymatique, l'acylcarnitine translocase et un transporteur, la L carnitine.

1-6-2 Système de transfert transmitochondrial

La **carnitine** est présente dans de nombreux tissus et tout particulièrement dans le tissu musculaire. Elle permet le franchissement de la membrane mitochondriale aux acides gras à longue chaîne.

Très utilisée ces dernières années par l'ensemble du monde sportif et les jeunes femmes rondelettes, pour favoriser l'utilisation du « gras » au niveau de la bêta oxydation mitochondriale, la

L Carnitine ne semble pas présenter un réel pouvoir sur l'énergétique musculaire, et ne figure pas, pour cette raison dans la liste des produits dopants. Son adjonction aux produits diététiques pour sportifs est maintenant interdite (pour publicité mensongère).

La L carnitine est présente dans de nombreux aliments, mais tout spécialement dans les tissus animaux comme la viande de bœuf (50 à 70 mg/100g), le mouton (200 mg/100 g), ou les abats (cœur 60 mg foie 2 à 5 mg). Les végétaux contiennent rarement plus de 1 à 2 mg/100 g de carnitine. L'apport moyen journalier est de 100 à 300 mg. La carnitine est absorbée au niveau du grêle (duodénum, iléon) grâce à un transporteur spécifique actif sodium dépendant mais aussi de façon passive lors des fortes concentrations intestinales.

La carnitine est également synthétisée dans le foie, le rein et le cerveau à partir de deux acides aminés essentiels, la **méthionine et la lysine**. Les régimes déséquilibrés ou pauvres en lysine peuvent être à l'origine d'une diminution de synthèse de la carnitine.

1-6-2-1 Transport membranaire

La carnitine est intégrée dans le muscle grâce à un transporteur actif spécifique sodium dépendant. L'affinité de ce transporteur pour la carnitine est plus importante pour les muscles rouges dont le contenu en mitochondries et en enzymes oxydatifs est plus grand.

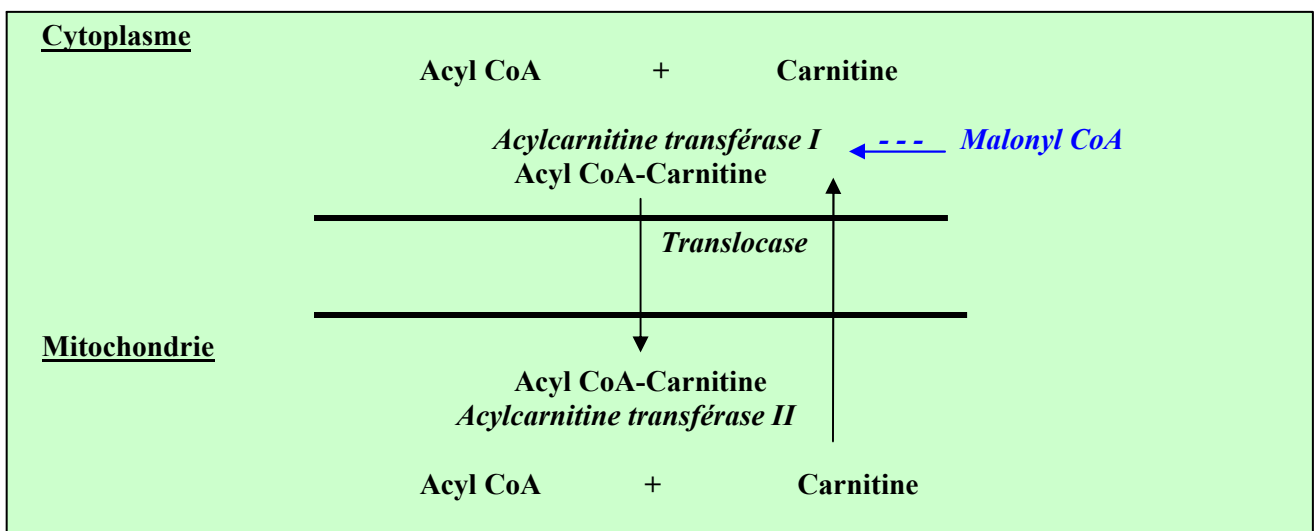
Ce transporteur n'est que partiellement inhibé par les inhibiteurs de la glycolyse et de la phosphorylation oxydative.

1-6-2-2. Rôles biologiques

Deux types de fonctions peuvent être décrites, le franchissement de la membrane mitochondriale et la stimulation enzymatique.

= Franchissement de la membrane mitochondriale

Le rôle majeur de la carnitine est de permettre le passage des acides gras à longues chaînes à travers la membrane mitochondriale. Cette opération est réalisée grâce aux acylcarnitine transférase I et II.



L'Acyl-CoA est d'abord fixé sur la carnitine par l'*Acylcarnitine transférase I*. Le complexe franchit alors les membranes grâce à une translocase, pour enfin libérer l'Acyl-CoA dans la mitochondrie sous l'action de l'*Acylcarnitine transférase II*.

Régulation

La carnitine palmitoyltransférase I (CPT I) est la seule enzyme capable de réguler l'entrée des acides gras dans la mitochondrie.

Dans le foie, la carnitine palmitoyltransférase I (CPT I) est inhibée par le **malonyl CoA** et par les intermédiaires de la synthèse des acides gras. Cette inhibition permet d'éviter un cycle futile entre la bêta oxydation et la synthèse des acides gras.

Dans le muscle, où la concentration en malonyl CoA est faible, le pouvoir de ce dernier est potentialisé par une grande affinité de la CPT I pour cet effecteur.

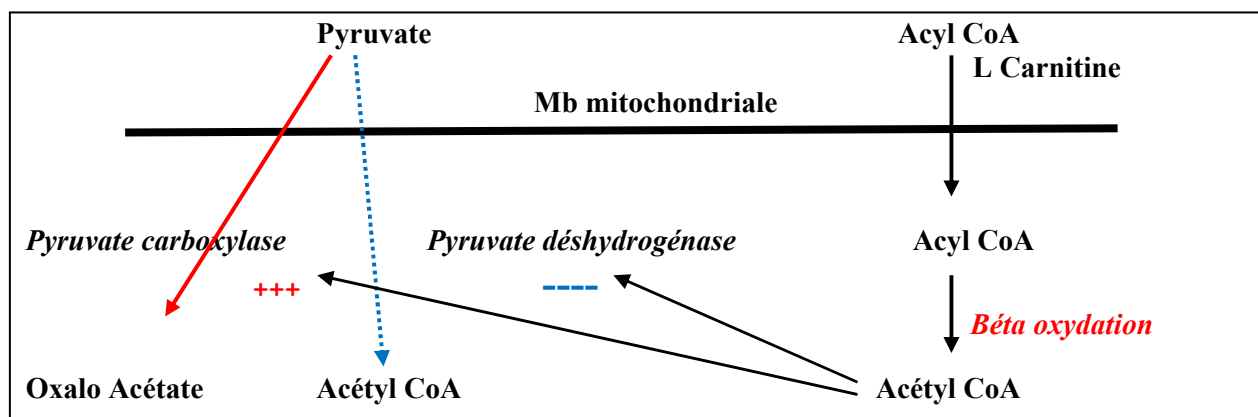
La carnitine palmitoyltransférase I est activée pendant la période de jeûne, lors de l'hyperthyroïdie, du diabète et de l'exercice physique.

La carnitine acétyltransférase localisée dans la membrane mitochondriale permet le franchissement des acétyl CoA et des propionyl CoA. Son affinité est plus faible pour les acyl CoA. Son activité dans les mitochondries musculaires et cardiaques est très élevée.

= Régulation enzymatique

La L carnitine régule indirectement l'activité de la pyruvate déshydrogénase en modifiant la valeur du rapport acétyl CoA/CoA (Augmentation des Acétyl CoA, diminution du SH-CoA), donc l'utilisation du glucose dans le cycle de Krebs.

Une partie du pyruvate transformé en acétyl CoA peut différer son entrée dans le cycle tricarboxylique et être stockée sous forme d'acétyl-carnitine. Dans ce cas la pyruvate déshydrogénase se trouve freinée.



Pendant l'activité physique ou le jeûne, l'augmentation des Acétyl CoA provenant des acides gras, freine la Pyruvate déshydrogénase et active la pyruvate carboxylase, fournisseuse d'oxaloacétate destiné au cycle de Krebs.

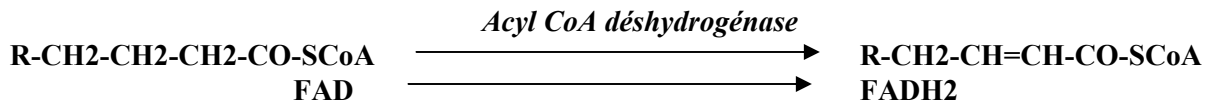
1-6-3 Bêta oxydation

La bêta oxydation débute dès que l'Acyl CoA est libéré dans la mitochondrie. Deux carbones sont retranchés de l'extrémité carboxylée de l'Acyl CoA, donnant à chaque séquence, un acétyl CoA.

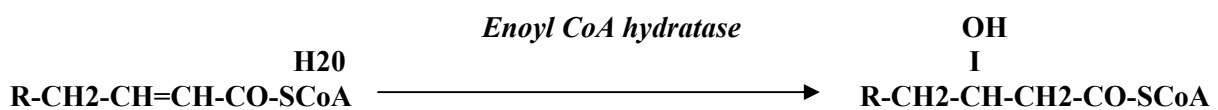
Chaque cycle comprend quatre réactions enzymatiques dont deux déshydrogénases. Les acétyl CoA formés entrent dans le cycle de Krebs tandis que les **NADH2 et FADH2 sont oxydés dans la chaîne respiratoire.**

1-6-3-1 Acides gras saturés

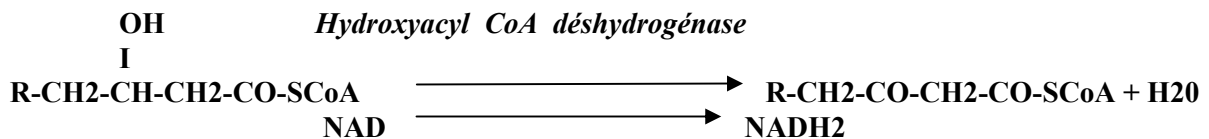
* Déshydrogénation de l'Acyl CoA



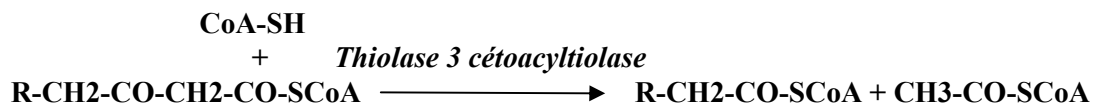
* Hydratation de la molécule



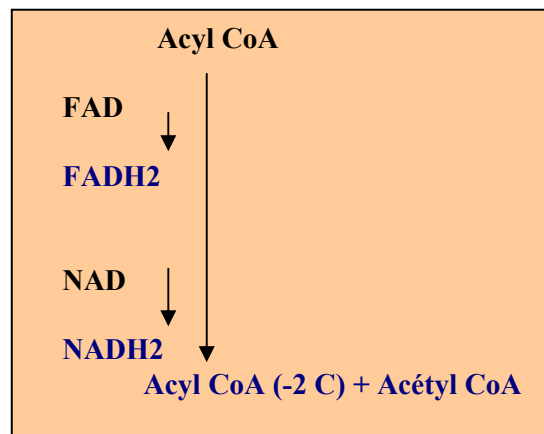
* Oxydation de l'hydroxyacyl



* Libération de l'Acétyl CoA



Résumé de la bêta oxydation



Pour une molécule de palmitate, 131 ATP sont synthétisés. Si l'on déduit les 2 liaisons riches en énergie nécessaires à l'activation le total est de 129 ATP.

1-6-3-2 Oxydation des acides gras insaturés

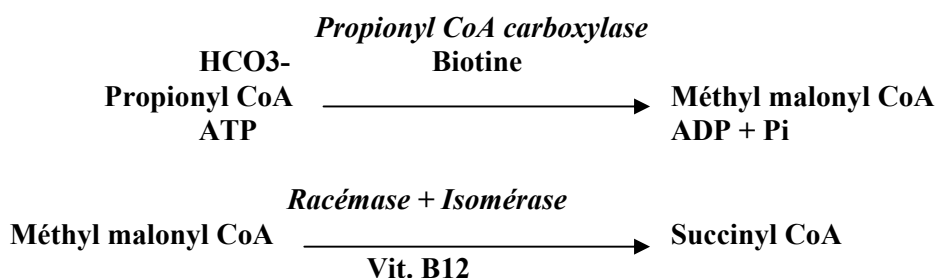
L'oxydation de la chaîne carbonée est identique jusqu'à la première double liaison. Toutes les doubles liaisons sont mises sous forme " trans " par une isomérase avant la libération d'un acétyl CoA.

Une déshydrogénase et une réductase à NADP, permettent la récupération de deux hydrogènes. La bêta oxydation classique reprend jusqu'à la double liaison suivante.

1-6-3-3 Oxydation des acides gras à chaîne impaire de carbones

Le début de l'oxydation est identique à celle décrite pour les chaînes à nombre pair de carbone jusqu'à l'obtention d'une chaîne à trois carbones (propionyl CoA).

L'adjonction d'un nouveau carbone grâce à l'action de la *propionyl CoA carboxylase* permet l'allongement de la chaîne en méthyl malonyl CoA puis, par isomérisation, en succinyl CoA qui rejoint le cycle tricarboxylique.



