

Chapitre III : Régulation du métabolisme des glucides

A/ Régulation hormonale du métabolisme du glycogène

I/ Introduction

Le **glycogène** est une forme de mise en **réserve de glucose** rapidement mobilisable. On le trouve surtout dans le foie et les muscles. Il est présent dans le cytosol sous forme de granules cytoplasmiques qui peuvent contenir jusqu'à 300.000 molécules de glucose. Ces granules contiennent également des enzymes qui catalysent sa synthèse, sa dégradation et sa régulation.

Il consiste en une chaîne de glucose lié en α (1-4) et est **branché** en α (1-6) tous les 8 ou 12 résidus :

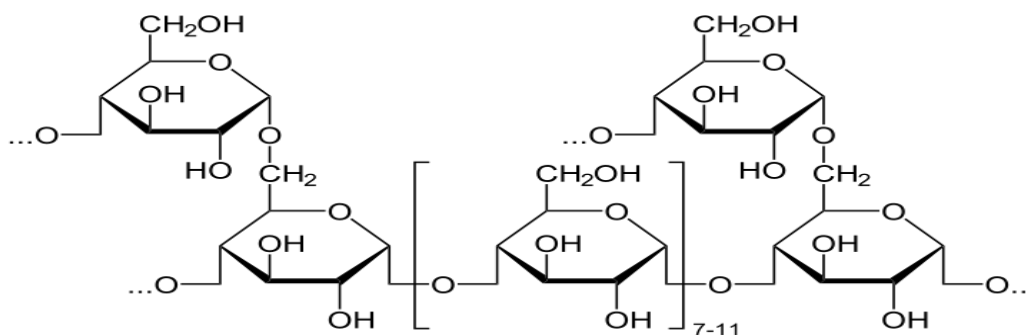


Figure 1 : Structure du glycogène

La **glycogénogenèse** correspond au stockage du glucose sous forme d'un polysaccharide (polymère de glucose), appelé le **glycogène**. La synthèse du glycogène se réalise au niveau du cytosol par un enzyme appelée la **glycogène-synthase**.

La **glycogénolyse** est la réaction inverse de la glycogénogenèse et se réalise principalement dans le foie et dans les muscles, mais à des fins différentes :

- Le **foie** joue un rôle dans le **maintien de l'homéostasie**. La présence de l'enzyme **glucose-6-phosphatase** donne la caractéristique du foie d'être le seul à pouvoir libérer en quantité du glucose dans le sang.
- Les **muscles** stockent le glucose pour une **utilisation ultérieure**.

II/ Régulation hormonale du métabolisme du glycogène

Le métabolisme du glycogène fait partie du métabolisme énergétique, il est sous contrôle hormonal. L'adrénaline et le glucagon contrôlent le catabolisme et la production de l'énergie tandis que l'insuline contrôle l'anabolisme qui est orienté vers le stockage de l'énergie.

1. Régulation hormonale de la dégradation du glycogène

Il existe deux voies de régulation hormonale de la dégradation :

1.1. Contrôle hormonal par l'adrénaline et le glucagon

Le glucagon et l'adrénaline (épinéphrine) sont les deux principales hormones qui contrôlent la dégradation ou la mobilisation du glycogène.

L'adrénaline qui est une catécholamine sécrétée par la médullo-surrénale et les terminaisons nerveuses sympathiques de l'hypothalamus en réponse à un état de stress ou en vue d'une activité physique. Elle a pour rôle de préparer l'organisme à l'urgence de différentes manières, elle inhibe sa biosynthèse et stimule la dégradation du glycogène :

- * dans le foie pour fournir du glucose sanguin et de l'énergie pour le travail musculaire anaérobie ;
- * dans le muscle pour produire du lactate et des molécules d'ATP par la glycolyse.

- **Le glucagon** qui est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules α du pancréas sous forme de pro-glucagon qui lors du signal, il se transforme en glucagon actif. Son rôle biologique est identique à celui de l'adrénaline. Il stimule la dégradation du glycogène dans le foie.

La régulation hormonale est en fait le résultat de la transduction d'un signal chimique conduisant à des effets intracellulaires qui correspondent ici à la mobilisation du glycogène. Les mécanismes d'action de l'adrénaline et du glucagon sont similaires, une fois que chacune de ces hormones est fixée sur son récepteur membranaire spécifique. La formation du complexe récepteur-hormone déclenche une cascade de réactions.

- Quand les niveaux de glucose sanguin diminuent, le glucagon est sécrété et agit sur la cellule en glucose qui sera ensuite libéré dans le sang pour maintenir la glycémie.

- Une contraction musculaire ou une stimulation nerveuse (réponse de lutte ou fuite) provoque la libération de l'adrénaline qui agit sur le foie ou le muscle pour accélérer la dégradation du glycogène en glucose prêt à fournir de l'énergie réclamée par les cellules.

Les mécanismes de l'action de l'adrénaline ou du glucagon sont les suivants (**figure 4**) :

- ⊛ La fixation de chacune des hormones sur son récepteur membranaire spécifique entraîne l'activation d'une adénylate cyclase (adénylcyclase) membranaire.
- ⊛ L'adénylate cyclase activée catalyse, par hydrolyse de l'ATP, la formation de l'AMP cyclique (AMPc), considéré comme un second messager.
- ⊛ L'AMPc se fixe sur une protéine kinase A (AMPc dépendante) et se combine à la sous-unité régulatrice pour libérer la sous-unité catalytique et forment ainsi la protéine kinase A active (**figure 3**).
- ⊛ La protéine kinase A (active) phosphoryle, en présence de l'ATP, la glycogène phosphorylase kinase qui devient active sous forme phosphorylée.

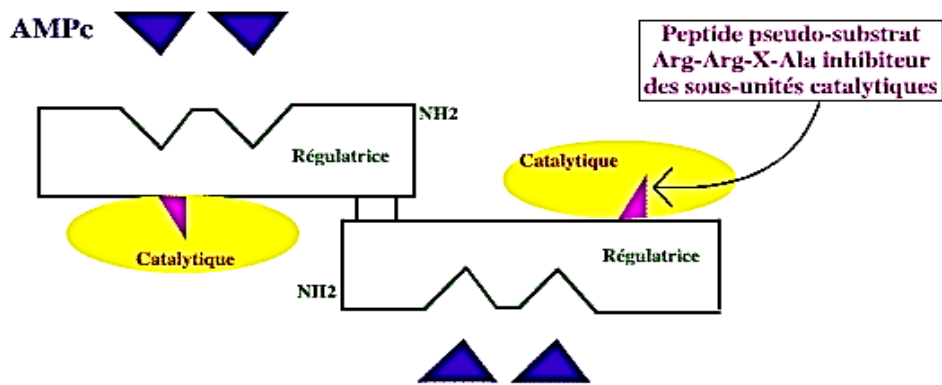


Figure 3 : Représentation schématique de la protéine kinase

Enfin cette dernière, en présence d'une molécule d'ATP, phosphoryle la glycogène phosphorylase qui passe de la forme b à la forme a sous forme phosphorylée. Et, celle-ci permet la dégradation du glycogène pour donner du glucose 1 phosphate en présence d'une molécule d'ATP.

