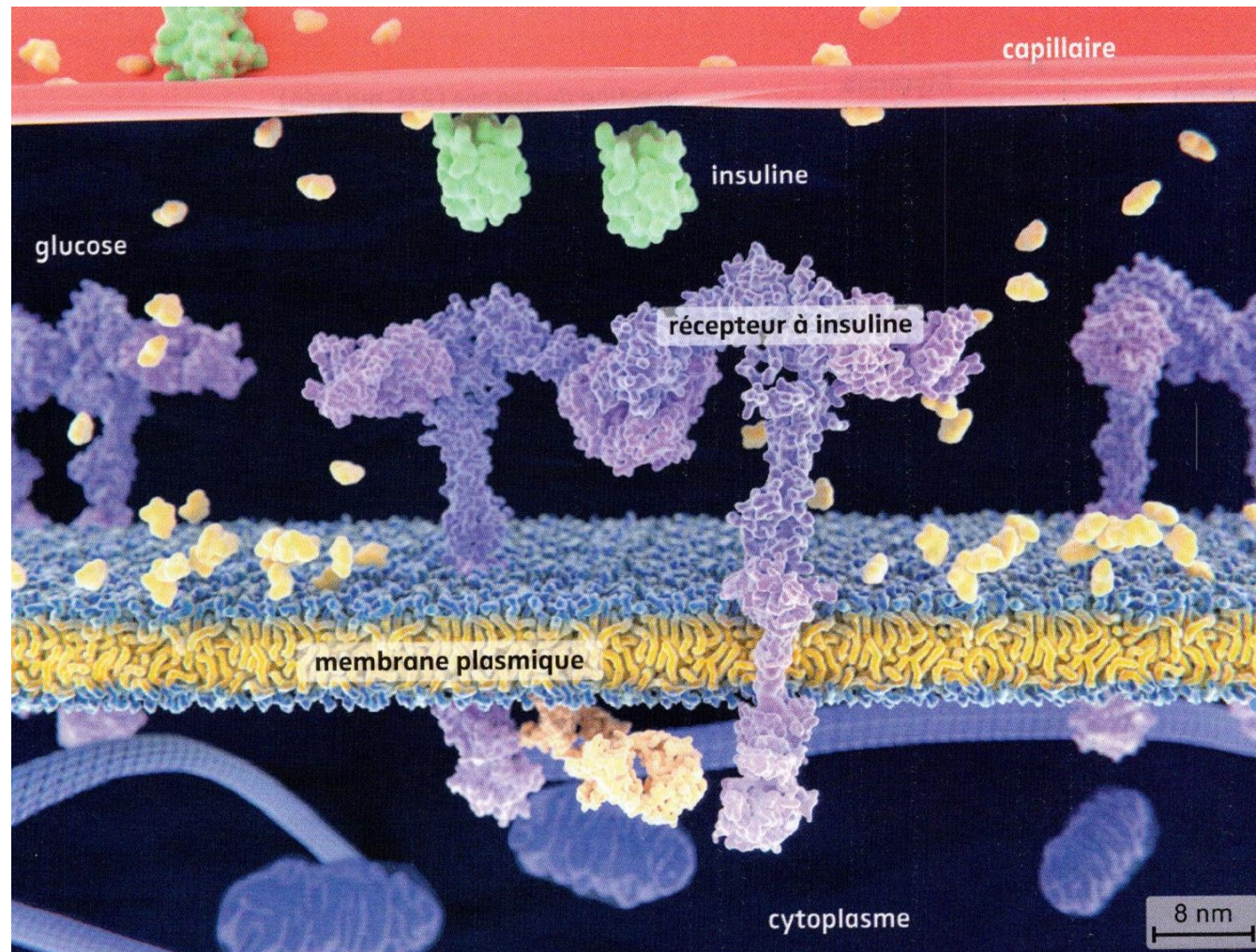
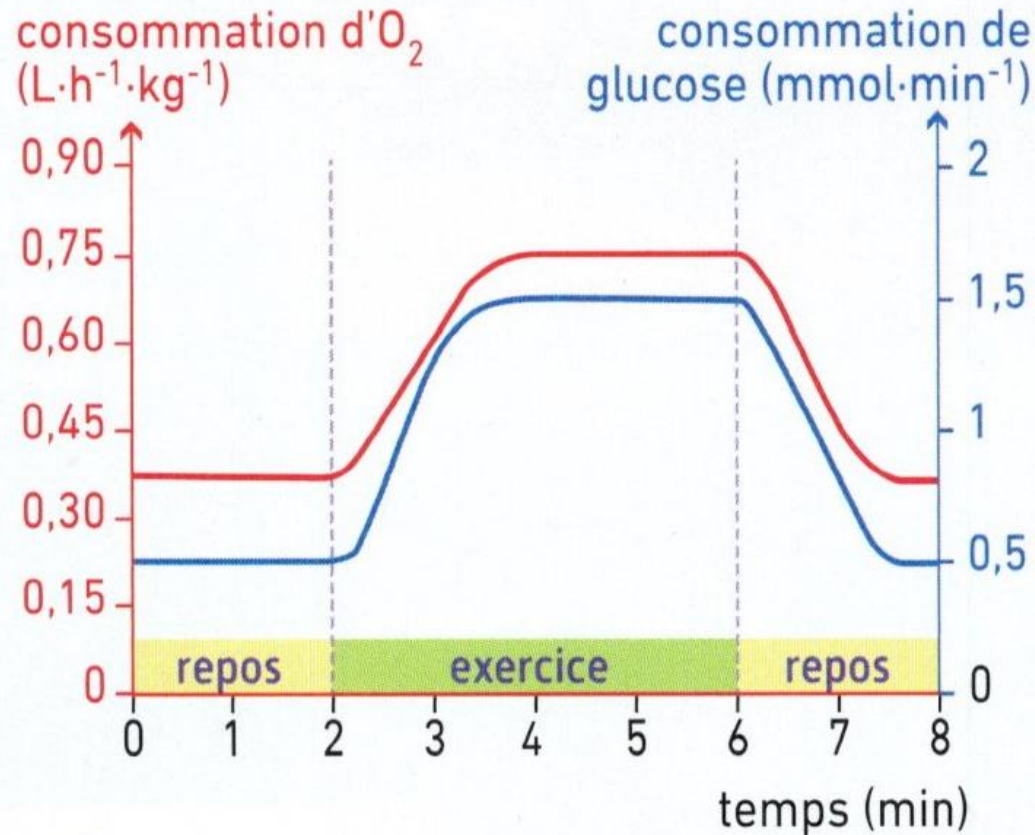


## 323 –Le contrôle du flux de glucose, une source essentielle d'énergie des cellules musculaires



# Flux de glucose dans l'organisme

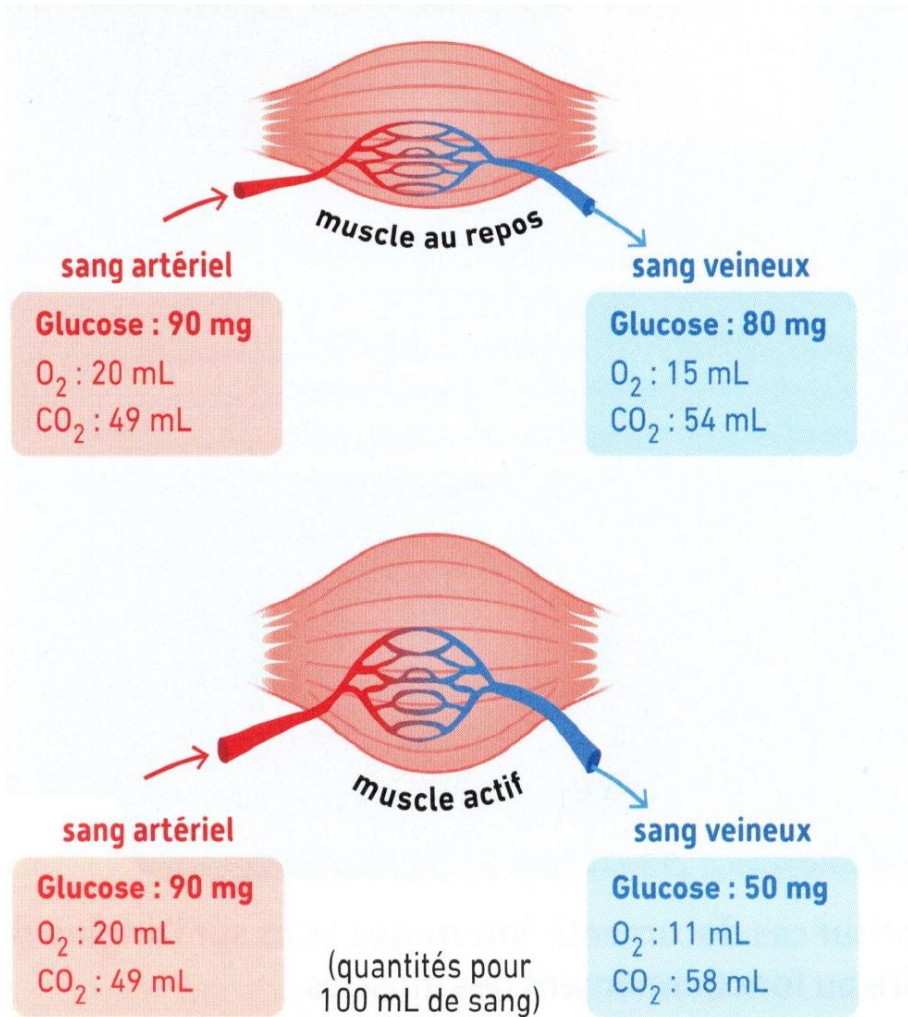
## Des organes consommateurs de glucose : les muscles



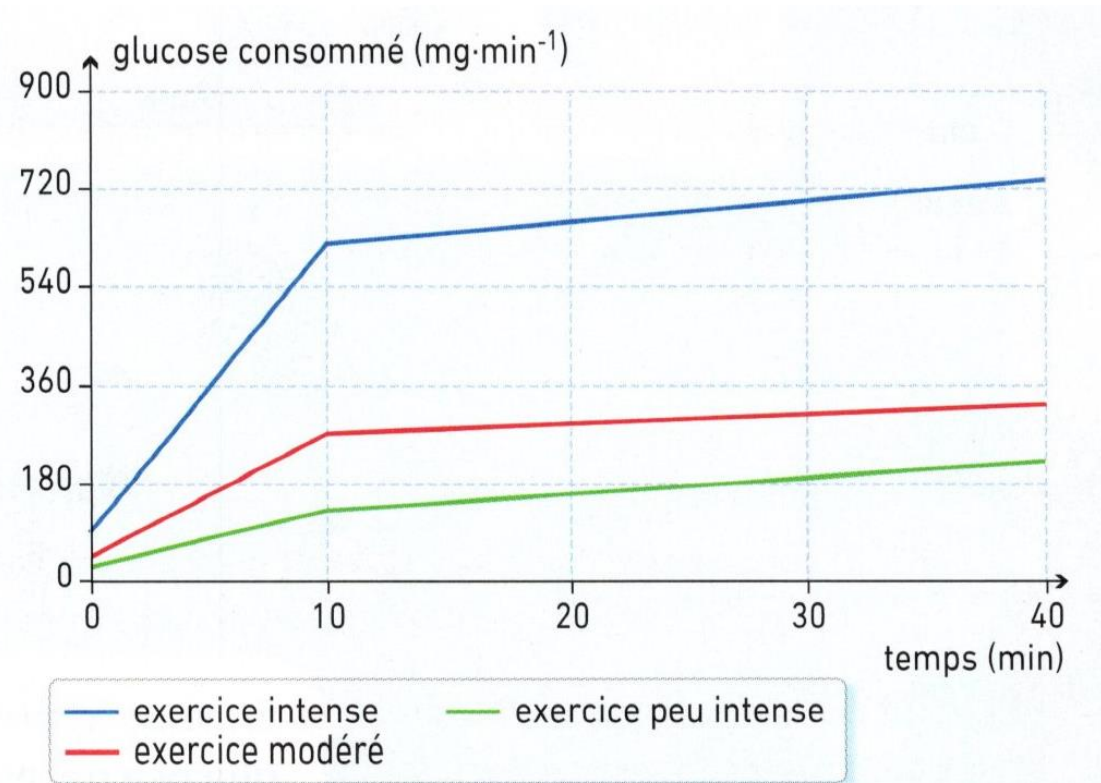
**A** Consommations de glucose et de dioxygène lors d'un effort physique.

