

Chapitre VII : Métabolisme glucidique

Objectifs du cours

1. Définir la régulation de la glycémie
2. Décrire la biosynthèse de l'insuline
3. Décrire le mécanisme de sécrétion de l'insuline
4. Décrire les récepteurs et mécanismes d'action de l'insuline
5. Connaître les pathologies

1-Régulation de la glycémie

Les cellules sont le siège d'échanges permanents entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire ce qui leur permet de puiser dans leur environnement les éléments nécessaires à leur physiologie et à leur métabolisme et d'y rejeter déchets et produits de sécrétion divers avec pour conséquence de modifier également les caractéristiques physiques et chimiques du milieu intérieur.

Or, le fonctionnement cellulaire s'accommode mal de ces changements et il est donc indispensable que des mécanismes régulateurs assurent le maintien d'un certain nombre de paramètres biologiques qui ne peuvent varier que dans des limites extrêmement strictes et qui, pour cette raison, sont qualifiés de constantes homéostasiques.

La glycémie ou teneur en sucre du sang est l'une de ces constantes homéostasiques. Il s'agit essentiellement de glucose et sa concentration moyenne oscille autour de $0,80 \text{ g.l}^{-1}$ avec des minima et des maxima qui, selon les individus et les moments de la journée peuvent atteindre $0,65 \text{ g.l}^{-1}$ et $1,20 \text{ g.l}^{-1}$, tout écart supplémentaire entraînant une hypoglycémie ou une hyperglycémie qui, si elle se prolonge, peut être mortelle.

Les principales hormones d'origine pancréatique sont au nombre de trois:

- **l'insuline**: synthétisée par les cellules β , qui est une hormone hypoglycémiante.
- **le glucagon**: synthétisée par les cellules α , est une hormone hyperglycémiante. C'est un facteur antagoniste de l'insuline. Il agit en stimulant la glycolyse hépatique. On parle alors d'hormone du jeûne.
- **la somatostatine**: synthétisée par les cellules δ , qui est aussi une hormone hyperglycémiante.

Ces hormones n'agissent pas seulement sur le métabolisme glucidique mais exercent également une profonde influence sur le métabolisme des lipides et des protéides. Une perturbation majeure de leur production ou de leur équilibre dynamique, telle que le diabète type 2, va donc avoir des retentissements très généraux et concerner l'ensemble du métabolisme.

1-2- L'insuline

C'est une hormone hypoglycémiante, sécrétée sous forme de pré-pro-insuline, très rapidement convertie en pro-insuline.

La pro-insuline possède 86 acides aminés. Elle est formée de deux chaînes A et B reliées par le peptide C, ou peptide de connexion, qui permet la plicature de la molécule et la formation de trois ponts disulfures. À la fin de sa synthèse, la pro-insuline est clivée par phénomène enzymatique et libère l'insuline: polypeptide de 51 acides aminés conservant les deux chaînes, A (20 acides aminés) et B (30 acides aminés), liées entre elles par deux ponts disulfures et le peptide C en quantité équimolaire (fig. 42).

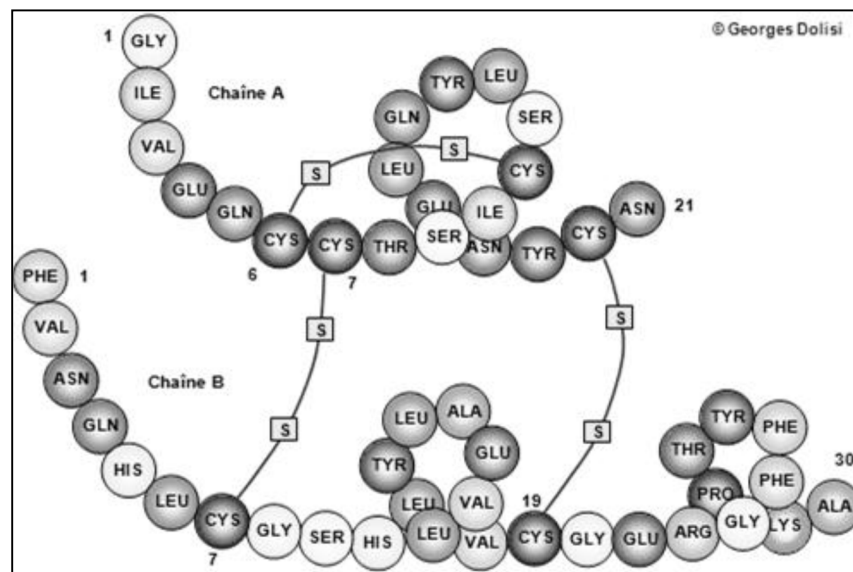


Figure 42 : Schéma de la molécule d'insuline (Malardé, 2012).

