

SVT	Thème 3B : Produire le mouvement : contraction musculaire et apport d'énergie	Term Spé SVT
Ac	Chapitre 3 : Le contrôle des flux de glucose, source essentielle d'énergie des cellules musculaires	ESTHER

Activité - La metformine, un médicament pour traiter le diabète de type 2

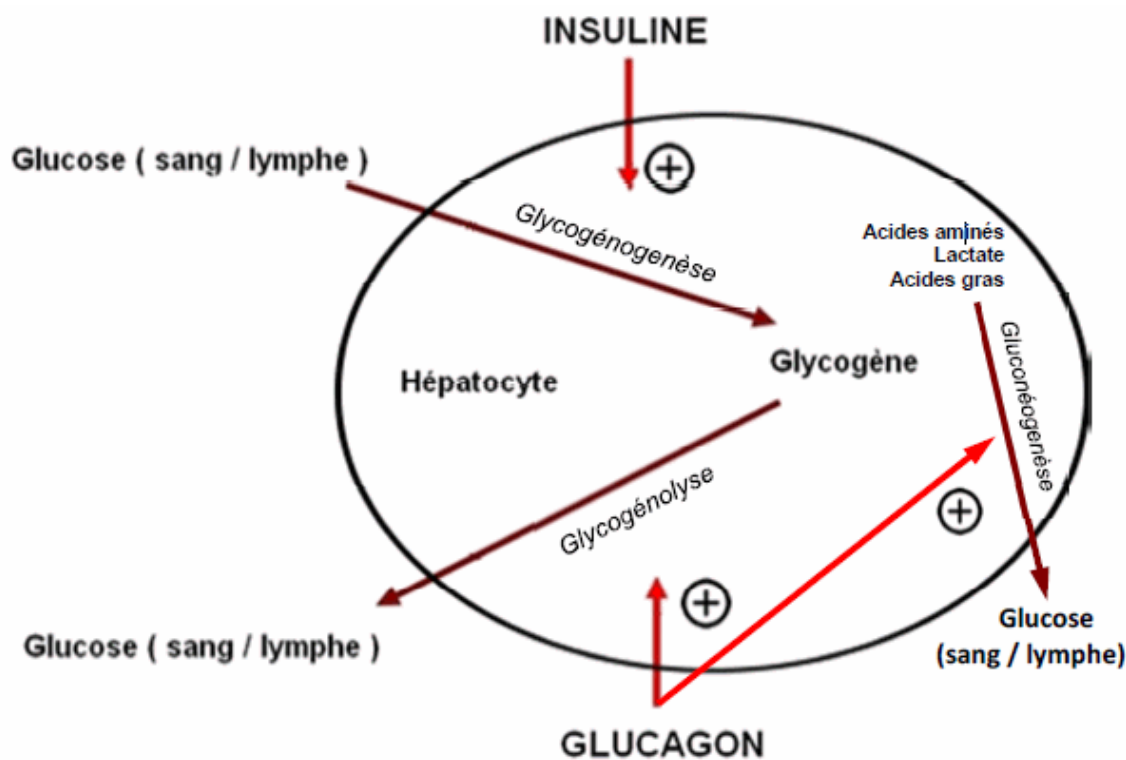
La metformine est actuellement le médicament le plus prescrit pour traiter le diabète de type 2.

À partir des informations extraites des documents mises en relation avec des connaissances, proposer un mode d'action de la metformine, puis justifier l'intérêt de ce traitement chez le diabétique de type 2.

Document 1 : Le métabolisme du glucose dans une cellule de foie (hépatocyte)

On rappelle que dans l'hépatocyte, le stockage du glucose sous forme de glycogène (glycogénogenèse), comme la libération de glucose par dégradation de glycogène (glycogénolyse) sont contrôlés par des hormones pancréatiques (l'insuline et le glucagon).

Le glucagon contrôle également la gluconéogenèse, c'est-à-dire, la synthèse de glucose à partir de molécules non glucidiques (acides aminés, lactate, acides gras...).



⊕ Stimulation

Document 2 – Étude des effets de la metformine sur un groupe de sujets volontaires

Une étude est conduite sur trois groupes d'individus volontaires de 50 ans pour déterminer les effets d'un traitement par metformine.