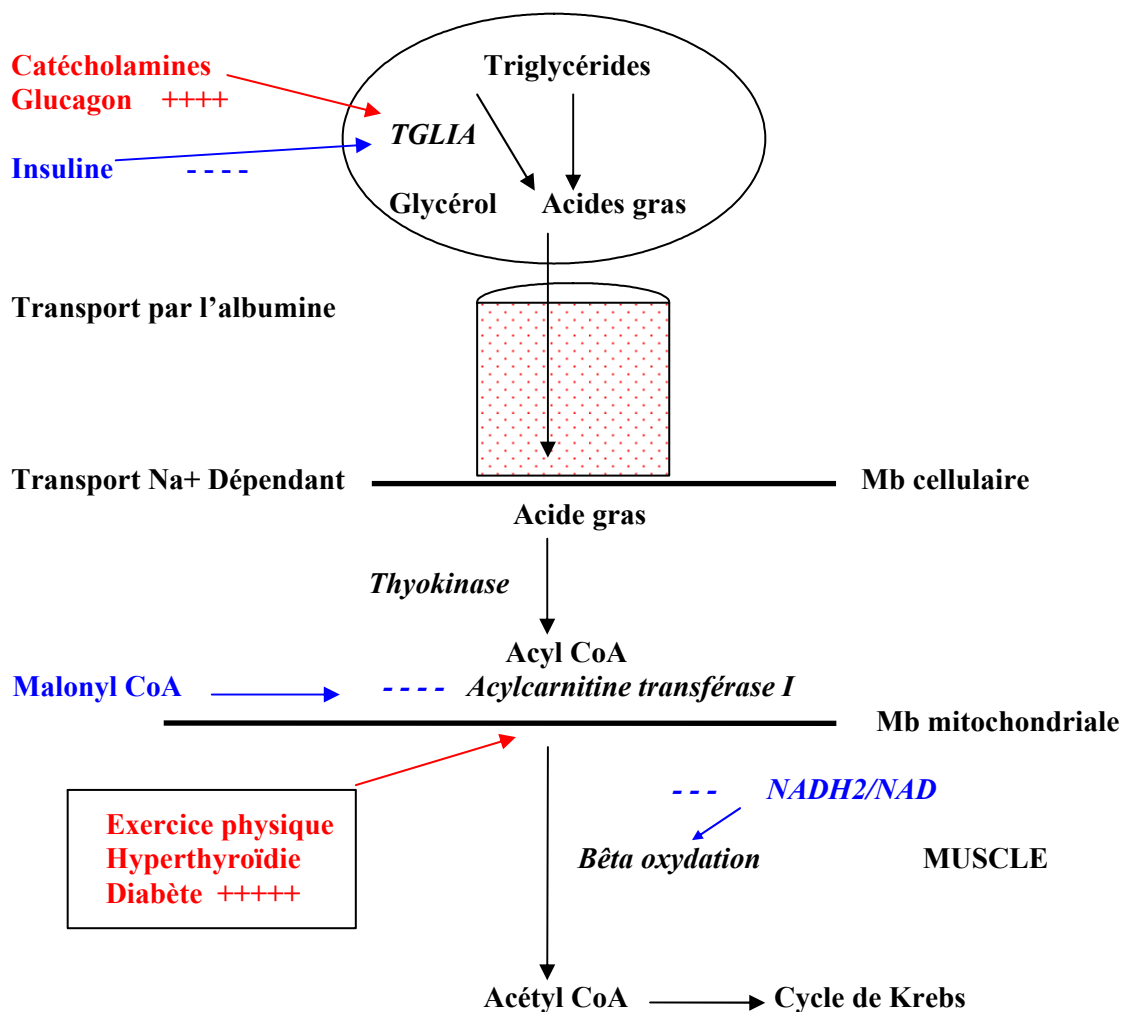
1-6-4 Régulation de la voie d'utilisation périphérique des lipides

Les régulations portent sur :

- + L'hydrolyse des triglycérides adipocytaires
- + Le franchissement de la membrane mitochondriale

La régulation porte sur la concentration des acides gras disponibles résultant de la **lipolyse adipocytaire** contrôlée par la **triglycéride lipase intra adipocytaire** (activée par l'adrénaline et le glucagon, freinée par l'insuline), mais aussi sur la quantité de transporteurs présents sous forme oxydée. Une accumulation de NADH2 et de FADH2 freine, puis arrête la bêta oxydation.

La bêta oxydation est activée par l'exercice musculaire via l'augmentation des catécholamines. Chez le sportif entraîné c'est la principale voie énergétique pour les cellules musculaires en activité.



1.7 Utilisation des lipides au repos, après un repas et lors de l'exercice

1.7.1 Etat des lieux au repos

Dans les muscles

Pendant la période qui précède l'exercice physique, le muscle est pratiquement au repos (si l'on considère que le fait de se tenir debout ou assis, de lutter contre la gravitation, de s'habiller, de suivre un cours de biochimie et de respirer, constitue un état de repos relatif). L'ATP cellulaire est fixé sur les protéines contractiles sous forme d'ADP énergétisé (ADPé). Cette forme correspond à un état préhydrolytique, l'énergie est prête à être libérée, mais la réaction enzymatique catalysée par la myosine est momentanément bloquée. On attend le calcium pour induire la première contraction.

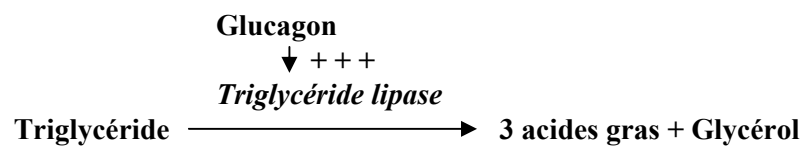
Le calcium est pour le moment enfermé dans des citernes cytoplasmiques. Dans le cytoplasme la concentration de magnésium est élevée. C'est le rapport Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ qui gère le démarrage de l'hydrolyse.

Compte tenu du rapport élevé ATP/AMP, la glycolyse est pratiquement arrêtée. L'énergie nécessaire au métabolisme local, pompe à Na/K, synthèses...est assuré en grande partie par les acides gras et un apport d'oxygène très largement suffisant.

La part des acétyl CoA entrant dans le cycle de Krebs est fonction du type de cellule (les fibres lentes consommant proportionnellement plus d'acide gras que les fibres rapides).

Dans l'adipocyte

Quand le sujet est à jeun, le rapport Glucagon/Insuline est très élevé (Glucagon élevé pour augmenter la production de glucose par le foie, insuline basse). Cet état favorise l'action de la *triglycéride lipase intra-adipocytaire* (dégradation des triglycérides en acides gras).



Les acides gras libérés sont véhiculés dans le plasma vers les cellules périphériques, le glycérol participe à la néoglucogenèse.

Dans le foie

A jeun

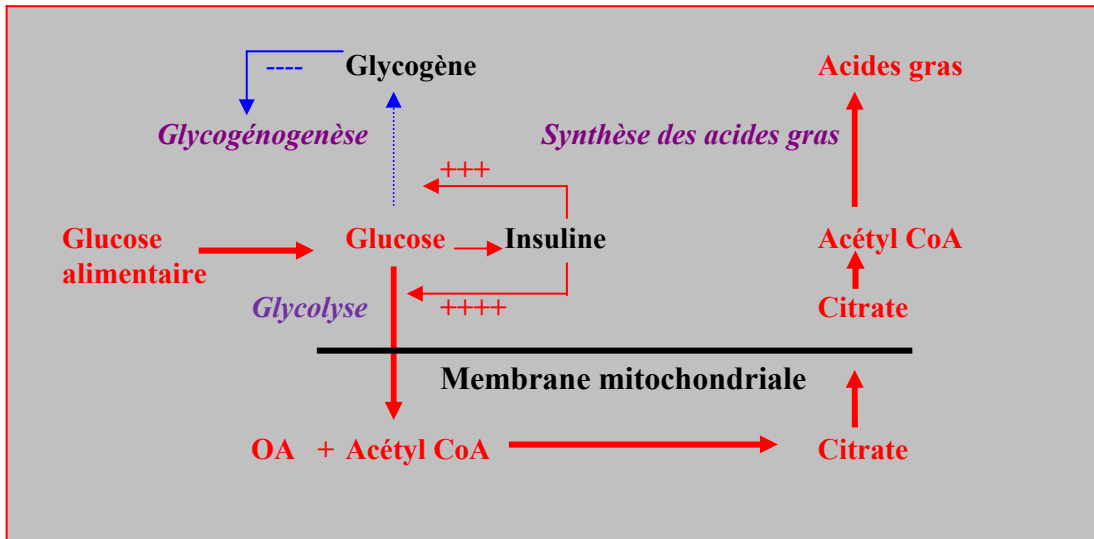
A jeun le foie, comme les autres cellules périphériques, capte des acides gras. Les cellules hépatiques dégradent les acides gras en acides cétoniques (acétone, acide butyrique, acéto-acétate).

Les acides cétoniques sont véhiculés par voie sanguine vers les cellules périphériques, dont les muscles, qui peuvent les capter sans insuline. Ces derniers sont métabolisés en acétyl CoA qui entrent dans le cycle de Krebs. Il s'agit d'un moyen détourné de fournir de l'énergie aux cellules insulino-dépendantes quand l'insulinémie est basse (jeûne, diabète).

En postprandial

En post prandial et au repos, le foie capte une partie des sucres et des graisses apportés par l'alimentation. Le rapport Glucagon/Insuline baisse du fait de la sécrétion d'insuline induite par l'absorption des sucres. Le glucose capté par le foie est utilisé comme substrat pour la synthèse du glycogène (s'il existe une déplétion de glycogène), et à la synthèse des acides gras, via la glycolyse (activée par l'insuline). Les acétyl CoA formés à l'issue de cette chaîne enzymatiques serviront à synthétiser localement des acides gras et des triglycérides qui seront exportés vers les adipocytes.

C'est le seul cas où la synthèse de lipides par le foie est significative (c'est le mécanisme qui explique l'obésité aux hydrates de carbone et le stade initial de la cirrhose appelé stéatose). Cette accumulation locale de triglycérides peut être provoquée par gavage (amidon de maïs) pour la fabrication du foie gras de canard ou d'oie.



1-7-2 Début de l'exercice

Dans le muscle

La diminution du taux d'ATP provoque une stimulation de la glycolyse et de la bêta oxydation. Cette dernière utilise les acides gras présents dans la cellule lors des premières contractions.

Dans l'adipocyte

L'adipocyte ne modifie rien à son métabolisme avant que le taux des catécholamines ne soit augmenté dans la circulation. L'échauffement a essentiellement pour objectif d'augmenter significativement cette valeur et de stimuler ainsi la libération des acides gras.

Dans le foie

Le foie est insensible à ces premières contractions musculaires.

1-7-3 Pendant l'exercice

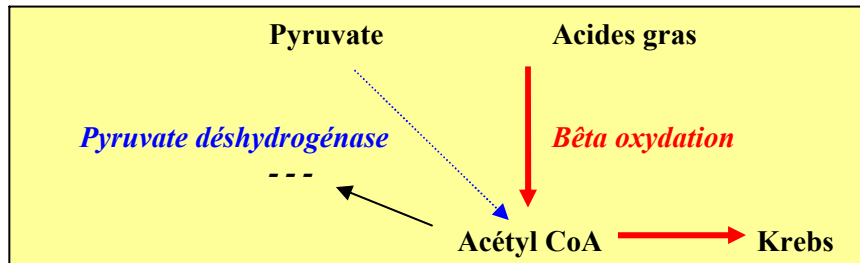
Après quelques minutes d'exercice, et ce d'autant moins que le sujet est entraîné, **les médullo-surrénales libèrent dans le plasma des catécholamines**. Ces hormones agissent sur les métabolismes hépatique, musculaire, adipocytaire et pancréatique (blocage de la sécrétion d'insuline).

Dans le muscle

La poursuite de l'exercice tend à diminuer la concentration d'ATP et de citrate, mais aussi de NAD sous forme oxydée (saturation de la chaîne respiratoire qui, bien que travaillant à sa capacité d'oxydation maximale, ne se trouve plus en mesure d'assurer une oxydation suffisante du NADH₂ en NAD).

Les acides gras, apportés en grande quantité par la circulation sanguine, sont captés par les cellules musculaires, transférés dans la mitochondrie grâce au système « carnitine », et oxydés très rapidement en Acétyl CoA.

La très importante production d'acétyl CoA provenant des lipides, inhibe la pyruvate déshydrogénase, épargnant ainsi le pyruvate et par voie de conséquence le glucose et le glycogène musculaire.



Si le sujet augmente son activité physique jusqu'à ses capacités maximales (VO₂ Max), la consommation des acides gras est maximale mais insuffisante pour utiliser l'ensemble des Acétyl CoA produits par la bêta oxydation. L'inhibition de la pyruvate déshydrogénase est totale, le pyruvate se transforme en acide lactique. (Ce n'est donc pas le transport par la carnitine qui limite l'utilisation des acides gras pendant l'exercice).

Dans l'adipocyte

Dans l'adipocyte la triglycéride lipase est très fortement activée par les catécholamines, la production d'acides gras est considérable. Plus récemment (2002), on a démontré que le **facteur natriurétique cardiaque**, dont la concentration augmente de façon importante pendant l'exercice, présentait des récepteurs au niveau de l'adipocyte. Ces récepteurs aux peptides natriurétiques stimulent la lipolyse avec la même ampleur que les catécholamines.

Dans le foie

Pendant l'exercice physique, le métabolisme hépatique des acides gras n'est pas significativement activé ou inhibé. Il est à noter que la baisse de l'insulinémie ne provoque pas, dans ce cas, de synthèse de corps cétoniques.

1-7-4 Après l'exercice

Dans le muscle

Après l'exercice, le métabolisme musculaire des acides gras diminue progressivement pour regagner son taux basal. Le muscle n'étant pas un organe de stockage des triglycérides, il n'est pas concerné par leur métabolisme lors de la phase de récupération.

Dans l'adipocyte

La concentration en catécholamines diminue, tandis que l'insulinémie augmente sa concentration. La *triglycéride lipase intra adipocytaire* diminue sa vitesse d'hydrolyse des triglycérides.

Il est important de noter que la synthèse des triglycérides n'étant pas réalisée dans cette cellule, on n'observe pas de phénomène de surcompensation (augmentation des réserves). Ce mécanisme est à l'origine de l'amaigrissement induit par l'exercice physique (utilisation sans rétablissement des pertes).

Dans le foie

Du fait de la déplétion glycogénique, le glucose apporté par l'alimentation est immédiatement métabolisé en glycogène. La voie de la lipogenèse n'est pas stimulée.

