

Glycémie et Diabète

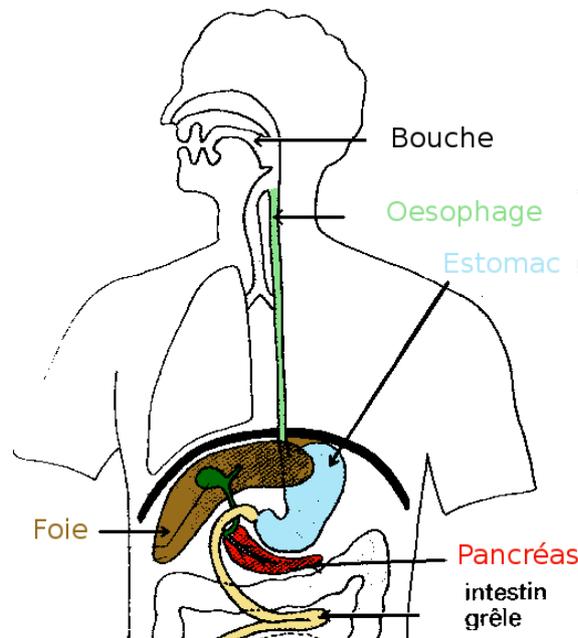
La **glycémie** est le taux de glucose dans le sang. La prise alimentaire étant discontinue, les apports en glucose sont variables selon les moments de la journée (forts au moment des repas, nuls en dehors des repas). De la même manière la consommation en glucose est variable selon l'activité (forte en cas d'activité importante, moyenne à faible sinon). Malgré ces variations importantes d'apports et de besoins, la glycémie oscille en permanence autour d'une valeur physiologique voisine de 1g.L⁻¹. On peut donc dire qu'il y a régulation de la **glycémie** avec une **grandeur de consigne** de ~ 1g.L⁻¹.

Pour comprendre le mode de fonctionnement de ce système de régulation, nous développerons dans un premier temps les modalités d'approvisionnement en glucides, puis les modalités de contrôle de son stockage et de sa libération et nous terminerons par les diabètes, dysfonctionnements du contrôle de la glycémie.

2.1 L'approvisionnement en glucides

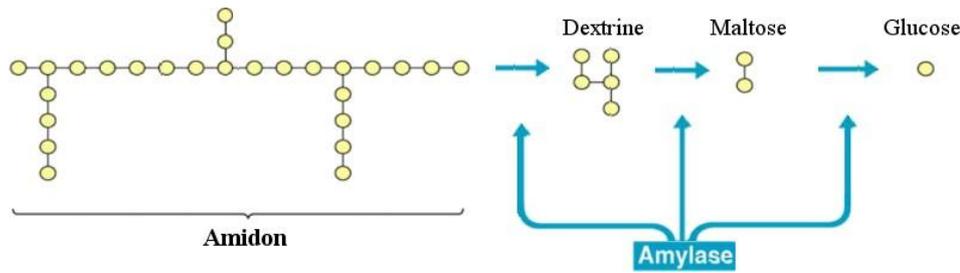
2.1.1 Les réactions de transformation des glucides consommés

Les **glucides** C_n(H₂O)_n à grosses molécules consommés dans les aliments sont transformés par l'appareil digestif en glucides à petites molécules, en particulier **glucose C₆H₁₂O₆**, grâce à l'action **d'enzymes** digestives.

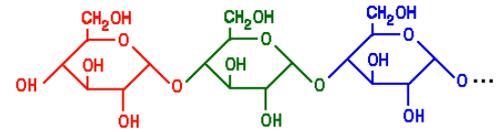


Localisation	Enzymes (.. ase généralement)	Molécules modifiées			
ALIMENT		Amidon	Maltose	Saccharose (sucre de table)	Lactose (lait)
bouche	Amylase salivaire	Amidon (farine)	Maltose	Saccharose	Lactose
estomac	(amylase)	Dextrine	maltose	Saccharose	Lactose
Intestin grêle dont enzymes du pancréas exocrine	Amylase pancréatique	Dextrine	maltose	Saccharose	Lactose
	Enzymes de bordure en brosse (cellules intestinales)	Maltose ↓ Glucose	Maltose ↓ Glucose	Saccharose ↓ Fructose Glucose	Lactose ↓ Galactose Glucose
Gros intestin		Fermentation de la cellulose par la microflore			

[Tapez un texte]



