

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 mai 2022  
Par Monsieur Quentin PARENT**

---

**Avantages et limites de la prise en charge du patient diabétique de type  
2 par l'activité physique**

---

**Membres du jury :**

**Président et Directeur de thèse :** Docteur Philippe GERVOIS, MCU HDR, Pharmacien

**Assesseur :** Docteur Malika BALDUYCK, MCU-PH HDR, Pharmacien

**Membre extérieur :** Docteur Martin PERILLAUD, Pharmacien, France Oxygène



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		

<b>REDACTION</b>	<b>VERIFICATION</b>	<b>APPROBATION</b>
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

#### Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

#### UFR35

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

#### Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		

M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86

		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			

M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		

M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		

M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# Remerciements

**Au Docteur Gervois**, qui m'a fait l'honneur d'accepter de me suivre tout au long de cette thèse. Recevez toute ma gratitude et mes remerciements pour les conseils et le temps que vous m'avez accordé.

**Au Docteur Balduyck**, en acceptant de juger ce travail. Je vous remercie de l'attention portée à cette thèse.

**Au Docteur Perillaud**, qui a accepté d'être présent en tant que membre extérieur de ce jury afin de participer à l'évaluation de mon travail.

**A l'ensemble de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille**, ainsi que son corps enseignants pour les connaissances transmises tout au long de mon long cursus.

**A la Pharmacie du Trocadéro**, qui m'a permis de m'épanouir dans mon travail, de faire en sorte que mon métier de pharmacien soit valorisé, en me faisant confiance dès le début de notre collaboration.

**A toutes les pharmacies et à tous les services** avec qui j'ai pu travailler durant mes études et qui n'ont fait que confirmer ma volonté de devenir pharmacien.

Il est vrai qu'après avoir posé le point final à cette thèse, j'ai ressenti un certain soulagement. Un soulagement car il est évident qu'après 5 ans, il était temps que cette thèse se termine. Mais je sais que je ne suis pas le seul à partager ce soulagement...

Bien que présentés avec plus ou moins de subtilités, de tact, ces nombreux encouragements que vous m'avez tous prodigués ont eu enfin raison de ma procrastination. Chacun à votre façon, vous avez participé, encouragé la réalisation de ce travail.

**A Alex, mon tiprout**, portée par des projets d'avenirs, ma réussite mais également par un simple gâteau au chocolat honteusement refusé..., sans qui cette thèse serait encore à l'état d'ébauche et extrêmement mal mise en page. Tu as continué à m'aider, à relire chaque page, à écorcher verbalement un paquet de molécules mais pour qu'au final je puisse enfin présenter cette thèse.

**A mes parents**, qui j'imagine seront fiers de voir que leur fils est enfin sorti de la vie étudiante et prêt à attaquer de nouveaux projets.

**A mes grands-parents**, plein de bienveillance, pour qui cette fin d'étude s'est un peu trop fait attendre, mais dont les attentions n'ont toujours été que de me voir réussir.

**A mes frères**, avec qui la cohésion a toujours été sans faille. Je sais que malgré la déception de ne plus pouvoir autant me vanter qu'avant sur ma thèse va vous manquer, vous êtes tout de même fiers que cela se termine enfin. Merci également à mes belles sœurs qui, en plus, ont pu tempérer les propos de leur moitié respective.

**A ma nounou** qui, malgré mes 31 ans, continue de nous voir, de me faire une pomme ou une petite tartine quand je viens la voir et qui m'a vu, toutes ces années, plus ou moins réviser mais qui n'a jamais rien dit.

**A mes amis**, présents ou ailleurs, qui, depuis bientôt 30 ans pour certains, sont toujours présents avec moi d'une manière ou d'une autre. Vous, qui m'avez pas mal chambré sur mes études à rallonge, même jusqu'aux dernières secondes de ma thèse, mais qui encore une fois êtes présents avec moi dans ces moments importants.

**A ma belle-famille**, qui n'a jamais cessé de croire que j'en étais capable et qui m'a toujours soutenu dans ce travail. Et qui, même s'ils ne peuvent pas s'imaginer toutes les émotions liées à cette thèse, ont toujours fait preuve de bienveillance envers moi.

**À toutes les personnes m'ayant un jour apporté leur soutien.**

## Liste des abréviations

ACC	Acétyl CoA Carboxylase
ADP	Adénosine DiPhosphate
AMPc	Adénosine MonoPhosphate cyclique
AMPK	5' AMP-Activated Protein Kinase
APPL	Adaptor Protein Phosphotyrosine Interacting with Ph Domain and Leucine Zipper
ARN	Acide RiboNucléique
ATF6	Activating Transcription Factor 6
ATP	Adénosine TriPhosphate
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CaMMKb	Calcium/Calmodulin-dependant protein Kinase-b
CHOP	C/EBP Homologous Protein
ChREBP	Carbohydrate Responsive Element Binding Protein
CPI	Cysteine Protease Inhibitor
CPT-1	Carnitine-Palmitoyl Transferase 1
CREB	C-AMP Response Element Binding
CRP	Protein C Reactiv
CYP4A	Cytochrome P450
DAG	DiAcyl Glycérol
FADH2	Flavine Adénine Dinucléotide
FAS	Fatty Acid Synthase
Fc	Fréquence cardiaque
FID	Fédération Internationale du Diabète
FoxO1	Forehead Box Protein O1
GDP	Guanosine DiPhosphate
GLP-1	Glucagon Like Peptid-1
Grb	Growth factor receptor-bound
GSK-3b	Glycogen Synthase Kinase-3b
GTP	Guanosine TriPhosphate
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HDL	High Density Lipoprotein
HIIT	High Intensity Interval Training
HNF4a	Hepatocyte Nuclear Factor 4a
IGF-1	Insulin-like Grown Factor-1
IKKb	Inhibiteur Kinase factor Kappab
IL	Inter-Leukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRE-1	Inositol-Requiring Enzyme 1
IRS	Insulin Receptor Substrate
JAK	Janus Kinase
JNK	JuN Kinase
LKB1	Liver Kinase B1
LPS	LipoPolysaccharide S
MAMs	Mitochondria-Associated endoplasmic reticulum Membrane
MAP Kinase	Mitogen-Activated Protein Kinase
MAP4A	Mictotubule-Associated Protein 4A
MET	Etat Metabolique de base au repos
NADH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NCoR1	Nuclear Co-Repressor 1
NFATc4	Nuclear Factor Activated T cell 4
NFkB	Nuclear Factor Kappa B

NKT	Natural Killer T
OGT	O-GlcNAc Transferase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDH	Pyruvate DesHydrogénase
PDK1	Pyruvate Deshydrogénase Kinase-1
PEPCK	PhosphoEnolPyruvate CarboxyKinase
PERK	Pkr-Related Endoplasmic Kinase
PGC1a	Peroxysom proliferator activated receptor-Gamma Coactivator 1a
Pi	Phosphate inorganique
PI3K	Phosphatidyl-Inositol 3 Kinase
PKB	Protein Kinase B
PKC	Protein Kinase C
PLC	PhosphoLipase C
PPAR	Récepteur Activé par les Proliférateurs de Peroxysomes
PPRE	Element de Réponse à la Prolifération des Peroxysomes
PTB	PhosphoTyrosine Binding
PTP	Protein Tyrosine Phosphatase
RE	Reticulum Endoplasmic
ROS	Reactiv Oxygen Species
RXR	Recepteur X aux Rétinoides
Ser	Sérine
SHC	Src Homologous Collagen protein
SOSC	Suppressor Of Cytokine Signaling
SREBP	Sterol Regulatory Element Binding Protein
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TG	TriGlycéride
Thre	Thréonine
TLR4	Toll Like Receptor 4
TNF	Tumor Necrosis Factor
TORC2	Target Of Rapamycin Complex 2
Tyr	Tyrosine
TZD	ThiaZolidineDione
UCP	UnCoupling Protein
UPR	Unfolded Protein Response
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VO <sub>2</sub>	Volume d'oxygène

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>25</b>
I. L'origine de la découverte du diabète .....	25
II. Qu'est-ce que le diabète ? .....	25
III. Le diabète à l'heure actuelle : quelques chiffres .....	27
A. L'évolution du diabète de type II au XXème et XXIème siècle .....	27
B. Le coût du diabète de type II en France .....	29
<b>PARTIE 1 : L'insuline, une hormone de la régulation métabolique ...</b>	<b>33</b>
I. Production et régulation de la synthèse d'insuline.....	33
A. Structure et fonctions de l'insuline .....	33
B. Mécanismes de stimulation de l'insuline et régulation .....	34
II. Le récepteur à l'insuline .....	39
A. Structure du récepteur à l'insuline .....	39
B. Activation du récepteur et transmission insulinique .....	40
1) Voie A : Voie de l'activation métabolique.....	42
2) Voie B : voie de la prolifération cellulaire : .....	43
C. Fin de transmission du signal insulinique.....	44
D. Entrée du glucose dans les adipocytes et cellules musculaires (Figure 13) .	45
1) Voie A : libération des vésicules.....	45
2) Voie B : Transport des vésicules.....	46
E. Entrée du glucose dans le foie.....	47
F. Les transporteurs GLUT et SGLT .....	48
1) Les transporteurs SGLT.....	48
2) Les transporteurs GLUT.....	48
G. Stockage du glucose au niveau cellulaire .....	49
1) La glycogénogénèse .....	50
2) La lipogénèse.....	52
<b>Partie 2 : L'insulino-résistance, de l'emballement à l'extinction du système de régulation .....</b>	<b>55</b>
I. Constat et hypothèses.....	55
II. Mécanismes moléculaires de la résistance à l'insuline .....	58

<b>A. Phosphorylation des résidus de Sérines et Thréonines</b> .....	58
<b>B. Molécules de l'insulino-résistance : la notion de lipotoxicité</b> .....	58
1) Effets directs des lipides sur l'insulino-résistance .....	59
2) Effets indirects des lipides sur l'insulino-résistance .....	60
<b>III. Mécanisme cellulaire de l'insulino-résistance : Le cas du réticulum endoplasmique (RE)</b> .....	61
<b>A. Le stress du réticulum endoplasmique : la voie UPR</b> .....	61
<b>B. Effets tissulaires du stress du RE</b> .....	62
1) Le stress du RE des cellules $\beta$ pancréatique.....	62
2) Le stress du RE dans les autres tissus cibles.....	62
<b>IV. Mécanismes tissulaires de l'insulino-résistance</b> .....	63
<b>A. Le pancréas, de l'hypersécrétion insulinique à l'arrêt de la sécrétion d'insuline</b> .....	64
1) Un système de compensation à court terme.....	64
2) Un système qui s'épuise à long terme .....	64
<b>B. La cellule musculaire, principale consommatrice du glucose sanguin</b> .....	67
<b>C. L'insulino-résistance hépatique</b> .....	68
<b>D. Insulino-résistance adipocytaire</b> .....	70
<b>V. Inflammation et cytokine pro-inflammatoire</b> .....	72
<b>A. Corrélation entre inflammation et syndrome métabolique</b> .....	72
<b>B. Les adipokines : les régulatrices de l'insulino-sensibilité</b> .....	73
1) La Leptine : à l'origine de la découverte des adipokines .....	74
2) Le TNF- $\alpha$ : un impact indirect de l'obésité.....	74
3) L'interleukine-6 : une cytokine des maladies métaboliques .....	75
<b>C. Le diabète de type II, une composante inflammatoire complexe</b> .....	75

## **PARTIE 3 : Le sport, un des enjeux majeurs de santé dans la prise en charge précoce du diabète de type II** .....

<b>I. Le sport, enjeu majeur de santé</b> .....	79
<b>A. Généralités sur le sport</b> .....	79
1) Un peu d'histoire.....	79
2) Définition de l'activité physique .....	80
3) Mesure de l'activité physique .....	82
4) Les différents types d'activité physique.....	83
5) Impact de l'inactivité physique dans l'apparition du diabète de type II.....	85
6) Relation positive entre activité physique et diabète de type 2 .....	87

a)	<i>Étude sport versus médicament</i> .....	87
b)	<i>Méta analyses et disparité des résultats</i> .....	88
<b>II.</b>	<b>Le muscle, acteur moteur et métabolique de l'organisme</b> .....	91
<b>A.</b>	<b>Définition</b> .....	91
1)	Composition anatomique du muscle .....	91
2)	La contraction musculaire .....	92
a)	<i>L'actine et la myosine</i> .....	93
b)	<i>L'unité motrice</i> .....	93
<b>B.</b>	<b>Impact métabolique de la contraction musculaire</b> .....	96
1)	Rappels sur l'ATP .....	96
2)	La phosphorylation oxydative .....	96
3)	La glycolyse et Cycle de Krebs .....	97
4)	La $\beta$ -oxydation des lipides .....	99
<b>III.</b>	<b>Impact du sport sur les molécules limitant l'apparition du diabète de type</b>	
<b>II</b>	.....	102
<b>A.</b>	<b>L'AMPK, plaque tournante du contrôle de la consommation de glucose</b>	
<b>musculaire</b>	.....	102
1)	Structure et activation de l'AMPK.....	103
2)	Rôle physiologique de l'AMPK sur les cellules .....	105
3)	Impact de l'AMPK sur le métabolisme du glucose et des lipides.....	107
4)	Relation entre sport et AMPK .....	109
a)	<i>Activation d'AMPK par le sport d'intensité modérée</i> .....	110
(i)	<i>Protocole de l'étude</i> .....	110
(ii)	<i>Résultats de l'étude</i> .....	110
(iii)	<i>Interprétation des résultats</i> .....	113
b)	<i>Activation par le sport de faible intensité</i> .....	114
(i)	<i>Protocole de l'étude</i> .....	114
(ii)	<i>Résultats de l'étude</i> .....	114
(iii)	<i>Interprétations des résultats</i> .....	117
5)	Conclusion .....	117
<b>B.</b>	<b>L'adiponectine : une adipokine insulino-sensibilatrice</b> .....	118
1)	Structure de l'adiponectine.....	118
2)	Régulation de la synthèse de l'adiponectine .....	119
a)	<i>Relation entre adiponectine et diabète de type 2</i> .....	120
b)	<i>Régulation et sécrétion de l'adiponectine</i> .....	121
(i)	<i>Le gène de l'adiponectine</i> .....	121
(ii)	<i>Transcription du gène de l'adiponectine</i> .....	122