1-8 Régulation du poids et des réserves lipidiques

La régulation de la masse grasse, et donc du poids, passe par l'hypothalamus qui joue le rôle de pondéostat. Cette notion théorique, vieille de plus de cinquante ans, s'est trouvée confortée par les découvertes de la **Leptine** dans les années 70, et plus récemment de la **Ghréline**, à la fin des années 1990.

Tout se passe comme si les neurones gérant la satiété ou la faim, étaient renseignés constamment sur l'état des réserves énergétiques de l'organisme. Plus de 20 neuropeptides ont été identifiés dans les neurones paraventriculaires hypothalamiques. La moitié d'entre eux sont directement concernés par la prise alimentaire.

On différencie les **peptides orexigènes** (NPY et GAL) et les **peptides anorexigènes** dont le plus important est la CRH (corticotropin-releasing hormone).

Aujourd'hui, on connaît deux peptides, le neuropeptide Y (NPY) et la Galamine (GAL) directement impliqués dans les mécanismes de préférence alimentaire pour les macronutriments. Si le neuropeptide **NPY** favorise l'appétence spécifique pour les **glucides**, la **galamine** stimule plus électivement celle pour les lipides.

La sécrétion de ces neuropeptides dépend du nycthémère. Lors de la transition jour/nuit, la sécrétion de NPY est plus importante et favorise l'ingestion d'un repas déséquilibré vers les glucides, tandis qu'en deuxième partie de nuit, c'est la galactine qui augmente à son tour, favorisant la prise de lipides.

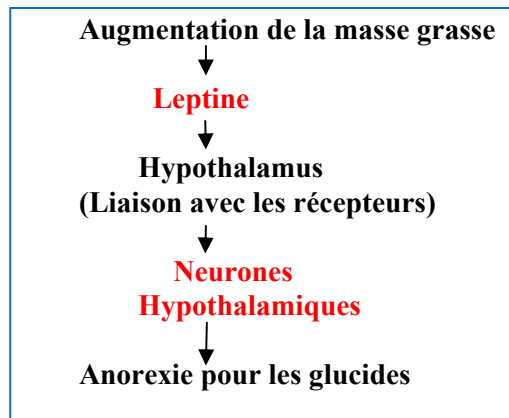
La boucle leptine

L'hypothèse de la boucle leptine, autrement dit de l'information directe provenant des adipocytes, est venue conforter la théorie du contrôle glucostatique de la prise alimentaire. Le neurone se trouve ainsi être :

un biocapteur du niveau cellulaire en glucide,
le récepteur des messages adipocytaires
l'effecteur capable d'initier la faim ou la satiété.

Les adipocytes libèrent de la leptine (produit du genre Ob), et ce, de manière proportionnelle à leur masse. Cette dernière diffuse dans le cerveau et se lie à ses récepteurs (ObRb) hypothalamiques, qui assurent la transduction du message dans les neurones cibles. Cette inhibition porte essentiellement sur NPY orexigène pour les glucides.

La fixation de leptine sur ces récepteurs est **anorexigène pour les glucides (ce qui montre bien la liaison étroite entre l'ingestion de glucides et la lipogenèse).**



Système ghréline

La ghréline (de la racine grh : croissance en sanscrit) est un peptide de 28 acides aminés sécrétés par **l'estomac, l'hypophyse et l'hypothalamus** (découverte en 1999). Elle joue un rôle comme ligand endogène du récepteur des substances à l'origine de la sécrétion de l'hormone de croissance GH (activation de la sécrétion), mais aussi comme régulateur de la prise alimentaire et secondairement du poids.

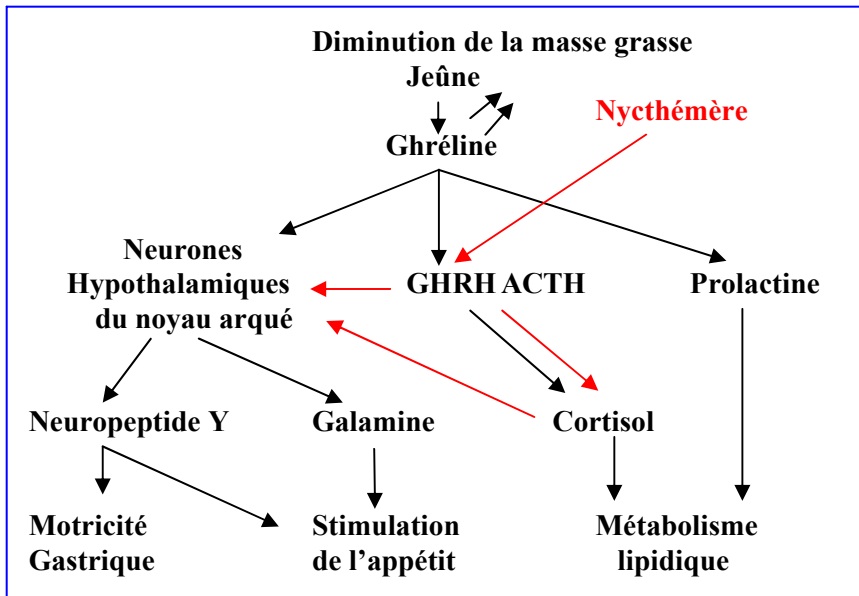
Elle est aujourd'hui la seule **hormone orexigène** connue. La **sécrétion de ghréline plasmatique augmente avant chaque repas, pour diminuer rapidement dès l'ingestion d'aliments**.

= Sa concentration plasmatique est inversement corrélée à l'importance des réserves énergétiques, plus faible chez l'obèse et plus élevée chez l'anorexique. Il existe donc une corrélation négative entre l'indice de masse corporelle et les concentrations plasmatiques de ghréline à jeun.

= Elle augmente lors des périodes de restriction pondérale y compris chez le sujet obèse en cure d'amaigrissement, créant les sensations de faim et inversement, diminue lors d'une prise de poids.

= Chez le sujet anorexique, le taux élevé de ghréline devrait stimuler l'appétit, alors que chez le sujet obèse on devrait, au contraire trouver des taux de ghréline bas. Cette dissociation est la preuve de l'absence de prise en compte par les neurones du processus pathologique. L'organisme se comporte comme si le message « ghréline » n'était pas capté par les neurones, ou que des inhibitions provenant d'autres localisations cérébrales, empêchent la bonne intégration de ce message.

La régulation de l'appétence apparaît aujourd'hui comme un mécanisme complexe faisant intervenir diverses hormones issues des surrénales, de l'hypothalamus, de l'estomac, du cœur et des adipocytes eux même.



SCHEMA RECAPITULATIF

Hormones de contrôle de l'appétit

Ghréline
Leptine

Hormones stimulant la lipase intracellulaire

Catécholamine
Glucagon
Facteur natriurétique
Insuline
GH

Hormones agissant sur la lipoprotéine lipase

Insuline
Prolactine
Oestrogènes

II CORPS CETONIQUES

Les corps cétoniques sont des métabolites **synthétisés par les cellules hépatiques lors du jeûne cellulaire.**

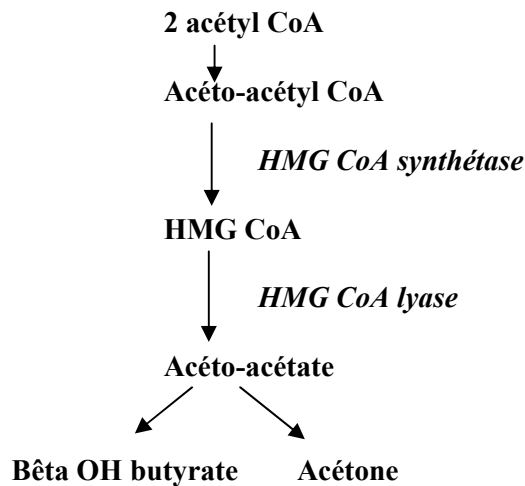
Ils sont exportés vers les principaux tissus périphériques (muscle, cœur...) pour fournir de l'énergie.

2-1 Métabolisme

Les corps cétoniques, parfois appelés acides cétoniques (ce qui n'est pas vrai pour l'acétone), sont au nombre de trois : **l'acéto-acétate, l'alpha céto butyrate et l'acétone.** Ils sont tous les trois solubles dans l'eau, et diffusent rapidement à travers les membranes cellulaires.

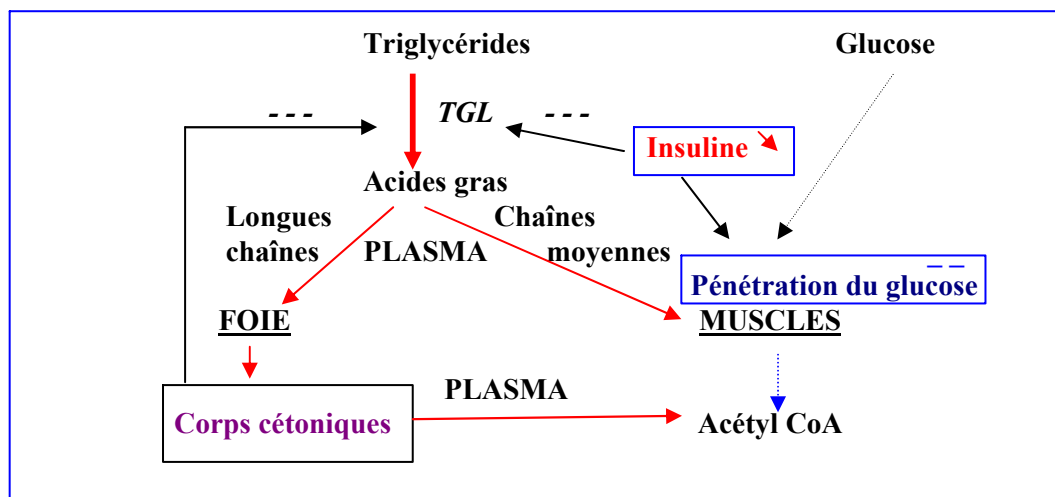
2-1-1 Cétogenèse

La cétogenèse hépatique est localisée dans la mitochondrie, à proximité de la chaîne de bêta oxydation.



2-1-2 Utilisation

Une fois synthétisés, les corps cétoniques passent dans la circulation et sont facilement captés par les cellules périphériques. Dans la mitochondrie, ils se transforment en acétyl CoA et fournissent ainsi de l'énergie à la cellule.



Utilisation des acides cétoniques lors d'une acidocétose, au repos

L'acétone, particulièrement volatil, est éliminé par voie pulmonaire.

2-2 Régulation

2-2-1 Mise en route

La cétogénèse se met en place quand les cellules périphériques insulino-dépendantes commencent à manquer de substrat hydrocarboné du fait de l'effondrement de l'insuline (jeûne, diabète), ou d'une hypoglycémie sévère (jeûne très prolongé).

La diminution de l'insuline plasmatique qui caractérise ces états métaboliques, favorise l'hydrolyse des triglycérides **adipocytaires**. Si des acides gras à chaîne moyenne et à grande chaîne, peuvent être captés et métabolisés par les muscles, une partie de ces derniers, sont captés par le foie, transformés en corps cétoniques, et relargués dans la circulation. **La grande solubilité de ces substances permet d'améliorer rapidement l'énergétique des tissus périphériques insulino-dépendants.**

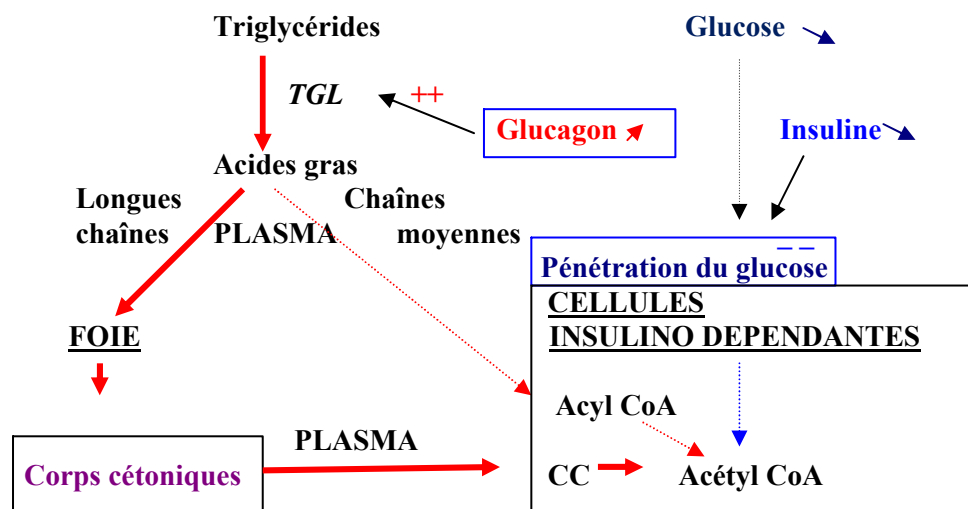
En complément de leur effet d'épargne du glucose, les corps cétoniques interviennent de deux manières pour freiner l'hydrolyse des triglycérides :

Par une action directe au niveau de la triglycéride lipase adipocytaire
Par stimulation de la sécrétion d'insuline

Trois situations métaboliques peuvent être distinguées :

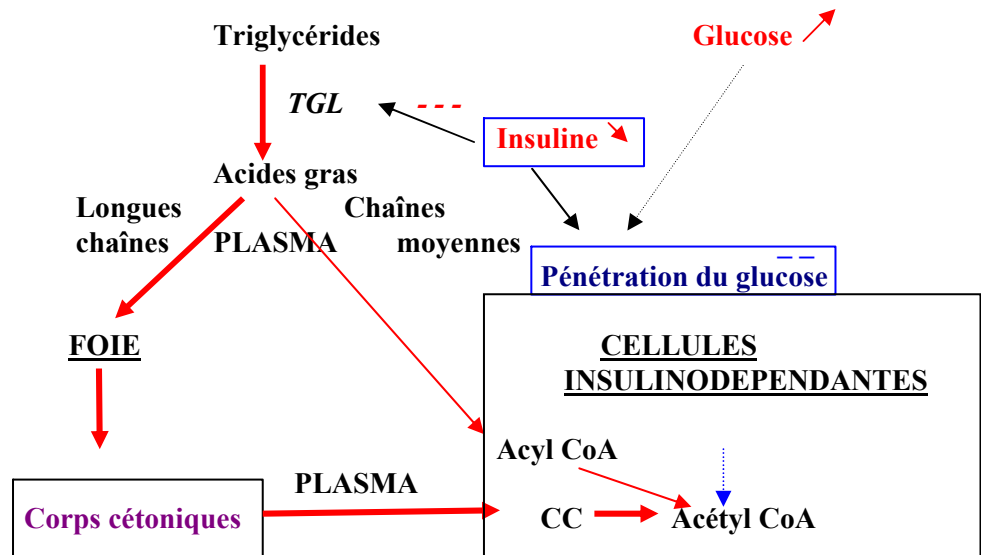
- Jeûne

La cétogénèse s'installe vers la sixième heure du jeûne quand **la glucagonémie est élevée** et l'insulinémie effondrée. Cet équilibre hormonal est à l'origine d'une lipolyse adipocytaire intense. Le glucose plasmatique ne peut entrer dans les cellules musculaires insulino-dépendantes, faute d'insuline ou d'activité (permissivité passive réduite). Cet état se trouve aggravé quand la glycémie plasmatique baisse par épuisement des réserves glycogéniques hépatiques. Les corps cétoniques permettent d'apporter de l'énergie aux cellules insulino-dépendantes comme précurseurs de l'Acétyl CoA.



