

CHAPITRE XVI

UN EXEMPLE D'HOMEOSTASIE : LA GLYCEMIE

Introduction

L'homéostasie est le maintien des constantes physico-chimiques du milieu intérieur. Elle est permise grâce à des **rétroactions** c'est-à-dire des échanges d'informations au sein de l'organisme assurant une coordination entre les différents organes. Ces informations peuvent être de nature nerveuse, elles se propagent alors au sein du système nerveux mais elles peuvent aussi être de nature hormonale, elles se propagent alors par voie sanguine.

Dans ce chapitre nous allons étudier l'exemple de la **glycémie** : quel est ce paramètre physiologique et comment est-il maintenu constant ? Nous nous intéresserons également aux diabètes sucrés.

Pour cela nous développerons le plan suivant :

1/ La glycémie, un paramètre variable et régulé

2/ Les mécanismes de la régulation de la glycémie

- 2,1) Les organes effecteurs de la régulation
- 2,2) Les mécanismes de stockage et déstockage du glucose
- 2,3) Le contrôle hormonal de la glycémie
- 2,4) La régulation neuro-hormonale

3/ Les diabètes, un dysfonctionnement de la régulation

1/ La glycémie, un paramètre variable et régulé

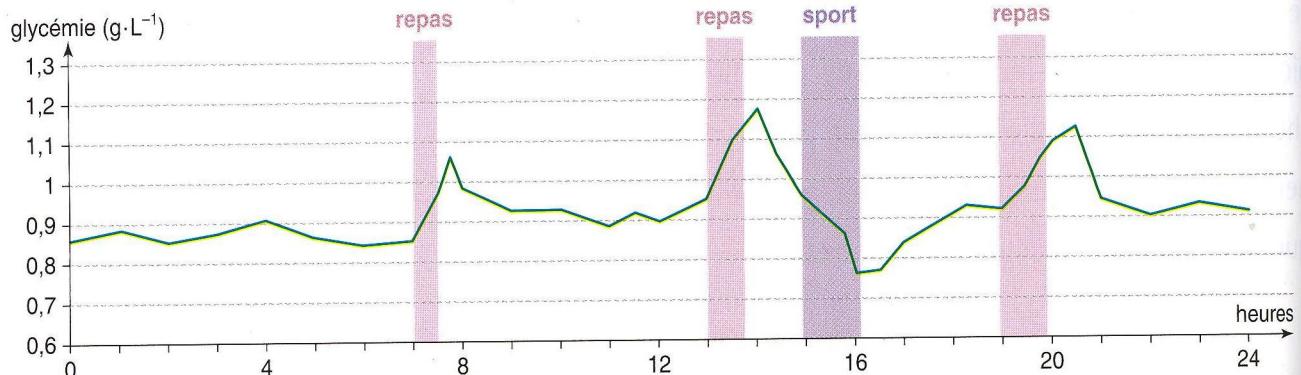
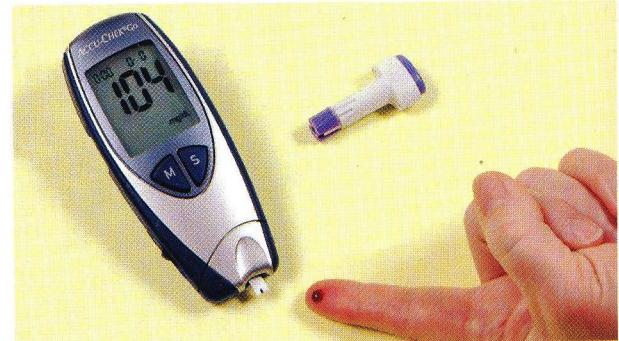
Glycémie =

Chez un individu sain à jeun elle varie peu, autour de C'est sa Toutefois, la glycémie est dite normale (**normoglycémie**) entre

Etude de document

On dispose actuellement de lecteurs de glycémie performants : ils ne nécessitent qu'une petite goutte de sang capillaire prélevée à l'extrémité d'un doigt et affichent un résultat fiable en cinq secondes. On peut ainsi multiplier les mesures et enregistrer les variations de la glycémie d'une personne tout au long de la journée.

Les mesures présentées ici ont été réalisées chez un sujet ne présentant aucun trouble particulier.



Doc. 1 Des mesures de la glycémie en continu.

➤ **Décrire** les variations de la glycémie au cours d'une journée chez un individu sain présentées sur le document 1.

Au cours d'une journée cette stabilité est néanmoins menacée :

- à la hausse, par l'arrivée de _____ (_____) provenant de la digestion (2-3 fois par jour chez l'adulte), c'est-à-dire de façon _____.

L' _____ se rencontre à la suite d'un repas riche en glucides. Elle a une valeur

L'hyperglycémie chronique entraîne sur le long terme des atteintes au niveau des parois des vaisseaux sanguins, des reins, de la rétine, des nerfs.

Au-delà de $1,8 \text{ g.L}^{-1}$: il y a _____ c'est-à-dire une apparition du glucose dans les urines.

Hyperglycémie (glycémie $> 1,1 \text{ g.L}^{-1}$)

Effets à court terme

Fatigue, sensation de faim et de soif, urines abondantes.

Effets à long terme

Lésions aux reins, aux yeux, maladies cardio-vasculaires, atteintes des nerfs, gangrène, décès prématuré.

- à la baisse, par les cellules **en activité** qui consomment du glucose prélevé dans le sang et le milieu intérieur pour leurs métabolismes (muscles, système nerveux, ...).

L' _____ modérée s'observe à la suite d'un travail musculaire intense, en fin de nuit, en période de jeûne ou de froid. Elle correspond à une valeur

Une hypoglycémie importante peut entraîner des convulsions, le coma, voire la mort.

Hypoglycémie (glycémie $< 0,7 \text{ g.L}^{-1}$)

Effets à court terme

- Hypoglycémie modérée : fatigue, faim, malaise.

- Hypoglycémie importante : perte de connaissance, coma.

Dans le cas de sujets sains, les écarts glucidiques sont corrigés en permanence. Ainsi l'**hypoglycémie** conduit l'organisme à _____ du glucose tandis que l'**hyperglycémie** conduit au _____ de ce dernier.

La stabilité de la glycémie démontre donc l'existence d'un _____.

Un exemple de perturbation de cette régulation est : le **diabète sucré**.

Il tire son nom du grec *diabetes* : passer au travers, en référence aux urines abondantes et sucrées (glycosurie), et de la soif intense que cette maladie provoque.

2/ La régulation de la glycémie

2,1) Les organes effecteurs de la régulation

Les organes effecteurs sont des organes qui vont intervenir dans le stockage et le déstockage du glucose.

