

Régulation de la glycémie et diabète

COURS • S19 • TERMINALE

Spécialité de terminale, programme officiel. Cours original rédigé avec une IA. Le cours de ton enseignant fait foi.

Sommaire du cours

Ce que tu dois savoir faire	1
Cours	2
Exemples résolus	9
Méthodes et pièges	11
Vers le PASS	12
Exercices	12
Corrigés	13

Ce que tu dois savoir faire

- Définir la glycémie, donner ses valeurs de référence et convertir une glycémie de $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ en $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$.
- Expliquer pourquoi la glycémie doit être maintenue dans des limites étroites malgré les apports discontinus et la consommation continue de glucose.
- Décrire le pancréas endocrine (îlots de Langerhans, cellules α et β) et identifier l'insuline et le glucagon comme des hormones.
- Décrire l'action de l'insuline et du glucagon sur leurs organes cibles : foie, muscles squelettiques, tissu adipeux.
- Construire le schéma d'un système de régulation (variable réglée, capteurs, centre intégrateur, messagers, effecteurs, rétrocontrôle négatif) appliqué à la glycémie.
- Exploiter des résultats expérimentaux historiques (ablation du pancréas, ligature du canal pancréatique, greffe, injections d'extraits).
- Distinguer le diabète de type 1 et le diabète de type 2 par leurs causes, leurs mécanismes et leur évolution.
- Identifier les facteurs génétiques et environnementaux qui interviennent dans le diabète de type 2, à partir de données épidémiologiques.
- Interpréter une épreuve d'hyperglycémie provoquée et des dosages de glycémie et d'insulinémie.

Cours

1. La glycémie, une variable maintenue dans des limites étroites

1.1. Définition et valeurs de référence

La **glycémie** est la concentration de glucose dans le plasma sanguin. Elle s'exprime en grammes par litre ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ou en millimoles par litre ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$). Chez une personne à jeun depuis 8 à 12 heures, elle est comprise entre **0,70 et 1,10 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$** environ. Après un repas riche en glucides, elle s'élève transitoirement (souvent jusqu'à $1,4 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) puis revient vers sa valeur de départ en deux à trois heures.

La conversion repose sur la masse molaire du glucose, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$: $M = 6 \times 12 + 12 \times 1 + 6 \times 16 = 180 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

$$c (\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}) = c (\text{g}\cdot\text{L}^{-1}) / 180 \times 1000$$

Ainsi $1,00 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ correspond à $5,56 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, et l'intervalle de référence à jeun vaut environ 3,9 à 6,1 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$.

La glycémie est une **constante physiologique** : sa valeur varie peu autour d'une **valeur de référence** (ou valeur de consigne) malgré les perturbations. Le maintien de cette constante relève de l'**homéostasie**, c'est-à-dire de la stabilité du milieu intérieur.

1.2. Pourquoi réguler ?

Le glucose est le principal nutriment énergétique des cellules. Certaines en dépendent presque exclusivement : les **neurones** (le cerveau consomme environ 120 g de glucose par jour) et les **hématies**, dépourvues de mitochondries. Or :

- les **apports sont discontinus** : le glucose n'entre dans le sang qu'après absorption intestinale, au moment des repas ;
- la **consommation est continue**, et elle augmente lors d'un effort musculaire.

Le sang ne contient qu'environ 5 g de glucose au total (5 L de sang à $1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$). Au rythme de consommation du cerveau seul (environ 5 g par heure), ce stock serait épuisé en une heure s'il n'était pas renouvelé. La stabilité de la glycémie suppose donc des **organes de stockage** qui mettent le glucose en réserve quand il est abondant et le libèrent quand il se raréfie.

Les écarts prolongés sont délétères. Une **hypoglycémie** (glycémie inférieure à environ $0,6 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) prive les neurones de substrat : troubles de la conscience, convulsions, coma dans les cas graves. Une **hyperglycémie chronique** (glycémie durablement élevée) altère les protéines par **glycation** (fixation non enzymatique du glucose sur leurs fonctions amine), ce qui endommage à long terme les vaisseaux sanguins, les reins, la rétine et les nerfs. Au-delà d'environ $1,8 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, le glucose filtré par le rein n'est plus totalement réabsorbé et apparaît dans l'urine : c'est la **glycosurie**.

2. Les organes qui stockent et libèrent le glucose

2.1. Le foie, organe central

Le **foie** reçoit, par la **veine porte hépatique**, le sang venu de l'intestin chargé des nutriments absorbés. Il joue un rôle double :

- il **stocke** le glucose sous forme de **glycogène** (polymère ramifié de glucose) : c'est la **glycogénogenèse** ; le foie d'un adulte contient environ 100 g de glycogène ;
- il **libère** du glucose dans le sang en hydrolysant son glycogène, c'est la **glycogénolyse**, et en synthétisant du glucose à partir de molécules non glucidiques (acides aminés, glycérol, lactate), c'est la **néoglucogenèse**.

Le foie est capable de libérer du glucose dans le sang parce que ses cellules, les **hépatocytes**, possèdent l'enzyme **glucose-6-phosphatase**, qui retire le groupement phosphate du glucose-6-phosphate et permet la sortie du glucose libre par des transporteurs membranaires.

L'expérience historique du **foie lavé** de Claude Bernard (1855) l'a montré : un foie prélevé sur un chien et lavé à l'eau froide jusqu'à ce que l'eau de rinçage ne contienne plus de glucose libère de nouveau du glucose quelques heures plus tard. Le foie contient donc une réserve, le glycogène, qu'il hydrolyse en glucose.

