

Pathologies du Métabolisme

C'est ma dernière fiche... c'est triste pour moi, c'est une bonne nouvelle pour certains (je vous vois). Mais rassurez vous, c'est un des derniers cours de l'année (si ce n'est le dernier) et il est super chill. Alors on se concentre, on prend son temps et on profite de la bioch tant qu'elle est encore là ! Bon courage ! 🦉💪

Les (minimes) rajouts de la prof en présentiel ont été écrits en bleu dans la fiche

1 - Introduction

L'homéostasie entre les apports et les dépenses énergétiques est sous régulation neuronale et hormonale, et est fonction des apports, et des signaux **extra** et **intra**-cellulaires. Cependant, nous n'avons pas tous le même métabolisme : le métabolisme évolue et s'adapte en fonction de l'**âge**, du **sexe** et du **cycle nyctéméral**.

2 - Déséquilibres

Un **déséquilibre** survient si on a un trop fort apport en flux ou pas assez, lorsqu'on n'est pas capable de gérer le stockage et l'utilisation, ou alors à l'inverse lorsque l'on a une sur-utilisation ou un sur stockage. La balance n'est alors plus capable de s'équilibrer comme il le faut et le corps n'est **plus capable de s'adapter**.

Si on garde en tête toutes les voies métaboliques sur la consommation et le stockage des glucides, des lipides et l'utilisation des protéines ainsi que les voies inverses, lorsque l'on va parler des dérégulations des voies métaboliques cela signifie que les **premières molécules impactées** sont les **enzymes**, donc on va avoir un problème au niveau de la **synthèse** et/ou de l'**activité**.

Si une régulation ne se fait pas bien par ex :

- au lieu de stimuler on **bloque** l'expression du gène ;
- on n'a plus de molécules pour les **inhibiteurs** ou pour les **activateurs** allostériques ;
- si on a un problème de **sécrétion hormonal** (par ex d'insuline ou de glucagon)

--> le système ne va pas fonctionner comme il faut.

Les défauts les plus importants seront les **déficits génétiques**. Lorsqu'on a des défauts de synthèse ou d'activité dans la cellule, les voies peuvent ne plus/moins bien fonctionner, et l'organisme essaiera de s'**adapter** jusqu'au moment où il n'arrive plus à passer au dessus.

Mais si on a un **défaut génétique** et que la cellule n'est plus capable de synthétiser tout ce qui est essentiel à son fonctionnement et à sa survie, rien ne peut compenser derrière, ce sera **pathologique**.

On a aussi des **défaillances tissulaires** : un **organe** peut être pathologique, ce qui fait qu'il va moins bien fonctionner et ça va impacter les choses de manière indirecte --> on aura des pathologies associées.

Si on prend quelques exemples, évidemment quand on parle de régulation de la glycémie il y a des pathologies associées à l'**hyperglycémie** et l'**hypoglycémie**.

- Lorsque l'on a de l'**hyperglycémie**, on parle de pathologie du **diabète** ;
- Lorsque l'on est en **hypoglycémie** on est sur des **troubles neurologiques** jusqu'au **coma** selon la durée

On a aussi des dérégulations du métabolisme, avec des **dyslipidémies** (*taux de cholestérol LDL et/ou triglycérides élevés*) ou des **hypercholestérolémies** par exemple, avec des situations où on peut arriver jusqu'à avoir de l'athérosclérose (*c'est quand il y a des dépôts calciques et de cholestérol dans les artères, merci ophélie*) et des **maladies cardiovasculaires**.

On peut aussi avoir des dérégulations au niveau du métabolisme des protéines. S'il y a une ammonionémie (*le NH_4^+ et le NH_3 sont INDISPENSABLES au fonctionnement des protéines puisque ces dernières sont un enchaînement d'AA, et que chaque AA a sur son carbone alpha (coucou Iris) un groupement NH_4^+ ou NH_3*) cela va avoir des impacts et être susceptible de provoquer plusieurs troubles :

- **Encéphalopathie**
- **Phénylcétonurie** (*pas capable d'assimiler la phénylalanine*) : c'est très pathologique au niveau du développement à la naissance et cela a un gros impact sur le retard mental...

