Chapitre 6 : Le contrôle des flux de glucose

Le muscle, comme tous les organes, consomme en permanence du glucose. Le glucose est apporté par les repas et il est véhiculé par le sang après son absorption au niveau intestinal. Certains organes sont capables de stocker des réserves qui peuvent être utilisées en fonction des besoins.

Comment les flux de glucose sont-ils modulés dans l'organisme en fonction des apports et des besoins ?

I. Des flux de glucose dans l'organisme

Pour assurer leurs besoins énergétiques, les cellules musculaires consomment des nutriments, principalement du glucose et du dioxygène, qu'elles puisent dans le sang en fonction de leurs besoins. Faibles au repos, ces besoins peuvent être très importants lors d'efforts physiques intenses. L'origine du glucose est alimentaire : la digestion des glucides produit du glucose qui passe dans le sang au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle. Cette entrée de glucose est discontinue : forte après les repas, elle est quasi nulle en dehors des périodes de digestion.

Cependant, la glycémie, qui est la concentration de glucose plasmatique exprimée en grammes par litre, résultant des flux de glucose entrants et sortants dans le sang au cours du temps, reste relativement stable.

**L'observation de la glycémie d'un individu sain au cours de 24h montre que cette valeur oscille toujours autour d'une valeur physiologique voisine de 1 g.L-1 (de 0,8 g.L-1 à 1,2 g.L-1). On note juste quelques hausses lors des prises alimentaires et elle diminue légèrement lors d'un effort physique. Cette constance du paramètre malgré un apport et une consommation discontinus (prise alimentaire discontinue, consommation énergétique variable) montre que ce paramètre physiologique est régulé : il existe des mécanismes qui, en permanence, s'opposent rapidement et efficacement à une baisse ou à une élévation trop importante de la glycémie : ces mécanismes constituent un système de régulation de la glycémie.

Remarque:

Cette constance de la glycémie est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme :

- une chute de la glycémie peut être mortelle car le glucose est un nutriment énergétique utilisé par toutes les cellules (notamment les cellules nerveuses)
 - un excès de glucose dans le sang entraîne une détérioration progressive du système cardio-vasculaire.

II. Stockage et déstockage cellulaire du glucose

Le système de régulation de la glycémie suppose une gestion des réserves de l'organisme. Il doit comporter un ou des organes susceptibles de stocker le glucose suite à un apport important lié aux repas mais aussi un ou des organes capables de libérer du glucose dans le sang, pendant une période de jeûne ou en cas d'utilisation accrue du glucose (effort physique par ex.)

Comment se fait la gestion du stock de glucose présent dans l'organisme ?

A. Les organes de stockage.

Après absorption, le glucose contenu dans les aliments, se retrouve dans le <mark>sang</mark>. Il est ensuite distribué à l'ensemble des organes par la circulation sanguine. Une partie du glucose sanguin pénètre directement dans les cellules où il est <mark>consommé</mark> comme source d'énergie.

Cependant les hépatocytes (cellules du foie) et les fibres musculaires prélèvent aussi une grande quantité de glucose qu'ils stockent sous forme de glycogène. On appelle glycogénogenèse la réaction de polymérisation du glucose en glycogène.

**L'utilisation de glucose radioactif ($C^*_6H_{12}O_6$) a notamment permis, de suivre son devenir après ingestion, et de mettre en évidence que la majorité du glucose ingéré est stockée dans le foie et les muscles sous forme de glycogène.

Remarque : une partie du glucose stocké forme de lipides (lipogénogenèse) dans les cellules du tissu adipeux.

B. La libération du glucose dans le sang.

**L'expérience historique du « foie lavé » réalisée par Claude Bernard en 1855 à permis de comprendre que le foie libérait du glucose. Il a pris du foie frais qu'il a rincé abondamment puis mis à tremper dans de l'eau. La mesure immédiate du taux de glucose dans l'eau montre qu'il n'y en a pas. La même mesure quelques heures après montre qu'il y en a, preuve que le foie a pu libérer du glucose dans l'eau.

