

### Exercice 1 : Actions du glucagon et de l'adrénaline sur la glycémie

La glycémie est un paramètre régulé. Sa valeur de consigne à jeun chez l'humain est de 1g de glucose par litre de sang. De nombreuses hormones, dont le glucagon et l'adrénaline, interviennent dans ce processus homéostatique.

Comment sont produites ces deux hormones et quels sont leurs modes d'action ?

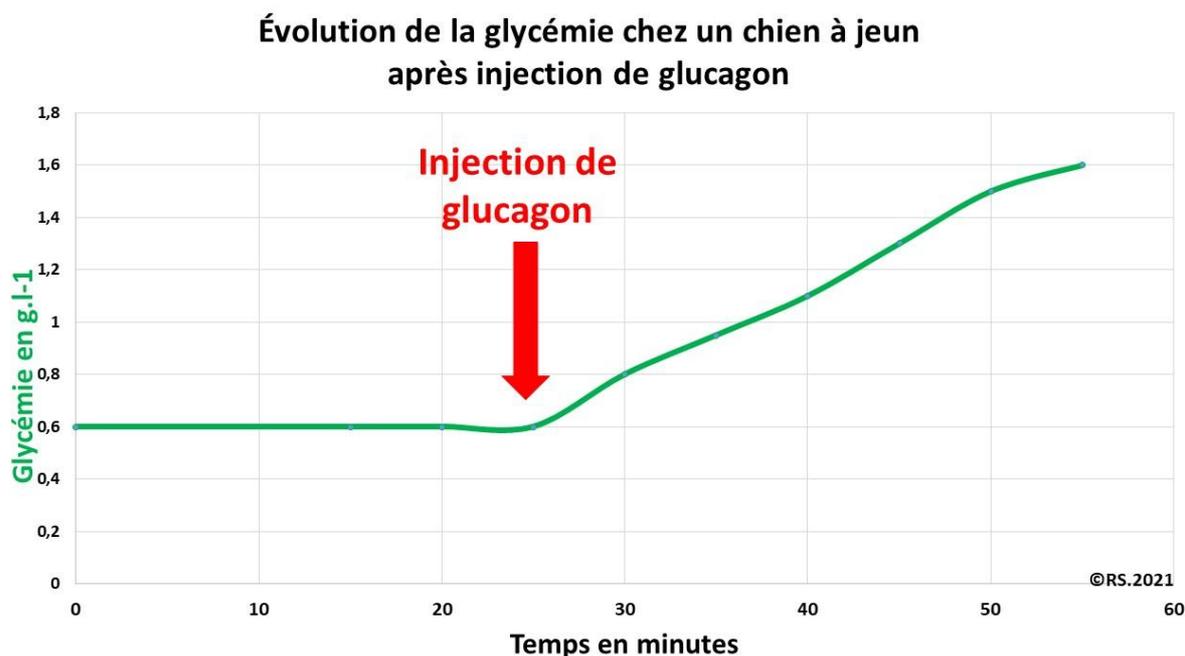
Nous répondrons à cette problématique en comparant dans un premier temps la production de l'adrénaline et du glucagon puis dans un second temps l'action de ces deux hormones sur la glycémie.

#### I – La production de ces deux hormones

##### 1 – Le glucagon

Le glucagon est une hormone peptique pancréatique produite par les cellules alpha des îlots de Langerhans.

L'injection de glucagon chez un chien à jeun provoque une hausse de la glycémie.



C'est donc une hormone hyperglycémiant qui est produite lorsque la glycémie est trop faible. Ce sont Charles Kimball et John Murlin en 1923 qui supposent l'existence d'une hormone antagoniste à l'insuline. Mais il a fallu attendre 1953 pour qu'Alfred Staub puisse l'isoler. Puis c'est grâce à des procédés d'histochimie utilisant des anticorps marqués que l'on a pu localiser précisément son lieu de production.

## 2 – L'adrénaline

L'adrénaline est une hormone appartenant à la famille des catécholamines. Elle est produite par les glandes médullosurrénales lors d'un état de stress ou en vue d'une activité physique. Elle est découverte par John Abel en 1897.

Elle est produite à la suite de l'activation nerveuse de l'hypothalamus qui va en retour activer les glandes médullosurrénales via le système nerveux sympathique.