L'insuline est stockée dans les cellules β pancréatiques, dans lesquelles le glucose pénètre par le transporteur GLUT2 avant phosphorylation par une glucokinase. Ces cellules sont donc considérées comme le détecteur de glucose. Le signal déclenchant la sécrétion d'insuline est l'augmentation du calcium ionisé dans le cytoplasme de ces cellules.

Les cellules β sont capables d'adapter l'intensité de la sécrétion proportionnellement à l'intensité du stimulus qu'elles reçoivent. Le glucose est le stimulus physiologique le plus important, mais d'autres nutriments comme les acides aminés, les corps cétoniques ou d'autres sucres peuvent également jouer ce rôle, essentiellement en l'absence de glucose.

L'augmentation du débit de la sécrétion d'insuline est le seul moyen de lutte contre l'hyperglycémie. La réponse sécrétoire est rapide, dans les secondes qui suivent le stimulus ; et inversement elle est aussi rapide à s'annuler quand le stimulus s'arrête.

Dès sa libération, l'insuline passe du pancréas vers les organes cibles, notamment le foie, les muscles et les tissus adipeux. Sa présence dans la circulation est très fugace. Elle se fixe ensuite sur des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire, récepteurs possédant une unité fonctionnelle enzymatique tyrosine kinase, absolument nécessaire à la transmission des effets biologiques. Une fois dans la cellule, elle favorise l'utilisation du glucose en stimulant l'activité de la glycolyse et du cycle des pentoses phosphates. Au niveau hépatique, elle inhibe la néoglycogénèse, elle favorise la lipogénèse aux dépens des glucides et l'anabolisme protéique.

1-2-1- Mécanisme de sécrétion de l'insuline

Le mécanisme de sécrétion de cette hormone lorsque la glycémie s'élève fait schématiquement intervenir une augmentation de l'utilisation de glucose par la cellule β -pancréatique, une production accrue d'ATP et une diminution du rapport ADP/ATP conduisant à la fermeture de canaux K^+ ATP-dépendants (fig. 43). Cela entraîne une dépolarisation cellulaire qui permet l'ouverture de canaux Ca^{2+} dépendant du voltage.

L'augmentation du calcium intracellulaire, de concert avec d'autres seconds messagers (AMPC), stimule la libération d'insuline. Le canal K^+ pancréatique dépendant de l'ATP est un hétéro-octamère formé de quatre sous-unités appelés Kir 6.2 (inwardly rectifying K^+ channel), le canal ionique proprement dit et de quatre sous-unités régulatrices appelées SUR 1 (sulfonylurea receptor), de la famille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette). C'est en se liant à ces sous-unités que les drogues de la famille des sulfonylurées (par exemple le tolbutamide ou le glibenclamide) utilisées dans le traitement du diabète de type 2 ferment le canal potassique et stimulent la sécrétion d'insuline. Inversement, le diazoxide en se liant à SUR 1 ouvre le canal potassique et inhibe la sécrétion d'insuline.