Puissance de l'effort (en W)	Glucose utilisé (en g·min <sup>-1</sup> )	Dioxygène consommé (en L·min <sup>-1</sup> )
50	1,09	0,88
100	1,88	1,50
150	2,66	2,13
200	3,44	2,75
250	4,22	3,38

**B** Consommations de glucose et de dioxygène pour des efforts d'intensité croissante.



**A** Bilan sanguin d'un muscle au repos et en activité.

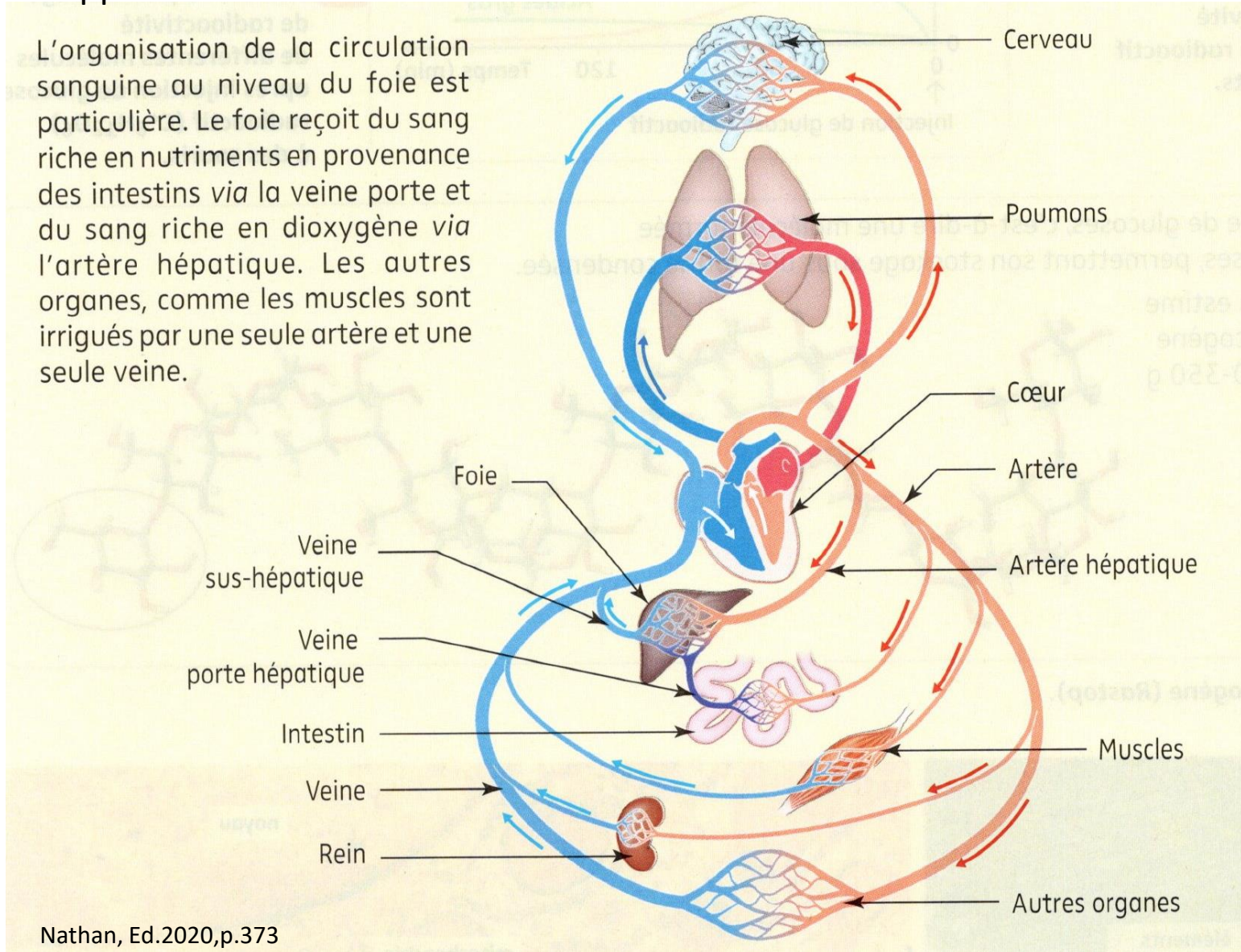


**B** Les muscles sont des **organes consommateurs\*** de glucose sanguin.

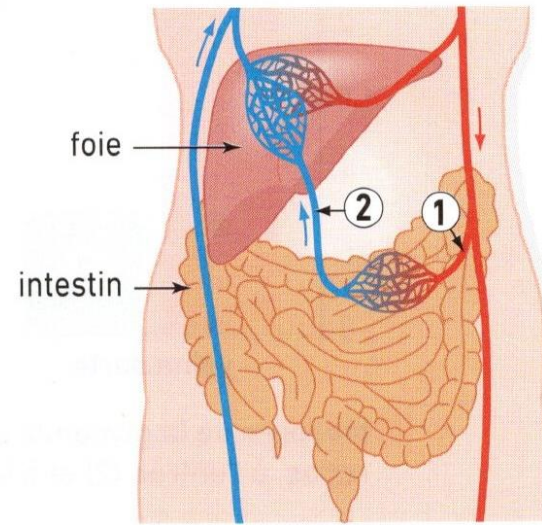
## Des apports en glucose discontinus

### Rappel :

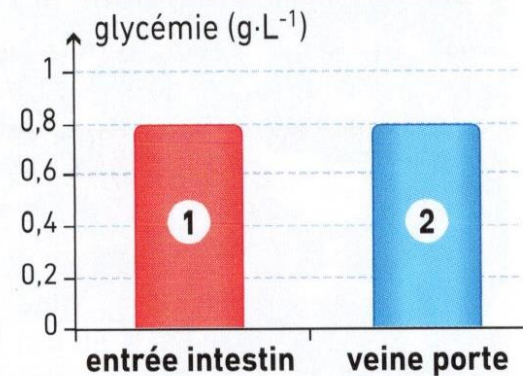
L'organisation de la circulation sanguine au niveau du foie est particulière. Le foie reçoit du sang riche en nutriments en provenance des intestins *via* la veine porte et du sang riche en dioxygène *via* l'artère hépatique. Les autres organes, comme les muscles sont irrigués par une seule artère et une seule veine.



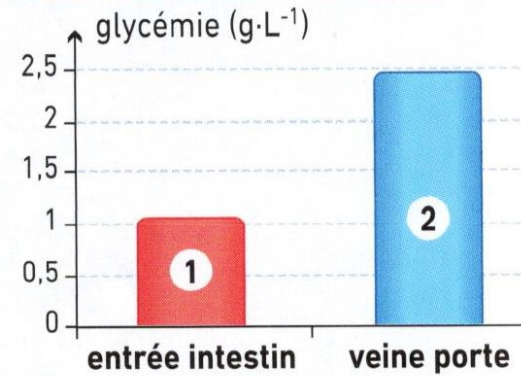
La muqueuse de l'intestin grêle, qui est directement en contact avec les aliments en cours de digestion, est richement vascularisée. Elle constitue ainsi une grande surface d'échanges permettant l'absorption des nutriments issus de la digestion.



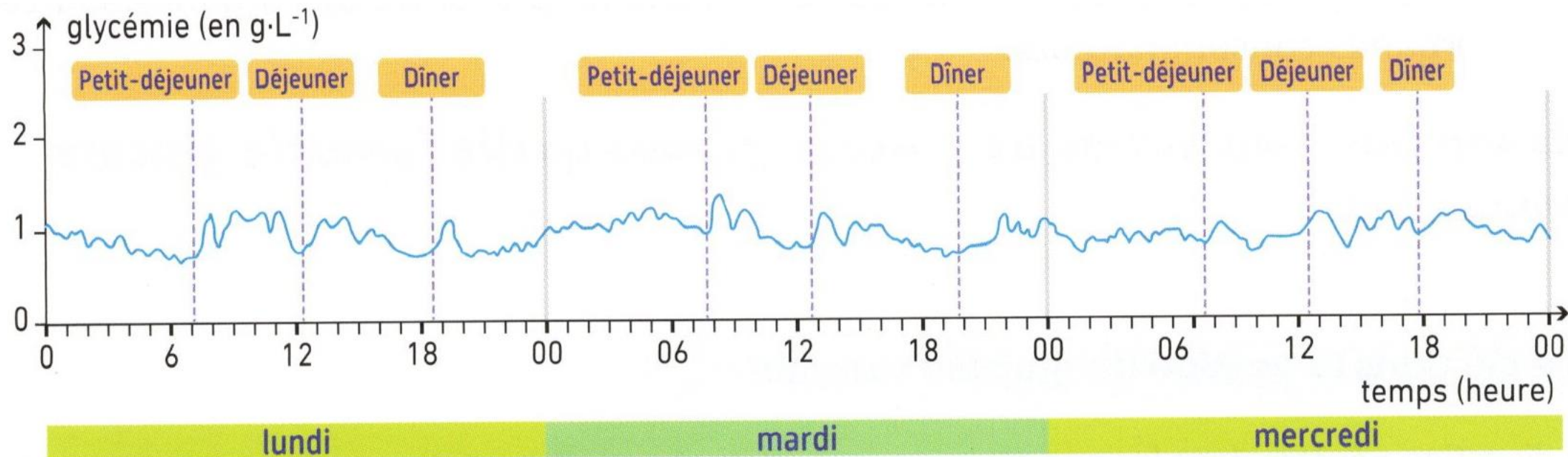
#### Mesure de glycémie à jeun



#### Mesure de glycémie après un repas

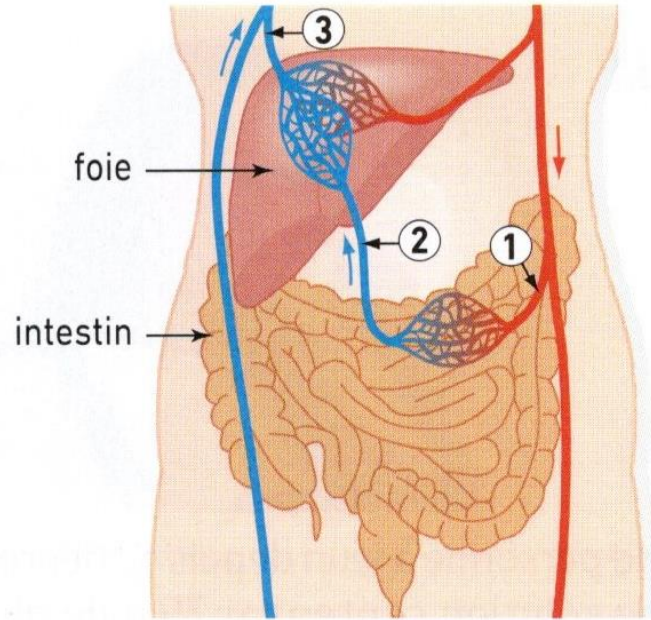


**A** Mesures de la glycémie au niveau de l'artère alimentant l'intestin ① et de la veine porte ②, chez un même sujet à jeun, et après un repas.

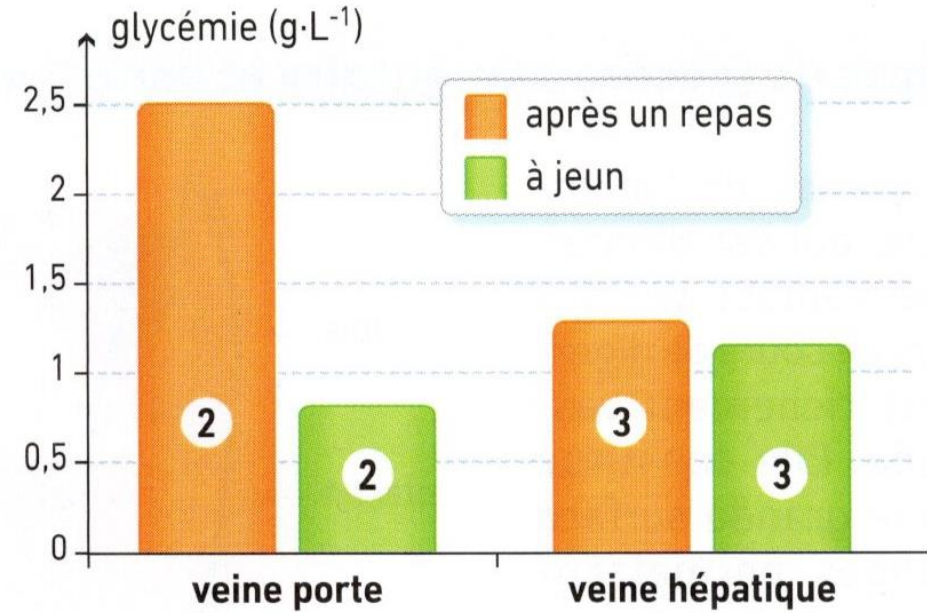


Suivi de la glycémie réalisé chez un sujet ne présentant aucun trouble particulier, pendant 72 h.

