

Chapitre 1 - La régulation de la glycémie & le diabète



FORMATION
CONTINUE

MME ELISABETH PLANCHET

AVEC LA PARTICIPATION DE MR SÉBASTIEN MAUGENEST
SUN - E-PÉDAGOGIE (MÉDIATISATION)

Table des matières

Introduction	5
I - I - L'homéostat glycémique	7
A. I - L'homéostat glycémique.....	7
B. Exploitation - 1.....	8
C. Exploitation - 2.....	9
II - II - Les organes responsables de l'homéostat glycémique	11
A. A. Le foie, organe régulateur de la glycémie.....	11
B. Exploitation.....	14
C. B. Le pancréas, organe clé de la régulation de la glycémie.....	15
D. Exploitation - 1.....	16
E. Exploitation - 2.....	17
III - III - La régulation glycémique, une régulation fonctionnelle	19
A. A. Les hormones pancréatiques responsables du contrôle de la glycémie.....	19
1. Caractéristiques et rôles de l'insuline.....	21
2. Caractéristiques et rôles du glucagon.....	21
B. B. La régulation de la glycémie, un mécanisme autorégulé.....	22
C. Exploitation.....	24
IV - IV - Le diabète, cause de la rupture de l'homéostat glycémique	27
A. A. Deux grands types de diabètes.....	27
B. B. Les facteurs de déclenchement du diabète.....	28
C. C. Le traitement des diabètes.....	29
V - Schéma bilan : La régulation de la glycémie	31

Introduction

Les cellules partagent un même milieu de vie. Sa composition est déterminée par certains types de cellules qui y contribuent chacune par leur activité respective. Ainsi, les différents constituants de ce milieu sont maintenus à des concentrations relativement stables, phénomène qu'on appelle l'**homéostasie**. Par exemple, la **glycémie** qui est la concentration en glucose ($C_6H_{12}O_6$) du sang est maintenue à une valeur physiologique voisine de **1 g/L** (4.5 à 5.5 mmol/L). Cette homéostasie glycémique s'effectue grâce à l'activité régulée de certaines catégories de cellules.

- **Où sont localisées les cellules responsables de l'homéostat glycémique ?**
- **Comment les cellules responsables de l'homéostat glycémique coopèrent-elles ?**

I - L'homéostat glycémique

I - L'homéostat glycémique

7

Exploitation - 1

8

Exploitation - 2

9

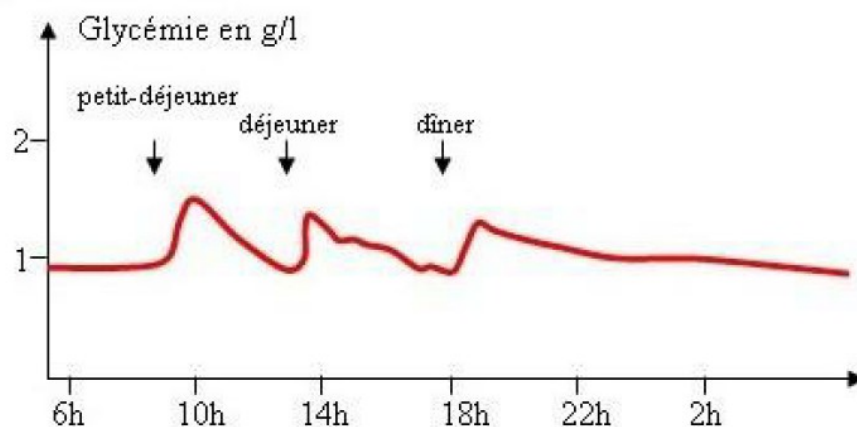
A. I - L'homéostat glycémique



La glycémie est un paramètre essentiel du milieu intérieur. L'ensemble des réactions qui maintient stable les caractéristiques du milieu intérieur est appelé **homéostasie**. Cette constance du milieu intérieur est assimilée à un **état d'équilibre dynamique**, état qui doit faire face aux modifications de fonctionnement de l'organisme lui-même et aux variations de l'environnement.

Les cellules de l'organisme puisent le glucose sanguin et l'utilisent comme source d'énergie. Au cours de la journée, la consommation de glucose varie en fonction des apports ou des besoins en sucres de l'organisme: consommation forte par les muscles lors d'efforts physiques, consommation stable par le cerveau et faible consommation au repos.

Malgré des variations importantes (prises alimentaires, activités physiques...), les paramètres physiologiques restent relativement stables. La glycémie subit une correction régulière qui rétablit ce taux dans une gamme restreinte de valeurs autour de 1g.L^{-1} : on dit que **la glycémie est régulée physiologiquement**.



Evolution de la glycémie au cours d'une journée chez une personne saine

Des analyses sanguines montrent que chez un individu normal, la teneur d'un

certain nombre de constituants du sang fluctue autour d'une valeur moyenne dite stabilisée. Certaines maladies sont caractérisées par des concentrations anormales de certains constituants du milieu intérieur entraînant par exemple des **hyperglycémies** (excès de glucose sanguin) ou des **hypoglycémies** (déficit du glucose sanguin).

Ainsi, afin de maintenir tout constituant dans une fourchette de valeurs qualifiées de normales, l'organisme fait intervenir des mécanismes de **régulation** (= maintien du fonctionnement d'un système).

La régulation de la glycémie indique que l'organisme doit posséder :

- des organes de **stockage** du glucose
- des organes de **libération** du glucose dans le sang, notamment lors de période de jeûne prolongé (puisque l'utilisation du glucose par les cellules est un phénomène continu)

Lorsque cette régulation de la glycémie est déficiente, c'est le signe que l'individu est malade. Ce dernier peut être atteint d'hyperglycémie ou de d'hypoglycémie.

