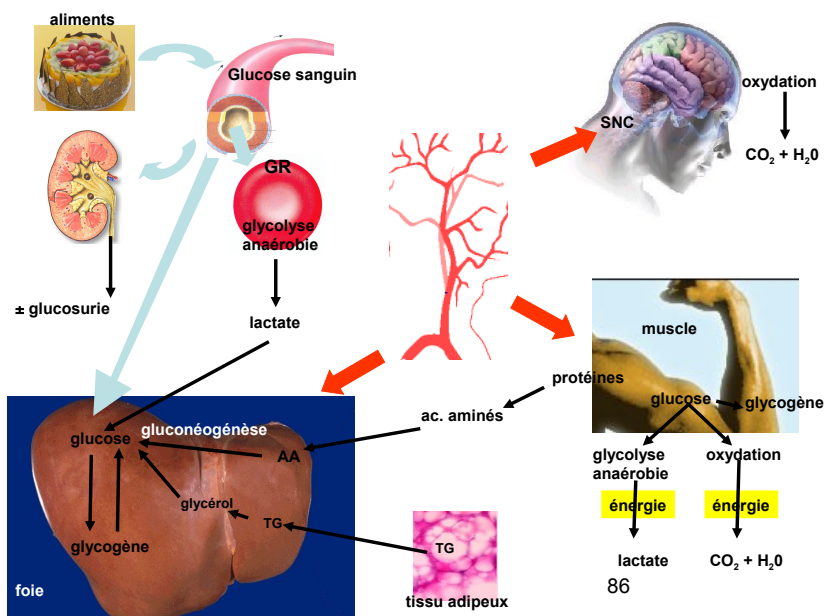


Remarque sur le cours précédent:

Les récepteurs Glut 2 et 4 des hépatocytes sont insensibles à l'insuline, hors le sang qui arrive de l'intestin est chargé en sucre mais il n'y a pas de sécrétion d'insuline dans les intestins, pourtant les hépatocytes l'absorbent.. C'est vrai quand on prend un hépatocyte et qu'on le met en culture .. Sauf que dans l'organisme c'est un tout. Dès qu'on commence à digérer, les sécrétions d'insuline démarre donc on a déjà de l'insuline circulante et cette insuline va agir sur ces récepteurs. C'est la régulation des organes qui est important, les petites réactions en physiologie on s'en fou . Donc l'insuline agit sur les hépatocytes et permet l'entrée de glucose.

Le pancréas et ces fonctions endocrines

I/ LE PANCREAS



Le pancréas permet de réguler notre glycémie : Il faut une glycémie de 1g/L. Il va falloir la maintenir constante (pour le SNC et les globules rouge) dans des limites extrêmement étroites . On verra qu'il y a des sujets qui sont capables de supporter des glycémies basses et élevées sans trop de dégâts .. On se dit que quelque chose ne va pas a 1,20g à jeun.

Le glucose est consommé par le SNC, une partie va permettre de faire une réserve au niveau du foie. Il y a des systèmes pour réabsorber le glucose dans le sang dans les reins mais ils sont des systèmes à saturation donc quand le taux de glucose est trop haut , on a une glycosurie c'est-à-dire qu'on pisse sucré (c'est une des manière de savoir si on est en hyperglycémie).

La consommation se fait également au niveau musculaire par glycolyse aérobie puis anaérobie mais donnent des déchets (CO2 + eau ou Lactate) qu'il va falloir éliminer. On verra que ces lactates peuvent nous servir également pour stocker du glucose. On peut aussi avoir une libération de certaine protéines et acides aminés qui participent à la gluconéogenèse. Le tissu adipeux par l'intermédiaire des TG va également participer à la formation de glucose car notre réserve en glucose est faible. Les GR produisent du lactate par glycolyse anaérobie .

On va regarder quels sont les mécanismes qui vont réguler cette glycémie . Une seule et unique hormone hypoglycémiant : insuline. On a pas mal d'hormones hyperglycémiantes de phénomène pour lutter contre l'hypoglycémie car l'hypoglycémie est un danger pour le corps.

Le pancréas est une petite glande de 70 à 80 grammes qui est derrière l'estomac donc on ne peut pas la palper et quand on a une pathologie pancréatique aiguë on va avoir des douleurs au niveau du creux épigastrique.

LES ILOTS DE LANGERHANS

Environ 2000 à 3000 cellules par îlot / 1 à 2 million d'îlots :

- Les cellules A (20-25%) produisent et sécrètent le GLUCAGON
- Les cellules B (les plus importante) (60-70%) produisent et sécrètent l'INSULINE
- Les cellules D (10%) produisent et sécrètent la SOMATOSTATINE
- Les cellules PP (peu nombreuses) fabriquent le polypeptide pancréatique

CONTRÔLE DE LA SECRETION DE L'INSULINE

Stimulation

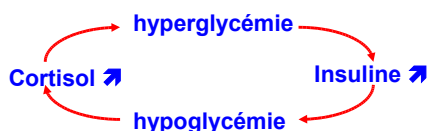
- Concentration de Glucose plasmatique +++ (après repas: concentration x 10)
NB: à quantité de sucre égale, l'action du glucose au niveau digestif est beaucoup plus importante que l'action du glucose au niveau sanguin donc la voie digestive sera mieux que celle par IV .
- Gastrine, Sécrétine sécrétées par les cellules duodénales et gastriques
- GIP (gastric inhibitory peptide) synthétisé au niveau de l'IG
- GLP-1 (glucagon like related peptide)
- Arginine, Leucine : AA dans le chyme
- Parasympathique : rôle peu important
- Noyau latéral de l'Hypothalamus (centre de la faim) : action sur le pancréas. C'est une boucle qui va démarrer par la diminution de la quantité utilisable de glucose au niveau rachidien → stimule l'hypothalamus → donne la sensation de faim. C'est donc la quantité qui rentre dans ces cellules hypothalamique qui est importante, celle ci est parfois indépendante du taux de glucose sanguin.

