

EIA Endocrino : Biologie

Tissu adipeux

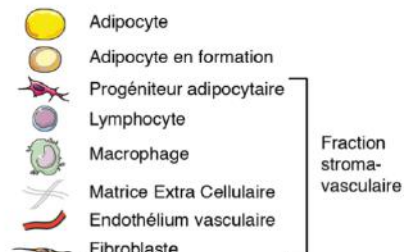
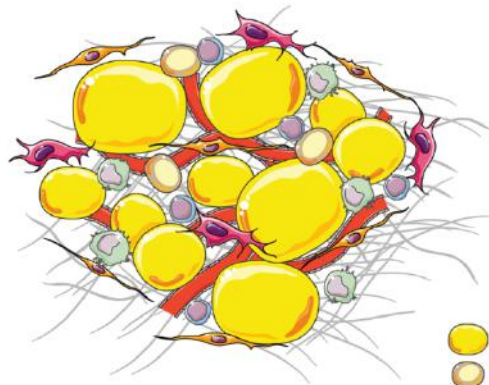
LE(S) TISSU(S) ADIPEUX : TA Généralités

Adipocyte

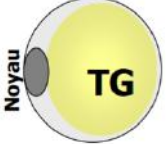
Le noyau de l'adipocyte est **petit** et **refoulé à la périphérie**, en coupe histo : on voit majoritairement la gouttelette lipidique, le **cytoplasme** étant très **limité**.

Les **adipocytes** occupent près de **50%** du tissu adipeux, le reste étant occupé par : la **fraction stroma-vasculaire**

- **Des cellules vasculaires** → tissu adipeux très vascularisé
 - Et sachant que le tissu adipeux est également de type endocrine cela explique cette grande vascularisation pour produire et envoyer les hormones
- **Des cellules nerveuses** → tissu adipeux très innervé
 - Et répondant aux catécholamines (neuromédiateurs)
- **Des cellules immunitaires** (lymphocytes, macrophages ...)
 - Car le tissu adipeux jouant un rôle prépondérant dans l'immunité
 - Le tissu adipeux peut-être le siège d'inflammations → obésité
- **Des cellules souches** → pré-adipocytaires ou encore moins engagés dans la différenciation
 - Permettant le recrutement de nouveaux adipocytes par le tissu adipeux en les différenciant à partir de ces cellules souches.
- **Un tissu de soutien** → du collagène
 - Le tissu adipeux peut en pathologie avoir de la fibrose : càd une augmentation de la matrice extra-cellulaire (MEC) rendant le tissu plus **rigide**



Capel

LE(S) TISSU(S) ADIPEUX : TA Généralités	
Gouttelette lipidiques	Chez l'Homme l'adipocyte contient qu'une seule gouttelette lipidique, remplissant la quasi-totalité du volume cellulaire et permettant le stockage de l'excédent énergétique d'origine alimentaire sous forme de Triglycérides.  (à contrario de chez la souris dont ses adipocytes contiennent plusieurs gouttelettes lipidiques → transposition vers l'Homme non fiable) La gouttelette lipidique constituée d'une : • Paroi avec une monocouche de lipides et protéines contribuant à ses propriétés fonctionnelles Une anomalie des protéines de la paroi de la gouttelette entraîne des maladies du tissu adipeux
Généralités du tissu adipeux	Le tissu adipeux est le seul tissu de l'organisme capable de stocker sans dommage de grandes quantités d'énergie sous la forme de triglycérides (TG) • Avantages d'un stockage lipidique ○ Les TG sont des molécules hydrophobes prenant peu de place dans les gouttelettes lipidiques sans besoin d'eau (à contrario du glycogène hydraté) ○ Sur le plan énergétique ▪ 1g de glucose oxydé libère 4kcal ▪ 1g de lipides oxydée libère 9 kcal → Soit 2,5 fois plus d'énergie libérée Le tissu adipeux joue également un rôle d'isolant thermique et d'amortisseur mécanique (dans les articulations, les paumes de la main, la plante du pied ...) La masse adipeuse dépend à la fois du nombre et de la taille des adipocytes Les adipocytes se renouvellent à partir des cellules souches ou des progéniteurs adipocytaires 8,4% environ des adipocytes sont renouvelés chaque année chez l'adulte, quel que soit le poids et l'âge → il existe un remodelage du TA chez l'adulte qui est permanant, c'est l'hypertrophie adipocytaire, 50 % des adipocytes de l'organisme sont renouvelés en un peu de 8 ans, le turn-over des adipocytes étant donc assez important chez l'adulte également Chez l'enfant le nombre d'adipocytes va augmenter par <u>hyperplasie</u> (=augmentation du nb de cellules)

LE(S) TISSU(S) ADIPEUX : TA

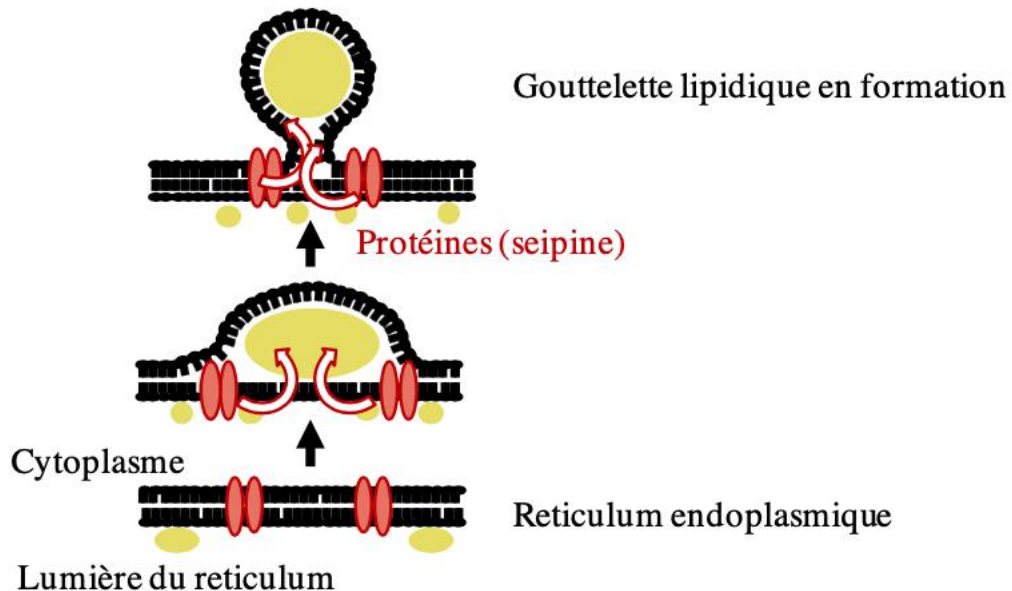
Généralités

Formation de la gouttelette lipidique

La gouttelette lipidique adipocytaire est une structure organisée émanant d'un **bourgeonnement du réticulum endoplasmique (RE) de l'adipocyte lors de la différenciation adipocytaire**

- des lipides vont s'insérer à l'intérieur la bi-couche lipidique caractérisant la membrane du RE sous l'effet de protéines particulières : la **Seipine**
- ces protéines permettant le bourgeonnement ainsi que le stockage des TG synthétisées à l'intérieur du RE dans la gouttelette

la gouttelette étant entouré d'une monocouche de phospholipides

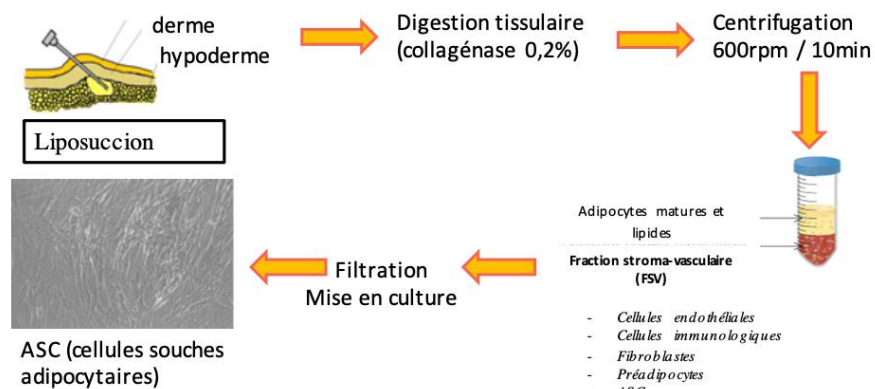


La différenciation adipocytaire : tout un programme

Pathologie : il existe des maladies de la différenciation adipocytaire : **des lipodystrophies** (non développé en cours)

Pour obtenir des cellules souches adipocytaires siégeant dans le tissu adipeux on peut :

- prélever du TA par liposuccion
- puis on effectue une digestion tissulaire à la **collagénase** pour dissocier les cellules
- puis on centrifuge afin de récupérer les cellules de la **fraction stroma-vasculaire** dans le culot du tube de centrifugation,
 - la densité des adipocytes matures étant inférieure du fait des lipides stockés
- Puis on filtre et on met en culture cette **fraction stroma-vasculaire afin de sélectionner les cellules souches adipocytaires**
 - Sur cette image issue d'une microscopie à contraste de phase, on voit que les cellules souches adipocytaires sont très allongées, ne ressemblant pas du tout à des adipocytes et n'ayant pas encore la capacité de stocker des lipides



ASC = adipose stem cell

LE(S) TISSU(S) ADIPEUX : TA

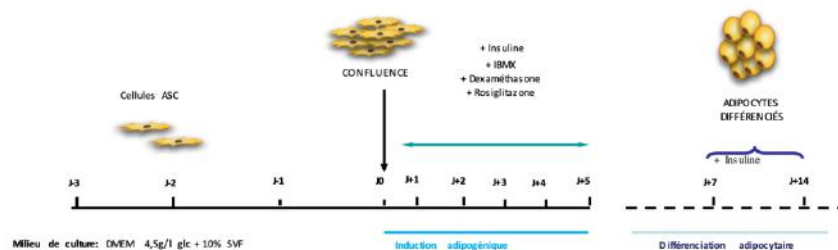
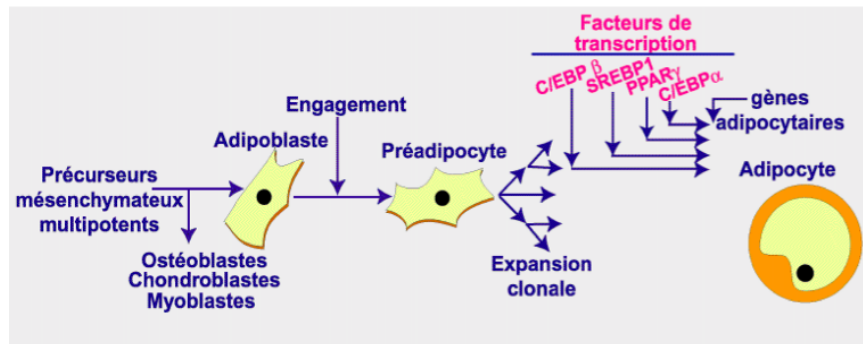
Généralités

La
différenciation
adipocytaire :
tout un
programme

Une fois qu'on a récupéré ces cellules dites précurseurs, ils vont pouvoir être **différenciés en culture *in vitro***, à partir des cellules souches adipocytaires, on peut également obtenir des ostéoblastes, chondroblastes, myoblastes montrant que l'adipocyte provient du même précurseur = le **mésoderme** au même titre que l'os ou le muscle,

Avec ces précurseurs on peut **sélectionner** grâce à des **milieux de culture particuliers**, des cellules qui vont se multiplier et devenir petit à petit des cellules capables de stocker des lipides en s'engageant dans la différenciation adipocytaire avec :

- **Phase de prolifération** : une **phase d'expansion clonale** : le nb de cellules augmentant de façon importante, jusqu'à obtenir la **confluence** : c'est-à-dire que les cellules soient bien serrées dans la boîte de pétri.
- Suive de **l'arrêt de la croissance** cellulaire et de l'expansion clonale
- **Phase de différenciation cellulaire** : accompagnée de **l'activation de facteurs de transcription** orientant la différenciation vers la cellule adipocytaire mature, grâce à des hormones boostant le processus dont :
 - **l'insuline** : permettant la différenciation adipocytaire
 - **la dexaméthasone** : glucocorticoïde de synthèse
 - **l'IBMX** : analogue du CMP
 - **et la rosiglitazone** : ligand activant un facteur de transcription PPAR γ :
 - PPAR γ étant un récepteur nucléaire et un **master gene** de la lipogenèse c'est le facteur de transcription majeur permettant la différenciation de l'adipocyte



Prolifération

Différenciation

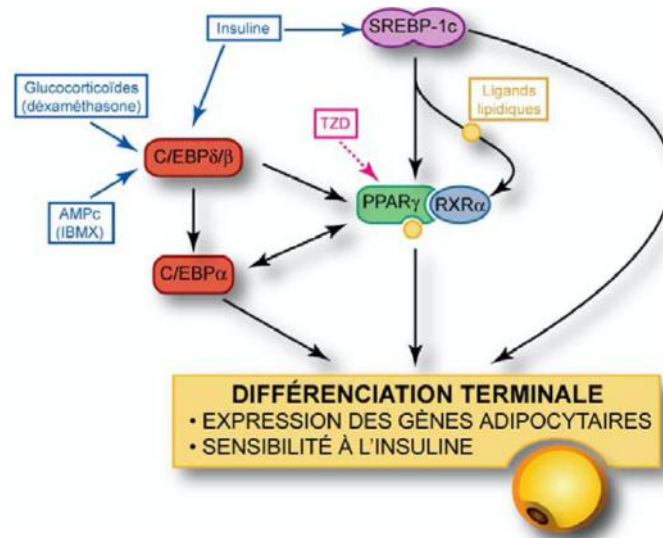
Arrêt de croissance

LE(S) TISSU(S) ADIPEUX : TA

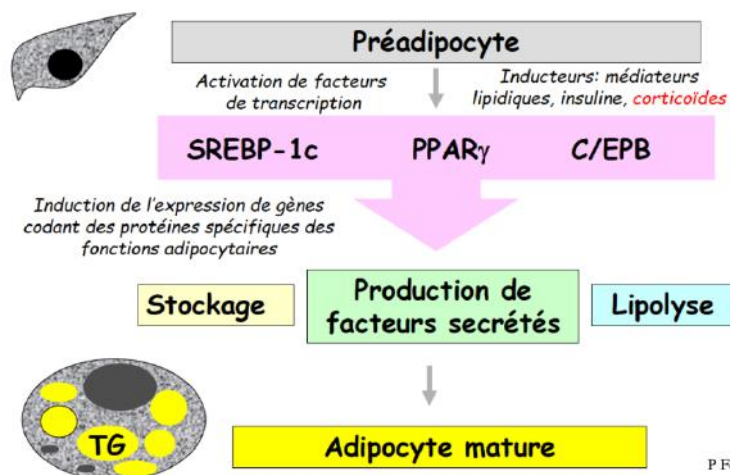
Généralités

Acquisition d'une capacité de **stockage** de lipides, une fonction de **lipolyse** et une **production de facteur sécrétés (rôle endocrine et paracrine)**
 Suivie d'une **grande sensibilité à l'insuline +++**

Le contrôle transcriptionnel de l'adipogénèse implique l'activation de plusieurs familles de facteurs de transcription



Différenciation adipocytaire : tout un programme



LE TISSU ADIPEUX

Rôle métabolique de l'adipocyte

Post -prandial

En période post prandiale : l'adipocyte va stocker les lipides issus de l'alimentation, l'insuline permettant d'initier et accélérer ce processus.

L'insuline est un puissant activateur de la LPL (Lipoprotéine Lipase), une enzyme qui se situe dans la paroi des capillaires baignant dans le tissu adipeux.

La LPL permet d'hydrolyser les triglycérides portés par les lipoprotéines : VLDL issu du foie, chylomicron issu de l'intestin et permet de synthétiser des acides gras + 1 glycérol retournant vers le foie puisque l'adipocyte ne peut utiliser le glycérol (du fait de l'absence de glycérol kinase) Les acides gras issus de l'hydrolyse des TG par la LPL vont entrer dans les adipocytes via des transporteurs s'appelant **FATP**

Dans le même temps l'insuline favorise la translocation du transporteur **GLUT4** à la membrane de l'adipocyte qui va faire rentrer le glucose alimentaire dans l'adipocyte,

Ainsi en période post prandiale, on va avoir apport de glucose et d'acides gras à l'adipocyte

Le glucose au cours de la glycolyse va donner du glycéraldéhyde-3-phosphate et du DHAP qui va pouvoir se transformer en glycérol-phosphate

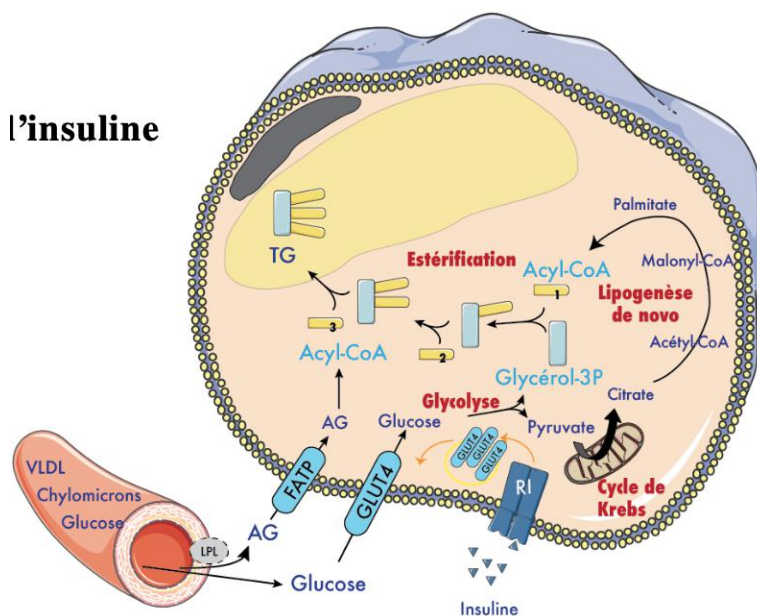
L'adipocyte est aussi capable de **Lipogenèse de novo** = une voie permettant de fabriquer des acides gras à partir de l'excédent de glucose alimentaire, c'est une voie principalement hépatique mais elle est tout à fait possible dans le tissu adipeux lorsque le citrate sort de la mitochondrie en excédant énergétique et va pouvoir mener jusqu'à la fabrication du palmitate De facto les acides gras sont majoritairement d'origine alimentaire ou hépatique et un peu grâce à la lipogenèse de novo à partir du glucose intra-adipocytaire,

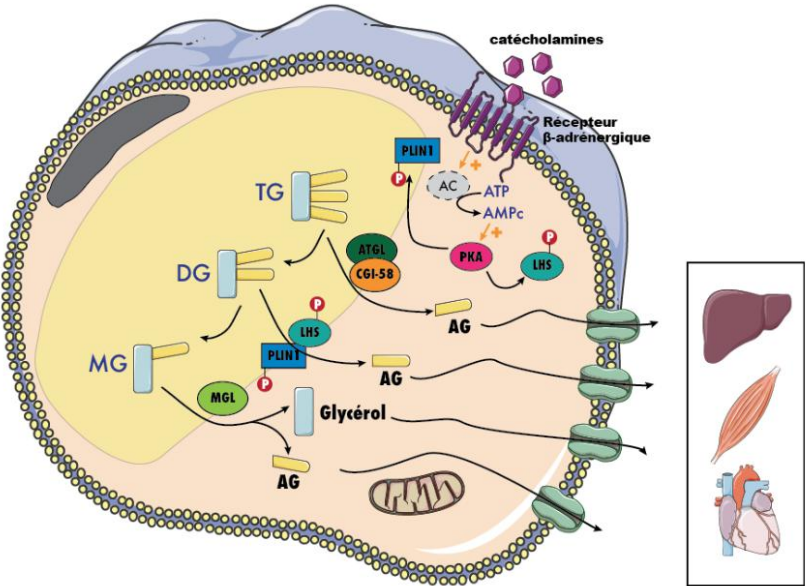
Quoi qu'il en soit le glucose permet de former le squelette carboné glycérol-3-Phosphate sur lequel il y aura estérification des acides gras activés pour obtenir un triglycéride qui sera stocké dans la gouttelette lipidique.

