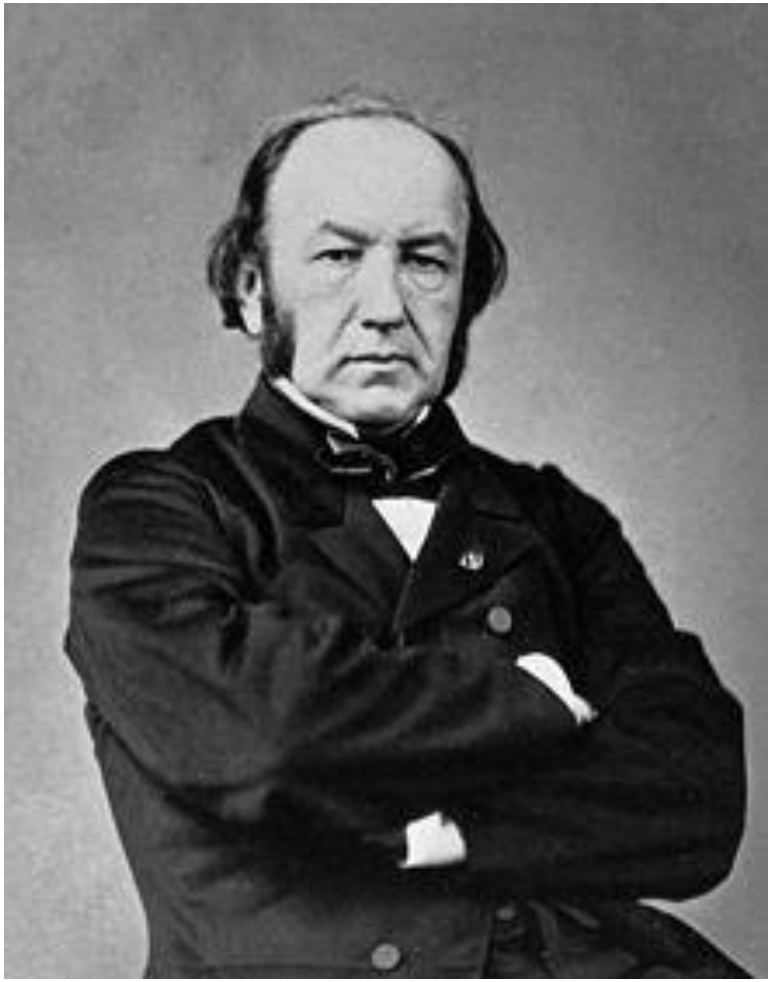
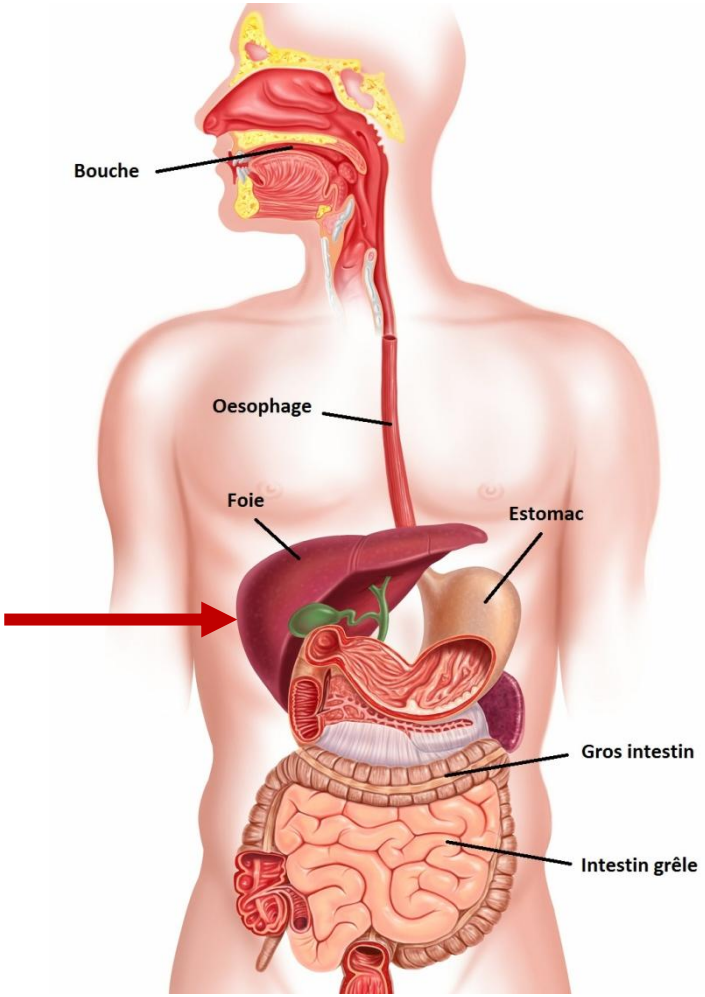
Chapitre 4:
Le contrôle des flux de glucose, source essentielle d'énergie des cellules musculaires

p. 452

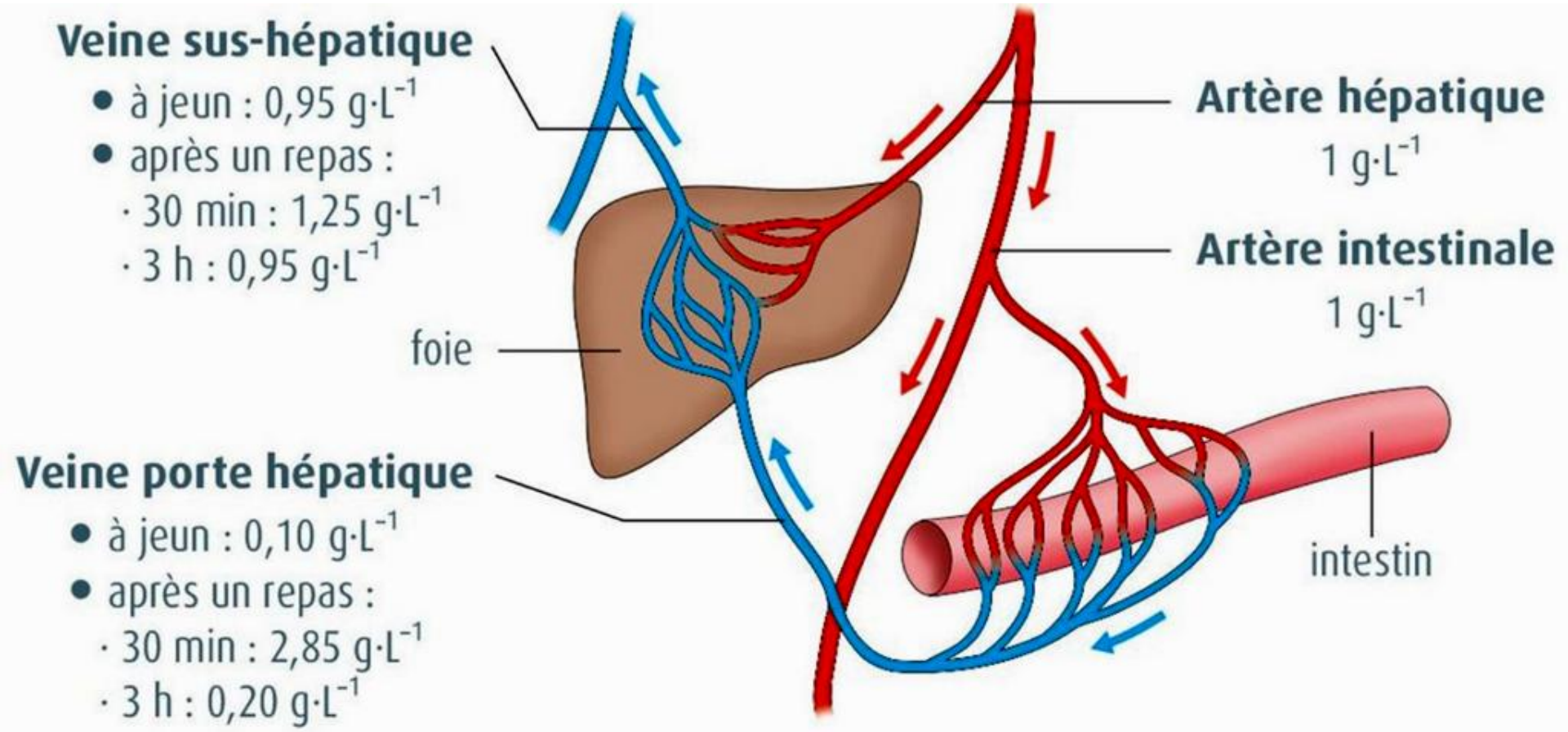
TP : L'expérience du « foie lavé »

Claude Bernard, 1855 (1813-1878)





Le foie: un organe situé sur la circulation veineuse entre intestins grêle et cœur



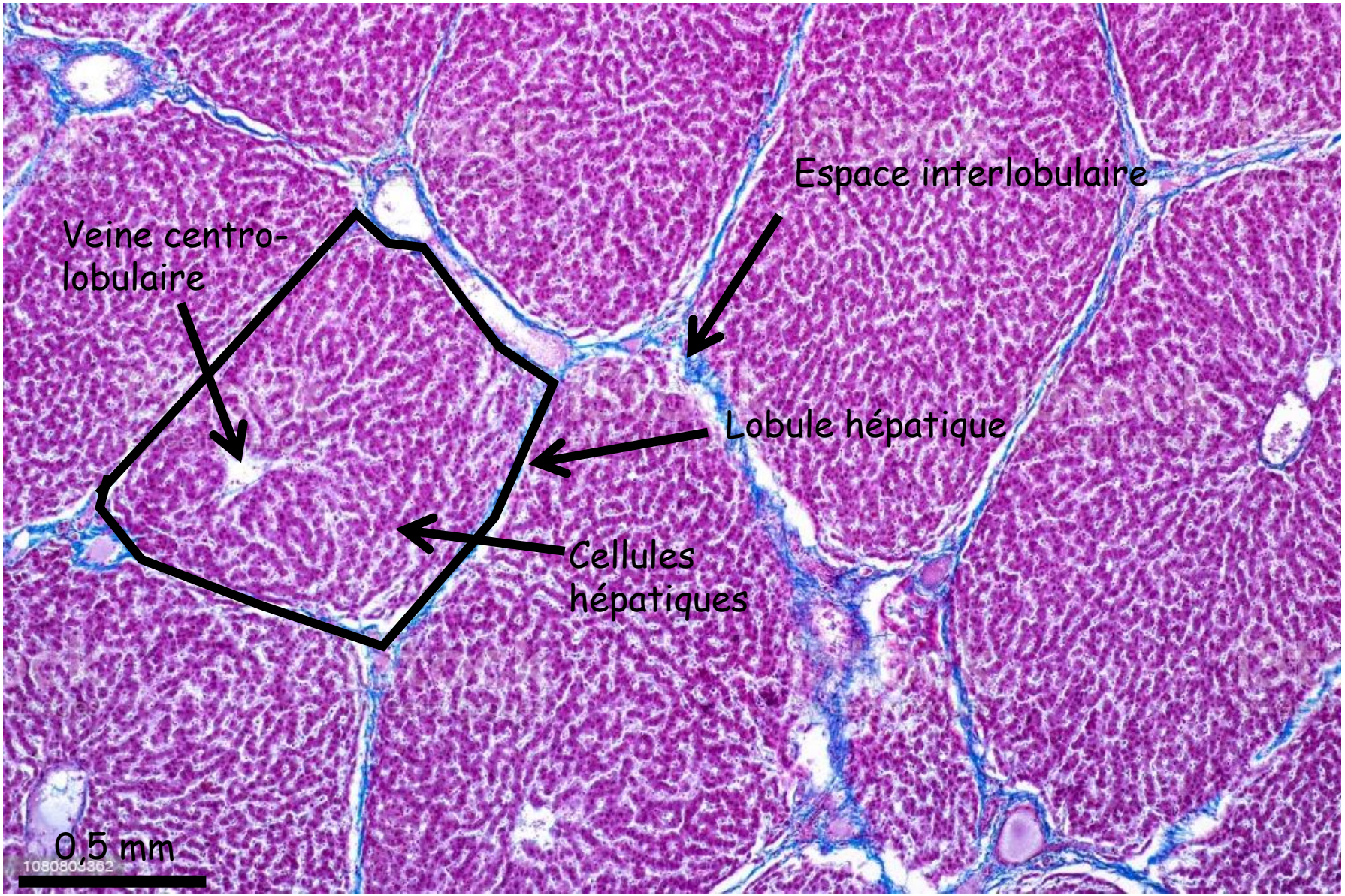
I – Afin de produire l'énergie nécessaire à la contraction, les cellules musculaires ont besoin de nutriments, principalement de glucose et de dioxygène, puisés dans le sang.

L'apport de glucose, d'origine alimentaire, étant discontinu, cela impose l'existence d'un mécanisme de stockage et de déstockage du glucose.

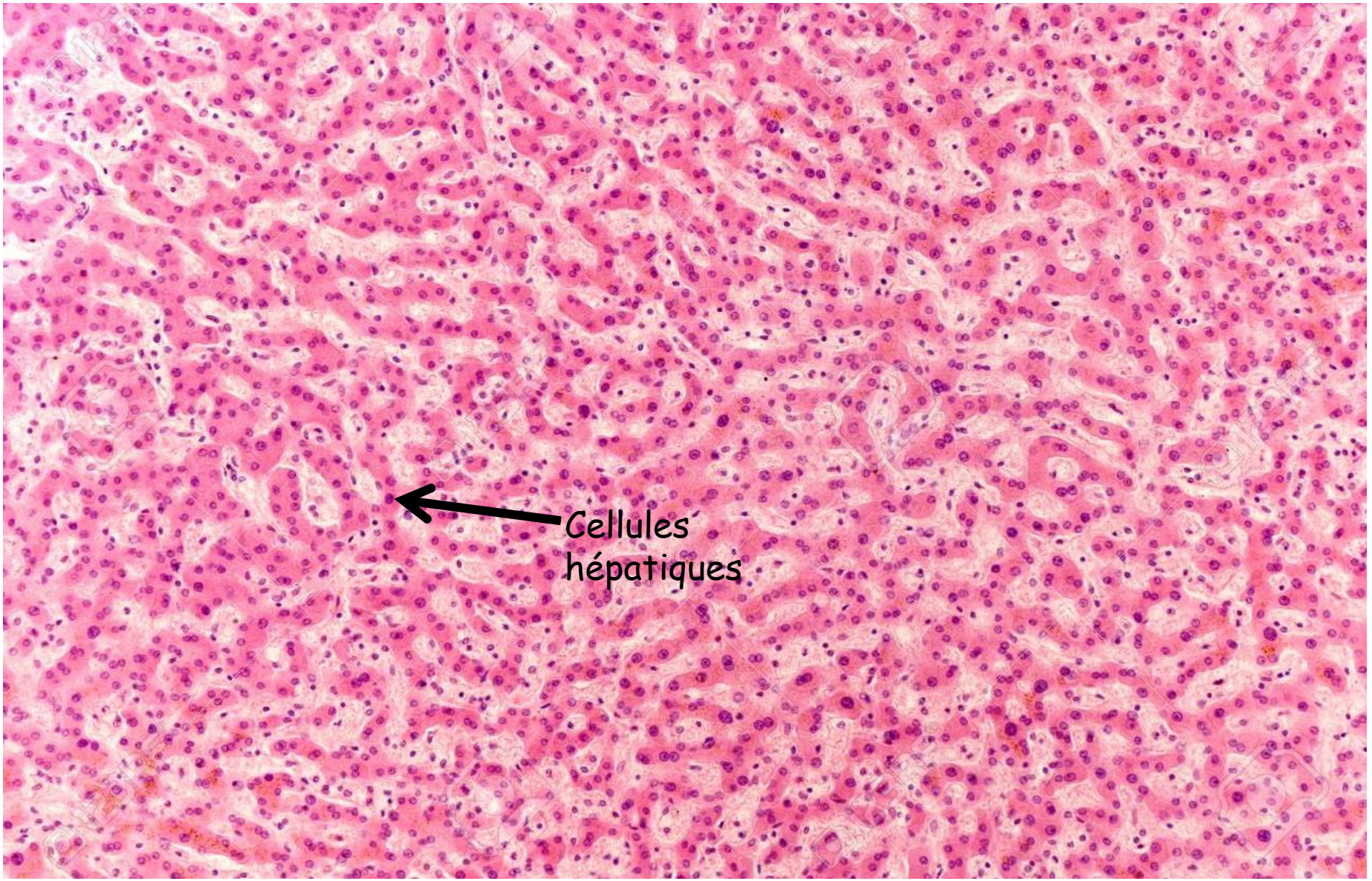
Les réserves de glucose se trouvent sous forme de glycogène dans les ¢ musculaires (myocytes) et dans les ¢ hépatiques (hépatocytes).