B. Exploitation - 1

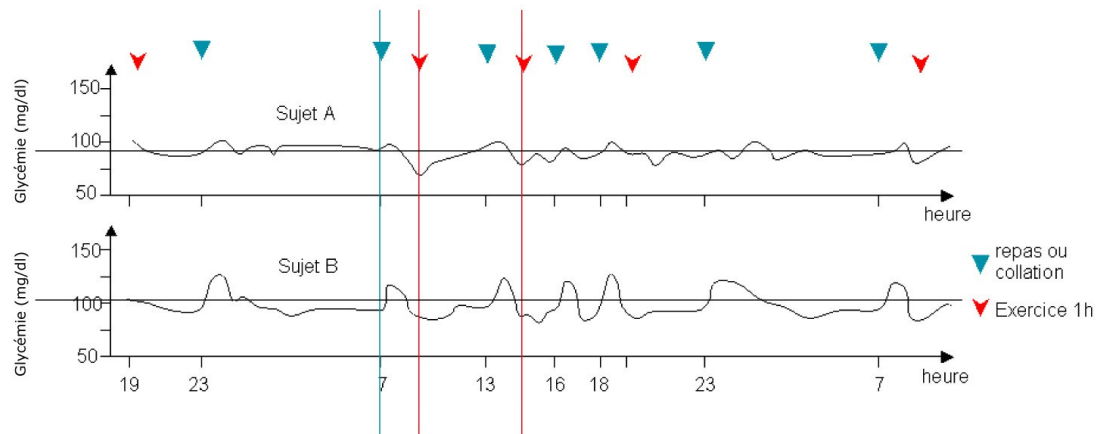
BIOCHIMIE (CX5-BECKMAN. ISE)		Valeurs de référence	Antérieurs
UREE :	0,46g/l 7,64 mmol/l	0,10 à 0,50 1,66 à 8,30	27/09/03 0,23
CREATININE :	8,0mg/l 70,8 umol/l	5,0 à 13,0 44,2 à 115,1	05/01/04 7,0
GLYCEMIE :	2.67g/l 14.82 mmol/l	0.60 à 1.10 3.33 à 6.11	25/03/04 0.96
Résultat contrôlé			
ASPECT DU SERUM. :	Opalescent		
CHOLESTEROL TOTAL. :	2.19g/l 5.65 mmol/l	1.40 à 2.20 3.61 à 5.68	
H.D.L :	0.31 g/l 0.80 mmol/l	sup. à 0.95 sup. à 1.42	
Rapport chol. total / H.D.L. :	7.06	inf. à 4.90	
L.D.L :	1.06 g/l	inf. à 1.70	
TRIGLYCERIDES. :	4.12g/l 4.70 mmol/l	0.30 à 1.50 0.34 à 1.71	
Résultat contrôlé			
COMMENTAIRES: Hypertriglycéridémie avec mauvais rapport HDL.			27/09/03
SODIUM :	137 mEq/l	135 à 145	134
POTASSIUM. :	4,10 mEq/l	3,50 à 5,00	3,70
CHLORE :	94 mEq/l	95 à 108	94

N.B. : la mesure de la glycémie d'un individu au cours d'une analyse de sang s'effectue alors que celui-ci est à jeun.

Question

Effectuer une lecture raisonnée du document ci-dessus et détecter les anomalies présentes chez ce patient.

C. Exploitation - 2



Variation de la glycémie chez deux personnes de phénotype normal

Question

Analyser et interpréter ce graphe de sorte à mettre en évidence l'homéostat glycémique.

II - Les organes responsables de l'homéostat glycémique



A. Le foie, organe régulateur de la glycémie	11
Exploitation	14
B. Le pancréas, organe clé de la régulation de la glycémie	15
Exploitation - 1	16
Exploitation - 2	17

Toutes les cellules de l'organisme consomment du glucose qui est la principale source d'énergie. Ce sucre est apporté à l'organisme suite à la digestion des aliments (glucides), puis transmis aux cellules par l'intermédiaire du sang. Certains organes, comme le cerveau, exigent un apport continu de glucose (puisque les cellules nerveuses ne peuvent faire de réserves de nutriment énergétique). Il semble donc indispensable que le glucose alimentaire **stocké** dans l'organisme soit **libéré** dans le sang au fur et à mesure des besoins.

- **Où sont localisées les cellules responsables de l'homéostat glycémique ?**

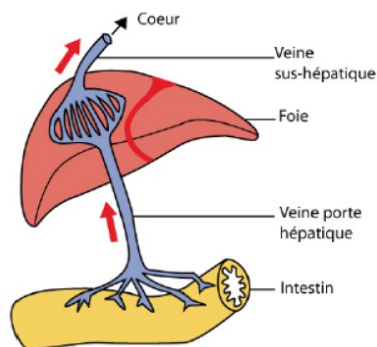
A. A. Le foie, organe régulateur de la glycémie



C'est au XIX^{ème} siècle que le physiologiste Claude Bernard met en évidence pour la première fois l'organe responsable du stockage du glucose dans l'organisme. Par l'expérience du foie lavé, il montre ainsi que le **foie** a un rôle fondamental dans la régulation de la glycémie car il est capable de **stocker** et de **redistribuer** d'importantes quantités de glucose dans l'organisme.



Le glucose apporté par l'absorption intestinale est acheminé par le sang aux cellules du foie, les hépatocytes, grâce au système porte de la veine porte-hépatique. Les hépatocytes stockent le glucose en attendant de le décharger de nouveau dans le système porte en direction de la veine sus-hépatique qui mène au cœur, qui le redistribuera alors à tout l'organisme.



	Au niveau porte hépatique	Image 1 Transport du glucose sus hépatique
Après une période de jeûne de quelques heures	0,85	0,9 à 1,05
Après un repas	2,5 ou plus	0,9 à 1,2

Tableau 1 Glycémie (en $g.L^{-1}$)

Le glucose excédentaire peut-être à la fois stocké sous différentes formes et par divers organes :

- Le **foie** peut stocker le glucose sous forme de :
 - **Glycogène** (polymère de glucose contenant entre 5000 à 300000 molécules de glucose) par les cellules hépatiques : cette condensation du glucose en glycogène est la glycogénogénèse. La teneur du foie en glycogène varie car elle est étroitement liée aux apports alimentaires en glucides.
 - **Lipides** : lorsque le glucose est trop abondant, les capacités de réserve du foie étant saturées, le foie transforme le surplus de glucose en lipides stockés au niveau des cellules hépatiques mais aussi adipeuses. Les lipides représentent 12 à 20% de la masse corporelle et constituent la principale réserve énergétique de l'organisme.

Le foie est le seul organe capable de libérer du glucose dans le sang, en hydrolysant une partie de ses stocks de glycogène (= **glycogénolyse**) lorsque la valeur de la glycémie descend au-dessous de la valeur moyenne (ex : périodes de jeûne, activité physique...).

Le foie est aussi capable de synthétiser du glucose à partir de substances non glucidiques (ex : acides gras et glycérol provenant du tissu adipeux, acides aminés du foie...). Ce processus s'appelle la **néoglucogénèse**.