A retenir : le stockage des TG se fait en période post prandiale dans l'adipocyte sous l'influence de l'insuline qui active toutes les étapes pour permettre le stockage des TG formés par des acyl-CoA estérifiés sur du glycérol 3-P, acyl-CoA provenant de l'alimentation ou de la lipogenèse de novo

Période postprandiale

l'insuline



Stimulation de la lipoprotéine lipase (LPL) par l'insuline	L'insuline active la synthèse et la translocation de la LPL dans la paroi des capillaires baignant dans le tissu adipeux, donc la LPL est une enzyme d'origine adipocytaire, sécrétée et transloquée dans la paroi des capillaires sanguins sous l'effet de l'insuline
Jeûne	En période de jeûne l'adipocyte est capable de libérer les acides gras stockés sous-forme de TG stockés auparavant, Les catécholamines permettent d'activer la lipolyse, grâce à leur liaison aux récepteurs adrénergiques de type β, (récepteurs couplés à une protéine G = RCPG à 7 domaines TM) (attention les récepteurs de type α_2 sont anti-lipolytiques) Mais les catécholamines se lient préférentiellement sur les récepteurs β adrénergiques et ces récepteurs étant beaucoup plus exprimés sur la membrane plasmique des adipocytes font que les catécholamines ont un rôle lipolytique majeur, en se liant à leur récepteur ils activent l'adénylate cyclase L'adénylate cyclase (enzyme intra membranaire) transforme l'ATP en AMPc stimulant la protéine kinase AMPc dépendante : la PKA La PKA activé phosphoryle et active donc 2 protéines majeures : - La périlipine qui est une des protéines de la paroi de la gouttelette lipidique, permettant de structurer la paroi de la gouttelette lipidique et ayant un rôle de régulateur de la lipolyse - la Lipase Hormono Sensible (LHS), catalyse essentiellement la 2^{ème} étape de la lipolyse puisque la lipolyse implique plusieurs étapes - consistant en l'hydrolyse successive des chaînes grasses estérifiées des TG - la 1^{ère} étape : clivage du 1^{er} acide gras du TG n'est pas uniquement catalysée par la LHS, elle est corrélée avec l'enzyme ATGL ATGL : « Triglycéride Lipase Adipocytaire », c'est l'enzyme majeure de la 1^{ère} étape de la lipolyse qui permet l'hydrolyse d'une chaîne grasse de TG pour obtenir un di-glycéride - La LHS phosphorylée (= sous forme active) intervenant majoritairement lors de la 2^{ème} étape de la lipolyse : hydrolyse du di-glycéride en mono-glycéride - Le dernier acide gras étant clivé par la mono-glycéride Lipase (MGL) Période de jeûne 

LE TISSU ADIPEUX

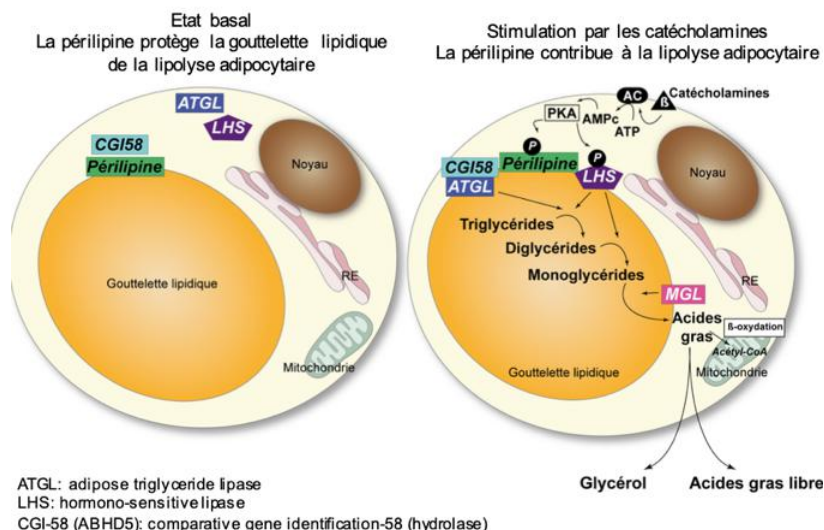
Rôle métabolique de l'adipocyte

Rôle de la périlipine dans la lipolyse adipocytaire

La Périlipine est une protéine ancrée à la paroi de la gouttelette lipidique associée à l'état basal à CGI58.

CGI58 étant le **co-activateur** de l'ATGL cytosolique (catalysant la 1^{ère} étape de la lipolyse)

- En l'absence de catécholamines, la périlipine séquestre CGI58 activateur du 1^{er} acteur de la lipolyse.
- Lorsque les catécholamines se lient à leur récepteur à 7 domaines trans-membranaires et active in fine la PKA par le biais de l'augmentation de l'AMPc, la phosphorylation de la périlipine par la PKA va dissocier CGI58 de la périlipine sous forme phosphorylée et donc cette dissociation va permettre l'activation d'ATGL et donc la lipolyse.

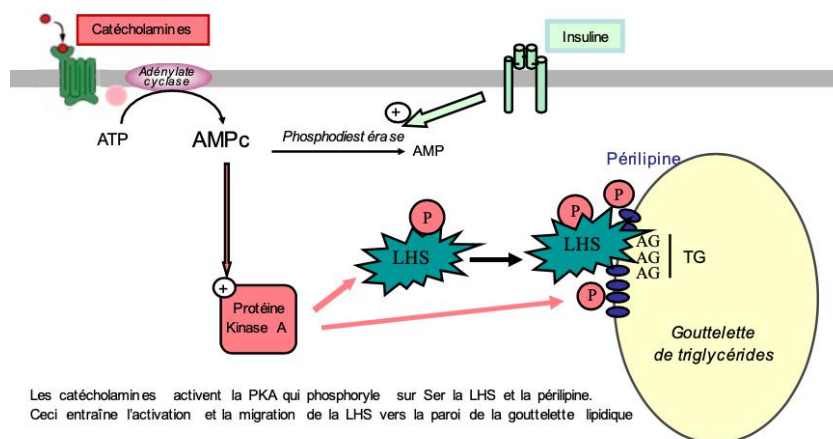


Il existe d'autres facteurs **pro-lipolytiques** (=en faveur de la lipolyse) tels que les peptides natriurétiques

L'insuline est un facteur **Anti-lipolytique** → l'insuline permet la dégradation de l'AMPc et donc empêche l'activation de la PKA

Régulation de la lipolyse adipocytaire

En situation post-absorptive, on observe une chute de l'insulinémie et une augmentation des concentrations locales de catécholamines (adrénaline, noradrénaline) dans le tissu adipeux.

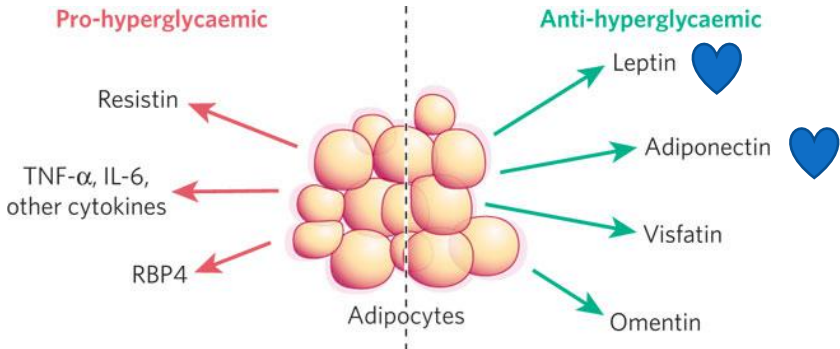


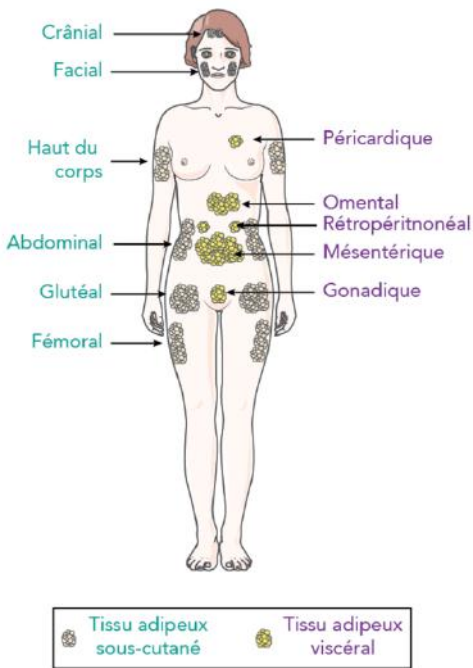
Les catécholamines activent la PKA qui phosphoryle sur Ser la LHS et la périlipine. Ceci entraîne l'activation et la migration de la LHS vers la paroi de la gouttelette lipidique

L'insuline entraîne l'inactivation de la PKA (dégradation de l'AMPc)

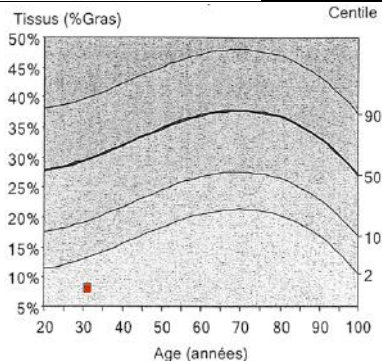
Les catécholamines favorisent la lipolyse adipocytaire. L'insuline a une action anti-lipolytique

Régulation de la lipolyse adipocytaire

LE TISSU ADIPEUX	
Fonctions sécrétoire et endocrine du tissu adipeux	
Généralités	Durant de nombreuses années, nos pairs croyaient que le tissu adipeux n'était qu'un tissu inerte, un sac de stockage de TG. En fait nous savons depuis plus de 20 ans, avec la découverte de la leptine (1994 Friedmann USA), hormone sécrétée par le tissu adipeux, agissant au niveau de l'hypothalamus, pour réguler l'appétit et la satiété = le 1^{er} exemple de la fonction endocrine du TA. Depuis, près de 300 molécules et activités auto/endo et paracrine qui ont été démontrés être sécrétés par le TA dont : - La leptine et l'adiponectine : hormone insulino-sensibilisante, augmentant l'action de l'insuline - Des cytokines anti-inflammatoires ou pro inflammatoires via les adipocytes ou les macrophages environnants - Des chimiokines : molécules permettant le recrutement d'autres cellules dans le TA dont des macrophages...
Les sécrétions du TA ont un rôle important dans la sensibilité à l'insuline	L'adipocyte sécrète de nombreux facteurs ayant des rôles divers sur le métabolisme, - insulino-sensibilisants - ou délétère pour le métabolisme. 

LE TISSU ADIPEUX	
Localisation sous-cutanée et viscérale du tissu adipeux	
Généralités	Nous savons que le TA possède différentes localisations, et que selon la localisation le TA n'a pas exactement les mêmes propriétés, - Tissu adipeux sous-cutané (hypoderme) dont : - Fémoral : extrêmement insulino-sensible - Haut du corps : moins insulino-sensible - Tissu adipeux viscéral (autour des organes) - Autour du cœur - Autour des organes viscéraux - Dans le mésentère - Ce tissu adipeux est beaucoup plus sensible à la lipolyse, l'insuline a beaucoup moins d'effet anti-lipolytique sur ce tissu et donc il dispose de propriétés sécrétoires différentes 

LE TISSU ADIPEUX Localisation sous-cutanée et viscérale du tissu adipeux	
Différentes localisations anatomiques, différents tissu adipeux	Le tissu adipeux sous-cutané de la partie inférieure du corps est : ▪ Plus important chez les femmes (le boule xD) ▪ Plus insulino sensible ▪ Sécrète plus de cytokines favorables pour le métabolisme « L'étude du tissu adipeux fémoral (dans la cuisse) a démontré que c'était un tissu très protecteur contre l'insulino-résistance et de facto contre le diabète. » Le tissu adipeux viscéral entourant les organes dans l'abdomen quant à lui est différent : ▪ Il est plus important chez les hommes, ▪ Moins insulino-sensible ▪ Et moins favorable pour le métabolisme au niveau de la vascularisation : ▪ Le TA viscéral est drainé par le système porte, la lipolyse dans le TA viscéral entraîne la libération d'acides gras rejoignant directement le foie ○ A contrario du TA sous cutanée Tissu adipeux viscéral: Plus important chez les hommes Moins insulino-sensible Moins favorable pour le métabolisme Tissu adipeux sous-cutané de la partie inférieure du corps: Plus important chez les femmes Plus insulino-sensible Sécrète plus de cytokines favorables pour le métabolisme retroperitoneal, pancreas, retroperitoneal perinephric, intestine, mesenteric, gluteal sc, thigh (femoral) sc, preperitoneal, stomach, Abd sc (superficial), sc deep, omental <i>Lee MJ et al, Mol Aspects Med 2013</i>
En pratique pour évaluer la masse grasse	Calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) ou body mass index (BMI), $\frac{\text{Poids (en kg)}}{\text{Taille (en m}^2\text{)}}$ ▪ <18,5 : maigreur ▪ 25-30 : surpoids ▪ >30 : obésité Attention : il ne faut pas oublier d'examiner les patients car certains patients peuvent avoir un IMC avec une masse musculaire augmentée, tandis que d'autres le sont avec une masse adipeuse augmentée
Méthodes de mesure de la masse grasse	Calcul du % de masse grasse par rapport au poids corporel total : Absorptiomètre biphotonique (dual energy X-Ray absorptiometry DEXA) ▪ Examen utilisant 2 faisceaux de Rayons X pour mesurer la densité des tissus corporels et en déduire le contenu en graisse et le contenu osseux. (également appelé ostéodensitométrie mais permet tout de même de mesurer la masse graisseuse)

LE TISSU ADIPEUX	
Absorptiométrie biphotonique	
Répartition corporelle du tissu adipeux	- Type gynoïde Le patient dispose d'une répartition de sa masse grasse surtout cutanée, au niveau des hanches protecteur +++ - Type androïde Le patient dispose d'une répartition de sa masse grasse surtout viscérale, moins favorable En mesurant la quantité de masse grasse segmentaire (≠ de la masse graisseuse totale : piège !!) , partie haute et basse du corps on peut calculer un index gynoïde ou androïde du TA Type gynoïde  Age: 34 years; BMI: 30.2 kg/m²; lean body mass: 44.4 kg; fat mass: 30.8 kg Type androïde  Age: 39 years; BMI: 30.7 kg/m²; lean body mass: 44.0 kg; fat mass: 31.1 kg
Quantité de masse grasse	Le % de masse grasse normale dans l'organisme entier chez la femme est de 30% en sachant que cela évolue en fonction de l'âge et du statut pré ou post-ménopausique. Le % de masse grasse normale dans l'organisme entier chez l'homme est de 20 à 25% évoluant chez l'homme de façon moins exagéré 

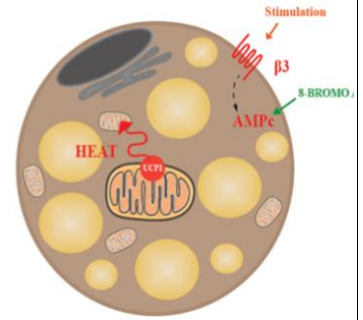
LE TISSU ADIPEUX	
D'autres mesures de la masse grasse	
Mesures anthropométriques	Mesure de l'épaisseur des plis cutanés (bicipital, tricipital, sous-scapulaire, supra-iliaque) avec des appareils tels que le compas de Harpenden ou l'adipomètre 
Impédance bioélectrique	Application d'un courant alternatif de faible intensité et mesure de l'équivalent de la résistance pour un courant continu Basée sur la capacité des tissus hydrates à conduire l'énergie électrique: avec des courants de fréquences différentes, on mesure indirectement l'eau intra- et extra-cellulaire de l'organisme, d'où l'on estime la masse maigre
Imagerie par résonance magnétique (IRM) et scanner	Différence de signal entre masse maigre et masse grasse

LE TISSU ADIPEUX Différents types d'adipocytes	
Les couleurs du tissu adipeux	- Adipocytes bruns : - capable de dissiper de l'énergie sous forme de chaleur, chez l'Homme c'est un tissu peu développé et localisé préférentiellement au niveau du cou, de la partie sus-claviculaire - Petites gouttelettes lipidiques, énormément de mitochondries - Exprime la protéine UCP-1 : découplante PGC1α qui un facteur de transcription qui augmente la biogénèse mitochondriale càd le nb de mitochondries - Morphologiquement brun car c'est la mitochondrie avec ses cytochromes qui lui donnent cet aspect brun - Gouttelettes lipidiques multiloculaires - Adipocytes blancs - Gouttelette lipidique unique Peu de mitochondries Adipocytes bruns Adipocyte blanc
Thermogénèse de la chaîne respiratoire mitochondriale	Dans le TA brun, - la protéine UCP1 permet de dissiper le gradient de protons H⁺ fabriqués successivement par les différents complexes de la chaîne respiratoire au moment de l'oxydation des co-enzymes réduits NADH et FADH₂ - Et diminue la synthèse d'ATP dans la mitochondrie de l'adipocyte, en diminuant la synthèse d'ATP on a une augmentation de la glycolyse et donc un tissu qui va consommer énormément de glucose pour compenser ce déficit énergétique - Et l'énergie issue des oxydo-réductions mitochondriales est transformée en chaleur = rôle thermogénique brun - Lors de la lipolyse ce sont les mitochondries de l'adipocyte brun qui vont utiliser les acides gras libérés pour faire de la chaleur
Thermogénèse adaptative Adipocytes Beignes	Chez l'homme les adipocytes sont seulement capables d'effectuer de la thermogenèse dite adaptative : - Sous l'effet du froid ou des agonistes bêta 3-adrénergiques (au cours d'un stress ex : CC à Villepinte), il y a une mise en route de l'expression d'UCP1 et de la capacité thermogénique - L'AMPc après la cascade d'activation bêta 3-adrénergique va stimuler la lipolyse ainsi que la synthèse de PGC1α qui va augmenter la biogénèse de mitochondries ainsi que la synthèse d'UCP1 Thermogénèse adaptative TG : triglycéride; AGL : acides gras libres; PGC1α : peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha; UCP1 : uncoupling protein 1

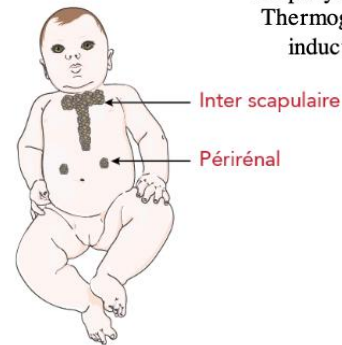
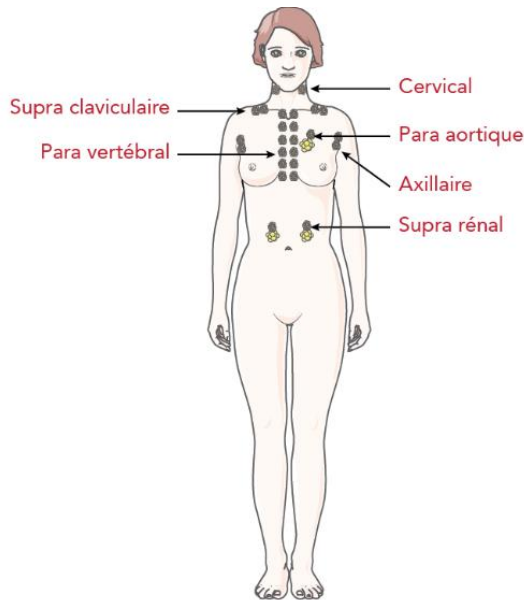
LE TISSU ADIPEUX

Différents types d'adipocytes

Les adipocytes beiges ne sont pas bruns, càd constitutivement capable de faire de la thermogénèse, mais ce sont probablement des adipocytes blancs qui **sous l'effet du froid** peuvent acquérir une capacité thermogénique dite **inductible**. On les retrouve à des sites anatomiques particuliers :



Adipocyte beige:
Thermogénèse
inductible



Adipocytes
beiges

La quantité d'adipocytes **beiges** est **plus importante chez le nouveau-né** que chez l'adulte. En utilisant une TEP au FDG les chercheurs ont pu démontrer chez l'homme qu'il existe un tissu adipeux thermogénique chez l'adulte :



TEP au FDG réalisé sur un patient à **froid**, consommation de glucose très élevée, tissus thermogéniques captant énormément de glucose et donc énormément de FDG. Localisation : cervicale, sus-claviculaire, para-vertébral, surrénalien ...

