

## CHAPITRE III : COMMUNICATION HORMONALE ; EXEMPLE : RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE



Les repas répondent aux besoins de l'organisme en substances nutritives ; notamment les glucides.



L'activité sportive nécessite la consommation d'une quantité importante de glucides.

Malgré la variation en intensité des activités de l'organisme, et malgré la prise alimentaire discontinue ; la glycémie pour une personne normale varie dans des limites très étroites.

- Quels sont les organes qui interviennent pour maintenir la constance de la glycémie ?
- Comment ces organes communiquent-ils pour répondre aux besoins de l'organisme, suite à la variation de ses activités.
- Comment les cellules cibles réagissent elles au message hormonal ?
- Quelles sont les caractéristiques générales d'un système de régulation ?

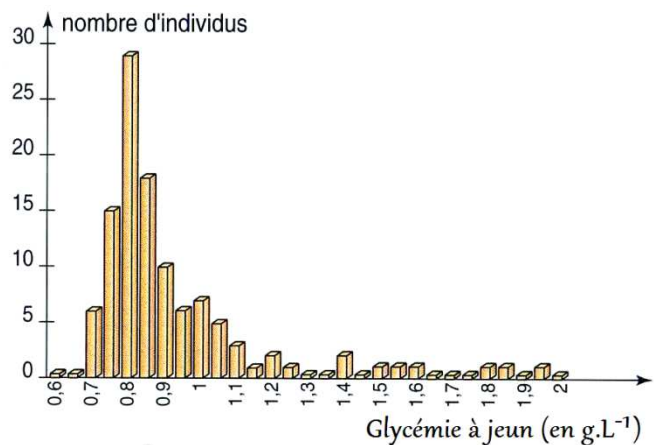
## UNITE 1 : LA GLYCEMIE, UNE CONSTANTE PHYSIOLOGIQUE.

Le glucose est un nutriment d'une importance capitale. Il passe avec les autres nutriments de l'intestin vers le sang, au cours de l'absorption intestinale. Le glucose est une source principale d'énergie pour la cellule. Ainsi il est consommé par toutes les cellules de l'organisme. Par exemple, les cellules du cerveau ne peuvent pas s'en passer. Il doit donc être présent dans le sang en permanence.

- Comment varie la concentration du glucose dans le sang ; c'est-à-dire la glycémie ?
- Quelle est la signification de cette variation ?

### .A- DES VALEURS NORMALES ET DES VALEUR PATHOLOGIQUE DE LA GLYCEMIE.

La **glycémie** est mesurée habituellement dans un échantillon de sang prélevé chez un sujet **à jeun**. Le médecin considère que cette glycémie est normale si elle est comprise entre **0,65** et **1,10** gramme de glucose par litre de plasma. La glycémie à jeun a été ainsi mesurée de façon systématique chez 114 individus. L'histogramme ci-contre présente les résultats de cette étude.



#### Document 1 : Une « fourchette » de valeurs pour la glycémie normale



Certaines personnes doivent contrôler régulièrement leur **glycémie**, car elle est systématiquement supérieure à la normale. Une telle **hyperglycémie** montre que ces personnes souffrent de **diabète**. Des appareils de mesure permettent de contrôler rapidement leur glycémie plusieurs fois par jour. La valeur affichée sur l'écran est exprimée en mg par dL. Pour obtenir la valeur en g.L<sup>-1</sup>, il suffit donc de diviser par 100 le nombre affiché.

#### Doc 2 : Une glycémie élevée : signe majeur du diabète

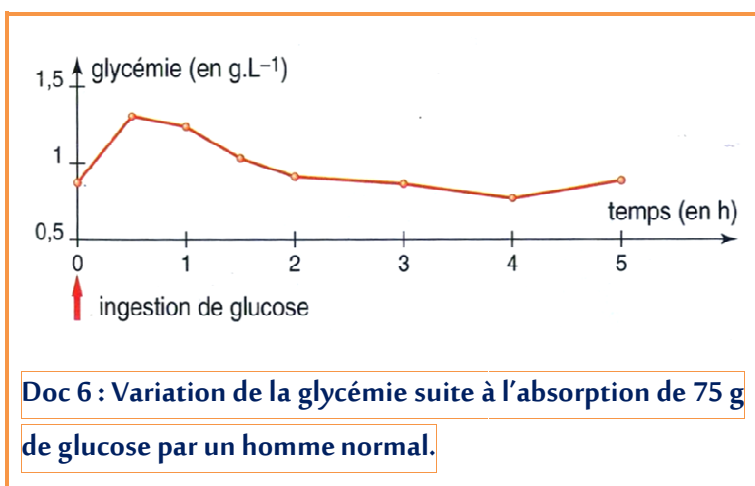
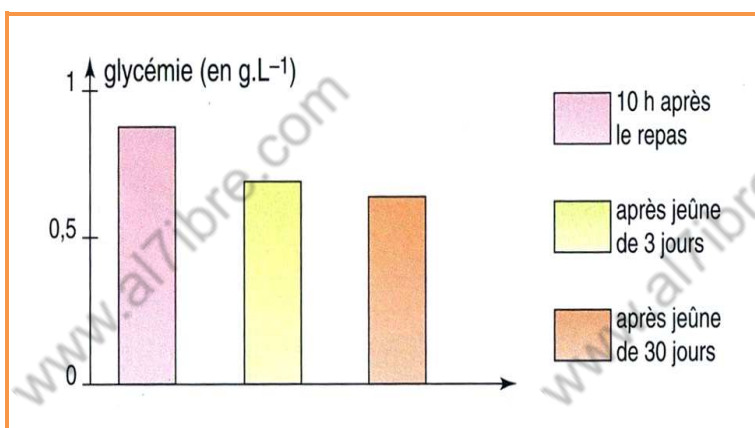
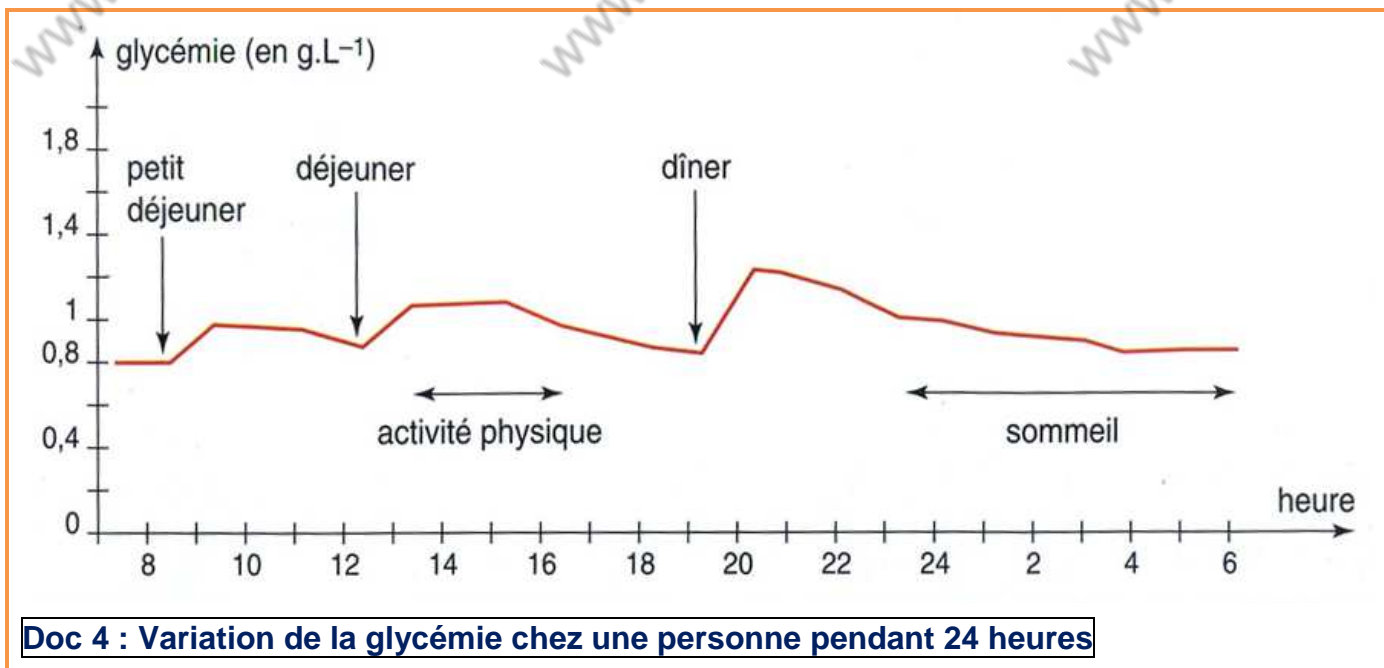
- C'est à la fin du premier siècle de l'ère chrétienne qu'Arétée de Cappadoce donne le nom de **diabète** (du grec diabêtês : qui traverse) à une maladie caractérisée par une émission d'urine telle que « l'eau semble traverser le corps du malade sans s'arrêter ». Il décrit cette affection comme une étrange maladie au cours de laquelle la chair et les os s'évacuent par l'urine. Des troubles évoquant le diabète sont déjà signalés sur des papyrus égyptiens datant de plus de 1500 ans avant J.C. A cette époque, les médecins Hindous avaient noté que la maladie était incurable et rapidement mortel chez le jeune ; alors qu'elle était d'évolution plus lente chez l'adulte obèse.

- Vers la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, on découvre que la présence de sucre dans l'urine est associée à un taux sanguin de glucose excessif. Et que l'ablation du pancréas déclenche un diabète sucré.

- En 1920 deux chercheurs canadiens Banting et Best, isolent une substance extraite du pancréas ; **l'insuline** qui est utilisée en clinique humaine dès l'année suivante pour soigner le diabète.

#### Doc 3 : Le diabète existe depuis que l'homme existe

## B- LA MISE EN EVIDENCE D'UNE REGULATION DE LA GLYCEMIE CHEZ LE SUJET NORMAL



### ACTIVITES :

1- Quelle est la valeur moyenne de la glycémie à jeun, pour une personne considérée comme non diabétique. Justifiez votre réponse à partir de l'histogramme du Doc 1

2- Proposez une définition du diabète (Doc 2).

3- Résumez en quelques phrases l'histoire de la découverte du diabète (Doc 3)

4- Analysez et interprétez les résultats représentés sur les documents 4 ; 5 et 6.



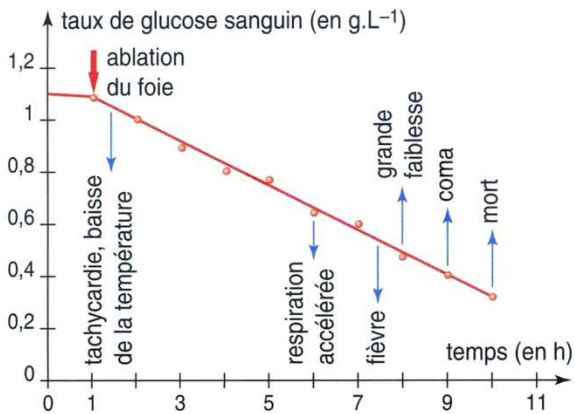
## UNITE 2 : LE FOIE, ORGANE DE STOCKAGE DU GLUCOSE.

