

La glycémie et la glycorégulation



COURS 2^E ANNÉE MÉDECINE 2024/2025

FACULTÉ DE MÉDECINE SBA

ANNEXE SAIDA

DR KENNAB NAIMA

MAITRE ASSISTANTE EN PHYSIOLOGIE

CLINIQUE

ET NUTRITION

Plan



- Introduction
- La glycémie une constante homéostatique
- Les voies métaboliques du glucoses
- Les transporteurs du glucose
- Les acteurs de régulation
- Régulation de la glycémie
 - Phase absorptive
 - Phase postabsorptive
 - Le jeûne prolongé
 - Exercice physique
 - Situation de stress
- Exploration de la glycorégulation
- Conclusion

Introduction



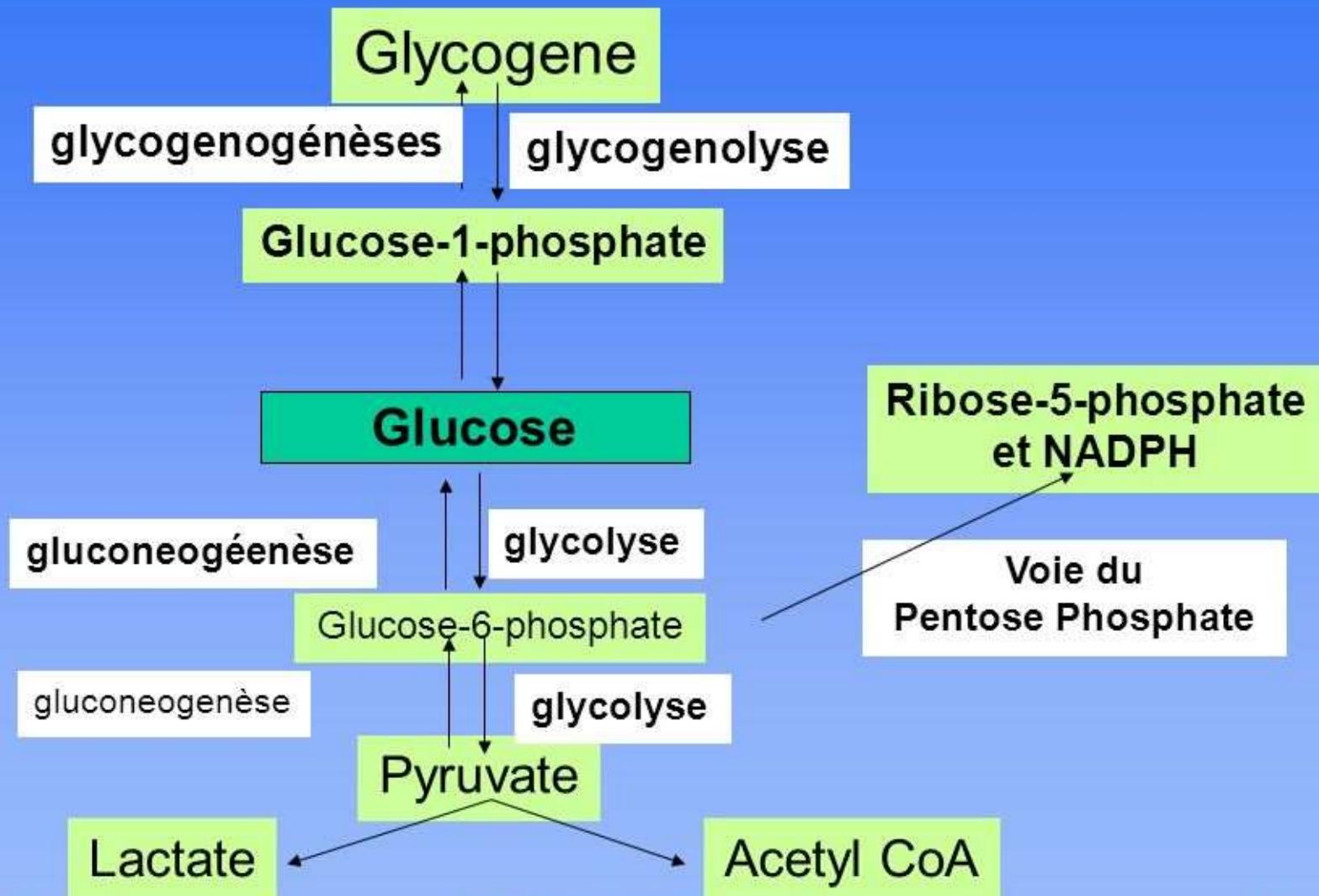
- Le maintien de l'homéostasie du glucose est réalisé grâce à l'action de différentes hormones:
 - **Les hormones pancréatiques:** l'action conjointe et finement régulée de **l'insuline et du glucagon** permet en particulier la régulation liée au cycle jeûne/repas;
 - **Les hormones extrapancréatiques :** cortisol,adrénaline, hormone de croissance), dans certaine situations comme le stress ou le jeûne très prolongé.

Glycémie une constante homéostatique



- Le taux de glucose dans le sang est maintenue dans une fourchette étroites à tout moment de la journée;
 - Glycémie à jeûne ou avant les repas: **4,4 à 6 mmol/L ou 0,8 à 1,1g/L.**
 - Glycémie après les repas ou postprandiale: **< 7,7 mmol/L ou 1,4 g/L.**
- Maintenir la glycémie dans ces limites est crucial.
 - L'hypoglycémie est mortelle à bref échéance;
 - L'hyperglycémie chronique peut provoquer des complications vasculaires et neurologiques.