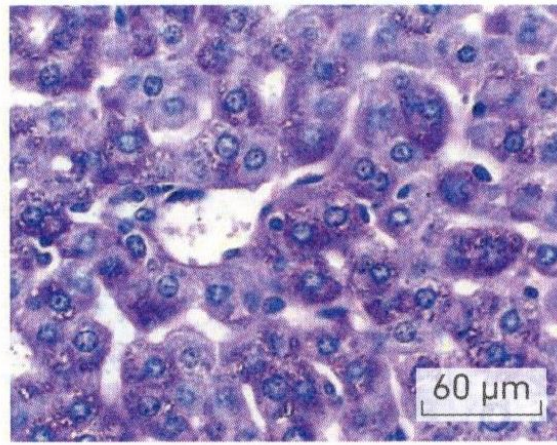
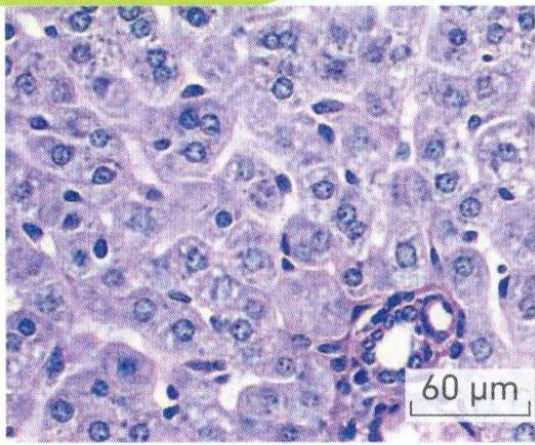
## Des organes qui stockent le glucose



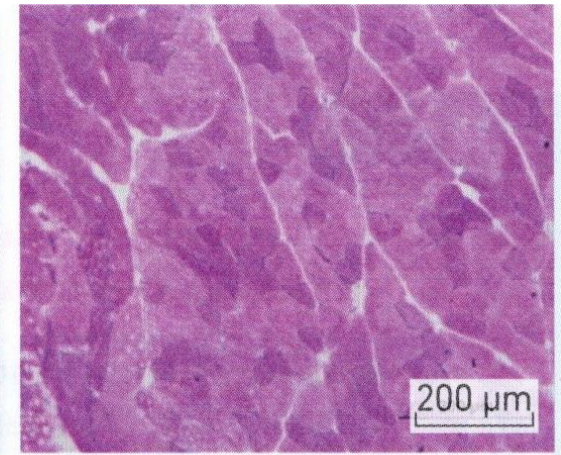
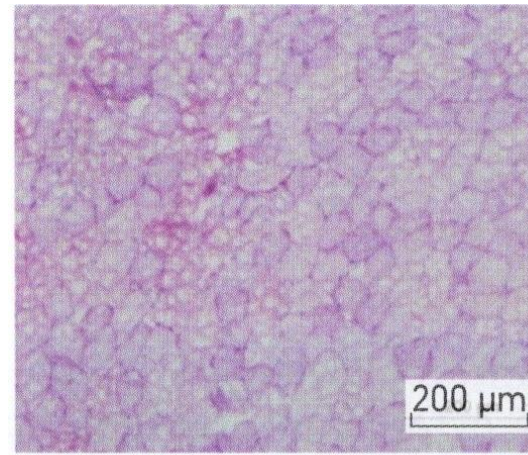
**A** Le foie, un organe impliqué dans les flux de glucose\*.



**B** Mesures de la glycémie chez un sujet à jeun et après un repas, à l'entrée (2) et à la sortie du foie (3).

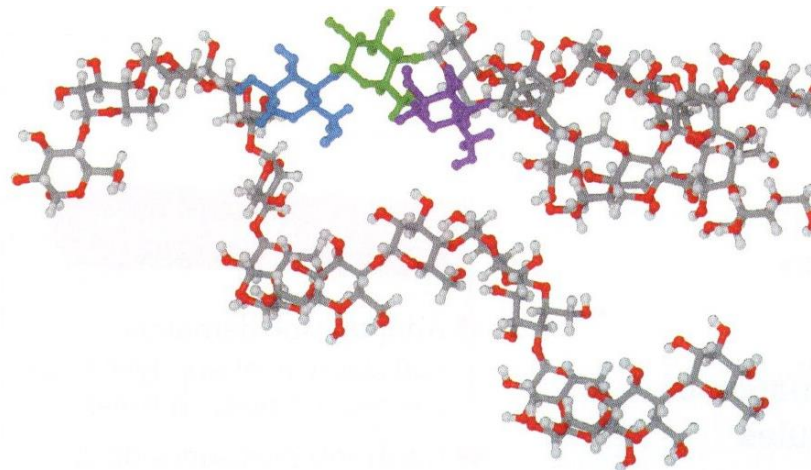


Observations microscopiques de foie : après 8 h de jeûne (à gauche), 2 h après un repas (à droite).



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

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

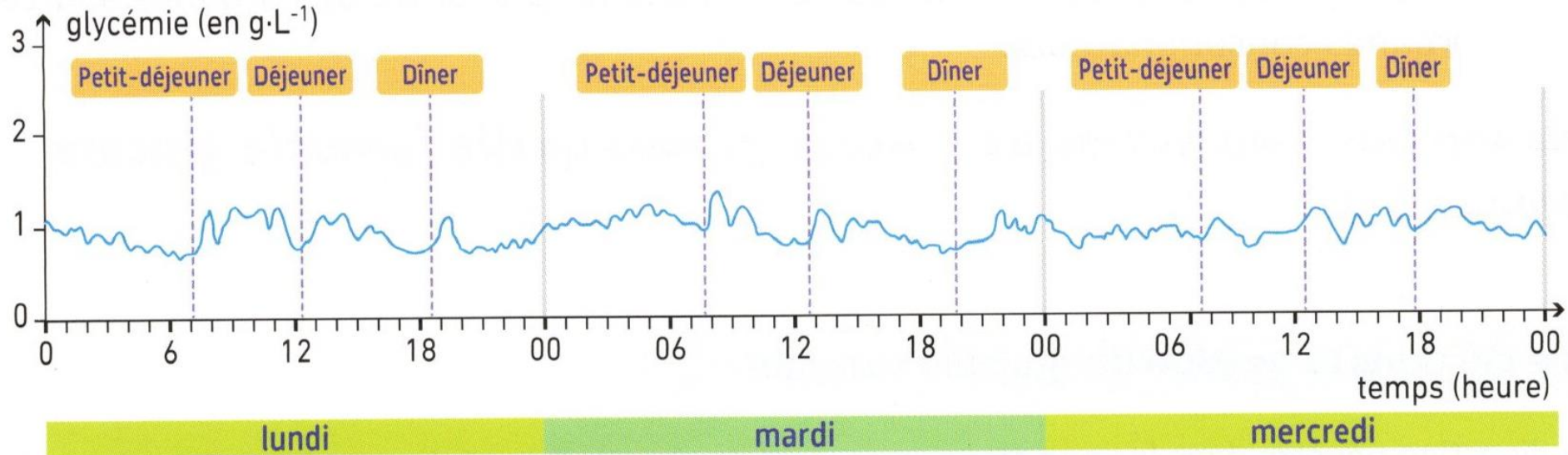


Modèle moléculaire du glycogène : trois sous-unités de glucose ont été colorées afin de les mettre en évidence.



# La glycémie, un paramètre biologique régulé

## Nécessité d'un système de régulation



Suivi de la glycémie réalisé chez un sujet ne présentant aucun trouble particulier, pendant 72 h.

# Un organe contrôle la glycémie : Le pancréas

## La découverte de la fonction hormonale du pancréas

Un siècle de recherches a été nécessaire pour découvrir et mettre en cohérence les différents éléments qui composent le **système de régulation\*** de la glycémie. Les principales étapes en sont résumées ci-dessous.

1850

En 1869, P. Langerhans observe que le pancréas (A) contient, au milieu des cellules produisant le suc pancréatique (1), des cellules regroupées en petits amas. Ces derniers porteront son nom : les **îlots de Langerhans\*** (2).

En 1889, O. Minkowski et J. Von Mering découvrent que l'ablation\* du pancréas chez un chien provoque une forte hyperglycémie\*. Une ligature du canal de Wirsung (B), qui conduit les enzymes digestives du pancréas à l'intestin, ne reproduit pas cet effet.

1900

En 1921, F. Banting et C. Best enlèvent le pancréas d'un chien, puis réalisent diverses injections intraveineuses pour tester l'hypothèse selon laquelle le pancréas agirait sur la glycémie par voie hormonale (C).

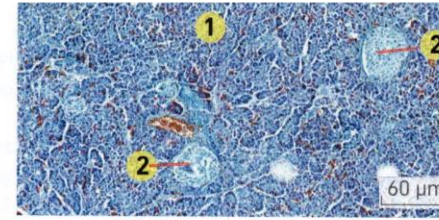
La même année, N. Paulesco isole dans le pancréas une **hormone hypoglycémiante\*** qu'il nomme « pancréïne ». Elle sera ensuite nommée **insuline\***.

En 1923, C. Kimball et J. Murlin postulent l'existence d'une substance antagoniste\* de l'insuline.

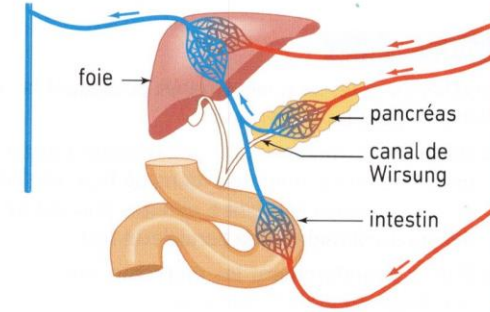
1950

En 1943, J. Dunn constate que l'injection d'une substance chimique, l'alloxane, provoque les mêmes troubles de la glycémie que l'ablation du pancréas (D). L'étude histologique\* montre que l'alloxane détruit spécifiquement certaines cellules des îlots de Langerhans.

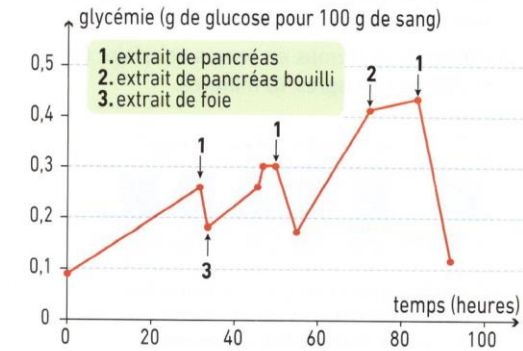
En 1954, A. Staub isole et détermine la composition chimique du **glucagon\***, une **hormone hyperglycémiante\*** produite par le pancréas.



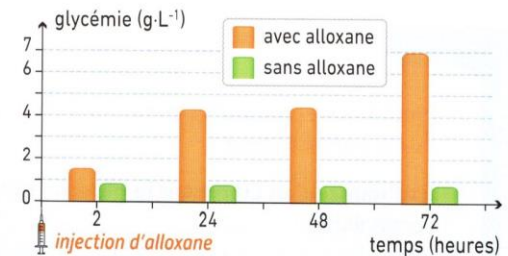
A Le pancréas, observation au microscope optique.