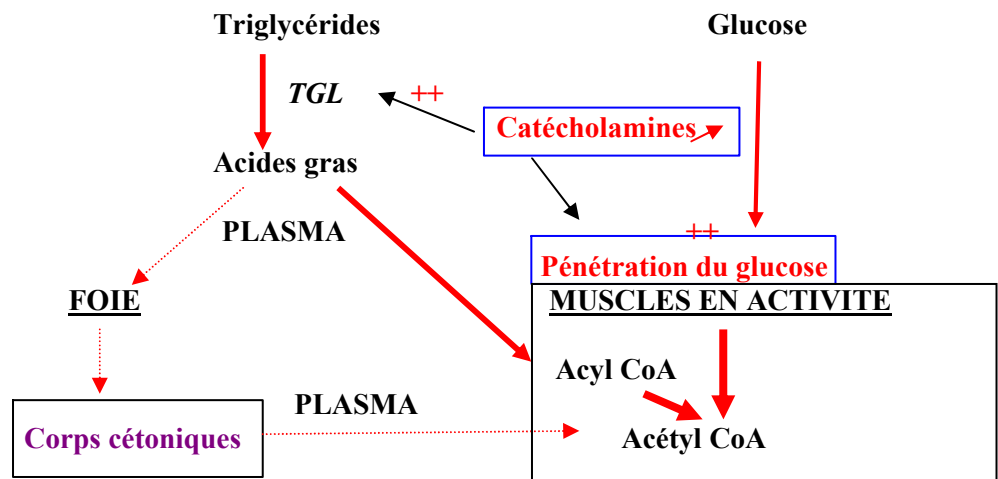
- Diabète

Dans le cas du diabète, la glycémie est très élevée (glucagonémie basse), mais le **manque d'insuline**, désinhibe la triglycéride lipase adipoctaire permet l'hydrolyse de la *TGL adipocytaire* et empêche l'entrée du glucose dans les cellules. La production de corps cétoniques peut être telle, qu'une acidocétose importante s'installe.



- Exercice physique

Normalement l'exercice physique ne génère pas de corps cétoniques (les acides gras sont directement captés par les muscles en activité). Ces derniers n'apparaissent que dans les exercices extrêmes, quand la néoglucogenèse et la glycogénolyse se trouvent dans l'incapacité de maintenir une glycémie normale, c'est-à-dire à l'extrême limite d'un exercice prolongé et épuisant. Ils précèdent de peu la mort par hypoglycémie irréversible ;



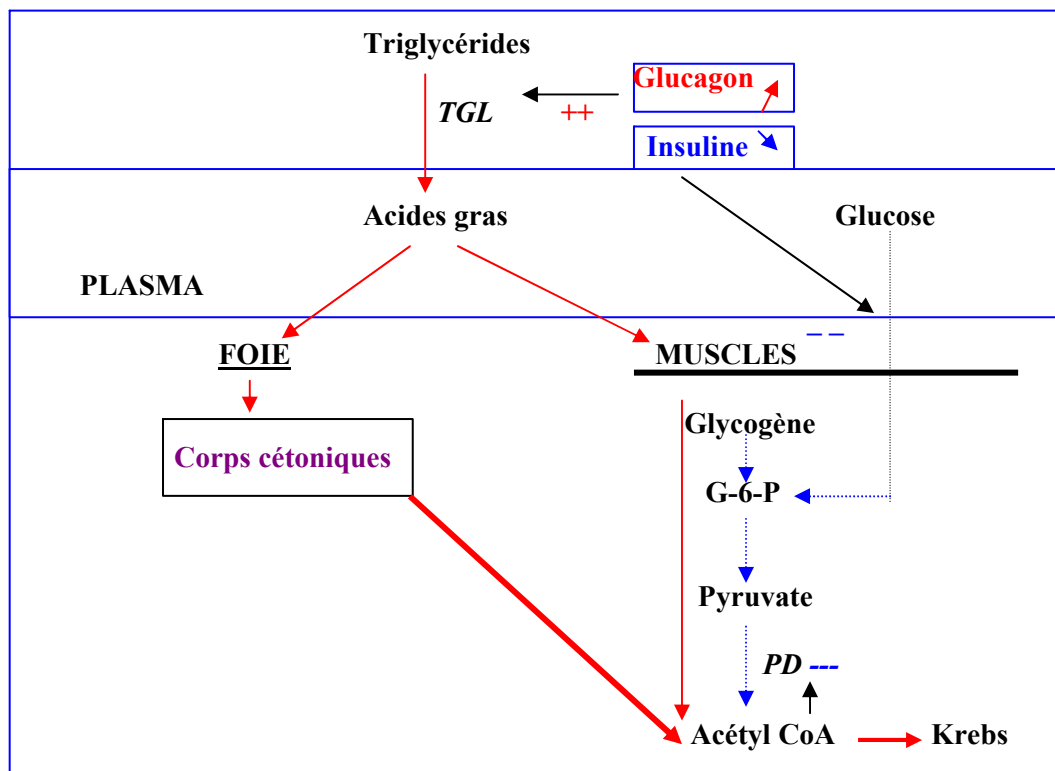
2-2-2 Interactions

Pancréatique

L'augmentation des corps cétoniques plasmatiques stimule sensiblement la sécrétion d'insuline. Cette stimulation a pour principal effet de freiner la lipolyse adipocytaire. La concentration d'insuline reste cependant assez peu élevée pour freiner la néoglucogénèse.

Cellules insulino-dépendantes

Dans ces cellules, l'arrivée massive d'acides gras et de corps cétoniques **inhibe la pyruvate déshydrogénase**, épargnant le pyruvate issu de la glycolyse. L'utilisation de corps cétoniques par ces cellules permet d'apporter un minimum de substrats énergétiques et limite, dans la cellule musculaire, le catabolisme du glycogène.



Cérébrale

Le cerveau s'adapte à cette situation après un délai assez long de 12 heures en augmentant sa concentration cellulaire en acéto-acétate déshydrogénase (régulation de synthèse).

Adipocytaire

La diminution de l'insuline plasmatique qui caractérise ces états métaboliques favorise donc la libération des acides gras adipocytaires. D'abord très active, la triglycéride lipase adipocytaire est inhibée par les corps cétoniques et l'augmentation de l'insulinémie. Pendant l'exercice, la triglycéride lipase adipocytaire est très fortement stimulée.

Cardiaque

Les corps cétoniques sont une source important d'énergie pour les cellules cardiaques.

III CHOLESTEROL

Le cholestérol se trouve dans l'organisme sous forme de cholestérol libre (cellules) ou estérifié à un acide gras à longue chaîne (lipoprotéine). Présent dans l'alimentation, le cholestérol peut être également synthétisé par le foie. Outre son rôle essentiel dans la participation à la structure membranaire, le cholestérol apparaît comme un carrefour métabolique, point de départ de nombreuses substances hormonales (aldostérone, corticostéroïdes, oestrogènes, androgène) vitaminique (vitamine D) ou digestive (sels biliaires). Très sensible à l'activité physique, le cholestérol est susceptible de modifier son métabolisme si l'exercice proposé répond à certaines normes d'intensité ou de durée. Seulement 50% du cholestérol organique a pour origine l'alimentation.

3-1 Cholestérol alimentaire

3-1-1 Principales substances riches en cholestérol (>100 mg / 100 ml)

Foie, rognon, cervelle : 1500 à 2000 mg / 100 g

Jaune d'œuf : 1500 mg / 100 g

Beurre 250 mg / 100 g

Lard, saindoux, crème à 30%, fromage bleu, porc, canard, sardines 100 mg / 100 g

Produits contenant entre 50 et 99 mg / 100 g

Crème à 20%, fromages, agneau, bœuf, cheval, veau, lapin, poulet, poissons

Aliments pauvres en cholestérol

Yaourt (8 mg /100 g), lait demi-écrémé (9 mg), blanc d'œuf (0 mg), végétaux.

3-1-2 Absorption intestinale

Le cholestérol présent dans l'intestin provient des substances ingérées mais aussi des sécrétions biliaires. Le cholestérol estérifié présent dans l'intestin est hydrolysé par la **cholestérol hydrolase** sécrétée par le pancréas. Le cholestérol libre est absorbé à travers la bordure en brosse. Dès sa pénétration cellulaire le cholestérol est à nouveau estérifié, puis incorporé aux chylomicrons.

3-1-3 Transport de l'intestin au foie

Le cholestérol est solubilisé par une lipoprotéine appelée chylomicron. Cette dernière passe dans la circulation lymphatique, puis gagne la circulation sanguine. Les chylomicrons délivrent leur contenu lipidique (cholestérol et triglycérides) aux tissus périphériques et sont finalement captés par le foie.

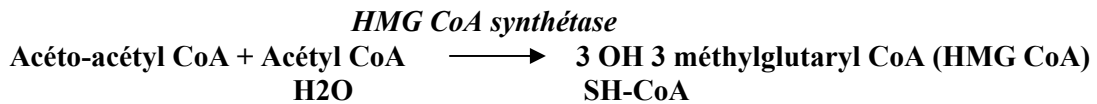
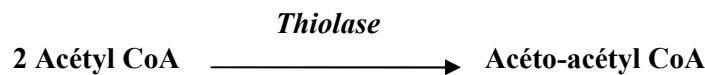
3-2 Synthèse hépatique du cholestérol

La synthèse du cholestérol dépend de l'apport alimentaire, si **l'apport est important la synthèse diminue**. Dans le cas contraire l'organisme est capable de synthétiser **1 gramme de cholestérol / j**.

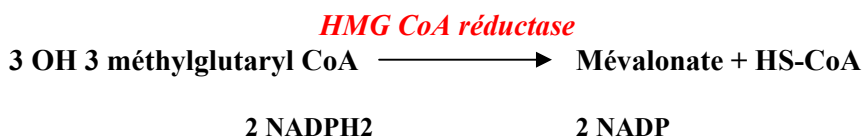
Dans le cas de jeûne complet, la synthèse est très réduite (baisse de la cholestérolémie lors des régimes amaigrissants).

La synthèse du cholestérol représente environ 50% du cholestérol présent dans l'organisme.

L'acétyl CoA est l'élément de base de cette synthèse (en effet, les 27 atomes de carbone du cholestérol sont issus de cette molécule).



Plusieurs étapes peuvent être distinguées, mais une seule réaction régule la synthèse du cholestérol. La **HMG CoA réductase est l'enzyme clé de la chaîne enzymatique.**

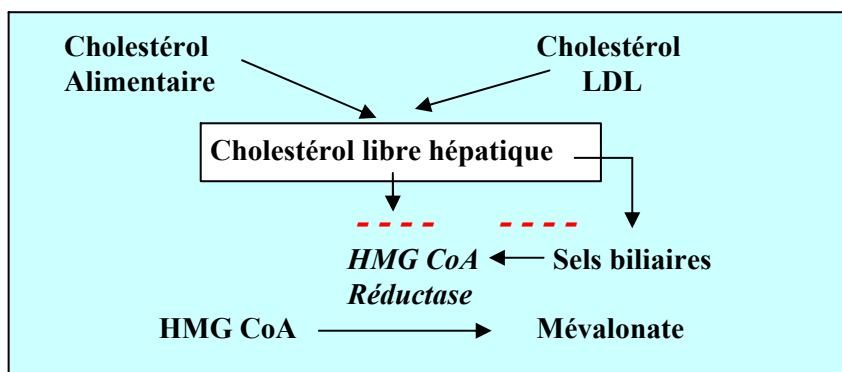


Il s'agit de l'étape limitante de la synthèse. C'est à ce niveau qu'agissent les substances hypocholestérolémiantes par analogie de structure. Cette enzyme est d'autre part l'objet d'une régulation par phosphorylation d'une protéine kinase (forme phosphorylée inactive et non phosphorylée active).

3-3 Régulations de la HMG CoA réductase

3.3.1 Inhibition de la synthèse

La régulation du cholestérol est complexe. L'étape essentielle de cette régulation se situe au niveau du rétrocontrôle assuré de façon indirecte par la **concentration de cholestérol libre hépatocytaire** sur la synthèse d'**HMG CoA réductase**. **Pour cette raison, la consommation du cholestérol contenu dans les aliments freine la HMG CoA réductase.**



Les sels biliaires, synthétisés à partir du cholestérol, jouent également un rôle inhibiteur de la synthèse. Si pour une raison pathologique (mal absorption) ou diététique (alimentation trop riche en fibres), le cycle entéro-hépatique des sels biliaires se trouve perturbé, la concentration des sels biliaires diminue et lève alors l'inhibition du rétrocontrôle.

3-3-2 Régulation covalente

Il ne s'agit pas d'une régulation covalente stricto sensu puisqu'il n'existe qu'une seule voie métabolique (la synthèse), mais d'une régulation de type covalent puisque la HMG CoA réductase existe sous deux formes, active et inactive.