VOIES MÉTABOLIQUES DU GLUCOSE



Transporteurs du glucose

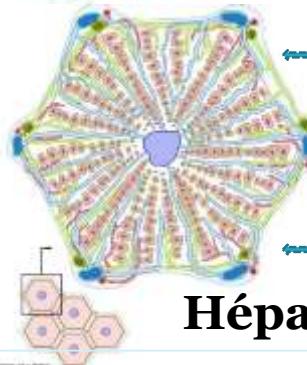
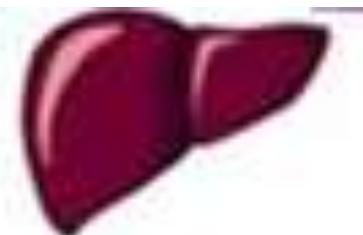


- La pénétration intracellulaire de glucose est facilitée par des transporteurs spécifiques:
 - **GLUT1** dans les tissus non-insulinodépendants (cerveau, hématies, médullaire rénale)
 - **GLUT2** dans le foie et les cellules β -pancréatiques.
 - **GLUT4** dans les tissus insulinodépendants (muscles, adipocytes)

Les acteurs de la régulation de la glycémie

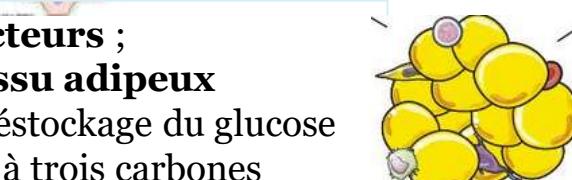
Effecteur principal
Stockage ou libération
du glucose

Foie



Hépatocytes

Autres effecteurs ;
Muscle et tissu adipeux
Stockage et déstockage du glucose
et des substrats à trois carbones



Système réglant

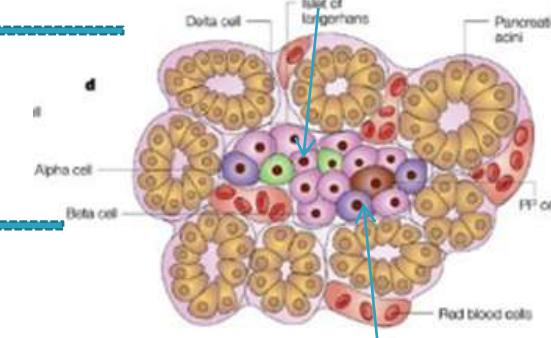
Glycémie consigne

Commande

Détecteur : détection
des écarts par rapport à
la glycémie consigne



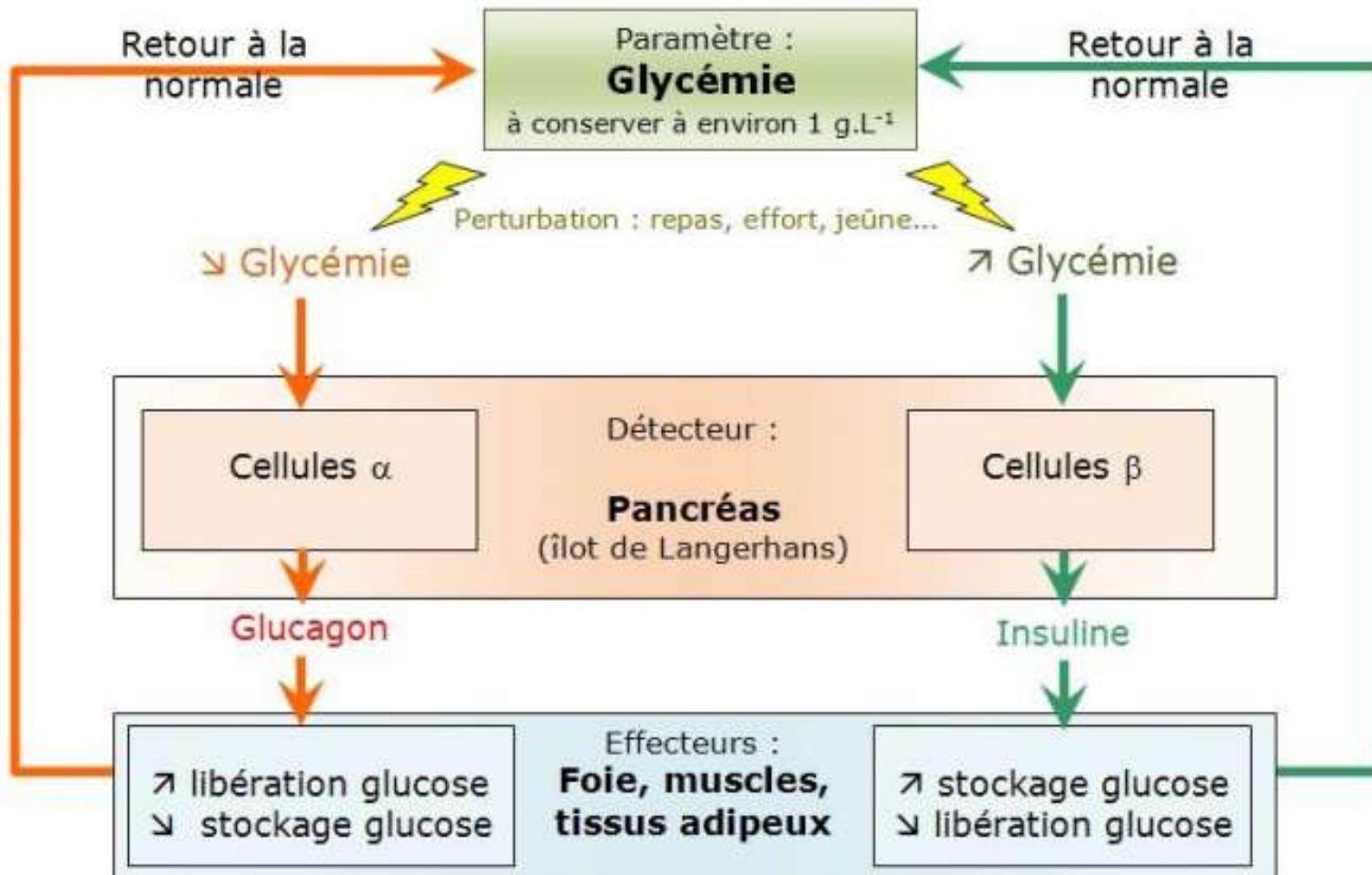
Cellule B



Cellule a

Îlots de Langerhans

Les acteurs de régulation



Régulation de la glycémie



- Sur le plan physiologique, l'organisme alterne entre deux états nutritionnels:
 - **Phase postprandiale:** correspond à la période d'absorption des aliments et dure **3 à 5 heures** (abondance des substrats énergétiques): le principal enjeu durant cette phase est de limiter l'hyperglycémie.
 - **État basal, phase postabsorptive ou jeûne physiologique:** correspond **6 à 12 heures** après un repas: le principal enjeu durant cette phase est de lutter contre l'hypoglycémie et de mettre à disposition du glucose aux cellules glucodépendantes (répine, médullaire rénale, erythrocytes, et partiellement pour le cerveau).

Régulation de la glycémie: le jeûne



- A côté de ces 2 états physiologiques cycliques au cours du nycthémère, de nombreuses conditions physiologiques (jeûne, exercice musculaire...etc.) qui vont modifier le métabolisme glucidique.
- Etat de jeûne: lorsque le jeûne dépasse 72 heures, le but du système régulateur est de limiter l'utilisation des substrats énergétiques aux besoins du métabolisme de base.
- Lorsque le jeûne se prolonge, le rôle du système régulateur est de limiter l'utilisation des substrats énergétiques nécessaires à la survie.

Phase absorptive: situation de pléthore énergétique



- L'afflux des substrats énergétiques au premier lieu le glucose, dans la circulation sanguine va très rapidement déclencher des mécanismes adaptatifs limitant l'hyperglycémie.
- Les voies métaboliques sont dirigés vers l'anabolisme permettant la mise en réserve des substrats énergétiques excédentaires sous forme de glucides et de lipides.
- Après un repas riche en glucides:
 - Élévation du taux du glucose par rapport à la valeur de la glycémie consigne
 - Le taux d'insuline augmente de façon proportionnelle à la glycémie
 - Le glucagon s'abaisse mais lors des repas mixtes (contenant des protéines) son taux varie peu
 - Augmentation du rapport insuline/glucagon.

Phase absorptive: situation de pléthore énergétique



- **Résultat: diminution de la glycémie par**
- Diminution de la production hépatique du glucose (50 à 60%) du fait de la:
 - inhibition de la glycogénolyse.
 - Inhibition partielle de la néoglucogenèse, elle n'est jamais nulle.
- La mise en réserve du glucose (stimulation de la glycogénogenèse hépatique et musculaire et de la lipogenèse dans le foie et le tissu adipeux)
 - Dans le foie, 30 à 62 % du glucose ingéré est utilisé par le foie pour la synthèse du glycogène et des triglycérides
 - Dans le muscle sous forme de glycogène
 - Dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides.
- Augmentation du seuil d'oxydation du glucose, L'accroissement de l'oxydation du glucose suite à un repas est limité (de l'ordre de 4 mg/kg/minute),
- Les cellules glucodépendants continuent à utiliser le glucose avec un taux constant

Phase absorptive: situation de pléthore énergétique



- *Ce processus d'utilisation du glucose dans le foie et le muscle sous la dépendance de l'insuline est très efficace de telle sorte que la glycémie ne dépasse jamais le seuil de réabsorption tubulaire du glucose (environ 10 mmol/l, 1,8 g/l) ce qui fait que tout le glucose filtré par le glomérule est réabsorbé et que la glycosurie est nulle.*

Lors du repas
↑ Insuline ↓ du glucagon
Constitution des stocks de glucose

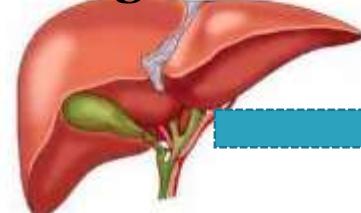
Intestin

Glucose



Drainé par la veine porte

Foie
Stockage du glucose (glycogène)
Production du glucose



30 à 60% du glucose est utilisé par le foie

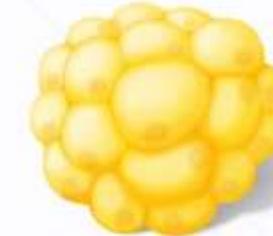


cerveau

Consommation constante

Muscle

Stockage du glucose (glycogène)



Stockage du glucose (triglycérides)

Tissu adipeux

La mise en réserve du glucose après l'ingestion d'un repas

Phase postabsorptive: situation de pénurie énergétique



- L'absence des substrats énergétiques dans le tube digestif; et la consommation continue du glucose par les cellules glucodépendantes, abaisse la glycémie à la valeur de la glycémie consigne ce qui inverse le rapport insuline/glucagon par:
 - Diminution de la sécrétion d'insuline
 - Augmentation de la sécrétion du glucagon

Phase postabsorptive: situation de pénurie énergétique: insuline/glucagon



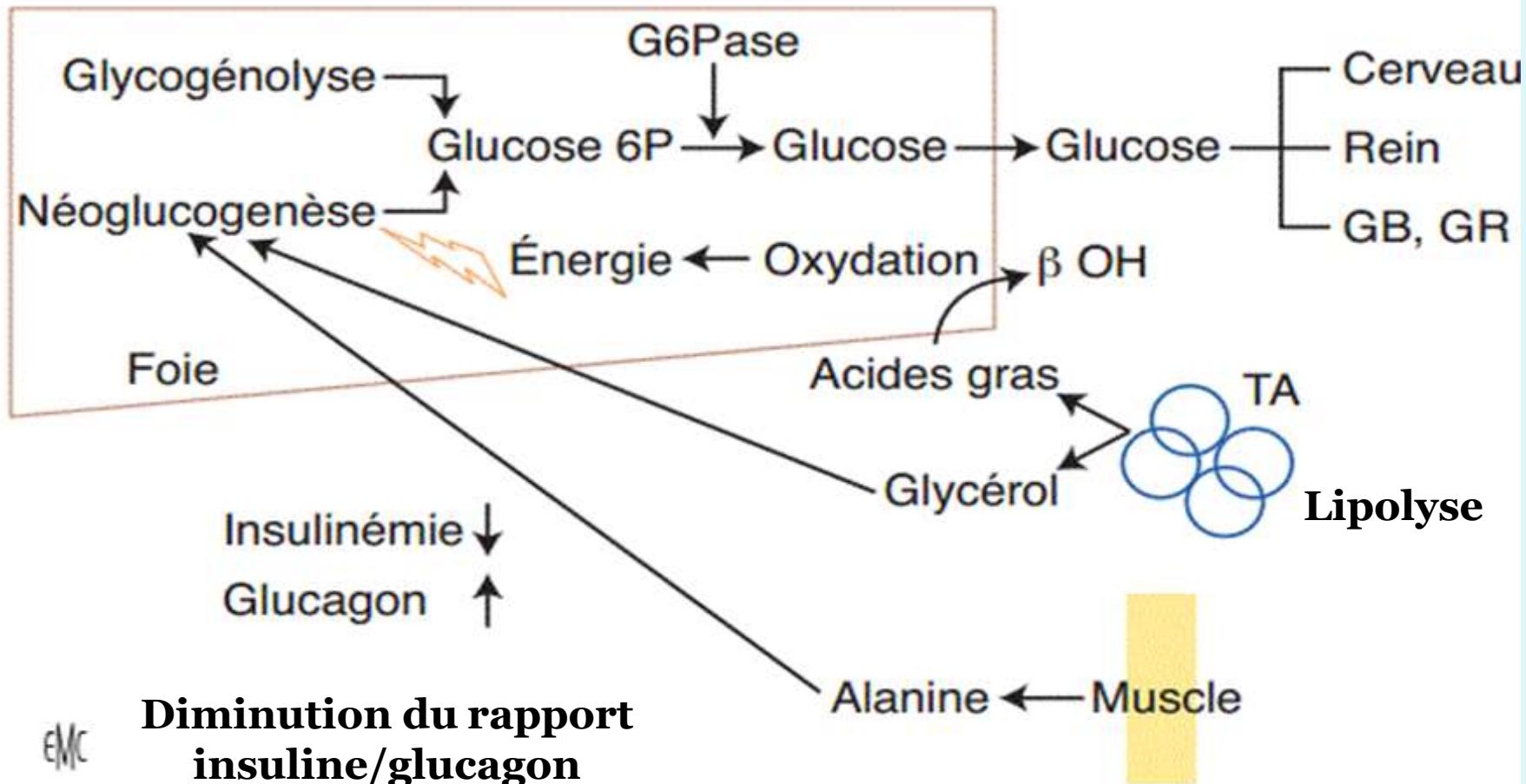
- Stimulation des voies métaboliques permettant la mobilisation des réserves glucidiques
 - Stimulation de la **glycogénolyse hépatique** et inhibition de la glycogénogenèse.
 - Stimulation de la **néoglucogenèse**
 - Stimulation de la **lipolyse** et inhibition de la lipogenèse
 - Stimulation de la **protéolyse** (effet modérée).
 - Diminution de l'utilisation du glucose par les tissus non glucodépendants, notamment le muscle et le tissu adipeux .

Phase postabsorptive: situation de pénurie énergétique



- Le résultat:
 - Production hépatique du glucose permettant la mise à disposition du glucose aux cellules glucodépendantes.
 - ▶ **Abondance des acides gras circulante** (hydrolyse des triglycérides hépatique et du tissu adipeux) permettant d'approvisionner les cellules non glucodépendante (tissu adipeux et muscle) et de limiter l'utilisation du glucose aux tissus glucodépendant.
 - Afflux des substrats glucoformateurs dans le foie permettant d'accélérer la néoglucogenèse:
 - ▶ Alanine et arginine (indirectement) provenant du muscle
 - ▶ Lactate provenant des hématies et du muscle (métabolisme anaérobie)
 - ▶ Glycérol provenant du tissu adipeux (rôle mineur)
 - Stimulation de la cétogenèse hépatique.

Phase post-absorptive: situation de pénurie énergétique



Flux des substrats énergétiques durant la phase post-absorptive

Le jeûne



- Lorsque l'état post absorptif se prolonge et que l'organisme est privé d'alimentation pendant plusieurs jours ou semaines, une adaptation progressive se produit,
- Les 3 sources d'énergie disponibles, glucides, lipides et protides **seront successivement utilisées** pour assurer le fonctionnement du cerveau et du foie qui utilisent 40 % de l'énergie nécessaire au métabolisme basal. La glycémie baisse à des limites basses.
- Le taux d'insuline diminue très fortement et le glucagon augmente.
- Augmentation progressive du cortisol, des catécholamines et de la GH.
- Le résultat:
 - Accélération de la lipolyse;
 - Diminution de la captation du glucose par les muscles ;
 - Augmentation du taux des corps cétoniques produits du métabolisme hépatique des acides gras;

Le jeûne



- Après épuisement du glycogène, la néoglucogenèse hépatique devient la seule voie permettant la production du glucose.
- Le rein peut aussi participer au phénomène de néoglucogenèse dans les situations extrêmes.
- Les corps cétoniques franchissent la barrière hémato-méningé une fois leur taux sanguin s'élève permettant au cerveau (qui utilisait 50% du glucose), des les utiliser comme substrat énergétique et donc épargner le glucose aux autres cellules glucodépendantes.
- Le taux de protéolyse diminue.
- La quantité des réserves en lipides détermine fortement la tolérance au jeûne à long court.
- Après épuisement des réserves lipidiques, la protéolyse s'accélère pour délivrer les acides aminés glucoformateurs.
- L'épuisement de 50% de masse musculaire aboutisse à la mort.

Exercice physique



- L'exercice physique diminue le taux d'insuline et augmente les taux des hormones de contre régulation (glucagon, GH, cortisol etadrénaline)
- La source d'énergie dans les exercices de très courte durée est la créatine phosphate.
- Lorsque l'exercice se prolonge, le glucose est utilisé.
- En absence d'un apport alimentaire, le glucose est fourni par la glycogénolyse hépatique et musculaire en premier lieu;
- Lorsque l'exercice se prolonge, avec l'épuisement des stocks de glycogène, les acides gras issus de la lipolyse sont utilisés. Mais sans diminution de la captation du glucose par le muscle car l'exercice physique favorise l'insertion membranaire des GLUT4 au niveau des muscle d'une façon indépendante de l'insuline.

Situation de stress



- Lors toute situation de stress, physique ou psychique, il y a augmentation du cortisol, de l'adrénaline, de la GH et du glucagon, et diminution de l'insuline.
- Ces modifications hormonales permettent l'augmentation de substrats énergétiques et notamment du glucose dans le sang.
- L'élévation de la glycémie est de courte durée lorsque la situation de stress est aigue.

Exploration de la glycorégulation



- Équilibre glycémique dans la journée
 - Glycémie à jeûne: état de base
 - Veineuse
 - Capillaire (dextro)
 - Glycémie postprandiale: état absorptive (2-3 heures après repas)
 - Veineuse
 - Capillaire
- Équilibre glycémique à court terme: 2-3 semaines
 - fructosamine: ensemble des protéines glyquées dans le plasma
- Équilibre glycémique à long terme: 3 mois
 - Hémoglobine glyqué: HbA1c

Conclusion



- L'insuline est le glucagon agissent « en niveau d'eau » de manière de maintenir une glycémie optimale.
- L'insuline est la seule hormone hypoglycémiantre
- Le glucagon est la principale hormone hyperglycémiantre
- La phase postprandiale fait intervenir des voies métaboliques permettant la mise en réserve du glucose.
- La phase post absorptive et les états de jeûne font intervenir des voies métaboliques permettant la mobilisation des réserves énergétiques.

Cours de physiologie



Insuline /glucagon et contrôles métaboliques

I. Introduction :

Tout organisme requiert en permanence de l'énergie pour maintenir ses fonctions vitales ; Parmi les principales sources d'énergie pour l'organisme (glucides, lipides et protéines), le glucose est la molécule énergétique la plus utilisée dans des conditions physiologiques du fait de sa disponibilité immédiate.

Toutefois, la glycémie doit être maintenue dans des limites strictes. Pour cela, il existe tout un ensemble de mécanismes capables de contribuer à cet équilibre. Cet ensemble porte le nom d'homéostasie glucidique.

Le pancréas joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie glucidique du fait de sa sécrétion d'hormones telles que l'insuline ou le glucagon. La production de ces hormones va permettre de stocker le glucose ou, à l'inverse, d'utiliser les stocks existants en fonction de l'état métabolique de l'organisme.

II. Anatomo-histologie :

Le pancréas possède deux parties fonctionnelles distinctes :

- Une partie exocrine qui participe à la digestion en produisant le suc pancréatique représentant 98% de l'ensemble des cellules
- Une partie endocrine qui produit des hormones impliquées notamment dans le métabolisme glucidique , ces cellules représentent seulement 2 % .

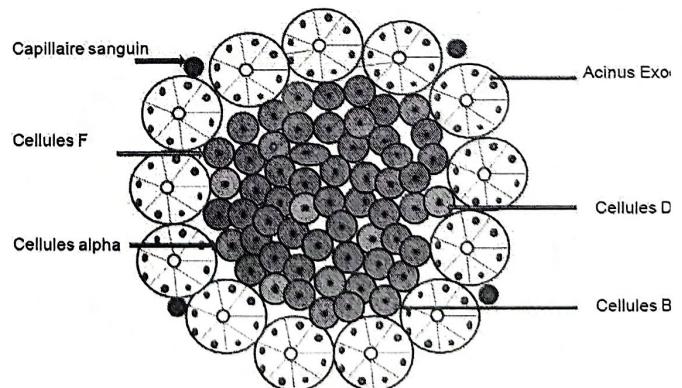


Figure : îlots de Langerhans dans le parenchyme pancréatique

L'unité fonctionnelle du pancréas endocrine est l'**ilot de Langerhans**. Chez l'homme, 1 à 2 millions d'ilots sont retrouvés dans le pancréas. Ces îlots sont localisés au sein du parenchyme exocrine pancréatique et sont composés de 5 types cellulaires :

- ✓ Cellules alpha α : 20 % des cellules ; secrètent le glucagon
- ✓ Cellules Beta β : 70% des cellules ; sont responsables de la synthèse et de la sécrétion de l'insuline
- ✓ Cellules Gamma ou (cellules PP) : 5% des cellules ; Elles secrètent le polypeptide pancréatique
- ✓ Cellules Delta δ : 5% ; produisent la somatostatine
- ✓ Cellules Epsilon : <5% secrètent la Ghréline .

III. Hormones pancréatiques :

A/ L'INSULINE :

1/ Structure et synthèse :

C'est la Seule hormone hypoglycémiant, L'insuline est synthétisée par les ribosomes des cellules β des îlots de Langerhans. Elle est ensuite transportée vers l'appareil de Golgi où elle est emmagasinée dans des granules. Elle est synthétisée sous forme d'un précurseur" la pro-insuline".

La pro-insuline possède 86 acides aminés ,Elle est formée de deux chaînes A et B reliées par le peptide C. À la fin de sa synthèse, la pro-insuline est clivée par phénomène enzymatique et libère l'insuline: polypeptide de 51 acides aminés conservant les deux chaînes ,A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés), liées entre elles par deux ponts disulfures et le peptide C en quantité équimolaire"

L'insuline est libérée par exocytose. Elle circule sous forme libre et rapidement dégradée par le rein et le foie ainsi que dans les tissus cibles, l'insuline a une demi-vie courte de 5- 6 min .

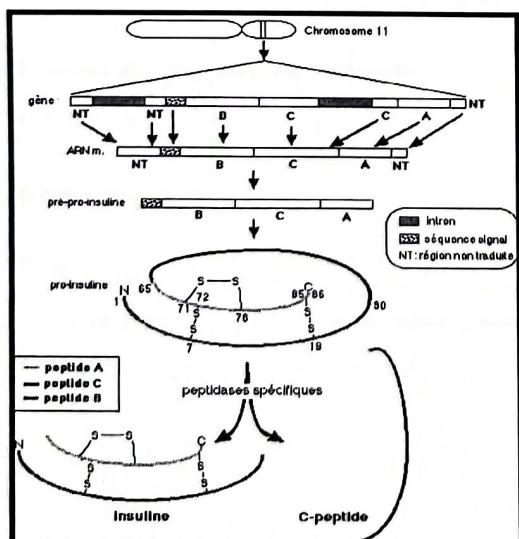
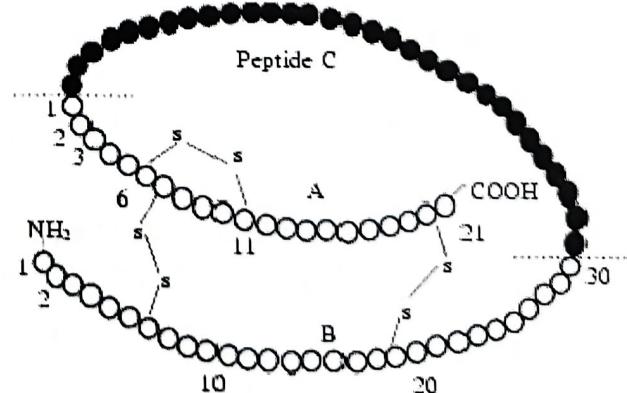


Figure : Schéma de la synthèse de l'insuline



Insuline, chaînes A et B réunies par deux ponts disulfure et le peptide C

2/ sécrétion :

L'insuline est produite à des taux très variables au cours de la journée :

Le pancréas sécrète en permanence un peu d'insuline (production basale) pour réguler le taux de sucre dans le sang (glycémie) en dehors des repas. Mais il augmente par contre sa production lors des repas (pic prandial) afin d'empêcher une augmentation trop importante de la glycémie.

La sécrétion d'insuline en réponse à un signal tel que l'absorption d'aliments est biphasique :

* une phase précoce liée à la libération de l'insuline stockée, elle est rapide en quelques secondes.

*une phase tardive, post prandiale, correspondant à la libération de l'insuline nouvellement Synthétisé; elle est plus tardive (environ 40 min).

3/ Mode d'action :

Le glucose après avoir stimulé la sécrétion de l'insuline par le pancréas; il induit sa fixation de sur le récepteur, ce dernier fait partie de la famille des récepteurs à activité **tyrosine kinase**.

le récepteur de l'insuline est formé de deux sous unités ; la sous unité α extracellulaire contenant le site de liaison à l'hormone et la sous unité β transmembranaire qui porte l'activité tyrosine kinase

En se fixant sur son récepteur l'insuline active le domaine tyrosine kinase à l'origine d'une cascade de réactions qui va notamment amener à la translocation des vésicules de stockage de GLUT-4(glucose transporteur) et leur fusion au niveau de la membrane plasmique.

Ce mécanisme quand il est activé en période post prandiale ; il permet une augmentation rapide de la perméabilité membranaire au glucose et une entrée massive par diffusion facilitée dans les myocytes .

La diffusion du glucose se fait selon un gradient de concentration càd qu'elle dépend de la concentration circulante de glucose.

4/ Actions physiologiques

L'insuline a un rôle majeur dans le métabolisme des glucides, elle diminue le taux de glucose circulant dans le sang c'est une hormone **hypoglycémiante** qui induit la mise en réserve. Elle agit sur les 3 métabolismes, avec une prédominance sur celui des glucides

➤ Actions sur le glucose:

- ✓ **Au niveau du foie** : L'insuline est libérée au niveau de la circulation sanguine. Elle arrive au foie, où elle sera captée pour près de 50 %.

Le glucose pénètre dans les hépatocytes pour être transformé en **glycogène**, par réactions enzymatiques : c'est la glycogénogenèse. Le glycogène est un polymère très ramifié du glucose (une molécule de glycogène peut contenir jusqu'à 50000 molécules de glucose). La mise en réserve du glucose par les hépatocytes de cette manière entraîne une **baisse la glycémie**.

Le stock de glycogène pourra être libéré ultérieurement pour augmenter la glycémie, à la demande par l'intermédiaire du glucagon. Cette hormone, antagoniste à l'insuline, commande la glycogénolyse qui, au contraire de la glycogénogenèse, casse le glycogène en glucose et le libère dans le sang par diffusion facilitée. Le mécanisme de glycogénolyse est inhibé en présence d'insuline.

L'insuline inhibe également la néoglucogenèse ; phénomène aboutissant à la formation de glucose à partir des éléments non glucidiques (lipides et protéines)

- ✓ **Au niveau du muscle** : Après avoir atteint le foie, l'insuline restante est diffusée dans tout l'organisme par la circulation sanguine. Au niveau des muscles squelettiques, **les myocytes réagissent à l'insuline**. Le glucose présent dans le sang pénètre dans les myocytes et y est stocké sous forme de glycogène, où il constitue une **réserve locale d'énergie** destinée à l'activité du muscle (les myocytes ne peuvent pas libérer le glucose dans le sang)
- ✓ **Au niveau du tissu adipeux** : Les adipocytes des tissus adipeux sont également sensibles à l'insuline, qui y stimule la lipogenèse. Le glucose y pénètre pour être converti en triglycérides, qui constituent **un stock d'énergie sous forme de graisse corporelle**. L'insuline inhibe la lipolyse.

➤ Action sur les lipides:

L'insuline Stimule la lipogenèse dans les cellules adipeuses et les cellules hépatiques ce qui Favorise le stockage des graisses. Elle Inhibe également la lipolyse

➤ Action sur les protides:

L'insuline joue aussi un rôle important dans le **métabolisme des protéines**. Elle favorise la pénétration des acides aminés dans les tissus, ainsi que leur utilisation par les cellules pour former leurs propres protéines (protéosynthèse). L'insuline inhibe la **dégradation** des protéines et inhibe également la conversion des acides aminés en glucose (néoglucogenèse),

5/Régulation de la sécrétion de l'insuline:

- 1- **Facteurs humoraux**: la sécrétion de l'insuline est stimulée par
 - Métaboliques : glucose, AA, corps cétoniques, acides gras

- Pharmacologiques : sulfamides hypoglycémiants (molécule utilisée dans le traitement de diabète type 2) .

2- Facteurs hormonaux :

➤ Hormones pancréatiques :

- le glucagon stimule la sécrétion d'insuline par effet direct sur les cellules β .
- La somatostatine inhibe la sécrétion de l'insuline.

➤ Hormones gastro-intestinales :

VIP , gastrine, sécrétine, CCK semblent potentialiser sa sécrétion en anticipant son action.

➤ Autres :

- La GH stimule la sécrétion basale de l'insuline.
- L'ACTH, les corticostéroïdes, les œstrogènes , la progestérone et la PTH ont un effet anti-insuline.
- L'obésité entraîne une hyper-insulinémie.

3 - Facteurs nerveux :

a) Système nerveux sympathique :

- *Effet α adrénergique inhibe la sécrétion de l'insuline.
- *Effet β adrénergique stimule la sécrétion de l'insuline.

b) Système nerveux parasympathique : l'ACh stimule la sécrétion d'insuline.

B/ LE GLUCAGON

1/ Structure et biosynthèse

Le glucagon est une hormone polypeptidique sécrétée principalement par les cellules α des îlots de Langerhans. Le pro-glucagon est stocké dans des granules de sécrétion et n'est clivé en glucagon qu'au moment de la stimulation de la sécrétion endocrine.

Il circule sous forme libre, et ses propriétés sont antagonistes de l'insuline

La demi-vie du glucagon est de 3 à 6 minutes .La dégradation est assurée par les hépatocytes et les cellules tubulaires rénale

2/ Actions physiologiques

Contrairement à l'insuline, le glucagon est une hormone catabolique dont l'effet global est de mobiliser des substrats énergétiques stockés dans le foie et les tissus adipeux.

- C'est une hormone **hyperglycémiant**, la cible principale du glucagon est le foie où il provoque :
 1. la glycogénolyse : conversion du glycogène en glucose
 2. la néoglucogenèse : production du glucose à partir des molécules non glucidiques (AG, AA)
 3. la libération du glucose dans le sang par les cellules hépatiques ce qui entraîne une augmentation de la glycémie.

- ***Sur les lipides***, le glucagon entraîne la lipolyse et la libération d'acides gras libres dans la circulation générale : orientation des substrats vers la gluconéogenèse..
- ***sur les protides*** : Entraîne la fabrication de glucose à partir des acides aminés obtenus par dégradation protidique.
- ***Sur le cœur***, cette hormone provoque une accélération du rythme avec augmentation du débit cardiaque et de la consommation d'oxygène.
- stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β

3/Régulation

le principale stimulus de la sécrétion de glucagon est la diminution de taux plasmatique du glucose ; accessoirement la sécrétion est stimulée par l'augmentation des acides aminés (qui suit notamment un repas riche en protéines)

L'élévation de la glycémie et la somatostatine suppriment la libération du glucagon

IV- REGULATION DE LA GLYCEMIE :

Par ses deux hormones d'action antagonistes, le pancréas endocrine assure la régulation du métabolisme des sucres et la stabilité de la glycémie.

La sécrétion d'insuline et de glucagon sont directement contrôlées par la concentration du glucose sanguin qui est d'environ 1 g/L chez un sujet normal.

Après un repas, la glycémie s'élève à la suite de l'absorption intestinale de glucose sans dépasser 1,6 à 1,8 g/L. La sécrétion d'insuline est stimulée au même temps. Il s'en suit une augmentation du transport du glucose vers le milieu intracellulaire, une activation de la glycogénèse hépatique et musculaire et enfin une stimulation de la lipogenèse à partir du glucose dans les cellules adipeuses. Par la suite, la sécrétion d'insuline diminue parallèlement à la baisse de la glycémie.

Après un jeûne le niveau de la glycémie baisse sans descendre en dessous de 0,5 g/L. Les cellules α sont alors stimulées et sécrètent du glucagon lorsque la glycémie atteint environ 0,7g/L. La mobilisation du glucose à partir des réserves hépatiques ramène la glycémie à sa valeur normale.

Le duo insuline-glucagon représente un mécanisme de régulation efficace et rapide pour maintenir la glycémie normale.

En plus d'autres hormones : la noradrénaline, l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes sont des facteurs hyperglycémiants qui interfèrent dans la régulation de la glycémie.

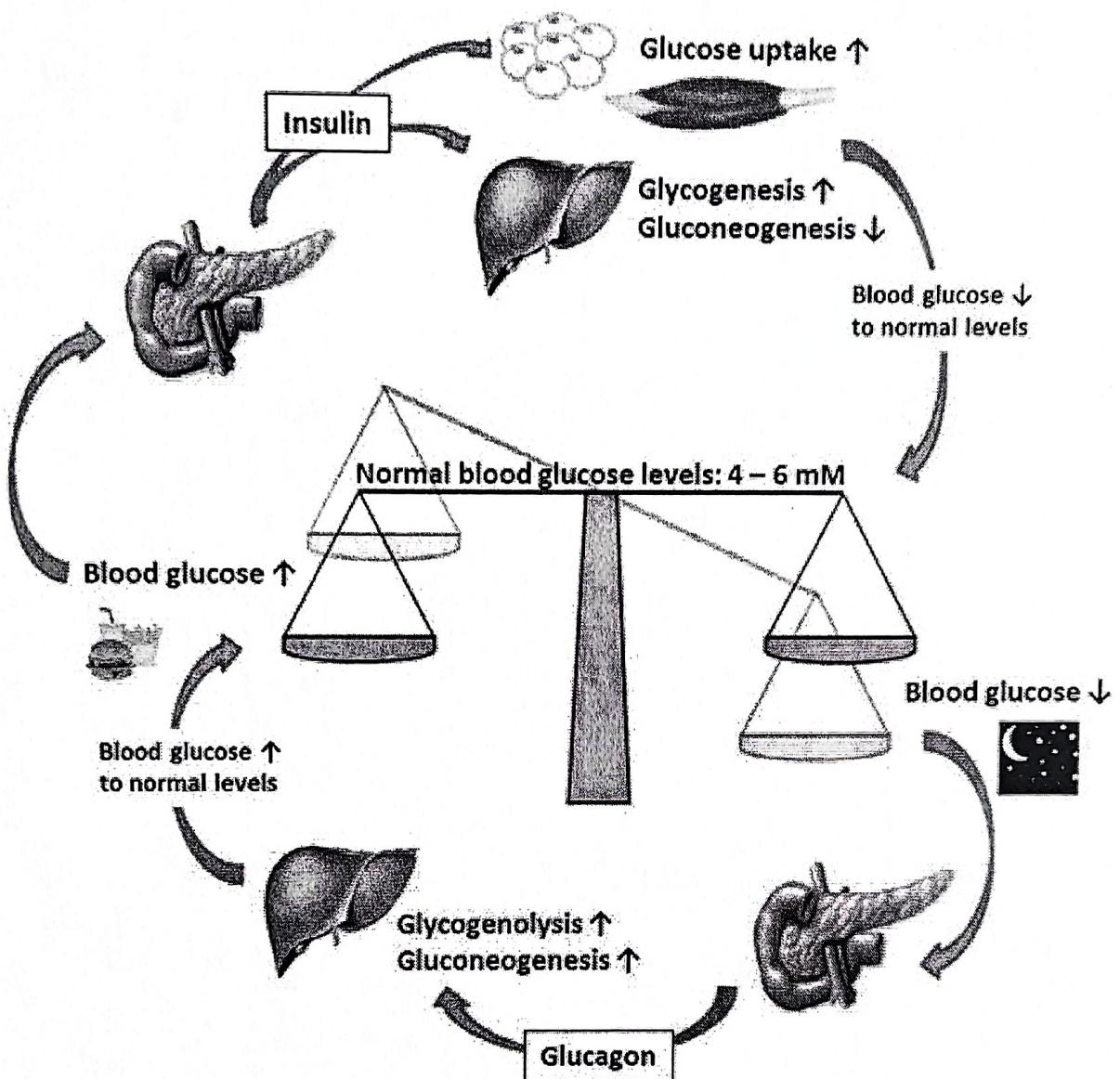


Figure : régulation de la glycémie