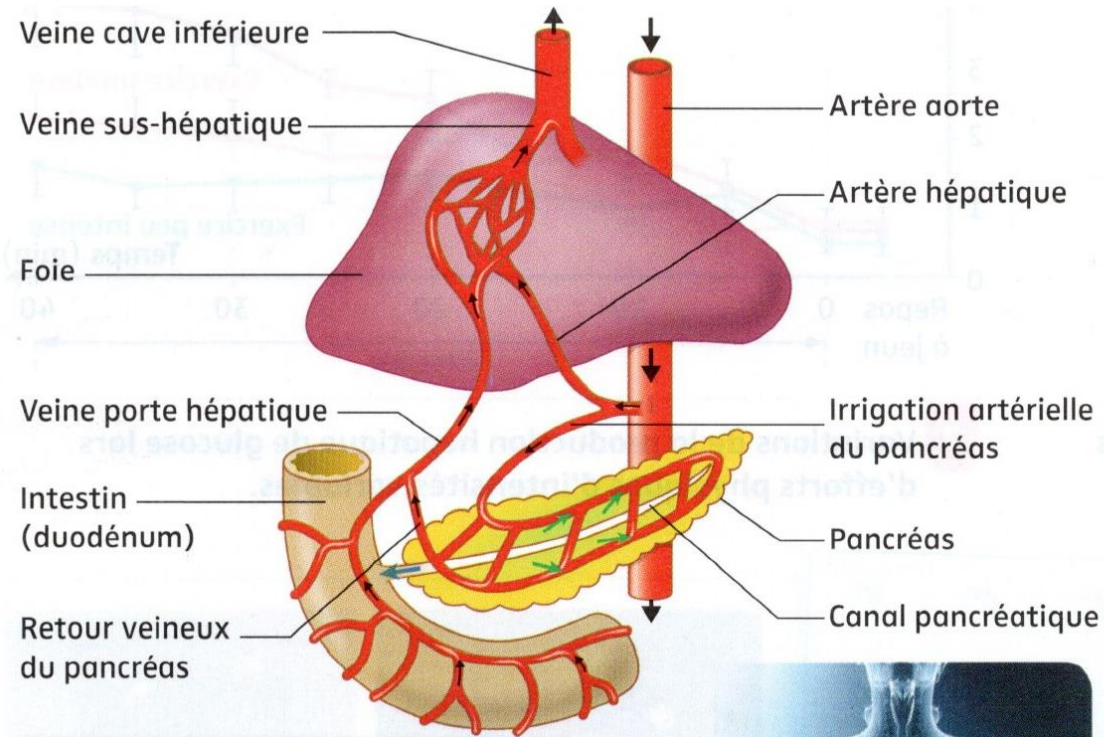
B Schéma des relations entre intestin, foie et pancréas.



C Résultats de l'expérience de Banting et Best (1921).



D Expérience de Dunn (1943).



- Sécrétion d'enzyme dans l'intestin
- Sécrétion d'hormones dans le sang

**La localisation du pancréas dans l'organisme.** Le pancréas est une glande mixte qui sécrète des enzymes dans le tube digestif et des hormones dans le sang.

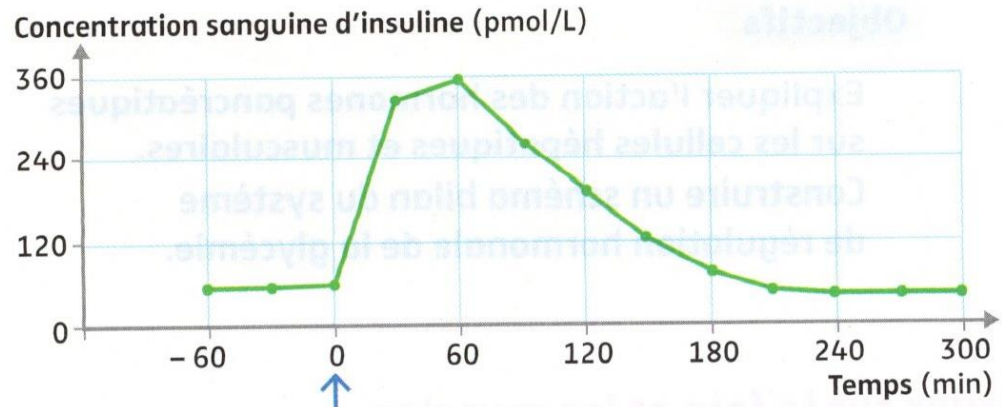




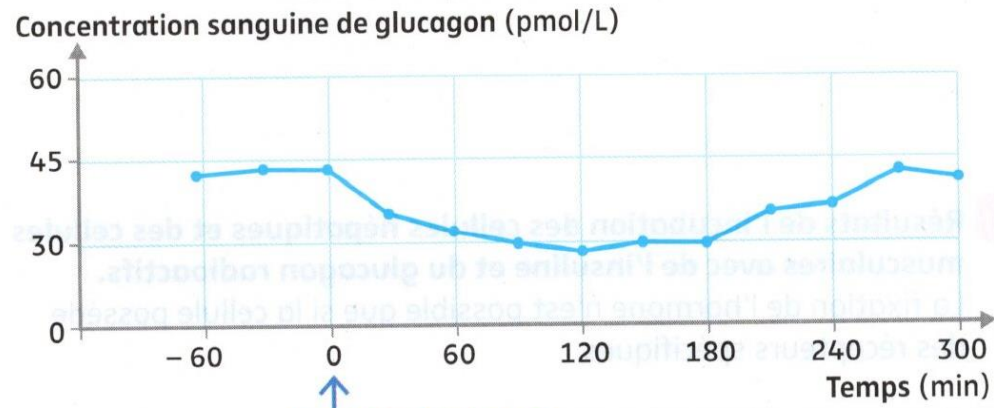
### Des expériences historiques.

**Expérience 1 (1889)** : un chien subit une ablation du pancréas.

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

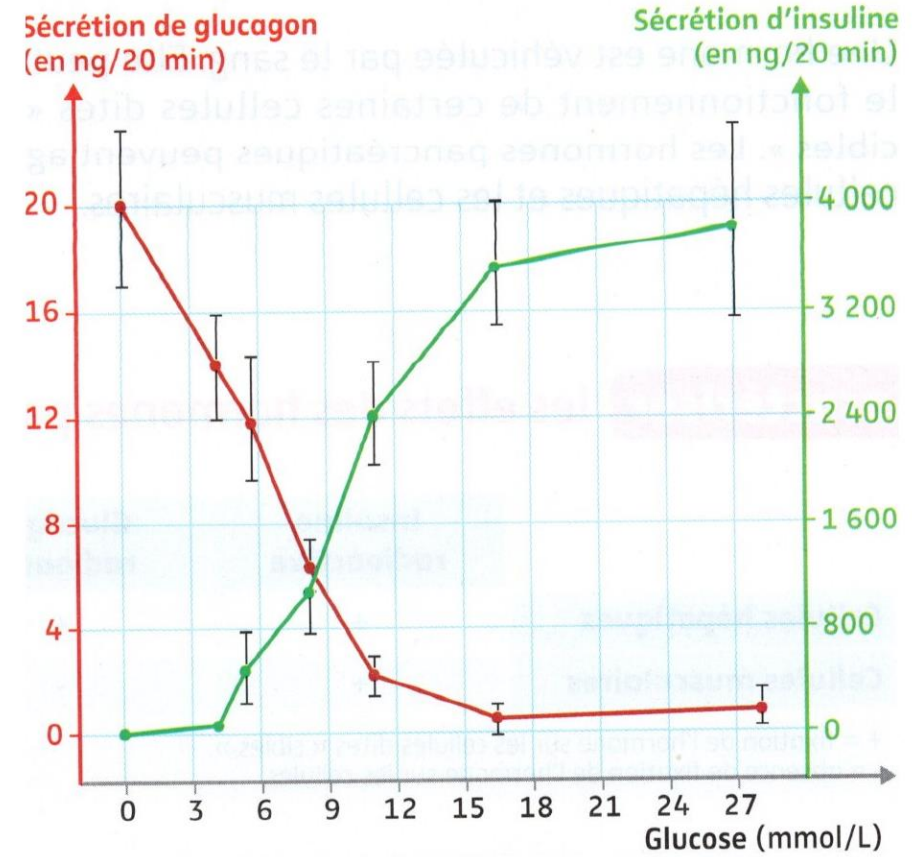


Ingestion de glucose

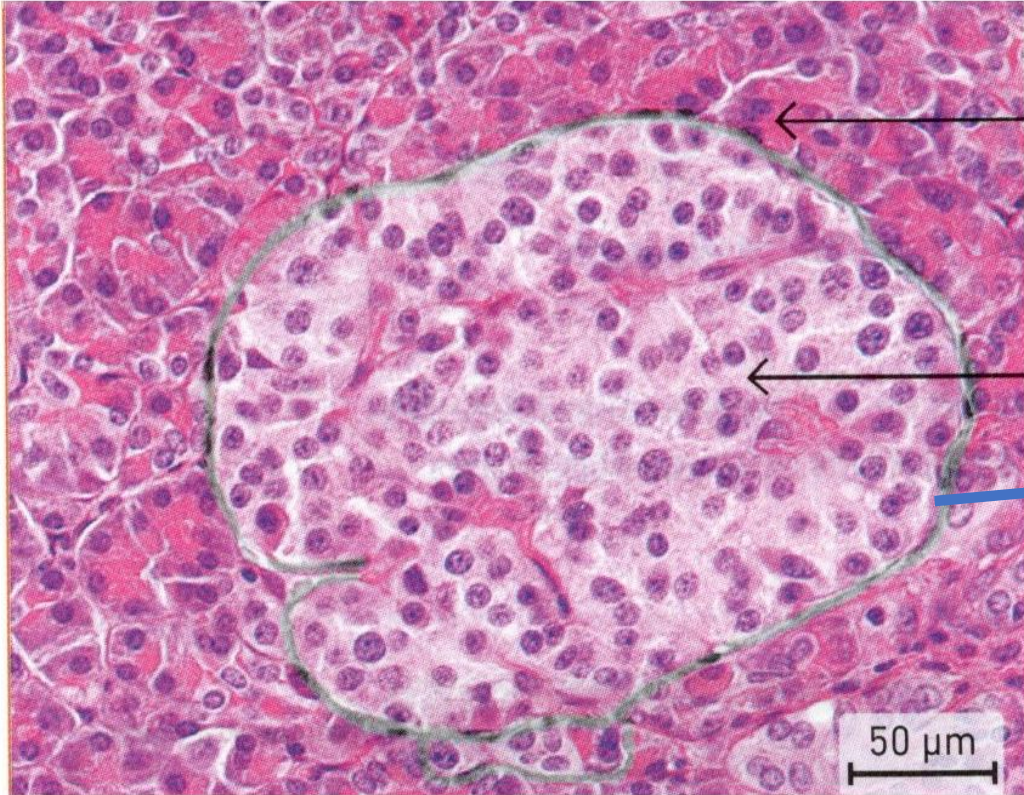


Ingestion de glucose

Évolution des concentrations sanguines d'insuline et de glucagon après une ingestion de glucose.



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

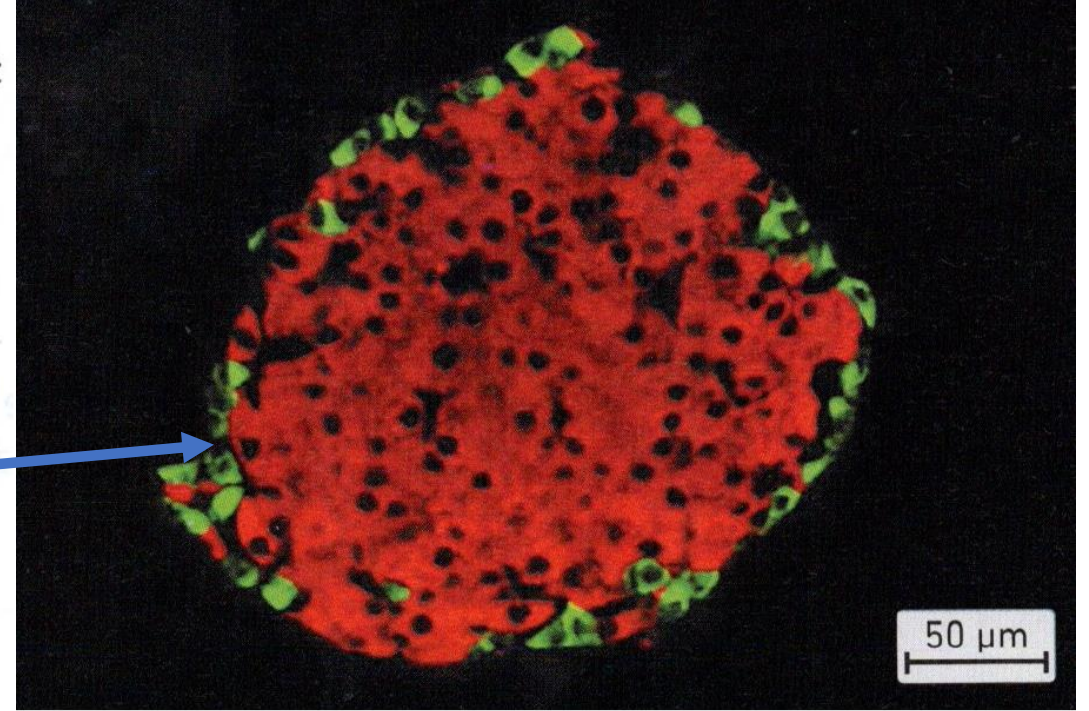


Cellules sécrétant  
des enzymes  
digestives

Îlot  
de Langerhans

50 μm

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



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

Les cellules sécrétrices d'insuline sont appelées cellules  $\beta$  et les cellules sécrétrices de glucagon sont des cellules  $\alpha$ .