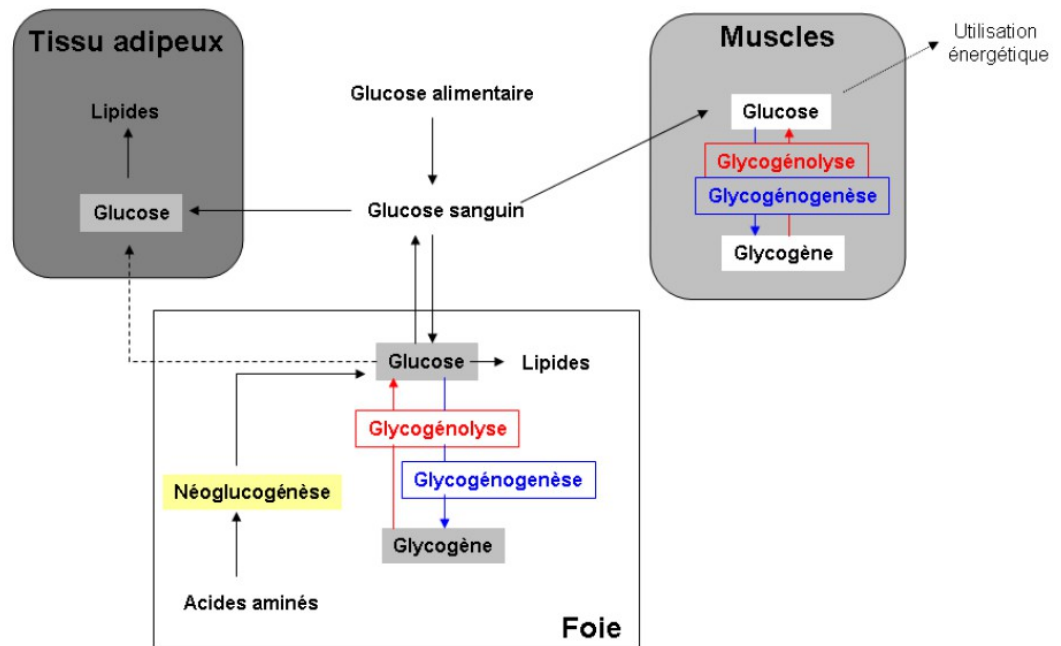


Fondamental

- Le **tissu adipeux** lui est aussi capable de prélever du glucose sanguin et de le transformer directement en lipides (sous forme de graisses, triglycérides) au niveau des cellules de stockage qui sont des adipocytes.
- Le **tissu musculaire**, consommateur de grandes quantités de glucose pour fournir l'énergie nécessaire à la contraction, stocke le glucose sanguin sous forme de **glycogène** au niveau des fibres musculaires. Ces réserves de glucose d'une cellule musculaire sont facilement mobilisables (glycogénolyse) mais uniquement pour sa consommation personnelle.

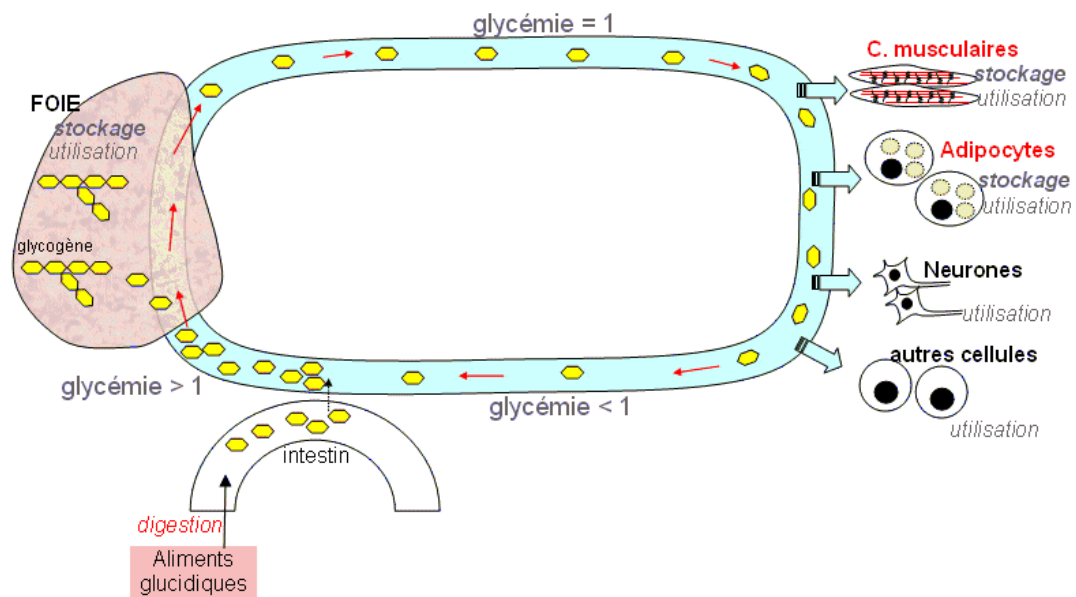


Les rôles privilégiés du foie, du tissu adipeux et musculaire dans l'homéostat glycémique sont récapitulés dans les documents suivants.

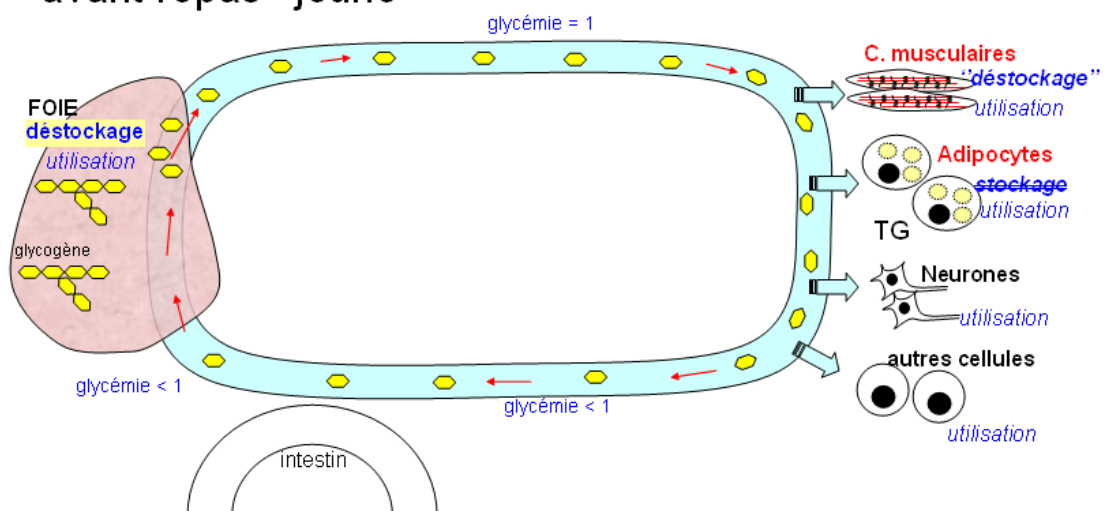


Rôle du foie dans la régulation de la glycémie et inter-connection avec les muscles et le tissu adipeux

après un repas



avant repas-"jeûne"



Régulation de la glycémie après et avant un repas

B. Exploitation

Expérience du foie lavé de Claude Bernard

- <http://www.didier-pol.net/1FOIE.html>

Question

Citer l'étape cruciale du protocole expérimentale décrit, sans laquelle Claude Bernard n'aurait pas pu poser l'hypothèse que le foie joue un rôle dans le stockage du glucose.

