

## TISSU ADIPEUX

- **Fondamental dans la physiologie** de notre organisme parce qu'il sert de **réserve énergétique** et que c'est un **tissu endocrine**.
- Il est **plus jaune** que sur la photo chez l'homme en raison de l'alimentation.

### Le tissu adipeux est composé

- **D'adipocytes** qui ont une **grosse vacuole uniloculaire** qui contient des triglycérides (TG), ce qui fait que le noyau et le cytoplasme sont complètement rejetés à la périphérie. Il y a également des précurseurs adipocytaires.
- **De vaisseaux**
- **Très richement innervé** car une partie de la régulation de son métabolisme est liée à son innervation.
- **Des cellules appartenant au système immunitaire** (macrophages...) qui arrivent en grand nombre dans les tissus d'un obèse car c'est un tissu qui est alors très inflammatoire.

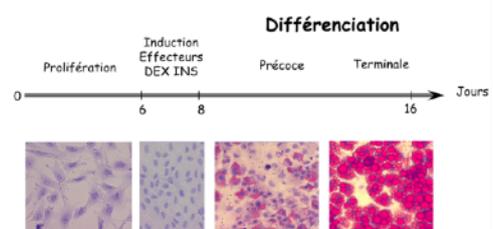


- On rappelle qu'il existe aussi du **tissu adipeux brun** qui sert à faire de la **chaleur**. Sa couleur est dû au fait qu'il est **riche en mitochondries et vaisseaux**. Leurs mitochondries possèdent une **protéine spéciale** qui va **découpler le tissu** : faire **rentrer les protons sans ATP**. On le retrouve notamment chez le **bébé** ou chez des **personnes exposées au froid**.
- Seul tissu de l'organisme capable de **stocker sans dommage** de grandes quantités **d'énergie** sous la forme de **TG**. On peut avoir du gras dans d'autres tissus (**ex**, 80% des obèses ont une **stéatose hépatique** = foie gras) mais les **lipides** lorsqu'ils sont stockés dans d'autres tissus provoquent une **lipotoxicité** ce qui va entraîner des **phénomènes inflammatoires**. Le **TG, hydrophobe**, est **stocké** dans les **vacuoles lipidiques** ou il est **entouré de phospholipides** qui mettent leur **partie hydrophobe vers la gouttelette lipidique** et la **partie hydrophile à l'inverse vers l'extérieur**. Il y a également une protéine très importante, la **pénilipine**. Les lipides peuvent donc être **stockés sans besoin d'eau**. De plus **1g de lipides oxydé c'est 9kcal** alors qu'**1g de glucide oxydé c'est 4kcal** donc c'est un substrat énergétique beaucoup **plus riche en terme de rendement énergétique**. Cependant tous les tissus ne peuvent pas utiliser les AG car ils doivent être **oxydés** (nécessité de mitochondries...) **contrairement au glucose** qui peut donner de l'énergie par la **glycolyse**.
- Joue également un rôle d'**isolant thermique** et d'**amortisseur mécanique**.
- Il représente **12% du poids corporel chez l'homme et 20% chez la femme**. La répartition est différente selon le sexe et la génétique. Chez les **hommes** on le retrouve dans le **haut du corps et en intra-abdominal**, avec **très peu en sous-cutanée** ce qui fait que les muscles se dessine. Chez la **femme** c'est au contraire plus dans le **bas du corps** sauf dans les **seins** qui hors période d'allaitement sont plutôt fait de gras de plus il est **plus sous-cutanée** on voit donc moins les muscles. Il a été supposé que cette répartition différente permettait de reconnaître les femmes apte à se reproduire.
- En cas de besoin le **nombre d'adipocytes n'est pas fixe**, on va en développer par exemple en fin de gestation. Il existe des **préadipocytes** qui vont **proliférer** puis il va y avoir un **arrêt de croissance et une différenciation en adipocytes**.
- **Expériences en laboratoire** : on dissout le tissu adipeux avec de la **collagénase**, puis on **centrifuge** ainsi dans le culot on a des **cellules stromales** qu'on met en culture et après induction on obtient des **adipocytes**. Ainsi si on mange trop de calories on va avoir en plus de **l'hypertrophie des adipocytes préexistants** une **hyperplasie c'est-à-dire la création** de nouveaux adipocytes.

### Lignées adipocytaires établies 3T3-L1

1. On a d'abord un **aspect fibroblastique**
2. Petit à petit sous l'action des inducteurs elles vont **s'arrondir**
3. Puis elle se **remplissent de lipides**
4. Enfin on voit de **nombreux ronds rouges** qui sont des gouttelettes lipidiques

En culture on n'a pas de gouttelettes uniloculaires mais seulement **pluriloculaires** probablement à cause de **contraintes physiques**.

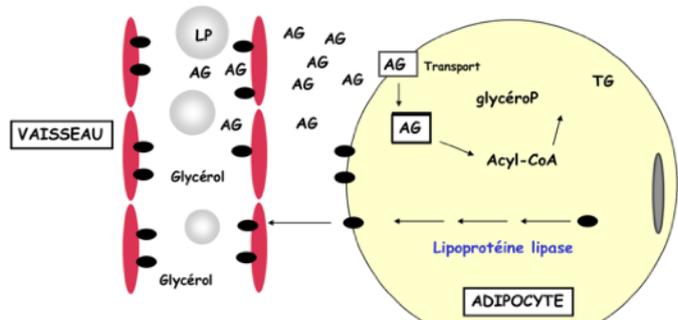


- On est donc capable d'induire la **différenciation**. On a un **préadipocyte** auquel on va ajouter un certain nombre **d'inducteurs** (médiateurs lipidiques, insuline, corticoïdes) ce qui va nous permettre **d'activer** des **facteurs de transcription**, **SREBP-1c** (répond à l'insuline qui va activer le clivage vers sa forme mature qui va être transloquée au noyau ou elle va activer la lipogénèse, il est ancré dans le RE) , **PPAR $\gamma$**  (très spécifique du tissu adipeux, probable qu'il lie des dérivés lipidiques, c'est un récepteur nucléaire) et **C/EPB**.
- Ainsi ils vont eux même induire l'**expression de gènes codant** des protéines spécifiques des fonctions adipocytaires comme le **stockage**, la **production de facteurs sécrétés** et la **lipolyse**. On obtiendra finalement un **adipocyte mature**.

### MÉTABOLISME DU TISSU ADIPEUX : RÉSERVE ÉNERGÉTIQUE

- L'idée d'avoir une **réserve de gras** est intéressante à **distance des repas** pour **réserver le glucose aux organes** qui en ont un besoin absolu. Ainsi les AG vont être **utilisés préférentiellement** par les organes capables de les oxyder qui utiliseront alors moins de glucose.
- Lors d'un **jeûne** on **perd du gras mais également du muscle** car il faut continuer à produire du glucose en permanence. Si le jeûne se **prolonge** les **AG** vont être transformés en **corps cétonique** qui vont être utilisés par le **cerveau**. Un jeûne peut **durer entre 60 et 70 jours** à condition de boire.
- En période de **stockage** (lipogénèse) on a donc **entrée des AG et du glucose** dans les gouttelettes lipidiques. Alors qu'en **période de lipolyse** (catécholamines) il y a une **sortie d'AG et de glycérol**.

- Les TG arrivent dans l'**intestin** où ils sont **hydrolyser** sous la forme **d'AG** et de **monoglycérides**. Qui vont ensuite rentrer dans l'**entérocyte** où ils vont être **réestérifiés** puis il faut qu'ils aillent dans la **circulation sanguine**.
- Or on ne **peut pas libérer du gras tel quel dans le sang** car on aurait des **embolies**. Ce qui arrive lorsque l'on casse un os, du gras peut se répandre et provoquer une **embolie graisseuse**.



