

# PATHOLOGIES DU MÉTABOLISME

C'est parti pour un dernier cours, facile vous allez voir

## I) Introduction

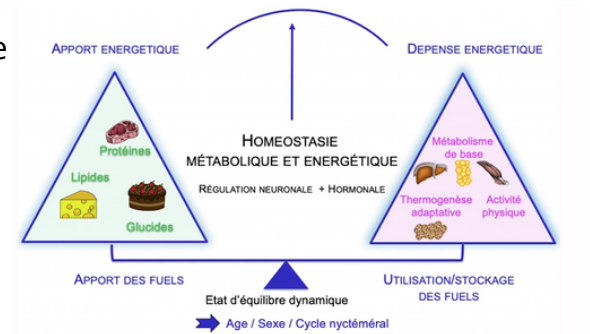
### II) Dérégulations du métabolisme glucidique

## I) Introduction

Avant de parler des déséquilibres (*pathologie*), il faut que vous connaissiez **l'homéostasie** (*physiologie*)

Equilibre dynamique entre les **apports** en fuels et **l'utilisation** et le **stockage** de ces fuels

Suite à un apport énergétique (lipides, glucides et protéines), l'équilibre se fait en fonction des dépenses énergétiques (le métabolisme de base, la thermogénèse adaptative et l'activité physique)

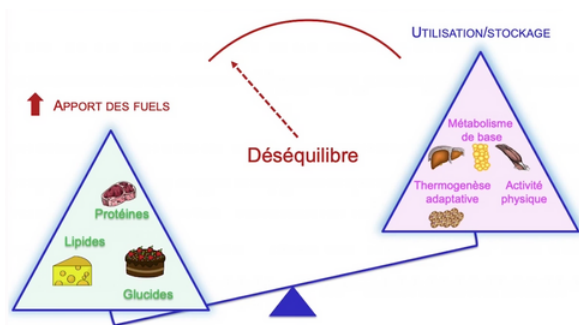


Cet équilibre est fonction de **l'âge**, du **sexe** et du **cycle nyctéméral** (jour/nuit)

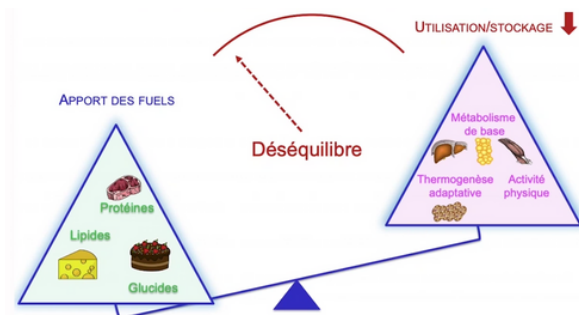
L'homéostasie métabolique et énergétique est maintenue par des **régulations neuronale** et **hormonale** des voies métaboliques

Ces régulations portent sur la synthèse et/ou l'activité des enzymes

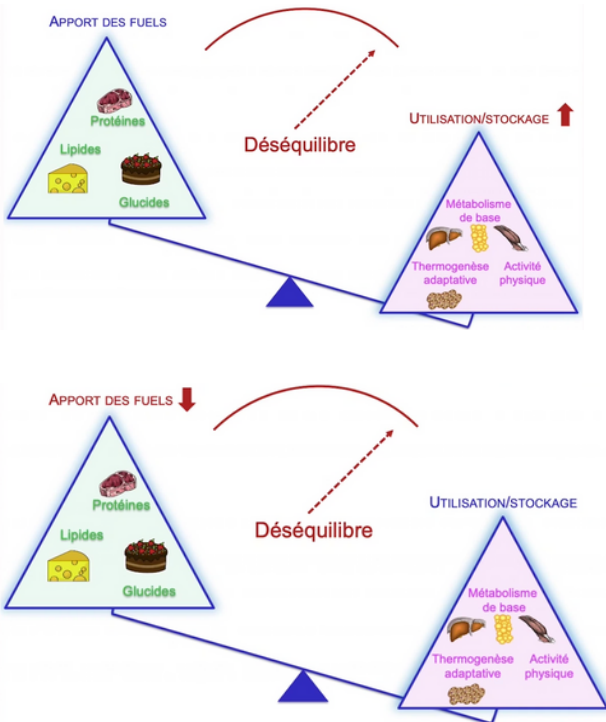
## Déséquilibres



Si on a un fort apport qui surpasse l'utilisation et le stockage, on a un déséquilibre de la balance. Pareil si on a une forte production endogène de ces fuels