Le foie est le seul organe capable de libérer du glucose dans le sang en hydrolysant une partie du glycogène qu'il a stocké. On appelle glycogénolyse la réaction d'hydrolyse du glycogène.

Dans les muscles les réserves sont en revanche privées: le glucose issu de l'hydrolyse du glycogène musculaire n'est pas libéré dans le sang (**l'expérience du muscle lavé montre que l'eau de lavage ne contient jamais de glucose) il est essentiellement utilisé par les cellules musculaires.

Le foie, grâce à ses capacités de stockage et de libération, à donc un rôle essentiel de régulation des flux de glucose dans l'organisme.

Comment l'activité de stockage et de libération du glucose hépatique est-elle régulée ?

III. La régulation des flux de glucose et le maintien de la glycémie.

A. Mise en évidence du rôle du pancréas

Un siècle de recherches a été nécessaire pour mettre en évidence le rôle du pancréas comme organe régulateur de la glycémie.

**Principales expériences :

- Description d'amas cellulaires au sein du pancréas par P.Langerhans (1869) : le pancréas comporte deux types de cellules aux organisations bien différentes : les acini et les ilots.
- Ablation du pancréas => augmentation anormale de la glycémie donc le pancréas intervient dans cette régulation en empêchant que la glycémie s'élève de façon anormale.
- Ablation du pancréas + greffe (on raccorde seulement à la circulation sanguine) => retour à la normale de la glycémie donc le pancréas agit par voie sanguine => ce sont des substances produites par le pancréas et libérées dans le sang qui font baisser la glycémie => ces substance sont des hormones (l'insuline et le glucagon).
- La destruction d'une partie du pancréas (10 % : seulement les îlots de Langerhans) => augmentation de la glycémie donc ce sont les îlots de Langerhans qui interviennent dans la régulation de la glycémie et pas le reste du pancréas (rôle digestif)

Le pancréas contient deux types de cellules glandulaires : les cellules <mark>acineuses</mark> et les cellules insulaires.

Les cellules acineuses sont groupées en boules creuses (acinus) ; elles produisent le <mark>suc pancréatique</mark> qui est libéré dans l'intestin et intervient dans la digestion.

Les cellules insulaires sont groupées en amas nommés îlots de Langerhans (richement irrigués) qui contiennent deux types de cellules endocrines sécrétant des hormones dans le sang.

Rappel:

Une hormone est une substance libérée par certaines cellules de l'organisme, qui circule dans le sang et modifie l'activité d'autres cellules plus ou moins éloignées qui lui sont spécifiquement sensibles.

B. Les hormones pancréatiques

TD 1 Nathan p 376 et 377

**L'injection sanguine d'insuline fait baisser la glycémie.

L'injection sanguine de glucagon fait augmenter la glycémie.

L'ingestion de glucose fait augmenter l'insulinémie et baisser la glucagonémie.

Le marquage coloré de l'insuline montre sa sécrétion à la périphérie des ilots de Langerhans.

Le marquage coloré du glucagon montre sa sécrétion au centre des ilots de Langerhans.

Le pancréas produit 2 types d'hormones dont la sécrétion dépend de la glycémie :

- <mark>l'insuline</mark>, produite par les cellules β des îlots de Langerhans, est libérée dans le sang lorsque la glycémie est > 1g.L⁻¹ (hyperglycémie). Elle a pour effet de faire baisser la glycémie : c'est une hormone hypoglycémiante.
- le glucagon, produit par les cellules α des îlots de Langerhans, est libéré dans le sang lorsque la glycémie < 1g.L⁻¹ (hypoglycémie). Il a pour effet d'augmenter la glycémie : c'est une hormone hyperglycémiante.

Les cellules α et β sont capables de détecter les variations de la glycémie.

Le message hyperglycémiant ou hypoglycémiant est alors codé par la concentration sanguine des deux hormones. En effet une hyperglycémie entraîne une forte sécrétion d'insuline et diminue la sécrétion de glucagon, ce qui conduit à un retour progressif vers une glycémie moyenne de 1g.L⁻¹. Le contraire se produit en cas d'hypoglycémie. Le message hormonal s'adapte donc en permanence à l'état de la glycémie, car les deux hormones sont dégradées rapidement après avoir été sécrétées (temps de 1/2 vie ≈ 5minutes).

