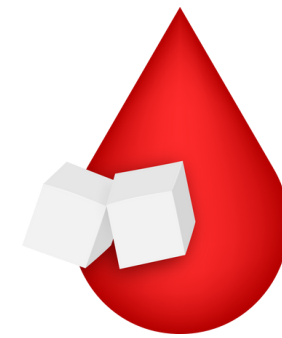


La glycémie et son contrôle



Problématique générale : Comment sont modulés les flux de glucose dans l'organisme en fonction des apports et des besoins de l'organisme ?

I. Les flux de glucose dans l'organisme

- A) La glycémie, un paramètre biologique stable
- B) Le stockage et la libération du glucose

II. La régulation hormonale de la glycémie

- A) Le pancréas, un organe régulateur de la glycémie
- B) Les mécanismes de régulation de la glycémie

III. Les diabètes, des dysfonctionnements de la régulation de la glycémie

- A) Le diabète de type 1 (ou diabète insulino-dépendant)
- B) Le diabète de type 2 (ou diabète non insulino-dépendant)



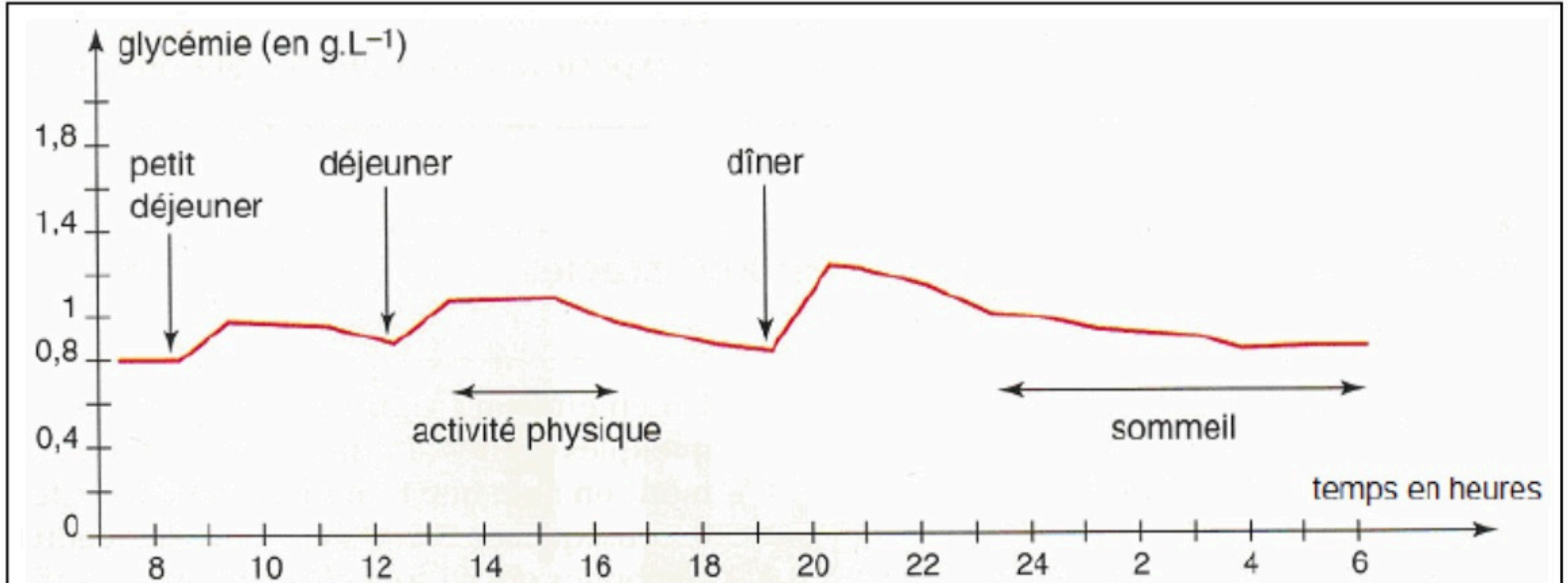
I. Les flux de glucose dans l'organisme

→ A) La glycémie, un paramètre biologique stable





ARGUMENT : Graphique des variations de glycémie au cours d'une journée ponctuée de repas et d'activités



Document 1 : Graphique de l'évolution de la glycémie au cours de la journée.

	Après un repas	À jeûn	Pendant un effort
Évolution de la glycémie			
Sens des flux de glucose sanguin.			

	Après un repas	À jeûn	Pendant un effort
Évolution de la glycémie	↗ rapide puis ↘ plus lente jusqu'à 0,8. (pas de disparition totale)	Stable à 0,8 g.L-1	↘ puis ↗
Sens des flux de glucose sanguin.			

	Après un repas	À jeûn	Pendant un effort
Évolution de la glycémie	↗ rapide puis ↘ plus lente jusqu'à 0,8. (pas de disparition totale)	Stable à 0,8 g.L-1	↘ puis ↗
Sens des flux de glucose sanguin.	Entrée puis stockage	Destockage	Utilisation puis destockage

I. Les flux de glucose dans l'organisme

A) La glycémie, un paramètre biologique stable

→ B) Le stockage et la libération du glucose





- Contexte ayant amené à cette expérience historique en 1855

L'ensemble des biologistes de l'époque (vers 1848) pense que l'organisme animal détruit le sucre et ne peut en produire contrairement aux végétaux.

Claude Bernard cherche donc les organes responsables de cette destruction (poumons ? Foie ? ...). Il réalise de nombreuses expériences et mesures: quantité de glucose dans le sang en différentes zones du corps, sur des animaux vivants ou morts, à jeun ou ayant été nourri avec des glucides.

N'arrivant pas à expliquer les résultats, il émet une nouvelle hypothèse: le glucose peut être formé par l'animal.

Matériel historique 1855

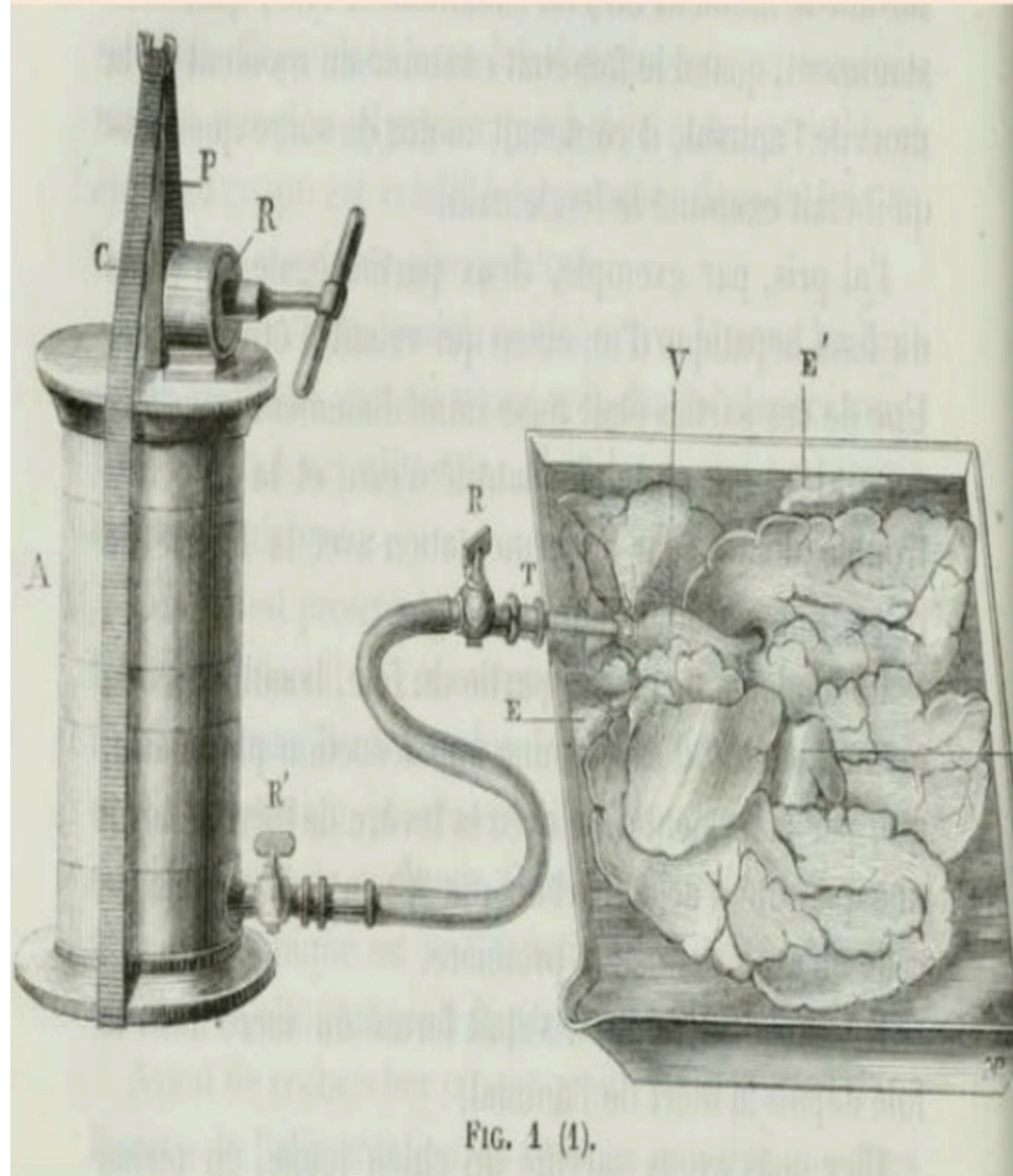


FIG. 1 (1).

Lavage du foie

A -> Réservoir d'eau dont le piston P est terminé à sa partie supérieure par une fourche sur laquelle passe une borne de caoutchouc C, destinée à augmenter la pression sous laquelle l'eau s'écoulera par le tube flexible entre R et R'

RR' -> robinets

T -> tube engagé dans la veine porte V

F -> foie de lapin

E, E' -> eau de lavage s'écoulant par les veines sus-hépatiques

Protocole historique 1855

« J'ai choisi un chien adulte, vigoureux et bien portant, qui depuis plusieurs jours était nourri exclusivement avec de la viande, et je le sacrifiai par la section du bulbe rachidien, sept heures après un repas copieux de tripes. »

un lavage à l'eau froide par la veine porte avec le matériel vu précédemment

Tester la réduction du liquide cupro-potassique (recherche glucose) sur le foie frais

Tester la réduction du liquide cupro-potassique sur le liquide en contact avec le foie frais depuis 24 heures

Barreswil, ami chimiste de Claude Bernard, met au point en 1844 **le réactif cupro-potassique** pour mettre en évidence le glucose. Il deviendra après amélioration par Fehling en 1848 **la liqueur de Fehling** encore utilisée aujourd'hui pour la mise en évidence des sucres réducteurs.



ARGUMENT : Résultats de l'expérience du foie lavé de Claude Bernard (1855).

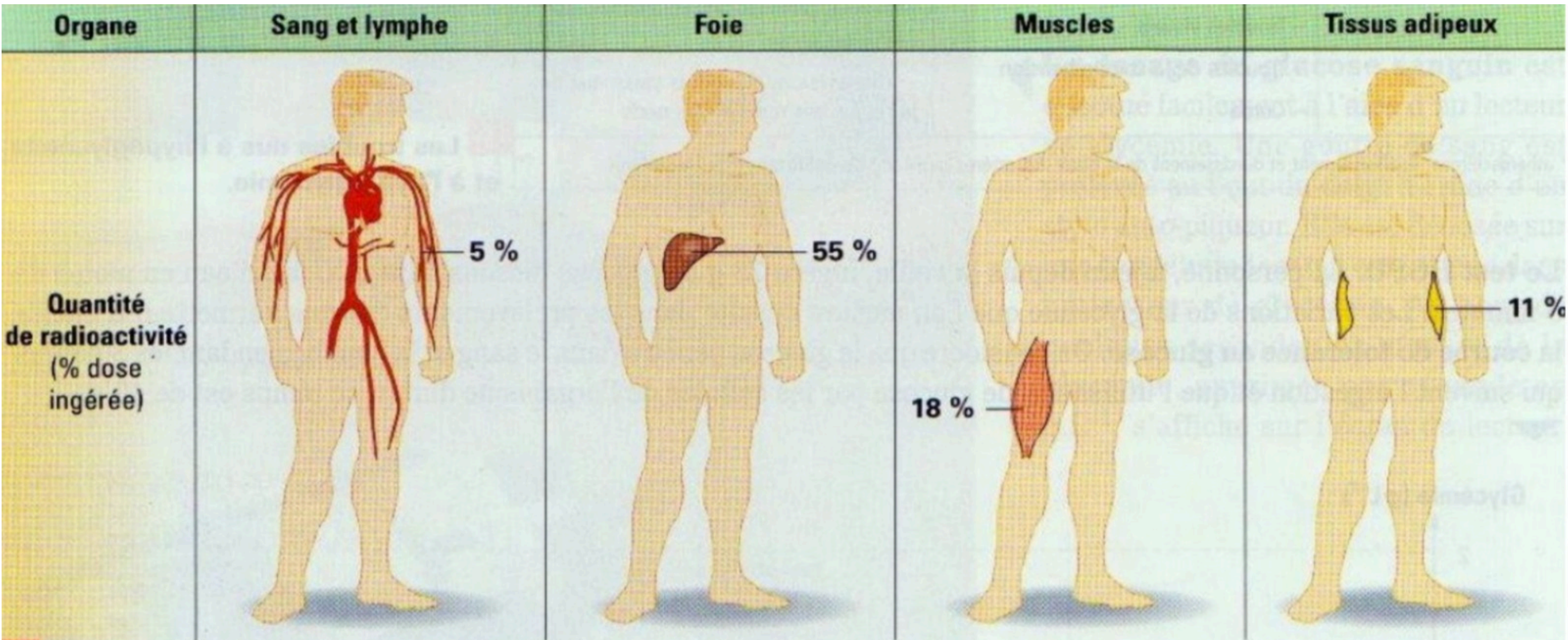
Pélèvements réalisés	Liquide de lavage foie frais	Décoction de foie (foie bouilli)	Liquide de lavage foie frais 24 h après
Recherche glucose	négative	négatives	positive

Tableau des résultats expérimentaux du « foie lavé », qui met en évidence la quantité de glucose dans différentes solutions

« Cette expérience prouve clairement, comme nous l'avons avancé, que dans un foie frais à l'état physiologique, c'est-à-dire en fonction, il y a deux substances à savoir : 1° le sucre très soluble dans l'eau et qui est emporté avec le sang par le lavage; 2° une autre matière assez peu soluble dans l'eau pour qu'elle soit restée fixée au tissu hépatique après que celui-ci avait été dépouillé de son sucre et de son sang par un lavage de quarante minutes. C'est cette dernière substance qui, dans le foie abandonné à lui-même, se change peu à peu en sucre par une sorte de fermentation, ainsi que nous allons le montrer. [...]

Cette nouvelle formation de sucre dans le foie lavé est complètement empêchée par la cuisson. »

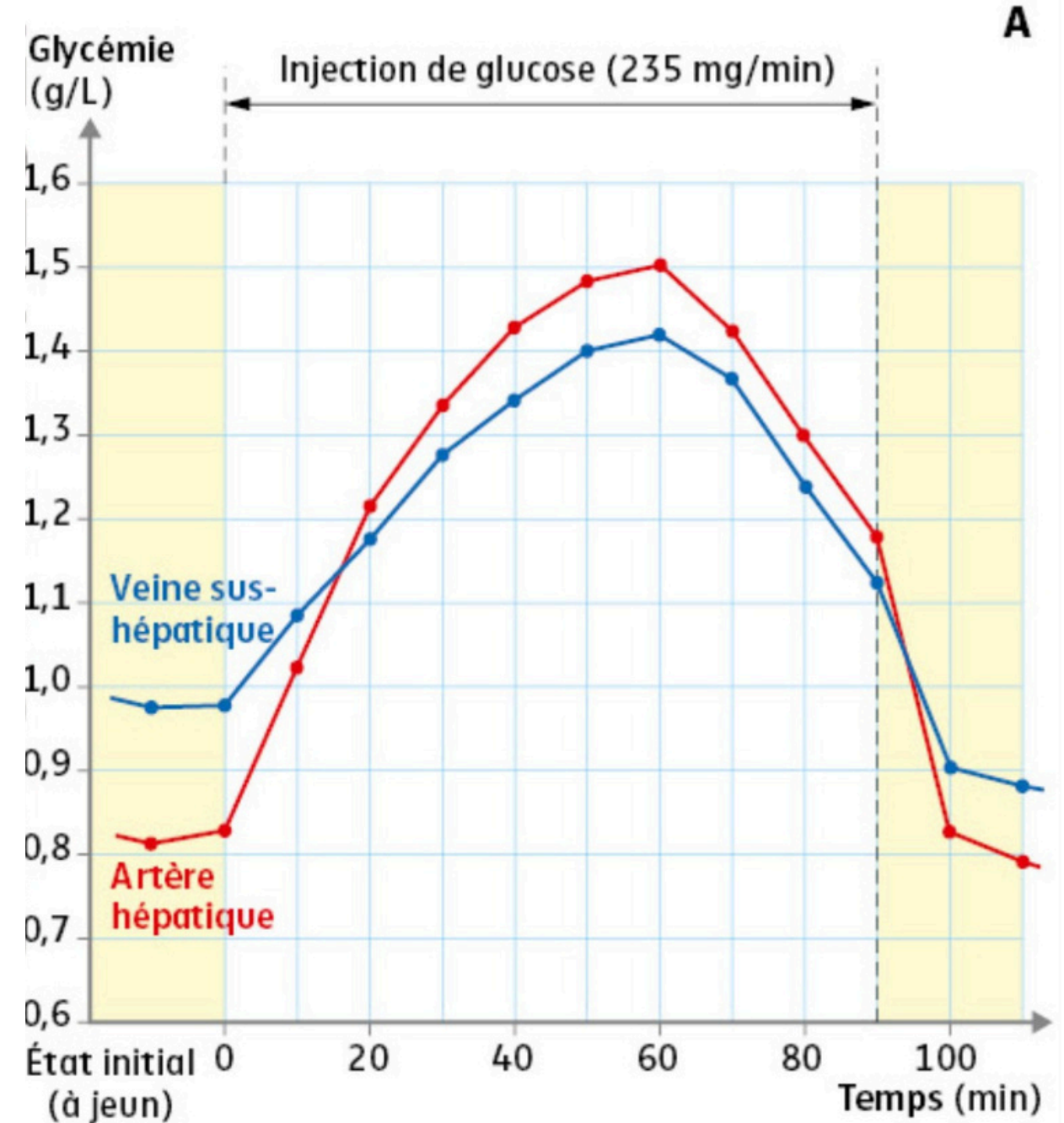
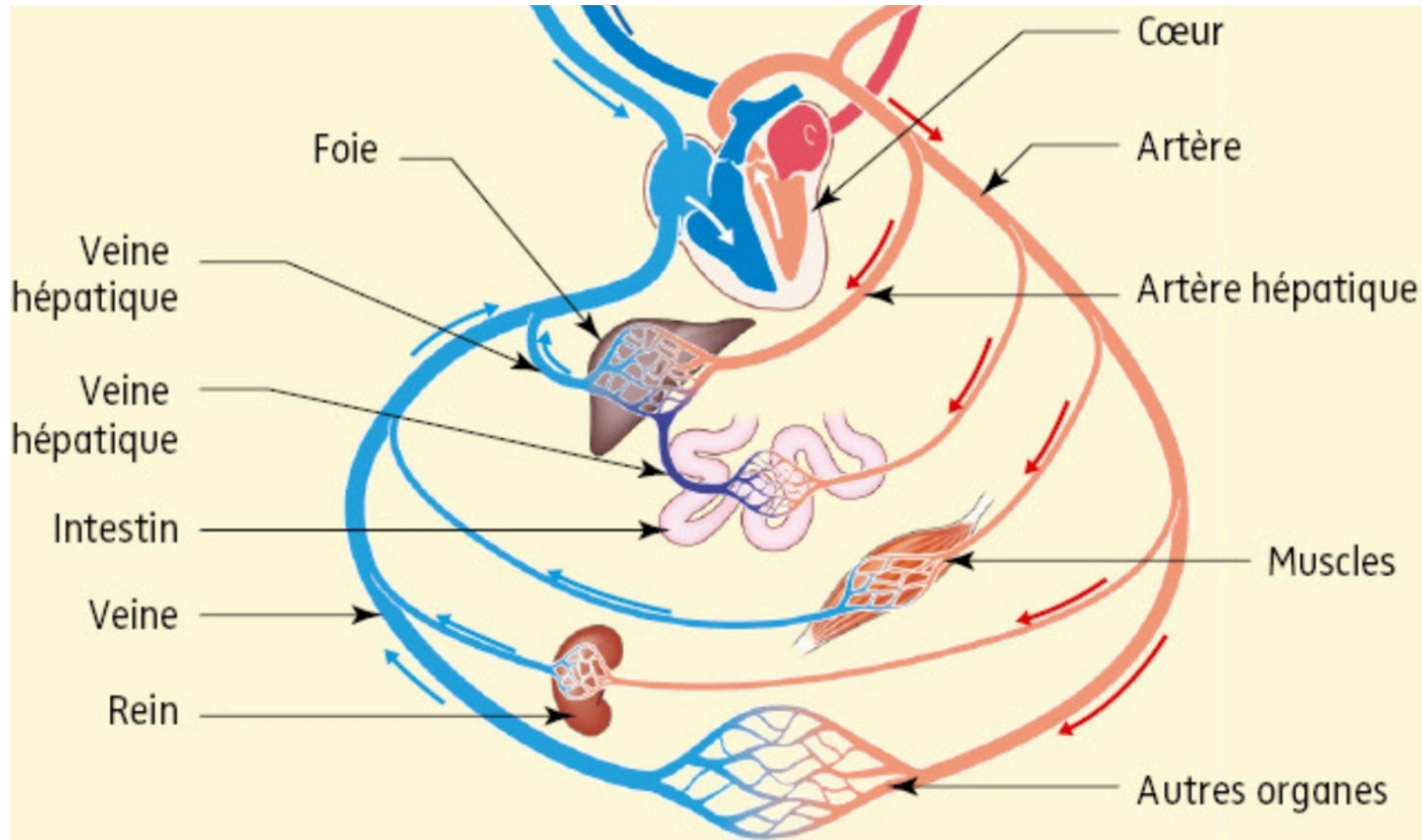
Claude Bernard, Compte rendu de l'académie des sciences 1855