Ce sont juste des exemples mais c'est pour vous montrer qu'à n'importe quel endroit du métabolisme on peut avoir des pathologies qui vont être associées, avec différents impacts.

Tut'récap :

--> Les déséquilibres du métabolisme **glucidique** peuvent entraîner :

- Une **hyperglycémie** (**diabètes**) ;
- Une **hypoglycémie** (allant jusqu'à des troubles neurologiques, coma)

--> Les déséquilibres du métabolisme **lipidique** peuvent entraîner :

- Une **dyslipidémie** ;
- Une **hypercholestérolémie** (patho associées aux 2 : **athérosclérose, maladies cardiovasculaires**)

--> Les déséquilibres du métabolisme **protéique** peuvent entraîner :

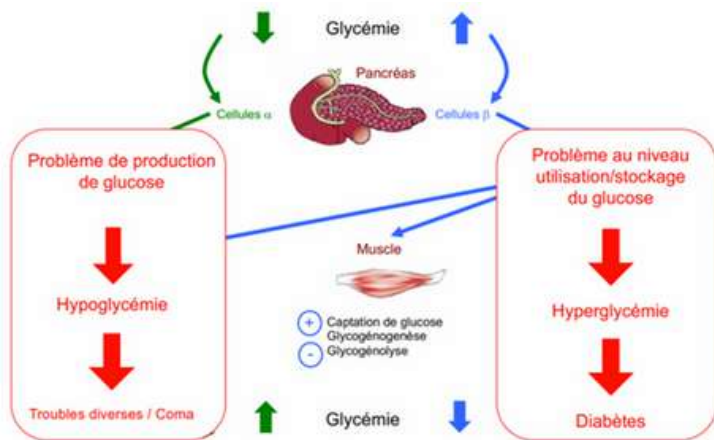
- Une **ammonionémie** (**encéphalopathie**) ;
- Une **phénylcétonurie** (retard mental)

Ces maladies métaboliques empêchent le bon fonctionnement de l'organisme en ayant un impact sur les phases de **transformation**, de **stockage** et d'**utilisation** des sucres, des graisses et des protéines.

En biochimie, au laboratoire, on va venir doser ces molécules qui sont impliquées dans le métabolisme, potentiellement doser des métabolites qui peuvent être importants pour la **régulation** de ces voies métaboliques, on peut doser des **enzymes**, leur **quantité** et leur **activité**.

A chaque fois ce n'est pas la même question et on n'aura pas forcément la même information. La génétique va nous donner des informations (les données de la **génétique** étant des fois plus pures).

3 - Dérégulations



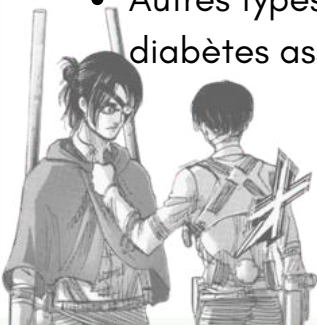
- Si on a un problème de **production** de glucose, on ne sera pas capable de répondre à une demande donc on va entrainer une situation d'**hypoglycémie** ce qui va donner des troubles divers et un **coma**.
- Si on a des problèmes au niveau de l'**utilisation** ou du **stockage** du glucose on va avoir une **hyperglycémie** qui va entrainer une situation de **diabète**.

Hyperglycémie et diabète

Quand on parle de diabète c'est qu'on a une **hyperglycémie chronique**, ce n'est pas juste une glycémie à un instant t. C'est donc associé à un défaut, un problème de l'**insuline**, au niveau de sa sécrétion et au niveau de son action.

On distingue différents types de diabètes :

- **Diabète de type 1** (DT1) dit auto-immun : on a une production d'**anticorps** qui vont détruire le **pancréas**. On a une forme classique et une forme lente, on parle de LADA, *souvent déclaré chez un sujet jeune*.
- **Diabète de type 2** : résistance à l'insuline et un défaut de sécrétion, plutôt chez un **sujet âgé**, mais aujourd'hui la classification a énormément évolué, on a des sous-classes pour les différents types de diabète (la prof a dit qu'elle ne rentrait pas dans le détails)
- **Diabète gestationnel** au cours de la grossesse
- Autres types de diabètes, avec faible pourcentage, diabètes génétiques et des diabètes associés à pleins d'autres problèmes.