Tout au long de la journée, notre organisme est sous l'influence de facteurs qui ont tendance à faire varier la glycémie. En effet, les repas sont consommés durant des périodes séparées. D'autre part, la consommation du glucose par les cellules, varie suite à la variation des activités de l'organisme.

Malgré l'influence de ces facteurs, les mécanismes de régulation maintiennent la glycémie dans les limites des valeurs normales.

- **Comment le foie intervient-il dans le maintien de la constance de la glycémie?**

### A – Les expériences historiques du XX<sup>e</sup> siècle.



Un chien ayant subi l'ablation du foie ne survit que quelques heures. Parmi les troubles qui précèdent la mort, on note que l'animal tombe dans le coma : c'est la conséquence d'une souffrance des cellules nerveuses cérébrales qui ne sont plus alimentées suffisamment en glucose, car la glycémie « s'effondre » (**hypoglycémie**). Si on pratique alors une perfusion de glucose, l'animal sort du coma en quelques minutes, et retrouve un pouls et une respiration normaux.

Ce rétablissement n'est que temporaire, et la survie ne peut être ainsi prolongée que de 18 à 24 heures : le foie assure en effet d'autres fonctions vitales.

#### Doc 1 : Expérience d'ablation du foie chez le chien :

En 1855, Claude Bernard réalise une expérience demeurée célèbre ; il décrit cette expérience dite du foie lavé en ces termes :

« J'ai choisi un chien adulte, vigoureux et bien portant qui depuis plusieurs jours était nourri de viande ; je le sacrifiai 7h après un repas copieux de tripes.

Aussitôt, le foie fut enlevé, et cet organe fut soumis à un lavage continu par la veine porte ...

... Je laissai ce foie soumis à ce lavage continu pendant 40 min ; j'avais constaté au début de l'expérience que l'eau colorée en rouge qui jaillissait par les veines hépatiques était sucrée ; je constatai en fin d'expérience que l'eau, parfaitement incolore qui sortait, ne renfermait plus aucune trace de sucre ...

.. J'abandonnai dans un vase ce foie à température ambiante et, revenu 24 heures après, je constatai que cet organe que j'avais laissé la veille complètement vide de sucre s'en trouvait pourvu très abondamment ».

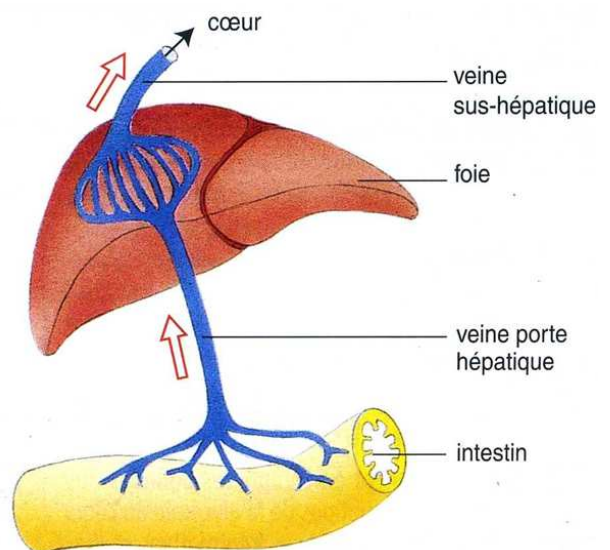
Claude Bernard Conclut ainsi:

« Cette expérience prouve que dans un foie frais à l'état physiologique, c'est-à-dire en fonction, il y a deux substances :

- Le sucre, très soluble dans l'eau, emporté par lavage ;
- Une autre matière, assez peu soluble dans l'eau ; c'est cette dernière substance qui, dans le foie abandonné à lui-même, se change peu à peu en sucre ». Claude Bernard appelle cette substance la « matière **glycogène** ».

#### Doc2 : L'expérience historique du foie lavé

	Glycémie en g.L <sup>-1</sup>	
	Veine porte hépatique	Veine sus-hépatique
Après une période de jeûne de qq heures.	0.8	0.95 à 1.05
Après un repas	2.5 ou plus	1 à 1.2

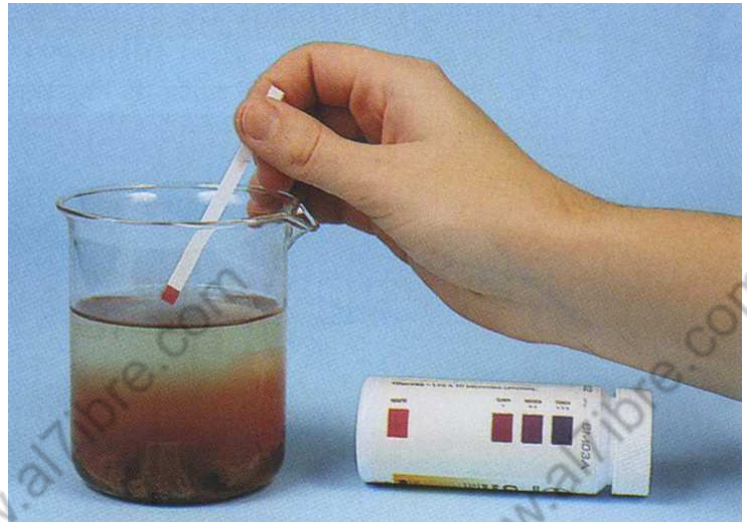


#### Doc 3 : Des dosages du glucose à l'entrée et à la sortie du foie

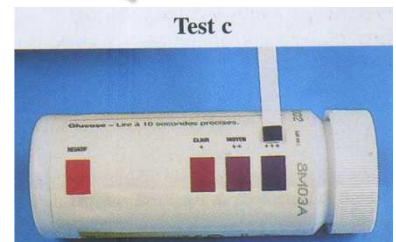
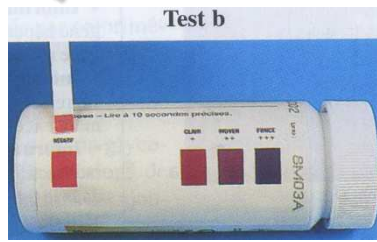
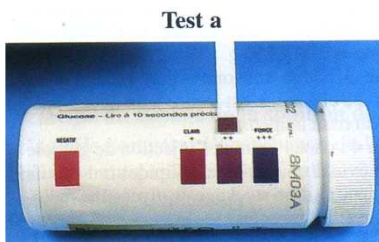
## B – Des expériences à réaliser en travaux pratiques (TP).

### Protocole expérimental :

- 1- Prélever 20 à 30 g de foie frais et laver soigneusement sous le robinet, pour éliminer le sang de l'échantillon.
- 2- Découper le foie en « dés » de 1 à 2 cm de côté.
- 3- Placer ces fragments dans un bécher rempli d'eau distillée et, après légère agitation du mélange, tremper une bandelette de détection du glucose (**test a**).
- 4- Verser les morceaux de foie dans une passoire et les relaver sous l'eau du robinet pendant environ 5 min. On les remuant de temps en temps.
- 5- Replacer les morceaux de foie dans un nouveau bécher rempli d'eau distillée, et réaliser un nouveau test de détection du glucose (**test b**).
- 6- Abandonner l'ensemble à la température du laboratoire pendant une demi-heure. Refaire un dernier test (**test c**).



### Résultats :



**Document 4 : Une mise en évidence simple de la libération de glucose par le foie.**

### Activité :

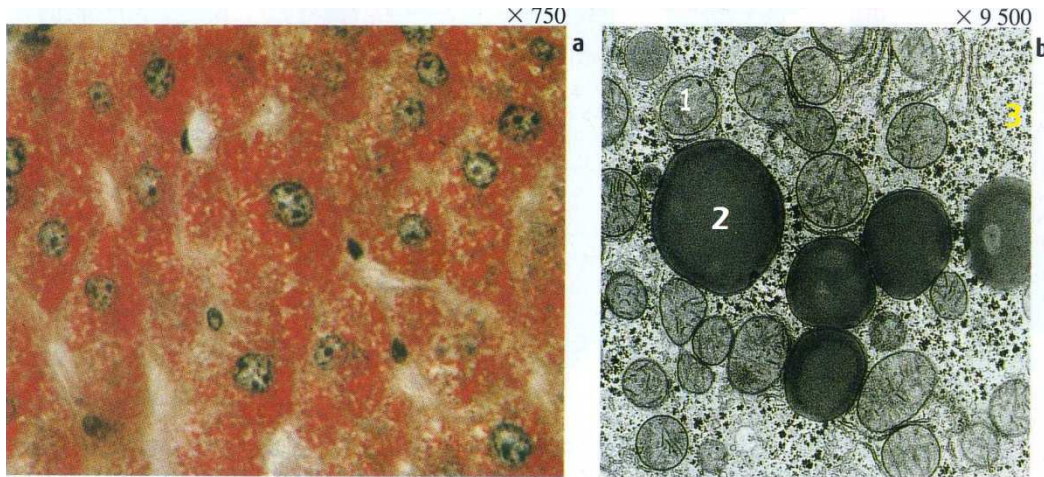
- 1- Quel rôle du foie sur la glycémie est montré par l'expérience d'ablation du foie ? (Doc1).
- 2- Montrer que l'expérience de Claude Bernard apporte des précisions importantes concernant ce rôle du foie.
- 3- Analyser et interpréter les données expérimentales des documents 3 et 4 ; et déduisez le rôle du foie dans la glycémie.



### UNITÉ 3 : LA MISE EN RESERVE DU GLUCOSE DANS L'ORGANISME.

Les expériences de Claude Bernard ont permis de mettre en évidence le rôle du foie dans le maintien de la glycémie. Cet organe stocke le glucose lorsque la glycémie tend à s'élever ; et le restitue au sang lorsqu'elle tend à s'abaisser.

- Le foie est-il le seul organe capable de stocker l'excédent de glucose ?
- Sous quelle forme chimique le glucose est-il stocké dans le foie ?
- Comment peut-on élucider la nécessité d'un mécanisme de régulation de la glycémie ?

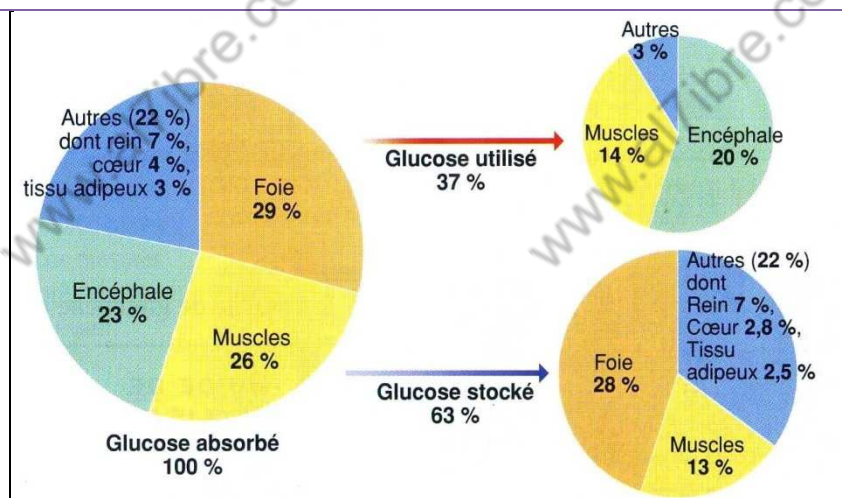


#### Doc 1 :

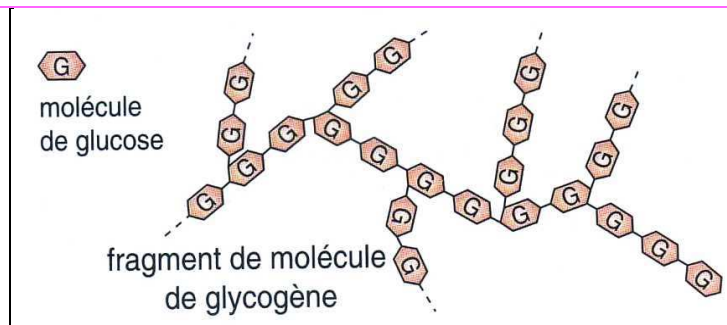
##### Observation microscopique de coupes de foie.