→ mise en évidence d'un tissu adipeux non visible en conditions normales mais **inductibles en conditions de froid** ou d'autres **stress** faisant intervenir les catécholamines

LE TISSU ADIPEUX Embryologie

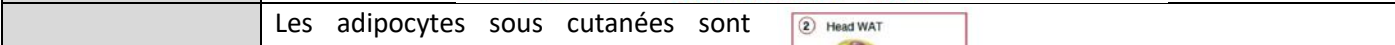
Et le précurseur adipogénique va donner à la fois l'adipocyte blanc au cours de la différenciation et l'adipocyte beige capable d'acquérir une capacité thermogénique lorsqu'on le met dans des conditions particulières : froid, exercice, sous l'effet des agonistes $\beta 3$ ou TZD = activateur de PPAR γ

Cellule Souche

Diagram illustrating the differentiation pathways of adipogenic and myogenic precursors:

- Adipogenic Pathway:**
 - Précurseur adipogénique** (blue oval) differentiates into:
 - Préadipocyte blanc** (blue oval) via transcription factors **PPAR γ , PRDM16, PGC1 α** .
 - Préadipocyte blanc** can further differentiate into **Adipocyte blanc** (yellow circle) or **Adipocyte beige** (yellowish circle with brown spots) under conditions of **Froid, Exercice, Agonistes β 3, TZD**.
 - Préadipocyte brun** (yellowish oval) via transcription factors **BMP7, PPAR γ , PRDM16**.
 - Préadipocyte brun** differentiates into **Adipocyte brun** (dark brown circle with brown spots).
- Myogenic Pathway:**
 - Précurseur myogénique** (red oval) differentiates into:
 - Préadipocyte brun** (yellowish oval) via transcription factors **BMP7, PPAR γ , PRDM16**.
 - Myoblaste** (yellow star-shaped cell).
 - Myoblaste** differentiates into **Myocyte** (red elongated cell).

Key transcription factors and environmental factors involved in adipocyte differentiation include **PPAR γ , PRDM16, PGC1 α , BMP7, and Agonistes β 3**.



L'adipocyte sous cutanée n'est pas issu

Le tissu adipeux sous cutané du bas du

[illegible]

LE TISSU ADIPEUX

Cytokine de 16kDa

Synthétisée et sécrétée par le tissu adipeux blanc (+ tissu adipeux brun, estomac, placenta ...), le TA sous cutanée sécrétant bcp plus que le TA viscéral

Protéine circulante :

- Dosable dans le sang et le LCR
- Circule en grande partie lié à des protéines de transport
- Demi-vie chez l'homme : 25 min

Tissu cible principal : hypothalamus

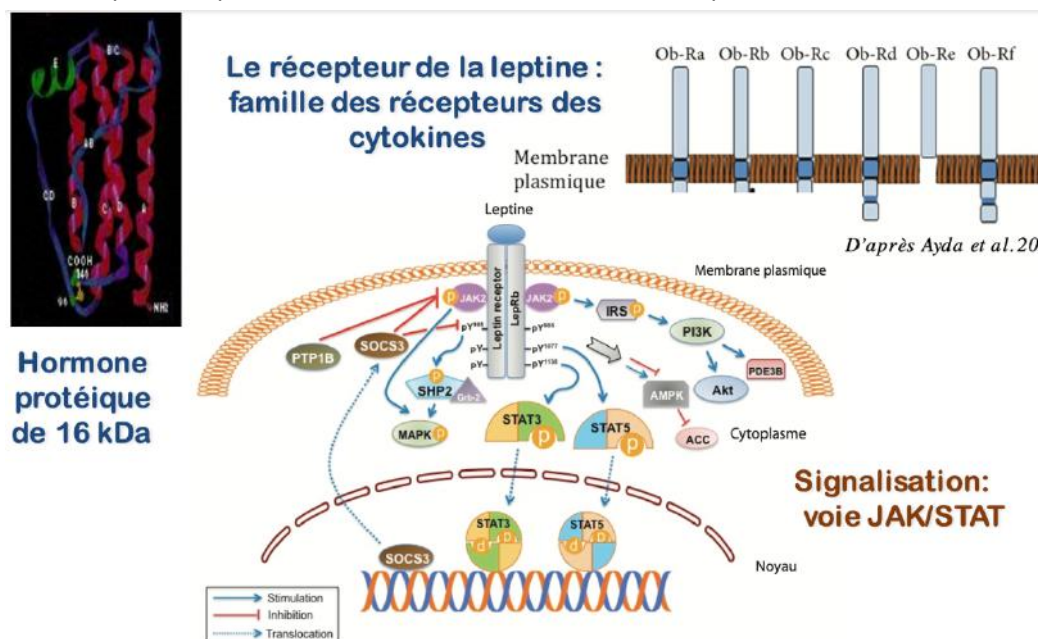
+ actions sur tissus périphériques (**muscle, foie et tissu adipeux lui-même, pancréas ...**)

Liaison de la leptine sur des récepteurs OB-R domaine transmembranaire unique

Signalisation JAK/STAT,

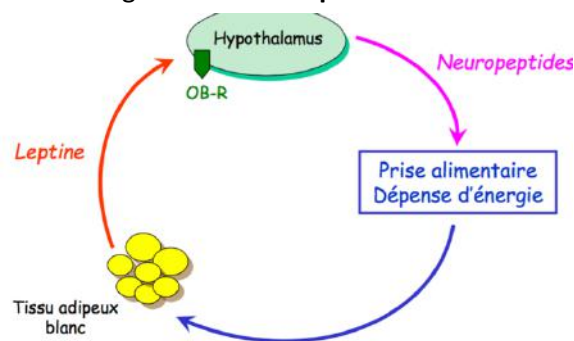
5 isoformes des récepteurs de la leptine (Ob-Ra ; Ob-Rb ; Ob-Rc ; Ob-Re ; Ob-Rf)

Ob-Re ne possède pas de domaine transmembranaire et ne peut donc être fonctionnel



La leptine permet une boucle de contrôle de l'homéostasie pondérale :

- Dès que le TA augmente en masse il sécrète plus de leptine
 - leptine directement corrélée à la masse grasse donc la **leptinémie reflète la masse grasse corporelle**
- Puis la leptine agit sur l'hypothalamus
- l'hypothalamus synthétisant en retour des neuropeptides qui vont moduler la prise alimentaire ainsi que la dépense énergétique = signal de restriction alimentaire et d'augmentation de la dépense énergétique



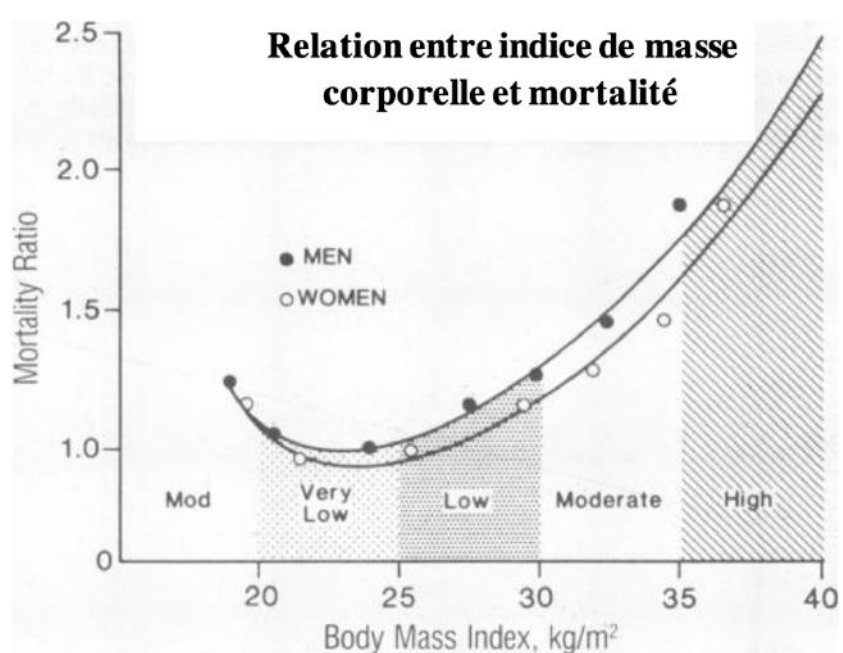
La leptine s'oppose au stockage des lipides et entraîne la β oxydation des acides gras dans les tissus dans les tissus non-adipeux : **foie, muscle, pancréas ...**

Une accumulation de lipides dans le foie, muscle ou pancréas, la leptine en excès irait empêcher le stockage et favoriserait la dégradation de ces lipides

Le dosage de la leptinémie permet d'évaluer la quantité de masse grasse corporelle (sous cutanée)

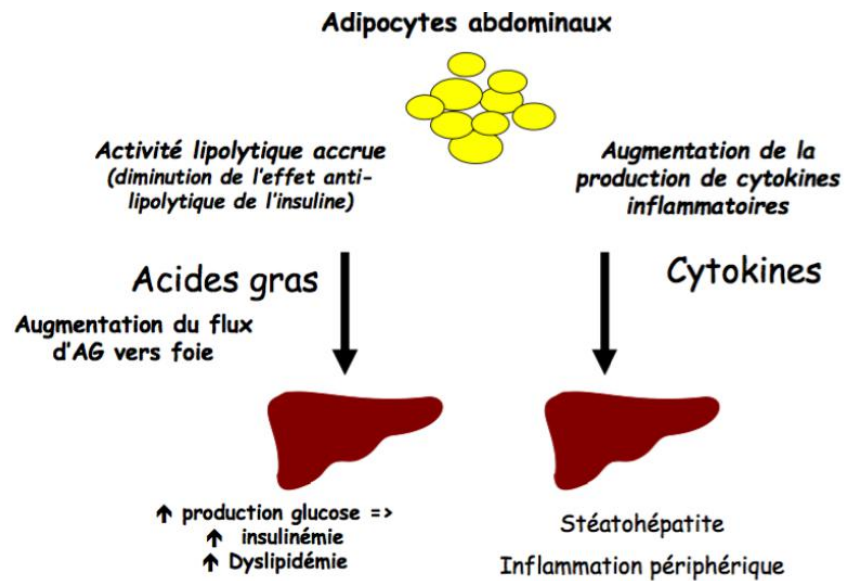
Leptine

	Dans l'obésité élevé (morbide), il existe une mauvaise réponse de la leptine au niveau de l'hypothalamus = résistance à la leptine Le traitement par leptine est inefficace dans l'obésité commune Il existe cependant une mutation monogénique rare chez l'homme entraîne une forme rare d'obésité : Variante pathologique homozygote du gène LEP : leptine tronquée, non sécrétée taux circulant effondré
Adiponectine ou AdipoQ Ou Acrp 30	Protéine de 30 kDa, sécrétée et spécifique de l'adipocyte mature (transcrit le plus abondant dans l'adipocyte) Les concentrations circulantes chez l'homme sont très élevées (5-20 µg/mL) = quantité sécrétée plus importante que la leptine (qques ng) Elle circule sous des formes moléculaires très différentes (mono ou multimériques) Les concentrations circulantes d'adiponectine sont inversement corrélées avec l'IMC : Càd que plus la masse corporelle est importante moins l'adiponectine est sécrétée, Les variations de concentration de l'adiponectine ont été associés avec les variations de la sensibilité à l'insuline : Les concentration circulantes d'adiponectine sont plus faibles chez les diabétiques. L'administration d'adiponectine réverse l'insulino-résistance donc elle est insulino-sensibilisante et améliore la tolérance glucidique. - Elle augmente l'oxydation des acides gras dans les muscles squelettiques - Augmente l'effet de l'insuline sur les hépatocytes

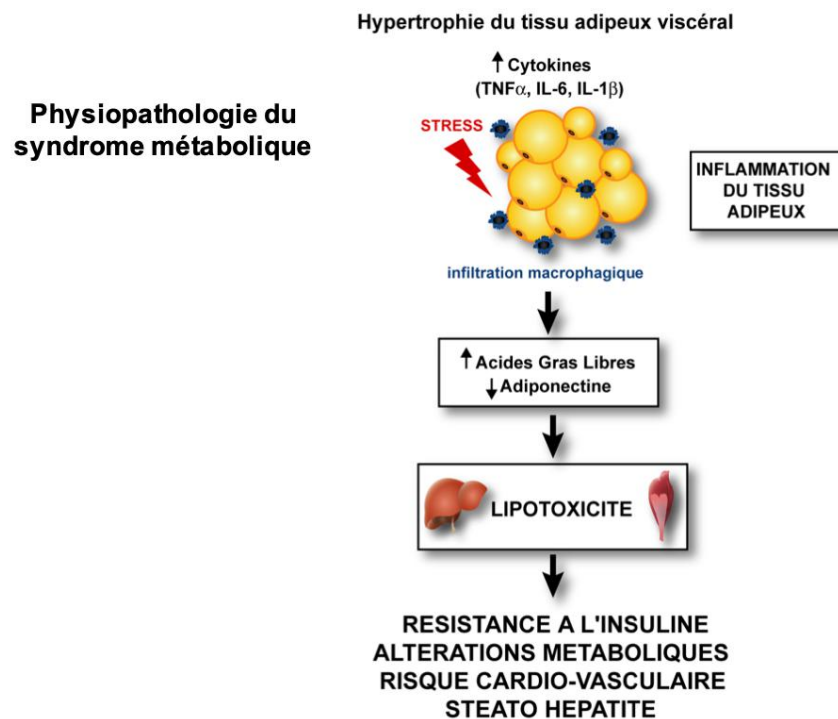
LE TISSU ADIPEUX Obésité	
Définition	Excès de masse grasse entraînant des conséquences néfastes pour la santé Courbe en U de mortalité en fonction de l'IMC, l'IMC le plus favorable étant situé entre 20 à 25  Relation entre indice de masse corporelle et mortalité Mortality Ratio Body Mass Index, kg/m² ● MEN ○ WOMEN Mod Very Low Low Moderate High

Complications de l'obésité	Maladies cardiovasculaires Hypertension Problèmes articulaires Hypoxie (apnée du sommeil) Insulino-résistance et diabète de type 2 surtout pour une obésité androïde
Physiopathologie de l'obésité	Élément déclencheur : déséquilibre de la balance énergétique : Facteurs comportementaux, individuels et sociaux Energy intake Feeding Energy expenditure Basal metabolism 60% Physical activity 30% Adaptive thermogenesis 10% Diet-induced Cold-induced Lié à l'activité des cellules Facteurs génétiques (polygéniques) L'obésité commune a une susceptibilité génétique polygénique mais son expression phénotypique est essentiellement dépendante de l'environnement: Pathologie chronique résistante au traitement Constitution Aggravation Entretien Résistance En réponse à cette augmentation de prise alimentaire le TA peut réagir de 2 façons : • Soit en s'hypertrophiant = réponse physiologique La gouttelette lipidique va augmenter de taille • Soit par hyperplasie= augmentation par différenciation de cellules souches du nombre d'adipocytes L'hyperplasie peut s'accompagner d'une hypertrophie et donc contribuer davantage à l'obésité durable Hypertrophie Hyperplasie Différenciation adipocytaire A la phase chronique de l'obésité, le tissu adipeux recrute des macrophages via synthèse de chimiokines et devient un tissu inflammatoire, puis fibreux, qui modifie ses fonctions endocrines
Tissu adipeux viscéral et risque métabo : le paradigme portal	Les adipocytes abdominaux sont encore plus délétères que le adipocytes sous cutanés. Car ils vont faire beaucoup de lipolyse, seront moins sensibles à l'insuline, vont envoyer des acides gras vers le foie L'augmentation des acides gras vers le foie va booster la néoglucogénèse hépatique, favorisant la stéatose du foie (foie gras)

et les cytokines inflammatoires sont encore plus synthétisées par les adipocytes viscéraux que sous cutanées

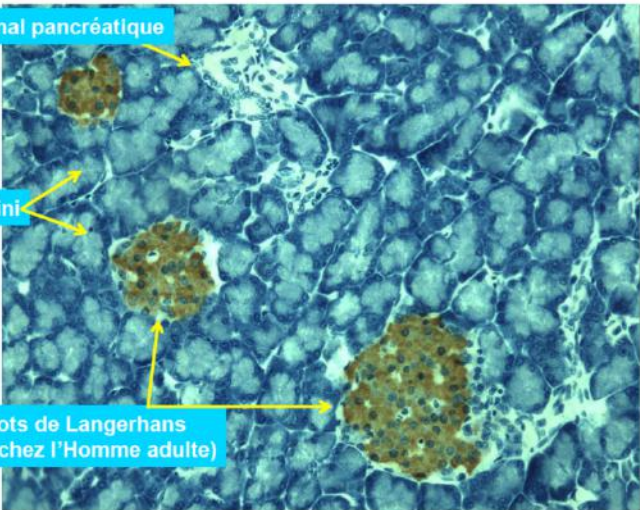


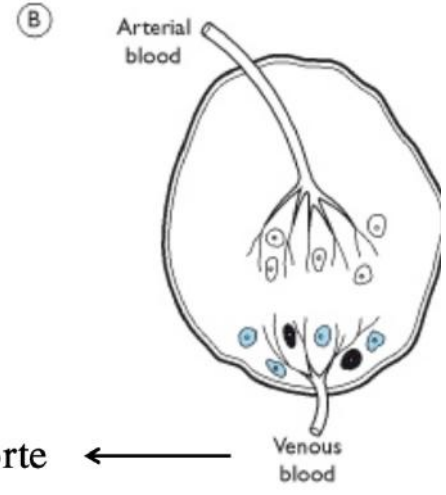
L'augmentation du tissu adipeux viscéral entraîne un état d'inflammation qui va favoriser la lipolyse, faire diminuer la sécrétion d'adiponectine et entraîner une Lipotoxicité : afflux d'acides gras chronique vers le foie et les muscles et s'opposant à la signalisation de l'insuline et entraînant une susceptibilité au diabète

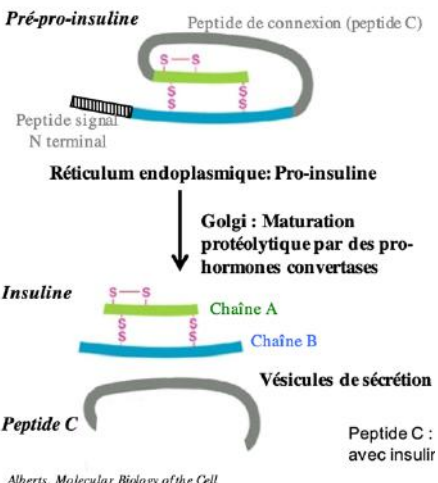


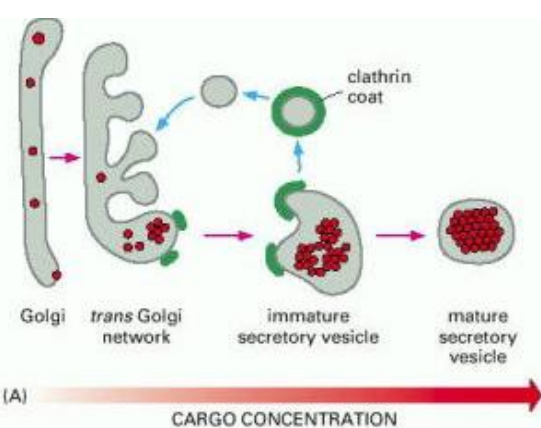
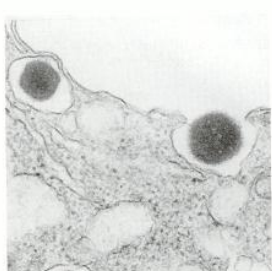
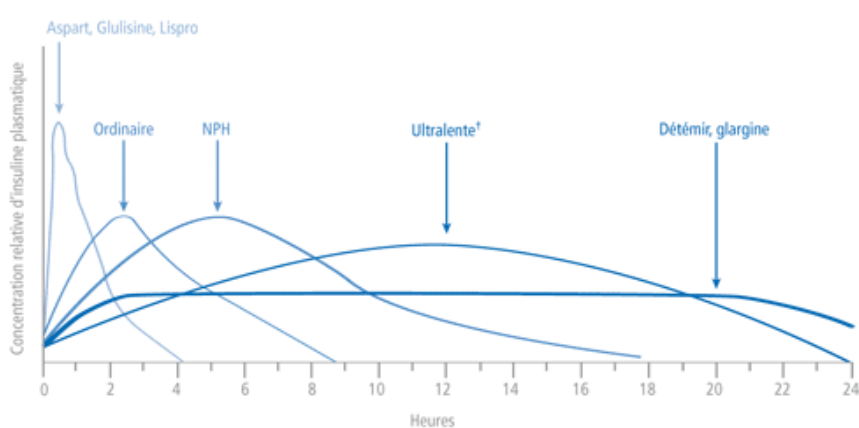
EIA endocrino - Biologie:

Pancréas endocrine

Pancréas endocrine										
Généralités	Le pancréas endocrine représente 1% de la masse du pancréas (soit environ 1g): - environ 1 000 000 îlots de Langerhans dans un pancréas humain adulte - mais le nombre peut varier par prolifération et/ou néogénèse d'îlots pancréatiques car le pancréas endocrine est un tissu très élastique (10 à 5000 cellules par îlot) - ces îlots sont disséminés au sein du parenchyme pancréatique sans avoir de rapport particulier avec les acini (= unité fonctionnelle du pancréas exocrine) Coupe de pancréas : îlots de Langerhans disséminés au milieu du compartiment exocrine EXOCRINE (98-99%) Canal pancréatique Acini ENDOCRINE (1-2%) Îlots de Langerhans (10⁶ chez l'Homme adulte)  <td colspan="3"> - Cependant les îlots sont plus présents au niveau de la queue du pancréas que de la tête </td>			Cependant les îlots sont plus présents au niveau de la queue du pancréas que de la tête						
	Structure des îlots de Langerhans	<table><tr><td>Cellules β à insuline</td><td>Très majoritaires (60 – 80%) situés au centre de l'îlot</td></tr><tr><td>Cellule α à glucagon</td><td>20 à 30% en périphérie</td></tr><tr><td>Cellules δ à somatostatine</td><td>(5 à 15%) en périphérie</td></tr><tr><td>Quelques cellules PP</td><td>A polypeptide pancréatique « Soit disant inhibiteur des sécrétions exocrines du pancréas »</td></tr></table>	Cellules β à insuline	Très majoritaires (60 – 80%) situés au centre de l'îlot	Cellule α à glucagon	20 à 30% en périphérie	Cellules δ à somatostatine	(5 à 15%) en périphérie	Quelques cellules PP	A polypeptide pancréatique « Soit disant inhibiteur des sécrétions exocrines du pancréas »
Cellules β à insuline	Très majoritaires (60 – 80%) situés au centre de l'îlot									
Cellule α à glucagon	20 à 30% en périphérie									
Cellules δ à somatostatine	(5 à 15%) en périphérie									
Quelques cellules PP	A polypeptide pancréatique « Soit disant inhibiteur des sécrétions exocrines du pancréas »									

	Les îlots sont richement vascularisés et innervés, encore plus que le pancréas exocrine (via le Sys. nerveux autonome sympathique (Σ) et parasympathique ($P\Sigma$)) - Doté d'une vascularisation artérielle et une vascularisation veineuse centrifuge - Le sang du milieu de l'îlot va être drainé vers l'extérieur - Participe aux régulations des sécrétions hormonales de l'îlot (cf. insuline) - Puis le drainage se poursuit vers la veine porte hépatique...	
--	---	--

Pancréas endocrine Insuline		
Synthèse	L'insuline est sécrétée par les cellules β de Langerhans, sous la forme d'une molécule précurseur : Pré-Pro-insuline - Pré car elle dispose d'un peptide signal en N-terminal - Pro-insuline car elle dispose d'un peptide de connexion (peptide C) qui va relier les deux chaînes qu'on va retrouver dans l'insuline mature Le peptide signal en N-term sera perdu dans le réticulum endoplasmique (RE), on obtient ainsi de la pro-insuline. Au cours du cheminement dans le RE et l'app. De Golgi, la pro-insuline va être maturée en insuline, par des pro-hormones convertases = enzyme protéolytiques qui vont cliver le peptide C L'insuline mature est ensuite stockée dans des vésicules de sécrétion avec : - Une chaîne A plus petite - Possédant un pont-disulfure intra-caténaire - Une chaîne B - Reliée à la chaîne A par 2 ponts disulfures - Et le peptide C dissocié de l'insuline Structure de l'insuline : Peptide hétérodimérique de 6 kDa Chaînes A de 21 aa et B de 30 aa - avec deux ponts disulfure inter-chaînes issues de la maturation de la pro-insuline - Stockée sous formes d'hexamères associés grâce à des <u>ions zinc</u> dans les granules de sécrétion → <u>formation de cristaux d'insuline</u> Peptide C : sécrétion équimoléculaire avec insuline (dosage en clinique du peptide C = dosage de la sécrétion endogène d'insuline)	

Pancréas endocrine Insuline	
Maturation et sécrétion de l'insuline	Il y a environ 10 000 vésicules de sécrétion d'insuline par cellule β Demi-vie des vésicules: quelques heures à quelques jours Sécrétion d'insuline, peptide C (et 5% de proinsuline) + ions zinc Zn^{2+} Il y a physiologiquement un excès de cellules β par rapport aux besoins: seul 10% des cellules suffisent aux besoins de l'organisme → diabète de type 1 : maladie d'installation beaucoup plus précoce par rapport à la découverte clinique, du fait de la perte progressive des cellules β (taux de cellules < 10%) La régulation de la sécrétion d'insuline porte surtout sur l'exocytose des vésicules  
Insulines thérapeutiques	Insuline humaine synthétisée par génie génétique (interdiction formelle d'injecter de l'insuline extraite de pancréas de porc ou de bœuf car très immunogène) Hexamères associés à de la protamine (et Zn^{++}) : libération lente d'insuline monomérique Insulines modifiées • à longue durée de vie avec 1 piqûre par jour (<i>glargine, detemir</i>), • ou à courte durée de vie pour obtenir 1 pic d'insuline au moment des repas (<i>aspart, lispro...</i>) L'administration se fait en sous-cutanée et n'est donc pas physiologique car l'insuline ne rejoint pas le sang portal hépatique en premier lieu. 

Pancréas endocrine Insuline

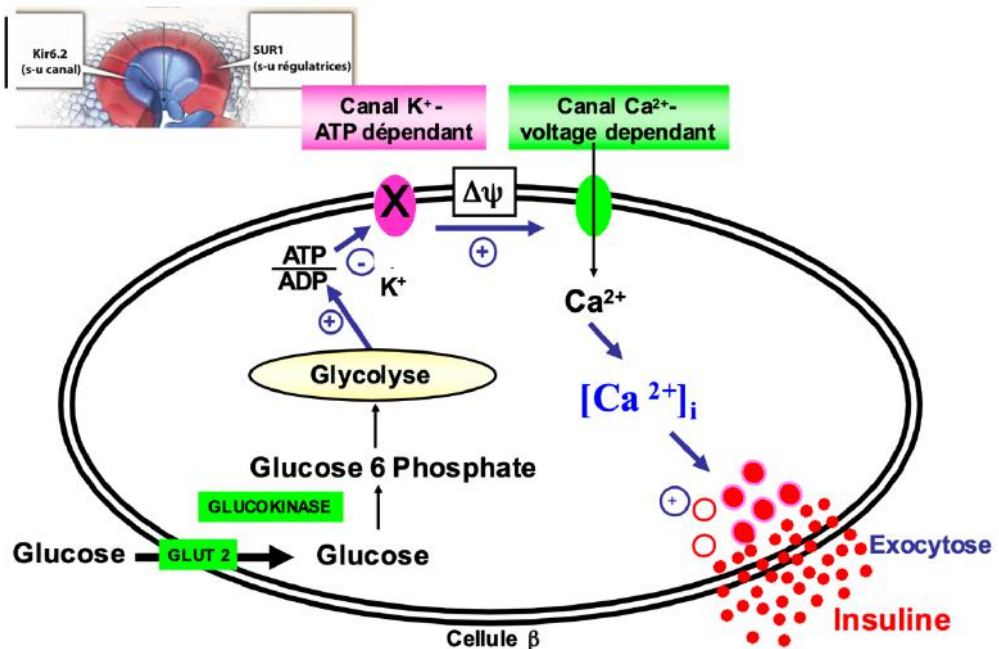
Stimulation de la sécrétion insulinique par le glucose

Le principal **stimulant** de la cellule β de Langerhans est le **glucose : molécule insulino-sécrétrice**
Le glucose entre dans la cellule β via le transporteur **GLUT2 (faible affinité pour le glucose)**, puis est pris en charge par la **glucokinase** = isoforme de l'hexokinase exprimé dans les cellules β à faible affinité du glucose

- GLUT2 et la glucokinase sont dits **sensors du glucose**, car la cellule β peut répondre aux concentrations circulantes de glucose = glycémie de **manière très fine**, puisque GLUT2 non saturable va faire entrer le glucose de **façon proportionnelle** à sa concentration, même chose pour la glucokinase qui transforme le glucose en G6P de **façon proportionnelle**
- Le G6P effectue une glycolyse avec formation d'ATP
- Et c'est l'augmentation de la production d'ATP via la glycolyse dans la cellule β qui va aller déclencher la fermeture du **canal potassique ATPdépendant**, spécifique à la surface de la membrane plasmique de la cellule β
- et la fermeture de ce-dit canal potassique va entraîner un **changement de potentiel** de membrane déclenchant à son tour **l'entrée de calcium** permettant l'exocytose des vésicules de sécrétion de l'insuline.

Lorsque le canal potassique est ouvert à **l'état basal**, on a une fuite de potassium sans arrêt ce qui implique que l'intérieur de la cellule β est polarisée à **-70 mV**.

Et lors de la fermeture du canal potassique, les ions K^+ restant à l'intérieur de la cellule β , cela fait diminuer le potentiel de membrane $V_m \rightarrow$ **changement de potentiel** important de type **dépolarisation** (mais le potentiel ne devient pas positif !) déclenchant l'ouverture du **canal calcique voltage dépendant**, faisant varier la quantité de calcium intracellulaire et entrainant l'exocytose des vésicules d'insuline

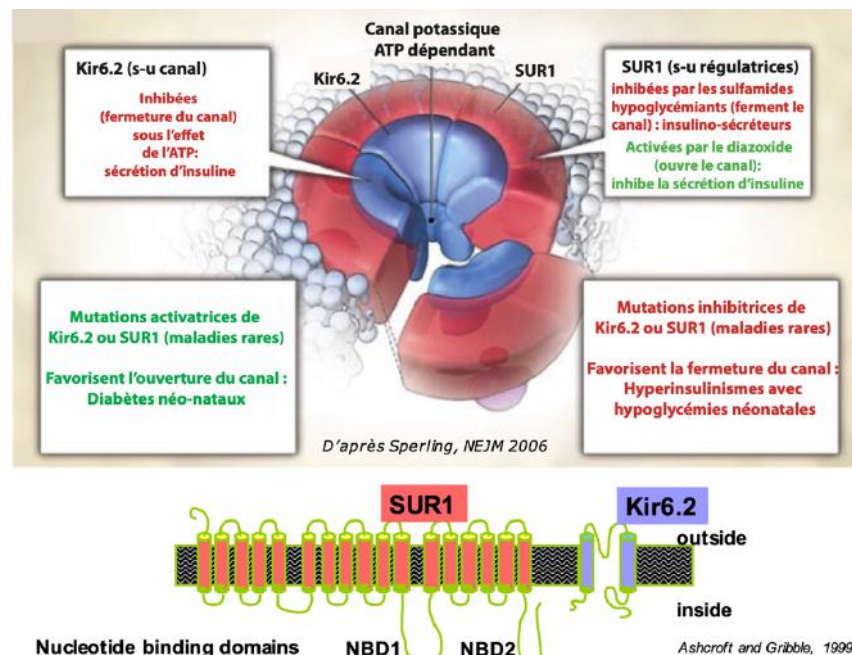


Pancréas endocrine Insuline

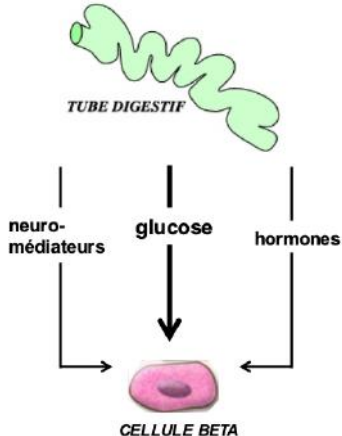
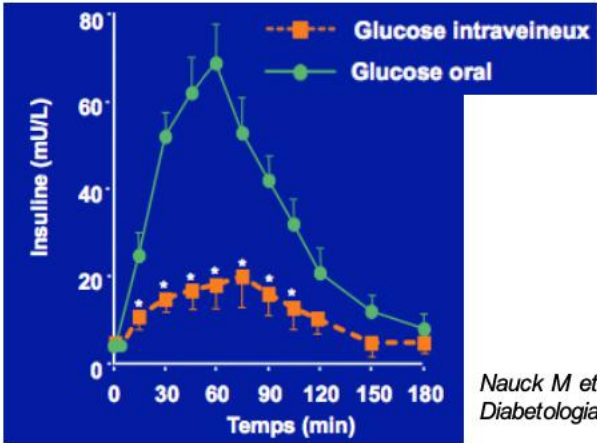
**Canal
potassique
ATP
dépendant**

Ce canal potassique dispose de

- 4 sous unités appelés **Kir6.2** formant le canal a proprement dit
 - L'ATP est un inhibiteur du canal car il le ferme → cela fait sécréter de l'insuline
- Et disposés autour, des sous-unités appelés **SUR1** (= sous-unités régulatrices 1), régulant l'ouverture ou la fermeture du canal (à 17 domaines transmembranaires)
- L'ATP se lie sur le domaine NBD2 de SUR1 et par changement de conformation spatiale → fermeture du canal K⁺
 - Il existe des médicaments appelés **sulfamides hypoglycémiant**s qui sont capable de se fixer sur **SUR1** entraînant la fermeture du canal (l'inhibition) → ce sont donc des insulino-sécréteurs très importants dans le traitement du diabète de type 2
 - Les glinides sont des médicaments de la classe des antidiabétiques oraux qui agissent de façon semblable aux sulfamides hypoglycémiant
 - Le **diazoxide** est un médicament capable de se fixer sur SUR1 et permettant l'ouverture du canal K⁺ → inhibe la sécrétion d'insuline, utilisé chez des patients ayant une sécrétion d'insuline pathologique et permanente leur donnant des hypoglycémies très problématiques
- Il existe des **mutations activatrices** de Kir6.2 ou SUR1 → favorisant l'ouverture du canal et donnant des diabètes mono-géniques à apparition néo-natale (très rare) dues à des variant pathogènes dans un seul gène (codant Kir6.2 ou SUR1) = diabète permanent
L'étude réalisé par l'équipe de Necker publiée dans le NEJM a montré qu'on peut traiter ces patients en forçant la fermeture du canal K⁺ avec des sulfamides hypoglycémiant = cette étude a **révolutionné** le traitement des diabètes monogéniques
- Il existe aussi des mutations inactivatrices de Kir6.2 ou SUR1 favorisant la fermeture du canal K⁺ permanente → patients avec hyperinsulinismes suivies d'hypoglycémies néonatales, conséquences graves neurologiques entre autre(car cerveau = glucose dépendant) ,
ttt :ces patients recevant de facto le diazoxide avec résection (=ablation chir.) partielle du pancréas



Pancréas endocrine Insuline		
Cinétique de la libération d'insuline en réponse au glucose: deux phases d'insulino-sécrétion	En réponse au glucose l'insuline présente une réponse biphasique avec : • Pic précoce correspond à la libération d'insuline préformée au contact de la membrane Exocytose très rapide de pleins de vésicules contenant l'insuline sous l'effet du glucose • Suivie d'une phase tardive correspondant à la libération d'insuline des vésicules éloignées et à la néosynthèse d'insuline • Perte précoce de la première phase d'insulino-sécrétion dans le diabète de type 2 • La sécrétion est pulsatile avec des oscillations lentes et rapides	
Anomalies de l'insulino-sécrétion dans le diabète de type 2 : test hyperglycémie provoquée par voie IV	• Perte de la phase précoce • Anomalies de la pulsatilité • Anomalies quantitatives	
Agents potentialisateurs de la sécrétion d'insuline: nutriments et d'autres ...	Les nutriments sont des agents potentialisateurs (et non initiateurs : piège !) d'insulinémie. • Acides gras libres (non estérifiés) provenant des chylomicrons, lorsqu'ils arrivent dans la cellule β au moment de la prise alimentaire (clivés grâce à une LPL pancréatique) peuvent rentrer et favoriser la sécrétion d'insuline. Caractère aigu +++ ○ Attention la présence chronique d'AG libres va bloquer la signalisation de l'insuline • Les acides aminés dont la lysine, arginine (aa chargés +) vont pouvoir moduler le potentiel de membrane de la cellule β et vont donc potentialiser l'action du glucose sur la sécrétion d'insuline • Des hormones (action endocrine) pouvant potentialiser la sécrétion d'insuline : ○ Le glucagon favorise la sécrétion d'insuline ○ Les hormones digestives dont le système incrétine (capables d'augmenter les sécrétions d'insuline) → ▪ le GLP-1 glucagon like peptide 1 proche du glucagon issue du pro-glucagon ; selon la provenance le pro-glucagon peut se transformer en glucagon (cellule alpha des îlots) ou en GLP-1 (tractus digestif) car les pro-hormones convertases des cellules alpha sont différentes de celles issus du tractus digestif, le GLP-1 étant plus sécrété par les cellules L du jéjunum et l'iléon	

	▪ GIP : glucose-dependant insulintropic peptide, étant plus sécrété par les cellules K du duodénum ▪ CCK : cholestyokinine • Des neurotransmetteurs (action paracrine) modulent la sécrétion d'insuline ○ Système PΣ : acétylcholine (= Ach), (VIP, PACAP, GRP) → augmentant la sécrétion d'insuline et de glucagon ▪ La liaison de l'Ach sur son récepteur muscarinique à 7TM active une protéine Gq qui active la PLC → libération de DAG et IP3 ▪ IP3 entraîne l'augmentation de calcium dans la cellule β a partir du RE et favorise l'exocytose de l'insuline ○ Système nerveux central et digestif (ou entérique) : modulation de la phase céphalique de l'insulino-sécrétion ○ Système incrétine : sous le contrôle du sys. nerveux digstif S'il n y a pas de glucose → pas de sécrétion d'insuline
Inhibiteurs de la sécrétion insulinique	• Somatostatine : sécrété par les cellules delta de Langerhans, par l'interstin et l'hypothalamus (effet endocrine et paracrine) ○ Inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon, ○ Effet répresseur sur d'autres hormones (la GH) • Neruomédiateurs : ○ Système Σ : la noradrénaline inhibe l'insulino-sécrétion en se liant aux récepteurs α2 adrénergiques
Système incrétine Axe entéro-insulinaire	Signaux nerveux et hormoaux d'origine digestive régulant la sécrétion d'insuline et permet au moment des repas d'éviter l'hyperglycémie pour sécréter de l'insuline. Les cellules β sont déjà préparés grâce aux signaux des intestins qui ont déjà anticipé l'arrivé du glucose = cela évite les grandes hyperglycémies suites aux repas • L'administation de glucose en intraveineux contourne le système digestif → la cellule β régularise la glycémie proportionnellement • L'adminisation de glucose per os entraine une sécrétion d'insuline beaucoup plus importante, et ceux pour une même quantité, pusique le glucose oral va stimuler le système incrétine ainsi que la sécrétion horomnale et la réation nerveuse du tube digestif va aller stimuler la sécrétion d'insuline dans la cellule β Le système incrétine permet de déclencher l'insulino-sécrétion au moment du passage du glucose dans le duodénum jusqu'à l'iléon, avant toute élévation de la glycémie plasmatique post-prandiale   Nauck M et al. <i>Diabetologia</i>