2.2. Les muscles squelettiques

Les **muscles** stockent eux aussi du glycogène (environ 400 g au total chez l'adulte, en raison de leur masse importante). Mais ils **ne possèdent pas de glucose-6-phosphatase** : leur glycogène ne sert qu'à leur propre consommation lors de la contraction. Le muscle prélève du glucose sanguin, il n'en restitue pas.

2.3. Le tissu adipeux

Les **adipocytes** stockent l'énergie sous forme de **triglycérides** (lipides). Lorsque le glucose est abondant, ils en absorbent une partie et le transforment en triglycérides : c'est la **lipogenèse**. En période de jeûne, ils hydrolysent leurs triglycérides (**lipolyse**) et libèrent des acides gras, utilisés par de nombreux organes, et du glycérol, utilisable par la néoglucogenèse hépatique. Ce relais épargne le glucose pour les neurones.

Organe	Forme de réserve	Mise en réserve	Libération de glucose dans le sang
Foie	glycogène (environ 100 g)	glycogénogenèse, lipogenèse	oui : glycogénolyse et néoglucogenèse
Muscles squelettiques	glycogène (environ 400 g)	glycogénogenèse	non (pas de glucose-6-phosphatase)
Tissu adipeux	triglycérides	lipogenèse	non (libère acides gras et glycérol)

3. Le pancréas endocrine et ses deux hormones

3.1. Une glande mixte

Le **pancréas** est une glande **mixte** :

- sa partie **exocrine** (les acini, environ 98 % de la masse) sécrète le suc pancréatique, déversé dans le duodénum par le **canal pancréatique** ; elle participe à la digestion ;

- sa partie **endocrine** est formée d'amas de cellules dispersés dans la glande, les **îlots de Langerhans** (environ un million chez l'humain), richement vascularisés. Leurs sécrétions passent directement dans le sang.

Dans un îlot, on distingue notamment :

- les **cellules β** , majoritaires (environ 70 %), situées plutôt au centre de l'îlot, qui sécrètent l'**insuline** ;
- les **cellules α** (environ 20 %), plutôt en périphérie, qui sécrètent le **glucagon**.

3.2. Hormones et communication hormonale

Une **hormone** est une molécule sécrétée par une glande endocrine, transportée par le sang, et qui agit à faible concentration sur des **cellules cibles** possédant des **récepteurs spécifiques**. L'insuline et le glucagon sont des hormones peptidiques (l'insuline est formée de deux chaînes de 21 et 30 acides aminés reliées par des ponts disulfure ; le glucagon compte 29 acides aminés). Hydrophiles, elles ne traversent pas la membrane plasmique : leurs récepteurs sont **membranaires**. La fixation de l'hormone sur son récepteur déclenche dans la cellule une cascade de réactions qui modifie l'activité d'enzymes ou de transporteurs.

Une cellule n'est cible d'une hormone que si elle possède le récepteur correspondant : le récepteur à l'insuline est présent sur la plupart des cellules (et en grand nombre sur les hépatocytes, les fibres musculaires et les adipocytes), alors que le récepteur au glucagon est surtout présent sur les **hépatocytes**.

3.3. Les cellules des îlots sont à la fois capteurs et émetteurs

Les cellules α et β « mesurent » elles-mêmes la glycémie du sang qui les irrigue :

- une **hausse** de la glycémie stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β et freine celle de glucagon par les cellules α ;
- une **baisse** de la glycémie stimule la sécrétion de glucagon et diminue celle d'insuline.

Dans la cellule β , le glucose entre par un transporteur, est dégradé, ce qui augmente la concentration d'ATP ; cette hausse déclenche, par une suite d'événements membranaires (fermeture de canaux potassiques, dépolarisation, entrée de calcium), l'exocytose des vésicules d'insuline. La sécrétion d'insuline est ainsi proportionnelle, dans une large gamme, à la glycémie.

4. L'action des hormones sur les organes cibles

4.1. L'insuline, seule hormone hypoglycémiante

L'**insuline** est une hormone **hypoglycémiante** : elle fait baisser la glycémie. C'est la seule hormone qui ait cet effet, ce qui explique la gravité de son déficit. Ses effets :

- sur le **foie** : elle stimule la glycogénogenèse et la lipogenèse, et elle inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse ; le foie prélève alors du glucose et cesse d'en libérer ;
- sur les **muscles** : elle augmente l'entrée de glucose en provoquant l'insertion dans la membrane plasmique de transporteurs **GLUT4**, stockés au repos dans des vésicules intracellulaires ; elle stimule la glycogénogenèse musculaire ;
- sur le **tissu adipeux** : elle augmente aussi l'entrée de glucose par les **GLUT4**, stimule la lipogenèse et **inhibe la lipolyse**.

Le mécanisme des GLUT4 explique pourquoi, dans un muscle au repos sans insuline, l'entrée de glucose est faible : le glucose ne traverse la membrane que par des transporteurs (diffusion facilitée), et leur nombre en surface dépend de l'insuline. Lors d'un effort, la contraction musculaire elle-même fait migrer des GLUT4 vers la membrane, indépendamment de l'insuline.

4.2. Le glucagon, hormone hyperglycémiant

Le **glucagon** est une hormone **hyperglycémiant**. Sa cible principale est le **foie**, où il stimule la **glycogénolyse** et la **néoglucogenèse** et inhibe la glycogénogenèse. Le foie libère alors du glucose dans le sang. Les muscles, sans récepteur au glucagon et sans glucose-6-phosphatase, ne participent pas à cette remontée. En période de jeûne, la baisse de l'insulinémie lève l'inhibition de la lipolyse : les adipocytes libèrent acides gras et glycérol.