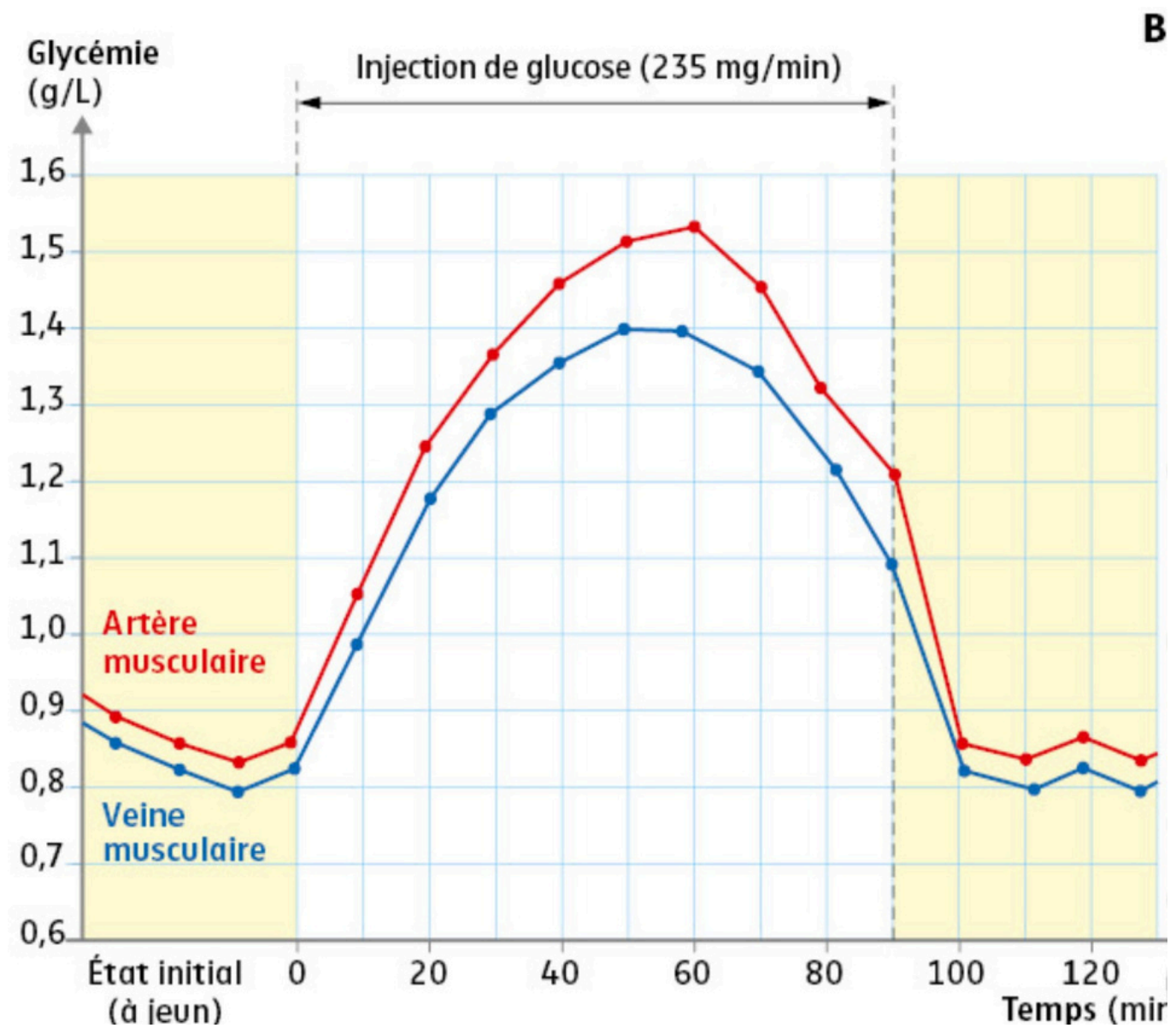
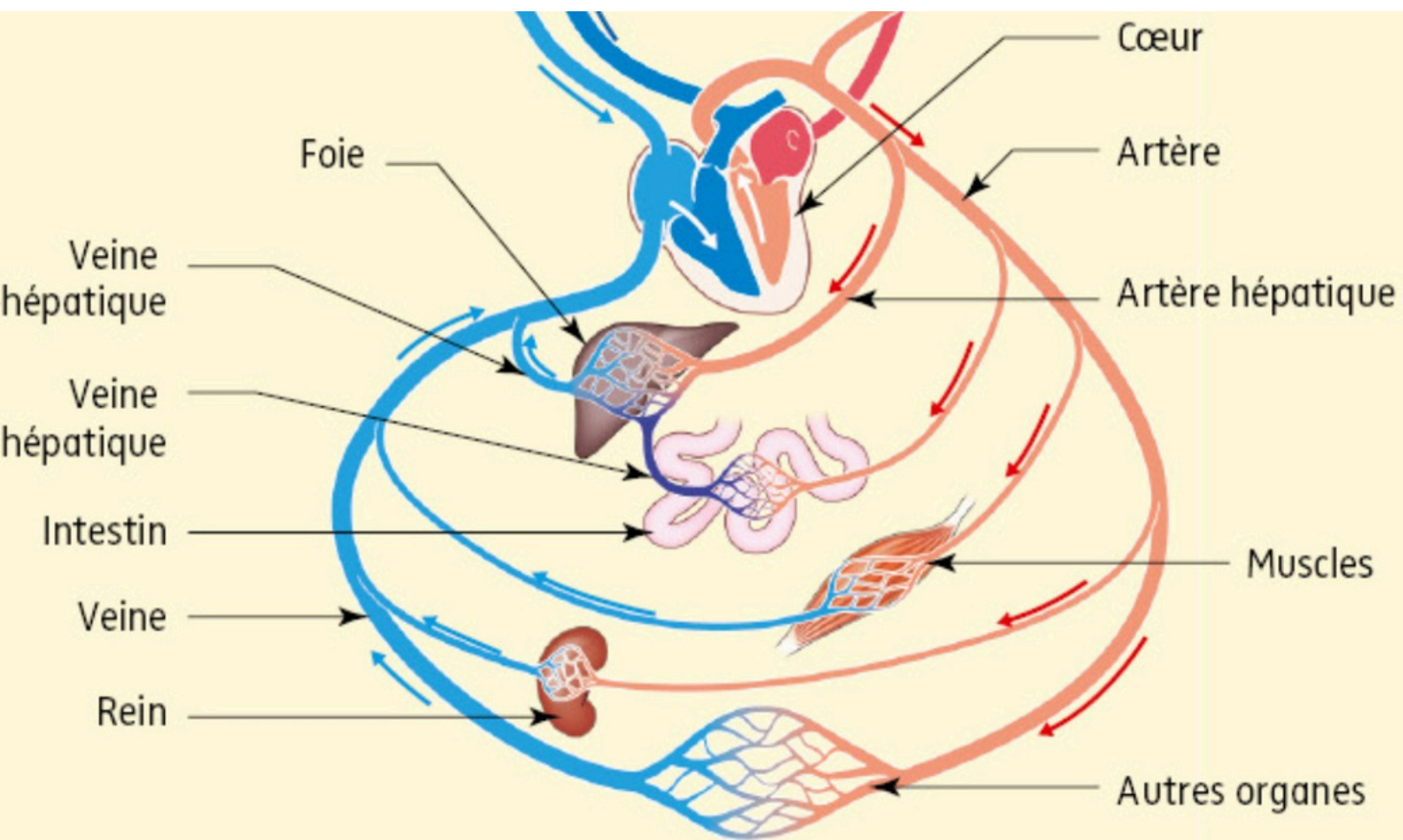


1 **Quantité de radioactivité dans différents organes deux heures après l'ingestion de glucose radioactif** (en % de la dose ingérée; seules les localisations essentielles sont indiquées). La radioactivité (non dangereuse) dans le sang et la lymphe correspond au glucose qui circule à une concentration voisine de la valeur de consigne.

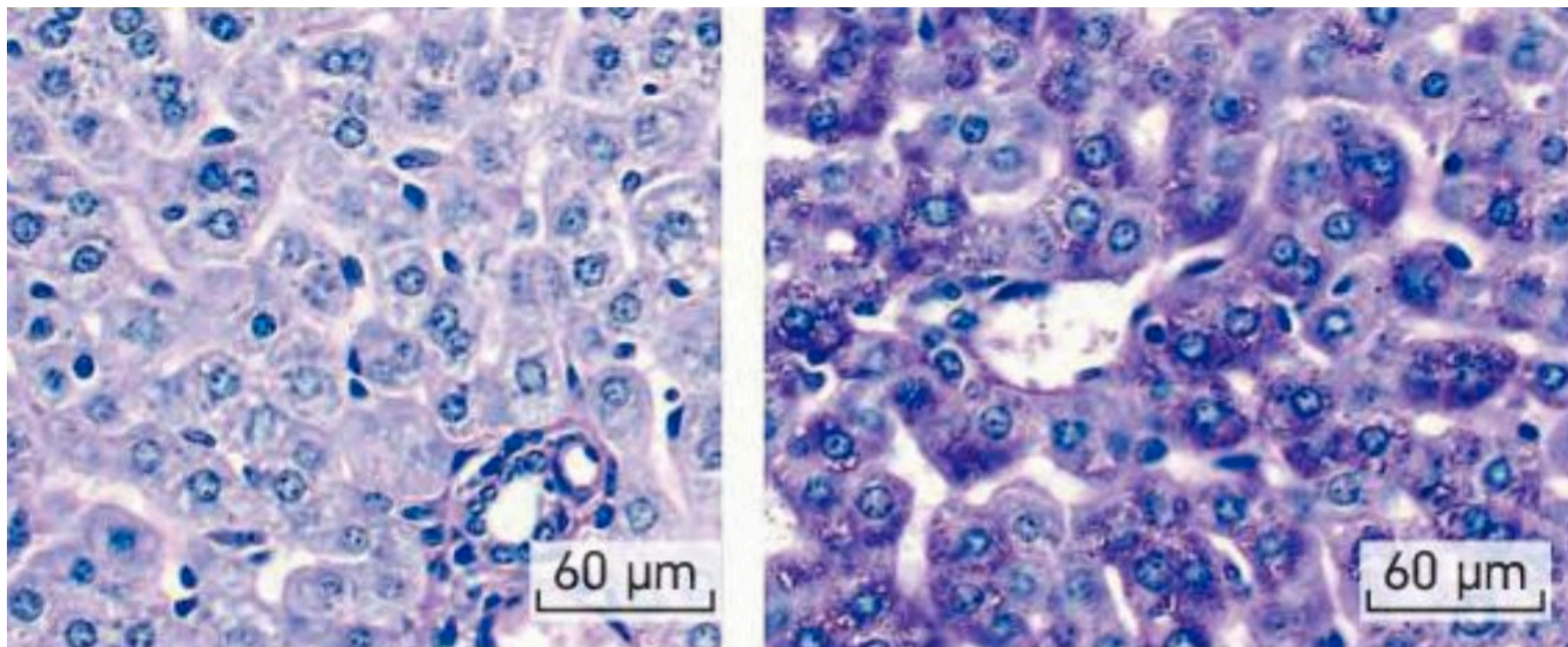


ARGUMENT : Comparaison des concentrations de glucose dans les artères et veines hépatiques en période postprandiale.

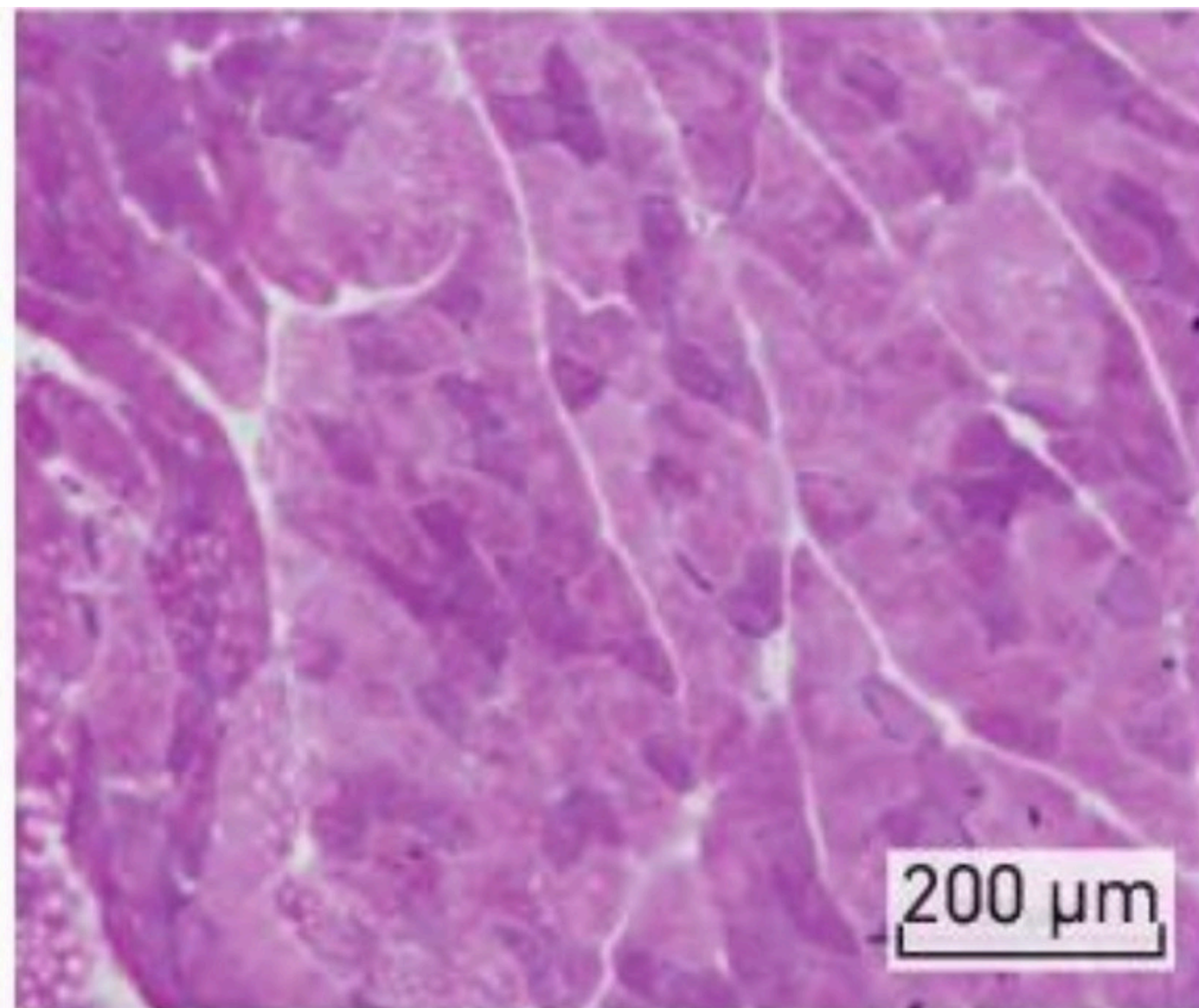
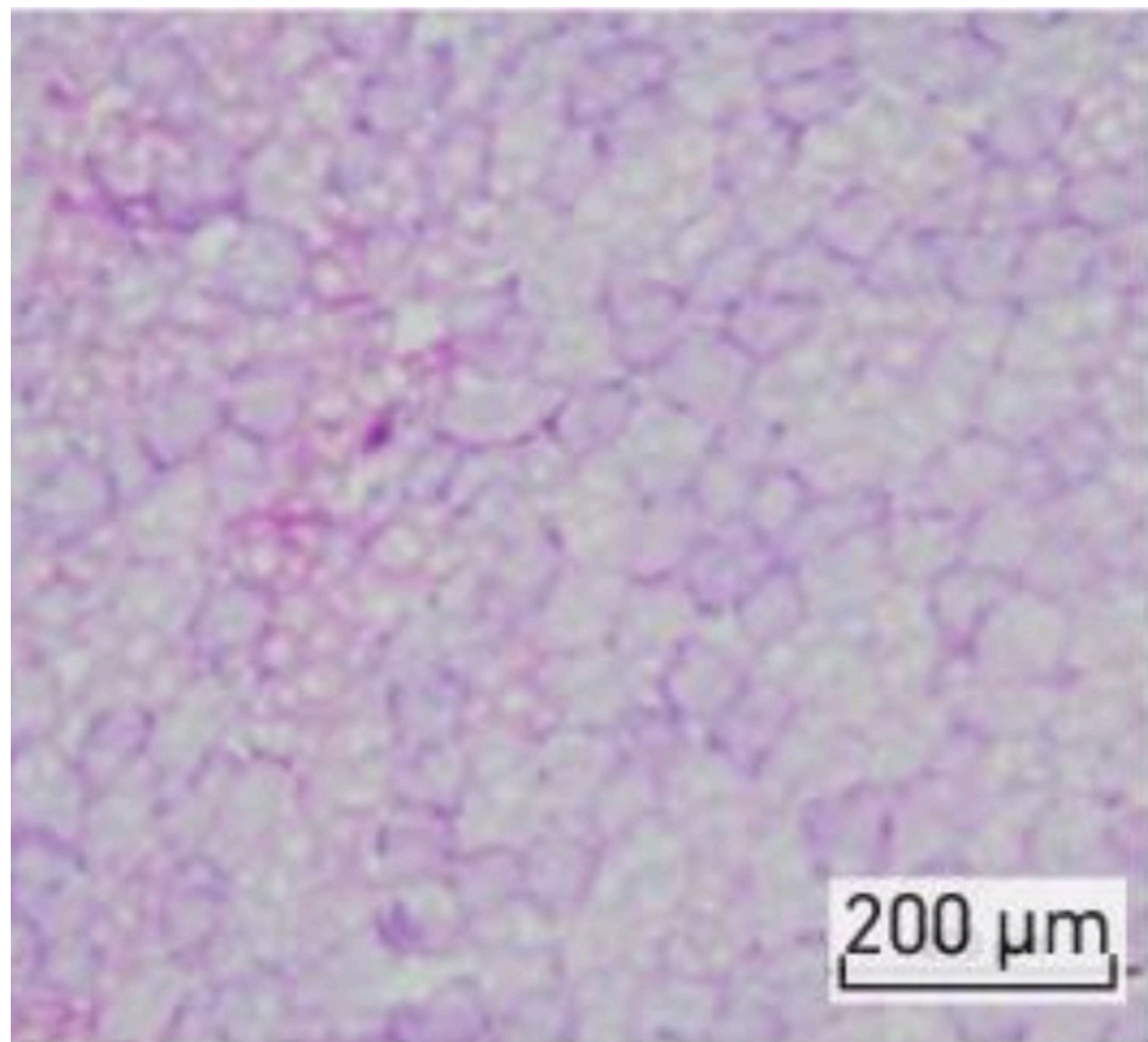




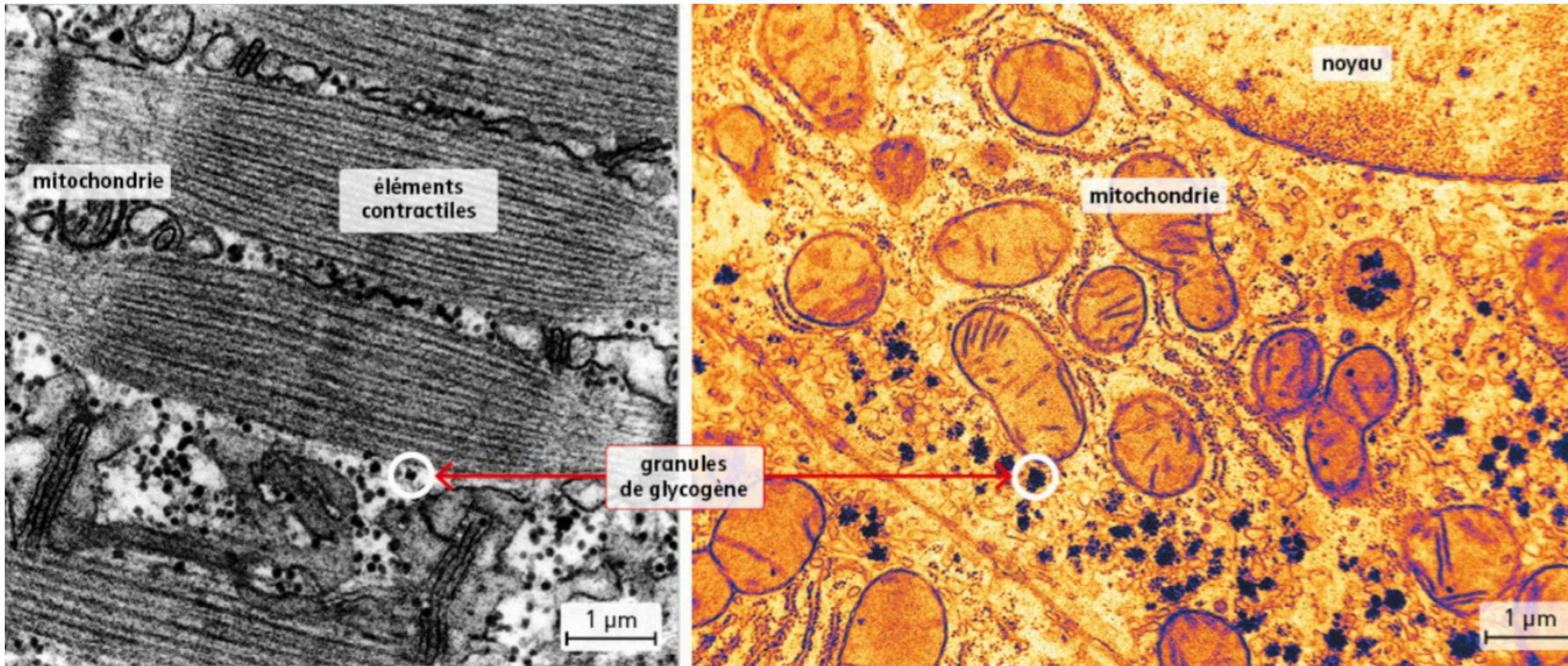
L'acide périodique de Schiff est un réactif caractéristique d'une macromolécule cellulaire, le glycogène , qu'il colore en rose.



Observations microscopiques de foie : après 8 h de jeûne (à gauche), 2 h après un repas (à droite).