Comment agissent les hormones ?

C. Les mécanismes de régulation de la glycémie.

TD 2 Nathan p 378 et 379

**L'injection d'insuline radioactive montre que les récepteurs à cette hormone sont situés sur les cellules hépatiques et musculaires. Les récepteurs au glucagon sont exclusivement hépatiques.

Les hormones sont véhiculées par le sang et peuvent atteindre ainsi toutes les cellules de l'organisme. Pourtant seules certaines cellules, les cellules cibles, répondent à leur action car elles expriment sur leur membrane des récepteurs spécifiques à l'hormone. Ces récepteurs sont des protéines qui présentent une forme tridimensionnelle complémentaire de celle de l'hormone. La liaison entre l'hormone et son récepteur provoque une cascade de réactions chimiques entraînant une modification de l'activité de la cellule.

- **Sur les membranes des cellules on peut mettre en évidence par immunofluorescence des transporteurs spécifiques du glucose (transporteurs GluT). Ils permettent une entrée plus efficace du glucose dans les cellules que par la diffusion simple.
- **L'ingestion de glucose radioactif couplée à l'injection d'insuline montre que plus le taux d'insuline est élevé, plus il y a de glucose radioactif incorporé dans le glycogène.

La fixation de l'insuline sur son récepteur présent sur la membrane de toutes les cellules, mis à part les cellules nerveuses, entraîne le transfert des transporteurs de glucose vers la membrane plasmique, ce qui augmente la capacité des cellules à absorber le glucose. Les transporteurs de glucose sont des protéines capables de s'intégrer dans la membrane plasmique et comportant un canal permettant l'entrée du glucose dans la cellule.

Pour les cellules capables de stocker le glucose, l'insuline active la synthèse de glycogène (glycogénogenèse) dans les cellules hépatiques et musculaires et la lipogenèse dans les cellules adipeuses.

**Chez l'animal disposant de réserves de glycogène hépatique, l'injection de glucagon provoque une hausse de la glycémie.

Chez l'animal ne disposant pas de réserves de glycogène hépatique, l'injection de glucagon ne provoque pas de hausse de la glycémie. => Sous l'action du glucagon, le glycogène est hydrolysé en glucose, libéré dans le sang.

La fixation du glucagon sur son récepteur, présent sur la membrane des seules cellules hépatiques, active l'hydrolyse du glycogène en glucose (glycogénolyse) et la sortie du glucose vers le plasma (le transfert se fait via les transporteurs de glucose).

Compléter le schéma bilan

IV.Des flux de glucose perturbés : les diabètes.

TD3 : les diabètes, des dysfonctionnements de la régulation de la glycémie.

Le diabète est défini par une hyperglycémie (diagnostic : 2 mesures de glycémie à jeun > à 1,26 g.L⁻¹ ou 1 seul > 2g.L⁻¹) qui correspond à un dysfonctionnement des mécanismes de régulation de la glycémie.

Sur le plan clinique, on distingue deux phénotypes diabétiques: le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

- o Aujourd'hui dans le monde ~ 550 millions d'individus sont atteints d'un diabète.
- o En France ~ 3.5 millions de personnes sont concernées.
- Le diabète de type 2 correspond à 90% des cas c'est un véritable problème de santé publique (complications : atteinte des yeux, des reins, du système nerveux...)

A. Le diabète de type 1 : DT1 (insulinodépendant)

Ce diabète survient brutalement chez les individus jeunes = diabète juvénile (avant 20 ans le plus souvent avec 1 pic au moment de la puberté). Il se caractérise par une glycémie très forte, souvent supérieure à 4 g.L⁻¹ (parfois malaise ou coma) et la présence de glucose dans l'urine (glycosurie). Les signes cliniques caractérisant le diabète sont : émission importante d'urine (polyurie), une soif importante (polydipsie) et un amaigrissement.

Ce diabète résulte d'une absence totale de sécrétion d'insuline due à une destruction des cellules β productrices d'insuline suite à une réaction auto-immune.