- **Le foie**

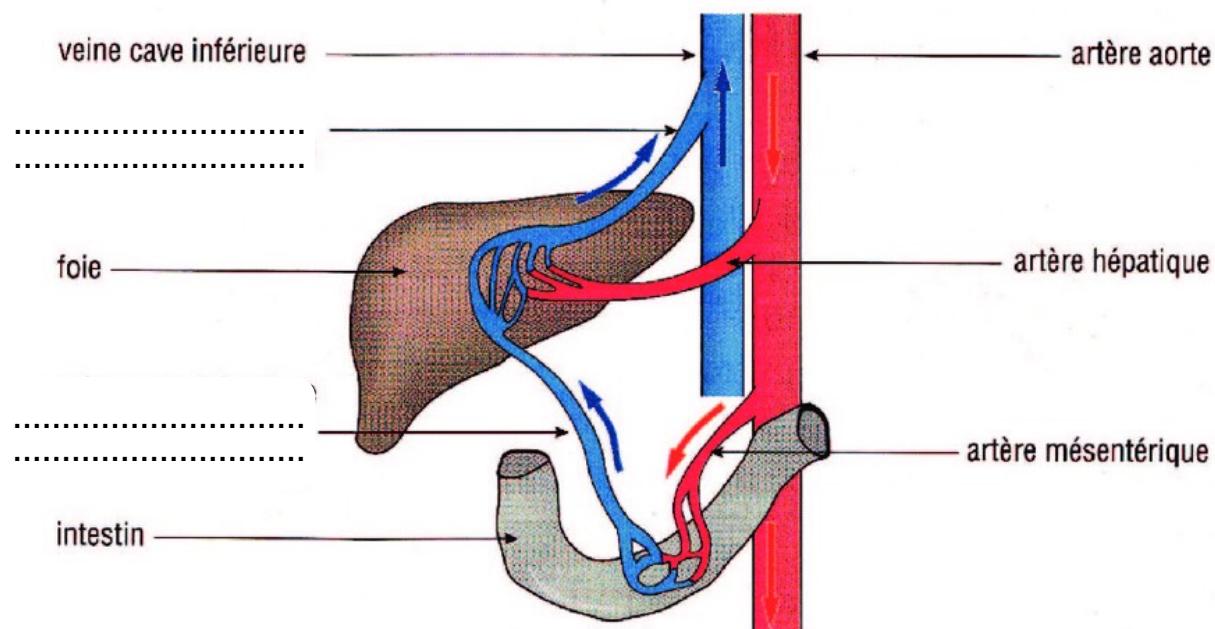
TP Foie lavé

Il a une relation privilégiée avec le système digestif. C'est le **premier organe** traversé par les nutriments.

Etude de document

☒ **Légender** le schéma suivant avec les vaisseaux sanguins qui parcourent le foie.

Schéma du foie et de sa vascularisation



Il a des réserves de _____, un polymère du _____.

Les cellules du foie sont nommées _____.

Etude de document

Tableau de mesure de la glycémie dans les vaisseaux irriguant le foie

	Glycémie (en g.L ⁻¹)		
	dans la veine porte	dans la veine sus-hépatique	dans l'aorte
À jeun	0,1	0,95	0,90
30 min après le repas	2,85	1,25	1,20
60 min après le repas	1,05	1,10	1,05
180 min après le repas	0,20	0,95	0,90

Analysé les résultats du tableau précédent et conclure sur les rôles du foie avant et après un repas.

- **Les tissus adipeux**

Ils contiennent des cellules graisseuses ou cellules _____, ou encore _____, qui stockent des _____.

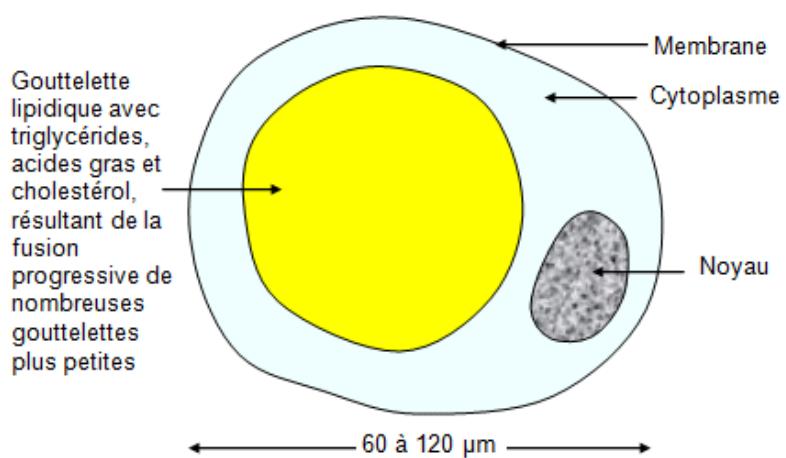


Schéma d'un adipocyte © : Georges Dolisi

- **Les muscles**

Les cellules musculaires, ou _____, possèdent des réserves de glucose sous la forme d'un polymère : le _____.

2,2) Les mécanismes de stockage et de déstockage du glucose

- **La glycogénogenèse**

Elle peut se réaliser dans le _____ et dans les _____.

La glycogénogenèse est la fabrication de glycogène par polymérisation de molécules de glucose.

- **La lipogenèse**

Elle a lieu dans les _____.

Du glucose est stocké sous forme de _____ (= **lipides**) dans les _____.

- **La glycogénolyse**

Elle peut se passer dans le _____ et dans les _____ mais seul le _____ va libérer du glucose qui pourra retourner dans le _____.

Le glucose libéré dans les cellules musculaires reste dans les _____ pour donner de l'énergie lors de la _____. Le glycogène stocké dans les muscles constitue une _____ de glucose pour les muscles.

- **La néoglucogenèse**

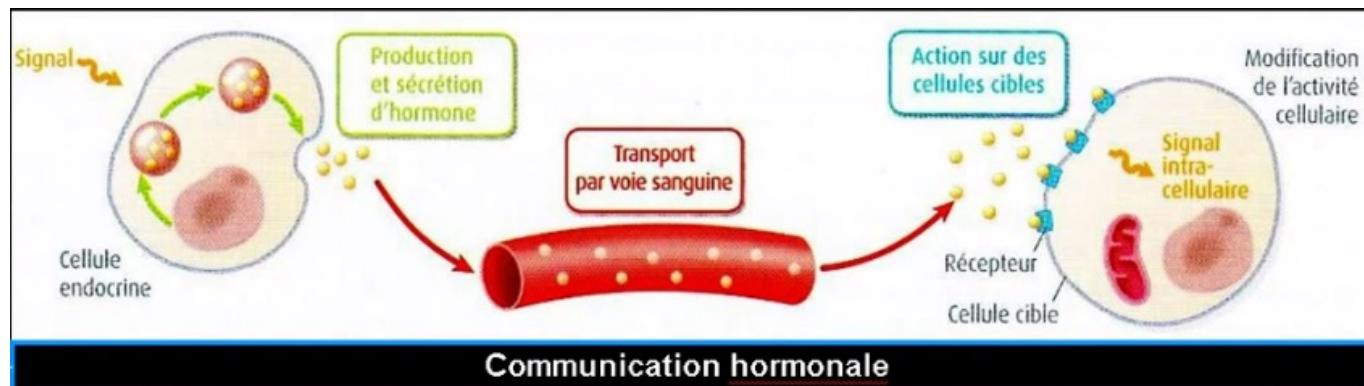
Dans le tissu adipeux, l'hydrolyse des _____ stockés va donner des _____ et du _____ libérés dans le _____. Ils se rendent jusqu'au _____ où ils seront transformés en _____.