(iii) Sécrétion de l'adiponectine .....	123
3) Les récepteurs de l'adiponectine .....	124
a) Structure des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2.....	124
b) Régulation de l'expression des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 .....	125
c) Les voies d'activations cellulaires des récepteurs à l'adiponectine .....	126
(i) APPL1, protéine adaptatrice de la transduction du signal .....	127
(ii) APPL2, un rôle inhibiteur sur l'APPL1 .....	132
4) Les effets biologiques de l'adiponectine.....	133
a) Au niveau du métabolisme glucidique.....	133
(i) A l'échelle musculaire.....	133
(ii) A l'échelle hépatique .....	133
b) Au niveau du métabolisme lipidique .....	134
(i) A l'échelle musculaire .....	134
(ii) A l'échelle hépatique .....	135
(iii) A l'échelle adipocytaire.....	135
c) Au niveau inflammatoire .....	135
5) Impact du sport sur les concentrations d'adiponectine .....	136
a) Étude de corrélation positive entre sport d'intensité modérée et adiponectine	136
(i) Protocole de l'étude.....	136
(ii) Résultats de l'étude .....	137
(iii) Interprétations des résultats .....	138
b) Étude de corrélation entre sport de faible intensité et adiponectine.....	138
(i) Protocole de l'étude.....	138
(ii) Résultats de l'étude .....	139
(iii) Interprétation de l'étude .....	140
c) Des résultats d'études à pondérer .....	141
(i) Protocole de l'étude.....	141
(ii) Résultats de l'étude .....	141
(iii) Interprétations de l'étude.....	143
(iv) Protocole de l'étude.....	143
(v) Résultats de l'étude .....	143
(vi) Interprétations des résultats .....	144
6) Conclusion .....	144
<b>C. Les PPARs</b> .....	146
1) Généralités .....	146
a) Structure des PPARs.....	146
b) Mécanismes d'action des PPARs .....	147

c)	<i>Les différents ligands du PPARs</i> .....	148
d)	<i>Le co-activateur PGC-<math>\alpha</math></i> .....	148
2)	<i>Les différentes isoformes du PPAR</i> .....	149
a)	<i>Le PPR- <math>\gamma</math></i> .....	149
(i)	<i>Les effets biologiques du PPAR-<math>\gamma</math> sur le métabolisme du glucose</i> .....	150
(ii)	<i>Les effets biologiques du PPAR-<math>\gamma</math> sur le métabolisme des lipides</i> .....	151
(iii)	<i>Les effets biologiques du PPAR-<math>\gamma</math> sur l'inflammation</i> .....	152
b)	<i>Le PPAR-<math>\alpha</math></i> .....	153
(i)	<i>Les effets biologiques du PPAR-<math>\alpha</math> sur la glycémie</i> .....	153
(ii)	<i>Les effets biologiques du PPAR-<math>\alpha</math> sur les lipides</i> .....	154
(iii)	<i>Les effets biologiques du PPAR-<math>\alpha</math> sur l'inflammation</i> .....	155
c)	<i>Le PPAR-<math>\beta/\delta</math></i> .....	155
(i)	<i>Les effets biologiques du PPAR-<math>\beta/\delta</math> sur l'insulino-sensibilité</i> .....	155
(ii)	<i>Les effets biologiques du PPAR-<math>\beta/\delta</math> sur les lipides</i> .....	156
3)	<i>Influence du sport sur la sécrétion des PPARs</i> .....	157
a)	<i>L'activation du PPAR-<math>\gamma</math> par l'activité physique</i> .....	157
(i)	<i>Protocole de l'étude</i> .....	157
(ii)	<i>Résultats de l'étude</i> .....	158
(iii)	<i>Interprétations des résultats</i> .....	160
b)	<i>L'activation du PPAR-<math>\alpha</math> par l'activité physique</i> .....	160
(i)	<i>Protocole de l'étude</i> .....	161
(ii)	<i>Résultats de l'étude</i> .....	161
(iii)	<i>Interprétation des résultats</i> .....	161
c)	<i>L'activation du PPAR-<math>\beta/\delta</math> par l'activité physique</i> .....	162
4)	<i>Conclusion</i> .....	162
<b>IV.</b>	<b><i>De nouvelles molécules en perspectives</i></b> .....	163
<b>A.</b>	<b><i>L'interleukine-6, un paradoxe métabolique</i></b> .....	163
1)	<i>Origine tissulaire</i> .....	163
2)	<i>Stimulation et régulation de la production d'IL-6 musculaire</i> .....	164
3)	<i>Effets biologiques de l'IL-6 musculaire</i> .....	166
a)	<i>Effets autocrines au niveau musculaire</i> .....	166
b)	<i>Effets endocrines de l'IL-6 sur la production hépatique de glucose</i> .....	166
4)	<i>Conclusion</i> .....	167
<b>B.</b>	<b><i>L'ostéoprotégérine et l'angiogénine</i></b> .....	168
1)	<i>Localisation tissulaire de l'ostéoprotégérine et de l'angiogénine</i> .....	168
2)	<i>Impact du milieu cellulaire sur la sécrétion des myokines</i> .....	168
3)	<i>Les effets biologiques de l'ostéoprotégérine et de l'angiogénine</i> .....	169

4) Conclusion .....	170
<b>V. Bilan positif de la pratique sportive dans la prise en charge du diabète de type II.....</b>	<b>170</b>
<b>PARTIE 4 : Les freins à la prise en charge du diabète par la pratique sportive.....</b>	<b>171</b>
<b>I. La pratique sportive chez le diabétique de type II : réalité de terrain.....</b>	<b>171</b>
<b>A. La Suède, 1<sup>ère</sup> étude du genre.....</b>	<b>171</b>
1) Protocole de l'étude.....	171
2) Résultats de l'étude.....	172
3) Interprétations de l'étude .....	172
<b>B. L'étude Sport Sur Ordonnance (SSO) à Saint Paul (La Réunion).....</b>	<b>173</b>
1) Protocole de l'étude.....	173
2) Résultats de l'étude.....	173
3) Interprétation des résultats .....	174
<b>II. Les principales barrières à la pratique sportive chez le patient diabétique de type II.....</b>	<b>174</b>
<b>A. L'aspect physio-pathologique dans la pratique sportive du diabétique de type II.....</b>	<b>174</b>
1) La limite cardio-respiratoire.....	175
2) La limite mécanique .....	175
3) Les autres limites physiques.....	176
4) Conclusion .....	177
<b>B. L'aspect psychologique dans la pratique sportive du diabétique de type II</b>	<b>177</b>
<b>C. L'aspect socio-environnemental dans la pratique sportive du diabétique de type II.....</b>	<b>179</b>
1) La contrainte financière lors de la pratique sportive.....	180
2) Les contraintes environnementales lors de la pratique sportive .....	180
a) La contrainte météorologique .....	181
b) La contrainte environnementale .....	181
<b>III. Conclusion .....</b>	<b>182</b>
<b>PARTIE 5 : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>183</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>187</b>
<b>Annexe 1 : Liste des figures et tableaux .....</b>	<b>209</b>

# INTRODUCTION

Le diabète de type II fait partie de la grande famille des maladies métaboliques. Ces dernières peuvent être d'origine génétique/innée, mais également consécutives à une hygiène de vie dégradée. Bien qu'il existe des interconnexions entre génétique et non génétique, le diabète de type II est généralement considéré comme une maladie qui se développe au cours de la vie du patient. Toutefois, le facteur génétique est à prendre en compte : un enfant de patients diabétiques a 40% de risques de développer la maladie si un des 2 parents l'est. Ce risque monte à environ 70% si les 2 parents le sont. Ces chiffres sont à relativiser car ils ne concernent pas uniquement l'aspect génétique mais également d'autres facteurs environnementaux et sociétaux.

## I. L'origine de la découverte du diabète

Le diabète de type II est une maladie dont on retrouve des traces en -4000 avant J.C. en Chine, ainsi qu'en Égypte. Bien que décrit de manière rudimentaire, la notion de « sucre » était déjà abordée à cette époque, notamment avec une urine anormalement sucrée, une sensation de soif et une fonte musculaire. Jusqu'au XVIème siècle, les médecins goûtaient l'urine de leur patient afin de savoir s'il souffrait de diabète, sans pour autant connaître les causes de l'apparition de la maladie. C'est au XVIIème siècle que le rôle du pancréas sera suggéré, puis confirmé par la découverte des îlots de Langerhans en 1889 par Paul Langerhans. Ces derniers sécrèteraient une substance essentielle dans l'apparition du diabète. C'est finalement en 1921 que l'insuline, hormone au cœur de l'apparition du diabète, est découverte et permettra d'asseoir les bases de la compréhension moderne du diabète.

## II. Qu'est-ce que le diabète ?

Il est nécessaire de définir le diabète de manière générale, ainsi que les 2 types de diabète existant.

Le diabète est une pathologie chronique qui se caractérise par la présence de glucose au niveau sanguin à des taux élevés, également appelé hyperglycémie.

La suspicion de diabète est envisagée lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 1,26g/L de sang et ce lors de 2 dosages consécutifs.

Il faut ensuite définir le type de diabète car bien que présentant tous deux un diagnostic d'hyperglycémie, leur origine est différente.

Il existe 3 types de diabète :

- Le diabète de type I, caractérisé par la destruction précoce des îlots de Langerhans, aboutissant à un arrêt de la sécrétion d'insuline. Ce diabète est parfois classé dans la famille des maladies auto-immunes. En effet, elle résulte de la destruction des îlots de Langerhans par le système immunitaire du patient. Ce type de diabète se déclare généralement jeune, et aboutit rapidement par la mise en place d'un traitement par insuline.
- Le diabète de type II, est appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète « gras ». Il est lié à la désensibilisation des récepteurs à l'insuline qui est encore sécrétée. Le pancréas va s'épuiser à sécréter l'insuline, aboutissant parfois à un arrêt de la sécrétion d'insuline. Ce diabète est normalement d'instauration lente et touche généralement les populations de plus de 40ans. Néanmoins, nous allons voir que cette notion de temporalité est de plus en plus remise en question.
- Le diabète gestationnel, développé lors de la grossesse chez la femme enceinte. Il est généralement transitoire car il disparaît après l'accouchement. Il survient souvent à la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, mais peut être le marqueur d'un diabète antérieur non détecté.

Le diabète de type I étant une maladie acquise avec une instauration médicamenteuse inéluctable, nous allons ici nous concentrer sur le diabète de type II, qui d'une part représente la majeure partie des patients atteints de diabète, et d'autre part qui présente une composante médico-sociale d'instauration avec l'émergence de traitements non médicamenteux possible.

### III. Le diabète à l'heure actuelle : quelques chiffres

Bien que connu depuis des siècles, c'est à partir du XX<sup>ème</sup> siècle avec la découverte de la pathologie que les autorités sanitaires peuvent suivre l'évolution de la maladie.

Outre le fait que le nombre de personnes atteintes du diabète de type II ait considérablement augmenté, il faut savoir que le diabète de type II représente plus de 90% des diabètes dans le monde, alors qu'il pourrait être considéré comme évitable. En effet, la principale cause de l'apparition de ce diabète est une mauvaise hygiène de vie, que ce soit sur le plan alimentaire ou sur le plan de l'activité physique.

#### A. L'évolution du diabète de type II au XX<sup>ème</sup> et XXI<sup>ème</sup> siècle

Le diabète de type II est une pathologie que l'on retrouve plus facilement dans les pays « industrialisés ». En effet, l'accès facilité à des aliments transformés et l'apparition de nombreux moyens de transports ont engendré une sédentarisation et une augmentation des cas de diabète de type II.

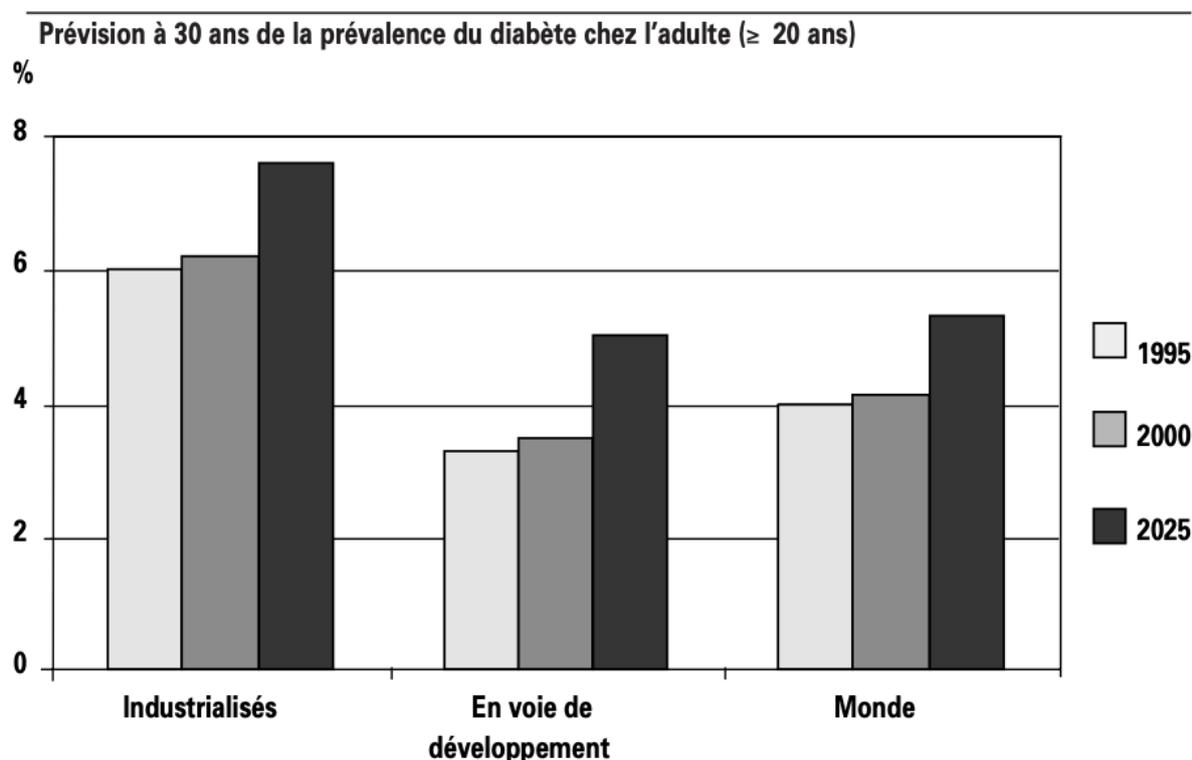


Figure 1: Evolution de la prévalence du diabète dans le monde de 1995 à 2025 (OMS - H.King et al., Diabetes Care, 1998)

En 1998, ces chiffres estiment que la population diabétique passera de 135 à 300 millions de personnes en 2025, avec une forte augmentation de ce nombre dans les pays en voie de développement.

En 2019, la Fédération Internationale du Diabète a recensé le nombre de diabétiques dans le monde, avec plus de 463 millions de personnes atteintes, et projette plus de 570 millions pour 2030. Cela démontre que la maladie évolue bien plus rapidement que prévu, malgré les prédictions déjà alarmistes 20 ans auparavant qui sont donc actuellement erronées.

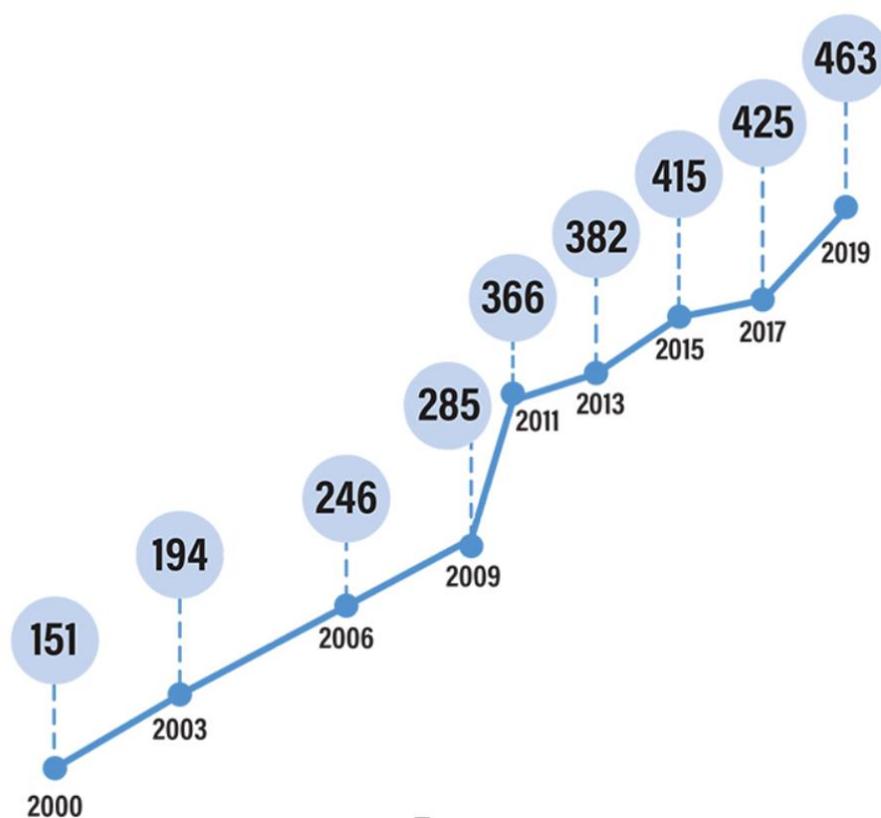


Figure 2 : Evolution de la population diabétique dans le monde (FID, 2019)

Cette évolution fait du diabète une des premières préoccupations en termes de santé publique.

Il existe des raisons possibles à cette rapidement augmentation des cas. D'une part, par la sédentarisation de la société et le développement de certains pays comme la Chine, le Brésil, pays qui se dirigent vers un modèle de vie occidental. L'Afrique semble être également un

continent particulièrement concerné par l'évolution du nombre de cas de diabète de type II potentiel.