Pancréas endocrine Insuline

GIP : glucose dependent insulintropic peptide (cellules K du duodénum)
 GLP-1: glucagon-like peptide 1 (maturation du proglucagon, cellules L de l'intestin)
 et CCK : cholecystokinine (duodénum)

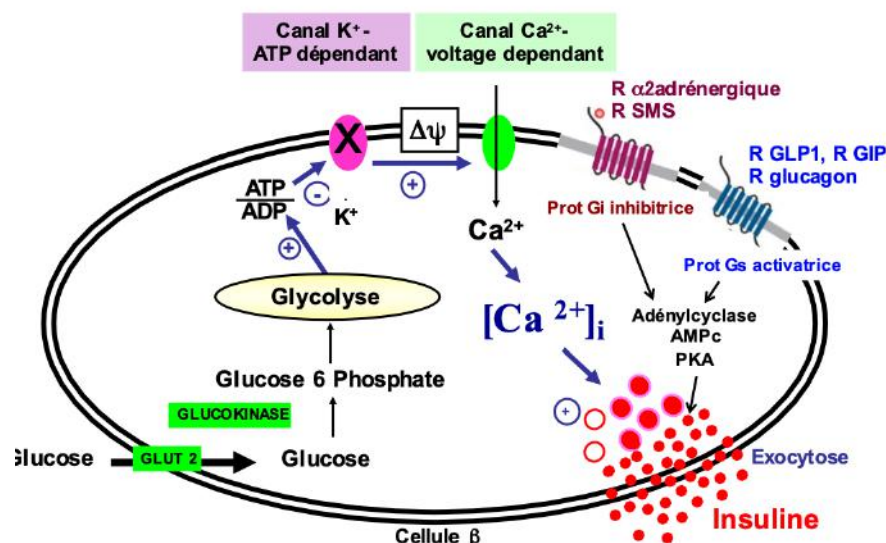
Libération de GLP-1:

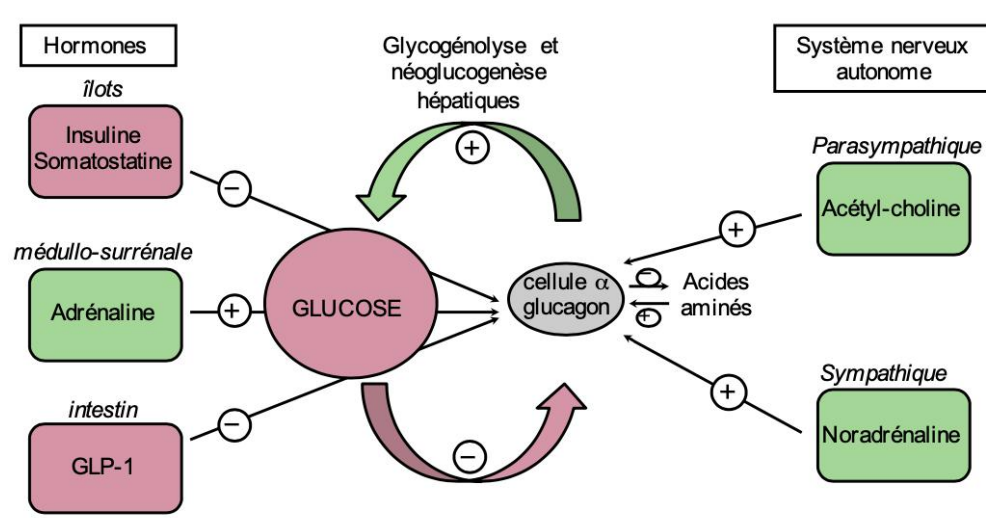
- précoce, 10-15 min après ingestion du repas du fait d'une stimulation vagale
- tardive 30-60 min après ingestion du fait stimulation directe des cellules L par les nutriments
- Demi-vie GLP-1 de **2 min** (inactivation par l'enzyme protéolytique dipeptidyl-peptidase 4 DPP-4) → frein à son utilisation thérapeutique donc utilisation d'agonistes du GLP-1 avec une plus longue demi-vie
 - Ou **utilisation d'inhibiteurs de DPP-4** dans le ttt du diabète → augmentation de la demi-vie du GLP-1 et permet de booster la sécrétion du GLP-1

Comparaison GIP et GLP-1

	GIP	GLP-1
Caractéristiques		
Peptide	42 aa	30 aa
Produit par	Cellules K - duodenum	cellules L - iléon et colon
Forme active	Une seule	Deux formes actives: (7-37) and (7-36)
Inactivé par	DPP-IV	DPP-IV
Physiological actions		
Insuline : sécrétion biosynthèse	Stimulation	Stimulation Stimulation
Prolifération des cellules beta	Favorisée	Favorisée
Sécrétion de glucagon		Inhibition
Motilité et vidange gastrique		Inhibition
Prise alimentaire		Réduction

Trois principales hormones incrétines :
 GIP, GLP-1 et CCK

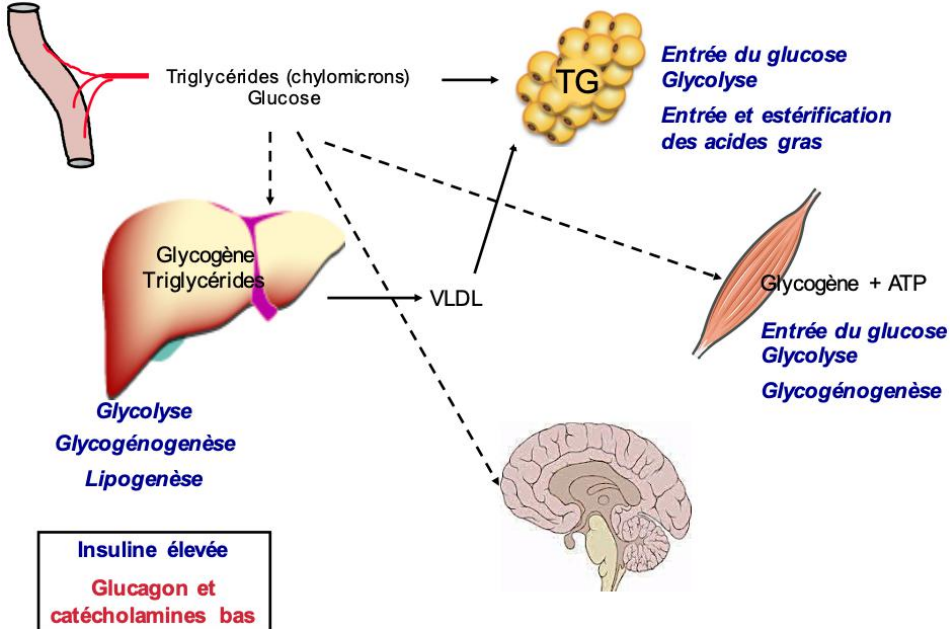
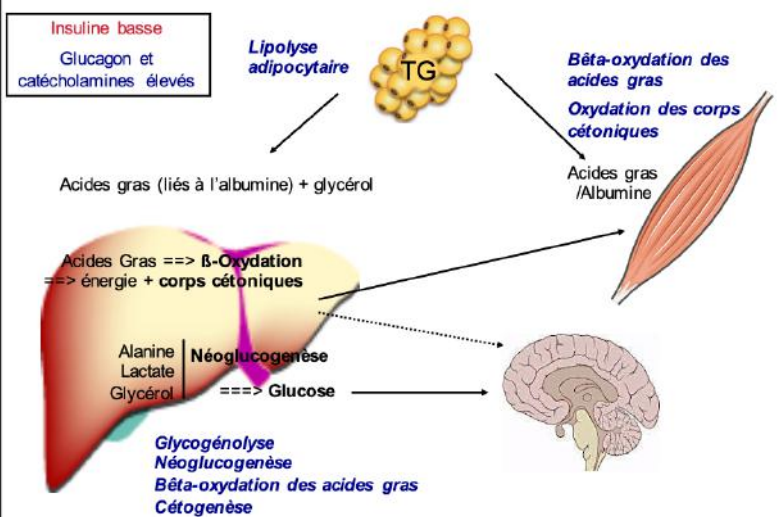


Pancréas endocrine Glucagon	
Généralités	Maturé à partir du pro-glucagon dans les cellules α de Langerhans ▪ Sécrétion déclenchée par baisse glycémie : régulation en miroir de celle de la sécrétion d'insuline ▪ L'Insuline, le Zn^{++} et le GABA (synthétisé à partir du glutamate par l'enzyme GAD = glutamate déshydrogénase) provenant des cellules β inhibent la sécrétion de glucagon en hyperpolarisant la membrane de la cellule α; SMS provenant de cellules δ : signal inhibiteur ▪ Les catécholamines activent la sécrétion de glucagon (récepteurs β) Adrénaline, noradrénaline +++ ▪ L'acétylcholine ainsi que certains acides aminés activent la sécrétion de glucagon ▪ Le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon 

Pancréas endocrine Somatostatine (SMS)	
Généralités	• Deux molécules bioactives de 14 et 28 aa issues de la maturation de la pré- prosomatostatine • Production par de nombreux types cellulaires : cellules neuroendocrines (hypothalamus), cellules immunitaires au niveau SNC, SN périphérique, pancréas endocrine (cellules δ), intestin • Nombreux sécrétagogues Cyclopeptides à demi-vie très courte (1-3min)
Signalisation	Récepteurs couplés protéines G à 7TM Couplé essentiellement à l'adénylate cyclase , la SMS va entraîner une diminution de l'AMPc, une diminution de l'activation de la PKA qui va diminuer les sécrétions hormonales Famille sst1 à sst5 : sst1, 2, 3 et 4 exprimés dans le cerveau et le pancréas Effets principalement anti-sécrétoires, anti-prolifératifs (inhibe la voie des MAP kinases) et anti-angiogéniques
Thérapeutique	<i>octréotide, lanréotide</i> Traitement de l'hypersécrétion de GH (acromégalie), de tumeurs neuroendocrines gastro-intestinales et pancréatiques Diagnostic et radiothérapie des tumeurs exprimant les récepteurs SMS, avec de la SMS marquée Effet anti-sécrétoire et anti-mitotique

EIA endocrino - Biologie:

Signalisation par l'insuline et résistance à l'insuline

L'insuline	
En situation post-prandiale	L'insuline permet l'utilisation du glucose (glycolyse), et le stockage des glucides (glycogène foie et muscles), et des lipides (tissu adipeux) :  The diagram illustrates the metabolic state after a meal. A blood vessel at the top left releases 'Triglycérides (chylomicrons)' and 'Glucose'. The liver (center) stores 'Glycogène' and 'Triglycérides'. It produces 'VLDL' and performs 'Glycolyse', 'Glycogénogenèse', and 'Lipogenèse'. Muscle (right) stores 'Glycogène + ATP' and performs 'Glycolyse' and 'Glycogénogenèse'. The brain (bottom right) receives glucose. A box indicates 'Insuline élevée' and 'Glucagon et catécholamines bas'. Triglycérides (chylomicrons) Glucose TG Entrée du glucose Glycolyse Entrée et estérification des acides gras Glycogène Triglycérides VLDL Glycolyse Glycogénogenèse Lipogenèse Glycogène + ATP Entrée du glucose Glycolyse Glycogénogenèse Insuline élevée Glucagon et catécholamines bas
En situation post-absorptive	Le tissu adipeux produit des AG non estérifiés et le foie : du glucose (puis des corps cétoniques) par des voies inhibées par l'insuline, donc l'insuline à une puissante action anti-lipolytique. Le diabétique de type 1 ne sécrétant plus assez d'insuline va faire plein de lipolyse adipocytaire et donc envoyer pleins d'AG au foie, le foie lorsqu'il reçoit pleins d'AG fait de l'oxydation mitochondriale, de l'énergie et avec l'excédant d'acétyl-CoA il réalise des corps cétoniques. Donc une lipolyse adipocytaire très importante entraîne la production de corps cétoniques qui vont acidifier le sang, la lipolyse fournit du glycérol → hyperglycémie avec néoglucogénèse très importante, et des difficultés à utiliser ce glucose car en absence d'insuline → pas de translocation de GLUT4 ni dans l'adipocyte ni le myocyte  The diagram shows the metabolic state during fasting. A box indicates 'Insuline basse' and 'Glucagon et catécholamines élevés'. Adipose tissue (top left) performs 'Lipolyse adipocytaire', releasing 'Acides gras (liés à l'albumine) + glycérol'. The liver (center) performs 'Bêta-oxydation des acides gras' and 'Oxydation des corps cétoniques', producing 'Acides gras /Albumine'. It also performs 'Glycogénolyse', 'Néoglucogénèse', and 'Bêta-oxydation des acides gras Cétogenèse'. Muscle (right) receives 'Acides gras /Albumine'. The brain (bottom right) receives 'Glucose' from the liver. A box indicates 'Acides Gras ==> B-Oxydation ==> énergie + corps cétoniques'. Insuline basse Glucagon et catécholamines élevés Lipolyse adipocytaire TG Bêta-oxydation des acides gras Oxydation des corps cétoniques Acides gras (liés à l'albumine) + glycérol Acides gras /Albumine Acides Gras ==> B-Oxydation ==> énergie + corps cétoniques Alanine Lactate Glycérol Néoglucogénèse ==> Glucose Glycogénolyse Néoglucogénèse Bêta-oxydation des acides gras Cétogenèse

L'insuline

Rein

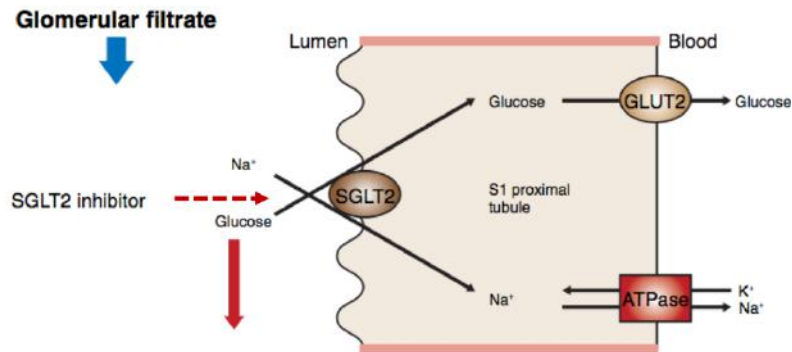
L'urine primitive appelé filtrat glomérulaire, passe au niveau des cellules tubulaires rénales et le **glucose est entièrement réabsorbé** dans le tube contourné proximal du rein grâce à des transporteurs similaires à ceux présents sur le pôle apical des entérocytes = les SGLT ici **SGLT2** couplé à une Na/K/ATPase de façon à maintenir le gradient de sodium faisant marcher SGLT2, puis une fois le glucose entré dans la cellule rénale passe dans le sang via un transporteur GLUT2

Donc l'urine normale ne contient pas de glucose,

Le seuil de résorption tubulaire du glucose maximale est d'environ 1,6 g/L (9 mmol/L)

- Il existe une Nouvelle classe thérapeutique dans le diabète: les inhibiteurs de SGLT2
 - Augmentent l'excrétion de glucose dans les urines et font baisser la glycémie

Dans les cas **du diabète sévère** le transporteur SGLT2 est « **dépassé** » et on a une **fuite urinaire de glucose** chez les diabétiques qui ont plus d'1,6 g/L de glucose

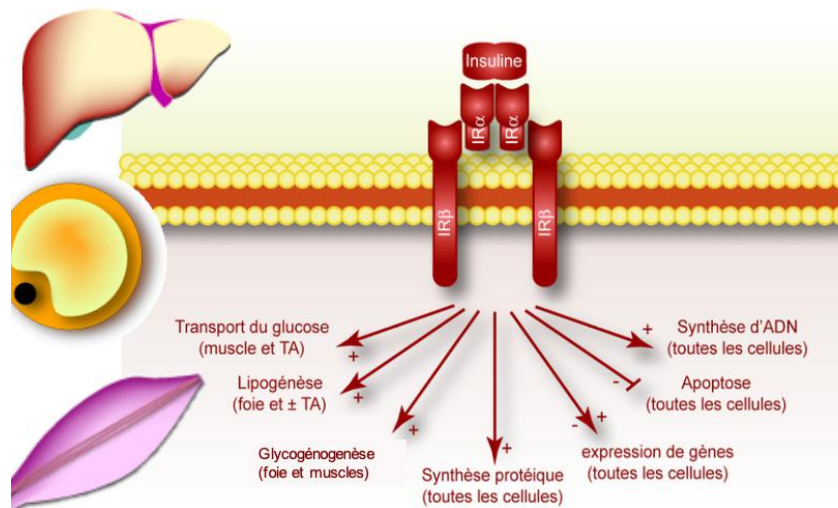


Récepteur de l'insuline

Récepteur ubiquitaire mais surtout présent au niveau du **foie, des muscles et le tissu adipeux**

- **Hétéro-tétramère** formé de
 - **2 sous-unités α extracellulaires** liant l'hormone : *Deux sites de liaison de l'insuline formés chacun par les deux chaînes alpha*
 - Et de **2 sous-unités β transmembranaires** protant l'activité **tyrosine kinase** sur la **partie intracellulaire**

Un seul récepteur suffit à engendrer une multitude de mécanismes = **L'insuline exerce des effets pléiotropes en se liant sur son récepteur spécifique**



La liaison de l'insuline sur son récepteur entraîne un repliement de celui-ci et de facto un changement de conformation majeur

L'insuline

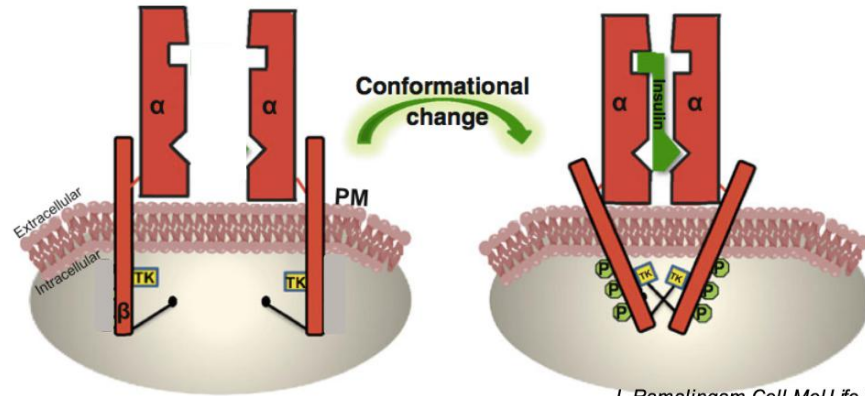
Activation du récepteur de l'insuline

La liaison de l'insuline induit un **changement conformationnel** du récepteur avec **rapprochement des deux monomères α et des deux monomères β**

Le rapprochement des 2 sous-unités β entre-elles entraîne une **trans-auto-phosphorylation**

Activation du récepteur par autophosphorylation sur des tyrosines du domaine intra-cellulaire

L'activation du récepteur permet la phosphorylation sur tyrosine de protéines substrats du récepteur comme les protéines IRS, qui formeront une plateforme d'ancrage pour d'autres protéines de signalisation : **activité tyrosine kinase extrinsèque**