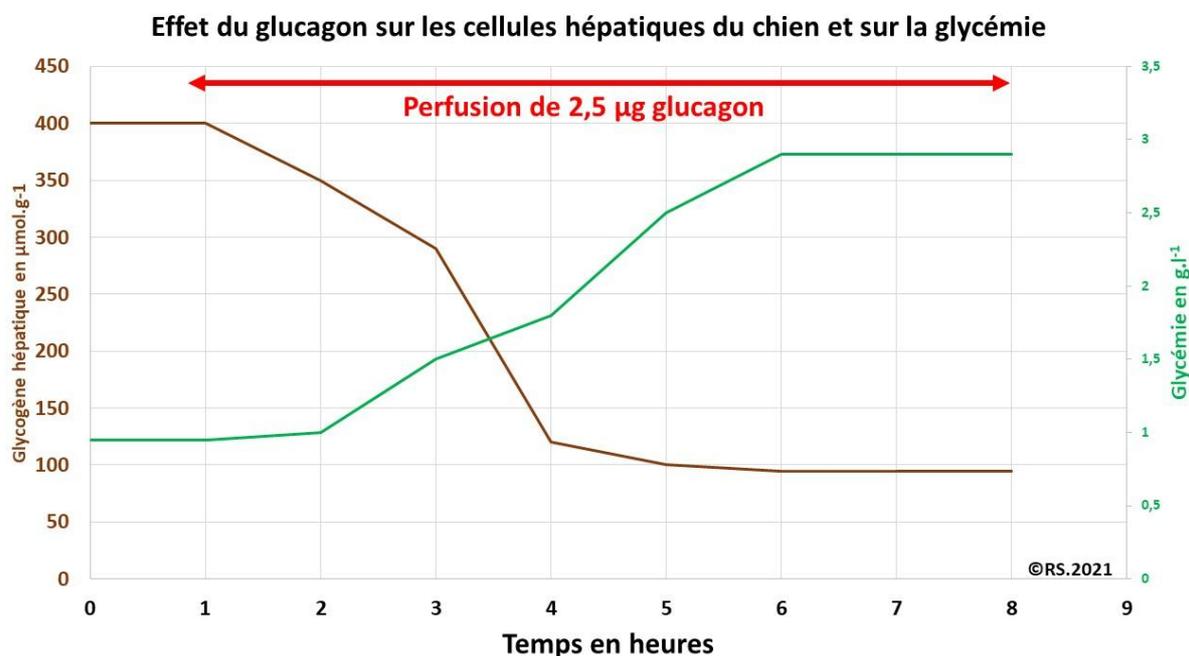
*On peut maintenant se demander quels sont les modes d'action de ces hormones sur la glycémie.*

### **II – Le modes d'action des deux hormones**

#### 1 – Le glucagon

A la suite d'une hypoglycémie marquée, les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans détectent une baisse de la glycémie et se mettent à sécréter du glucagon.

Lors de l'injection répétées de glucagon à un chien durant 7 heures, nous remarquons que la teneur en glycogène hépatique diminue et qu'en parallèle la glycémie du chien augmente. Nous pouvons donc en déduire que le glycogène du foie est hydrolysé pour libérer du glucose dans le sang.



Pour compléter cette observation, nous remarquons que lors d'une perfusion de glucagon, l'activité des enzymes intervenant dans la glycogénogénèse diminue alors que celle des enzymes intervenant dans la glycogénolyse augmente. La combinaison de ces deux actions concourt alors à augmenter la glycémie

Le glucagon permet donc, en période de jeun, de favoriser la glycogénolyse hépatique afin de maintenir la glycémie proche de sa valeur de consigne.

## 2 – L'adrénaline

L'adrénaline a pour fonction de préparer l'effort physique de l'individu ou de répondre à un stress. Un des facteurs à favoriser est donc l'augmentation de la glycémie afin de permettre un apport supplémentaire de glucose aux muscles. Pour ce faire l'adrénaline va entraîner une glycogénolyse accrue au niveau hépatique et musculaire.

Tout comme le glucagon, l'adrénaline a un rôle hyperglycémiant.

### Conclusion

Une hausse de la glycémie peut être provoquée par le glucagon et/ou l'adrénaline. Le glucagon, produit par les cellules alpha des îlots de Langerhans, intervient surtout lors d'une période d'hypoglycémie comme un jeun par exemple. L'adrénaline, produite par les glandes médullosurrénales lors d'une stimulation nerveuse, intervient surtout lors d'une période de stress. Ces deux hormones ont le même mode d'action, elles favorisent la glycogénolyse hépatique.

