

Chapitre 2 : Régulation de la glycémie et diabète

Introduction :

Chez un organisme en bonne santé, la glycémie fluctue peu au cours de la journée. Pourtant, l'apport de nutriments par l'alimentation est discontinu et leur utilisation lors des activités quotidiennes est variable. Cela suggère l'existence d'un mécanisme de régulation.

Le système de régulation de la glycémie peut connaître des défaillances à l'origine d'un diabète, qui se caractérise par une hyperglycémie chronique qui conduit à des dysfonctionnements graves.

Selon l'OMS, plus de 370 millions de personnes dans le monde sont atteintes de diabète, nombre en constante augmentation. L'OMS parle désormais d'épidémie voire de pandémie non contagieuse.

Objectif du chapitre : On cherche à savoir quels sont les mécanismes physiologiques de la régulation de la glycémie et quels facteurs déterminent l'apparition d'un diabète.

I. La régulation de la glycémie

La glycémie (taux de glucose sanguin) est un paramètre important du milieu intérieur. Son maintien par l'organisme, dans une gamme de valeur étroite, est un indicateur et une condition de bonne santé.

A. La glycémie, un paramètre physiologique régulé

La digestion des glucides à grosses molécules produit du glucose qui passe dans le sang au niveau de l'intestin grêle. Cette entrée de glucose dans l'organisme est discontinuée : forte après les repas, proche de zéro hors des périodes de digestion.

Les cellules de l'organisme puisent le glucose sanguin et l'utilisent comme source d'énergie. Si la consommation de certains organes (cerveau) est relativement stable, celle d'autres organes (muscles) augmente fortement à certains moments.

Chez une personne saine, la mesure en continu de la glycémie révèle de légères variations autour d'une valeur moyenne de 1 g/l.

La glycémie diminue légèrement quand les organes sont actifs, par exemple au cours d'un effort physique et augmente tout aussi légèrement après les repas (il existe une amplitude limitée des oscillations entre 0,8 et 1,2 g/l). Cette stabilité globale de la glycémie implique l'intervention de mécanismes physiologiques pour réguler ce paramètre.

Cela suppose une gestion des réserves de l'organisme : il doit comporter un ou des organes capables de libérer du glucose dans le sang, ainsi qu'un ou des organes susceptibles de stocker du glucose.

Il arrive que la glycémie s'éloigne de la valeur moyenne. Un écart trop important par rapport à la valeur de consigne peut avoir de graves conséquences.

L'hypoglycémie sévère (<0,5 g/l) est une situation d'urgence (convulsions, coma, voire décès) car elle affecte notamment les cellules nerveuses (le glucose étant leur aliment énergétique exclusif).

L'hyperglycémie chronique (>1,2 g/l) correspond au diabète, elle entraîne de nombreuses complications notamment vasculaires, très graves à long terme.

B. Les organes effecteurs de la gestion des réserves

1. Le stockage du glucose alimentaire

Toutes les cellules de l'organisme consomment du glucose, ce qui tend à faire baisser la glycémie.

Certaines cellules sont également capables de stocker sous différentes formes une partie du glucose prélevé.

Après son absorption au niveau de la muqueuse intestinale, le glucose d'origine alimentaire atteint le foie par la veine porte. La glycémie dans ce vaisseau est alors très supérieure aux valeurs normales habituelles. Les cellules hépatiques, ou hépatocytes, prélèvent le glucose en excès.

Le glucose est stocké sous forme d'un polymère du glucose, le glycogène.

Le muscle stocke aussi le glucose sous forme de glycogène. Les possibilités de stockage sont toutefois limitées. Si la glycémie reste importante, les cellules hépatiques sont capables de synthétiser des triglycérides à partir du glucose. Ces triglycérides sont conservés dans le tissu adipeux lorsque leur quantité est importante.

Les cellules du tissu adipeux (les adipocytes) produisent aussi des molécules lipidiques (triglycérides) à partir du glucose puisé dans le sang.

Le mécanisme de transformation du glucose en glycogène se nomme la glycogénogenèse, cela nécessite l'intervention d'une enzyme la glycogène syntase.