D'autres hormones sont hyperglycémiantes (adrénaline, cortisol, hormone de croissance) : il existe plusieurs systèmes hyperglycémiant, mais un seul système hypoglycémiant.

	Insuline	Glucagon
Cellules sécrétrices	cellules β des îlots	cellules α des îlots
Stimulus de sécrétion	hausse de la glycémie	baisse de la glycémie
Effet global	hypoglycémiant	hyperglycémiant
Foie	glycogénogenèse, lipogenèse ; inhibe glycogénolyse et néoglucogenèse	glycogénolyse, néoglucogenèse
Muscles	entrée de glucose (GLUT4), glycogénogenèse	aucun effet direct
Tissu adipeux	entrée de glucose, lipogenèse, inhibe la lipolyse	effet faible chez l'humain

Régulation après un repas

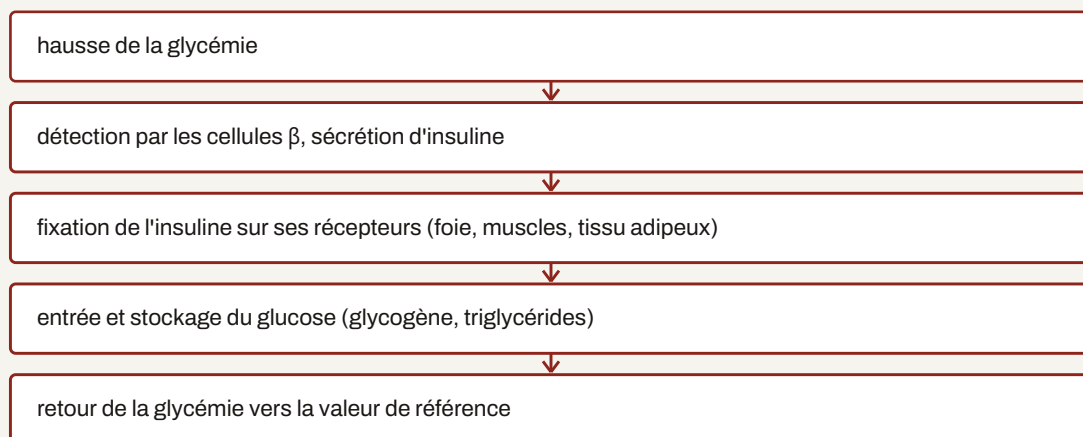


Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

5. Un système de régulation à rétrocontrôle négatif

5.1. Les éléments du système

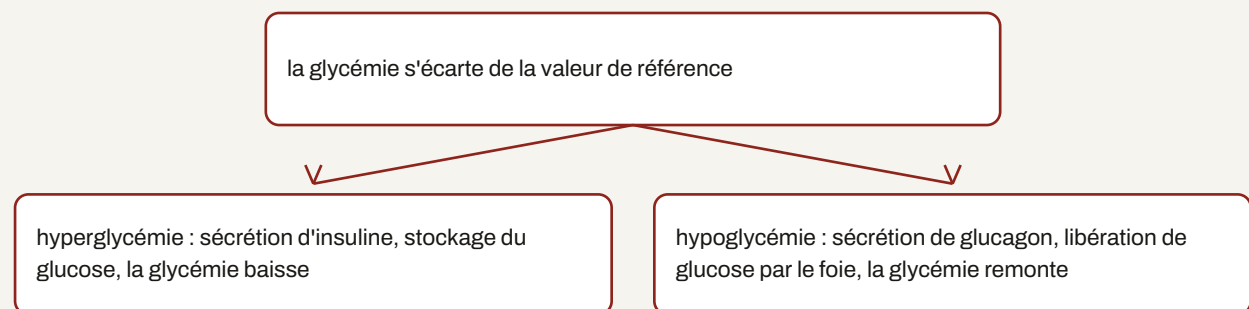
La régulation de la glycémie illustre le schéma général d'un système de régulation :

- la **variable réglée** : la glycémie ;
- la **valeur de référence** : environ $1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$;
- les **capteurs** : les cellules α et β des îlots, sensibles à la glycémie ;
- le **centre intégrateur** : également les îlots, qui comparent la glycémie à la valeur de référence et ajustent les sécrétions (ici capteurs et centre intégrateur sont réunis dans les mêmes cellules) ;
- les **messagers** : l'insuline et le glucagon, véhiculés par le sang ;
- les **effecteurs** : le foie, les muscles et le tissu adipeux, qui modifient leurs échanges de glucose avec le sang.

5.2. Le rétrocontrôle négatif

L'action des effecteurs modifie la glycémie, et cette modification est elle-même détectée par les capteurs. Quand la correction ramène la glycémie vers la valeur de référence, le signal qui avait déclenché la réponse diminue : la sécrétion d'insuline (ou de glucagon) baisse. On parle de **rétrocontrôle négatif** (ou rétroaction négative) : la réponse corrige l'écart qui l'a causée, ce qui stabilise la variable.

Réponse des îlots de Langerhans



Deux branches distinctes • ce schéma ne relie pas les deux issues entre elles

La régulation est **permanente** et **dynamique** : à tout moment, les deux hormones sont présentes dans le sang, et c'est le **rapport insuline/glucagon** qui oriente le métabolisme vers le stockage (rapport élevé, après un repas) ou vers la libération (rapport faible, en période de jeûne).