Même déséquilibre si on a une baisse d'utilisation ou du stockage



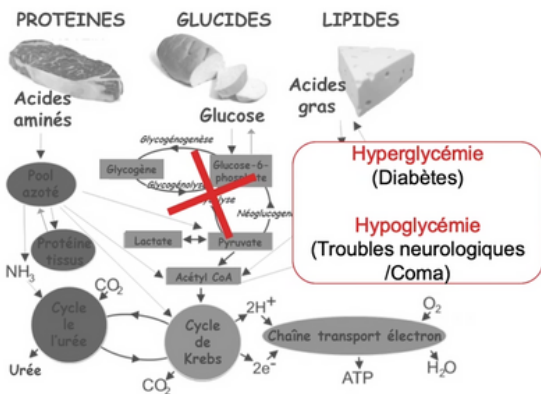
Situation inverse : augmentation du stockage ou de l'utilisation pour une même quantité d'apports

Une diminution des apports en fuels peut aussi entraîner un déséquilibre

Les **dérégulations** des voies métaboliques ont lieu au niveau de la synthèse (expression du gène ou de la protéine) ou de l'activité des enzymes

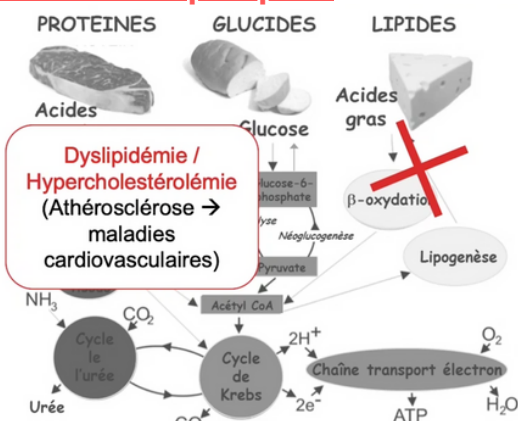
- **Problèmes hormonaux**
- **Déficits génétiques** (si on a une expression partielle ou absente du gène qui code pour une enzyme)
- **Défaillances tissulaires**, notamment le FOIE (car joue un rôle très important dans le métabolisme)

**Au niveau glucidique :**



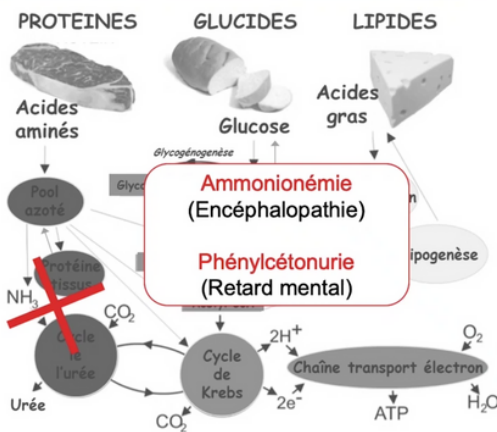
- Un défaut d'utilisation ou de captation (*l'entrée dans la cellule*) de glucose, on va voir apparaître des **hyperglycémies** puisqu'on ne sera plus capable de diminuer les concentrations en glucose dans le sang. La pathologie associée est le **diabète** (*assez long à s'installer*)
- Un défaut de synthèse du glucose, engendre une **hypoglycémie**, qui a pour *effet immédiat* des **troubles neurologiques**, pouvant aller jusqu'au **coma**