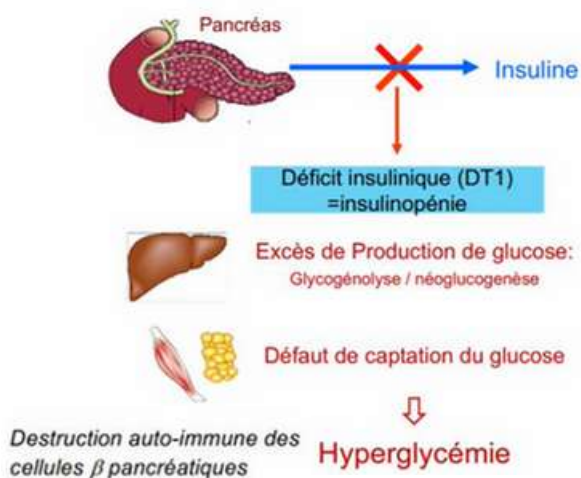
Ces différents diabètes sont caractérisés par une **augmentation du taux de glucose** dans le sang (hyperglycémie chronique)

--> **glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7mM)** (On revoit tout ça dans les régu).

La glycémie ça a peut-être l'air bénin comme ça mais c'est un vrai problème, la pathologie du diabète et de cette hyperglycémie ne fait qu'augmenter, c'est pour ça que y a énormément de recherches et de choses qui évoluent aujourd'hui.

Sur les dernières études officielles (2021) l'estimation de diabétiques était aux alentours de **537 millions** dans le monde. Le diabète a une répartition vraiment mondiale, pas qu'en Europe et aux Etats-Unis. L'**hypoglycémie** est facile à voir car on a des signes qui sont associés, mais le problème de l'**hyperglycémie**, c'est qu'à l'instant T on ne voit pas les complications. Par contre les complications dans le temps peuvent être **sévères** et **irréversibles**. Aujourd'hui il y a 1 personne qui meurt toutes les 6 secondes du diabète dans le monde, ce n'est pas anodin. (la prof dit qu'elle ne nous demande pas de connaître les chiffres, faites vous juste un ordre d'idée)

DIABÈTE DE TYPE 1



Lorsqu'on a un **diabète de type 1**, c'est **auto immun**, ça produit des anticorps divers qui vont venir **détruire les cellules β du pancréas** donc forcément très jeune on va avoir un déficit en insuline, on parle d'**insulinopénie** (suffixe *-pénie* = on en manque). Le fait de ne pas avoir d'insuline fait qu'on a une forte production de glucose et un défaut de captation, *on n'est plus capable de stocker le glucose comme il faut sous forme de glycogène notamment*--> une **hyperglycémie** se met en place.

En fait il se passe deux choses :