2. L'utilisation des réserves

L'ablation du foie chez un animal provoque une hyperglycémie rapide et inévitable suivie de sa mort. Le rôle du foie a été précisé par Claude Bernard, un physiologiste français du XX^{ème} siècle, à l'aide notamment de l'expérience dite « du foie lavé ».

Cette expérience montre que le foie est capable de libérer du glucose. Il est le seul organe capable de restituer du glucose au sang.

Si la glycémie dans la veine porte diminue (période de jeûne) les hépatocytes peuvent hydrolyser du glycogène et reformer du glucose ensuite libéré dans le sang, ce qui contribue à rétablir la valeur normale de la glycémie.

La transformation du glycogène en glucose se nomme la glycogénolyse, elle nécessite l'intervention d'une enzyme, la glycogène phosphorylase.

Le muscle est aussi capable de réaliser la glycogénolyse, mais le glucose obtenu ne peut pas être libéré dans le sang. En effet, seul le foie possède des enzymes spécifiques indispensables pour la libération du glucose dans le sang.

Seul le foie est donc capable de libérer du glucose dans le sang, c'est pourquoi on parle de « réserves publiques » de glucose pour le foie alors que celles du muscles sont dites « privées » car utilisées par les myocytes eux-mêmes.

Lorsqu'un jeûne se prolonge, le foie est par ailleurs capable de produire du glucose à partir de molécules non glucidiques, on parle de néoglucogenèse.

C. Le rôle du pancréas dans la régulation de la glycémie

1. Les hormones pancréatiques

L'ablation totale du pancréas entraîne chez l'animal à jeun une hyperglycémie. Pourtant le pancréas ne stocke, ni ne libère du glucose.

Des injections sanguines d'extraits pancréatiques à un chien ayant subi une ablation du pancréas permettent de faire baisser la glycémie.

Cela montre que le pancréas agit sur la glycémie par l'intermédiaire de messagers chimiques : des hormones.

Le pancréas contient deux types de cellules : les cellules acineuses et les cellules insulaires.

Les cellules acineuses sont groupées en boules creuses (les acini), elles produisent le suc pancréatique qui est libéré dans l'intestin et intervient dans la digestion.

Les cellules insulaires sont groupées en amas nommés îlots de Langerhans. Ces îlots très richement irrigués, sont formés de cellules endocrines, c'est-à-dire de cellules produisant des hormones et les libérant dans le sang.

Les cellules β situées dans les îlots de Langerhans du pancréas sont spécialisées dans la production d'insuline. Sa libération dans le sang est stimulée par une hausse de la glycémie. L'augmentation de la concentration sanguine de cette hormone déclenche une baisse de la glycémie : on dit qu'elle est hypoglycémisante.

Les cellules α produisent quant à elle une autre hormone, le glucagon. Sa sécrétion est déclenchée par une baisse de la glycémie. A l'inverse de l'insuline, cette hormone a un effet hyperglycémiant.

2. Modes d'action de l'insuline et du glucagon sur leurs cellules-cibles

Insuline et glucagon sont véhiculés par le sang et atteignent ainsi toutes les cellules de l'organisme. Pourtant, seules certaines cellules répondent à ces deux hormones en modifiant leur métabolisme. On qualifie ces cellules de « cellules cibles ». La capacité à répondre dépend de la présence de récepteurs. La liaison entre l'hormone et son récepteur situé dans la membrane plasmique des cellules entraîne l'activation des enzymes qui vont catalyser, selon le cas, la synthèse ou la dégradation du glycogène. Le récepteur est spécifique d'une hormone donnée car il se lie préférentiellement avec elle plutôt qu'avec d'autres molécules.

L'effet de l'insuline ou du glucagon est d'autant plus important que la concentration plasmatique en hormone est élevée. Cette concentration constitue un codage en concentration du message hormonal. La concentration de l'insuline croît en fonction de l'augmentation de la glycémie et la concentration de glucagon augmente avec la baisse de la glycémie. Le contrôle de la glycémie suppose donc un équilibre satisfaisant entre les deux hormones pancréatiques.

Le message hormonal doit être bref pour que l'effet cesse une fois la glycémie revenue à sa valeur de consigne, cette fonction est assurée par une destruction rapide des hormones une fois qu'elles sont libérées.