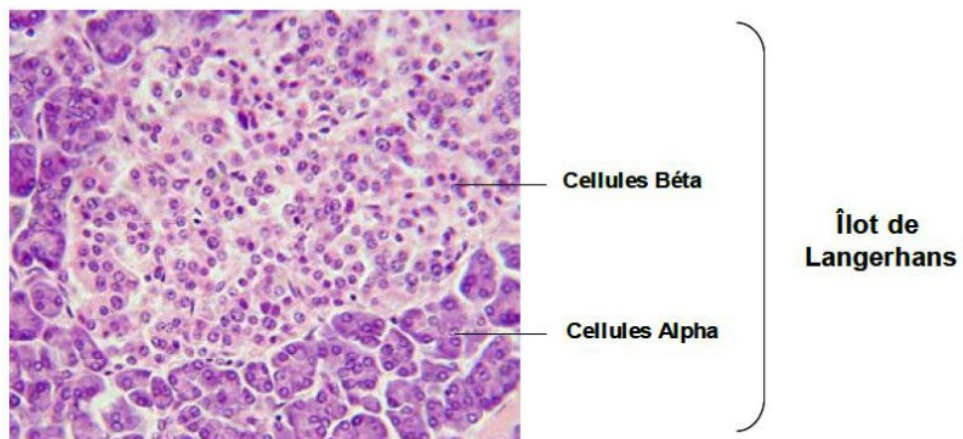
C. B. Le pancréas, organe clé de la régulation de la glycémie



Les hépatocytes, s'ils sont capables de stocker le glucose, ne sont pourtant pas responsables à eux seuls du moment où a lieu la redistribution. Un autre organe est impliqué dans ce phénomène : le **pancréas**. C'est une glande aplatie, localisée en dessous de l'estomac et qui comme toutes les glandes, est fortement irriguée.

Le pancréas est une double glande :

- la glande **digestive** (fonction exocrine) est regroupée en **acinus** (cellule glandulaire) produisant le suc pancréatique qui est libéré dans l'intestin et intervient dans la digestion.
- La glande **hormonale** (fonction endocrine) secrète dans le sang des substances susceptibles de faire varier la glycémie et d'ordonner aux hépatocytes d'adapter la redistribution de glucose à l'organisme selon les variations du taux de glucose du sang. Ces substances sont des **hormones** produites par des cellules endocrines et libérées dans le sang en quantité variable selon la stimulation de la cellule. Ces hormones sont produites par des cellules endocrines regroupées en petits îlots isolés entre les acini : les **îlots de Langerhans**, constitués de **cellules alpha** à la périphérie et les **cellules bêta** au centre, sont les capteurs de la glycémie.



Îlot de Langerhans contenant deux types cellulaires (cellules bêta au centre et cellules alpha à la périphérie)



Définition : Hormone

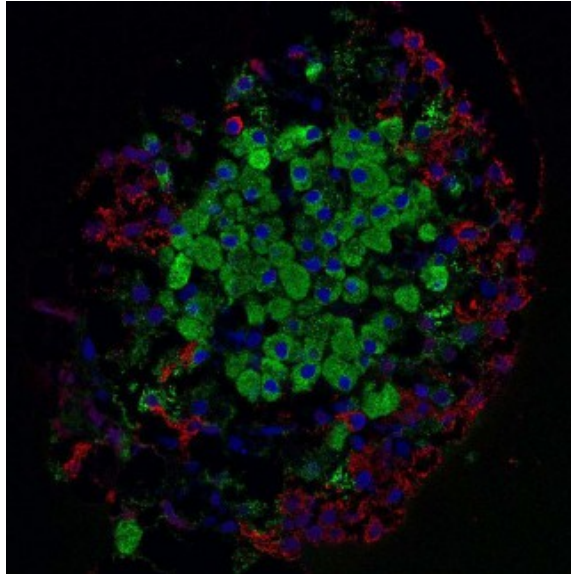
Substance chimique élaborée par des cellules spécialisées, parfois regroupées à l'intérieur d'une glande (glande hormonale ou endocrine). Ce messager chimique déversé dans le sang (milieu intérieur) agit sur des cellules cibles (plus ou moins éloignées) dont il modifie le fonctionnement. Chaque hormone reconnaît sa cellule cible spécifiquement sensibles grâce à des récepteurs spécifiques.



De nombreuses observations cliniques et expérimentales (greffe/ablation) chez l'animal ont permis de découvrir plus précisément les mécanismes qui commandent le stockage et la libération du glucose sanguin avec en particulier le rôle clé joué par le pancréas. Une ablation totale de cet organe engendre une augmentation drastique du taux de glycémie, démontrant ainsi qu'en présence du pancréas, la glycémie revient à une valeur plus ou moins constante. Le pancréas joue ainsi un

rôle **hypoglycémiant**.

D. Exploitation - 1



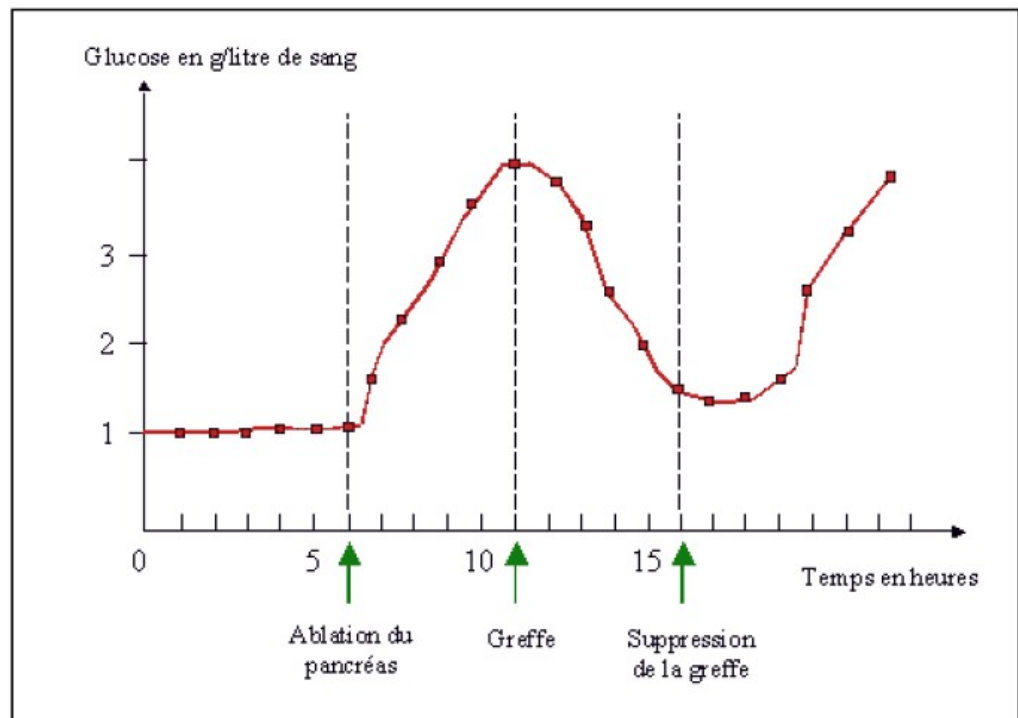
Ilot de Langerhans isolés de pancréas de rat

Question

Qu'a-t-on voulu détecter/révéler par les différentes colorations ?