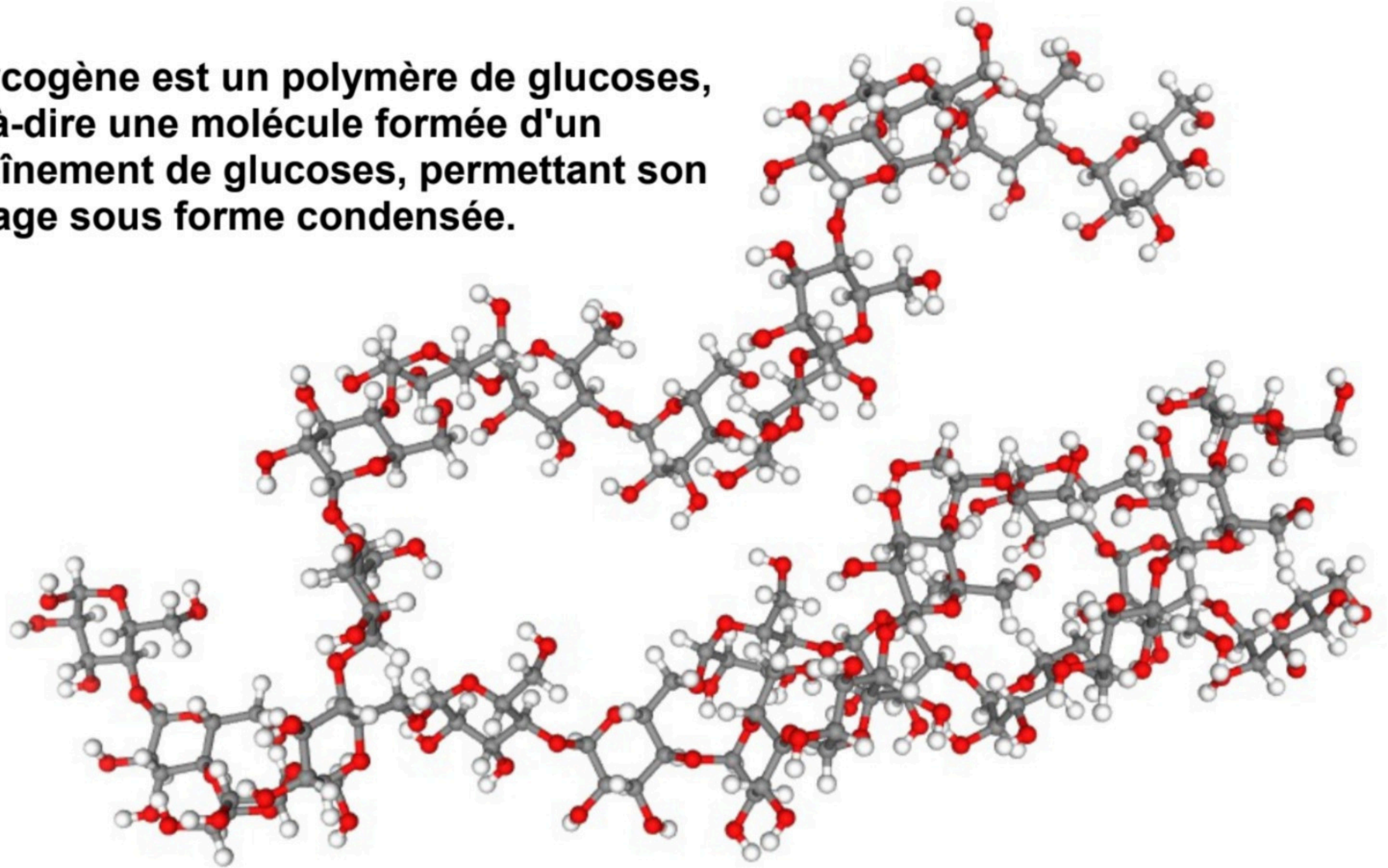


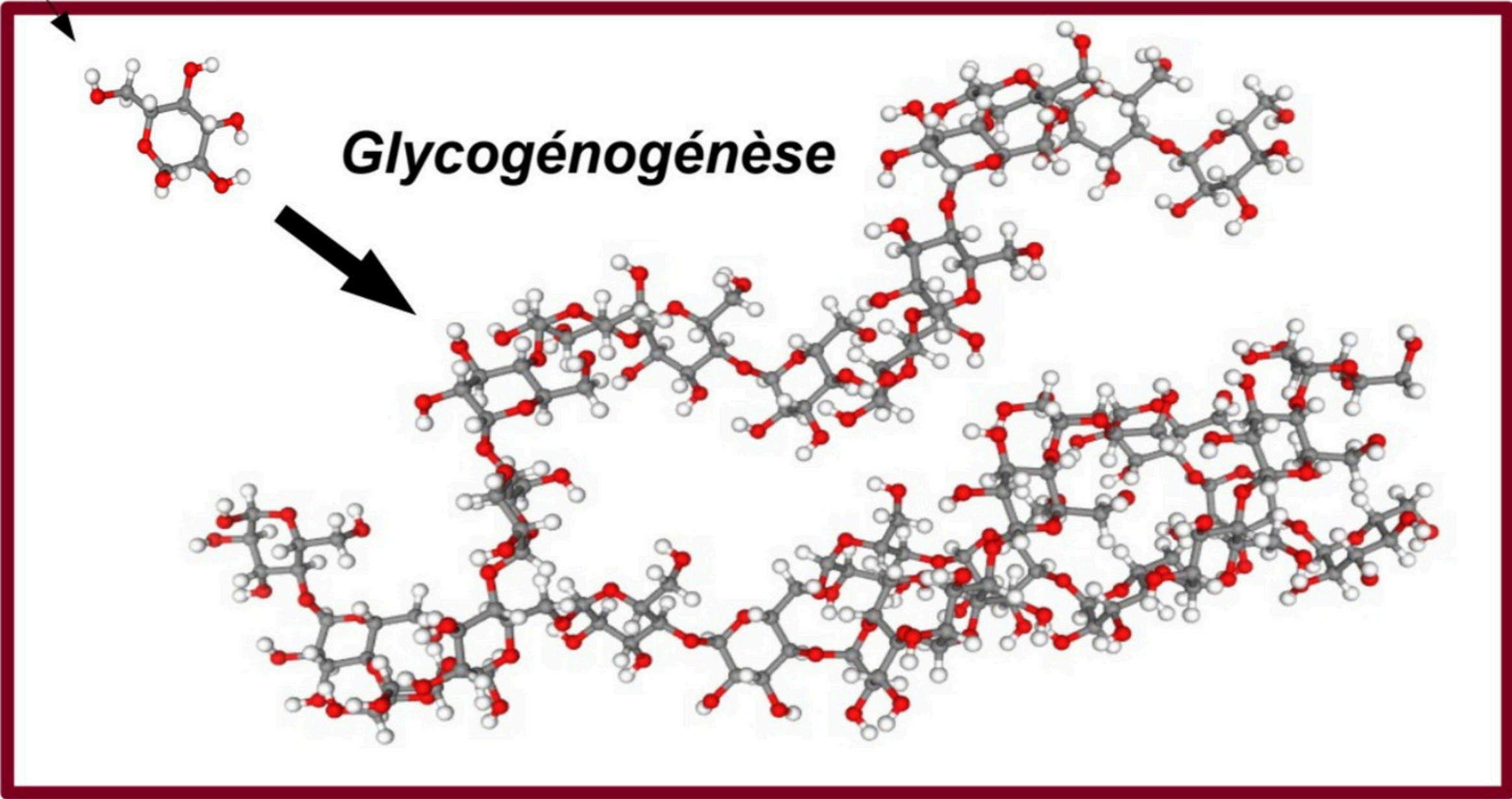
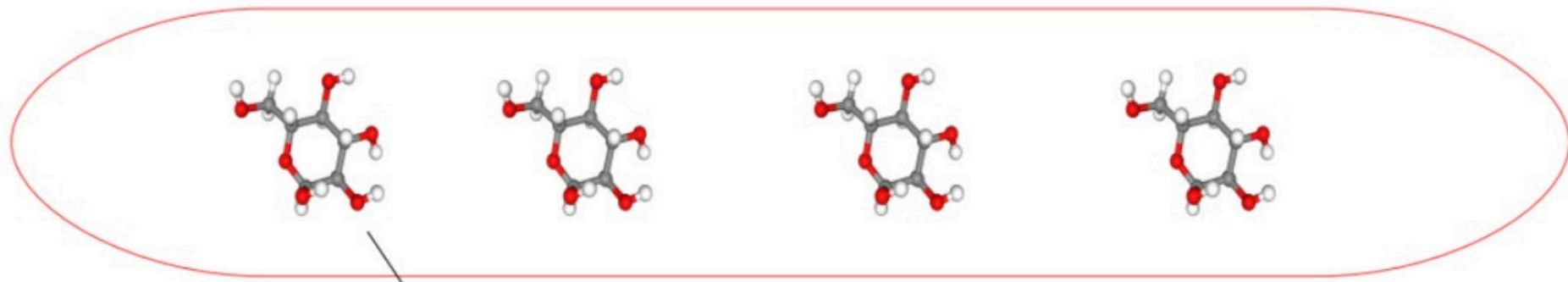
Observations microscopiques de muscle : après 24 h de jeûne (à gauche), après un repas et au repos (à droite).



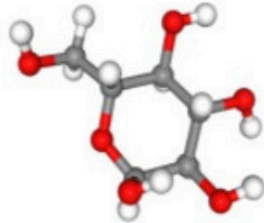
Granules de glycogène présents dans le cytoplasme des cellules musculaires (MET à gauche) et des hépatocytes (MET, fausses couleurs, à droite).

Le glycogène est un polymère de glucoses, c'est-à-dire une molécule formée d'un enchaînement de glucoses, permettant son stockage sous forme condensée.

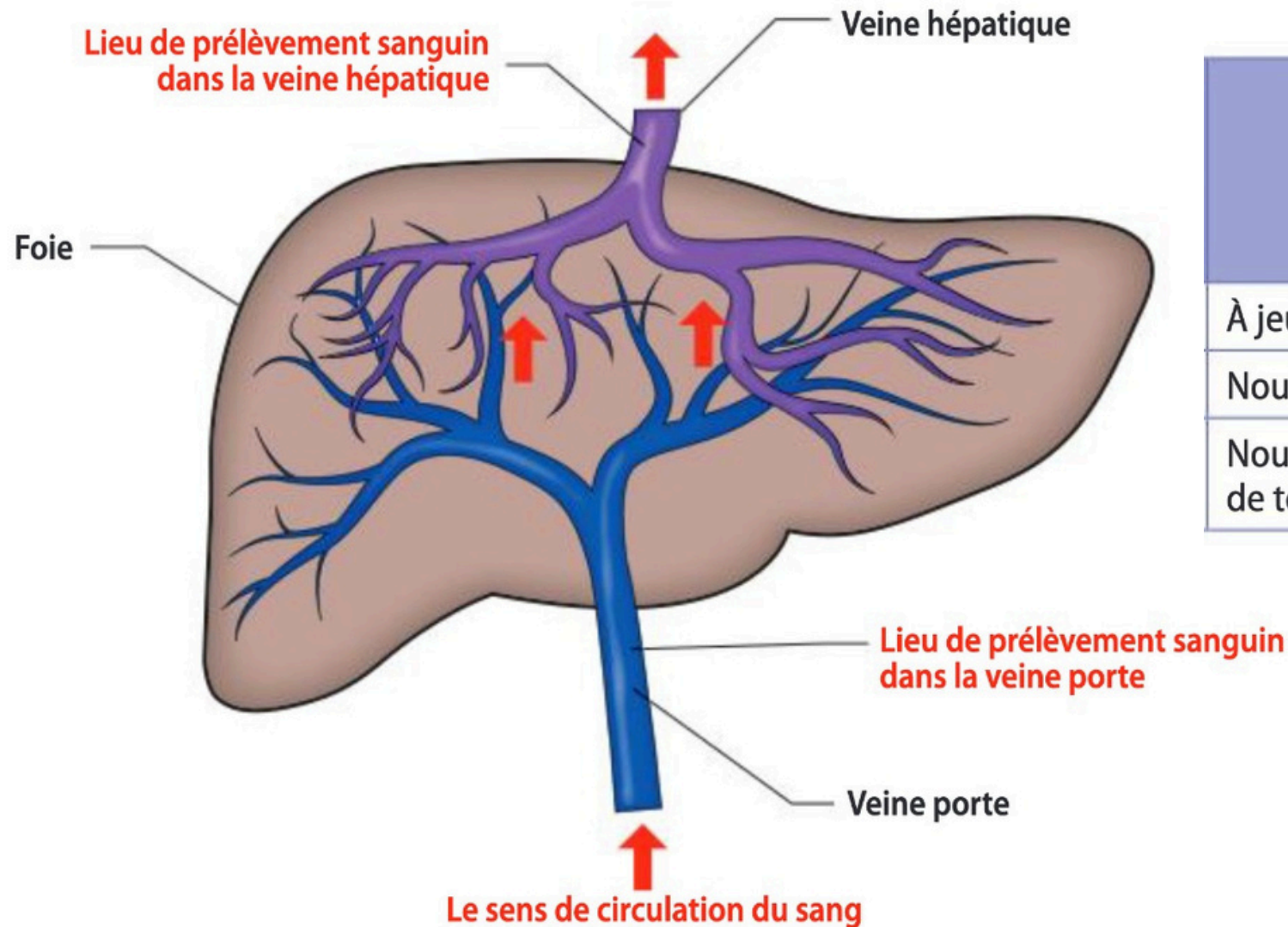




Glycogénogénèse

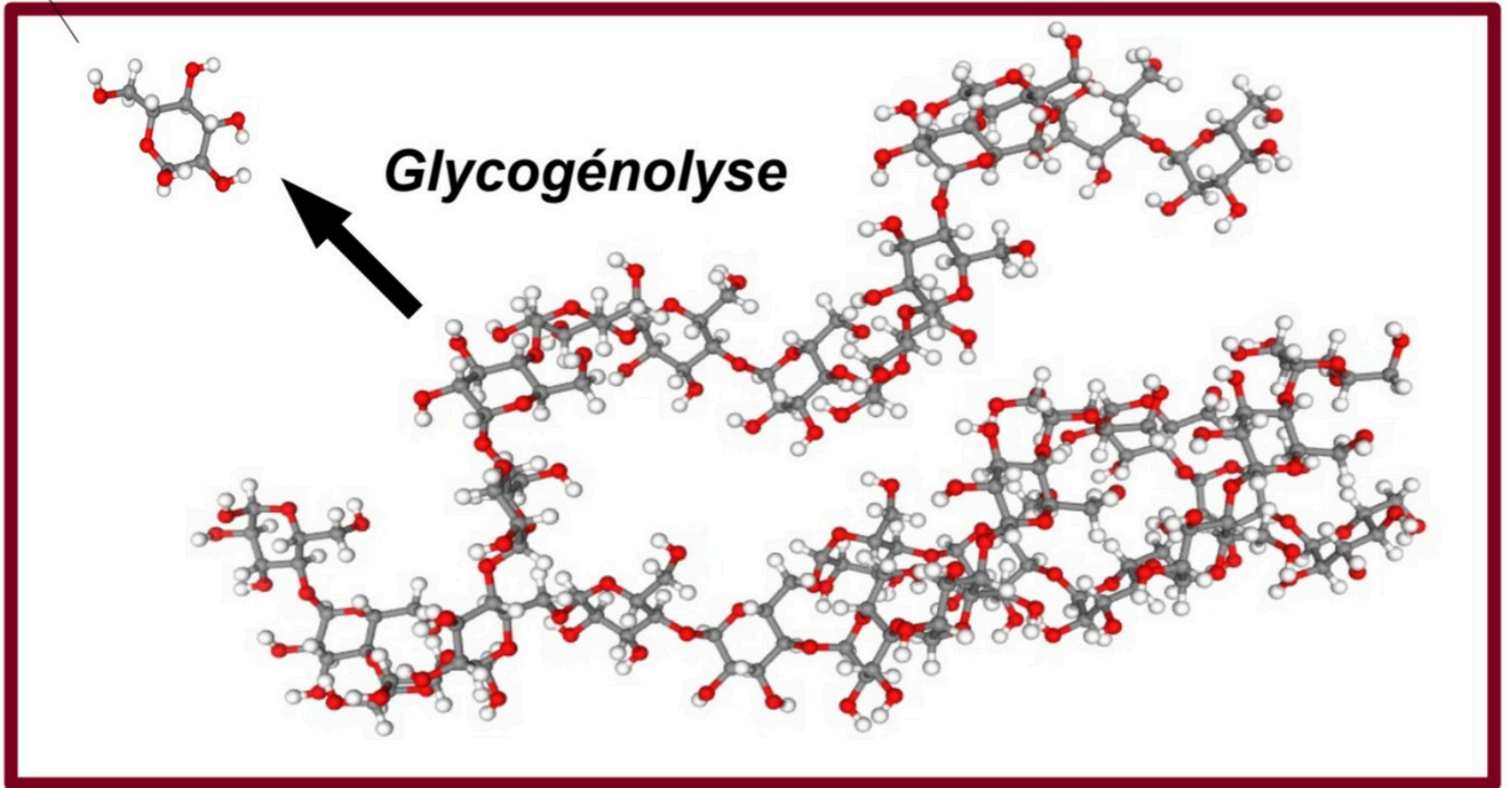
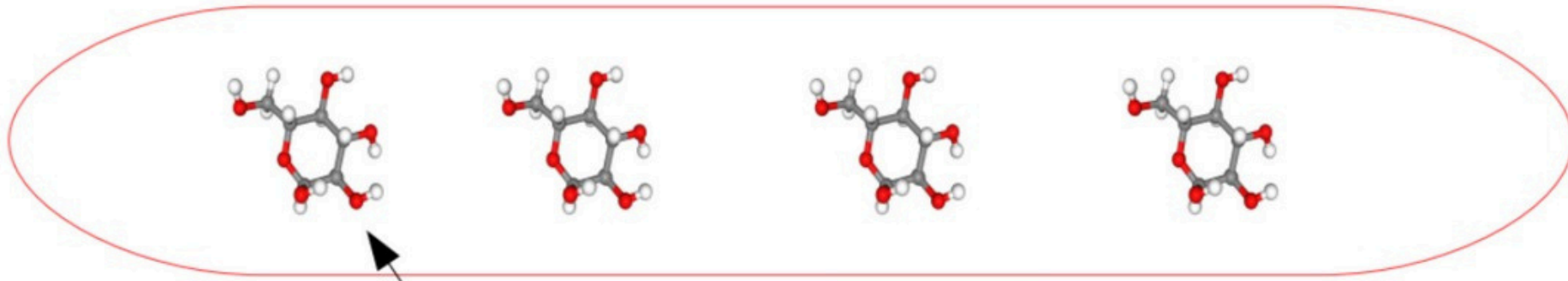


Lehmann mesure la glycémie chez trois chiens à jeun ou nourris avec différents aliments. Après avoir ligaturé la veine porte à l'entrée du foie, il mesure la quantité de glucose après la ligature puis dans les veines hépatiques à la sortie du foie.

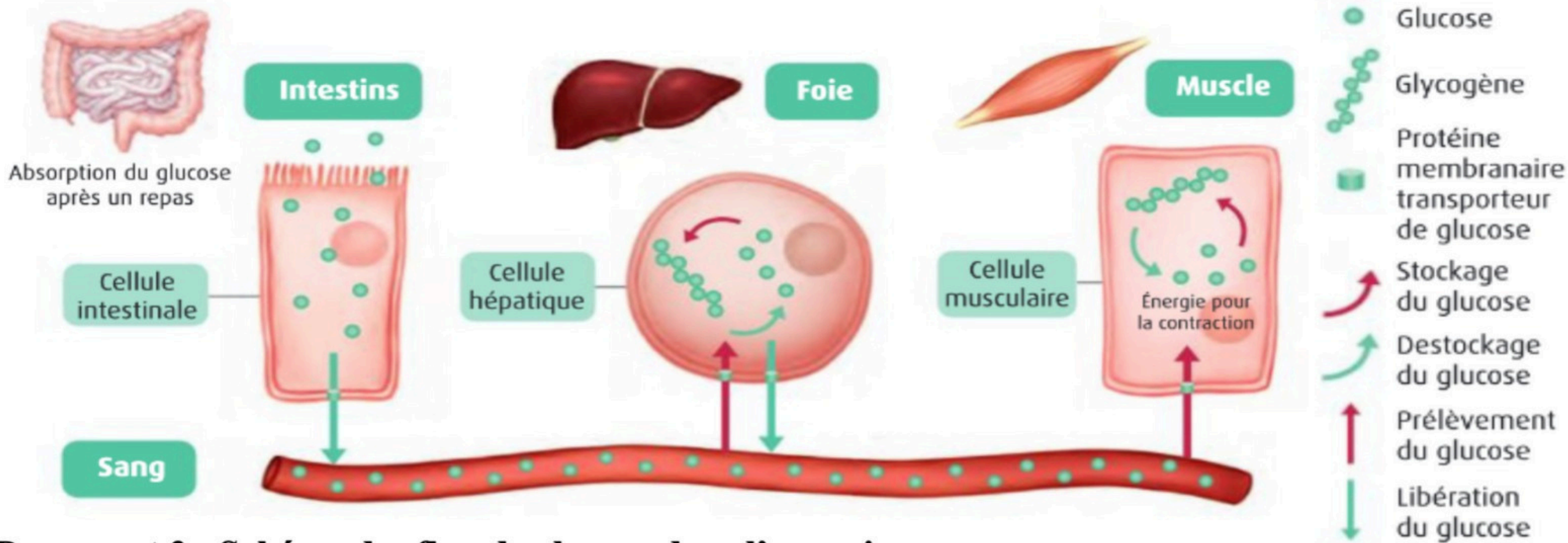


Alimentation	Quantité de sucre (en g/100 g de sang)	
	dans le sang de la veine porte (entrée du foie)	dans le sang des veines hépatiques (sortie du foie)
À jeun	0	0,764
Nourri avec de la viande	0	0,814
Nourri avec des pommes de terre cuites	traces	0,854

Les expériences de Karl Goothelf Lehmann, physiologiste allemand (1850)



Glycogénolyse



Document 2 : Schéma des flux de glucose dans l'organisme.



Bilan: Afin de produire l'énergie nécessaire à la contraction, les cellules musculaires reçoivent un flux de glucose sanguin, d'intensité croissante avec le degré d'activité de l'organisme. Ce flux de glucose, d'origine alimentaire, est discontinu et se fait l'absorption des produits de la digestion.

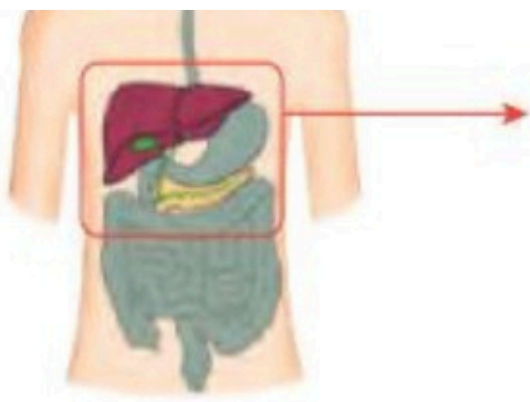
Le glucose est stocké dans le foie et les muscles sous forme de glycogène.

Le foie peut libérer dans le sang le glucose obtenu en hydrolysant le glycogène accumulé. Le foie a un rôle régulateur : il entretient le flux de glucose vers les muscles hors des périodes de digestion.

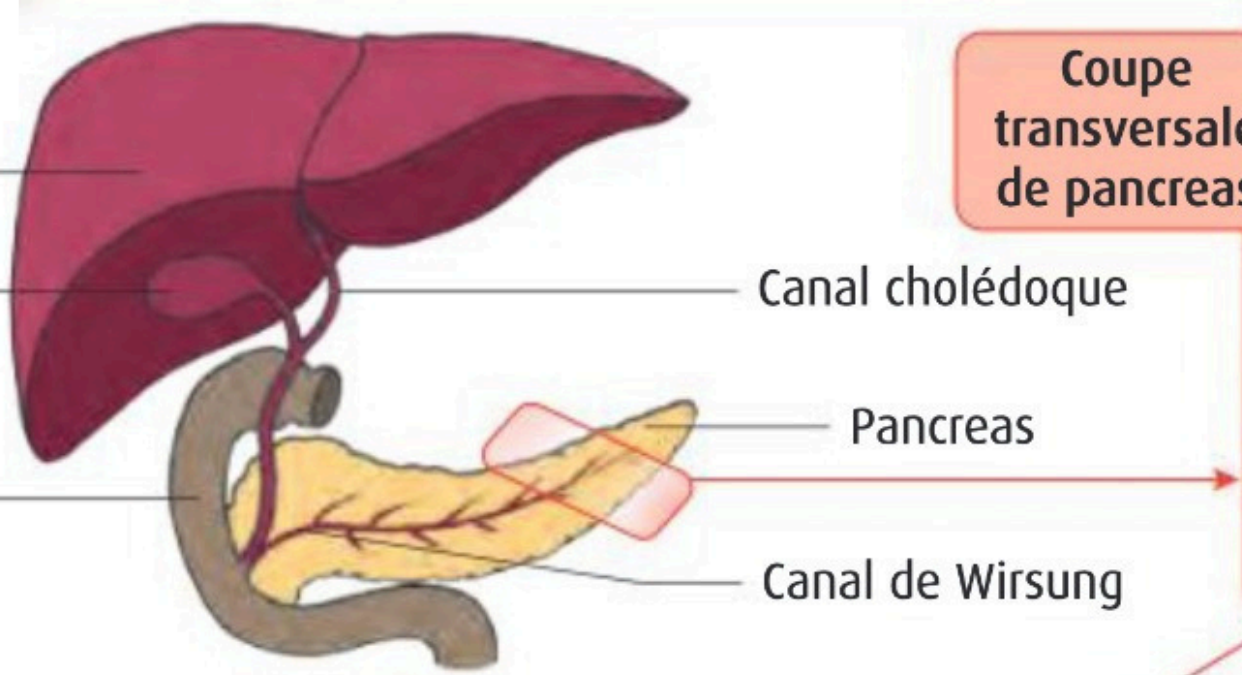
II. La régulation hormonale de la glycémie

→ A) Le pancréas, un organe régulateur de la glycémie

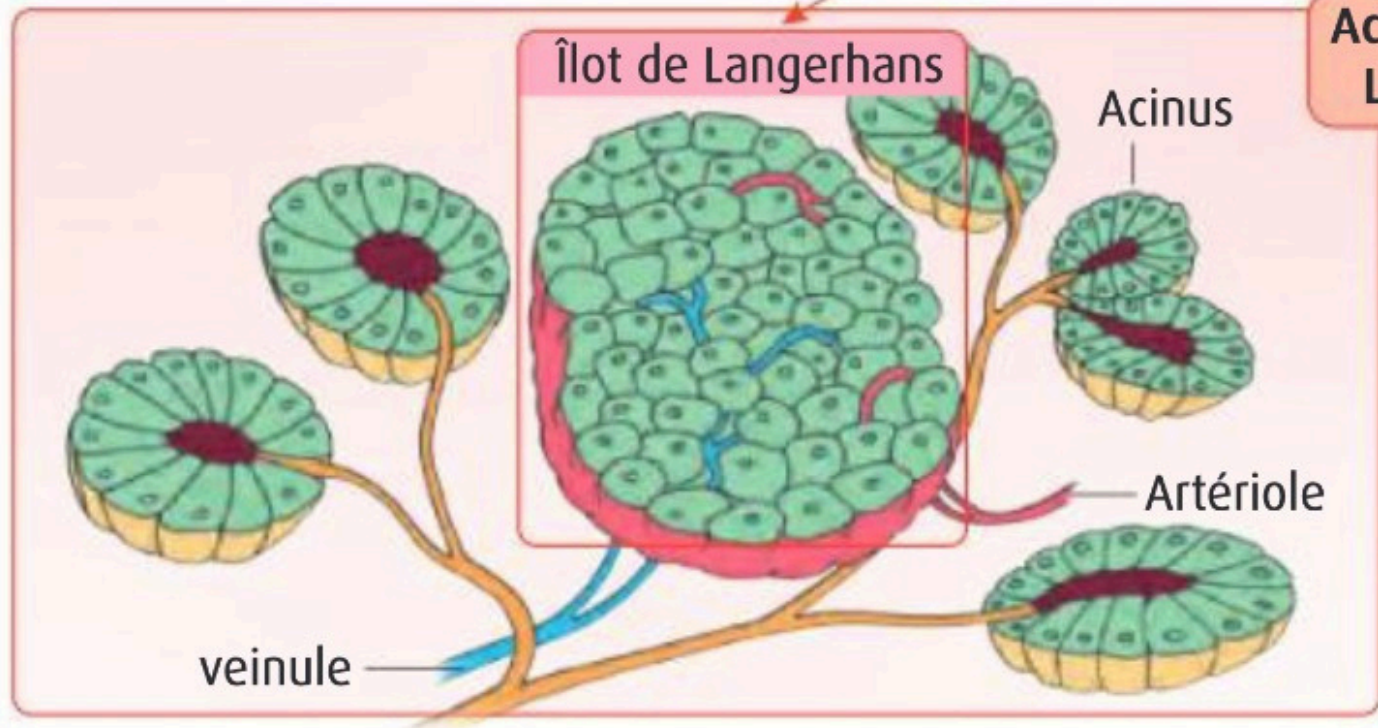
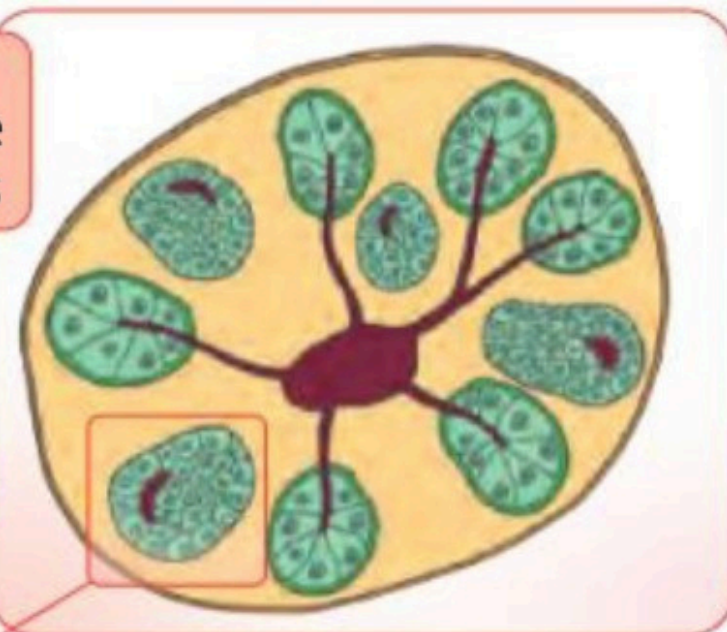