L'insuline se fixe sur des récepteurs présents à la surface des cellules des organes effecteurs de la glycémie : foie, muscles, tissus adipeux.

Cette fixation entraîne :

- Une augmentation de l'entrée du glucose sanguin dans les cellules.
- Elle favorise la formation de glycogène dans les cellules du foie en stimulant la glycogénogenèse et en inhibant la glycogénolyse.
- Elle favorise le stockage des triglycérides dans les adipocytes.

Le glucagon a, lui aussi, ses cellules cibles portant des récepteurs spécifiques au glucagon. Ce sont principalement les hépatocytes stimulés par le glucagon, ils activent massivement la glycogénolyse et inhibent la glycogénogenèse. Le glucose produit est alors libéré dans le sang.

II. Les conséquences d'une mauvaise régulation de la glycémie : les diabètes

A. Les deux grands types de diabètes

Le diagnostic d'un diabète se fait à partir de mesures de la glycémie à jeun : les spécialistes considèrent que deux glycémies à jeun consécutives supérieures à 1,26 g/L (ou une seule supérieure à 2 g/L) caractérisent la présence d'un diabète chez un patient. Il existe différents types de diabètes, mais deux d'entre eux regroupent la quasi-totalité des maladies, les diabètes de type 1 et de type 2.

1. Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1

Le diabète insulino-dépendant représente environ 15% des cas de diabète, il se déclare chez des individus jeunes (avant 20ans le plus souvent avec un pic à la puberté), d'où le qualificatif donné à ce type de diabète : le diabète juvénile.

Les signes cliniques sont : un amaigrissement malgré une alimentation excessive, soif intense et émission importante d'urine. Les analyses révèlent une glycémie très forte, souvent supérieure à 4 g/L et la présence de glucose dans les urines.

Dans le diabète de type 1, l'hyperglycémie provient de l'absence de sécrétion d'insuline par l'organisme suite à la disparition des cellules β des îlots de Langerhans.

On retrouve souvent des anticorps anti-îlots de Langerhans, anticorps qui attaquent et détruisent les cellules β du pancréas fabriquant l'insuline : c'est une maladie auto-immune car c'est le système immunitaire du malade qui attaque ses propres cellules : les lymphocytes envahissent les îlots de Langerhans et détruisent les cellules β productrices d'insuline.

La sécrétion d'insuline s'altère progressivement. Le diabète de type 1 se déclenche subitement à la faveur d'un facteur extérieur ou lorsque le nombre de cellules β fonctionnelles devient très faible.

L'hyperglycémie chronique joue un rôle aggravant : elle épuise les cellules β restantes et entraîne une diminution de la sensibilité des cellules cibles à l'action de l'insuline.

Sans insuline, les cellules n'absorbent plus correctement le glucose sanguin. Elles dégradent alors les lipides (et des protéines) pour se procurer de l'énergie ce qui entraîne une libération de produits cétoniques toxiques. L'excès de sucre dans le sang est éliminé dans les urines.

2. Le diabète non-insulinodépendant ou diabète de type 2

Le diabète non-insulinodépendant est une maladie très fréquente qui touche près de 2 millions de personnes en France et ne cesse d'augmenter. Elle représente environ 85% des cas de diabète. Le diabète de type 2 affecte plutôt des personnes de plus de 50 ans, présentant le plus souvent un surpoids et une vie très sédentaire. On le qualifie parfois de diabète gras.

La glycémie à jeun est supérieure à la normale, mais n'atteint généralement pas des valeurs aussi élevées que dans le cas d'un diabète de type 1.

Dans le diabète de type 2, l'hyperglycémie provient d'un manque d'efficacité de l'insuline sur ses cellules cibles (foie/ muscle). Pour maintenir une glycémie stable l'organisme sécrète donc de plus en plus d'insuline.

Pendant plusieurs années, il y a ainsi production croissante d'une insuline dont l'efficacité est de moins en moins grande. Au bout d'un certain temps, le pancréas se fatigue, les cellules β fonctionnent moins bien et la production d'insuline décroît, ce qui rend la régulation de la glycémie impossible.

Le glucose s'accumule dans le sang : c'est l'hyperglycémie chronique.