Dans les muscles en activité, il y a formation d'**acide lactique** et d'**acide pyruvique** qui peuvent être transformés en **glucose** dans le **foie**.

En résumé, le foie joue un rôle essentiel dans la régulation de la glycémie, il est le seul organe à pouvoir stocker du glucose sanguin (par glycogénogenèse) et à en libérer (par glycogénolyse et néoglucogenèse).

2,3) Le contrôle hormonal de la glycémie

Une hormone est :



2,3,1) Le pancréas et ses hormones

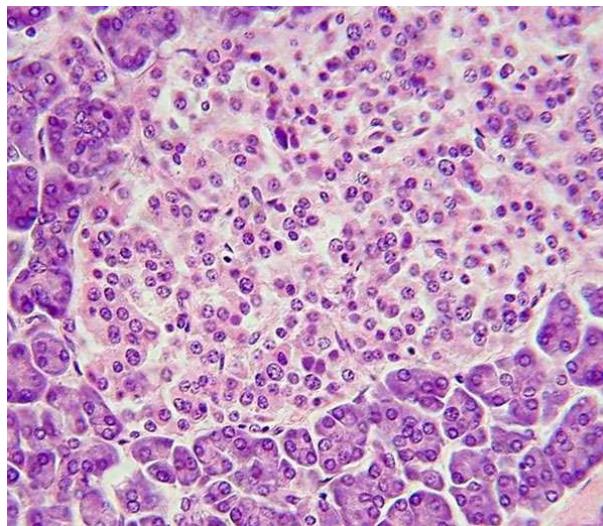
Etude de document

ppt Pancréas

☞ **Localiser** le pancréas et **décrire** l'organisation microscopique du pancréas.

➤ Réaliser le schéma d'interprétation de la coupe de pancréas ci-dessous. Localiser : les cellules α et β , une cellule acineuse, un acinus, un îlot de Langerhans.

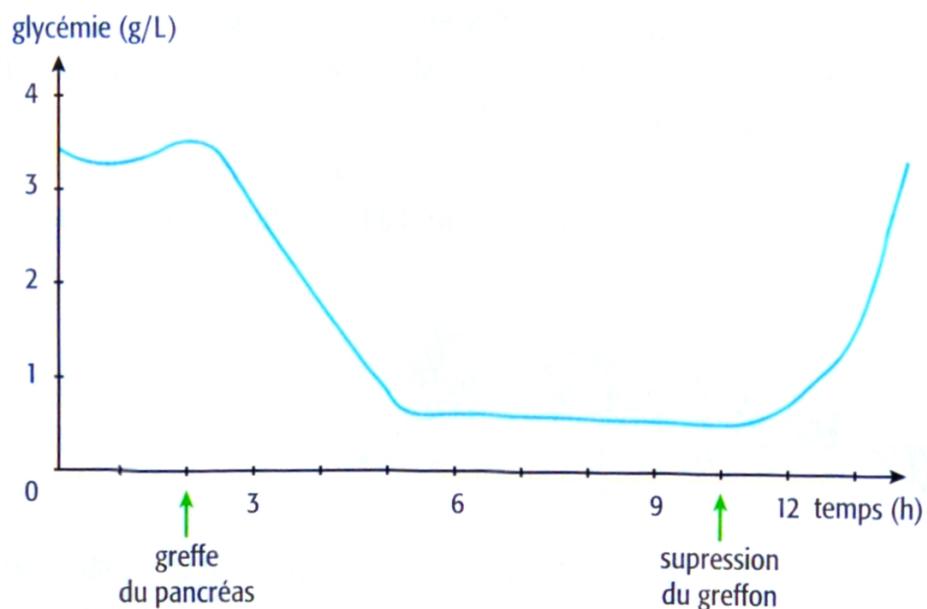
Coupe de pancréas (Gx 640)



Etude de document

Un chien subit une ablation du pancréas (pancréatectomie). Avant qu'il ne meure, on lui greffe son pancréas puis on supprime de nouveau le greffon.

La courbe ci-dessous montre l'évolution de la glycémie chez cet animal.



D'après Gallien A., Banque de schémas SVT – svt.ac-dijon.fr

☒ **Analysier** les résultats expérimentaux précédents et conclure sur le rôle du pancréas mis en évidence.

Dans le cadre de la régulation de la glycémie, le pancréas détecte des _____ et sécrète des **hormones** : le _____ et l' _____.

- L'insuline

Découverte en 1922, c'est une hormone qui est active à très faible dose et son action est limitée dans le temps. Sa demi-vie est de 5 minutes.

C'est un (petite protéine) formé de 51 acides aminés.

Elle est élaborée par les **cellules des îlots de Langerhans**. Elle circule dans le sang à l'intérieur de l'organisme : c'est une sécrétion endocrine.

Elle fait baisser le taux de glucose sanguin, donc elle fait diminuer la glycémie, c'est une hormone

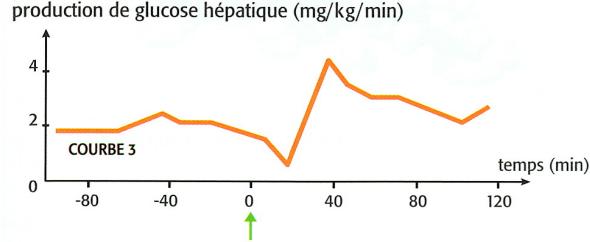
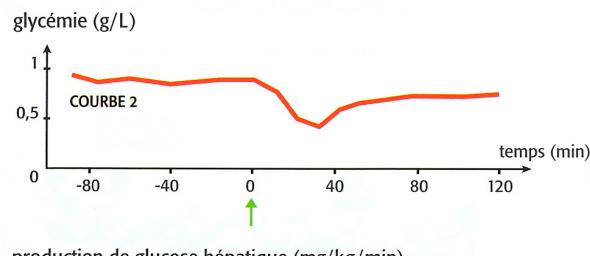
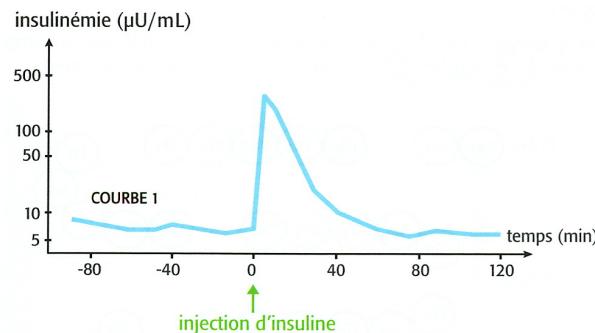
L'insuline et ses effets.