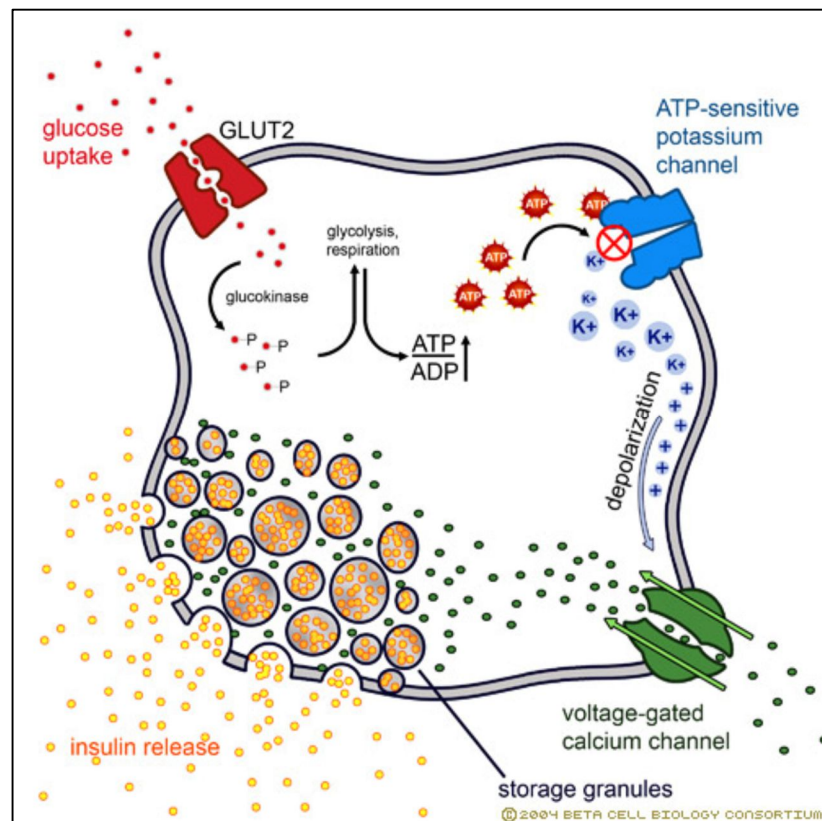


Figure 43: Mécanisme cellulaire de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (Magnan, 2008).

1-2-2- Mécanismes d'actions de l'insuline

L'insuline joue un rôle anabolique majeur au niveau de l'organisme, dans la mise en réserve et l'utilisation des substrats énergétiques, qu'ils soient glucidiques ou lipidiques: entrée de glucose, synthèse de glycogène et lipogenèse, inhibition de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de la lipolyse. Elle exerce également des fonctions pléiotropes sur le métabolisme protéique (augmentation de la synthèse et inhibition de la protéolyse), la croissance, le contrôle de l'apoptose et le développement (fig. 44). L'ensemble de ces effets résulte de la liaison de l'hormone à un récepteur spécifique présent à la surface de toutes les cellules de l'organisme, mais exprimé surtout dans ses trois tissus cibles, le foie, le muscle et le tissu adipeux.

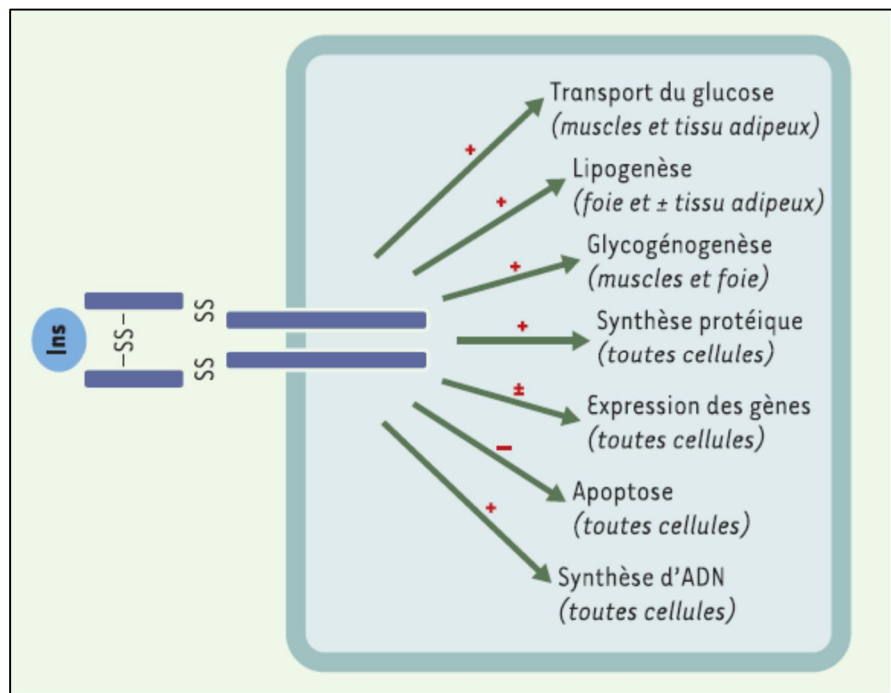


Figure 44 : Effets pléiotropes de l'insuline (Capeau, 2003).
 En se fixant sur son récepteur spécifique, l'insuline exerce ses effets dans de nombreux tissus, ses trois principaux tissus cibles étant le foie, le tissu adipeux et les muscles.