- Il est donc **relâcher entouré de phospholipides** c'est ce qu'on appelle les **chylomicrons** qui sont déversés au niveau de la **veine sous-clavière**.
- Le **foie** est lui aussi capable de produire des **lipoprotéines** sous forme de **VLDL** qui si ils sont trop nombreux causent une **stéatose hépatique**.
- L'**adipocyte** va produire une **lipoprotéine lipase** qui va aller s'accrocher sur l'**endothélium vasculaire** puis **hydrolyser** les **TG** contenus dans les **LP** afin de produire des **AG** et du **glycérol**. Le glycérol ne peut pas être réutilisé par le tissu adipeux qui ne possède **pas de glycérol kinase** donc il va filer vers le **foie** où il va pouvoir par exemple servir de **substrat à la néoglucogénèse**.
- Les **AG** quant à eux vont rejoindre l'**adipocyte** et **rentrer dans la cellule** à l'aide de transporteur. On retrouve ici du **glycérol phosphate** (qui peut provenir de la glycolyse) sur laquelle vont venir **s'estérifier 3AG pour reformer 1TG**.

### Régulation du stockage

Lors d'un **repas mixte** (glucides + lipides), il y a formation de **chylomicrons** et **élévation de la glycémie et de l'insulinémie**. L'insuline va alors activer la **synthèse de lipoprotéine lipase** et sa **translocation** et le **transport de glucose (GLUT4)** dans l'adipocyte.

### Régulation de la libération de AG : lipolyse

- La **pénilipine** qui recouvre la **gouttelette de TG** à surement pour rôle d'**éviter qu'il n'y ait une lipolyse basale**. À distance des repas on va activer la **Lipase Hormono-Sensible** et modifier la structure de la **pénilipine** pour permettre aux **lipases** d'avoir **accès à la gouttelette**. On va donc libérer séquentiellement les AG. Les AG circulent **liés à l'albumine**. Le **glycérol** peut lui être **phosphorylé en  $\alpha$ -glycérophosphate** par une **glycérol kinase**.
- En **post-absorptive**, on observe une **chute de l'insulinémie** et une augmentation des concentrations locales de **catécholamines** (activation de la **PKA** qui **phosphoryle sur Ser la LHS et la pénilipine**, ceci entraîne l'**activation** et la **migration de LHS** vers la **membrane** de la gouttelette) dans le tissu adipeux.

- On rappelle que l'**insuline inactive la PKA** par dégradation de l'AMPc. L'effet **anti-lypolytique** de l'insuline est très important. Un diabétique de type I n'a plus d'insuline, ce qui va entraîner l'augmentation de la lipolyse qui va augmenter le nombre d'AG et par conséquent de corps cétoniques ce qui va acidifier le pH sanguin (**acidosecétose**).
- Les **catécholamines** peuvent avoir un effet **inhibiteur** par les récepteurs  $\alpha 2$  sur la **lipolyse** dans certains dépôt adipeux.

#### Adipocyte cible de signaux hormonaux

- **Récepteurs membranaires :**
  - **7 segments transmembranaires :** catécholamines ( $\alpha 2$  et  $\beta 1,2$  et 3 adrénergiques) → Lipolyse
  - **1 segment transmembranaire :** cytokines (IL1, IL6,  $TNF\alpha$  et GH) → Lipolyse
  - **Récepteur tyrosine kinase :** insuline, IGF, EGF → Stockage
- **Récepteurs nucléaires :**
  - **Différences régionales :** Glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, androgènes, progestérone
  - **Différenciation :** Rétinoïdes, PPAR, LRX ...

#### Source de signaux agissant par voie endocrine ou paracrine

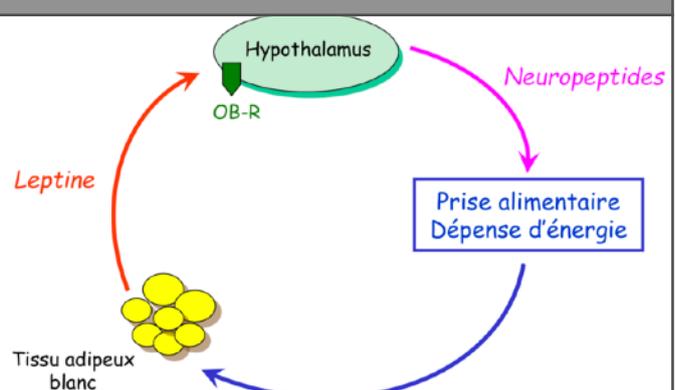
1. **Métabolisme des lipides :** LPL, CETP, ASP, Phospholipase D, RBP et prostaglandines
2. **Métabolisme et homéostasie énergétique :** Leptine, IL6,  $TNF\alpha$ , Résistine, Adiponectine, Apeline (?)
3. **Homéostasie vasculaire/ angiogénèse :** VEGF, Leptine, angiopoïétine, ANGPTL4, angiotensinogène, tissue factor, PAI-1 et monobutyryne.
4. **Inflammation-immunité :**  $TNF\alpha$ , IL (1b, 6, 8, 10), leptine, adiponectine, CRP, SAA, Haptoglobine, facteurs du complément (B, D), MCP1, MIP-1 $\alpha$ , MIF, NGF, VEGF

#### La leptine est une hormone adipocytaire

- **Cytokine** de 16kDa
- Synthétisée et sécrétée par le **tissu adipeux blanc** (et en moindre quantité par le tissu adipeux brun, l'estomac, le placenta ...)
- **Protéine circulante :** dosable dans le **sang** et le **LCR**, circule en grande partie liée à des protéines de transport et a une demi-vie de 25 min chez l'homme.
- **Tissus cibles :** **hypothalamus** l'endroit qui contrôle notre prise alimentaire (+ tissu périphérique)
- **Récepteurs (OB-R) :** domaine transmembranaire unique, signalisation JAK/ STAT et 5 isoformes.

#### Boucle de l'homéostasie pondérale

- Plus il y a de tissu adipeux blanc plus il y a de leptine sécrétée. C'est donc une façon de dire à l'**hypothalamus**, que ce n'est pas la peine de trop manger car il y a suffisamment de réserves, qui va alors sécréter un certain nombre de **neuropeptides** qui vont réguler la **prise alimentaire** et les **dépenses d'énergie**.
- Il semble que la **leptine** soit surtout importante dans le **cas où il n'y en a pas**. En effet si on ne sécrète pas de leptine c'est-à-dire que l'on a **pas de tissu adipeux** on va alors **déchaîner la prise alimentaire**.



21

Alors qu'une sécrétion d'un peu ou de beaucoup de leptine donne le même effet.

- La leptinémie est **corrélée positivement à l'IMC** avec une sécrétion plus importante chez la femme.

#### La leptine, du gène à la thérapeutique

##### Années 50 :

- Description d'un phénotype d'obésité chez la souris
- Hypothèse de mécanisme homéostatique du contrôle du poids corporel

- Hypothèse de l'existence d'un facteur satiétogène circulant.