Rôle d'une hormone : l'insuline

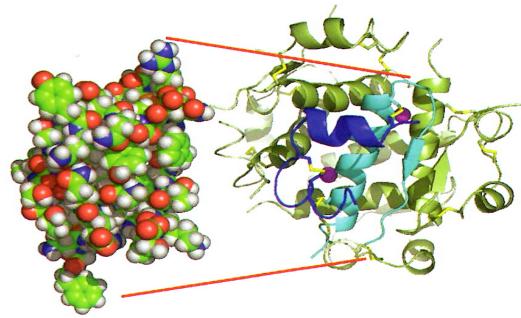
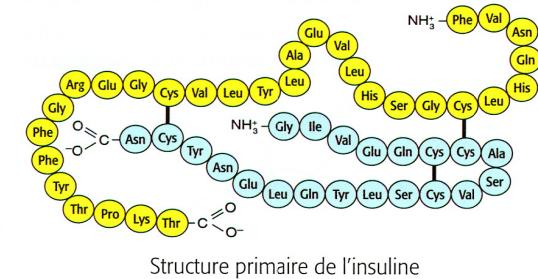
Courbe 1 : variation de la quantité d'insuline dans le sang avant et après injection (en micro-unités par mL).

Courbe 2 : variation de la glycémie en g.L⁻¹.

Courbe 3 : variation de la quantité de glucose produite par le foie en mg par kg de poids vif et par minute.



D'après Gallien A., Banque de schémas SVT – svt.ac-dijon.fr



Activités

L'action de l'insuline sur ses cellules cibles est présentée dans le tableau ci-dessous :

Effets de la molécule d'insuline sur ses cellules cibles	
Cellules hépatiques (hépatocytes)	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la perméabilité cellulaire au glucose, Augmentation de la synthèse de glycogène, blocage de l'hydrolyse du glycogène.
Cellules musculaires (myocytes)	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la perméabilité cellulaire au glucose, Augmentation de l'utilisation du glucose, Augmentation de la synthèse de glycogène, Augmentation de la synthèse protéique.
Adipocytes	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la perméabilité cellulaire au glucose, Augmentation de la lipogenèse, blocage de la lipolyse.

Dans l'organisme, l'insuline est éliminée par les reins et détruite par le foie.

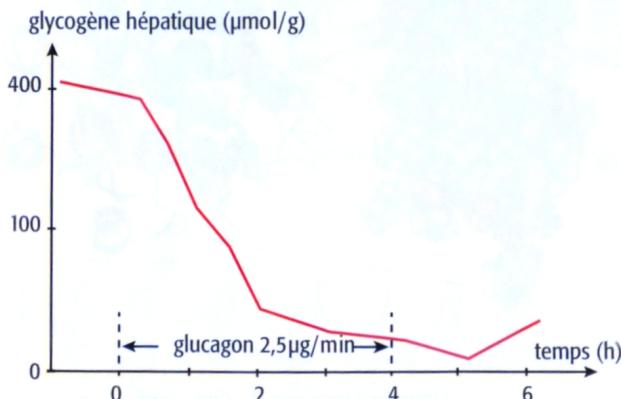
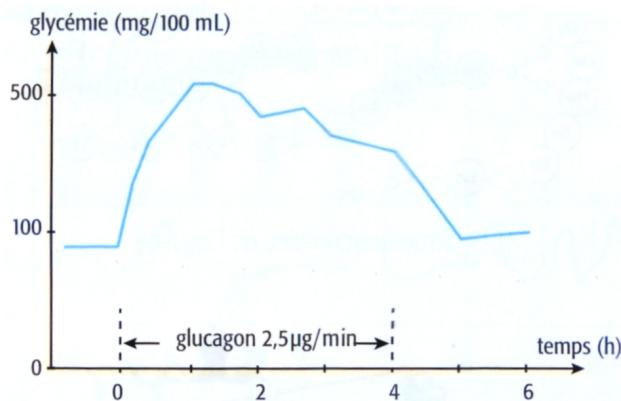
- **Le glucagon**

C'est une hormone _____ produite au niveau des **cellules des îlots de Langerhans**. C'est un _____ constitué par 29 acides aminés. Sa demi-vie est de 3 à 5 minutes.

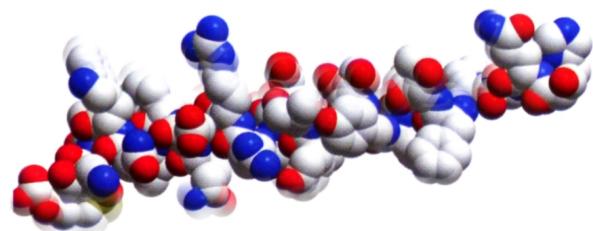
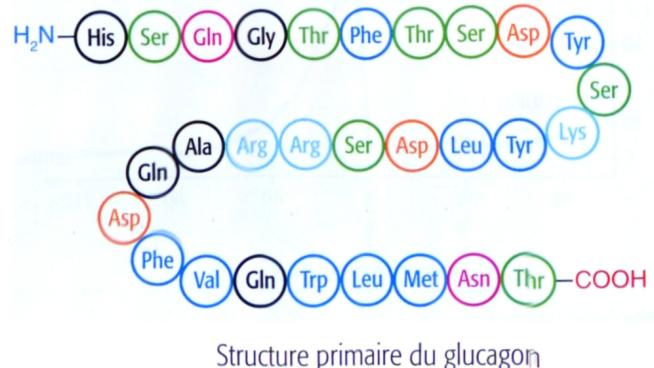
Le glucagon agit principalement sur les hépatocytes. Stimulées par le glucagon, les cellules du foie _____ massivement la glycogénolyse et _____ la glycogénogenèse. Le glucose produit est libéré dans le sang.

Le glucagon et ses effets

Les courbes suivantes montrent la variation de la glycémie (courbe 1) et de la teneur en glycogène hépatique (courbe 2), avant, pendant et après que l'on perfuse des chiens avec du glucagon (2,5 µg par minute pendant 4 minutes).



D'après Gallien A., Banque de schémas SVT – svt.ac-dijon.fr



Structure tertiaire du glucagon

Remarque : Il existe d'autres hormones ayant un effet hyperglycémiant, comme **l'adrénaline** par exemple qui résulte de la voie nerveuse (hormone du complexe hypothalamo-hypophysaire).