**Au niveau lipidique :**



- Les **dyslipidémies** sont dues à des problèmes au niveau des du **métabolisme des lipoprotéines** ou du **métabolisme du cholestérol**
- **L'hypercholestérolémie**, associée à de **l'athérosclérose**, est un facteur de risque des **maladies cardiovasculaires**

**Au niveau protéique :**



- Défaut des enzymes du cycle de l'urée = **l'ammonionémie** : accumulation d'ammoniac dans le sang (très toxique pour le cerveau), qui peut aboutir à une **encéphalopathie**
- Défaut de la transformation enzymatique de la phénylalanine = la **phénylcétonurie** : accumulation toxique de phénylalanine dans les cellules, ce qui peut aboutir à un **retard mental**

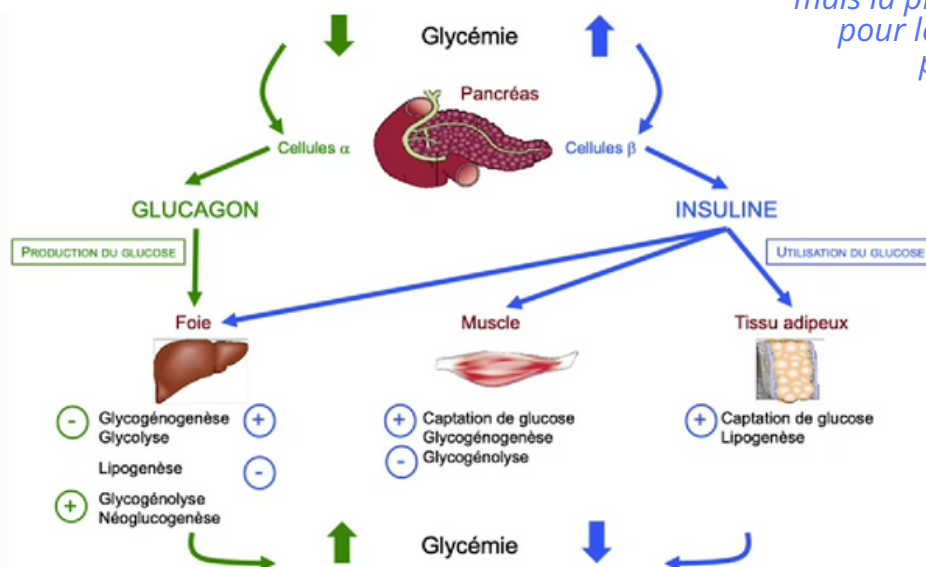
Il existe également des désordres **mitochondriaux**, très souvent héréditaires, donc au niveau des gènes qui codent pour **des transporteurs et des enzymes**

La biochimie est complémentaire de la clinique pour le diagnostic et le traitement nutritionnel ou médicamenteux, il faut donc être capable d'**expliquer les conséquences des anomalies du métabolisme** *Tout ça c'est du bla bla, pas à apprendre par cœur bien sûr, c'est du bon sens*

Le diagnostic biochimique repose principalement sur des **dosages** de métabolites / enzymes / cofacteurs / hormones, des **mesures d'activité enzymatique**, et plus rarement on fera une **recherche de mutations**

**II) Dérégulations du métabolisme glucidique**

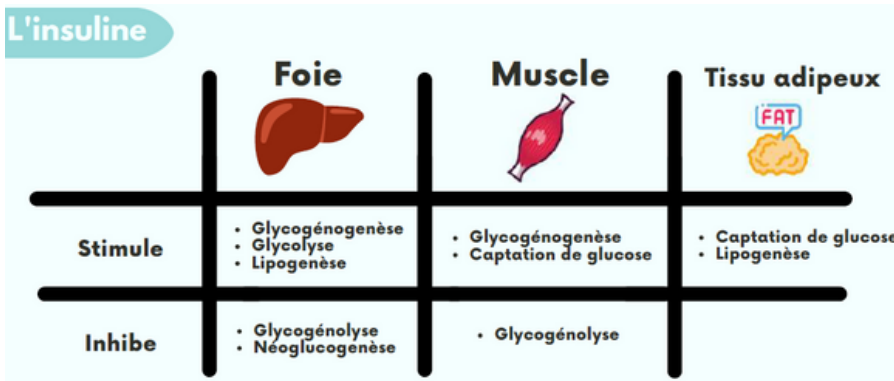
*Je sais que vous êtes déçus, mais la prof ne détaille pas pour les lipides et les protéines*