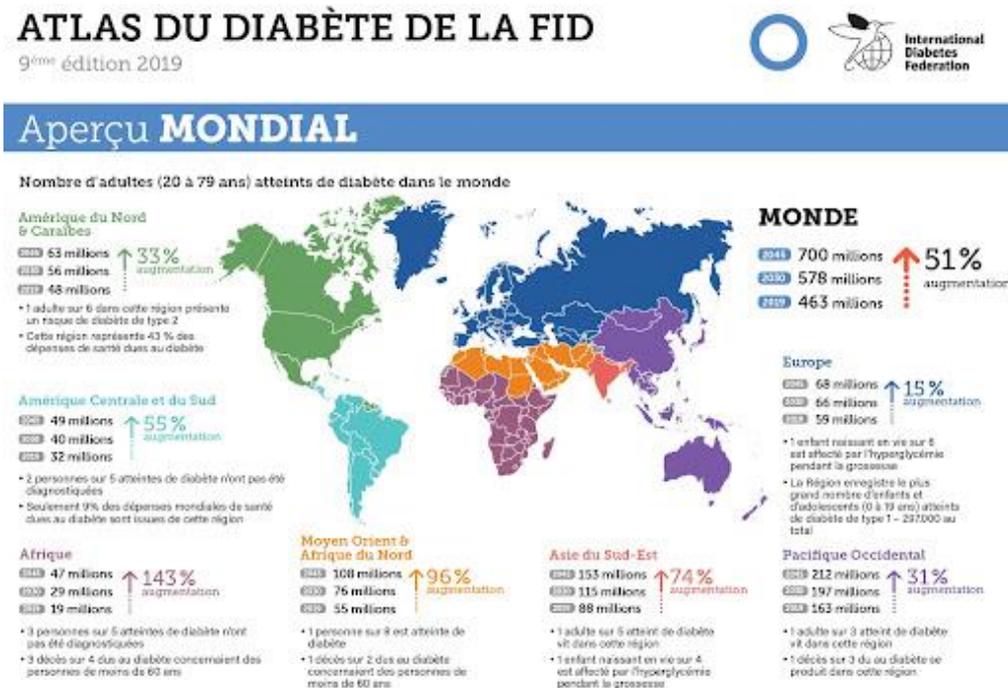


Figure 3 : Prévision du nombre de personnes atteintes du diabète dans le monde de 2019 à 2045 (FID,2019)

Et d'autre part, cela peut s'expliquer par l'allongement de la durée de vie au sein de la population ainsi que l'âge moyen de l'apparition du diabète qui diminue semble également être à l'origine de l'augmentation des cas de diabète de type II.

En effet, il existe une augmentation de la population adolescente en surpoids, voire en état d'obésité. A titre d'exemple, la France connaît une augmentation de plus de 4% de patients diabétiques dans ces tranches d'âges entre 2001 et 2003.

Cette augmentation des cas de diabète de type II a également un impact financier, notamment pour la France qui bénéficie d'un système de remboursement via la sécurité sociale.

## B. Le coût du diabète de type II en France

Une étude<sup>1</sup> a été réalisée en 2013 sur plus de 100 000 personnes, dont 25% étaient diabétiques, afin d'estimer le coût du diabète en France.

L'étude s'est intéressée au coût total d'un patient diabétique par rapport à un patient non diabétique, en prenant en compte notamment les frais médicaux, médicamenteux, d'accompagnement. L'étude nous montre qu'un patient diabétique coûte environ 6 500€ par an versus 3 600€ environ pour un patient non diabétique. Les principaux frais médicaux sont les hospitalisations (32% des frais), ainsi que les médicaments (25% des frais).

L'étude nous montre également qu'il existe assez peu de différences entre les patients traités en mono, bi ou trithérapie. Cependant, on remarque une nette augmentation du coût de la prise en charge d'un patient diabétique lorsqu'une insulinothérapie est instaurée.

Au total, sur la seule année de 2013, le coût du diabète de type II en France est estimé à environ 9 milliards d'euros.

Un tableau des dépenses de santé en 2015 en France est également paru, plaçant le diabète parmi les pathologies coûtant le plus cher à l'assurance maladie.

## Les dépenses d'assurance-maladie liées aux maladies chroniques

En 2015, en milliards d'euros

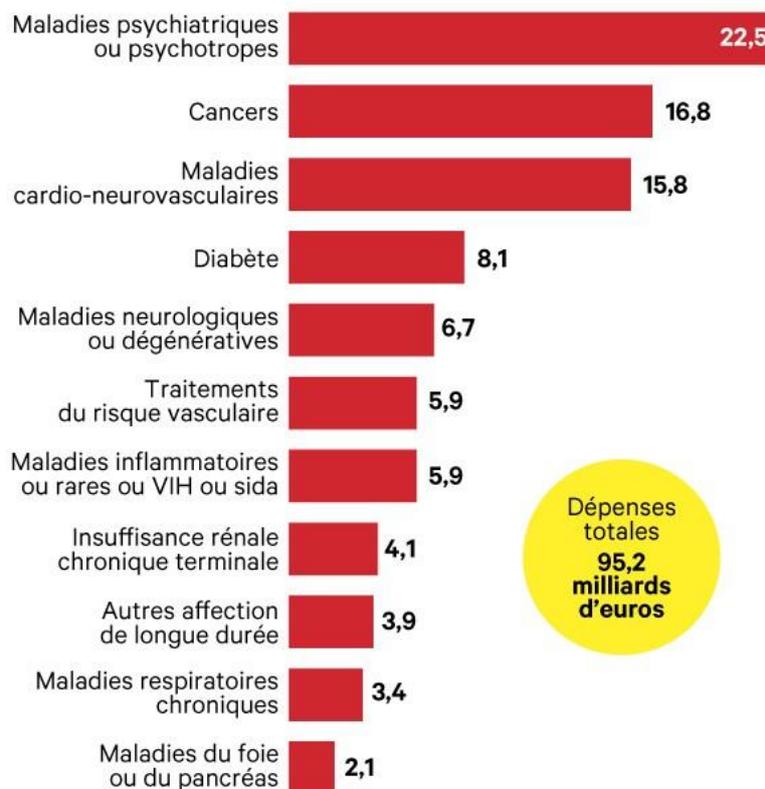


Figure 4 : Les dépenses de santé de l'assurance maladie en milliards en 2015 (Diab Bruxelles, 2015)

Face à l'augmentation accrue des cas de diabète de type II et de ses conséquences médicales et financières, l'objectif premier est de limiter et contenir cette croissance. Il est important de noter que pendant des années la stratégie curative était majoritairement exploitée par les professionnels de santé. Désormais, il est convenu que le traitement initial à envisager dans le cadre d'une suspicion de diabète de type II est la mise en place de règles hygiéno-diététiques. C'est-à-dire, éduquer ou rééduquer le patient sur les conduites alimentaires à tenir, mais également sur la pratique d'une activité physique régulière adaptée afin de diminuer les risques d'apparition ou du développement du diabète de type II.

**Nous pouvons donc nous demander quels sont les avantages et les limites de ce traitement alternatif qu'est le sport dans les cas de diabète de type II ?**

Toutefois, avant de s'intéresser de manière plus détaillée aux conséquences de l'activité physique sur le diabète de type II, il est primordial de comprendre et d'analyser l'influence de l'insuline sur la glycémie au quotidien (partie 1). Pour ensuite se concentrer sur les mécanismes d'installation du diabète de type II chez les patients (partie 2).

Ces explications nous permettront de comprendre comment l'organisme arrive à limiter l'évolution de la maladie pendant un temps, et comment le sport va pouvoir activer ces mécanismes (partie 3).

Enfin, il sera démontré que, malgré les bénéfices de l'activité physique sur la prise en charge du diabète, son intégration dans la prise en charge de la maladie reste difficile et connaît certaines limites (partie 4).

# PARTIE 1 : L'insuline, une hormone de la régulation métabolique

Au cours de l'évolution, l'insuline est un polypeptide qui est resté particulièrement stable, et dont la production a été mise en évidence en 1955. Les études sur l'insuline ont montré que l'insuline humaine était très proche des insulines d'origines animales, ce qui prouve sa grande stabilité dans le temps.

## I. Production et régulation de la synthèse d'insuline

L'organisme est capable, en réponse à une augmentation de la glycémie, de sécréter une hormone spécifique : l'insuline. Il s'agit de la seule hormone hypoglycémisante du corps, alors qu'il existe plusieurs hormones hyperglycémisantes (glucagon, noradrénaline, catécholamine). La cellule sécrétrice principale de l'insuline est la cellule  $\beta$  des îlots de Langerhans située dans le pancréas. De récentes études montreraient que l'insuline pourrait être synthétisée en très faible quantité au niveau du système nerveux, via certains neurones particuliers situés dans l'hypothalamus<sup>2</sup>.

### A. Structure et fonctions de l'insuline

L'insuline n'est pas synthétisée et sécrétée directement au niveau de la circulation sanguine. Il s'agit d'un polypeptide initialement constitué de 101 acides aminés, dont uniquement 51 acides aminés pour sa forme active. L'insuline passe par plusieurs étapes de clivage (figure 1) :

- Clivage du peptide signal à l'extrémité N-terminal de l'hormone, ainsi que la formation de ponts disulfures entre la chaîne A et la chaîne B, permettant de passer d'une préproinsuline à la proinsuline.
- Clivage ensuite du peptide C qui sera libéré des chaînes A et B, permettant d'obtenir la forme fonctionnelle de l'hormone, l'insuline.

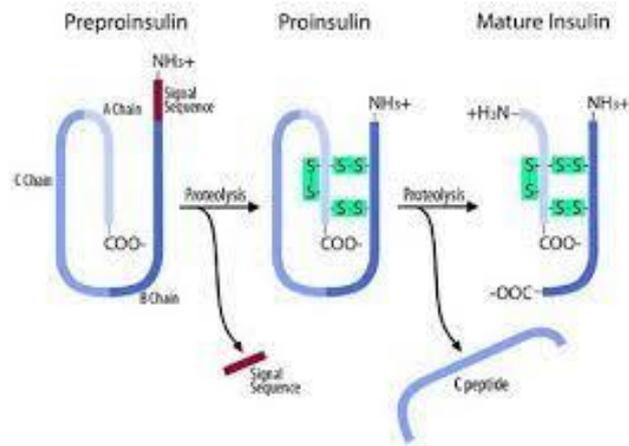


Figure 5 : Clivages de la préproinsuline vers l'insuline fonctionnelle (Aiysha Thompson, 2013)

L'insuline est une hormone dite anabolique car elle va participer au niveau du muscle et du foie à la glycogénogénèse, à la mise en réserve des lipides dans le tissu adipeux, et à la rétention protéique. Elle va également inhiber, au niveau du foie, la néoglucogénèse et ; au niveau des adipocytes, la lipolyse.

Il est important de noter qu'il existe différents niveaux de stimulation de production d'insuline. On retrouve la stimulation primaire, due à la présence de glucose dans le compartiment sanguin, mais également des stimulateurs dits secondaires qui vont amplifier la production d'insuline. Il existe également des régulations négatives faites par des atténuateurs de la sécrétion d'insuline.

## B. Mécanismes de stimulation de l'insuline et régulation

Lors d'une prise alimentaire, une quantité importante de glucose va se retrouver dans la circulation sanguine, entraînant une élévation de la glycémie. L'hyperglycémie va engendrer une sécrétion d'insuline immédiate de durée courte, ainsi qu'une seconde sécrétion plus tardive mais de durée supérieure. La décroissance de la sécrétion d'insuline commencera lors d'un retour au niveau basal de la glycémie. (Figure 6)

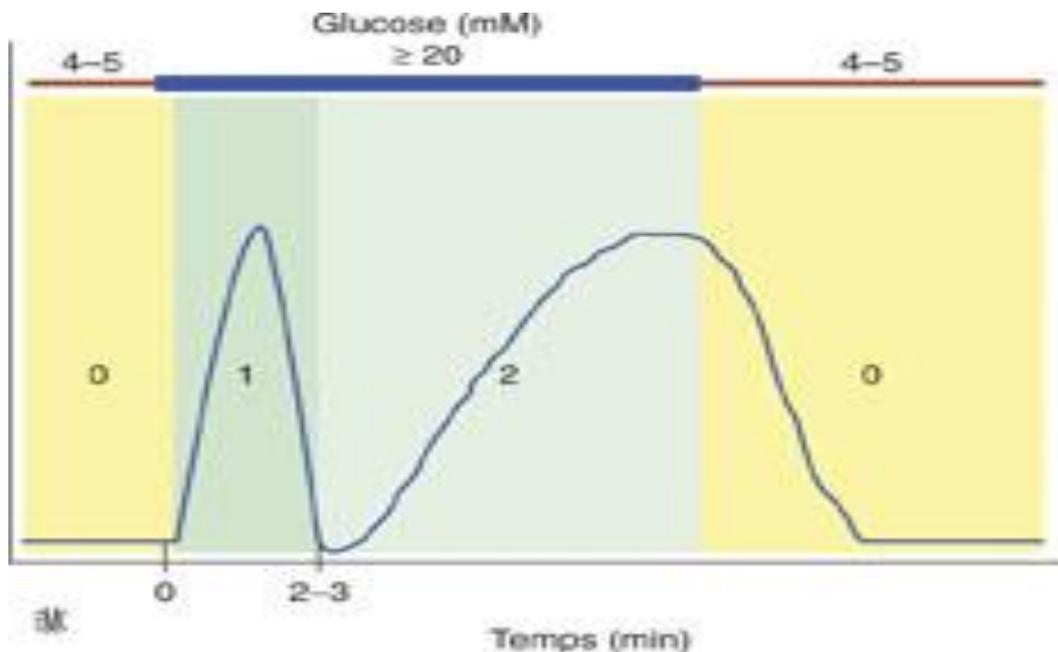


Figure 6: Pic de sécrétion insulinaire en réponse à un stimuli glucosé (C.Magnam, 2005)

Cet apport de glucose va entraîner une réponse physiologique au niveau des cellules  $\beta$  du pancréas (Figure 7) :

Lors d'une prise alimentaire, du glucose sera libéré dans la circulation sanguine, entraînant une hyperglycémie. Le glucose sanguin va pénétrer au niveau des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans via le transporteur GLUT-2, selon un gradient de concentration. Le glucose intracellulaire va subir une glycolyse, capable de générer de l'ATP, mais également des molécules de Pyruvate, nécessaire à la production d'ATP au niveau mitochondrial.

En parallèle, l'entrée du glucose dans la cellule va permettre d'activer une cascade de réactions transcriptionnelles qui vont aboutir à la formation d'insuline. L'insuline ainsi produite sera enfermée dans des vésicules, prêtes à être relarguées dans la circulation sanguine.

La production d'ATP va venir perturber, au niveau cellulaire, le rapport ATP/ADP, ce qui aura pour conséquence la fermeture des canaux  $K^+$  (canaux potassiques), modifiant ainsi l'équilibre ionique de la cellule et permettant l'entrée massive de  $Ca^{2+}$ . L'entrée de  $Ca^{2+}$  va permettre l'exocytose et donc la libération de l'insuline dans la circulation sanguine.