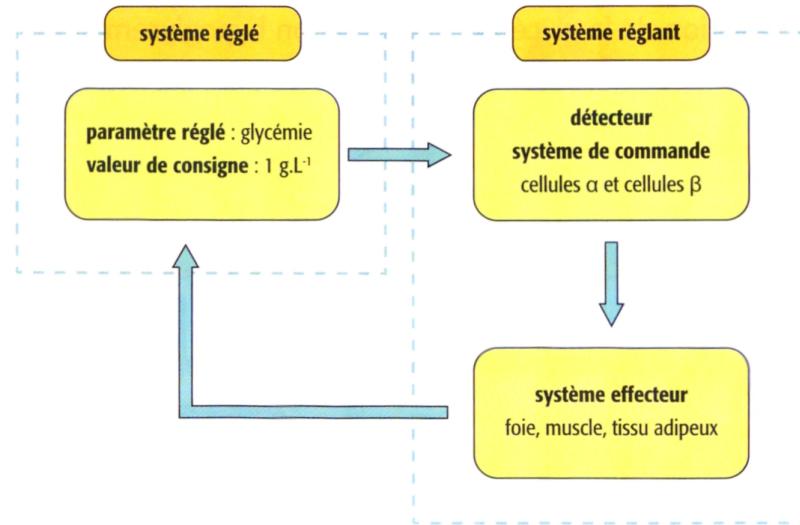
S'il existe plusieurs hormones à action hyperglycémante, une seule est par contre hypoglycémante, c'est l'insuline.

On observe que les hormones pancréatiques, glucagon et insuline, ont des **effets** _____.

Leur libération est déterminée, comme nous l'avons déjà mentionné selon les valeurs de la glycémie.

2,3,2) Système réglant / système réglé

Schéma de régulation de la glycémie par rétrocontrôle



Dans un système de régulation, il existe :

- un _____ avec un _____ : la **glycémie** et une **valeur de consigne : 1 g.L⁻¹**
- un _____ avec un _____ et un _____ : les **cellules α et β des îlots de Langerhans du pancréas** et un _____ : **foie, muscles, tissus adipeux**.

☒ Compléter les schémas des systèmes de régulation de la glycémie en fonction des perturbations

Schéma fonctionnel de la régulation d'une HYPERglycémie

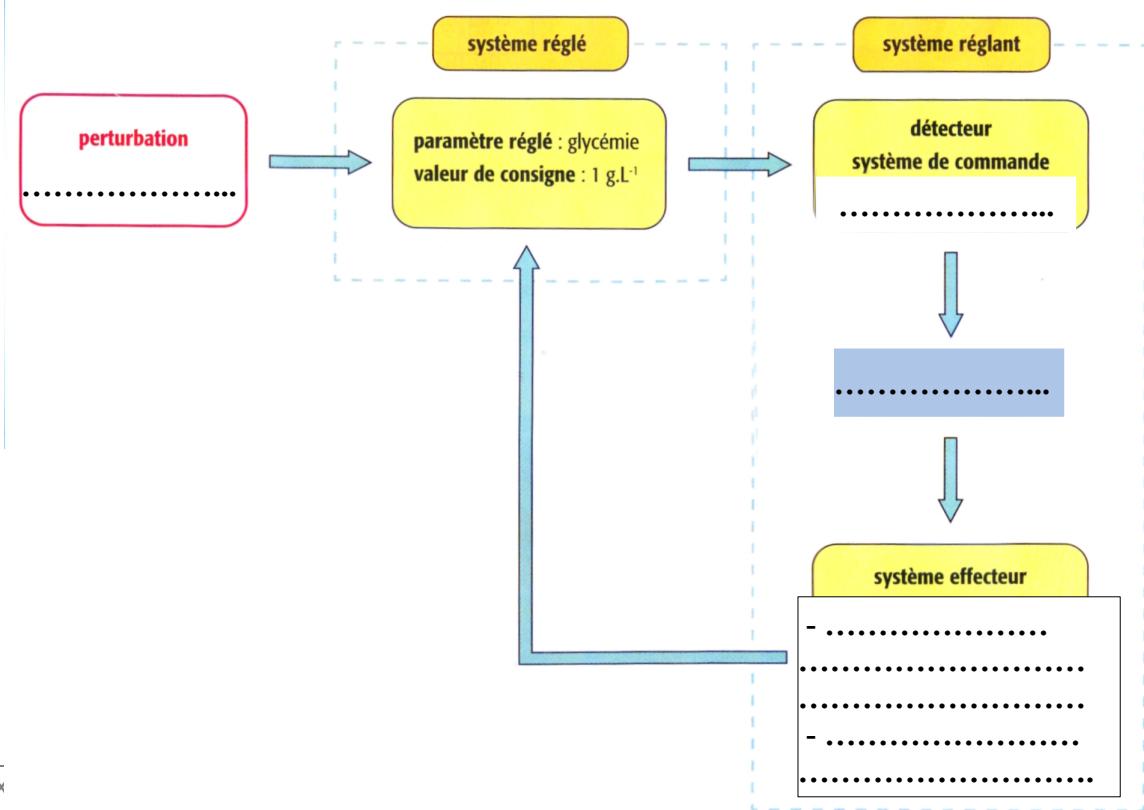
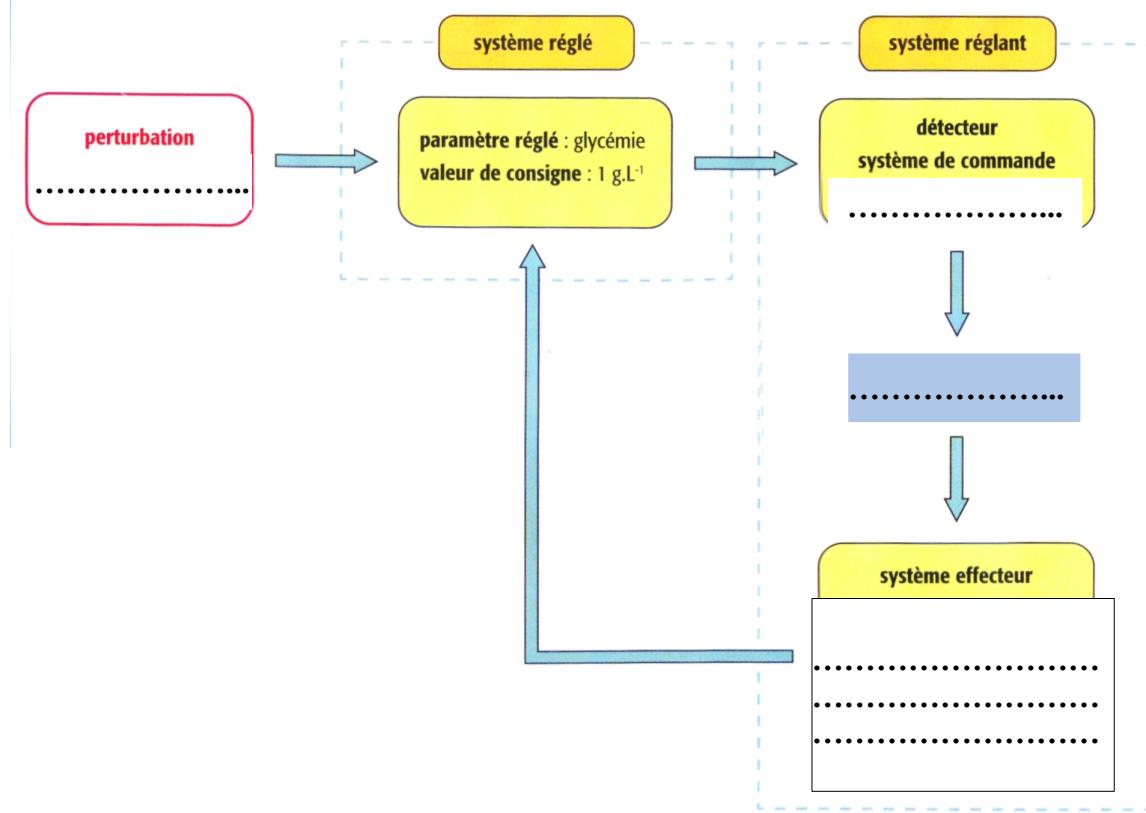


