

Chapitre 3 : Le contrôle des flux de glucose, source essentielle d'énergie des cellules musculaires

Toutes les cellules de l'organisme oxydent des nutriments pour produire leur énergie. L'approvisionnement en nutriments et en dioxygène est permis par la circulation sanguine, elle-même alimentée en nutriments au niveau de l'intestin par la digestion et en dioxygène au niveau des poumons (respiration pulmonaire). Toutefois, si la ventilation (donc l'apport en dioxygène) est permanente, l'apport en nutriments ne l'est pas (3 repas par jour).

*En se limitant au glucose, comment sont contrôlés les flux de nutriments dans l'organisme ?
Comment les besoins des cellules sont-ils assurés ?*

I) Mise en évidence d'une régulation de la glycémie

Cf. TP/TD et corrigé.

Encart : Les origines du glucose :

Le glucose dans le corps a quatre sources :

- La digestion des aliments
- Les réserves de glycogène
- Les réserves de graisses (triglycérides) dans les adipocytes
- Les nutriments organiques non glucidiques (lipides, protéines)

Des métabolismes permettent d'obtenir du glucose à partir de plusieurs sources. Le glycogène devient du glucose par glycogénolyse, les lipides et protéines deviennent du glucose par néoglucogenèse. Cependant le glucose peut aussi se stocker sous forme de glycogène par glycogénogenèse.

II) La régulation de la glycémie

A) Aspect anatomique

Le pancréas est un organe situé dans la première anse de l'intestin grêle (duodénum) ; il mesure 15-20 cm et pèse environ 100 g. Il est relié au tube digestif par un canal pancréatique (canal de Wirsung). Il reçoit du sang oxygéné par l'artère pancréatique, et ce sang rejoint à la sortie du pancréas **la veine porte hépatique**, qui collecte le sang du duodénum **et** du pancréas : c'est un système porte, ce qui signifie que le sang passe ici en série dans deux organes (et non en parallèle).

B) Le pancréas, un organe à double fonction

L'observation au microscope optique d'une coupe de pancréas montre deux zones :

- L'essentiel des cellules (99 % en masse) est regroupé en **acinus**, autour d'un espace qui communique avec le canal pancréatique ; les cellules acineuses **sécrètent** (= synthétisent et libèrent) environ 2,5 L par jour d'un suc contenant des pro-enzymes digestives, qui s'écoule jusqu'au duodénum : c'est la **fonction *exocrine du pancréas**.
- Une petite partie du pancréas (1 %) forme de petits amas de cellules appelés **îlots de Langerhans**, constitués de cellules de différents types (α , β , δ ...) selon le produit sécrété, et de nombreux capillaires sanguins ; ces cellules sécrètent des hormones : c'est la **fonction *endocrine du pancréas**.

***endocrine** : du grec éndo « dans » et krinô « sécréter » : se dit d'une glande qui sécrète une substance (hormone) dans la circulation sanguine, donc le milieu intérieur.

***exocrine** : du grec éxo « hors de » et krinô « sécréter » : se dit d'une glande qui sécrète une substance à l'extérieur de l'organisme (exemples : les glandes lacrymales, digestives, sudoripares, ...)

Paul Langerhans (1847-1888), biologiste et anatomo-pathologiste allemand, découvreur des cellules de Langerhans de la peau et des îlots de Langerhans.

Les **cellules α** (situées en périphérie des îlots de Langerhans) sécrètent une hormone : le **glucagon**, qui est un polypeptide de 29 acides aminés. Ses cellules cibles, qui expriment un récepteur au glucagon, sont les cellules hépatiques.

Les **cellules β** (dans la partie centrale des îlots de Langerhans) sécrètent une autre hormone, qui est polypeptide de 51 acides aminés (1 chaîne de 30 aa et 1 chaîne de 21 aa reliées par deux ponts disulfures) : **l'insuline**. Les cellules cibles (ayant un récepteur à insuline) sont les cellules hépatiques, adipeuses, et musculaires. L'insuline stimule le stockage du glucose et sa conversion en glycogène dans les cellules hépatiques et musculaires (**Glycogénogénèse**), mais aussi le stockage et sa conversion en acides gras puis en triglycérides dans les cellules hépatiques et adipeuses (**Lipogénèse**)....donc elle favorise le stockage des graisses.