p 455 doc 5

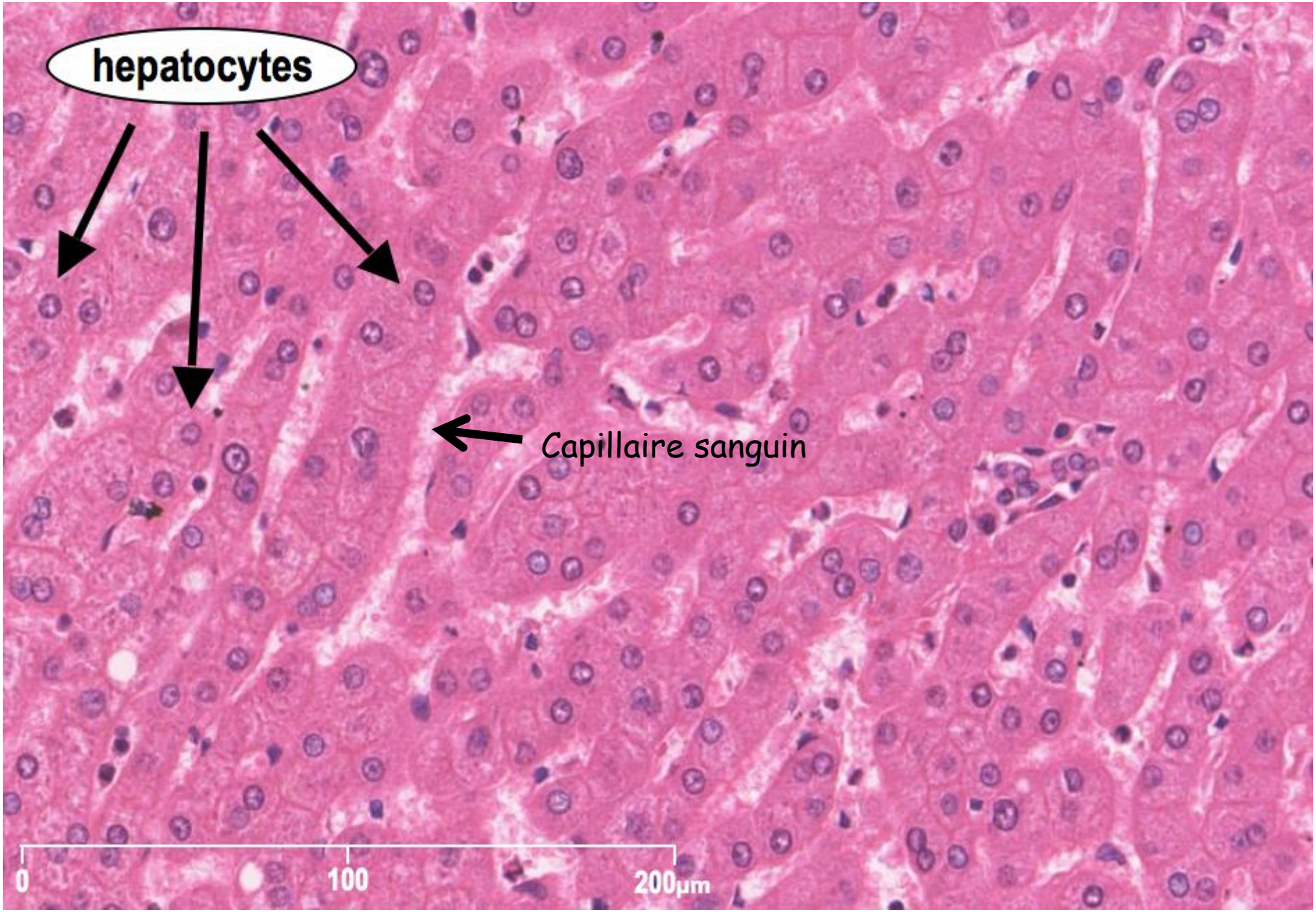
Coupe de foie



Coupe lobule hépatique



Coupe lobule hépatique



Hépatocyte au MET

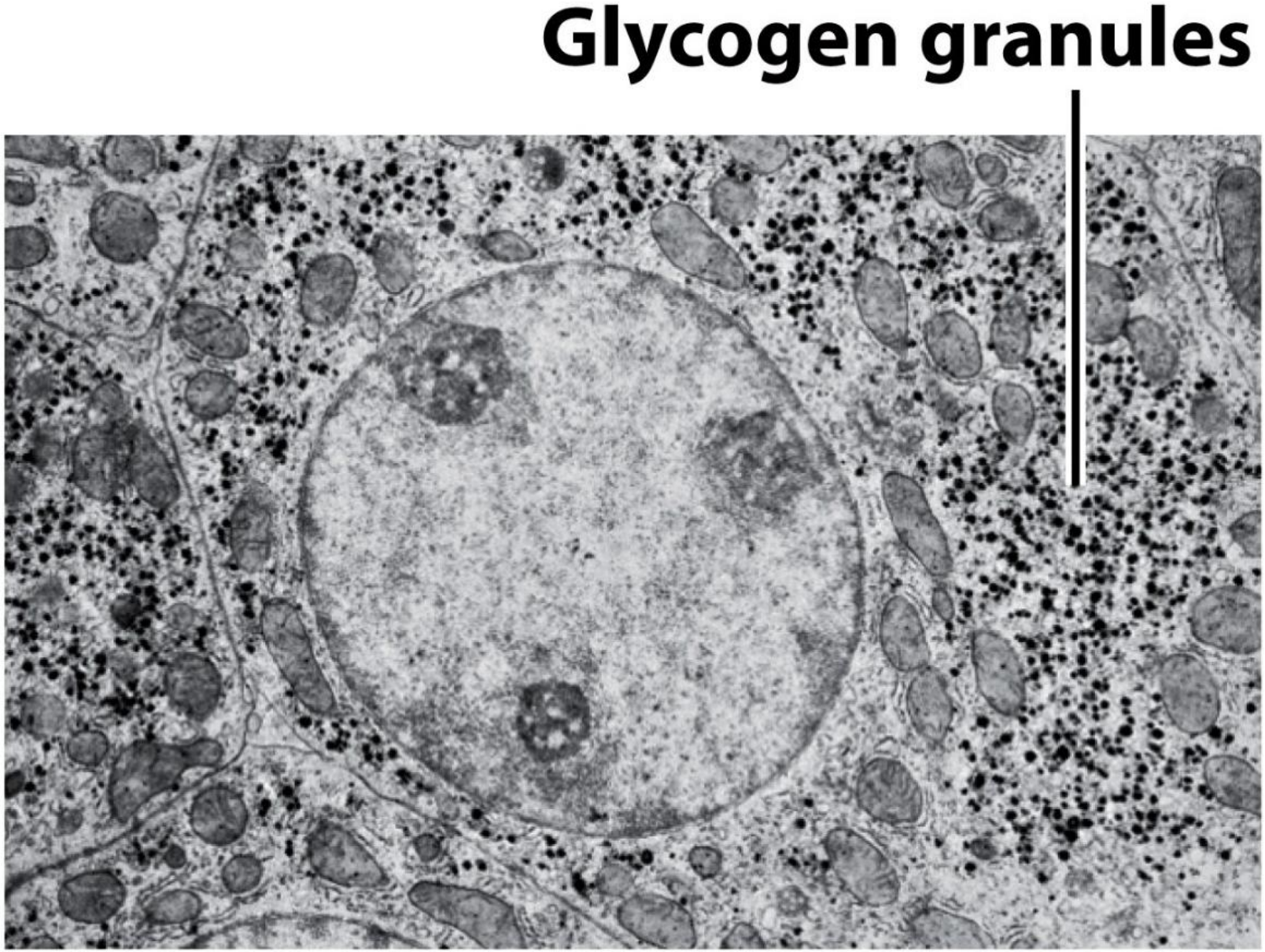


Figure 21.3
***Biochemistry*, Seventh Edition**
© 2012 W. H. Freeman and Company

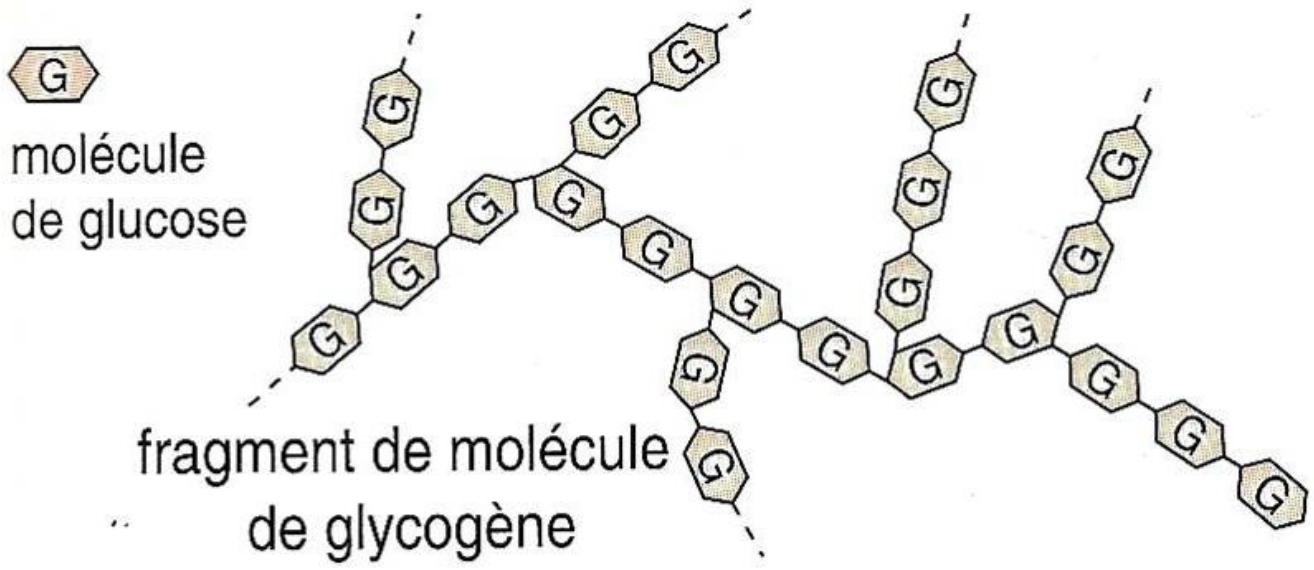
1 . Le foie reçoit directement le glucose en provenance de l'intestin par la veine porte.

Cette position anatomique permet aux hépatocytes de stocker rapidement le glucose en excès après un repas.

Il peut aussi en libérer rapidement dans le sang à partir de l'hydrolyse du glycogène en cas d'hypoglycémie.

Il a donc un rôle central dans la glycémie, ses réserves étant « publiques ».

Le glycogène



polymérisation ou glycogénogénèse

$n\ C_6H_{12}O_6$ → $(C_6H_{10}O_5)n + n\ H_2O$

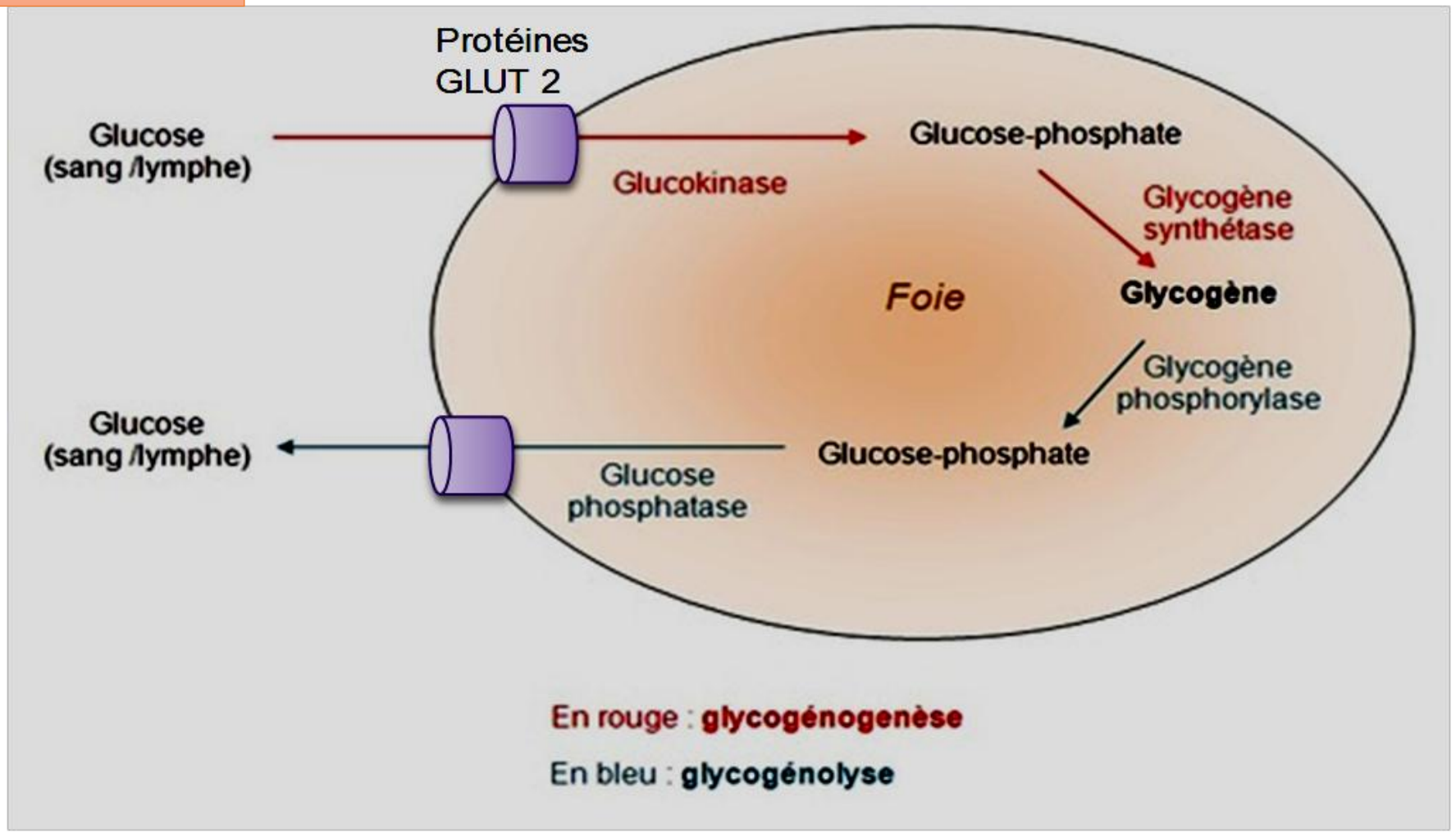
Glucose — enzymes — glycogène

Hydrolyse ou glycogénolyse

n = un grand nombre, jusqu'à 50 000 !

Schéma 1 : Flux de glucose entre le sang et les cellules hépatiques

p 455 doc 6



a. La polymérisation du glucose en glycogène constitue la glycogénogénèse :

- Le glucose est d'abord transformé en glucose-phosphate par la gluco-kinase

- Le glucose phosphate est ensuite polymérisé en glycogène par la glycogène-synthétase

b. L'hydrolyse du glycogène en glucose constitue la glycogénolyse :

- Le glycogène est hydrolysé en glucose-phosphate par la glycogène-phosphorylase

- le glucose-phosphate est ensuite transformé en glucose par la glucose-phosphatase.

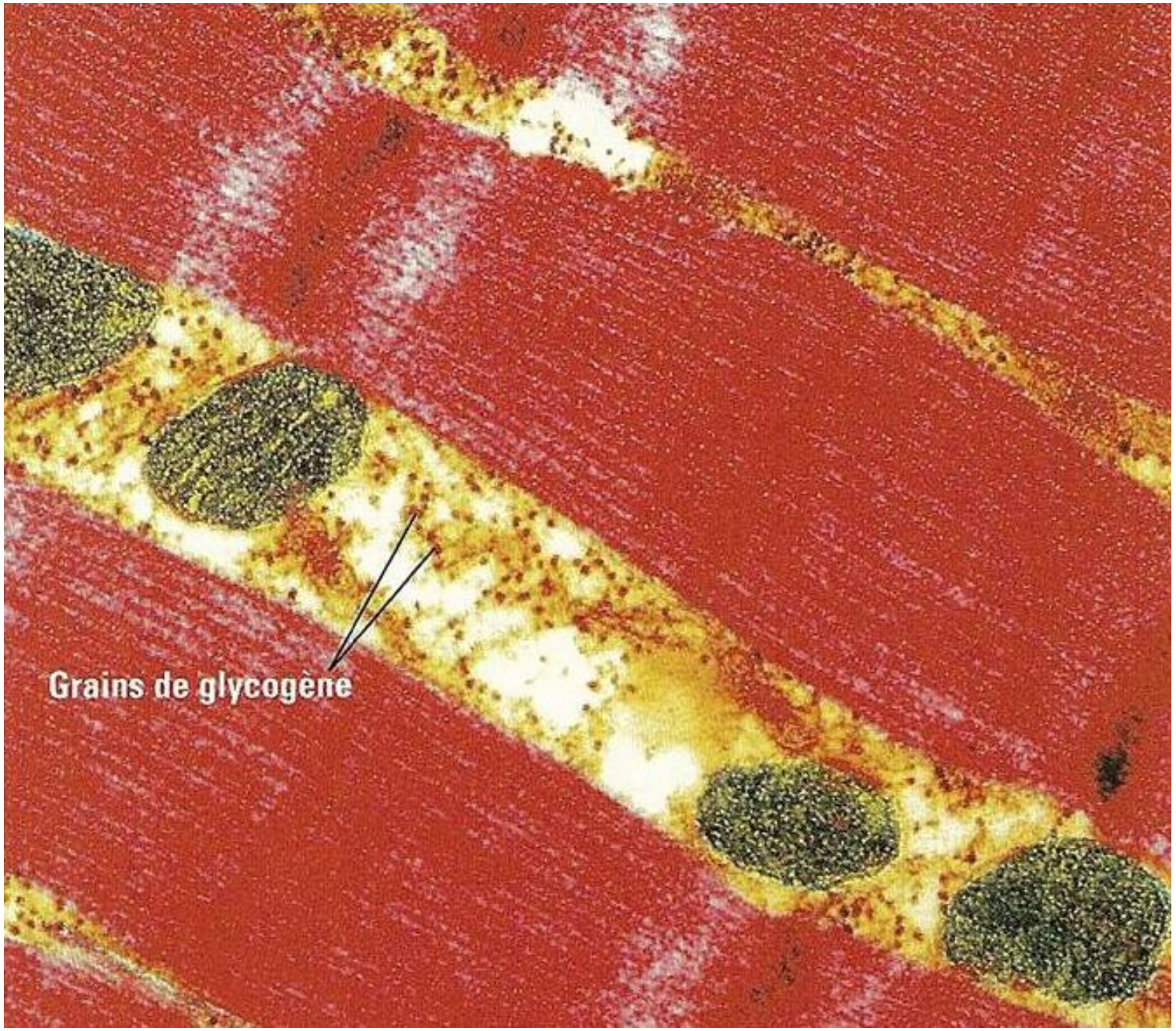
c. Les transferts de glucose entre le sang et les cellules se font par des protéines de transport membranaires GLUT dont la quantité est variable

- Seul le glucose peut traverser la membrane des cellules par le biais de protéines GLUT.

Ces molécules peuvent assurer un transport uni ou bidirectionnel (entrées et sorties)

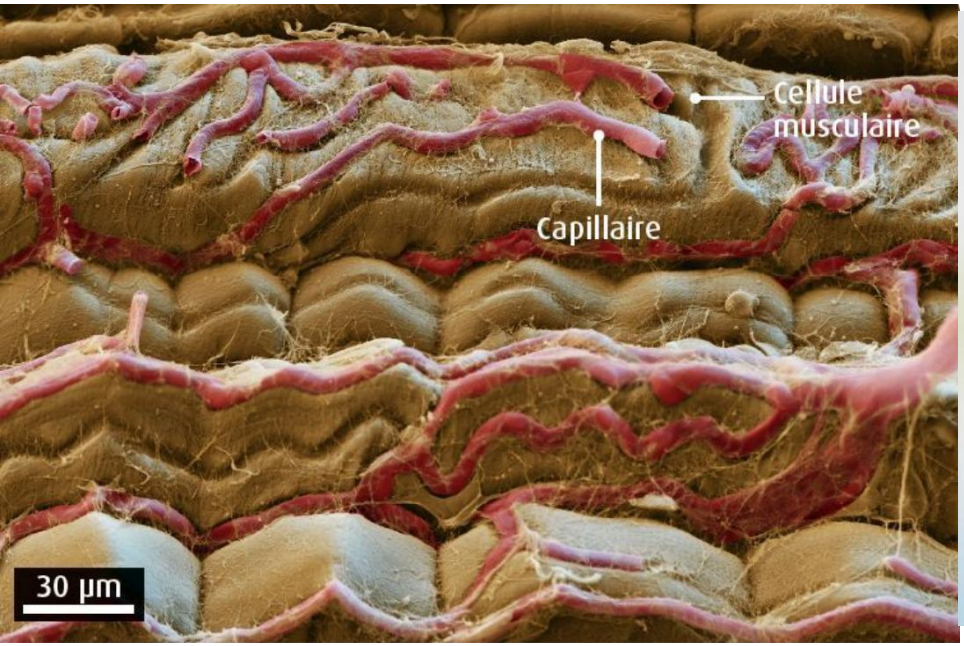
- Le glucose-phosphate ne pouvant traverser la membrane, il reste à l'intérieur des cellules.

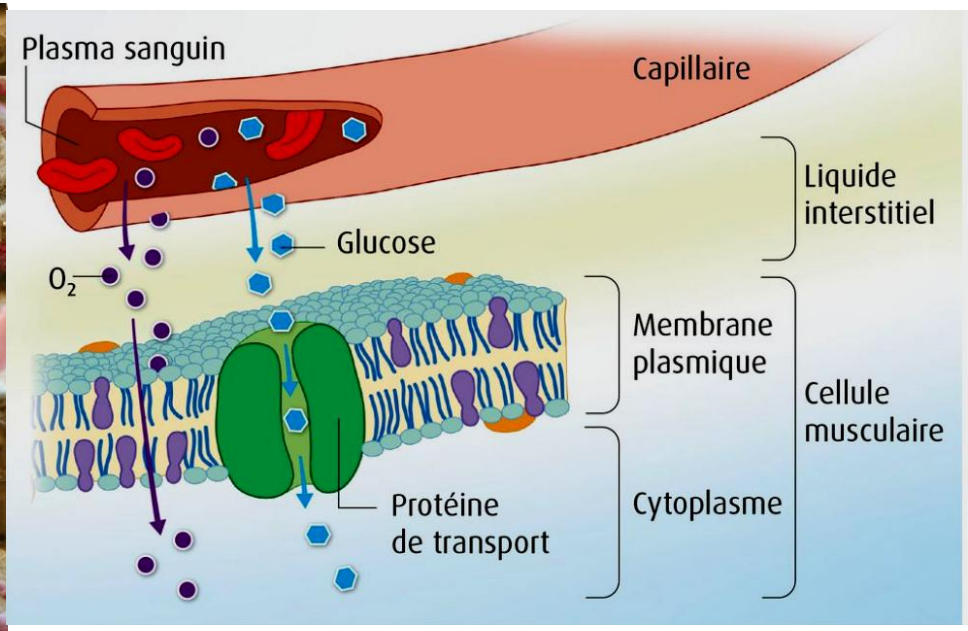
Réserves de glycogène dans les cellules musculaires