Inhibition

- Sympathique (adrénaline, noradrénaline):
L'adrénaline qui se fixe sur les α_2 -récepteurs → ↓ d'AMPc (nécessaire a l'exocytose de l'insuline)
L'adrénaline augmente la glycémie en cas d'agression ,de stress:
 - elle stimule la glycogénolyse hépatique: ↗ libération de glucose dans le sang
 - elle favorise la lipolyse : ↗ libération d'acides gras dans le sang qui vont être utilisé par les cellules musculaires
 - elle favorise l'utilisation des lipides dans les états de stress tels que exercice, anxiété, états de choc...

On peut donc avoir un sujet qui n'est pas diabétique en soit mais qui lors d'un état de choc voir sa glycémie augmenter parce que l'adrénaline va lui faire libérer ce glucose.

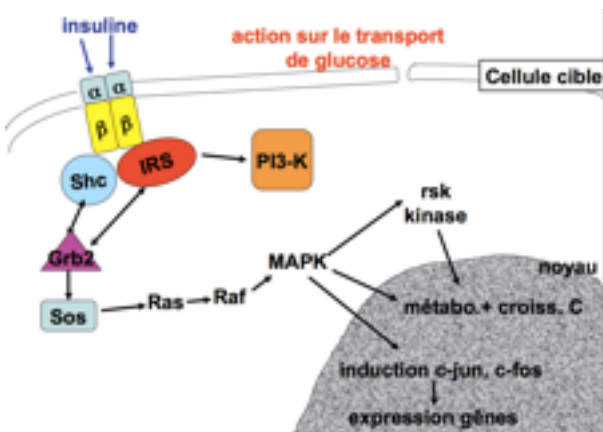
- Noyau ventromédian de l'Hypothalamus (centre de la satiété) : régulation supérieur
- D'autres hormones (glucagon, somathormone, cortisol, progestérone, oestrogènes) stimulent directement ou renforcent l'action du glucose sur la sécrétion d'insuline .
NB: d'où l'intolérance de certaine femme a la pilule qui leur provoque du diabète



→ En cas de sécrétion ou d'utilisation thérapeutique prolongées → risque d'épuisement progressif des β → apparition d'un diabète sucré

Ces sujets sont généralement génétiquement prédisposés.

STIMULATION DES CELLULES PAR L'INSULINE

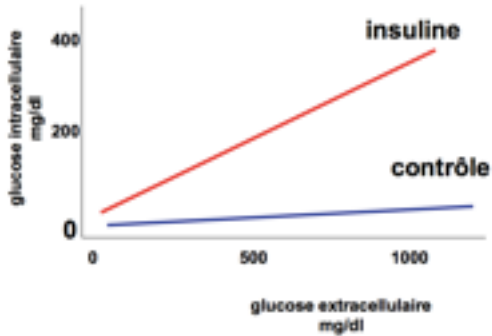


- L'insuline va stimuler la voie des PI3-K qui va permettre l'entrée du glucose dans la cellule → dès les premières secondes, perméabilisation au glucose des membranes plasmiques par ouverture d'une protéine de transport membranaire
- Phosphorylation du glucose
- Dans le même temps, perméabilisation de la membrane à de nombreux acides aminés, au K^+ , Mg^{++} , et phosphates → Mg^{++} et K^+ sont indispensables pour le bon fonction et fixation de l'insuline aux cellules.
- Dans les 10 à 15 min suivantes, phosphorylation de nombreux enzymes

- Dans les heures et les jours suivants, modification des vitesses de traduction des ARNm et de transcription de l'ADN → production de nouvelles protéines.

→ L'insuline est indispensable à la croissance du sujet, pour faire du tissu.

Augmentation de la concentration de glucose dans les cellules musculaires sous l'effet de l'insuline

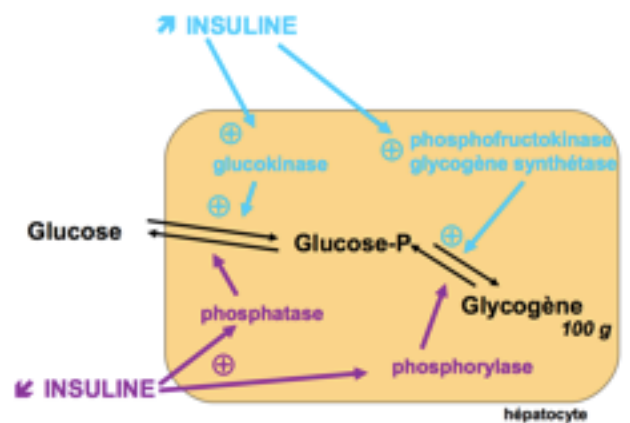


Si on met des cellules en culture sans insuline, le glucose ne rentre pas même si on augmente terriblement le taux de glucose extracellulaire. Mais dès qu'on met de l'insuline dans le milieu de culture, on observe une entrée de glucose dans la cellule et donc augmentation de glucose intracellulaire.

INSULINE ET METABOLISME GLUCIDIQUE

L'insuline agit sur le glucose et les systèmes enzymatiques.