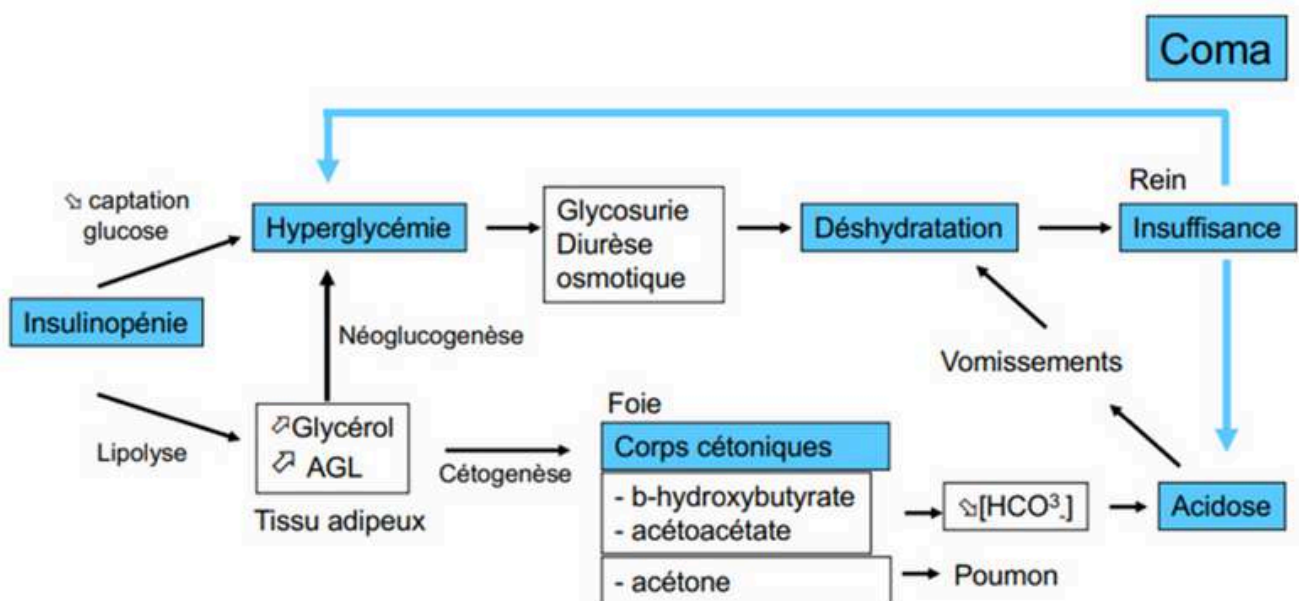
- D'un côté on a de l'**hyperglycémie** parce qu'on a un problème de captation du glucose, mais à côté de ça il n'y a plus de régulation sur la **glycolyse**. On a une **lipolyse** massive qui se met en place avec pleins de précurseurs de la **néoglucogénèse** qu'on active... On continue alors d'avoir cette **hyperglycémie** (bien sûr c'est lors d'un DT1 NON-contrôlé).

- Puis cette **hyperglycémie** va entraîner une **glucosurie** (*sucre dans les urines, c'est pathologique*) et une **diurèse osmotique** --> **déshydratation** qui fait que ça va toucher le rein et on va avoir une **insuffisance rénale**. Cela donne des patients diabétiques non traités ou en complication parce qu'on est arrivé à des situations où on a besoin de les mettre sous **dialyse** (*quand vos reins sont KO donc on doit utiliser une machine pour filtrer votre sang à la place*).

Certes on va faire de la **néoglucogénèse** mais à un moment on va faire aussi de la **cétogénèse** et ainsi avoir une forte production de corps cétoniques, donc on obtient cette **balance céto-acidose** qui ne sera à un moment plus physiologique (*"on va avoir une forte production d'acétone chez ces patients DT1 donc on aura une haleine qui sent la pomme"*). Donc une situation d'**acido-cétose** se met en place et va entraîner notamment des **vomissements**. Cela sur-rajoute à la déshydratation. Si cette situation n'est pas rapidement traitée et équilibrée, on se retrouvera dans une **situation irréversible** (*donc potentiellement mortelle...*).

Petit schéma récap de la prof :

COMPLICATIONS DU DIABÈTE → ACIDO-CÉTOSE = complications métaboliques aiguës (Diabète de type 1 non contrôlé)



Quand on est dans un **diabète de type 2**, on ne produit pas d'anticorps contre les cellules du pancréas (comme c'est le cas pour le DT1), mais on a un problème de fonctionnement de la voie de signalisation de l'insuline : on parle d'**insulinorésistance** +++.

En situation physiologique (= normale), lorsqu'on a des hormones, elles sont stimulées, régulées... mais dans certains cas, lorsqu'elles arrivent dans la cellule cible le signal ne s'envoie pas. Un mécanisme d'adaptation direct se met en place : l'organe sécréteur va **sécréter plus d'hormone** --> il va essayer de palier à cette situation, sauf qu'à un moment ça ne va plus fonctionner.