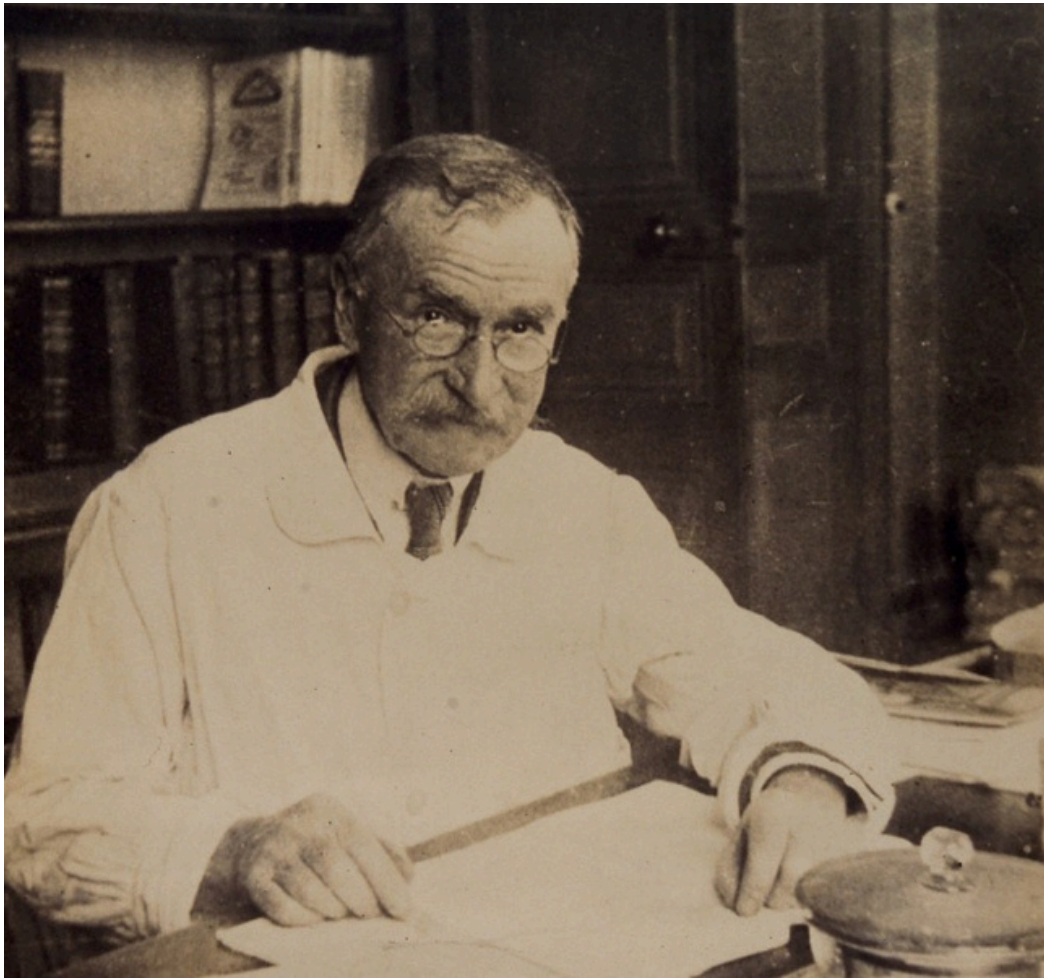
Foie
Vésicule biliaire
Duodenum



Coupe transversale de pancreas

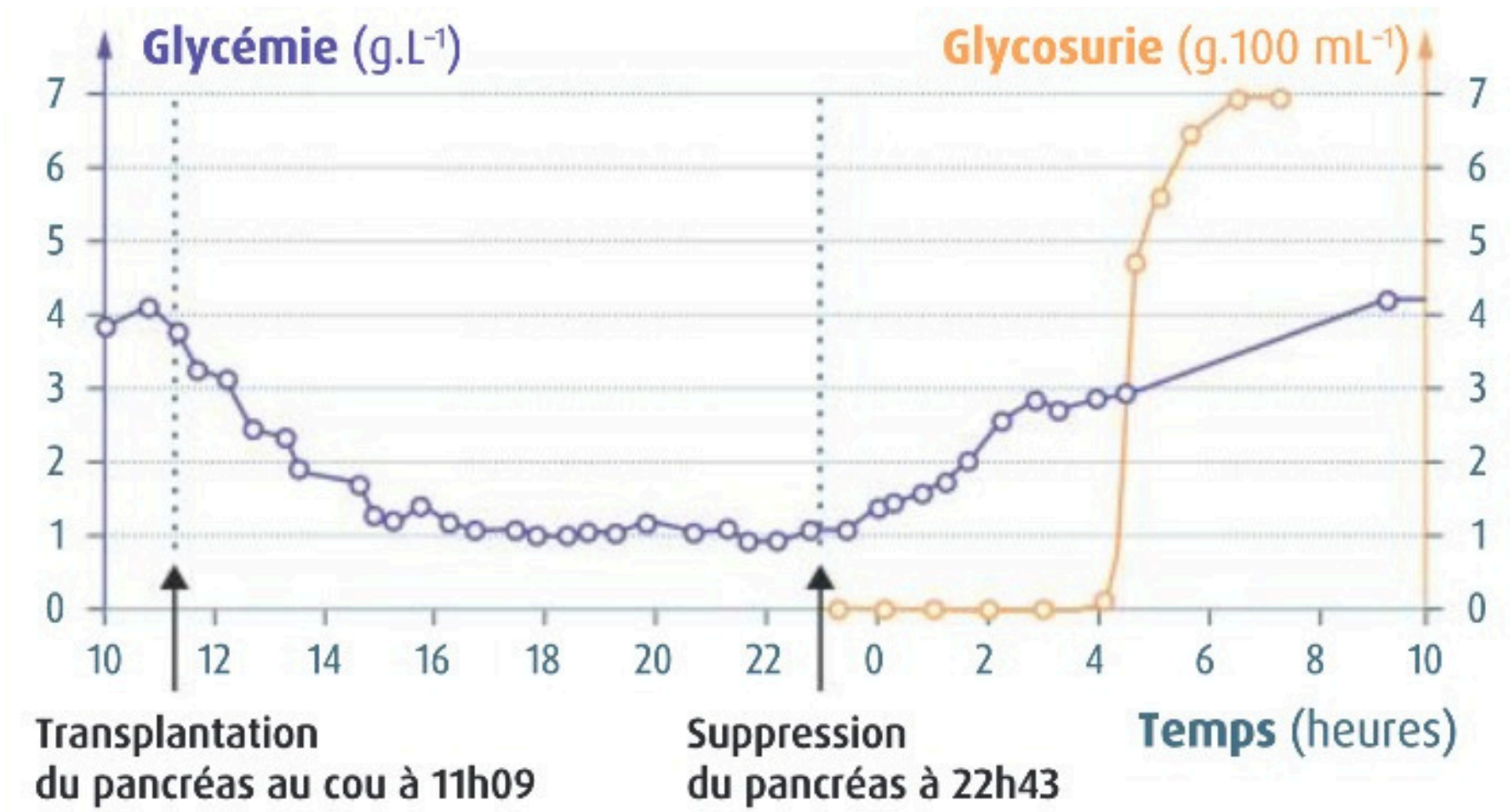


Acini et îlot de Langerhans



Expérience d'E. Hédouin (1894). Hédouin réalise une ablation du pancréas chez un chien, puis transplante une partie du pancréas sous la peau de l'animal en reconnectant les vaisseaux sanguins. Après 11 heures, il pratique l'ablation du greffon. La glycémie est suivie pendant toute la durée de l'expérience et la glycosurie (présence de glucose dans les urines) est mesurée après l'ablation du greffon.

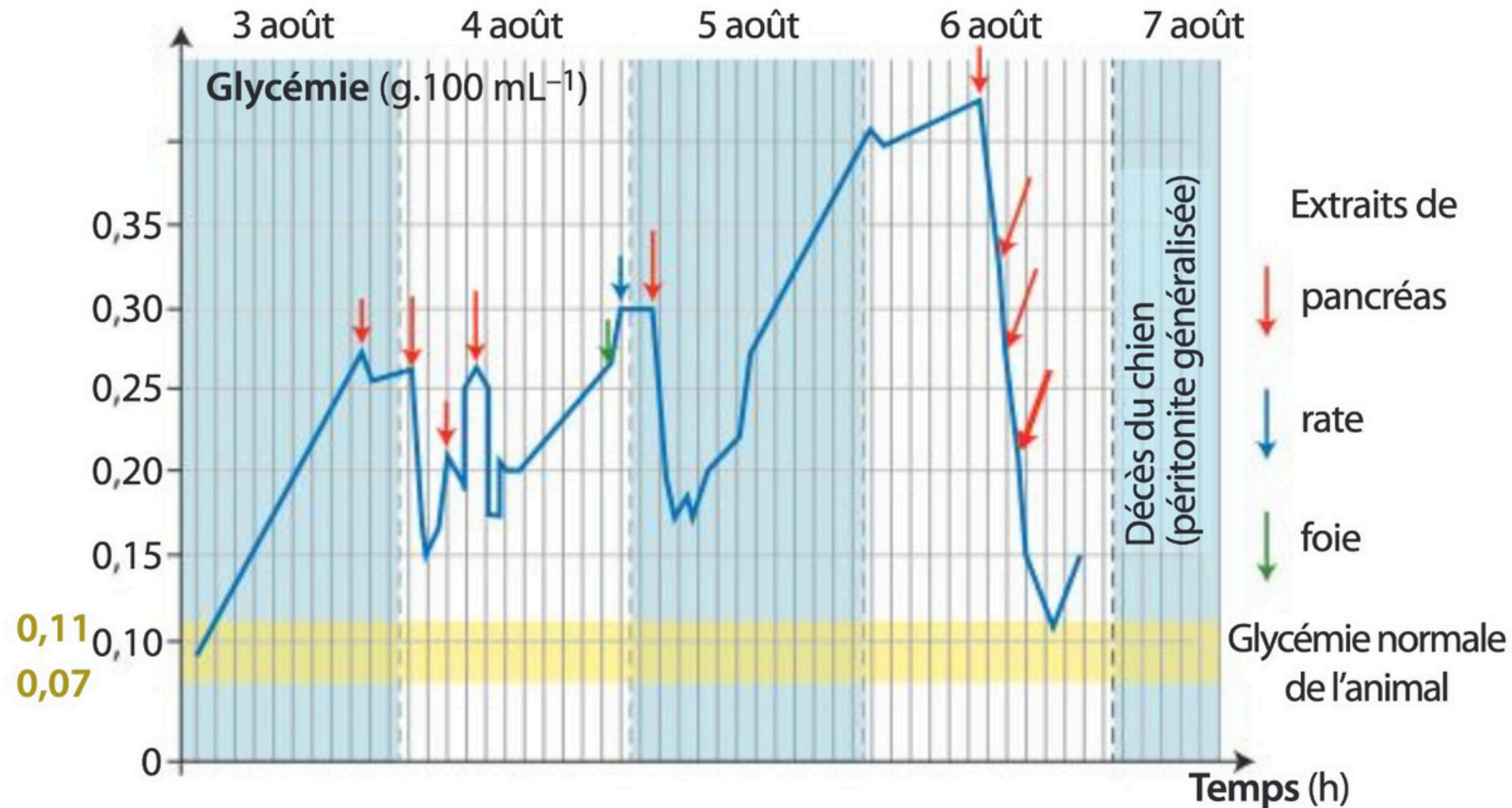
Opération menée sur le chien	Valeurs de la glycémie (en g.L ⁻¹)
Aucune opération	1
Ablation du pancréas	4
Greffe du pancréas dans le cou de l'animal avec raccord à la circulation sanguine	1
Ablation de la greffe	4

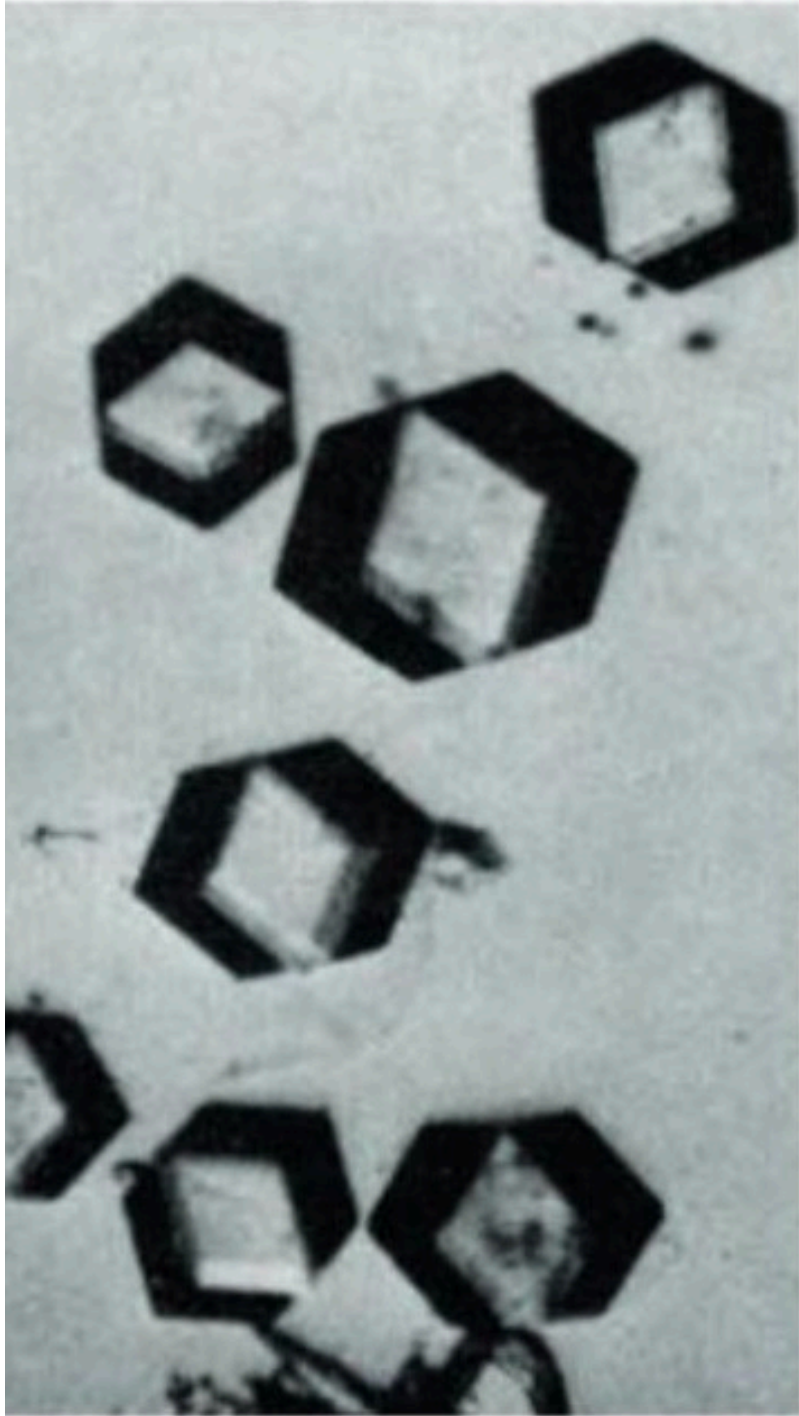




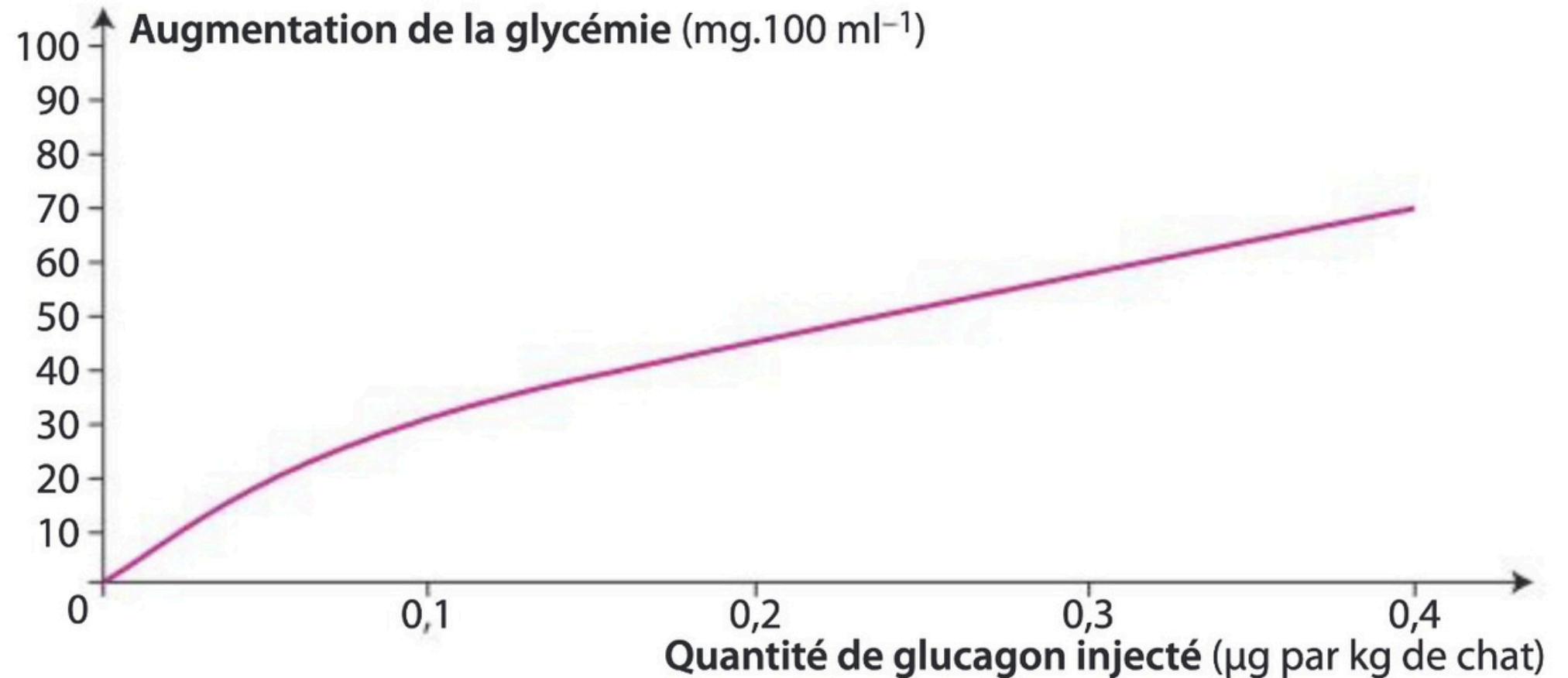
Best et Banting

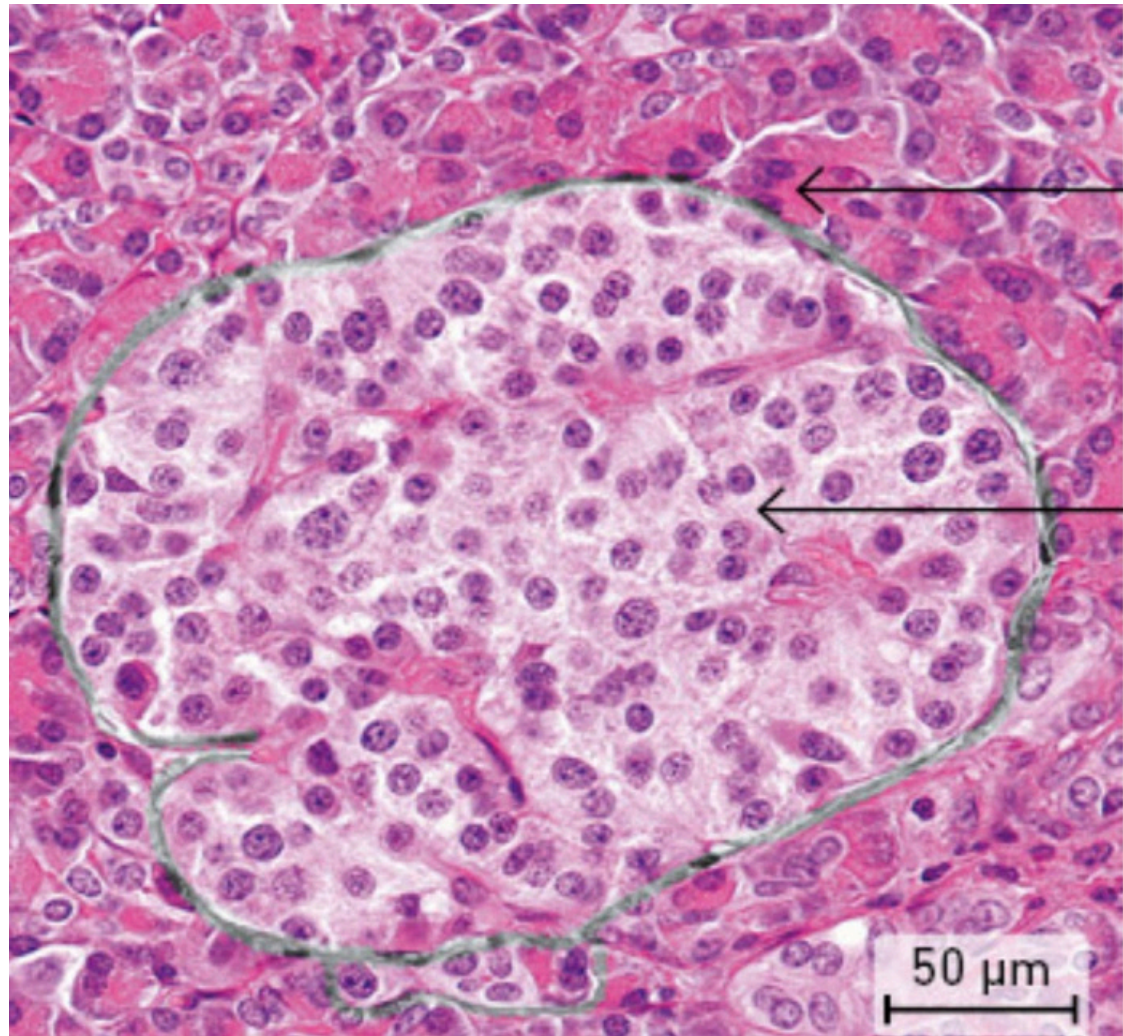
En 1921, après de nombreuses expérimentations sur des chiens, Best et Banting (prix Nobel de médecine en 1923) parviennent à extraire des sécrétions **endocrines** du pancréas. Pour éprouver leur efficacité, ils les injectent à des chiens dont le pancréas a été enlevé. Ces sécrétions contiennent une molécule qu'ils appelleront l'islétine et qui prendra plus tard le nom d'**insuline**.