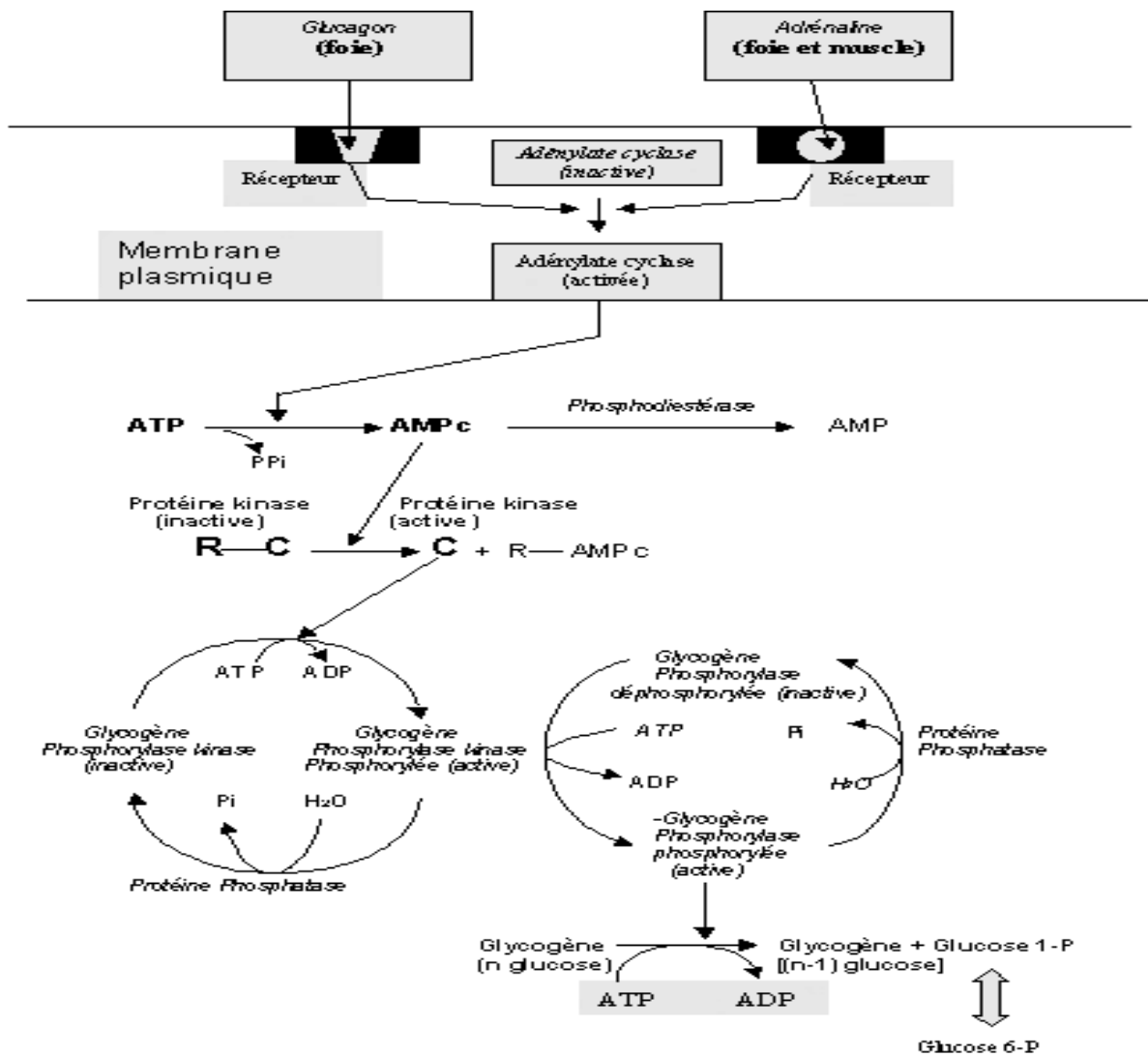
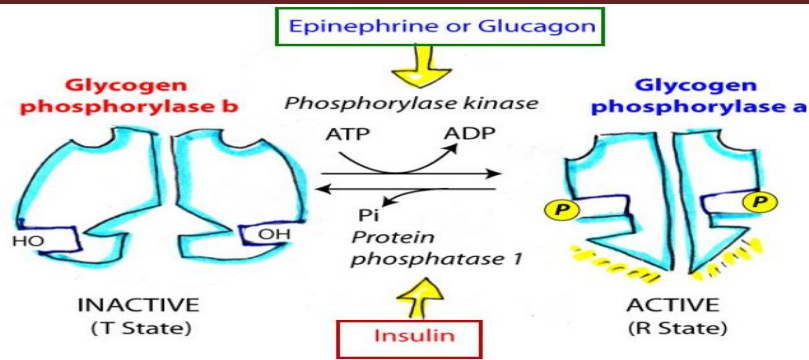


Figure 4 : Régulation hormonale de la dégradation du glycogène

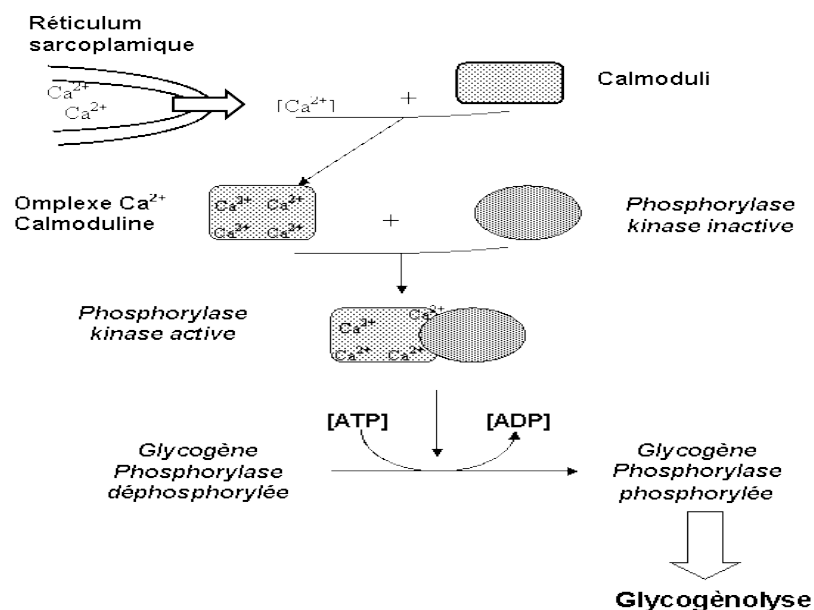


Malgré l'existence de ces multiples étapes dans la régulation, la glycogène phosphorylase atteint son pic d'activité en quelques minutes après fixation de l'hormone sur son récepteur spécifique membranaire.

Quand les taux d'adrénaline ou de glucagon diminuent à nouveau, l'hormone se dissocie du récepteur, il y a inhibition de la biosynthèse de l'AMPC et cette dernière se convertit en AMP par la phosphodiesterase. La diminution du taux de l'AMPC coupe la cascade de réactions d'activation. Les enzymes ayant été phosphorylées sont déphosphorylées par la protéine phosphatase.

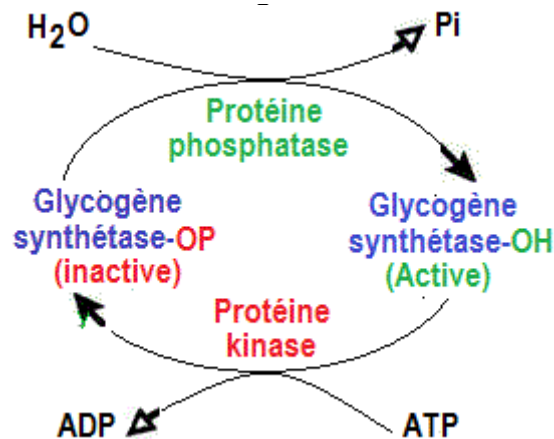
1.2. Régulation par le calcium

Il existe une autre voie de régulation mais de moindre importance, il s'agit d'une régulation par le Ca^{2+} . C'est un mécanisme très actif dans les muscles striés, il est déclenché par le relargage de grandes quantités d'ions Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique musculaire lors d'une contraction musculaire. Le mécanisme fait intervenir une petite protéine, la calmoduline, qui fixe 4 ions Ca^{2+} pour former un complexe calmoduline- Ca^{2+} actif. Ce dernier se comporte ensuite comme une sous-unité activatrice de la phosphorylase kinase calmoduline dépendante (**figure 4**) sans intervention de la phosphorylation par l'ATP. En présence d'une molécule d'ATP, la phosphorylase kinase phosphoryle la glycogène phosphorylase en passant de la forme inactive à la forme active. Ainsi la régulation par le calcium peut donc renforcer la régulation hormonale et améliorer la dégradation du glycogène surtout dans le cas où la demande en glucose est très importante.



1.1. Régulation hormonale de la biosynthèse du glycogène

La régulation de la biosynthèse du glycogène est assurée par la glycogène synthase qui existe sous deux formes : forme active (déphosphorylée) et forme inactive (phosphorylée). L'interconversion entre les deux formes est sous le contrôle d'une protéine phosphatase insulino-dépendante et de la protéine kinase A.