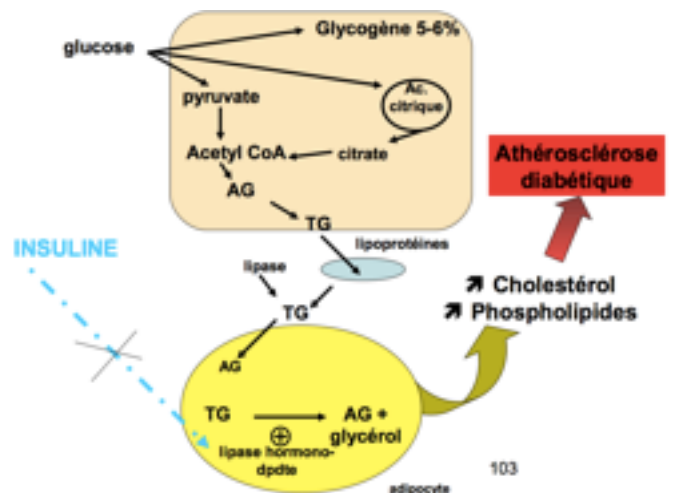
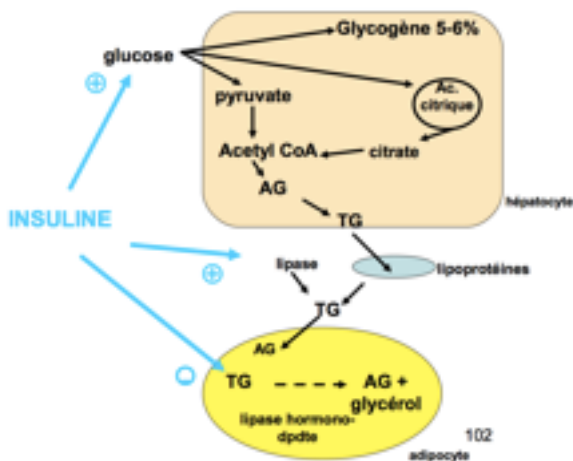
Si le taux d'insuline diminue (diabète) on aura libération du glucose à partir du glycogène et du glucose phosphate donc une quantité de glucose circulant beaucoup plus importante.



INSULINE ET METABOLISME LIPIDIQUE

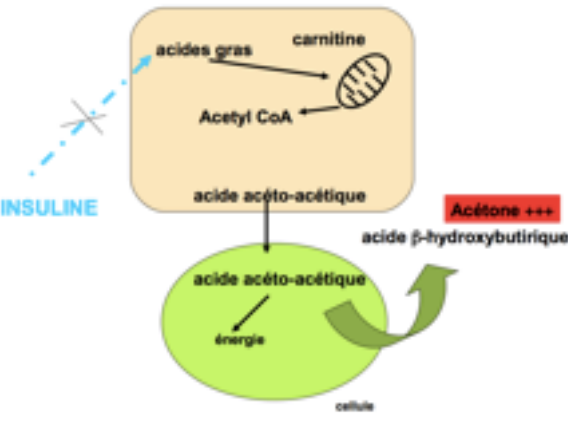
Tout le glucose qui n'est pas utilisé pour faire du glycogène va rentrer dans la synthèse des acides gras et des triglycérides.

En présence d'insuline au niveau de l'adipocyte, les TG sont stockés en inhibant la lipase hormono-dépendante.



Si on a pas d'insuline, la lipase hormono-dépendante n'est pas inhiber donc on va voir la libération d'AG et de glycérol. Il va y avoir augmentation du cholestérol et des phospholipides qui vont participer à la formation des plaques d'athérome.

D'où l'une des complications du diabète qui est l'athérosclérose car l'insuline ne pourra pas réguler le maintien des TG dans les adipocytes.



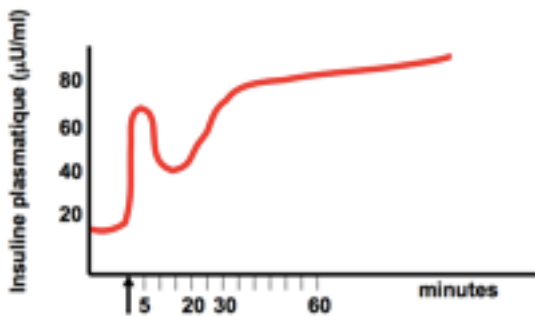
Quand on a pas d'insuline au niveau des hépatocytes, on va produire de l'acide acéto-acétique à partir d'acides gras et de carnitine qui va nous donner de l'acétone → le sujet diabétique en hyperglycémie va sécréter de l'acétone .
 Signe clinique : on aura un patient qui sentira une odeur particulière entre dissolvant et la pomme verte. (? un peu bizarre)

INSULINE ET METABOLISME PROTEIQUE

- Favorise la synthèse protéique:
 - Agit en synergie avec hormone de croissance → indispensable surtout chez l'enfant
 - Participe au stockage des protéines dans les premières heures qui suivent le repas
 - Favorise l'entrée dans les cellules de: Valine, Leucine, Isoleucine, Phénylalanine
 - Augmente la traduction des ARNm
 - Augmente la vitesse de transduction dans le noyau de certains gènes (→production de plus d'ARNm, →plus de protéines, surtout des enzymes)
 - S'oppose au catabolisme protéique:
 - Déficit en insuline :
- ↗ catabolisme protéique → ↗ [protéines plasmatiques] = fonte musculaire importante avec libération AA
- Ces Acides Aminés libérés sont utilisés comme source d'énergie ou pour la gluconéogénèse (moins de sucre est utilisé ↗ glycémie)
 - La perte protéique est une des conséquences graves du diabète sucré
 - fatigue,
 - perturbations de nombreuses fonctions (rythme menstruel chez la femme)
 - amaigrissement (fonte musculaire)

