

HORMONES PEPTIDIQUES ET PROTEIQUES

INSULINE

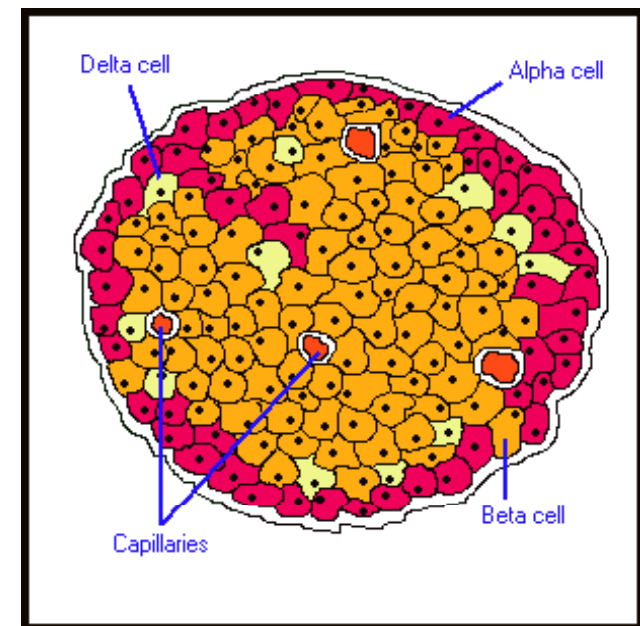
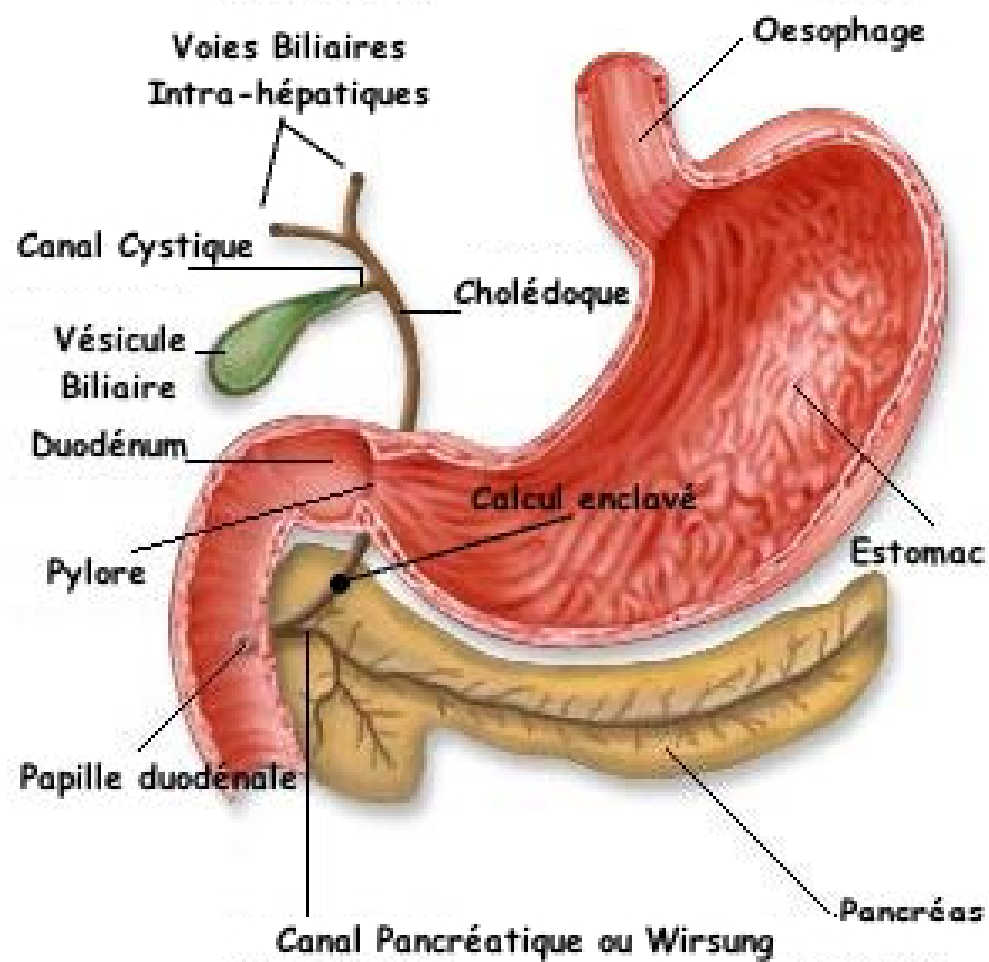
- L'insuline est une hormone peptidique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans - Laquesse.
- L'insuline est la première hormone dont la structure ait été établie (Sanger, 1955),
- C'est la première hormone qui a été biosynthétisée (biotechnologie)
- C'est la première hormone qui a été déterminée par des méthodes radioisotopiques (1962).
- C'est la première hormone administrée thérapeutique

Le pancréas

- Le pancréas est constitué de deux parties distinctes :
- Une **partie acineuses** qui détient une **fonction exocrine** sécrètent des **enzymes et des ions** dans la lumière duodénale (pour digestion);
- Une **partie insulaire**, avec **fonction endocrine** - est composée de "îlots de Langerhans", qui sont 1-3% des cellules totales du pancréas, on estime à environ 1,5 millions
- Ainsi, le foie est le premier organe d'action de ces hormones en raison de leur sécrétion dans la veine du pancréas.

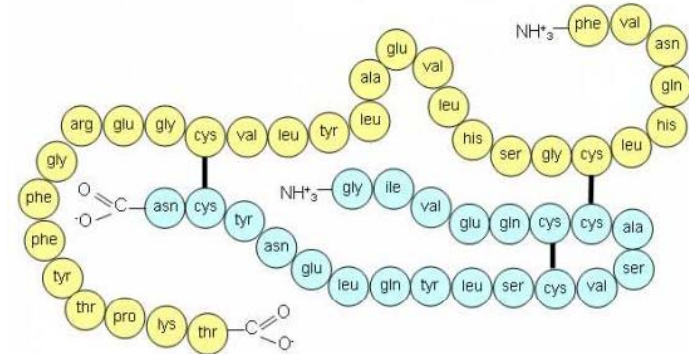
Les îlots du pancréas sont constitués de:

- **cellules A (α)** – 25% du total cellulaire, sécrètent **glucagon**
- **cellules B (β)** – 70% du total cellulaire, sécrètent **insuline**
- **cellules D (δ)** - < 5% du total cellulaire, sécrètent **somatostatine**
- **cellules F** – en trace, sécrètent une **polypeptide pancréatique**



Composition

- L'insuline est un polypeptide de **51 résidus d'acides aminés**
- L'insuline est formée de **deux chaînes peptidiques réunies entre elle par deux ponts disulfures**:
 - la chaîne A comporte 21 acide amines et un pont disulfure intra-peptidique.
 - la chaîne B comporte 30 résidus.
 - Les deux chaînes sont liées entre eux par deux ponts disulfures.



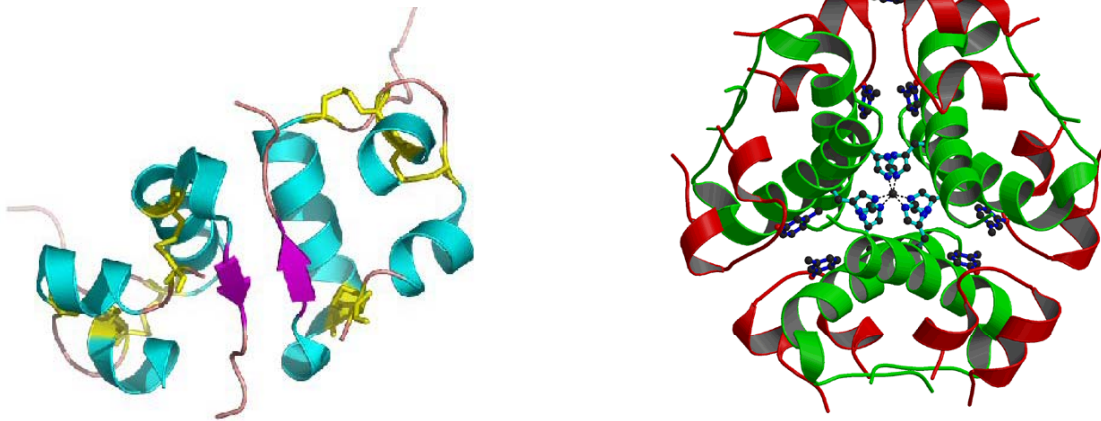
Les régions essentielles de la constitution de l'insuline, responsables de l'action biologique, ont été conservées durant l'évolution.

L'insuline bovine diffère par 3 résidus d'acides aminés, tandis que l'insuline du porc diffère seulement par un acide aminé de la portion 30 de la chaîne B.

C'est pourquoi ces deux types d'insulines ont été utilisées chez l'homme pour remplacer l'insuline humaine dans le diabète.

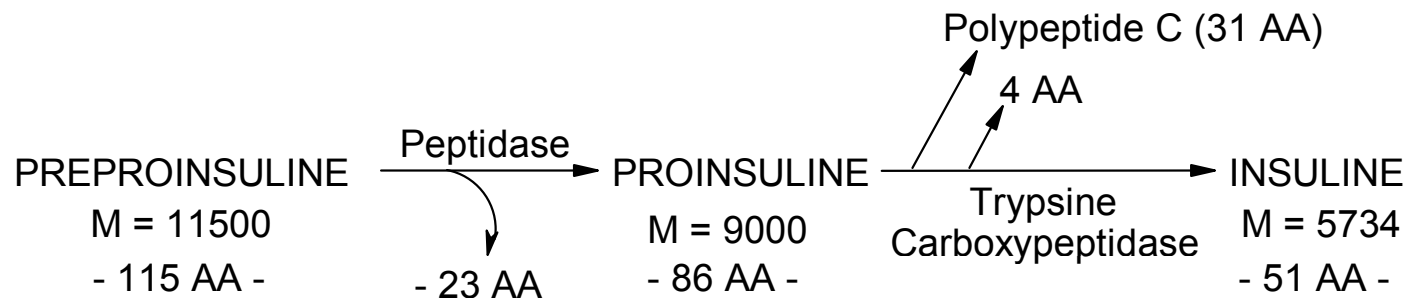
En 1964, afin d'éliminer le potentiel antigénique de l'insuline animale, elle a été remplacée par l'insuline humaine, obtenue par ingénierie génétique

- Dans les cellules sécréteuses, l'insuline est **déposée dans des granules sous formes de complexes dimères ou hexamères avec le ion de zinc.**



Métabolisme

Dans les ribosomes, l'insuline est synthétisée sous des formes inactives qui, dans le réticule endoplasmique se transforment dans l'insuline.