# Dysfonctionnements de la régulation de la glycémie

## Un défaut de production d'insuline : le diabète de type I

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

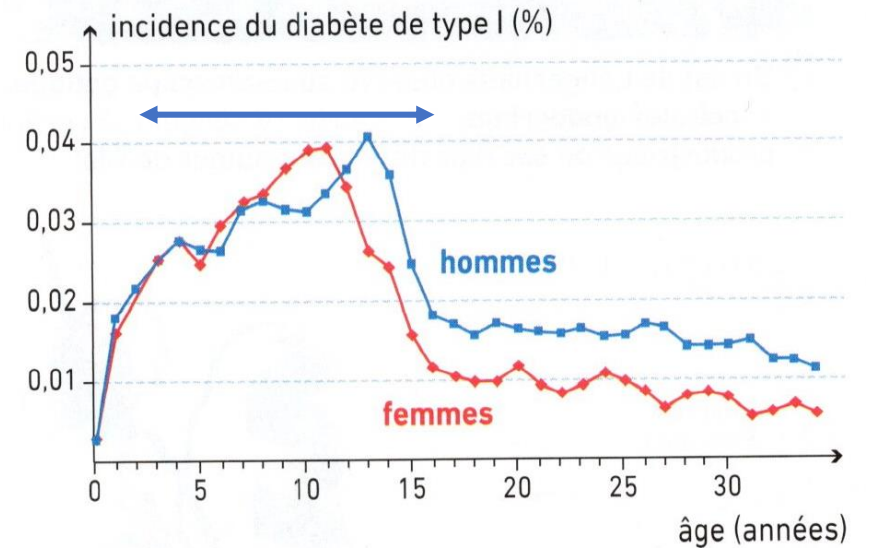
Le portrait d'un diabétique de type 1.

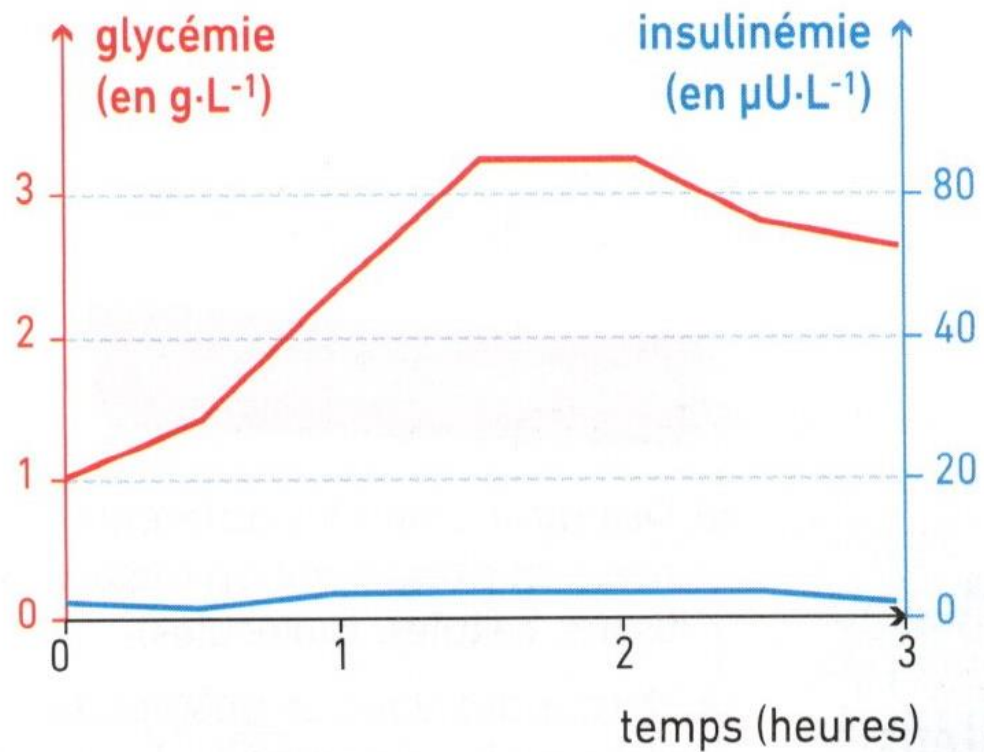


**Patient 1**  
**Hugo, 13 ans**

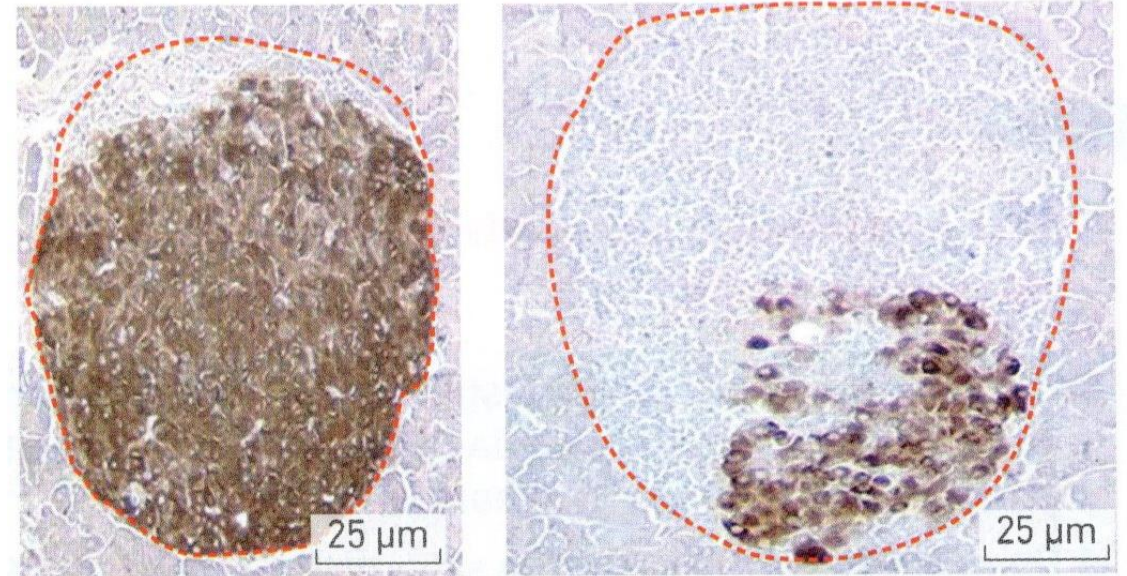
- **Alimentation** : normale.
- **Paramètres médicaux** :
  - polyurie (urines abondantes : 4 L par jour) ;
  - hyperglycémie à jeun ;
  - présence de glucose et de corps cétoniques dans les urines.
- **Collégien**.
- **40 kg, 1 m 55.**
- **Évolution du poids** : perte de 7 kg le mois précédant le diagnostic.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

Incidence du diabète de type 1 en fonction de l'âge.





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



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



## Une insulino-résistance : le diabète de type 2

Le portrait d'une diabétique de type 2.



**Patient 2 :**  
**Natacha, 52 ans**

- 110 kg, 1 m 70.

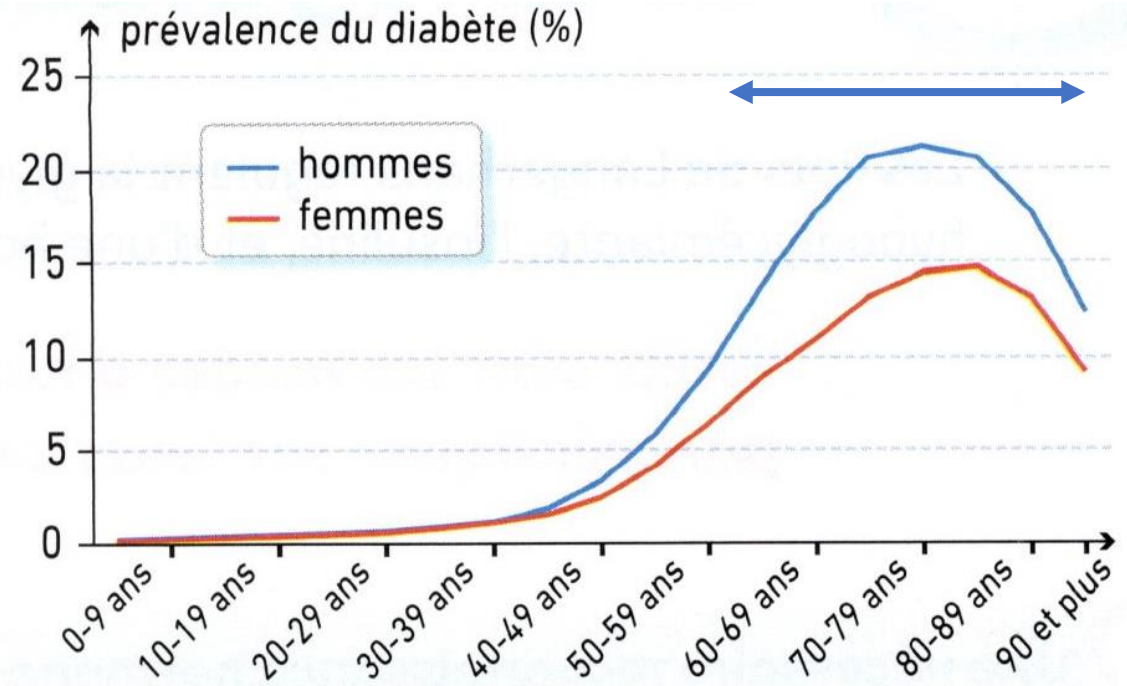
- **Évolution du poids :** augmentation régulière depuis l'âge de 15 ans.

- Employée de bureau.

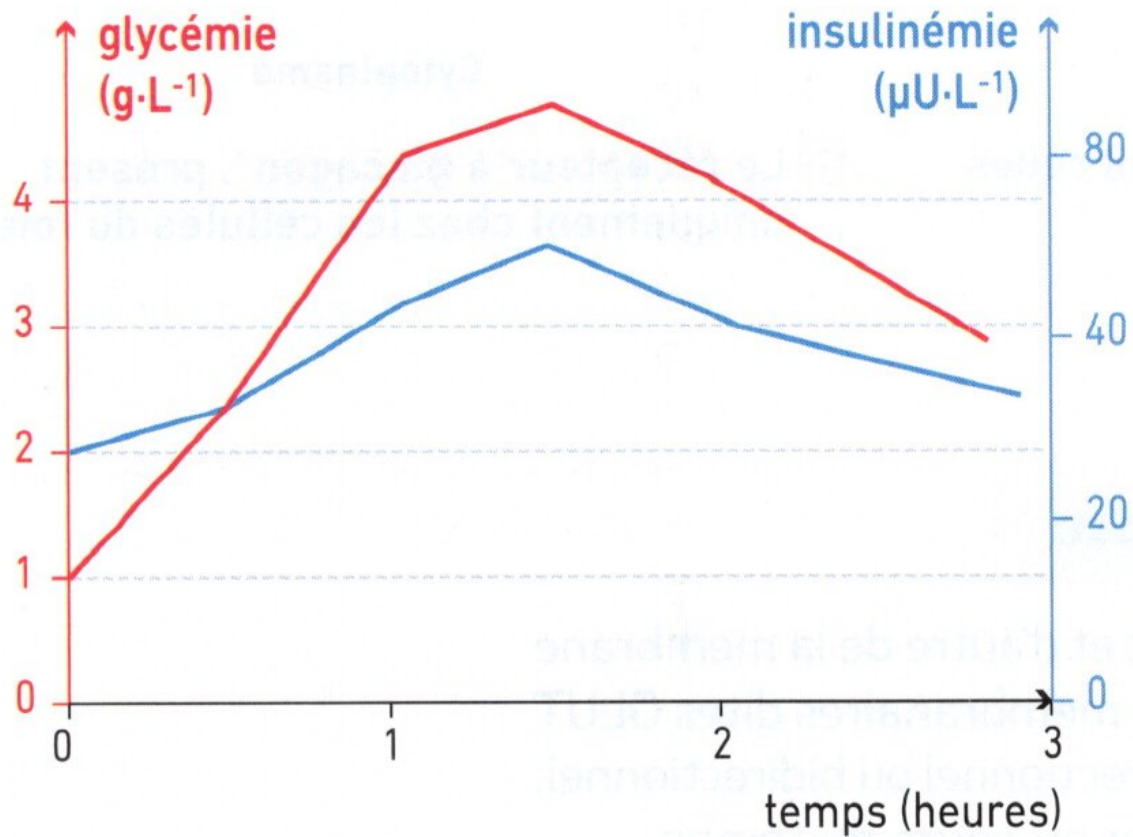
- **Activité physique :** vie sédentaire, se déplace surtout en voiture.