1-2-2-1-Récepteur de l'insuline

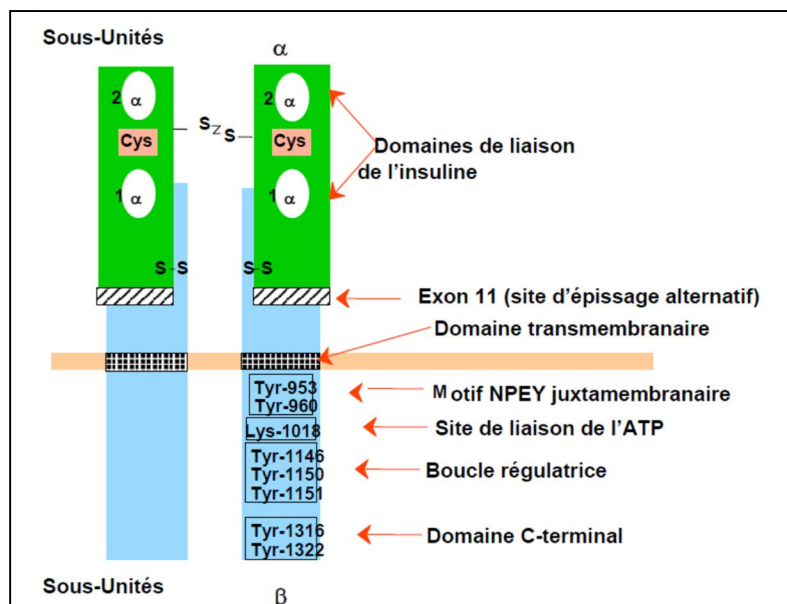


Figure 45: Le récepteur à l'insuline (Capeau, 2006).

Le récepteur à l'insuline, de type tyrosine kinase, est composé de deux sous-unités alpha (135 kDa) et de deux sous-unités beta (95 kDa), le tout lié par des ponts disulfures et formant un hétérodimère (fig.45). L'interaction hormone-récepteur entraîne une cascade de phosphorylations sur des résidus tyrosine, qui commence par l'autophosphorylation du récepteur et l'association avec son substrat majeur (IRS) (Insulin Receptor Substrate). Il s'ensuit une succession de phosphorylations sur différents substrats, dont la phosphatidylinositol 3-kinase (IP3K) et la protéine kinase B (PKB, également appelée Akt), qui stimulent la translocation d'un transporteur membranaire insulino-dépendant (GLUT) (GLUcose Transporteur), permettant l'entrée du glucose dans la cellule (fig. 46).

Le récepteur à l'insuline est présent à la surface de toutes les cellules, mais exprimé essentiellement dans ses tissus cibles (foie, muscle et tissu adipeux).

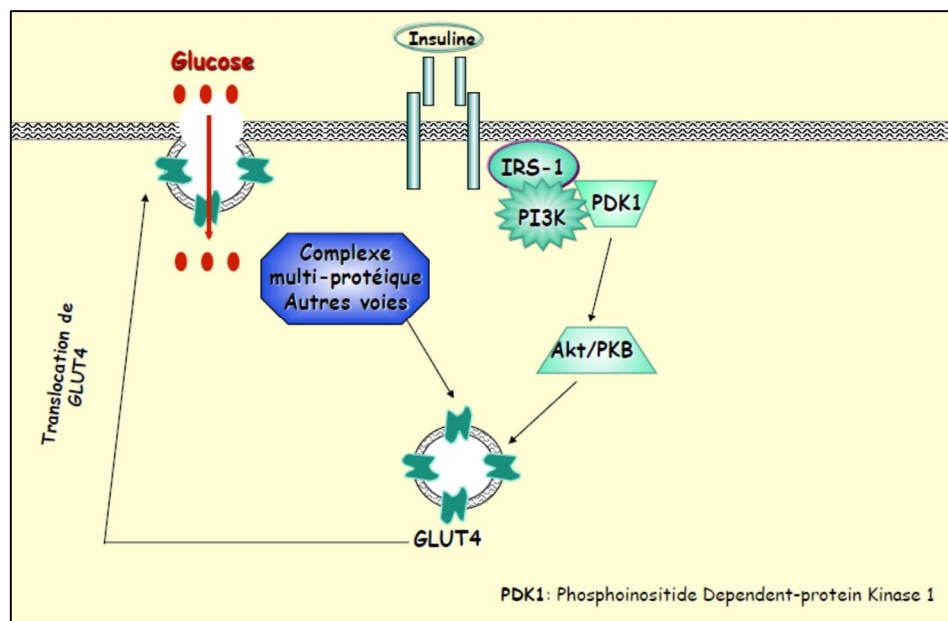


Figure 46: Voie du transport du glucose (Capeau, 2003).