**Années 90 :**

- Clonage du gène de la leptine et succès du traitement de souris déficientes par la leptine.
- Clonage du gène du récepteur de la leptine.
- Mutations dans le gène humain de la leptine et de son récepteur
- Succès du traitement à la leptine chez les patients déficients mais pas dans les autres obésités

**Acrp 30/ Adipo Q/ Adiponectine**

- **Protéine** de 30kDa, sécrétée et spécifique de l'**adipocyte mature**.
- Concentrations circulantes très élevées chez l'homme (5-20mg/mL) mais **inversement corrélées avec le BMI** (plus l'adipocyte est gros moins il en sécrète).
- **Les variations de concentrations de l'adiponectine ont été associées avec des variations de sensibilité à l'insuline :**
  - Les concentrations circulantes sont **plus faibles chez les diabétiques**.
  - Chez les indiens PIMA (prévalence de l'obésité et du diabète de 80%), les concentrations d'**adiponectine** sont un **index prédictif fort** du développement du diabète de type II.
  - Des **mutations** dans le gène de l'adiponectine ont été associées au **syndrome métabolique**.
  - L'administration d'adiponectine **reverse l'insulino-résistance** et **améliore la tolérance glucidique**.
- Circule sous des formes moléculaires très différentes.

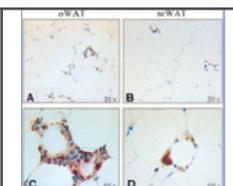
**Différences régionales dans le métabolisme et les sécrétions hormonales du tissu adipeux**

- **Tissu adipeux sous-cutané :**
  - **Diminution de la lipolyse** : effet anti-lipolytique plus élevé de l'insuline. Plus de récepteurs  $\alpha 2$  anti-lipolytiques.
  - **Réponse plus faible aux glucocorticoïdes** : moins de récepteurs, moins de  $11\beta$ -hydroxystérol déshydrogénase.
- **Tissu adipeux viscéral :**
  - **Augmentation de la lipolyse** : effet anti-lipolytique plus faible de l'insuline. Plus de récepteurs  $\beta$ -adrénergiques pro-lipolytique.
  - **Réponse plus élevée aux glucocorticoïdes** : plus de récepteurs, moins de  $11\beta$ -hydroxystérol déshydrogénase augmentant la production locale de cortisol.
- Il y a des différences régionales dans l'**activité métabolique des adipocytes**. Il y a des différences dans la **lipolyse en pré et post ménopause** ce qui suggère que les **hormones sexuelles** doivent jouer un rôle là dedans .

**OBÉSITÉ**

- **Obésité** = déséquilibre de la balance énergétique = **prises alimentaires plus importantes** que les **dépenses** (métabolisme de base + thermogénèse + activité physique) → **Stockage** énergie
- **Définie grâce à l'IMC** : Poids (kg)/(taille(m))<sup>2</sup> → obésité pour un **IMC > 30**.
- **Augmente la prévalence** de maladie cardiovasculaires, d'hypertension, de problèmes articulaires, d'hypoxie, d'insulino-résistance/diabète de type II ...
- Liée à la fois à une **hypertrophie** (adaptations métaboliques, régulations nutritionnelles et hormonales) et à une **hyperplasie** (différenciation adipocytaire)
- **Se caractérise par un métabolisme anormal des lipides** : Élévation des concentrations circulantes d'AG, de TG et de LDL-cholestérol.

- L'obésité s'accompagne d'une **inflammation chronique à bas bruit**.
- Les structures en **couronne** sur les photos sont des **macrophages** qui viennent coloniser le tissu adipeux qui est inflammatoire.

**Importances des facteurs sécrétés par le tissu adipeux dans le développement des complications de l'obésité**

- **Hyperlipidémie** : production d'AG et métabolisme des lipoprotéines accru.
- **Hypertension** : angiotensinogène et peptides vasoactifs

- **Inflammation** : cytokines et production d'AG
- **Diabète de type II** : cytokines et production d'AG + gros adipocytes qui ne sécrètent plus d'adiponectine et ne peuvent donc plus lutter contre l'insulino-résistance.
- Il y a des obésités « **saines** » ce sont en général des individus qui sont capables d'expandre leurs adipocytes c'est-à-dire qu'ils ont une grande capacité de différenciation de ces derniers.
- Quand le tissu adipeux est résistant à l'insuline il produit des AG qui vont être captés par le foie qui va en faire des TG. Il en a alors tellement qu'il ne peut pas tous les exporter on va alors un foie gras (stéatose hépatique) qui s'accompagne de **fibrose** puis **cirrhose**. La **prévalence de cancer du foie augmente** alors.
- L'obésité **abdominale** est très importante pour le risque **cardiovasculaire** ce qui explique que les hommes soient plus atteints que les femmes par ces maladies. Ce qui va créer de la **dyslipidémie**, de **l'hypertension** et du **diabète de type II** qui se transforment en maladie cardiovasculaire. Les adipocytes abdominaux ont une **activité lipolytique accrue** car ils sont **moins sensibles à l'insuline** → Augmentation de la production de glucose et donc de l'insulinémie et de la dyslipidémie. D'autre part lorsque l'on en a beaucoup, on va augmenter la production de **cytokines inflammatoires** → **Stéatohépatite et inflammation périphérique**.
- **Dans le syndrome de Cushing**, on observe une sécrétion chronique accrue de **cortisol** qui va agir en augmentant la différenciation des adipocytes en particulier au niveau **viscéral** et en augmentant **l'appétit**. **Alors que dans l'obésité classique**, il n'y a **pas d'hypercorticisme** mais la présence d'une activité élevée de la **11 $\beta$ -hydroxystérol déshydrogénase** pourrait contribuer au développement viscéral du tissu adipeux.

### LIPODYSTROPHIES

#### Syndrome de Berardinelli-Seip (diabète lipoatrophique)

- **Lipoatrophie** généralisée néonatale ou dans les premiers mois de vie.
- **Hypertrophie musculaire**
- **Retard mental** variable retrouvé dans 50% des cas.
- **Tolérance au glucose variable** : normale ou de type diabétique
- **Hyperinsulinémie** généralement constante
- **Hypertriglycéridémie** variable.
- **Les gènes identifiés à ce jour comprennent** : une enzyme impliquée dans la synthèse des TG et une protéine qui pourrait être impliquée dans la formation des gouttelettes lipidiques.

#### Syndrome de Kobberling-Dunnigan

- Absence de tissu adipeux **sous-cutané** qui affecte la **partie inférieure du corps pour Kobberling** (type 1) tandis qu'elle atteint également le **tronc** et coexiste avec une **accumulation de tissu adipeux au niveau du visage et du cou dans Dunnigan** (transmission AD, type 2).
- **Acanthosis nigricans, lésion cutanée** associée à la résistance à l'insuline, l'hypertrophie musculaire avec des veines proéminentes au niveau des membres.
- **Hépatomégalie** de stéatose
- **Hypertriglycéridémie**, parfois majeure, pouvant être responsable de pancréatites aiguës et une hyperinsulinémie en rapport avec la résistance à l'insuline. Le diabète est fréquent au cours de l'évolution.

#### Lipodystrophies acquises

##### Syndrome de Lawrence :

- **Lipodystrophie** généralisée
- Début dans l'enfance ou l'adolescence
- **Résistance** à l'insuline, hyperlipidémie et hépatomégalie
- Souvent précédée par une infection, une maladie auto-immune ou la prise de médicaments.

##### Syndrome de Barraquers-Simon :

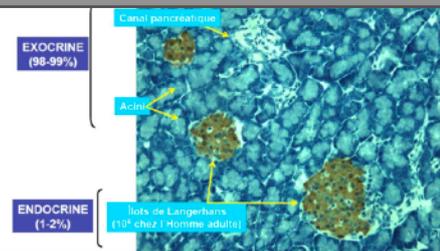
- **Lipodystrophie** partielle avec perte de tissu adipeux sur la face, le cou, le tronc, les bras et excès de graisse dans les MIs.
- Début dans l'enfance ou l'adolescence
- Pourrait avoir une **origine auto-immune**.