Donc s'il y a une résistance, ça veut dire que **pour la quantité normale d'insuline produite, la cellule cible ne répond pas**, donc l'organe initial qui sécrète va **augmenter sa sécrétion**. On va avoir une **hyperinsulinémie** compensatrice pour essayer de normaliser la glycémie. Dans la majorité des cas ça fonctionne très bien. Ainsi on a cet état d'**insulinorésistance** qui est là mais on ne va pas jusqu'au diabète.

Dans certains cas, le pancréas n'est **plus capable de compenser** et de s'adapter, il s'épuise, on n'a plus cette **hyperinsulinémie**, on a un défaut de sécrétion et une **hyperglycémie chronique** qui se met en place. Ainsi le **diabète** va se déclarer complètement.

On va pas pouvoir traiter un DT2 de la même manière qu'un DT1 :

Un DT1 on lui donne direct de l'insuline, alors que le DT2 on lui donne des molécules qui vont aider au bon fonctionnement de l'insuline, et si ça ne fonctionne pas on donne de l'insuline. Mais finalement le premier traitement du DT2 ça va être du comportement, et changer la manière de vivre et de s'alimenter : c'est l'hygiène alimentaire. On va lui demander de faire du sport (pour compenser le syndrome métabolique dont on parle plus tard). Au final pour le DT2 :

1 - On améliore l'hygiène de vie (alimentation, sport...)

2 - On donne des molécules qui vont aider le fonctionnement de l'insuline

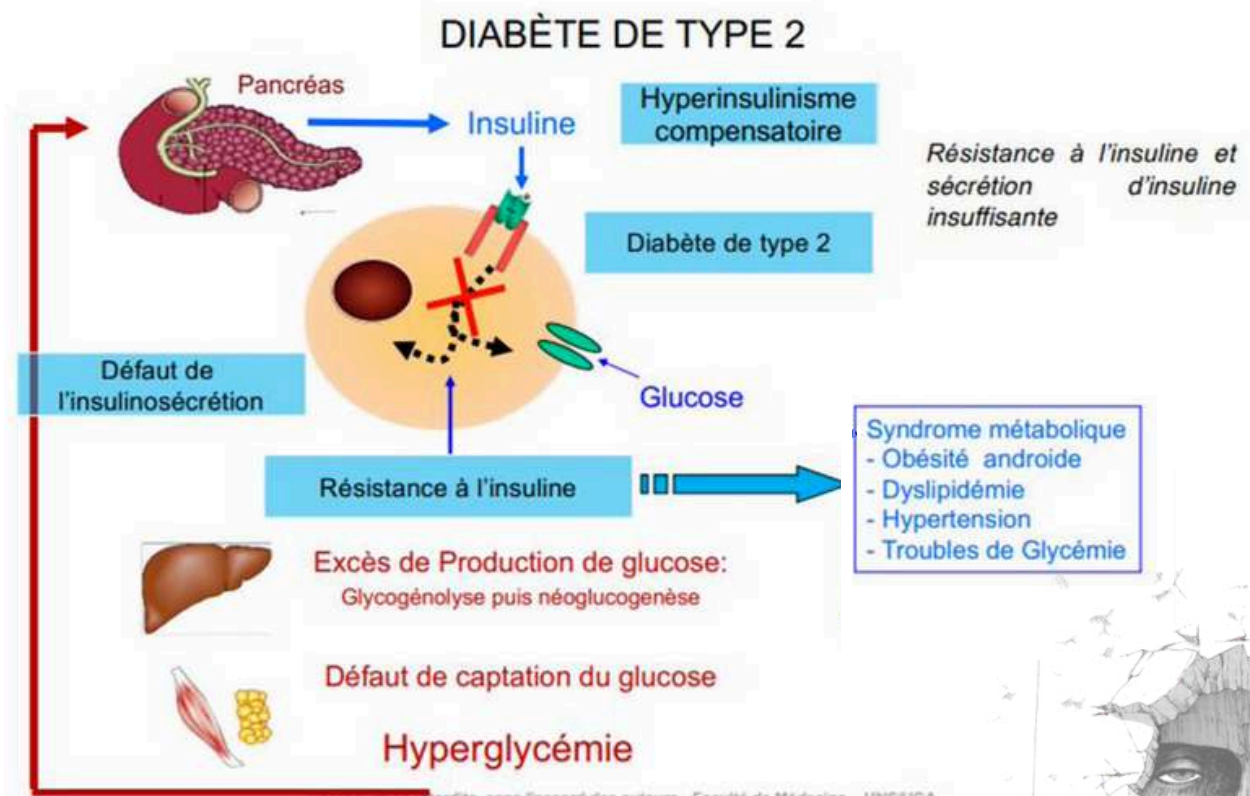
3 - Si ça marche pas, on donne de l'insuline directement