Schématisation de l'action de l'amylase sur l'amidon



2.1.2 Le mode de fonctionnement des enzymes :

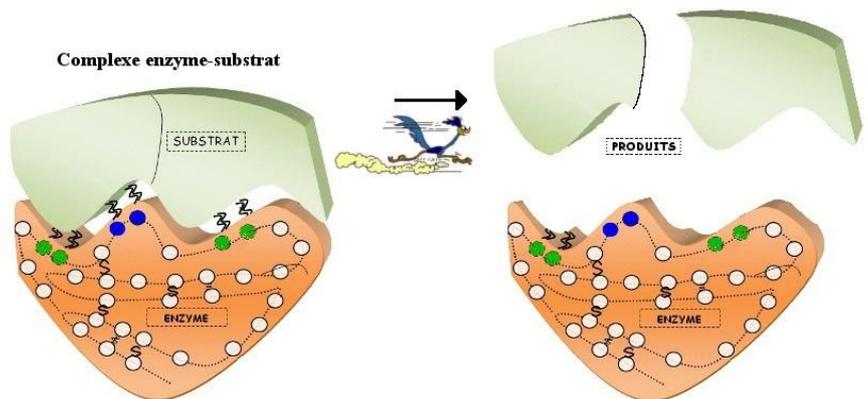
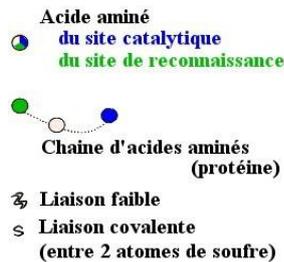
Les **enzymes** sont des catalyseurs (modificateurs de vitesse de réaction) biologiques de transformations chimiques spécifiques (ici celles de la digestion). Ce sont généralement des protéines. Elles accélèrent une réaction sans être modifiées elles même).

Elles présentent une double spécificité :

- **spécificité d'action** (elles catalysent un type de réaction bien précis)
- **spécificité de substrat** (elles agissent sur un réactif bien précis)

La réaction se fait au niveau d'un site particulier, le **site actif**. Celui ci comporte 2 parties, le site de reconnaissance responsable de la fixation du substrat et le site catalytique responsable de la transformation du substrat. L'activité enzymatique nécessite la fixation de l'enzyme sur le substrat (complexe enzyme-substrat) .

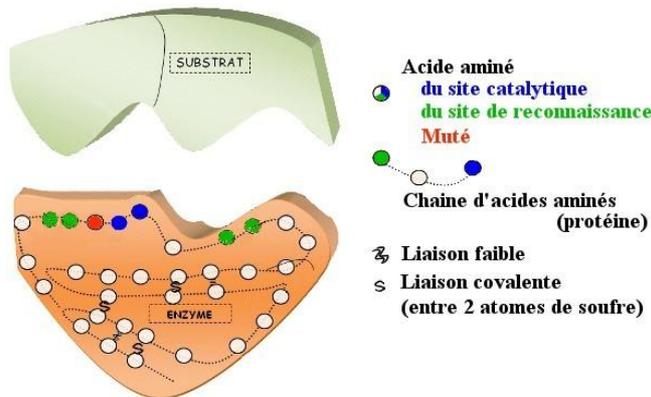
Schématisation de l'action d'une enzyme



L' association enzyme-substrat dépend de leur conformation spatiale (de leur **forme**). Conséquent des modifications de structure spatiale peuvent modifier leur activité. Ces modifications de forme peuvent être provoquées par:

- des **mutations** (modifications de la séquence de l'ADN)
 - pouvant entraîner des changements de la séquence des acides aminés (pas obligatoires)
 - pouvant entraîner les changements de forme (pas obligatoires)

Inactivation d'une enzyme suite à une mutation



- des changements des **conditions du milieu** (pH, température, ions...), peuvent rompre certaines (toutes) liaisons et donc modifier la forme

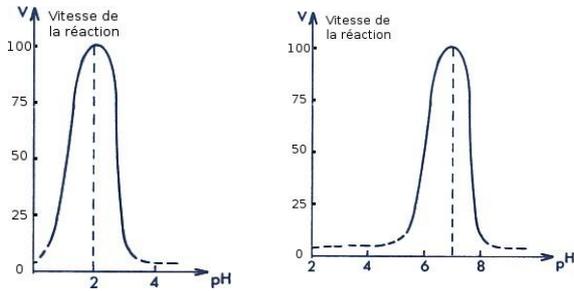
[Tapez un texte]

[Tapez un texte]

L'enzyme peut ainsi devenir non fonctionnelle.

Les variations de l'activité enzymatique en fonction des conditions de l'environnement peuvent ainsi être à l'origine d'une certaine **plasticité** du phénotype.

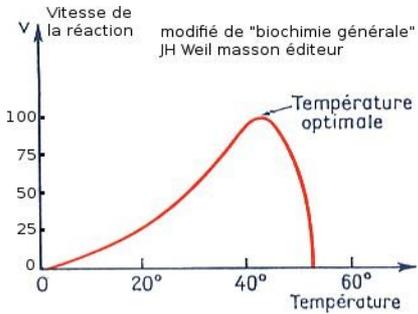
Influence du pH sur une réaction enzymatique