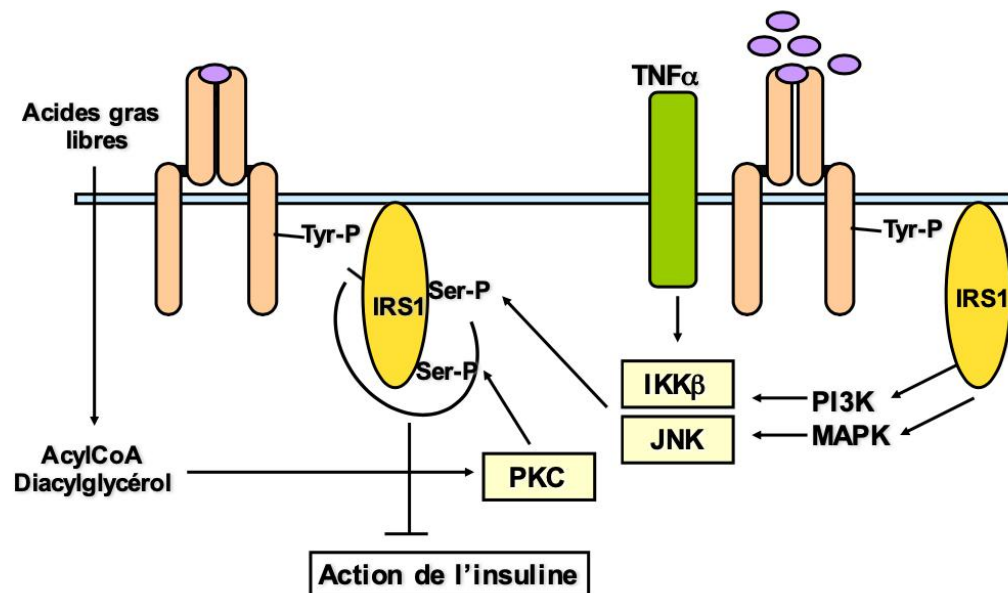
Les principales voies de la signalisation par l'insuline : voies MAPK et PI3K-Akt → prolifération cellulaire + actions métaboliques, insuline = facteur de croissance + actions métaboliques

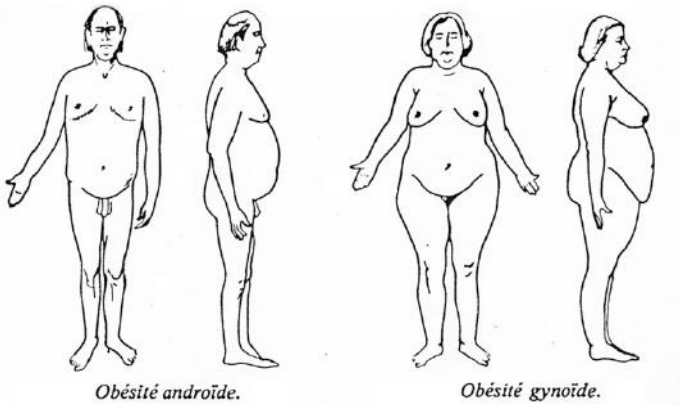
Mécanismes moléculaires de la résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline est liée à l'inflammation via la synthèse et sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ($\text{TNF}\alpha$) sécrété par le tissu adipeux viscéral envoyée via le système porte jusqu'à la cellule beta

En situation d'inflammation le récepteur des TNF est capable d'activer des kinases qui vont arrêter le signal insulinique car elles vont phosphoryler IRS1 sur sérine → arrêt de la signalisation insulinique par tyrosine

Ou bien lorsqu'il y a trop AG libres circulants (car adipocytes font trop de lipolyse), ces AG se transforment en Acyl-CoA et diacylglycérol activent d'autres kinases inhibant le signal insulinique



L'insuline	
Insulino-résistance	- Définition : diminution de la réponse à l'insuline - En pratique : soit réponse biologique normale requérant une quantité d'insuline élevée (normoglycémie au prix d'un hyperinsulinisme). - Soit réponse biologique insuffisante pour l'insulinémie (intolérance au glucose ou diabète avec des insulinémies élevées). - Evaluation en pratique : - Hyperinsulinémie en regard de la glycémie - Tests simples : utilisant glycémie et insulinémie à jeun $\text{HOMA-IR} : \frac{\text{glycémie} \times \text{insulinémie}}{22,5}$ Glycémie : mmol/L Insulinémie : U/L - HOMA-IR = 1 = normal HOMA-IR > 2 ou 3 → sujet insulino-résistant – Tests dynamiques - En clinique, la résistance à l'insuline est évaluée par l'effet de l'insuline sur la glycémie
La résistance à l'insuline : principales situations cliniques	Situations physiologiques - Puberté (moment physiologique d'insulino-résistance++) - Grossesse (diabète gestationnel) - Vieillesse car sensibilité à l'insuline diminue au cours du vieillissement 2 fois plus de diabète chez l'homme que chez la femme Résistance modérée : - HTA - Cirrhose hépatique - Syndrome des ovaires polykystiques - Diabète de type 2 - Obésité androïde (cirrhose du foie, cirrhose métabo ++) - Syndrome métabolique Résistance sévère : - Syndromes de résistance sévère à l'insuline
Types d'obésité	La répartition du tissu adipeux est un élément important pour la sensibilité à l'insuline - Il vaut mieux en cas de surpoids avoir une obésité : Gynoïde, le tissu adipeux des membres inférieurs est protecteur → il vaut mieux avoir du tissu adipeux dans les cuisses les jambes et les fesses plutôt qu'autour des organes abdominaux Plutôt qu'androïde avec une augmentation du tour de taille et une obésité viscérale. La seule façon de faire diminuer l'obésité viscérale est de mobiliser le TA viscéral en faisant du sport  Obésité androïde. Obésité gynoïde.

L'insuline

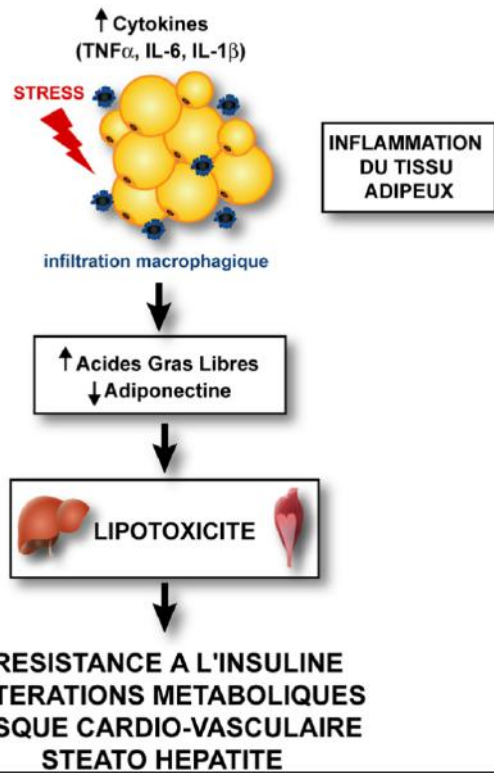
- Phénotype androïde avec inflation du tissu adipeux viscéral
- Insulino-résistance
- Troubles de la tolérance au glucose ou diabète insulino-résistant
 - Glycémie élevée surtout après les repas
- Dyslipidémie avec hypertriglycémie et baisse du HDL-cholestérol
 - Synthèse de TG trop importante dans le foie car le foie est sujet à un excès d'AG libres provenant du TA viscéral → stéatose
- NASH : « non-alcoholic steatohepatitis », stéatose, cirrhose
- Risque augmenté de diabète et d'atteinte cardio-vasculaire

On sait aujourd'hui que l'inflammation du TA viscéral sécrète des cytokines et de facto infiltré de macrophages fait beaucoup de lipolyse sécrétant donc beaucoup d'AG libres, et fait moins d'hormones insulino-sensibilisantes : comme l'adiponectine, cela va conduire à une insulino-résistance due à l'afflux d'AG non contrôlés et chroniques dans le muscle et le foie

Syndrome
d'insulino-
résistance
ou
syndrome
métabolique

Physiopathologie du syndrome métabolique

Hypertrophie du tissu adipeux viscéral



EIA endocrino - Biologie:

Physiopathologie du diabète : Type 1 & Type 2

Le diabète		
Différentes étiologies (causes) du diabète	Diabète de type 1	(ex-diabète insulino dépendant) • Enfant • LADA : Latent Autoimmune Diabetes of Adults
	Diabète de type 2	(ex-diabète non insulino -dépendant)
	Diabètes monogéniques	• MODY (maturity onset diabetes of the young) ○ = diabète de la maturité apparaissant chez le sujet jeune • Diabète mitochondrial • Syndromes de résistance à l'insuline
	Autres étiologies	• Cancer du pancréas • Pancréatite chronique • Hémochromatose • Mucoviscidose • Acromégalie ○ Due à un excès de GH : effet anti-insuline • Hypercorticisme : Syndrome de Cushing ○ Excès de cortisol ○ Perte de graisse dans le memb. Inf et répartition plus androïde • Phéochromocytome ○ → excès d'adrénaline • Hyperthyroïdie • Glucagonome
	Diabètes iatrogènes	Dues aux traitements: • Corticoïdes (traitement anti-inflammatoire au long cours)
	Diabète gestationnel	Due à des dysfonctions du foie

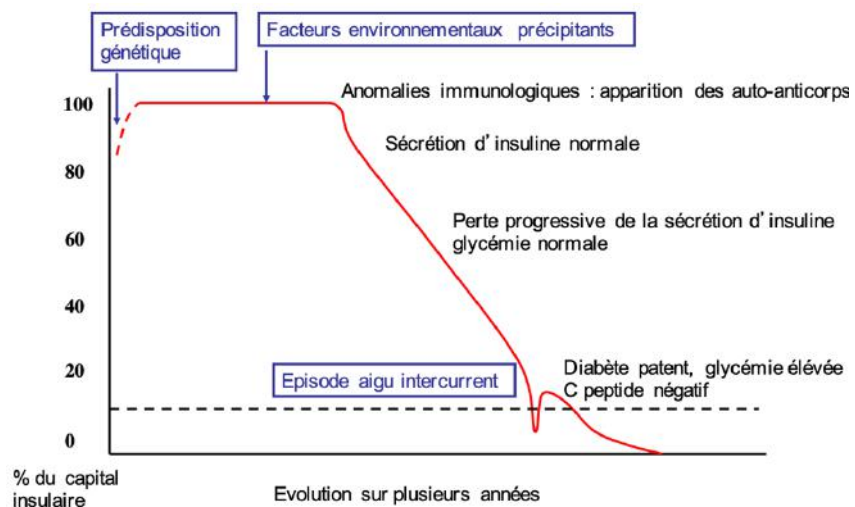
Diabète de type 1	
Généralités	• Anciennement diabète insulino-dépendant ou diabète insulino-prive • environ 10% de l'ensemble des diabétiques en France ◦ un des diabètes les moins fréquents • Augmentation de l'incidence dans le monde et gradient Nord-Sud surtout dans les pays développés ◦ Il y a beaucoup plus de diabétiques type 1 dans les pays d'Europe du Nord • Le plus souvent avant 20 ans ◦ - autres formes : LADA (latent autoimmune diabetes in adults) • Maladie auto-immune et inflammatoire chronique due à la destruction sélective des cellules β du pancréas endocrine de Langerhans ◦ Les autres types de cellules de l'îlot n'étant PAS touchées ◦ Les cellules β se mettent en apoptose • Associée à l'apparition d'une autoimmunité anti-ilôts cellulaire et humorale avec déficit de l'immunorégulation • Présence d 'autoanticorps: anti-GAD (glutamate decarboxylase, enzyme des neurones GABAergiques), anti-IA2 (tyrosine phosphatase), antiZnT8 (transporteur de zinc), anti-insuline ◦ Ces anticorps ne sont pas à l'origine de la destruction des cellules β ◦ Ce sont en fait des Lymphocytes T auto-réactifs ◦ Les anticorps étant le témoin d'une dysfonction immunitaire • Terrain génétique prédisposant ◦ Mais pas tellement car même chez des vrais jumeaux monozygotes la concordance qu'ils aient la maladie n'est que de 30% • Facteurs viraux suspectés • Prévalence entre les jumeaux monozygotes : 30% • Une région majeure de susceptibilité, CMH ou HLA, représente 40% de la susceptibilité génétique ◦ Allèles de classe II codés au locus DQ :nature de l'aa en 57 de la chaîne DQB1 qui intervient dans la présentation des peptides aux aux LyT CD4 ◦ Génotype de susceptibilité: DQ2 et DQ8,35% diabétiques de type 1 hétérozygotes DQ2/DQ8 (DR3/DR4) ◦ Ce génotype est présent chez 20% des caucasiens: seulement 5% des sujets ayant ce phénotype vont développer un diabète • Région (non codante) du gène de l'insuline : 10% de la susceptibilité ◦ Nombre variable de répétitions VNTR (variable number of tandem repeat), contrôle l'expression de l'insuline dans la cellule β et le thymus ◦ Allèles de classe I délétères et ceux de classe III protecteurs
Maladie Auto-immune	• Rôle des antigènes de l'environnement : lait (insuline bovine dans le lait), céréales (gluten) • Rôle des facteurs viraux ◦ Mimétisme moléculaire entre virus (coxsackie,rubéole,CMV) et protéines exprimées par cellules β • Activation des lymphos T requiert présentation des auto-antigènes aux cellules T par les molécules CMH II : soit exprimées par cellules β soit par cellules présentatrices d'antigène dans le pancréas • Destruction des cellules β par lymphos T effecteurs CD4 et surtout CD8 cytotoxiques qui infiltrent le pancréas : mort cellulaire par voie Fas-L active le récepteur de mort Fas et par la voie TNFα, qui induisent l'apoptose des cellules β • Effet protecteur des T régulateurs

Diabète de type 1

Évolution temporelle du capital insulaire chez les patients diabétiques de type 1

Étude du nombre de cellules β au cours de la maladie.

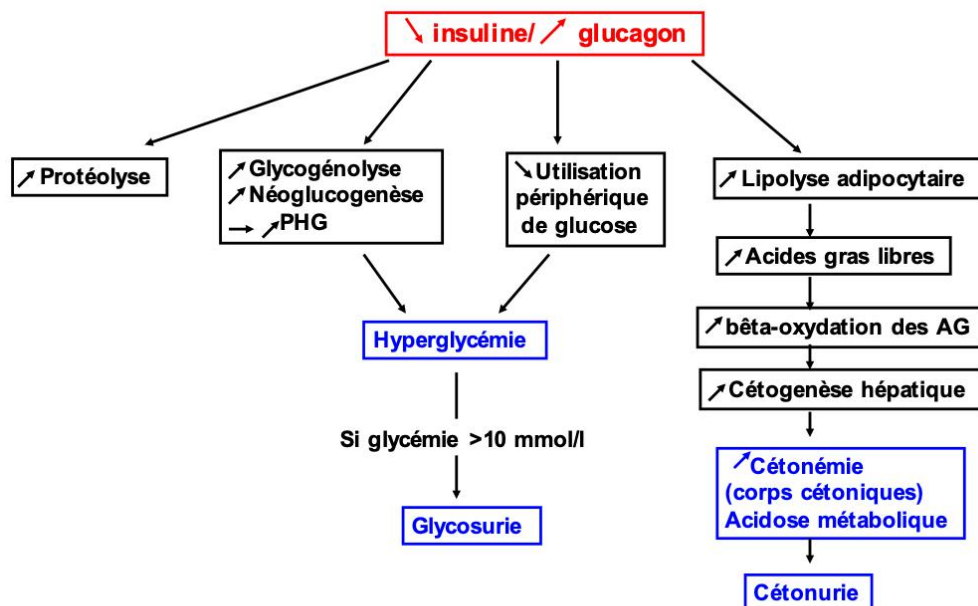
- A partir du moment où la maladie auto-immune est déclenchée (**facteurs environnementaux précipitants**), les cellules β commencent à mourir mais, il y a toujours une glycémie normale, car il suffit seulement de 10% des cellules β pour maintenir sa glycémie.
- Lors d'un épisode de stress (**épisode aigu intercurrent**), on va avoir le déhanchement du diabète de type 1, avec risque d'acido-cétose
 - Le sujet devient à ce moment « C-Peptide négatif » : car le dosage du C-Peptide est très faible dans le sang, montrant qu'il n'y a plus de sécrétion endogène d'insuline
- certaines cellules β ne vont pas être apoptotiques au début du traitement et vont donc pouvoir récupérer
- Mais ensuite de façon définitive le sujet va devoir faire des piqûres d'insuline à vie étant donné que les cellules β ne vont pas réapparaître dans son pancréas



Altérations métaboliques dans le diabète de type 1

Il n'y a plus d'insuline mais il a tout de même du glucagon les cellules α n'étant pas touchées, d'où l'apparition de ces anomalies métaboliques qui sont similaires à un état de jeûne, avec

- Une **production de glucose toujours activée**
- Une **diminution de l'utilisation du glucose** dans le **muscle et le tissu adipeux** (car absence de **GLUT 4**)
- Apparition de **glucose** dans les **urines** lorsque la **glycémie > 10 mmol/L (1,7 g/L)**
- **Augmentation de la lipolyse adipocytaire** car l'**insuline** est la seule hormone **anti-lipolytique**, donc si on n'a plus d'insuline on fait de la lipolyse → envoi d'AG libres dans la circulation et ces AG vont être oxydés dans le foie, les muscles
 - Dans le foie ces AG vont entraîner la **formation de corps cétoniques** → **acidose**
 - Accompagnée d'une **cétonémie et une cétonurie** (présence de corps cétoniques dans les urines permettant de faire le diag. Rapide Aux Urgences)



Désordres hydro-électrolytiques avec acidose : acido-cétose diabétique

Diabète de type 2																						
Généralités	- Anciennement diabète non-insulino dépendant ou diabète gras ou diabète de l'âge mur Relation très forte avec l'obésité : environ la moitié des obèses développeront un diabète, 80 % des diabétiques sont ou ont été obèses - Maladie qui touche de plus en plus les petits car l'obésité apparaît davantage dès le jeune âge - Type d'obésité : androïde - mesure du tour de taille > 94 cm chez l'homme > 80 cm chez la femme - Facteurs génétiques très forts (encore plus que le Type 1 !!) - Quand un jumeau monozygote a un diabète Type 2, il y a 90% de chance que l'autre jumeau soit diabétique également +++ - Autres facteurs de risque liés à l'environnement : Facteurs nutritionnels : excès calorique, excès acides gras saturés, excès glucides simples Age Sédentarité Associé au sexe masculin Carence nutritionnelle pendant la vie fœtale Microbiote intestinal (anormal)																					
	Prévalence du diabète en France Maladie dont la fréquence augmente avec l'âge	<table border="1"> <caption>Figure 39 : Prévalence du traitement pour diabète par âge et par sexe</caption> <thead> <tr> <th>Âge (ans)</th> <th>Hommes (%)</th> <th>Femmes (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18-24</td> <td>0,6</td> <td>0,4</td> </tr> <tr> <td>25-34</td> <td>0,4</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td>35-44</td> <td>1,3</td> <td>1,4</td> </tr> <tr> <td>45-54</td> <td>4,4</td> <td>3,4</td> </tr> <tr> <td>55-64</td> <td>10,0</td> <td>7,7</td> </tr> <tr> <td>65 ans et +</td> <td>18,4</td> <td>10,8</td> </tr> </tbody> </table> Figure 39 : Prévalence du traitement pour diabète par âge et par sexe	Âge (ans)	Hommes (%)	Femmes (%)	18-24	0,6	0,4	25-34	0,4	0,6	35-44	1,3	1,4	45-54	4,4	3,4	55-64	10,0	7,7	65 ans et +	18,4
Âge (ans)	Hommes (%)	Femmes (%)																				
18-24	0,6	0,4																				
25-34	0,4	0,6																				
35-44	1,3	1,4																				
45-54	4,4	3,4																				
55-64	10,0	7,7																				
65 ans et +	18,4	10,8																				

Diabète de type 2

Les facteurs génétiques dans le diabète de type 2

- Maladie à forte composante génétique : 90% de prévalence chez les jumeaux monozygotes
- Maladie **polygénique+++**: combinaison de plusieurs défauts génétiques ou de l'action simultanée de **plusieurs allèles défavorables**.
- Maladie multigénique: différentes combinaisons de défauts génétiques.
- Le nombre de "loci de susceptibilité majeurs ou mineurs" n'est pas connu.
- **Composante d'insulino-résistance**
 - Facteurs génétiques
 - Facteurs acquis : environnement (alimentation, poids, sédentarité)
- **Composante d'insulinopénie**
 - Facteurs génétiques
 - Facteurs acquis : glucotoxicité et lipotoxicité
 - **Quand la cellule β** est infiltré d'acides gras libres : elle perd sa capacité à sécréter de l'insuline, visible chez les diabétiques qui ont une obésité viscérale
 - **Lipotoxicité** : qd on a trop d'acides gras dans la cellule β : on bloque l'insulino-sécrétion
 - **Glucotoxicité** : quand on a une hyperglycémie chronique, de façon paradoxale cela empêche la cellule β de bien répondre aux variations de glucose
 - (Lorsqu'on a un sujet qui développe son diabète de type 1 et qui présente une hyperglycémie chronique suivie d'une lipolyse constante du TA, on se retrouve dans un système où la cellule β va être sidérée et ne va plus du tout sécréter de l'insuline
 - Ce qui explique chez les diabétique de type 1 lorsqu'on leur donne de l'insuline exogène, on lève la lipotoxicité et la glucotoxicité face à la cellule β ce qui entraîne un rebond de sécrétion d'insuline endogène qui ne durera que très peu de temps.)