6. La mise en évidence expérimentale du rôle du pancréas

Plusieurs expériences historiques, réalisées surtout sur le chien, ont établi le rôle endocrine du pancréas :

Expérience	Résultat	Conclusion
Ablation totale du pancréas (Von Mering et Minkowski, 1889)	hyperglycémie, glycosurie, amaigrissement, mort en quelques semaines	le pancréas est indispensable au maintien de la glycémie
Ligature du canal pancréatique	troubles digestifs, glycémie normale	le rôle sur la glycémie ne passe pas par le suc pancréatique ; les acini dégénèrent, les îlots persistent
Grefe d'un fragment de pancréas sous la peau d'un chien sans pancréas (Hédon, 1892)	glycémie normale, sans connexion nerveuse ni canal ; les troubles reviennent si on retire le greffon	le pancréas agit par voie sanguine : c'est une glande endocrine
Injection d'extraits d'îlots à un chien sans pancréas (Banting et Best, 1921)	baisse de la glycémie, survie prolongée	les îlots produisent une substance hypoglycémisante : l'insuline

Dès 1922, l'insuline extraite de pancréas d'animaux a été utilisée pour traiter des patients atteints de diabète. Elle est aujourd'hui produite par des micro-organismes génétiquement modifiés portant le gène de l'insuline humaine.

7. Les diabètes, dérèglements de la régulation

7.1. Définition et diagnostic

Le **diabète sucré** se définit par une **hyperglycémie chronique**. Le diagnostic repose sur :

- une glycémie à jeun **supérieure ou égale à $1,26 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)** à deux reprises ;
- ou une glycémie supérieure ou égale à $2,00 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ à n'importe quel moment de la journée, accompagnée de signes cliniques ;
- ou, lors d'une **hyperglycémie provoquée par voie orale** (HGPO : ingestion de 75 g de glucose à jeun), une glycémie supérieure ou égale à $2,00 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ deux heures après l'ingestion.

Une glycémie à jeun comprise entre $1,10$ et $1,25 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ traduit une hyperglycémie modérée, qui n'est pas encore un diabète. Le dosage de l'**hémoglobine glyquée** (HbA1c), proportion d'hémoglobine ayant fixé du glucose, renseigne sur la glycémie moyenne des deux à trois derniers mois, puisque la durée de vie d'une hématie est d'environ 120 jours.

7.2. Le diabète de type 1 (DT1)

Le **diabète de type 1** (environ 6 % des diabètes en France) apparaît en général chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune, souvent brutalement. C'est une **maladie auto-immune** : des lymphocytes T reconnaissent comme étrangères des molécules des cellules β et les **détruisent**. La présence d'**auto-anticorps** dirigés contre des constituants des cellules β est un marqueur de ce processus. Les symptômes apparaissent quand la grande majorité des cellules β (souvent plus de 80 %) a disparu.

Le déficit en insuline est **absolu** : les cellules cibles ne reçoivent plus le signal de stockage, le foie libère du glucose en continu, l'hyperglycémie s'installe. Le glucose n'étant plus utilisé, l'organisme dégrade ses lipides et ses protéines : amaigrissement, production de corps cétoniques qui acidifient le sang. Les signes classiques sont une soif intense, des urines abondantes (le glucose urinaire entraîne

de l'eau) et une fatigue.

Le DT1 relève d'une **prédisposition génétique** (certains allèles des gènes du CMH, appelés HLA chez l'humain, sont plus fréquents chez les patients) associée à des **facteurs environnementaux** encore mal identifiés (des infections virales sont suspectées). La concordance chez les vrais jumeaux n'est que de 30 à 50 % : le génotype ne suffit pas.

Le traitement est **substitutif** : injections d'**insuline** plusieurs fois par jour ou pompe à insuline, ajustées aux mesures de glycémie. Un excès d'insuline par rapport aux apports provoque une hypoglycémie.

7.3. Le diabète de type 2 (DT2)

Le **diabète de type 2** représente environ 90 % des diabètes. Il apparaît le plus souvent après 40 ans, de façon progressive et longtemps silencieuse. Son mécanisme comporte deux composantes :

- une **insulinorésistance** : les cellules cibles (foie, muscles, tissu adipeux) répondent moins à l'insuline, par exemple parce que la voie de signalisation en aval du récepteur fonctionne moins bien ; à glycémie égale, il faut plus d'insuline pour obtenir le même effet ;
- une **insuffisance de sécrétion** : les cellules β compensent d'abord en sécrétant davantage d'insuline (l'insulinémie est alors élevée), puis s'épuisent progressivement ; la sécrétion devient insuffisante et l'hyperglycémie apparaît.

Le DT2 est une **maladie multifactorielle**. Il résulte de l'interaction entre :

- des **facteurs génétiques** : de nombreux gènes, chacun d'effet faible, augmentent la susceptibilité ; la concordance chez les vrais jumeaux est élevée (souvent plus de 70 %), et l'existence d'un parent atteint augmente la probabilité d'être atteint ;
- des **facteurs environnementaux**, identifiés par les études épidémiologiques : alimentation trop riche en énergie, sédentarité, excès de masse grasse (en particulier abdominale), âge.

Un **facteur de risque** est un facteur statistiquement associé à une augmentation de la fréquence d'une maladie dans une population. Il ne détermine pas l'apparition de la maladie chez un individu donné : il en modifie la probabilité. Des études ont montré que la fréquence du DT2 augmente rapidement dans des populations dont le mode de vie change en quelques décennies, alors que leur patrimoine génétique, lui, n'a pas eu le temps de changer : la part environnementale est donc importante.

Le traitement associe des mesures portant sur l'alimentation et l'activité physique, puis des médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline, réduisent la production hépatique de glucose ou stimulent la sécrétion d'insuline, et, quand les cellules β sont épuisées, des injections d'insuline.