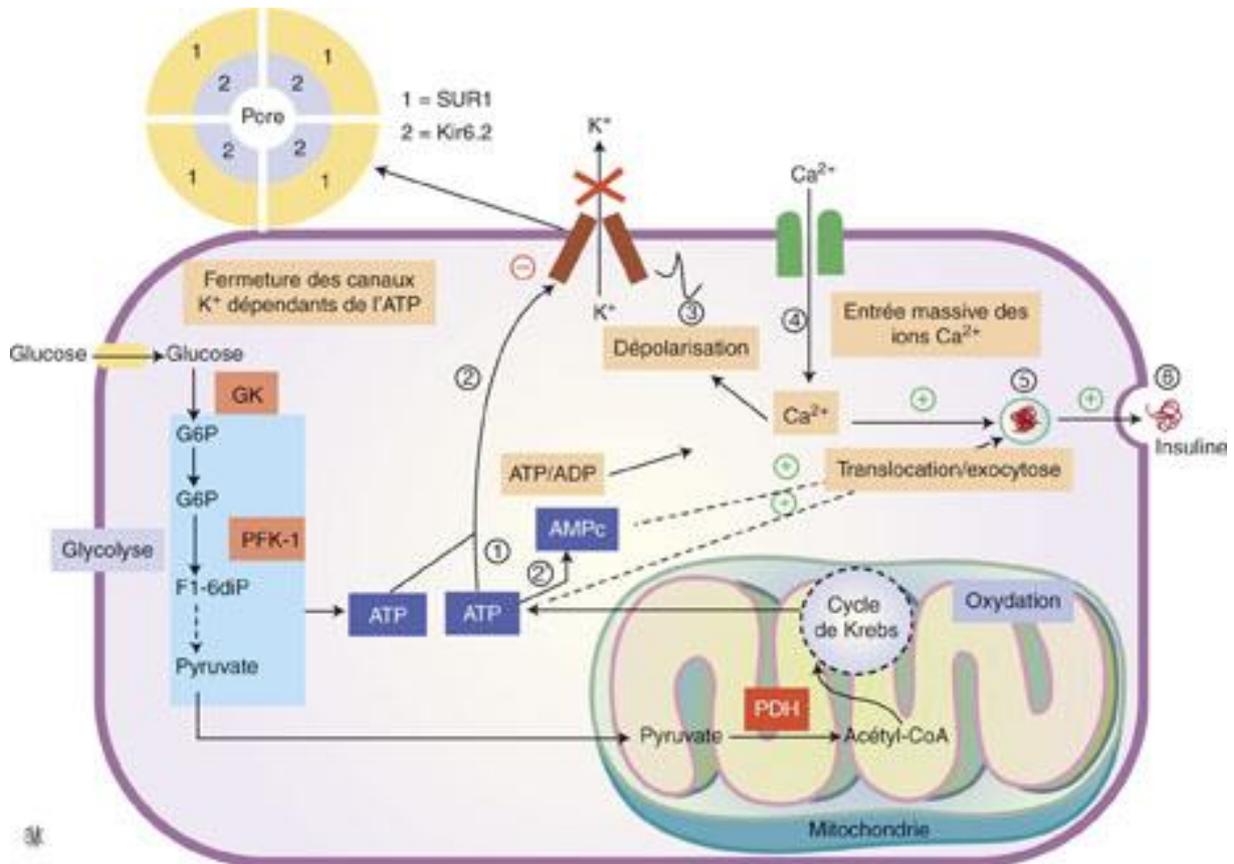


Figure 7: 1-entrée glucose et production ATP, 2-production AMPc et inhibition canaux potassiques, 3-dépolarisation de la membrane, 4-ouverture des canaux calciques, 5-exocytose de l'insuline, 6-libération de l'insuline (C.Magnan 2008)

La sécrétion d'insuline est donc glucose-dépendante. En effet, le glucose permet à la fois la transcription et donc la synthèse d'insuline, et permet également sa libération dans le compartiment sanguin.

De plus, il existe certaines molécules pouvant potentialiser la production et la sécrétion d'insuline.

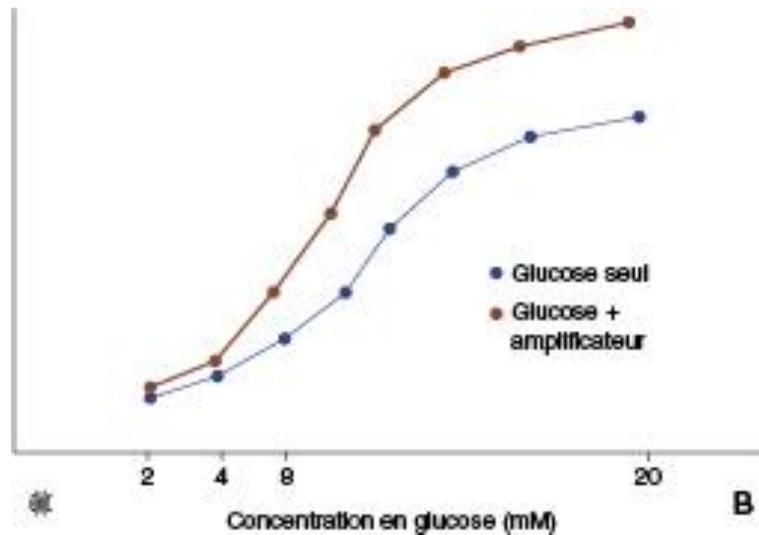


Figure 8 : Sécrétion d'insuline en fonction du glucose (C.Magnan 2005)

Avec la figure n°8, nous pouvons analyser la sécrétion d'insuline en réponse à une élévation de la concentration en glucose, soit seul (courbe bleu), soit avec du glucose et un amplificateur (courbe orange). La différence est assez peu notable, ce qui montre bien que la présence de glucose stimule la réponse insulinaire, d'où le terme de stimulateur primaire. En effet, sans ce dernier les amplificateurs n'auraient aucun effet sur la production d'insuline. Ces amplificateurs sont de différentes natures telles que les substrats énergétiques, hormones digestives et hormones du système nerveux.

Par exemple, un des amplificateurs de la sécrétion insulinaire le mieux décrit est le GLP-1 (*glucagon like peptide 1*) sécrété au niveau intestinal. Le GLP-1 sécrété va venir se fixer sur son récepteur (GLP-1R) au niveau des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, afin d'activer une cascade de mécanismes cellulaire aboutissant à une augmentation de l'exocytose de l'insuline. Néanmoins, sans la présence du glucose, le GLP-1 ne permet pas la sécrétion d'insuline, notamment à cause de son incapacité à permettre l'entrée de calcium dans la cellule, étape nécessaire à l'exocytose.

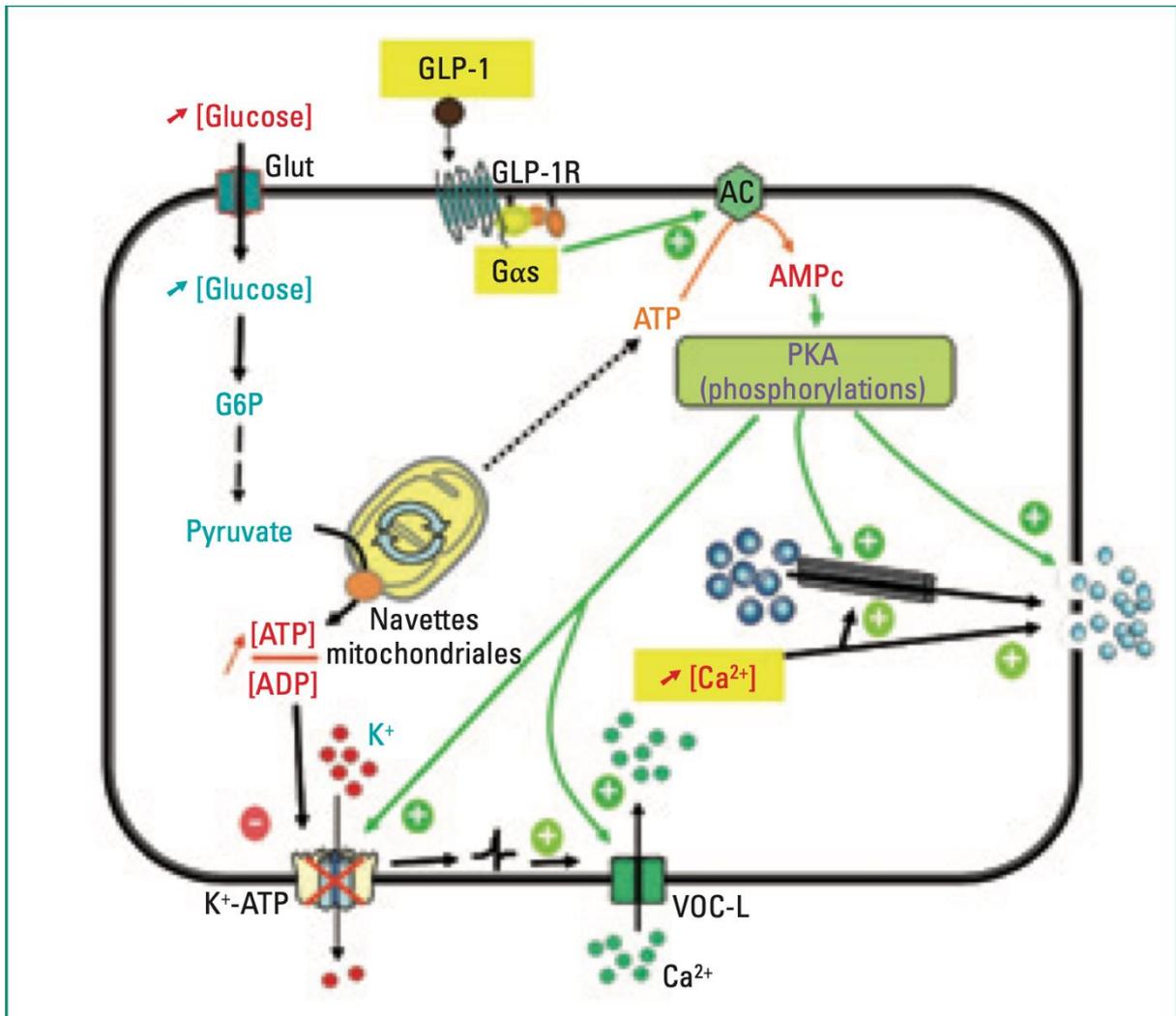


Figure 9 : Potentialisation de la sécrétion d'insuline par GLP-1 (Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition 2008)

Ces mécanismes amplificateurs sont sources de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses dans la prise en charge du diabète : ce sont les analogues du GLP-1.

Une fois relarguée dans la circulation sanguine, l'insuline va pouvoir agir au niveau des différentes cellules, et ce grâce à sa fixation sur le récepteur à l'insuline.

## II. Le récepteur à l'insuline

De manière générale, une molécule active, une fois sécrétée, jouera un rôle sur un ou plusieurs tissus, et ce grâce à sa fixation sur un récepteur, ou via un passage transmembranaire. Généralement, la fixation sur le récepteur activera une série de réactions aboutissant à l'effet biologique de la molécule active. L'insuline circulante se fixera sur son récepteur afin d'activer son effet hypoglycémiant.

### A. Structure du récepteur à l'insuline

Le récepteur à l'insuline fait partie de la grande famille des récepteurs de facteurs de croissance possédant une activité tyrosine-kinase dans leur domaine intracellulaire. Les 2 principaux substrats de ce récepteur sont l'insuline et l'IGF-1. Ce dernier est également une hormone ayant des effets similaires au niveau cellulaire à ceux de l'insuline, mais impactant davantage la croissance cellulaire que le métabolisme.

Le récepteur à l'insuline est formé de 4 sous unités :

- 2 sous unités  $\alpha$  se trouvant dans le domaine extracellulaire
- 2 sous unités  $\beta$  se trouvant dans le domaine transmembranaire

Les sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  sont reliées entre elles par des ponts disulfures. Il présente donc une structure d'hétérodimère intégrée dans la paroi de la cellule.

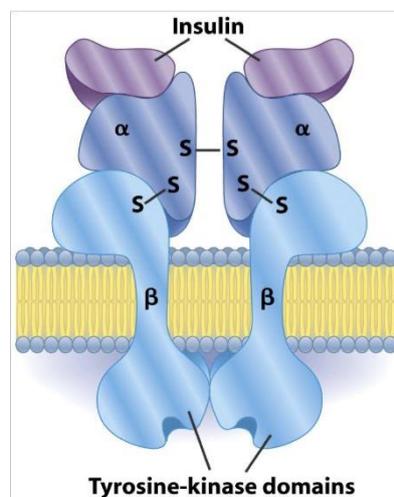


Figure 10 : Structure du récepteur à l'insuline (Moran et al 2011)

Le site de fixation de l'insuline se trouve au niveau des sous unités  $\alpha$  dans la partie extracellulaire. La liaison avec une haute affinité d'une seule molécule d'insuline suffit à activer le récepteur. Néanmoins, la fixation d'une 2<sup>ème</sup> molécule sera possible mais avec une affinité bien plus faible en raison de l'encombrement stérique engendré par la liaison de la 1<sup>ère</sup> molécule, et ne participera donc pas à l'activation du récepteur.

Quant à lui, le récepteur à l'IGF-1 présente une structure similaire à celle du récepteur à l'insuline. Cette similitude entre les 2 récepteurs engendre parfois une activation croisée entre l'insuline et l'IGF-1, permettant à l'un et à l'autre de stimuler le récepteur à l'insuline et de l'IGF-1. Malgré le fait que l'affinité de l'IGF-1 soit beaucoup plus faible pour le récepteur à l'insuline, son taux circulant étant très important, il sera possible pour cette dernière d'activer le récepteur à l'insuline.

## B. Activation du récepteur et transmission insulinique

Pour rappel, nous avons les 2 sous unités  $\beta$  au niveau de la membrane cellulaire, leur conférant ainsi une certaine mobilité.

Lorsque les sous unités  $\alpha$  ne fixent pas d'insuline, elles exercent une action inhibitrice empêchant l'activation du récepteur. Toutefois, la fixation de l'insuline va permettre un rapprochement des 2 sous unités  $\beta$  et leur déplacement dans la membrane, activant ainsi le récepteur.

Chacune des sous unités  $\beta$  possède un domaine à activité tyrosine kinase intracellulaire « caché » dans une boucle régulatrice, empêchant l'activation de la cascade intracellulaire. Le rapprochement des 2 sous unités  $\beta$  ainsi que la liaison sur le site consensus de l'ATP va permettre de dérouler cette boucle régulatrice, activant la transphosphorylation des sous unités  $\beta$ . Chacune des sous unités va activer l'autre. Cela va avoir pour effet de dévoiler intégralement le domaine tyrosine kinase du récepteur à l'insuline, entraînant ensuite une autophosphorylation du récepteur, mais également la phosphorylation de protéines substrats présentes dans le compartiment intracellulaire.

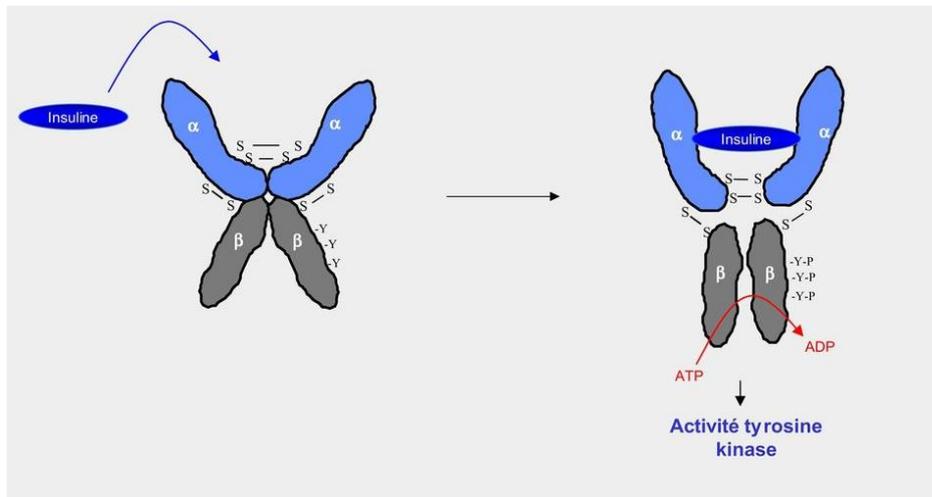


Figure 11 : Activation du récepteur à l'insuline par fixation de l'hormone à son récepteur (Institut Cochin, 2012)

La phosphorylation de la Tyrosine 960 de la chaîne  $\beta$  est essentielle dans l'ancrage des protéines substrats au récepteur.

L'activation du récepteur par l'insuline met en jeu de nombreux substrats protéiques, venant jouer un rôle dans la transmission du signal insulinaire. On retrouve plus de 9 substrats communs entre le récepteur à l'insuline et celui de l'IGF-1, ce qui montre une certaine relation croisée entre les 2 récepteurs, ainsi qu'une possible stimulation des 2 récepteurs, soit par l'insuline soit par l'IGF-1, aboutissant à des effets communs au sein de la cellule.

La première famille de substrat sont les IRS (*Insulin Receptor Substrate*), dont les 2 principaux sont l'IRS-1 et l'IRS-2. Ils jouent un rôle combiné dans la transmission du signal insulinaire et dans le métabolisme cellulaire, mais également dans la prolifération cellulaire.

La 2<sup>ème</sup> famille, un peu moins présente, est celle des SHC (*Src Homologous and Collagen protein*), qui vont également être activés par le récepteur à l'insuline mais joueront davantage un rôle dans la prolifération cellulaire.