Échanges de glucose et de dioxygène au niveau d'un muscle

p 453 doc 6





Réserves lipidiques dans les adipocytes

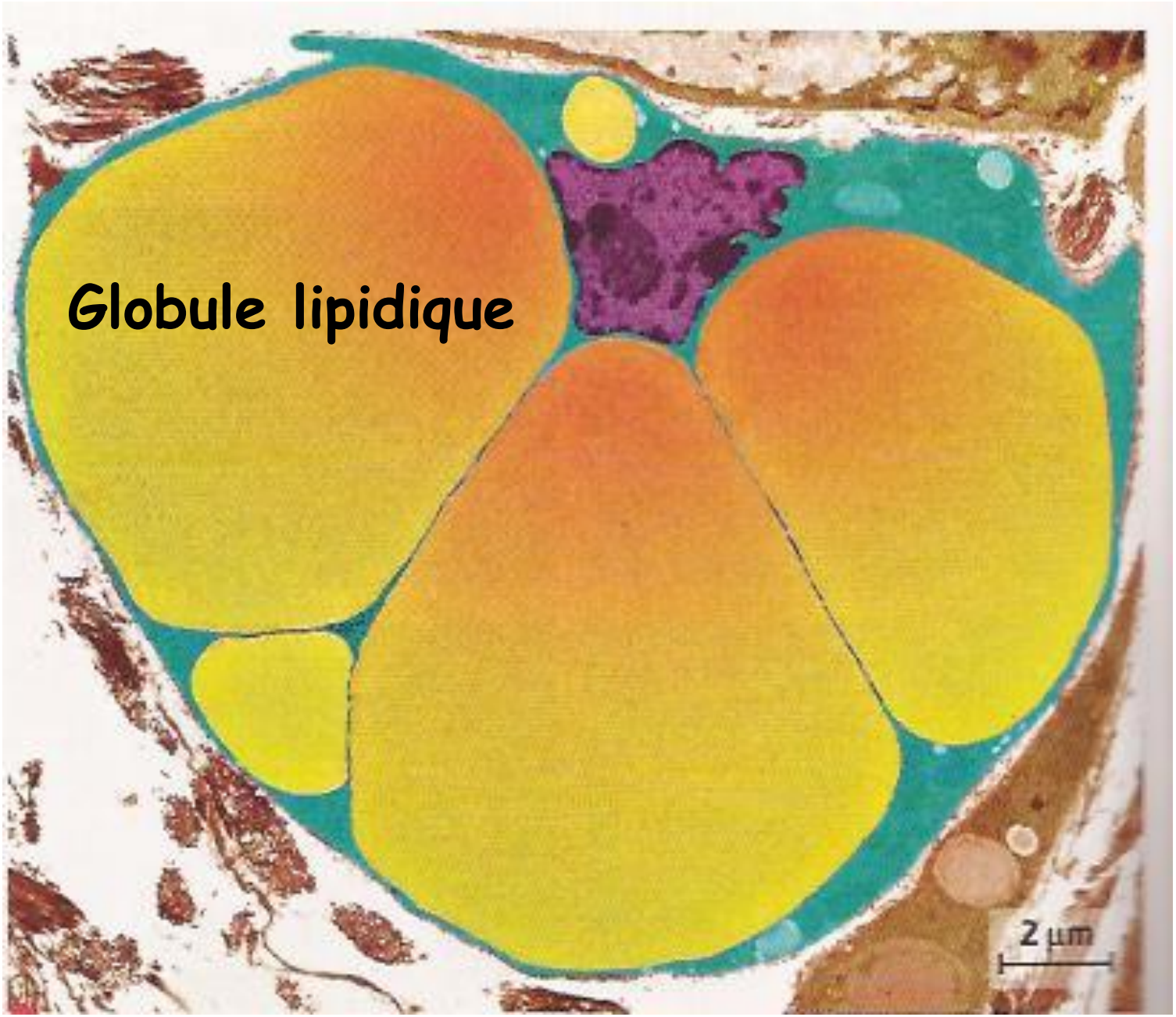
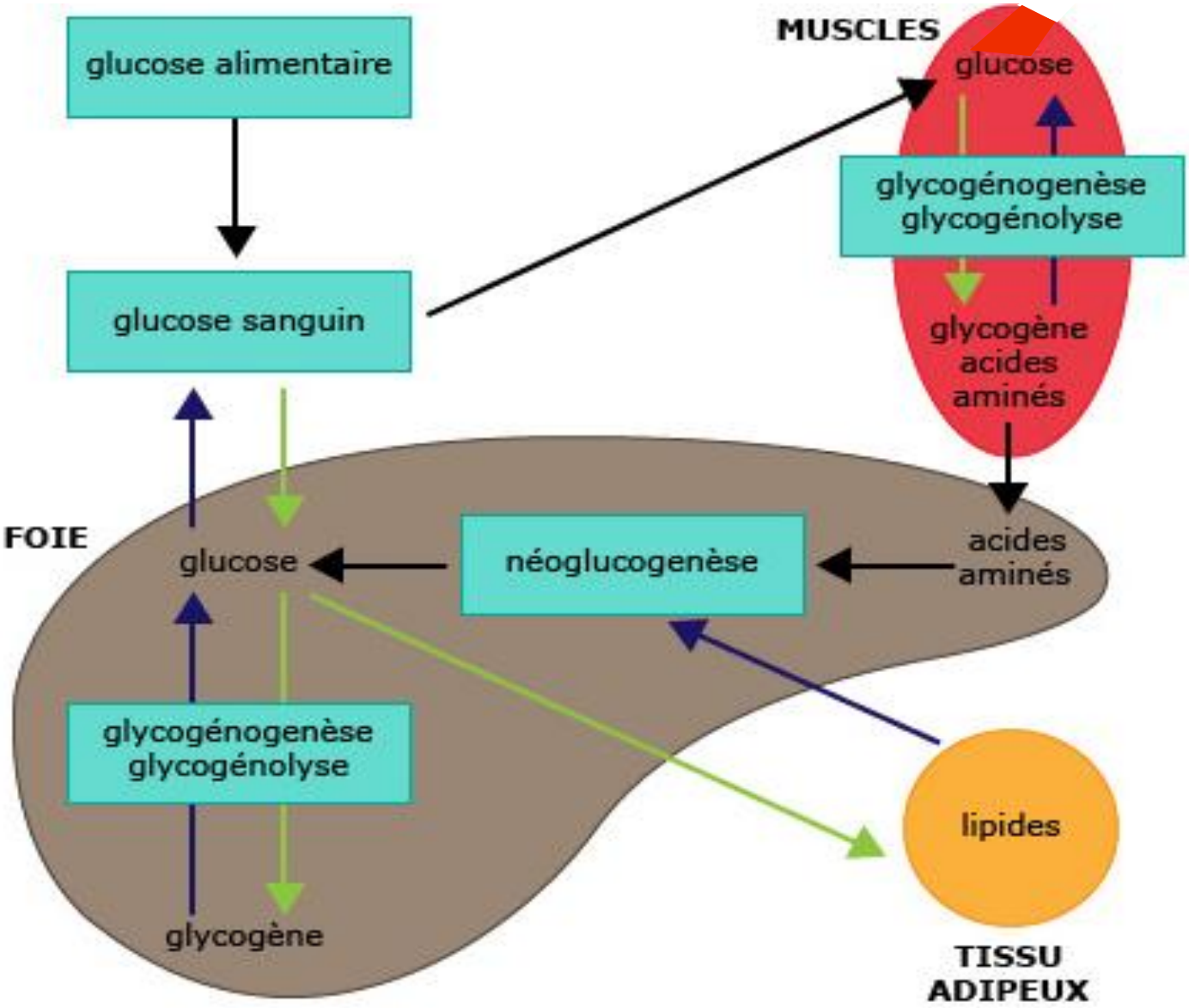


Schéma 2 : Stockage des glucides et flux de glucose



d. Le foie est également capable de fabriquer du glucose à partir de métabolistes variés (néoglucogenèse), tels que :

- *des acides aminés issus de protéines,*
- *des acides gras issus de triglycérides (lipides),*
- *de l'acide lactique provenant du fonctionnement des muscles.*

2. Les myocytes utilisent beaucoup de glucose pour leur contraction.

Ils possèdent leurs propres réserves de glycogène, rapidement hydrolysable en glucose-phosphate, mais ce glucose-phosphate ne peut pas être libéré dans le sang.

Ce sont des réserves « privées ».

a. Les myocytes possèdent un équipement enzymatique permettant la glycogénogenèse ainsi que l'hydrolyse du glycogène en glucose-phosphate

b. Les myocytes ne possédant pas la glucose phosphatase, le glucose-phosphate ne peut être transformé en glucose. Il reste donc à l'intérieur des cellules et ne peut pas être distribué aux autres organes.

c. Le glucose-phosphate peut cependant servir de substrat pour la glycolyse.

3. Dans les adipocytes (cellules du tissu adipeux), le glucose peut être stocké sous forme de triglycérides (lipides).

4. Ainsi les réserves glucidiques servent à entretenir des flux de glucose, variables selon l'activité, entre les organes sources (intestin et foie) et les organes consommateurs (dont les muscles).

II. Le mécanisme régulateur de la glycémie constitue un système autorégulé comprenant :

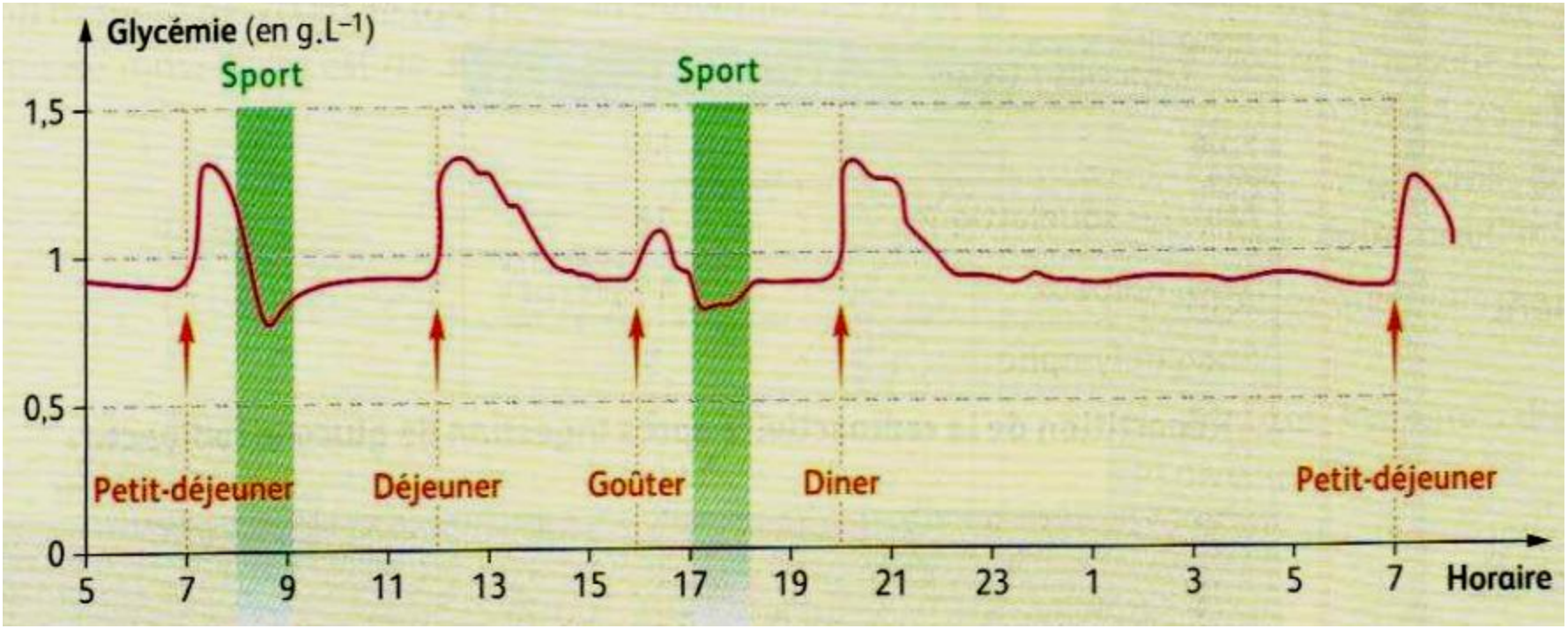
- un **paramètre réglé** (la glycémie, maintenue à une valeur d'équilibre proche de $1 g.l^{-1}$) et

- un **système réglant** constitué de capteurs (cellules pancréatiques détectant les écarts de glycémie),

- de **messager chimiques** (hormones pancréatiques), et

- d'**organes effecteurs** (capables de corriger les écarts afin de rétablir la valeur consigne)

Evolution journalière de la glycémie chez
un individu en bonne santé



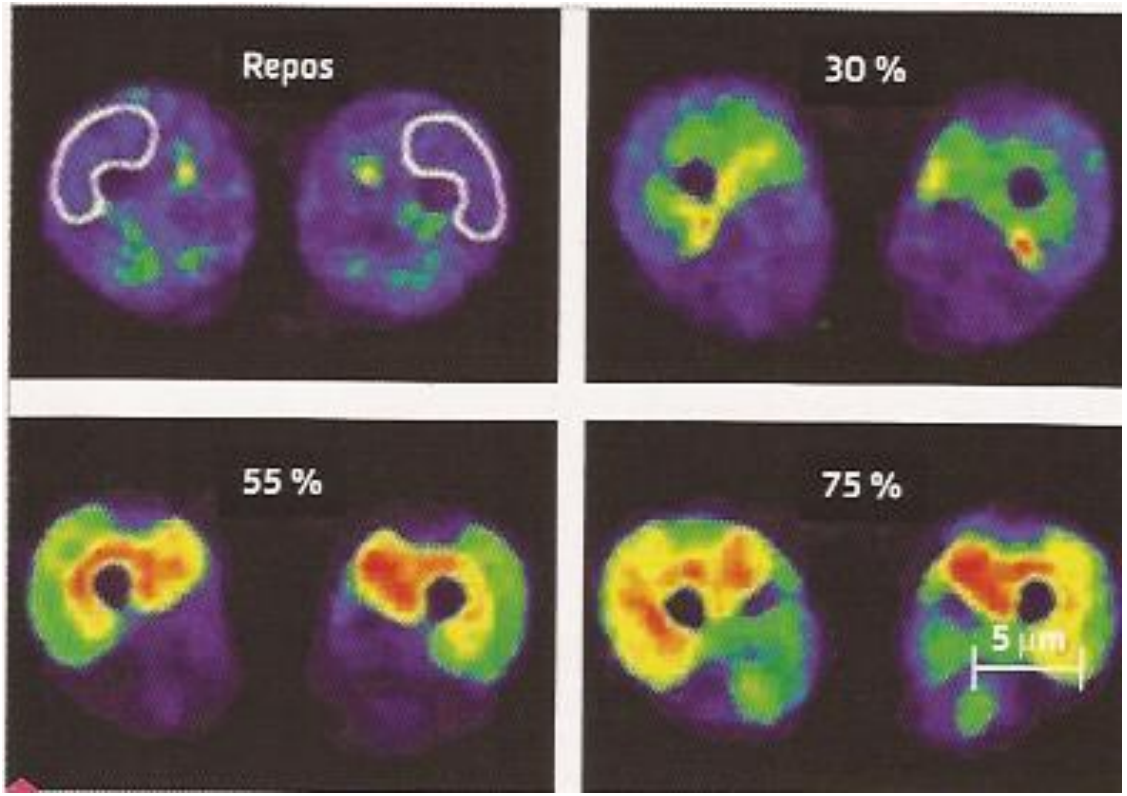
Une glycémie (= taux de glucose sanguin)
est variable selon l'activité

p.452 doc 2

Consommation musculaire de glucose

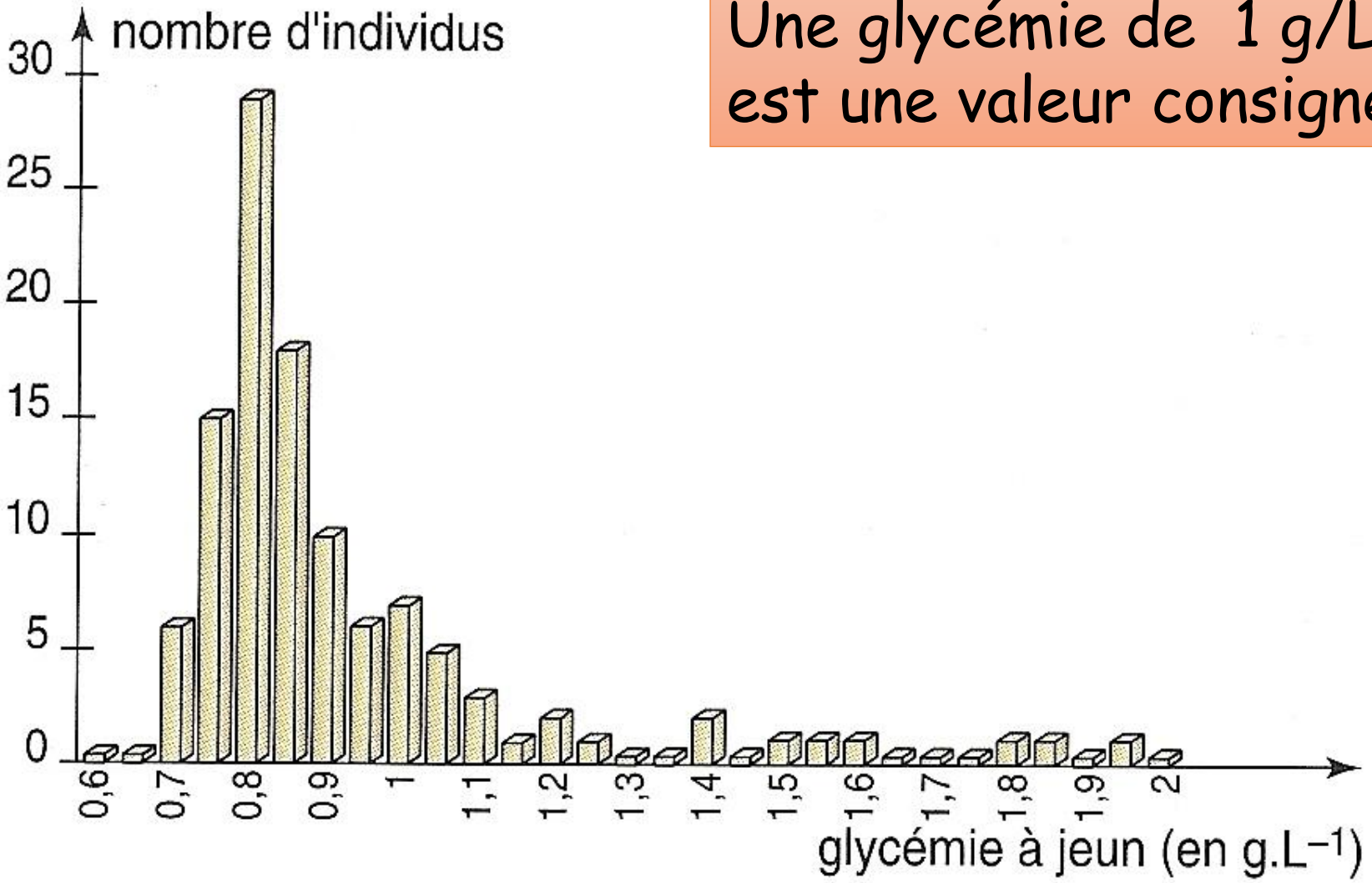
(Tomographie par émission de protons)

On mesure la consommation de glucose au niveau des muscles des jambes après des efforts physiques de différentes intensités sur un vélo, exercices à 30, 50 et 75 % du VO2max (volume maximal de dioxygène consommé en 1 min par un individu).



Consommation en glucose augmente avec l'effort fourni

Glycémie à jeun chez des individus en bonne santé



Une glycémie de 1 g/L est une valeur consigne.

1. La glycémie est la concentration de glucose dans le sang, maintenue dans un intervalle relativement étroit autour d'une valeur d'équilibre proche de 1 g.L -1.

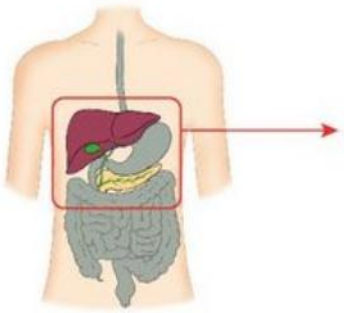
a. Globalement, les apports alimentaires augmentent légèrement la glycémie, tandis que l'activité physique la diminue.

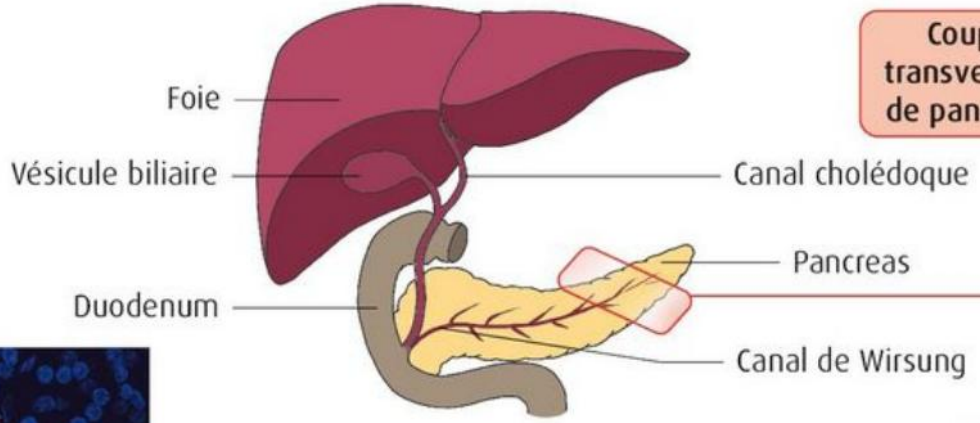
b. Si la glycémie est supérieure à 1,2 g/l , on est en **hyperglycémie**, si elle est inférieure à 0,65 g/l, on est en **hypoglycémie**.

c. La stabilité globale de la glycémie chez une personne en bonne santé traduit l'existence d'un mécanisme de régulation.

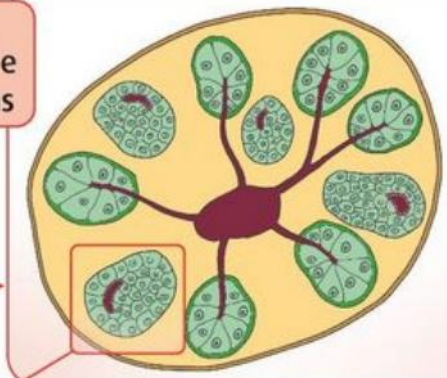
p.458

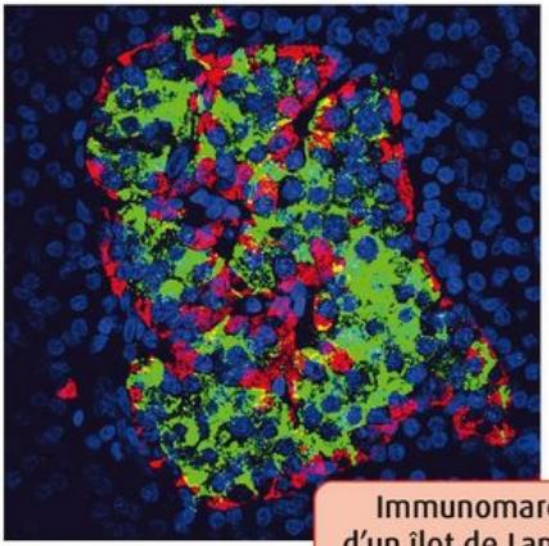
Le pancréas aux différentes échelles.