Sans insuline, les cellules n'absorbent pas correctement le glucose, elles dégradent des lipides et des protéines (pour produire de l'énergie). Cette dégradation crée des corps cétoniques toxiques qui sont évacués dans les urines avec l'excès de glucose.

B. Le diabète de type 2 : DT2 (non insulinodépendant)

C'est le diabète le plus fréquent (90 % des cas). Il apparaît généralement plus discrètement chez l'adulte de plus de 45 ans le plus souvent en surpoids avec une vie sédentaire. Si le mode de vie augmente fortement le risque de déclencher ce type de diabète, des prédispositions génétiques sont presque toujours présentes. Il se caractérise par une glycémie à jeun supérieure à la normale, mais sans atteindre des valeurs extrêmes.

La maladie s'installe progressivement quand l'insuline commence à perdre de son efficacité sur les cellules cibles. Ce diabète est dû à une insensibilité des cellules cibles (entre autre muscles, foie, cellules adipeuses) à l'insuline, ce qui diminue le stockage du glucose et son utilisation par les

cellules : on dit qu'elles deviennent insulinorésistantes. Cette insensibilité est provoquée par une diminution du nombre de récepteurs membranaires à l'insuline et des transporteurs de glucose inclus dans la membrane.

L'insulinorésistance est dans un premier temps compensée par une sécrétion accrue d'insuline par les cellules β du pancréas. Cet état peut se maintenir de nombreuses années, rendant le malade asymptomatique.

La sécrétion d'insuline conduit à terme à l'épuisement du pancréas qui n'arrive plus à produire en quantité suffisante l'insuline. L'observation du pancréas des malades montre un envahissement progressif des îlots de Langerhans par des dépôts amyloïdes. Il y a donc insulinodéficience et apparition des signes du diabète.

C. Des traitements au quotidien pour limiter l'hyperglycémie

Pour les deux types de diabètes les malades doivent surveiller constamment leur glycémie.

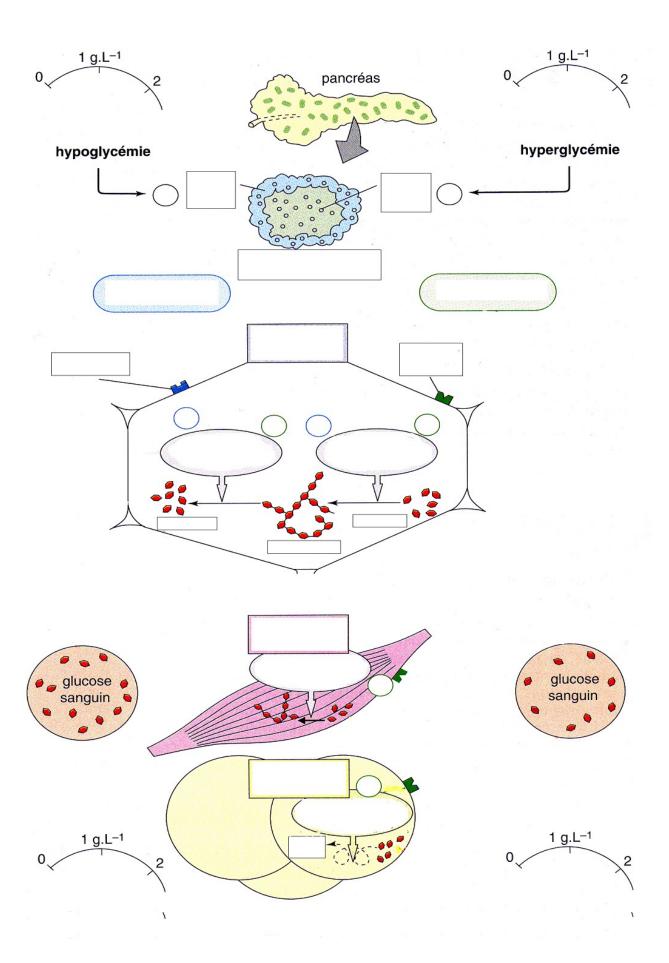
Pour le DT1 le traitement consiste principalement à compenser le manque d'insuline par des apports quotidien de cette hormone sous forme d'injections ou grâce à des pompes à insuline plus ou moins automatisées (couplées à un appareil mesurant la glycémie en continu).