L'activation initiale de ces 2 voies est différente mais aboutit à un regroupement des voies pour l'activation de la prolifération cellulaire.

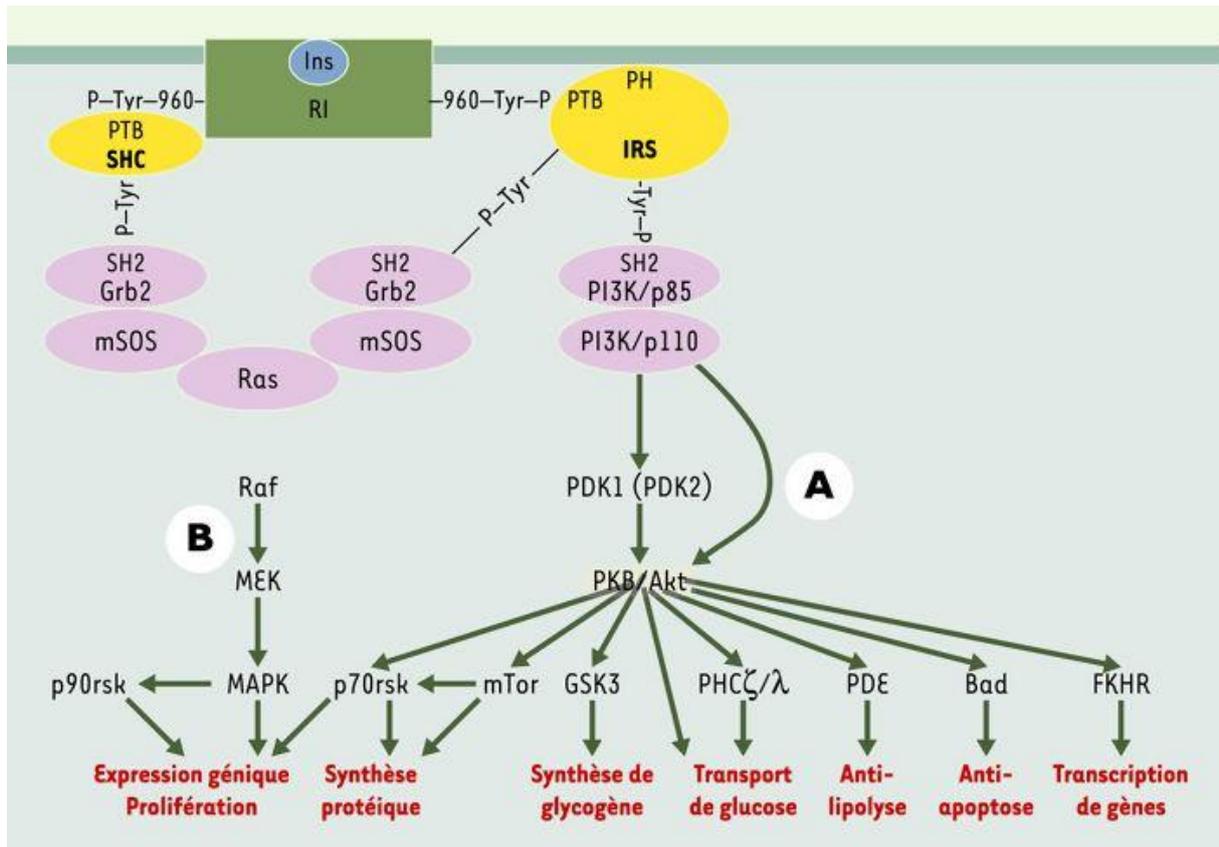


Figure 12 : Transmission du signal insulinique (Capeau 2003)

### 1) Voie A : Voie de l'activation métabolique

Pour rappel, la fixation de l'IRS sur le récepteur à l'insuline se fait sur la Tyrosine 960 de la chaîne  $\beta$  via le domaine PTB, permettant ainsi à IRS de se trouver à proximité du domaine Tyrosine kinase du récepteur. Ce rapprochement du domaine Tyrosine kinase va permettre la phosphorylation de résidus tyrosines sur la molécule d'IRS. Cette phosphorylation permet la reconnaissance par des protéines relais de l'IRS. Elles sont reconnues par les PI3K (*Phosphatidyl-Inositol 3 Kinase*), mais également par Grb 2 (voie de la prolifération cellulaire). La PI3 kinase est extrêmement importante car elle va venir phosphoryler en position 3 les phosphoinositides membranaires, libérant ainsi de nouveaux sites de reconnaissance pour des protéines substrats : la Protéine Kinase B (PKB)/Akt, et la PDK1/2.

L'activation de ces 2 protéines substrats va permettre par d'autres intermédiaires la synthèse de différents métabolites :

- PKB/Akt va venir activer GSK-3 $\beta$ , ce qui va permettre la synthèse de glycogène, qui est la forme d'énergie de réserve glucidique des cellules.
- PKB/Akt va venir activer PHC $\zeta$ / $\lambda$ , permettant la translocation de GLUT-4 et donc de favoriser l'entrée du glucose dans la cellule.
- PKB/Akt va venir activer mTor et p70rsk, toutes les 2 impliquées dans la synthèse protéique

L'activation de la voie PI3/PKB va également jouer un rôle d'inhibiteur de certaines voies comme celle de la néoglucogénèse en exerçant un contrôle négatif sur le facteur de transcription FOXO. Sa phosphorylation le retient au niveau cytosolique et l'empêche d'aller activer la transcription des gènes de la néoglucogénèse.

## 2) Voie B : voie de la prolifération cellulaire :

Nous avons vu que la protéine IRS était phosphorylée via le domaine Tyrosine Kinase du récepteur, permettant ainsi l'activation de protéines substrats telles que PI3K. Toutefois, une autre protéine peut venir s'activer : il s'agit de Grb-2 qui va entraîner une cascade d'activation cellulaire. Tout d'abord, le facteur d'échange nucléotidique SOS va activer la protéine G, appelée Ras, qui, elle-même, active Raf via un échange de GDP contre du GTP. Cela va permettre à Raf de phosphoryler et d'activer les MAP Kinase et donc, via des intermédiaires, d'activer la prolifération et la différenciation cellulaire.

En parallèle, une autre voie, parallèlement à celle de l'activation de l'IRS par le récepteur à l'insuline, est possible. En effet, la protéine SHC peut, via son domaine PTB, fixer la Tyrosine 960 du récepteur à l'insuline, ce qui va permettre également le rapprochement du domaine Tyrosine Kinase du récepteur vers SHC, et permettre ainsi sa phosphorylation. Cette phosphorylation va entraîner l'activation de Grb-2 qui activera ensuite la cascade de réaction cellulaire permettant ainsi la différenciation et la prolifération de la cellule.

### C. Fin de transmission du signal insulinique

Une fois l'activation du récepteur terminée, ainsi que la cascade d'activation cellulaire, la cellule doit mettre fin à la signalisation insulinique. Cela implique la dégradation de l'hormone et de son récepteur. La voie de dégradation cellulaire privilégiée est celle des endosomes, aboutissant à l'internalisation du complexe « insuline-récepteur ».

Une grande partie des récepteurs sont recyclés au niveau de la membrane, afin de retourner dans cette dernière jusqu'à leur prochaine activation. Une autre partie sera quant à elle détruite.

Néanmoins, dans des conditions physiologiques normales, de nouveaux récepteurs seront synthétisés afin de maintenir un taux de récepteur suffisant au bon fonctionnement de la cellule.

La première étape de l'inactivation consiste à déphosphoryler les résidus tyrosines du récepteur, permettant l'ancrage d'IRS au récepteur. Il existe des molécules appelées les tyrosines phosphatases (PTPases). On en retrouve au niveau cytosolique, ce sont les phosphatases PTP1B, et d'autres au niveau membranaire, ce sont les LAR. Il s'agit surtout de la PTP1B, majoritairement présente sur les récepteurs intracellulaires de l'endocytose, qui va permettre la déphosphorylation et par la suite l'internalisation du complexe « insuline-récepteur ». L'insuline, en se fixant sur son récepteur, va permettre l'activation des PTP1B<sup>3</sup>, et ainsi amorcer l'inactivation du récepteur à l'insuline. Cette activation engendre un rétro-contrôle de l'insuline sur son récepteur afin d'éviter une stimulation excessive de ce dernier.

Une autre molécule, l'OGT, sera activée par l'entrée de glucose dans la cellule, via la voie de synthèse HBP. Cela va permettre la synthèse d'UDP-GlcNAc. L'OGT, qui possède des séquences de reconnaissance des PIP3 membranaires, sera partiellement relocalisée vers la membrane à la suite de l'activation de la PI-3 kinase par l'insuline. Cette relocalisation aboutira alors à une O-GlcNAcylation des éléments proximaux de la signalisation de l'insuline, conduisant à une atténuation du signal (Figure 12).

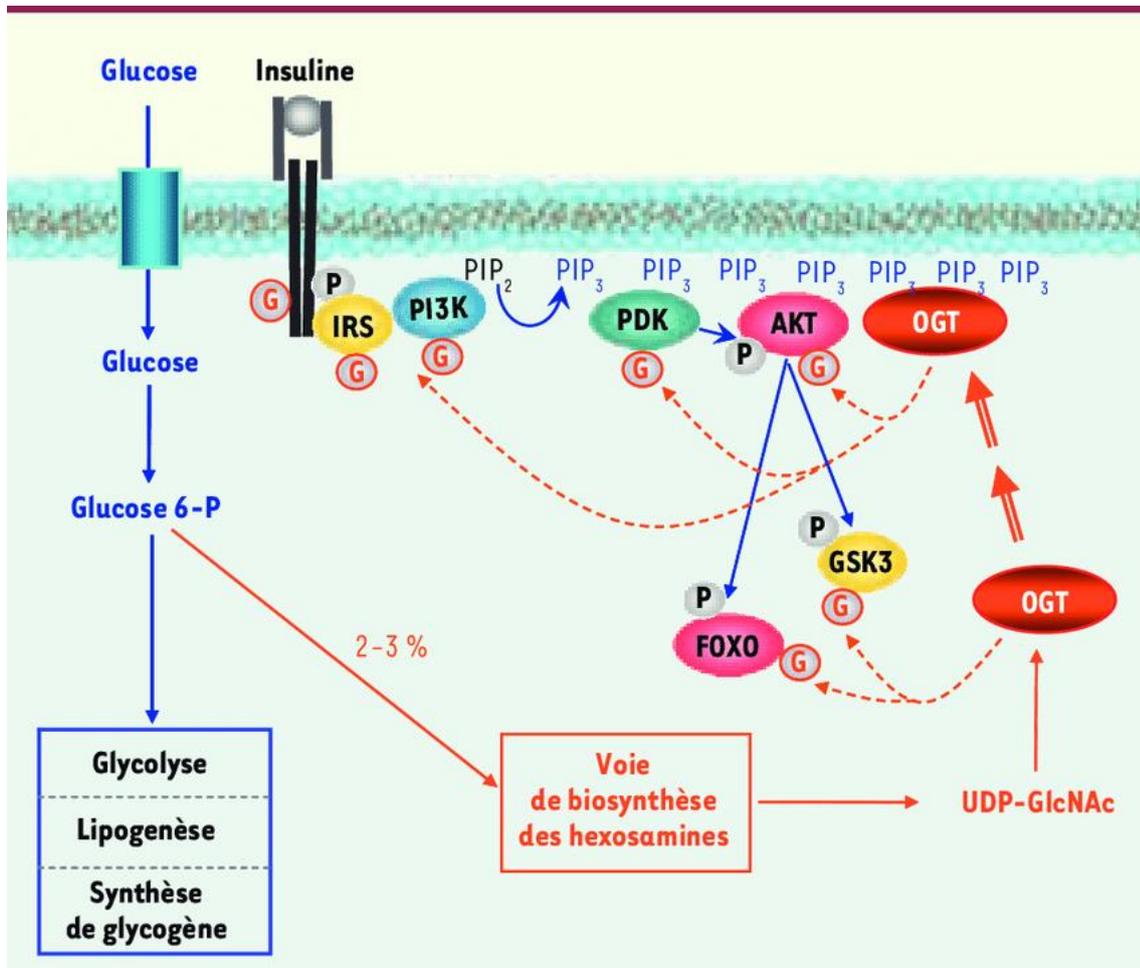


Figure 13 : Rétrocontrôle de la signalisation insulinique par la voie HBP (T. Issad,2010)

#### D. Entrée du glucose dans les adipocytes et cellules musculaires (Figure 13)

##### 1) Voie A : libération des vésicules

Nous avons vu que l'activation du récepteur à l'insuline par son hormone aboutissait à une série d'activation cellulaire, dont l'entrée du glucose dans la cellule par le transporteur GLUT-4.

Cette cascade d'activation passe par la voie de la PIP<sub>3</sub>, qui va ensuite activer PKB/Akt, activant ensuite les PKC  / .

Les vésicules contenant le transporteur GLUT-4 se trouvent dans la cellule mais « piégées » par un site de rétention au niveau du réseau transgolgien, ce qui empêche les vésicules de migrer vers la membrane cellulaire. C'est ici que les protéines kinases PKC  $\zeta/\lambda$  vont venir jouer un rôle, en libérant la vésicule de son site de rétention et permettant ainsi la mobilisation des vésicules.

Une fois libérées, les vésicules doivent ensuite être amenées par les transporteurs jusqu'à la membrane cellulaire.

## 2) *Voie B : Transport des vésicules*

Le transport des vésicules va se faire par la polymérisation de filaments d'actine F, à la suite d'une activation du récepteur à l'insuline. En effet, le récepteur, une fois activé, va permettre la liaison de la protéine CAP au récepteur, puis le recrutement de la protéine CBL, qui va former le complexe CAP-CBL au niveau du récepteur. Le complexe sera ensuite phosphorylé par le récepteur, ce qui lui permettra d'être reconnu par les radeaux lipidiques (ou *raft*) présent au niveau de la membrane cellulaire. Ce complexe va venir s'associer à la flotilline également.

La phosphorylation du complexe CAP-CBL va permettre de fixer également via une tyrosine un autre complexe : le complexe CRK-C3G. Il s'agit d'une association d'un adaptateur (CRK) et d'un facteur d'échange nucléotidique (C3G), permettant d'activer une protéine GTPase appelée TC10. Cette dernière aura pour rôle d'activer la polymérisation de l'actine F, et ainsi permettre le transport des vésicules contenant le transporteur GLUT-4 vers la membrane.

La dernière étape consiste à arrimer les vésicules à la membrane, afin de permettre au transporteur GLUT-4 d'entrer dans la membrane cellulaire.

Cette reconnaissance se fait via des systèmes de reconnaissance v-SNARE/t-SNARE, avec une levée d'inhibition de la reconnaissance membranaire des vésicules dépendante de l'activation par l'insuline mais indépendante de la voie PIP3.

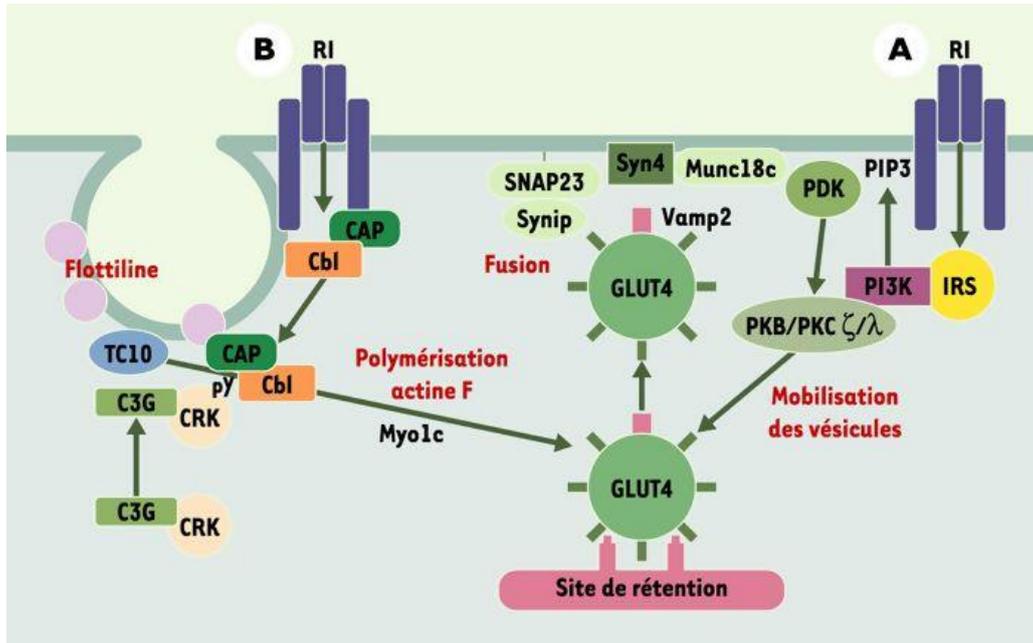


Figure 14: Activation du récepteur à l'insuline et transport membranaire de GLUT-4 (Capeau 2003)

Le transporteur GLUT-4 se retrouve ainsi ancré dans la membrane cellulaire, et pourra jouer son rôle d'internalisation du glucose. Une fois au niveau cytosolique, le glucose sera soit utilisé sous forme d'énergie afin d'assurer le fonctionnement cellulaire (contraction musculaire, prolifération cellulaire) soit mis sous forme de réserve afin d'être utilisé ultérieurement (glycogénèse, lipogénèse).