Critère	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Fréquence	environ 6 %	environ 90 %
Âge de début	enfance, adolescence, adulte jeune	souvent après 40 ans
Installation	rapide	lente, longtemps silencieuse
Cause principale	destruction auto-immune des cellules β	insulinorésistance puis épuisement des cellules β

Critère	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Insulinémie	très faible	normale ou élevée au début, puis diminuée
Part génétique (vrais jumeaux)	concordance 30 à 50 %	concordance souvent supérieure à 70 %
Facteurs environnementaux	mal connus (infections virales suspectées)	alimentation, sédentarité, excès de masse grasse
Traitement	insuline indispensable	hygiène de vie, antidiabétiques oraux, insuline à un stade avancé

Complications d'une hyperglycémie chronique

atteinte des petits vaisseaux de la rétine

atteinte des reins

atteinte des nerfs périphériques

atteinte des grosses artères (infarctus, accident vasculaire cérébral)

Repères complémentaires, sans séquence causale

Exemples résolus

Exemple 1 : exploiter les expériences historiques sur le pancréas

Énoncé. On réalise sur trois lots de chiens les expériences suivantes et on mesure la glycémie à jeun quinze jours plus tard. Lot A : ablation totale du pancréas ; glycémie $3,0 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, glycosurie. Lot B : ligature du canal pancréatique ; glycémie $1,0 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, digestion des graisses perturbée ; l'observation au microscope montre la dégénérescence des acini et des îlots intacts. Lot C : ablation du pancréas puis greffe d'un fragment de pancréas dans le cou ; glycémie $1,0 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$; l'ablation du greffon fait réapparaître l'hyperglycémie. Montrer que ces résultats établissent que le pancréas contrôle la glycémie par une sécrétion endocrine produite par les îlots.

Résolution.

- Lot A : sans pancréas, la glycémie dépasse largement la valeur de référence ($3,0 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ contre $0,7$ à $1,1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) et le glucose passe dans l'urine. Le pancréas est donc nécessaire au maintien d'une glycémie normale ; il produit un facteur hypoglycémiant.
- Lot B : la ligature empêche le suc pancréatique d'atteindre l'intestin (d'où les troubles digestifs), mais la glycémie reste normale. Le contrôle de la glycémie ne passe donc pas par le canal pancréatique ni par la sécrétion exocrine. Comme seuls les îlots restent intacts, ce sont eux qui assurent ce contrôle.

3. Lot C : le greffon, placé loin de sa position d'origine, n'a ni canal ni connexion nerveuse avec le reste du système digestif ; il n'est relié à l'organisme que par des vaisseaux sanguins néoformés. Il suffit pourtant à maintenir la glycémie, et son retrait fait réapparaître l'hyperglycémie. Le facteur pancréatique agit donc par **voie sanguine**.

Conclusion : le pancréas contrôle la glycémie grâce à une substance hypoglycémiante sécrétée par les îlots de Langerhans et transportée par le sang : c'est une fonction endocrine, assurée par l'insuline.

Exemple 2 : interpréter une épreuve d'hyperglycémie provoquée

Énoncé. Trois personnes à jeun ingèrent 75 g de glucose au temps 0. On dose leur glycémie ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) et leur insulïnémie (en unités arbitraires, u.a.).

Temps (min)	0	30	60	120
P1 : glycémie	0,90	1,40	1,20	0,95
P1 : insulïnémie	10	60	45	15
P2 : glycémie	1,60	2,60	3,00	2,90
P2 : insulïnémie	2	3	3	2
P3 : glycémie	1,35	2,10	2,40	2,20
P3 : insulïnémie	40	90	110	100

Identifier la personne non diabétique, puis le type de diabète probable des deux autres.

Résolution.

1. P1 : glycémie à jeun de $0,90 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, dans l'intervalle de référence ; le pic à 30 min ($1,40 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) s'accompagne d'une forte hausse de l'insulïnémie (de 10 à 60 u.a.), et la glycémie revient à $0,95 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 120 min, inférieure à $1,40 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$. La régulation fonctionne : **P1 n'est pas diabétique**.
2. P2 : glycémie à jeun de $1,60 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (supérieure à $1,26 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) et glycémie de $2,90 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 120 min (supérieure à $2,00 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) : P2 est diabétique. Son insulïnémie reste quasi nulle (2 à 3 u.a.) malgré l'hyperglycémie : les cellules β ne sécrètent pas d'insuline. Il s'agit d'un déficit absolu de sécrétion, compatible avec un **diabète de type 1**.
3. P3 : glycémie à jeun de $1,35 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ et de $2,20 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 120 min : P3 est diabétique. Mais son insulïnémie est plus élevée que celle de P1 à tous les temps (110 u.a. contre 45 u.a. à 60 min). L'insuline est présente en quantité, sans effet suffisant : les cellules cibles y répondent mal. C'est une **insulinorésistance**, caractéristique d'un **diabète de type 2** à un stade où les cellules β compensent encore.

Exemple 3 : exploiter des résultats sur des cellules musculaires en culture

Énoncé. On mesure l'entrée de glucose radioactif dans des cellules musculaires en culture, ainsi que la proportion de transporteurs GLUT4 situés dans la membrane plasmique. Sans insuline : entrée de 5 u.a., 10 % des GLUT4 en membrane. Avec insuline : entrée de 40 u.a., 60 % des GLUT4 en membrane. Avec insuline, cellules provenant d'une personne atteinte de DT2 : entrée de 15 u.a., 25 % des GLUT4 en membrane. Expliquer le mode d'action de l'insuline et l'origine de l'insulinorésistance observée.