- Le tissu adipeux a un rôle majeur dans notre **homéostasie énergétique** ainsi sans tissu adipeux c'est difficile de survivre à un certain nombre de maladie.
- La réduction ou l'absence de tissu adipeux entraîne une **accumulation ectopique de lipides** induisant une **lipotoxicité**.

## DIABÈTE

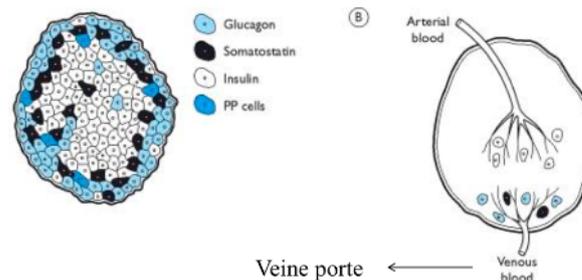
## PANCRÉAS ENDOCRINE

- Représente **1% de la masse du pancréas** (soit environ 1g).
- Environ 1 millions d'**îlots de Langerhans**, pas du tout organisé en fonction des acinis, dans un pancréas humain adulte.
- Vascularisation 5 à 10 fois plus importante que le tissu exocrine.



## Structure des îlots

- **Cellules  $\beta$  à insuline** : très majoritaire (60/80%), au **centre**, qui sécrète également le **GABA** et l'**amiline** (neuropeptide).
- **Cellules  $\alpha$  à glucagon** : 20/30% en **périphérie**
- **Cellules  $\delta$  à somatostatine** : (5/15%) en **périphérie**
- Quelques **cellules PP à polypeptide pancréatique** qui auraient peut être un rôle plutôt **inhibiteur** sur les **sécrétions exocrines**.



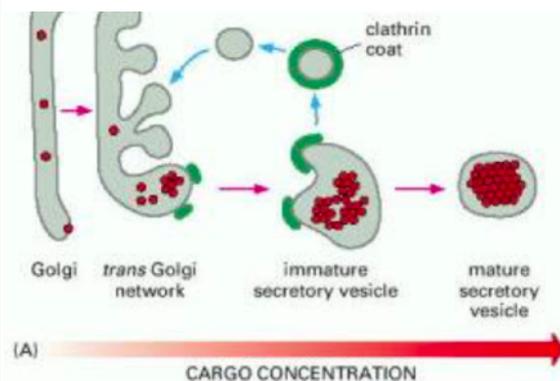
- Les îlots sont **richement vascularisés et innervés** ( $\Sigma$ , noradrénaline va inhiber la sécrétion d'insuline et activer celle de glucagon et  $P\Sigma$ , va augmenter la sécrétion d'insuline et de glucagon).
- Le sang qui va aller de l'intérieur à l'extérieur va permettre des **actions paracrines des hormones**. **Exemple**, l'insuline va être transporté dans le sang et inhiber le glucagon.
- Le **drainage veineux** va aller vers la **veine porte**.

## L'insuline

Le **gène** de l'insuline va donné lieu à une **pré-pro-hormone**, la **pré-pro-insuline**, qui porte comme toutes les pré-pro-hormone un **peptide signal** qui va **adresser** la molécule au **RE** puis au **Golgi**. Elle est sous forme d'un **monomère** avec des **ponts disulfures** qui sont à la fois **intra- et inter-chaîne**. Après la **perte** du **peptide signal** c'est la **pro-insuline** qu'on retrouve dans le **RE**. Et qui va être **maturée** dans le **Golgi** dont une **protéolyse** par des pro-hormones **convertases** qui permettent la libération de **2 chaînes pour l'insuline mature** : la chaîne A et la chaîne B. Mais il y a aussi libération du **peptide C** qui faisait la **jonction** entre les 2 chaînes c'est le peptide de **connexion** qui va avoir un rôle important en biologie clinique car si on le **mesure dans la circulation** d'un patient c'est le **reflet de sa sécrétion d'insuline**. Et cela parce que dans les vésicules de sécrétion d'insuline on a de façon équimolaire de l'insuline et du peptide C on sécrète donc les 2 de façon identique dans la circulation. Cela peut être utile chez les patients traités par insuline pour connaître leur **sécrétion résiduelle**. L'insuline est toute petite **6kDa**.

## Maturation et sécrétion

- Environ **10000 vésicules de sécrétion** d'insuline par **cellule  $\beta$** .
- **Demi-vie des vésicules** : quelques heures à quelques jours.
- Sécrétion d'insuline, de peptide C (et 5% de proinsuline)
- **Excès de cellules  $\beta$  par rapport aux besoins** : 10% des cellules suffisent. Les cellules  $\beta$  ont une grande plasticité, on va être capable de faire varier son nombre en fonction des besoins en insuline
- La **régulation** de la **sécrétion** d'insuline porte surtout sur l'**exocytose** des vésicules.

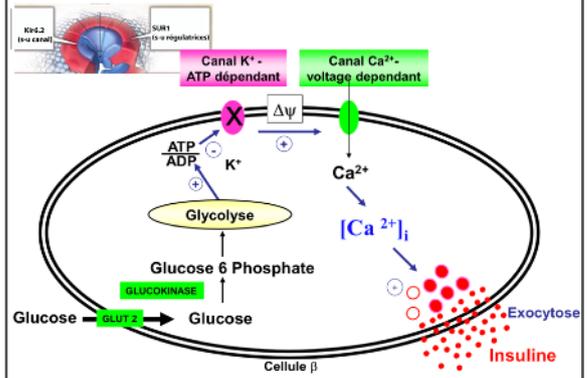


... thérapeutique : pour le traitement du diabète de type 1 :

- D'abord par **extraction** (porc, boeuf) puis **humaine synthétisée par génie génétique**.
- **Héxamère associée à de la rotamine (et Zn)** : libération lente d'insuline monomérique.
- Insulines modifiées à **longue durée de vie** (pour mimer une insulïnémie basale) ou à **courte durée de vie** (injection après chaque repas).

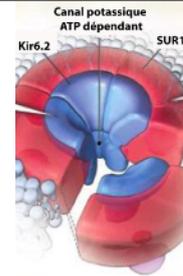
Stimulation de la sécrétion insulïnique par le glucose

- **Glucose** = principal stimulus et pré-requis pour la sécrétion des autres insulino-sécréteurs.
- **GLUT 2** et **glucokinase** qui sont capables d'être le **capteur du glucose** c'est-à-dire d'avertir les cellules  $\beta$  de la quantité de glucose circulant de façon à ce qu'elle réponde de façon adaptée par la sécrétion d'insuline. Ce n'est pas une relation linéaire mais **sigmoïdale** qui est cependant toujours adaptée.
- Une fois que la glucokinase forme du **glucose-6-phosphate** la **glycolyse** se met en place générant de l'**ATP** qui va permettre la **fermeture du canal K+/ATP dépendant**. Ce qui va provoquer une sorte de « **dépolarisation** » qui va entraîner l'**entrée du calcium** par la canal  $Ca^{2+}$  voltage dépendant. Et cette augmentation du calcium entraîne l'**exocytose** des vésicules d'**insuline** qui sont préformées.



Canal K+/ATP dépendant

- **SUR1 (sous-unités régulatrices)** : Les sulfamides hypoglycémiant sont capables de **fermer le canal** c'est-à-dire **d'inhiber** les **sous-unités régulatrices**. Ils ont donc un rôle **insulino-sécréteur**. On peut au contraire se servir de **diazoxide** qui lui **ouvre** le canal et **inhibe** donc la **sécrétion** d'insuline.
- A des domaines de **liaison aux nucléotides** qui lui permettent de **réagir aux concentrations d'ATP**.
- **Kir6.2 (sous-unité canal)** : inhibée (fermée) sous l'action de l'ATP
- **Mutations activatrices** de ces sous-unités qui favorisent l'ouverture du canal → **diabète néo-nataux**.
- **Mutations inhibitrices** de ces canaux qui favorisent la fermeture → **hyperinsulinismes** avec **hypoglycémies néonatales**.