L'activation de la glycogène synthase est le résultat d'une série de réactions en cascade provoquées par l'insuline, qui est une hormone peptidique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Les molécules indispensables dans le mécanisme de la glycogénogénèse sont les suivantes :

a- Une protéine phosphatase : elle devient active par phosphorylation catalysée par une protéine kinase insulino-dépendante.

b- La phosphatase kinase mentionnée ci-dessus : elle est l'avant-dernière étape d'une série de réactions de phosphorylations initiées par la tyrosine kinase du récepteur catalytique de l'insuline.

c- Le récepteur catalytique de l'insuline, constitué de 4 sous unités protéiques reliées par des ponts disulfures et enchâssées dans la membrane de la cellule-cible. Ces 4 sous unités protéiques sont groupées en deux dimères (figure 5):

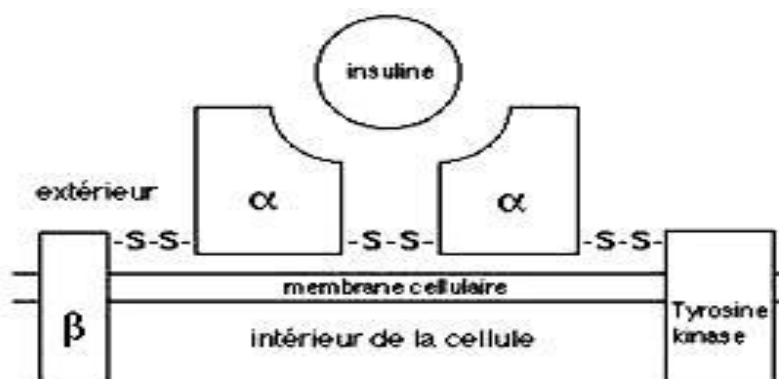


Figure 5 : Structure du récepteur de l'insuline

- Le dimère α_2 forme le domaine de fixation de l'hormone sur son récepteur et il se trouve à la surface de la membrane cellulaire.

- Le dimère β_2 possède sur chaque sous-unité, sur la face interne de la membrane, une tyrosine kinase.

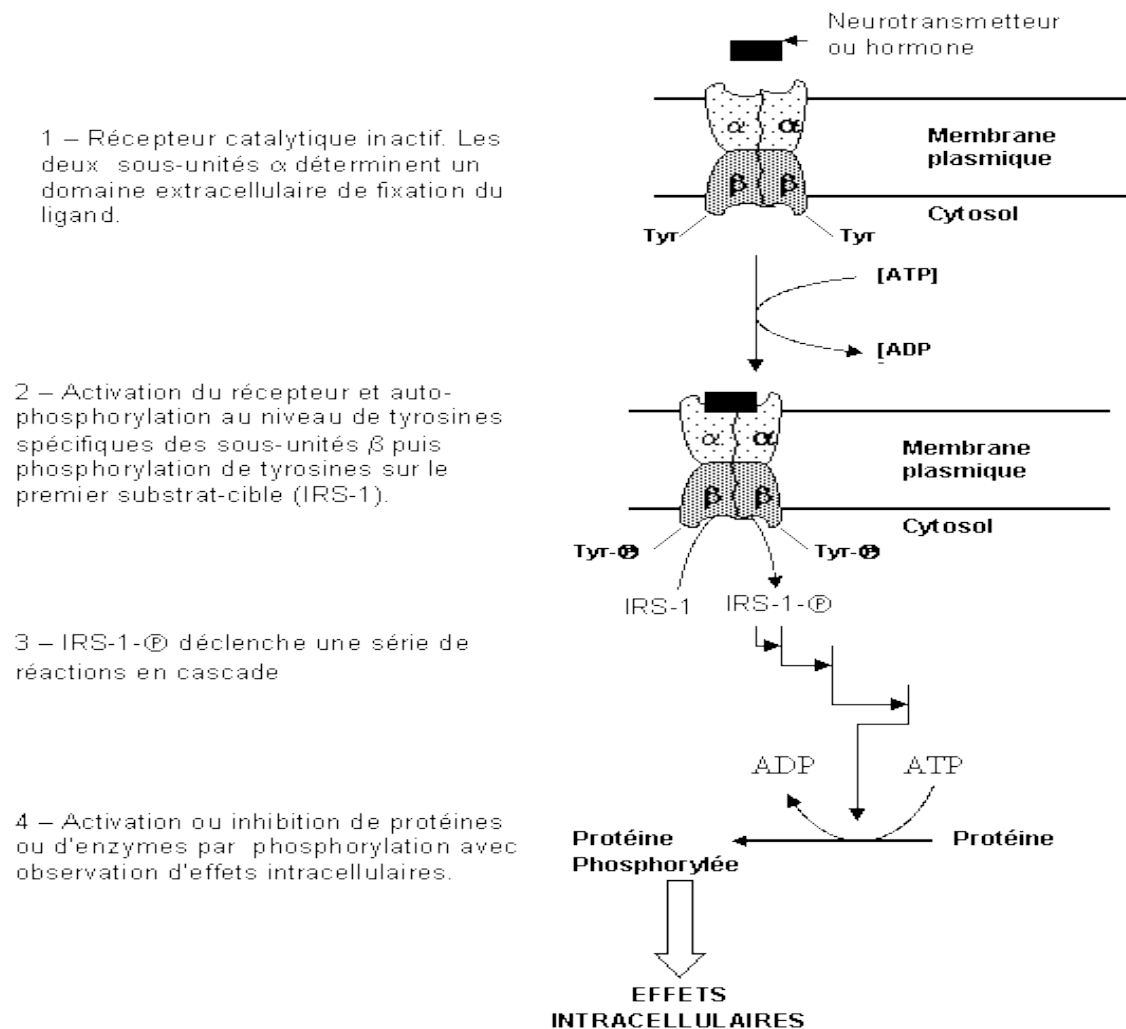


Figure 6 : Mécanisme d'activation de la protéine phosphatase par l'insuline.

Le mécanisme de l'activation de la glycogène synthase se résume ainsi :

- L'insuline se fixe sur son récepteur et forme un complexe récepteur-insuline. La tyrosine kinase du récepteur phosphoryle une tyrosine spécifique de chaque sous-unité β (autophosphorylation).
- La tyrosine kinase phosphoryle ensuite la tyrosine d'un premier substrat protéique appelé IRS-1 (Insulin receptor substrate 1). IRS-1-P va initier une série de réactions de phosphorylations en cascade dont la dernière étape est l'activation, par phosphorylation, d'une protéine phosphatase (dite insulino-dépendante).
- Cette dernière déphosphoryle la glycogène synthase (rendue inactive par phosphorylation par la protéine kinase A) et lui restitue son activité. La synthèse du glycogène est ainsi initiée ou relancée. La figure 6 montre le mécanisme de l'activation de la protéine phosphatase par l'insuline.
- L'extinction du signal viendra de la dissociation du complexe récepteur-insuline, qui entraîne la dissociation des deux types de chaînes du récepteur, ce qui permettra l'arrêt de l'activité enzymatique de la tyrosine protéine kinase et donc la rephosphorylation des protéines qui avaient été déphosphorylées.

III. Régulation réciproque de la dégradation et de la biosynthèse du glycogène

La régulation de la dégradation et celle de la synthèse du glycogène sont réciproquement coordonnées par les hormones. Elles sont sous le contrôle de deux enzymes :

- une protéine kinase A (AMPC dépendante) activée par le glucagon ou par l'adrénaline,
- et, une protéine phosphatase activée par l'insuline.