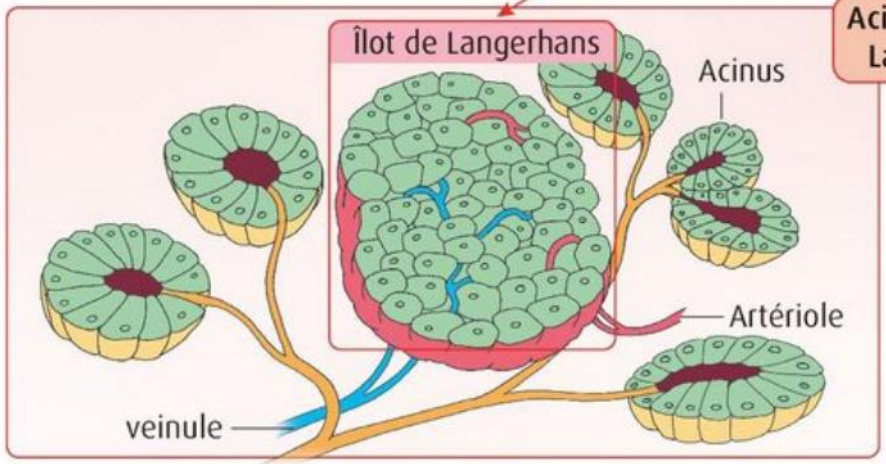
Coupe transversale de pancreas



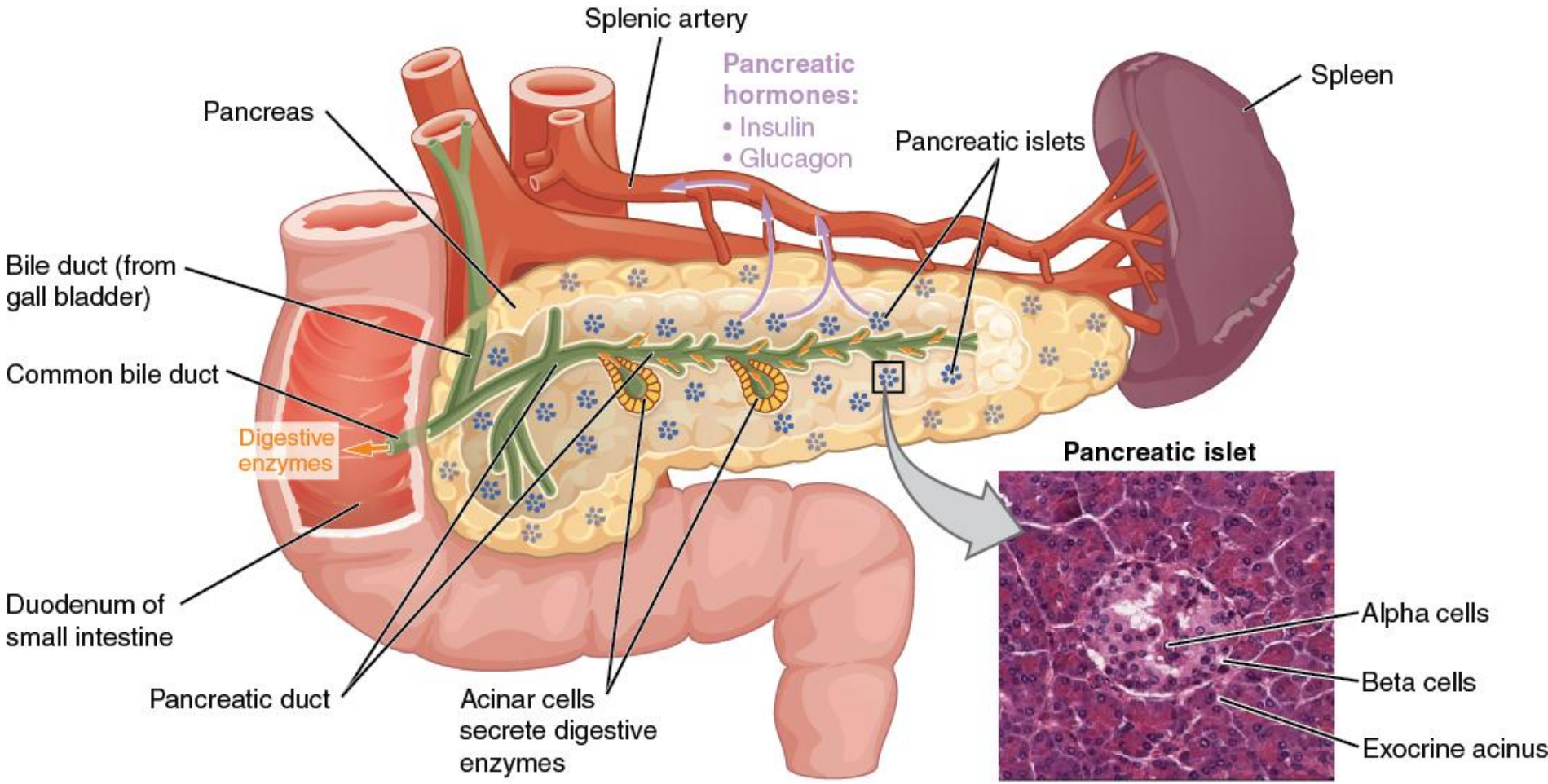


Immunomarquage d'un îlot de Langerhans

Acini et îlot de Langerhans

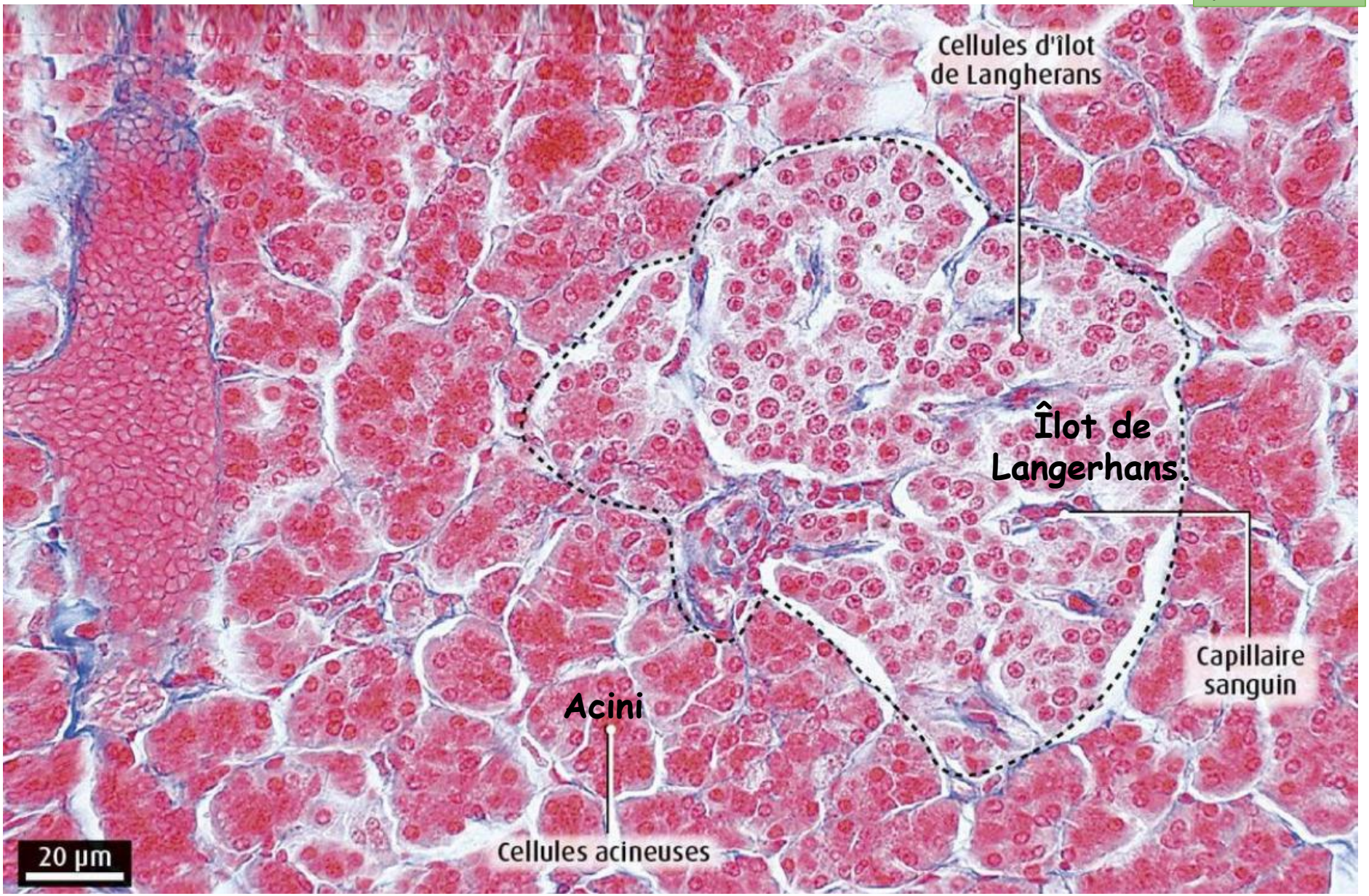


La double fonction du pancréas

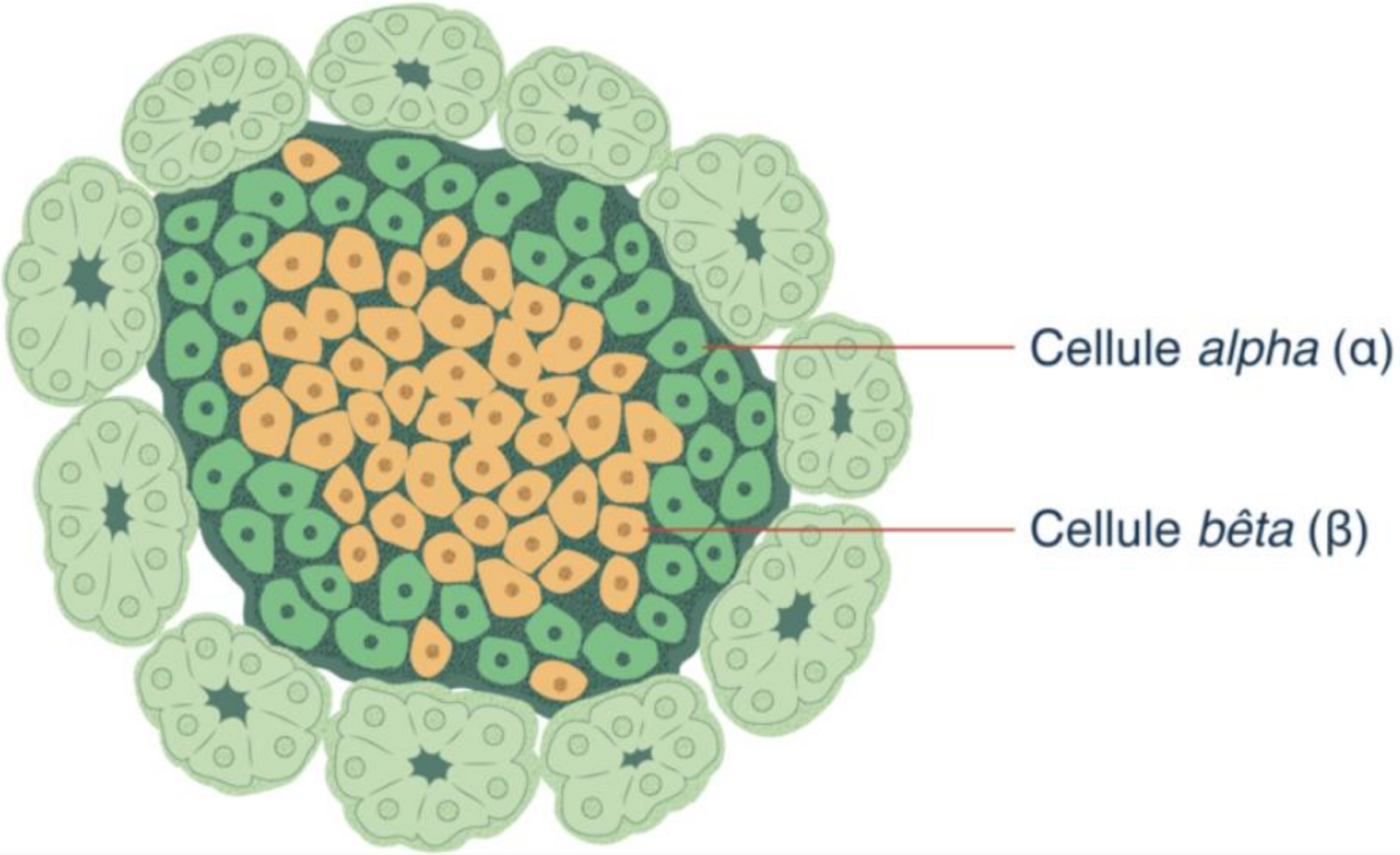


Histologie du pancréas

p.464



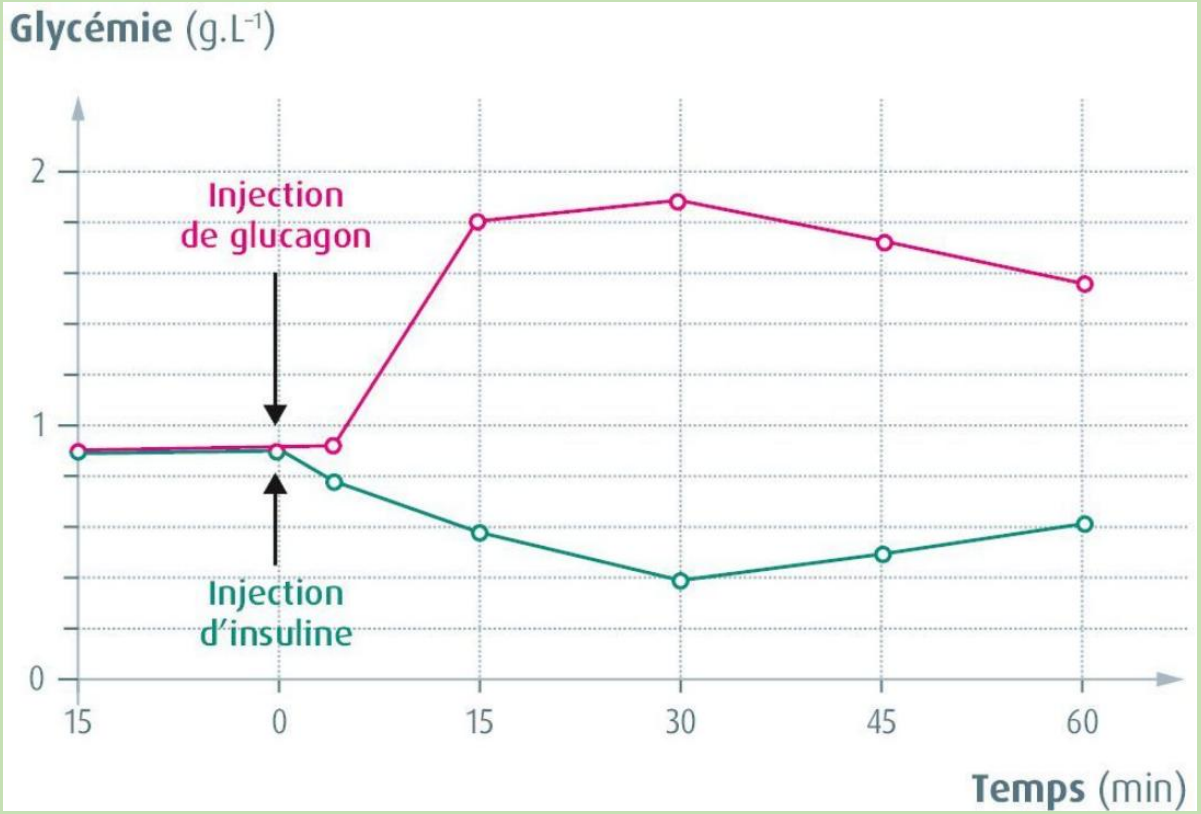
Ilot de Langerhans (pancréas endocrine)



2. Le pancréas endocrine produit deux hormones antagonistes, l'insuline (hypoglycémiante) et le glucagon (hyperglycémiante).

Ces hormones modifient le fonctionnement de cellules cibles et permet de contrôler les flux de glucose.

p.459
Doc 4



a. Le pancréas est un organe à double fonction, impliqué dans la digestion et dans la régulation de la glycémie.

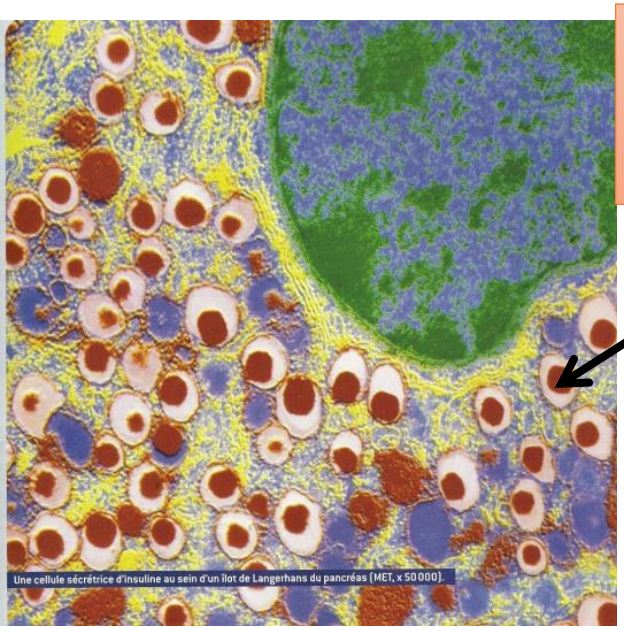
- *La fonction digestive est assurée par des cellules exocrines (98%) regroupées en acini, sécrétant des enzymes digestives.*
- *Les 2% de ¢ restantes forment des amas compacts richement vascularisés : les îlots de Langerhans. Ce sont des ¢ endocrines : les ¢ α sécrètent le glucagon et les ¢β : l'insuline.*

b. **L'insuline** entraîne l'entrée de glucose dans les cellules musculaires (et hépatiques) et stimule la glycogénogenèse.

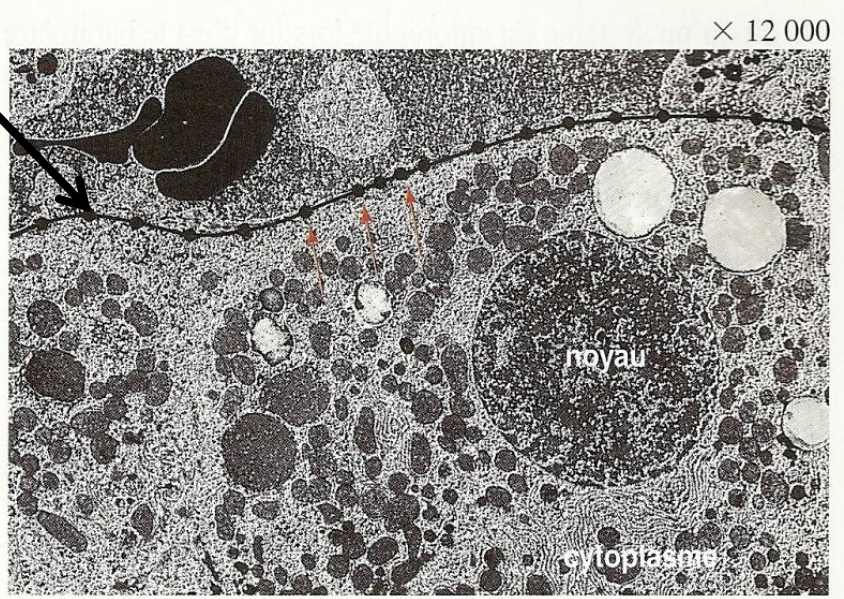
- *L'action de l'insuline est déclenchée par sa fixation sur des récepteurs spécifiques situés sur la membrane des organes cibles*
- *Cette fixation entraîne une augmentation du nombre de protéines membranaires GLUT et favorise ainsi l'absorption du glucose sanguin*
- *Elle active les enzymes nécessaires à la synthèse du glycogène et diminue l'activité des enzymes impliquées dans la libération du glucose.*

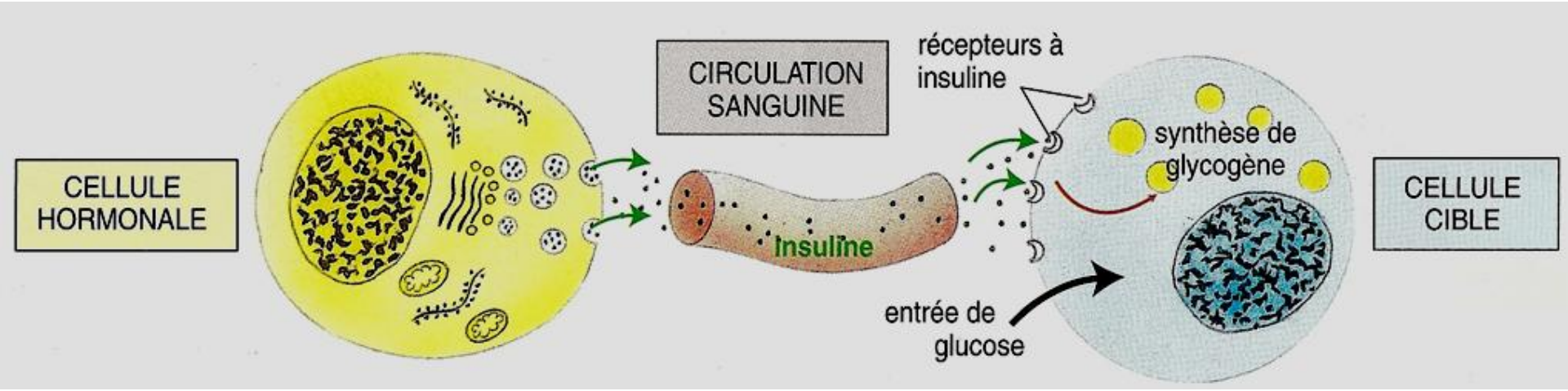
- *<u>Conséquence</u> : le taux de glucose sanguin diminue. L'insuline est une hormone hypoglycémiante.*