Pour le DT2, le plus préoccupant en termes de santé publique, la lutte contre l'obésité et la sédentarité reste la méthode la plus efficace à mettre en œuvre. En effet, des études ont notamment montré que la contraction musculaire active la synthèse et la mise en place membranaire de transporteurs de glucose. C'est la raison pour laquelle davantage d'activité physique et une rééducation alimentaire est recommandée, avant même le recours à des traitements médicamenteux.

Des médicaments permettent cependant d'améliorer le phénotype DT2. Ils peuvent :

- avoir une action anti-hyperglycémiante.
- stimuler la sécrétion d'insuline.
- retarder l'absorption des glucides après les repas.
- favoriser l'élimination du glucose dans les urines.

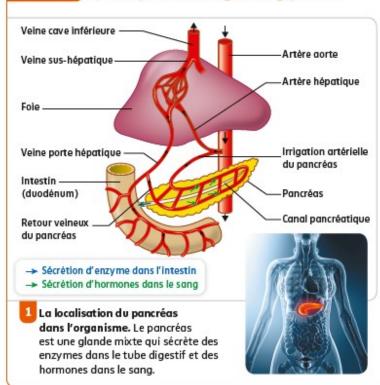
En cas de baisse importante de production d'insuline, il devient nécessaire de faire des injections d'insuline.

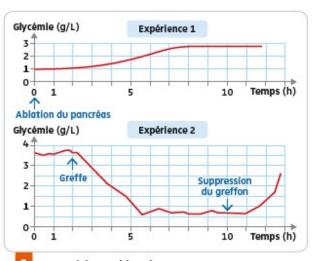


TD1 : Les hormones pancréatiques (Nathan p 376 et 377)

Montrez que le pancréas produit deux hormones qui interviennent dans la régulation de la glycémie.

Montrer que le pancréas régule la glycémie



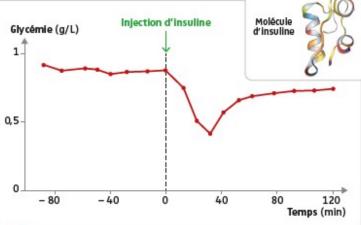


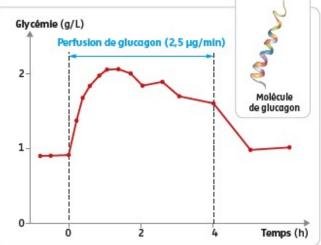
Des expériences historiques. Expérience 1 (1889): un chien subit une ablation du pancréas.

Expérience 2 (1893): une greffe du pancréas au niveau du cou est réalisée quelques heures après son ablation. Une greffe permet de reconnecter l'organe à la circulation sanguine mais ne rétablit pas les connexions nerveuses.

Identifier les fonctions des hormones pancréatiques

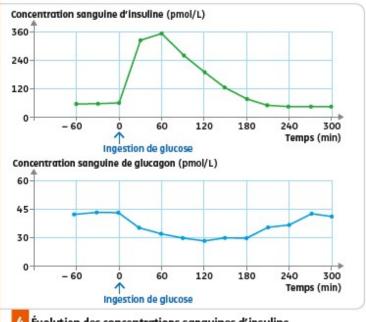


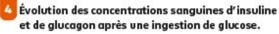


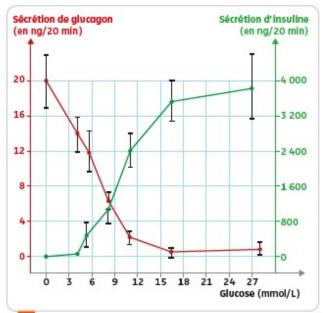


🛂 Évolution de la glycémie après une injection d'insuline (à gauche) ou lors d'une perfusion de glucagon (à droite).