Schéma fonctionnel de la régulation d'une HYPOglycémie



2,4) La régulation neuro-hormonale

- **La sécrétion précoce d'insuline**

La présence d'aliments sucrés dans la bouche stimule des récepteurs sensoriels de la cavité buccale. Cela engendre un message nerveux qui passe par le bulbe rachidien puis est transmis au pancréas par la moelle épinière puis le nerf pneumogastrique (nerf X) où il provoque la sécrétion d'insuline.

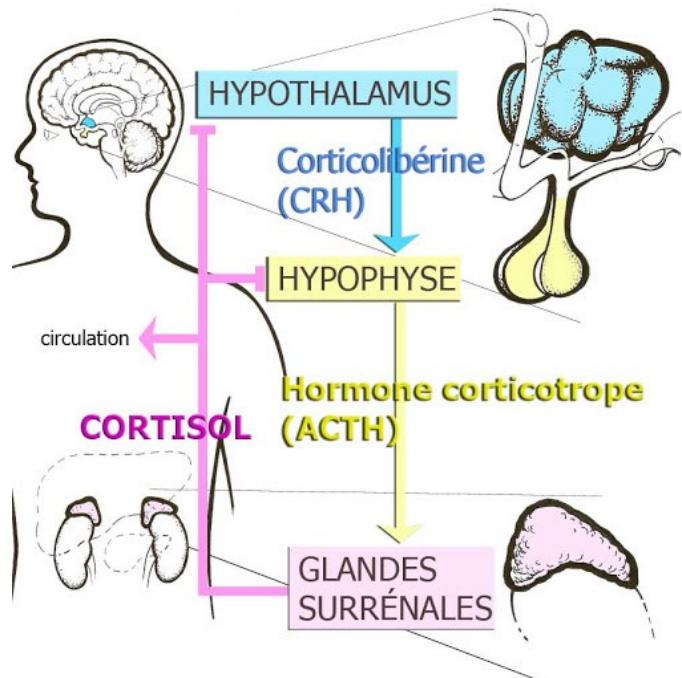
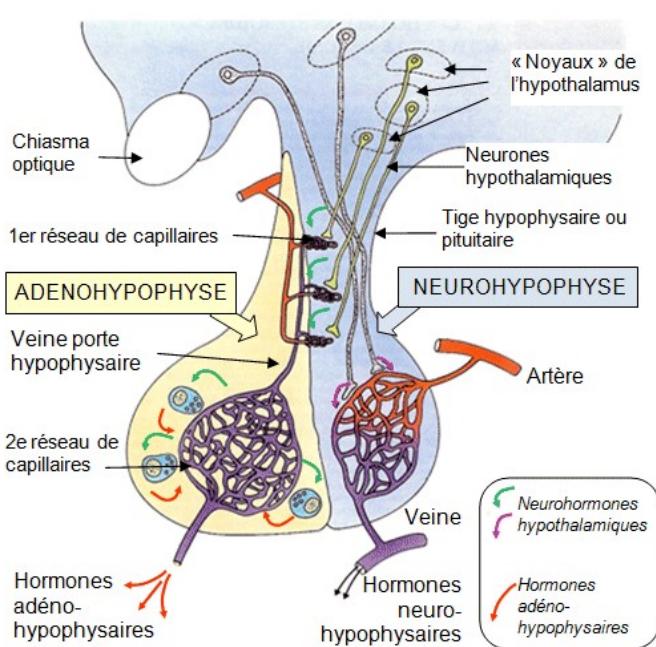
- **Le rôle de l'adrénaline**

Lors d'un stress, un message nerveux est généré au niveau du cerveau et parvient au niveau des glandes médullo-surrénales qui réagissent en sécrétant dans le sang de l'**adrénaline**. (le même message nerveux moteur peut aussi naître suite à la perception d'une hypoglycémie par l'hypothalamus). L'**adrénaline** est hyperglycémiant par son action sur le foie où elle stimule la glycogénolyse.

- **Les rôles du complexe hypothalamo-hypophysaire**

Des cellules de l'hypothalamus sont directement sensibles à la glycémie.

Schéma du complexe hypothalamo-hypophysaire et de ses communications hormonales



La baisse de la glycémie entraîne la sécrétion de deux neurohormones hypothalamiques :

- **SRH** (somatotrophic releasing hormon) qui entraîne la sécrétion de STH (=GH) par l'hypophyse
- **CRH** (corticotrophin releasing hormon) dans le système porte hypophysaire qui entraîne la sécrétion d'ACTH (adrenocorticotropic hormon) par l'hypophyse. L'ACTH a pour effet de stimuler la sécrétion de glucocorticoïdes par les cortico-surrénales.

L'hormone de croissance (STH somatotrophic hormon appelée aussi GH growth hormon) est une hormone peptidique sécrétée par l'hypophyse antérieure. Elle est hyperglycémante car elle stimule la glycogénolyse au niveau du foie.

Les glucocorticoïdes (cortisol et corticostérone) sécrétées par les corticosurrénales sont hyperglycémiantes car elles inhibent l'utilisation du glucose dans toutes les cellules et favorisent la formation de glucose à partir d'acides aminés (néoglucogenèse).

➤ **Réaliser** le schéma du système de régulation d'une hypoglycémie par le complexe hypothalamo-hypophysaire.