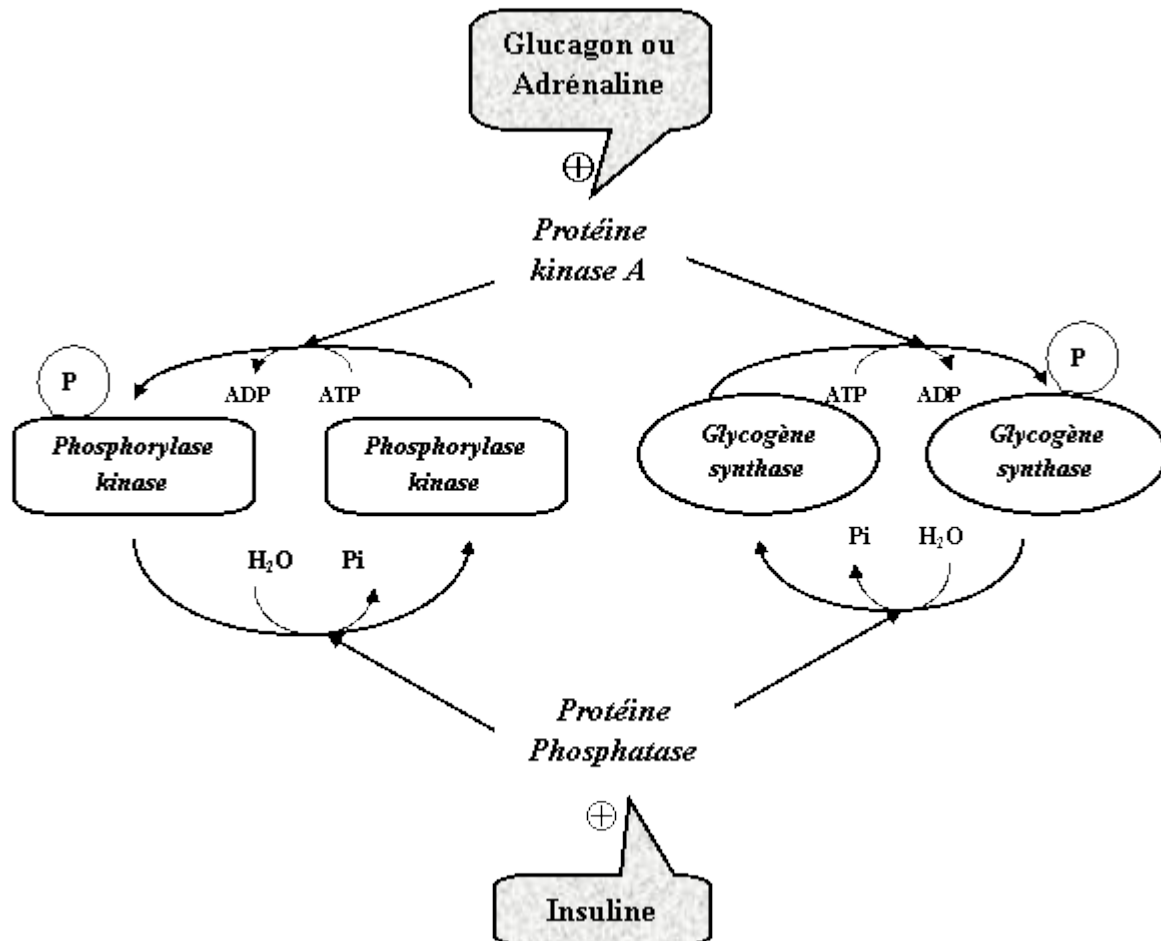


Figure 7 : Mécanisme de la régulation réciproque de la dégradation et de la biosynthèse du glycogène.

B/ Régulation réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse

I. Introduction

Certains tissus comme le cerveau, les globules rouges, la région médullaire du rein, le cristallin, la cornée de l'œil et le muscle en contraction rapide ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose. Seul le foie est capable d'assurer cette fonction par mobilisation du glycogène et par néoglucogenèse. Les réserves du foie sous forme de glycogène sont évaluées à 190 g. Les besoins journaliers en glucose sont estimés à 120 g pour le cerveau, 40 g pour le reste de l'organisme. Dans les fluides, circulent 20 g de glucose à l'état dissous. On en déduit que les réserves en glucose hépatique ne couvrent que les besoins d'un jour en l'absence d'alimentation glucidique.

Le glucose peut être synthétisé par la voie de la néoglucogenèse ou gluconéogenèse à partir de précurseurs non glucidiques comme le pyruvate, le lactate, le glycérol issu de la dégradation des triglycérides et des céto-acides provenant de la désamination des acides aminés glucoformateurs. La majeure partie du glucose néoformé (90 %) est synthétisée dans le foie et les 10 % restants dans les reins.

Les reins jouent ainsi un rôle mineur sauf dans le cas de jeûne prolongé où leur contribution devient très importante. La néoglucogenèse est activée dans le cas du jeûne et dans le diabète. En cas d'exercice physique pendant lequel le glucose musculaire est dégradé en lactate, la néoglucogenèse hépatique est stimulée ; pour retransformer le lactate, issu de la glycolyse musculaire, en glucose (**figure 8**).

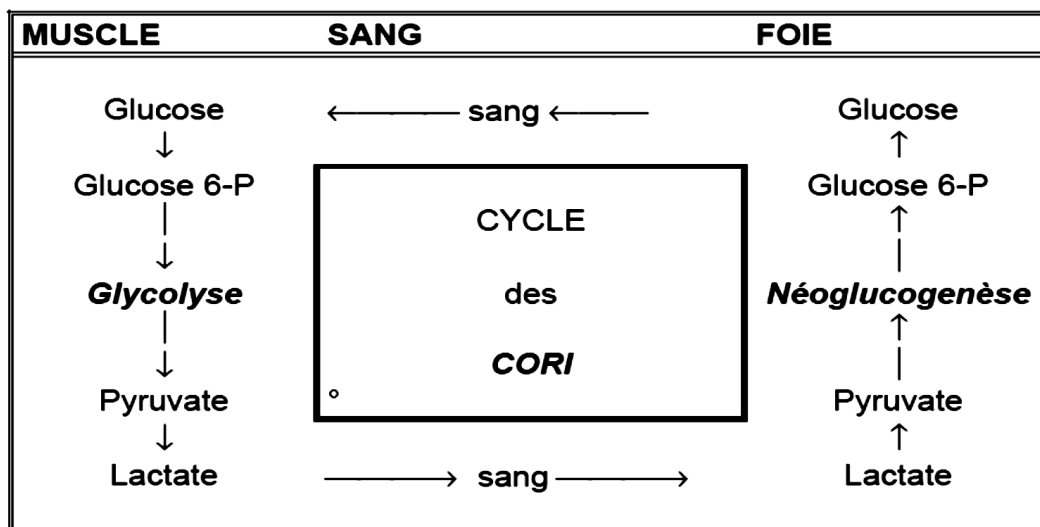


Figure 8 : Cycle des Cori

Bien que la néoglucogenèse soit habituellement définie comme la transformation du pyruvate en glucose et que la glycolyse soit la dégradation du glucose en pyruvate, la néoglucogenèse n'est pas l'inverse de la glycolyse. En effet, trois réactions de la glycolyse sont irréversibles et se situent au niveau des sites de contrôle.

La néoglucogenèse et la glycolyse sont deux voies métaboliques différentes, elles se déroulent dans le cytosol. La plupart des intermédiaires leur sont communs. La glycolyse est utilisée pour fournir de l'énergie tandis que la néoglucogenèse pour la synthèse du glucose. Dans ces conditions, les deux voies sont régulées de telle sorte que l'une est inhibée lorsque l'autre est active et vice versa. Le principal signal qui règle cette régulation est le rapport ATP/AMP.

La régulation réciproque est également assurée par le taux du fructose 2,6 biphosphate, ce dernier est un métabolite important, découvert en 1980, formé dans la cellule à partir du fructose 6P sous l'action de la phosphofructokinase 2. Il est déphosphorylé en F6P par la fructose 2,6 biphosphatase. Ces deux activités appartiennent à un complexe enzymatique bis-fonctionnel. L'équilibre entre les deux activités du complexe

(et par conséquent le taux cellulaire du F2,6 biP) est assuré par le glucagon. La transduction se fait par l'intermédiaire de l'AMPc comme second messager et par l'intermédiaire de la protéine kinase A.

Il existe deux types de régulation : la régulation allostérique et la régulation hormonale :

1. Régulation allostérique

Compte tenu du fait que la néoglucogénèse et la glycolyse utilisent des séquences de réactions fonctionnant en sens inverse, elles font l'objet d'une régulation allostérique efficace qui fait intervenir deux couples d'enzymes :

* Phosphofructokinase 1/Fructose 1,6- bisphosphatase 1 (PFK1/FBP1) (**figure 9**)

* et, Pyruvate déshydrogénase/Pyruvate carboxylase (PDH/PC).

- Lorsque le rapport ATP/AMP est très faible, il indique que pratiquement tout l'ATP est utilisé. La cellule a besoin de produire de l'ATP. La glycolyse et la phosphorylation oxydative doivent alors fonctionner activement pour satisfaire les besoins en ATP.

- En revanche, si ce rapport est élevé les besoins en ATP et en précurseurs biosynthétiques sont satisfaits. La glycolyse ralentit et l'excès du pyruvate est retransformé en glucose et la néoglucogénèse est alors activée.

1.1. Phosphofructokinase 1 /Fructose 1,6 bisphosphatase 1 (PFK1/FBP1)

- Si le niveau d'AMP est élevé, il y a activation de la phosphofructokinase 1 (PFK1) en stimulant la glycolyse et inhibition de la fructose -1,6-bisphosphatase (FBP1) en ralentissant la néoglucogénèse.