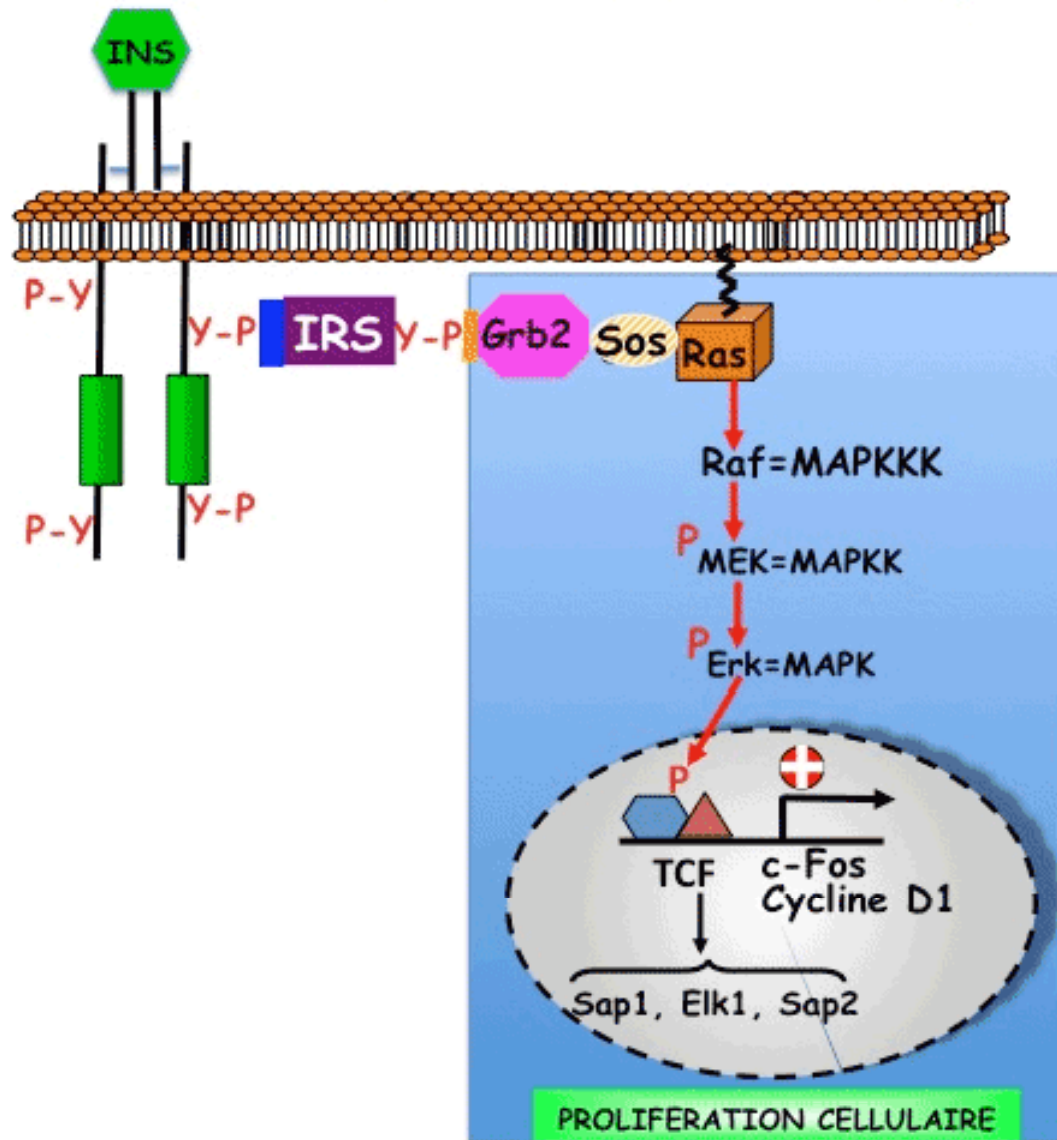


- **Le polypeptide C** est une bbhormone (mec. Prot G, Ca^{2+} , MAPK) avec des effets sur les nerfs, tubes rénales, endothélium, fibroblastes – effets bénéfiques; augmente la transcription pour facteurs de transcription, eNOS, Na^+/K^+ -ATPase
- L'insuline est déposée dans les granules sécréteuses d'où, **sous l'action des facteurs stimulateurs**, est sécrétée par exocytose dans **la veine pancréatique**, **le foie étant le premier organe cible de l'action de l'insuline**.
- **La libération de l'insuline** est fait sous l'action de facteurs comme:
 - **l'augmentation de la glycémie**
 - l'augmentation de : ribose, mannose, acides gras libres, arginine, leucine
 - les hormones :
 - stimulateurs : l'hormone de croissance, le glucagon, l'estradiol
 - inhibiteurs : adrénaline, somatostatine
 - les sulfamides antidiabétiques stimulent la libération de l'insuline
- L'insuline **circule libre** dans le sang, mais le temps de vie **$t_{1/2} = 3 - 5 \text{ min}$** .
- **Catabolisme:**
 - - Sous l'action d'un enzyme **glutathion – insuline transhydrogénase** (insulinase) les **ponts disulfurés sont réduits** et l'insuline est divisée dans les deux chaînes, en perdant l'activité biologique.
 - - sous l'action des **anticorps anti insuline** (après administration)
 - - **la liaison et inactivation d'insuline par synalbumine** (apparaît au 15% de la population) et par α_1 , α_2 , β -globulines circulantes.
 - Le processus se déroule **en premier dans la foie** ou plus que 50% de l'insuline sécrétée est catabolisée.

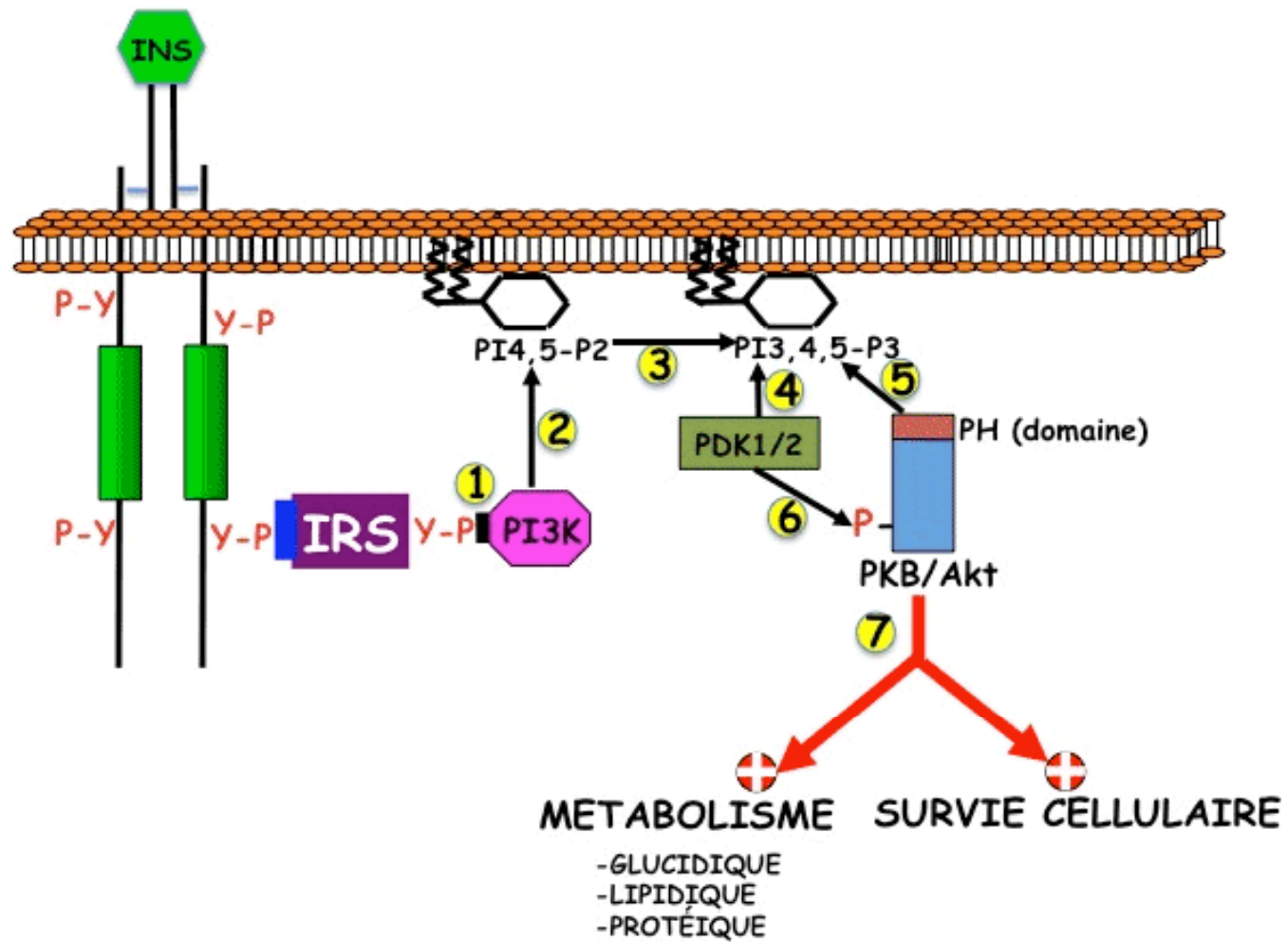
Le mécanisme d'action

- On peut distinguer les tissus **par le type de GLUT** (transporteur du glucose) :
 - **insulino-dépendants** (muscle squelettique, muscle cardiaque, tissu adipeux, conjonctif)
 - **tissus insulino-indépendants** (tissu nerveux, le foie, érythrocytes, médullaire rénale, intestin).
- Le processus se réfère à la perméabilité cellulaire directe ou par dépendance d'insuline pour le glucose.
- L'action se déroule sur le récepteur de l'insuline, qui se trouve dans toutes les cellules.
- L'insuline est une hormone soluble et se lie à un **récepteur membranaire**.
- Le récepteur membranaire est constituée de deux sous-unités, alpha et bêta.
- Dans la sous-unité bêta se déclenche l'activité **tyrosine kinasique** autophosphorylante qui produit la phosphorylation de la tyrosine des protéines (cascade de **voie RAS-MAPK, PI3-kinase**)
- **La voie de transduction du signal de l'insuline est commune avec celle des facteurs de croissance et des oncogènes.**