2- Physiopathologie du Diabète

Le diabète est une pathologie chronique qui se caractérise par une hyperglycémie, c'est-à-dire un excès de sucre dans le sang, dont le taux à jeun est égal ou supérieur à 1,20 g/L de sang. Pour diagnostiquer un diabète, une prise de sang réalisée à jeun (depuis au moins huit heures) est nécessaire. Il s'agit de mesurer la glycémie. On pourra poser un diagnostic si cette glycémie à jeun est égale ou supérieure à 1,20 g/L est constatée lors de deux mesures successives.

Il existe deux principaux types de diabète: le diabète de type 1 et type 2.

2-1-Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 est dû à une sécrétion insuffisante, voire absente, de l'insuline par le pancréas. Il se développe principalement chez le sujet jeune (pendant l'enfance ou l'adolescence dans un cas sur deux) et c'est le moins fréquent des deux types de diabète.

La sécrétion insuffisante d'insuline par le pancréas est due à la destruction progressive des cellules bêta du pancréas, à l'origine de la production de cette hormone, ou des îlots de Langerhans eux-mêmes, dans lesquels ces cellules sont concentrées.

La cause de cette perte de production est une réaction anormale du système immunitaire à l'encontre des cellules bêta, ce qui va engendrer leur destruction et donc la diminution progressive de la sécrétion d'insuline jusqu'à son arrêt total.

Cette réaction, liée à une prédisposition génétique, pourrait aussi être déclenchée par des événements extérieurs comme des infections virales.

Ainsi, le risque de survenue d'un diabète de type 1 est plus important lorsqu'un parent proche, comme le père ou la mère, présente déjà un diabète de type 1.

La survenue d'un diabète de type 1 nécessite :

- des facteurs génétiques prédisposants;
- des facteurs déclenchants ;
- le développement du processus auto-immun.

➤ Facteurs génétiques prédisposant

L'existence d'un terrain génétique de susceptibilité au diabète de type 1 est démontrée. Le déterminisme de la maladie est polygénique. Des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1, mais pas encore d'identifier les gènes.

La région génétique de plus forte susceptibilité (appelée IDDM1) est située sur le bras court du chromosome 6, dans le CMH qui comprend les gènes HLA. Elle intervient pour 40% de l'ensemble du risque génétique. La région promotrice du gène de l'insuline (IDDM2) contribue pour 10% à ce risque.

En ce qui concerne le système HLA, 90 à 95% des sujets caucasiens qui développent un diabète de type 1 dès l'enfance ou l'adolescence sont porteurs des allèles DR3 et/ou DR4. Les sujets hétérozygotes DR3/DR4 ont 50 fois plus de risques de développer un diabète que la population générale.

Cependant, ces facteurs génétiques ne peuvent expliquer à eux seuls le déclenchement du processus auto-immun, seuls 10% des cas de diabète de type 1 sont familiaux, et le taux de concordance entre jumeaux n'est que de 50%.

➤ **Facteurs environnementaux initiant le processus auto-immun**

Des facteurs environnementaux pourraient être impliqués dans la mise en route du processus auto-immun. Nombreux sont évoqués, aucun n'est absolument prouvé :

- infection virale : virus de la rubéole, CMV, virus ourlien, coxsackie
- facteurs diététiques : introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation du nouveau-né.
- facteurs toxiques

Il ne faut pas les confondre avec les facteurs déclenchants immédiats de l'hyperglycémie révélatrice du diabète : facteurs émotionnels (choc affectif), pathologie intercurrente (grippe), retrouvés dans les semaines précédant la découverte de la maladie. Il s'agit alors d'un facteur de "décompensation", révélateur de la maladie, mais pas d'un facteur déclenchant le processus auto-immun, celui-ci étant probablement en cours depuis plusieurs mois voire plusieurs années.

➤ **Les processus auto-immunes**

- Il a pour cible les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, où se développe une insulite avec infiltration lymphoplasmocytaire et réaction inflammatoire.
- L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant, notamment par l'activation des lymphocytes T4, responsables de l'initiation de la réponse immunitaire, et par l'effet destructeur sur les cellules β des lymphocytes T8 cytotoxiques.

Le rôle des auto-Ac dans la destruction des cellules β semble être secondaire.

- Le processus auto-immun dans le diabète de type 1 s'accompagne de l'apparition d'auto-Ac : au moins un des auto-anticorps témoins circulants est détectable dans 85 % des cas :

- Auto-anticorps anti-cellules des îlots = ICA :

Ils sont très spécifiques du diabète de type 1 et sont détectables chez les sujets jeunes. Ils disparaissent par la suite chez la majorité des patients.