Elle est assurée par l'insuline et le glucagon.

Par le jeu de des activations et des inhibitions successives (système à adényl-cyclase et protéine kinase), le **glucagon agit comme un inhibiteur** de la synthèse. Son augmentation lors du jeûne freine la synthèse du cholestérol, alors que les **décharges répétées d'insuline** (grignotage) **augmentent** la synthèse du cholestérol.

Les baisses répétées de l'insuline secondaires à la pratique d'exercice physique favorisent la diminution de la cholestérolémie.

3-4 Solubilisation et transport plasmatique

Le cholestérol est insoluble dans le plasma, son transport nécessite de ce fait la présence de structures protéiques (lipoprotéines) synthétisées par le foie ou l'intestin. Les lipoprotéines assurent également la circulation des triglycérides (autres graisses insolubles dans le plasma).

3-4-1 Lipoprotéines

Les lipoprotéines synthétisées dans le foie (**VLDL, HDL**) ou dans l'intestin (**chylomicrons**) sont constituées de protéines (**apoprotéines ***) destinées à solubiliser les graisses (**Apo B₄₈, Apo B₁₀₀, Apo A**) et à assurer diverses fonctions métaboliques :

Apo D : échange de cholestérol entre HDL et les autres lipoprotéines

Apo C : activation des enzymes tissulaires

Apo E : essentielle dans la reconnaissance et la captation des IDL par le foie.

Le cholestérol est soumis à un turn over continu entre le foie et les tissus.

En dehors des périodes de repas, le foie libère du cholestérol (essentiellement sous forme libre) qui sera capté par les tissus périphériques pour la construction membranaire ou pour les glandes endocrines utilisant le cholestérol comme précurseur. Le cholestérol quitte le foie au sein des VLDL (lipoprotéines très légères). Ces dernières distribuent aux tissus périphériques leur contenu lipidique (cholestérol et triglycérides). Ce phénomène est à l'origine d'un « amaigrissement » des VLD qui se transforment en IDL, puis en LDL, avant de regagner le foie.

Le chemin inverse, **transport du cholestérol des tissus vers le foie**, est réalisé grâce aux **HDL (lipoprotéines lourdes)**. C'est pourquoi la valeur du cholestérol contenue dans les HDL a été très longtemps considérée comme le « bon cholestérol ! ». Les études ultérieures devaient montrer que la réalité était beaucoup plus complexe et que, pris isolément, ce paramètre ne pouvait donner un aperçu du risque athérogène réel.

- VLDL

La synthèse hépatique des VLDL est pratiquement identique à celle des chylomicrons (il s'agit dans ce cas de l'Apo B 100). Sécrétées dans l'espace de Disse, les VLDL gagnent la circulation générale par les capillaires sinusoides du foie. Comme les chylomicrons, les VLDL fixent à leur périphérie des Apo E et C originaires des HDL. Ces lipoprotéines sont formées d'un mélange complexe d'apoprotéines B (36%), C1, C2, C3 (40%) et E (13%).

* IDL et LDL

- IDL

Les VLDL sont soumis, lors de leur passage dans les capillaires sanguins à l'action de la **lipoprotéine lipase tissulaires**. Celle-ci nécessite pour son activité la présence de phospholipides et d'**Apo C2**.

Sous l'action de cette enzyme, les triglycérides sont captés par les adipocytes. Les VLDL se transforment peu à peu en IDL dont la taille est nettement plus faible que celle des VLDL.

Le **cholestérol contenu dans les VLDL est distribué** aux tissus périphériques sous forme de cholestérol libre

L'apoprotéine C est refixée au HDL, tandis que l'Apo E reste en place. La composition des IDL est très différente de celle des VLDL du fait de la distribution des triglycérides aux adipocytes, ce phénomène tend à augmenter proportionnellement la quantité de cholestérol.

Les IDL peuvent être soit captées par le foie (récepteur de l'Apo E) soit être transformées en LDL.

- LDL

Les LDL peuvent être issues des VLDL, via les IDL, mais aussi directement sécrétées par le foie. La demi-vie d'une LDL est d'environ 2 jours ½ dans la circulation. L'apoprotéine la plus représentée est l'Apo B (98%).

Au cours de sa circulation les LDL échangent avec les HDL (grâce à l'Apo D) du cholestérol estérifié tandis qu'ils donnent à cette lipoprotéine du cholestérol libre. Le LDL se charge donc progressivement en cholestérol estérifié.

Les hépatocytes présentent des sites de fixation pour les LDL permettant ainsi de ramener au foie une partie du cholestérol échangé au niveau des HDL et le reste des triglycérides non hydrolysés.

La fixation des LDL sur les récepteurs membranaires hépatiques inhibe la synthèse du cholestérol (voir cholestérol). Une fois fixés sur la membrane hépatocytaire, les LDL sont transférés à l'intérieur de la cellule et dégradés dans des lysosomes. Le cholestérol libre ainsi obtenu joue un rôle d'inhibiteur de la HMG CoA réductase.

Le taux des LDL est directement en relation avec la consommation d'acides gras saturés et le pourcentage de masse grasse du sujet.

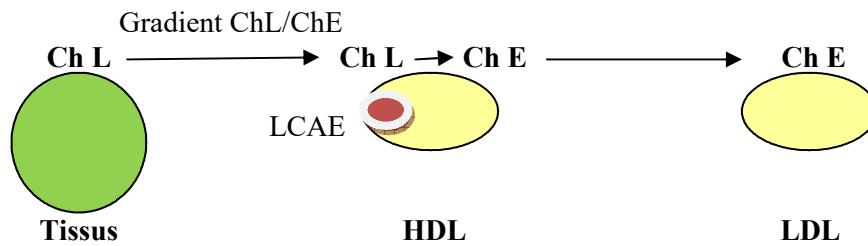
* HDL

Les HDL sont sécrétés par le foie et l'intestin. Les deux apoprotéines principales des HDL sont les **A1** (67%) et **A2** (212%). Mais on peut également noter la présence des fractions C1, C2 et surtout C3 (4%) et de E. L'apoprotéine D est une sous fraction spécifique des HDL. Lors de leur

libération dans le courant vasculaire ces lipoprotéines comportent des Apo A1 et E (synthèse intestinale), des Apo A2, E et C (synthèse hépatique) et D. La fixation des Apo C sur les lipoprotéines intestinales (chylomicrons) est réalisée dans le plasma.

La HDL « naissante » ne contient, outre sa structure protéique, que des phospholipides et du cholestérol essentiellement sous forme libre (pas de triglycérides). Cette particularité physique lui donne un aspect discoïde.

Au niveau plasmatique la LCAT (lécithine cholestérol acyltransférase) synthétisée dans le foie se fixe sur l'HDL naissante et catalyse l'estérification du cholestérol contenu dans cette structure. La transformation des phospholipides en lysolécithines donne naissance à des HDL sphériques, HDL3.



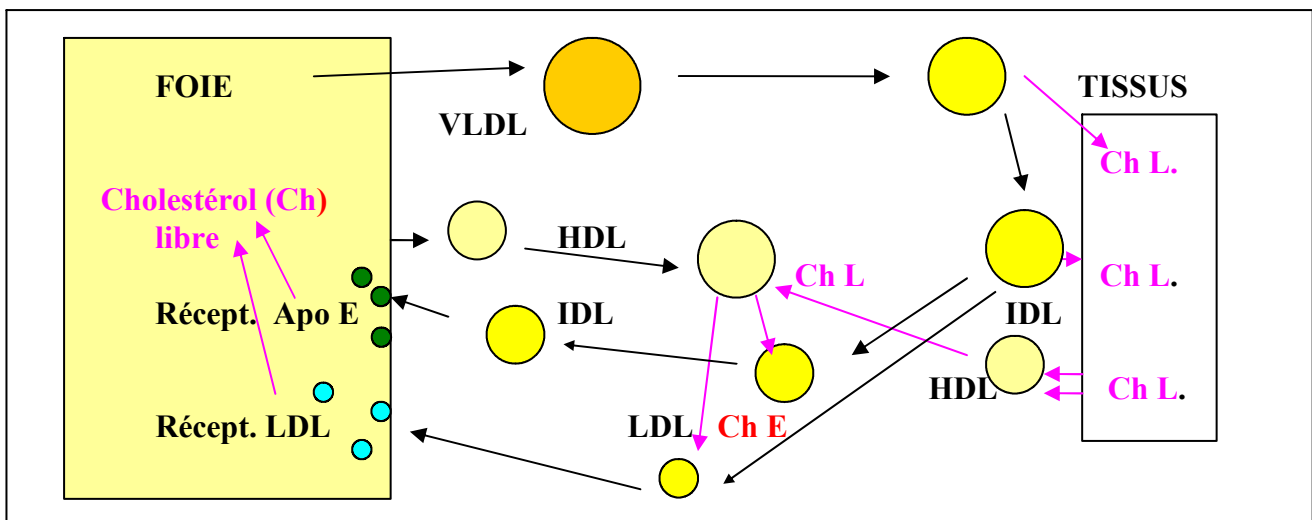
Une grande partie du cholestérol estérifié à ce niveau est transféré sur les LDL, les VLDL, et peut être les chylomicrons grâce à l'Apo D.

Cet appauvrissement en cholestérol libre crée un gradient très important entre les tissus riche en cholestérol libre et les HDL3. La lipoprotéine lipase peut dès lors transférer le cholestérol libre des tissus dans la HDL3, créant ainsi les HDL2.

Le foie ne possédant pas de site pour les HDL, le cholestérol des HDL est nécessairement transféré aux LDL grâce à une apoprotéine de transfert, l'Apo D (régénération d'HDL3).

Outre leur rôle de transporteur de cholestérol, les HDL assurent une fonction de donneurs d'Apo C et d'Apo E aux VLDL naissantes. L'Apo C est récupérée par les HDL quand les VLDL se transforment en IDL. L'Apo E, structure essentielle de reconnaissance des IDL au niveau hépatique, sera refixée sur l'HDL lors de sa synthèse hépatique.

Le taux des HDL plasmatiques est associé à un faible poids corporel, à la consommation d'alcool (Ernst N. 1980), à l'acide nicotinique et aux œstrogènes.



Transport plasmatique du cholestérol du foie vers les tissus, et des tissus périphériques au foie.

* Apolipoprotéines

Les apolipoprotéines constituent la fraction protéique des lipoprotéines, elles représentent 55 % du poids des HDL mais seulement 1% des chylomicrons.

* **Apo A1** : C'est l'Apo protéine essentielle des HDL (HDL1 et HDL2) mais elle est également présente dans les chylomicrons. Son rôle est double. D'une part solubiliser les lipides, d'autre part activer la LCAT. (Lécithine Cholestérol Acyl Transférase).

* **Apo A2** : Comme l'Apo A1 elle participe à la structure des HDL et des chylomicrons. Bien que formée de deux monomères reliés par un pont disulfure, sa masse moléculaire est pratiquement la moitié de l'Apo A1. Elle est la principale apoprotéine des HDL3.

* **Apo B100** ; Synthétisée dans le foie, cette apoprotéine joue essentiellement un rôle structural dans les LDL, VLDL et chylomicrons. Sa fonction essentielle est la solubilisation des lipides dans le plasma. Elle représente 95% des apoprotéines des LDL.

* **Apo B48** : Cette apoprotéine assure une fonction identique à l'Apo B100. Elle est synthétisée dans l'intestin. Sa masse moléculaire représente seulement 48% de l'Apo B100.

* **Apo C1** : Présente dans les HDL et les VLDL, cette apoprotéine a pour fonction essentielle d'activer la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT).

* **Apo C2** : Fixée dans les VLDL, HDL et chylomicrons, l'Apo C2 active la lipoprotéine lipase (LPL). Elle renferme un site spécifique permettant la liaison des phospholipides.

* **Apo C3** : Elles jouent un rôle proche de l'Apo C2.

* **Apo D** : Cette apoprotéine est uniquement présente dans les HDL. Elle joue un rôle de transfert du cholestérol estérifié des HDL vers les IDL et LDL.

* **Apo E** : Présente dans les chylomicrons, les VLDL, les HDL, cette apoprotéine présente une fonction importante au niveau de la reconnaissance tissulaire.

L'exercice physique augmente la synthèse des Apoprotéines A et diminue sensiblement celle des Apoprotéines B.

3-4-2 Régulation de la synthèse du cholestérol par les LDL

Les membranes hépatocytaires présentent un nombre plus ou moins important de sites de reconnaissance pour les LDL. La fixation des LDL sur ces sites entraîne une diminution de synthèse du cholestérol. **Plus le nombre de ces récepteurs, est élevé, plus la synthèse se trouve réprimée.**

Il a été montré que l'hypercholestérolémie familiale avait pour origine un trouble génétique dont l'expression phénotypique était la moins grande densité (environ la moitié) de ces sites sur les hépatocytes. Le nombre de ces derniers est également fonction des chylomicrons. Toute augmentation des chylomicrons, par apport lipidique alimentaire excessif, limite le nombre des sites régulateurs et favorise ainsi l'augmentation de la synthèse du cholestérol.

L'exercice physique est capable de modifier le nombre des récepteurs actifs (récepteurs accessibles aux LDL). Un exercice régulier augmente significativement le nombre des récepteurs à LDL et leur accessibilité.

L'exercice physique diminue la concentration plasmatique en LDL (augmentation du nombre des récepteurs hépatiques actifs), stimule la synthèse des HDL, freine la synthèse de la HMG CoA réductase).