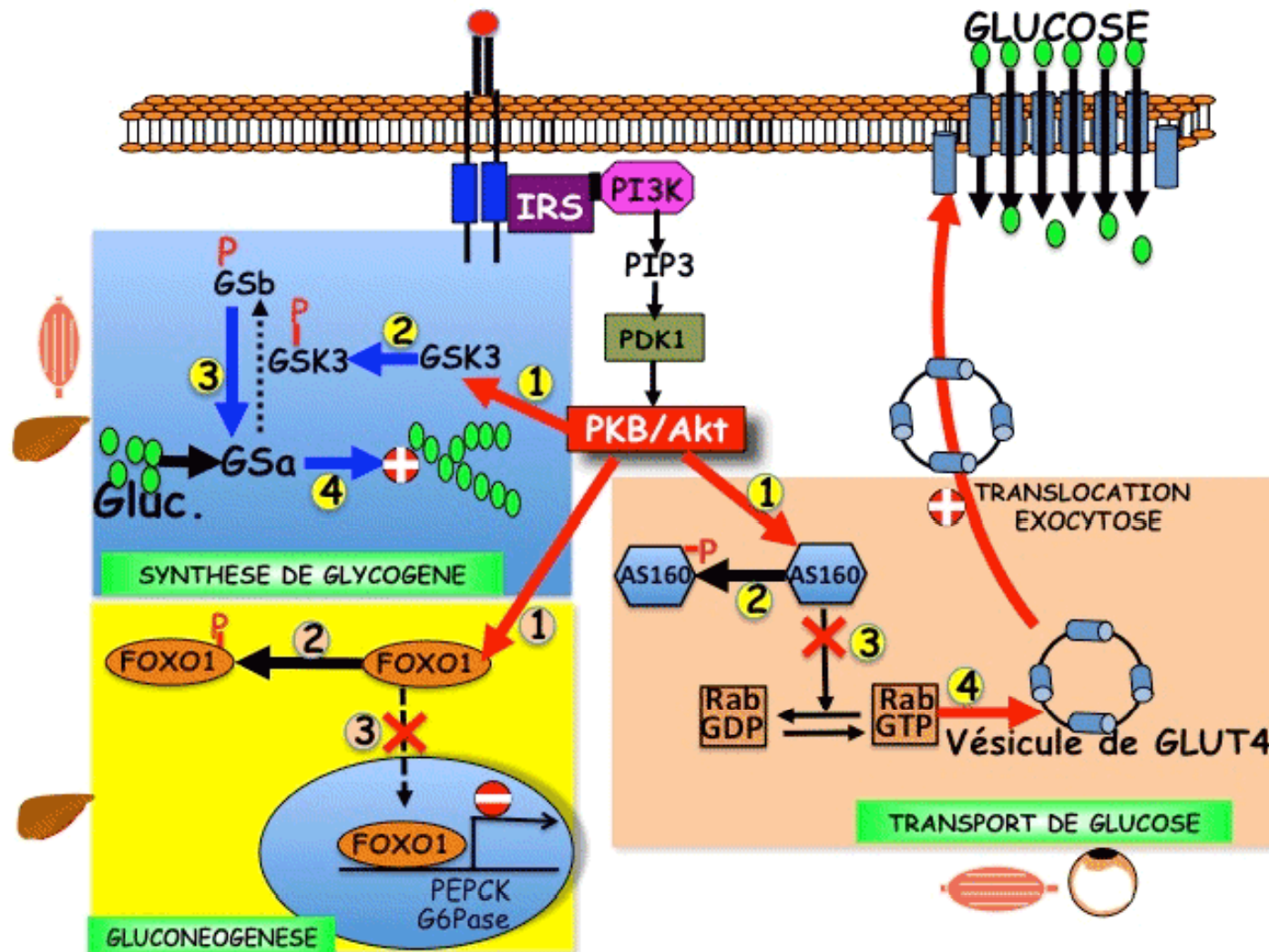
VOIE DE SIGNALISATION: IRS/Grb2/Erk



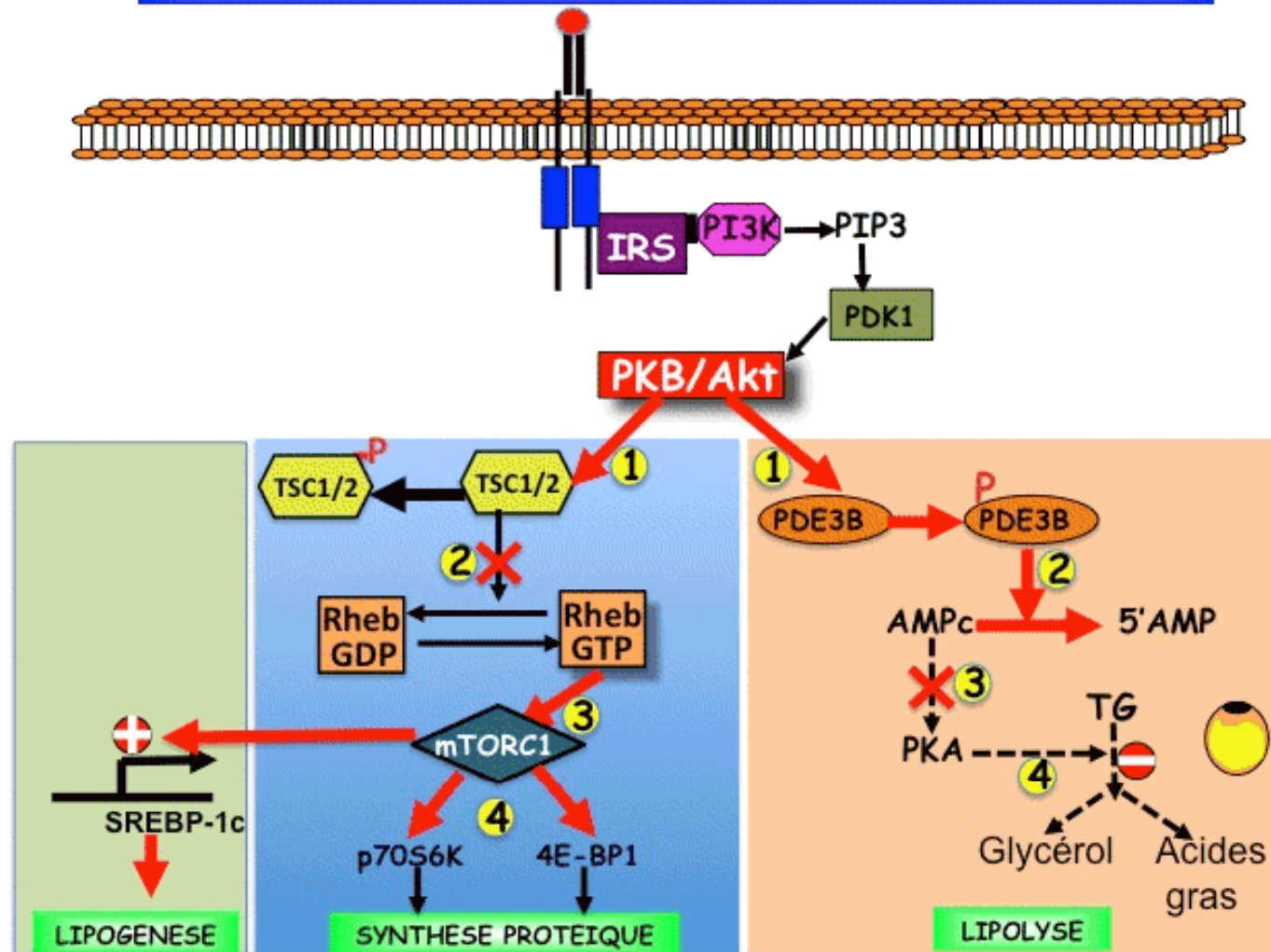
VOIE DE SIGNALISATION: IRS/PI3K/PIP3/PKB



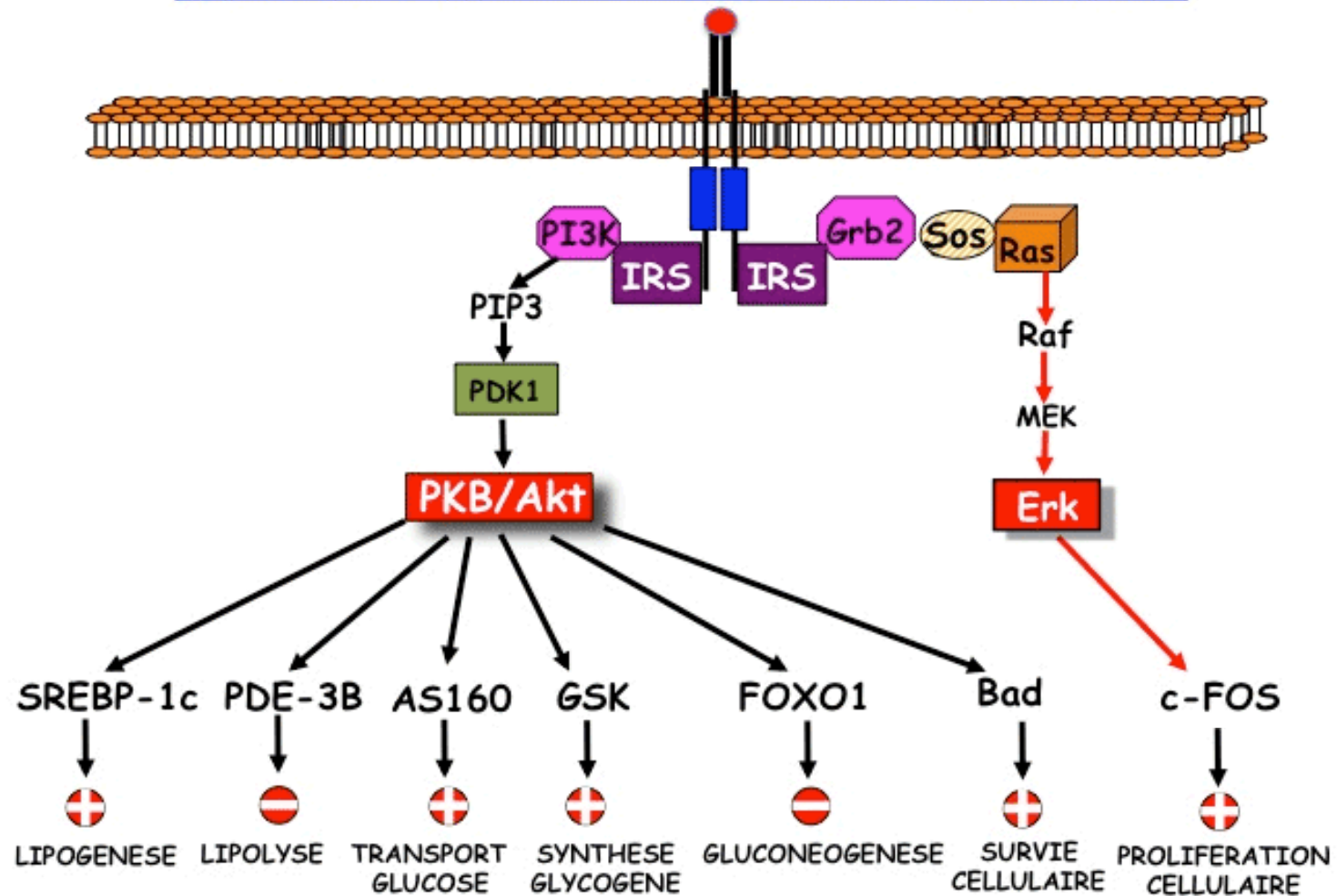
STIMULATION DU TRANSPORT DE GLUCOSE ET DE LA SYNTHÈSE DE GLYCOGÈNE ET INHIBITION DE LA GLUCONEOGENÈSE



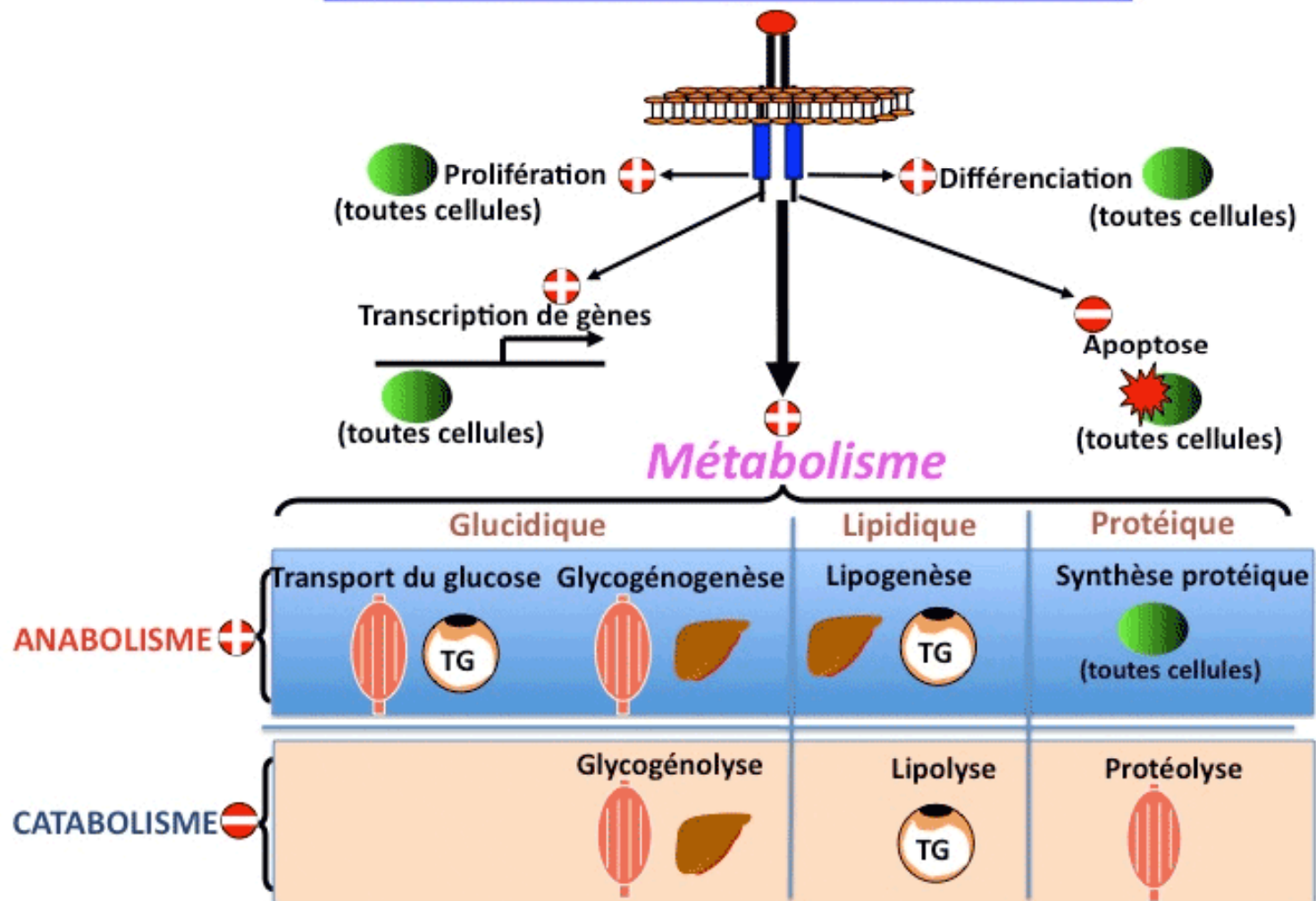
STIMULATION DE LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE ET DE LA LIPOGÈNESE
ET INHIBITION DE LA LIPOLYSE