Caractériser les conditions de sécrétion des hormones pancréatiques

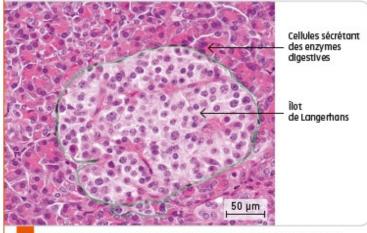




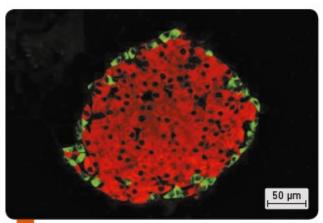


5 Effets de la perfusion de glucose sur les sécrétions d'insuline et de glucagon d'un pancréas isolé.

Décrire l'organisation du pancréas



Coupe de pancréas (MO). Le pancréas contient entre 750 000 et 1 000 000 îlots de Langerhans. Chaque Îlot contient environ 3 000 cellules.



Immunomarquage du glucagon (vert) et de l'insuline (rouge) dans un îlot de Langerhans (MO). Les cellules sécrétrices d'insuline sont appelées cellules β et les cellules sécrétrices de glucagon sont des cellules α.

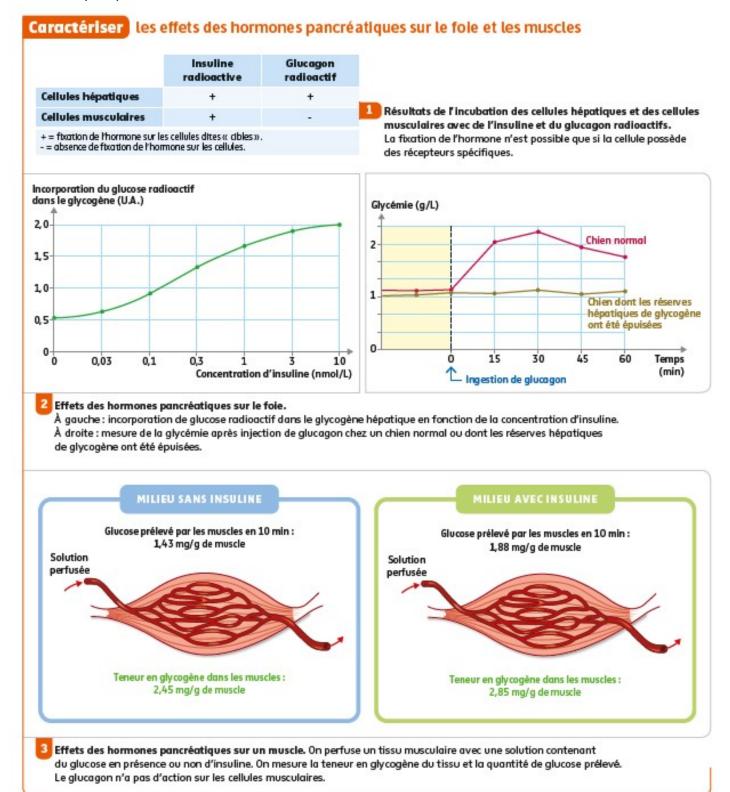
Guide de résolution

- 1 Identifier la position du pancréas dans la circulation sanguine (document 1) et analyser les résultats de l'ablation du pancréas et de la greffe (document 2) pour déterminer le rôle du pancréas dans la régulation de la glycémie.
- ② Définir une hormone et identifier les fonctions des molécules sécrétées par le pancréas (document 3).
- 3 Identifier les conséquences d'une hyperglycémie ou d'une hypoglycémie sur les sécrétions d'insuline et de glucagon (documents 4 et 5).
- Mettre en lien les documents 1, 6 et 7 et localiser les sécrétions d'insuline et de glucagon dans le pancréas.
- 5 En conclusion

Rédiger un bilan expliquant l'importance du pancréas dans la régulation de la glycémie.

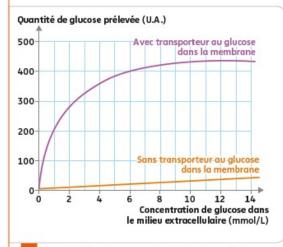
TD2 : Mécanisme de l'action cellulaire de l'insuline et du glucagon (Nathan p 378 et 379)

Les hormones pancréatiques peuvent agir sur les cellules hépatiques et les cellules musculaires. Expliquer, à partir de l'exploitation des documents l'action des hormones pancréatiques sur les cellules hépatiques et musculaires.