Action de l'insuline sur des cellules cibles



Vésicules d'insuline



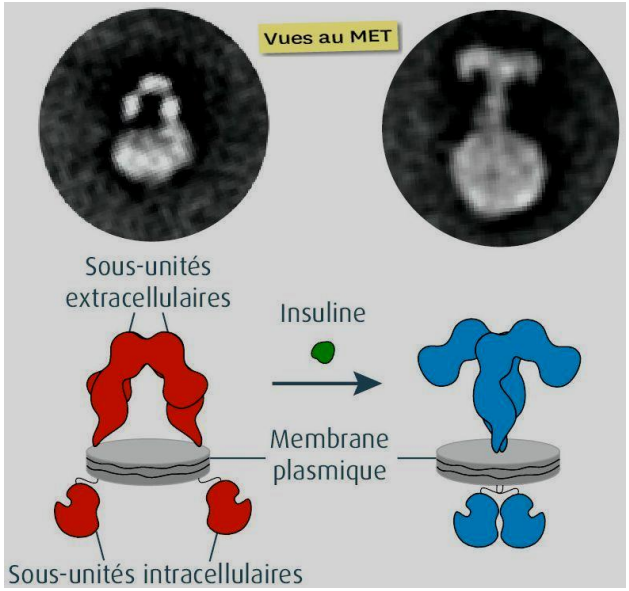


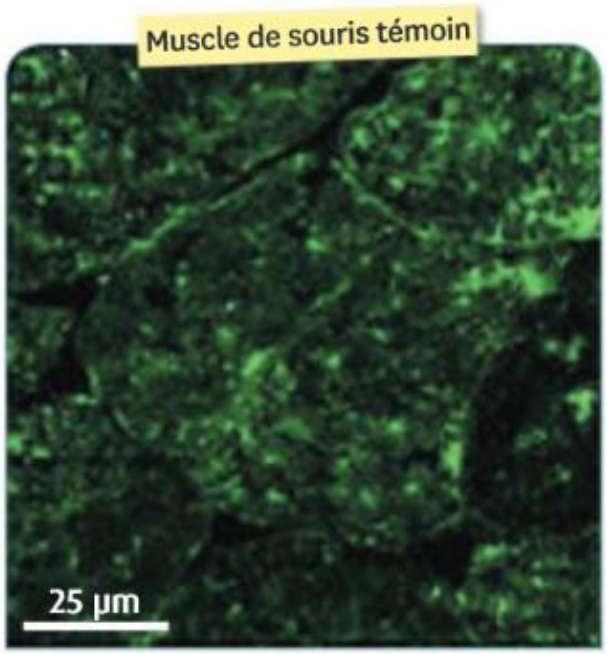
Action de l'insuline sur les cellules musculaire

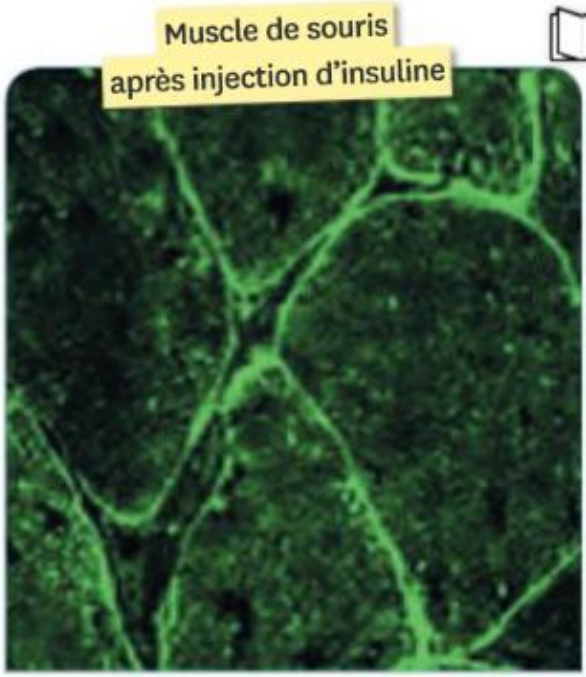
Action de l'insuline sur la localisation du transporteur de glucose Glut-4 sur des cellules musculaires. On réalise des biopsies de muscle squelettique chez des souris, ayant reçu ou non une injection d'insuline, que l'on traite avec des anticorps fluorescents spécifiques du transporteur Glut-4 (en vert), et de la membrane plasmique des cellules musculaires (en rouge). On observe au microscope optique à fluorescence.

5

p.461 : Doc 5 et 6







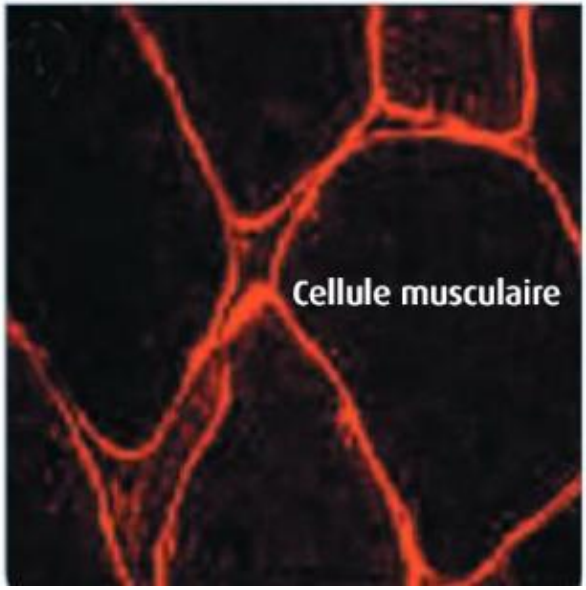
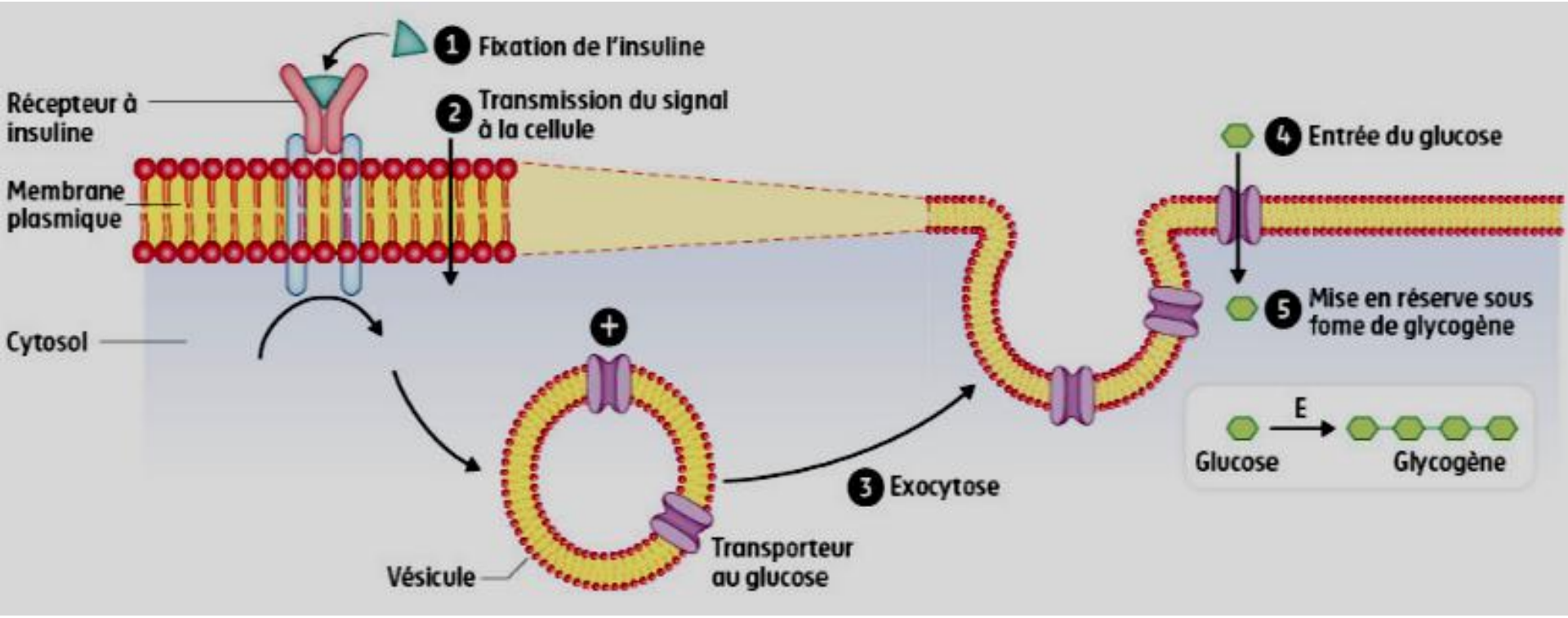
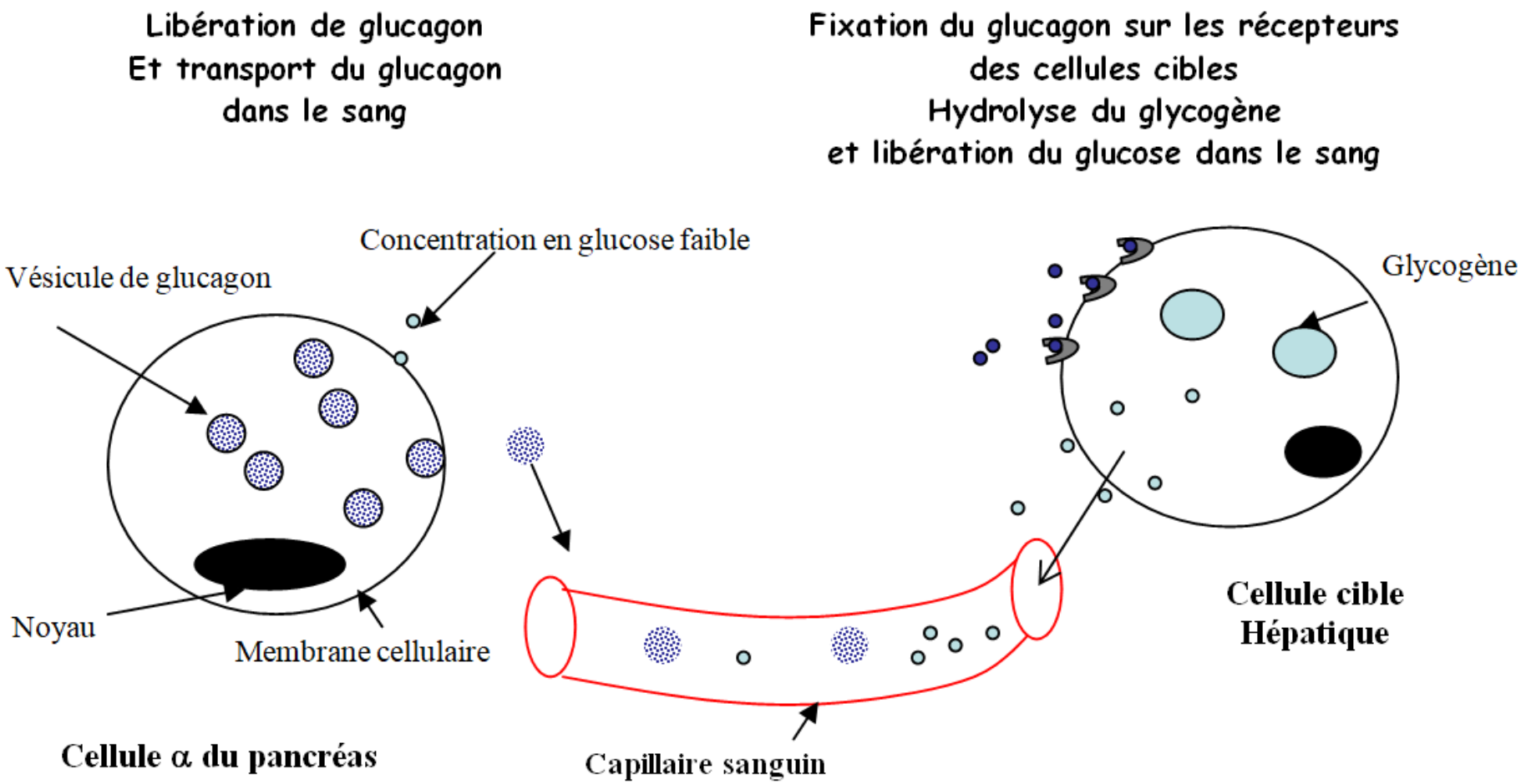


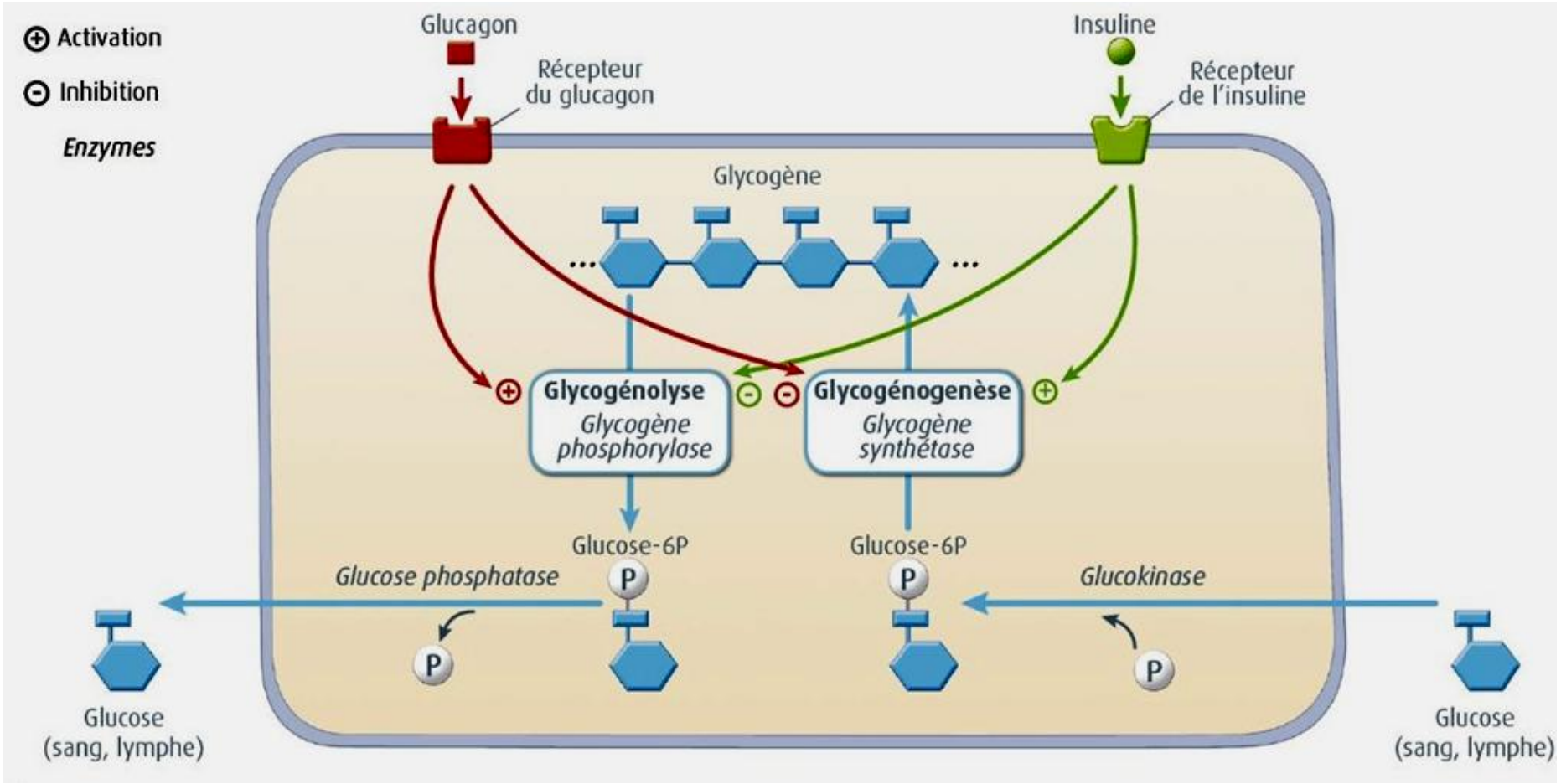
Schéma 3 : Action de l'insuline sur les hépatocytes



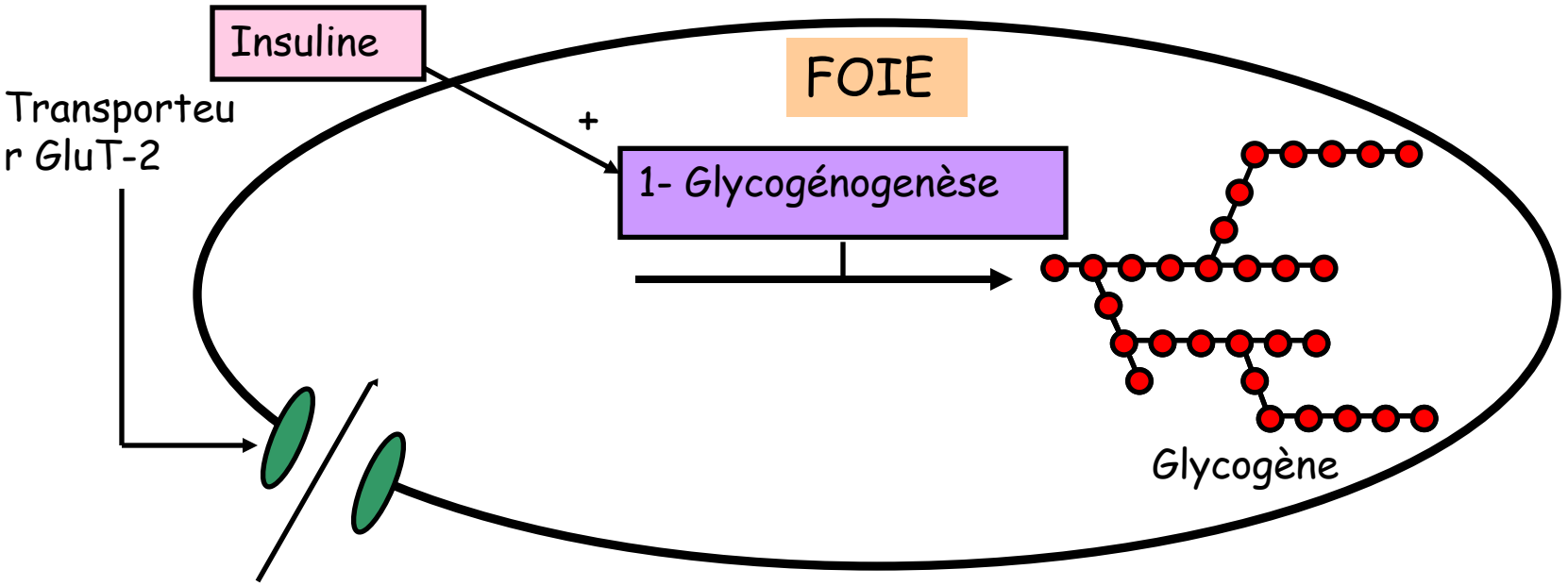
Action du glucagon sur cellules cibles (foie)



Action antagonistes insuline / glucagon sur cellules cibles (foie)