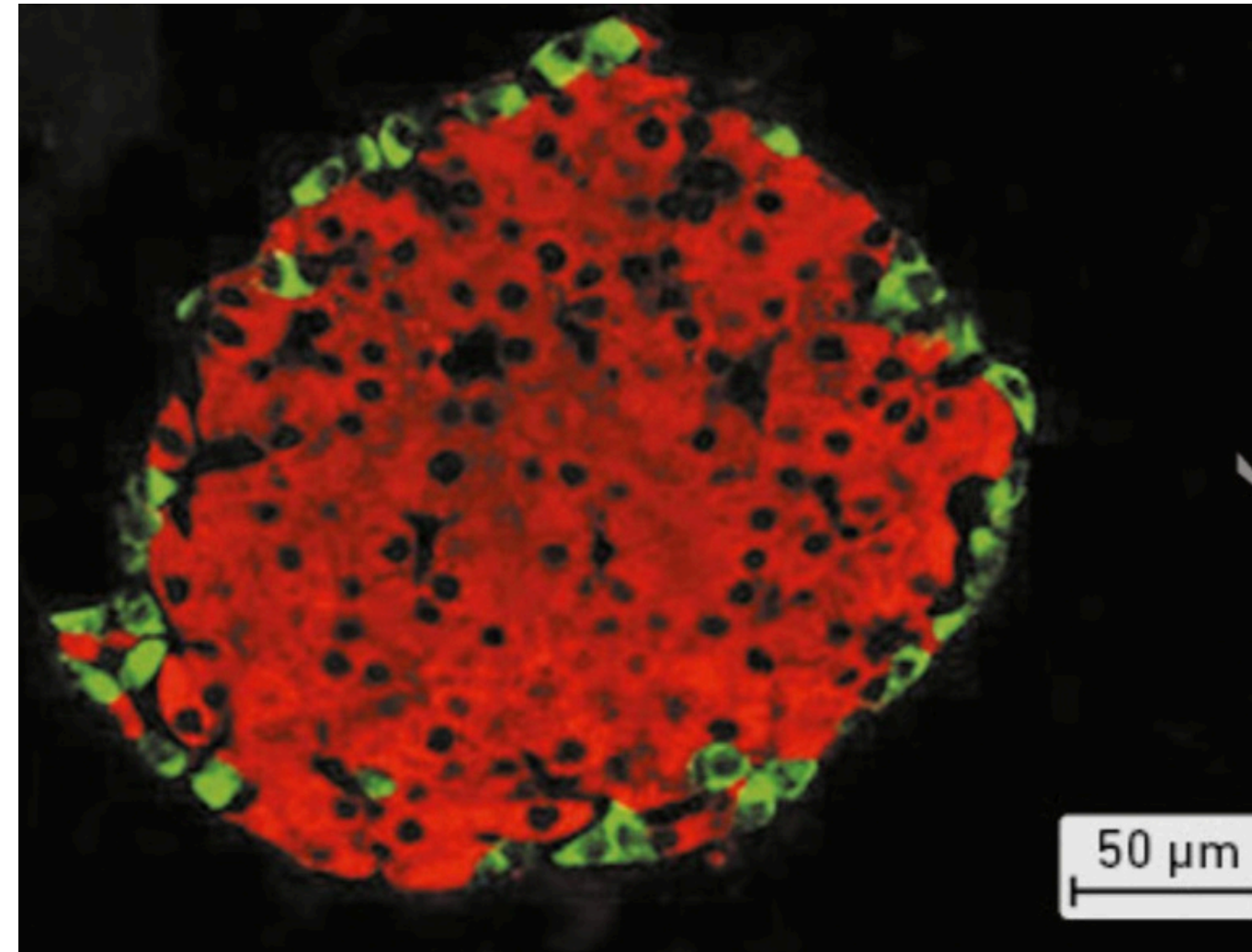
Dans les premiers cas de traitement de **diabète** par injection d'extraits pancréatiques, on a observé dans un premier temps une augmentation brève de la glycémie suivie d'une diminution importante attendue due à l'action de l'insuline. Une hypothèse a été formulée : les extraits pancréatiques étaient incomplètement purifiés et contenaient une autre substance hormonale.





Cellules sécrétant
des enzymes
digestives

Îlot
de Langerhans

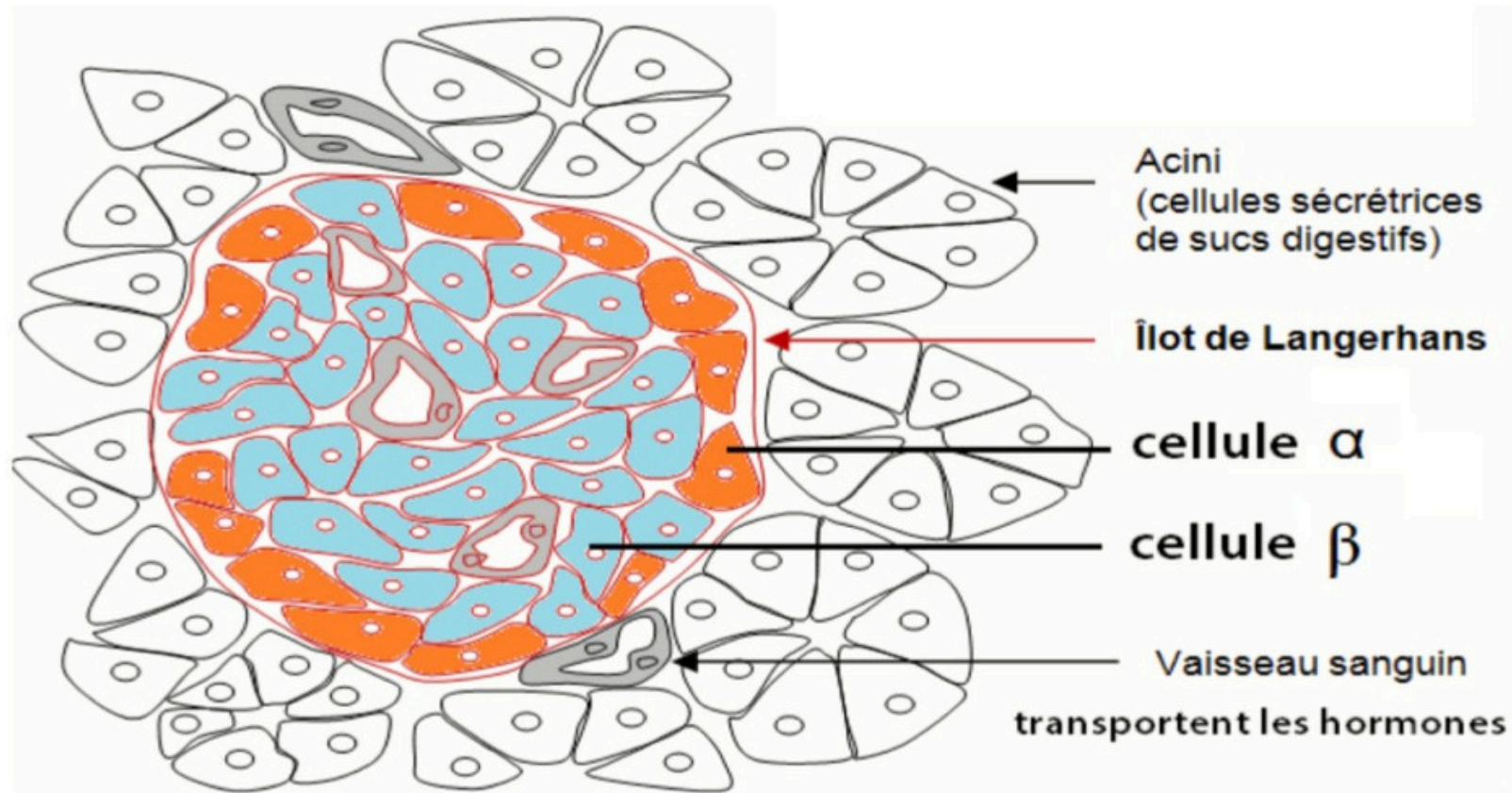


Immunomarquage du glucagon (vert) et de l'insuline (rouge) dans un îlot de Langerhans (MO).

Les cellules sécrétrices d'insuline sont appelées cellules β et les cellules sécrétrices de glucagon sont des cellules α .



ARGUMENT : Schéma de l'organisation de l'îlot de Langerhans.



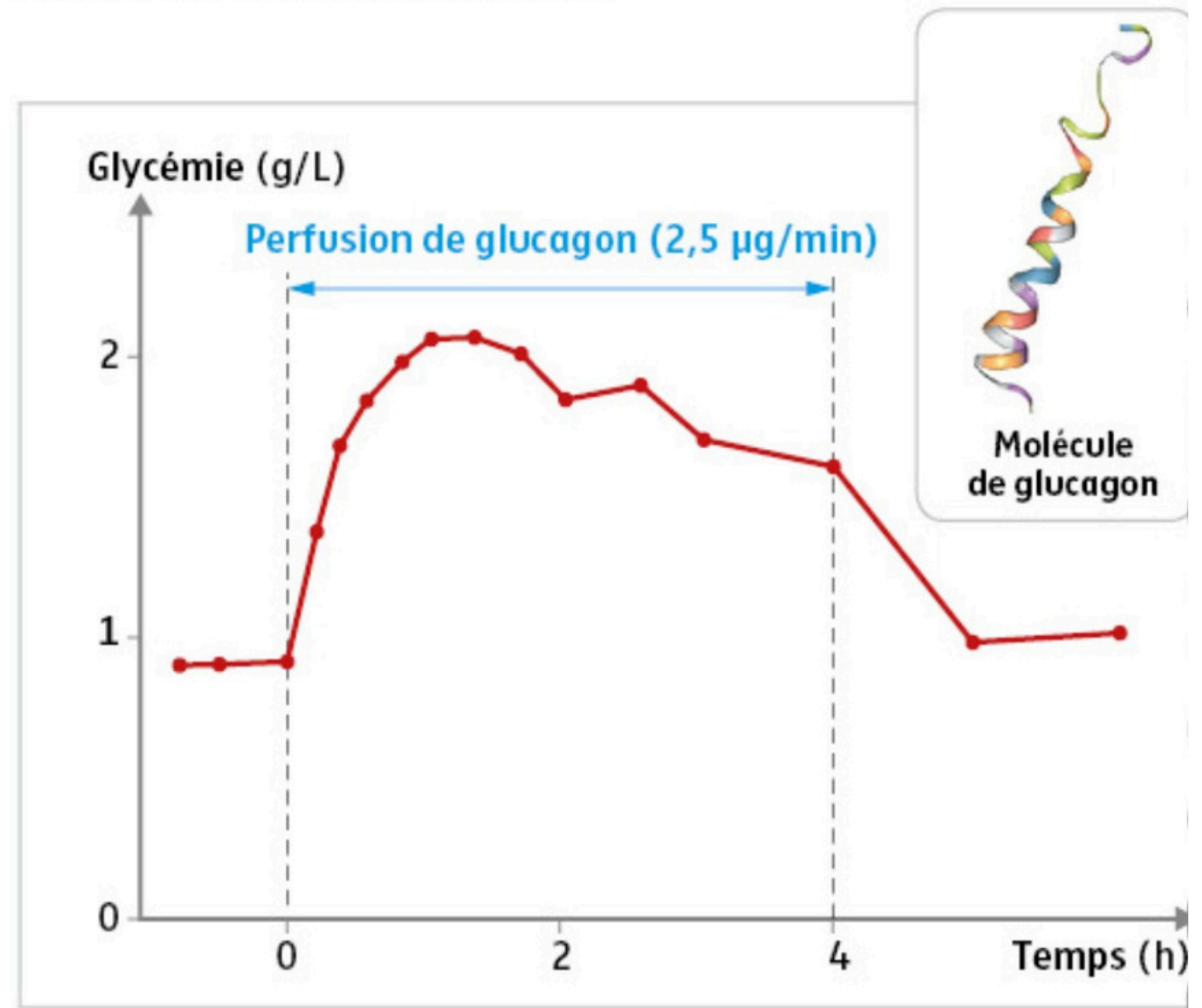
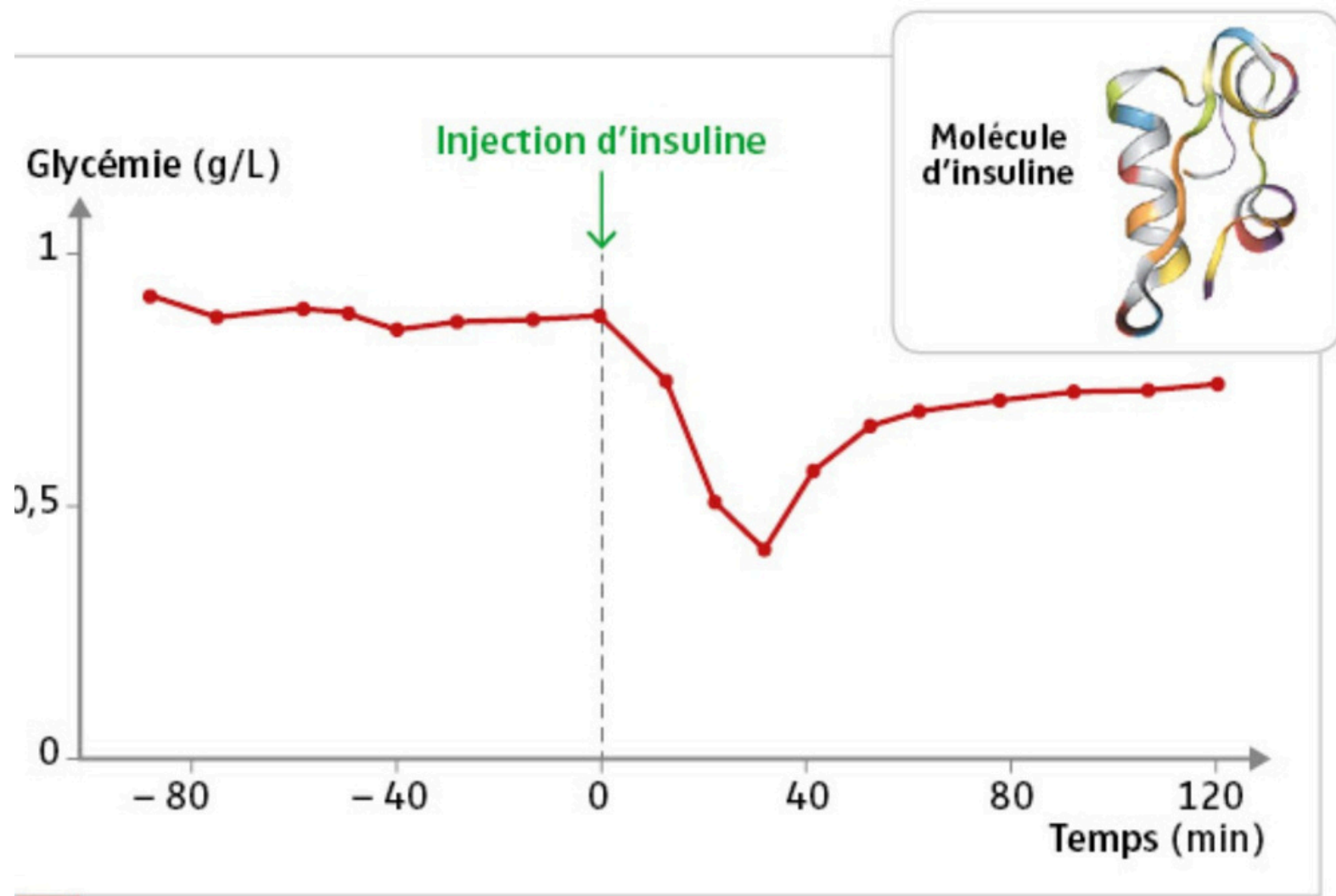
Document 3 : Schéma de l'organisation de l'îlot de Langerhans dans le pancréas.

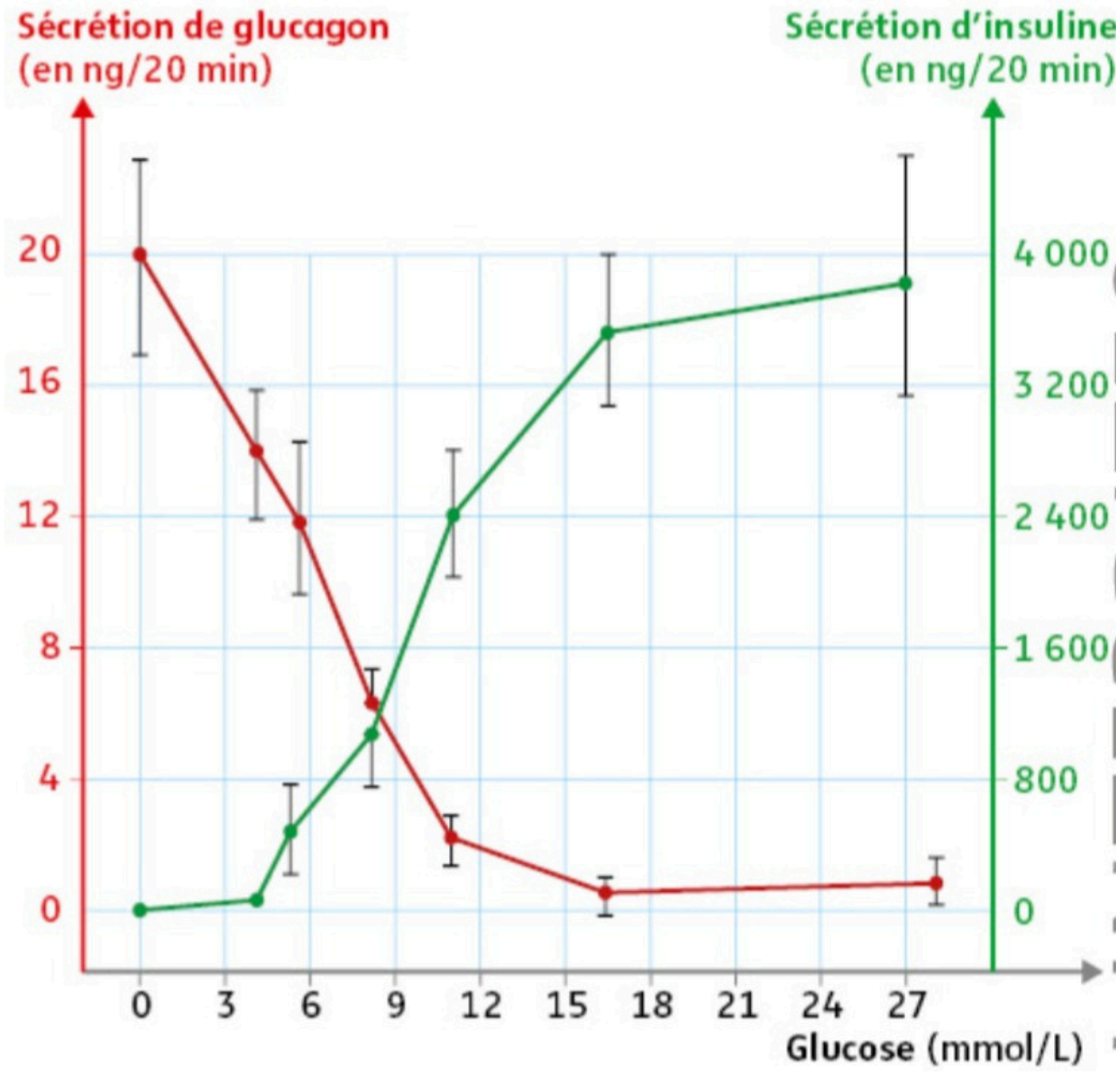
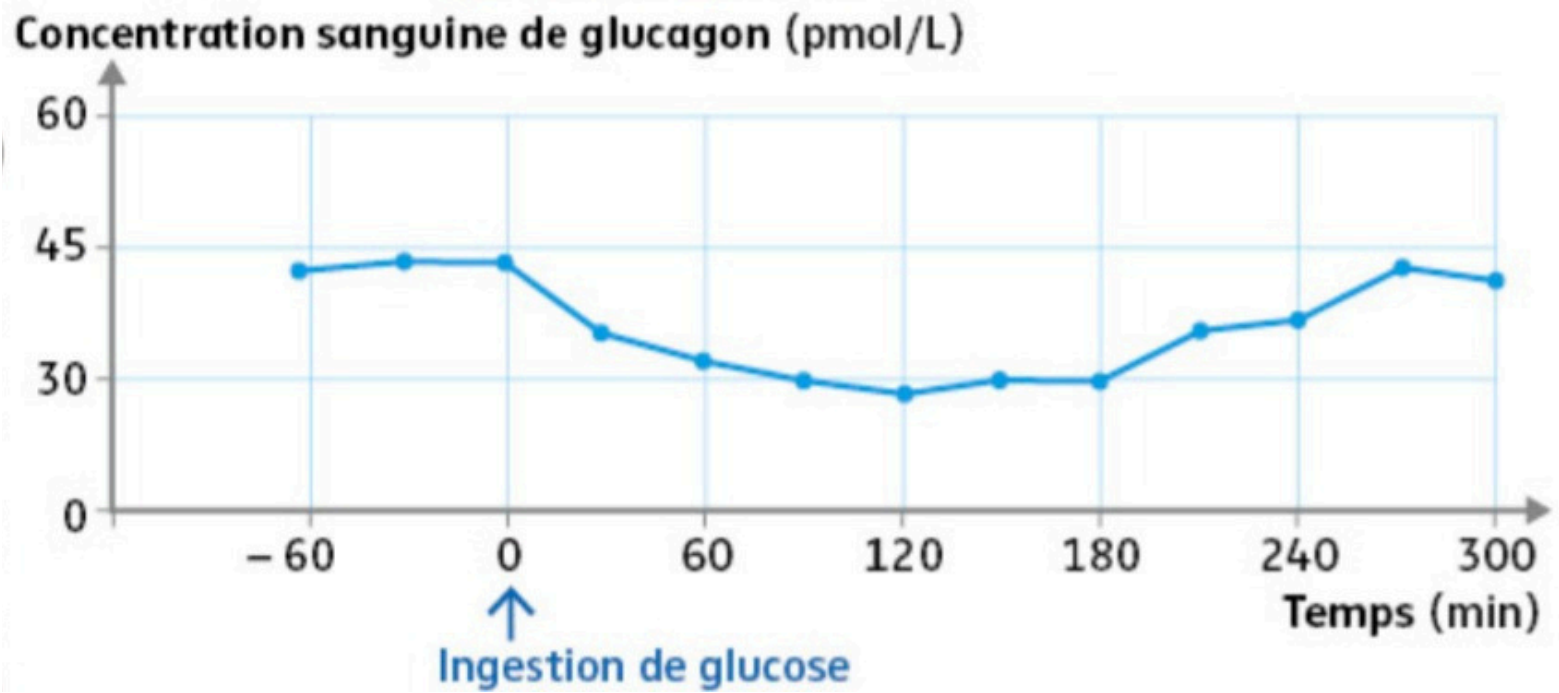
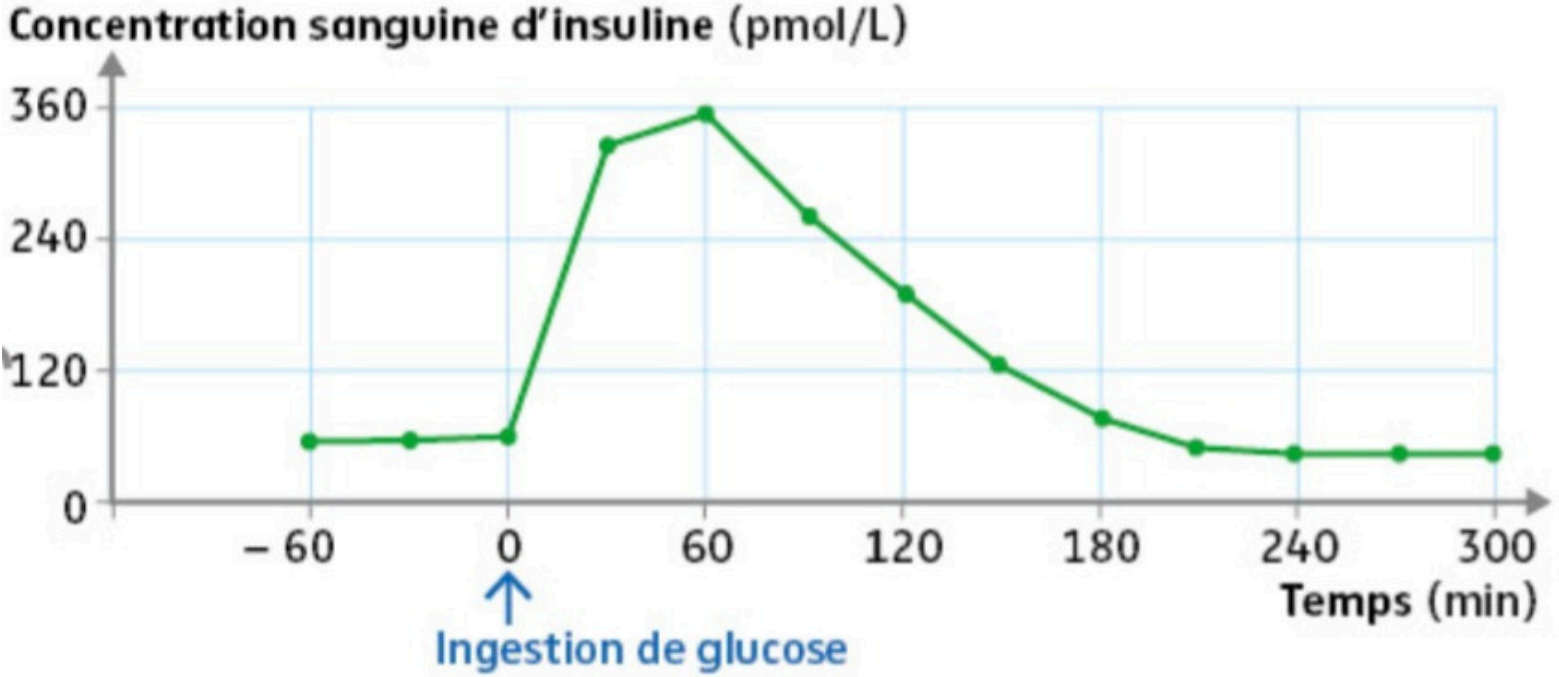
II. La régulation hormonale de la glycémie