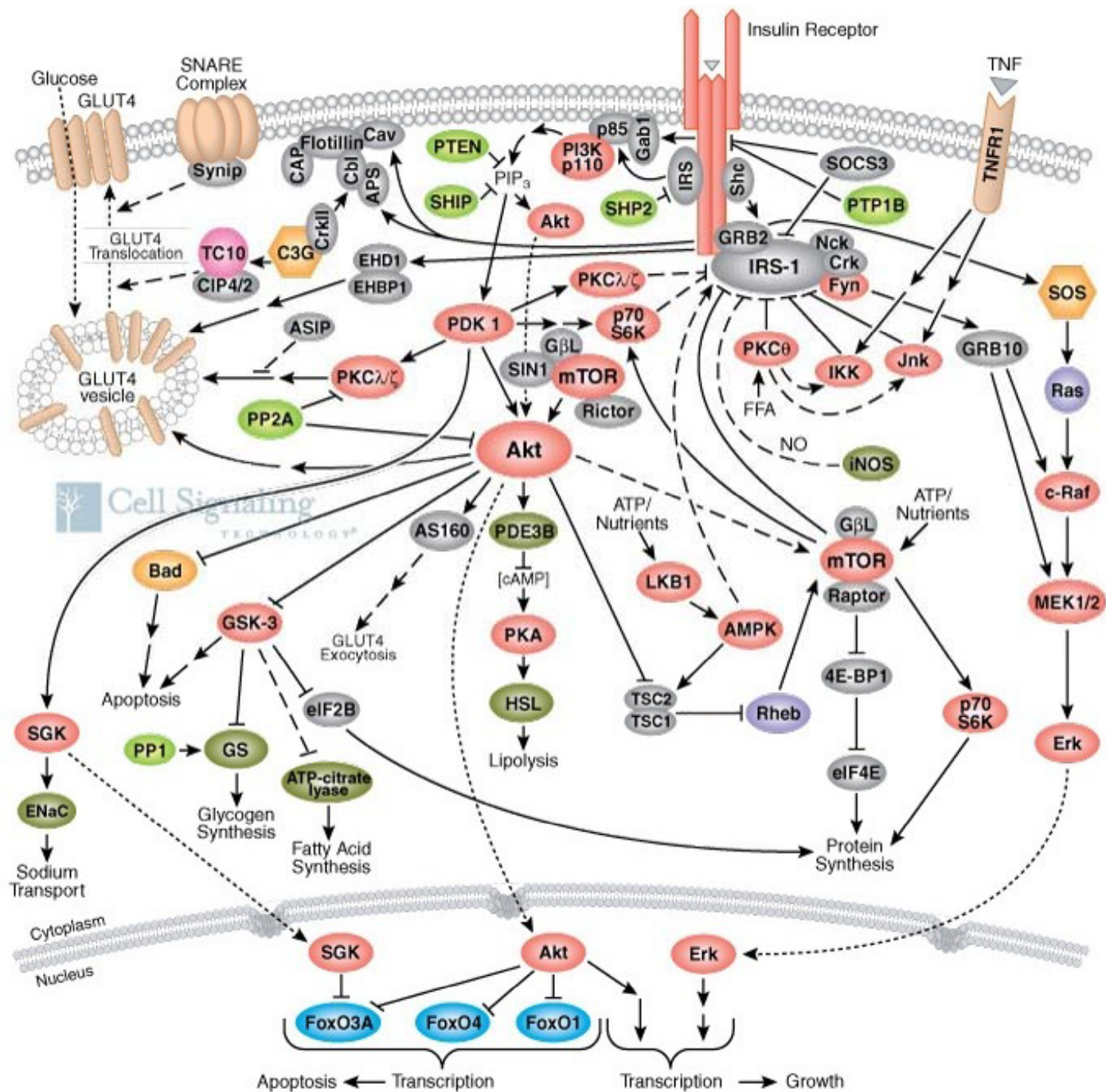


VOIES DE SIGNALISATION ET REPONSES CELLULAIRES



EFFETS PLEIOTROPIQUES DE L'INSULINE





Effets d'insuline

- deux types d'effet : **métaboliques et de croissance.**
- L'insuline est une **hormone anabolique** qui contrôle les processus de stockage et de mobilisation des réserves énergétiques dans l'organisme.
- En cas d'excès des substrats énergétiques (glucose, acides gras) l'insuline stimule l'entrée du glucose dans les tissus et les voies métaboliques qui utilisent le glucose.
- Le principal effet métabolique de l'insuline est **l'effet hypoglycémiant**, réalisé par:
 - augmentation de la **perméabilité cellulaire pour le glucose**
 - stimulation des **voies métaboliques qui utilisent le glucose.**
 - L'insuline stimule, par des processus de **phosphorylation – déphosphorylation**, les enzymes clé de ces voies métaboliques:
 - Glycogène synthétase → glycogénogenèse
 - Glucokinase → activation du glucose → glycolyse
 - Glucose 6-P déshydrogénase → la voie des pentoses
 - Phosphofructokinase + pyruvate kinase → glycolyse

- **Effets sur le métabolisme lipidique** par stimulation de la lipogénèse - augmentation de la synthèse d'acides gras et des triglycérides et inhibition de la lipolyse.
- **Stimulation de la synthèse protéique:**
 - **stimule** la synthèse de: glucokinase, phosphofructokinase, glycérol-3P-dehydrogenase, pyruvate kinase, acétyl-CoA-carboxylase, citrate lyase, acides gras synthétase, HMG-CoA réductase, amylase, albumine, caséine;
 - **inhibe** la P-enolpyruvate-carboxykinase (PEPCK);
- **Effets de stimulation de la croissance et multiplication cellulaire**
- **L'insuline inhibe les voies métaboliques qui produisent du glucose :**
 - gluconéogenèse
 - hydrolyse des triglycérides
 - glycogénolyse
- Sous l'action de l'insuline, l'excès de glucose entre dans les cellules où, soit elle est catabolisée par différentes voies métaboliques, ou est déposée sous la forme de glycogène, ou est utilisée pour la synthèse des acides gras.
- **Le tissu adipeux, le principal réservoir énergétique de l'organisme est entièrement la création de l'insuline.**

Pathologie

- **L'Hyperinsulinisme** - produit par l'hyperplasie des îlot β du pancréas. Il se caractérise par la libération des **grandes quantités d'insuline** qui produisent le **syndrome hypoglycémique** et qui peut évoluer jusqu'à la **coma et mort**, si le niveau glycémique baisse sous 40 mg/100ml.
- **Le lepréchaunisme** - produit par le **déficit congénital des récepteurs de l'insuline**. Cette maladie produit une morte précoce.
- **Le diabète** est le résultat soit au déficit soit à la résistance envers l'action de l'insuline.
 - **diabète mellitus non - insulino-dépendant (NIDDM) ou diabète type II**. Presque 90% des personnes diabétiques ont ce type de diabète. Ces personnes sont usuellement obèses, ont un niveau relatif normal de l'insuline mais le signal insulinique est troublé au niveau des récepteurs. Le traitement compose diète hypoglucidique et médication (sulfamides antidiabétiques, biguanides) qui stimulent la libération de l'insuline du pancréas.

- **diabètes mellites insulino-dépendant (IDDM) ou diabète type I** (es autres 10% des diabétiques). Ce type de diabète, nommé **juvénile**, parce qu'il apparaît dans l'enfance, est du au **déficit de la production pancréatique de l'insuline**, suite à un processus auto-immunitaire qui détruit les cellules β du pancréas. Le traitement comprend l'administration injectable de l'insuline (avec action rapide ou retardée) fonction de l'hyperglycémie. La manifestation cardinale du diabète c'est l'hyperglycémie, résultée à la suite de l'action des facteurs suivants:

- la réduction de l'entrée du glucose dans les tissus.
- la réduction de l'utilisation du glucose dans les divers tissus.
- l'augmentation de la production du glucose dans la foie (gluconéogenèse).
- l'augmentation de la lipolyse et de la concentration des acides gras, qui sont préférés comme sources énergétiques par les tissus musculaire et myocarde.

Autres symptômes majeurs associés au diabète sont:

- glycosurie, polyphagie, polydipsie, la baisse en poids, cétonémie, cétonurie, athérosclérose, gangrène aux extrémités, troubles oculaires.

Le diabète gestationnel est un diabète survenant uniquement pendant la grossesse. Les femmes qui en souffrent sont par la suite à plus haut risque de diabète de type 2

Moyens biochimiques dans le diagnostic des troubles de la production ou de l'action de l'insuline:

- investigation de la glycémie à jeune et de la glycosurie
- détermination de la concentration des acides gras, triglycérides, cholestérol, lipides, corps cétoniques.
- détermination de la concentration de l'insuline et du polypeptide C.

Induction du diabète sucré aux animaux d'expérience:

- Par extirpation du pancréas
- Par administration des substances toxiques aux cellules β du pancréas (alloxane, streptosotocine)

Moyens thérapeutiques dans le diabète sucré

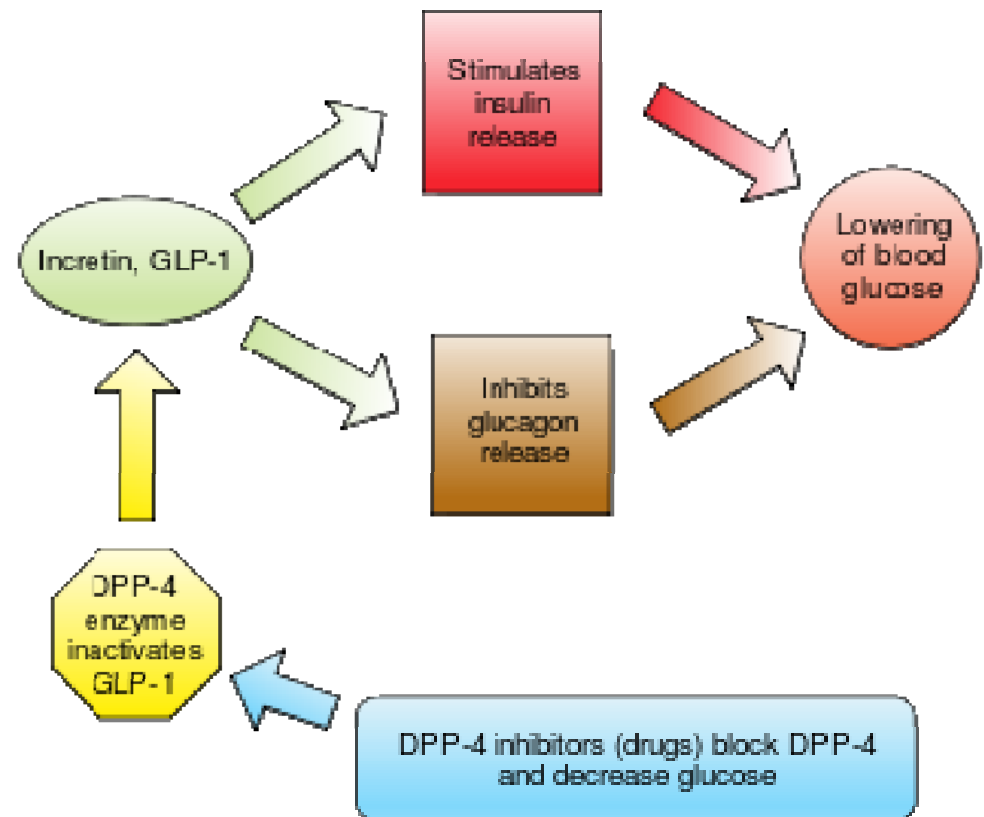
- **préparâtes d'insuline** avec propriétés pharmaceutiques particulières, qui permettent la diversification du traitement avec de l'insuline au malades diabétiques (**Diabète type I**).
 - insuline cristalline avec action rapide,
 - protamine-Zn-insuline, avec action retard
 - combinaisons de insuline,
 - analogues d'insuline.
- **médication antidiabétique orale (diabète type II)**
 - **1. BIGUANIDES** qui stimulent partiellement la sécrétion pancréatique d'insuline –
 - **metformin** [Siofor, Meguan Metfogamma, Metformin, Glucophage, Diaformin, Diguan, Dipmet, Medifor]
 - **buformin** [Silubin]
 - **2. SULFONYLUREIQUES**: - stimulent la sécrétion endogène d'insuline par fermeture des canaux de potassium de la cellule bêta pancréatique):
 - **gliclazid** [Diaprel, Gliclazid LPH MR30, Esquel, Diabrezide, Glidiet,
 - **glimepirid** [Amaryl, Glempid, Glime Tad, Glimegamma, Glimepirid LPH, Glimepiride, Glimeran, Gliprex, Meglimid, Amyx,
 - **glibenclamid** [Maninil, Glibenclamid, Glibenclamid LPH]
 - **glipizid** [Glucotrol XL, Glipizid LPH]
 - **gliquidona** [Glurenorm]
 - **3. THIASOLIDINDIONES**
 - **glitazone**, agoniste de PPAR γ , améliore la résistance a l'insuline):
 - **rosiglitazone** [Avandia]
 - **pioglitazone** [Actos]

- **4. MEGLITINIDE** (glinide, insulino-secretagogue non-sulfonylureique):
 - repaglinide [Novonorm] .
- **5. INHIBITEURS DE ALFA GLUCOZIDASE** (inhibiteurs de l'absorption des glucides au niveau intestinal)
 - **acarbose** [Glucobay (Bayer)]
- : analogii de GLP-1:
 - exenatide
- **6. INHIBITEURS DE DPP-4** (glycoprotéine avec rôle de protéase – détruit les incretines (class: **incretine**) (pas encore accesible)
 - **sitagliptin** [Januvia (Merck)]
- **7. COMBINATIONS**
 - **glibenclamide + metformin**: [Glibomet, Glucovance, Bidiab, Gliformin
 - **rosiglitazone + metformin** [Avandamet]