- Auto-anticorps anti-insuline :

Ils sont présents avant tout traitement par insuline, à distinguer de ceux qui apparaissent sous insulinothérapie. On les retrouve en particulier chez l'enfant et notamment chez les sujets HLA DR4.

- Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique : anti-GAD. Présents dans 85% des cas de diabète de découverte récente.

- Auto-anticorps anti-IA2 : témoins de l'imminence de la maladie clinique.

Le processus auto-immun est étalé sur plusieurs années avant et après l'apparition du diabète.

D'autres maladies auto-immunes sont fréquemment associées au diabète de type 1, avec présence d'auto-anticorps spécifiques d'organes (15%).

2-2- Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles, tissu adipeux) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion post-prandiale de l'insuline.

Le diabète de type 2 constitue 90 à 95% des diagnostics de diabète. La plupart de ces patients sont obèses, et l'obésité en soi cause un certain degré d'insulino-résistance. L'acido-cétose y est rare, en l'absence d'une cause supplémentaire, comme une infection.

Le diabète de type 2 est découvert le plus souvent à l'âge adulte. L'insulino-résistance, qui prédomine au début de la maladie, permet un traitement oral dans les premières années. Il existe probablement plusieurs causes différentes de ce type de diabète.

Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs environnementaux (consommation de graisses saturées, sucres rapides et sédentarité). L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'insulino-résistance qui entraîne en réponse un hyperinsulinisme. Par la suite, il apparaît une insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie.

2-2-1-Le phénomène d'insulino-résistance

L'insulino-résistance est secondaire à l'excès de graisse au niveau du muscle et du tissu adipeux viscéral. Elle se traduit par une diminution de la sensibilité à l'insuline qui s'exerce au niveau périphérique, mais également hépatique.

- **Insulino-résistance périphérique**

Elle existe constamment au cours du diabète de type 2. L'action de l'insuline sur les tissus périphériques, en particulier le muscle, succède à la liaison de l'insuline à la membrane cellulaire par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. La résistance à l'insuline combine deux types d'anomalies :

- anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur qui correspond à une diminution du nombre des récepteurs sans modification de leur affinité.
- anomalie de la transmission post-réceptrice : défaut de l'activité du transport transmembranaire du glucose en réponse à la liaison insuline/récepteur.

L'insulino-résistance périphérique induit un déficit de captation du glucose par les tissus insulino-dépendants et tient donc un rôle important dans le développement de l'hyperglycémie post-prandiale.

- **Insulino-résistance hépatique**

Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. La production hépatique de glucose joue un rôle primordial dans l'élévation de la glycémie à jeun.

2-2-2- Anomalies de l'insulino-sécrétion

- **Anomalies cinétiques et quantitatives**

Le glucose stimule la sécrétion d'insuline par un effet direct sur la cellule bêta pancréatique. La réponse insulinaire à une stimulation glucosée intraveineuse s'effectue en deux phases :

- une phase immédiate appelée pic précoce d'insulino-sécrétion dans les premières minutes suivant le stimulus.

- une phase secondaire d'insulino-sécrétion qui dure 60 à 120 minutes.

Au cours du diabète de type 2, le pic précoce est altéré très précocement. Par ailleurs, la réponse tardive et l'insulinémie qui en résulte restent dans tous les cas insuffisantes par rapport à l'hyperglycémie contemporaine. En effet, la capacité sécrétoire maximale de la cellule bêta est toujours insuffisante en réponse à des stimuli glucidiques ou autre (Arginine par exemple).

D'autre part, dans le diabète de type 2, il existe de façon constante une hyperglucagonémie relative (inappropriée dans le contexte d'hyperglycémie) qui participe à l'entretien de l'hyperglycémie.

- **Anomalies qualitatives**

La maturation de l'insuline s'effectue dans la cellule bêta pancréatique à partir d'une pro-hormone nommée pro-insuline. Celle-ci subit plusieurs scissions enzymatiques aboutissant à la sécrétion d'une molécule d'insuline mature et d'une molécule de peptide C. Chez le sujet normoglycémique, l'insuline mature représente plus de 95% de l'ensemble des produits insuliniques et les précurseurs (pro-insuline et molécules intermédiaires) moins de 5%.

Il existe chez tous les patients diabétique de type 2 des anomalies de la maturation de l'insuline ayant deux conséquences principales :

- la diminution proportionnelle de la quantité d'insuline mature, biologiquement active sécrétée (< 85%).
- l'augmentation quantitative et proportionnelle de la sécrétion des précurseurs insuliniques (> 15%).

Le diabétique de type 2 présente donc de façon constante une insulino-pénie relative qui participe au développement de l'hyperglycémie.