A) Le pancréas, un organe régulateur de la glycémie

→ B) Les mécanismes de régulation de la glycémie







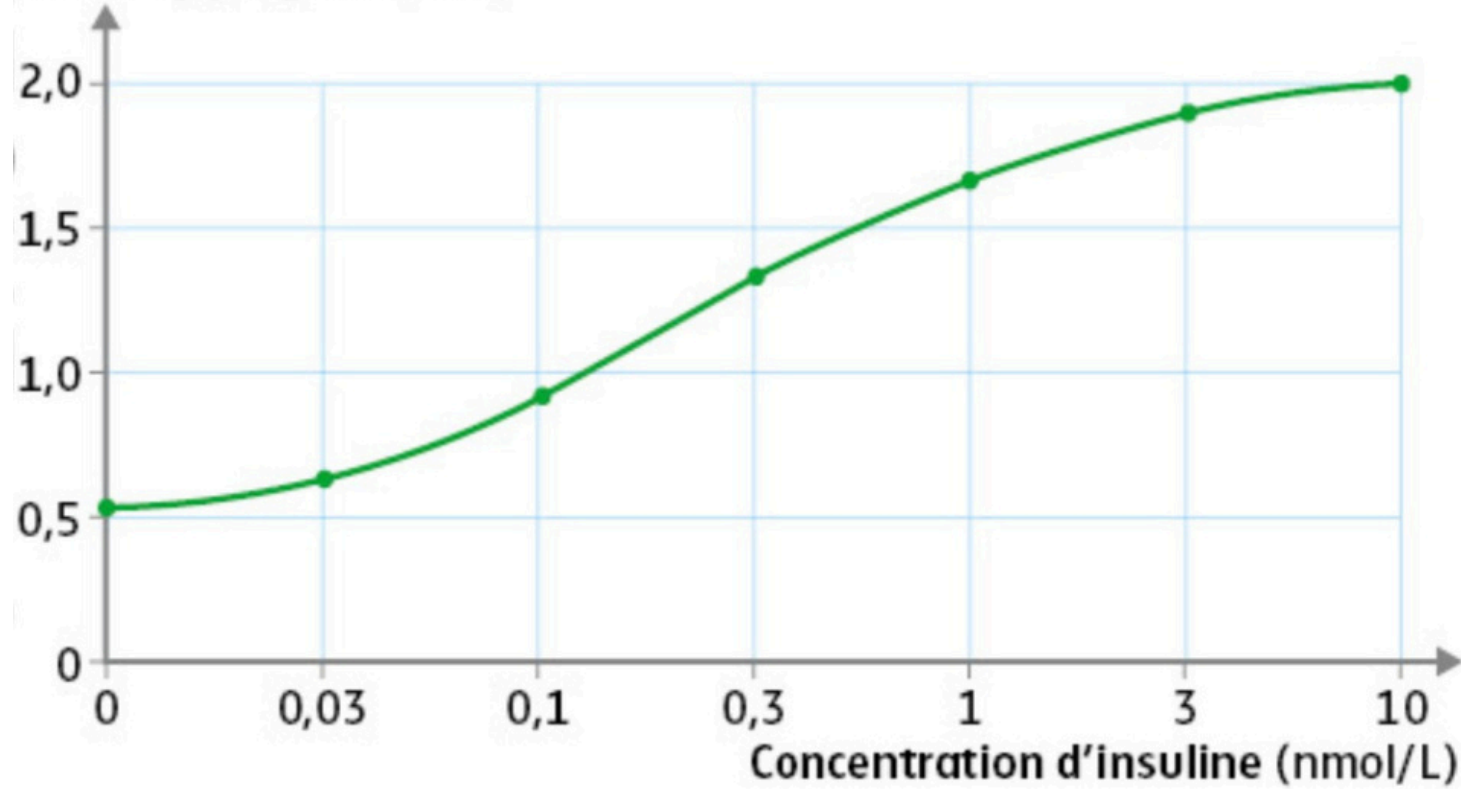
	Insuline radioactive	Glucagon radioactif
Cellules hépatiques	+	+
Cellules musculaires	+	-

+ = fixation de l'hormone sur les cellules dites « cibles ».
 - = absence de fixation de l'hormone sur les cellules.

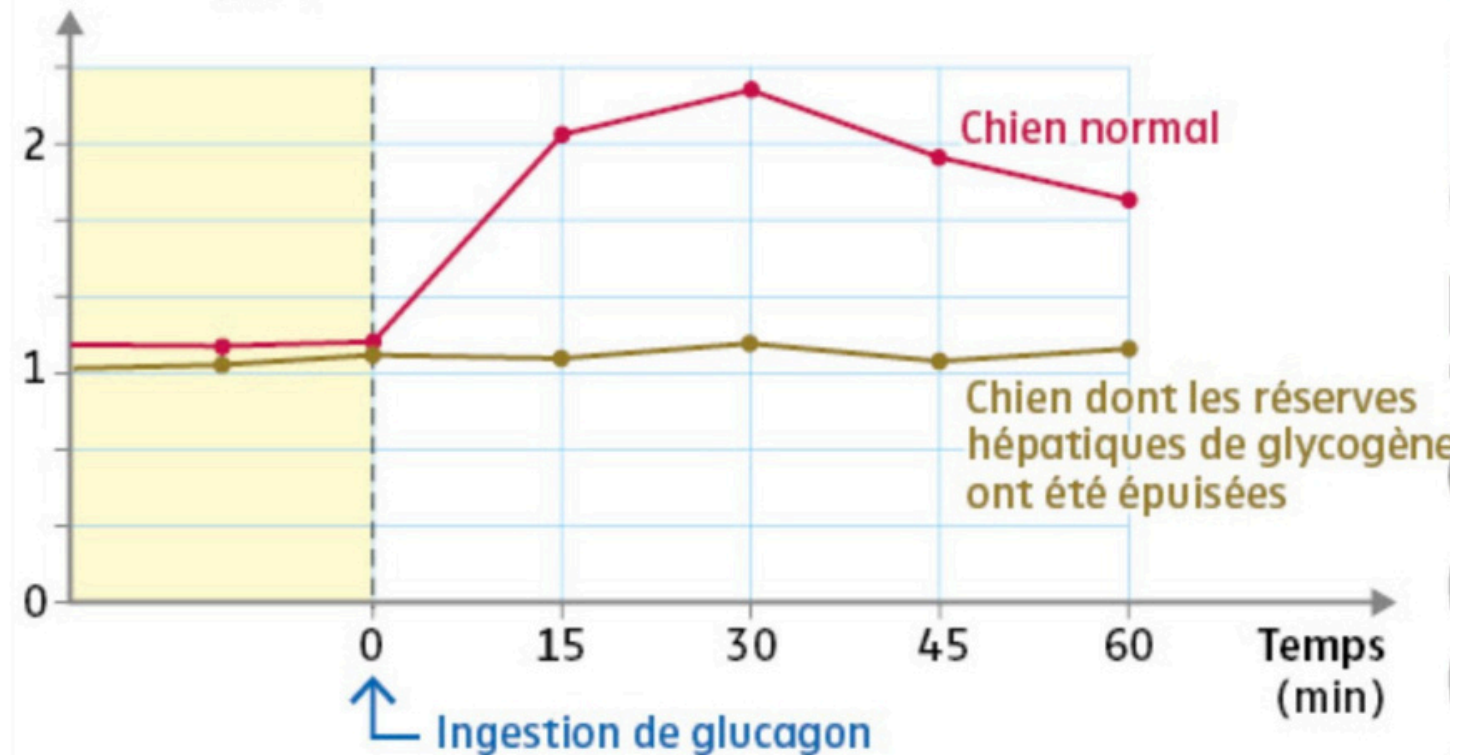
Résultats de l'incubation des cellules hépatiques et des cellules musculaires avec de l'insuline et du glucagon radioactifs.

La fixation de l'hormone n'est possible que si la cellule possède des récepteurs spécifiques.

Incorporation du glucose radioactif dans le glycogène (U.A.)



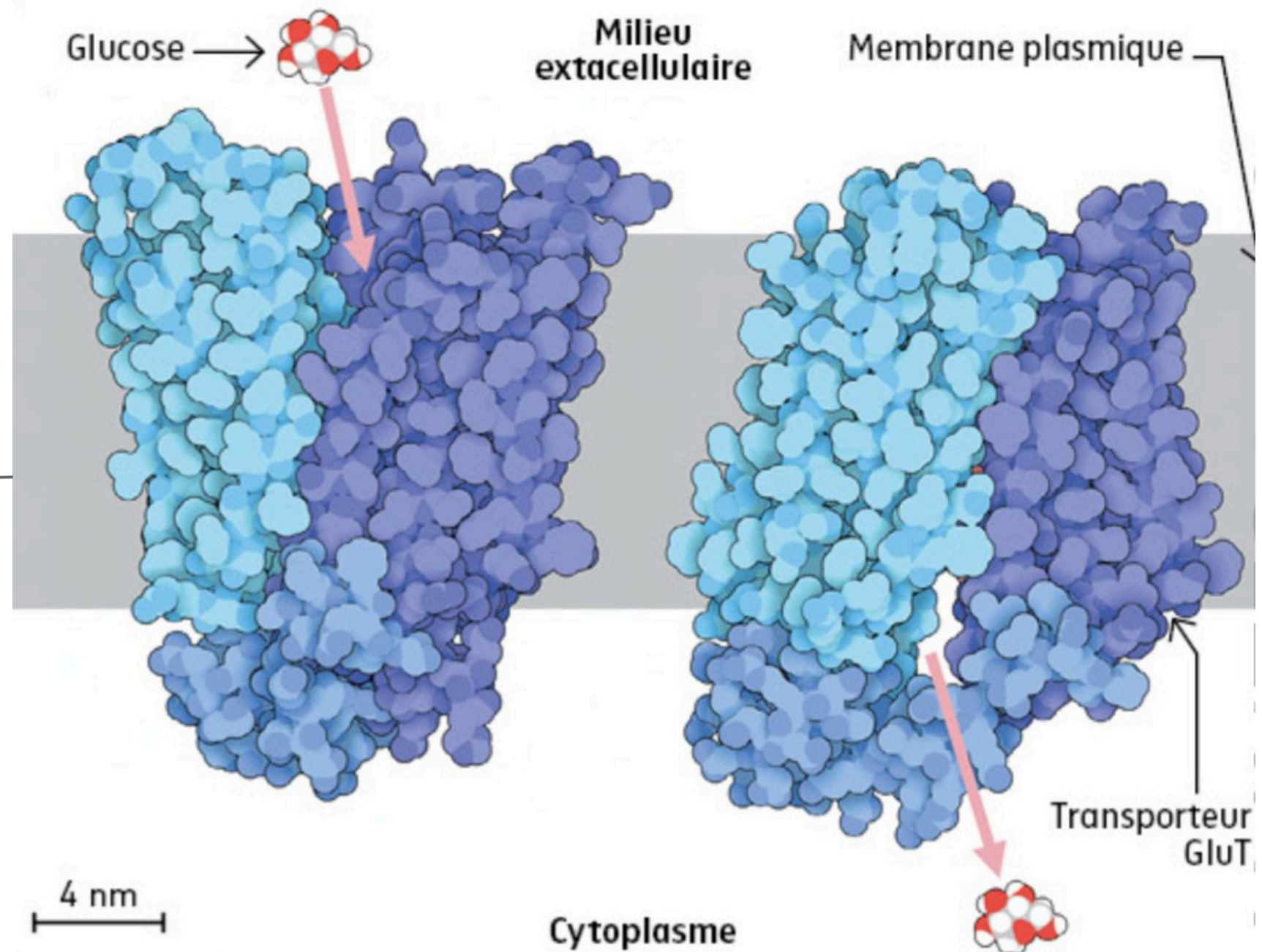
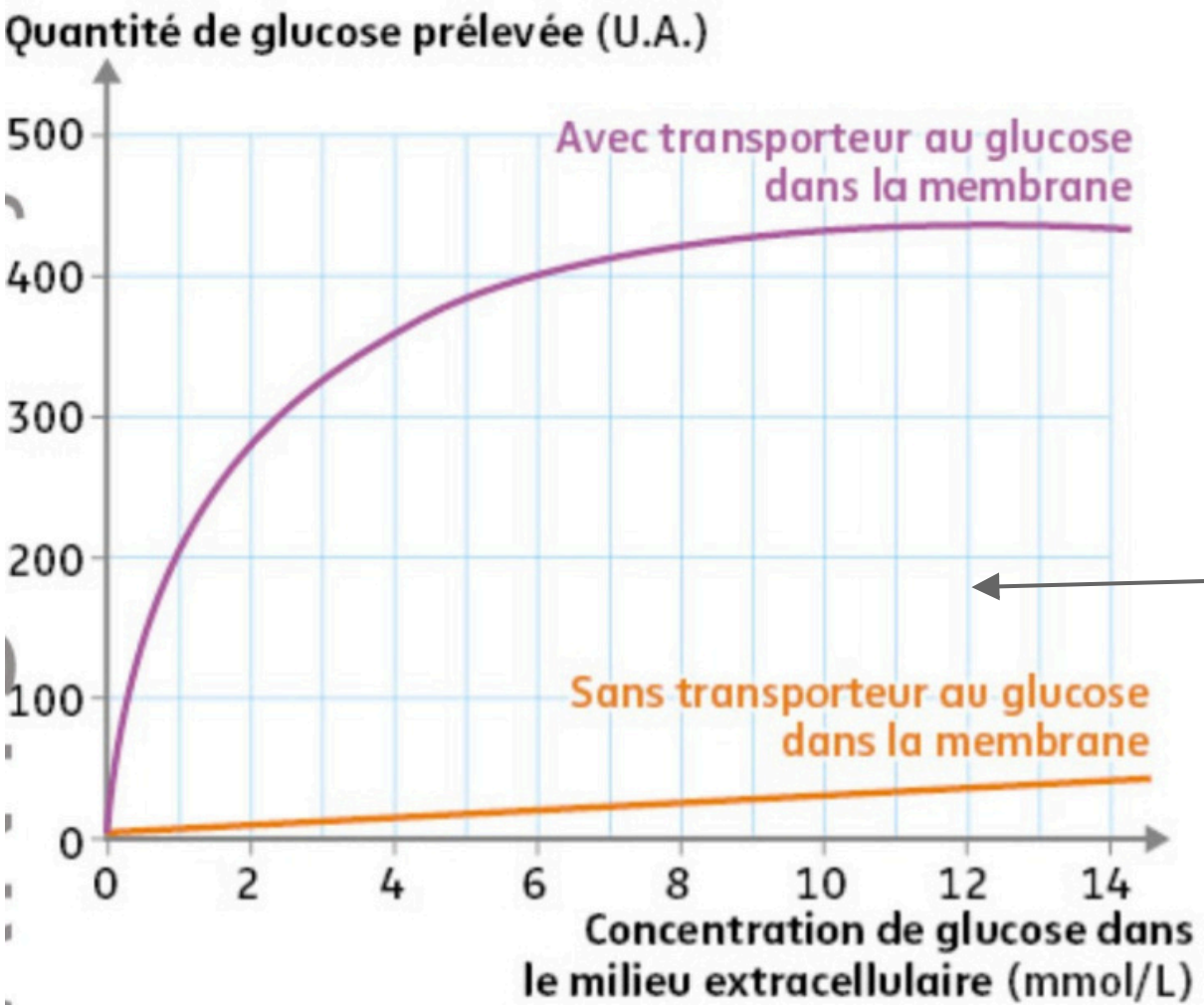
Glycémie (g/L)



Effets des hormones pancréatiques sur le foie.

Insuline = hormone hypoglycémiante qui va modifier l'activité enzymatique de ses cellules cibles (hépatocytes, myocytes et tissus adipeux) pour catalyser la glycogénogenèse et la fabrication de glycogène.

Glucagon = hormone hyperglycémiante qui va modifier l'activité enzymatique de ses cellules cibles (hépatocytes uniquement) pour catalyser la glycogénolyse et la libération de glucose dans le sang

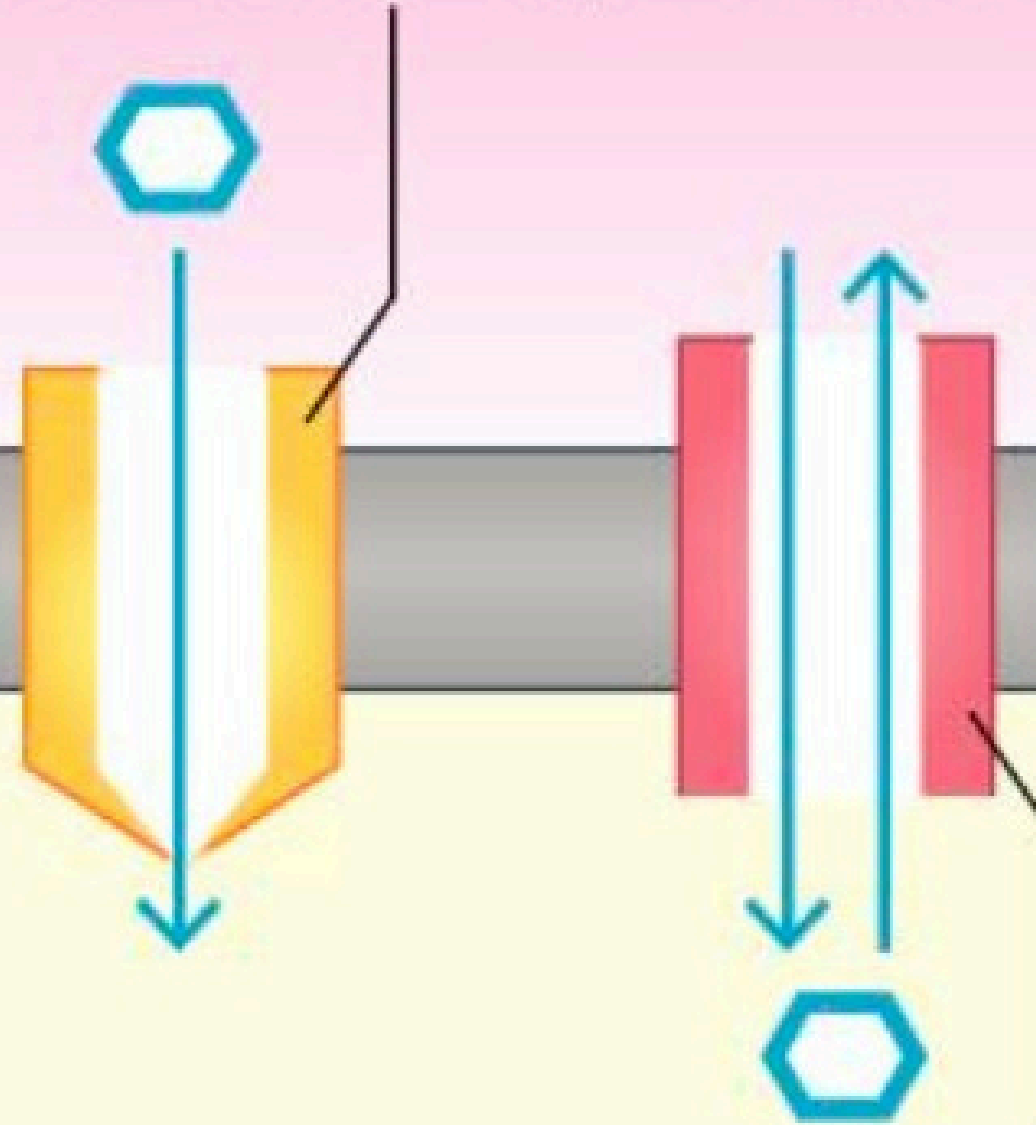


transporteur GLUT 4
(cellules musculaires, unidirectionnel)