E. Exploitation - 2

Document - Ablation du pancréas



Conséquence d'une ablation du pancréas

Question

Par une analyse de ce graphe montrer le rôle du pancréas dans la régulation de la glycémie et le comparer à celui du foie.

III - La régulation glycémique, une régulation fonctionnelle



A. Les hormones pancréatiques responsables du contrôle de la glycémie	19
B. La régulation de la glycémie, un mécanisme autorégulé	22
Exploitation	24

Il est frappant de constater que deux organes différents du corps interviennent dans le contrôle de la glycémie. La distance qui les sépare ne constitue pourtant pas un frein à leur action coordonnée pour maintenir l'homéostat glycémique. Au contraire, les cellules de ces deux organes communiquent par des messagers moléculaires qui voyagent dans le sang : cette propriété est caractéristique des hormones.

- **Comment les cellules responsables de l'homéostat glycémique coopèrent-elles ?**

A. A. Les hormones pancréatiques responsables du contrôle de la glycémie

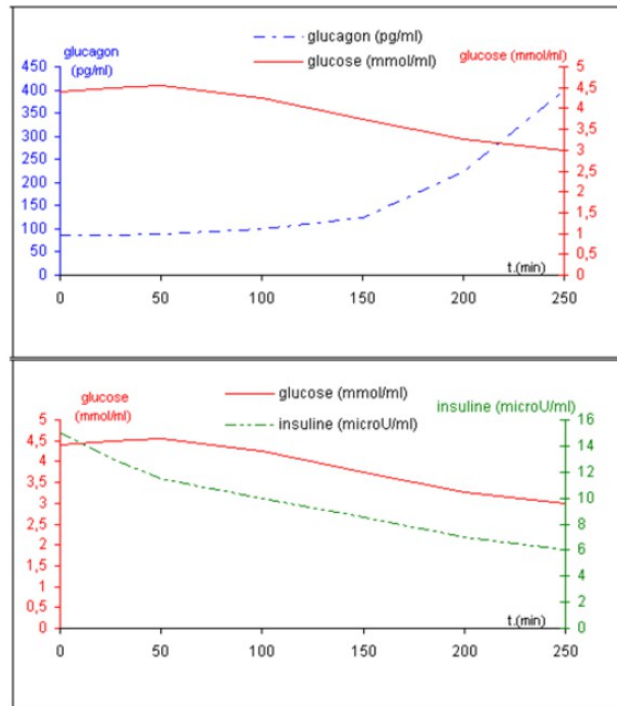


Une ablation du pancréas n'a pas seulement comme conséquence de troubler le taux de glucose dans le sang. Elle s'accompagne aussi de la disparition de deux hormones habituellement présentes dans le sang à des taux variables : **l'insuline et le glucagon**.

III - La régulation glycémique, une régulation fonctionnelle

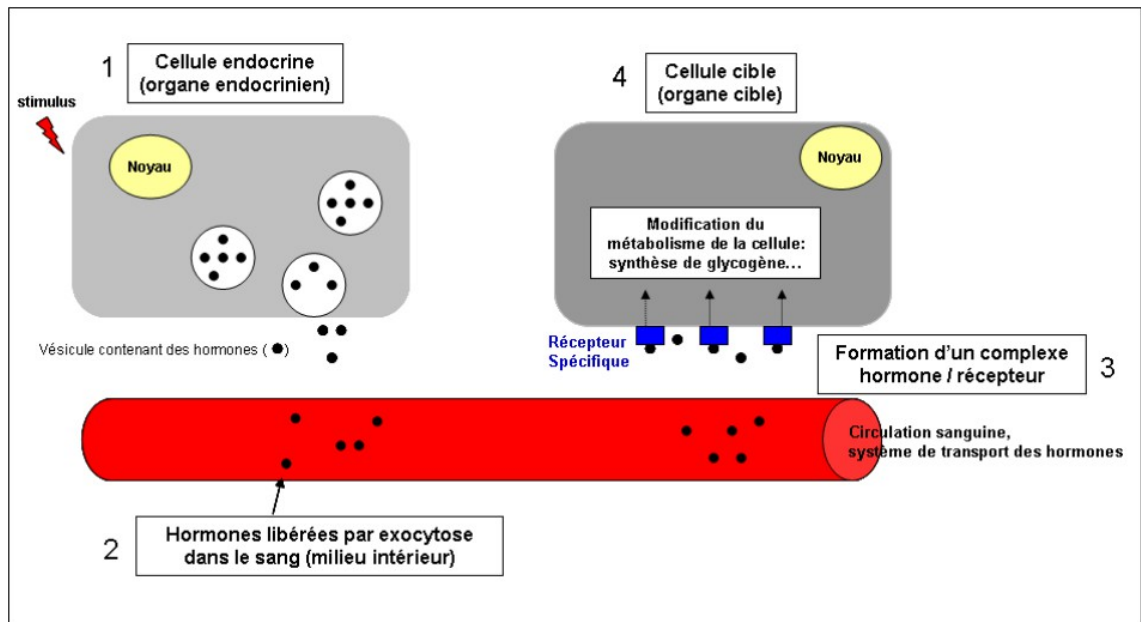
glycémie, glucagonémie et insulinémie lors d'un exercice physique modéré pendant 250 minutes

temps (min)	glucose (mmol/ml)	glucagon (pg/ml)	insuline (microU/ml)
0	4,4	85	15
25	4,5	85	13
50	4,55	90	11,5
100	4,25	100	10
150	3,75	125	8,5
200	3,25	225	7
250	3	400	6



Variations du taux d'insuline et de glucagon après une activité physique

Le taux de ces deux substances chimiques varie au cours de la journée et cette variation est ajustée aux variations du taux de glucose. Ces molécules sont produites par les cellules des îlots de Langerhans du pancréas en réponse à des variations de la glycémie. Ces hormones circulent ensuite dans le sang jusqu'aux **cellules cibles** du foie qui possèdent des **récepteurs membranaires spécifiques** sur lesquelles se fixent l'hormone. Cette fixation informe les hépatocytes du taux de glucose sanguin à un instant donné, permettant à ces derniers de régler leur activité pour faire diminuer ou augmenter la glycémie en libérant plus ou moins de glucose dans le sang. La réaction d'une cellule cible au message hormonal est d'autant plus grande que la quantité d'hormones détectée par la cellule cible est importante.



La communication hormonale

1. Caractéristiques et rôles de l'insuline



Il s'agit d'une hormone **hypoglycémiante** élaborée par les **cellules β** des îlots de Langerhans du pancréas dès que la glycémie dépasse sa valeur moyenne.