Tut'explique (bonus) :

Donc très schématiquement :

- **Hyperinsulinémie** : pas encore pathologique, se met en place lorsque les doses "normales" d'insuline ne sont plus suffisantes, donc lors d'une **insulinorésistance** (le corps résiste à l'insuline). La glycémie est quand même régulée pour éviter une hyperglycémie.
- **Hyperglycémie chronique** : insulinorésistance qui n'est plus compensée par l'hyperinsulinémie, car les cascades de signalisation de l'insuline n'ont plus aucun effet sur la cellule (donc on aura beau créer autant d'insuline qu'on veut, la cellule n'entend pas le signal et la glycémie ne baisse pas).





Pour le **diabète de type 2** :

- Pas d'anticorps,
- Problème sur la signalisation et sur la sécrétion d'insuline,
- Très souvent ce syndrome d'insulinorésistance est associé au **syndrome métabolique** = de l'obésité, de la dyslipidémie, de l'hypertension et engendre des troubles de la glycémie.

Les complications du diabète sont des complications qui engendrent la mort.

On ne meurt pas d'une hyperglycémie à l'instant T mais **on meurt de complications qui ne sont pas soignées**, qui ne sont pas prises en charge ou qui sont trop importantes. +++

Quand on a un **diabète de type 1** on a des complications qui sont liées au **sucre**. On parle de **complications microvasculaires**.

Quand on a des complications liées au **diabète de type 2**, ce sont plutôt des **complications macrovasculaires** qui sont aussi liées au **syndrome métabolique** : obésité, dyslipidémie, hypertension... et là on a ces complications d'**athérosclérose**.

COMPLICATIONS DU DIABÈTE → Athérosclérose = complications macrovasculaires (Diabète de type 2 non contrôlé)



Athérosclérose

- Cardiovasculaire
- Cérébrovasculaire
- Vaisseaux périphériques



La lésion élémentaire est la plaque d'athérome (dépôt de lipides à partir de LDL qui se forme dans la paroi des artères)

DT2 survient sur un terrain déjà à risque cardiovasculaire du fait de l'insulino-résistance et du syndrome métabolique contrairement au DT1

Athérosclérose : des dépôts se font au niveau des **vaisseaux macrovasculaires**, parce que c'est sur de gros vaisseaux. Ce sont des dépôts de lipides, de **LDL** en l'occurrence. Quand vous avez vu le métabolisme des lipides, des lipoprotéines, les LDL vont aller dans les différentes cellules. S'il y a une arégulation, un trop plein, ces LDL vont aller s'agglutiner au niveau des vaisseaux avec d'autres molécules et former des **plaques d'athérome** ce qui entraîne l'**athérosclérose**.

A force de grossir, ces plaques peuvent se détacher et entraîner des **caillots** et des **obstructions** ou carrément se **boucher**, on n'a plus de flux qui passe et cela entraîne des problèmes **cardiovasculaires**, **cérébrovasculaires** ou des problèmes sur les **vaisseaux périphériques**.

Donc ce sont des lésions qu'on appelle des **plaques d'athérome**, liées à ces dépôts en partie de LDL. Ce sont des complications qui peuvent arriver dans des cas de **diabète de type 2** plus que dans les cas de **diabète de type 1** qui ne sont pas liés à cette obésité.



2. Hypoglycémie

On distingue deux situations :

- Situation du patient **diabétique** : si un patient diabétique a de trop fortes injections d'insuline il a du mal à se réguler et ça va aller vers l'**hypoglycémie**. Donc ce sont des patients qui ont besoin d'être équilibrés sinon ils passent de l'hyperglycémie à l'hypoglycémie en continu.