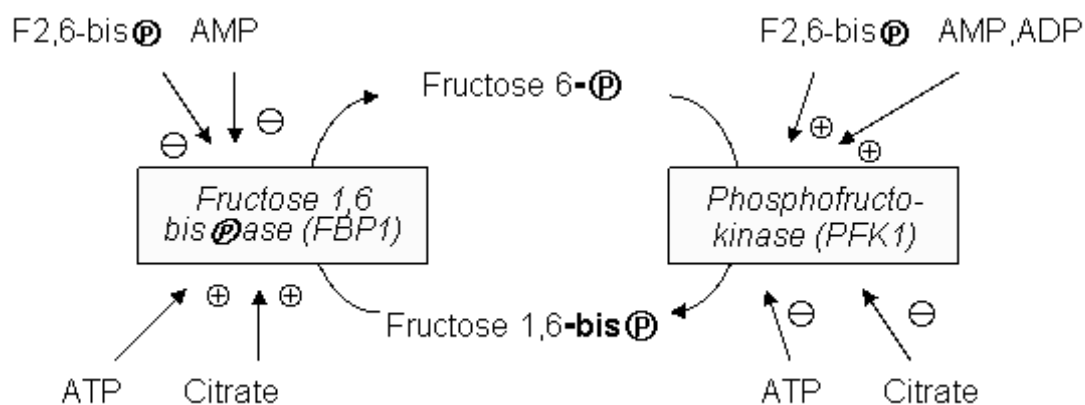


Figure 9 : Régulation allostérique de la glycolyse et de la néoglucogénèse [Phosphofructokinase 1/Fructose 1,6- bisphosphatase 1 (PFK1/FBP1)]

- Inversement lorsque les concentrations en ATP et en citrate sont très élevées, la glycolyse ralentit. Ce ralentissement est assuré par l'inhibition de la phosphofructokinase 1 (PFK1) par l'excès d'ATP et de citrate. Parallèlement la fructose-1,6-bisphosphatase 1 (FBP1) est activée et la néoglucogénèse est stimulée. Ces

enzymes sont considérées comme les sites principaux de contrôle de ces deux voies. Un effecteur positif de PFK1 devient simultanément un effecteur négatif de FBP1 et vice versa, Ainsi se trouve réalisée une régulation coordonnée des deux voies par le même métabolite

1.2. Pyruvate déshydrogénase /Pyruvate carboxylase (PDH/PC)

La pyruvate déshydrogénase et la pyruvate carboxylase constituent le deuxième couple d'enzymes réciproquement régulées affectant la glycolyse et la néoglucogénèse. Ces deux enzymes sont mitochondriales (**figure 10**).

- En cas de besoin en ATP, le fructose-1,6-bisphosphate stimule la pyruvate kinase pour produire du pyruvate indispensable à la formation de l'acétyl-CoA en présence de la pyruvate déshydrogénase qui favorise le cycle de Krebs.

- En cas d'excès d'ATP, il y a ralentissement du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative, le citrate et l'acétyl-CoA s'accumulent. L'acétyl-CoA en excès devient un effecteur négatif de la pyruvate déshydrogénase mais un activateur de la pyruvate carboxylase. Le pyruvate est alors transformé en oxaloacétate, ce qui engage ses carbones dans la néoglucogénèse plutôt que dans le processus de production de l'ATP.

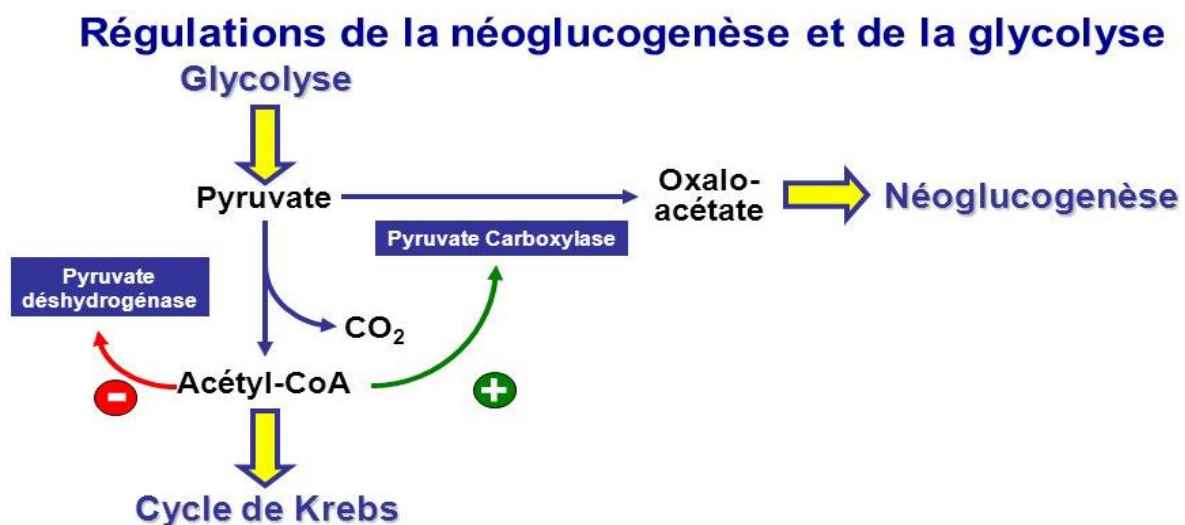


Figure 10 : Régulation allostérique de la glycolyse et de la néoglucogénèse.
[Pyruvate déshydrogénase /Pyruvate carboxylase (PDH/PC)]

2. Régulation hormonale

Dans cette régulation, le foie joue un rôle fondamental qui est de maintenir le taux du glucose sanguin. La régulation réciproque de la glycolyse et de la néoglucogénèse est assurée par le taux du fructose 2,6 biphosphate (F2,6 biP), ce métabolite est un effecteur allostérique positif de la phosphofructokinase1 (PFK1) et négatif de la fructose 1,6-bisphosphatase1 (FBP1). En concentration suffisante, le fructose 2,6 Biphosphate active par ce biais la glycolyse pendant qu'il inhibe la néoglucogénèse.

Par le jeu d'interconversion d'une forme dans l'autre pour chacune des enzymes du complexe, la régulation hormonale réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse est efficacement assurée dans les cellules hépatiques sous l'action du glucagon et de l'adrénaline d'une part et de l'insuline d'autre part (**figure11**).

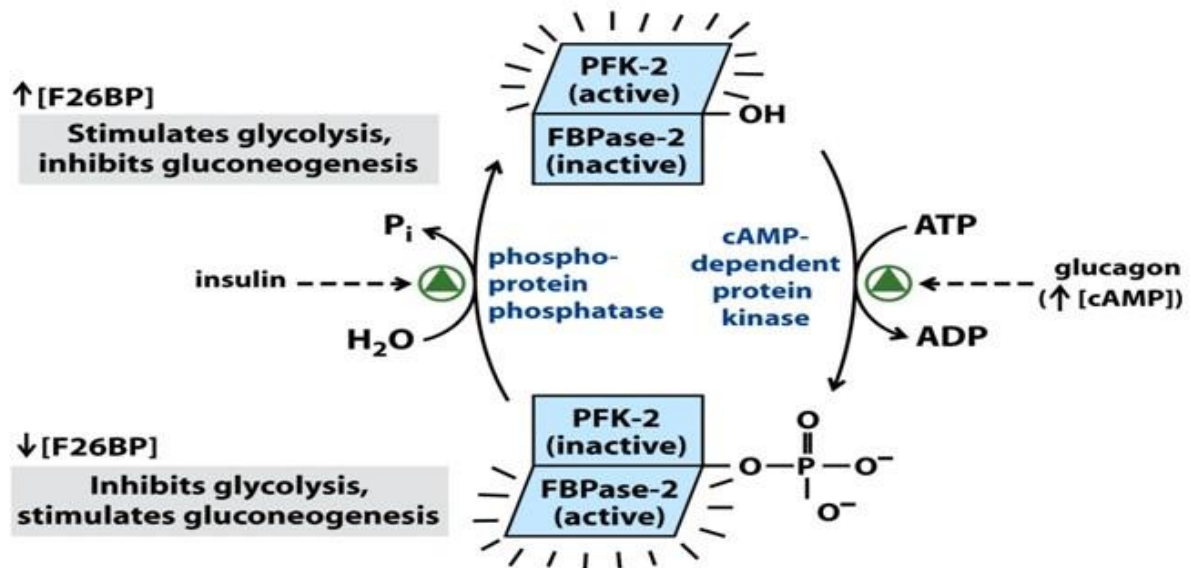


Figure 11 : Régulation hormonale de la néoglucogenèse et de la glycolyse

- En cas d'hypoglycémie, il y a sécrétion du glucagon, après formation du complexe hormone-récepteur hépatique, ce dernier active l'adénylate cyclase qui catalyse l'ATP en AMPc. Après augmentation de la concentration en AMPc, ce second messager active alors une protéine kinase A AMPc dépendante qui phosphoryle la PFK2 en présence d'une molécule d'ATP et devient inactive sous forme phosphorylée, ce qui arrête la formation du F2,6 Biphosphate. La diminution de la concentration de ce métabolite entraîne une inhibition de la glycolyse. En même temps, la même protéine kinase A, par phosphorylation, stimule l'activité de la FBP2 qui permet la déphosphorylation du F2,6biP en F6P. La baisse de la concentration en F2,6biP active la néoglucogenèse.