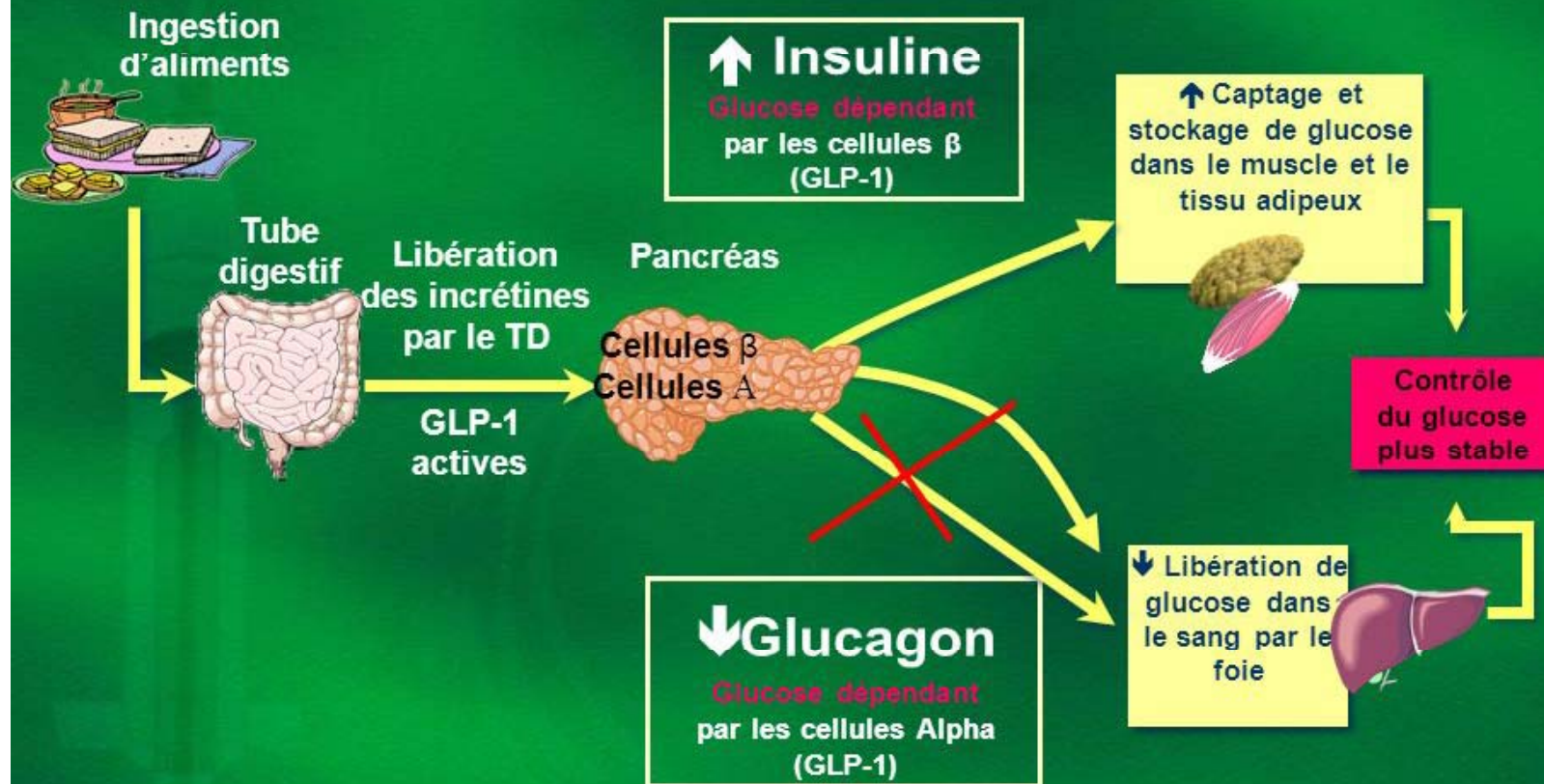
D'autres

- - **incretinomimétiques** [Byetta];
- **antagonistes des récepteurs canabinoides CB1 (diminue le plaisir de manger):**
 - rimonabant [Acomplia];
 - glinide: nateglinide [Starlix;
- **combinations:**
 - pioglitazone + metformin [Competact],
- **inhibieurs de alpha-glucosidase:**
 - miglitol [Diastabol];
- **médicaments classifiés comme « autres classes »** (source: Vidal, edition 82, 2006):
 - benfluorex [Mediator] – hypolipémiant utilisé comme adjuvant dans le traitement du diabète sucré, médicament qui améliore l'utilisation du glucose, sans influencer la secretion de l'insuline;
- **analogues de amiline:**
 - pramlintid [Symlin] .

- **Incrétines**: hormones gastro-intestinales stimulent la libération de l'insuline
 - Glucagon-like peptide 1 (GLP1)
 - Gastric inhibitory peptide (GIP)
- **Dipeptidyl-peptidase 4** (DPP-4) catabolise (détruit) les incrétines



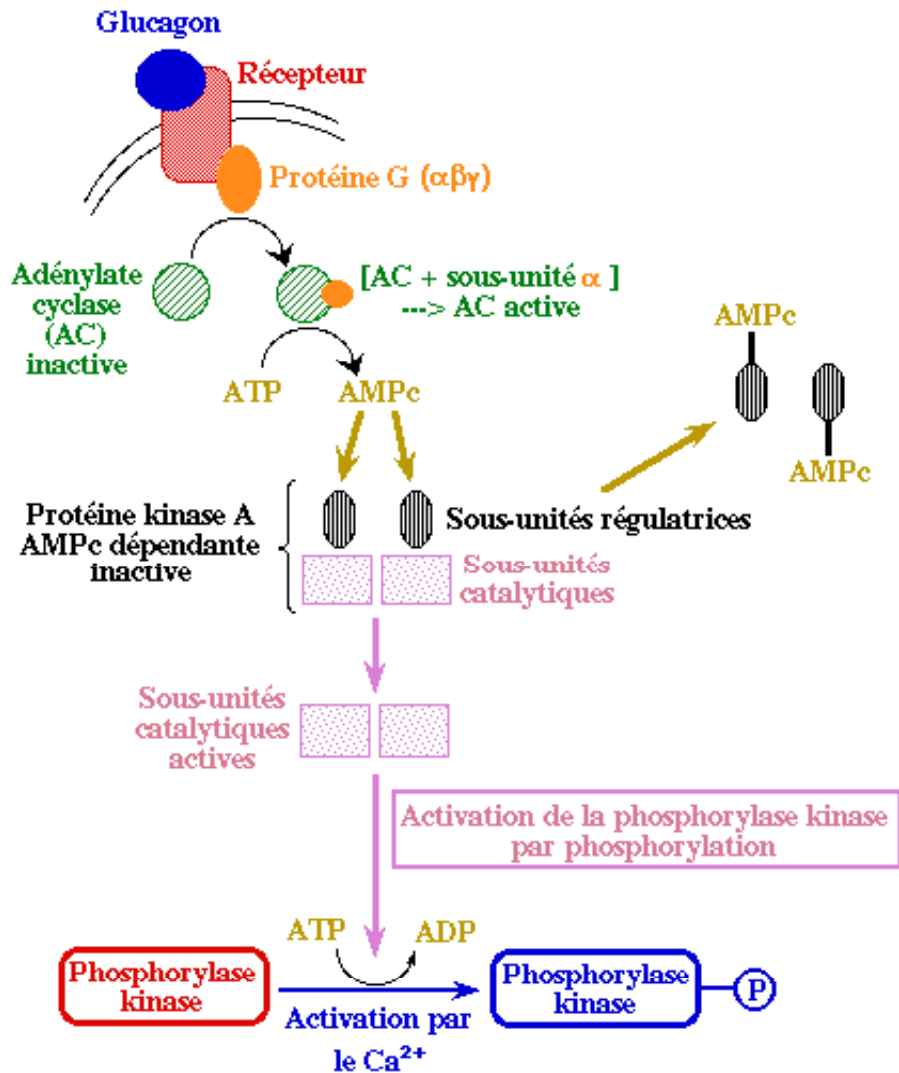
Régulation glycémique et incrétines



Brubaker PL, Drucker DJ. *Endocrinology*. 2004;145:2653–2659; Zander M et al. *Lancet*. 2002;359:824–830; Ahren B. *Curr Diab Rep*. 2003;3:365–372; Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:430–441; Holst GG, Chesnery OG. *Curr Med Chem*. 2003;10:2471–2483; Creutzfeldt WOC et al. *Diabetes Care*. 1996;19:580–586; Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929–2940.

Le glucagon

- Le glucagon est une hormone **produite par les cellules α des îlots de Langerhans (pancréas)** dès que le taux de glucose dans le sang est inférieur à 70 mg/100ml.
- Cette sécrétion est stimulée aussi par les acides aminés libres du plasma, par l'adrénaline et est inhibé par la somatostatine.
- **Structure:** est une hormone **polypeptidique**, ayant une seule chaîne polypeptidique.
- **Synthèse:** comme proglucagon \longrightarrow glucagon + AA
- **Catabolism**
- **$T_{1/2} \approx 5$ minutes.**
- est **dégradé dans le foie par une protéase** \longrightarrow dipeptide + composé inactif.



E. Jaspard (2006)

Mécanisme d'action

Le glucagon se lie au **récepteur membranaire** liée à la protéine G_s et déclenche un signal intracellulaire par l'intermède de **l'AMPc** qui active les **proteins-kinases A** (AMPc dépendants) \rightarrow phosphorylation des protéines (enzymes)

Action biologique

- Les effets métaboliques du glucagon sont similaires à ceux d'**adrénaline**, étant **focalisés au niveau de la cellule hépatique**.
- Le glucagon c'est une **hormone hyperglycémiante**, qui entraîne les effets suivants:
 - activation de la gluconéogenèse:
 - P-enolpyruvate carboxykinase
 - fructose-1,6PP-phosphatase
 - glucose-6P-phosphatase
 - activation de la glycogénolyse (glycogène phosphorylase)
 - inhibition de la glycogénogenèse (glycogène synthéase)
 - inhibition de la lipogenèse et de la synthèse du cholestérol
 - activation de la lipolyse (lipase – tissu adipeux)
 - activation de la protéolyse (augmente l'urée, acide urique et la créatinine)
 - Activation de la céto-genèse
 - Activation de la libération d'insuline
- L'hormone **actionne contraire à l'insuline**, stimulant les voies métaboliques qui produisent ou conservent le glucose et inhibant les voies métaboliques qui utilisent le glucose.