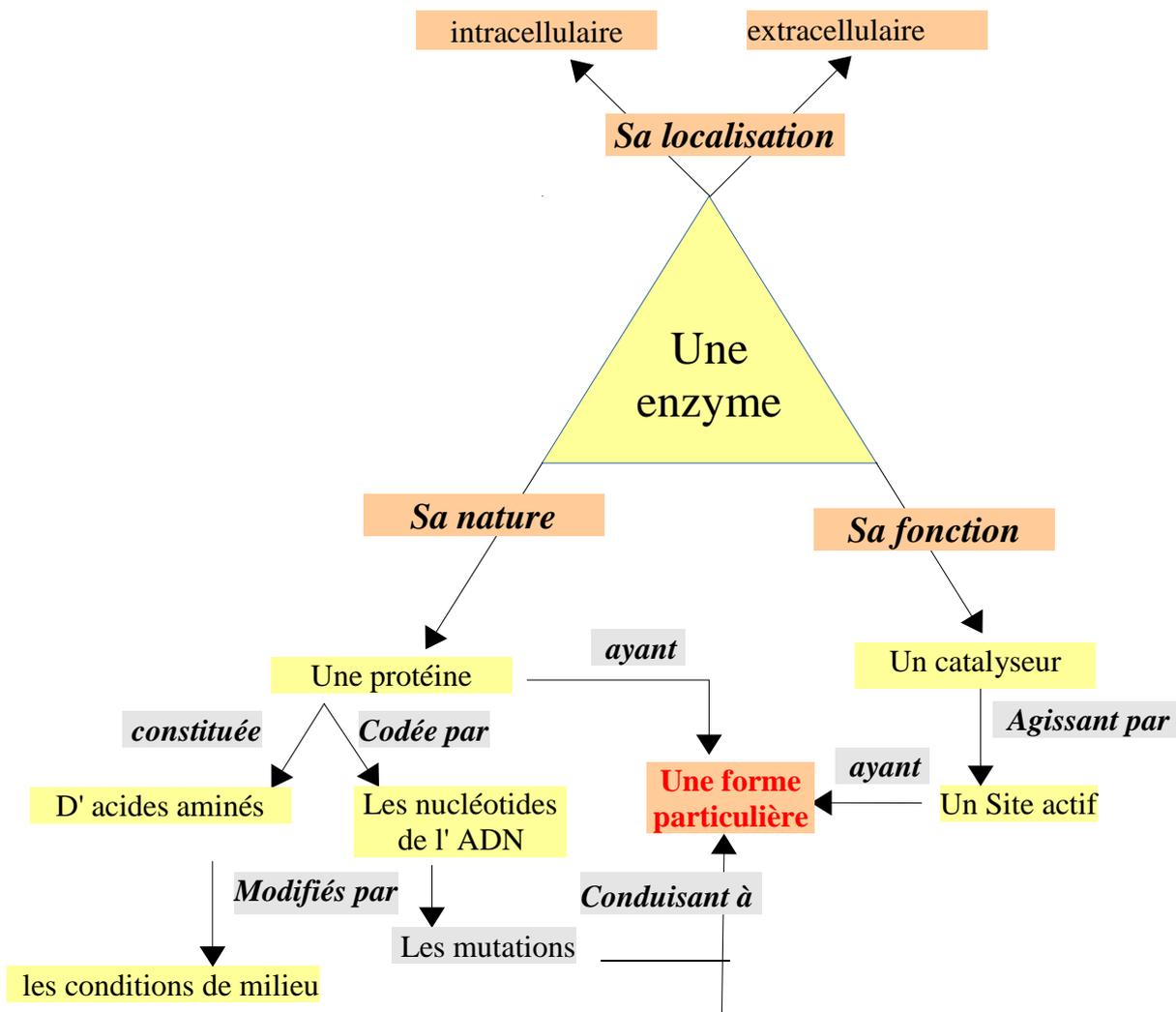
Pepsine (estomac)

Amylase

Influence de la température sur une réaction enzymatique (cas général)



Les principales caractéristiques d'une enzyme



Fond jaune = structures = ce qui existe = éléments du réel

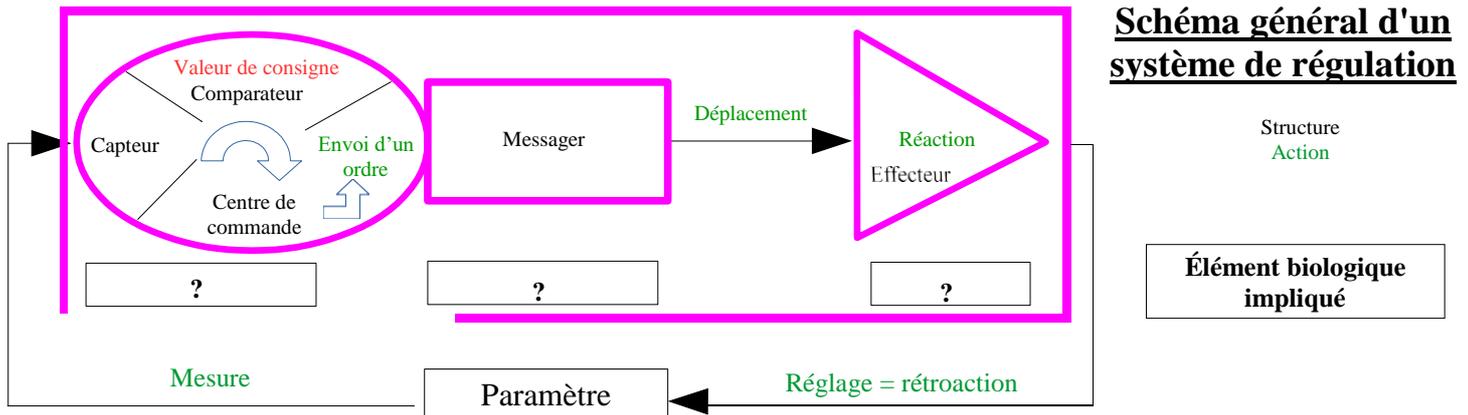
Fond orange = propriétés des structures ou évènements