- **Alimentation :** riche en graisses et sucres.

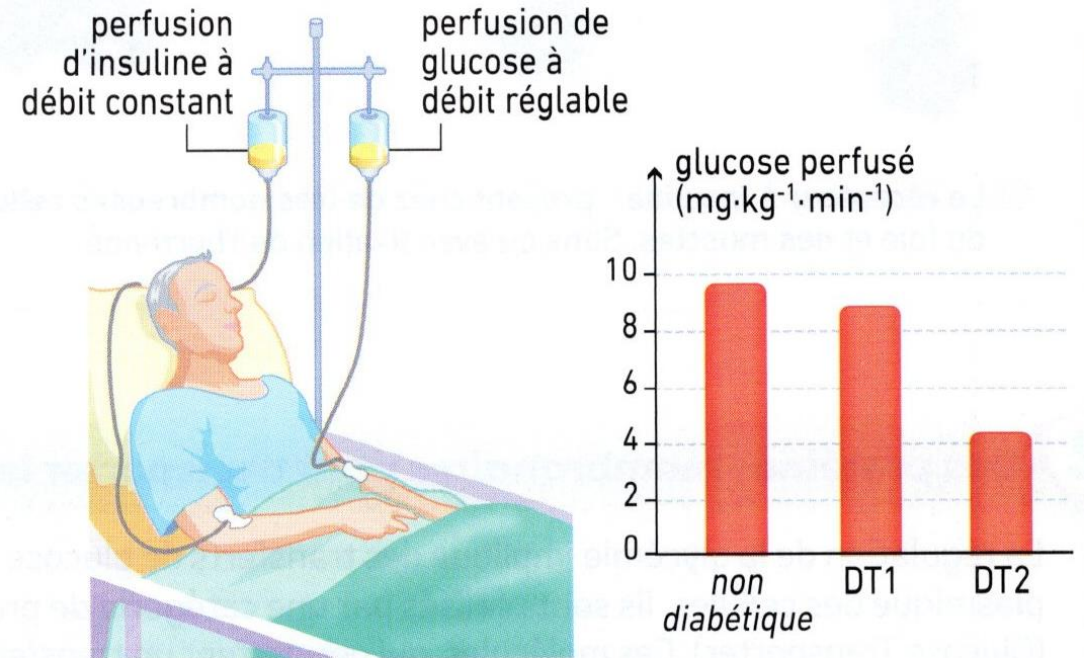
- **Paramètres médicaux :**
  - hypertension ;
  - hyperglycémie à jeun ;
  - présence de glucose dans les urines ;
  - excès de triglycérides dans le sang.



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



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



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

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

## Épidémiologie

3,3 milliards de malades

10 %

### Diabète type 1

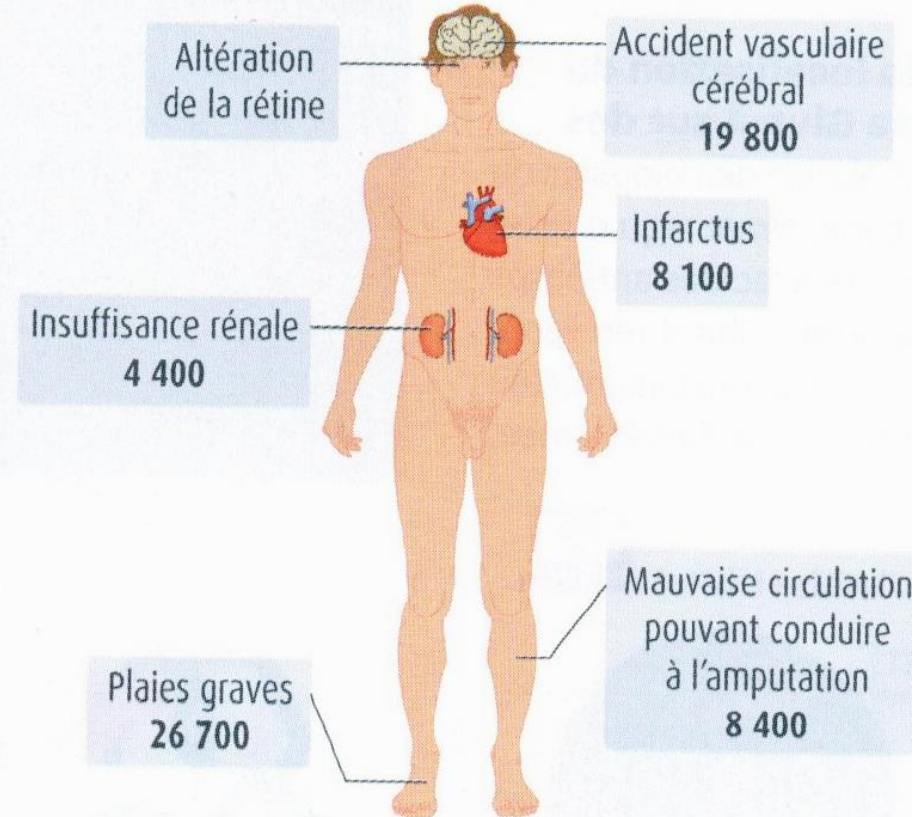
- Déclenché avant **20 ans** dans 50 % des cas
- Maladie **auto-immune**

90 %

### Diabète type 2

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

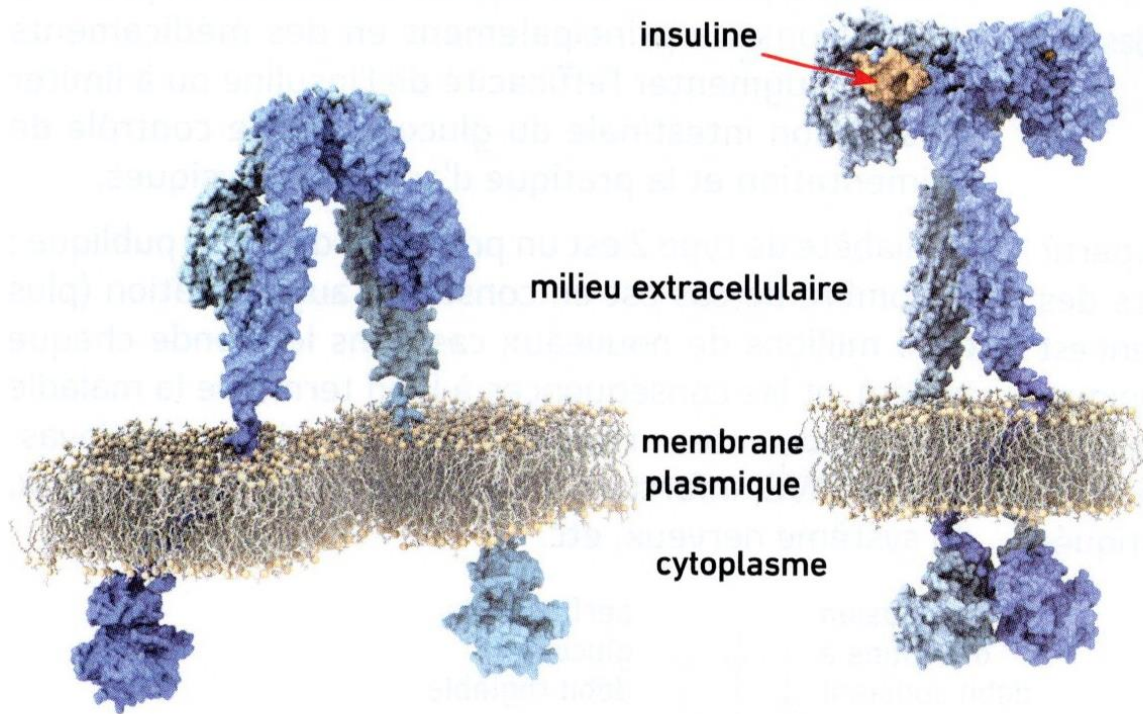
## Complications



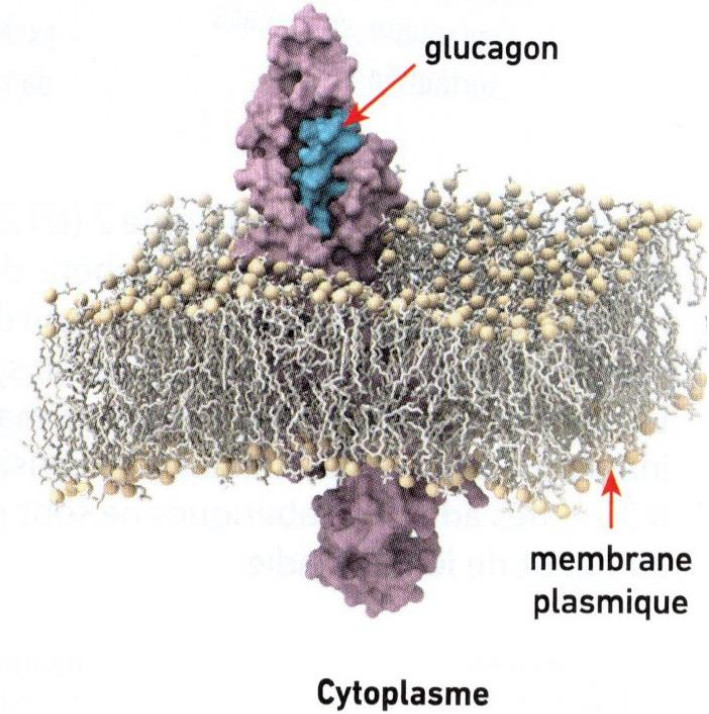
Les chiffres indiquent le nombre d'hospitalisations en 2016

# Les mécanismes de la régulation de la glycémie :

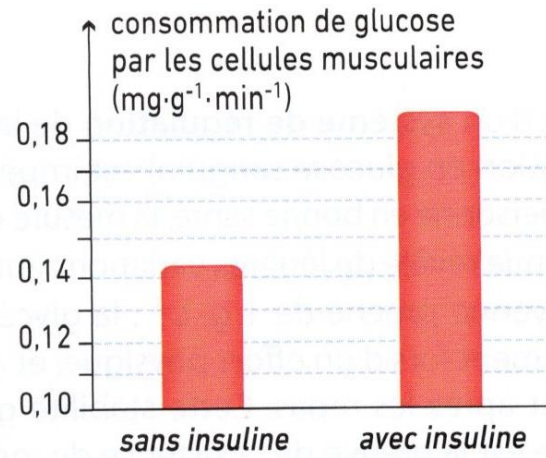
## Complémentarité hormone / récepteur



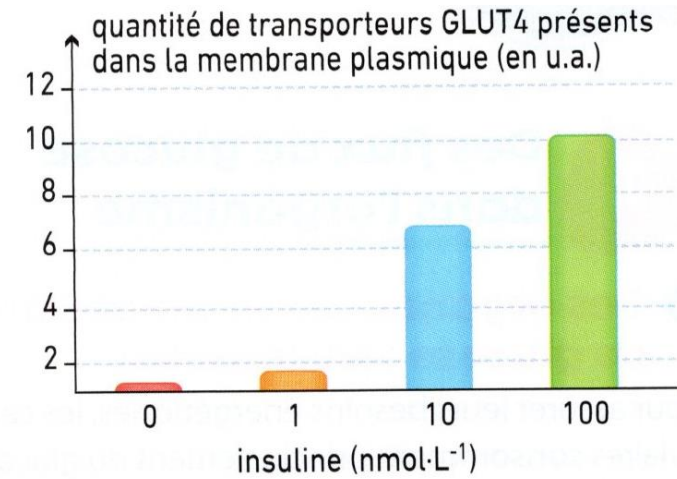
Le **récepteur à insuline\***, présent chez de très nombreuses cellules, dont celles du foie et des muscles. Sans ou avec fixation de l'hormone.