Régulation de la production du glucagon

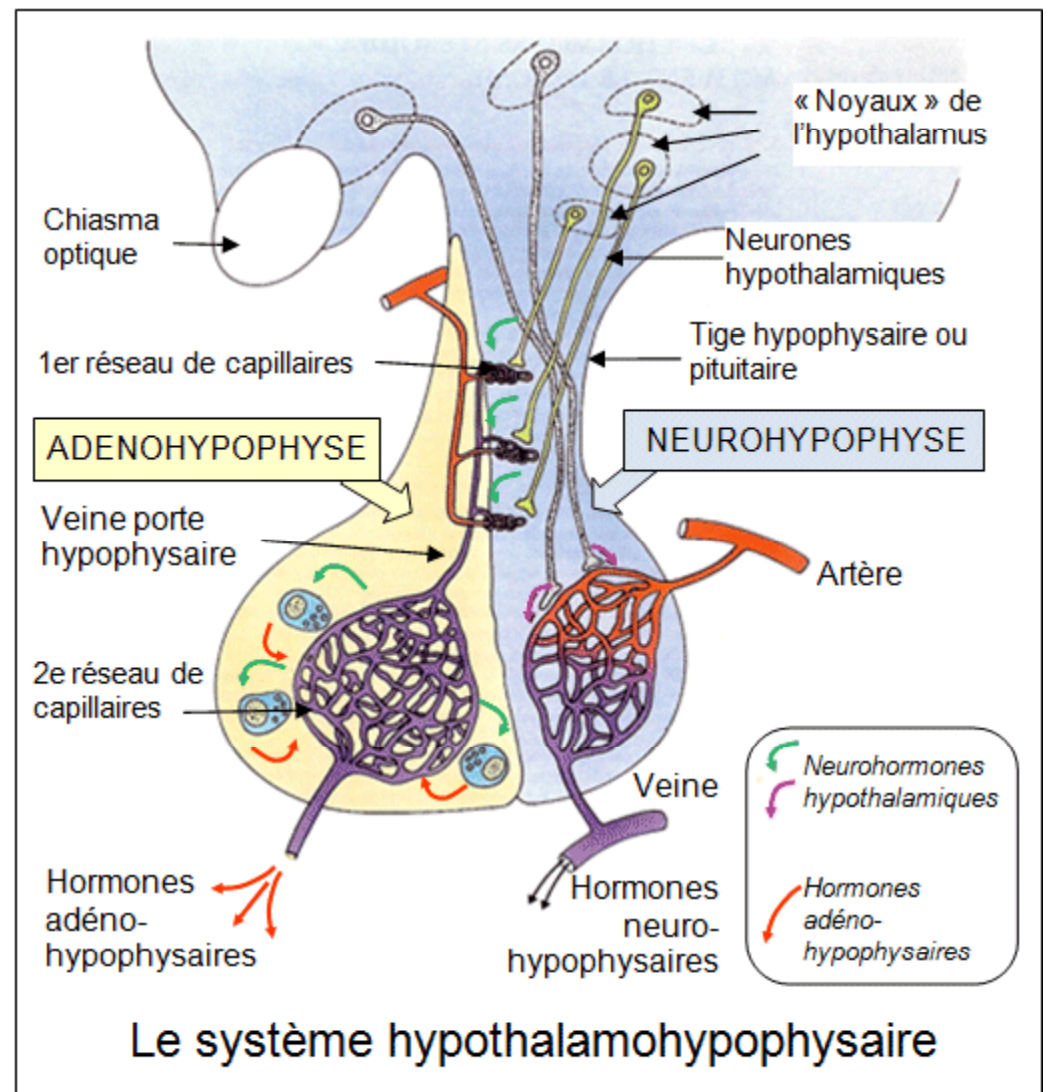
- **Hypoglycémie** \Rightarrow stimule la synthèse et sécrétion du glucagon
- **Adrénaline**:
 - sur récepteurs bêta \Rightarrow stimule la sécrétion du glucagon,
 - au niveau de cellule β du pancréas (récepteur α_2) inhibe la sécrétion d'insuline.
- En **stress**, la sécrétion d'insuline est inhibée et la sécrétion du glucagon, stimulée.
- **Somatostatine** inhibe la sécrétion de toutes les deux hormones, insuline et glucagon.

Somatostatine

- Produite dans les **cellules δ des îlots de Langerhans**,
- **structural est identique au facteur d'inhibition hypothalamique de la hormone de croissance.**
- **Elle a une fonction paracrine**, **inhibe la sécrétion de l'insuline et du glucagon.**

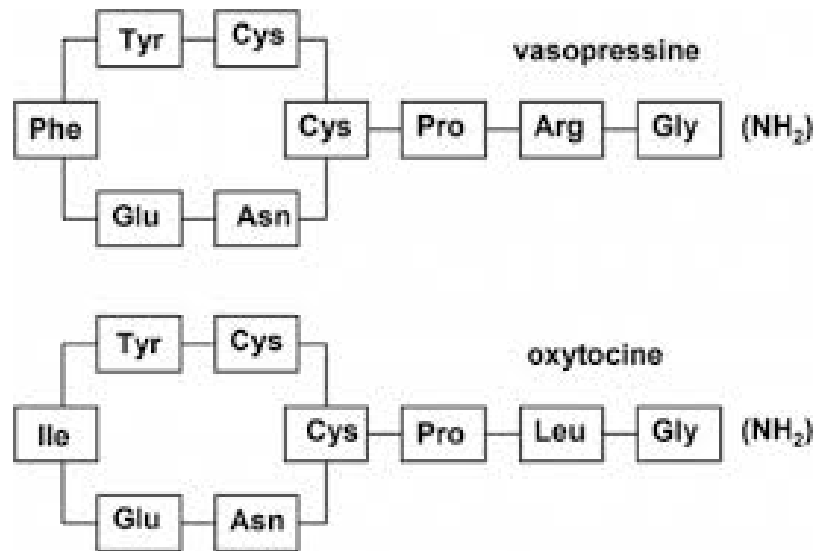
Les hormones de l'hypophyse postérieure (neurohypophyse)

- Ces hormones, **l'ocytocine et vasopressine**, sont **produites** dans les neurones neurosecreteurs de **l'hypothalamus** d'où elles migrent par les axons jusqu'à l'hypophyse postérieure
- sont **déposées dans la hypophyse** par liaison avec des protéines spécifiques nommées **neurophysines**.
- Sont synthétisées sous forme de protéine grande qui est puis hydrolysée à nonapeptide qui contient un **pont disulfure**



- **Structure chimique – nonapeptides cycliques**

Les hormones ont une structure nonapeptidique



Chez l'homme et la plupart des mammifères, la différence entre les deux hormones ne porte que sur la nature de deux acides aminés. L'analogie de structure explique le fait que la vasopressine possède une légère activité ocytocique, alors qu'à l'inverse, l'ocytocine présente aussi une légère activité vasopresseur.

Ocytocine

- Est présente chez **toutes vertébraux**, ayant **la même structure**; se forme d'un précurseur, par protéolyse.
- **La libération d'ocytocine** est déterminée par **mécanismes neuromoraux** (mécanisme cholinergique), par impulsions à partir de la **glande mammaire** (tétée du bébé) à partir des contractions au **niveau utérin**.
- **T_{1/2} –quelques minutes**
- Agit à l'intermédiaire d'**inositoltriphosphate - diacylglycerol – Ca²⁺** (activation de la phospholipase C) (récepteur associé à une protéine G)
- **Rôle principal: le contrôle de la contractilité utérine**, en fonction de:
 - L'action stimulatrice des œstrogènes,
 - L'action inhibitrice du progestérone
- Est un **mécanisme unique de rétro-réglage positif** (feed forward) qui stimule la libération hormonale et amplifie la contraction.
- **Stimule la** musculature lisse de l'**intestin gros, vésicule biliaire et urinaire** et de **canaux galactophores** pendant la tétée, pour l'éjection du lait
- **Stimule la** contraction utérine lors de l'expulsion du fœtus, stimule donc le travail utérin.
- Bien que la concentration d'ocytocine est élevée pendant la grossesse, elle est compensée par l'augmentation des **niveaux de progestérone et ocytocinase** (peptidase qui hydrolyse l'ocytocine en l'inactivant).

Vasopressine

- Est présente **seulement chez les animaux**
- est **libérée à la suite de la modification de la concentration osmotique du plasma** avec $\pm 2\%$ (l'augmentation stimule la libération tandis que le baissement la cesse).
- Libération par rythme circadien
- **L'alcool exerce un effet inhibiteur, et la nicotine est un stimulant de la libération.**
- **$T_{1/2} = 20$ minutes.**

Rôle biologique (par la protéine $G_s \Rightarrow$ augment l'AMPc)

- **Effets rénales:** l'hormone est **antidiurétique**, stimulant la **réabsorption de l'eau (et de Na^+)** et **l'élimination du K^+** au niveaux rénal, avec la réduction de la diurèse
- **Effets vasculaires:** vasoconstricteur coronarien (vasopresseur) qui augmente la tension artérielle \Rightarrow **maintenant la pression artériel en cas de hypovolémie.**
- **Effets neuronales** (hypothalamus \Rightarrow cerveau) - dans la mémoire (court et long terme) dans le comportement, stimule la motivation, l'attention

- La vasopressine agit via trois types de récepteurs membranaires différents appelés V1a, V1b et V2.
- Le récepteur V1a est présent dans les vaisseaux, le foie, les plaquettes et le système nerveux central. La vasoconstriction artériolaire nécessite des concentrations élevées de vasopressine à proximité du récepteur V1a.
- Le récepteur V1b est présent dans l'hypophyse antérieure. Sa structure est proche du récepteur à la corticotropine et il induit une libération d'ACTH.
- Le récepteur V2 est situé sur la face interne du tube collecteur rénal, où il stimule la synthèse et l'insertion de l'aquaporine 2. Cette dernière permet une réabsorption d'eau dans le tube collecteur, contribuant ainsi à l'effet antidiurétique.

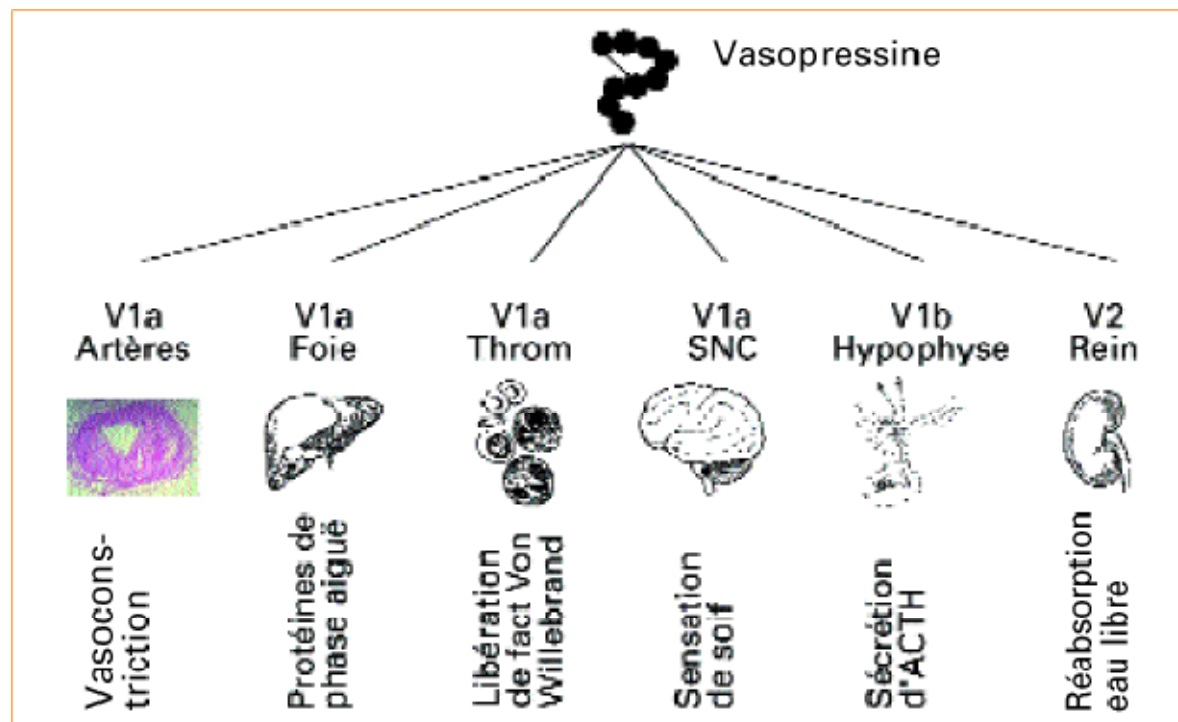


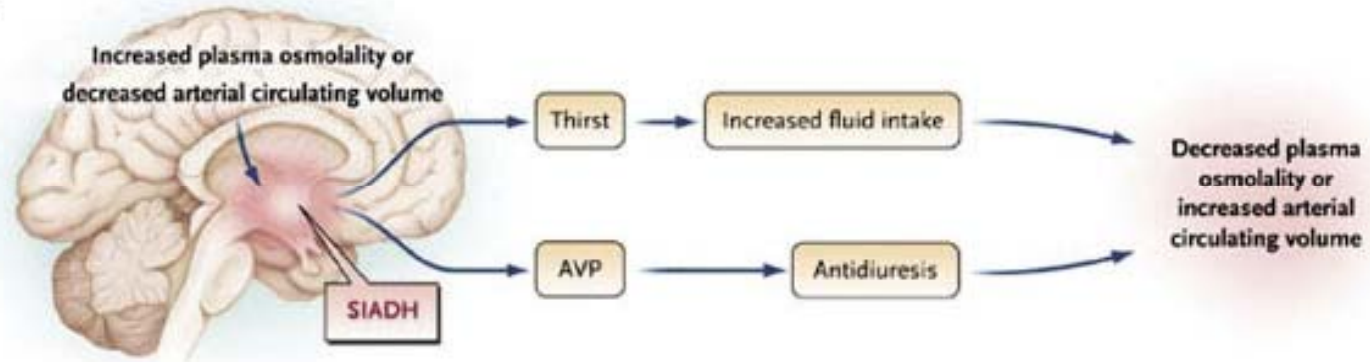
Fig. 1. Effet de la vasopressine sur les divers organes.