3- Le rôle de l'intestin dans le développement de diabète

Si l'implication du système immunitaire intestinal dans la pathogenèse du diabète de type 1 est évidente, les mécanismes sous-jacents sont encore peu compris. Il y aurait une succession d'altérations au niveau de l'intestin, à l'origine du déséquilibre de la réponse immunitaire, et donc de l'attaque auto-immune des cellules bêta du pancréas (fig. 47). Ces altérations pourraient se situer à trois niveaux:

- 1-une altération de la flore intestinale (de sa composition) ;
- 2-cette altération provoque des fuites au niveau de la barrière intestinale (au niveau de la muqueuse) ;
- 3-ces fuites sont à l'origine d'une réponse immunitaire altérée (réaction immunitaire au lieu d'une réaction de tolérance), qui déclenche une réaction auto-immune se propageant au pancréas.

Ces trois niveaux d'altération impliqués dans la pathogenèse du diabète représentent des éléments clés, car ils offrent des cibles potentielles d'intervention thérapeutique, visant respectivement à restaurer et maintenir une flore intestinale non diabétogène, à resserrer les jonctions épithéliales, et à prévenir la propagation de l'inflammation et de l'auto-immunité par des agents pharmacologiques ou nutritionnels.

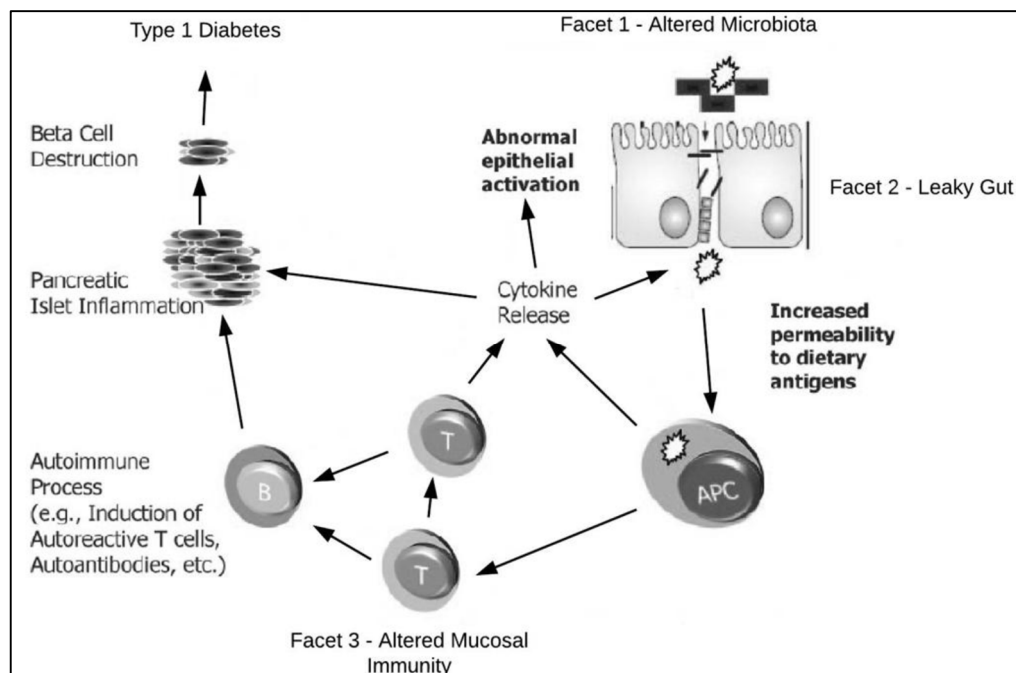


Figure 47 : Les trois niveaux d'altérations de l'intestin impliqués dans le diabète (Vaarala, 2008).

4- Rôle du stress oxydant

Si l'interrelation entre le diabète et le stress oxydant ne fait aujourd'hui plus de doute, la chronologie des événements reste sujette à controverse : le stress oxydant est-il impliqué dans le développement du diabète (ou même précéderait-il la survenue du diabète), ou apparaît-il plus tardivement, résultant de l'hyperglycémie persistante, et responsable des complications à long terme?

Le Stress Oxydant (SO) est actuellement défini comme "un déséquilibre de la balance entre les prooxydants et les antioxydants en faveur des premiers, conduisant à une perturbation du contrôle et de la signalisation redox des cellules et/ou à des dommages moléculaires".