## E. Entrée du glucose dans le foie

Le foie est un organe essentiel de la régulation du métabolisme, et notamment sur la glycémie. Le foie est, après le pancréas, un des premiers organes exposés à l'élévation de la glycémie. En effet, sa localisation au niveau de la veine porte a pour conséquence une exposition massive des hépatocytes au glucose sanguin post prandial. Le foie doit donc être capable de jouer rapidement un rôle de tampon afin de limiter l'élévation de la glycémie. Pour se faire, le foie possède également un transporteur membranaire du glucose, de type GLUT-2. Contrairement aux transporteurs GLUT-4, les GLUT-2 sont non insulino-dépendant. L'entrée du glucose se fera selon un gradient de concentration, mais également via la fixation de molécules de glucose sur le transporteur. Une fois internalisé, le glucose sera pris en charge par des kinases, puis rentrera dans différentes voies métaboliques selon les besoins de l'organisme.

## F. Les transporteurs GLUT et SGLT

### 1) *Les transporteurs SGLT*

Les transporteurs SGLT sont essentiellement retrouvés au niveau de la membrane qui est face à la lumière de l'intestin grêle, permettant l'entrée des oses venant de l'alimentation, au niveau des cellules épithéliales. Ce type de transporteur permet de faire rentrer du glucose via un co-transporteur sodium dépendant, fonctionnant selon un gradient de concentration, du lumen vers la cellule épithéliale. Ce passage n'est possible que par des échanges ioniques mettant en jeu le sodium ( $\text{Na}^+$ ) et le potassium ( $\text{K}^+$ ). Une fois le glucose au niveau épithélial, il sera pris en charge par un autre type de transporteur membranaire : le transporteur GLUT-2, afin d'être excrété vers la circulation sanguine. On retrouve également des transporteurs SGLT et GLUT-2 au niveau du tubule proximal, afin de permettre la réabsorption du glucose au niveau rénal.

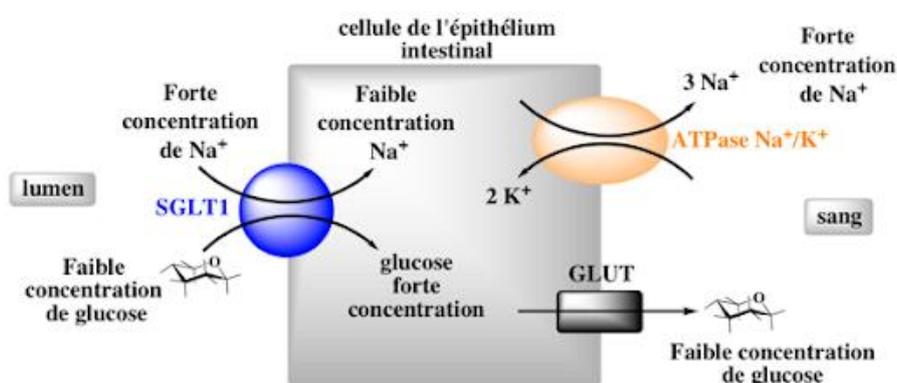


Figure 15 : Transport du glucose à travers l'épithélium intestinal vers le compartiment sanguin (E. Jaspard 2013)

### 2) *Les transporteurs GLUT*

Les transporteurs de glucose GLUT sont une grande famille de transporteurs d'oses. Il existe plusieurs types de transporteurs GLUT, présentant des variations structurales et fonctionnelles selon leur localisation tissulaire. Ils sont spécifiques d'un type de molécule, les « oses », dont font partis le glucose, le fructose, le saccharose, ainsi que d'autres sucres. Le passage des oses se fait par diffusion dite facilitée, car, il se fait d'une part grâce à la fixation d'un ose sur le transporteur, entraînant un changement de conformation du transporteur. Ce

changement de conformation permet d'ouvrir un passage vers l'intérieur de la cellule et ainsi permettre l'entrée du glucose extracellulaire vers le cytosol. Mais d'autre part, il existe certains transporteurs, notamment le GLUT-2 retrouvé au niveau hépatique, assurant un passage dit bidirectionnel : c'est-à-dire qu'il permet de faire entrer le glucose au niveau cellulaire mais également le faire sortir de la cellule, et ce en fonction du gradient de concentration des molécules. Le passage se fait toujours du milieu le plus concentré vers le moins concentré jusqu'à l'équilibre osmotique.

Ce système permet donc, à l'état physiologique de maintenir une glycémie basale correcte. En effet, lorsque le corps est à jeun, la glycémie est faible, et le compartiment intra-cellulaire hépatique sera plus concentré en glucose, ce qui empêche l'entrée de glucose dans la cellule et permet un relargage du glucose dans la circulation sanguine. Ce mécanisme de régulation est utilisé par l'organisme afin de contrer les hypoglycémies, grâce au glucagon notamment.

En période prandiale/post-prandiale, la glycémie va augmenter via l'apport de nutriments alimentaires, ce qui va avoir pour effet de stimuler l'insuline, et donc *in fine* aboutir à la translocation du transporteur GLUT vers la membrane. Cela va permettre de capter le glucose sanguin, et ainsi rendre possible son entrée au niveau des cellules via le transport facilité, car le compartiment sanguin sera riche en glucose.

Une fois internalisé, le glucose sera transformé soit en énergie afin d'alimenter les processus cellulaires, soit sous forme de réserve : glycogène ou triglycéride principalement.

## G. Stockage du glucose au niveau cellulaire

L'alimentation aboutit à une augmentation de la glycémie, liée à une concentration importante de glucose au niveau du compartiment sanguin. Afin de maintenir une glycémie normale, l'organisme va chercher à maintenir un équilibre entre utilisation/distribution du glucose vers les cellules afin d'assurer leurs fonctions, et le stockage du glucose dans certains tissus pour une utilisation ultérieure, notamment lorsque les besoins en glucose seront supérieurs à la quantité disponible au niveau cellulaire.

Cet équilibre résulte principalement de la balance de 2 systèmes : la glycogénogénèse/glycogénolyse et la lipogénèse/lipogénolyse.

Une 3<sup>ème</sup> voie est possible, la néoglucogénèse, permettant la synthèse de glucose à partir de substrats non glucidiques.

Après un repas, l'organisme va utiliser directement une partie du glucose afin de le transformer sous forme d'énergie, afin de satisfaire les besoins en ATP nécessaire au bon fonctionnement des cellules. Cependant, la quantité de glucose ingérée est souvent supérieure aux besoins des cellules. L'organisme va donc mettre en réserve une partie du glucose, afin de pouvoir l'utiliser en cas de jeûne prolongé. Il existe 2 voies principales de mise en réserve du glucose.

### 1) *La glycogénogénèse*

La glycogénèse est un mécanisme de mise en réserve du glucose au sein des cellules afin de leur permettre de rapidement régénérer leur stock d'ATP. Cette réaction chimique permet d'assembler plusieurs glucoses sous la forme d'un homopolysaccharide ramifié via des liaisons O glycosidiques intra-chaines ( $\alpha 1,4$ ) et inter-chaines ( $\alpha 1,6$ ). Sa synthèse dépend de plusieurs kinases qui s'activent ou s'inhibent en fonction de leur concentration plus ou moins élevée dans la cellule, ainsi que de la présence d'insuline.

La glycogénogénèse se déroule dans le foie et les muscles. Malgré un rendement de synthèse plus faible, le glycogène musculaire représente deux tiers de la quantité totale en glycogène de l'organisme, dû à la quantité importante de muscles. Plus la quantité de muscle sera importante, plus l'organisme sera capable de stocker le glucose au niveau musculaire et ainsi diminuer la glycémie. Au niveau hépatique, la glycogénogénèse se caractérise par un rendement supérieur mais un espace de stockage plus limité. Cela vient notamment du fait que la glucokinase présente au niveau hépatique n'est pas inhibée par le produit qu'elle synthétise, contrairement à l'hexokinase musculaire qui est inhibée par le Glucose 6-Phosphate.

La glycogénogénèse sera la forme de mise en réserve préférentielle des cellules car elle sera rapide et peu coûteuse en énergie. Elle se déroule en quelques étapes :

- Entrée du glucose dans la cellule
- Transformation en Glucose 6-Phosphate par une Glucokinase/Hexokinase
- Transformation en Glucose 1-Phosphate par une Phosphoglucomutase
- Transformation en UDP-Glucose par une UDP-Glucophosphorylase
- Création d'une molécule de glycogène ou ajout d'un glucose sur une molécule de glycogène déjà existante via la glycogène synthase.

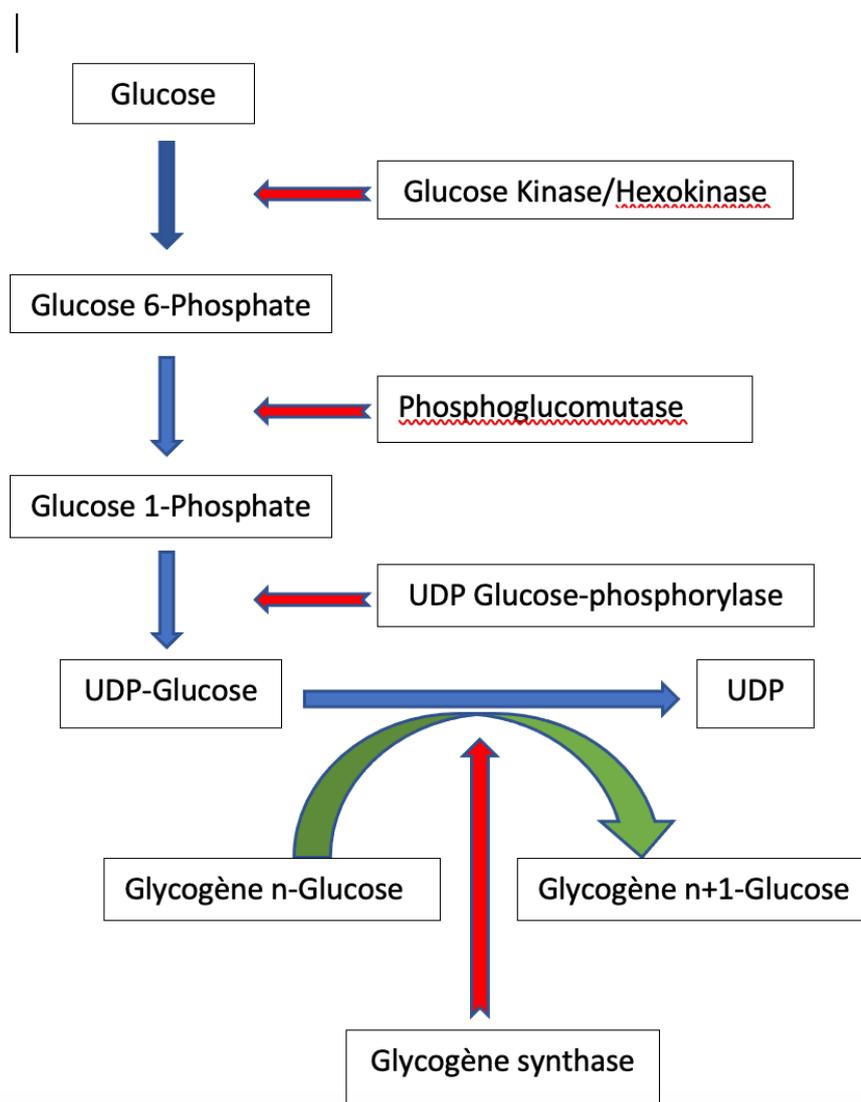


Figure 16 : Voie de synthèse du glycogène à partir du glucose au niveau hépatique/musculaire (inspiré de S.Banzet, 2007)

Néanmoins les cellules peuvent arriver à saturation, ce qui oblige l'organisme à utiliser une autre voie de stockage.

## 2) *La lipogénèse*

L'organisme, dont les cellules hépatiques et musculaires sont saturées en glycogène, va activer un mécanisme de mise en réserve d'énergie : la lipogénèse.

Elle consiste en la synthèse d'acides gras, sous forme d'acyl-CoA, à partir de molécules de glucoses. Le foie et le tissu adipeux sont les 2 organes principaux permettant cette réaction.

La lipogénèse est une série de transformations chimiques du glucose :

- Obtention d'un pyruvate à partir de la glycolyse au niveau mitochondrial
- Transformation du pyruvate en Acetyl-CoA par la PDH
- Passage de la mitochondrie vers le cytoplasme sous forme de citrate
- Transformation en malonyl-CoA par l'Acetyl-CoA carboxylase (ACC)
- Polymérisation en Acyl-CoA par la Fatty Acid Synthase (FAS)
- Formation de diglycérides puis triglycérides

La quantité d'acide gras synthétisé dépend de la quantité de glucose amené par l'alimentation, mais également de l'insuline et de la capacité métabolique de l'ACC.

L'insuline va à la fois stimuler l'entrée du glucose dans les cellules mais également stimuler la triglycéride synthase.

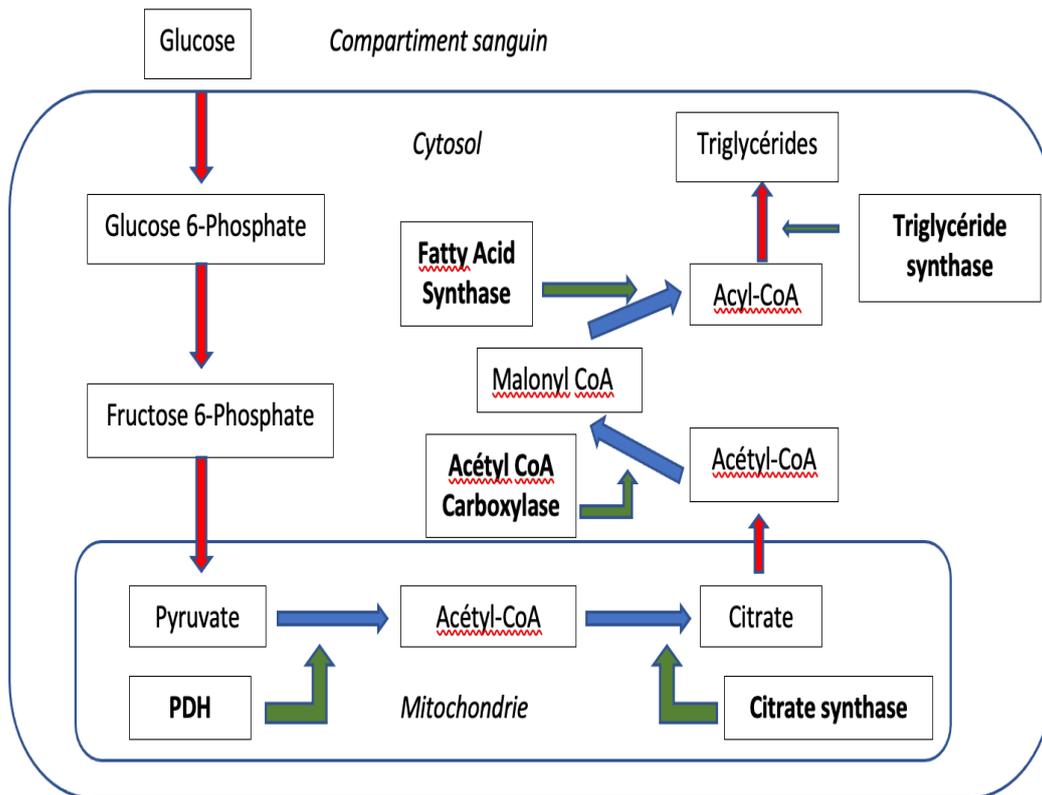


Figure 17 : Voie de synthèse de la lipogénèse au niveau hépatique et adipeux (inspiré de S. Banzet, 2007)

L'accumulation de triglycérides est dépendante du glucose initialement présent au niveau du cytosol, ainsi que de la capacité des cellules à produire les différents intermédiaires de synthèse.