- **Hypoglycémies** qui ne sont pas liées au diabète, il y a plusieurs situations :

1 - Ça peut être lié à une hypersécrétion d'hormone hypoglycémiante, c'est soit **iatrogène** avec des médicaments, soit de l'**hyperplasie** (développement trop important) des **cellules β pancréatiques**, soit c'est de l'**insulinome** (*Forme de tumeur neuroendocrine fonctionnelle du pancréas*) = **surproduction d'insuline** qui va engendrer une **hypoglycémie**.

Donc ce n'est pas la surproduction d'insuline liée au diabète, il n'y a pas d'hyperglycémie à compenser, ainsi on va vers une **hypoglycémie**.

2 - Ça peut aussi être lié à un **défaut de sécrétion d'hormone hyperglycémiante** : c'est ce qui se passe dans le cas de l'**insuffisance surrénalienne** où il y a une hypo production de **cortisol**.

3 - Déficit au niveau de la **néoglucogénèse**, avec une **insuffisance hépatique** ou une **insuffisance rénale**.

4 - Déficit sur les **enzymes impliquées dans le métabolisme du glycogène**, puisque vous avez vu que le glycogène va être dégradé pour palier à la situation glycémique au niveau du **foie**, et aussi apporter de l'énergie au niveau **musculaire**.

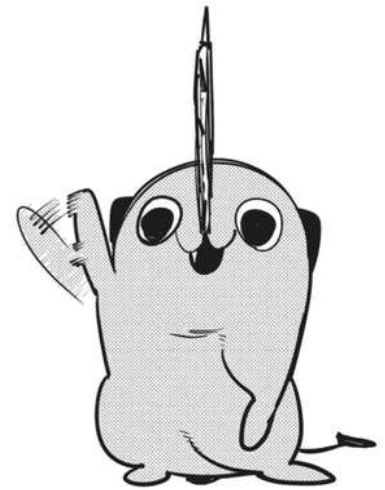
Toutes les pathologies qui sont liées au métabolisme du glycogène = **glycogénoses**.

Et la prof vous souhaite bon courage pour la suite...



Voilà, c'était ma dernière fiche (sur un manga qui m'a été beaucoup demandé).

En tout cas ça aura été un plaisir pour moi d'être votre tuteur de bioch, j'ai adoré cette matière en P1 et l'aime encore plus aujourd'hui, et je sais que c'est pas la matière la plus facile mais j'espère vous avoir transmis un peu de ma passion, ou au moins vous avoir aidé pour ce semestre, en tout cas j'aurais fait de mon mieux ! Vous êtes une super promo et je sais que vous allez détruire l'examen, je crois en vous !



C'était une vanne à la base mais mentalité plus ultra, si vous lisez cette fiche c'est que vous avez votre place ici, alors on lâche rien, on donne tout et on se retrouve en P2 !

Clap de fin pour la biochimie...

Et ça fait un moment que je voulais faire ces dédis alors c'est parti pour un instant dédié musiques qui ont égayées ma P1 :

Dédi à Jannastomose en préambule
Et pas dédié à Spotify free et ses pubs
Dédi à NUJABES, du miel que j'ai écouté pendant mes sessions de taff, et re dédié à codéinès car l'un ne va pas sans l'autre
Dédi à CREEPY NUTS qui m'a fait danser seul dans ma chambre avant de bosser
Dédi à ADO et sa voix venue des cieux
Dédi à ma playlist composée uniquement de musique d'animes au piano, modestement nommée "comment ne pas finir major avec cette playlist ?" (spoiler j'ai pas fini major)
Dédi à QUEEN parce qu'il y a pas que des musiques de puant
Dédi à ORELSAN, on se retrouve à son concert en février
Dédi à Lost in paradise, à la city pop, à Mariposa, Sunflower, all2u, Judas, Like him (fallait du tyler pour la meuf de biophy là), Die with a smile, et encore plein de musiques que j'oublie...

<https://www.youtube.com/watch?v=CjSzCuC7tOI>