- .a- Au microscope optique avec coloration spécifique du glycogène (rouge).
- .b- Au microscope électronique.

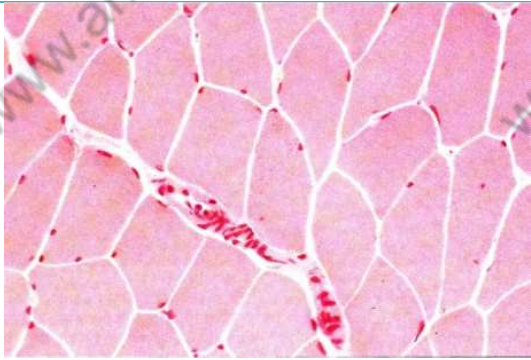
(b) : 1- Mitochondries .2- Triglycérides .3- Glycogène (point noirs dans le cytoplasme)



**Doc 2 :** Devenir du glucose ingéré au bout de 5 heures en pourcentage de la quantité de glucose absorbée.

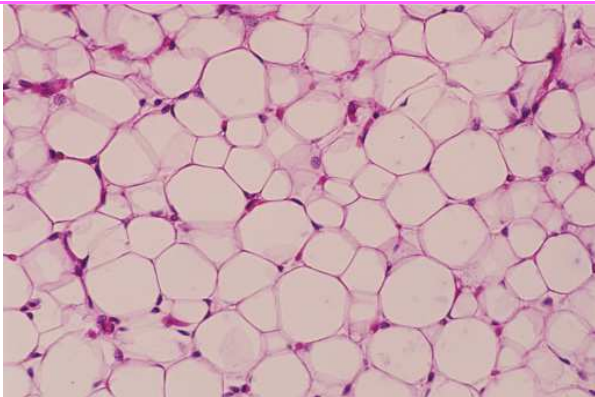


**Doc 3** *Le glycogène* est une macromolécule glucidique ; c'est un polymère de glucose de formule chimique  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . Sa molécule est constituée de plusieurs milliers de molécules de glucose unies pour former une chaîne ramifiée. Par hydrolyse le glycogène redonne du glucose libre.

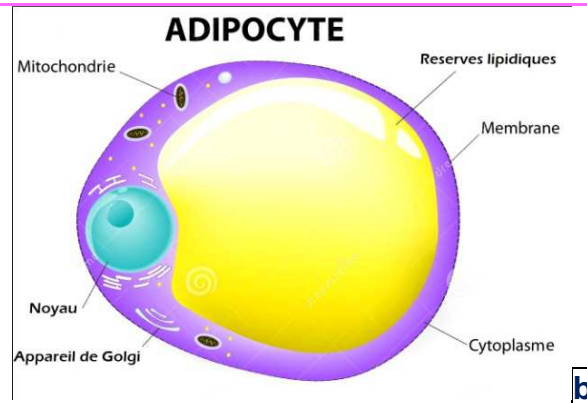


#### Document 4 :

Coupe transversale de muscle avec coloration du glycogène en rouge.



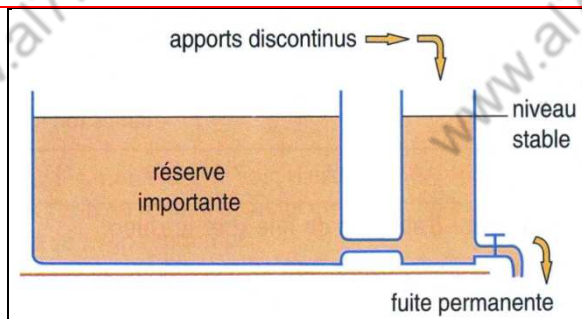
a



b

**Doc 5 :** **a- Coupe du tissu adipeux :** « Tissu adipeux » est le nom scientifique donné à la graisse. Ce tissu est formé d'adipocytes ; c'est-à-dire de cellules bourrées de triglycérides (b).

Chez l'animal l'injection de glucose radioactif et suivi d'un stockage de lipides radioactifs dans le tissu adipeux ; d'un stockage de glycogène radioactif dans le foie et les muscles.



**Glucose circulant dans l'organisme :** Environ 20 g, soit un gramme par litre dans les 20 L de plasma (sang, lymphe circulante, et intercellulaire) que contient l'organisme.

**Apports de glucose :** Discontinus, suite à la consommation de glucides et à l'absorption intestinale des produits de leur digestion (surtout du glucose).

**Consommation de glucose :** Permanente (avec des variations selon l'effort physique fourni) pour satisfaire les dépenses énergétiques de l'organisme. En cas d'activité modérée, ces dépenses représente en moyenne 9000 KJ par 24 heures chez la femme ; et 12000 KJ chez l'homme. Les scientifiques ont pu montrer que l'utilisation d'un gramme de glucose par l'organisme libère 17 KJ.

#### Activités :

- 1- À partir du Doc 1, précisez la nature des réserves cytoplasmiques que l'on trouve dans les cellules hépatiques.
- 2- À partir du Doc 2, classer les organes en fonction du niveau de stockage du glucose et du niveau de son utilisation. Que remarqueriez-vous à propos de l'encéphale ?
- 3- Donner l'équation chimique qui représente à la fois la synthèse et l'hydrolyse du glycogène.
- 4- Que peut-on déduire de l'observation microscopique du Doc 4 ?
- 5- Justifiez la fonction de l'adipocyte à partir de son aspect (Doc 5).
- 6- Quelles sont les deux principales formes de stockage du glucose dans l'organisme ? Et quels sont les organes en question ?
- 7- Justifier à partir des données du Doc 6, la nécessité d'une régulation de la glycémie.

#### Doc 6 : La gestion du glucose dans l'organisme



## UNITE 4 : LE ROLE FONDAMENTAL DU PANCREAS DANS LA REGULATION DE LA GLYCEMIE.

Nous savons que la régulation de la glycémie peut être défaillante : L'hyperglycémie chronique des diabétiques est l'anomalie la plus fréquente. Les causes de ces troubles ont commencé à être comprises au XIX<sup>e</sup> siècle à la suite des expériences réalisées chez l'animal. Elles ont mis en évidence le rôle clé du pancréas dans cette régulation.

- **Comment cette glande intervient elle pour contrôler la glycémie ?**

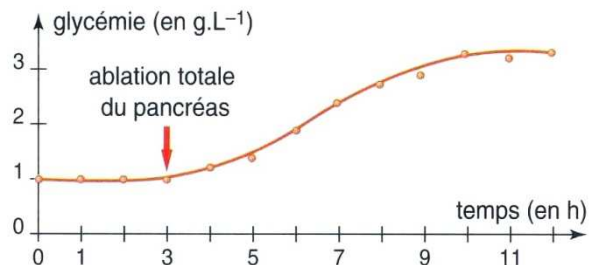
### .A – Des expériences anciennes à l'origine de la découverte du rôle du pancréas.

*Au siècle dernier des physiologistes ont réalisé des expériences d'ablation du pancréas chez le chien*

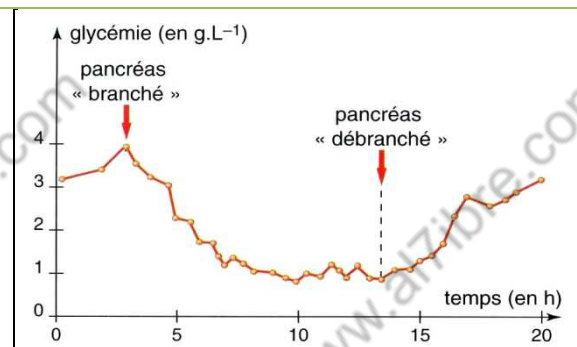
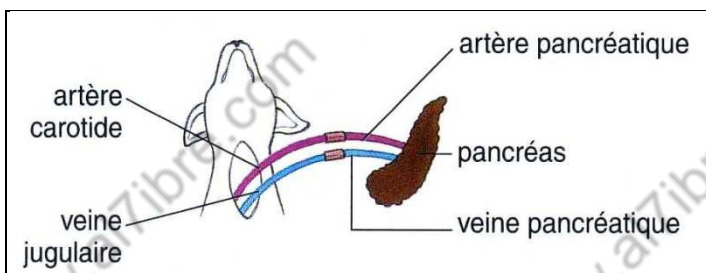
*Ils ont constaté l'apparition de deux types de troubles :*

- Des troubles digestifs dus à l'absence du suc pancréatique dont le rôle dans la digestion des aliments est très important.
- Une élévation rapide et importante de la glycémie.

*En l'absence de traitement la survie de l'animal opéré n'excède pas quelques semaines.*



### Doc 1 : Expérience d'ablation du pancréas chez le chien.



**Expérience 1 : Greffe d'un pancréas après ablation** : Chez un chien pancréatectomisé depuis quelques heures, on « installe » un pancréas en le raccordant à la circulation sanguine de la région du cou (l'artère pancréatique reçoit le sang de l'artère carotide, et la veine pancréatique « se jette » dans la veine jugulaire). Chez un chien ainsi opéré, des prélèvements sanguins répétés permettent de suivre l'évolution de la glycémie pendant toute la durée de l'expérience.

Après quelques heures, le pancréas est « débranché ».

**Informations 2 : Disparition du diabète pendant la gestation** : Chez une chienne diabétique, les troubles du diabète disparaissent pendant la gestation. En revanche, ces troubles réapparaissent après la mise bas (il faut savoir que, si les cellules sanguines ne peuvent pas franchir le placenta, en revanche, de nombreuses molécules qu'elles soient présentes dans le sang maternel ou dans le sang fœtal, peuvent le faire).

**Expérience 3 : Injection d'extraits pancréatiques** : En 1921, deux chercheurs canadiens, Banting et Best, constatent que des extraits pancréatiques convenablement préparés et injectés dans le sang d'un animal diabétique, font rapidement chuter la glycémie.