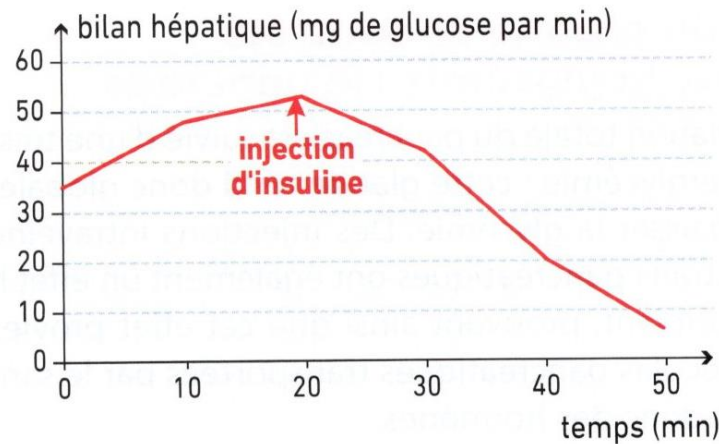
Le **récepteur à glucagon\***, présent uniquement chez les cellules du foie.



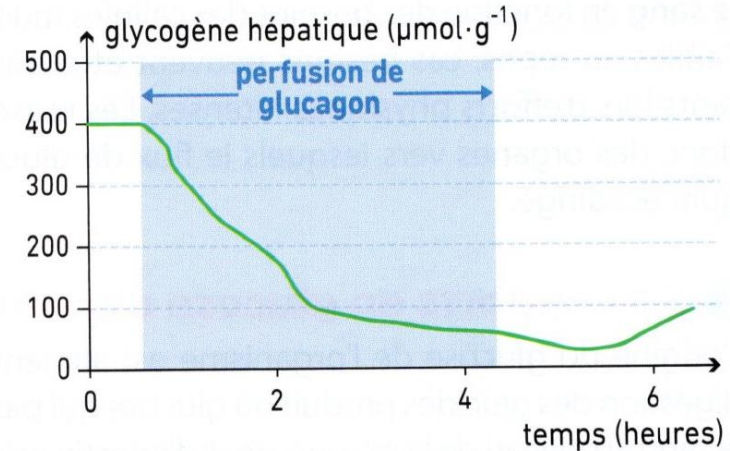
**A** Action de l'insuline sur les cellules musculaires.



**B** Action de l'insuline sur les transporteurs GLUT 4.



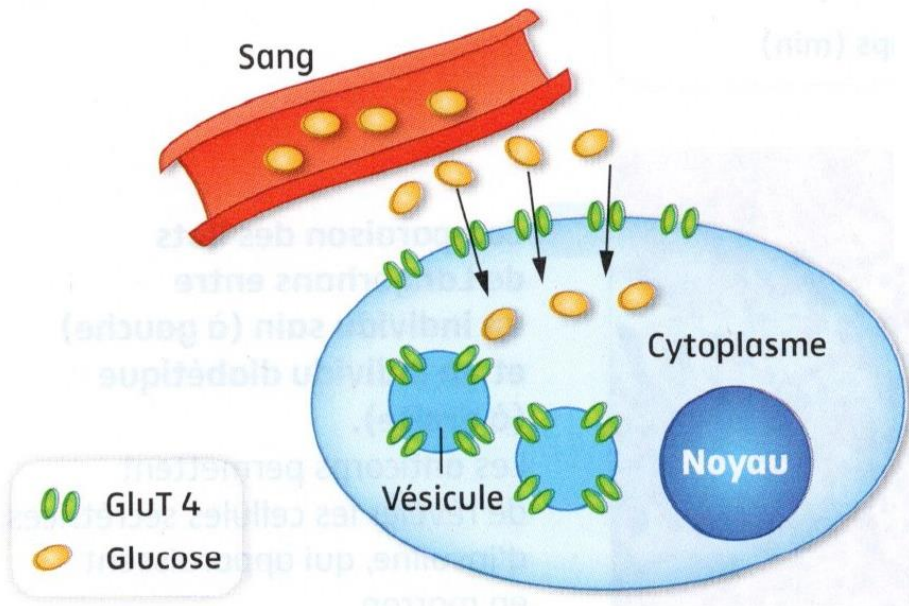
**C** Le bilan hépatique (BH) est un calcul permettant d'estimer la production ou la dégradation du glycogène par le foie : on soustrait la quantité de glucose entrant du foie de celle sortant du foie :  $\text{BH} = \text{glucose sortant du foie} - \text{glucose entrant}$ .



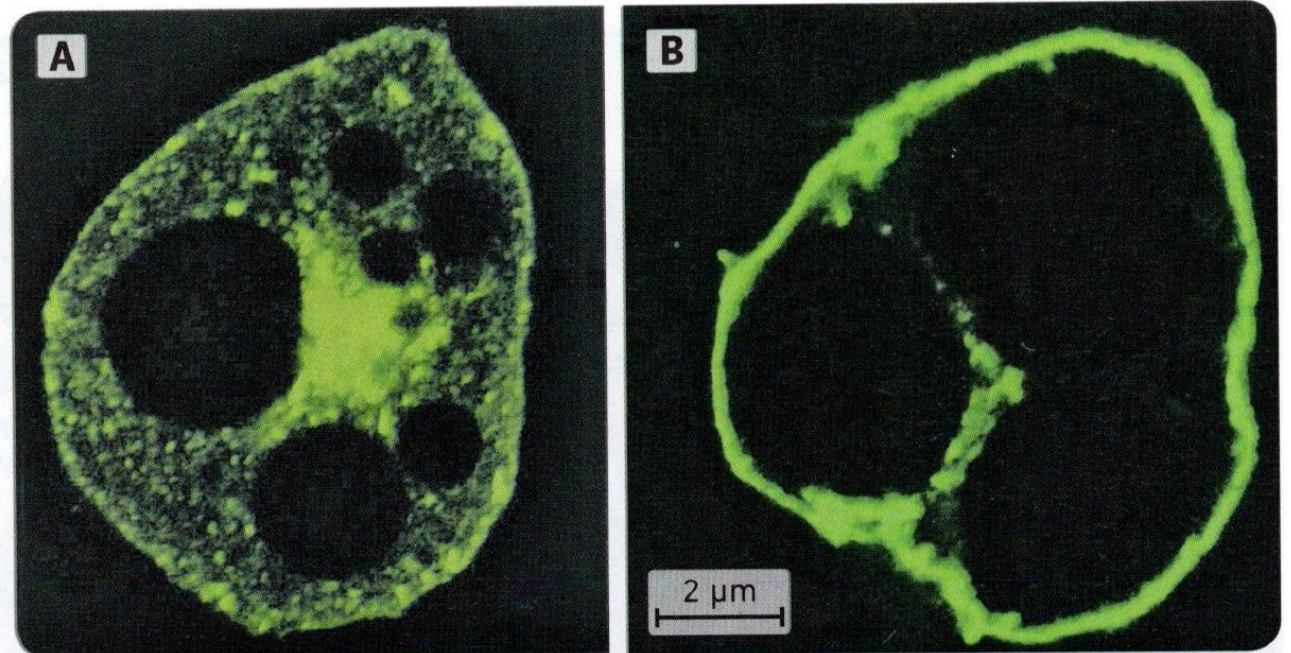
**D** Des animaux à jeun ont été perfusés avec du glucagon ( $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) : on mesure alors la quantité de glycogène hépatique en fonction du temps.

## Des transporteurs de glucose

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



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

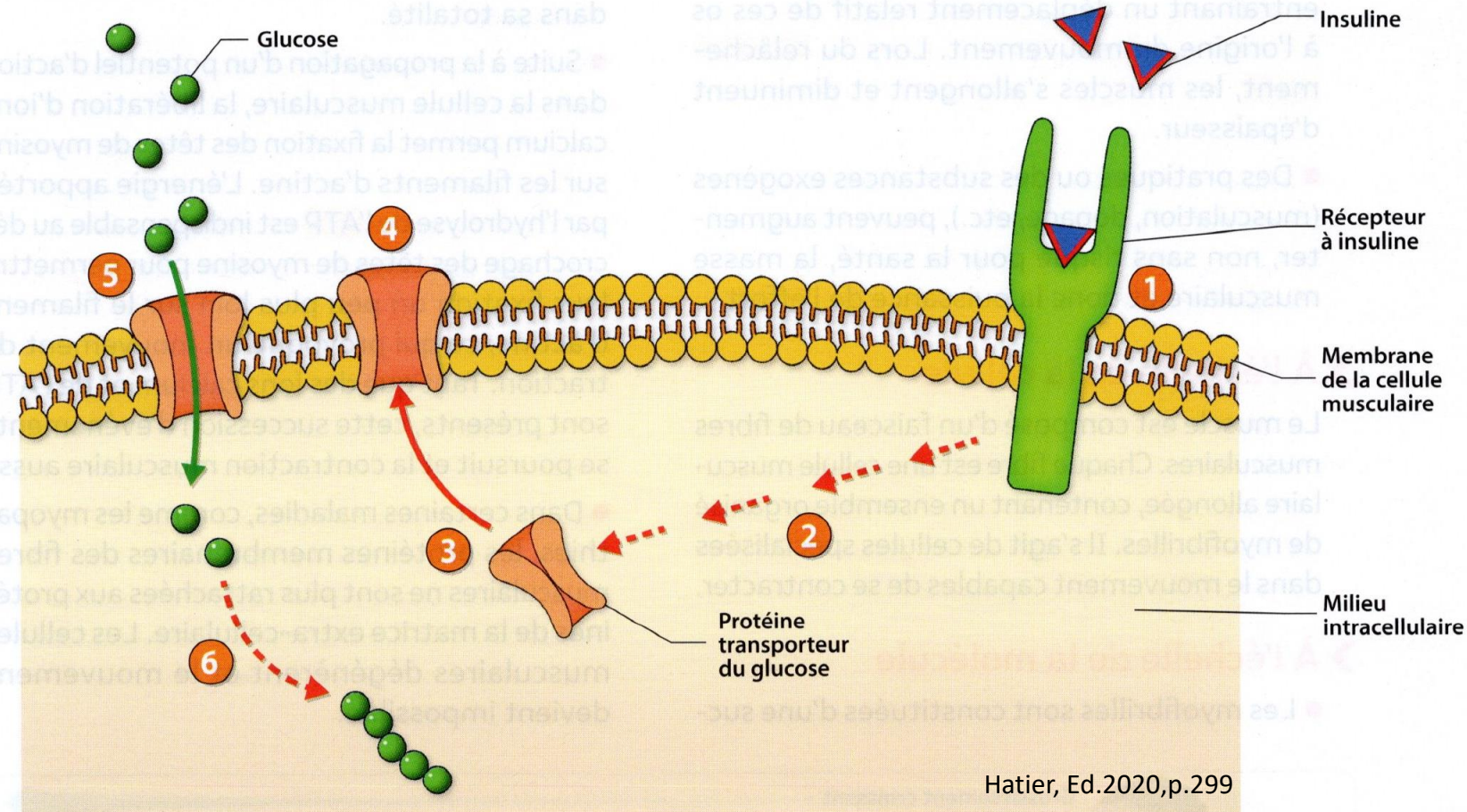


Observation en microscopie à fluorescence de cellules cibles de l'insuline en absence (A) ou en présence (B) d'insuline.