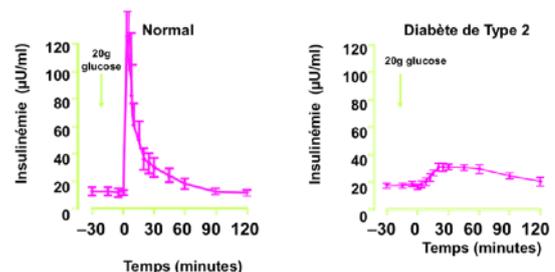


La libération d'insuline se fait en 2 phases

1. **Précoce** : pic d'insulino-sécrétion, **fugage**, dure quelques minutes et qui correspond à la libération des **vésicules d'insuline néo-formées**. → **Perdue dans le diabète de type 2**
  2. **Tardive** : moins soutenue, va **durer** dans le temps, c'est la phase de **néo-synthèse** de nouvelles molécules d'insuline.
- Sécrétion **pulsatile** avec des **oscillations** lente et rapide également perdue dans le diabète.

Test d'hyperglycémie provoquée par voie IV

Chez le patient diabétique on a une **perte du pic précoce** mais une sécrétion d'insuline qui n'est pas totalement perdue.



Les **AGs non estérifiés** permettent aussi d'**augmenter la sécrétion** d'insuline via les acylCoA lorsqu'ils sont présents de **façon aiguë** et pas chronique.

Les **AAs** sont également des **potentialisateurs** de la sécrétion d'insuline car l'**arginine** (lysine un peu moins) renforce la **dépolarisation** car ils sont chargés, ce qui contribue à accentuer le signal.

#### Autres secrétagogues de l'insuline

- **Des hormones (action endocrine)** : système **incrétine** (hormones digestives qui **augmentent la sécrétion d'insuline** au moment des **repas** : GLP-1, GIP, CCK), **glucagon**
- **Des neurotransmetteurs (action paracrine)** : système **P $\Sigma$**  (**acétylcholine** : se lie au récepteur muscarinique à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine Gq activatrice elle-même couplée à la PLC qui fait entrer de l'IP3 et donc le calcium et il y a aussi une action via le DAG et la PKC), **SNC** et **SN entérique** (phase céphalique de l'insulino-sécrétion) et système **incrétine**.

#### Système incrétine = axe entéro-insulaire

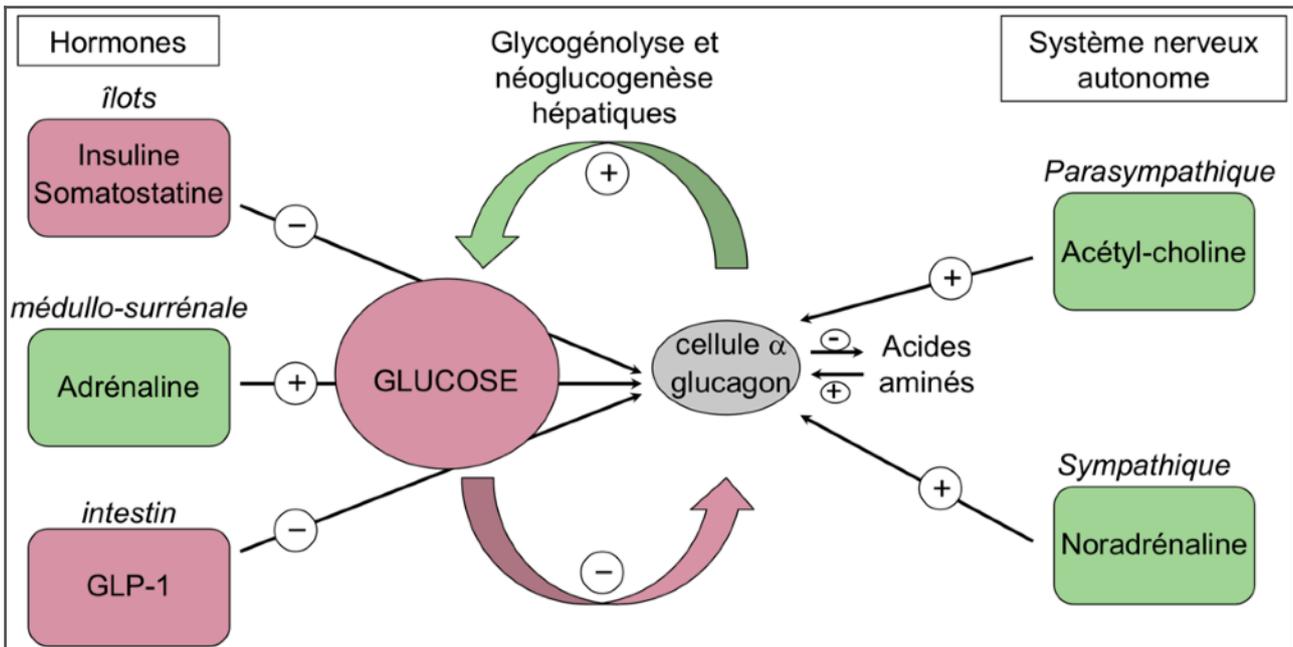
- Ensemble des **hormones et neuromédiateurs** d'origine **digestive** qui permettent d'**augmenter la sécrétion d'insuline**. On le voit par exemple après administration de glucose par voie orale et IV, en effet la sécrétion d'insuline est beaucoup plus importante lorsque ça passe par le tube digestif.
- Le **GIP** est sécrété dans le **tube digestif proximal** (duodénum, cellules K et un peu jéjunum) inactivé par DPP-4.
- Le **GLP-1**, rôle très important en **thérapeutique**, sécrété dans l'**iléon distal**, cellules L, et le **colon**. Il est issu du **pro-glucagon** qui est une pro-hormone qui selon son expression tissulaire ne va pas être maturée de la même façon. En effet il devient du **glucagon** dans la **cellule  $\alpha$**  et du **GLP-1** dans la cellule de l'**iléon terminal**. **Inhibe** la sécrétion de **glucagon** et **diminue la vidange gastrique** (augmente la sensation de satiété et réduit donc la prise alimentaire)
- **GIP** et **GLP-1** ont tendance à **favoriser la prolifération des cellules  $\beta$** .
- **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 de la stimulation directe des cellules L par les nutriments
  - **Demi-vie GLP-1 de 2 min** (inactivation par l'enzyme protéolytique DPP-4) → inhibiteurs de DPP-4 sont des médicaments anti-diabétique très utilisés.
- **GIP, GLP-1 et le glucagon** agissent par le biais d'une **protéine Gs activatrice** qui augmente le taux d'**AMPc** et donc l'**exocytose** des vésicules d'insuline.
- **Traitement du diabète de type 2** par :
  - **Des agonistes de GLP-1R** : **injectables**, qui vont faire **perdre un peu de poids** et on des effets secondaires digestifs importants. Mais le **risque d'hypoglycémie est faible** car ils sont associés au glucose.
  - **Des inhibiteurs de DPP-4** : administration **orale**, risque d'**hypoglycémie faible** et pas d'EI digestifs mais un peu moins efficace.