La régulation de la glycémie est essentielle au bon fonctionnement de l'organisme. L'hypoglycémie, et également l'hyperglycémie, peuvent être extrêmement délétères à l'homéostasie cellulaire. En réponse à des variations de la glycémie, l'organisme va synthétiser différentes hormones régulatrices, dont l'insuline, afin de normaliser la glycémie. Cette régulation de la glycémie repose sur une alternance de mise en réserve et d'utilisation du glucose afin d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme. L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante, ce qui explique sa surexpression en cas d'hyperglycémies répétées. Le diabète de type II est la conséquence d'hyperglycémies trop fréquentes, aboutissant à un épuisement du système de régulation appelé insulino-résistance. L'insulino-résistance se caractérise par différentes modifications intracellulaires, notamment dû à l'accumulation d'acides gras en une méta-inflammation de bas grade.

## Partie 2 : L'insulino-résistance, de l'emballlement à l'extinction du système de régulation

Une des composantes caractéristiques du diabète de type 2 est l'insulino-résistance. Le diabète se caractérise par une inefficacité de l'insuline à provoquer son effet hypoglycémiant. Cependant, contrairement au diabète de type 1 qui se caractérise par une destruction auto-immune des îlots de Langerhans aboutissant à un arrêt de la sécrétion d'insuline, on remarque que le diabète de type 2 est une maladie d'installation lente. En effet, elle découle d'une insulino-résistance tissulaire de plus en plus marquée au cours de l'évolution de la pathologie : soit une incapacité pour l'insuline d'agir sur ses 3 principaux tissus cibles que sont le foie, le muscle et le tissu adipeux.

Néanmoins, dans le cadre du diabète de type 2, l'insulino-résistance met du temps avant d'être effectif, et est généralement la conséquence d'une hygiène de vie dégradée, d'une part avec une alimentation inadaptée, souvent riche en glucides, en lipides ou plus fréquemment les 2, ainsi que d'une sédentarité accrue.

### I. Constat et hypothèses

L'obésité et la sédentarité sont des marqueurs précurseurs de l'instauration d'une insulino-résistance et donc à terme d'un diabète de type 2.

Premièrement définie en 1988 par GM. Reaven comme un ensemble d'anomalies métaboliques, incluant une hyperglycémie et une dyslipidémie associée à des troubles cardiovasculaire, regroupées sous le terme de « Syndrome métabolique ».

De nos jours, L'IDA (*International Diabete Association*) regroupe sous le terme de syndrome métabolique toutes pathologies présentant une augmentation du périmètre abdominal (+ de 80cm pour les femmes et + de 94cm chez les hommes) associée à au moins 2 des facteurs suivants :

- Une glycémie à jeun supérieur à 5,5 mmol/L
- Un taux de triglycérides supérieur à 150 mg/dL

- Un taux de HDL-Cholestérol inférieur à 50 mg/dL chez la femme et à 40 mg/dL chez l'homme
- Une pression artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg

L'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie sont la conséquence d'un déséquilibre métabolique ainsi que de la perte d'efficacité de l'insuline.

La mise en place de l'insulino-résistance est très complexe car elle met en jeu une multitude de tissus et organes différents, et chacun d'eux possède une sensibilité à l'insuline qui lui est propre.

Par exemple, l'effet inhibiteur de la lipolyse de l'insuline nécessite des concentrations assez faibles au niveau du tissu adipeux, contrairement à la captation du glucose par le muscle qui va nécessiter une quantité plus importante d'insuline.

Encore aujourd'hui 2 modèles coexistent afin d'expliquer la mise en place de l'insulino-résistance.

Le premier modèle, plus ancien, reposerait sur le schéma suivant :

- Une alimentation riche viendrait perturber la signalisation intracellulaire et diminuerait l'action de l'insuline. L'excès d'apport entraînerait d'abord l'insulino-résistance tissulaire, ce qui aurait pour conséquence une augmentation de la glycémie et donc en réponse une hyperinsulinémie liée à une hyper-sécrétion de l'insuline par le pancréas. Et c'est ensuite l'hyper-stimulation répétée du pancréas qui aboutirait à un épuisement du système et finirait par s'inactiver. On serait ici dans le cas suivant :

Alimentation riche → insulino-résistance périphérique → hyperinsulinémie → insulino-résistance ++

Un deuxième modèle a récemment émergé prenant le problème dans l'autre sens. Il se baserait sur le modèle suivant :

- Une alimentation riche provoquerait l'hyperinsulinémie via une sécrétion anormalement élevée d'insuline par le pancréas, créant ainsi une perte de sensibilité au niveau des récepteurs, aboutissant à une insulino-résistance. Ce modèle se base sur le fait que l'insuline va s'auto-inhiber de manière importante dans les tissus périphériques, et la diminution de son action va entraîner l'insulino-

résistance périphérique via des mécanismes cellulaires. On serait ici dans le cas suivant :

Alimentation riche → hyperinsulinémie → insulino-résistance périphérique → hyperinsulinémie ++

Il est néanmoins très complexe d'estimer quel mécanisme se met en place en premier. En effet, il y a de nombreux variables génétiques, environnementales, ainsi que d'éventuelles comorbidités à prendre en compte.

Cependant, une fois que l'insulino-résistance se met en place, l'organisme sera de moins en moins capable de ralentir sa progression. Il semblerait que ces 2 modèles n'agissent pas de manière exclusive mais plutôt en parallèle car aucun des 2 pris à part ne peut expliquer tous les mécanismes de l'insulino-résistance.

Il est important de noter que 80% des personnes en état d'obésité vont déclencher un diabète de type 2 car nous allons voir qu'une alimentation trop riche va avoir un effet délétère sur l'insulino-sensibilité. Mais on observe également que chez les personnes ayant une quantité de tissus adipeux très faible, lié à une alimentation très pauvre, ou encore à des pathologies et/ou traitements, vont présenter une insulino-résistance périphérique. Ce qui montre, d'une part, qu'un équilibre entre une adiposité élevée et faible est nécessaire pour que l'organisme fonctionne correctement, et d'autre part, que le tissu adipeux présente un rôle majeur dans l'insulino-résistance.

De plus, il existe un certain déterminisme dans l'apparition du diabète de type II, avec tout d'abord un rôle important de la génétique comme cause primaire<sup>4</sup>. En effet, un enfant né d'un parent diabétique a 40% de risques de développer la maladie, cela monte à 70% quand les 2 parents sont atteints. Certaines études<sup>5</sup> ont également montrées que chez des personnes ayant des parents diabétiques, le transport du glucose vers le muscle était déjà diminué malgré une tolérance au glucose normale. On parle ici de causes « primaires », indépendante de l'autre grande cause de déterminisme du diabète de type II que sont les perturbations environnementales métaboliques, appelée causes « secondaires ». Ces causes sont majoritairement à l'origine des dysfonctionnements de l'action de l'insuline, causant ainsi le diabète de type II.

## II. Mécanismes moléculaires de la résistance à l'insuline

Pour rappel, la phosphorylation des résidus de tyrosines au niveau du récepteur à l'insuline est une étape essentielle permettant son activation, ainsi que le déclenchement de la cascade d'activation cellulaire, en commençant par la fixation des protéines IRS sur le récepteur. Une fois activé, le récepteur va ensuite être inactivé grâce à la phosphorylation à l'état physiologique des résidus Sérines et Thréonines.

### A. Phosphorylation des résidus de Sérines et Thréonines

Une étude<sup>6</sup> montre que dans le cadre du diabète de type 2, la phosphorylation de ces 2 acides aminés est exacerbée et conduirait à l'insulino-résistance tissulaire.

En effet, la phosphorylation des Ser/Thre va induire un découplage des IRS avec le récepteur à l'insuline et donc arrêter la transduction du signal, permettant ainsi un contrôle négatif et éviter une surstimulation du récepteur<sup>7</sup>.

Il existe de nombreuses molécules capables d'induire cette phosphorylation au niveau des IRS, et vont mettre en jeu à la fois des métabolites mais également des marqueurs de l'inflammation.

### B. Molécules de l'insulino-résistance : la notion de lipotoxicité

La mise en place de l'insulino-résistance vient des mécanismes d'inactivations du récepteur à l'insuline, passant d'une inactivation physiologique à une inactivation pathologique.

Pour rappel, l'inactivation physiologique du récepteur à l'insuline se fait principalement par l'activation des PTB1P secondairement activées par l'insuline, ainsi que par l'OGT activée par le glucose entrant dans la cellule.

Dans le cadre d'une hyperglycémie pathologique, l'insuline et le glucose intra-cellulaire se retrouvent en excès et participent donc à l'inactivation du récepteur à l'insuline. Cet état pathologique renvoie au modèle d'insulino-résistance due à une hyperinsulinémie.

Cependant, d'autres molécules, indépendantes du cycle d'inactivation physiologique du récepteur peuvent interagir et inactiver le récepteur à l'insuline.

Parmi les molécules pouvant induire l'inactivation du récepteur par la phosphorylation des résidus de Sérines et Thréonines, on retrouve :

- Les lipides : acides gras libres, le diacylglycérol, les Acyl-CoA
- Les molécules de l'inflammation : le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6

Cette insulino-résistance tissulaire, due à l'accumulation de ces molécules au niveau du cytosol, va entraîner une diminution de l'efficacité des récepteurs à l'insuline, forçant le pancréas à augmenter sa sécrétion d'insuline. Dans ce modèle, c'est davantage l'insulino-résistance tissulaire qui engendrera l'hyper-sécrétion d'insuline et donc l'épuisement du système de régulation. On parle d'effets toxiques des lipides, ou encore lipotoxicité.

### 1) *Effets directs des lipides sur l'insulino-résistance*

La présence de lipides vient en grande partie de l'alimentation. Plus l'alimentation sera riche, plus l'accumulation de lipides sera importante au niveau cellulaire. Les lipides, via les acides gras libres, vont avoir un effet direct sur l'insulino-résistance en activant certaines réactions au niveau cellulaire, mais vont également jouer un rôle sur l'inflammation et la production de cytokines pro-inflammatoire.

Les acides gras, le diacylglycérol (DAG) et les Acyl-CoA vont venir activer des substrats cellulaires entraînant ainsi la phosphorylation des résidus Ser/Thre des IRS, inactivant *in fine* le récepteur à l'insuline. Cette inactivation résulte principalement de la stimulation d'une molécule : la PKC $\theta$ .

Une étude<sup>8</sup> montre que chez les patients obèses, le PKC $\theta$  est surexprimée, contrairement aux sujets sains. En présence d'insuline, on remarque que les sujets en état d'obésité présentent une hyperinsulinémie ainsi qu'une insulino-résistance tissulaire, non détectée chez les sujets sains. La suite de l'expérience montre qu'en présence d'un inhibiteur de la PKC $\theta$ , les sujets sains présentent un statut identique, mais que les sujets en état d'obésité voient leur insuliniémie diminuer, ainsi qu'une insulino-sensibilisation positive.

## 2) Effets indirects des lipides sur l'insulino-résistance

A l'état physiologique, le récepteur à l'insuline une fois activé va s'auto-inhiber en exerçant un rétrocontrôle négatif. Cette inhibition met en jeu plusieurs molécules : la MAP kinase, IKK $\beta$  et notamment la JNK (Jun Kinase), chacune interagissant avec le domaine PTB d'IRS et entraînant un découplage d'IRS avec son récepteur.

IKK $\beta$  est activée par la PI3K, résultant de l'activation du récepteur, mais également par le TNF- $\alpha$ , molécule de l'inflammation qui va augmenter au cours de l'évolution de la maladie.

La JNK va être activée par l'insuline, ce qui explique le rétrocontrôle physiologique de l'insuline sur l'activation de son récepteur, et donc qu'en pathologie une hyperinsulinémie va venir inactiver massivement le récepteur<sup>9</sup>. Elle va également être activée par le TNF- $\alpha$  et les acides gras libres.

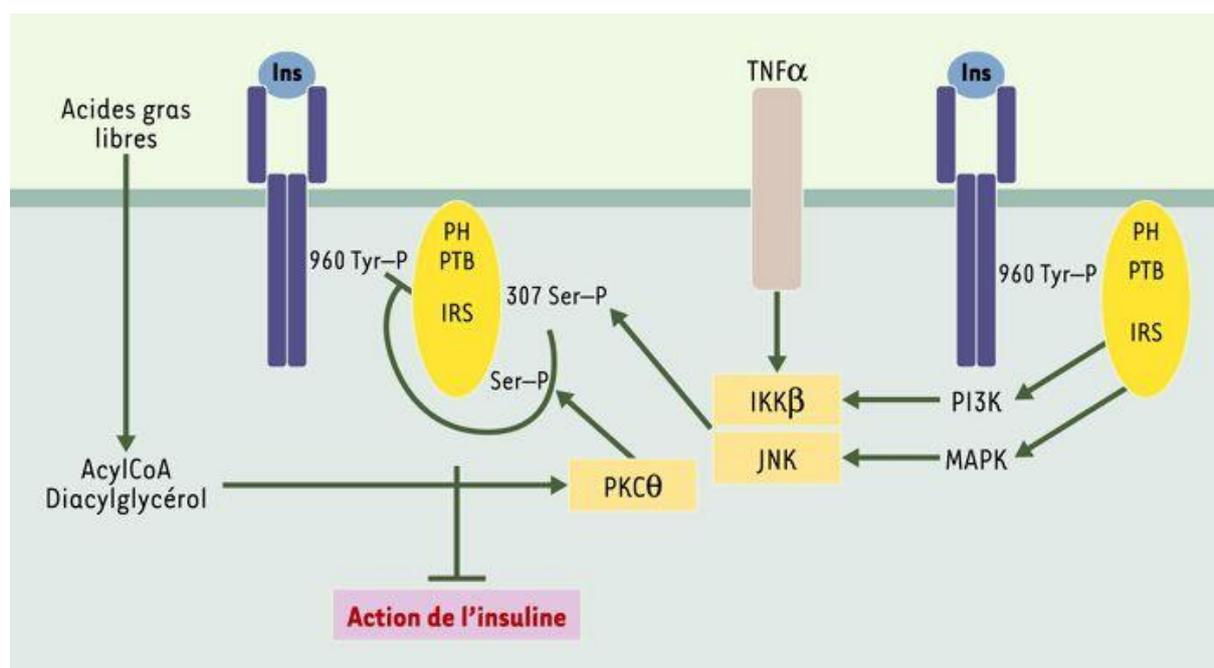


Figure 18 : Inhibition du signal insuline par phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS. (Capeau 2003)

L'insulino-résistance est la conséquence d'une accumulation de molécules présentes à l'état physiologique, mais qui se retrouvent en quantité trop importante, dû à un apport alimentaire excessif, conduisant à un découplage du récepteur à l'insuline. Cette inactivation du récepteur va entraîner en réponse une stimulation accrue d'insuline afin de compenser l'inactivation du récepteur, insuline qui elle-même inhibe son propre récepteur par un rétrocontrôle physiologique. Il s'agit d'un dysfonctionnement métabolique qui pousse l'organisme à une

surproduction hormonale, provoquant ainsi un stress cellulaire pouvant aller jusqu'à l'arrêt de certaines fonctionnalités métaboliques.