## **Exercice 2 : La cocaïne du plaisir à l'addiction**

La cocaïne est une substance qui peut provoquer la dépendance. Cette addiction pousse les consommateurs dans leur recherche du plaisir à reproduire un comportement qu'ils savent néfaste. Comment l'expliquer ? Nous expliquerons la perturbation du circuit de la récompense associée à une consommation régulière de cocaïne puis les mécanismes expliquant la dépendance et la diminution de l'état de bien-être.

### **I- Perturbation du circuit de la récompense**

**Le document 1** montre les 3 parties du cerveau intervenant dans le circuit de la récompense : une pour la sensation de plaisir (ATV), une autre évaluant le plaisir et qui recherche à répéter la sensation (Nac), et une pour le contrôle du bien-être (CPF).

Le CPF et l'ATV communiquent entre eux par des neurotransmetteurs excitateurs : la dopamine produite par l'ATV et le glutamate par le CPF.

Le Nac reçoit des informations des deux autres zones par leurs neurotransmetteurs respectifs (dopamine et glutamate) → c'est cette partie du cerveau qui décide de la répétition du comportement et qui sera la plus sensible au phénomène d'addiction.

**Le document 2** présente une première expérience d'auto-administration intraveineuse de cocaïne qui rend le rat addictif à la cocaïne.

La 2<sup>nd</sup>e expérience met en évidence l'arrêt de la répétition du comportement addictif par la lésion des neurones à dopamine.

La 3<sup>ème</sup> expérience mesure la libération de dopamine par des fibres dopaminergiques dans la fente synaptique du Nac après injection ou non de cocaïne en fonction du temps.

On observe qu'une injection de cocaïne provoque une concentration de dopamine presque 5 fois plus importante (de 50 % cela passe à 230% au bout d'une heure) dans les fentes

synaptiques du NAc.

Il faut deux heures pour stopper l'effet de la cocaïne.

→ La cocaïne amplifie donc l'action du NAc en augmentant la dopamine produite par les neurones dopaminergiques dans la fente synaptique, induisant un comportement répétitif c'est à dire addictif

**Comment expliquer cette augmentation de dopamine liée à la cocaïne ?**

**Le document 3** montre le mode d'action de la cocaïne sur la synapse dopaminergique : La cocaïne bloque les canaux DAT (transporteur de dopamine), la recapture vers le neurone présynaptique n'est plus possible.

→ Il en résulte une accumulation de dopamine dans la fente synaptique

→ Les récepteurs post-synaptiques à dopamine D1R sont tous sollicités et saturés, si bien que le message du plaisir augmente

→ Deux heures sont nécessaires pour dissiper l'effet de la cocaïne chez un rat.

En absence de cocaïne, la recapture du neurotransmetteur par le neurone dopaminergique permet de réinitialiser le passage du message nerveux.

## II- Addiction et dépendance

**Le document 4** montre les effets de la cocaïne sur l'impression de bien être de sujets dépendants.

Les prises répétitives d'une même dose de cocaïne à intervalles fixes montrent que la sensation de bien-être diminue avec la répétition.

→ cela suggère que la personne dépendante va réduire le temps entre deux prises et augmenter les doses pour retrouver la sensation de bien-être.

**Comment l'expliquer ?**

**Le document 5** explique que la cocaïne provoque le dysfonctionnement progressif des récepteurs à dopamine D1R dans les synapses du Nac.

### **Bilan :**

Le circuit de la récompense occupe un rôle central dans la mise en place et le maintien d'une addiction. Dans le cerveau, la connexion entre les neurones se fait grâce à des synapses. À travers ces synapses, un messager chimique appelé le neurotransmetteur fait passer un signal d'un neurone à l'autre.

Différents neurones interviennent pour réguler ce circuit de la récompense : le dysfonctionnement de l'un d'entre eux peut générer l'addiction.

En effet, une fois consommée, la cocaïne bloque la recapture de certains neurotransmetteurs tels que la dopamine. La dopamine joue un rôle important quant à la façon dont on ressent la motivation, le plaisir, etc.

Ce sont les transporteurs de la dopamine DAR qui ne sont plus fonctionnels ; il n'y a plus de retour de la dopamine dans le neurone dopaminergique. La dopamine s'accumule et sa concentration augmente au sein de la synapse avec le Nac. Par conséquent, leurs effets naturels s'amplifient. Le consommateur ressent plus de plaisir qui induit un comportement répétitif. Le système est dérégulé !

Au fur et à mesure des prises de cocaïne les propriétés hédoniques de celle-ci s'estompent. Ceci s'explique par le dysfonctionnement progressif des récepteurs à dopamine D1R dans les synapses du Nac. C'est le phénomène de dépendance !