3-5 Régulation de la cholestérolémie

Au total, la cholestérolémie est donc régulée par de nombreux facteurs :

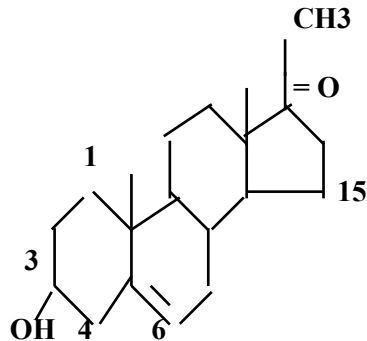
	Augmentent la cholestérolémie	Diminuent la cholestérolémie
<u>Diététique</u>	Alcool, Acides gras saturés	Acides gras poly insaturés en 3 et 6
<u>Hormonaux</u>	Insuline, oestrogènes	Glucagon, catécholamines
<u>Génétique</u>	Le faible nombre de récepteurs à HDL La non reconnaissance de l'Apo E	L'inverse
<u>Hygiène de vie</u>	Tabac, sédentarité, obésité	Exercice physique

3-6 Excrétion

Le cholestérol est éliminé en partie par les voies biliaires (50%) après transformation en sels biliaires (environ 1 g/j). Les 50% restant sont éliminés sous forme de stéroïdes neutres. La majorité du cholestérol sécrété dans la bile est réabsorbé au niveau colique tandis que le reste est dégradé par les bactéries en une substance (coprostanol) non réabsorbable.

IV LE CHOLESTEROL, PRECURSEUR HORMONAL ET VITAMINIQUE

Le cholestérol est le précurseur des stéroïdes hormonaux (cortisol, progestérone, œstrogène, testostérone), des sels biliaires et de la vitamine D. Toutes ces molécules sont issues de la **Prégnénolone** par scission de la chaîne carbonée terminale entre les carbones 22 et 23.



Prégnénolone

6-1 Hormones gonadiques

6-1-1. Progestérone

La progestérone est issue de la Prégnénolone par réduction utilisant du NADPH₂, suivie de deux oxydations à NAD.

La progestérone est, comme son nom l'indique, **l'hormone de la grossesse**. Son métabolisme est étroitement lié à l'ensemble des autres hormones sécrétées pendant la période de gestation. Le caractère **anabolisant** de ces hormone devait aboutir dans les années 1970 au dopage par grossesse (il était conseillé, à l'athlète en phase d'entraînement, de débiter une grossesse pour bénéficier de l'effet anabolisant « naturel », puis d'avorter).

Structure

La progestérone dérive du noyau pregnane, elle présente :

Un radical cétone sur le premier carbone de la chaîne latérale en 17, et un alcool primaire sur le deuxième carbone de cette chaîne.

Une double liaison en 4-5

Une oxydation de son carbone 3

Synthèse

*La progestérone est issue du cholestérol par hydroxylation en 20 et 22, libération d'un acide isovalérique (chaîne latérale en 17 à deux carbones) par la **cholestérol desmolase** en fin une déshydrogénation en 3.*

Cette synthèse peut être réalisée au niveau de la **surrénale chez l'homme et la femme (Elle n'est pas libérée dans la circulation et sert d'intermédiaire aux autres synthèses stéroïdes)**, dans le testicule et dans la granulosa de l'ovaire (c'est seulement dans ce dernier cas, lors de la deuxième partie du cycle, que le taux de progestérone augmente).

Le cholestérol nécessaire à cette synthèse est apporté par le HDL et non par les LDL comme pour les autres cellules.

Peu sécrétée avant l'ovulation (**phase folliculaire**), la libération de progestérone dans le sang augmente considérablement au moment de l'ovulation pour diminuer en fin de cycle (en l'absence de grossesse).

Transport

La progestérone issue de la granulosa circule dans le sang, liée à l'albumine, à la transcortine et à l'orosomucoïde. Sa demi-vie est d'environ trente minutes.

Effets de la progestérone

La progestérone se fixe sur l'ADN de la cellule cible et modifie la vitesse de transcription. La progestérone agit sur :

Le **développement des accinies** mammaires

Le **débit sanguin** (diminution du débit sanguin périphérique)

La **chaîne respiratoire** comme agent découplant (augmentation de la production de chaleur).

Les **épithéliums vaginaux et utérins**.

Elimination

La progestérone est inactivée au niveau de ses récepteurs par deux déshydrogénations successives, ou conjuguée au niveau du foie et éliminée par voie biliaire.

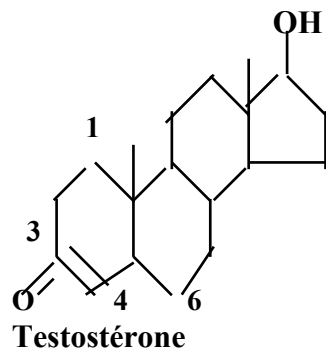
Régulation

La régulation est assurée par FSH LH et la prolactine. Cette dernière active la synthèse de la progestérone en stimulant la formation des récepteurs pour LH, et en augmentant la captation des HDL qui apportent du cholestérol, primum movens de sa synthèse

6-1-2 Testostérone

La testostérone est sécrétée par les gonades (ovaires et testicules), mais elle n'est libérée en quantité significative dans le plasma que chez l'homme

La testostérone est issue de l'Androsténone par déshydrogénase en 3.



La testostérone est la principale hormone sexuelle masculine. Sa sécrétion est étroitement corrélée à l'exercice et à l'entraînement. Depuis l'antiquité on connaît ses effets sur l'anabolisme

musculaire. Il s'agit vraisemblablement de la toute première hormone utilisée pour se doper (broya de testicules de taureaux).

Structure

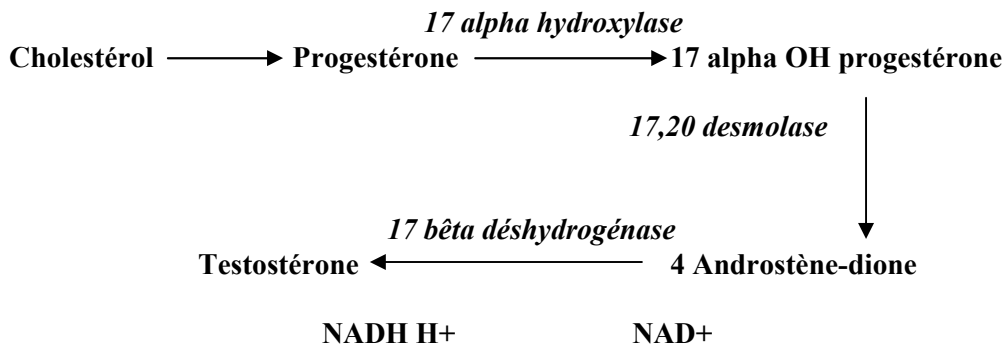
La testostérone est issue du cholestérol via la progestérone. Sa structure cyclique est identique à cette dernière, seule la chaîne à deux carbones greffée en 17, est remplacée par un hydroxyl.

Synthèse

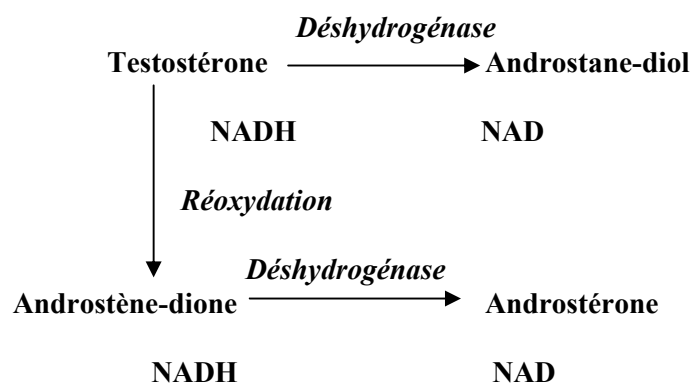
La synthèse de la testostérone est réalisée au niveau testiculaire à raison de 20 à 35 µmol/24h.

La transformation de la progestérone, synthétisée sur place, en testostérone comporte trois étapes, concernant toute la chaîne latérale en 17.

- Une hydroxylation en 17.
- Une desmolase chargée de couper la chaîne en 17.
- Une déshydrogénase à NAD agissant sur le radical cétone en 17.



Au niveau des organes cibles la testostérone peut être réoxydée en androstène-dione ou conserver son OH en 17 bêta. Dans les deux cas des déshydrogénases sont capables de réduire la double liaison 4-5 et la fonction 3-oxo.



L'Androstane-diol est uniquement testiculaire.

Circulation plasmatique

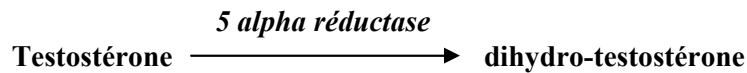
Dans le plasma la testostérone circule essentiellement sous forme liée à la SHBG (sexual

hormone binding globulin), une faible fraction est liée à l'albumine ou sous forme libre.

Fonctions

La testostérone présente des effets sur les organes génitaux (développement des vésicules séminales, de la prostate, de la pilosité ...) mais aussi sur les métabolismes protéique et lipidique.

Dans un certain nombre de cellules cibles ce n'est pas directement la testostérone qui est reconnue par le site de régulation mais son dérivé réduit la dihydro-testostérone.



Au niveau musculaire, la testostérone agit sans nécessité de réduction. son effet anabolisant est considérable et permet, avec la pratique d'un exercice (indispensable) **d'augmenter la synthèse protéique musculaire.**

Dans les adipocytes, les androgènes **diminuent la mise en réserve et la synthèse des lipides tout en augmentant la lipolyse.** Ce tissu qui présente une 17 bêta déshydrogénase qui permet la transformation de l'androstène-dione en testostérone.

Elimination

Les 17 céto stéroïdes urinaires provenant de la testostérone représentent environ le tiers des 17 céto stéroïdes totaux (4 à 7 mg/24 h pour un total de 10 à 20 mg/ h). Chez la femme cette valeur est beaucoup plus faible (1 à 3 mg pour 6 à 12 mg/24 h).

Régulation

La sécrétion de testostérone est régulée par LH. Toute diminution de la testostérone plasmatique provoque une levée de la rétro inhibition et une augmentation de LH.

Le **cortisol** présente une double action sur cette sécrétion. Au niveau gonadique il tend à augmenter sa sécrétion tandis qu'il freine l'activation de cette sécrétion au niveau hypothalamique.

La testostérone est le plus efficace des anabolisants. Elle agit sur l'ensemble des synthèses protéiques (musculaires, osseuses...). L'activité physique et notamment la musculation, augmentent sa synthèse. Cette dernière débute pendant l'exercice mais devient réellement anabolisante dans les heures qui suivent l'exercice (lors de la décroissance de la cortisolémie). Le surentraînement est à l'origine d'une baisse des sécrétions de testostérone. Ce phénomène est à l'origine des conduites dopantes aux anabolisants.

6-1-3Oestrogènes

Les oestrogènes sont issus de la testostérone par cyclisation (aromatation du premier cycle). Ils sont synthétisés dans les ovaires et mis en circulation chez la femme. Les oestrogènes sont à l'origine des caractères sexuels féminins.

Les oestrogènes sont également des **anabolisants** mais moins efficaces que la testostérone. Comme pour cette dernière, l'hyperactivité physique peut être à l'origine d'une diminution de la concentration plasmatique des oestrogènes. La femme perd alors son caractère gynoïde pour prendre celui de l'homme (androïde).

Synthèse

La biosynthèse des oestrogènes est réalisée au niveau de l'ovaire à partir des hormones androgènes surrénaliennes qui servent d'intermédiaire.

Tous proviennent du cholestérol via la testostérone, qui chez la femme, sera aromatisée. **En aucun cas la testostérone ne peut sortir du follicule ovarien.**

L'aromatisation de la testostérone comprend cinq étapes :

Une hydroxylase en 19

Deux déshydrogénases en 19

Une décarboxylase en 19

Une déshydrogénase, pour créer une double liaison en 1-2

Les produits formés sont l'**estradiol** et l'**estrone** si l'aromatisation porte sur l'androstène-dione. La quantité sécrétée journalièrement est très variable suivant la phase du cycle. Au moment de la sécrétion maximale (ovulation), la quantité libérée dans le plasma est d'environ 0.8 µmol/j.

Transport

Ces deux molécules circulent dans le plasma sous forme libre, ou sous forme liée à des protéines spécifiques (SHBG).

La concentration plasmatique de SHBG est régulée par plusieurs hormones mais aussi par des facteurs nutritionnels. Cependant, aucun signal spécifique n'a encore pu être mis en évidence. **Chez la femme obèse ou hyperandrogénique il existe une relation négative entre la concentration de cette protéine dans le plasma et le taux d'insuline.** Ainsi dans certains cas, une insulinémie normale associée à une valeur basse de la SHBG peut évoquer une résistance à l'insuline. Il semble que l'IGF1 soit le principal régulateur de cette protéine (par interaction sur les récepteurs à insuline, en levant l'inhibition induite par l'insuline).

Quand ces substances traversent le foie, une 16 alpha hydroxylase fixe un OH en 16 donnant l'**estriol** dont l'action au niveau des cellules cibles est plus faibles.

L'estradiol et l'estrone se lient à une protéine réceptrice qui se fixe au niveau de l'ADN pour induire la transcription. La demi-vie de l'estradiol est d'environ 60 à 70 minutes.

Fonctions

Les **oestrogènes sont responsables des caractères sexuels féminins (développement mammaire, répartition des graisses corporelles).**

Pendant le cycle menstruel l'estradiol est à l'origine de la **division cellulaire utérine** et des sécrétions. L'estradiol est **vasodilatateur, anti-inflammatoire, anti-athéromateux** et augmente la température centrale. Elle inhibe la sécrétion de lait.

Élimination

L'élimination des oestrogènes est réalisée après glucurono-conjugaison hépatique par les voies biliaire et urinaire.

Au niveau intestinal, il existe une réabsorption partielle de ces substances qui seront ultérieurement éliminées par la bile.

Régulation

La régulation de synthèse des oestrogènes est assurée par les hormones antéhypophysaires, FSH et LH, mais aussi par la **prolactine** (effet inhibiteur).

La prolactine inhibe la sécrétion hypothalamique de LH RH. **Toute augmentation de cette molécule (lactation, exercice physique, stress ...) inhibe la sécrétion des œstrogènes.**

Sur des cellules en culture, le cortisol active la sécrétion de l'oestradiol. In vivo, l'action inhibitrice du cortisol sur FSH et LH diminue cette sécrétion.