Fond gris = évènements = ce qui se passe

[Tapez un texte]

[Tapez un texte]

2.2 La régulation du taux de glucose sanguin, du capteur à l'effecteur



Historiquement, les organes effecteurs ont été les premiers identifiés, suivis par le centre de mesure et de commande et enfin par les messagers. Le mode d'action précis des messagers au niveau cellulaire n'a pu commencer à être élucidé que depuis relativement peu de temps et fait encore l'objet de recherches intensives.

2.2.1 Les organes de stockage/libération/fabrication du glucose, effecteurs de la régulation

Le **foie** joue un rôle majeur comme organe assurant la gestion des réserves glucidiques (effecteur de la régulation de la glycémie). Mais, en situation d'hyperglycémie, des extraits de foie ne permettent pas de rétablir seuls la glycémie. Le foie est donc commandé par un autre organe.

Le fonctionnement des cellules musculaires et des cellules du tissu adipeux contribue aussi à cette régulation mais de façon moins directe.

Le stockage se fait sous forme de **glycogène** (polymère de glucose, comme l'amidon).

2.2.2 Du capteur au messageur

Les expériences d'ablation et de greffe montrent le rôle du pancréas en tant que centre de commande de la régulation (diabète après ablation, fonctionnement correct après greffe). Elles montrent également une intervention du sang (rétablissement du fonctionnement après greffe). Elles mettent ainsi en évidence que cette régulation est de type hormonal (endocrine) avec codage du message par la concentration plasmatique de l'hormone.

Une **hormone** est une molécule **informationnelle** circulant dans le sang, se fixant sur des récepteurs spécifiques localisés sur ou à l'intérieur de **cellules cibles**, et déclenchant une réaction de ces cellules.

L'ajustement permanent de la glycémie nécessite la présence de **capteurs** sensibles aux variations de la valeur de la glycémie : ce sont des détecteurs d'écarts. Ces capteurs de la glycémie sont des cellules endocrines (sécrétrices d'hormones) situées dans les îlots de

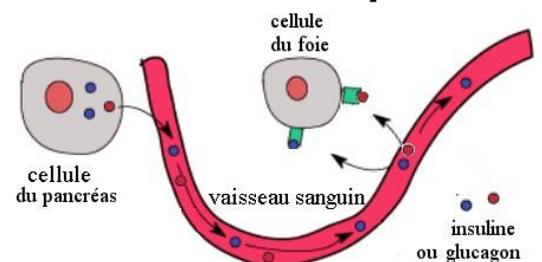
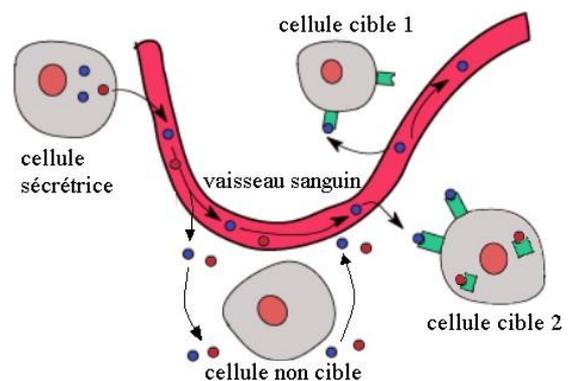
Langerhans du pancréas (livre page 97) et sont de deux sortes : les cellules α et les cellules β .

2.2.3 Les messageurs de la régulation

Chaque type cellulaire du pancréas endocrine produit un **messageur** chimique aux effets spécifiques. Cette sécrétion endocrine est appelée hormone