3/ Les diabètes, un dysfonctionnement de la régulation

Vidéo – CPS, Les Diabètes + questionnaire

Les diabètes sont des **maladies** qui touchent les mécanismes de régulation de la glycémie.

Diabète =

Un diabète est avéré lorsque la glycémie à jeun est **égale ou supérieure à** à deux reprises ou égale ou supérieure à $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ à n'importe quel moment de la journée.

Cet excès de glucose est à l'origine de la présence de glucose dans les urines, on parle de : -----.

Cette hyperglycémie systématique a des conséquences graves : atteinte de la rétine (cécité), des reins, maladies cardio-vasculaires (athérosclérose), infection (gangrène), ...

Etude de document

Actuellement, les diabétologues diagnostiquent un diabète en prenant en compte les valeurs de la glycémie à jeun, mesurées pendant quatre jours consécutifs. Le tableau indique les résultats chez quatre personnes suspectées de diabète.

Patient	Jour Glycémies (en $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)			
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
1	4,55	4,89	Non mesurées	
2	0,87	0,79	0,89	0,90
3	1,29	1,18	1,10	1,21
4	1,45	1,15	1,32	1,42

■ Critères d'analyse des résultats pour un diabétologue

- Un **sujet est dit diabétique** si au moins deux glycémies à jeun sont supérieures à $1,26 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$).
- Un **sujet est dit intolérant au glucose** (diabète débutant) si la glycémie à jeun est comprise entre 1,10 et $1,26 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$.
- Un **sujet est dit non diabétique** si la glycémie à jeun est comprise entre 0,80 et $1,10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$.

Doc.1 Identification de sujets diabétiques.

➤ Proposer un diagnostic pour chacun des sujets 1, 2, 3 et 4.

.....

.....

.....

.....

.....

On distingue :

- **Le diabète de type I ou insulino-dépendant (DID) ou diabète maigre**

Il ne représente que 5 % des diabètes.

Il se manifeste très tôt chez l'enfant ou l'adolescent et s'accompagne d'un ----- progressif malgré un appétit croissant. Le malade a toujours soif.

C'est un diabète lié à une **carence en -----**. Le diabète de type 1 résulte de la ----- **des cellules du pancréas suite à une réaction -----**.

Il est conditionné par des facteurs génétiques et environnementaux.

Un traitement à l'insuline : -----, permet d'obtenir temporairement une glycémie normale.

- **Le diabète de type II ou non insulino-dépendant (DNID) ou diabète gras**

Il représente 92 % des diabètes, c'est le plus fréquent.

Il atteint les individus matures, il est souvent détecté à partir de 40 ans et est le plus souvent lié à l'-----.

C'est une **incapacité à ----- le glucose**. Le diabète de type 2 est la conséquence d'une ----- **des cellules du -----, des ----- et du -----** -----.

Des facteurs génétiques et environnementaux (dont l'obésité, la sédentarité et des conduites alimentaires à risque) sont en jeu.

Ces malades sont insensibles à l'injection d'insuline au départ de leur maladie. Ils doivent **changer leurs ----- et exercer une -----**.

Toutefois, on observe à long terme une déficience de la sécrétion d'insuline par le pancréas qui s'épuise. L'insulinothérapie intervient donc aussi dans le traitement de ce diabète.

Pour aller plus loin ... Les origines des diabètes.

Un grand nombre d'études épidémiologiques ont révélé l'existence de plusieurs facteurs dans le déterminisme des diabètes. On distingue des **facteurs génétiques** et des **facteurs environnementaux** qui doivent le plus souvent intervenir conjointement pour que la maladie se déclare.

a. Les facteurs génétiques

- Les diabètes monogéniques

Ils n'ont été mis en évidence que pour le type 2 où ils ne représentent qu'à peine 5 % des cas. Ceux-ci montrent cependant la variété des gènes affectés : gène responsable de la synthèse de l'insuline, gènes du métabolisme du glucose, gène permettant la différenciation des cellules β .

- **Les diabètes polygéniques**

Pour 95% des diabètes de type 2, la maladie est liée à un ensemble de mutations affectant plusieurs gènes, la mutation d'un seul d'entre eux étant insuffisante pour déclencher la maladie (gènes impliqués dans la régulation de la sécrétion d'insuline ou de son effet cellulaire) ces gènes sont qualifiés de gènes de prédisposition. Des dépistages sont donc possibles mais des problèmes éthiques risquent de se poser si les résultats ne restent pas confidentiels.

De plus, cette combinaison de gènes mutés est généralement associée à un ou plusieurs facteurs environnementaux qui jouent le rôle de déclencheurs.

Pour le diabète de type 1, les sujets porteurs des allèles DR3 et DR4 du complexe HLA sont fortement prédisposés.

Etude de document

Les études épidémiologiques* permettent de faire la part du génome et de l'environnement dans la survenue d'une maladie comme le diabète de type 1.

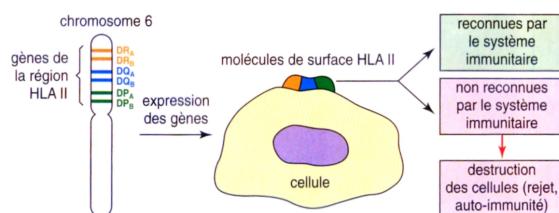


Lien de parenté avec un sujet atteint de DT1	Risque d'être soi-même atteint
Jumeau vrai	40 à 50 %
Frère ou sœur	5 à 10 %
Enfant (père)	4 à 5 %
Enfant (mère)	2 à 3 %
Aucun	0,2 %

Doc. 1 Sur la piste d'une influence génétique.

Le complexe HLA II est un ensemble de six gènes situé sur le chromosome 6 qui codent pour des protéines exposées à la surface des cellules et intervenant dans les phénomènes immunitaires de rejet. Chaque gène comporte de nombreux allèles.

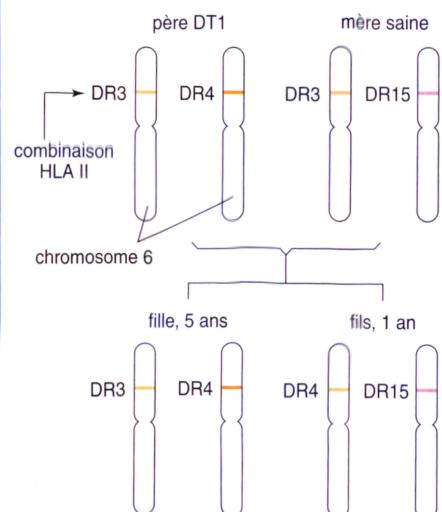
Chaque chromosome porte ainsi une combinaison de six allèles parmi de très nombreuses possibilités. Ces combinaisons sont nommées DR3, DR4, ...