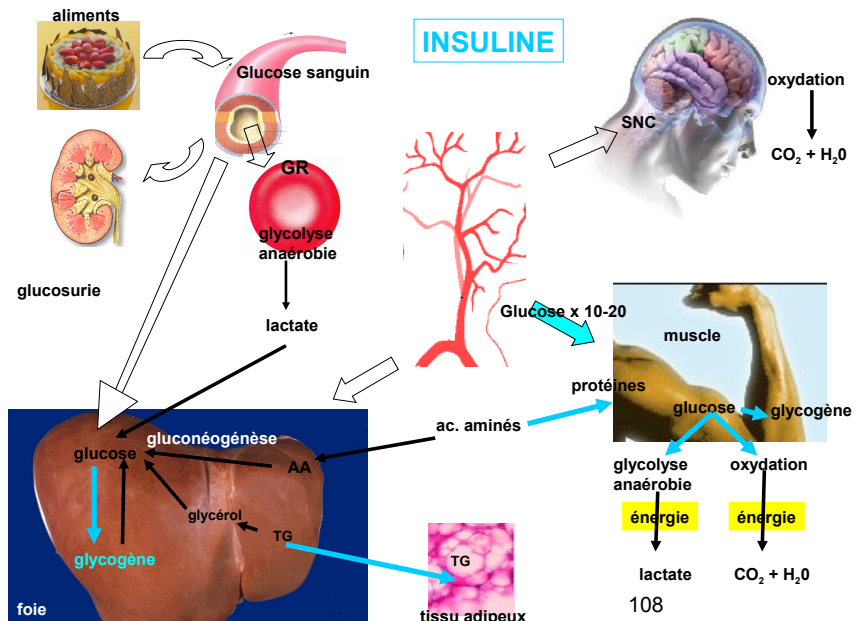
Augmentation de la concentration d'insuline plasmatique après augmentation (x2 ou 3) de la glycémie.

Contrôle de la sécrétion d'insuline

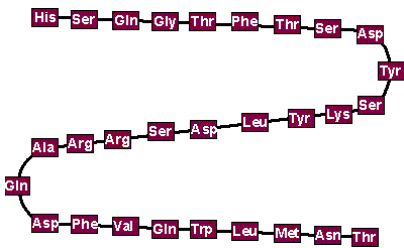


L'insuline est sécrété en 2 fois. Dans les premières minutes qui suivent, on va avoir un pic de sécrétion d'insuline qui sont en faite la vidange des stocks qui sont dans les vésicules de Golgi . Ensuite il va falloir attendre 1heure avant de pouvoir avoir de nouveau une augmentation d'insuline qui elle sera donc nouvellement synthétisée.

L'insuline va agir au niveau du foie, du tissu adipeux et du tissu musculaire.



2. Le glucagon



29 AA

Une seule chaîne: 29 AA

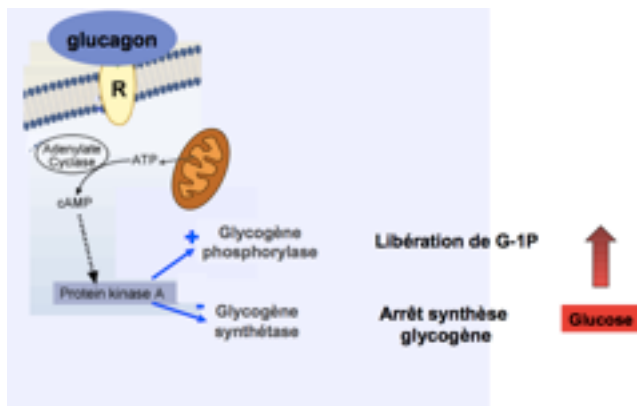
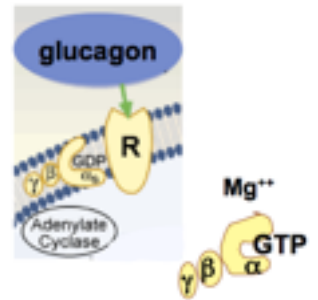
Demi vie= 6 min, elle est aussi courte que l'insuline ce qui est logique vu qu'elles fonctionnent en collaboration.

Pré-proglucagon → Proglucagon → Glucagon: Hormone HYPERGLYCEMIANTE

Le glucagon est très actif: 0.5 mg/Kg sont suffisants pour multiplier par 2 la glycémie. (il faut 25 fois + d'insuline pour obtenir une baisse équivalente de la glycémie)

→ molécule extrêmement active qui va nous servir à réanimer les malades

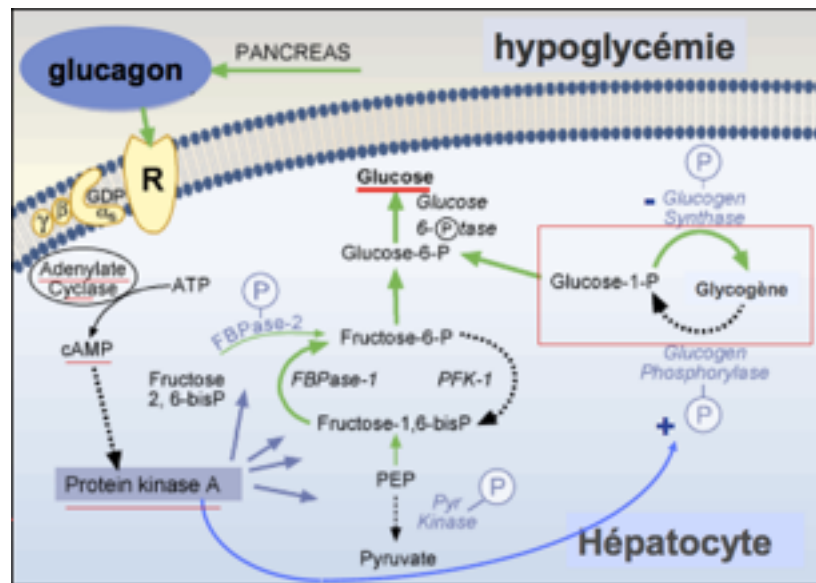
Le glucagon se fixe sur son récepteur membranaire et induit l'activation de l'adénylate cyclase (par une protéine G qui va se détacher de la membrane en présence de Mg⁺⁺) qui induit la production d'AMPC, qui active une protéine kinase.



Pas besoin de se rappeler de toute les voies. Il faut retenir que quand on est en hypoglycémie, on a activation des cellules A qui va permettre la sécrétion de glucagon qui va se fixer sur le récepteur à glucagon. Ce récepteur va activer la transformation de l'ATP en AMPC qui lui va stimuler la protéine kinase A et va nous permettre de libérer du glucose.