les cellules β produisent **l'insuline**

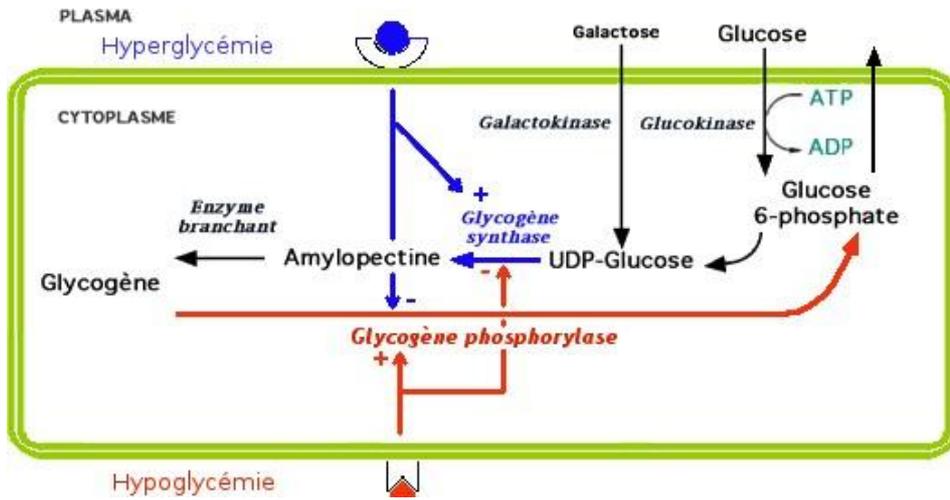
les cellules α produisent le **glucagon**.



L'insuline permet le stockage du glucose sous forme de glycogène dans le foie et dans les cellules musculaires squelettiques (synthèse de glycogène = **glycogénogenèse**), c'est une hormone hypoglycémisante (elle fait baisser le taux de glucose dans le sang).

[Tapez un texte]

[Tapez un texte]

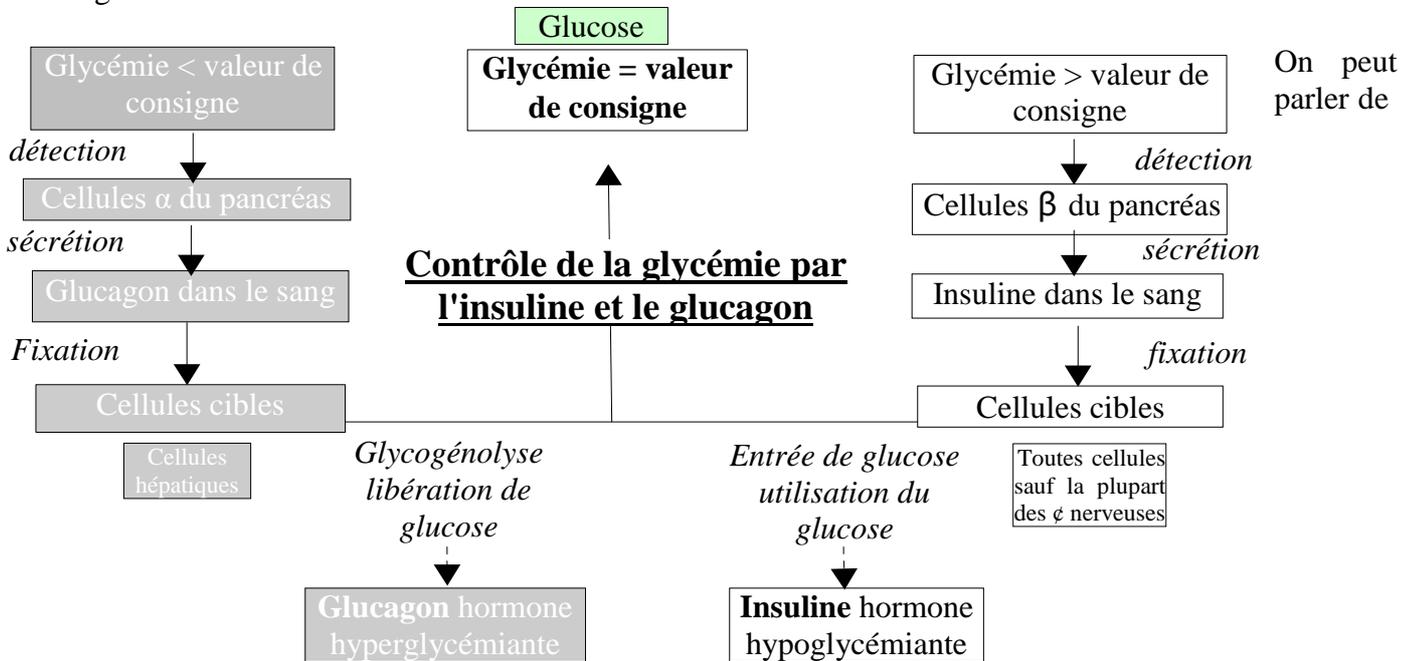


Mode d'action de l'insuline et du glucagon dans les cellules du foie

- Insuline
- ▲ Glucagon
- Récepteur à l'insuline
- Récepteur au glucagon

En conclusion :

