

Glycémie et diabète

Les aliments que nous consommons sont transformés dans notre appareil digestif. Les nutriments sont de petites molécules (ex : glucose) issues de cette transformation. Ils passent dans le sang au niveau de l'intestin grêle. La quantité de glucose présente dans le sang est appelée **glycémie**. Le sang apporte ensuite ces nutriments aux organes. Des anomalies de la glycémie sont signes de **diabète**.

Comment la glycémie est-elle établie, régulée, ou dérégulée ?

I: Origine du glucose sanguin

Comment le glucose est-il apporté à l'organisme ?

1: La digestion des glucides complexes

Les glucides sont des composés organiques constitués d'atomes de carbones, d'oxygènes et d'hydrogènes. Ils sont contenus dans de nombreux aliments. Certains aliments renferment des glucides "simples" tels que des monosaccharides ou oses (glucose, fructose, galactose, ribose...), ou des disaccharides ou diholosides:

- Saccharose = glucose + fructose;
- Lactose = glucose + galactose;
- Maltose = glucose + glucose

D'autres aliments contiennent des glucides "complexes", macromolécules polymères de sucres simples, tels que l'amidon et la cellulose qui sont deux polymères de glucoses. (Voir livre pages 152-153)

Les sucres complexes sont de trop grosses molécules pour pouvoir traverser la paroi intestinale; ils doivent être hydrolysés (intervention de molécule d'eau) en sucres simples pour pouvoir rejoindre le compartiment sanguin au niveau des villosités de la paroi intestinale. L'hydrolyse des macromolécules telles que les sucres complexes nécessite l'intervention d'enzymes qui accélèrent la vitesse de la réaction.

2: Les enzymes: des catalyseurs biologiques.

Enzyme: substances organiques solubles qui catalysent une réaction

Catalyse: Accélération de la vitesse d'une réaction chimique par la présence d'une substance, le catalyseur, qui reste inchangé à la fin de la réaction.

Les enzymes sont des catalyseurs: dans des conditions de milieu données, elles accélèrent la vitesse d'une réaction chimique de transformation d'un substrat S en un produit P. Comme tout catalyseur, une enzyme reste intacte en fin de réaction et elle agit en faible concentration. Les enzymes sont des catalyseurs biologiques: elles agissent dans des conditions physico-chimiques (température, pH...etc) compatibles avec la vie des cellules.

3: La double spécificité des enzymes

Les enzymes présentent une double spécificité : une spécificité d'action et une spécificité de substrat. Une enzyme ne catalyse qu'un seul type de réaction chimique (exemple: l'amylase catalyse uniquement l'hydrolyse de l'amidon): c'est la spécificité d'action. Une enzyme n'agit que sur un seul substrat (exemple: l'amylase agit uniquement sur l'amidon): c'est la spécificité de substrat.

Dans une cellule, de très nombreuses réactions chimiques différentes ont lieu en même temps. Ce sont des réactions en chaîne dans lesquelles les produits de l'une sont le substrat de la suivante. Ces réactions chimiques sont nécessaires pour assurer l'ensemble des fonctions cellulaires et contribuent au phénotype cellulaire.

4: La formation du complexe enzyme-substrat

La double spécificité enzymatique implique des interactions étroites entre l'enzyme et son substrat. Au cours de la réaction il se forme un complexe enzyme-substrat, dans lequel le substrat est lié de façon transitoire à l'enzyme. L'équation chimique d'une telle réaction peut s'écrire:



La cinétique enzymatique

L'étude de la cinétique d'une réaction enzymatique permet de mesurer la quantité de produit formé (ou la quantité de substrat consommé) en un temps donné et donc de mesurer la vitesse de la réaction. C'est au début de la réaction que la vitesse est la plus rapide et est assimilable à une droite.

Le complexe enzyme-substrat

On peut mettre en évidence la formation du complexe enzyme-substrat en étudiant les variations de la vitesse initiale d'une réaction (V_i) catalysée par une quantité donnée d'enzyme en présence de concentrations croissantes en substrat [S]. La courbe représentant V_i en fonction de la concentration en substrat ($V_i = f([S])$) présente un plateau qui s'explique par l'occupation de tous les sites de liaison du substrat sur l'enzyme à partir d'une concentration donnée en substrat. L'enzyme est alors saturée.