Le foie : un organe de réserve de glucose



Glucose

Glycémie = 5 mmol/L

1- Si hyperglycémie

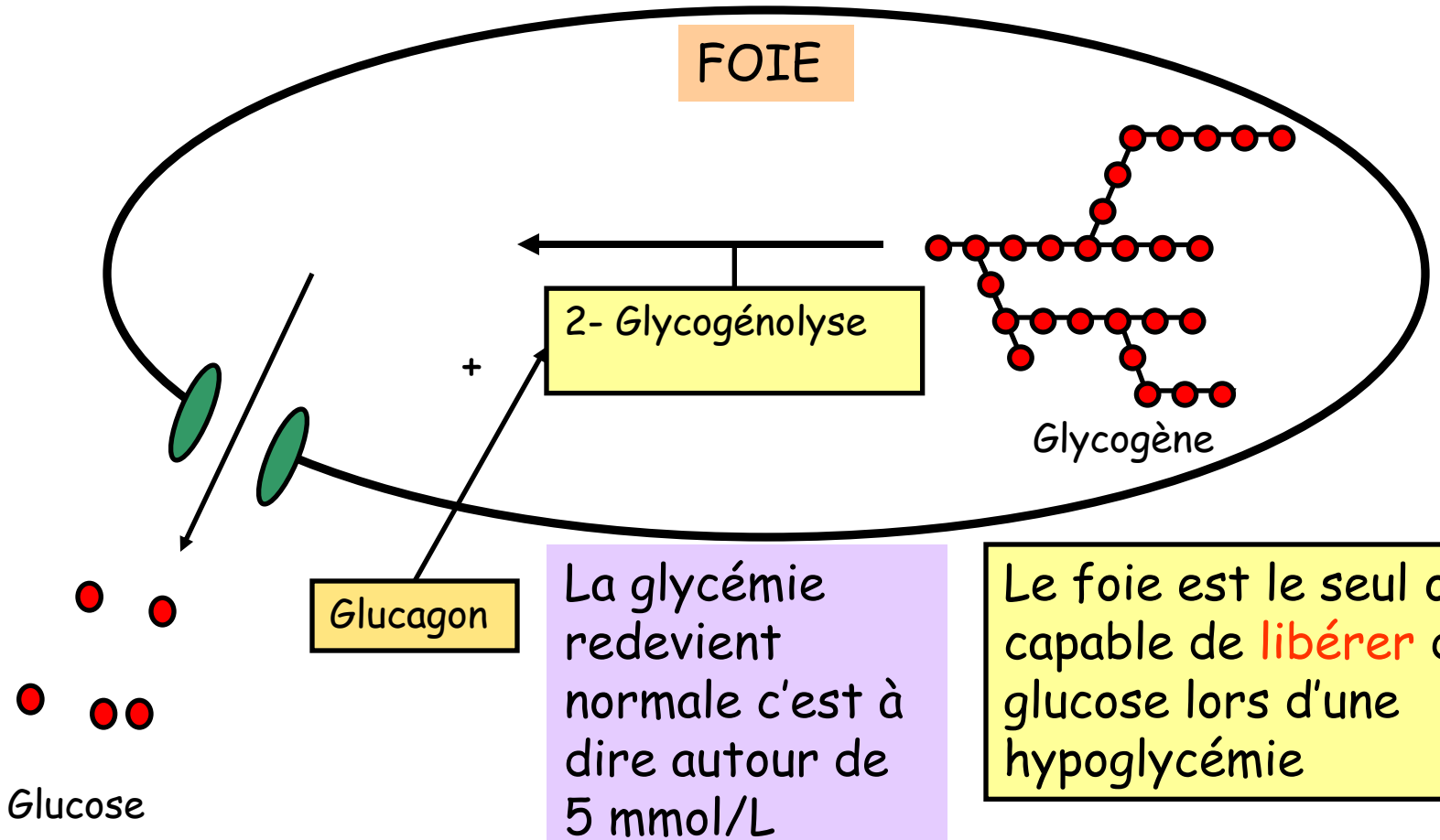
L'insuline stimule la glycogénogenèse hépatique

La glycémie redevient normale c'est à dire autour de 5 mmol/L

La capacité de stockage en glycogène du foie est limitée à 100g

Après un repas, l'excédent de glucose est mis en réserve dans les cellules hépatiques

Le foie : un organe de réserve de glucose



La glycémie redevient normale c'est à dire autour de 5 mmol/L

Le foie est le seul organe capable de libérer du glucose lors d'une hypoglycémie

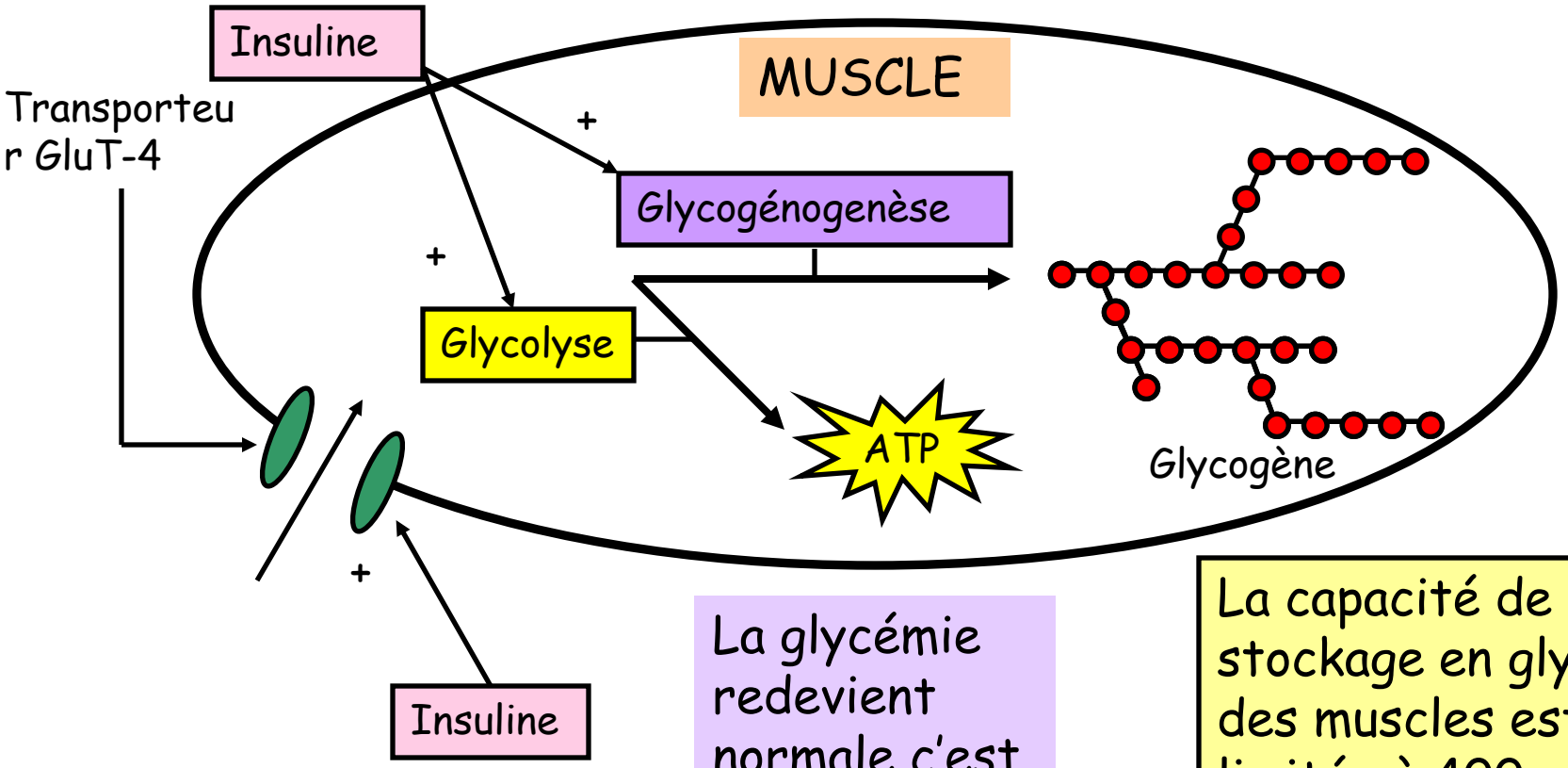
Glycémie = 5 mmol/L

Le glucagon est une hormone hyperglycémiante stimulant la glycogénolyse hépatique

La libération du glucose hépatique permet de maintenir stable la glycémie entre les repas

2- Si hypoglycémie

Les muscles et la régulation de la glycémie



La glycémie redevient normale c'est à dire autour de 5 mmol/L

La capacité de stockage en glycogène des muscles est limitée à 400g

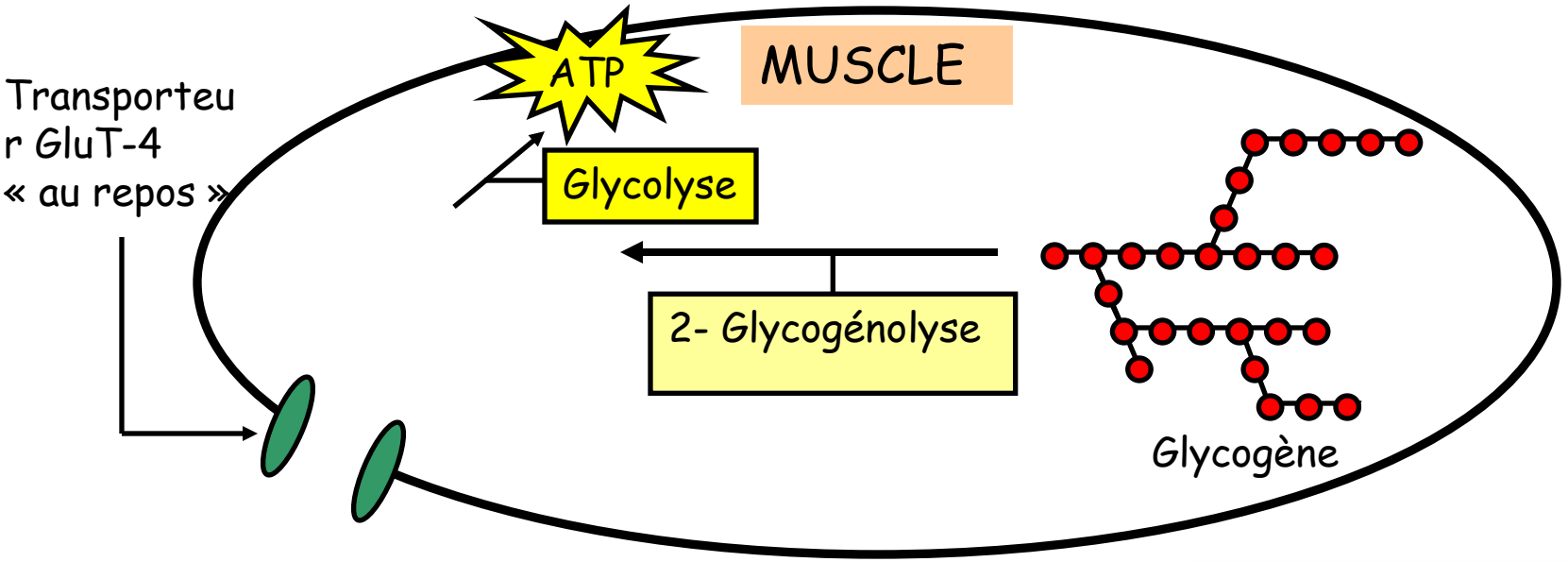
Glycémie = 5 mmol/L

1- Si hyperglycémie

3- L'insuline stimule surtout la glycolyse musculaire

Après un repas, l'excédent de glucose est mis en réserve dans les cellules hépatiques et musculaires

Les muscles et la régulation de la glycémie



Glucose

Le muscle ne peut pas libérer le glucose qu'il produit par glycogénolyse

Le foie est donc le <u>seul</u> organe capable de libérer du glucose lors d'une hypoglycémie

Glycémie < 5 mmol/L

Le glucose produit est alors consommé par la cellule musculaire au cours de la glycolyse

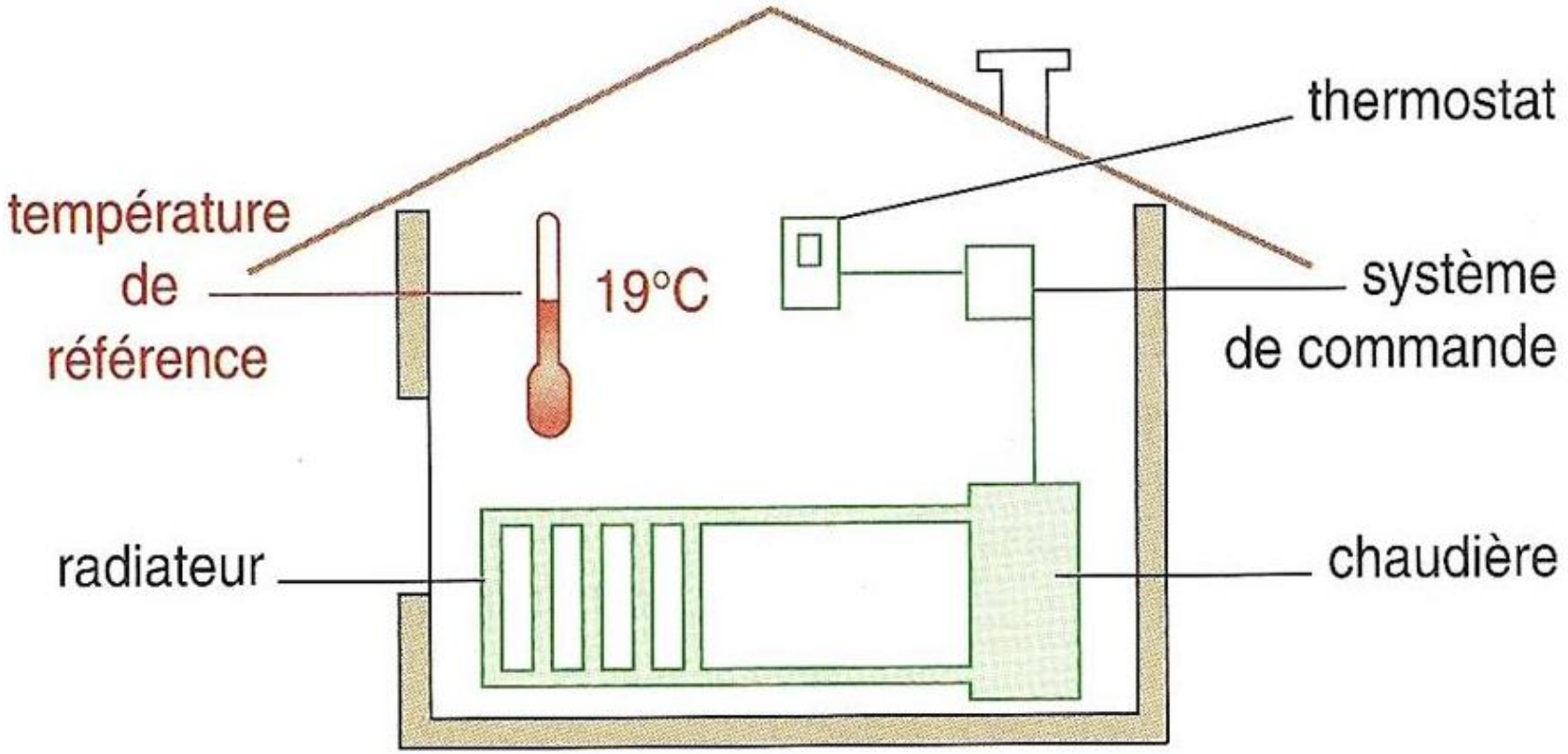
La libération du glucose hépatique permet de maintenir stable la glycémie entre les repas

2- Si hypoglycémie

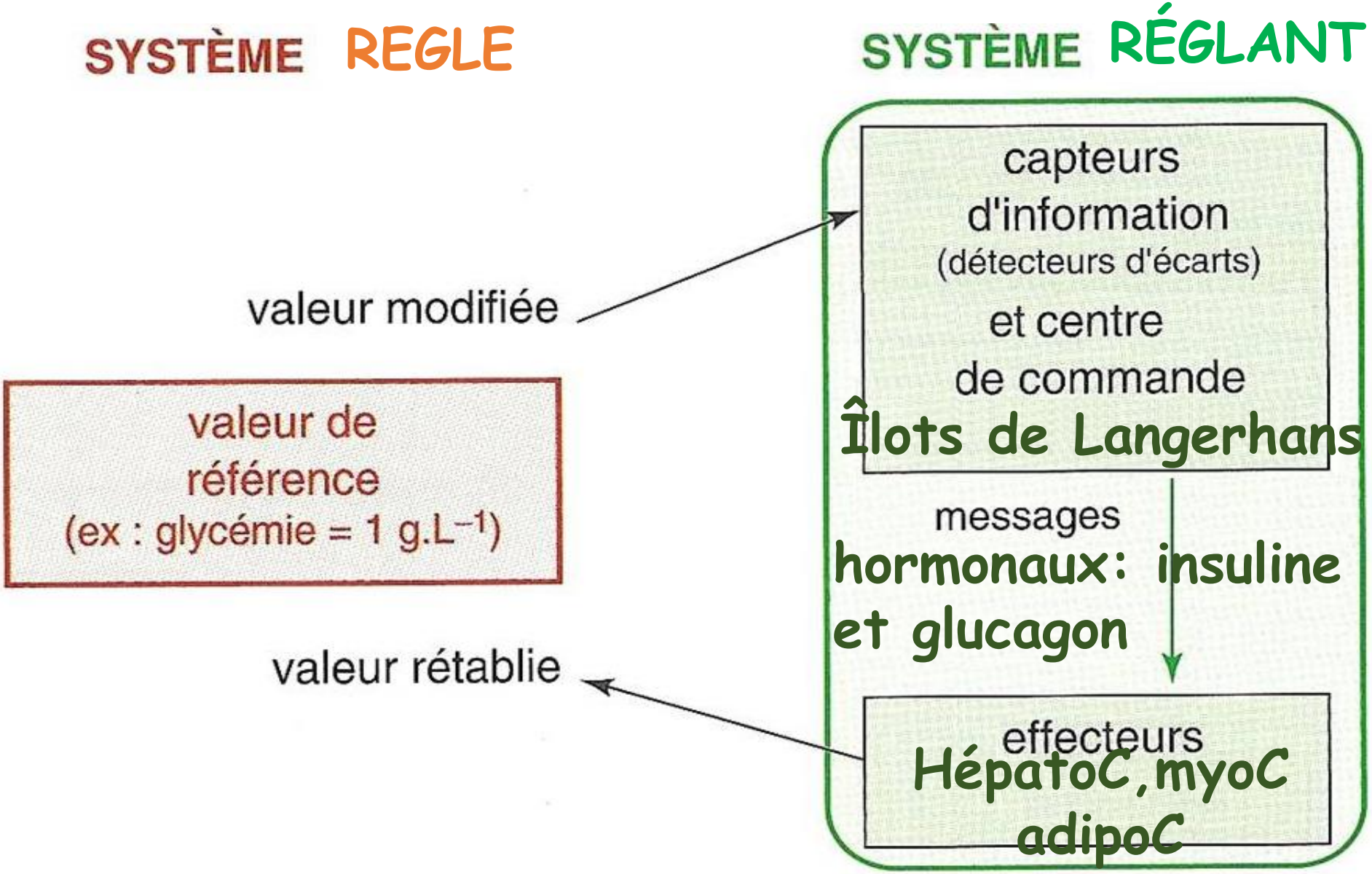
c. **Le glucagon** ne se fixe que sur les récepteurs des hépatocytes. Cette fixation active la glycogénolyse et la sortie de glucose.

- *<u>Conséquence</u> : la glycémie ↗. Le glucagon est une hormone hyperglycémiante.*

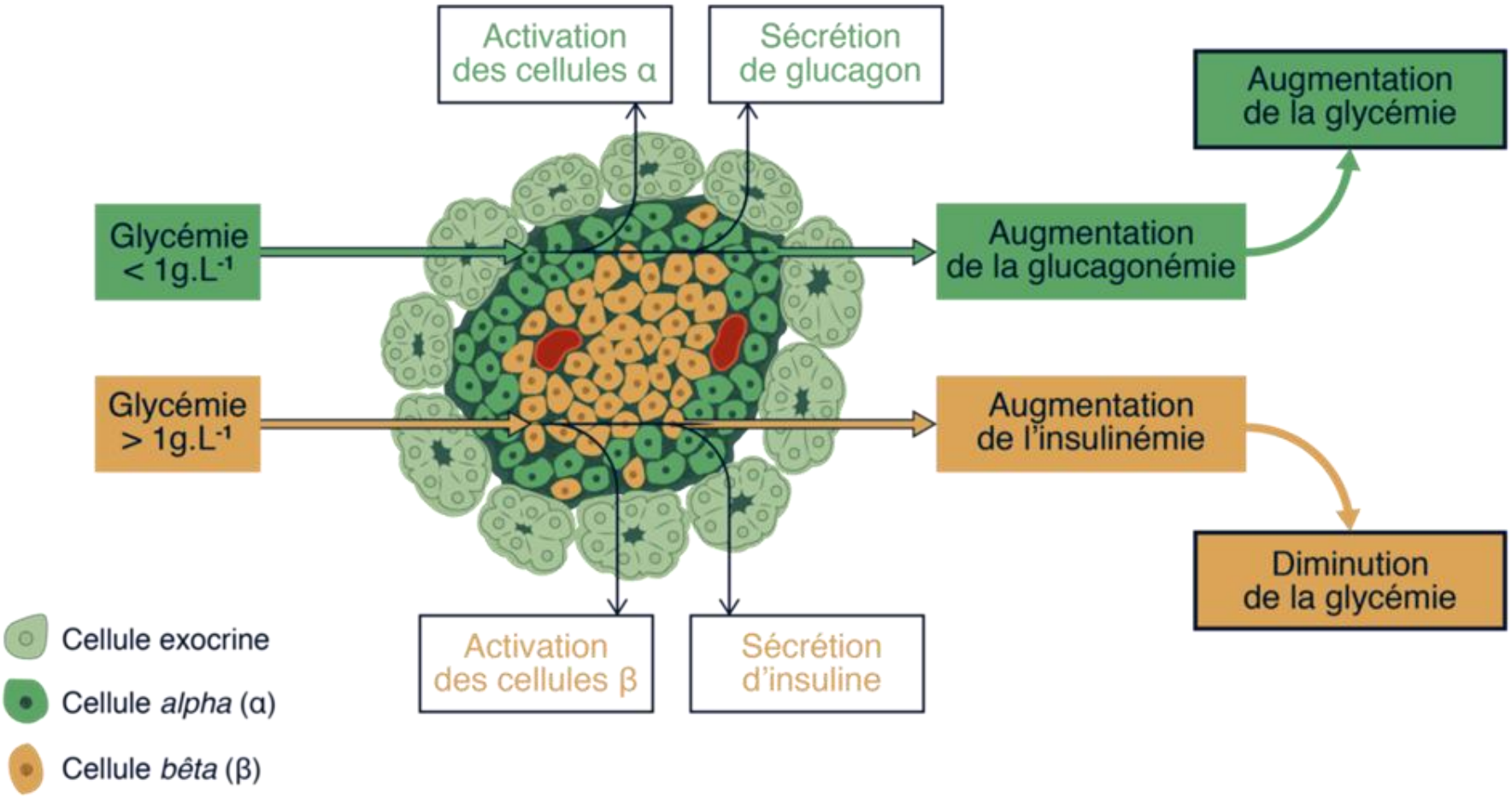
Un système autorégulé



Un système autorégulé



Un système autorégulé



3. **La glycémie**, paramètre réglé, est **autorégulée** de façon permanente par une boucle de rétroaction faisant intervenir un système réglant constitué :

a. <u>de capteurs</u> détectant les écarts par rapport à la valeur de consigne et d'un système de commande produisant des messages. Les cellules des îlots de Langerhans remplissent ce double rôle.