C) Le rôle endocrine du pancréas

Les cellules α et β des îlots de Langerhans jouent un rôle de capteur de la glycémie, car l'insuline et le glucagon ont directement un effet dessus.

Quand on injecte de l'insuline et que l'on regarde l'évolution de la glycémie : il y a une baisse puis un retour à une valeur normale. Quand on injecte du glucagon, la glycémie augmente avant de revenir à une valeur normale. L'**insuline** est une hormone faisant diminuer la glycémie (= **hormone hypoglycémiant**) et le **glucagon** une hormone faisant augmenter la glycémie (= **hormone hyperglycémiant**).

Une expérience pour comprendre comment l'insuline et le glucagon jouent leurs rôles d'hormones hypo et hyperglycémiantes :

Expérience 1 : Si l'on injecte du glucose radioactif (traçage) dans un rat et que l'on mesure la quantité de glucose incorporé dans du glycogène (**glycogénogenèse**) en fonction d'une concentration croissante d'insuline et de glucagon :

- Quand la concentration en insuline augmente : il y a une augmentation de glycogène incorporant le glucose radioactif (glycogénogenèse). C'est un stockage de glucose donc cela diminue la concentration de glucose dans le sang (hypoglycémie)
- Quand la concentration en glucagon augmente : il y a une diminution du nombre de glycogènes (glycogénolyse). C'est une libération de glucose dans le sang donc une hyperglycémie.

Bilan :

En période postprandiale, la glycémie augmente, les **cellules β** libèrent l'**insuline** dans la circulation générale ; elle se fixe sur ses récepteurs et active les canaux à glucose, et stimule la **glycogénogenèse** (ou lipogenèse de *novo*), donc le stockage de glucose dans les cellules cibles, ce qui fait baisser la glycémie, jusqu'à retrouver la valeur dite « de consigne » à 0,9-1,0 g/L. L'**insuline** a donc un rôle **hypoglycémiant**

Attention, les cellules α continuent à produire un peu de glucagon.

En période de jeûne physiologique (dès 3h après un repas, après un effort, pendant la nuit), la glycémie baisse et les **cellules α** des îlots de Langerhans libèrent du **glucagon**, qui se fixe sur ses récepteurs membranaires sur les cellules hépatiques, ce qui stimule la **glycogénolyse** et la libération de glucose par les canaux à glucose : **le glucagon a un rôle hyperglycémiant**.

Attention pendant ce temps, les cellules β continuent à produire un peu d'insuline.

D) Bilan de la régulation de la glycémie à l'échelle des cellules hépatiques

Schéma à faire d'une cellule hépatique en période postprandiale + schéma d'une cellule hépatique en période de jeûne, avec les récepteurs, les canaux à glucose, les enzymes impliquées.

III) Les dysfonctionnements de la régulation de la glycémie : les diabètes

Cf. TP 3 sur le diabète du chat

Le diabète est une maladie en progression qui touchait 425 millions de personnes en 2017 (projection de 642 millions en 20240). Le diabète touche principalement les personnes vivant dans des pays peu développés. Cette maladie représente un cout énorme en dépense de santé (725 milliards de dollars en 2017).

Le diabète a été découvert dès l'Antiquité par Guy de Chauliac (1363), en grec diabète signifie « qui passe à travers » et fait écho aux symptômes du diabète : forte envie de soif et urine fréquentes. Le caractère sucré de l'urine est identifiable dès 1670 (taux de glucose dans le sang trop élevé).

Les diabètes se caractérisent par une hyperglycémie à jeun, supérieure à $1,26 \text{ g.L}^{-1}$.