- En **doses pharmacologiques** produit **vasoconstriction** dans tous les territoires, le flux sanguin est fortement réduit dans la peau et au niveau du tube digestif.
- La **circulation coronarienne est diminuée**, avec un **risque d'ischémie myocardique et arythmies**.
- Par conséquent, son utilisation est limitée. Elle **est utilisée dans les cas de varices oesophagiennes et des saignements gastro-intestinal**

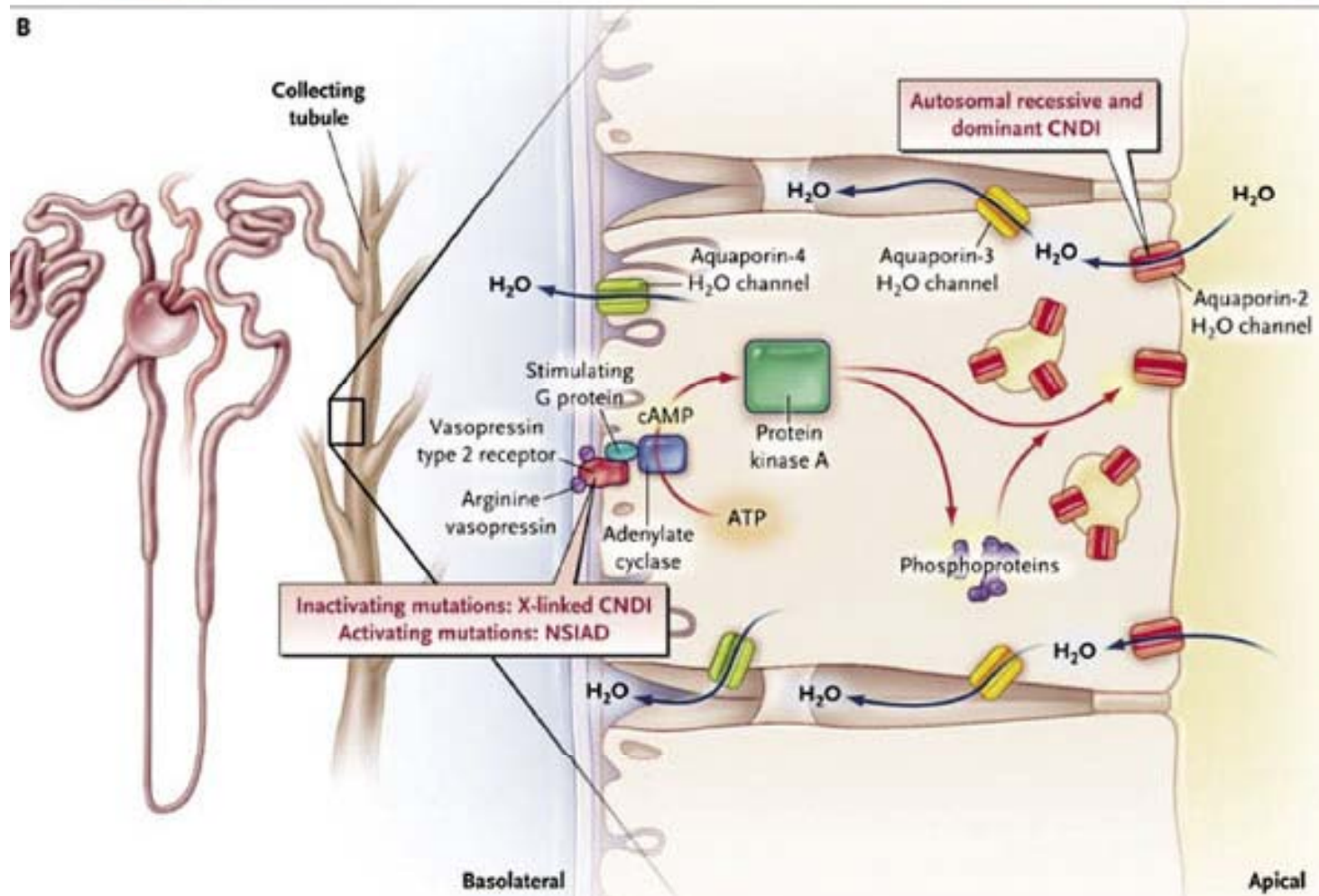
Troubles de production:

- En cas de **déficit** hormonale se produit la maladie nommée **diabète insipide** caractérisée d'une diurèse de plus de 20 l/jour et soif atroce.

A



B



HORMONES REGLATEURS DE $[Ca^{2+}]$

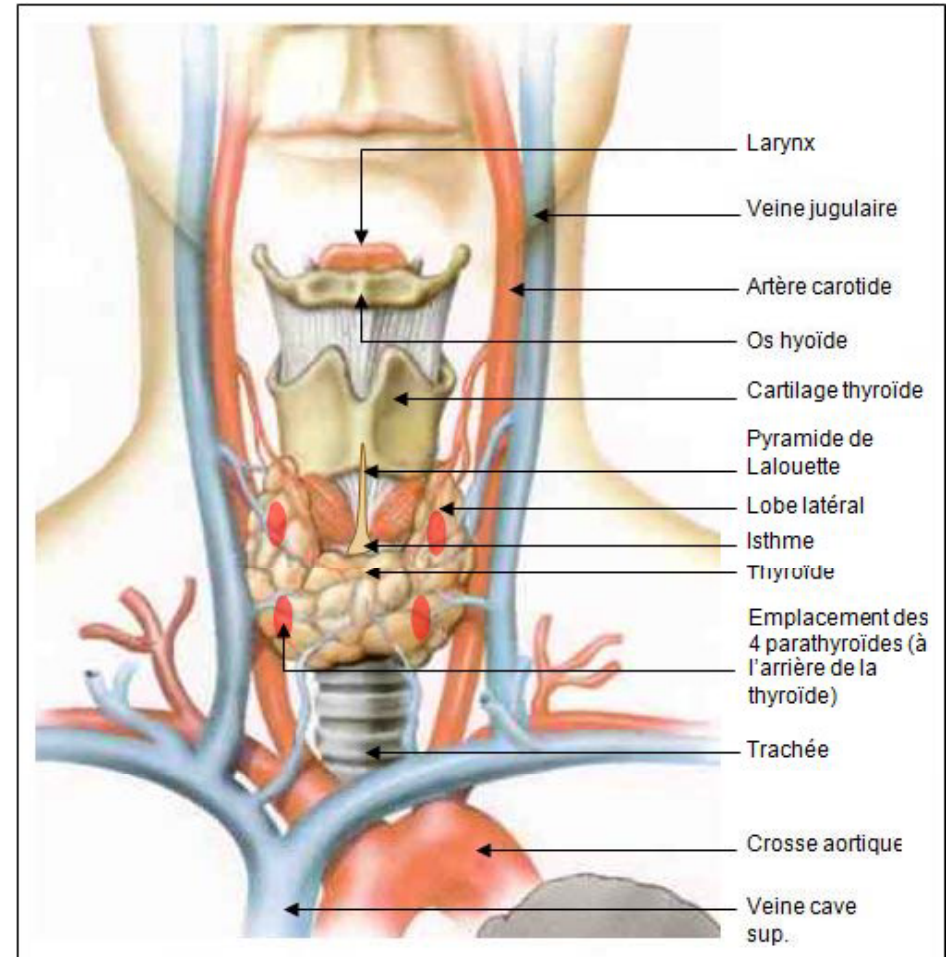
- Parathormone (PTH)
- Calcitriol (forme act. Vit.D)
- Calcitonine

Parathormone (PTH)

- Les **glandes parathyroïde** (3 ou 4 chez l'homme), ne mesurant que quelques millimètres, sont incrustées sur la face postérieure de la thyroïde. Elles produisent la parathormone (PTH) qui, avec la calcitonine, joue un rôle important dans l'équilibre calcique et la fixation du calcium au niveau des os.

Structure chimique

- polypeptide



Biosynthèse

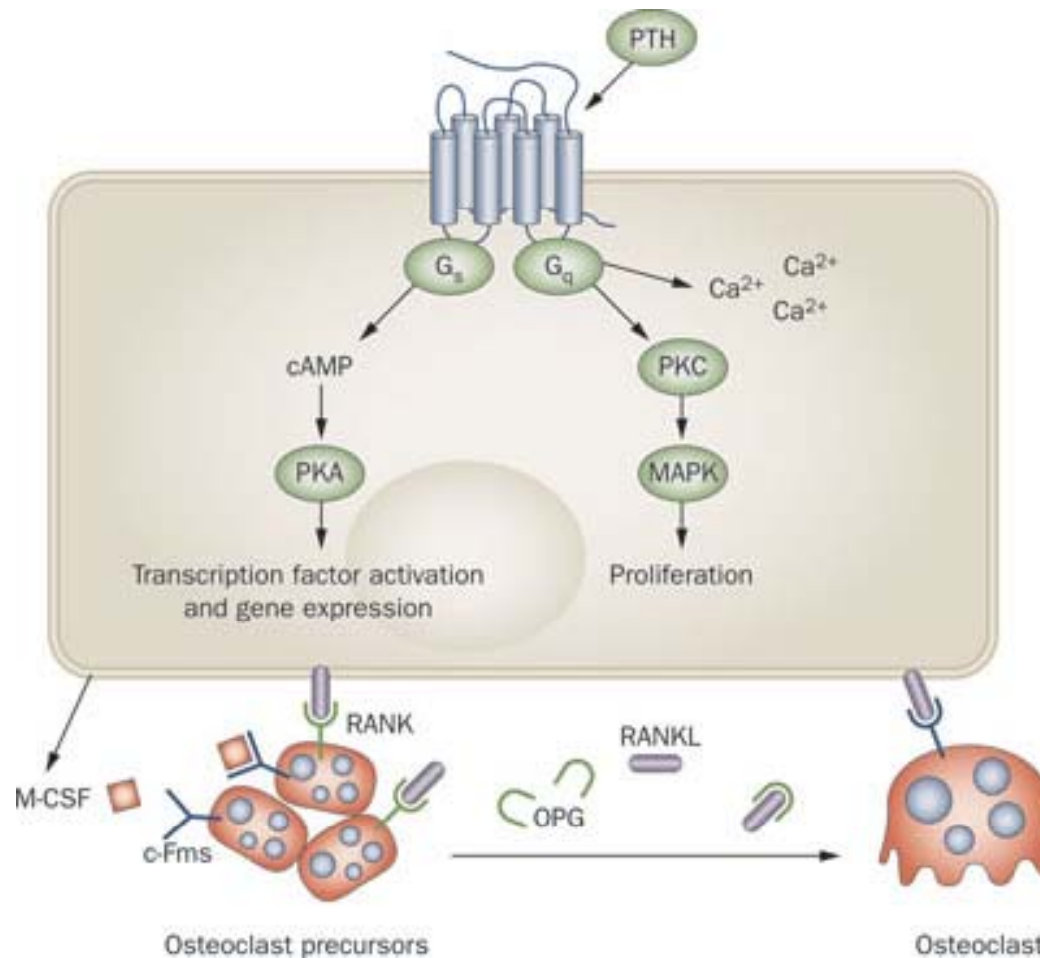
- En deux étapes: preprohormone → prohormone → hormone

Catabolisme:

- Les glandes ont une réserve seulement pour 2 heures.
- libération periglandulaire; la hormone est stockée dans les cellules de Golgi et le catabolisme a lieu dans les cellules parathyroïdes et cellules Kupfer du foie.
- La **dégradation est très rapide**, par l'action d'enzymes protéolytiques, les cathepsines: la décomposition du polypeptide produit deux fragments.
 - un **fragment N terminal actifs** – dégradé en acides aminés constitutifs
 - un fragment C terminal biologiquement inactif, qui est éliminé avec la molécule d'hormone – intact dans la circulation.
- **$T_{1/2} = 18 - 20$ minutes**

Mécanisme d'action

- Récepteur membranaire associée à la protéine G_s \Rightarrow activation de l'adénylate cyclase \Rightarrow augmente la concentration de l'AMPc et de Ca^{2+} intracellulaire \Rightarrow activation de la protéine kinase A et C.