Le site actif

L'étude de la conformation spatiale de plusieurs enzymes montre que, dans le complexe enzyme-substrat, le substrat est lié à l'enzyme au niveau d'un creux ou logette qui forme le site actif de l'enzyme. La conformation spatiale du site actif est généralement complémentaire de celle du substrat: substrat et enzyme s'emboîtent. En outre, le site actif comprend quelques acides aminés particuliers capables de se lier avec le substrat par des liaisons en général non covalentes: ces acides aminés forment le site de reconnaissance et sont à l'origine de la spécificité de substrat. Le site actif contient également des acides aminés essentiels à la réaction enzymatique et sont à l'origine de la spécificité de réaction: ces acides aminés constituent le site catalytique.

5: Importance de la conformation spatiale pour l'activité enzymatique

Comme toutes les protéines, les enzymes sont des molécules caractérisées par une conformation spatiale complexe et précise. Cette conformation spatiale dépend en premier lieu de l'ordre d'enchaînement des acides aminés qui constituent l'enzyme: c'est la structure primaire de l'enzyme (ou séquence peptidique). Suite aux interactions entre les acides aminés (attraction ou repoussement en fonction des charges ioniques), proches ou éloignés, il peut se former des repliements de la chaîne polypeptidique: c'est la structure secondaire.

Enfin, des liaisons non covalentes (liaison hydrogène faible) ou covalentes (ponts di-sulfures) peuvent s'établir entre différents acides aminés et donnent à la molécule une dimension tri-dimensionnelle: c'est la structure tertiaire. Certaines protéines sont constituées de l'assemblage de plusieurs

chaînes peptidiques: c'est la structure quaternaire (exemple de l'hémoglobine constituée - chez les humains adultes - de deux globines bêta associées à 2 globines alpha).

Le remplacement d'un seul acide aminé par un autre peut modifier la structure tridimensionnelle de l'enzyme; la complémentarité enzyme / substrat est alors modifiée, ce qui peut diminuer voir bloquer l'action de l'enzyme. La dénaturation d'une enzyme (rupture des liaisons hydrogènes et covalentes) modifie sa structure tertiaire ce qui la rend inactive.

6: Influence des facteurs du milieu sur l'activité enzymatique

De faibles températures ralentissent la vitesse de réaction jusqu'à l'inhiber, mais cet effet reste réversible. L'augmentation de la température entraîne l'agitation moléculaire et favorise la rencontre de l'enzyme avec son substrat. Cependant, des températures trop élevées peuvent modifier ou détruire les liaisons chimiques (structure tertiaire) et altérer la conformation spatiale d'une enzyme. Elle est alors dénaturée et perd définitivement sa fonction catalytique. Ainsi on peut déterminer pour chaque enzyme une température optimum où la vitesse initiale de la réaction enzymatique est maximum.

De la même manière, l'activité d'une enzyme est maximum pour un pH donné, ou pH optimum. En effet de part et d'autres de ce pH, les charges ioniques des acides aminés sont modifiées ce qui altère la structure secondaire de l'enzyme et diminue son activité.

II: La glycémie, une grandeur régulée

Le glucose est un nutriment distribué aux cellules de l'organisme par le sang et la lymphe (milieu intérieur). C'est la principale source d'énergie des cellules. La glycémie est la concentration du glucose dans le sang.

Comment évolue la glycémie en fonction du temps, des apports, de l'activité de l'individu ? Quels sont les mécanismes à l'origine de la régulation de la glycémie ?

A: Existence et importance d'une régulation de la glycémie

La présence constante de glucose dans le sang est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme car les cellules utilisent en permanence cette molécule énergétique. Le glucose constitue même la seule source d'énergie pour les neurones dits gluco-dépendants.