L'insuline agit :

- sur les cellules hépatiques et musculaires en augmentant les processus de mises en réserve du glucose (sous forme de glycogène) et sur les cellules adipeuses en favorisant la formation de lipides (lipogénèse).
- sur l'ensemble des cellules de l'organisme (sauf nerveuses) en augmentant l'entrée et l'utilisation du glucose.

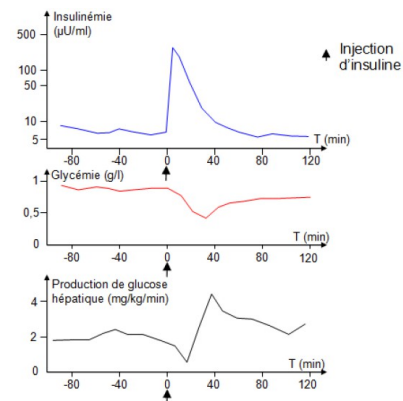


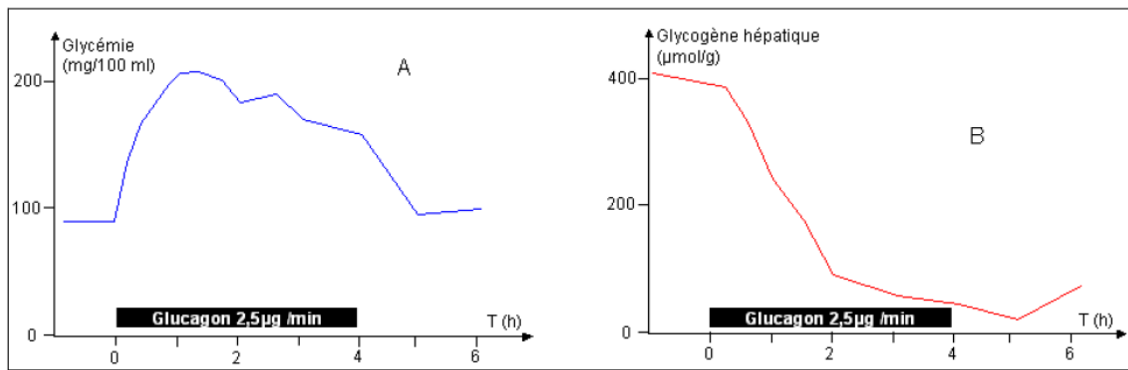
Image 2 Effet hypoglycémiant de l'insuline

2. Caractéristiques et rôles du glucagon



Ils s'agit d'une hormone **hyperglycémiante** sécrétée par les **cellules α** des îlots de Langerhans du pancréas dès que la teneur en glucose diminue. Le glucagon agit en antagoniste de l'insuline.

Le glucagon agit sur les cellules cibles portant des récepteurs spécifiques au glucagon en stimulant la glycogénolyse et inhibant la glycogénogénèse. Ces cellules sont essentiellement les hépatocytes.



Effet hyperglycémiant du glucagon

B. B. La régulation de la glycémie, un mécanisme autorégulé



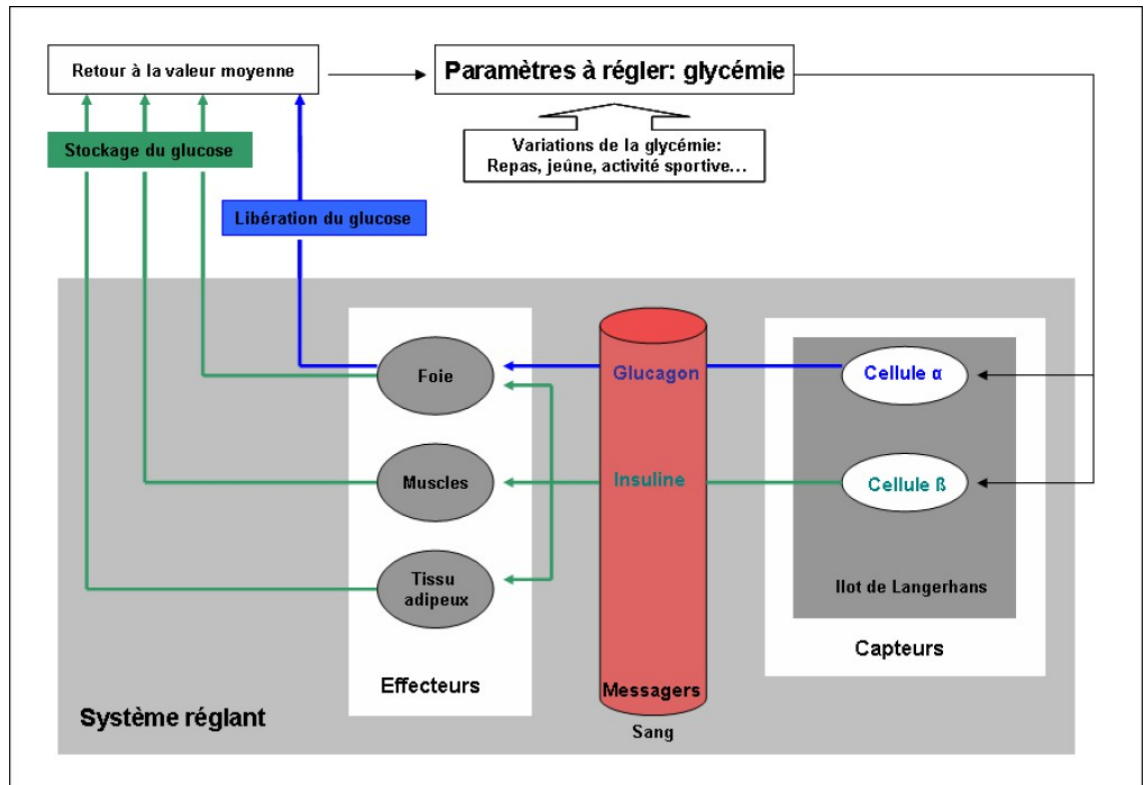
La régulation de la glycémie est la résultante d'un équilibre entre principalement l'action de l'hormone hypoglycémiante (insuline) et celle de l'hormone hyperglycémiante (glucagon).

Tout système de régulation comprend un **système à régler** (ex : maintien de la glycémie à une valeur référence voisine de 1g/L) et un **système réglant**. La variation du paramètre à régler déclenche automatiquement une réaction du système réglant afin de revenir à une valeur de référence. On dit que le système est **auto-régulé**.

Le système réglant comporte :

- un système de **capteurs** d'informations (détecteur des écarts) constitué des cellules α et β des îlots de Langerhans.
- un système de **messagers hormonaux** (insuline et glucagon). Toute variation de l'une ou de l'autre est automatiquement corrigée par une variation de l'hormone antagoniste, engendrant une autorégulation par rétroaction négative.
- un système **effecteur** permettant de corriger les écarts. Ce système comprend le foie, les muscles et le tissu adipeux.