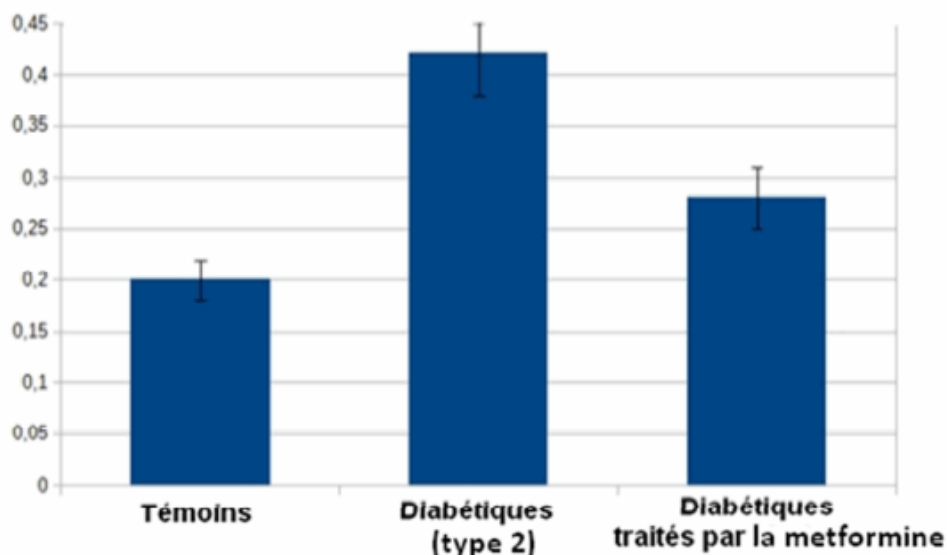
Document 2a – Caractéristiques des sujets suivis selon leur profil au terme de l'étude

	Sujets non-diabétiques (valeurs de référence)	Sujets diabétiques (type 2)	Sujets diabétiques traités par la metformine
Glycémie à jeun (mmol/L)	5,6 ± 0,2	15,5 ± 1,3	10,8 ± 0,9
Ghb* (%)	5,6 ± 0,3	14,1 ± 1,2	9,7 ± 0,5

* La mesure du pourcentage d'hémoglobine glyquée (Ghb) est un indicateur de la glycémie moyenne sur une période de deux à trois mois. Elle permet d'évaluer l'équilibre glycémique sur de plus longues périodes que la mesure instantanée de la glycémie.

Document 2b – Estimation de la gluconéogenèse hépatique chez les sujets suivis

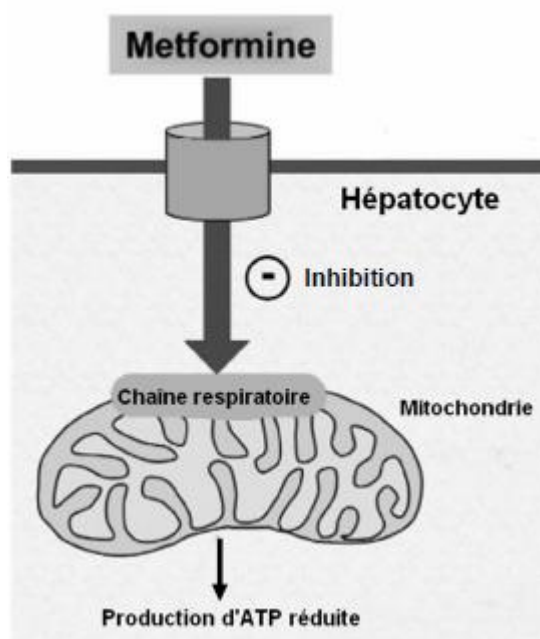
Production de glucose par les hépatocytes chaque minute. (Unités arbitraires)



D'après Mechanism by Which Metformin Reduces Glucose Production in Type 2 Diabetes, Ripudaman S. Hundal, 2000

Document 3 – L'action de la metformine sur l'activité des mitochondries des hépatocytes

Les études montrent que la metformine a un effet sur les mitochondries des hépatocytes. En inhibant l'activité de la chaîne respiratoire, la molécule réduit la production d'adénosine tri-phosphate (ATP) dans la cellule.



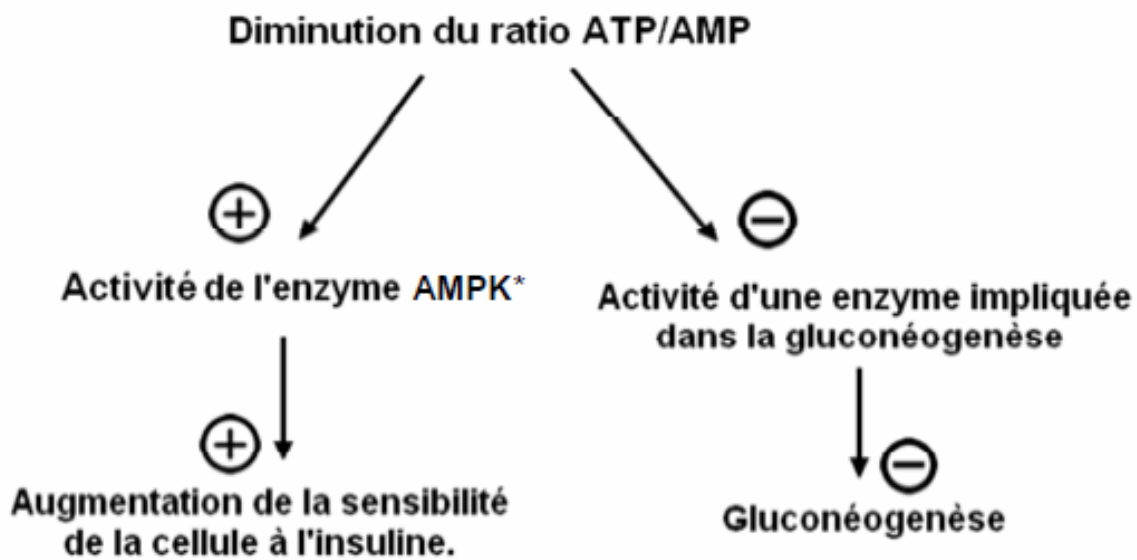
Document 4 – Influence du rapport AMP/ATP sur le fonctionnement des cellules hépatiques

L'ATP (adénosine tri-phosphate) est un intermédiaire énergétique essentiel au fonctionnement des cellules. Dans la cellule, l'adénosine peut se trouver sous deux autres formes :

- l'adénosine di-phosphate (ADP)
- l'adénosine mono-phosphate (AMP).