4-1- Le stress oxydant et la résistance à l'insuline

Des études réalisées sur des adipocytes isolés ont démontré que le peroxyde d'hydrogène était capable de mimer l'effet de l'insuline : inhibition de la lipolyse, activation du transport du glucose et de son oxydation (fig. 48).

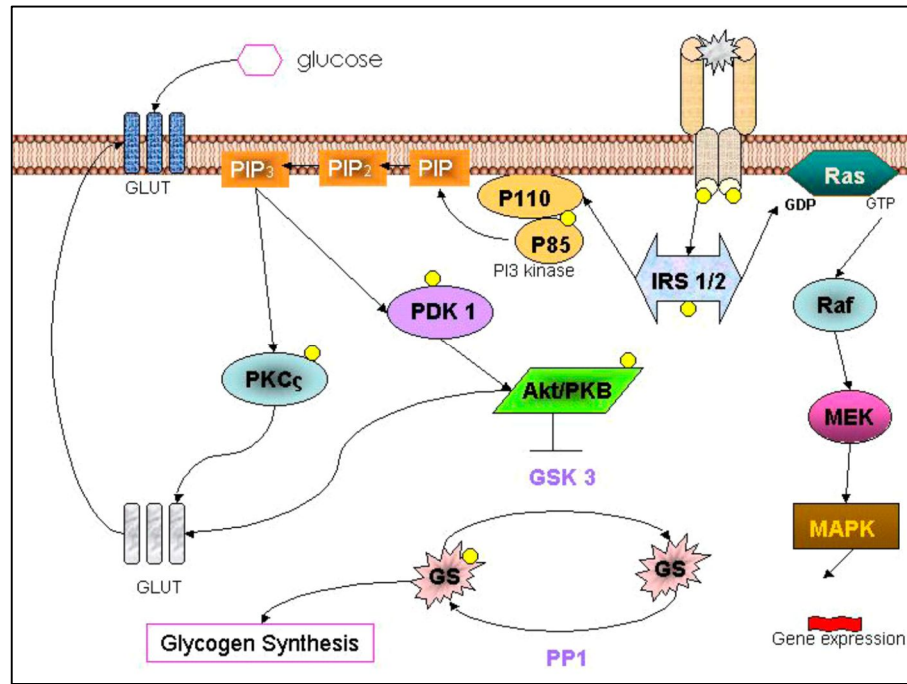


Figure 48 : Voies de signalisation à l'insuline (Capeau, 2003).

L'insuline active son récepteur qui appartient à la famille des récepteurs à tyrosine kinase, s'en suit alors une cascade de phosphorylations intracellulaires. (GSK : glycogen synthase kinase ; PPI : protein phosphatase ; GLUT : glucose transporter).

L'effet du peroxyde d'hydrogène s'exerce sur la voie de la signalisation de l'insuline, en activant la phosphorylation de son récepteur, en plus de l'activation de la PI 3-kinase et de la PKB. L'insuline induit la production intracellulaire de peroxyde d'hydrogène. L'activation de la voie de signalisation de l'insuline nécessiterait une étape oxydative qui favoriserait l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline et le déclenchement de la cascade de signalisation. En effet, l'insuline active l'isoforme 4 de la NADPH oxydase conduisant à la formation modérée de peroxyde d'hydrogène. L'oxydation par le peroxyde d'hydrogène de la phospho-tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), une phosphatase qui empêche la phosphorylation des résidus tyrosine, leverait l'inhibition exercée par cette dernière sur le récepteur de l'insuline à l'état basal, potentialisant ainsi la transduction du signal de l'insuline.

Cependant, un excès de stress oxydant ou une exposition prolongée aux espèces réactives de l'oxygène, conduit à une altération du statut redox et à une perturbation de la réponse à l'insuline. L'exposition des adipocytes 3T3-L1 à des concentrations millimolaires de peroxyde d'hydrogène provoque des altérations dans la voie de signalisation de l'insuline et diminue significativement le transport du glucose en réponse à l'insuline. Ces effets délétères s'exercent en partie par une activation des phosphatases inhibitrices de l'action de l'insuline, PTP1B, «

Leukocytes common antigen-related » (LAR) et « SH2 domain protein tyrosine phosphatase-2 » (SHP2). Par ailleurs, l'excès de peroxyde d'hydrogène perturbe également l'association entre IRS et la PI 3-kinase. La production de cytokines inflammatoires comme le TNF α et l'activation des voies du stress, comme les voies des MAPK, favorisent la déphosphorylation des résidus tyrosines et la phosphorylation des résidus sérines du récepteur à l'insuline et de IRS, deux mécanismes impliqués dans l'insulino-résistance.