#### Inhibiteurs de la sécrétion insulinaire

- **Hormone** : somatostatine
- **Neuromédiateurs** : système  **$\Sigma$**
- Le système adrénergique et la somatostatine sont de puissants inhibiteurs par le **biais d'une protéine Gi** inhibitrice qui **diminue** le taux d'**AMPc** et donc l'**exocytose** de vésicules d'insuline.

#### Le Glucagon

- Maturé à partir du **pro-glucagon** dans les **cellules  $\alpha$  de Langerhans**.
- **Sécrétion déclenchée par baisse de la glycémie** : régulation en miroir de celle de la sécrétion d'insuline
- **Insuline, Zn<sup>2+</sup> et GABA** provenant des cellules  **$\beta$**  **inhibent** la sécrétion de **glucagon** en **hyperpolarisant** la membrane de la cellule  **$\alpha$**
- La **somatostatine** provient des **cellules  $\delta$**  et a un signal **inhibiteur**.
- Les **catécholamines** **activent** la sécrétion de glucagon **via les récepteurs  $\beta$** .
- Le **glucagon** est capable de **promouvoir l'utilisation des AA** circulant en période **post-absorptive** et issue de la **protéolyse musculaire**, pour faire du **glucose** dans le **foie**.

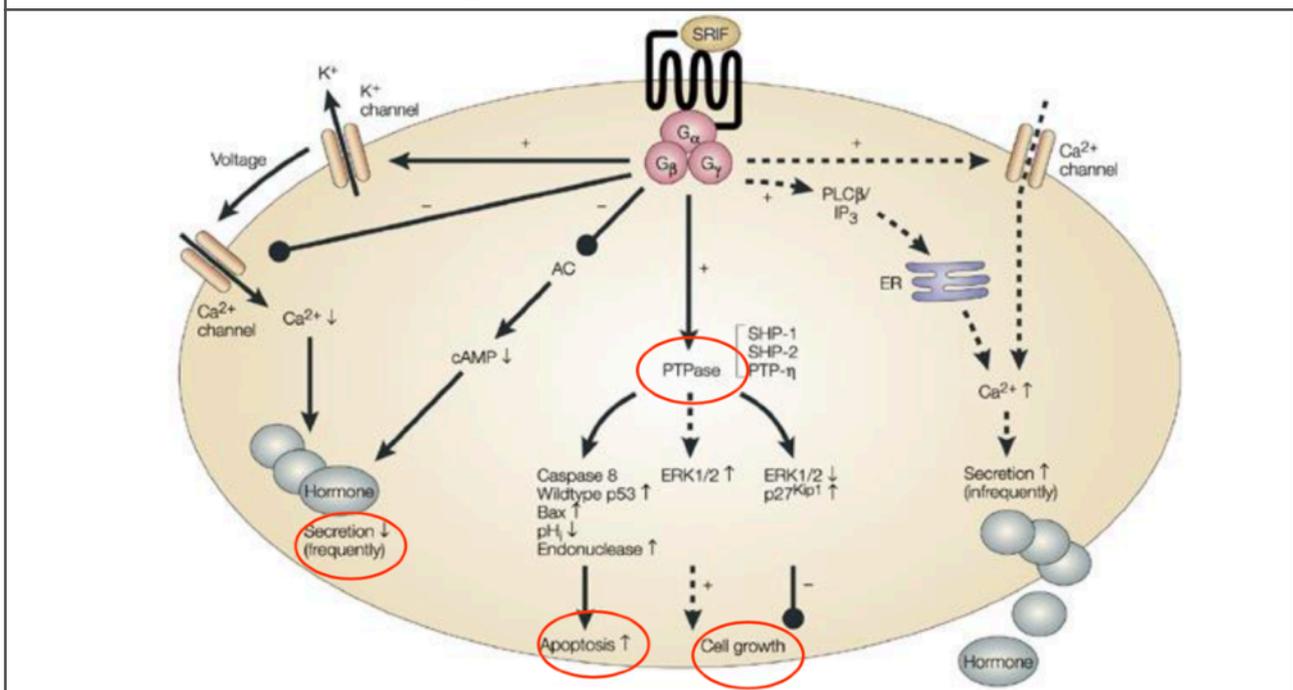


**La Somatostatine (= SMS = SRIF)**

- **Production par de nombreux types cellulaires** : cellules neuroendocrines (hypothalamus), cellules immunitaires au niveau du SNC, SNP, pancréas endocrine (cellules δ), intestin
- Nombreux **sécrétagogues**
- Sa signalisation passe par un **récepteur couplé aux protéines G (RCPG)**
- Effets principalement **anti-sécrétoires, anti-prolifératifs et anti-angiogéniques**. Il peut donc être utilisé dans certaines tumeurs endocrines en agissant par **inhibition de l'adénylate cyclase et diminution de l'AMPc IC** va diminuer la sécrétion des hormones (insuline, glucagon, hormone de croissance...). Par d'autres voies de signalisation, par exemple l'activation de protéines **phosphatases**, elle va **augmenter l'apoptose** et **diminuer la croissance** cellulaire.

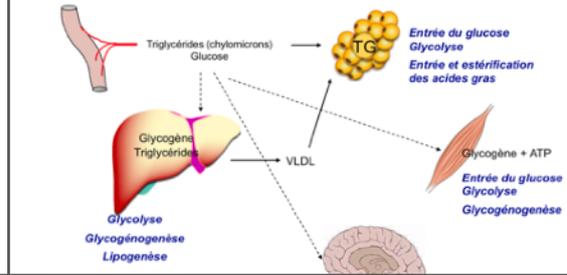
**Analogues de SMS**

- À **demi-vie beaucoup plus longue** et qu'on utilise pour **traiter les hypersécrétions de GH** mais aussi certaines **tumeurs neuroendocrines, gastro-intestinale et pancréatique**.
- Diagnostic et radiothérapie in situ des tumeurs exprimant les récepteurs de SMS.
- Effet **anti-sécrétoire** et **anti-mitotique**.

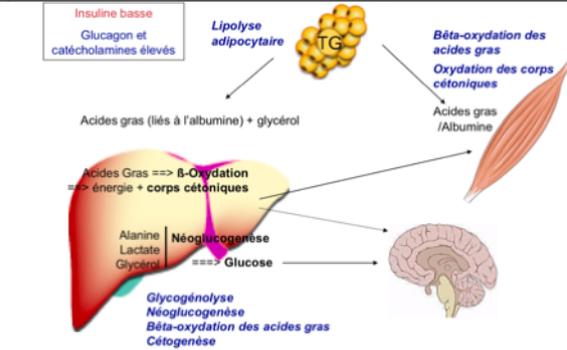


**SIGNALISATION PAR L'INSULINE ET RÉSISTANCE À L'INSULINE**

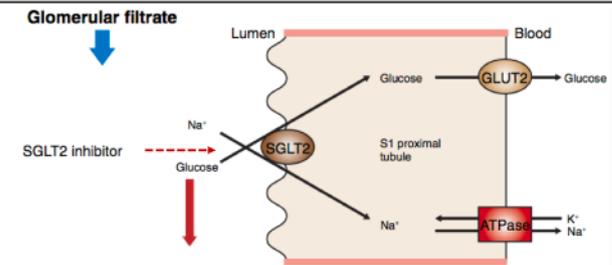
L'insuline **augmente l'utilisation du glucose** dans les cellules et son **stockage** sous forme de **glycogène** et fait **diminuer la glycémie** dans le sang. Elle est également capable **d'augmenter le stockage de l'excédent énergétique sous forme de TG** dans le tissu adipeux parce qu'elle **augmente la glycolyse**, le **glycérol phosphate** dans le tissu adipeux et l'**entrée des AG** puisqu'elle **stimule la LPL**.