La **glycémie** est principalement régulée par 2 hormones : **l'insuline** et le **glucagon**, sécrétées par la partie endocrine du pancréas (îlots de Langerhans)

- Quand la concentration en glucose est importante dans le sang -> sécrétion **d'insuline** par les **cellules bêta** du pancréas. Hormone **hypoglycémiant** (=cherche à diminuer la concentration du glucose dans le sang quand il y en a trop)
- Quand la concentration en glucose est faible dans le sang -> sécrétion de **glucagon** par les **cellules alpha** du pancréas. Hormone **hyperglycémiant**

*C'est la base de la base ! Vous devez absolument savoir ça !*



Je remercie Bryan pour ces schémas !

Pour vous dire la vérité, je n'ai jamais appris tout ça par cœur, c'est vraiment logique

EXPLICATIONS :



Si notre corps sécrète de **l'insuline**, c'est qu'on a trop de glucose dans le sang, donc en situation post-prandiale, hyperglycémie (enfin, ce que je vous raconte, c'est quand tout va bien...) :

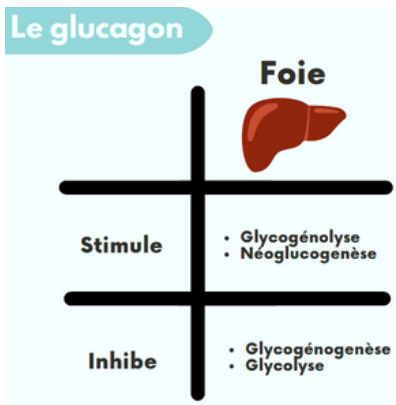
L'insuline stimule les voies qui vont faire diminuer la glycémie, donc permettre :

- de faire des réserves glucidiques -> GGG
- quand elles sont pleines, on fait des réserves lipidiques (à partir de l'acétyl-CoA, qui lui-même vient de la dégradation du glucose je vous rappelle) -> donc glycolyse puis lipogenèse

Dans le muscle et le tissu adipeux, l'insuline permet aussi de favoriser la captation du glucose dans les cellules, puisqu'elle stimule la translocation du transporteur du glucose (GLUT 4) vers la membrane

En même temps, elle inhibe les voies qui font augmenter la glycémie :

- GGL
- NGG



Au contraire, si notre corps sécrète du **glucagon**, c'est qu'on est en hypoglycémie, donc en situation de jeune par exemple, on n'a pas assez de glucose dans le sang

Le glucagon stimule les voies qui vont faire augmenter la glycémie :

- on casse le glycogène -> GGL
- on refabrique du glucose à partir d'acétyl-CoA -> NGG

En même temps, il inhibe les voies qui font diminuer la glycémie

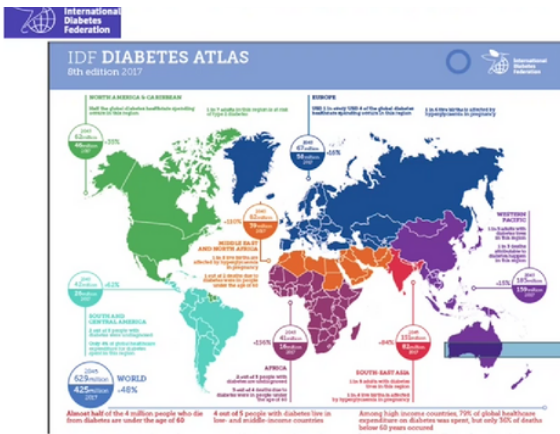
- GGG
- GL

Il existe d'autres hormones avec une action hyperglycémiante, comme **l'adrénaline** ou le **cortisol** donc elles ont un rôle très similaire à celui du glucagon