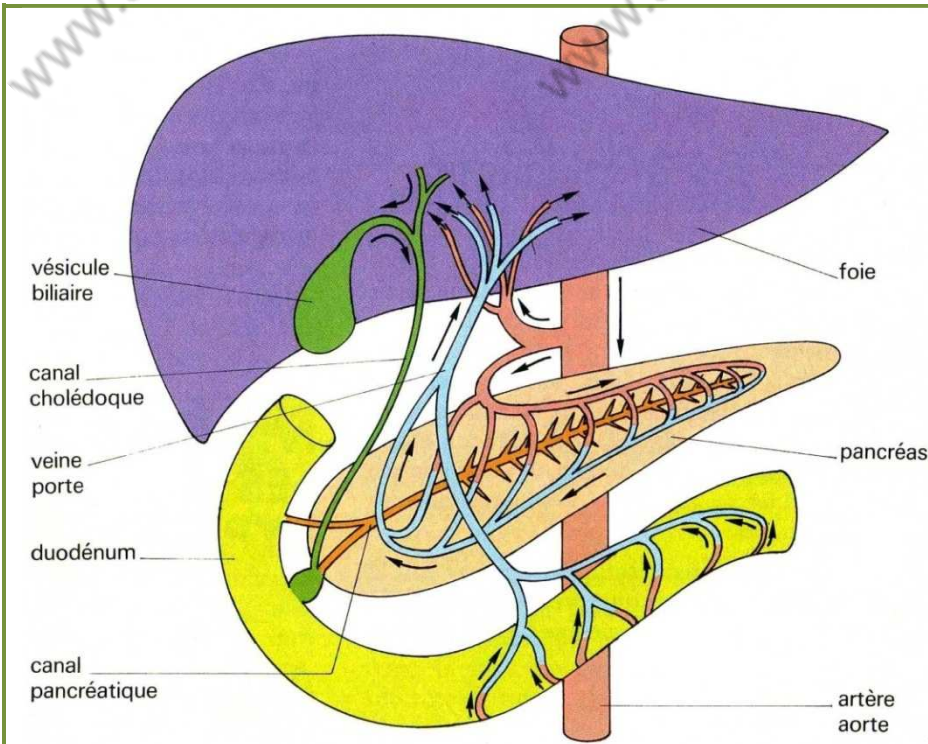
La substance pancréatique responsable de cet effet hypoglycémiant est nommée **insuline**.

**Informations 4 : Définition de l'hormone** : On appelle hormone toute substance qui, libérée par certaines cellules de l'organisme circule dans le sang et modifie l'activité d'autres cellules plus ou moins éloignées qui lui sont spécifiquement sensibles.

### Doc 2 : Des expériences à propos du pancréas



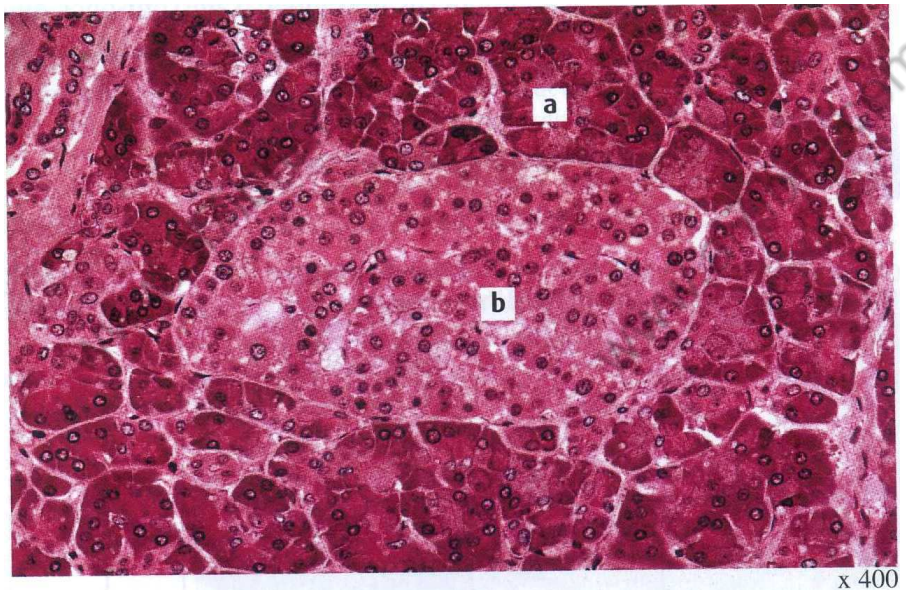
## .B – LE PANCREAS ; UNE GLANDE MIXTE.



Le pancréas est relié au tube digestif par le canal pancréatique, qui déverse le suc pancréatique dans une région de l'intestin grêle appelée duodénum. Le pancréas est donc une **glande digestive**.

Au microscope, le tissu pancréatique apparaît constitué de deux structures entremêlées :

- Les cellules les plus abondantes (a) sont regroupées en nombreuses petites sphères ou **acinus**, pourvue chacune d'un petit canal qui se jette dans le canal pancréatique.
- D'autres cellules cent fois moins abondantes que les précédentes forment des amas, les **îlots de Langerhans** (b), qui sont bien irrigués par le sang mais totalement dépourvu de canaux excréteurs. Les cellules des îlots de Langerhans secrètent deux hormones dans le sang. Le pancréas est donc une **glande endocrine**.



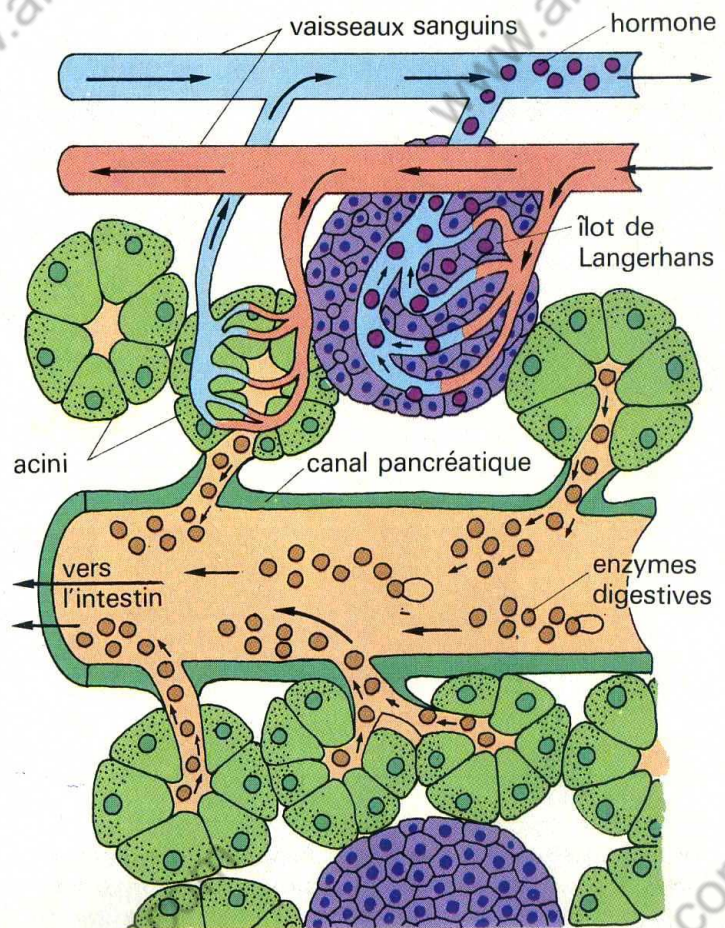
### Doc 3 : La double fonction du pancréas.

### Expérience 1 : Diabète alloxanique.

En 1943, Dunn et ses collaborateurs ont montré que l'alloxane (produit dérivé de l'urée) injecté à un lapin, provoque un diabète sévère.

L'observation microscopique du pancréas des animaux traités à l'alloxane révèle qu'une petite partie seulement du pancréas est détruite : ce sont les cellules constituant les îlots de Langerhans qui sont nécrosées, les autres cellules du pancréas restent intactes.

Les troubles du diabète alloxanique sont comparables à ceux constatés à la suite d'une pancréatectomie à une différence importante près : Il n'y a pas de troubles digestifs, alors qu'ils apparaissent lors d'une pancréatectomie totale.



### Expérience 2 : Ligature du canal pancréatique.

La pose d'une ligature obturant le canal pancréatique, interrompt la sécrétion du suc pancréatique dans le duodénum. Des troubles digestifs sévères se manifestent alors. On observe par ailleurs une dégénérescence des cellules constituant les acini pancréatiques. En revanche, aucun signe de diabète n'apparaît et les îlots sont intacts.

### Doc 4 : D'autres expériences à propos du pancréas

#### Activités :

- 1- Analysez et interprétez les données expérimentales des documents 1 et 2 ; et tirez une conclusion.
- 2- Pourquoi on dit que le pancréas est une glande mixte ? (Doc3)
- 3- Précisez la double fonction du pancréas élucidée par les données expérimentales du Doc 4.

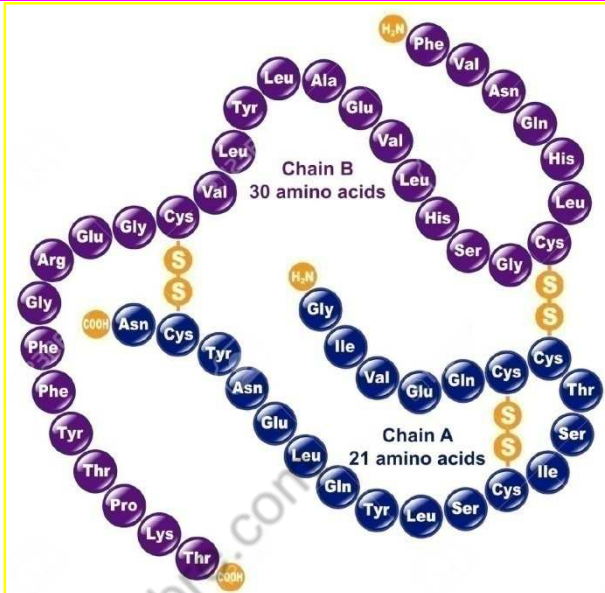


## UNITE 5 : UNE DOUBLE ACTION DU PANCREAS SUR LA GLYCEMIE

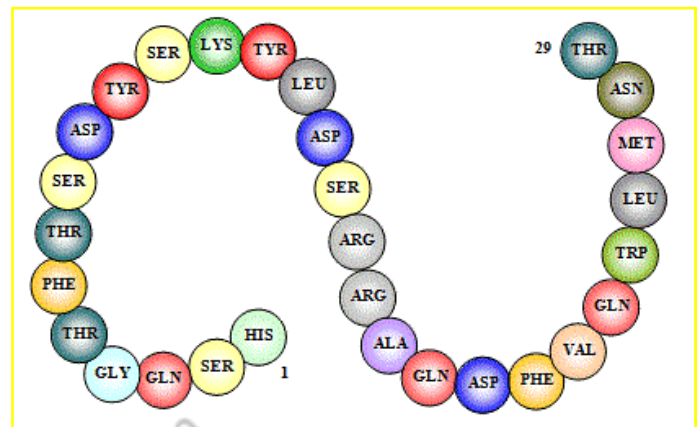
Le pancréas libère dans le sang deux hormones à effets antagonistes, l'insuline et le glucagon.

- Comment peut-on élucider les deux fonctions à partir de données expérimentales.
- Quelles région du pancréas sécrète chacune des deux hormones.
- Pourquoi ces hormones n'agissent-elles que sur certaines cellules de l'organisme.