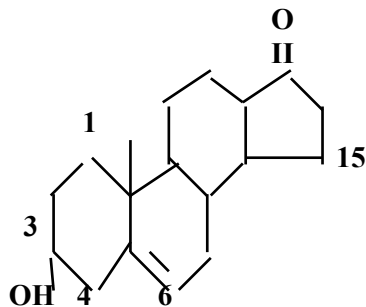
L'œstradiol freine les sécrétions de LH RH et FSH hypothalamiques et les sécrétions antéhypophysaires de FSH et de LH. Au moment de l'ovulation le phénomène s'inverse et un rétrocontrôle positif s'installe

6-2 Hormones surrénaliennes

6-2-1 Anabolisants surrénaliens

Les anabolisants surrénaliens sont sécrétés en petite quantité dès l'enfance. L'augmentation de leur taux dans **l'année qui précède la puberté gonadique est à l'origine de l'apparition de la pilosité sexuelle (creux axillaire et région pubienne).**

Les anabolisants surrénaliens sont issus de la Prégnénolone sous l'effet d'une *17 hydroxylase* et d'une *C17-20 Lyase*. Il s'agit de Déhydro-épiandrostérone et de la Delta Androsténone.

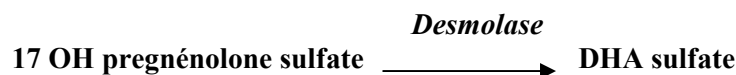


Déhydroépiandrostérone

La synthèse de ces substances a pour origine le cholestérol sous forme d'ester sulfurique en 3 bêta. Le schéma suivi par cette synthèse est identique à celui décrit pour le cortisol jusqu'au stade du 17 alpha OH-pregnénolone 3 bêta sulfate.

A ce stade deux voies sont possibles :

L'action d'une desmolase donne du DHA sulfate



Le 17 OH pregnénolone peut subir une déshydrogénation pour donner du 17 alpha OH-progestérone, cette réaction est suivie par une desmolase pour couper la chaîne latérale en 17, ce qui donne du 4 androstène-dione.

La sécrétion journalière de l'adulte est d'environ 40 µmol de DHA sulfate, de 15 à 20 µmol de DHA et de 10 µmol d'androstène-dione.

Transport

Le transport de ces androgènes est réalisé par le SHBG (sexual hormone binding globulin)

Fonctions

Au niveau des cellules cibles les androgènes surrénaliens peuvent être transformés en testostérone. A des taux normaux de sécrétion, les effets **anabolisants** sur les tissus périphériques sont relativement modestes. Ils semblent cependant jouer un rôle important dans ce domaine lors de la croissance. Ils sont notamment à l'origine de la croissance pileuse axillaire et pubienne dans l'année qui précède la puberté gonadique.

Élimination

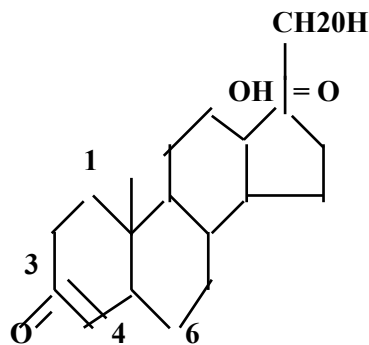
L'élimination des produits de dégradation de ces substances est essentiellement urinaire.

Régulation

La régulation de la sécrétion des androgènes surrénaliens est sous le contrôle de l'ACTH.

6-2-2 Cortisol

Le cortisol est obtenu à partir de la progestérone par trois réductions successives à NADPH2 (17 alpha, 21 et 11 bêta mono-oxygénases).



Cortisol

Le cortisol est aussi appelé l'hormone anti-stress. Il intervient pratiquement sur l'ensemble des grandes fonctions de l'organisme (osseuse, rénale, énergétique, cérébrale, immunitaire...). Dans le cadre énergétique le cortisol est un puissant **catabolisant**.

Le cortisol est une hormone chargée de contrôler les grands métabolismes énergétiques et de lutter contre le stress, que celui-ci soit psychologique ou physique. Ses fonctions anti-inflammatoire et de régulateur de l'immunité lui confèrent un rôle essentiel dans la lutte contre les processus pathologiques.

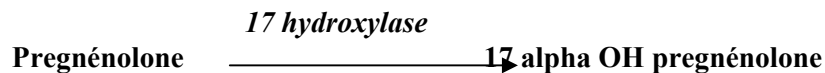
Sa sécrétion sous la dépendance de l'ACTH, subit un rythme nyctéméral bi journalier. Le cortisol joue un rôle fondamental pendant l'exercice physique. Deux fonctions essentielles peuvent en effet lui être attribuées. **D'une part, comme régulateur de l'énergétique cellulaire et comme protecteur des réserves glycogéniques (rôle anti-stress physique), comme médiateur de l'humeur et du comportement de l'athlète et comme régulateur de la douleur d'autre part (fonction anti-stress psychologique).**

Structure

Le cortisol, comme toutes les hormones corticosurréaliennes, dérive du noyau prégnane. Il présente sur le carbone 11 une fonction alcool, un radical oxo en 3 et une double liaison en 4-5. La chaîne latérale portée par le carbone 17 comprend une fonction cétone et se termine par un alcool primaire.

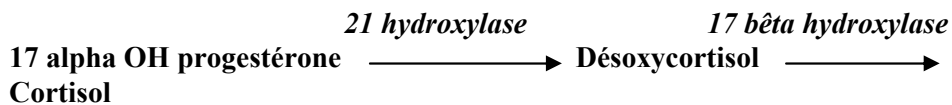
Synthèse

La synthèse a pour origine une hydroxylation du cholestérol en 20 et 22 pour donner du dihydroxycholestérol. La chaîne placée en 17 est ensuite scindée par une desmolase pour donner l'acide iso valérique et du pregnénolone. Cette première partie de la synthèse est commune à l'ensemble des hormones minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes. Le pregnénolone est hydroxylé par la 17 alpha hydroxylase



Ce dernier est déshydrogéné par la 3 bêta OH stéroïde déshydrogénase pour donner de la 17 alpha OH progestérone.

La synthèse du cortisol s'achève par une double hydroxylation en 21 et en 11.



La dégradation du cortisol est réalisée au niveau hépatique par deux réductions successives et la fixation d'une molécule d'acide glucuronique ou de sulfate. L'élimination est urinaire. Les variations du cortisol plasmatique peuvent être appréciées par les valeurs de l'excrétion urinaire des 17 OH stéroïdes. Les 17 OH stéroïdes sont excrétés par un transport anionique tubulaire indépendant du volume urinaire.

Métabolisme

Le cortisol intervient sur de nombreux métabolismes (glucidique, hydrominéral, phosphocalcique...). L'action du cortisol est intracellulaire. Après pénétration dans la cellule, ce dernier est fixé sur des récepteurs spécifiques de la membrane nucléaire qui stimulent la transcription.

Métabolisme glucidique

+ Régulation covalente

Le cortisol active la néoglucogenèse hépatique et joue de ce fait un rôle considérable lors des exercices physiques prolongés (parallèlement il freine la glycolyse hépatique).

+ Régulation de synthèse

Il induit la synthèse de la *Pyruvate carboxylase* et de la *phospho-énol-pyruvate carboxykinase* qui sont toutes deux impliquées dans la fourniture de glucose à partir de l'acide pyruvique et des acides aminés. Cette action est couplée à une stimulation de la synthèse de la glucose 6 phospho-phosphatase qui permet au G-6-P formé par la néoglucogenèse de gagner la circulation

sous forme de glucose. Le cortisol est **hyperglycémiant**.

Métabolisme protéique

Le cortisol favorise le catabolisme protéique musculaire et conjonctif. Ce catabolisme est associé à une stimulation de synthèse de la collagénase et à une limitation de la réplication de l'ARNm chargé de la synthèse du collagène.

Il existe également une stimulation de synthèse de la tyrosine transférase et de la tryptophane pyrrolase, toutes deux destinées à fournir des substrats à la néoglucogenèse. Une augmentation de la cortisolémie s'accompagne d'une augmentation du taux des acides aminés circulants.

Métabolisme lipidique

Le cortisol **active la triglycéride lipase intra adipocytaire**, favorisant la libération dans le courant circulatoire des acides gras. *Cependant son action est différente suivant la localisation des adipocytes. Il est activateur de la TGL au niveau des parties distales des membres et freinateur au niveau proximal (notamment au niveau des racines des membres).*

Autres actions du cortisol

+ Cortisol et Na⁺

Le cortisol, **active la filtration du Na⁺ au niveau du glomérule mais aussi sa réabsorption contre du potassium au niveau du tubule**. Il présente un effet proche de celui de l'aldostérone.

+ Action hypertensive

Le cortisol **augmente la synthèse des angiotensines**, favorisant ainsi le développement d'une hypertension.

+ Métabolisme phosphocalcique

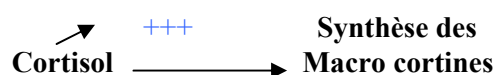
Le cortisol accroît le nombre des récepteurs du 1-25 dihydrocholécalférol dans les cellules osseuses. A taux élevé, il **provoque une ostéoporose** (catabolisme protéique) et une ostéomalacie par libération du phosphate tri calcique (comme l'hypervitaminose D).

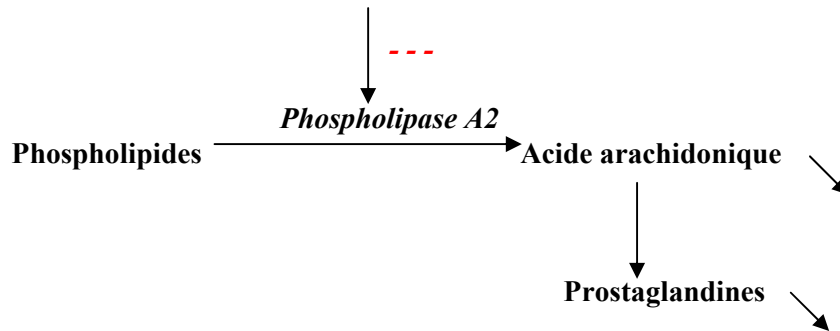
+ Action gastrique

Il active la sécrétion acide de l'estomac.

+ Action anti-inflammatoire

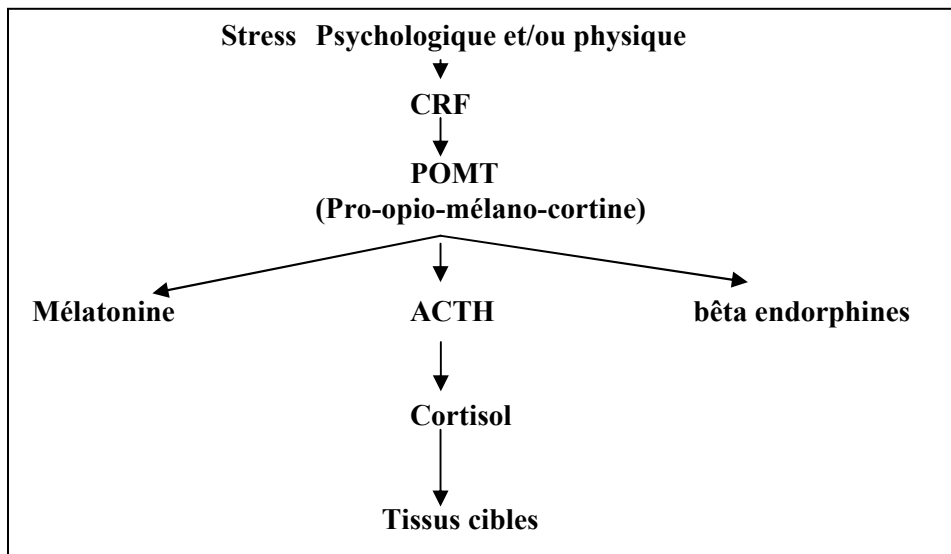
Le cortisol stimule la synthèse des macrocortines qui présentent une action inhibitrice sur la phospholipase A2 dont le rôle est de libérer l'acide arachidonique dans le cytoplasme à partir des phospholipides de la membrane. L'acide arachidonique étant le précurseur des prostaglandines, dont la fonction est de stimuler le processus inflammatoire lors de l'agression, toute inhibition de cette voie enzymatique apparaît comme anti-inflammatoire.





Régulation

La sécrétion de cortisol est contrôlée par l'ACTH, peptide antéhypophysaire dont la sécrétion dépend du CRF hypothalamique.



Ce système marche par rétrocontrôle, la sécrétion d'ACTH étant inhibée par le taux sanguin de cortisol. Il est à noter que cette rétro inhibition n'intervient pas si l'agression est très intense (exercice épuisant).

Il manifeste son action au niveau musculaire en accélérant le catabolisme des protéines de structure et des protéines contractiles et au niveau hépatique par régulation de synthèse au niveau des enzymes de la néoglucogenèse.

Il s'agit d'une hormone hyperglycémiantes (risque d'induction de diabète) qui est stimulée dès le début de l'exercice pour maintenir la glycémie mais aussi diminuer la sensation de fatigue musculaire. Pendant les phases d'hypercortisolisme (pendant et durant quelques heures après l'exercice), il est illusoire de consommer des protéines en vue d'un quelconque anabolisme.

6-2-3 Aldostérone

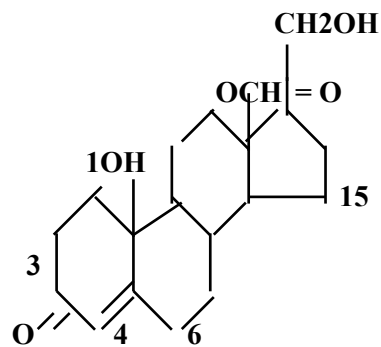
L'aldostérone est la principale hormone régulatrice du métabolisme sodé. Synthétisée par

la cortico-surrénale, elle présente dans l'organisme de nombreux tissus cibles comme les cellules tubulaires rénales, l'intestin, les glandes salivaires.

Structure

L'aldostérone dérive, comme les autres hormones surréaliennes, du noyau pregnane. Elle présente un radical oxo en 3, une double liaison en 4-5 et une chaîne latérale en 17 comportant deux carbones porteurs d'un radical cétone et alcool primaire. Le radical porté en 18 est un aldéhyde.