B. Les facteurs de déclenchement des diabètes

Pour connaître l'influence éventuelle d'un facteur sur le déclenchement d'un diabète, il est nécessaire de procéder à des études épidémiologiques. Il s'agit de comparer les pourcentages de diabétiques dans des populations différentes, concernés ou non par le facteur incriminé.

Des analyses statistiques permettent de conclure à l'existence ou l'absence d'un lien entre le facteur étudié et la survenue du diabète.

1. L'influence du patrimoine génétique

Des études épidémiologiques ont été menées sur des paires de vrais jumeaux dans lesquelles ou moins l'un des sujets était diabétiques. L'étude des données permet d'observer que chez les vrais jumeaux, si l'un d'eux est atteint de diabète de type 1, le risque d'être atteint pour l'autre est de 40 à 50%. Dans le cas du diabète de type 2, le risque d'être atteint pour le deuxième est de 90%.

Les études de familles touchées par le diabète montrent l'existence d'une prédisposition génétique. Un individu a un risque plus fort de développer un diabète si un membre de sa famille est touché par cette maladie.

Ces études prouvent l'intervention du génotype dans le développement du diabète de type 2 et de type 1. La presque totalité des diabètes de type 2 et tous ceux de type 1 sont des diabètes polygéniques.

Dans la plupart des cas, il ne suffit pas de posséder la combinaison génique pour développer la maladie, il faut y adjoindre l'effet d'un ou plusieurs facteurs environnementaux déclenchant.

2. L'influence de l'environnement et du mode de vie

Des études épidémiologiques sur les indiens d'Amérique du Nord ont aidé considérablement dans la compréhension des mécanismes conduisant à l'apparition du diabète de type 2.

En quelques décennies, les Indiens Pimas sont passés d'un mode de vie ancestral à l'univers américain du fast-food, de la télévision et du chômage. Différentes investigations ont été réalisées pour déterminer l'origine de cette fréquence anormalement élevée de diabétiques dans la population. Sur différents paramètres mesurés, il apparaît clairement que le diabète de type 2 résulte de l'association d'un déficit de sécrétion et d'action de l'insuline. Ces deux déficits sont en partie génétiquement déterminés, mais des

facteurs environnementaux interviennent. Les deux principaux facteurs environnementaux qui favorisent le diabète chez les sujets génétiquement prédisposés sont la surface pondérale et la sédentarité.

L'influence de l'environnement est bien illustrée par la comparaison entre les indiens Pimas d'Arizona et du Mexique génétiquement très proches. Les premiers sont sédentaires, le nombre d'obèses et de diabétiques dans la population est très important. Les seconds sont restés très actifs, le nombre d'obèses et de diabétiques dans la population est très faible.

Pour le diabète de type 1, l'existence de facteurs environnementaux est reconnue, mais leur nature est controversée. Plusieurs hypothèses sont avancées : virus, alimentation des nourrissons au lait de vache... Il serait possible que plusieurs facteurs différents soient capables de déclencher un diabète chez des sujets génétiquement prédisposés.

Bilan :

La glycémie est un paramètre physiologique régulé. Elle reste stable autour d'une valeur consignée d'environ 1 g/L quel que soit l'état physiologique de l'individu.

Les cellules α et β du pancréas sont des capteurs de la glycémie.

En cas d'hypoglycémie, les cellules α sécrètent du glucagon qui agit sur un effecteur le foie, qui libère alors du glucose dans le sang.

En cas d'hyperglycémie, les cellules β sécrètent de l'insuline qui agit sur un ensemble d'effecteur (foie, muscles, tissu adipeux) qui stockent du glucose.

Les diabètes sont des maladies caractérisées par une hyperglycémie chronique.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune (destruction des cellules β du pancréas par le système immunitaire de l'individu et donc plus de sécrétion d'insuline).

Le diabète de type 2 est caractérisé par une diminution de l'efficacité de l'insuline, les cellules cibles développent progressivement une insulino-résistance compensée par une hyperinsulinémie dans un premier temps. Le pancréas finit par s'épuiser, il y a ensuite une insulino-déficience.

Les diabètes de type 1 et 2 sont des maladies multifactorielles (prédisposition génétique et facteurs environnementaux).