Gènes de susceptibilité au diabète de type 2

40 gènes de susceptibilité ont été identifiés:

La plupart associés à la fonction des cellules β

Certains avec l'insulino-résistance

Certains avec l'obésité et les fonctions de l'adipocyte

Dans le diabète de type 2 on s'est rendu compte qu'il y a certes de l'insulino-résistance mais il y a toujours aussi une maladie de la cellule β qui ne sécrète pas assez d'insuline

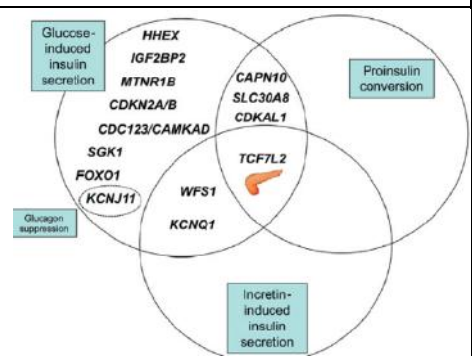
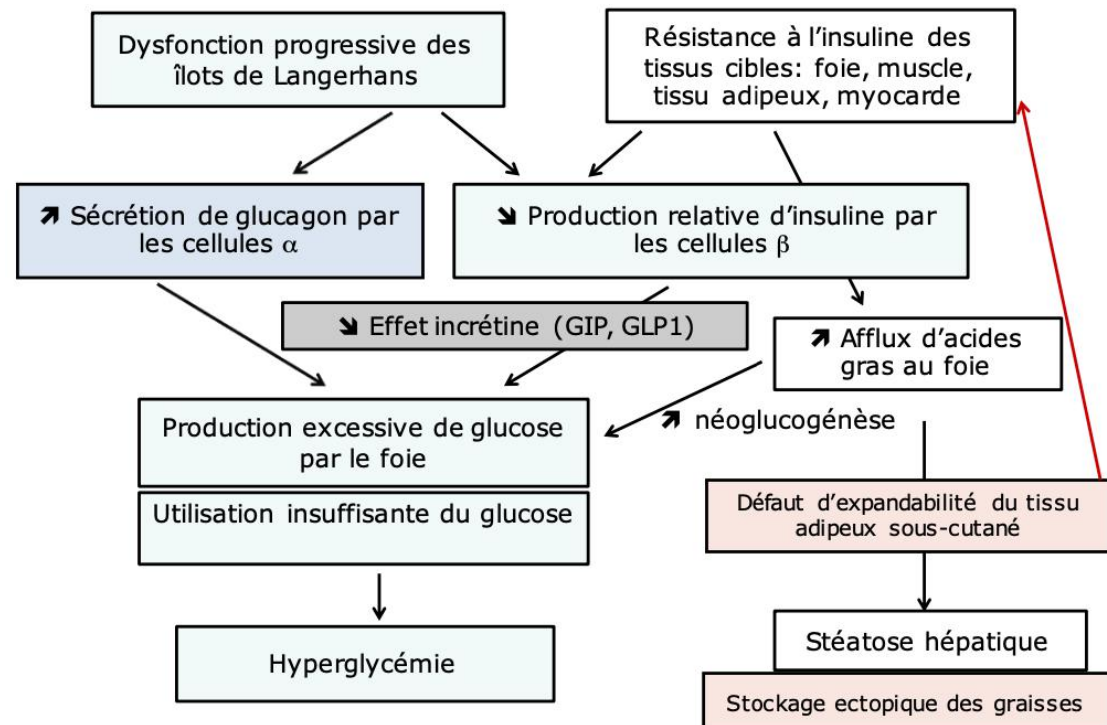


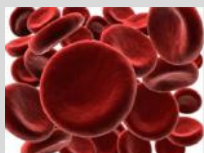
Fig. 1 – Effect of type 2 diabetes risk genes on different aspects of insulin secretion.

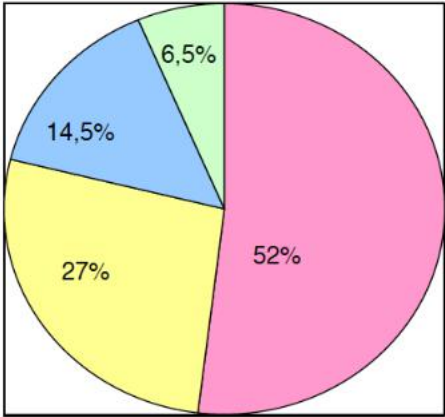
Diabète de type 2		
Mécanisme proposés pour le développement du diabète de type 2	Chez un sujet non susceptible génétiquement	Chez un sujet susceptible génétiquement
	En présence d'une suralimentation et d'une sédentarité	
	• Les cellules β sont robustes ◦ La compensation donc est possible • Fonction normale des cellules α • Niveau des nutriments circulants : Normal • Expansion du tissu adipeux SOUS-CUTANEE surtout +++ • PHG normale • Peu de stéatose hépatique • Insulino sensibilité ou insulino-résistance : modérée • → Individu en surpoids ou obèse mais métaboliquement sain	• Cellules β susceptibles ◦ Avec un défaut de compensation • Pas de diminution de sécrétion de glucagon par les cellules α • Niveau des nutriments circulants : élevée, hyperglycémie post-prandiale • Expansion du tissu adipeux VISCERAL surtout +++ • Élévation de la PHG • Résistance hépatique a l'insuline → stéatose +++ • Insulino-résistance musculaire • → diabète de type 2
Physiopathologie du diabète de type 2	• Une dysfonction progressive des ilots de Langerhans suive d'une résistance a l'insuline des tissus cibles ◦ Foie, muscle, tissu adipeux, myocarde • Entraine une diminution relative d'insuline par les cellules β • Et une augmentation de glucagon par les cellules α ◦ L'effet incrétine (GIP, GLP-1) étant diminué dans le diabète de type 2 ▪ Il y aura une production excessive de glucose par le foie ▪ Et une utilisation insuffisance du glucose ▪ Donc entraînant une hyperglycémie • Le système digestif est altéré dans le diabète de type 2 pour des mécanismes par encore très bien connus mais on peut jouer sur ces facteurs pour améliorer la qualité de vie du patient • La lipolyse accrue du tissu adipeux va entrainer l'augmentation d'un afflux d'acide gras au foie ◦ Lequel va augmenter la néoglucogenèse et renforcer l'hyperglycémie ◦ Et le foie en se gorgeant de graisse va entrer en stéatose = un des signes du diabète de type 2	

Physiopathologie du diabète de type 2



Hémoglobine glyquée (HbA1c)	
Généralités	En situation d'hyperglycémie chronique (glycémie à jeun > 7 mmol/L), la gravité du diabète est liée à la sévérité de l'hyperglycémie dans la durée. Pour soigner un diabétique, il est nécessaire de savoir si celui-ci est hyperglycémique sévère ou non et durant combien de temps ... → Utilisation mesure de l'hémoglobine glyquée comme un marqueur de la sévérité de l'hyperglycémie dans le temps • Glycation non-enzymatique de l'hémoglobine des globules rouges par le glucose circulant - Car l'hémoglobine des globules rouges est capable d'accrocher un glucose sur sa sous-unité β, une valine N-terminale de façon non enzymatique et de façon proportionnelle à la glycémie circulante ○ En fonction de la glycémie circulante les globules rouges vont avoir une hémoglobine qui va porter un résidu glyquée ○ Ceci par le mécanisme de glycation (et non par glycosylation : celle-ci nécessite l'utilisation d'une enzyme qui glycolyse → ajoute un résidu de glucose), or ici ce n'est pas enzymatique • Son dosage reflète le niveau moyen de la glycémie des 6 à 12 semaines précédant le dosage • Marqueur majeur de l'équilibre glycémique, permet de définir l'objectif thérapeutique • Valeur normale: 4-6% ○ C'est-à-dire que 4 à 6% de l'Hb est glyquée • Chez les diabétiques : objectif (cas général) : HbA1c < 7% • HbA1c à 7% correspond à une glycémie moyenne de 1,5 g/l (8,3 mmol/l) environ et chaque point d'HbA1c correspond à 0,3 g/l de glycémie (1,7 mmol) • Attention si hémoglobinopathie



Hémoglobine glyquée (HbA1c)	
Dosage	Le dosage de l'HbA1c permet d'évaluer le niveau moyen des glycémies des dernières semaines, L'hémoglobine glyquée n'est pas une valeur linéaire • C'est surtout le reflet des glycémies des 6 semaines précédentes • Allant jusqu'à 3 mois précédant la prise de sang Les recommandations de la HAS stipulant de doser l'HbA1c tous les 3 mois chez les sujets diabétiques  Dosage HbA1c fin janvier = reflet des glycémies de janvier décembre novembre octobre <i>pour environ 75%</i>



EIA endocrino - Biologie:

ED

Cas clinique n°1	
Énoncé	Une jeune fille de 18 ans est conduite aux urgences à l'hôpital. Elle présente un état nauséux depuis 15 jours, des vomissements depuis 24 heures et des troubles de la conscience depuis 2 à 3 heures. A l'interrogatoire des proches, on apprend que, depuis un mois, elle a perdu 6 kg, elle est épuisée et elle se lève 4 à 5 fois par nuit pour boire et uriner. Cliniquement, elle est déshydratée, avec une tension artérielle basse, une respiration profonde et rapide, un pouls rapide et sa respiration a une odeur d'acétone. Les premiers examens biologiques que vous demandez montrent : Glycémie : 25 mmol/l ; GDS : pH 7,08, PaCO₂ 25 mmHg (N = 40) ; HCO₃⁻ 10 mmol/l (N = 25) Triglycérides : 6 mmol/l (N < 1,5 mmol/l). Glucose et corps cétoniques sont présents dans les urines.
1. Décrire le tableau métabo qui correspond à ces résultats biologiques	Conversion glycémie : 5,5 mmol/L = 1 g/L Hyperglycémie Acidose sévère car < 7,38 (7,08) PaCO₂ faible Acétone + glucose → dans urines car glycémie > 10 mmol/L donc capacité de réabsorption tubulaire débordée donc laisse passer le glucose dans les urines (SGLT2 inefficace au delà de 10 mmol/L) = acidocétose diabétique
2. Pourquoi la malade est déshydratée	Elle vomit, et urine bcp trop Le sucre étant hydrophile → emporte de l'eau → via osmose, Glycosurie élimine glucose + eau → soif activé par rétro-contrôle
3. pourquoi la PaCO ₂ est-elle diminuée	Hyperventilation alvéolaire → baisse la PaCO₂, Elle hyperventile pour compenser l'acidose métabolique. Elle a une acidose métabolique, car présence de corps cétoniques acides dans le sang (acétoacétate, β hydroxyglutarate, acétone) Acétone éliminé dans l'air ambiant (odeur de pomme)
4. Pourquoi la triglycidémie est-elle augmentée ?	Diabète de type 1 → de type auto immune, les anticorps sont dirigés contre les composants des cellule β de Langerhans détruite par les lymphocytes T cytotoxiques Glycémie normale à jeun < 1,1 g/L (6,1 mmol/L) selon l'OMS < 1 g/L (5,6 mmol/L) selon ADA Glycémie permettant le diagnostic de diabète Déf : Diabète = hyperglycémie CHRONIQUE = maladie biologique ! (+ de 7 mmol/L + de 1,26 g/L à jeun) HGPO= hyperglycémie par voie orale, (sucre donné par voie orale à un patient pour test bio) La glycémie n'augmente pas très haut même en cas d'ingestion car fortement régulée +++ Le diabète abime la rétine (cécité non chir) , les micro vx, les nerfs, diag obtenu a partir d'études épidémio La Rétinopathie due au diabète commence à partir de 7 mmol/L+++ A partir de 6 mmol/L → AOMI + IdM due au diabète → sur risque d'artères abimés

	La glycémie à n'importe quel moment de la journée est > 2g/L → diabète +++ Réponse : soif, polyurie et polydipsie, Seuil de réabsorption rénale du glucose : 1,60-1,80 g/L Diabète de type 1 fréq. chez les jeunes enfants (pipi au lit +++) Le cristallin dans l'œil se gorgé de glucose, la vue se rétablit après normalisation glycémique Y a plus d'insuline → + de lipolyse adipocytaire → AG libres Y a plus d'insuline → plus d'inhibition de la LHS → LHS va lipolyser +++ Y a plus d'insuline → plus d'activation de la LPL sur les paroi des vx des adipocytes → chylomicrons, VLDL gorgés de triglycérides vont rester gorgés de TG (molécules hydrophobes)
5 . pourquoi la patiente a perdu du poids ?	Elle ne peut plus stocker de TG, • Lipolyse adipeuse → perte de TA (masse grasse) • Perte d'eau (polyurie) L'insuline est un facteur de croissance → réc. Tyrosine kinase (permettant la croissance musculaire) • Donc pas d'insuline → perte de masse musculaire
6. quels sont les dysrégulations métabo en cause	Production hépatique de glucose par la glycogénolyse et la néoglucogénèse, Substrats de la néoglucogénèse, : • aa glucoformateurs issus de la protéolyse musculaire, • glycérol issu de la lipolyse adipocytaire • oxaloacétate issu du cycle de krebs Diminution de l'entrée du glucose dans le TA Lipolyse adipocytaire : envoie dans le sang du glycérol 3-P → va dans le foie → β oxydation (foie, muscle, cœur) → formation d'acétyl CoA + corps cétoniques = cétogénèse en excès dans le foie.
Diagnostic : Acidocétose diabétique	1 à 2 décès/an en France d'acidocétose diabétique Ttt : donner de l'insuline, insulinothérapie + Réhydratation Présentation clinique : - Apparition en qqes jours - Syndrome polyuro-polydipsique, (seuil de réabsorption rénale du glucose: 1,60-1,80g/l) - Associé a des troubles visuels liées à l'hyperglycémie - Amaigrissement liée à la carence en insuline (protéolyse musculaire, lipolyse) - Troubles digestifs liés a la cétose - Présence de corps cétoniques en quantité importante → carence en insuline +++ =diabète de type 1 (=maladie auto-immune due à la destruction des cellules bêta de Langerhans) - Dérégulation insuline/ glucagon car cellule alpha non touchée - La polypnée, les troubles de la conscience liés a l'acidose et la déshydratation Présentation biologique • Hyperglycémie « Trou anionique »: $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}^-) > 12 \text{ mmol/l}$: Présence d'anions indosés • Acidose métabolique: pH artériel < 7,40 $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ $[\text{HCO}_3^-] < 25 \text{ mmol/L}$ Présence de corps cétoniques plasmatiques et urinaires • Hypertriglycéridémie par défaut d'activation de la LPL adipocytaire par l'insuline

	Le pronostic vital peut être engagé lors d'une hyperglycémie aiguë En raison de l'hyperosmolarité et la deshydratation extracellulaire : $Osmolarité : (Na + K) \times 2 + urée + glycémie \ (N < 300)$ Ou en cas de production de corps cétoniques : acido-cétose
--	---

Cas clinique n°2		
Enoncé	Un homme de 70 ans est conduit aux urgences à l'hôpital au mois d'août. Il présente un état de fatigue depuis 15 jours, suite à une gastro-entérite sévère ayant occasionné une diarrhée et des vomissements importants. Depuis 24 heures, il présente des troubles de la conscience, des nausées, et une polyurie. A l'examen clinique, on constate une obésité (poids : 100kg, taille : 1m70), une désorientation temporo-spatiale, une deshydratation majeure. Le pouls est rapide mais la respiration est normale. Les premiers examens biologiques que vous demandez montrent : Glycémie : 35 mmol/l ; GDS : pH 7,4, PaCO₂ : 40 mmHg ; HCO₃⁻ : 25 mmol/l Bandelette urinaire : glycosurie: +++ ; cétonurie: 0.	
1. De quelle maladie souffre le patient, argumenter	Diabète de type 2 → du au terrain âgé et en surpoids, Pas de corps cétoniques due à un peu d'insulino-sécrétion Prévalence : 5% de la pop en Fce Maladie NON auto-immune, lié au mode de vie, génétique (non mono-génique, sauf MODY) Les études de jumeaux monozygotes → même patrimoine génétique si un des deux est diabétique type II → l'autre le sera aussi.	
2. Décrire le tableau métabo qui correspond à ces résultats biologiques	Préciser les voies métaboliques activées ou inhibées	
	Détailler les causes de ces dysrégulations, en particulier la présence d'une hyperglycémie sans acido-cétose	
3) Quel est le probable facteur déclenchant de cette décompensation métabolique ?	Décompensation hyperosmolaire du diabète de type 2 La capacité, même partielle, de l'insuline à inhiber la lipolyse adipocytaire permet d'éviter la cétogénèse L'hyperglycémie est majeure, avec une production hépatique de glucose augmentée et un déficit d'entrée du glucose dans le muscle et le tissu adipeux L'hyperglycémie majeure entraîne une glycosurie massive et une grande deshydratation: troubles de conscience (coma hyperosmolaire) insuffisance rénale Fragilité du terrain: sujet âgé, polypathologies	
Diabète de type 2	Le plus fréquent: 2 millions de personnes en France Forte composante héréditaire Facteur de risque majeur: le surpoids Multigénique	Physiopathologie double: ○ Déficit insulino-sécrétoire ○ Résistance à l'action de l'insuline

Approche expérimentale : implication de la glucokinase dans le diabète de type MODY

Enoncé

Les mutations inactivatrices du gène de la glucokinase représentent la cause la plus fréquente de diabète de type MODY 2 en France. Le MODY 2, de transmission autosomale dominante, se caractérise par sa pénétrance quasi complète : dans une famille, tous les sujets porteurs de la mutation sont hyperglycémiques. De plus, le niveau d'hyperglycémie observé dans une famille est remarquablement similaire d'un sujet à l'autre et très stable dans le temps.

Les fonctions cellulaires bêta-pancréatiques ont été étudiées chez 6 sujets porteurs d'une mutation de la glucokinase et présentant une augmentation de la glycémie à jeun et post-prandiale, en comparaison à six sujets témoins normoglycémiques. La phase précoce d'insulino-sécrétion en réponse à des apports calibrés en glucose a été étudiée par la mesure de l'insulinémie en réponse aux repas dans ces 2 populations (Figure 1).

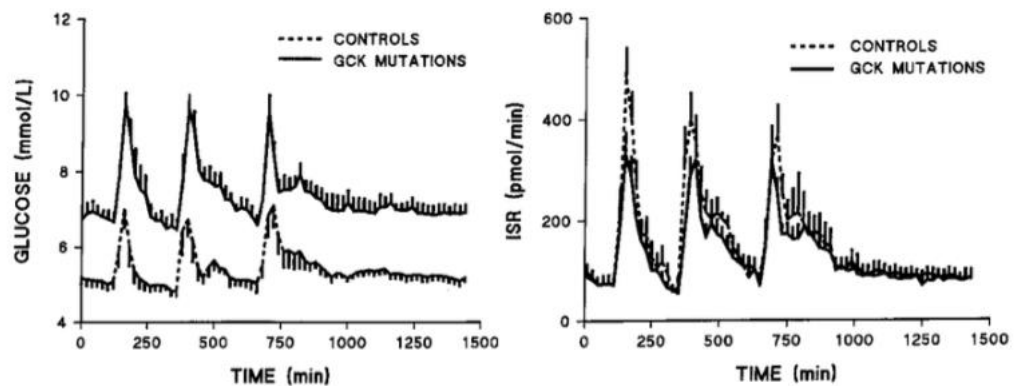


Figure 1. 24-h profiles of glucose and insulin secretion in a weight maintenance diet. Breakfast, lunch, and dinner were presented at 0900, 1300, and 1800.