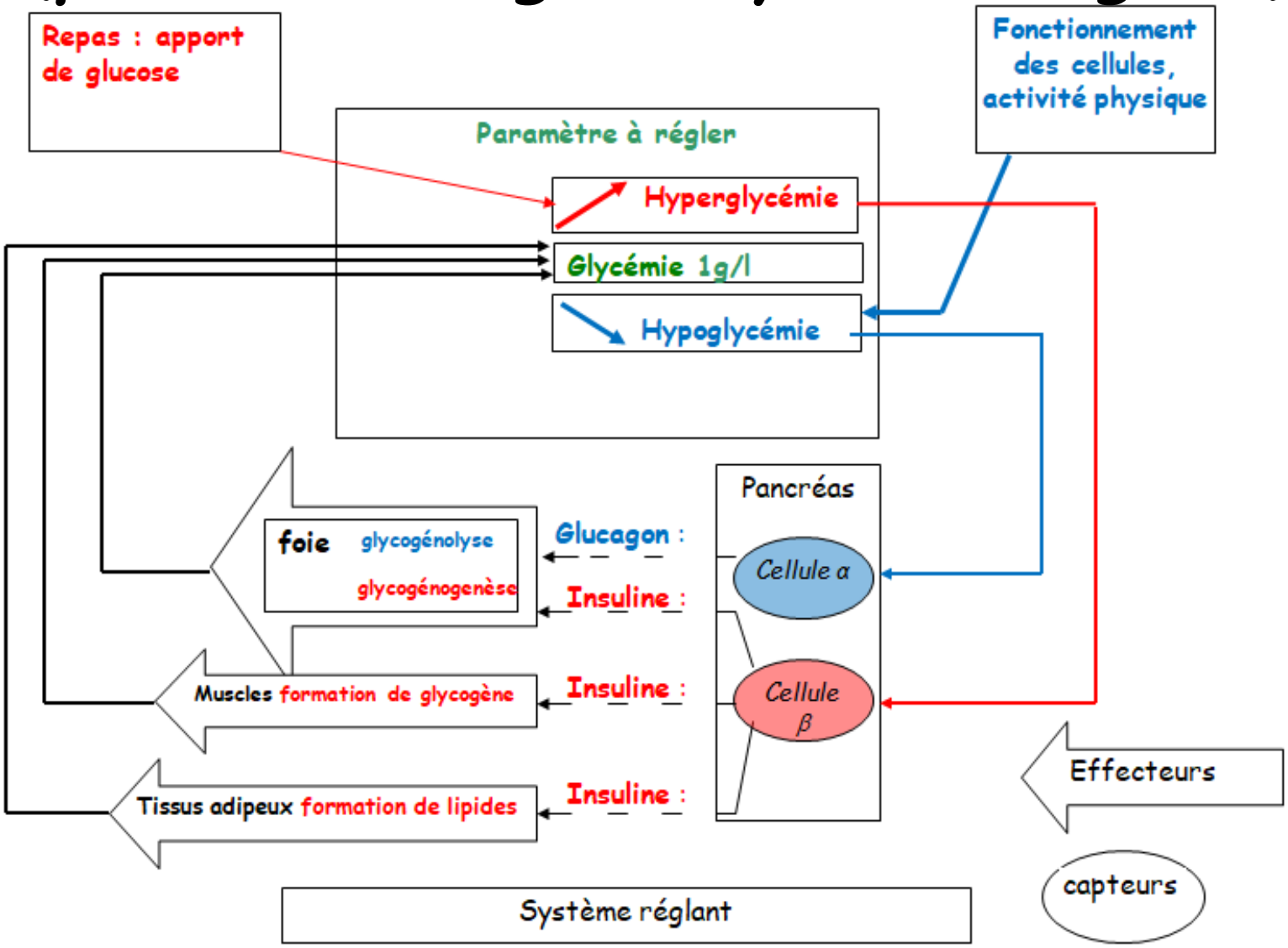
Les cellules α sont stimulées en cas d'hypoglycémie et inhibées en cas d'hyperglycémie. C'est l'inverse pour les cellules β.

Le message hyper ou hypoglycémiant est codé par la concentration plasmatique de l'hormone

b. d'effecteurs sensibles aux messages et prélevant ou libérant du glucose : foie, muscles et tissu adipeux. L'act° de ces hormones implique leur interact° spécifique avec des **récepteurs** membranaires exprimés par leurs ¢ cibles dans ≠ tissus.

c. Ainsi toute variation de la glycémie se traduit par une réponse du système réglant qui s'oppose à cette variation.

Schéma 4 : Régulation de la glycémie (paramètre réglé / système réglant)



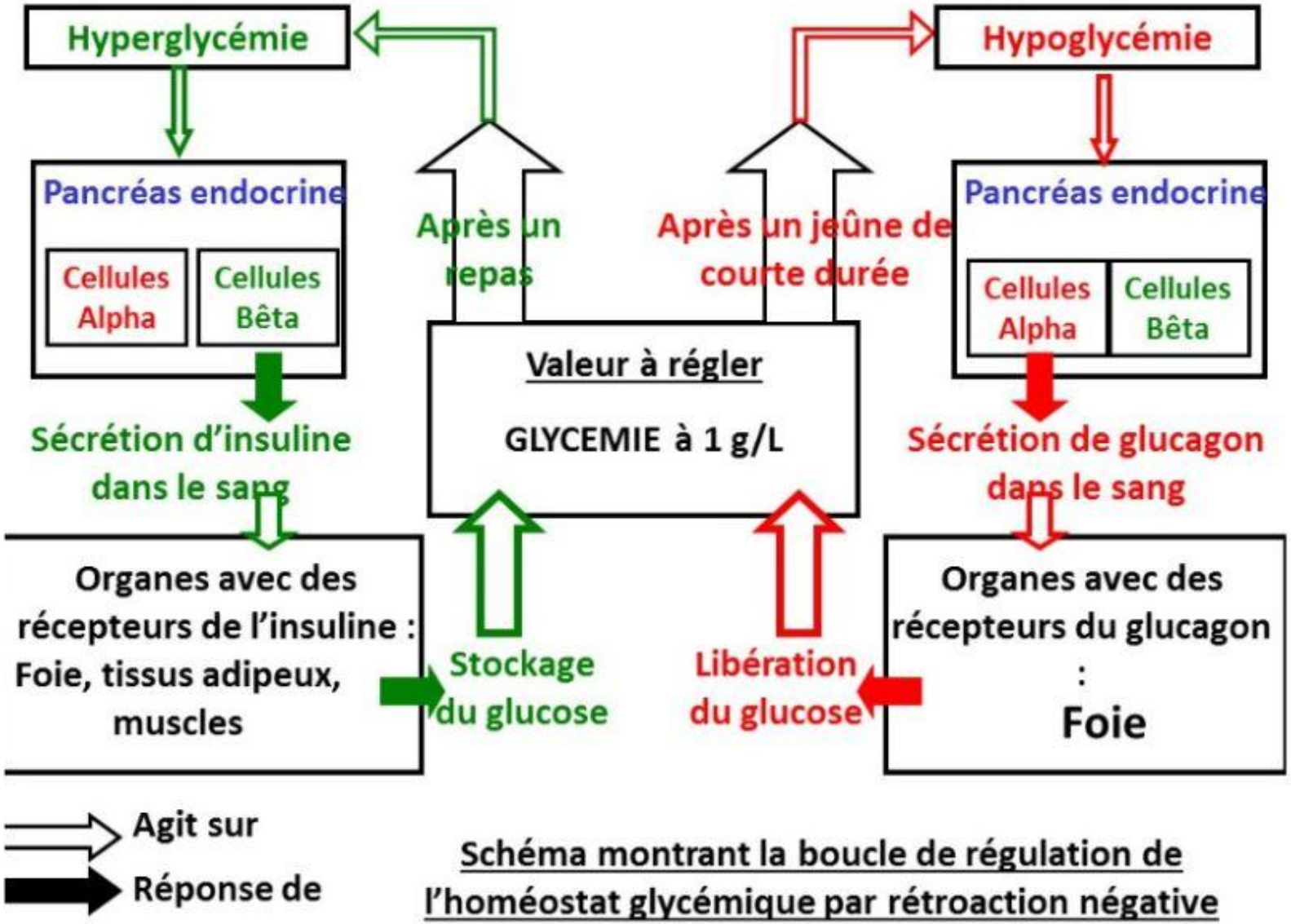


Schéma montrant la boucle de régulation de l'homéostat glycémique par rétroaction négative

III. Les diabètes sont des dysfonctionnements de la régulation de la glycémie caractérisés par une hyperglycémie chronique.

p.462

Épidémiologie

3,3 milliards de malades

10 %

Diabète type 1

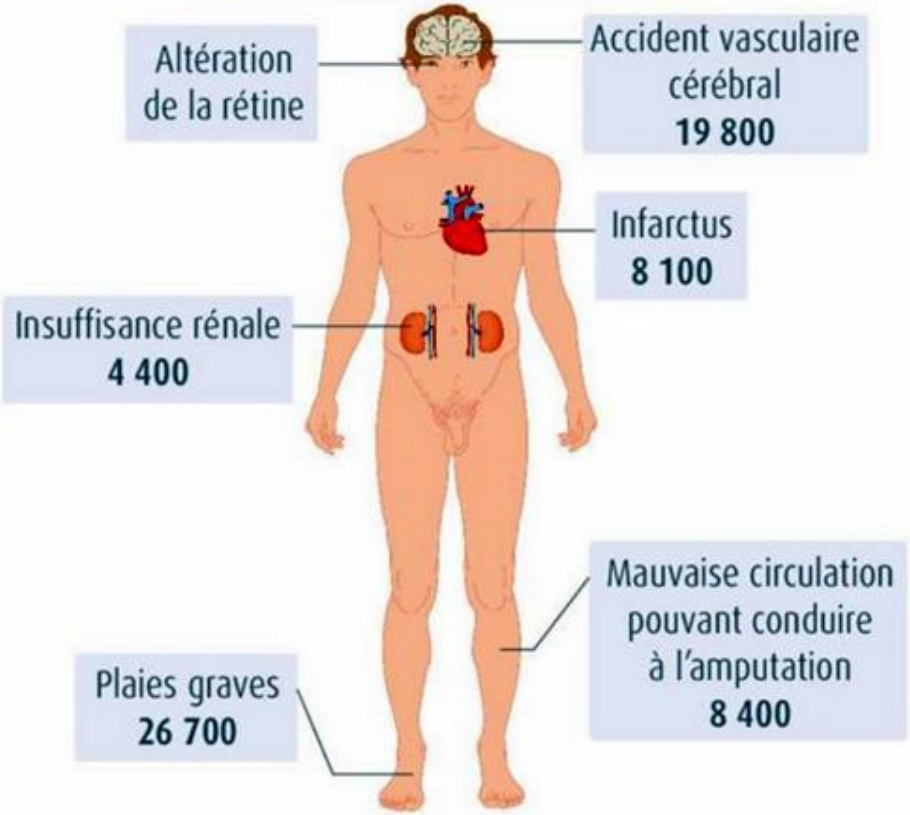
- Déclenché avant **20 ans** dans 50 % des cas
- Maladie **auto-immune**

90 %

Diabète type 2

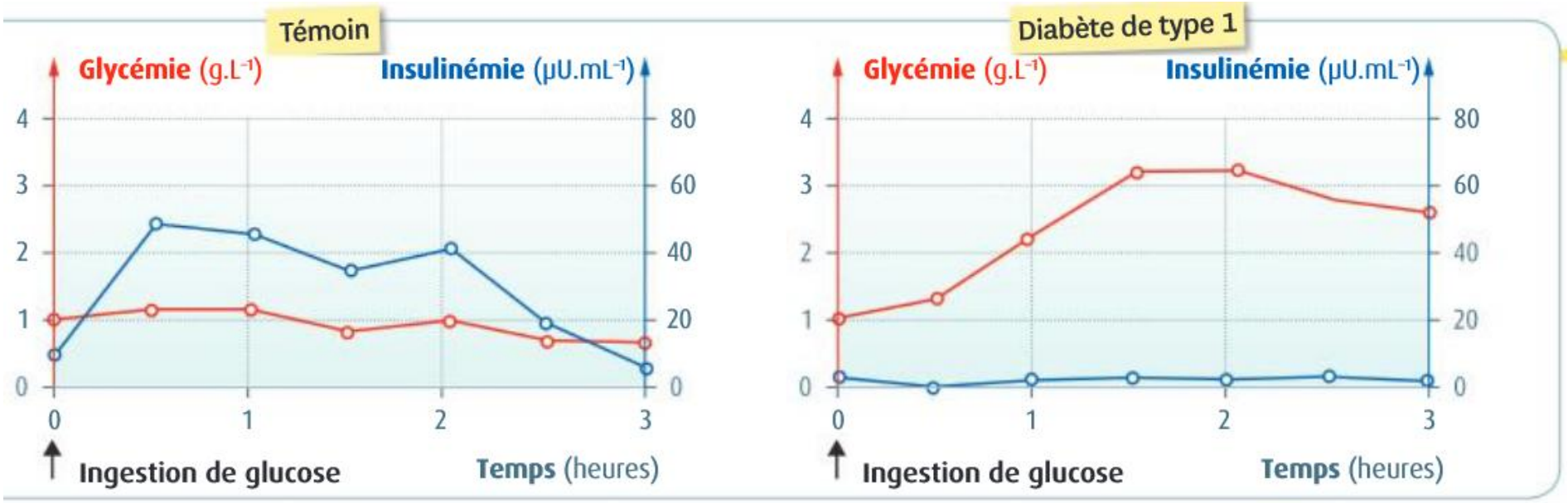
- Diagnostiqué à **65** ans en moyenne
- 80 % des personnes **obèses** sont atteintes
- Prévalence plus élevée dans les communes **défavorisées**

Complications



Les chiffres indiquent le nombre d'hospitalisations en 2016

Diabète de type 1



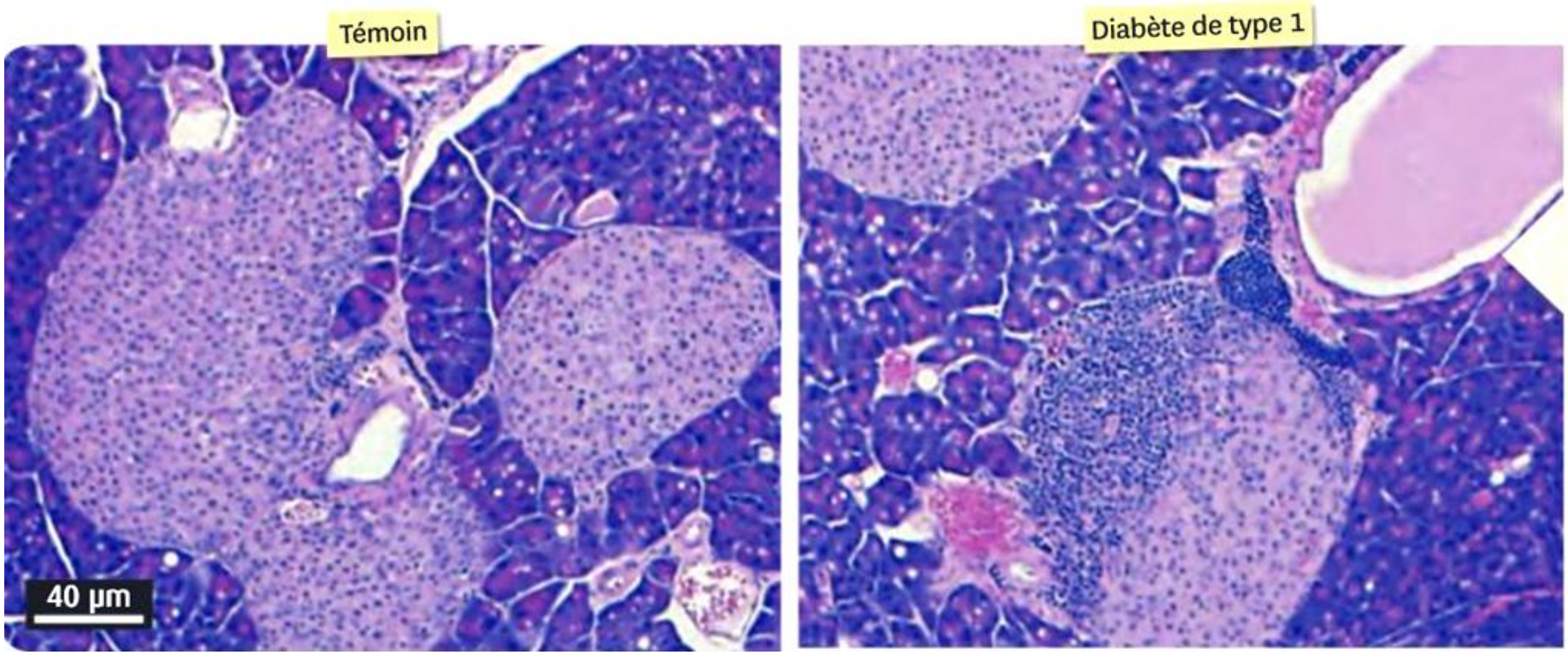
p.462

2 Test d'hyperglycémie provoquée chez deux individus, l'un souffrant d'un diabète de type 1, l'autre non malade. Ce test consiste à faire absorber 75 g de glucose dissous par une personne à jeun, en moins de 5 minutes.

Diabète de type 1

Coupes de pancréas centrées sur des îlots de Langerhans chez un individu non malade et chez un individu atteint de diabète de type 1.

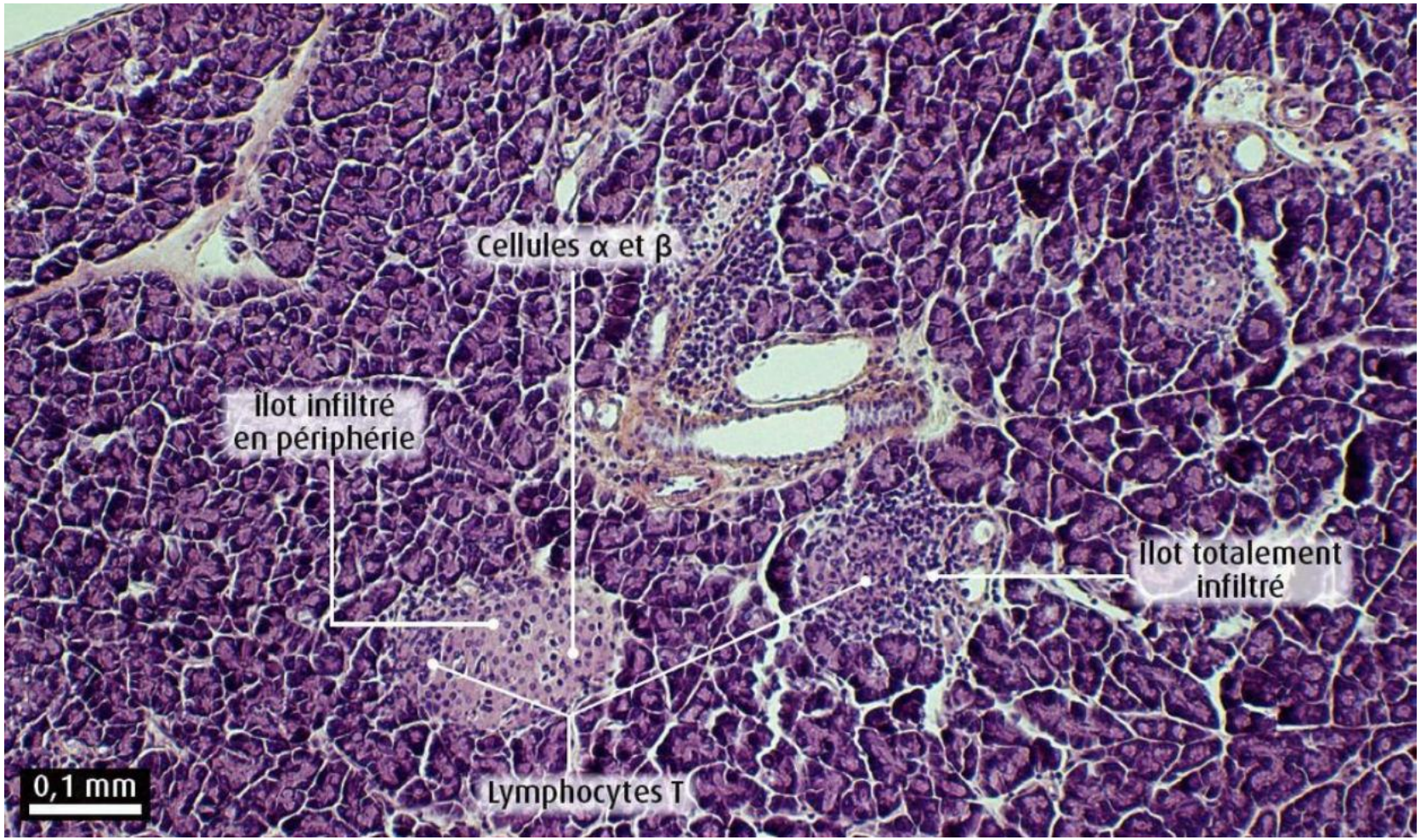
Le pancréas du malade présente des îlots de Langerhans infiltrés par des lymphocytes (petits points bleus foncés).