## A) Hyperglycémie

Jusque là on parlait de situations physiologiques où les hormones parvenaient à contre-balancer l'hypo ou l'hyperglycémie, maintenant on va étudier des situations pathologiques où le corps ne parvient plus à rétablir une glycémie normale

L'hyperglycémie chronique (quand on n'arrive plus à revenir à la normale) est à l'origine du **diabète**



2017  
 Dans le monde  
 425 millions  
 de personnes  
 atteintes  
 7,3 % population  
 en France  
 (4,4% en 2010)  
 1 personne sur 11  
 1 personne  
 meurt toutes  
 les 6 sec  
 (soit plus que le sida  
 et la malaria réunis)

À titre indicatif, voilà une carte montrant le développement du diabète à travers le monde, on parle même de pandémie

Le terme de diabète regroupe plusieurs types d'anomalies du métabolisme glucidiques, résultant d'un **défaut de sécrétion de l'insuline** et/ou **d'action** de cette hormone

Hyperglycémie chronique : glycémie à **jeun  $\geq 1,26 \text{ g/L (=7mM)}$**  confirmée sur plusieurs mesures

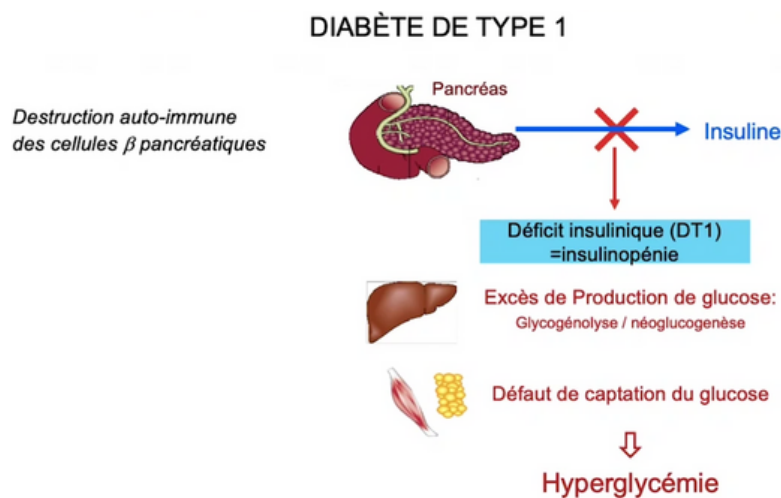
• **Diabète de type 1 (DT1) :**

5-10% des cas de diabète  
 Plutôt diagnostiqué chez les **sujets jeunes**

**Destruction auto-immune** (*c'est notre propre système immunitaire qui s'attaque à nos propres cellules*) des cellules  $\beta$  du pancréas (*or ce sont celles qui produisent l'insuline*) -> Absence de sécrétion d'insuline = **insulinopénie** :

- Défaut de captation du glucose
- Excès de production du glucose : l'insuline ne va pas pouvoir bloquer les voies de synthèse de glucose (GGL, NGG)

-> Incapacité à réguler la concentration de glucose dans le sang, il y en a trop -> **hyperglycémie**



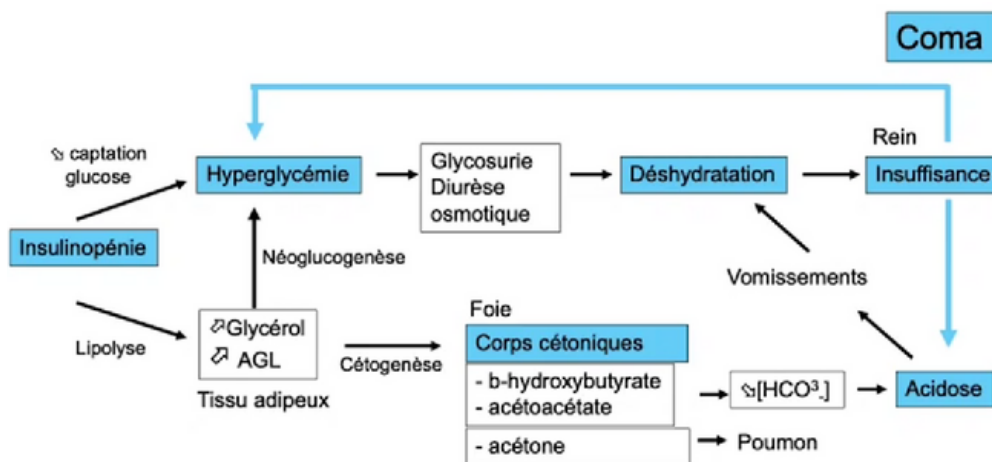
Dans le DT1 non contrôlé, la complication métabolique aigüe la plus courante est **l'acidocétose**, qui peut mener au **coma** :