1: Variation de la glycémie chez une personne en bonne santé

Malgré des apports en glucose intermittents et une utilisation cellulaire permanente, mais variable, la glycémie oscille autour d'une valeur moyenne de 1 g de glucose par L de sang. En effet, on constate qu'après un repas, la glycémie s'accroît temporairement, puis retrouve sa valeur de consigne.

Inversement, un jeûne de quelques heures, voir de quelques jours, ne diminue pas sensiblement la glycémie, malgré l'utilisation permanente des cellules. Un exercice physique, qui mobilise de grande quantité d'énergie n'entraîne pas la baisse de la glycémie. Cela implique l'existence de mécanismes qui s'opposent à une variation de la glycémie: il existe un système de régulation de la glycémie ou homéostat glycémique.

L'homéostasie désigne le maintien des conditions du milieu interne constantes malgré l'influence de facteurs externes qui tendent à les modifier.

2: Les anomalies de la glycémie et conséquences

L'homéostat glycémique est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. En cas d'anomalie de la glycémie, des troubles sérieux surviennent. L'hypoglycémie ($< 0,7$ g/L) se manifeste par un mauvais fonctionnement du système nerveux et s'explique par le déficit dans l'apport de glucose aux neurones glucodépendants. Une glycémie inférieure à 0,5 g/l peut entraîner un coma mortel. L'hyperglycémie chronique ($> 1,2$ g/L) entraîne des complications vasculaires graves à long terme.

B: Stockage et libération du glucose dans l'organisme

Le système de régulation de la glycémie suppose une gestion des réserves du glucose de l'organisme

1: Devenir du glucose après un repas

Une partie du glucose sanguin pénètre en permanence dans les cellules où il est consommé comme source d'énergie. Lorsque, après un repas, l'apport en glucose est plus important que son utilisation par les cellules, l'excès de glucose est stocké ce qui permet à la glycémie de retrouver rapidement sa valeur de consigne. Le stockage s'effectue sous forme de lipides (triglycérides) dans le tissu adipeux sous-cutané, ou sous forme de glycogène dans les fibres musculaires des muscles squelettiques et dans les cellules du foie: c'est la glycogénogenèse.

Quelques heures après un repas, le glucose d'origine alimentaire est donc distribué de façon inégale entre les différents organes du corps: il se retrouve en grande quantité dans le muscle, en quantité intermédiaire dans le foie et le tissu adipeux et en plus petite quantité dans le sang et la lymphe.

2: L'approvisionnement en glucose pendant un jeûne de courte durée

Entre les repas, il n'y a plus d'apport en glucose. Ce sont alors les cellules du foie qui libèrent du glucose dans la circulation sanguine. Le glucose libéré provient essentiellement de la dégradation du glycogène hépatique: c'est la glycogénolyse. Les cellules musculaires dégradent également le glycogène, mais contrairement aux cellules hépatiques, elles ne peuvent libérer le glucose dans le sang en raison d'un équipement enzymatique particulier: le glucose produit ne sert qu'à couvrir leurs besoins énergétiques propres.

Seul le foie est capable de libérer du glucose dans le sang. Il est donc le siège de 2 fonctions opposées: le stockage du glucose quand la glycémie est supérieure à la valeur de consigne et la libération du glucose lorsque la glycémie est inférieure à cette valeur. Le foie est le principal organe effecteur de la régulation de la glycémie.

III: La régulation hormonale de la glycémie

Chez une personne en bonne santé, la glycémie varie peu autour de la valeur de consigne (1g/L). Cette stabilité implique un équilibre dynamique permanent entre la consommation du glucose sanguin par les cellules, les différentes formes de stockage du glucose alimentaire et les apports irréguliers par l'alimentation. Le foie stocke du glucose excédentaire en cas d'apport alimentaire et produit du glucose au cours des périodes de jeûne: il apparaît comme le principal organe effecteur de la régulation de la glycémie. Il existe donc un système de régulation de la glycémie qui corrige en permanence les écarts à sa valeur de consigne: c'est l'homéostat glycémique et il fait intervenir le pancréas.

Comment le pancréas intervient-il sur la glycémie ?