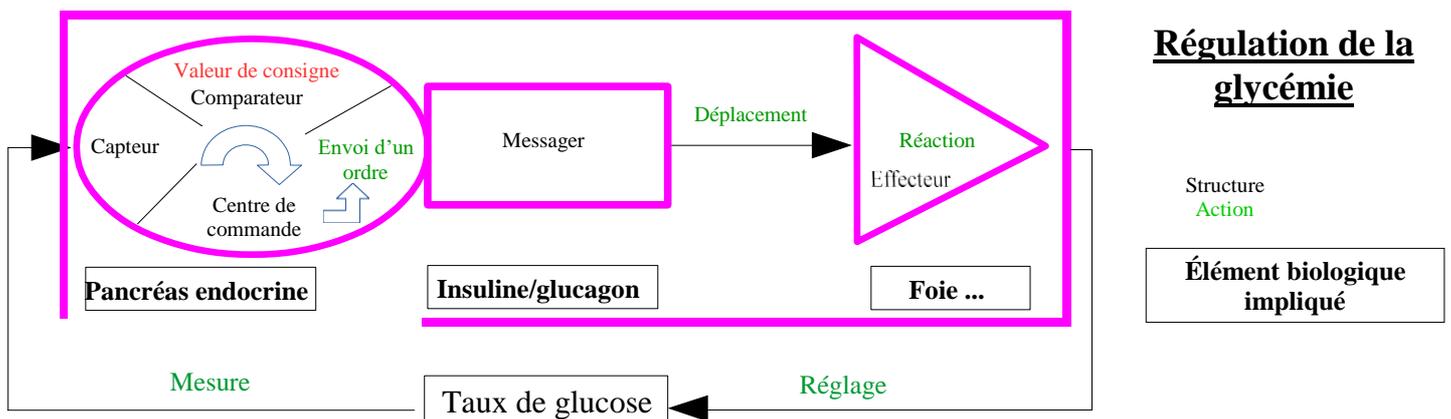
L'action de l'insuline se déclenche suite à une augmentation du taux de glucose. Elle provoque une baisse du taux de glucose.



rétroaction négative :

- **rétroaction** car la réponse au signal (réponse = insuline ou glucagon) influence la structure émettrice du signal et donc le signal lui même (la glycémie).
- rétroaction **négative** car la réponse va réduire le signal original (le signal tend à être stabilisé).

Finalement la régulation de l'homéostat glycémique peut être schématisée de la manière suivante:

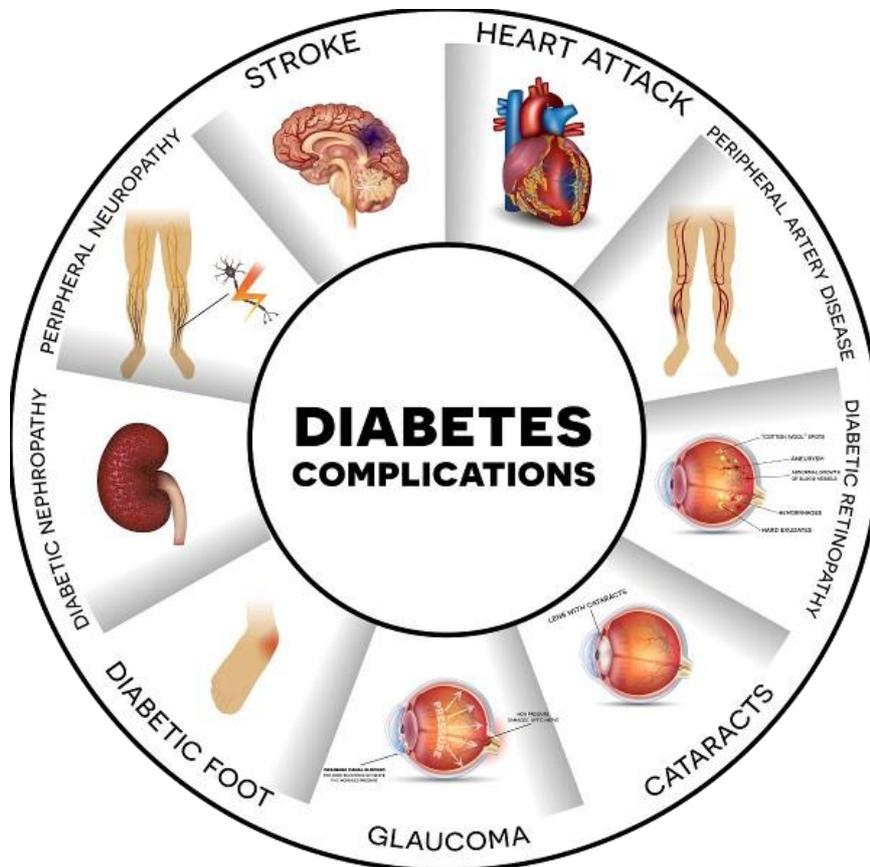


[Tapez un texte]

[Tapez un texte]

2.3 Les diabètes sucrés, dysfonctionnements du système de régulation de la glycémie

Les phénotypes diabétiques sont la conséquence de dérèglements pathologiques du système de régulation glycémique. C'est une maladie chronique (qui persiste dans le temps) caractérisée par une glycémie trop élevée de manière durable (glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/l). Sa fréquence croît dans le monde, parallèlement au vieillissement des populations et au changement des conditions de vie (alimentation très riche en graisse et en glucose, sédentarité...).