*Regardez le schéma de la page suivante, le texte qui le précède le décrit mais si vous comprenez le schéma, pas besoin du texte*

L'insulinopénie favorise une forte lipolyse (pas de signal négatif pour réguler la voie)  
 -> Les acides gras et le glycérol sont massivement relargués. Or ce sont des substrats pour la NGG  
 -> Ainsi, la situation d'hyperglycémie est entretenue  
 -> glycosurie (glucose dans les urines) qui entraîne une déshydratation (et là vous vous demandez le lien entre glucosurie et déshydratation : c'est toujours l'histoire de l'eau qui veut aller diluer le milieu le plus concentré, s'il y a plein de glucose dans l'urine, l'eau va aussi être évacuée par l'urine)  
 -> insuffisance rénale

La forte augmentation de la concentration d'acides gras libres dans le sang favorise la cétogenèse (synthèse de corps cétoniques au niveau hépatique). En cas de très forte cétogenèse, une situation d'acidose est engendrée, ce qui entretient la déshydratation par vomissements (pourquoi on vomit en acidose ? Pour éliminer des protons)

Ces situations néfastes peuvent mener jusqu'au **coma** si elles ne sont pas contrôlées.



• **Diabète de type 2 (DT2) :**

Plutôt diagnostiqué chez les **sujets âgés**

~**90%** des cas de diabète

**Résistance à l'insuline** et **sécrétion d'insuline insuffisante**

Le pancréas sécrète de l'insuline mais, à concentration normale d'insuline, les cellules ne répondent pas bien à son signal -> elles sont **résistantes** donc même si de l'insuline est produite, quand elle se fixe sur son récepteur de la cellule cible (hépatocyte, myocyte ou adipocyte), il n'y aura pas de message transmis dans la cellule

- Si résistance au niveau hépatique : **excès de production** de glucose
- Si résistance est au niveau des cellules musculaires et adipeuses : **défait de captation** de glucose

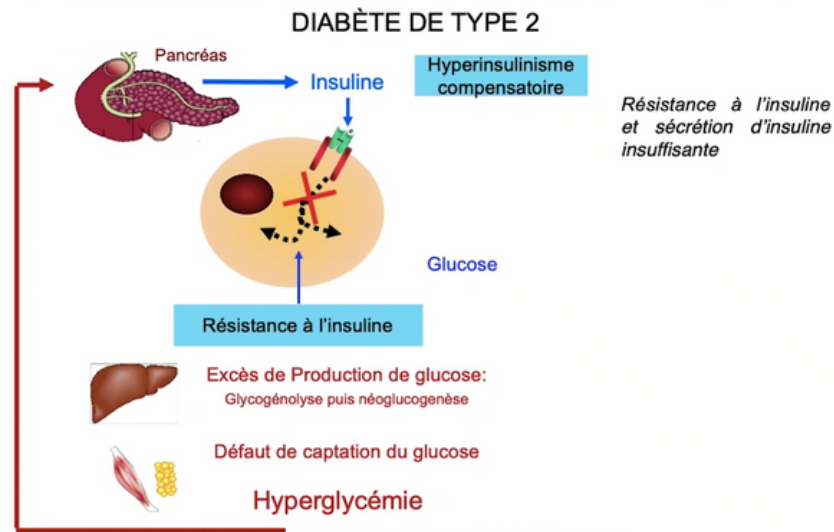
Tout cela entraîne une situation d'hyperglycémie

Le pancréas essaie alors de compenser cette situation en augmentant sa production d'insuline -> Hyperplasie des cellules  $\beta$  -> **hyper-insulinisme compensatoire**.