→ cette réaction se passe très rapidement

Quelques µg de glucagon peuvent → glycémie x 2 ou 3

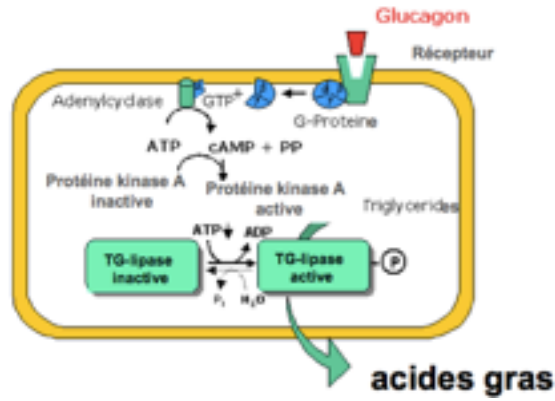


ACTIONS DU GLUCAGON

- Augmentation de la glycogénolyse hépatique : on libère du glucose à partir du glycogène
- Augmentation de la néoglucogénèse (↗ capture AA dans le foie)
- Activation de la lipase des adipocytes → libération d'AG circulants pour faire du glucose ou de la contraction musculaire
- Diminution de l'accumulation de TG dans le foie → plus d'AG circulants
- Effet cétoène
- Effet natriurétique et augmente la fréquence cardiaque
- Augmentation de la FC 116 à doses pharmacologiques

GLUCAGON ET METABOLISME LIPIDIQUE

- lipolyse
- utilisation du glycérol
- synthèse triglycérides

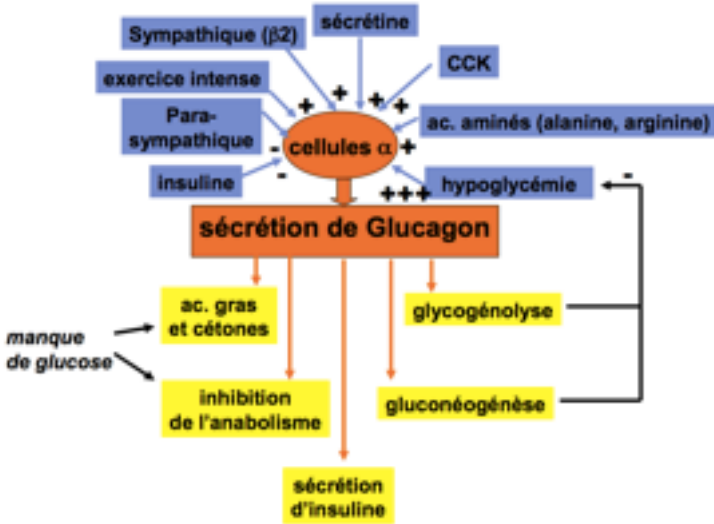


Le glucagon stimule la sécrétion d'insuline par une boucle donc ça s'autorégule. Il sera inhibé seulement par le parasympathique et l'insuline circulant et stimulé par :

- hypoglycémie
- certains AA circulants
- polycystokinine , sécrétine
- sympathique via les récepteurs Bêta 2

Cette sécrétion va :

- stimuler la sécrétion d'AG et de cétone
- inhiber l'anabolisme
- stimuler la glycogénolyse et la gluconogénèse
- Stimuler l'insuline

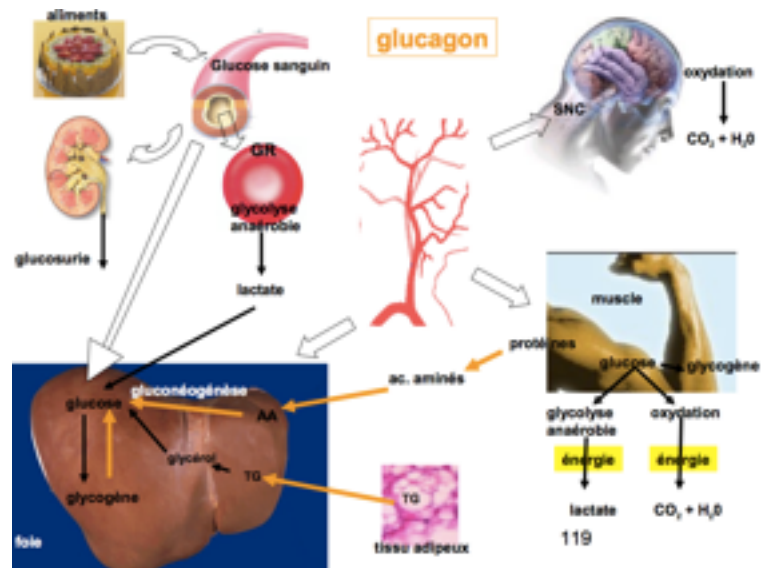


Pourquoi le glucagon va stimuler la sécrétion d'insuline ?

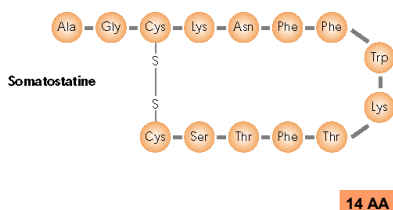
Et bien parce qu'il y a continuellement un équilibre. On est en hypoglycémie donc il y a stimulation des cellules A qui libèrent du glucagon. Le glucagon va faire remonter la glycémie et le glycogène, ça s'emballer on va avoir d'un coup pas de mal de glucose. Et ce glucose va vite aller stimuler les cellules B à insuline . Donc indirectement ce glucagon va agir sur la sécrétion d'insuline .

➔ auto-régulation permanente.

Le glucagon agit en sens contraire de l'insuline si on reprend le schéma.