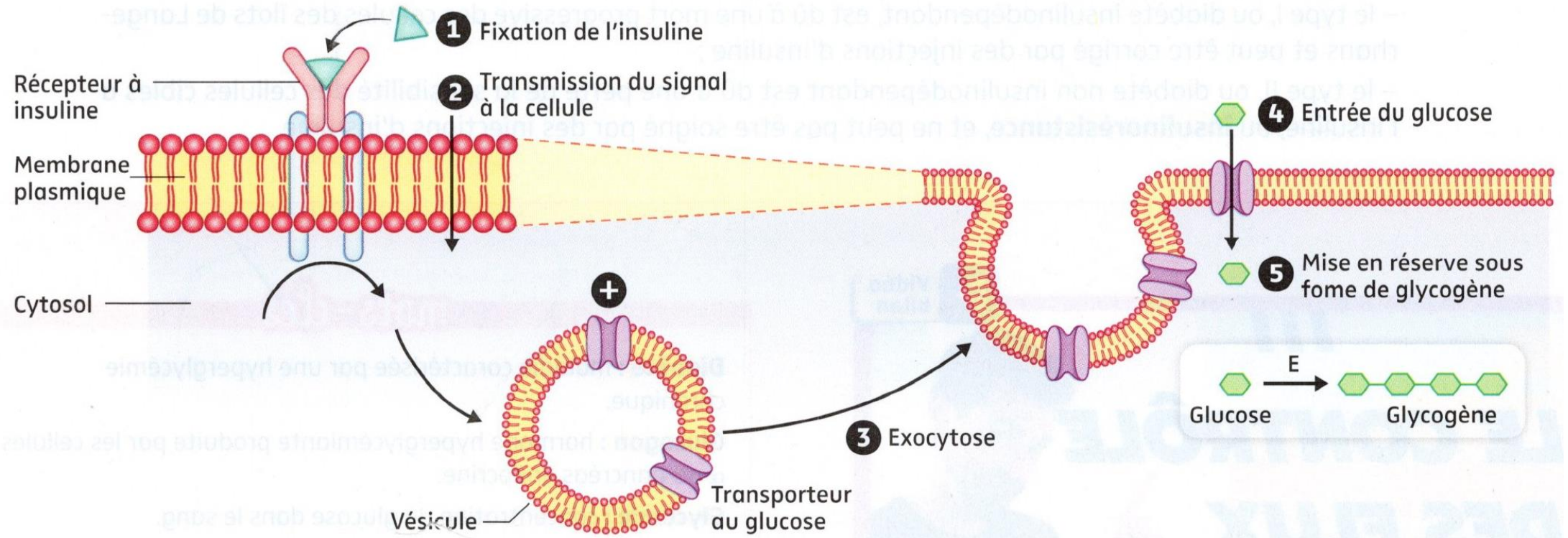
Les cellules sont incubées en présence d'anticorps fluorescents verts anti-transporteurs au glucose (GlUT 4).

## Mode d'action de l'insuline sur la mise en réserve du glucose dans les cellules musculaires et adipeuses

Après fixation de l'insuline sur son **récepteur** (1), des réactions (2) se succèdent dans la cellule musculaire ou les **adipocytes**, aboutissant au déplacement des transporteurs membranaires de glucose (3) et leur insertion dans la membrane plasmique (4). Le glucose est alors absorbé (5) et stocké (6) sous forme de réserves, le glycogène ou les acides gras.



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

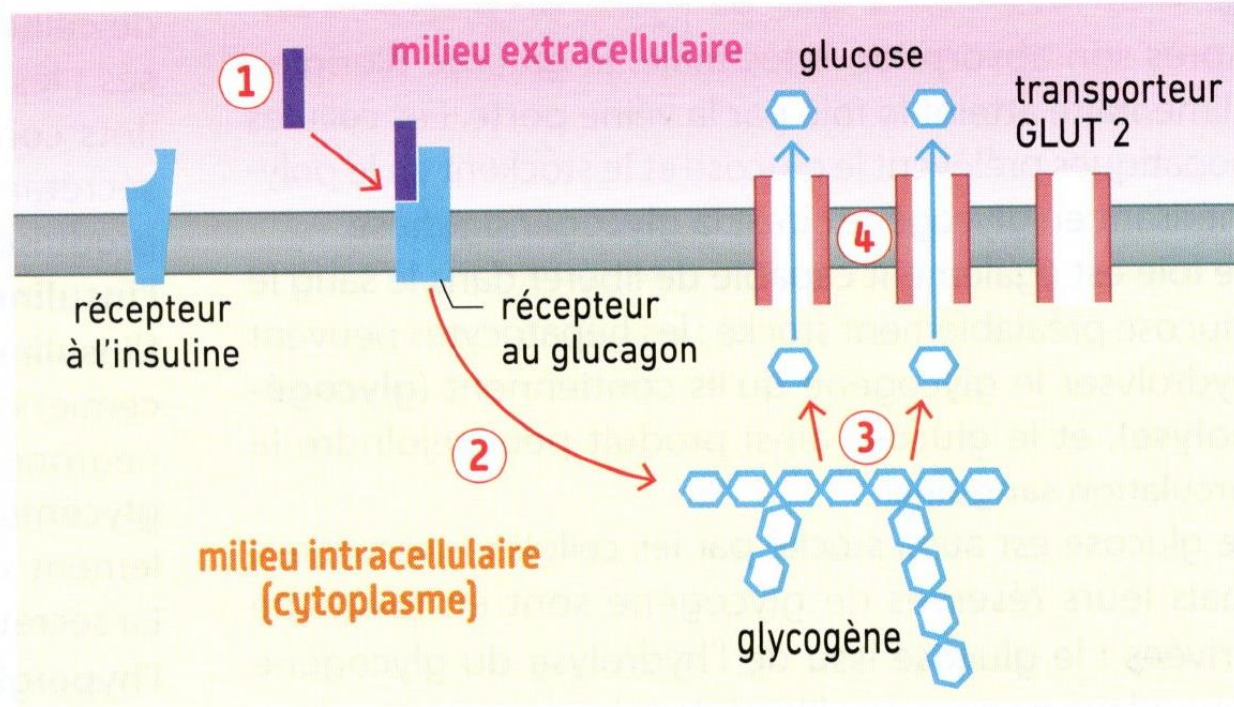


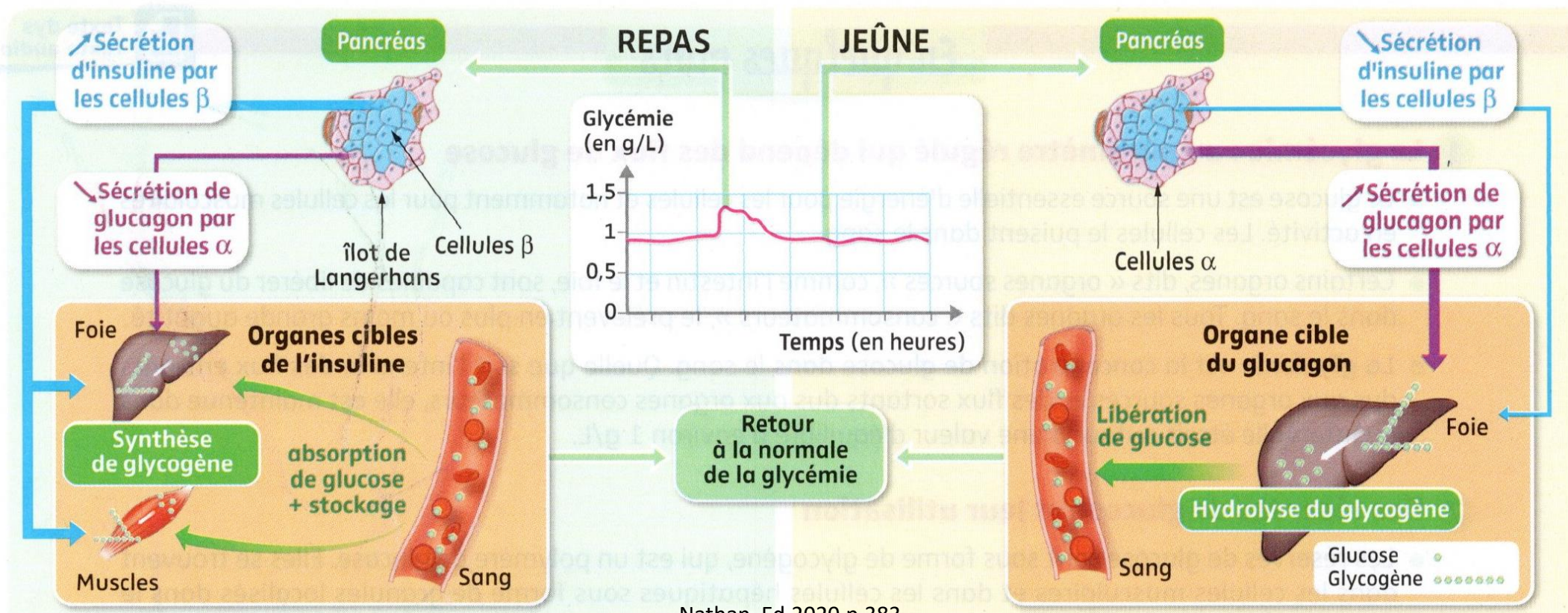
**Action de l'insuline sur les cellules musculaires.**



### Effet du glucagon sur une cellule hépatique.

- ① fixation du glucagon sur son récepteur
- ② cascade de réactions chimiques
- ③ activation de la glycogénolyse
- ④ export de glucose vers le plasma sanguin





Nathan, Ed.2020,p.383

Boucle de régulation de la glycémie.

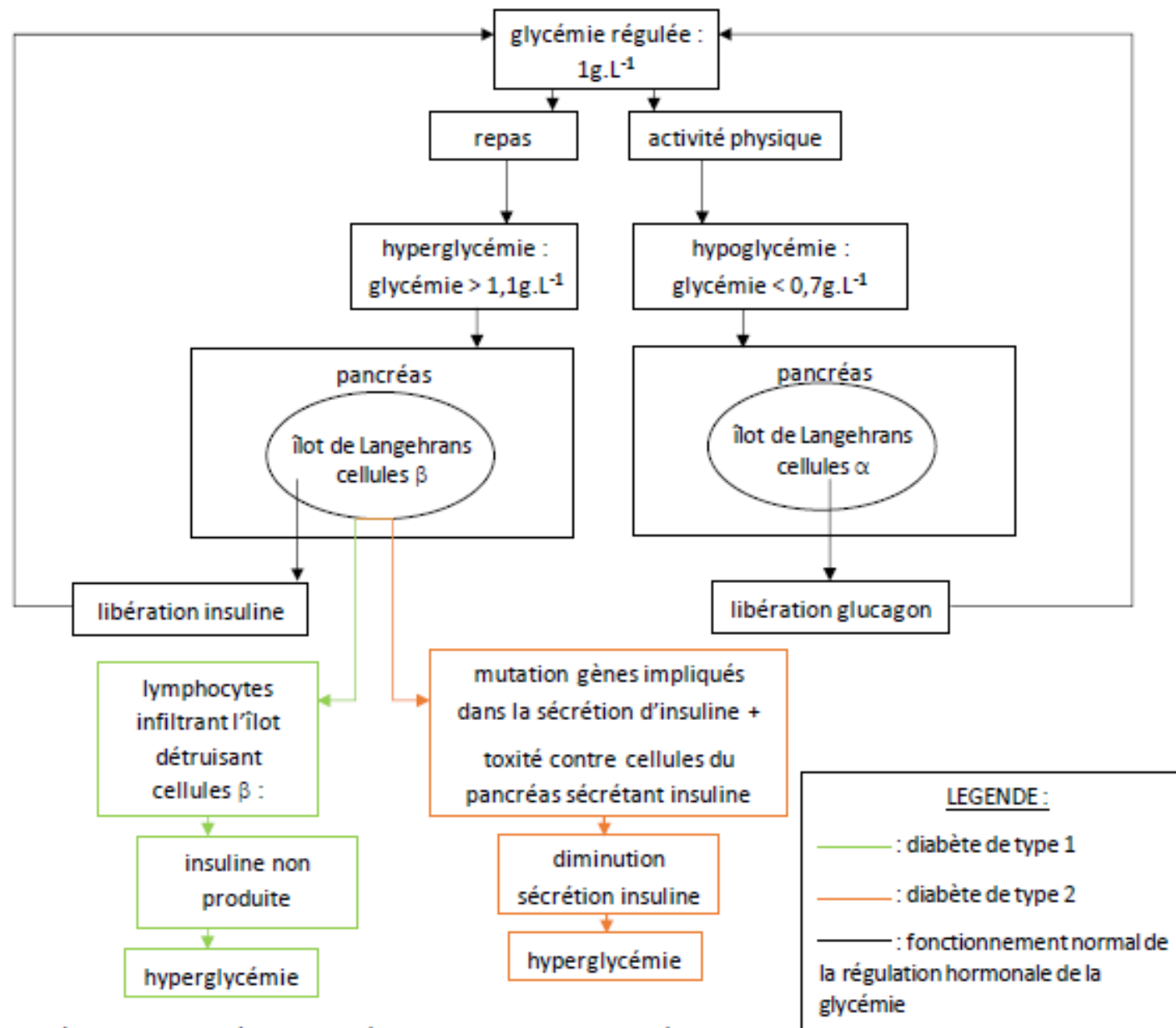


Schéma montrant les étapes de la régulation hormonale de la glycémie et des perturbations étapes perturbées par les diabètes