- En cas d'hyperglycémie, il y a sécrétion de l'insuline, qui par ses réactions en cascade, conduit à l'activation, par phosphorylation, d'une protéine phosphatase insulino-dépendante. Cette dernière permet la déphosphorylation à la fois :

- * de la PFK2 qui passe de la forme inactive à la forma active ;
- * et, de la FBP2 qui passe de la forme active à la forme inactive.

La PFK2 permet la phosphorylation du F6P en F2,6biP et l'augmentation de la concentration en F2,6diP stimule la glycolyse tout en inhibant la néoglucogenèse.

Dans les mêmes conditions la protéine kinase A peut aussi phosphoryler la pyruvate kinase hépatique qui devient inactive. Le phosphoénolpyruvate n'est plus converti en pyruvate mais remonte la voie de la néoglucogenèse.

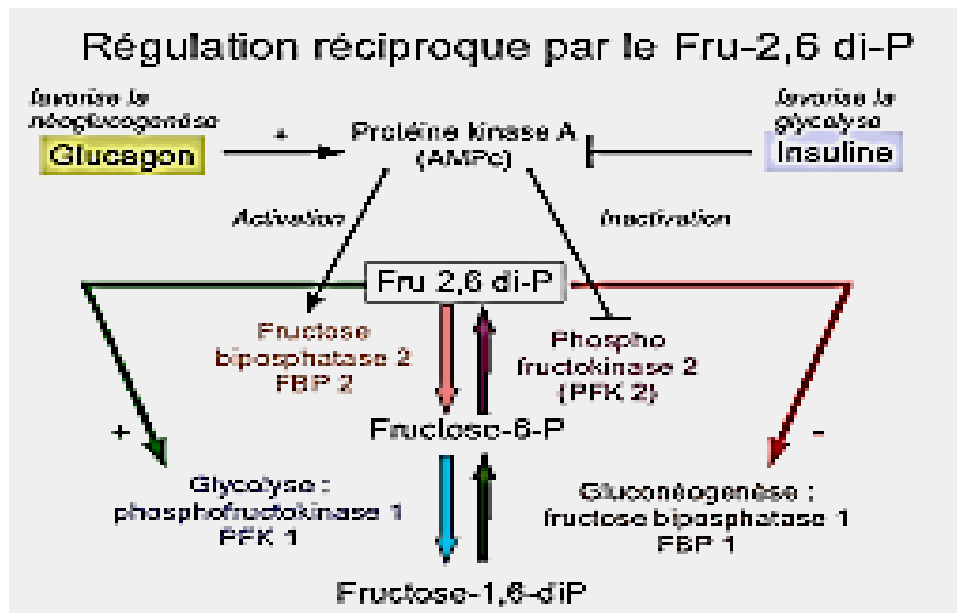


Figure 12 : Régulation coordonnée hormonale de la néoglucogenèse et de la glycolyse

C / Régulation de la glycémie

I/ Introduction

La glycémie est la concentration sanguine en glucose et elle est mesurée par la quantité de glucose par litre de sang. Malgré un apport irrégulier de glucose par l'alimentation et une utilisation variable au cours d'une journée par les cellules, son taux reste à peu près constant : compris entre 0,80 et 1,10 g/l chez une personne en bonne santé. La glycémie est donc un système réglé dont la valeur oscille autour d'une valeur de référence. Ceci est permis par un système de régulation qui assure l'homéostat glycémique (la constance glycémique).

La régulation de la glycémie est la résultante d'un équilibre entre principalement l'action de l'hormone hypoglycémiant (insuline) et celle de l'hormone hyperglycémiant (glucagon). Tout système de régulation comprend un **système à régler** (ex : maintien de la glycémie à une valeur référence voisine de 1g/L) et un **système réglant**. La variation du paramètre à régler déclenche automatiquement une réaction du système réglant afin de revenir à une valeur de référence. On dit que le système est **auto-régulé** (figure 13).

Le système réglant comporte :

- un système de **capteurs** d'informations (détecteur des écarts) constitué des cellules α et β des îlots de Langerhans.
- un système de **messagers hormonaux** (insuline et glucagon). Toute variation de l'une ou de l'autre est automatiquement corrigée par une variation de l'hormone antagoniste, engendrant une autorégulation par réaction négative.

- un système **effecteur** permettant de corriger les écarts. Ce système comprend le foie, les muscles et le tissu adipeux.

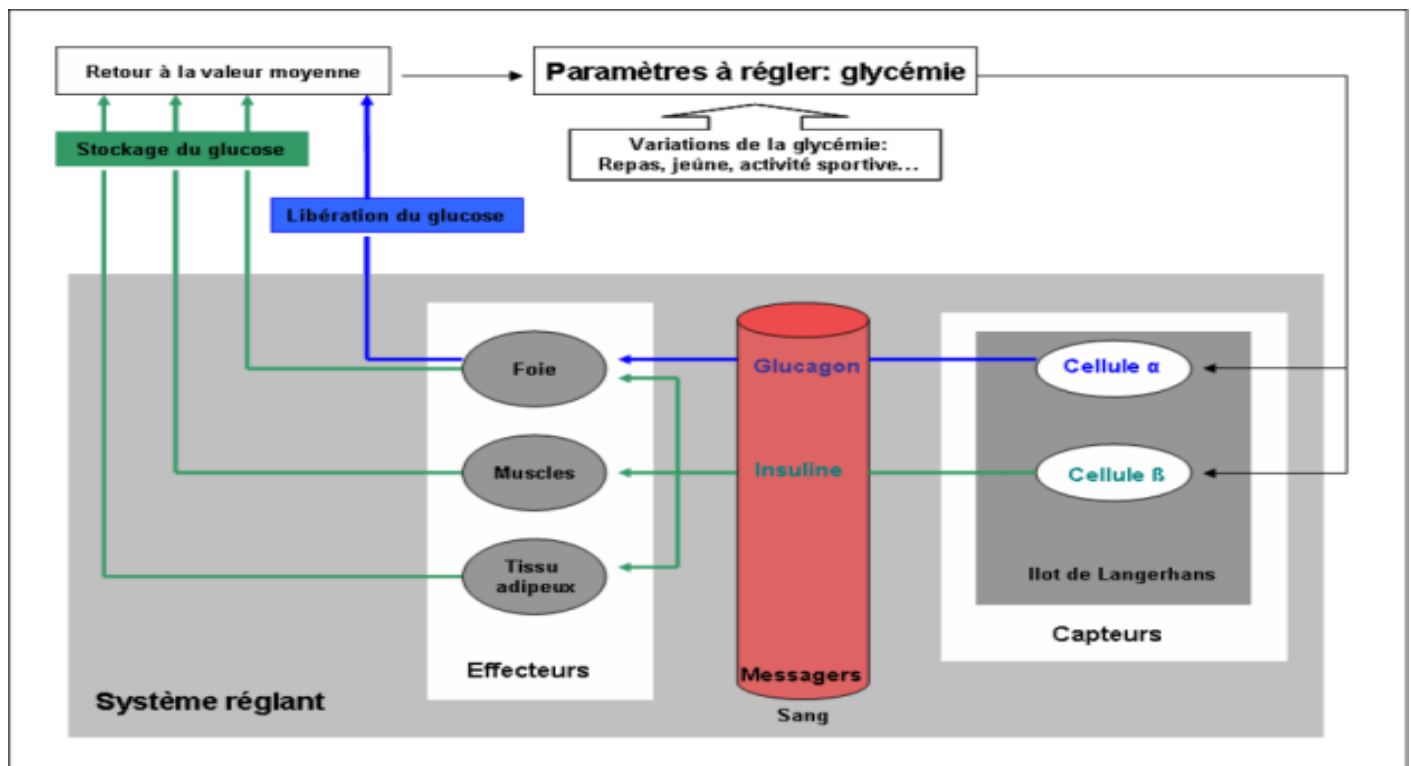


Figure 13 : Schéma de la glycémie, un système auto-régulé

Le glucose joue un rôle capital dans l'organisme : c'est un substrat catabolique servant au fonctionnement de l'ensemble des cellules de l'organisme dont les muscles, le cerveau et les hématies. La régulation de la glycémie est contrôlée pour maintenir un apport énergétique constant à tous les organes. Elle est régulée par l'insuline, le glucagon, l'adrénaline, le cortisol en période de stress et l'hormone de croissance.