3. La somatostatine



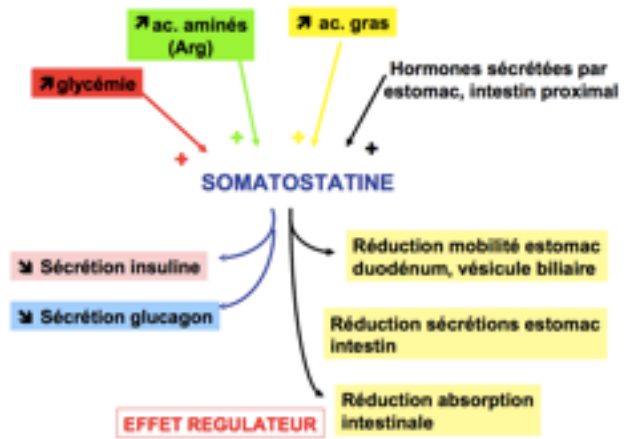
chaîne de 14 AA

demi vie : 3 min. C'est une toute petite molécule.

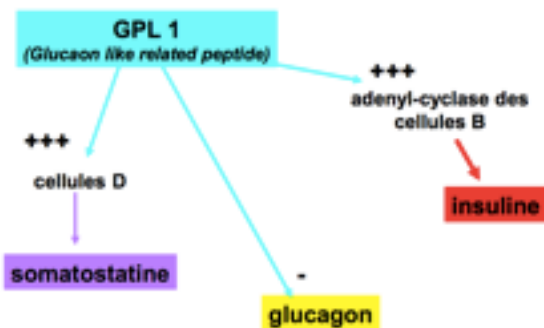
Elle est stimulée par :

- ↗ glycémie
- ↗ des AG,
- ↗ certains AA : Arginine
- hormones sécrétées par estomac, intestin proximal

Elle va diminuer la sécrétion d'insuline et de glucagon donc elle est tout le temps là pour un peu mieux réguler lors de fortes sécrétions. Elle réduit aussi la mobilité de l'estomac, duodénum, vésicule biliaire les sécrétions de l'estomac et de l'intestin et l'absorption intestinale.



PEPTIDES DERIVES DU GLUCAGON



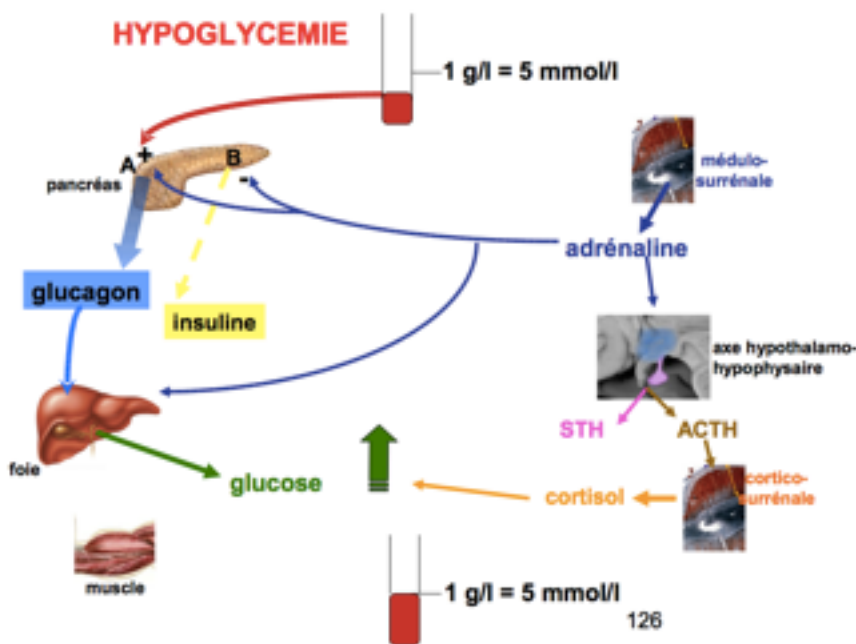
L'action du GPL 1 est complétée par le GIP (gastrointestinal peptide) sécrété dans le duodénum et le jéjunum supérieur

GPL 1 et GIP = médiateurs intestinaux de la fonction endocrine du pancréas

Il a un rôle modérateur qui va plutôt inhiber le glucagon et stimuler l'insuline .

A glycémie égale, une charge orale en glucose augmente 2 fois plus l'insulinémie qu'une même charge intraveineuse

III/ REGULATION DE LA GLYCEMIE: QUELQUES NOTIONS DE PATHOLOGIE

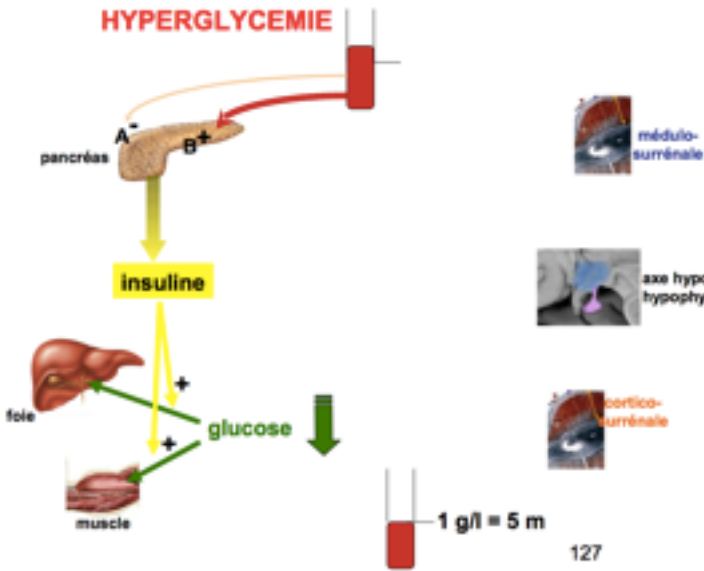


Une hypoglycémie est d'environ 0,5–0,6 g/L, elle va stimuler les cellules A qui permettent la libération de glucagon.

L'hypoglycémie va aussi stimuler la médullosurrénale qui va libérer de l'adrénaline stimulant la sécrétion du glucagon, diminuant celle de l'insuline et agissant aussi sur le foie. L'adrénaline va aussi agir sur l'axe hypothalamo-hypophysaire donc augmenter la concentration du cortisol circulant qui participe lui aussi à la sortie de glucose. L'adrénaline a plein d'autres fonctions (tachycardie ..)