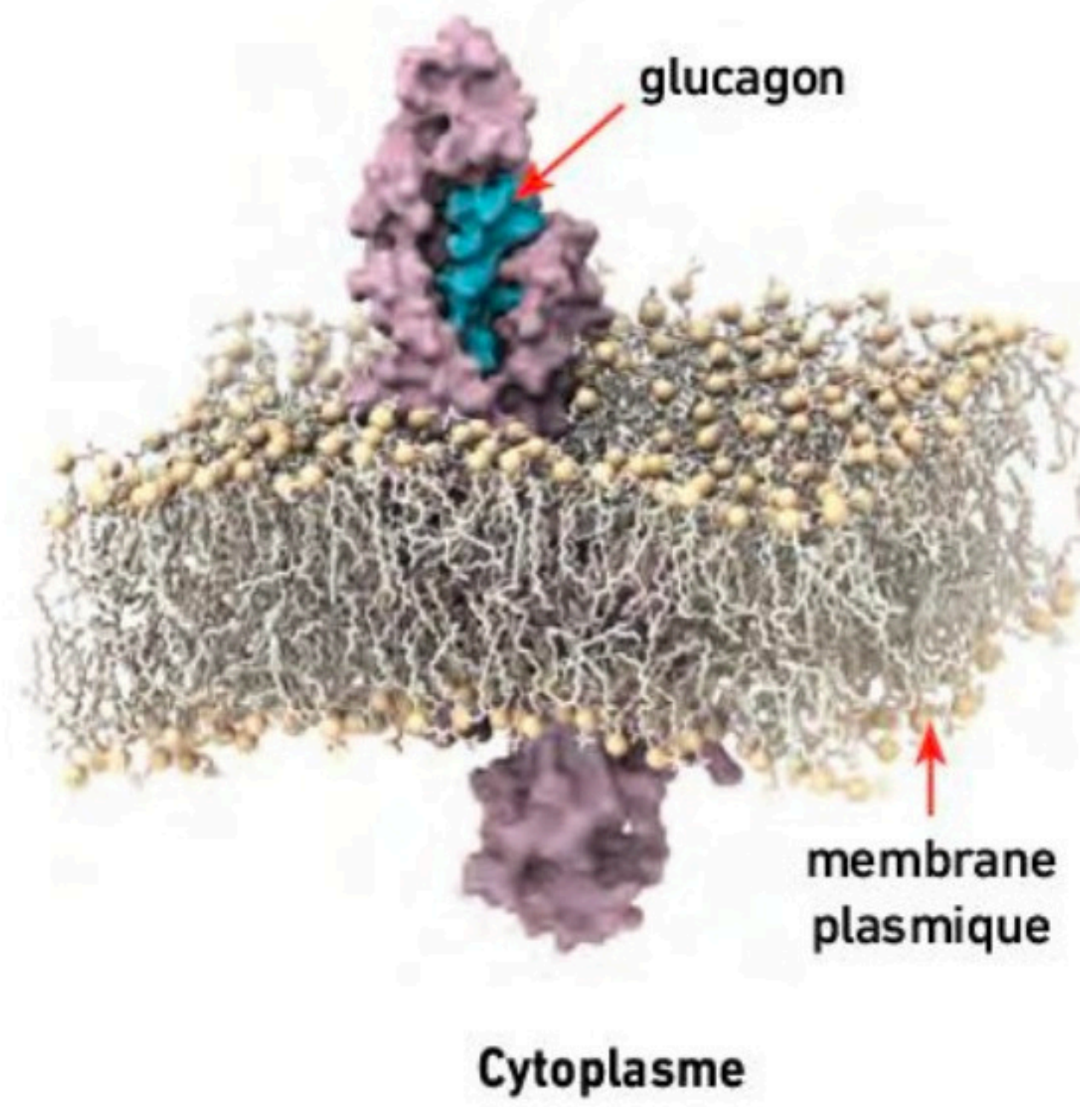
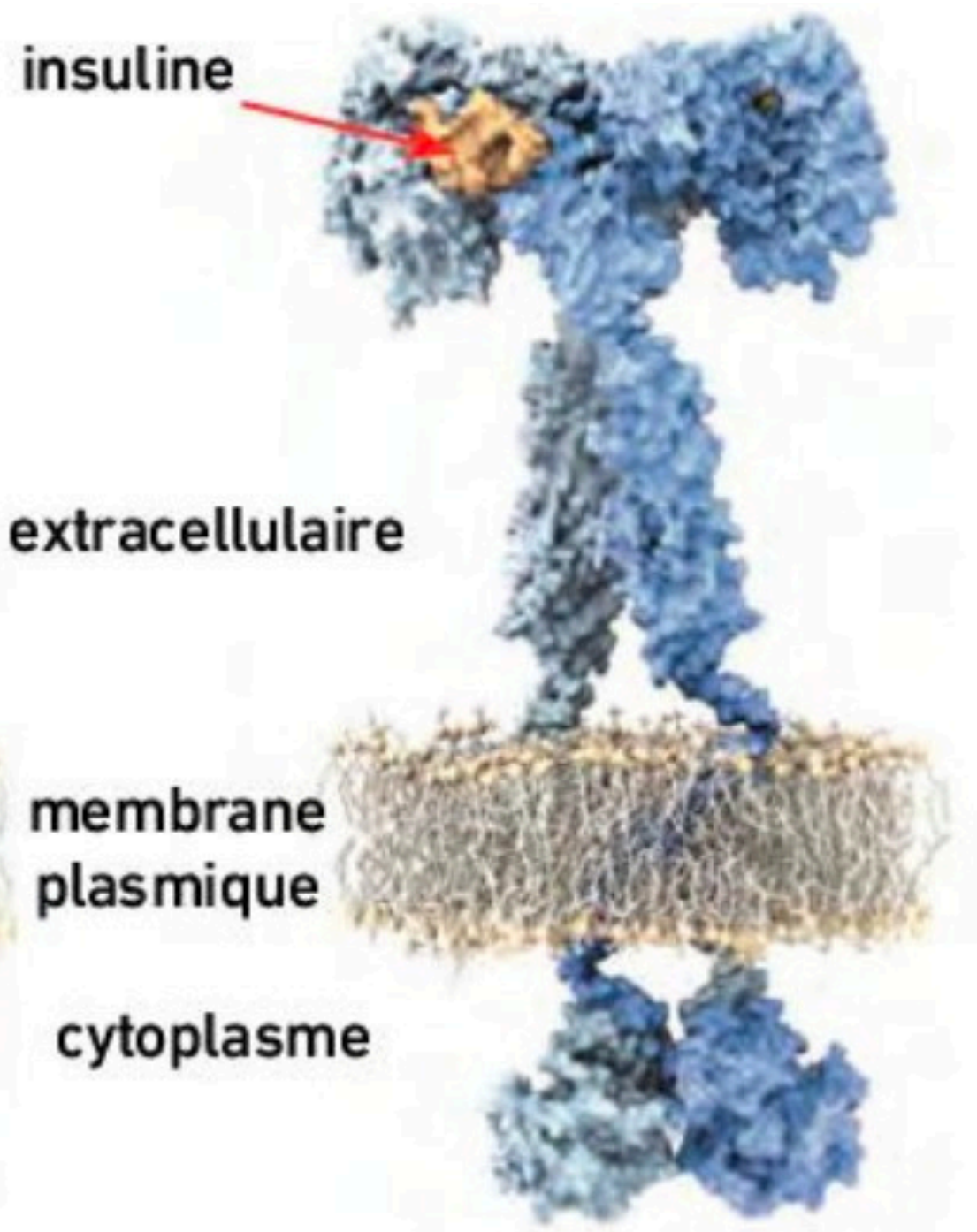
milieu extracellulaire

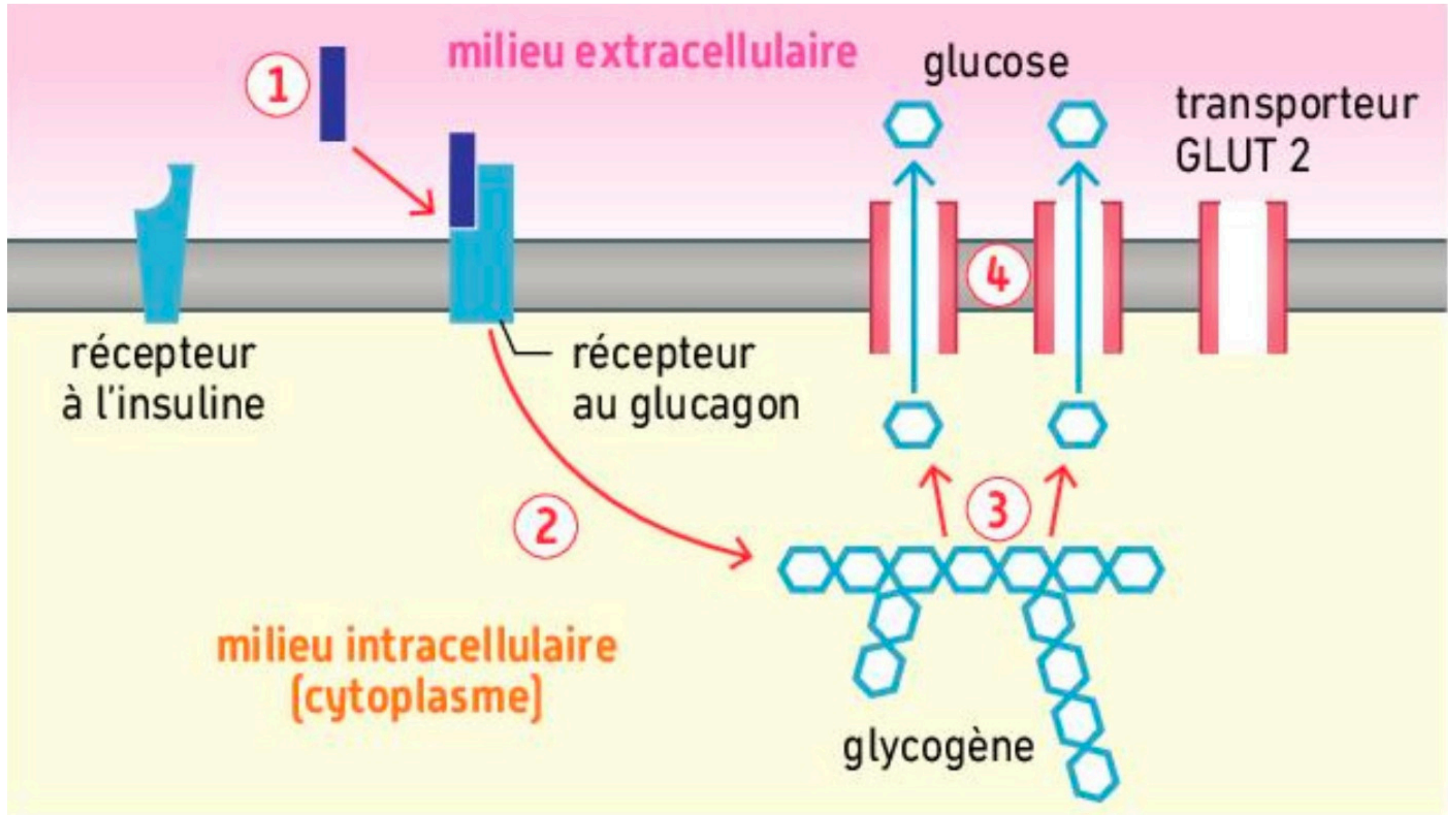
membrane plasmique

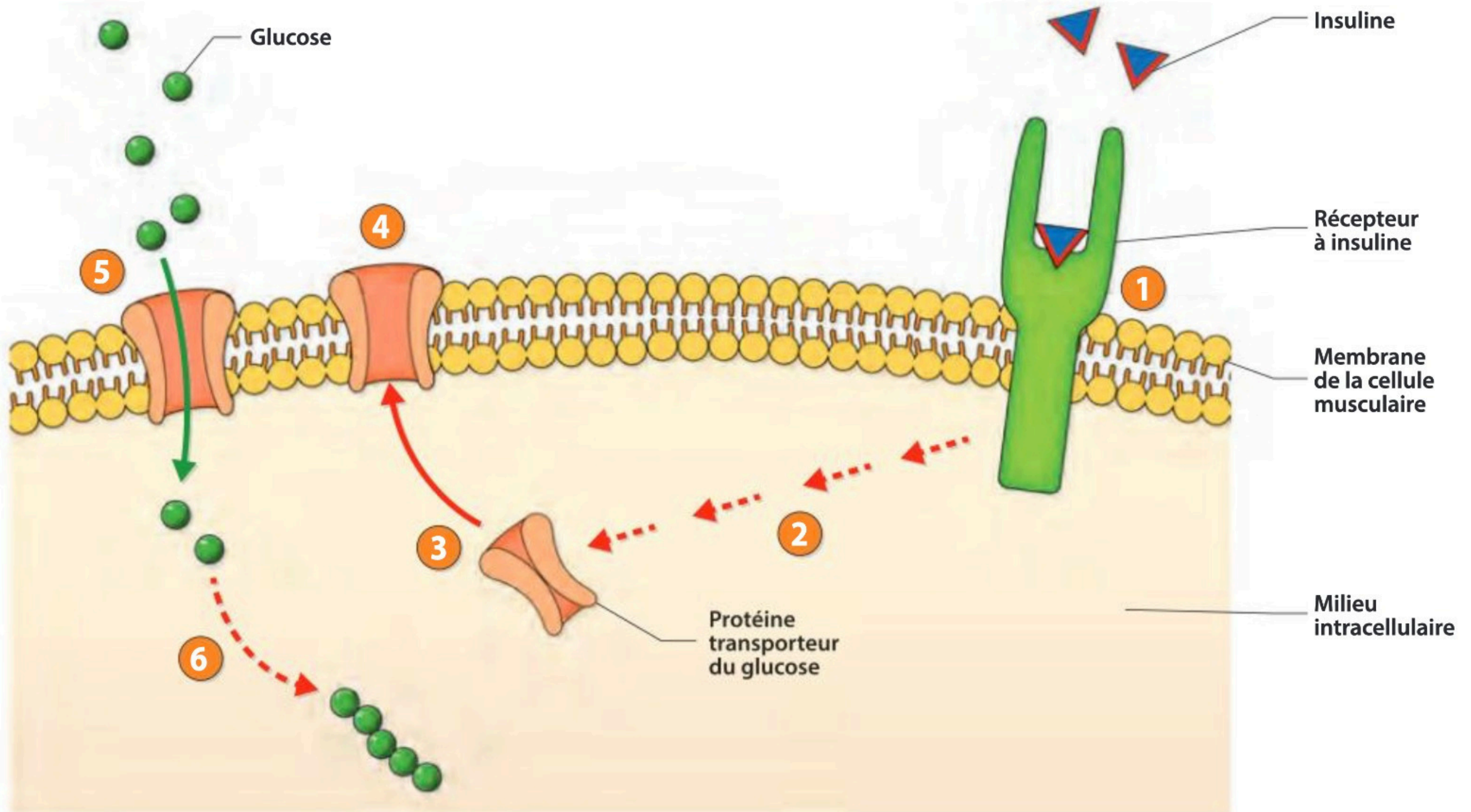
milieu intracellulaire
(cytoplasme)



transporteur GLUT 2
(cellules hépatiques, bidirectionnel)



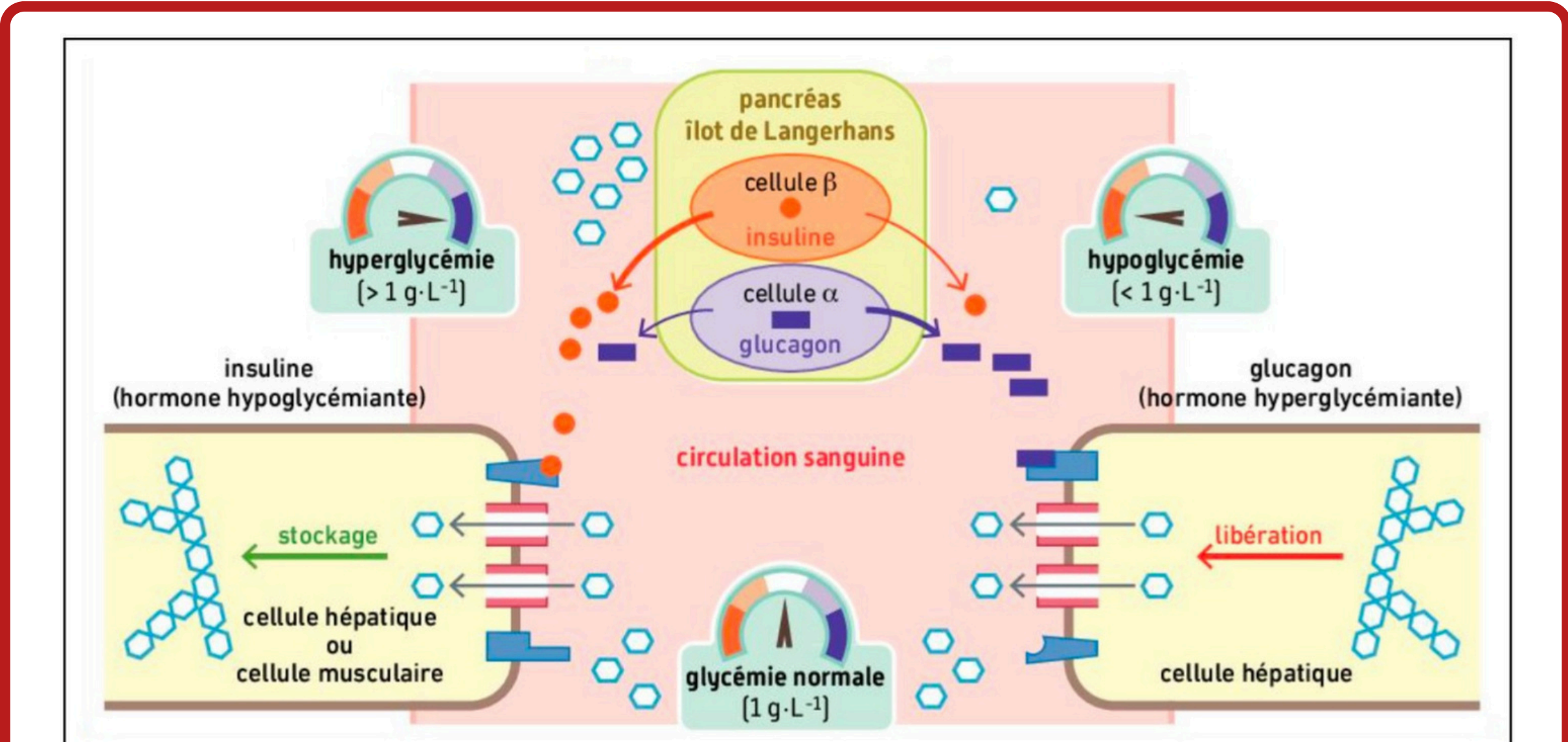




Étapes des réactions conduisant à l'entrée et la mise en réserve du glucose dans la cellule



ARGUMENT : Comparaison de la production d'hormones insuline et glucagon en fonction de la glycémie.



Document 4 : Schéma fonctionnel de la régulation de la glycémie.

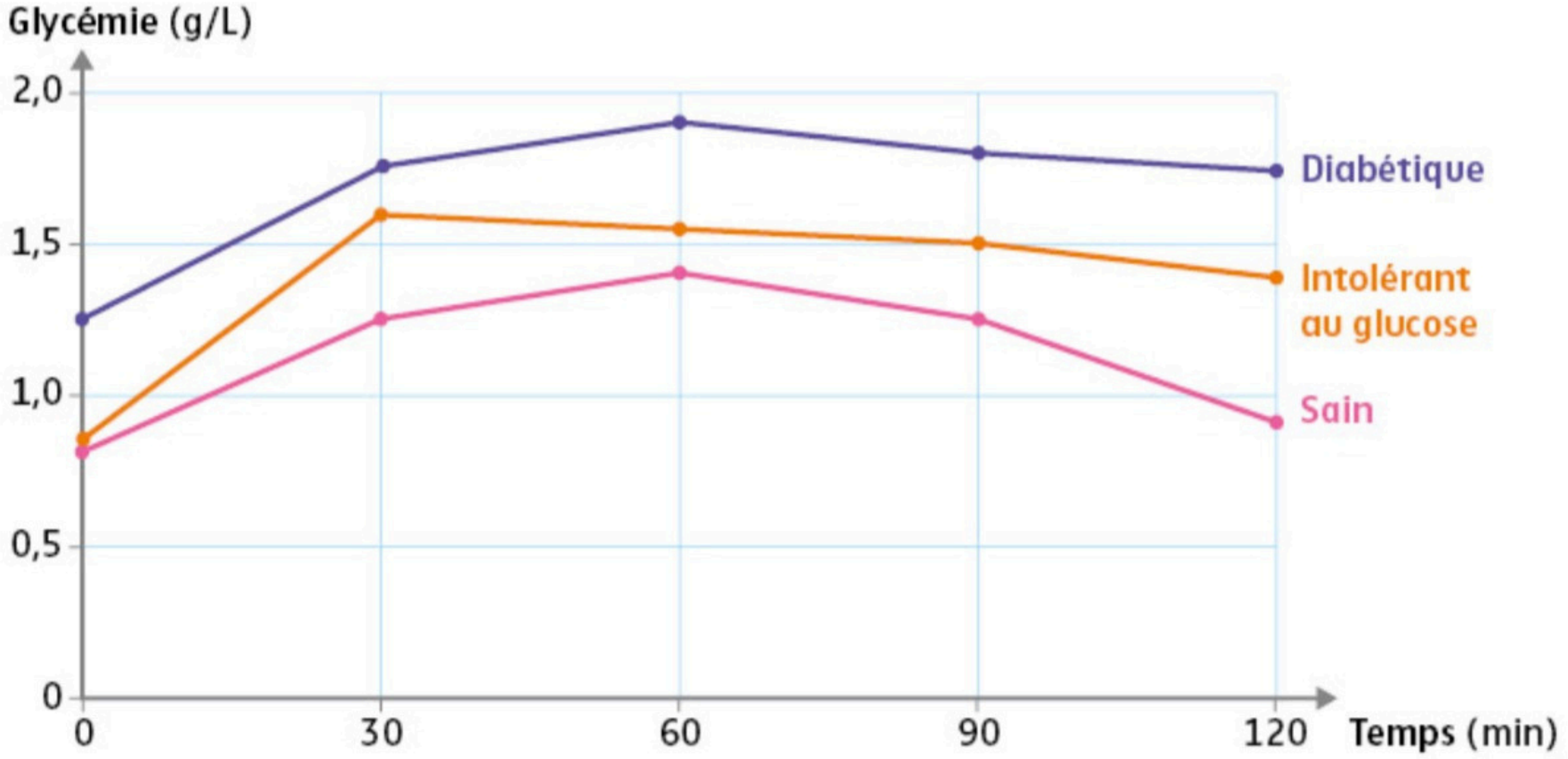


Bilan : La glycémie est soumise à un système de régulation qui la maintient en permanence à 1 g/L environ. Les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas produisent l'insuline, hormone hypoglycémisante issue des cellules, et le glucagon, hormone hyperglycémisante issue des cellules α . La libération de ces hormones dépend de la glycémie : l'hyperglycémie stimule la libération d'insuline et inhibe celle du glucagon (et inversement pour l'hypoglycémie).

Les cellules sensibles à l'insuline et au glucagon portent des récepteurs spécifiques, de forme complémentaire de celles des hormones. C'est la fixation de l'hormone sur le récepteur qui déclenche son effet. L'insuline fait augmenter le nombre de transporteurs de glucose et stimule la glycogénogenèse dans les cellules musculaires et hépatiques. Sous l'effet du glucagon, les cellules hépatiques hydrolysent le glycogène qu'elles contiennent et libèrent du glucose.

III. Les diabètes, des dysfonctionnements de la régulation de la glycémie

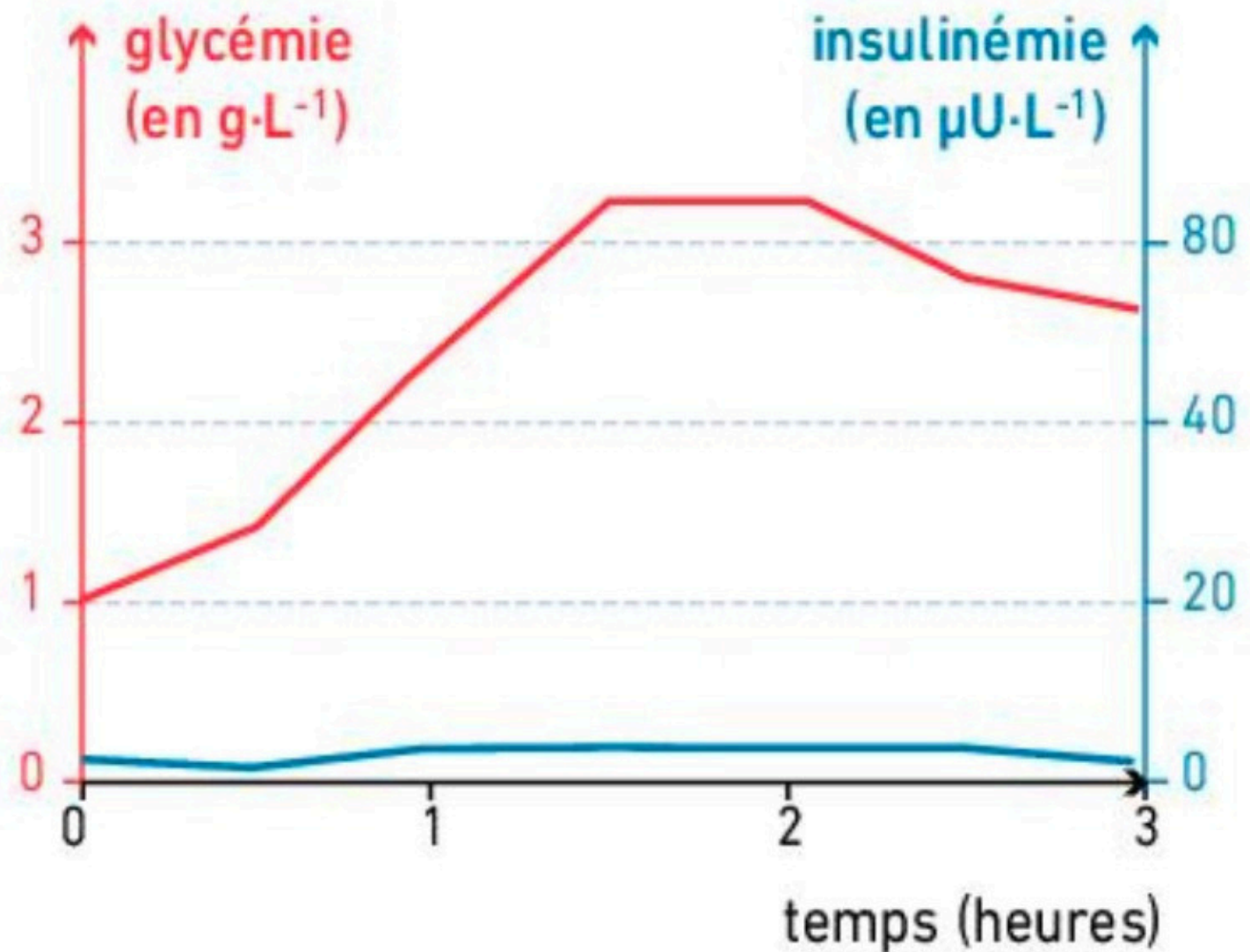






Patient 1
Hugo, 13 ans

- Collégien.
- 40 kg, 1 m 55.
- **Évolution du poids** : perte de 7 kg le mois précédant le diagnostic.
- **Activité physique** : 6 heures par semaine. Se rend à pied à son collège.
- **Alimentation** : normale.
- **Paramètres médicaux** :
 - polyurie (urines abondantes : 4 L par jour) ;
 - hyperglycémie à jeun ;
 - présence de glucose et de corps cétoniques dans les urines.