Résolution.

1. L'insuline multiplie l'entrée de glucose par $40/5 = 8$. Dans le même temps, la proportion de GLUT4 en membrane passe de 10 à 60 %, soit 6 fois plus. Le glucose entrant par diffusion facilitée via ces transporteurs, l'insuline augmente l'entrée de glucose **en faisant migrer les GLUT4 des vésicules internes vers la membrane plasmique**.
2. Chez la personne atteinte de DT2, à insuline présente, seuls 25 % des GLUT4 atteignent la membrane et l'entrée de glucose n'est que de 15 u.a., soit $15/40 = 37,5$ % de la valeur normale avec insuline.
3. **Conclusion : l'insulinorésistance musculaire correspond ici à un défaut de translocation des GLUT4 en réponse à l'insuline ; le muscle prélève moins de glucose sanguin, ce qui contribue à l'hyperglycémie.**

Méthodes et pièges

- Pour analyser un graphique de glycémie, compare toujours chaque valeur à l'intervalle de référence (0,70 à 1,10 g·L⁻¹ à jeun) et aux seuils de diagnostic (1,26 g·L⁻¹ à jeun, 2,00 g·L⁻¹ à 2 h), en citant les chiffres.
- Pour exploiter une expérience, applique la démarche « je constate, j'en déduis » : une observation chiffrée, puis une conclusion limitée à ce que l'expérience prouve.
- Ne confonds pas glycogène (réserve de glucose), glucagon (hormone) et glycogénolyse (hydrolyse du glycogène) : écris chaque mot en entier.
- N'écris pas que le muscle libère du glucose dans le sang : il n'a pas de glucose-6-phosphatase, son glycogène ne sert qu'à lui.
- Ne dis pas que l'insuline « transforme » le glucose : c'est une hormone, elle modifie l'activité de cellules cibles qui, elles, stockent le glucose.
- Dans un DT2 débutant, l'insulinémie est souvent élevée : une hyperglycémie avec une insulinémie haute signe une insulinorésistance, pas un manque d'insuline.
- Un facteur de risque n'est pas une cause certaine : formule-le en termes de probabilité dans une population.
- Pour convertir, utilise $M(\text{glucose}) = 180 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ et vérifie l'ordre de grandeur : 1 g·L⁻¹ correspond à environ 5,6 mmol·L⁻¹.

Vers le PASS

En PASS, la régulation de la glycémie est reprise en biochimie métabolique : tu étudies la glycolyse, la glycogénogenèse et la glycogénolyse enzyme par enzyme, la néoglucogenèse et ses substrats, et la façon dont l'insuline et le glucagon modifient l'activité de ces enzymes par phosphorylation (voies de signalisation, AMP cyclique, protéine kinase A). Tu raisones ensuite à l'échelle de l'organisme entier : état nourri, jeûne court, jeûne prolongé, effort, et la répartition des rôles entre foie, muscle, tissu adipeux, cerveau et rein. En histologie, tu reconnais les îlots de Langerhans au microscope, et en physiologie tu analyses la sécrétion d'insuline par la cellule β (canaux potassiques sensibles à l'ATP), point de départ de plusieurs classes de médicaments du diabète.

Suite en PASS : Intégration entre organes et situations physiologiques

Exercices

Niveau 1 : s'entraîner

1. Convertis en $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ les glycémies suivantes : $0,80\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$; $1,26\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$; $2,00\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$. Donnée : $M(\text{glucose}) = 180\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
2. Recopie et complète : l'insuline est sécrétée par les cellules ... des îlots de ... ; elle est hypo... ; le glucagon est sécrété par les cellules ... ; sa cible principale est le
3. Explique en trois phrases pourquoi le glycogène hépatique peut servir à maintenir la glycémie, alors que le glycogène musculaire ne le peut pas.
4. Pour chacun des éléments suivants, donne son rôle dans le système de régulation de la glycémie : cellules β ; insuline ; foie ; glycémie ; $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$.
5. Cite trois différences entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

Niveau 2 : type bac

6. Une personne pèse 70 kg ; son volume sanguin est de 5,0 L et sa glycémie de $1,0\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$. Son cerveau consomme 120 g de glucose par jour.
 - a) Calcule la masse de glucose contenue dans son sang.
 - b) Calcule la consommation horaire du cerveau.
 - c) Montre que, sans apport ni libération de glucose par le foie, ce stock sanguin serait épuisé en environ une heure. Conclue sur la nécessité de la régulation.
7. On injecte à un chien sain, à jeun, une dose d'insuline au temps 0. Sa glycémie passe de $1,00\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ à $0,55\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 60 min ; on dose alors une glucagonémie trois fois plus élevée qu'au départ, puis la glycémie remonte à $0,90\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 180 min.
 - a) Explique la baisse de la glycémie.
 - b) Explique la hausse de la glucagonémie et la remontée de la glycémie.
 - c) Quel type de régulation ces résultats illustrent-ils ?
8. Chez un rat, on mesure la teneur en glycogène du foie (en g pour 100 g de foie) : 5,5 deux heures après un repas, 0,8 après 24 h de jeûne. Après 24 h de jeûne, on injecte du glucagon : la glycémie augmente à peine.
 - a) Explique la variation du glycogène hépatique entre les deux mesures.
 - b) Explique pourquoi le glucagon injecté après le jeûne a peu d'effet sur la glycémie.
 - c) Quelle autre voie permet alors au foie de libérer du glucose ?