Des recherches récentes montrent que la variation de la concentration en ATP dans la cellule hépatique, et donc la modification du ratio ATP/AMP ont un impact sur le fonctionnement de la cellule hépatique.

Deux conséquences d'une telle variation sur le fonctionnement des cellules hépatiques ont été mises en évidence :



Légende :

⊕ Stimulation ⊖ Inhibition

AMPK* : AMP Kinase

D'après Patrignani, 2015

SVT	Thème 3B : Produire le mouvement : contraction musculaire et apport d'énergie	Term Spé SVT
Ac	Chapitre 3 : Le contrôle des flux de glucose, source essentielle d'énergie des cellules musculaires	ESTHER

Proposition de corrigé (sujetdebac.fr)

La glycémie et le taux de glucose dans le sang. Ce taux est normalement à peu près constant, grâce à un système de régulation hormonale dont l'insuline et le glucagon. Mais chez certains individus, le taux peut être trop élevé, on parle d'hyperglycémie. Le diabète de type 2 est un diabète qui apparaît au cours du temps, le plus souvent après 40-45 ans. On traite beaucoup de malades avec la metformine. **Comment ce médicament, la metformine permet-il de traiter ce diabète de type 2?**

Document 1 : Les cellules du foie sont capables de stocker le glucose sous forme de glycogène, puis de le libérer en dégradant le glycogène quand la glycémie diminue. Ces 2 réactions, glycogénogenèse et glycogénolyse, sont contrôlées par des hormones, l'insuline et le glucagon. L'insuline stimule la glycogénogenèse, et donc fait diminuer la glycémie. Le glucagon fait exactement l'inverse. Il stimule également la transformation d'autres molécules organiques, comme les acides aminés ou les acides gras en glucose, ce qui permet d'augmenter la glycémie. **Le glucagon fait donc augmenter la glycémie tandis que l'insuline la fait diminuer.**

Document 2a : Le groupe de volontaires se répartit en 3 ensembles :

- Des sujets témoins car non diabétiques.
- Des sujets diabétiques mais sans metformine.
- Des sujets diabétiques traités par la metformine.

Les individus diabétiques non traités ont une glycémie 3 fois plus importante que les témoins non diabétiques. Il en est de même pour leur taux d'hémoglobine glyquée. Par contre, les diabétiques traités ont une glycémie et un taux d'hémoglobine glyquée seulement 2 fois supérieurs à la normale. Donc **la metformine fait diminuer la glycémie et donc le diabète.**

Document 2b : La production de glucose par les cellules du foie est 2 fois plus importante chez les diabétiques non traités par rapport aux témoins non diabétiques (0,42 UA contre 0,2), et elle est un peu moins de 1,5 fois plus importante chez les diabétiques traités (0,27 contre 0,2 UA). Donc **ce médicament diminue la production de glucose** à partir du glycogène ou des autres molécules organiques.

Document 3 : **Ce médicament inhibe l'activité de la chaîne respiratoire** et donc la production d'ATP au niveau des mitochondries. Ainsi, **les cellules du foie ont moins d'énergie disponible** pour leur activité cellulaire.

Document 4 : La diminution du taux d'ATP dans la cellule augmente celle d'AMP puisque celui-ci n'est pas transformé en ATP. Donc le rapport ATP/AMP diminue. La diminution de ce taux stimule l'activité de l'enzyme AMPK, ce qui a pour conséquence une **augmentation de la sensibilité des cellules du foie à l'insuline**, et ainsi augmente le stockage du glucose en glycogène et fait diminuer le taux de glucose dans le sang. De plus, la baisse du taux ATP/AMP inhibe l'activité d'une autre enzyme, celle impliquée dans la glycogénogenèse, c'est-à-dire celle qui catalyse la transformation des acides aminés ou acides gras en glucose. Donc **moins de glucose est produit dans les cellules du foie, et donc moins de glucose est libéré dans le sang.**

Synthèse : La metformine agit donc sur les mitochondries des cellules hépatiques en diminuant la production d'ATP au niveau de la chaîne respiratoire. Ceci a pour conséquence une diminution du rapport ATP/AMP dans le cytoplasme des cellules, et cette diminution a des conséquences sur l'activité des enzymes impliquées dans la régulation de la glycémie:

- Davantage de glucose stocké à partir du glucose sanguin.
- Moins de glucose produit et donc libéré dans le sang.

Ces 2 actions complémentaires font **diminuer le taux de glucose sanguin.**