III - La régulation glycémique, une régulation fonctionnelle

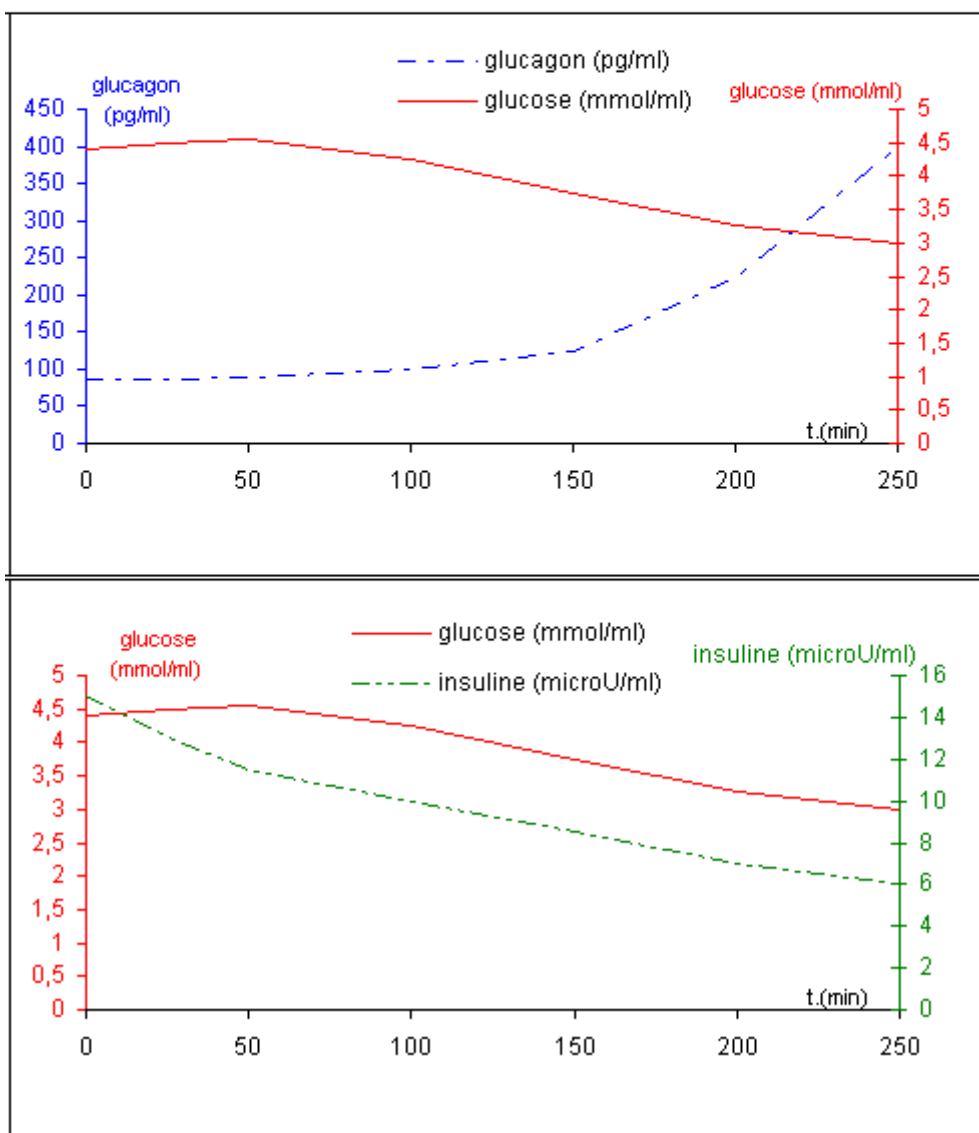


La glycémie, un système auto-régulé

C. Exploitation

glycémie, glucagonémie et insulïnémie lors d'un exercice physique modéré pendant 250 minutes

temps (min)	glucose (mmol/ml)	glucagon (pg/ml)	insuline (microU/ml)
0	4,4	85	15
25	4,5	85	13
50	4,55	90	11,5
100	4,25	100	10
150	3,75	125	8,5
200	3,25	225	7
250	3	400	6



Document 2 : variations du taux d'insuline et de glucagon après un repas.

Question

Montrer par l'analyse respective de ces trois courbes que les variations des taux d'insuline et de glucagon sont corrélées à celles du glucose sanguin. Proposer une

III - La régulation glycémique, une régulation fonctionnelle

hypothèse quant au message qu'adresse chacune de ces hormones aux cellules du foie responsables du stockage/libération du glucose.

IV - Le diabète, cause de la rupture de l'homéostat glycémique

IV

A. Deux grands types de diabètes	27
B. Les facteurs de déclenchement du diabète	28
C. Le traitement des diabètes	29

La constance glycémique est une nécessité vitale, ainsi la défaillance des mécanismes de régulation peut entraîner de graves troubles.

Chez certaines personnes, le taux sanguin du glucose peut-être anormalement bas provoquant ainsi de graves conséquences. En effet, le glucose étant la seule source énergétique fournie aux cellules nerveuses (contrairement aux autres cellules de l'organisme), le cerveau est donc le premier organe à souffrir d'une chute excessive de la glycémie qui peut engendrer des convulsions puis un coma.

Une glycémie supérieure à la normale (= hyperglycémie chronique) à long terme est caractéristique de l'apparition du **diabète**. L'étude de cette maladie a permis de comprendre particulièrement le mode d'action des hormones pancréatiques. La cause de diabète est un échec de **la régulation de la glycémie par l'insuline**. Ce maintien de la glycémie à des valeurs élevées entraîne une dégradation progressive de l'état du système cardio-vasculaire (troubles rénaux, oculaires...). Le symptôme le plus apparent (après la soif intense) est un trouble de l'élimination de l'urine ayant comme conséquence la présence de glucose dans les urines (= **glycosurie**) apparaissant dès que la glycémie dépasse une valeur de l'ordre de 1.8 g/l.

En France, on estime que 4.5% de la population est atteint de diabète (glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/L), dont plus de 400 000 qui ignorent leur état.

A. A. Deux grands types de diabètes



Il existe deux grands types de diabètes, selon que le sujet soit capable ou non de sécréter de l'insuline :

- **Le diabète de type I (DT1)** pour lequel le sujet ne parvient pas à fabriquer d'insuline active. En l'absence de cette hormone, les hépatocytes ne parviennent pas à contrôler la glycémie. Le diabète de type I est une **maladie auto-immune**, car le système immunitaire détruit progressivement les cellules bêta des îlots de Langerhans, ce qui a comme conséquence une **non-production d'insuline** et donc une insulinémie (= taux d'insuline) extrêmement faible.

Le DT1 apparaît généralement chez des individus jeunes. Les signes cliniques principaux sont l'amaigrissement, soif intense, somnolence...