- Egalement des **effets prolifératifs**, c'est un **accélérateur de croissance**. Dans le **diabète de type 1** il y a **perte des cellules β**.
- Les **troubles métaboliques** les plus importants sont déclenchés par l'**augmentation de la lipolyse adipocytaire** puisque l'insuline est la **seule anti-lipolytique au niveau adipocytaire**. On observe donc une **perte de poids** et une **augmentation de la glycémie** chez les patients présentant une carence en glycémie.
- **Lipolyse adipocytaire** → augmentation des **AG non estérifiés circulants** qui vont renforcer les défauts insulino-sécrétoire et aller pour la **β-oxydation** dans le foie qui va produire de l'**énergie pour la néoglucogénèse** qui va être activée en **absence d'insuline** et des **corps cétoniques** qui vont entraîner une **acidose**.

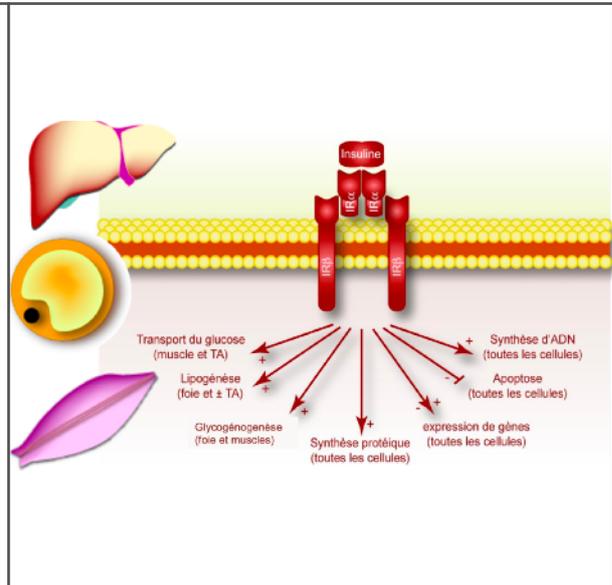


- Le **diabète** est défini par une **hyperglycémie** au delà de **7mmol/L dans le sang à jeun**.
- La glycémie **normale** est de **5 mmol/L**.
- Normalement il n'y a **pas de glucose dans les urines** car dans le **filtrat glomérulaire** il y a un transporteur très important, **SGLT2** qui est un **co-transporteur Na/glucose**. Il fait **réabsorber le glucose** qui repasse dans le **sang par GLUT2**.

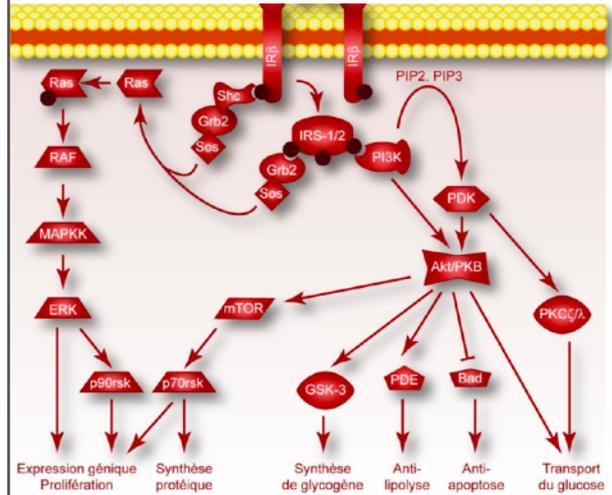


- Un **médicament anti-diabétique** qui est un **inhibiteur** de ce **transporteur** est en développement, il va entraîner la **perte de glucose dans les urines** pour faire diminuer la glycémie.
- Le **seuil de réabsorption tubulaire** du glucose est de **9mmol/L** ce qui veut dire que si la glycémie est **inférieure** à cela n'a **pas de glycosurie**. En revanche si l'on a un diabète avec une **hyperglycémie sévère** une **glycosurie** apparaît. Le diagnostic a été basé là-dessus mais c'est très tardif.

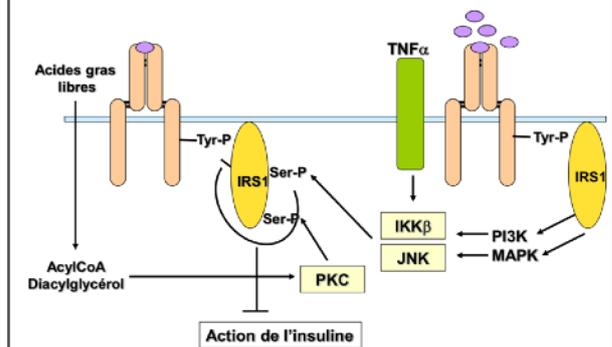
- L'insuline agit via son **récepteur spécifique** qui est un récepteur de **type facteur de croissance** qui est **dimérisé** en l'absence de ligand. C'est-à-dire qu'il est sous forme d'un **hétérotétramère** avec **2 sous-unités α EC** capables de **lier le ligand** et **2 sous-unités β transcellulaires** qui porte une activité de type **tyrosine kinase**.
- La **liaison de l'insuline** va donc **activer de nombreuses voies de signalisation** principalement dans le **foie**, le **tissu adipeux** et le **muscle**.
- Pour se **lier au récepteur** l'insuline fait intervenir un **monomère** et un autre. → une **sous-unité L1** de l'insuline se lie à une autre **sous-unité fibronectinienne**. L'insuline entraîne donc un **repliement complet** de son **récepteur** lorsqu'elle se lie puisqu'elle se lie à un monomère et à l'autre monomère en même temps.



- Cette **modification conformationnelle majeure** des sous-unités  $\alpha$  puis  $\beta$ . Lorsque ces dernières sont en conformation **active** elles vont pouvoir exercer leur **activité de type tyrosine kinase** et un **monomère de récepteur insuline phosphoryle le monomère adjacent** on appelle ça une **transauto-phosphorylation**. Une fois que le récepteur est bien phosphorylé sur ses 2 monomères il va **activer une activité TK extrinsèque** c'est-à-dire qu'il va **phosphoryler des substrats autres** et qui vont entraîner le **signal**.
- L'insuline **active 2 voies prédominantes** une qui passe par les **Mapkinases**, de **prolifération cellulaire**, et une **métabolique** qui passe par la **PI3kinase** et active en **cascade des voies de signalisation** qui vont entraîner le **transport de glucose** dans le muscle, l'**effet anti-lipolytique**, la **synthèse de glycogène** ...



- Ce qui engendre le **plus de résistance à l'insuline** c'est les **AG libres** qui se transforment en dérivé d'AG **stimulent la PKC** et ça **phosphoryle sur sérine** l'intermédiaire de signalisation **IRS** qui **bloque la voie de signalisation**.
- On voit ça chez les **diabétiques de type 2** surtout les personnes en **surpoids** qui ont un taux d'AG libre élevé qui vont **bloquer la phosphorylation tyrosine** de l'insuline.
- Les **facteurs inflammatoires** en particulier le **TNF $\alpha$**  entraîne la **sécrétion d'enzymes type sérine kinase** qui elles aussi **bloquent le signal**.
- L'insuline elle-même exerce un **rétro-contrôle** en cas d'insulinémie trop importante.



**Définition et évaluation de la résistance à l'insuline**

- **Définition** : diminution de la **réponse** à l'insuline. **En pratique** : soit réponse biologique normale requérant une quantité d'insuline élevée soit réponse biologique insuffisante pour l'insulinémie.
- **Évaluation en pratique** :
  - **Hyperinsulinémie** en regard de la glycémie
  - **Tests simples** : utilisant glycémie et insulinémie à jeun
  - Tests **dynamiques**
- **En clinique** la résistance à l'insuline est évaluée par l'effet de l'insuline sur la glycémie.