Signe clinique de l'hypoglycémie:

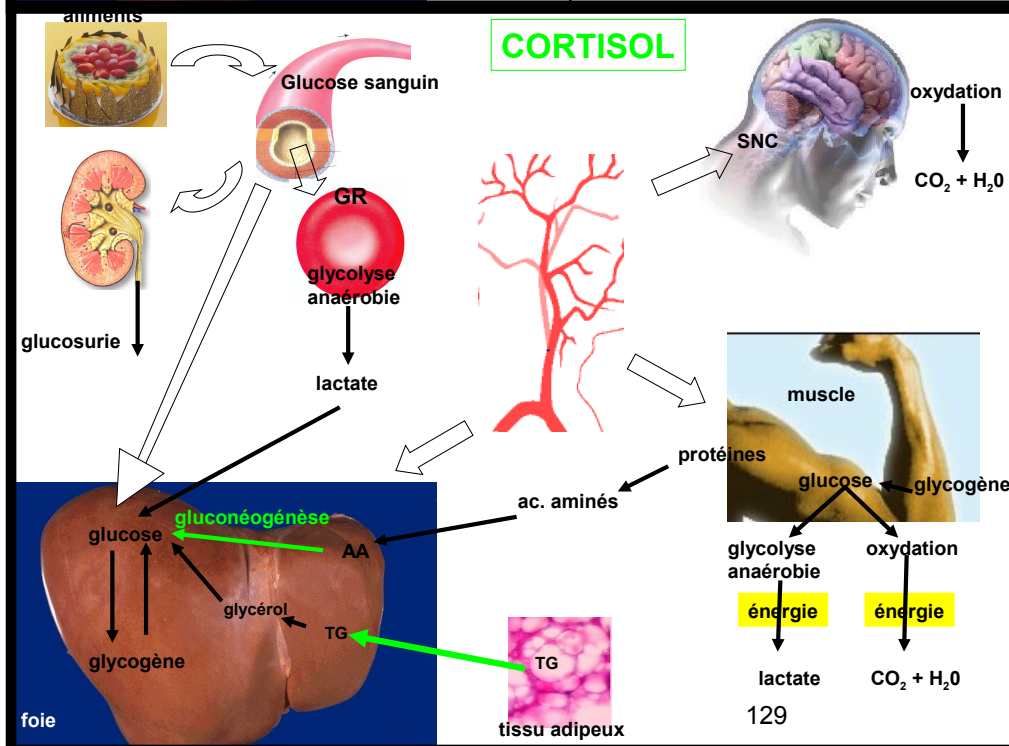
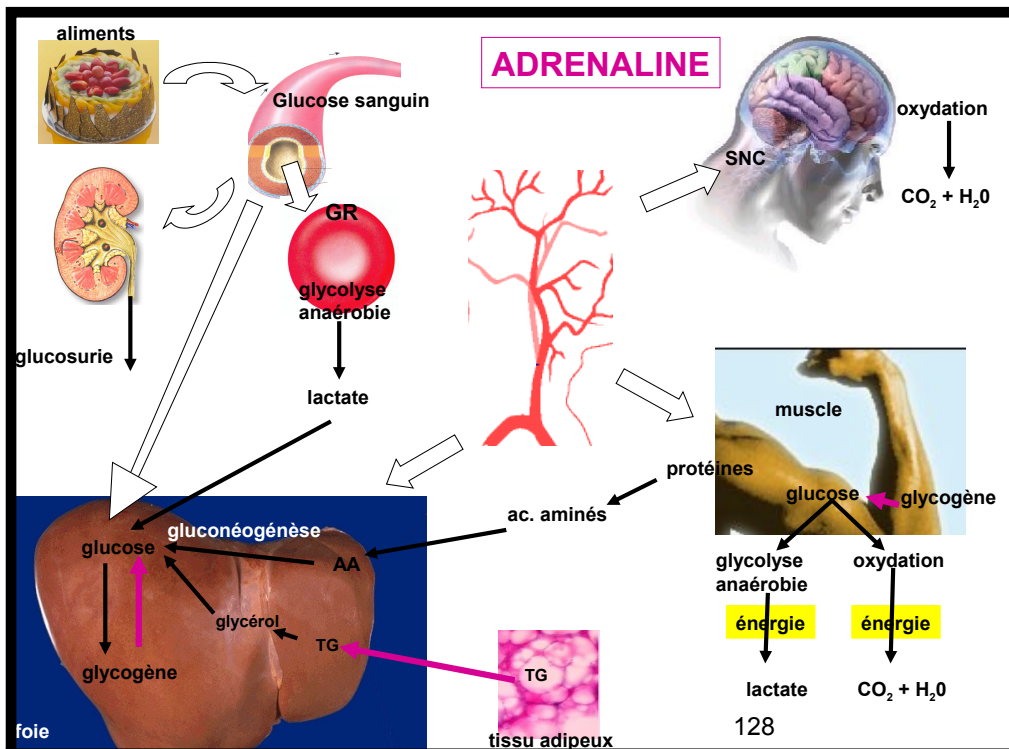
- tachycardie
- sudation profuse (SNV, orthosympathique)



En cas d'hyperglycémie, il y a stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellule B .

Contrairement à l'hypoglycémie, il n'y a pas de mécanismes cliniques qui permettent de le montrer.

→ problème des pathologies chroniques dû à l'hyperglycémie car elles sont sournoises et apparaissent qu'au bout de plusieurs années.