### .A – Deux hormones antagonistes.

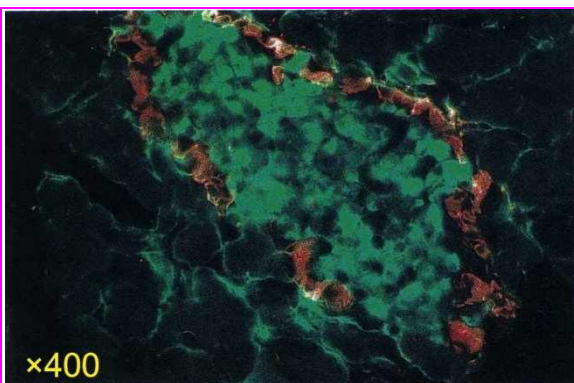


La molécule d'**insuline** est un polypeptide de 51 acides aminés. En fait, c'est une association de deux chaînes polypeptidiques. Les deux chaînes sont liées par des liaisons dites « ponts disulfure » (dans ces liaisons interviennent 2 atomes de soufre).



La molécule du **glucagon** est une molécule relativement simple. C'est un polypeptide de 29 acides aminés (une seule chaîne).

### Doc 1 : Insuline et glucagon : Deux hormones de nature polypeptidique.

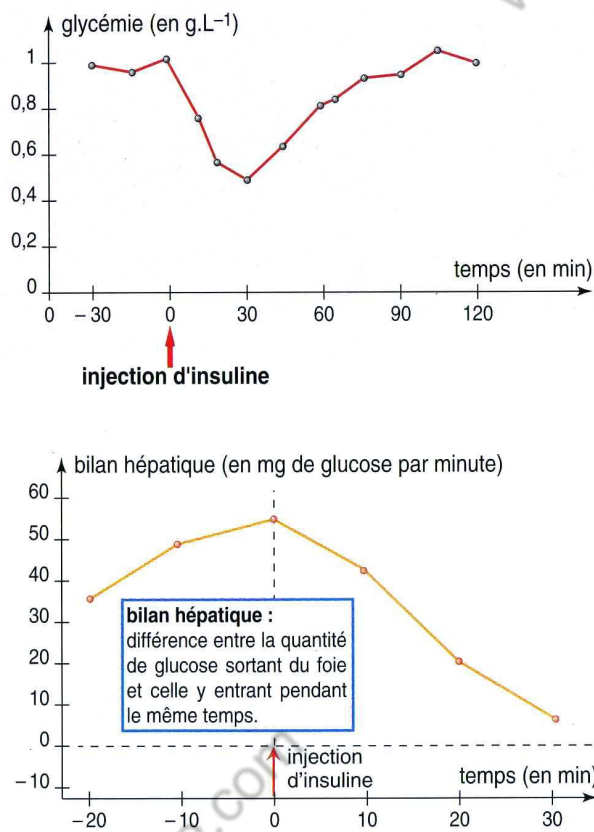


La technique de coloration dite d'immunofluorescence, consiste à localiser une molécule donnée dans un tissu en plaçant ce dernier en présence de molécules d'anticorps capable de se lier spécifiquement à cette molécule. Pour pouvoir localiser ces anticorps dans le tissu, on leur attache un pigment fluorescent qui s'illumine lorsqu'il est correctement éclairé. Ici on a utilisé deux sortes d'anticorps : des anticorps anti-insuline liés à un pigment vert, et des anticorps anti-glucagon liés à un pigment rouge.

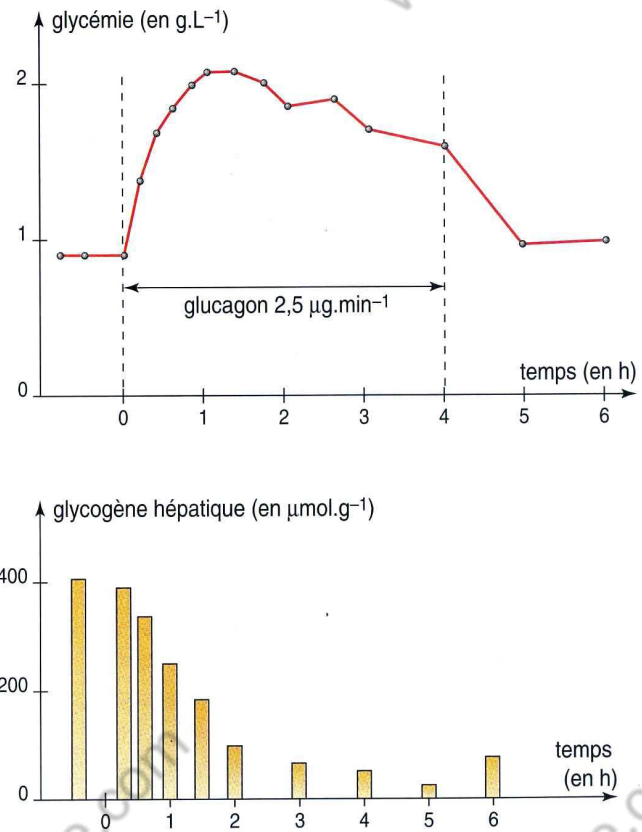
### Doc 2 : Deux types de cellules hormonales (sécrétrices) dans les îlots de Langerhans



**a. Variations de la glycémie et du bilan hépatique du glucose suite à une injection d'insuline.**



**b. Variations de la glycémie et de la teneur du foie en glycogène suite à une perfusion de glucagon.**

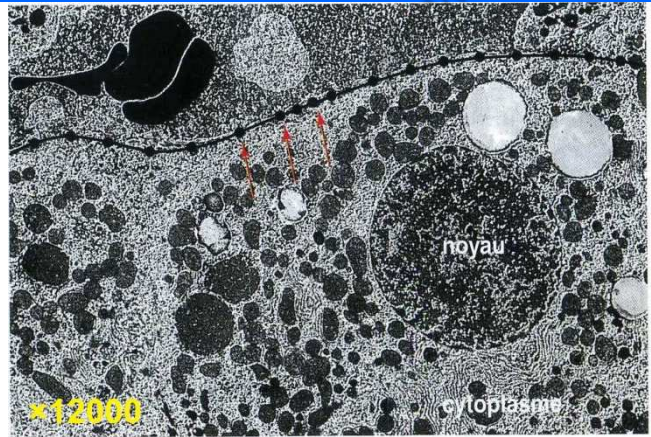
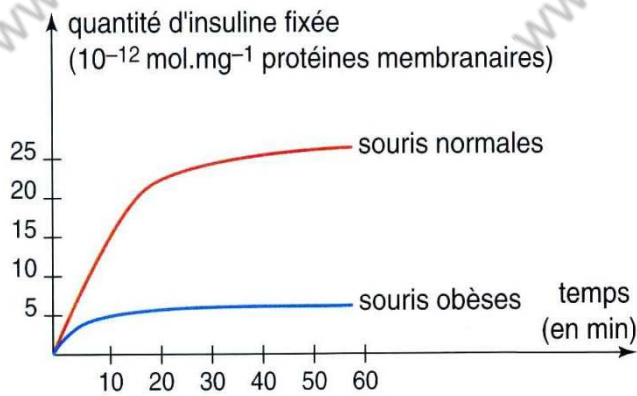


**Doc 3 : Des études expérimentales précisent le rôle de l'insuline et du glucagon.**

**Activités :**

- 1- Comment pourriez-vous expliquer la différence entre la fonction de l'insuline, et celle du glucagon ? (**Doc 1**).
- 2- Proposer un schéma légendé résumant les informations fournies par la technique d'immunofluorescence (**Doc 2**).
- 3- À partir de l'analyse des graphiques du **Doc 3** ; indiquez quelle est l'action de l'insuline d'une part, du glucagon d'autre part, sur la glycémie. Montrez le lien entre les modifications enregistrées au niveau hépatique, et les effets sur la glycémie.
- 4- Quelle hypothèse pouvez-vous faire pour expliquer la relative insensibilité des souris obèses à l'insuline ? Quelle semble être alors la première étape de l'action de l'insuline sur une cellule cible ? Où sont situés les récepteurs à l'insuline et les récepteurs à glucagon des cellules hépatiques ? Étant donné l'effet de l'insuline sur la glycémie ; quelle réaction des cellules hépatiques prévoyez-vous lorsqu'elles fixent cette hormone ? Et lorsqu'elles fixent du glucagon ? (**Doc4**).
- 5- En vous aidant des informations du dessin, montrez que l'action exercée par une cellule hormonale sur une cellule cible est le résultat final de nombreuses étapes successives (**Doc5**).

## .B – Cellules cibles et message hormonal.



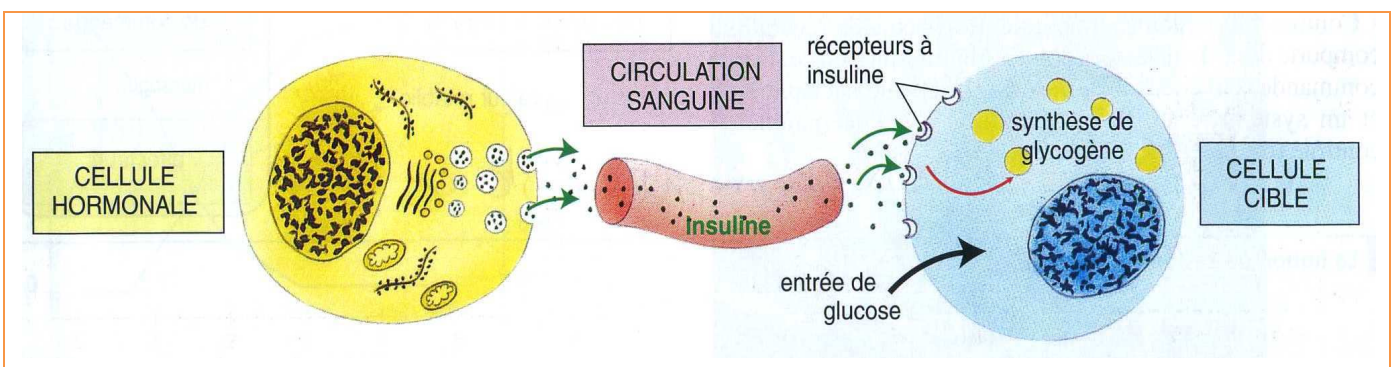
### Étude quantitative

On connaît des souris mutantes qui présentent les caractéristiques suivantes : obésité ; hyperglycémie chronique et relative insensibilité à l'injection d'insuline (qui n'abaisse que peu leur glycémie). On prélève des cellules hépatiques de souris normales et de souris « obèse », puis on purifie les membranes plasmiques de ces cellules. On met alors ces membranes en présence d'insuline et on mesure, dans chaque cas la quantité d'insuline susceptible de se lier à une même quantité de membrane.

### Observation par autoradiographie

La photographie est une autoradiographie de cellule hépatique mise en présence de glucagon marqué par un isotope radioactif. Un résultat comparable serait obtenu avec de l'insuline radioactive. Les points noirs repérés par des flèches localisent l'hormone marquée, c'est-à-dire indiquent à quel endroit elle est fixée par la cellule hépatique.