Combinaisons DR présentes chez une personne	Risque de survenue d'un DT1 chez cette personne
Non connues	0,2 %
DR3	0,6 à 1 %
DR4	0,6 à 1 %
DR3 et DR4	7 %
DR15	0,012 %

Doc. 2 L'importance des gènes du complexe HLA.

Un homme, atteint de DT1, a eu deux enfants. Suite à un programme de recherche, les combinaisons HLA II ont été déterminées pour tous les membres de la famille.



Doc. 3 L'exemple d'une famille concernée par le DT1.

À l'aide du document 1 ci-dessus, **discuter** de la part des gènes et des facteurs environnementaux dans le développement du diabète de type 1.

- à A l'aide des documents 2 et 3 ci-dessus, établir un lien entre les combinaisons DR et la survenue d'un diabète de type 1.

Evaluer approximativement le risque de développer un diabète de type 1 pour les enfants de la famille étudiée.

b. Les facteurs environnementaux

- Cas du diabète de type 1

On soupçonne certains virus et certaines habitudes alimentaires d'être des facteurs déclenchant la réaction auto-immune en raison de la similitude de leurs molécules antigéniques avec celles des cellules β .

L'individu fabrique des anticorps dirigés contre ses propres cellules β ; on parle d'auto-anticorps.

Ceux-ci se fixent sur des molécules membranaires (appelées auto-antigènes) des cellules β qui sont alors détruites par des lymphocytes T.

Ces lymphocytes détruisent normalement des cellules étrangères à l'organisme. Ici ils sont « abusés ».

Le système immunitaire se retourne contre l'organisme auquel il appartient. C'est une maladie autoimmune. (cf CH - Immunité)

D'autres facteurs tels que le stress sont également mis en cause.

- Cas du diabète de type 2

Pour ce type de diabète, les causes environnementales jouent un rôle fondamental dans l'apparition de la maladie. Une alimentation en excès, un manque d'activité physique sont les causes principales. Obésité et diabète sont fortement corrélés : 80 % des diabétiques de type 2 sont obèses et 1/3 des obèses sont diabétiques. De plus certaines recherches ont montré que le risque de développer cette pathologie augmente avec l'âge du patient.

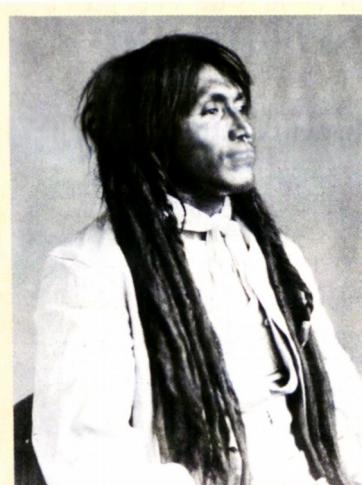
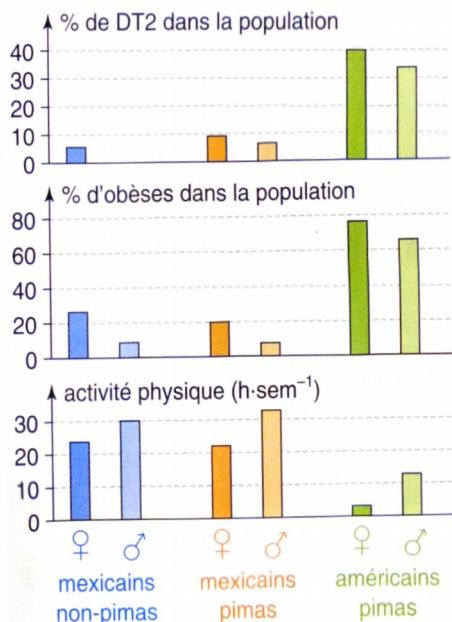
Mais plusieurs arguments pèsent par ailleurs, pour l'existence d'un terrain génétique. Ainsi, certains groupes ethniques sont plus sujets au diabète que d'autres (ex : indiens PIMA cf étude de document ci-dessous).

La prévention et le traitement reposent essentiellement sur une meilleure hygiène de vie.

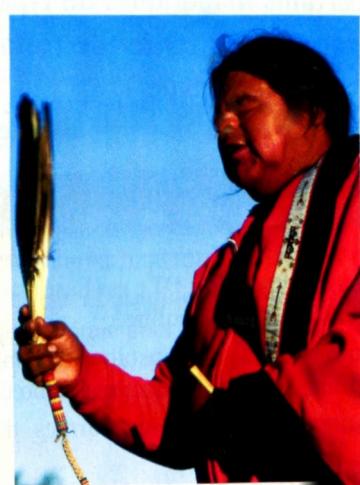
Etude de document

Les Indiens Pima vivent en Arizona et au Mexique. C'est une population génétiquement homogène et présentant un très fort taux de DT2. J. Neel a expliqué ce taux en

1962 par la possession de gènes permettant un stockage des graisses plus performant que chez les Européens (génome de l'épargne).



Indien Pima vers 1860 : à cette époque, les tribus devaient supporter de fréquentes périodes de famines.



Indien Pima, aujourd'hui : la nourriture est maintenant disponible avec un mode de vie très occidentalisé.

Une étude épidémiologique menée chez les Indiens Pima.

☒ **Emettre** des hypothèses pour expliquer les différences constatées entre les différentes populations

.....

.....

.....

.....

.....

Conclusion

Nous avons vu que la glycémie est maintenue constante par l'organisme à une valeur proche de de glucose circulant dans le sang.

Ce sont les **cellules des** ----- **du** ----- qui remplissent le double rôle de détecteur d'écart et de système de commande des organes effecteurs de la régulation.

- Les écarts par rapport à la valeur de consigne sont détectés en permanence par les cellules _____ et _____ qui sont directement sensibles aux variations glycémiques.
- La libération des _____ dépend de la valeur détectée : les cellules β sont stimulées en cas d' _____, inhibées en cas d' _____. C'est l'inverse pour les cellules α .
- Le message, hypoglycémiant ou hyperglycémiant, est codé par la concentration plasmatique de l'hormone. Par exemple, une forte concentration en _____ est un message hypoglycémiant qui entraîne notamment un fort prélèvement de glucose sanguin par les cellules cibles : _____, _____, _____, _____.
- Le message doit être bref pour que l'effet cesse une fois la glycémie revenue à sa valeur de consigne : les hormones sont détruites rapidement (demi-vie de 5 minutes).

C'est le **paramètre réglé**, la _____, qui déclenche l'action du _____ (système de commande et organes effecteurs). Un écart capté par le système réglant déclenche donc une réponse qui tend à réduire cet écart et ainsi revenir au _____.

Un tel système de contrôle constitue une **boucle de rétroaction** qui assure une **autorégulation permanente** du paramètre réglé.

Toutefois, le système de régulation peut souffrir de dysfonctionnements, ce sont : **les** _____.