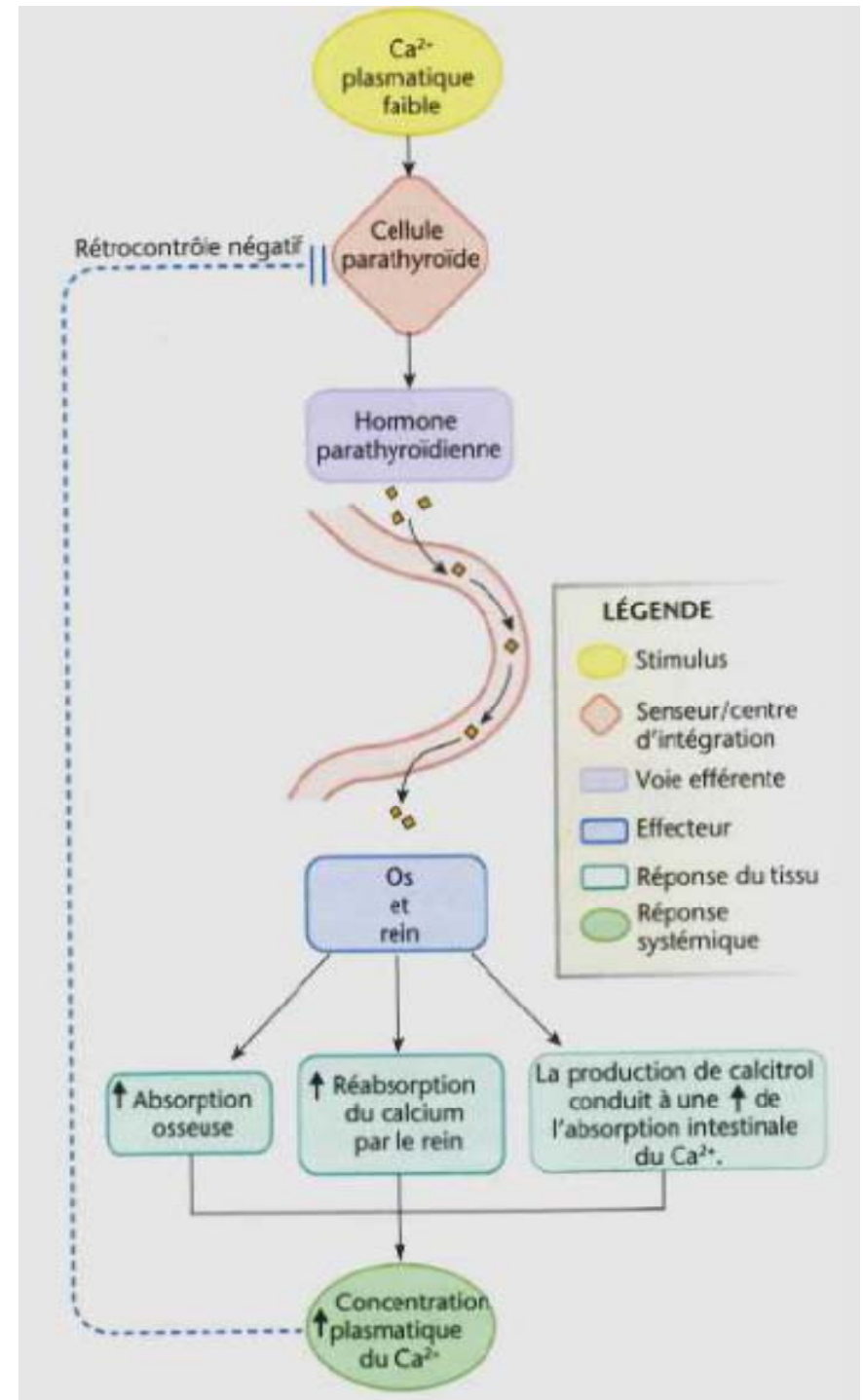
Réglage de la sécrétion

Les changements dans la concentration de Ca^{2+} (calcémie) - détermine la régulation de la sécrétion de PTH.

La diminution du taux de calcium sérique moins de 9,4 mg% stimule la sécrétion du PTH et des valeurs plus de 11 mg% diminue la sécrétion jusqu'à 0.
(Valeurs normales de la calcémie = 9-11 mg%)

Un calcium sérique faible réduit le taux de dégradation et augmente la sécrétion de PTH \Rightarrow calcémie augmenté (et vice versa).

La vitamine D et les ions magnésium semblent jouer un rôle dans la synthèse et la sécrétion de PTH.



Action biologique

- **Action hypercalcémiante**
- Les cellules cibles sont les **cellules rénales et osseuses** ou l'activité hypercalcémique de l'hormone produit :
 - l'augmentation de l'absorption du Ca^{2+} au niveau intestinal (par la stimulation de la deuxième hydroxylation dans le rein de 25-hydroxycholecalciférol dans la 1,25-dihydroxy-cholecalciférol (calcitriol).
 - la mobilisation du Ca^{2+} et du PO_4^{3-} de l'os
 - la stimulation de la réabsorption rénale du Ca^{2+} en parallèle avec la réduction de la réabsorption rénale du PO_4^{3-}
 - Mobilisation du collagène, avec l'augmentation du hydroxyproline

Pathologie

- **L'hyperparathyroïdie** primaire (hyperplasie des glandes) ou secondaire (déficit du Ca, déficit de la vitamine D ou trouble rénales) produit **hypercalcémie, hypophosphatémie, calculs rénales etc.** avec augmentation de la **phosphatase alcaline**, signe d'augmentation de l'activité ostéoclastique

- **Hypoparathyroïdie** - se produit rarement après l'opération en raison de l'ablation parathyroïdienne accidentelle ou la nécrose ischémique des glandes parathyroïdes.
- Il est caractérisé par:
 - **hypocalcémie** - calcémie $<5\text{mg}\%$, ce qui se manifeste cliniquement par **tétanie** ou la **minéralisation excessive du squelette**
 - **hyperphosphatémie**
- **Pseudo hypoparathyroïdie** - se produit en raison d'un défaut du récepteur de la PTH.

Les substances ayant des effets similaires PTH

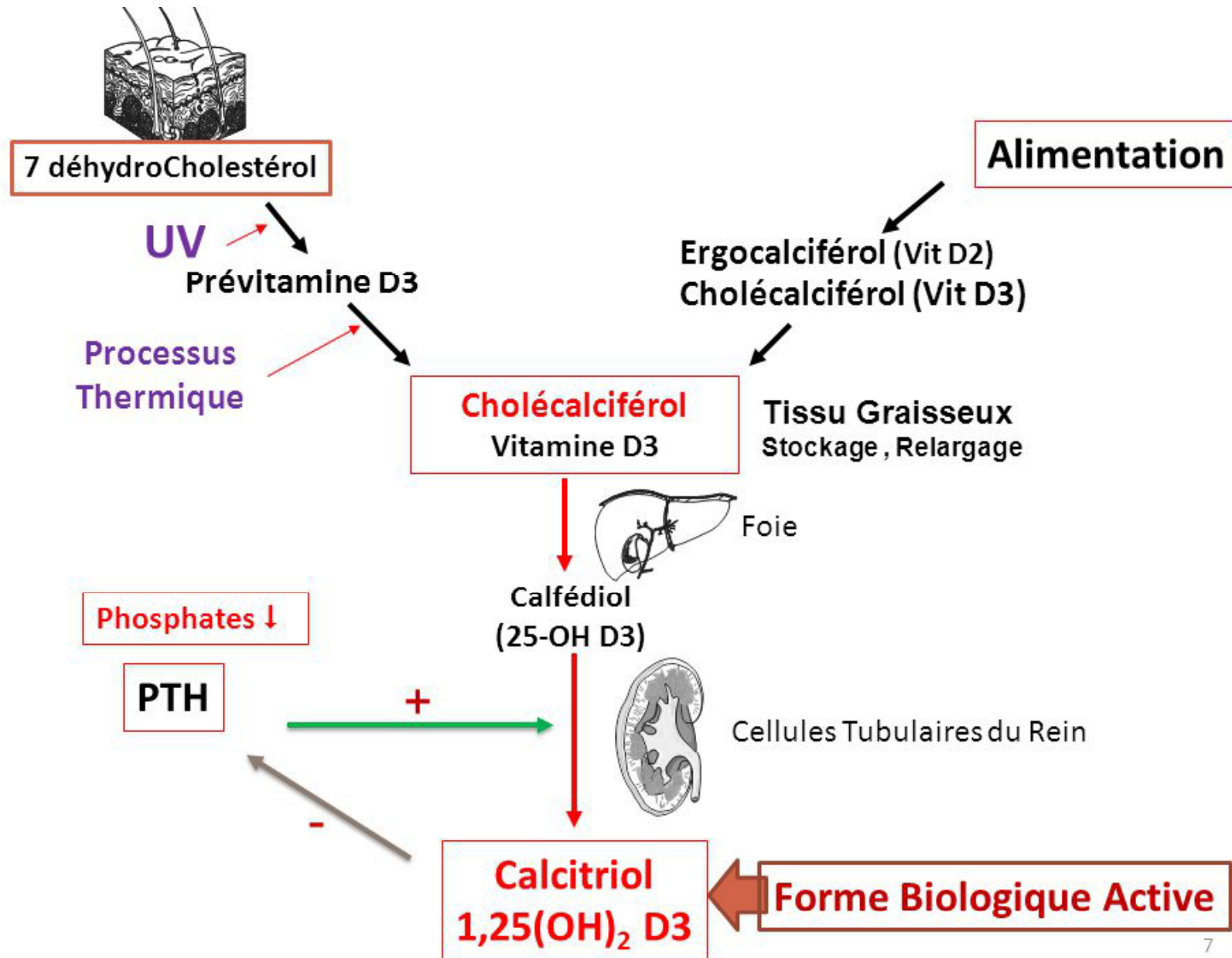
- **vitamine D - calcitriol**
- **dihydrotachysterol (AT 10)** - intermédiaire qui se produit au cours de l'action des rayons UV sur l'ergostérol; est **plus actif**, mais a des **effets réduits sur les reins et plus forts sur l'absorption intestinale du calcium**; est administré par voie orale.

Calcitriol (la forme active de la vitamine D)

- Calcitriol (hormone D) exerce, en collaboration avec l'hormone parathyroïdienne (PTH) et la calcitonine, un rôle majeur dans la régulation du métabolisme du calcium.
- La diminution de la concentration sanguinaire de Ca^{2+} entraîne la libération de PTH, qui, à son tour, stimule le complexe de 1α -hydroxylase et la synthèse du calcitriol.
- Le calcitriol régule sa propre synthèse grâce à la rétroaction.
- Ce mécanisme est vu aussi en cas des hormones stéroïdiennes.

Action biologique

- augmente l'absorption jéjunale d'ion calcium par réglage de la synthèse d'une protéine, calbindine qui lie le calcium et qui assure le transport actif (absorption) de Ca^{2+} dans le jéjunum, ainsi que d'un ATP-ase Ca-dépendante. Une preuve en est donnée par le fait que l'actinomycine, un inhibiteur de la synthèse des protéines, inhibe l'effet de la vitamine D.
 - stimule l'absorption du Ca^{2+} et du phosphate dans l'intestin
 - augmente la réabsorption du Ca^{2+} dans les tubules rénaux
 - Conserve le phosphate dans le milieu interne (en particulier stimule la résorption du phosphate dans les tubules rénaux), sous l'action de 25-HCC
 - favorise la minéralisation osseuse



La calcitonine

- est un polypeptide.
- Elle est sécrétée par les cellules parafolliculaires ou C (parathyroïdes) à l'origine de la crête neurale.
- $T_{1/2}$ 4 -12 minutes.
- Il existe des différences structurelles d'une espèce à une autre.
- Chez les humains on utilise la calcitonine de saumon, porcine, anguille et humaine (obtenu par synthèse).
- La quantité de calcitonine sécrétée est directement liée à la quantité de calcium présente dans le sang, l'hypercalcémie (une valeur de la calcémie supérieure de 11%) augmentant la sécrétion et l'hypocalcémie (4 - 9%) la diminuant.

Effets biologiques :

- stimule le dépôt de Ca^{2+} et PO_4^{3-} dans le squelette.
- augmente l'excrétion urinaire de calcium
- inhibe la synthèse de 1,25-DHCC (calcitriol)
- inhibe la sécrétion gastrique et pancréatique (est utilisée dans la pancréatite aiguë)
- L'effet est **antagoniste celui de la parathormone** et par l'action conjuguée de ces deux hormones la calcémie est maintenue constante entre 9 -11 mg%.
- La calcitonine est utilisée dans la pathologie osseuse avec des phénomènes d'ostéolyse.

Réglage de la calcémie

La calcémie est maintenue constante dans les valeurs de 9-11 mg% (plasma). Ces valeurs sont fournies par la PTH. Le facteur de stimulation est le faible taux de calcium sérique, qui agit directement sur la parathyroïde. Le réglage est avantage par l'existence d'un grand réservoir de calcium – le squelette (99% des réserves de calcium de l'organisme) qui peut agir comme tampon.

Réglage du taux de Calcium dans le sang : Calcitonine et PTH