Ces hormones sont des messagers primaires qui se fixent sur leur récepteur et activent, par l'intermédiaire de diverses cascades de transduction, les voies métaboliques impliquées dans la régulation de la glycémie (catabolisme et anabolisme).

II/ Rôle des organes dans la régulation de la glycémie

1. Organes effecteurs de la régulation de la glycémie (figure 15)

1.1. Foie

Le **foie** a un rôle fondamental dans la régulation de la glycémie car il est capable de **stocker** et de **redistribuer** d'importantes quantités de glucose dans l'organisme.

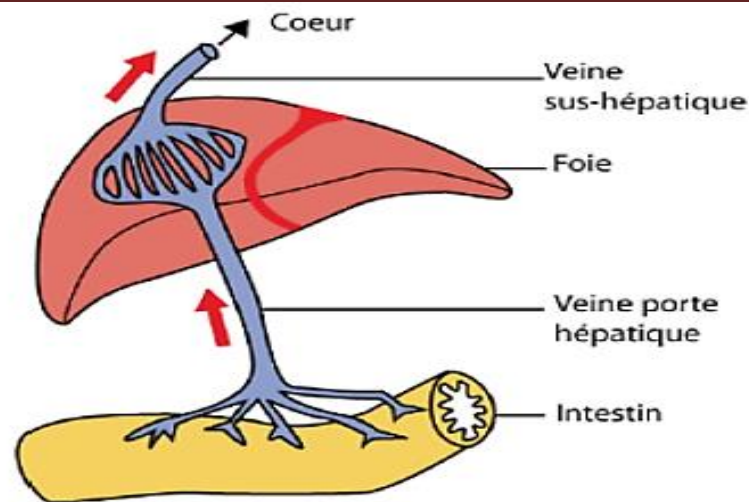


Figure 14 : Transport du glucose

Via la veine porte hépatique, le foie reçoit le glucose issu de l'alimentation. L'une de ses fonctions est de réguler la glycémie en synthétisant du glycogène ou des lipides (acides gras et glycérol) après un apport alimentaire important (repas copieux) et de libérer du glucose pendant des périodes de jeûne, afin que la glycémie reste constante et égale à sa valeur normale (entre 0.8 et 1 g/l) (**Tableau I**).

Tableau I : Variations de la glycémie

	Au niveau de la veine porte hépatique	Au niveau de la veine sus hépatique
Après une période de jeûne de quelques heures	0,85	0,9 à 1,05
Après un repas	2,5 ou plus	0,9 à 1,2

Pour ce faire, le foie régule la production et la mise en réserve du glucose grâce à 3 voies métaboliques :

- La glycogénogenèse est une voie de synthèse du glycogène qui permet le stockage du glucose dans le foie sous forme de glycogène.
- La glycogénolyse est une voie d'hydrolyse du glycogène qui libère le glucose et permet la phosphorylation du glucose sous forme de glucose-6-phosphate, par dégradation du glycogène.
- La **néoglucogenèse** : lorsque les réserves sont épuisées ; le foie est capable de synthétiser du glucose à partir de composés non glucidiques et protéger ainsi l'organisme et surtout le système nerveux central contre les effets de l'hypoglycémie. Ces composés sont : le glycérol provenant de la dégradation des triglycérides (lipolyse) ; les acides aminés glucoformateurs par dégradation de protéines (alanine ; valine....) et l'acide lactique en provenance des muscles.

1.2. Tissu adipeux : Le tissu adipeux est le 2ème réservoir de stockage glucidique de l'organisme, lorsque la glycémie augmente ; la lipogenèse devient l'activité principale du tissu adipeux; l'excès d'ATP

entraîne une accumulation de glucose mais également des intermédiaires de son métabolisme qui seront dirigés à la synthèse des triglycérides :

- Les molécules d'acétyl CoA s'unissent pour former les acides gras.
- Le glyceraldéhyde-3-P fournit le glycérol indispensable à l'estérification des acides gras pour être stockés sous forme de triglycérides.

1.3. Muscle :

Le muscle est capable également de mettre en réserve le glucose sous forme de glycogène ; mais la dégradation musculaire n'aboutit pas directement au glucose libre mais uniquement à l'acide lactique car absence de glucose-6- phosphatase.

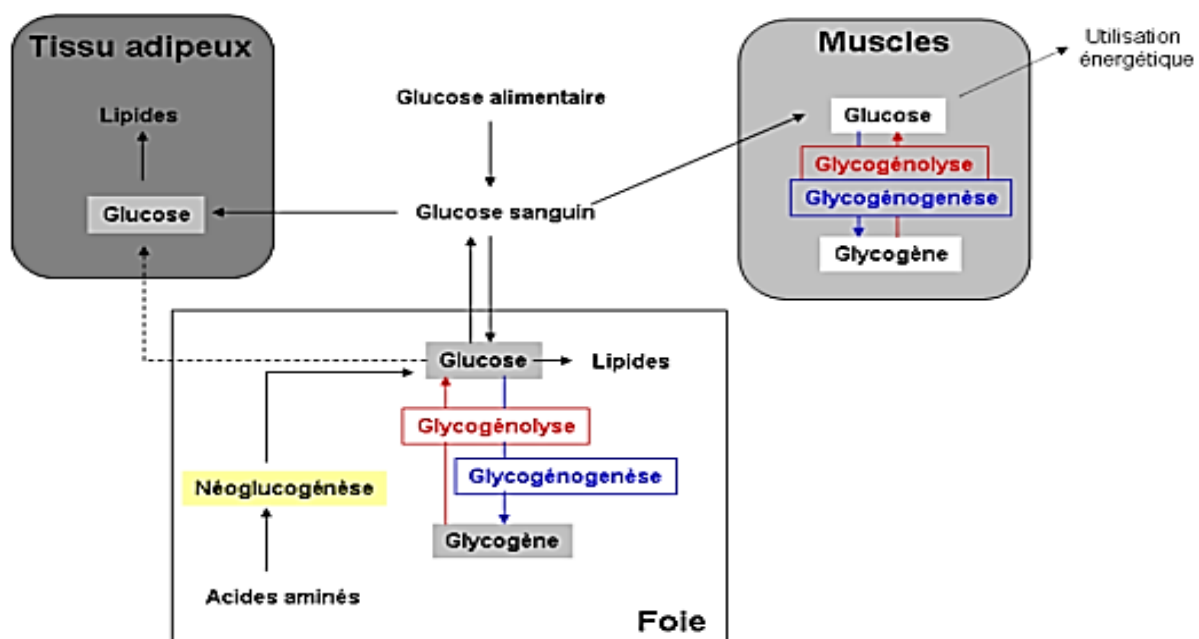


Figure 15 : Rôle du foie dans la régulation de la glycémie et inter-connexion avec les muscles et le tissu adipeux.

1.4. Rein

Le rein contribue donc, dans une moindre mesure, au maintien de la glycémie, il n'intervient que dans des circonstances pathologiques. Normalement, il absorbe tout le glucose filtré par le glomérule au niveau du tubule pour une glycémie < 1,8g/l = seuil rénal de glucose. Au-delà de ce seuil, le glucose est excrété dans les urines.

2. Pancréas, organe clé de la régulation de la glycémie

La régulation de la glycémie autour d'une valeur consigne nécessite une lecture permanente de ce paramètre, il est donc indispensable de posséder de bons capteurs sensibles à ces variations de glycémie. Ces capteurs sont dans le pancréas : les îlots de Langerhans et plus particulièrement les cellules β et α . Le pancréas détecte le taux de glucose et réagit en déversant dans le milieu intérieur 2 hormones:

- les cellules α à la périphérie qui sécrètent le glucagon ;
- les cellules β au centre qui sécrètent l'insuline.