### Doc 4 : La fixation de l'hormone sur une cellule cible.



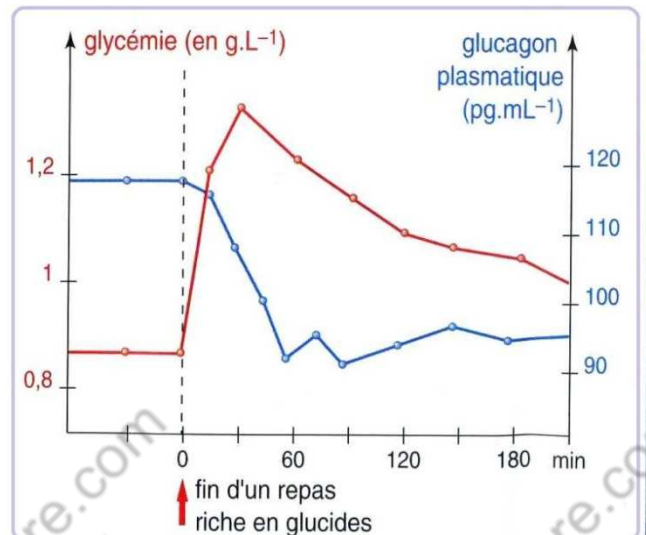
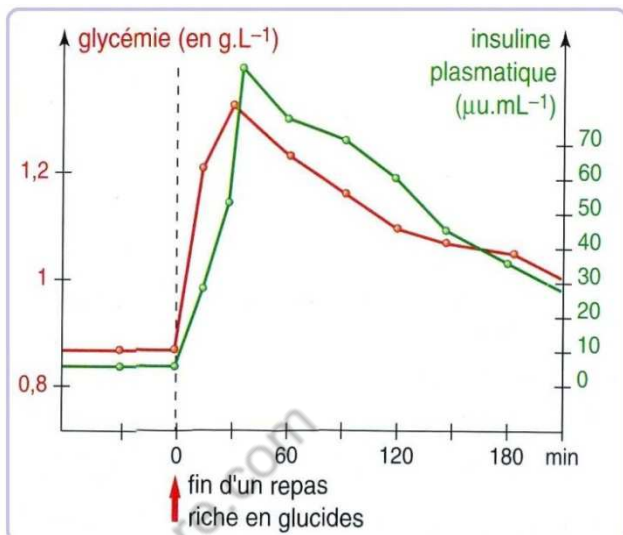
### Doc 5 : La réaction d'une cellule cible au message hormonale est d'autant plus grande que la quantité d'hormone détectée par cette cellule est importante.

## UNITE 6 : LA REGULATION DE LA GLYCEMIE : Un système autorégulé.

Nous venons de voir que deux hormones pancréatiques ont des effets opposés sur la glycémie. L'insuline hypoglycémisante, et le glucagon hyperglycémisant. La stabilité de la glycémie dépend donc d'un équilibre hormonal bien contrôlé, ce qui suppose que les cellules hormonales adaptent leur activité aux variations de la glycémie.

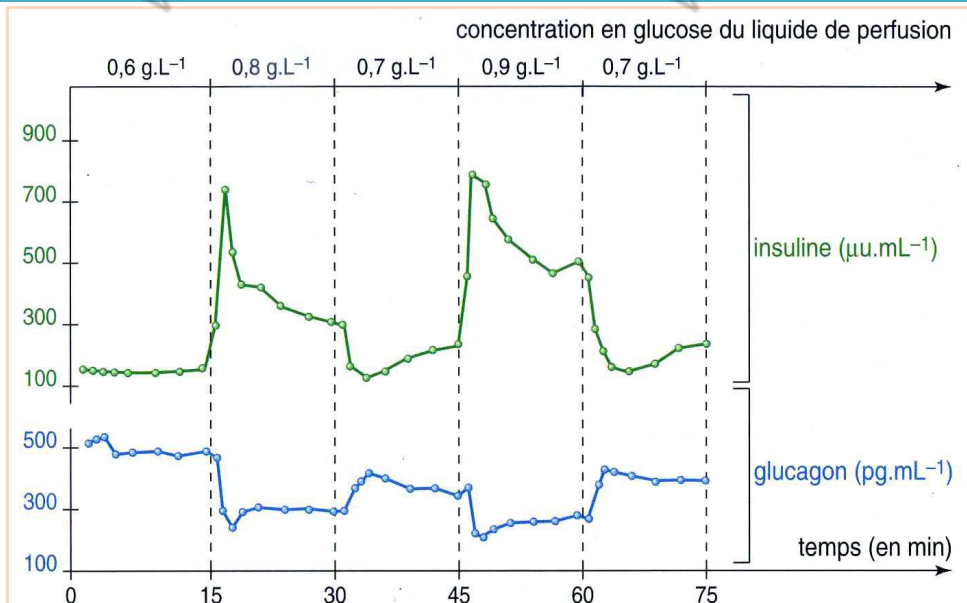
- Comment les cellules sécrétrices d'hormones sont-elles informées des variations de la glycémie ?
- Comment les cellules « cible », notamment les cellules hépatiques, répondent-elles au message hormonal ?

### .A – Sensibilité et réponse des cellules pancréatiques à « l'état » de la glycémie.



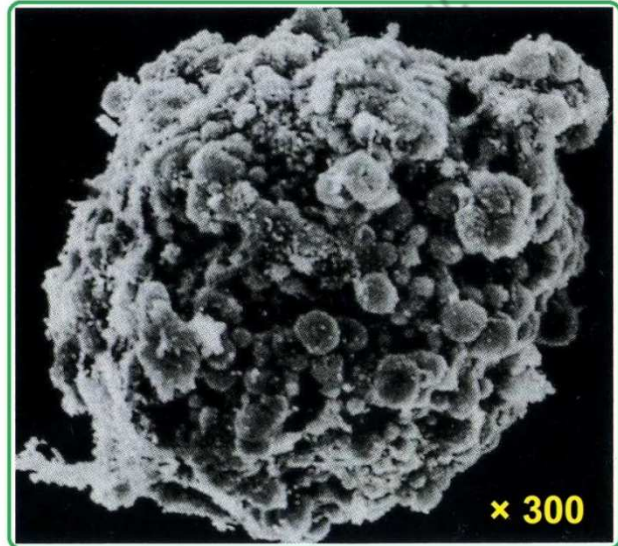
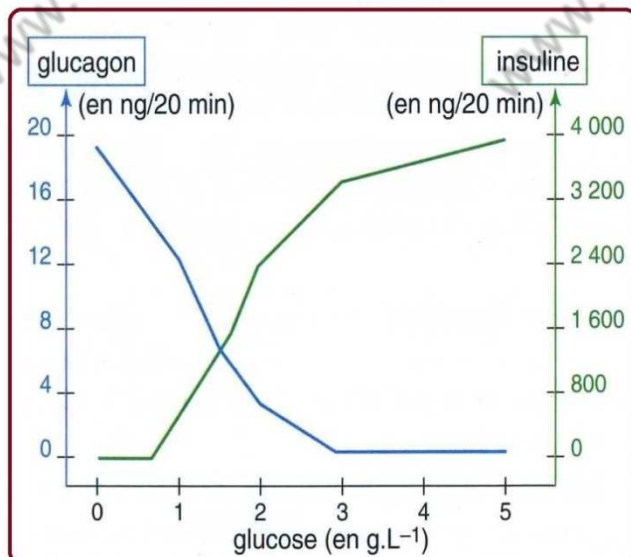
### Doc 1 : Variation des taux sanguins du glucose et des deux hormones pancréatiques suite à un repas riche en glucides

L'expérience est réalisée sur un pancréas isolé de chien. La circulation sanguine a été remplacée par la perfusion d'un liquide physiologique permettant la survie des cellules pancréatiques. On modifie à volonté la concentration en glucose de ce liquide de perfusion.



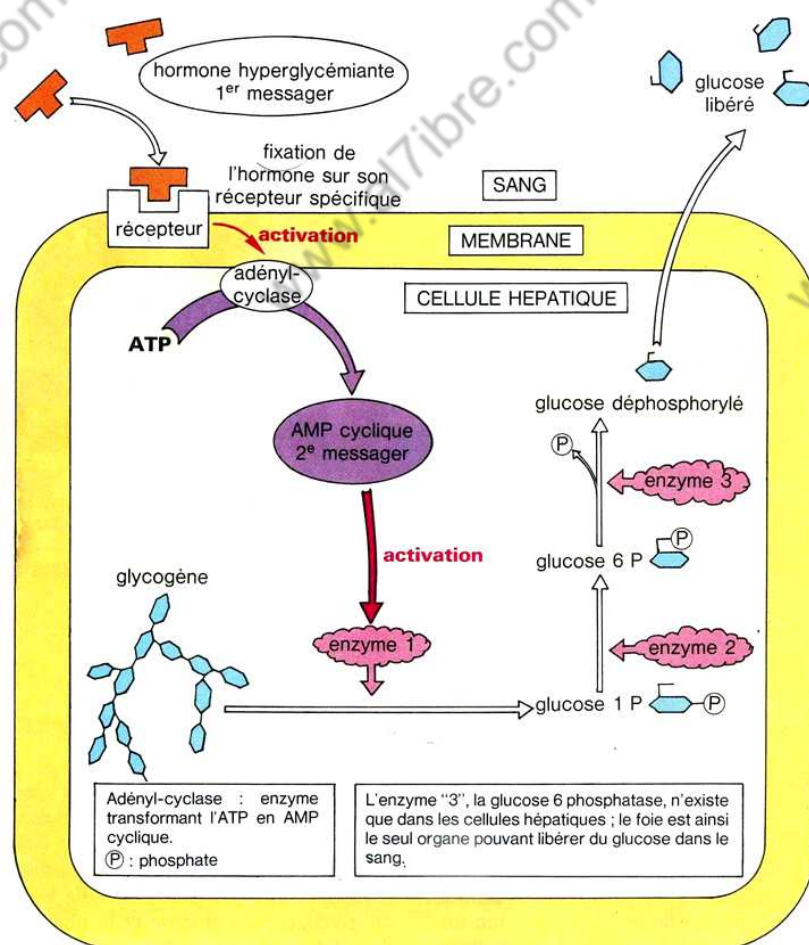
### Doc2 : Libération d'insuline et de glucagon par un pancréas isolé en fonction de la concentration en glucose du liquide de perfusion.





**Doc 3 :** Variations de la libération d'insuline et de glucagon par des îlots de Langerhans isolés en fonction de la concentration en glucose du liquide dans lequel ils sont plongés. Photo : îlot de Langerhans de rat vu au microscope électronique à balayage.

### .B – Sensibilité et réponse des cellules cibles au message hormonal.



**Doc 4 :** Action du glucagon sur les cellules hépatiques.

## Activités :

1- Montrer que les « réactions » du pancréas sont adaptées à la variation de la glycémie provoquée par la prise d'aliments. Ce document permet-il de localiser le « détecteur d'écart » par rapport à une glycémie normale ? (Doc1)

2- En quoi ces expériences permettent-elles de préciser la nature du « glucostat », c'est-à-dire des cellules détectant les écarts par rapport à la glycémie de référence ? (Doc 2 et 3)

3-

- Décrivez la cascade des événements déclenchée par la fixation du glucagon sur les cellules hépatiques, « cellules cible ».
- Proposer un mécanisme similaire concernant l'action de l'insuline.
- Comparer les cellules hépatiques avec les cellules musculaires vis-à-vis du stockage du glucose sous forme de glycogène.