- **Le diabète de type II (DT2)** (diabète sucré) montre que les hépatocytes peuvent aussi mal contrôler la glycémie alors que la production et la libération de l'insuline dans le sang sont présentes. Les sujets atteints de cette forme de diabète ont des hépatocytes insensibles à l'insuline, c'est à dire qu'ils ne reçoivent pas le message délivré par cette hormone. Ceci est principalement dû à un défaut au niveau des récepteurs à insuline situés sur la cellule cible. Le sujet malade devient alors intolérant au glucose.

Le DT2 est une maladie évolutive et apparaît généralement vers 45-50 ans et est corrélé au surpoids et à une vie sédentarisée et représente environ 90% des cas de diabète.



Remarque

Un troisième type de diabète peut se déclencher chez les femmes enceintes qui ne tolèrent plus le glucose. Ce type de diabète est appelé **diabète gestationnel** et peut-être traité par l'alimentation. Dans un cas contraire, le fœtus peut-être atteint de poids excessif compliquant ainsi le déroulement de l'accouchement et la santé future du bébé.

B. B. Les facteurs de déclenchement du diabète



Grâce à des études épidémiologiques, il est possible de connaître l'influence d'un facteur sur le déclenchement d'un diabète.

Des facteurs génétiques (caractère familial)

L'existence d'une **prédisposition génétique** indique qu'un individu a un risque plus important de développer un diabète si un membre de sa famille est atteint de cette maladie.

Des facteurs environnementaux et du mode de vie

- Pour le DT1, l'existence de facteurs environnementaux est reconnue, mais reste controversée (virus...).
- Il a été démontrée qu'un **mode de vie sédentaire**, associé à une obésité, augmente très fortement le risque de développer un DT2. Le cas des indiens Pimas est très caractéristique.



diabète, nutrition et mode de vie			
	Pimas de Gila River	Pimas de Maycoba	mexicains non Pimas
diabète de type 2 (% de la population)	38	6,9	2,6
obésité (% de la population)	69	13	
activité physique (heures / semaine)	5	25	
apports lipidiques (% de l'énergie totale)	35	26	
apports en fibres (g / jour)	19	53	

Diabète de type 2 chez les indiens Pimas séparés en 2 populations (Gila River, région urbaine et Maycoba, région agricole)

C. C. Le traitement des diabètes



Le contrôle de la glycémie par les personnes diabétiques doit se faire très régulièrement afin d'ajuster leur traitement. Une pratique régulière d'une activité physique et le contrôle de l'alimentation sont indispensables.

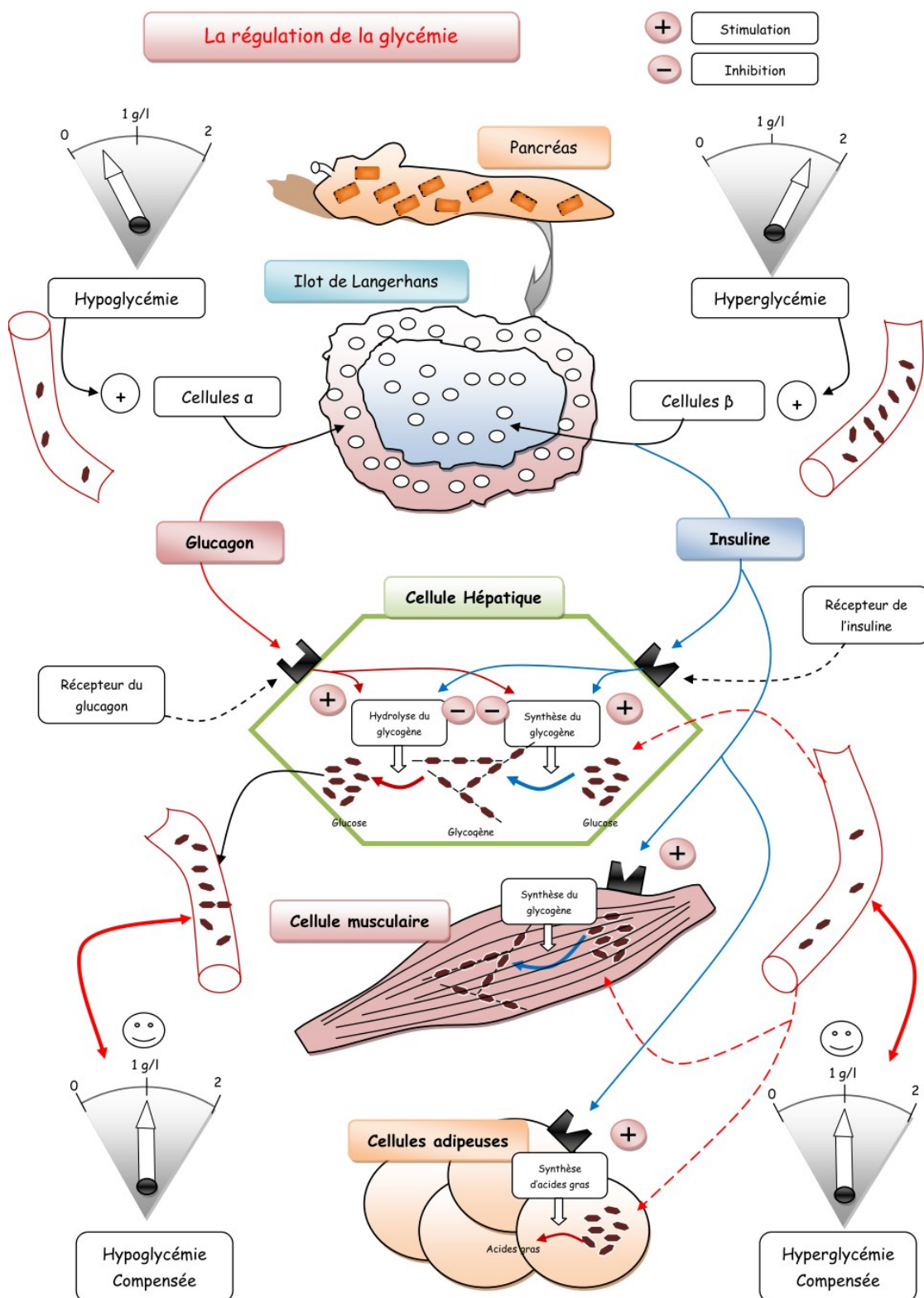
- Les diabétiques de type I doivent s'administrer quotidiennement de l'insuline pour compenser la non-sécrétion de cette hormone. Ces apports se font par **injection** par voie sous-cutanée ou grâce à des pompes plus ou moins automatisées.
- Les diabétiques de type II prennent essentiellement des **médicaments** destinés à augmenter l'efficacité de l'insuline ou à limiter l'absorption intestinale de glucose.

Les traitements du diabète sont de plus en plus efficaces mais nécessitent une bonne connaissance de la maladie par le sujet malade et sont à vie. Ainsi, les recherches actuelles visent à soigner de façon définitive ces maladies comme notamment des greffes d'îlots de Langerhans pour le diabète de type I.

Schéma bilan : La régulation de la glycémie



V



Régulation de la glycémie