Il existe deux types de diabète (en plus du diabète de gestation ou néonatal) :

- Le DT1 : **diabète de type 1**
- Le DT2 : **diabète de type 2**

A) Le diabète insulino-dépendant de type 1 (ou DT1)

1) Les symptômes

Ce diabète se manifeste très tôt, avant l'âge adulte généralement, par de nombreux symptômes : soif importante, polyurie, perte de poids, une fatigue intense et éventuellement accompagnée de perte de connaissances, enfin de la présence de glucose dans l'urine.

2) Origine

Ce diabète résulte d'une maladie auto-immune (cf. cours de 1^{ère} spé SVT) : certains lymphocytes surréagissent et détruisent progressivement les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, jusqu'à ce que les cellules restantes ne puissent plus compenser la baisse de la sécrétion d'insuline.

3) Traitement

Face à cette perte des cellules β , les traitements consistent à des injections régulières d'insuline (à la main ou par une pompe abdominale), et nécessitent un contrôle précis de sa glycémie (à la main ou automatique). Des greffes de pancréas sont aussi possibles, mais rares.

B) Le diabète non insulino-dépendant de type 2 (DT2)

1) Les symptômes

Ce diabète se manifeste plus tardivement par de l'hypertension, du surpoids et une présence de glucose dans l'urine.

2) Origine

Le DT2 est lié à une mauvaise hygiène de vie principalement (avec un facteur génétique pour certain cas). Les mauvaises habitudes alimentaires (nourriture riche et grasse) et une vie sédentaire favorisent le développement du diabète de type 2. Cette maladie se développe en 4 étapes :

- **Étape 1** : Les îlots de Langerhans synthétisent beaucoup d'insuline pour pallier au problème de la malbouffe et la sédentarisation qui dure depuis de longues années.
- **Étape 2** : Les cellules de l'organisme deviennent résistantes à l'insuline, elle perd son efficacité (**stade insulinorésistance**), donc le glucose s'accumule dans le sang et provoque une hyperglycémie
- **Étape 3** : Les cellules bêta des îlots de Langerhans augmentent la production d'insuline pour pallier l'hyperglycémie provoquée (**stade d'hyperinsulinisme**)
- **Étape 4** : Après plusieurs années (10 à 20 ans) les cellules bêta s'épuisent et ne peuvent plus sécréter d'insuline (**stade insulinodéficience**).

3) Traitements

Les traitements classiques consistent en une prise orale de médicaments (metformine) associée à une modification du mode de vie (alimentation plus équilibrée, discontinue, activité physique minimale,...) ; de nouveaux médicaments, de type GLP-1 ou incrétines (exénatide, liraglutide) existent depuis une dizaine d'années, avec moins d'effets secondaires.

***metformine** : son effet majeur est la diminution hépatique de la synthèse de glucose par inhibition de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse et par diminution des substrats de cette dernière, secondaire à un effet antilipolytique. Elle réduit la glycémie postprandiale en augmentant la pénétration intracellulaire de glucose au niveau musculaire et en ralentissant son absorption intestinale. Effets secondaires : diarrhées, nausées, anorexie, acidose lactique par blocage du fonctionnement des mitochondries, fatigue,...

***incrétines** : molécules qui augmentent la sécrétion d'insuline, tendent à protéger les cellules pancréatiques, diminuent la production hépatique en glucose, la vidange gastrique et l'appétit.

Conclusion :

Les cellules de l'organisme, notamment les cellules musculaires, consomment en permanence des nutriments (et du dioxygène) prélevés dans la circulation générale. Les apports étant irréguliers, un système de régulation permet de stocker les excédents lors des prises alimentaires, et de les restituer lors des déficits, grâce à deux organes clés : le pancréas et le foie (homéostasie).

Toutefois, ce système de régulation peut devenir dysfonctionnel dans certains cas, ce qui amène à des traitements longs et coûteux, et à des complications redoutables (augmentation du risque de cancers, d'hypertension, de cécité, d'amputation des membres inférieurs, d'où une diminution de l'espérance de vie).