Les cellules α et β du pancréas détectent/captent la glycémie circulante par le sang traversant le pancréas. Elles comparent la valeur de la glycémie circulante à la valeur de consigne et elles modifient les sécrétions d'insuline et de glucagon en conséquence. Le glucagon et l'insuline sont sécrétés en permanence mais leur concentration varie).

III. Action des hormones

Selon qu'elles soient hyperglycémiantes ou hypoglycémiantes, les hormones mises en jeu n'agissent pas de la même manière, ni au même moment.

1. Insuline

L'insuline favorise le stockage du glucose et la diminution de sa concentration dans le sang : c'est une hormone hypoglycémiante. Au niveau de ses cellules-cibles : hépatocytes, adipocytes et cellules musculaires, l'insuline favorise la glycogénogénèse, la glycolyse et inhibe la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Elle stimule également la captation des acides gras par le tissu adipeux et leur conversion en triglycérides dans le foie: lipogénèse. Elle diminue la lipolyse du tissu adipeux et la cétogénèse hépatique.

2. Hormones hyperglycémiantes

2.1. Intervenant au court terme

2.1.1. Adrénaline

Les cellules cibles de l'adrénaline sont les hépatocytes et les cellules musculaires. La sécrétion de l'adrénaline est essentiellement nerveuse (sympathique). Elle entraîne une consommation du glycogène en favorisant la glycogénolyse et en inhibant la glycogénogénèse au niveau du foie. Il se produit donc une libération de glucose dans le sang. Elle stimule aussi la néoglucogénèse et entraîne une lipolyse majeure au niveau du tissu adipeux.

2.1.2. Glucagon

Le glucagon a pour cible les cellules hépatiques, ses effets s'opposent à ceux de l'insuline :

- Mobilisation des substrats énergétiques stockés dans le foie et dans le tissu adipeux.
- Hyperglycémiant par stimulation de la glycogénolyse ; néoglucogénèse hépatique et inhibition de glycogénèse.
- Favorise la lipolyse et la protéolyse.

2.2. A long terme

2.2.1. Glucocorticoïdes : cortisol

Le cortisol est une hormone stéroïde hyperglycémiant, qui agit en cas de jeûne prolongé. Il active dans le foie, les enzymes de la néoglucogenèse permettant de produire du glucose qui sera libéré dans le sang, afin d'augmenter la glycémie. Au niveau du tissu adipeux, il inhibe l'entrée de glucose et active la lipolyse.

Il favorise la production de glucose à partir de substrats non glucidiques, des acides aminés et de l'oxydation des acides gras via la formation de corps cétoniques pour maintenir une glycémie constante.

2.2.2. Hormone de croissance

Elle stimule la néoglucogenèse, la sécrétion du glucagon et elle entraîne une lipolyse.

2.2.3. Hormones thyroïdiennes

Leur action hyperglycémiant est beaucoup plus faible que celle des autres ; néanmoins elles stimulent la glyco-génolyse mais surtout l'absorption intestinale du glucose.

2.2.4. Adrénocorticotrophine (ACTH)

Elle est hyperglycémiant par stimulation de sécrétion de cortisol mais également par stimulation de la lipolyse périphérique et de la néoglucogenèse.

IV. Schéma global de la régulation glycémique (figure 16)

1. Régulation de la glycémie après un repas

Après un repas, le glucose ingéré se retrouve dans le sang. Souvent, il y a un excès de glucose = hyperglycémie (apport alimentaire plus important que la consommation cellulaire). L'excès de glucose est alors stocké, ce qui permet à la glycémie de retrouver rapidement sa valeur de 1 g/l. Le stockage se fait sous forme :

- de glycogène dans les cellules hépatiques et musculaires par l'intermédiaire d'enzymes spécialisées ;
- de lipides simples dans le tissu adipeux.

2. Régulation de la glycémie à distance d'un repas

Entre les repas, il n'y a plus d'apports alimentaires de glucose. Toutefois la glycémie est maintenue constante.

- Ce sont les cellules du foie qui libèrent du glucose dans la circulation sanguine : le glucose provient essentiellement de la dégradation du glycogène hépatique (glyco-génolyse) : les cellules hépatiques sont les seules cellules effectrices dans ce cas.

- Les cellules musculaires dégradent également le glycogène mais elles ne possèdent pas l'enzyme qui permet la libération du glucose dans le sang : le glucose sert uniquement pour couvrir leurs propres besoins.

3. Régulation de la glycémie lors du jeûne court

- Les hormones hyperglycémiantes sont sécrétées en excès.
- La glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatiques s'intensifient.
- Le glucose est orienté de façon préférentielle vers cerveau, le reste de l'organisme utilise des acides gras libres et des corps cétoniques.

4. Régulation de la glycémie lors du jeûne prolongé

- La néoglucogenèse s'intensifie.
- Le cerveau devient capable d'utiliser les corps cétoniques.

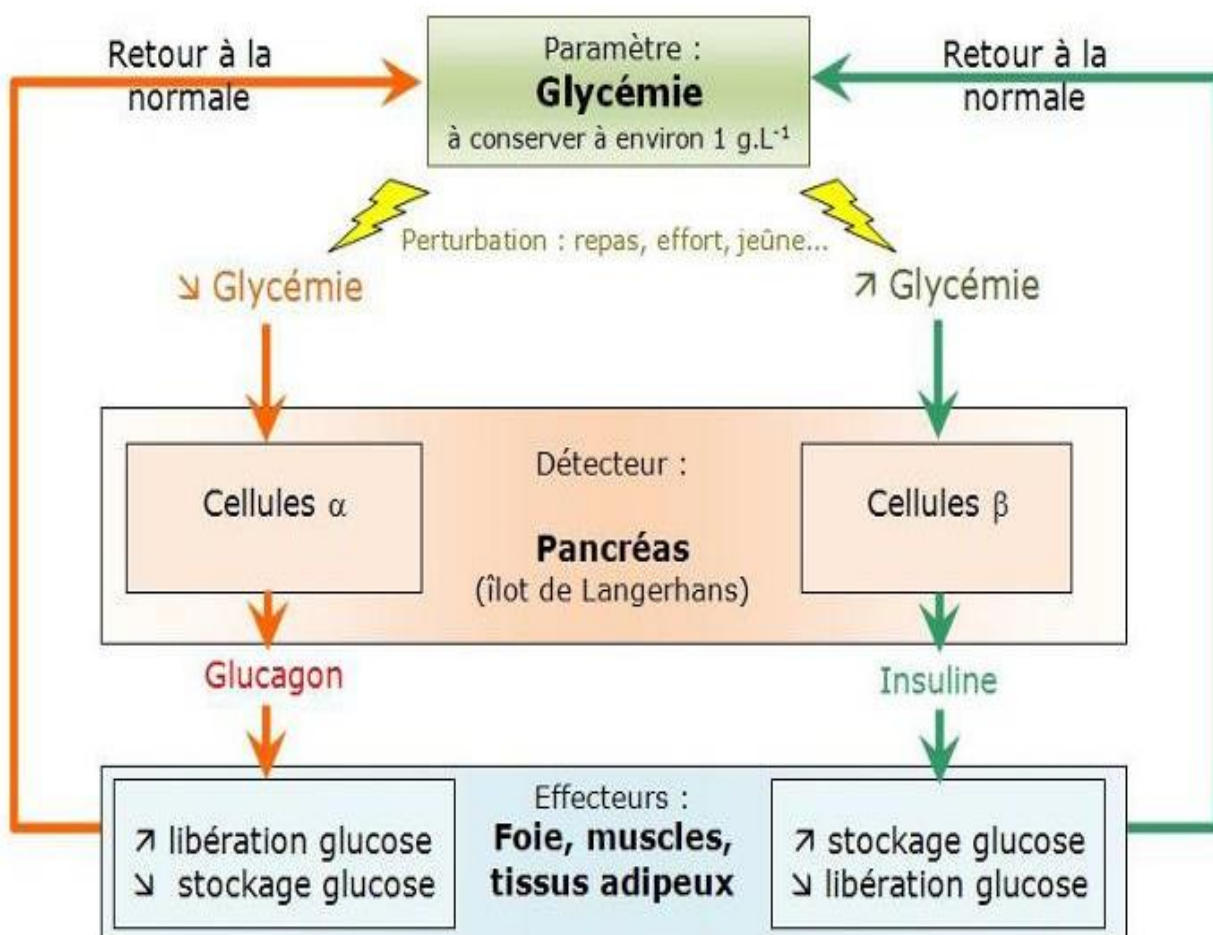


Figure 16 : Schéma de la régulation de la glycémie