	Absorption ¶ Glucose	Glycolyse	Néo- glyco- génèse	Glycogé- nolyse	Glycogé- nogénèse H	Glycogé- nogénèse M	Lipolyse	Lipogéné- sation
INSULINE	+	+	-		+	+		+
GLUCAGON		-	+	+			+	
ADRENALINE	+	+	+	+			+	
CORTISOL	-	-	+		+		+	

IV/ QUELQUES NOTIONS DE PATHOLOGIES

1. Hypoglycémie

- Adénome des îlots de Langerhans (hyperinsulinisme) très rare
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose car la régulation de la glycogénogénèse ne se fait pas bien
- Réactionnelles :
 - neuro-végétative quelques fois après une émotion
 - par surcharge en glucides, ça paraît bizarre mais ce sont des patients qui ont une réponse du pancréas extrêmement rapide, sujet gros qui mange un gâteau qui provoque une sécrétion très importante d'insuline → hypoglycémie en quelques heures → donc il remange = cercle vicieux
- Auto-immune mais rare
- Médicamenteuse (insuline, hypoglycémiant, β-bloquants). On évite les bêtabloquants chez les diabétiques car le traitement par bêtabloquant bloque la sensation de besoin de sucre en cas d'hypoglycémie. Mais c'est embêtant car ils ont les artères bouchées et de l'artériosclérose donc on aimerait donner des beta bloquant mais on peut pas...

AU COURS DE L'HYPOGLYCEMIE:

↳ de la consommation d'O₂ du cerveau

Le cerveau humain consomme ~ 60 mg/min de glucose

- troubles à ~ 45 mg/min
- coma à ~ 30 mg/min

Mais on est tous inégaux face au taux de glucose ...

Quand glycémie = 0,5 à 0,7 g/l → nervosité, tremblements, troubles visuels

Quand glycémie = 0,3 à 0,5 g/l → confusion, agitation, hallucinations, convulsions

La libération d'adrénaline entraîne:

- pâleur, sueurs, tremblements
- HTA, tachycardie, troubles du rythme
- cardiaque ± graves

TRAITEMENT DE L'HYPOGLYCEMIE:

- glucose par voie orale ou IV
- glucagon par voie IV ou sc prof. → URGENCE

Que donne-t-on à un homme conscient mais un peu vaseux ?

Un morceau de sucre ou n verre d'eau sucré (faire attention aux fausses routes avec le verre d'eau). Surtout pas de sucre en poudre car il risque de 'inhaler! La réaction est quasiment immédiate, le patient va mieux.

2. Hyperglycémie

Diabète sucré

- TYPE 1: insulinoprivé, viral, (susceptibilité hérédité ?), → sécrétion d'AC auto-immuns → destruction des β sujet jeune, maigre mais pas acquis à la naissance
signe clinique : bois beaucoup – pisse beaucoup

- TYPE 2: récepteurs de l'insuline déficients: sujet plus âgé, obèse.

Avec l'augmentation de l'obésité, notamment chez l'enfant on observe des diabètes de type 2 ce qui était improbable il y a 10 ans.

DIABETE SUCRE DE TYPE 1

- Les β captent moins de glucose → hyperglycémie
- Les reins ne réabsorbent pas tout le glucose → glycosurie
- Mobilisation des lipides, dépôt de cholestérol → athérosclérose
- ↗ catabolisme protéique → amaigrissement
- Diminution de la réabsorption d'eau par les tubules rénaux → diurèse osmotique → déshydratation extracellulaire → déshydratation intracellulaire → le sujet boit plus → syndrome de polyurie-polydipsie
- ↗ libération d'ac. acétoacétique et d'ac. β -hydroxy- butyrique → acidose au niveau rénal: échange entre Na^+ et H^+ → acidose
- ↘ ↘ [bicarbonates] → hyperventilation (dyspnée de Kussmaul, de grande amplitude) pour éliminer du CO_2 . En effet pour éliminer les H^+ pour maintenir le pH on va respirer le plus fort possible.

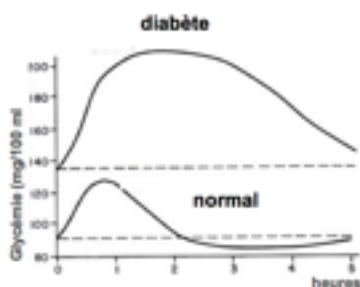
DIABETE DE TYPE 2

Diagnostic plus difficile car moins de troubles « parlants »

Souvent découvert par ses complications

Actuelle véritable « épidémie »

Hyperglycémie provoquée orale chez un sujet normal et chez un diabétique



Chez le sujet normal on voit une augmentation, avec une glycémie légèrement abaisser en post prandiale mais reste dans des zones tout à fait normal

Chez le diabète, elle va augmenter au delà de 2g et n'arrive pas à diminuer. Il reste donc à des taux extrêmement élevés toute la journée.

TRAITEMENTS

Type 1: Insuline

Depuis 100 ans pas de réel progrès, on arrive pas à faire de traitement buccal car les molécules ne résistent pas au pH gastrique. Quand il faut dire à un enfant de faire 3 ou 4 piqûres par jour c'est gênant. Depuis quelques années, ils sont en train de sortir des nouvelles insulines, parce qu'il y a tellement de GROS que ça fait un bon marché.

La pompe à insuline marche de mieux en mieux.

On a plusieurs diabètes, certains sont stables (on a juste besoin de 2 piqûres et on s'en sort) alors que d'autres c'est super instable (5 à 6 piqûres). Ces sujets là sont très contents quand on peut leur proposer une pompe à insuline.

Type 2:

- Régime,
- Antidiabétiques oraux (5, 6 familles) qui agissent à différents endroits du métabolisme glucidique .
- Insulines ? On doit le donner pour faire baisser la glycémie et stimuler les quelques récepteurs qui répondent encore
- Greffes d'îlots (greffe de pancréas) ? ça marche pas très bien ...

Le diabète sont des maladies très anciennes mais très méconnus ...

COMPLICATIONS

- athérosclérose,
- insuffisance coronaire,
- infarctus,
- artériopathies,
- neuropathies périphériques,
- néphropathies (IR terminale, dialyse, greffe),
- rétinopathie,
- cécité (1^{er} cause)