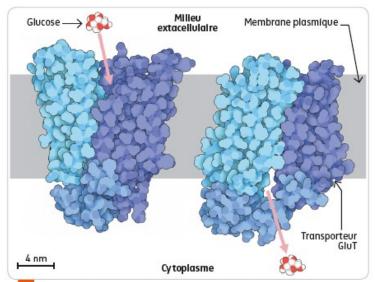


Décrire le fonctionnement du transporteur membranaire au glucose

Les transporteurs au glucose (GluT) sont des protéines membranaires.

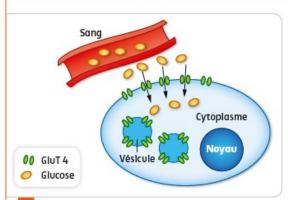


Quantité de glucose entrant dans les cellules en fonction de la concentration extracellulaire en glucose avec ou sans transporteur membranaire.

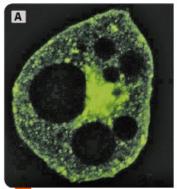


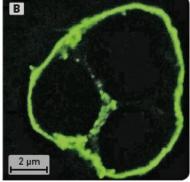
5 Le modèle moléculaire du transporteur au glucose.

Schématiser le mode d'action de l'insuline sur les cellules musculaires



Deux localisations cellulaires des transporteurs au glucose (GluT 4) dans les cellules musculaires.





Observation en microscopie à fluorescence de cellules cibles de l'insuline en absence (A) ou en présence (B) d'insuline.
Les cellules sont incubées en présence d'anticorps fluorescents verts anti-transporteurs au glucose (GluT 4).

Guide de résolution

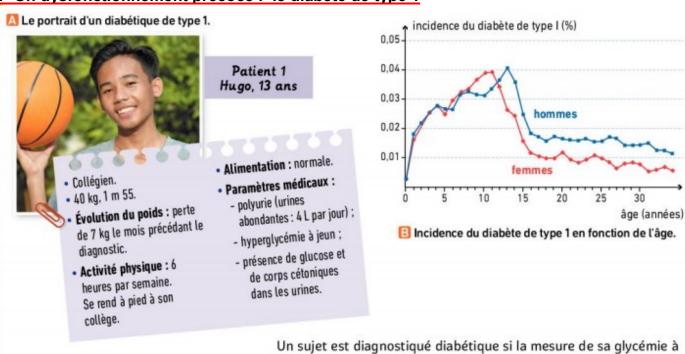
- Rappeler (unité 2) la forme de stockage cellulaire du glucose dans les cellules musculaires et dans les cellules hépatiques.
- 2 Identifier les cellules cibles des hormones pancréatiques (document 1), sachant que l'action d'une hormone repose sur sa liaison avec des récepteurs membranaires.
- Caractériser les effets des hormones pancréatiques, insuline et glucagon, sur les cellules hépatiques et leurs conséquences sur la glycémie (document 2). Puis caractériser, l'effet de l'insuline sur les cellules musculaires (document 3).

TD3 : les diabètes, des dysfonctionnements de la régulation de la glycémie.

Le pancréas est un organe vital, notamment en raison de son rôle régulateur de la glycémie. Les diabètes sont des affections caractérisées par des troubles de la glycémie.

A partir de l'exploitation des documents réaliser un tableau comparatif des deux types de diabète.

1- Un dysfonctionnement précoce : le diabète de type 1

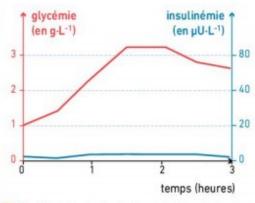




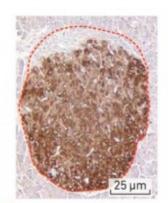
Un sujet est diagnostiqué diabétique si la mesure de sa glycémie à jeun est supérieure à $1,26 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ à deux reprises, ou si elle dépasse $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ à un quelconque moment de la journée. Les diabétiques de type 1 (DT1) sont en général rapidement diagnostiqués et pris en charge. En effet, le déclenchement du DT1 est soudain et s'accompagne de symptômes typiques : soif importante, envie fréquente d'uriner, perte de poids, somnolence.