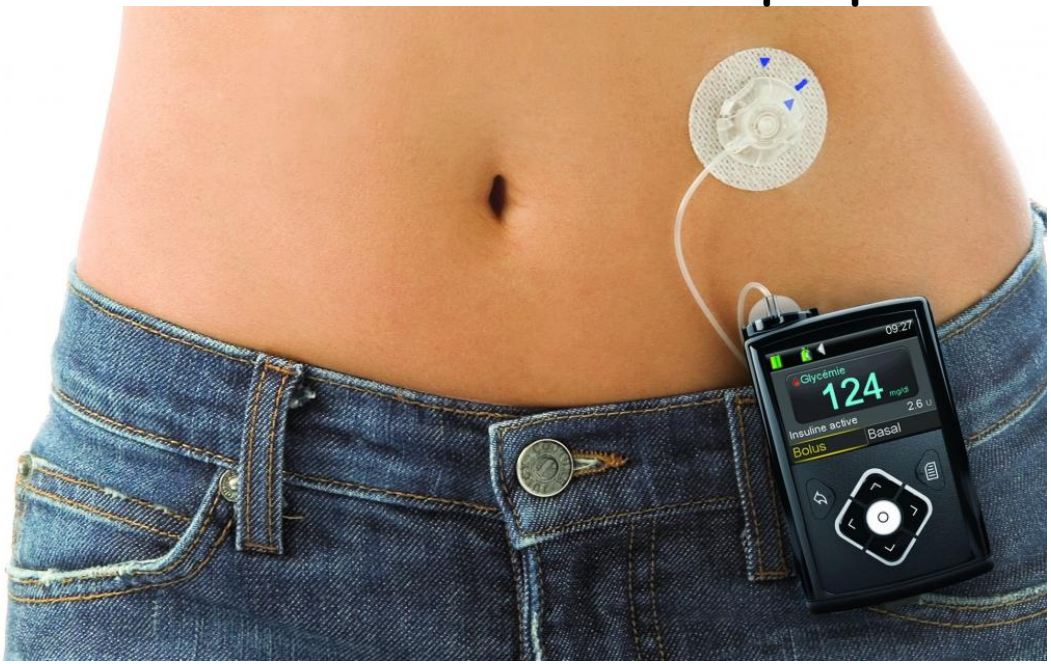
p.465

Ilots de Langerhans d'un individu atteint de diabète de type 1.

Au cours de l'évolution de la maladie, des lymphocytes T infiltrent peu à peu les îlots de Langerhans et détruisent les cellules β, productrices d'insuline



La pompe à insuline



1. Le diabète de type 1 (DT1) ou insulinodépendant est provoqué par l'arrêt ou l'insuffisance de la production pancréatique d'insuline, due à une destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans.

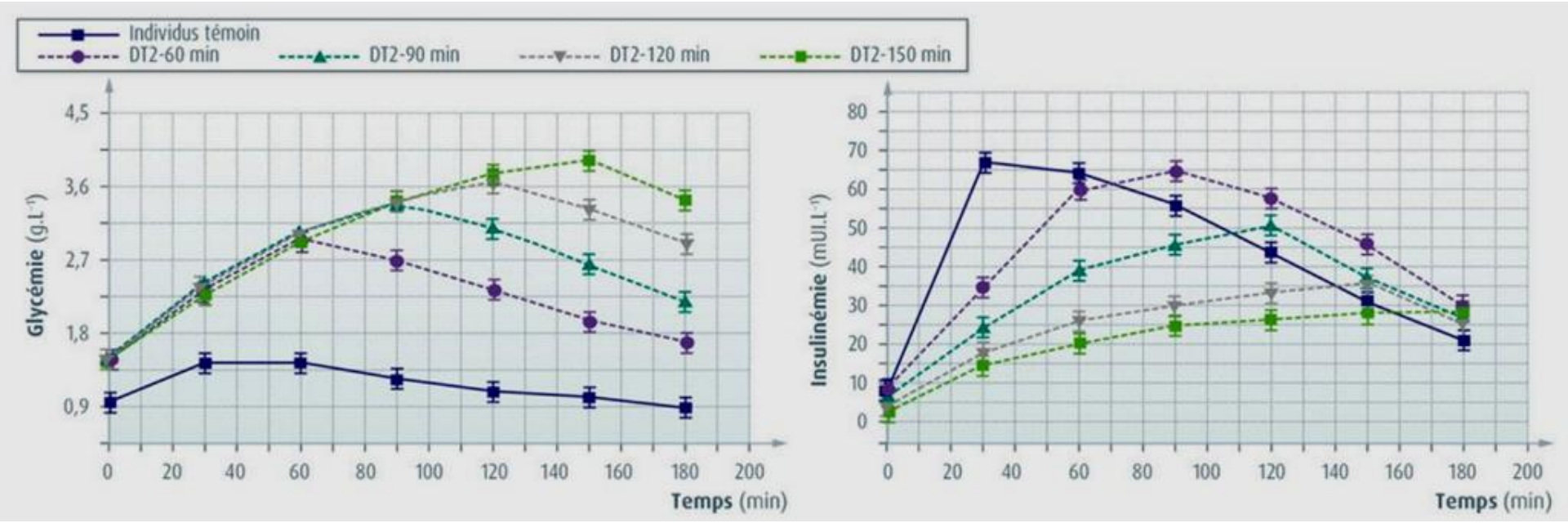
- Ce type de diabète se déclare chez les individus jeunes,

- peut se corriger par des injecti° d'insuline et un régime alimentaire adapté.

p.463

Diabète de type 2

Test d'hyperglycémie provoquée chez des individus souffrant d'un diabète de type 2



Le diabète de type 2 est une maladie évolutive, cad qui s'aggrave avec le temps.
Dans les premiers stades, elle est asymptomatique, c'est-à-dire que l'hyperglycémie passe le plus souvent inaperçue.
La brièveté du délai de réponse à une hausse de la glycémie est un marqueur de la sensibilité des individus à l'insuline.
Lecture : « DT2-60 min » = individu diabétique chez qui le pic de glycémie survient après 60 minutes.

2.Le diabète de type 2 (DT2) s'explique par la perturbat° de l'act° de l'insuline

***a**. Ce type de diabète affecte plutôt les personnes de plus de 45 ans.*

***b**. L'obésité et la sédentarité est un facteur important de risque.*

***c**. Les hépatocytes, myocytes et adipocytes répondent moins efficacement à l'insuline (**insulinorésistance**).*

*Cette diminution d'efficacité est compensée par une sécrétion accrue d'insuline par les cellules β (**hyperinsulinémie**).*

Cette pathologie peut se maintenir plusieurs années sans symptôme et passe inaperçue.

d. *Dans un deuxième temps, les cellules β s'épuisent et n'arrivent plus à sécréter l'insuline en quantité suffisante (**insulinodéficience**) : le DT2 se déclare.*

e. *Ce diabète ne peut pas être corrigé par des injections d'insuline.*

Le traitement consiste à prendre des médicaments améliorant l'efficacité de l'insuline.

Compléter le tableau à partir des p 462 à 465

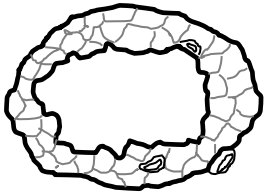
Diabète / caractéristiques		De type 2
Âge de déclaration de la maladie		
Apparition des symptômes		
Corpulence des patients		
Sécrétion d'insuline		
Antécédents familiaux		

Compléter le tableau à partir des p 462 à 465

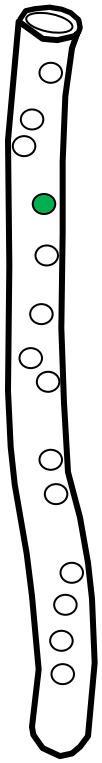
Diabète / caractéristiques	De type 1	De type 2
Âge de déclaration de la maladie	avant 20 ans, surtout vers 5/6ans et 10/11ans	Après 45/50ans Mais de + en + d'adolescents obèses touchés
Apparition des symptômes	brutale	Asymptomatique pdt de nbrs années
Corpulence des patients	maigre	Souvent obèses ou en surpoids
Sécrétion d'insuline	Très faible voire absente	Présente mais taux anormaux
Antécédents familiaux	Possible mais rare (< 10% des cas)	fréquente

Causes physiologiques

1-Cellule β des îlots de Langerhans détruites par réact° immunitaires



2-peu d'insuline produite



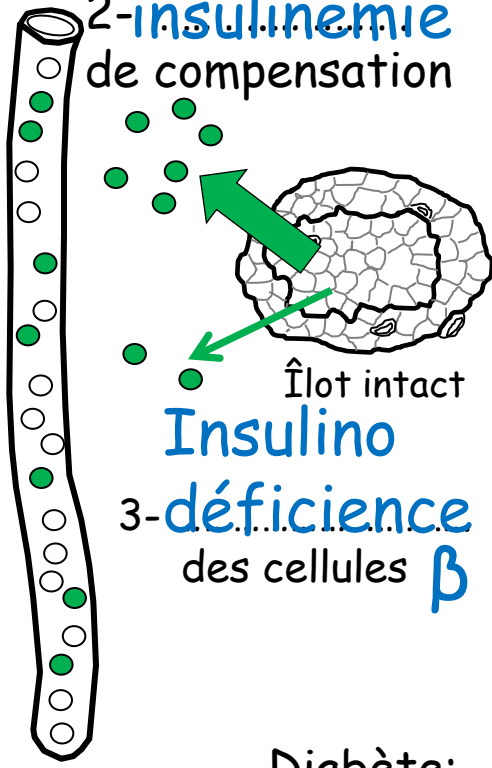
Cellules cibles de l'insuline

Myocyte
Hépatocyte
Adipocyte

peu de glucose stocké et utilisé

1- Insulino résistance

Hyper 2-insulinémie de compensation



Insulino 3-déficience des cellules β

Diabète: débutant

déclaré

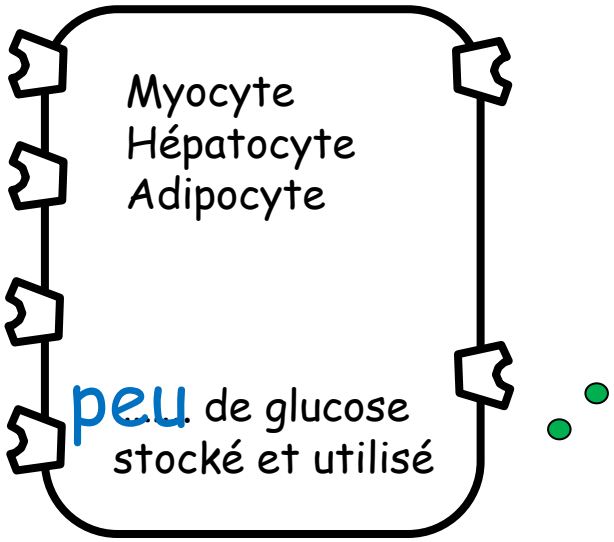
○ Glucose alimentaire

● Insuline

Récepteur à insuline

Causes physiologiques

Cellules cibles de l'insuline



2-peu d'insuline produite

1-Insulino résistance

Hyperglycémie chronique

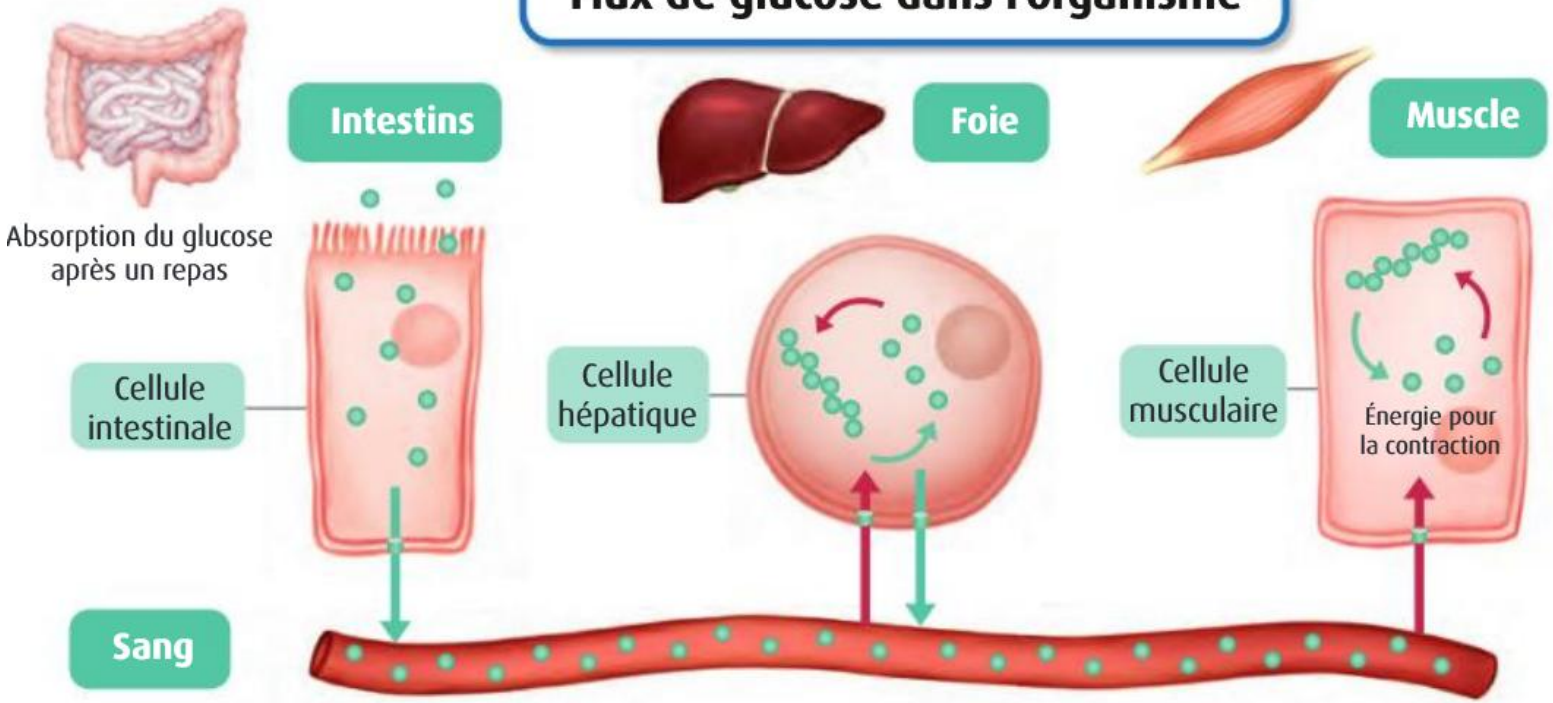
Conséquences sur la santé

Polyurie et soif intense

pb vasculaires, visuels, rénaux

BILAN p.463

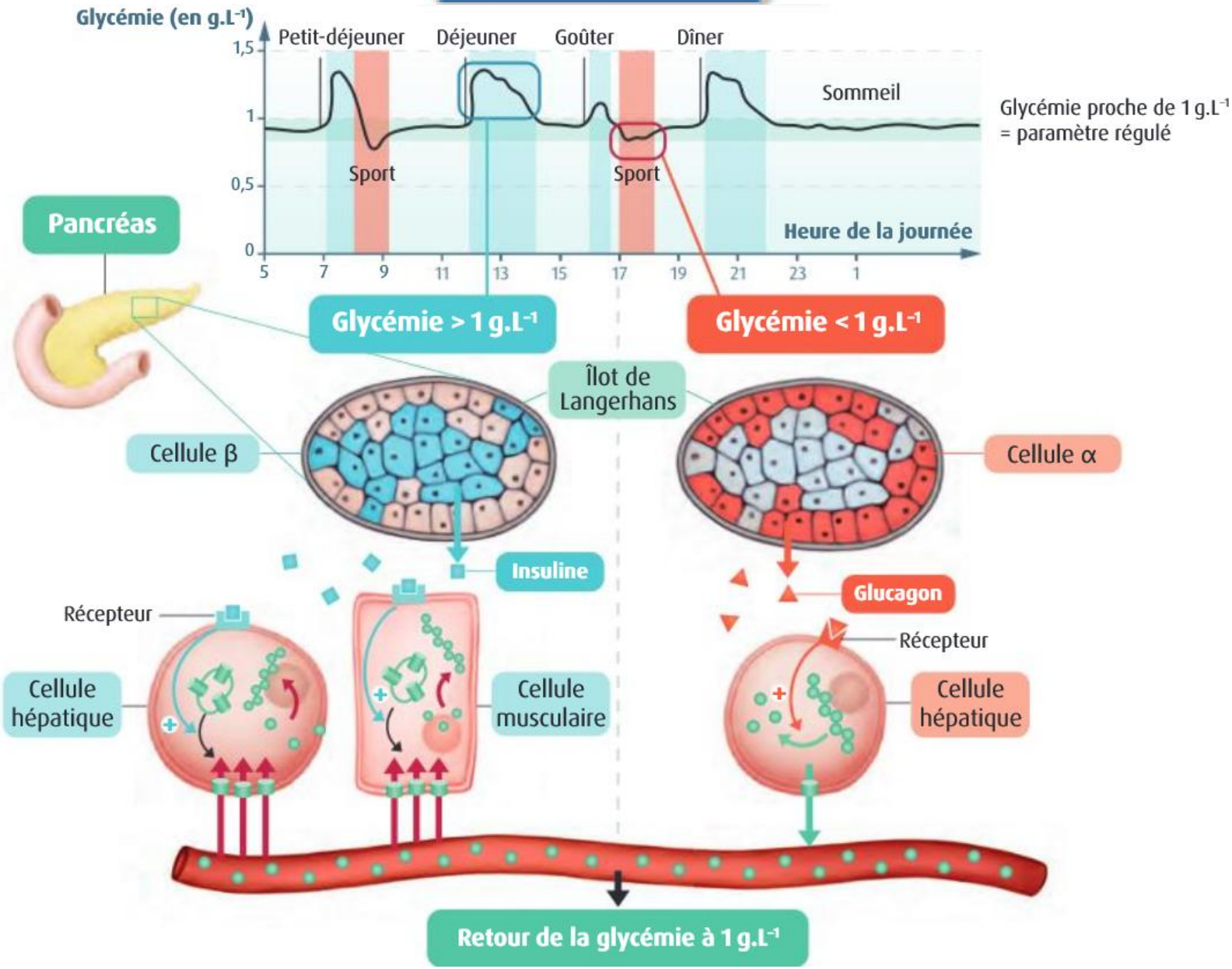
Flux de glucose dans l'organisme



Régulation de la glycémie

BILAN p.463

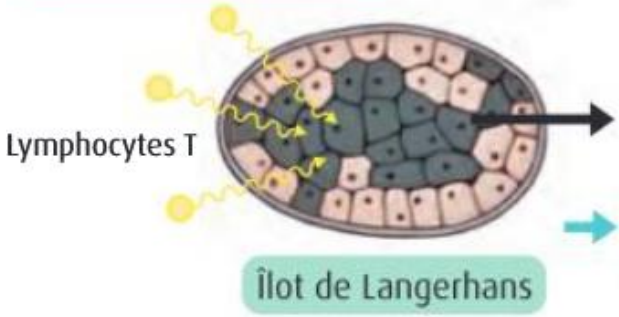
Régulation de la glycémie



BILAN p.463

Anomalie de la régulation de la glycémie

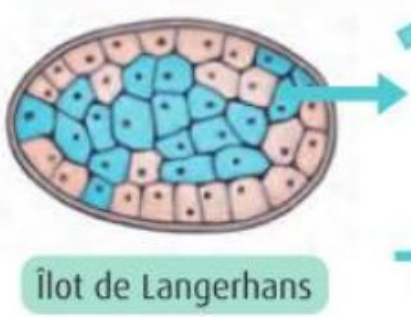
Diabète de type 1



Destruction des cellules €
= pas de production d'insuline

→ Hyperglycémie

Diabète de type 2



Production d'insuline,
mais insulinorésistance
des cellules cibles

→ Hyperglycémie

Mots clés :

hormones hypo- et hyper-glycémiantes (insuline et glucagon),

glycogène,

système de régulation, paramètre réglé (glycémie),

pancréas endocrine,

récepteurs à insuline et à glucagon,

diabète insulinodépendant ou non insulinodépendant.