L'aldostérone, hormone du métabolisme hydrosodée (réabsorption de sodium au niveau du rein) est synthétisée dans la corticosurrénale à partir du cholestérol via la Progestérone. Cette dernière hormone est l'objet de 3 hydroxylases en 20 11 et 18.



Aldostérone

Synthèse

Du cholestérol à la progestérone la synthèse est identique à celle décrite pour ces métabolites. La progestérone est ensuite hydroxylée en 21 par la 21 hydroxylase au niveau de la zone glomérulée.

Deux hydroxylases sont encore nécessaires pour aboutir au 18 OH corticostérone.



Enfin une 18 oxydase transforme le radical alcool primaire situé en 18 en radical aldéhyde.

Dans le plasma l'aldostérone peut être sous forme libre ou liée à l'albumine, 25 à 40% de l'aldostérone est sous forme liée. L'aldostérone est dégradée au niveau de ses cellules cibles et du foie par glucurono-conjugaison.

Métabolisme

L'aldostérone est la principale hormone contrôlant l'élimination rénale du sodium et du potassium. Son site d'action essentiel est le tube contourné distal du néphron par activation d'une pompe à sodium potassium.

L'aldostérone franchit sans difficulté les membranes mais seuls les tissus cibles possèdent une protéine cytoplasmique reconnaissant cette hormone. Le complexe formé par la protéine et l'aldostérone migrent dans le noyau cellulaire et se fixent sur la chromatine, ce qui a pour effet de stimuler la synthèse de protéines, dont les perméases des systèmes antiports neutres.

L'aldostérone provoque une réabsorption de sodium et d'eau et l'élimination du potassium et des protons.

Ces perméases permettent l'échange de 2 Na⁺ contre 2 K⁺ et d'un Na⁺ contre un H⁺.

L'aldostérone intervient également :

Au niveau du **côlon ascendant** dans les **échanges Na⁺/K⁺ et HCO₃⁻/Cl⁻**. A l'opposé il n'a pas été possible de mettre en évidence une action de cette hormone au niveau du tube excréteur des glandes sudoripares eccrines.

Au niveau des **cellules musculaires et des vaisseaux** en provoquant une **contraction de ces cellules**.

Au niveau **des glandes salivaires**. L'aldostérone se trouve en quantité non négligeable dans la salive. De nombreux travaux portant sur ce sujet ont montré que la concentration salivaire d'aldostérone était corrélée à la concentration d'aldostérone libre du plasma.

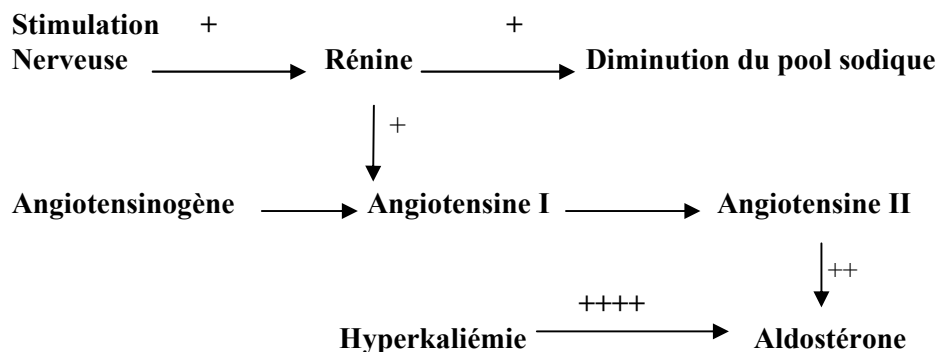
L'aldostérone présente une action synergique sur les récepteurs alpha 1 adrénergique.

Régulation

Les deux facteurs essentiels de stimulation de l'aldostérone sont :

L'**hyperkaliémie**, en ouvrant directement les canaux à calcium dépendant du potentiel de membrane.

L'**angiotensine II** par libération intracellulaire de Ca⁺⁺. La sécrétion d'angiotensine est directement en rapport avec la pression artérielle et la masse sanguine utilisable.

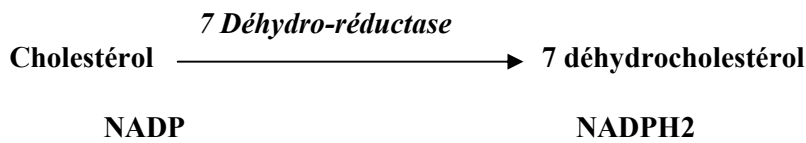


Il existe également une action de l'ACTH (stimulée par l'hyponatrémie), mais cette dernière «est beaucoup plus faible sur la synthèse de l'aldostérone que sur celle du cortisol. L'ACTH est à l'origine d'une synthèse d'AMPC, facteur contrôlant la synthèse de la pregnénolone à partir du cholestérol.

Pendant l'exercice physique, le taux d'aldostérone augmente pour éliminer du potassium dans les urines (l'exercice est hyperkaliémiant).

6-3 Vitamine D

Le cholestérol est déshydrogéné dans le foie en 7 déhydrocholestérol.



Plus qu'une vitamine, le calciférol agit au niveau de l'organisme comme une véritable hormone avec cette particularité d'être à la fois fournie par l'alimentation et synthétisée par l'organisme. La vitamine D est thermosensible et soluble dans les graisses.

Structure

Plusieurs formes de calciférol ont été isolées suivant leur source, animale ou végétale. L'ergocalciférol ou vitamine D2 est à la base des différentes formes issues du monde végétal (hydroxylation en 25,1 et 25 ou 24 et 25). Le cholécalciférol ou vitamine D3 provient du métabolisme animal. Comme pour son homologue végétal on lui connaît des formes hydroxylées en 25,1 et 25 ou 24 et 25. La forme la plus active et la mieux connue est le 1-25 dihydrocholécalciférol.

Valeurs physiologiques

Plasma : 25 hydroxy cholécalciférol 8 à 55 ng/ml ou 19.5 à 135 nmol/l

1-25 dihydroxy cholécalciférol 25 à 65 pg/ml ou 60 à 155 pmol/l

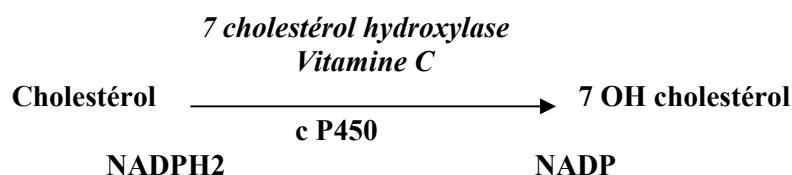
Absorption intestinale

Le calciférol d'origine alimentaire est absorbé au niveau de l'intestin grêle après incorporation dans les micelles mixtes. Il s'agit d'un processus très lent (2% de la dose ingérée en 2 heures). Le 25 hydroxy calciférol présente une absorption plus rapide, moins dépendante des sels biliaires, mais surtout un cycle entéro/hépatique. Le calciférol absorbé est extrudé des entérocytes avec les chylomicrons.

Les vitamines D2 et D3 alimentaires sont transportées vers le foie, liées à une protéine de transport spécifique. A ce niveau le cholécalciférol (D3) est hydroxylé en 25. Ce métabolite peut subir une deuxième hydroxylation au niveau du tubule rénal sur le carbone 1, donnant le 1-25 cholécalciférol, substance la plus active des vitamines du groupe D.

Synthèse

La vitamine D, contrairement aux autres vitamines, peut être synthétisée par l'organisme à partir du cholestérol formé dans le foie.



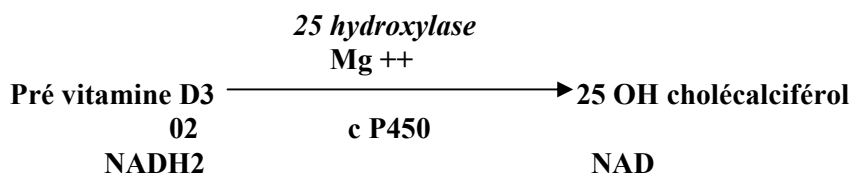
La première réaction est réalisée au niveau de la peau sous l'effet des ultra violets à partir du 7 déhydrocholestérol. Cette réaction de photolyse est non enzymatique et directement en rapport avec l'intensité de l'exposition solaire.

Ultra violets

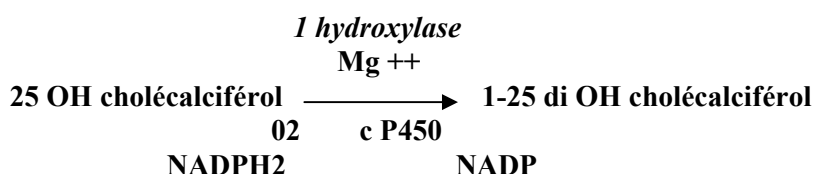


Hydroxylation hépatique

Cette pré vitamine est véhiculée vers le foie par une protéine de transport où elle subit une première hydroxylation en 25.



Hydroxylation rénale



Actions de la vitamine D

La vitamine D **augmente l'absorption intestinale du calcium** en stimulant la synthèse d'une protéine entérocytaire la Ca⁺⁺ binding protéine (CaBP).

Elle **favorise la réabsorption tubulaire du calcium** par le rein.

Elle modifie la réticulation du collagène et augmente la synthèse d'ostéocalcine, protéine **favorisant la minéralisation du tissu osseux**. A des taux plus élevés la vitamine D est responsable d'une déminéralisation osseuse.

Elle **augmente l'absorption du phosphate et régule son élimination rénale**.

Le contrôle de sa concentration sérique est assuré par son propre taux, la phosphatémie et l'hormone parathyroïdienne.

Besoins en Vitamine D

L'apport quotidien en calciférol pour un homme adulte est estimé à environ 10 µg/j mais cette valeur peut être doublée chez l'enfant. Il est en pratique très difficile d'apprécier la synthèse cutanée (apport principal) en rapport direct avec l'insolation et la couleur de la peau (pour une insolation identique la synthèse est moindre chez les sujets à peau foncée).

La production d'hormone (1,25 dihydrocholécalférol) se trouve également sous la dépendance du statut de ses organes cibles. Ainsi pour les sujets recevant une alimentation pauvre en calcium ou en phosphore, la synthèse est plus importante.

L'alimentation est relativement pauvre en calciférol si l'on excepte les huiles issues de certains poissons (morue, sardine, thon ... 20 à 100 µg/100g).

Le surdosage thérapeutique est responsable d'insuffisance rénale, de déminéralisation du squelette, d'hypertension artérielle, de lithiase rénale ... Il se manifeste pour des doses dépassant 100 µg/j.

L'irradiation cutanée par les UV donne du cholécalférol qui subit deux hydroxylations successives, la première dans le foie en 25, la seconde dans le rein sur le carbone 1, pour donner le 1,25 dihydroxy-cholécalférol ou **vitamine D3**.

La vitamine D stimule l'absorption du calcium intestinal et augmentant la synthèse de la protéine de transport transmembranaire et favorise la fixation du calcium sur les trames protéiques osseuses.

L'exercice physique présente peu d'effet sur la synthèse de la vitamine D sinon par l'insolation qu'il est susceptible de provoquer lors des entraînements en extérieur.

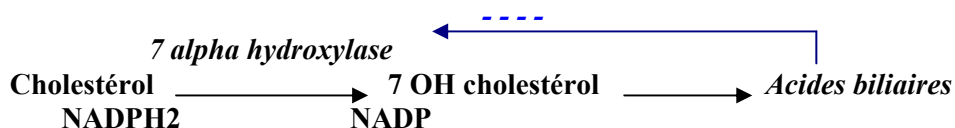
6-4 Sels biliaires

Le cholestérol est à l'origine de la synthèse des acides biliaires hépatiques dont la fonction essentielle est de former des micelles, indispensables pour une bonne digestion intestinale de graisses. La principale fonction exocrine du foie est la libération dans le tube digestif des sels biliaires dont l'action est indispensable au bon fonctionnement des enzymes pancréatiques (lipase, cholestérol estérase, phospholipase).

Les acides biliaires (cholique et chénodésoxycholique) et les sels conjugués à de la glycine ou à de la taurine, ont pour fonction d'abaisser la tension superficielle des micelles intestinales, favorisant ainsi la fixation de la colipase et l'action de la lipase.

Synthèse

Les acides biliaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol. Une première réaction commune transforme le cholestérol en 7 alpha hydroxy-cholestérol.



Il s'agit de l'étape limitante de la chaîne de synthèse. La 7 alpha hydroxylase est freinée par le produit final, les acides biliaires.

La deuxième étape comprend plusieurs réactions associant une oxydation, une déshydrogénation, la fixation de deux CoA et la libération d'un propionyl CoA. Elle aboutit à la formation de **cholyl CoA et de chénodésoxycholyl CoA**.

Ces deux substances sont alors conjuguées dans le foie à de la **glycine** ou à de la **taurine** pour donner les **acides biliaires primaires** (tauro ou glyco-cholique, tauro ou gluco-chénodésoxycholique). Le rapport entre ces deux modes de conjugaison est de 3/1 (glyco/tauro). Les acides biliaires sont libérés dans l'intestin sous cette forme.

Métabolisme

Dans le duodénum le rôle essentiel des acides biliaires est d'aider à la constitution des micelles. Leur présence permet de diminuer la tension superficielle de surface de ces structures améliorant ainsi leur solubilité mais surtout leur affinité pour la lipase.

Dans l'intestin une partie des acides biliaires peut être déconjuguée et déshydroxylée en 7. Ces deux réactions sont à l'origine de la formation des **acides biliaires secondaires** (les acides désoxylocholique et lithocholique).

Au niveau de l'iléon les sels biliaires primaires et secondaires (à l'exception de l'acide lithocholique) subissent une réabsorption massive (98 à 99% des acides biliaires sont réabsorbés) et sont véhiculés, via le système porte, vers le foie. Environ 500 mg sont éliminés chaque jour dans les selles.

Régulation

La régulation est assurée par le rétrocontrôle portant sur la 7 alpha hydroxylase, mais aussi sur la HMG CoA réductase (enzyme clé de la synthèse du cholestérol). Toute augmentation des sels biliaires tend donc à freiner la synthèse du cholestérol.