Le diabète sucré constitue un important problème de santé publique en raison des complications dégénératives qu'il engendre: augmentation de la mortalité liée à la fréquence des cardiopathies dont le risque est multiplié par 3, risque d'amputation multiplié par 10, risque accru d'insuffisance rénale et de cécité avant 60 ans. Sept à huit % des patients dialysés en France sont des diabétiques, dont 20% d'entre eux sont de type 1.

Il n'y a pas un diabète sucré mais des diabètes sucrés dont les causes sont différentes.

2.3.1 Les différents types de diabètes sucrés

Le **diabète de type 1** résulte de la perturbation de la régulation de la glycémie provoquée par l'arrêt ou l'insuffisance d'une production pancréatique d'insuline. L'absence ou l'insuffisance de l'insuline est due à une destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans.

On constate une recomposition du pancréas avec:

très faible production d'insuline
destruction totale des cellules β

l'augmentation du nombre des cellules α

Le **diabète de type 2** s'explique par la **perturbation de l'action de l'insuline** associée ultérieurement à une perturbation de sa production.

dans un premier temps surproduction mais **insulinorésistance des cellules cibles**

dans un 2ème temps, les cellules **β** sont parfois affectées, il y a déficit de sécrétion d'insuline

[Tapez un texte]

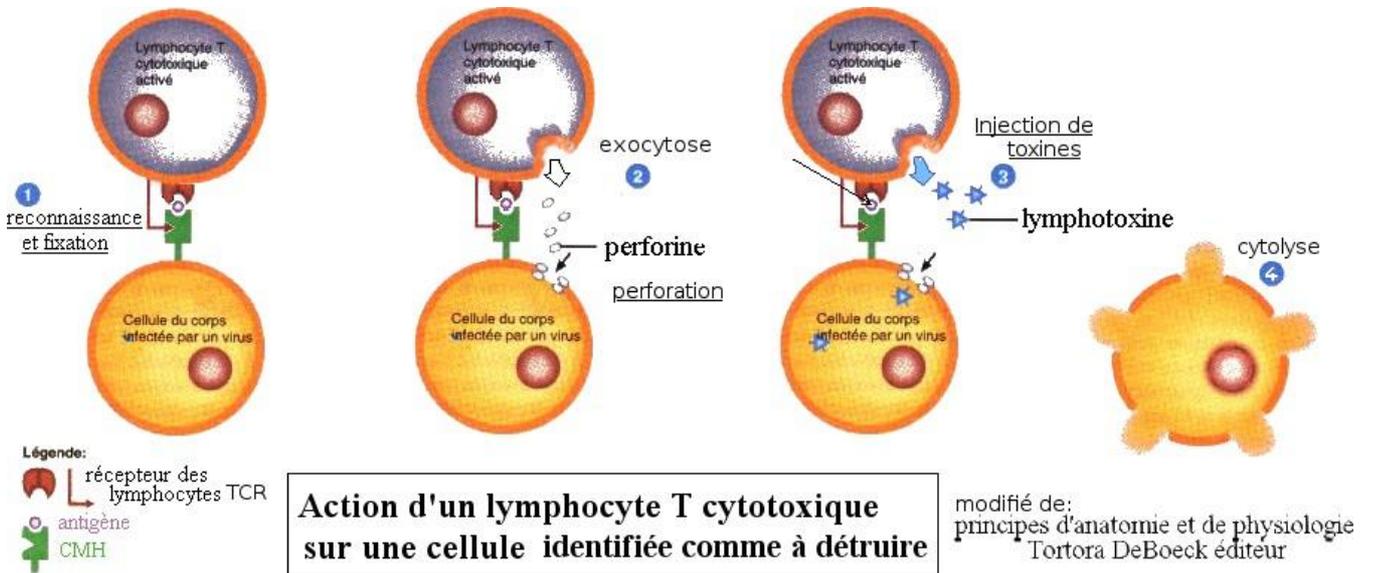
2.3.2 Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 est à cause surtout **génétique** (chromosome 6 gène du CMH allèles DDR3 DDR4) et s'observe surtout chez l'enfant. Mais son déclenchement pourrait mettre en jeu des **facteurs environnementaux**. ▶▶