9. Une étude porte sur 10 000 adultes suivis dix ans. Fréquence d'apparition d'un DT2 : 2 % chez les personnes physiquement actives sans excès de masse grasse, 6 % chez les personnes sédentaires sans excès de masse grasse, 15 % chez les personnes sédentaires avec excès de masse grasse abdominale. Dans chaque groupe, la fréquence est environ doublée quand un parent est atteint.

a) Identifie les facteurs de risque mis en évidence. b) Montre que le DT2 est une maladie multifactorielle. c) Explique pourquoi ces données ne permettent pas de prédire si un individu donné développera un DT2.

Niveau 3 : vers le PASS

10. Un indice d'insulinorésistance utilisé en clinique se calcule par : $\text{indice} = \text{glycémie à jeun} (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}) \times \text{insulinémie à jeun} (\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}) / 22,5$. On considère qu'un indice supérieur à environ 2,5 traduit une insulinorésistance. Personne A : glycémie $0,90 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, insulinémie $9 \mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$. Personne B : glycémie $1,20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, insulinémie $25 \mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$.

a) Calcule l'indice de chacune ($M(\text{glucose}) = 180 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$). b) Interprète, en expliquant pourquoi on multiplie glycémie et insulinémie.

11. Dans une étude de jumeaux, on mesure la concordance (probabilité que le second jumeau soit atteint quand le premier l'est). DT1 : 40 % chez les vrais jumeaux, 6 % chez les faux jumeaux. DT2 : 80 % chez les vrais jumeaux, 30 % chez les faux jumeaux.

a) Montre que les deux diabètes ont une composante génétique. b) Montre qu'aucun des deux n'est purement génétique. c) Pour lequel la part génétique semble-t-elle la plus forte ? Justifie.

12. Indique, pour chaque affirmation, si elle est vraie ou fausse, en justifiant.

A. Une souris dont les cellules musculaires n'expriment pas de récepteur au glucagon a une glycémie à jeun effondrée. B. Après un repas, le rapport insuline/glucagon augmente. C. Au début d'un DT2, l'insulinémie à jeun peut être plus élevée que chez une personne non diabétique. D. L'hémoglobine glyquée renseigne sur la glycémie du matin de la prise de sang. E. Un patient atteint de DT1 qui reçoit sa dose habituelle d'insuline sans prendre de repas risque une hypoglycémie.

13. Chez un patient atteint de DT1 traité par insuline, une hypoglycémie sévère peut être corrigée par une injection de glucagon. Ce traitement est bien moins efficace après un jeûne prolongé ou chez une personne dont le foie est très endommagé. Explique ces deux limites à partir du mode d'action du glucagon.

Corrigés

1. On utilise $c (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}) = c (\text{g} \cdot \text{L}^{-1}) / M \times 1000$ avec $M = 180 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

$0,80 / 180 = 4,44 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, soit **4,4 mmol·L⁻¹**. $1,26 / 180 = 7,00 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, soit **7,0 mmol·L⁻¹** (seuil du diabète à jeun). $2,00 / 180 = 1,11 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, soit **11,1 mmol·L⁻¹**.

2. L'insuline est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans ; elle est hypoglycémiant ; le glucagon est sécrété par les cellules α ; sa cible principale est le foie.

3. Le foie stocke du glucose sous forme de glycogène et peut l'hydrolyser en glucose-6-phosphate (glycogénolyse). Les hépatocytes possèdent la glucose-6-phosphatase, qui retire le phosphate et permet au glucose libre de sortir dans le sang. Les fibres musculaires n'ont pas cette enzyme : le glucose issu de leur glycogène reste phosphorylé dans la cellule et sert à leur propre contraction, il ne rejoint pas le sang.