Cette situation peut persister jusqu'à l'épuisement du pancréas : la sécrétion d'insuline devient insuffisante et le diagnostic de diabète de type 2 est avéré

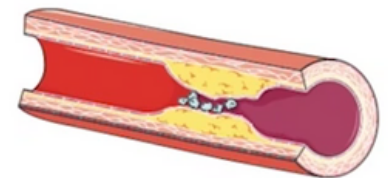
La résistance à l'insuline est associée au **syndrome métabolique** qui réunit :

- Obésité androïde = obésité abdominale
- Dyslipidémie
- Hypertension
- Troubles de la glycémie



L'une des complications du DT2 non contrôlé est **l'athérosclérose**, c'est un facteur de risque pour les problèmes cardiovasculaires, cérébrovasculaires et des vaisseaux périphériques (*un caillot qui se forme dans une artère des membres inférieurs peut la boucher, si un caillot se forme dans le cœur, il peut aller boucher les coronaires (infarctus) ou une artère du cerveau (AVC)*)

La lésion élémentaire est la **plaque d'athérome**, cela correspond à un dépôt de **LDL** (*c'est le mauvais cholestérol je vous rappelle*) sur la paroi des artères, qui peut diminuer ou bloquer le flux sanguin. Au niveau cardiaque, ça peut donner un infarctus du myocarde. Au niveau du cerveau, un AVC.



Ces complications surviennent surtout chez les patients DT2 car ils présentent un terrain déjà à risque cardiovasculaire du fait de l'insulino-résistance et du syndrome métabolique, contrairement au DT1.

- **Diabète gestationnel :**

S'installe au cours de la grossesse et présente un facteur de risque pour le diabète de type 2.

- **Autres types de diabètes**

Pleins d'origines possibles

Ex du **diabète MOBY** qui a une origine génétique : mutations du gène de la glucokinase (qui permet la phosphorylation du glucose dans les cellules du foie, et dans les cellules bêta-pancréatiques)

## B) Hypoglycémie

- **Chez le patient diabétique**

Hypoglycémie iatrogène (=dû à un acte médical). Le plus souvent c'est une inadéquation entre la dose de traitement et l'apport de glucides *ex : le patient diabétique est surdosé en insuline, donc l'insuline va aller plus loin que rétablir une normoglycémie, elle va "être trop performante" et ainsi entraîner une situation d'hypoglycémie*

- **Chez le patient non-diabétique (plus rare)**

Elle peut avoir plusieurs causes :

L'**hypersécrétion d'hormones hypoglycémiantes**, à cause :

- De médicaments
- D'une hyperplasie des cellules  $\beta$  du pancréas
- D'un insulinome (tumeur sécrétrice d'insuline)

Le **défaut de sécrétion d'hormones hyperglycémiantes**, à cause :

- D'une insuffisance surrénalienne (défaut de sécrétion du cortisol) *vous ne savez peut-être pas encore ce que sont les glandes surrénales : elles sont situées au dessus des reins, et sécrètent des hormones, notamment l'adrénaline et le cortisol. Et je vous rappelle que le cortisol a les mêmes actions que le glucagon*

Le **déficit de la néogluco-genèse** (alors qu'on est en hypoglycémie, on n'arrive pas à faire la NGG, donc on n'arrive pas à refabriquer le glucose qui permettrait de faire augmenter la glycémie), à cause :

- D'une insuffisance hépatique ou rénale (les 2 lieux principaux de la néogluco-genèse)

Les **glycogénoses**

### Maladies métaboliques du glycogène : les glycogénoses

Les glycogénoses sont des maladies **héréditaires** touchant les enzymes impliquées dans le métabolisme du glycogène, menant à des concentrations anormales de glycogène tissulaire ou à des structures anormales du glycogène