A: Le pancréas: un organe complexe

1: Les multiples fonctions du pancréas

A la fin du XIXe siècle, les médecins et les physiologistes savent déjà que le pancréas sécrète des enzymes (suc pancréatique) nécessaires à la digestion des aliments. Ils découvrent que cet organe est également impliqué dans la régulation de la glycémie.

2: La structure complexe du pancréas

Les différentes fonctions du pancréas sont réalisées par des ensembles cellulaires distincts. 99% de la masse du pancréas est constituée de structures en forme de glandes: les acini dont les cellules sécrètent le suc pancréatique qui est déversé dans l'intestin par des canaux collecteurs (fonction exocrine).

Le reste du pancréas est constitué d'amas cellulaires isolés entre les acini: les îlots de Langerhans, entourés de nombreux vaisseaux sanguins, ils sont nécessaires à la régulation de la glycémie.

B: Insuline et glucagon, les deux hormones

Les cellules des îlots de Langerhans sécrètent des hormones; ce sont des cellules endocrines. Les hormones sont des messagers chimiques libérés par des cellules spécialisées qualifiées de cellules endocrines et qui agissent à distance via le sang, sur des cellules cibles qui possèdent des récepteurs spécifiques, membranaires ou cytoplasmiques, à ces hormones. La formation d'un complexe hormone-récepteur modifie l'activité biologique des cellules cibles.

La première hormone mise en évidence a été l'insuline: l'ablation du pancréas est à l'origine d'une hyperglycémie chronique (diabète); la greffe de cet organe dans une région richement vascularisée (le cou) supprime l'hyperglycémie consécutive à l'ablation; l'injection d'extraits pancréatiques produit le même effet que la greffe; l'isolation d'une molécule dans les extraits puis son injection chez un individu à jeun, induit une diminution de la glycémie. On montre ainsi que le pancréas produit une molécule qui est transportée par le sang et qui agit sur d'autres cellules de l'organisme pour réduire la glycémie: il s'agit d'une hormone hypoglycémisante: l'insuline. Une seconde hormone pancréatique a été mise en évidence: le glucagon, dont l'action est hyperglycémisante.

Insuline et glucagon sont des molécules de nature polypeptidique, chacune étant synthétisée par une catégorie de cellules différentes: les cellules α , situées à la périphérie des îlots de Langerhans produisent le glucagon; les cellules β , plus nombreuses et en position centrale, élaborent l'insuline.

C: Contrôle de la sécrétion d'insuline et de glucagon

La concentration du glucose dans le sang traversant l'intestin est l'élément déterminant la sécrétion d'insuline ou de glucagon. Les îlots de Langerhans sont capables de détecter les écarts par rapport à la glycémie de consigne. Lorsque la glycémie est égale à sa valeur de consigne, l'insuline et le glucagon sont sécrétés en petite quantité: c'est la sécrétion de base.

Une augmentation de la glycémie (suite à un repas) induit une augmentation de la sécrétion d'insuline et une augmentation de sa concentration plasmatique. Elle entraîne au contraire une diminution de la sécrétion de glucagon.

Une diminution de la glycémie (suite à un jeûne prolongé) induit une augmentation de la sécrétion de glucagon et une augmentation de la concentration plasmatique de cette hormone. Elle entraîne au contraire une diminution de la sécrétion d'insuline. Plus le signal qui déclenche la sécrétion est important (écart avec la valeur de consigne), plus la quantité d'hormone sécrétée est élevée.

D: Le mode d'action des hormones pancréatiques

Les molécules d'insuline et de glucagon peuvent atteindre toutes les cellules de l'organisme: la voie de communication hormonale est publique. Cependant, seules certaines cellules répondent à ces hormones: ce sont les cellules cibles. Les cellules cibles d'une hormone possèdent des récepteurs spécifiques situés au niveau de la membrane plasmique et sur lesquels cette hormone peut se fixer avec une grande affinité. La liaison entre l'hormone et son récepteur déclenche une série d'événements cellulaires complexes qui modifient le métabolisme des cellules cibles.