Figure 1 (d'après *J Clin Invest.* 1994 Mar;93(3):1120-30. *Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations.* Byrne MM et al.) GCK: glucokinase; ISR: insulin secretion rate

1.a)

Commentez ces courbes en considérant en parallèle les résultats de glycémie et d'insulino-sécrétion chez les sujets témoins et les sujets atteints de MODY2.

Diabète de type 2

Variants pathogènes monogéniques MODY2 → mutations inactivatrices de la glucokinase (hétérozygotes = autosomique dominant)

Glucokinase : 1^{ère} enzyme de la glycolyse, transforme le glucose en G6P

Son expression génique, est dans le foie et cellule β de Langerhans +++ = faible affinité pour le glucose, et peut métaboliser d'autres oses.

≠ hexokinase = spécifique du glucose (situé dans le muscle, TA...)

GLUT2 = foie +++ = gluco-sensor, transport proportionnel à la quantité de glucose circulant

GLUT4 = muscles, foie

Régulation de la sécrétion d'insuline problématique, car cellule β avec insuline dépendante de l'ATP

Réponse : la glycémie à jeun est plus élevée chez les patients, que chez sujets normaux,

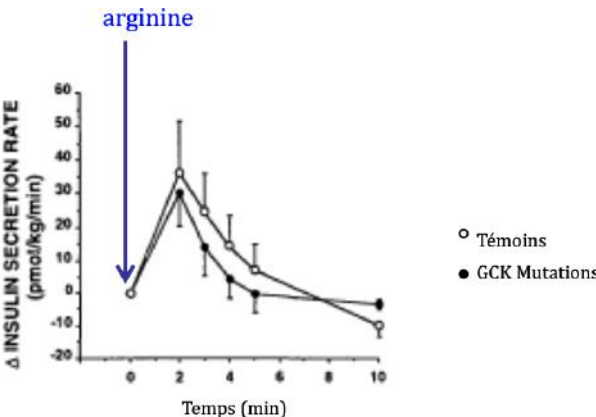
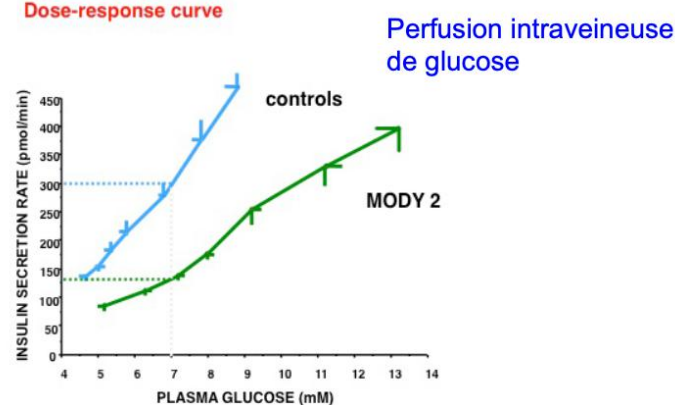
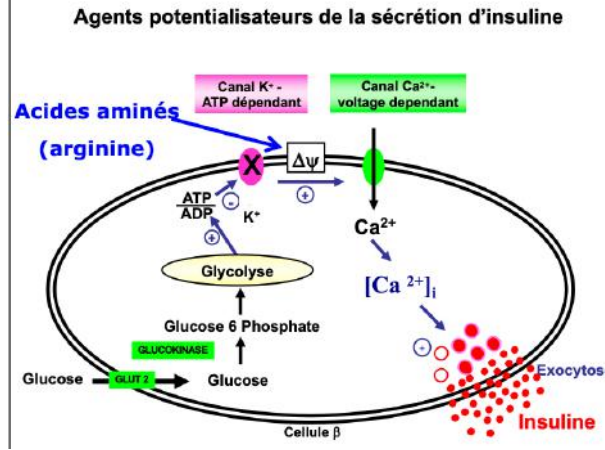
La courbe du patient est la même que celui d'un normal cependant la courbe est décalée vers le haut,

La sécrétion d'insuline est identique, rythmée par les repas, dans les 2 cas

Seul le seuil de la glycémie de base est modifiée

La cellule β interprète une glycémie à 7 mmol /L en mode glycémie à 5 mmol/L du fait de la glucokinase mutée

La réponse insulino-sécrétoire est conservée chez les patients porteurs de la mutation, l'intensité de l'insulino sécrétion est équivalente à celle des témoins pour des glycémies plus élevées.

1.b) Que pensez-vous de la réponse des cellules bêta à l'arginine dans ces 2 populations ?	La sécrétion d'insuline après une injection intra-veineuse d'arginine a également été évaluée chez ces patients (Figure 2)  Figure 2 (d'après Diabetes Care, 1994, 17, 1015-1021. Arginine-induced insulin release in glucokinase deficient subjects. Pueyo ME et al.) Injection d'arginine et observation de la sécrétion d'insuline Du fait que l'arginine est chargée positivement → dépolarisation membranaire de la cellule β Capacité maximum de la sécrétion d'insuline par la cellule β obtenue par injection IV de glucose → hyperglycémie suivie d'une injection d'arginine La réponse insulino-sécrétoire en réponse à l'arginine est conservée chez les patients GCK
2) Comment interprétez-vous ces données, notamment concernant la sensibilité au glucose des cellules bêta chez les témoins et les patients atteints de MODY 2 ?	La sécrétion insulinaire a également été étudiée à différents paliers de concentration plasmatique de glucose, obtenus grâce à une perfusion intraveineuse de glucose, dans ces 2 populations. L'insulino-sécrétion moyenne à chacun de ces paliers a été calculée (ISR) et est représentée sur la figure 3 en fonction de la glycémie (mmol/l).  Figure 3 (d'après J Clin Invest. 1994 Mar;93(3):1120-30. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. Byrne MM et al.) Pour une glycémie de 7 mmol/l les sujets témoins sécrètent deux fois plus d'insuline que les patients. La sensibilité des cellules β au glucose est réduite de moitié environ chez les patients. Dans un intervalle de glycémies physiologiques, l'insulino-sécrétion des patients est réduite par rapport à celle de sujets témoins  Agents potentialisateurs de la sécrétion d'insuline

Le glucose IV :

à 7mmol/L les sujets MODY2 sécrètent moitié moins que les normaux

Les courbes ont la même forme mais décalage vers la droite chez sujets MODY2.

Approche expérimentale : effet de l'incrétine et ses perturbations dans le diabète de type 2

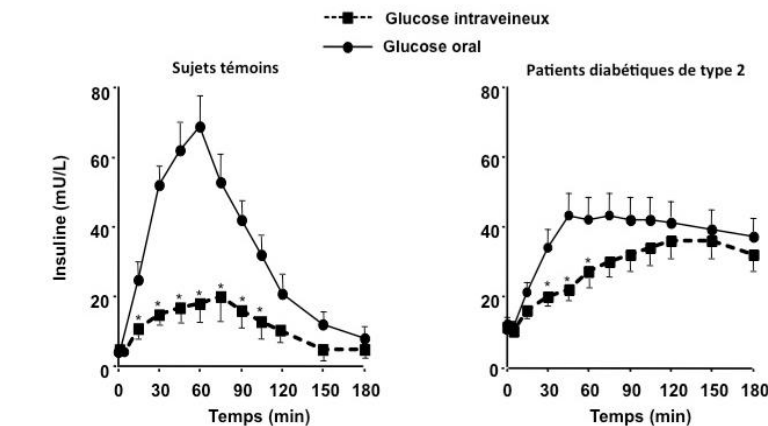
Les concentrations plasmatiques d'insuline ont été mesurées chez des sujets diabétiques ou non,

- après administration de 75g de glucose par voie orale (épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, cercles noirs)

- ou après perfusion de glucose par voie intra-veineuse dans des conditions isoglycémiques (c'est-à-dire de façon à obtenir les mêmes glycémies qu'au cours de l'HGPO) (carrés noirs)

1) comment interprétez-vous la différence d'insulino-sécrétion en réponse au glucose dans les deux conditions chez les sujets témoins?

Que se passe-t-il chez les sujets diabétiques de type 2? Quelles sont vos hypothèses physiopathologiques?



* $p < 0.05$ par rapport à la valeur correspondante en réponse au glucose oral
d'après Nauck M et al Diabetologia 1986 Jan;29(1):46-52

Insulino-sécrétions différentes par rapport au témoin : effet des hormones intestinales de type incrétines (GLP1 analogue du glucagon issu du même transcrite primaire) qui vont potentialiser les effets de l'insuline au moment des repas (iléon +++)

Signaux provenant de l'axe entéro-insulaire qui permettent d'anticiper l'élévation de la glycémie

Deux principales incrétines augmentant l'insulino-sécrétion:

- GLP-1 (maturation du proglucagon, iléon),
- GIP (duodénum, jéjunum)
- Cholecystoquinine = CCK

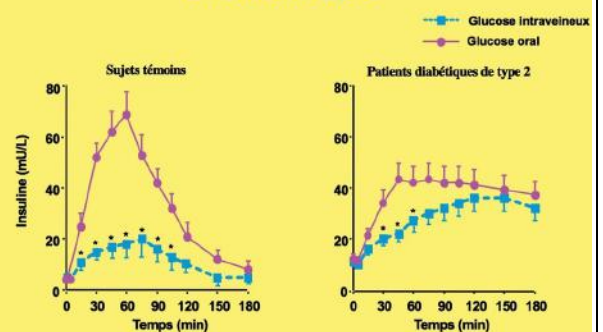
Moindre effet incrétine chez le patient

Ttt pharmaco :

analogue du GLP-1 agonistes

Inhibiteurs de DDP4 → qui dégrade GLP1

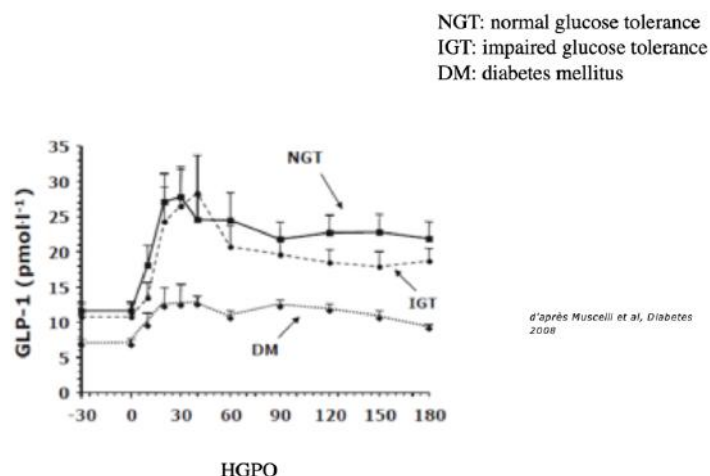
L'effet incrétine et ses perturbations dans le diabète de type 2



* $P \leq 0.05$ par rapport à la valeur correspondante en réponse au glucose oral.
d'après Nauck M et al Diabetologia 1986 Jan;29(1):46-52

2) Interprétez ces résultats.

Une HGPO a été réalisée chez des sujets volontaires sains (NGT: normal glucose tolerance), intolérants au glucose (IGT) ou diabétiques de type 2 (DM). Les concentrations de GLP-1 au cours du test sont présentées dans la figure ci-dessous.



Suite à ingestion de sucre il y a diminution de GLP1 sous...
Défaut de réponse et non défaut de sécrétion
Sortie de médocs potentialisateurs des effets du GLP1

3) Quels sont les effets précoces du GLP-1 (pendant les 120 premières minutes de perfusion) sur la glycémie, la sécrétion d'insuline et celle du glucagon?

Lorsque la glycémie se normalise chez le sujet ayant reçu le GLP-1 (zone grisée), que remarquez-vous?

Qu'en déduisez-vous sur les effets thérapeutiques des analogues du GLP-1?

Des sujets diabétiques de type 2 ont été perfusés avec un placebo (solution saline, ronds noirs) ou du GLP-1 (triangles noirs), après un jeûne de 8h

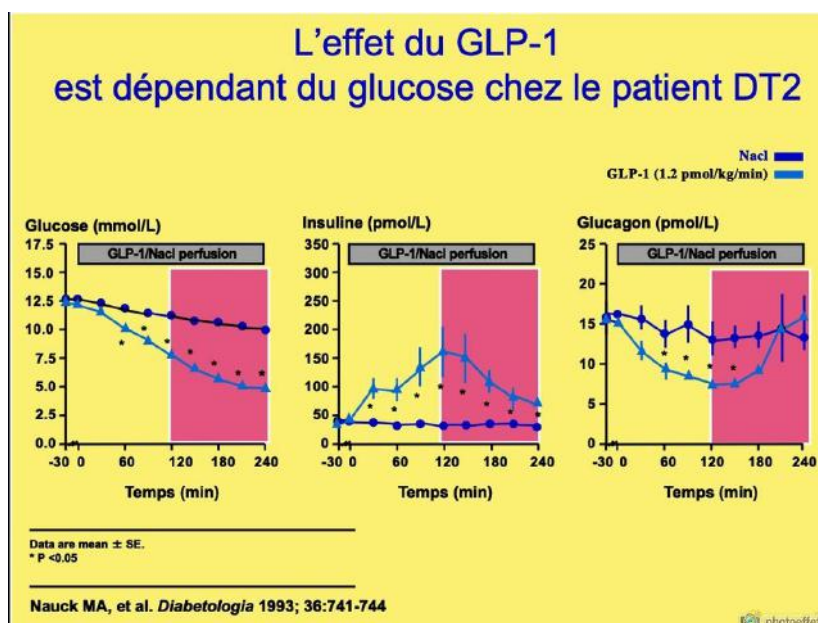


Fig1.

- Baisse de la glycémie qd on donne du GLP-1 jusqu'à 5 mmol/L
- Sujets diabétiques pris à jeun (on part de 12 mmol/L à jeun !!)

Fig.2 : insulïnémie

- Dans les 120 premières min. l'insulïnémie reste constante chez ceux qui ne reçoivent rien et augm. chez ceux qui reçoivent du GLP-1 remontent puis redescendent.

Fig3 : Glucagon

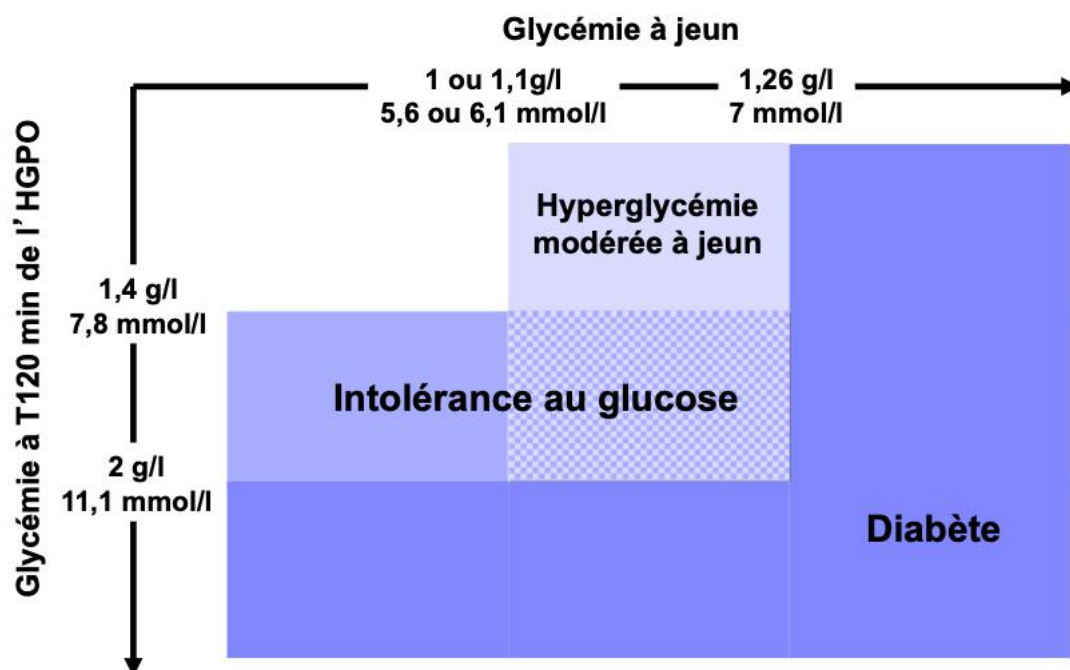
- le glucagon diminue sous l'effet du GLP-1 puis ré-augmente

Ccl : La glycémie s'améliore dans la 2ème partie du test, GLP1 est un insulino-sécréteur potentialisateur qd la glycémie est élevée

	Effet qui ne dure pas pour éviter l'hypoglycémie, elle font de plus baisser la sécrétion de glucagon = double effet en faveur de la régulation de la glycémie Les incrétines sont des potentialisateurs et stimulateurs de l'insuline, font baisser le glucagon et effet éphémère Le glucagon est un insulino-sécréteur ++ Mais l'insuline est un inhibiteur de glucagon Les sulfamides → agents se liant sur la sous unité du canal potassique → fermeture du canal dans la cellule β → sécrétion d'insuline → inconvenant (le sulfamide reste fixé sur la protéine canal permanente.) → hypoglycémie (mauvais pour le cerveau)
Inhibiteur des alpha glucosidases intestinale	Rôle : coupe les liaisons osidiques, ex : amylase qui coupe les liaison alpha 1-4 de l'amidon un pb de l'alpha glucosidase → pas d'absorption de glucose → diarrhée car sortie de glucose + eau par osmose dans les fèces
Diabète de type 2 résumé	Principes du traitement du diabète de type 2 . Traitement de l'hyperglycémie - augmenter la sensibilité à l'insuline (mesures hygiéno-diététiques, biguanides) - augmenter l'insulino-sécrétion (mesures hygiéno-diététiques, sulfamides hypoglycémiantes, glinides, gliptines, analogues du GLP1) - diminuer l'absorption intestinale des glucides (inhibiteurs des alpha-glucosidases) - insulinothérapie . Dépistage et traitement des autres facteurs de risque cardio-vasculaires : tabac, HTA, dyslipidémie, obésité . Dépistage et traitement des complications du diabète Objectifs du traitement du diabète de type 2 Alimentation saine, contrôle du poids augmentation de l'activité physique Objectif glycémique adapté à chaque patient Chez la plupart des patients, objectif = HbA1c < 7% (moyenne glycémique 1,5g/l) Si faible durée du diabète, longue espérance de vie, pas de maladie cardio-vasculaire: objectif = HbA1c 6-6,5%, sans hypoglycémie significative Espérance de vie limitée, importantes co-morbidités, ATCD d'hypoglycémies sévères: objectif = HbA1c 7,5-8% <i>Recommandations ADA, EASD, SFD, juin 2012</i>

Hémoglobine glyquée (HbA1c)	
Généralités	Mesure de la Moyenne glycémique Reflet de la glycémie des 6 à 12 semaines précédant le dosage (6 semaines +++ → 50% du résultat) non linéaire Dosage des diabétiques tous les 3 mois donc bon test HbA1c indiqué pour le suivi du traitement du diabète mais pas pour le diagnostic en France • HbA1c normale: 5-6% • Bon équilibre d'un diabète (prévention des complications): HbA1c < 7% • Une HbA1c = 7% correspond à une moyenne glycémique = 1,5 g/l chaque point d'HbA1c correspond à 0,3 g/l de glycémie • Minorer d'1 point l'HbA1c : - diminue de 30% l'apparition des complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et de 14% le risque d'infarctus du myocarde

Tolérance au glucose définie par l' HGPO (75 g de glucose à jeun)



OMS 1999, ADA 2004