Ce sont des maladies rares, même si on compte une dizaine de pathologies associées

L'organisme est alors incapable :

- De **produire suffisamment de glucose dans le sang**
- D'**utiliser le glucose en quantité suffisante** comme source d'énergie

Les glycogénoses sont surtout hépatiques (surcharge de glycogène hépatique) et principalement dues à un déficit de **Glucose 6 phosphatase**. Mais il existe également des glycogénoses musculaires et hépato-musculaires

Pour la glycogénose musculaire ça ne concerne pas la glucose 6 phosphatase puisque c'est une enzyme hépatique

Conséquences :

**Hypoglycémie** au niveau du foie

**Faiblesse musculaire** au niveau du muscle

### QCM de la prof

**Concernant les pathologies du métabolisme, donnez la réponse exacte :**

- A. une défaillance hépatique peut entrainer une hypoglycémie
- B. une hypoplasie des cellules beta pancréatique peut entrainer une hypoglycémie
- C. une hypercholestérolémie est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaire
- D. une hyperammonionémie est asymptomatique sans complications
- E. un déficit en glucose 6-phosphatase (G6Pase) entraine une glycogénose

Dédis, les dernières...on est le 1er Octobre et j'ai déjà fini de faire mes 10 fiches de bioch..

Dédis à ceux qui n'aimaient pas la bioch en début de semestre, et qui maintenant ont tout compris

Dédis à tous les P1 qui ont suivi le Tutorat, et qui nous ont fait confiance

Dédis à mes futurs pioux de bioch (Virgile je pense à toi là), c'est du boulot, je crois qu'être tuteur de bioch c'est le plus dur, mais c'est aussi là où on se sent le plus utile

Dédis à ceux qui sont venus à la TTR, et en particulier dédis à ceux qui participaient et mettaient l'ambiance en chantant et dansant dès le matin

Dédis à tout le Tutorat, j'espère que vous serez nombreux à vouloir le rejoindre pour aider les futurs P1

Petits conseils pour la dernière ligne droite :

Les dernières semaines : faites un max d'annales, 2 voire 3 fois

La veille de l'examen : ne travaillez pas +++

Déjà, vous n'allez pas réussir à vous concentrer sur vos fiches parce que vous n'allez pas arrêter de penser à ce qu'il va se passer le lendemain. Ne relisez pas au dernier moment vos flashcards, carnets d'erreurs ou autre, parce que vous aurez l'impression d'avoir tout oublié. L'examen de médecine, ça se bosse en 3 mois, ce n'est pas en faisant une pause d'une journée la veille que vous allez louper médecine. Au contraire, vous devez profiter au max de cette journée pour faire quelque chose que vous aimez, se changer les idées

Par exemple, la veille du premier examen (il pleuvait), j'avais lu, regardé mes albums photos et glandé dans mon studio, je m'étais cuisinée un bon petit plat (hyper important)

Et la veille du 2ème examen, j'étais allée au parc Phoenix avec mes amis

Bref, faites quelque chose qui vous fasse plaisir : allez courir, vous balader, faire les magasins, sortez avec vos potes +++

La nuit : je vous l'accorde c'est le plus compliqué, si vous arrivez à dormir tant mieux, sinon dites vous que votre cerveau a ingurgité tellement de choses ces derniers mois, qu'il saura répondre automatiquement aux qcms

Le jour J : soyez confiants, l'épreuve se déroulera exactement de la même façon qu'en EB, donc pas de surprise. À la fin de chaque épreuve, oubliez ce que vous venez de faire, dites vous que c'était la dernière fois que vous faisiez telle ou telle matière, et surtout, concentrez vous sur l'épreuve qui vient

Je vous souhaite à tous le meilleur

Narinette



**Correction :**

- A. Vrai
- B. Faux : une hyperplasie
- C. Vrai : à cause du cholestérol contenu dans les LDL
- D. Faux : peut entraîner une encéphalopathie
- E. Vrai