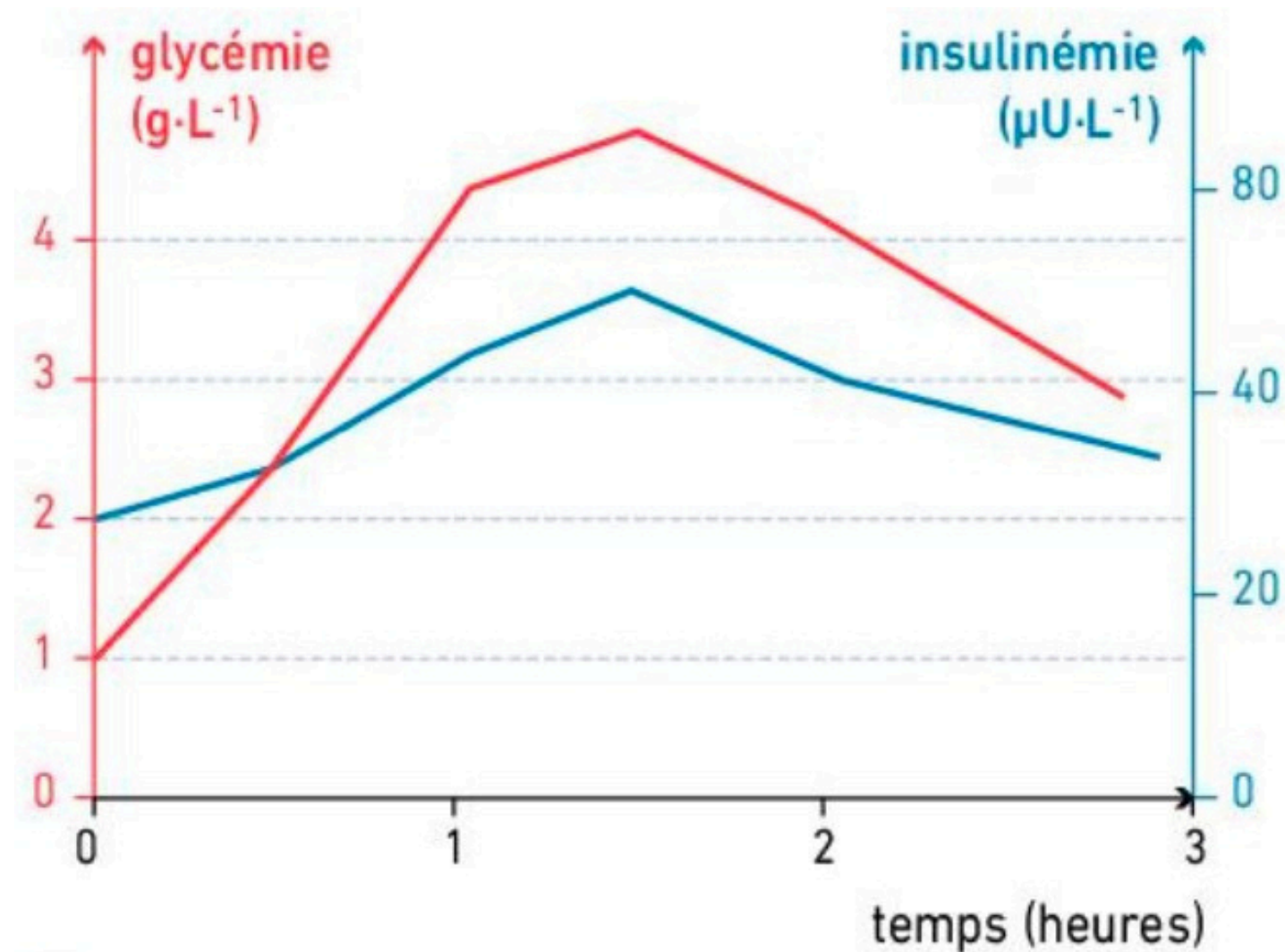


Évolution de la glycémie et de l'insulinémie après l'ingestion de 75 g de glucose chez un sujet DT1.

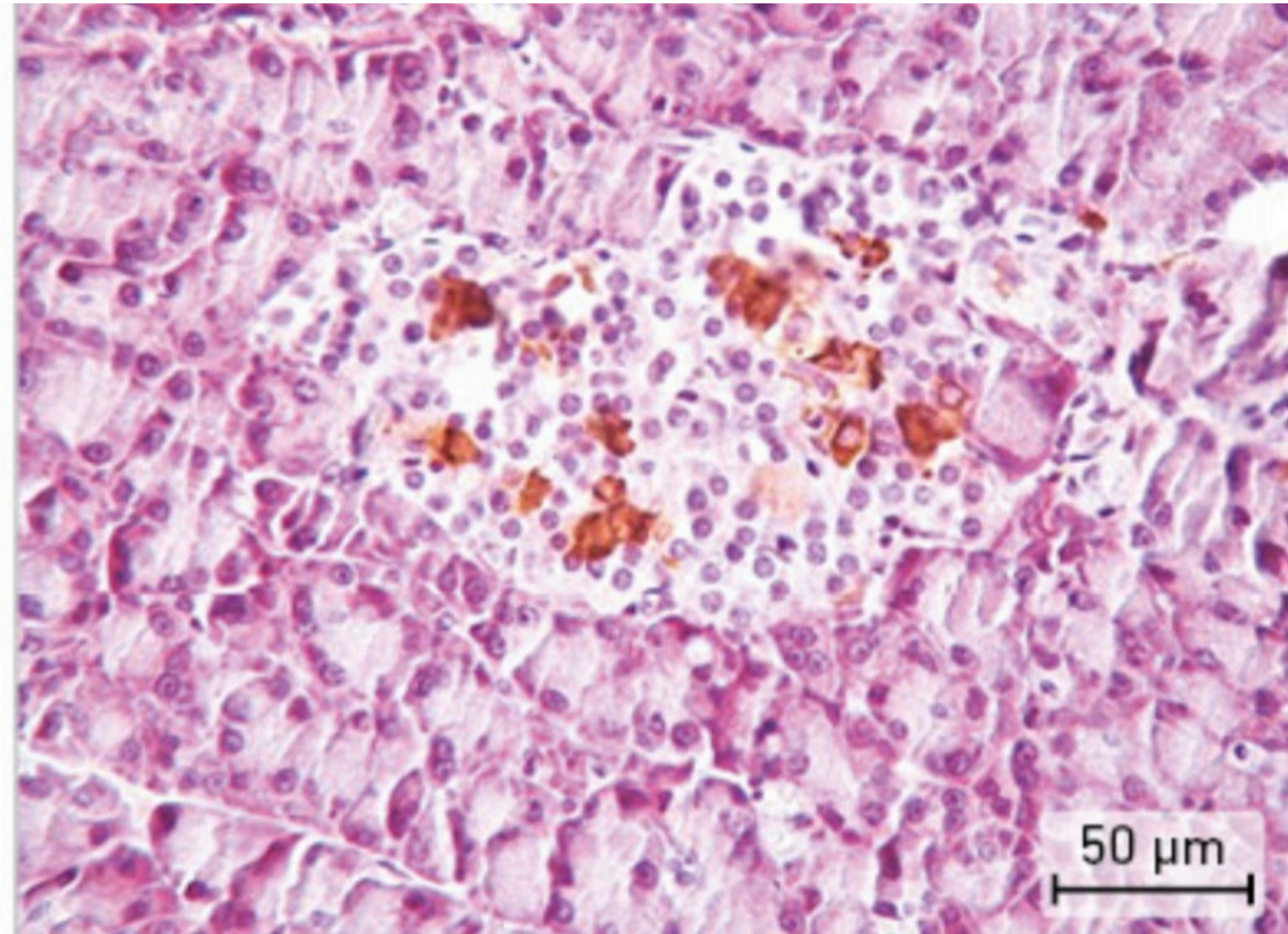
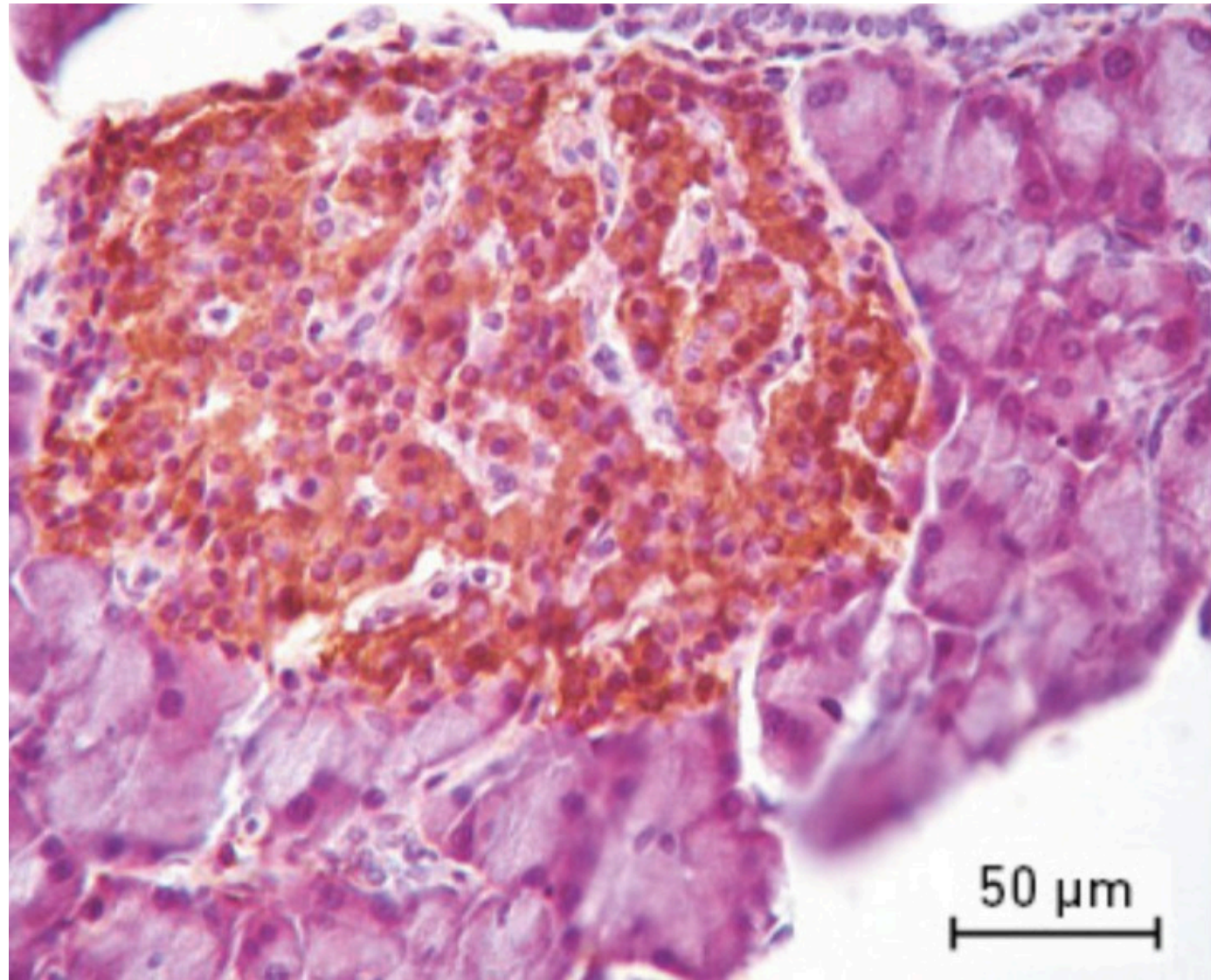


Patient 2 :
Natacha, 52 ans

- 110 kg, 1 m 70.
- **Évolution du poids :** augmentation régulière depuis l'âge de 15 ans.
- Employée de bureau.
- **Activité physique :** vie sédentaire, se déplace surtout en voiture.
- **Alimentation :** riche en graisses et sucres.
- **Paramètres médicaux :**
 - hypertension ;
 - hyperglycémie à jeun ;
 - présence de glucose dans les urines ;
 - excès de triglycérides dans le sang.

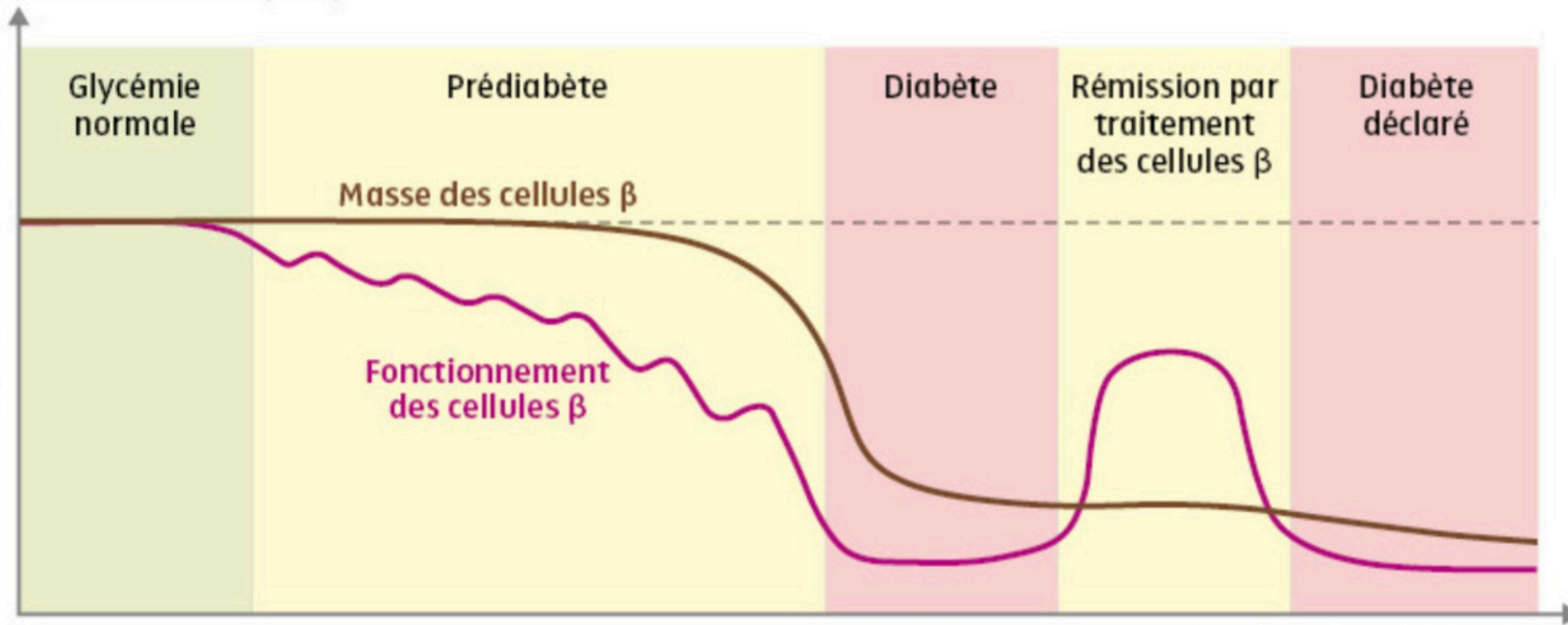


Évolution de la glycémie et de l'insulinémie après l'ingestion de 75 g de glucose chez un sujet DT2.



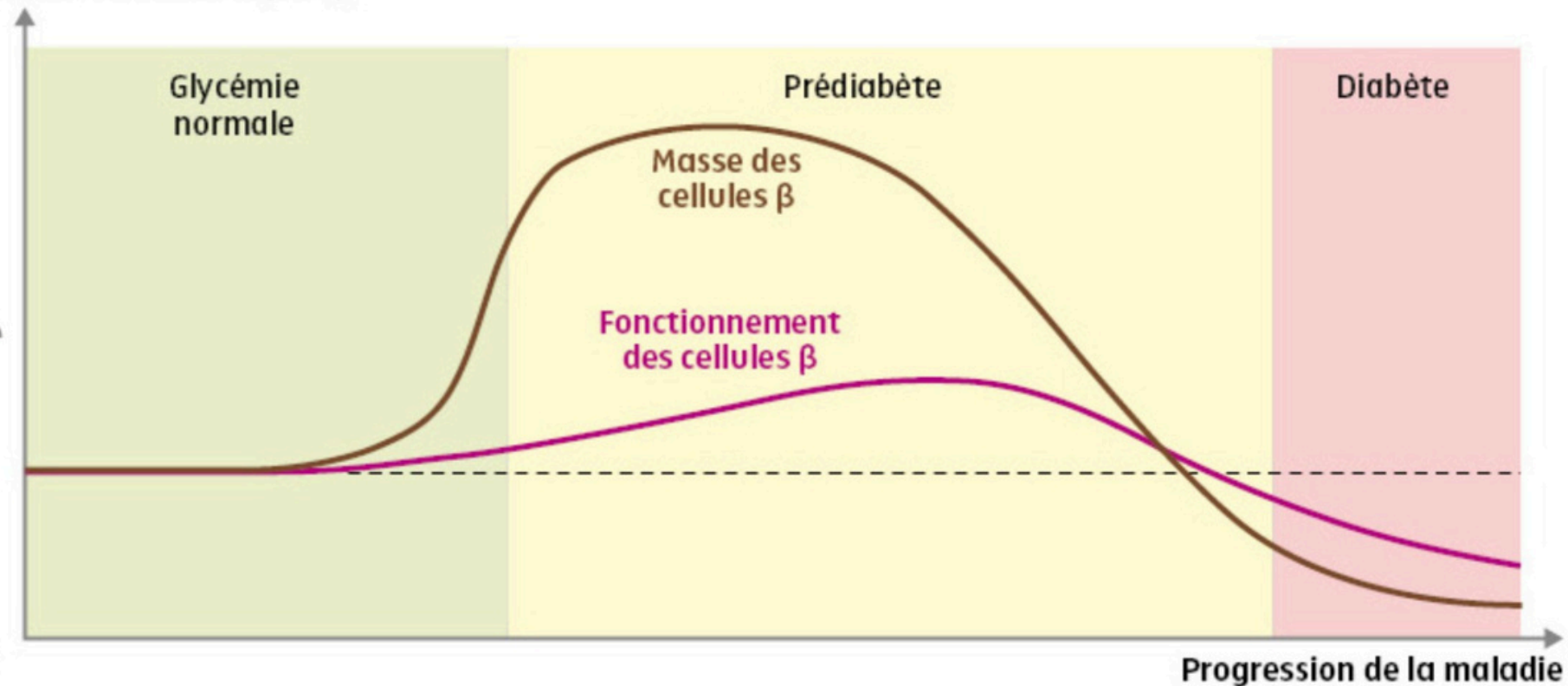
**Comparaison des îlots
de Langerhans entre
un individu sain (à gauche)
et un individu diabétique
(à droite).**

Unités arbitraires (U.A.)

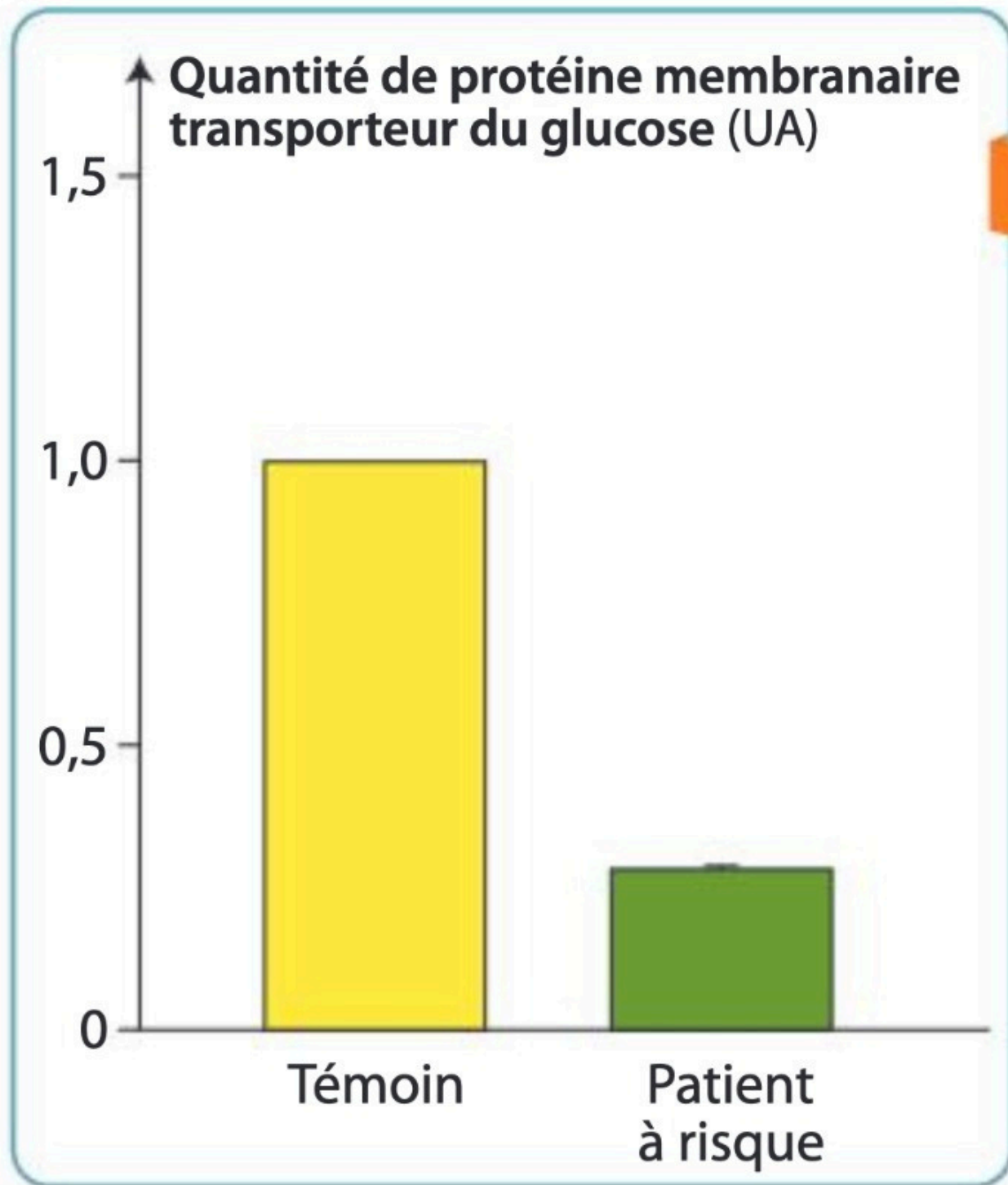


Évolution de la quantité de cellules β du pancréas et de leur activité au cours de l'établissement du diabète de type I.

Unités arbitraires (U.A.)



Évolution de la quantité de cellules β du pancréas et de leur activité au cours de l'établissement du diabète de type II.



6 Une autre cause de diabète

Chez certains sujets qui déclencheront un diabète, la production d'insuline est normale ou quasi normale. On mesure la quantité de la protéine transporteur de glucose présente dans la membrane du muscle squelettique, chez un individu témoin et chez un individu avec un risque de diabète non-insulinodépendant.

*Source : M. Zhang et al.,
Frontiers in Pharmacology (2018)*



ARGUMENT : Tableau comparatif des différents diabètes

	Diabète insulindépendant	Diabète non insulindépendant
Âge du diagnostic	Enfance et adolescence	Adulte
Prévalence dans la population diabétique	< 10 %	> 90 %
Génétique	Polygénique	Polygénique
Début	Rapide, aigu	Variable, souvent insidieux
Obésité	Non	Fréquente
Caractère familial : % de parents avec un diabète	2 – 4 %	80 %
Insulinothérapie	Indispensable	20 % des cas

Document 5 : Tableau comparatif des diabètes de type 1 et 2.



ARGUMENT : Tableau comparatif des différents diabètes

	Diabète insulindépendant	Diabète non insulindépendant
Âge du diagnostic	Enfance et adolescence	Adulte
Prévalence dans la population diabétique	< 10 %	> 90 %
Génétique	Polygénique	Polygénique
Début	Rapide, aigu	Variable, souvent insidieux
Obésité	Non	Fréquente
Caractère familial : % de parents avec un diabète	2 – 4 %	80 %
Insulinothérapie	Indispensable	20 % des cas

Document 5 : Tableau comparatif des diabètes de type 1 et 2.



Bilan : Les diabètes sont des dysfonctionnements de la régulation de la glycémie caractérisés par une hyperglycémie chronique. Le diabète insulino-dépendant (de type 1) touche plutôt des individus jeunes, il est causé par la destruction des cellules β des îlots de Langerhans. Le diabète non-insulinodépendant (de type 2) touche des personnes de plus de 45 ans en surpoids, dont les cellules sont devenues insulino-résistantes.