**Principales situations cliniques de résistance à l'insuline**

- **Situations physiologiques** : puberté, grossesse et vieillissement.
- **Résistance modérée** : HTA, cirrhose hépatique, syndrome des ovaires polykystiques, diabète de type 2, obésité androïde (tandis que l'obésité gynoïde est plus protectrice).
- **Résistance sévère** : syndromes de résistance sévère à l'insuline.

**Syndrome d'insulino-résistance = syndrome métabolique**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phénotype <b>androïde</b> avec induction du tissu adipeux <b>viscéral</b></li> <li>• Troubles de la tolérance au glucose ou <b>diabète insulino-résistant (Insulino-résistance)</b></li> <li>• <b>Dyslipidémie</b> avec hypertriglycéridémie et baisse du HDL-cholestérol</li> <li>• <b>NASH</b> : « Non-Alcoholic StéatoHepatitis », stéatose, cirrhose</li> <li>• <b>Risque augmenté</b> de diabète et d'atteinte CV</li> </ul>	<p>Hypertrophie du tissu adipeux viscéral          ↑ Cytokines (TNF<math>\alpha</math>, IL-6, IL-1<math>\beta</math>)          STRESS          INFLAMMATION DU TISSU ADIPEUX          Infiltration macrophagique          ↑ Acides Gras Libres          ↓ Adiponectine          LIPOTOXICITE          RESISTANCE A L'INSULINE          ALTERATIONS METABOLIQUES          RISQUE CARDIO-VASCULAIRE          STEATO HEPATITE</p>
--	--

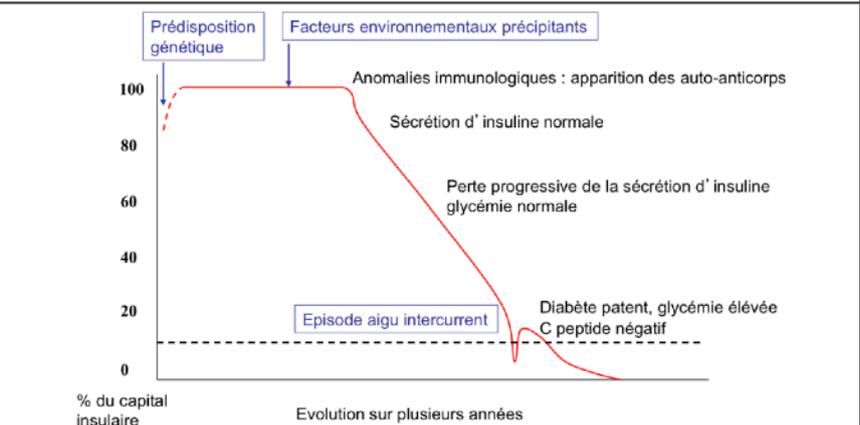
**DIABÈTE**

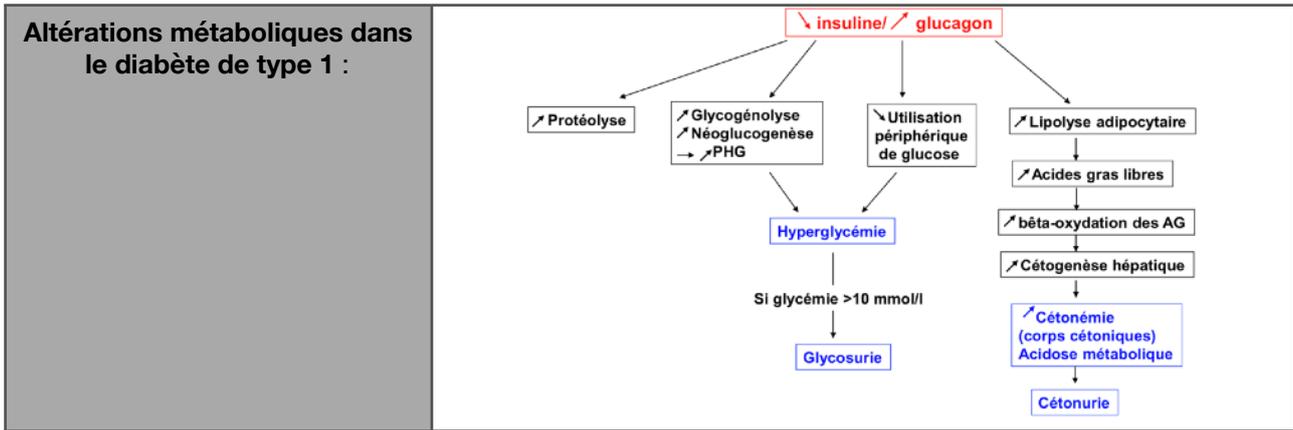
- |  |  |
|--|--|
| <p><b>Différentes étiologies :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Type 1 (insulino-dépendant)</li> <li>- Type 2 (non-insulino dépendant)</li> <li>- Monogéniques : MODY, mitochondrial, résistance à l'insuline</li> <li>- Cancer du pancréas, pancréatite chronique</li> <li>- Hémochromatose</li> <li>- Mucoviscidose</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète gestationnel</li> <li>- Cirrhose hépatique</li> <li>• <b>Diabètes endocriniens :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acromégalie</li> <li>- Hypercorticisme, syndrome de Cushing (excès de cortisol)</li> <li>- Phéochromocytome (excès d'adrénaline)</li> <li>- Hyperthyroïdie</li> <li>- Glucagonome</li> </ul> </li> <li>• <b>Diabète iatrogène :</b> Traitements type corticoïdes</li> </ul> |
|--|--|

**DIABÈTE DE TYPE 1**

- Environ **10% de l'ensemble des diabétiques** en France
- **Augmentation de l'incidence** dans le monde et gradient Nord-sud surtout dans les pays développés.
- **Le plus souvent avant 20ans - autres formes :** LADA
- **Maladie auto-immune** (rôle des Ag de l'environnement : lait (maternel = facteur de protection), céréales ET rôle des facteurs viraux ET activation des LT requiert présentation des auto-Ag aux cellules T par les molécules CMHII) et inflammatoire chronique due à la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas endocrine.
- Associée à l'**apparition d'une auto-immunité anti-îlots** cellulaires et humorale avec déficit de l'immunorégulation.
- **Présence d'auto-anticorps** : anti-GAD, anti-insuline et anti-IA2.
- **Terrain génétique prédisposant**, on le voit avec la prévalence entre les jumeaux monozygotes (30%), mais pas si fort que ça. Il y a une région majeure de susceptibilité (CMH ou HLA) et une autre liée au gène de l'insuline.
- **Facteurs viraux suspectés**

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





**DIABÈTE DE TYPE 2**

- **Relation très forte avec l'obésité** : au moins la moitié des obèses développeront ce diabète et 80% des diabétiques sont ou ont été obèses
- **Type d'obésité** : androïde → mesure du tour de taille > 94cm chez l'homme et 80cm chez la femme.
- **Facteurs génétiques**
- **Autres facteurs de risque liés à l'environnement** : facteurs nutritionnels (excès caloriques, excès d'AG saturés et excès de glucides simples), âge, sédentarité, carence nutritionnelle pendant la vie foetale et microbiote intestinal.
- Touche **5% de la population** en France.

**Les facteurs génétiques**

- **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 et facteurs acquis (environnement)
- **Composante d'insulinopénie (cellules β ayant du mal à sécréter de l'insuline)** : facteurs génétiques et facteurs acquis (glucotoxicité et lipotoxicité)