(Doc 4).

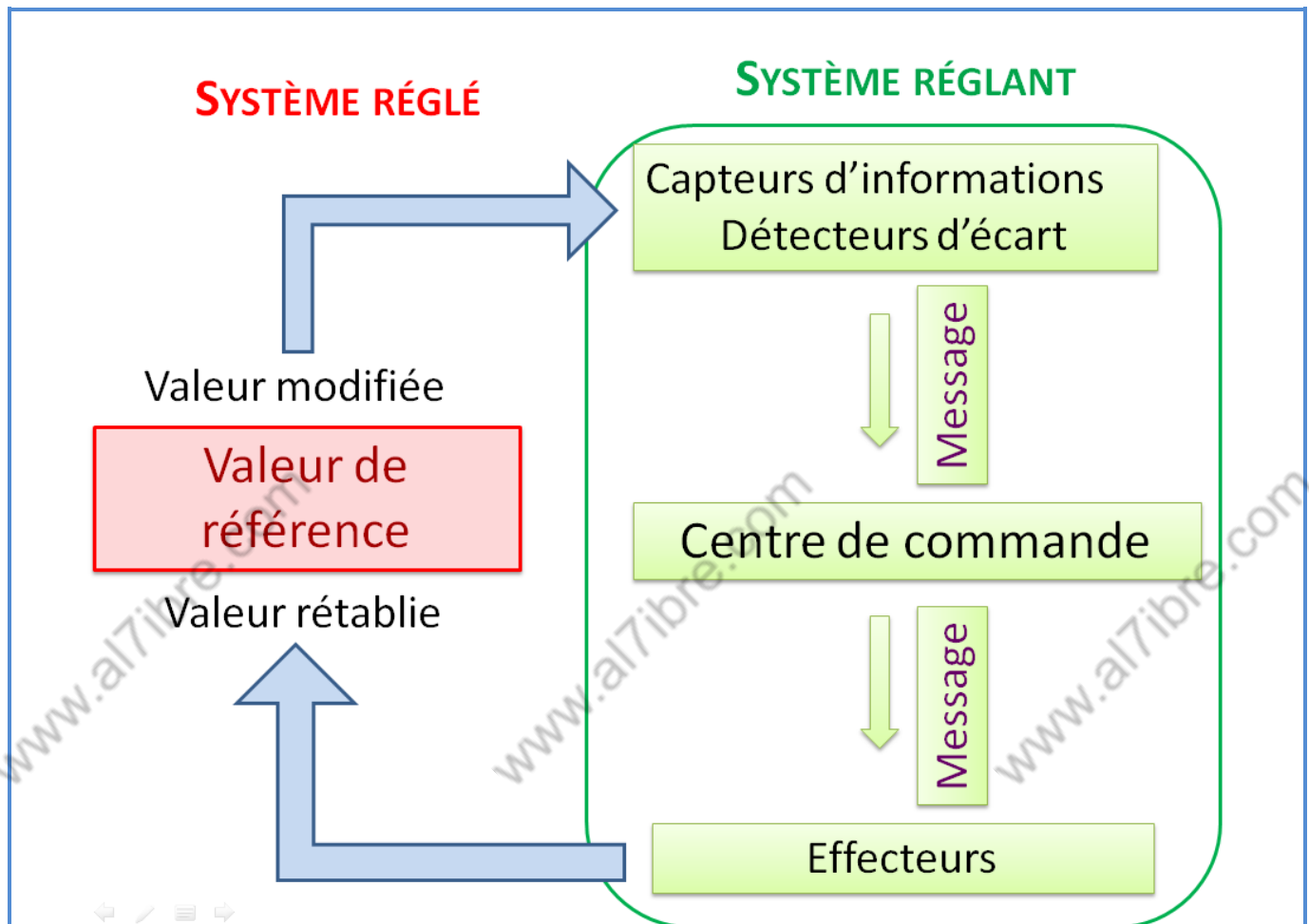
4- Présenter à l'aide d'un schéma bilan le mécanisme de la régulation de la glycémie.

## UNITE 7 : LES CARACTERISTIQUES GENERALES D'UN SYSTEME DE REGULATION.

Le système de régulation de la glycémie comporte un certain nombre d'éléments que l'on retrouve dans tout système autorégulé.

- **Quels sont donc les éléments de base qui constituent un système de régulation ?**

### .A – Les éléments de base constituant un système autorégulé.



On dit qu'un système est **autorégulé** lorsque c'est le **paramètre contrôlé** qui, en changeant de valeurs, modifie le fonctionnement du système de régulation.

**Un système de régulation** comporte donc un **détecteur d'écart** ; un centre de commande et un **système effecteur** capable d'agir sur le paramètre contrôlé.

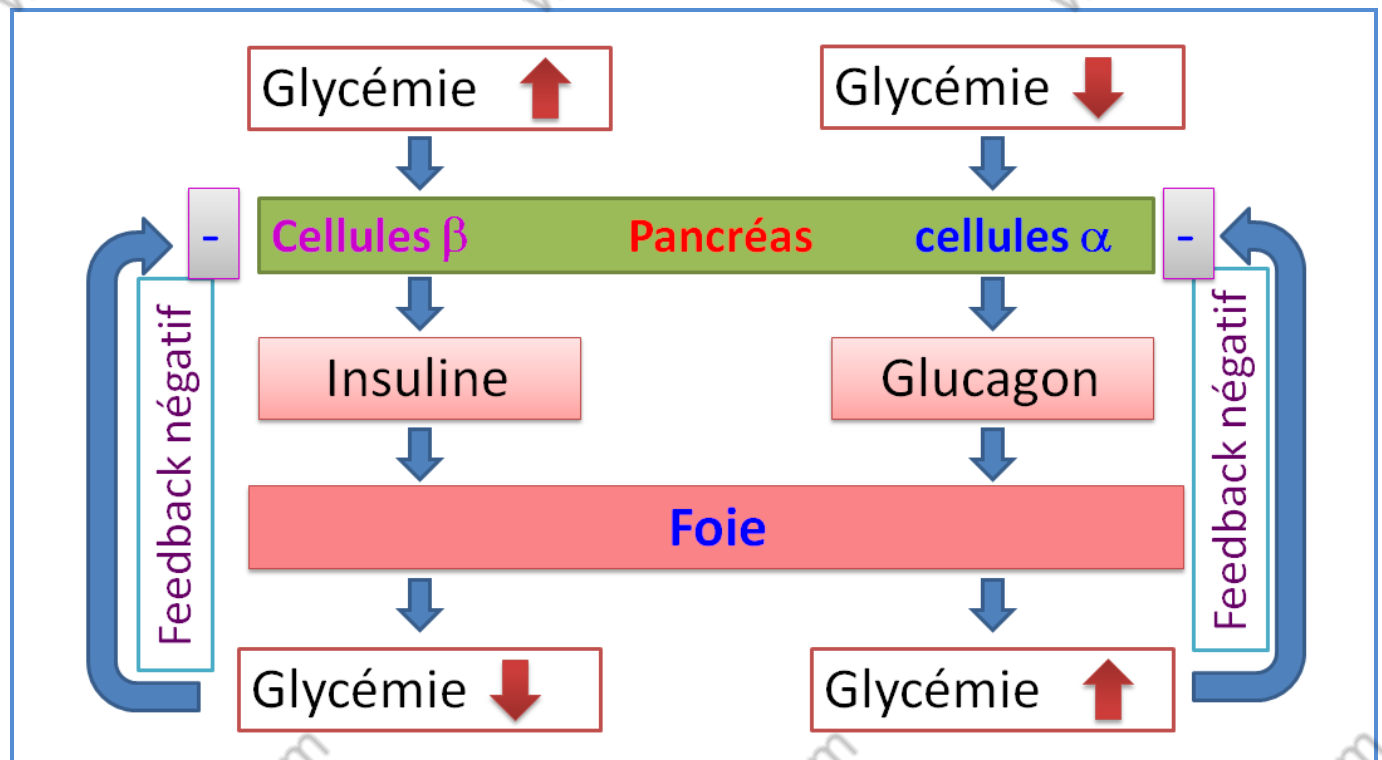
Le paramètre contrôlé est maintenu dans une étroite fourchette. C'est une constante régulée.

En agissant sur le paramètre contrôlé, le système effecteur exerce ce que l'on appelle un **rétrocontrôle** (ou feedback) sur le détecteur d'écart. Dans plusieurs systèmes de régulation, le **feedback est négatif**.

#### **Doc 1 : La notion de système autorégulé**



**B – Calquer le schéma global d’une autorégulation sur le cas de la régulation de la glycémie.**



**Doc 2 : Le cas de la régulation de la glycémie**

**Activités :**

**1-** Indiquer la signification des termes suivants dans le cas de la régulation de la glycémie :

- Système réglé = paramètre contrôlé
- Système réglant.
- Valeur de référence = Valeur consigne.
- Capteur d'information = détecteur d'écart.
- Message.
- Effecteurs.

**2-** Comment se manifeste le rétrocontrôle négatif dans le cas de la régulation de la glycémie ?

**3-** La glycémie peut prendre plusieurs valeurs au cours de la journée. Comment agissent les cellules α et les cellules β à une valeur donnée de la glycémie ? (Préciser l'aspect quantitatif et l'aspect qualitatif).

**4-** On dit que le message hormonal est codé en modulation de concentration. Que signifie cette notion ?

# Synthèse

## LA REGULATION DE LA GLYCEMIE.

Comme de nombreux autres paramètres sanguins, la concentration en glucose ou glycémie a une valeur constante : cette valeur est de l'ordre de 1 g de glucose par litre de plasma ( $1 \text{ g.L}^{-1}$  soit  $5,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ ).

Cette constance est en fait relative : chez un individu normal, la glycémie oscille tout au long de la journée autour de sa valeur moyenne. L'origine de ces fluctuations est simple :

- lorsque, après un repas, le glucose provenant de la digestion des aliments glucidiques pénètre dans le sang, la glycémie s'élève et peut atteindre ou dépasser légèrement  $1,2 \text{ g.L}^{-1}$  ;
- à l'inverse, en période de jeûne (même de courte durée, la nuit par exemple), la glycémie s'abaisse, ce qui traduit une consommation permanente de glucose par les tissus de l'organisme. Elle peut s'abaisser alors jusqu'à  $0,65 \text{ g.L}^{-1}$ .

L'amplitude modeste de ces variations est toutefois surprenante si l'on considère :

- la faible quantité de glucose disponible dans l'ensemble des liquides qui baignent les cellules (une vingtaine de grammes à peu près, car l'ensemble du sang et de la lymphe représente un volume d'une vingtaine de litres) ;
- l'importance relative de la consommation moyenne de glucose par l'organisme (10 à 15 grammes par heure, et beaucoup plus en cas d'activité physique notable).

La valeur de  $1 \text{ g.L}^{-1}$  n'est donc maintenue que grâce à l'intervention active de mécanismes physiologiques permettant le stockage et le déstockage du glucose.