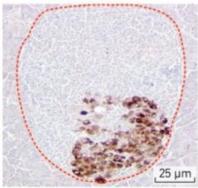
Le DT1 est un diabète insulinodépendant*. En effet, il est corrigé par des injections régulières d'insuline, manuellement ou par l'intermédiaire d'une pompe à insuline (voir p. 441).

Les diabétiques de type 1 représentent environ 10 % des 3,3 millions de patients traités en France pour un diabète en 2016.



Évolution de la glycémie et de l'insulinémie après l'ingestion de 75 g de glucose chez un sujet DT1.



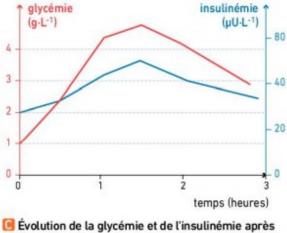


 Îlots de Langerhans d'une souris normale (à gauche) et d'une souris débutant un DT1. Les cellules β sont colorées en brun.

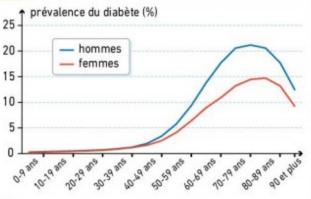
2- Un dysfonctionnement plus tardif : le diabète de type 2



Le diagnostic du diabète de type 2 (DT2) est posé à partir des mêmes résultats que le diabète de type 1 lors des mesures de la glycémie. Cependant, son déclenchement est progressif et ne s'accompagne d'aucun symptôme typique. Du fait de ce caractère silencieux, la maladie peut passer inaperçue durant des années. On considère ainsi que 20 à 30 % des adultes diabétiques ne sont pas diagnostiqués au début de leur maladie.



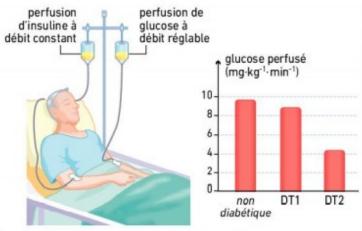
l'ingestion de 75 g de glucose chez un sujet DT2.



Prévalence du diabète en fonction de l'âge, en France, en 2016: 90 % de ces cas concernent le diabète de type 2.

Le DT2 est un diabète non insulinodépendant* : même si certains patients ont besoin d'insuline, la prise en charge consiste principalement en des médicaments visant à augmenter l'efficacité de l'insuline ou à limiter l'absorption intestinale du glucose, par le contrôle de l'alimentation et la pratique d'activités physiques.

Le diabète de type 2 est un problème de santé publique : le nombre de cas est en constante augmentation (plus de 6 millions de nouveaux cas dans le monde chaque année), et les conséquences à long terme de la maladie sont importantes: risques accrus d'accident cardiovasculaire (AVC, infarctus...), atteintes des reins, des yeux, du système nerveux, etc.



Expérience permettant de mesurer l'efficacité de l'insuline. Le sujet reçoit une dose constante d'insuline, et l'on note la quantité de glucose qu'il est nécessaire de perfuser pour maintenir la glycémie.

Correction

1. Tableau comparatif des deux diabètes :

	Type 1 = insulinodépendant	Type 2 = non-insulinodépendant
Âge de diagnostic	Moins de 20 ans	Plus de 40 ans
Masse du patient	Inférieur à la normale	En surpoids
Activité du patient	Individu actif	Individu sédentaire
Alimentation	Normale	Déséquilibrée, trop riche en graisses et sucres
Urine	Très abondante en l'absence de traitement, contenant du glucose	En quantité normale, contenant du glucose
Glycémie	Hyperglycémie importante	Légère hyperglycémie
Test d'hyperglycémie provoquée	Aucune sécrétion d'insuline	Sécrétion d'insuline