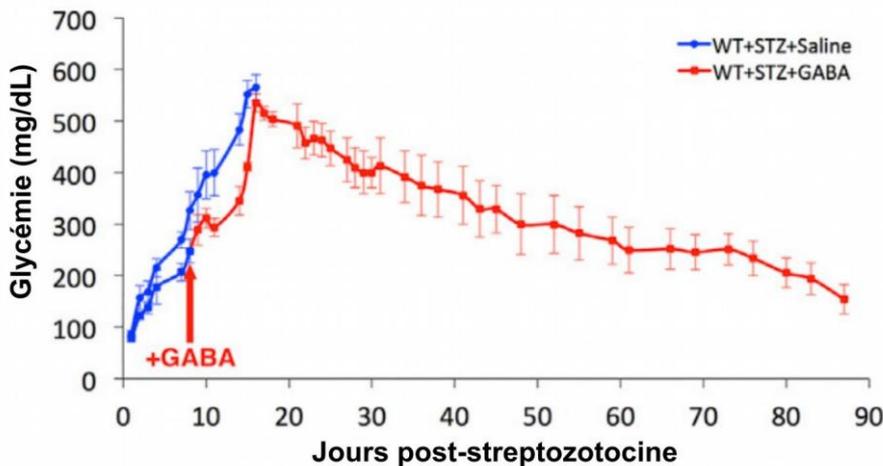
Population étudiée	Risque de diabète de type 1 :
population générale	0.2 %
personne DR3 DR4 (1 % de la population générale)	7,00%
jumeau homozygote dont le frère présente un diabète de type 1	35 %

La destruction de la cellule β serait due à une infiltration du pancréas par des lymphocytes T, cellules du système de défense qui n'agissent normalement pas contre les cellules saines de l'organisme.

Dans les cas de diabètes de type 1, dans un premier temps, les lymphocytes T pourraient être activés par des virus infectant les cellules β. Dans un deuxième temps, les lymphocytes T activés détruiraient les cellules β du fait de cette infection déclenchant ce que nous qualifions de maladie **auto-immune** (destruction de cellules de l'organisme par le système de défense).



Des travaux récents ont montré que l'inhibition du gène Arx provoquait la différenciation de cellules β à partir de cellules α. Le GABA est une molécule qui pourrait provoquer cette inhibition et donc permettre de soigner le diabète de type 1 en permettant de recréer des cellules β.



Influence du GABA sur la Glycémie de souris traitées à la streptozotocine.

(La streptozotocine est une molécule provoquant la destruction des cellules β chez la souris).

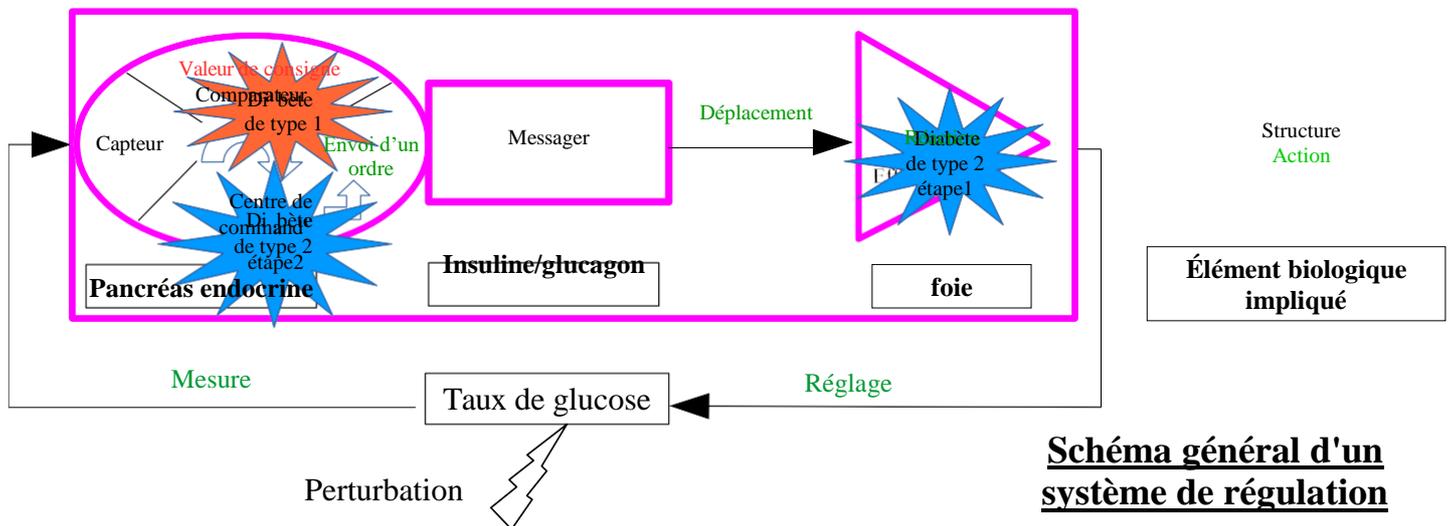
[Tapez un texte]

2.3.3 Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 résulterait de la conjonction de **facteurs génétiques** de susceptibilité non identifiés. Leur expression dépend de **facteurs d'environnement**, au premier rang desquelles, la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides, et la sédentarité.



Il s'observe presque uniquement chez l'adulte (sauf MODY) en raison de mécanismes agissant sur de longues durées. Un changement des comportements alimentaires devrait donc permettre de limiter son développement voir de le faire régresser.



Conclusion:

Les connaissances sur les facteurs génétiques liés au diabète soulèvent des problèmes importants au niveau éthique. Ainsi, l'identification des sujets à risque peut poser des questions au niveau de l'embauche professionnelle ou de l'établissement de contrats d'assurance.

[Tapez un texte]