### .I- LA CONSTANCE DE LA GLYCEMIE, UN PROBLEME DE GESTION DES RESERVES.

#### .1- LE STOCKAGE DU GLUCOSE DANS L'ORGANISME.

Des expériences historiques (Claude-Bernard en 1855) ont révélé le rôle fondamental du **foie** dans le contrôle permanent du glucose entrant dans la circulation sanguine générale : en effet, cet organe reçoit l'ensemble du sang qui irrigue la muqueuse intestinale. Si la glycémie à l'entrée du foie est supérieure à la valeur « normale » (ce qui est le cas après un repas), le foie stocke le glucose excédentaire : la cellule hépatique absorbe ce glucose puis le polymérise sous forme de **glycogène**. À la sortie du foie, la glycémie est alors à peu près normale. Les possibilités de stockage hépatiques sont toutefois limitées (une centaine de grammes de glycogène à peu près).

**Les muscles** sont également capables de stocker sous forme de glycogène du glucose prélevés dans le sang (ce stock peut représenter jusqu'à 1 % de la masse musculaire).

Le **tissu adipeux** est capable de transformer le glucose en lipides, et peut donc lui aussi prélever du glucose sanguin et l'immobiliser sous forme de graisse.

L'ensemble de ces mécanismes tend à s'opposer à une hausse excessive de la glycémie, suite à un repas par exemple.

## **.2- LE FOIE, SEUL ORGANE CAPABLE DE LIBERER DU GLUCOSE DANS LE SANG.**

Nous avons vu que la consommation de glucose par l'organisme est très importante par rapport à la quantité de glucose immédiatement disponible dans les liquides intercellulaires. En période de jeûne, il y a donc nécessité d'un « déstockage » du glucose à partir des réserves.

La **réserve musculaire** est une « réserve privée » réservée aux muscles eux même, car les cellules musculaires ne peuvent pas libérer dans le sang le glucose qu'elles y ont puisé.

Le **foie** est le seul organe capable de restituer au sang du glucose en hydrolysant une partie de ses stocks de glycogène : ainsi, en période de jeûne alors que la glycémie à l'entrée du foie est inférieure à  $1 \text{ g.L}^{-1}$ , elle est normale à la sortie du foie.

Le stock de glycogène hépatique est toutefois limité et donc rapidement épuisé.

Le foie a cependant une propriété remarquable : il peut produire du glucose à partir d'autres métabolites comme les acides aminés (provenant des protéines), des acides gras (provenant des réserves de graisse), de l'acide lactique (provenant de l'activité musculaire).

Ainsi, en cas de jeûne prolongé, la glycémie peut-être maintenu très longtemps à une valeur proche de la normale.

## **.3- LA CONSTANCE GLYCEMIQUE ; UNE NECESSITE VITALE.**

### **L'hypoglycémie, une urgence médicale.**

Si le glucose est un métabolite énergétique banal pour toutes les cellules de l'organisme, il est particulièrement indispensable aux cellules nerveuses qui ne peuvent pas en utiliser d'autres. Le cerveau est donc le premier organe à souffrir d'une chute excessive de la glycémie : des convulsions puis un coma (qui peut être mortel) traduisent cette souffrance.



## L'hyperglycémie chronique, un risque à long terme.

Si une légère hyperglycémie est normale après un repas, en revanche, le maintien de la glycémie à des valeurs élevées (tels qu'on l'observe chez les diabétiques), entraîne une dégradation progressive de l'état du système cardiovasculaire (d'où des troubles variés, au niveau des reins, de la rétine, etc.) La présence de glucose dans les urines est le signe que la glycémie a dépassé une valeur de l'ordre de **1,8 g.L<sup>-1</sup>**.

## .II- LE ROLE DU PANCREAS DANS LA REGULATION DE LA GLYCEMIE.

L'origine des diabètes a commencé à être comprise au XIX<sup>e</sup> siècle à la suite des expériences réalisées chez l'animal. Elles ont montré notamment :

- que le pancréas est indispensable pour empêcher la glycémie de s'élever anormalement.
- que cet effet est obtenu par la libération dans le sang d'une hormone hypoglycémiante.

Depuis cette date, les connaissances se sont considérablement enrichies.

### .1- LES ILOTS DE LANGERHANS, PARTIE ENDOCRINE DU PANCREAS.

Le pancréas est une glande double :

- C'est une glande digestive qui déverse dans le duodénum des enzymes digestives sécrétées par des cellules glandulaires groupées en acinus.
- C'est aussi une glande hormonale (ou endocrine) qui sécrète dans le sang des hormones susceptibles de faire varier la glycémie.

Ces hormones sont produites par des cellules endocrines regroupées en petits îlots disséminés entre les acini : **les îlots de Langerhans**.

L'observation précise de ces îlots révèle l'existence de deux populations cellulaires : les cellules **α** à la périphérie des îlots et les cellules **β** au centre.

Ces cellules **α** et **β** sont des capteurs de la glycémie. En fonction des variations de ce paramètre, elles émettent des hormones, messagers chimiques qui tendent à ramener la glycémie à une valeur normale.

### .2- DEUX HORMONES PANCREATIQUES ANTAGONISTES.

Les **cellules β** sont spécialisées dans la production d'**insuline** : c'est une petite protéine formée de 51 acides aminés. Sa libération dans le sang est stimulée par une hausse de la glycémie. L'augmentation de la teneur sanguine de cette hormone déclenche normalement une baisse de la glycémie : On dit qu'elle est **hypoglycémiante**.

Les **cellules  $\alpha$**  produisent une autre hormone, le glucagon : c'est un petit polypeptide de 29 acides aminés. Sa sécrétion est déclenchée par une baisse de la glycémie.

À l'inverse de l'insuline, cette hormone a un effet **hyperglycémiant**.

### **.3- LES CELLULES CIBLES DES HORMONES PANCREATIQUES.**

Une hormone ne peut agir sur une cellule qu'à la condition d'être détectée par cette dernière ; pour cela une cellule cible d'une hormone doit posséder des récepteurs capables de se lier spécifiquement à cette hormone.

Par ailleurs, le message hormonal est codé par la concentration plasmatique de l'hormone : plus cette concentration est élevée, plus l'effet sur la cellule cible est important.

**L'insuline agit sur des cellules cibles variées.** En effet à l'exception de quelques types cellulaires (cellules nerveuses par exemple), la plupart des cellules de l'organisme possèdent des récepteurs à l'insuline. Au niveau de ces cellules cibles, l'insuline favorise **la pénétration** du glucose d'une part, sa **consommation** d'autre part (elle active donc les mécanismes de la respiration cellulaire).

Par ailleurs, au niveau des organes de stockage, elle stimule la **synthèse de glycogène** (par le foie ; les muscles) ou de **graisse** (par le tissu adipeux). Tous ces mécanismes font baisser la glycémie : une injection excessive d'insuline (pour corriger une hyperglycémie) peut ainsi déclencher un coma insulinique.

**Le glucagon agit essentiellement sur les cellules hépatiques.** Au niveau de ces dernières, le glucagon se comporte comme une hormone antagoniste à l'insuline. Il stimule l'hydrolyse du glycogène ainsi que la production de glucose à partir de métabolites variés.

Le contrôle de la glycémie suppose donc un équilibre satisfaisant entre les deux hormones pancréatiques.

### **.III- LA REGULATION DE LA GLYCEMIE, EXEMPLE DE MECANISME AUTOREGULE.**

Dans l'organisme, outre la glycémie, de nombreux paramètres physiologiques (concentration des différents constituants du sang, pH, température, etc.) sont contrôlés en permanence : leurs valeurs respectives fluctuent faiblement autour d'une valeur de référence ou **valeur de consigne**. Une telle stabilité est obtenue grâce à l'intervention de mécanismes **autorégulés** : la variation du paramètre contrôlé, ou **système réglé**, déclenche automatiquement une réaction du **système réglant** telle que la variation est corrigée.

**Le système réglé** correspond ici à la valeur de la glycémie qui doit être stabilisée au voisinage d'une valeur de consigne de **1 g.L<sup>-1</sup>** alors qu'elle est susceptible de varier à la hausse (suite à un repas) ou à la baisse (en période de jeûne).

**Le système régulant** comporte d'une part des capteurs enregistrant les écarts de la glycémie par rapport à **1 g.L<sup>-1</sup>** et d'autre part l'ensemble des organes et mécanismes qui sont amenés à réagir pour corriger ces écarts.

- Les cellules  **$\alpha$**  et  **$\beta$**  des îlots de Langerhans sont directement sensibles aux variations de la glycémie et constitue donc le détecteur d'écart.
- Ces mêmes cellules constituent également **le système de commande** de la régulation en adaptant leur sécrétion hormonale à la situation : ainsi, suite à un repas, la sécrétion d'insuline est augmentée, celle de glucagon freinée ou supprimée.
- **Les organes effecteurs**, sensibles aux hormones pancréatiques réagissent aux messages hormonaux codés par les concentrations hormonales plasmatiques en stockant ou en libérant du glucose selon le cas.

**Les écarts à la valeur de consigne sont corrigés automatiquement.** Une hyperglycémie déclenche une hausse de l'insulinémie (associée à une baisse du taux de glucagon). Il s'ensuit une augmentation du prélèvement de glucose sanguin par de nombreuses cellules, ce qui assure le retour de la glycémie à la valeur de référence. À l'inverse, en période de jeûne, la baisse de l'insulinémie associée à une hausse du taux de glucagon mobilise les réserves de glycogène hépatique et empêche une hypoglycémie dangereuse.

Ainsi, tout écart est rapidement ramené à la valeur de consigne : la glycémie est maintenue constante.

#### **L'ESSENTIEL**

- Malgré des causes de variation importantes (prise alimentaire discontinu, consommation cellulaire de glucose pour la production d'énergie), le taux plasmatique de glucose ou glycémie oscille en permanence autour d'une valeur physiologique de **1g.L<sup>-1</sup>**
- Cette « constance » de la glycémie nécessite une mise en réserve du glucose dans l'organisme et une gestion de ces réserves :
  - stockage sous forme de glycogène dans le foie et les muscles et sous forme de graisse dans le tissu adipeux en cas d'hyperglycémie ;
  - libération de glucose dans le sang par le foie en cas d'hypoglycémie.
- La régulation de la glycémie est un système autorégulé à commande hormonale : cela signifie que c'est le paramètre réglé (la glycémie) qui déclenche la mise en route du système régulant (ici, un ensemble de cellules cibles sensibles à des hormones pancréatique).
- Les cellules  **$\alpha$**  et  **$\beta$**  du pancréas endocrine sont des capteurs de la glycémie qui émettent des hormones, respectivement le glucagon et l'insuline, d'une manière adaptée à la valeur de cette glycémie.
- L'insuline stimule le stockage et la consommation du glucose dans les différentes cellules cibles : il a donc ainsi un effet hypoglycémiant. Le glucagon, en revanche, a un effet hyperglycémiant en stimulant la libération de glucose par le foie.
- Une sécrétion de ces hormones adaptée en permanence à la valeur de la glycémie assure donc le maintien de ce paramètre au voisinage de la valeur de consigne.



# Schéma - bilan

## LA RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE