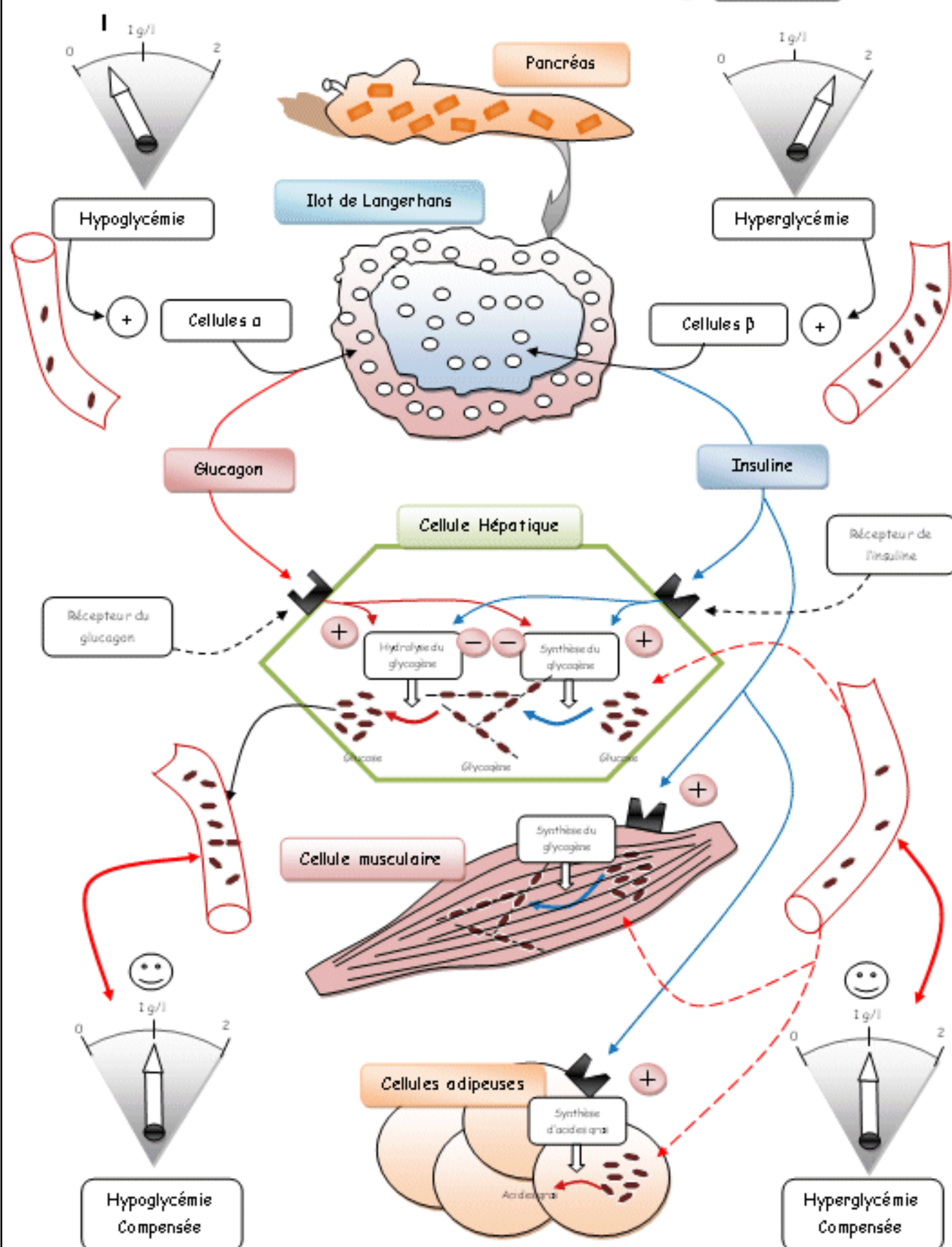
Les cellules cibles de l'insuline sont les cellules hépatiques, les cellules musculaires et les cellules adipeuses. L'insuline augmente la pénétration du glucose sanguin dans chacune d'elles et active la synthèse de molécules de stockage du glucose (glycogène dans le foie et le muscle, lipides dans le tissu adipeux). Ces modifications entraînent une diminution de la glycémie. (effet hypoglycémiant)

Les cellules cibles du glucagon sont les cellules hépatiques. Le glucagon active la dégradation du glycogène (glycogénolyse) et stimule la sécrétion de glucose dans le sang. Ces modifications entraînent une augmentation de la glycémie. (effet hyperglycémiant)

L'effet du glucagon ou de l'insuline sur une cellule cible est d'autant plus intense que la concentration plasmatique de l'hormone est élevée: le message hormonal est codé en concentration plasmatique de l'hormone. Ce codage est effectué par les cellules endocrines selon l'écart entre la glycémie et la valeur de consigne.

L'activité biologique des hormones cesse avec leur disparition. En effet, comme toute molécule, les hormones sont dégradées au fil du temps. La demi-vie (temps nécessaire à la disparition de la moitié des molécules produites à un temps t) d'une telle molécule est de l'ordre de la minute. Le codage du message hormonal se fait en quantité d'hormone.

La régulation de la glycémie



IV: Les diabètes

Le nombre de diabétiques dans le monde ne cesse d'augmenter (1985: 30 millions; 2000: 177 millions; 2014: 422 millions): il s'agit d'une véritable épidémie. Le phénotype diabétique est défini par une hyperglycémie chronique, survenant lorsque le système de régulation de la glycémie ne fonctionne pas correctement, mais il existe plusieurs formes de diabètes. La compréhension de ces maladies, souvent très invalidantes, a récemment beaucoup progressé grâce aux avancées de la génétique et de la biologie moléculaire. Le développement du diabète correspond à l'interaction entre de nombreux gènes et plusieurs facteurs de l'environnement. L'espoir réside dans la mise au point de méthodes plus performantes de prévention et de traitement de ces maladies.

Quelles sont les mécanismes à l'origine des diabètes ? Comment les prévenir et les traiter ?

A: Diagnostiquer les diabètes

1: Les critères de diagnostic

Le principal critère de diagnostic du diabète est biochimique: c'est l'hyperglycémie ($> 1,26$ g/L à jeun). Cette maladie se caractérise aussi par la présence de glucose dans l'urine, une urine abondante, une soif importante et un amaigrissement. Les complications les plus graves sont les lésions de la rétines, des reins et les maladies cardio-vasculaires.

Document 3 page 188:

Chez un individu témoin (sain):

- La glycémie reste constante (autour de 1 g/L) après l'ingestion des 75g de glucose. Le système de régulation de la glycémie est donc fonctionnel.
- L'insulinémie augmente fortement au cours des trois heures qui suivent l'ingestion du glucose. L'insuline est sécrétée de manière adaptée: le système de régulation de la glycémie permet d'augmenter la production d'insuline de manière à stocker le glucose apporté lors de l'ingestion des 75 g, pour ainsi éviter une hyperglycémie.

Chez un individu diabétique de type 1:

- La glycémie augmente fortement au cours des trois heures suivant l'ingestion du glucose. Le système de régulation de la glycémie n'est donc pas fonctionnel.
- L'insulinémie reste constante et nulle.

On en déduit que le diabète de type 1 est du à une absence de production d'insuline.

Chez un diabétique de type 2:

- La glycémie augmente fortement au cours des trois heures suivant l'ingestion du glucose. Le système de régulation de la glycémie n'est donc pas fonctionnel.
- L'insulinémie semble à peu près adaptée à la glycémie: l'ingestion de glucose est suivie d'une augmentation de l'insulinémie

On en déduit que le diabète de type 2 est du à une "résistance" aux effets de l'insuline (qui est cependant bien produite).

2: Les 2 types de diabète:

Le diabète de type 1 survient surtout chez les jeunes et se caractérise par un phénotype cellulaire précis: les cellules β des îlots de Langerhans sont progressivement détruites (réaction auto-immune) entraînant une très faible production et donc concentration plasmatique réduite d'insuline à l'origine de l'hyperglycémie. On parle de Diabète Insulino-Dépendant (DID); l'injection régulière d'insuline est la condition de survie pour le malade.

Le diabète de type 2 affecte surtout les adultes et correspond à un phénotype cellulaire pancréatique normal. Cependant, les cellules cibles de l'insuline présentent une insensibilité à l'insuline (structure insuline modifiée en raison d'une mutation, ou transporteurs du glucose non fonctionnels ou enzyme du métabolisme du glucose non fonctionnelle ou récepteurs à l'insuline défectueux) ce qui induit une absence de stockage du glucose:

c'est l'insulino-résistance. Ce diabète est associé, dans un 1er temps, à une augmentation de la sécrétion d'insuline, puis, le pancréas s'épuisant, on observe une déficience de la sécrétion. On parle de Diabète Non Insulino-Dépendant (DNID) car l'injection d'insuline ne peut soigner ces patients.

B: Prévenir et traiter le diabète de type 1

1: Une affection multifactorielle:

Les personnes souffrant d'un diabète de type 1 sont à 90 % porteuses de certains allèles de gènes appartenant au système HLA (Human leukocyte antigen). Il existe donc une prédisposition génétique, ou plutôt une susceptibilité car il ne suffit pas de posséder ces allèles pour développer la maladie. En effet certains facteurs de l'environnement semblent contribuer au déclenchement de la maladie: virus, aliments, médicaments, stress physique ou psychique...

2: Moyens de lutte:

Le dépistage du DID repose sur la recherche des gènes de susceptibilité et le traitement consiste à administrer de l'insuline exogène, et/ou à réaliser des greffes de pancréas et d'îlots de Langerhans dans la limite des organes disponibles.

C: Prévenir et traiter le diabète de type 2

1: Les facteurs génétiques:

Les études épidémiologiques mettent en évidence l'existence de gènes de prédisposition, certains allèles de ces gènes rendent plus probable l'apparition de la maladie sans pour autant la rendre certaine. Ces gènes "diabétogènes" sont souvent impliqués dans la sécrétion de l'insuline ou dans son action sur les cellules cibles. Chez 95% des malades, plusieurs gènes sont en cause.

2: Les facteurs environnementaux:

Le diabète de type 2 est causé par la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. La maladie est associée à l'obésité (80% des malades sont obèses) qui est le principal facteur de risque du DNID. Ainsi, une alimentation hyper calorique et un manque d'activité physique augmentent le risque d'obésité et donc de diabète.

3: Moyens de lutte:

La prévention et le traitement reposent essentiellement sur une meilleure hygiène de vie: régime et activité sportive contribuent à régulariser la glycémie. Si cela ne suffit pas, des médicaments (hypoglycémifiants) sont nécessaires. Le dépistage précoce de ces maladies peut éviter certaines complications, mais la difficulté consiste à déterminer la population à risque chez qui le dépistage doit être effectué.

L'épidémiologie

«L'étude de la distribution et des déterminants des états de santé et des maladies dans les populations humaines ainsi que des influences qui déterminent cette distribution » est la définition de l'épidémiologie donnée par l'OMS.

L'épidémiologie descriptive donne des informations sur l'état de santé : description des cas de maladies dans une population en fonction du sexe, de l'âge. Ces études statistiques permettent de connaître l'incidence des maladies et des causes de mortalité, ou de formuler des hypothèses, ou d'évaluer le bien-fondé – ou non – des mesures prises pour améliorer l'état de santé.

L'épidémiologie analytique permet de rechercher une relation entre une maladie et un facteur de risque (on appelle facteur de risque tout facteur statistiquement lié à une maladie ; il peut s'agir d'un facteur augmentant ou réduisant le risque), cette relation est mesurée par un risque relatif entouré d'un intervalle de confiance. Les étapes sont les suivantes : la définition de l'hypothèse à tester, le protocole de l'étude, la méthode de recueil des données, l'analyse statistique, l'interprétation des résultats et la recherche d'une relation de causalité.

Martine Souques - SPS n° 286, juillet-septembre 2009