4. Cellules β : **capteurs** de la glycémie et **centre intégrateur** (elles ajustent la sécrétion d'insuline).
Insuline : **messenger** hormonal. Foie : **effecteur** (il stocke ou libère du glucose). Glycémie : **variable réglée**. $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$: **valeur de référence** (valeur de consigne).
5. Exemples de différences : le DT1 est dû à **une destruction auto-immune des cellules β** , le DT2 à **une insulino-résistance** suivie d'un épuisement des cellules β ; le DT1 débute le plus souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune, le DT2 généralement après 40 ans ; l'insulinémie est effondrée dans le DT1, normale ou élevée au début d'un DT2 ; le DT1 nécessite toujours de l'insuline, le DT2 se traite d'abord par l'hygiène de vie et des antidiabétiques oraux.
6. a) $m = c \times V = 1,0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \times 5,0 \text{ L} = 5,0 \text{ g}$ de glucose.
- b) $120 \text{ g} / 24 \text{ h} = 5,0 \text{ g} \cdot \text{h}^{-1}$. c) Durée = $5,0 \text{ g} / 5,0 \text{ g} \cdot \text{h}^{-1} = 1,0 \text{ h}$. Les autres organes consomment aussi du glucose, donc l'épuisement serait encore plus rapide. Or la glycémie reste stable entre deux repas, séparés de plusieurs heures : **le glucose sanguin est renouvelé en permanence par le foie** (glycogénolyse, néoglucogenèse), ce qui montre la nécessité d'un système de régulation qui ajuste la libération de glucose à la consommation.
7. a) L'insuline injectée se fixe sur ses récepteurs des cellules du foie, des muscles et du tissu adipeux : elle augmente l'entrée de glucose dans les muscles et les adipocytes (GLUT4), stimule la glycogénogenèse et inhibe la libération de glucose par le foie. **Le glucose quitte le sang plus vite qu'il n'y entre : la glycémie chute de $1,00$ à $0,55 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, en dessous de l'intervalle de référence.**
- b) Les cellules α des îlots détectent l'hypoglycémie et sécrètent davantage de glucagon (glucagonémie multipliée par 3). Le glucagon stimule, dans le foie, la glycogénolyse et la néoglucogenèse : **le foie libère du glucose, la glycémie remonte à $0,90 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$** . c) L'écart à la valeur de référence déclenche une réponse qui le corrige : **c'est une régulation par rétrocontrôle négatif.**
8. a) Après le repas, l'insuline stimule la glycogénogenèse : le foie est riche en glycogène ($5,5 \text{ g}$ pour 100 g). Pendant le jeûne, le glucagon stimule la glycogénolyse pour maintenir la glycémie : **le glycogène hépatique est consommé, il tombe à $0,8 \text{ g}$ pour 100 g .**
- b) Le glucagon agit surtout en déclenchant l'hydrolyse du glycogène hépatique. **Après 24 h de jeûne, la réserve est presque épuisée : il reste peu de glycogène à hydrolyser, la glycémie augmente à peine.**
- c) **La néoglucogenèse**, synthèse de glucose à partir d'acides aminés, de glycérol et de lactate, également stimulée par le glucagon, prend le relais en jeûne prolongé.
9. a) **La sédentarité, l'excès de masse grasse abdominale et l'existence d'un parent atteint** sont associés à une fréquence plus élevée de DT2 : ce sont des facteurs de risque.
- b) La fréquence augmente avec des facteurs environnementaux (de 2 % à 6 % avec la sédentarité, puis à 15 % avec l'excès de masse grasse) et elle double avec un facteur familial, ce qui suggère une composante génétique. **Plusieurs facteurs, génétiques et environnementaux, interviennent et se combinent : le DT2 est multifactoriel.** c) Ces données sont des fréquences dans des groupes : même dans le groupe le plus exposé (environ 30 % avec parent atteint), la majorité des personnes ne développe pas de DT2, et des personnes du groupe le moins exposé en développent. **Un facteur de risque modifie une probabilité dans une population, il ne détermine pas le devenir d'un individu.**
10. a) Personne A : $0,90 / 180 \times 1000 = 5,0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; indice = $5,0 \times 9 / 22,5 = 2,0$.
Personne B : $1,20 / 180 \times 1000 = 6,67 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; indice = $6,67 \times 25 / 22,5 = 7,4$. b) A a un indice inférieur à 2,5 : pas d'insulino-résistance. **B a un indice environ 3,7 fois plus élevé, supérieur à 2,5 : insulino-résistance.** Le produit a un sens physiologique : chez une personne sensible à l'insuline, une faible insulinémie suffit à maintenir une glycémie basse, et le produit est petit. Si les deux valeurs sont

élevées en même temps, c'est que beaucoup d'insuline ne parvient pas à abaisser la glycémie : les cellules cibles répondent mal. B est par ailleurs en hyperglycémie modérée à jeun ($1,20 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, entre $1,10$ et $1,25 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$), ce qui est cohérent avec un DT2 en cours d'installation.

11. a) Pour chaque diabète, la concordance est plus forte chez les vrais jumeaux (génétiquement identiques) que chez les faux jumeaux (qui partagent en moyenne la moitié de leurs allèles), alors que les deux types de jumeaux partagent un environnement comparable : 40 % contre 6 % pour le DT1, 80 % contre 30 % pour le DT2. **Le génotype influence donc le risque : les deux diabètes ont une composante génétique.**

b) Si la maladie était purement génétique, deux vrais jumeaux seraient toujours concordants (100 %). **Les concordances de 40 % et 80 % montrent que des facteurs non génétiques interviennent dans les deux cas.** c) La concordance des vrais jumeaux est plus élevée pour le DT2 (80 %) que pour le DT1 (40 %). **La part génétique semble donc plus forte pour le DT2**, ce qui peut surprendre, car l'environnement y joue aussi un grand rôle ; c'est l'interaction des deux qui est forte (gènes de susceptibilité nombreux et environnement partagé par les jumeaux).

12. A. **Faux** : le muscle n'est pas une cible du glucagon et ne libère pas de glucose dans le sang ; la glycémie à jeun, maintenue par le foie, reste normale.

B. **Vrai** : la hausse de la glycémie stimule la sécrétion d'insuline et freine celle de glucagon, le rapport augmente et oriente le métabolisme vers le stockage. C. **Vrai** : les cellules β compensent l'insulinorésistance en sécrétant plus d'insuline, avant de s'épuiser. D. **Faux** : la glycation de l'hémoglobine s'accumule pendant toute la vie de l'hématie (environ 120 jours) ; l'HbA1c reflète la glycémie moyenne des deux à trois derniers mois. E. **Vrai** : l'insuline injectée continue de faire entrer le glucose dans les cellules et d'inhiber sa libération par le foie, sans apport alimentaire pour compenser ; la glycémie chute.

13. Le glucagon n'apporte pas de glucose : il stimule surtout la glycogénolyse hépatique, et la néoglucogenèse qui est plus lente. Après un jeûne prolongé, **le glycogène hépatique est épuisé** : il n'y a presque plus de réserve à hydrolyser rapidement, l'effet hyperglycémiant est faible. Si le foie est très endommagé, **les hépatocytes, seules cellules cibles du glucagon capables de libérer du glucose dans le sang, sont trop peu nombreux ou peu fonctionnels.** Dans les deux cas, l'effecteur fait défaut : l'hormone ne peut agir que si sa cellule cible dispose de réserves et d'une machinerie fonctionnelle.