### III. Mécanisme cellulaire de l'insulino-résistance : Le cas du réticulum endoplasmique (RE)

Une des explications de l'apparition de l'insulino-résistance et de l'hyper sécrétion insulinique viendrait du stress subit par le réticulum endoplasmique dans les cellules des tissus cibles. Le réticulum endoplasmique est un élément intra-cellulaire, responsable de nombreuses réactions. Pour rappel, le RE aura un rôle, d'une part, dans le stockage du Calcium intra cellulaire, élément essentiel aux déplacements des vésicules contenant l'insuline au niveau pancréatique. Et d'autre part, dans la formation des triglycérides, dans la synthèse protéique membranaire. Le réticulum endoplasmique permet généralement de modifier la structure des protéines, via l'ajout de ponts disulfur, de N-glycosylation, nécessaire au bon fonctionnement des cellules.

Cependant, toute altération du réticulum endoplasmique entrainera un stress, aboutissant à l'activation de la voie UPR.

#### A. Le stress du réticulum endoplasmique : la voie UPR

Lors d'un stress au niveau du réticulum endoplasmique, des médiateurs (IRE1, ATF6 et PERK), initialement inactifs, vont être libérés au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique. Ces médiateurs vont activer la traduction de facteurs de transcription responsables du maintien de l'homéostasie protéique endoplasmique. Le rôle de ces médiateurs est de compenser la surcharge protéique engendrée par le stress du RE, en limitant la production de certaines protéines pendant un laps de temps court.

Cependant, l'activation de PERK et IRE1 va également entrainer la production de protéines de l'apoptose, de l'autophagie et de l'inflammation telles que JNK ou CHOP<sup>10</sup>.

La voie de l'UPR est particulièrement active dans les cellules de type sécrétoire comme les hépatocytes, les cellules  $\beta$  pancréatiques mais également au niveau adipocytaire. Elle permettra de compenser temporairement un surplus de synthèse protéique. Néanmoins, une

stimulation en continu de la voie UPR entrainera la mort de la cellule par l'activation des molécules de l'apoptose et de l'inflammation.

## B. Effets tissulaires du stress du RE

Nous avons vu que le stress du RE entraînait une réponse moléculaire compensatrice afin de protéger la cellule de l'apoptose. Ce rôle protecteur est toutefois paradoxal car il synthétise également des molécules de mort cellulaire dans l'éventualité d'un emballement du système.

### 1) Le stress du RE des cellules $\beta$ pancréatique

Les cellules  $\beta$  pancréatiques sont le parfait exemple de la capacité adaptative de la voie UPR. En effet, la sécrétion d'insuline, lors d'une prise alimentaire, entraîne un stress du RE important car l'organisme doit être capable de synthétiser massivement de l'insuline. La voie UPR va permettre, d'une part, de mettre en « stand by » la maturation de certaines protéines non essentielles afin de focaliser la production protéique endoplasmique sur l'insuline. D'autre part, la voie UPR va limiter la production d'insuline afin d'éviter l'activation des protéines de mort CHOP et JNK<sup>11</sup>.

Plusieurs autres molécules vont venir exercer un stress au niveau du réticulum endoplasmique. C'est le cas du glucose, des lipides, des cytokines pro-inflammatoires, ainsi que le peptide amyloïde qui est co-sécrété avec l'insuline.

L'accumulation et la répétition des épisodes d'hypersécrétion insulinaire, ainsi que l'accumulation de métabolites issus de la dégradation alimentaire provoquent un stress important au niveau du réticulum endoplasmique des cellules  $\beta$  pancréatiques, aboutissant à terme à une apoptose cellulaire irréversible<sup>12</sup>.

### 2) Le stress du RE dans les autres tissus cibles

Le stress du RE des autres tissus cibles, que sont le foie, le muscle et l'adipocyte, jouera davantage un rôle dans l'insulino-résistance. Cette insulino-résistance est due à un découplage du récepteur à l'insuline au domaine PTB par la phosphorylation des résidus

Serine et Thréonine. Des études<sup>13,14</sup> montrent que les tissus de patients obèses présentent un niveau de stress du RE important entraînant un stockage important des lipides, qui eux-mêmes entraînent une inflammation et donc une insulino-résistance. Ces mécanismes sont particulièrement visibles au niveau hépatique, avec d'une part l'activation par du gène SREBP-1c, aboutissant à la lipogenèse hépatique, et d'autre part la diminution des transporteurs VLDL, aboutissant à une accumulation d'acides gras<sup>15,16</sup>. Ces deux mécanismes participent partiellement à la mise en place d'une stéatose hépatique, pathologie que l'on retrouve souvent associée au diabète de type II.

Des études<sup>17</sup> ont démontré que l'inactivation de certaines étapes de la voie UPR au sein des hépatocytes chez des rongeurs obèses diminuait la stéatose hépatique, et amélioraient la sensibilité à l'insuline.

Néanmoins, d'autres études<sup>18,19</sup>, se basant sur des cellules musculaires insulino-résistantes dues à une accumulation d'acides gras et un stress du RE, montrent que l'inactivation des voies UPR au niveau musculaire n'a aucun impact sur la sensibilité à l'insuline.

L'insulino-résistance est une série de mécanismes complexes, mettant en jeu à la fois des molécules directement impliquées dans la régulation du cycle comme le glucose, l'insuline, les lipides ainsi que des intermédiaires de synthèse. Mais également d'autres molécules, notamment inflammatoires, telles que le TNF ou les Interleukines, qui à l'état physiologique ne devraient pas être présentes. Une partie de ces mécanismes a été partiellement dévoilée, néanmoins certains de ces mécanismes restent inexplicables à l'échelle cellulaire. Nous allons voir que la mise en place de l'insulino-résistance varie selon les tissus, et affecte différemment l'évolution de la maladie.

#### IV. Mécanismes tissulaires de l'insulino-résistance

L'insulino-résistance est un mécanisme mettant en jeu plusieurs tissus clés, responsables de la régulation de la glycémie. De la sécrétion d'insuline à l'utilisation du glucose sanguin, ces tissus vont permettre en permanence de rééquilibrer la glycémie afin d'assurer un maintien des fonctions vitales, ainsi qu'un apport énergétique suffisant lors d'un effort.

Cependant, un apport excessif de nutriments va modifier les fonctions régulatrices de ces tissus, soit à court terme, soit sur le long terme, aboutissant à une insulino-résistance tissulaire.

### A. Le pancréas, de l'hypersécrétion insulinique à l'arrêt de la sécrétion d'insuline

Nous avons vu que le pancréas, via les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, va permettre de répondre à une élévation de la glycémie, de manière rapide afin de compenser la hausse de la glycémie en sécrétant de l'insuline. L'augmentation des apports et l'hypersécrétion insulinique vont être compensées dans les premières années de l'évolution de la maladie par différents mécanismes cellulaires.

#### 1) *Un système de compensation à court terme*

Nous avons vu précédemment qu'un apport de glucose dans la circulation sanguine amenait à une sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Certaines études ont montré que les acides gras sont des substrats énergétiques majeurs qui viennent stimuler l'insulinosécrétion<sup>20</sup> dans des apports normaux ou élevés de glucose. Les acides gras peuvent avoir plusieurs origines : les acides gras libres circulants, les acides gras amenés par les lipoprotéines, et les acides gras sous forme de réserve comme les triglycérides.

Des expériences ont permis de mettre en évidence que les acides gras pouvaient, sur du court terme, potentialiser la sécrétion d'insuline, mais que sur le long terme ils allaient inhiber cette dernière. Leur rôle potentialisateur viendrait de l'augmentation des Acyl-CoA cytosoliques, qui augmenterait l'exocytose de l'insuline directement, ou via la formation de diacylglycérol secondairement, lui-même stimulateur de la PKC<sup>21</sup>.

#### 2) *Un système qui s'épuise à long terme*

Malgré le rôle protecteur sur le court terme des acides gras, on remarque qu'au bout de plusieurs années, les patients diabétiques de type 2 arrivent à l'insulino-requérance en raison d'un arrêt de la sécrétion d'insuline.

Plusieurs théories ont été avancées pour essayer d'expliquer le rôle délétère des acides gras sur le long terme sur l'insulinosécrétion<sup>22</sup>.

Une des premières hypothèses a été de montrer que les Acyl CoA pouvaient empêcher la fermeture des canaux K<sup>+</sup> au niveau de la membrane en les stimulant par l'apport d'ATP. Cet ATP va venir se fixer sur une des protéines du pore du canal potassique maintenant son ouverture. Or, nous avons vu que la fermeture du canal potassique est indispensable à l'ouverture des canaux calciques qui vont permettre la sécrétion d'insuline dans la circulation sanguine. Cet excès d'Acyl CoA est dû à une accumulation d'acides gras dans la cellule, provoquée notamment par un apport alimentaire riche en graisse.

La deuxième hypothèse a été de voir si l'excès d'acides gras dans la cellule pouvait avoir de l'influence sur l'expression de certains gènes, notamment sur le transporteur du glucose GLUT-2.

En effet, plusieurs expériences<sup>23</sup> ont montré, d'une part, que les acides gras avaient un impact négatif sur la transcription de certains gènes comme celui de la glucokinase, de l'Acyl CoA carboxylase<sup>24</sup>, du transporteur GLUT-2. Et d'autre part avait un effet positif sur l'expression des gènes de la CPI<sup>25</sup>, aboutissant à une diminution du métabolisme du glucose dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.

Une expérience consistait à s'intéresser à l'effet découplant des acides gras sur les mitochondries, véritable siège métabolique de la cellule. Ce découplage va avoir différents effets au niveau de la mitochondrie, tels que le gonflement de la mitochondrie, l'augmentation de la respiration et la diminution du potentiel de membrane, ainsi qu'une diminution de la fabrication d'ATP, nécessaire au bon fonctionnement des cellules. On aura également une augmentation des ROS, véritables marqueurs de « souffrance » cellulaire<sup>26</sup>. Ce sont des radicaux libres ayant un rôle dans l'apoptose cellulaire.

Un autre mécanisme cellulaire va être perturbé lors du diabète de type 2, notamment au niveau de la sécrétion insulinique. Nous avons vu que la sécrétion d'insuline se faisait en 2 phases, un premier pic précoce, qui s'estompe rapidement, et un 2<sup>ème</sup> d'installation plus lente mais plus durable. Dans le cadre du diabète de type 2, on remarque que le premier pic de sécrétion d'insuline disparaît, et que l'on a une augmentation de la sécrétion de pro-insuline. Nous avons vu que la cellule était capable de synthétiser des signaux de mort cellulaire lors d'un dysfonctionnement prolongé de certains processus cellulaires. On remarque une hypertrophie cellulaire des îlots de Langerhans lors du diabète de type 2<sup>27,28,29</sup>, et

parallèlement une perte de la sécrétion d'insuline, avec une diminution de la masse cellulaire, ce qui suggère une apoptose cellulaire importante. La réduction, post exposition à des quantités d'acides gras importantes, peut aller jusqu'à 80% des cellules  $\beta$ . L'excès d'acides gras cellulaire va conduire à l'inhibition du facteur anti-apoptotique Bcl-2, tout en ne modifiant pas l'activité de Bax, qui est un des facteurs stimulant l'apoptose. Ces réactions complexes font intervenir une multitude d'intermédiaires stimulés par la présence d'acides gras libres dans la cellule<sup>30</sup>.

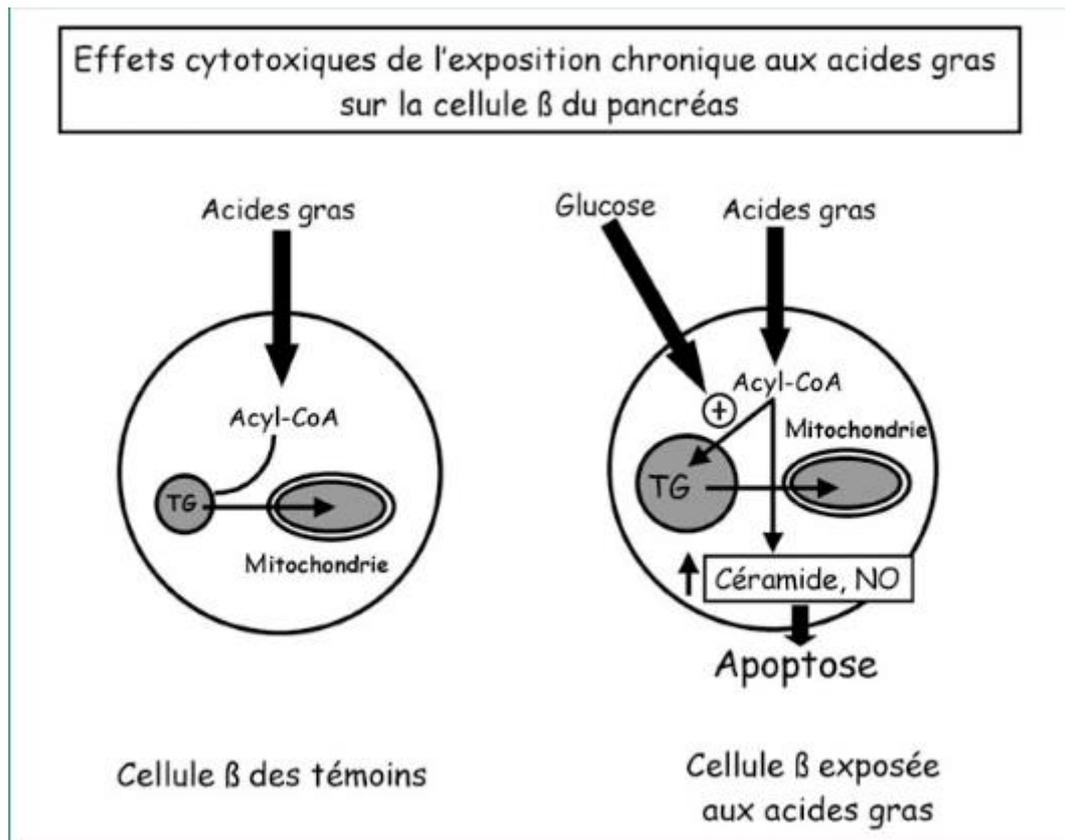


Figure 19 : Effets cytotoxiques de l'exposition chronique aux acides gras sur la cellule  $\beta$  du pancréas (J Girard 2000)

Il existe néanmoins des mécanismes cellulaires capables d'inverser la tendance et de rétablir une certaine activité des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Le but étant d'éviter l'état d'insulino-requérance par destruction totale des cellules  $\beta$ .

Nous voyons donc ici qu'une suralimentation, notamment en lipides, va conduire à une augmentation de la sécrétion d'insuline dans la première phase de l'évolution de la maladie, dans le but de compenser cet excès. Toutefois à long terme, l'accumulation de ces acides gras va avoir l'effet inverse et diminuer la sécrétion d'insuline, allant de l'inhibition de la sécrétion jusqu'à la destruction des cellules  $\beta$ .

## B. La cellule musculaire, principale consommatrice du glucose sanguin

Le tissu musculaire est le premier consommateur de glucose, avec environ 70% du glucose total de l'organisme utilisé. Il est donc évident de s'intéresser à l'insulino-résistance musculaire car c'est en grande partie à cause de cette résistance que les hyperglycémies se multiplient au cours du diabète de type 2. Nous avons vu qu'au niveau moléculaire, la présence d'acides gras en excès est délétère. En effet, on remarque qu'une accumulation de lipides dans le contenu intracellulaire des cellules musculaires serait un précurseur de l'apparition d'une insulino-résistance musculaire : on parle ici de lipotoxicité.

La cellule musculaire va capter les acides gras circulant via le récepteur CD36, et va les oxyder au niveau de la mitochondrie afin de produire l'énergie nécessaire à son fonctionnement.

A l'état pathologique, nous avons pu observer un excès de ces lipides intracellulaires et il a été démontré que l'accumulation de DAG et de céramides dans le compartiment intramyocellulaire va avoir pour effet d'inhiber la phosphorylation d'IRS-1, via l'activation de la PKC, rendant impossible l'activation du récepteur à l'insuline et participant donc à l'insulino-résistance de manière directe<sup>31</sup>.

Il semblerait également que l'accumulation d'acides gras entraînerait des dysfonctionnements du RE et des mitochondries, en diminuant les points de contacts entre ces 2 compartiments. Ces points de contacts, appelés « MAM » seraient impliqués dans la régulation de la synthèse lipidique, dans le signal calcique, dans le contrôle de la biogénèse mitochondriale et dans le transport intracellulaire. Certaines études<sup>32</sup> montrent qu'une altération de ces « MAM » pourrait être un précurseur dans l'apparition du diabète de type 2.

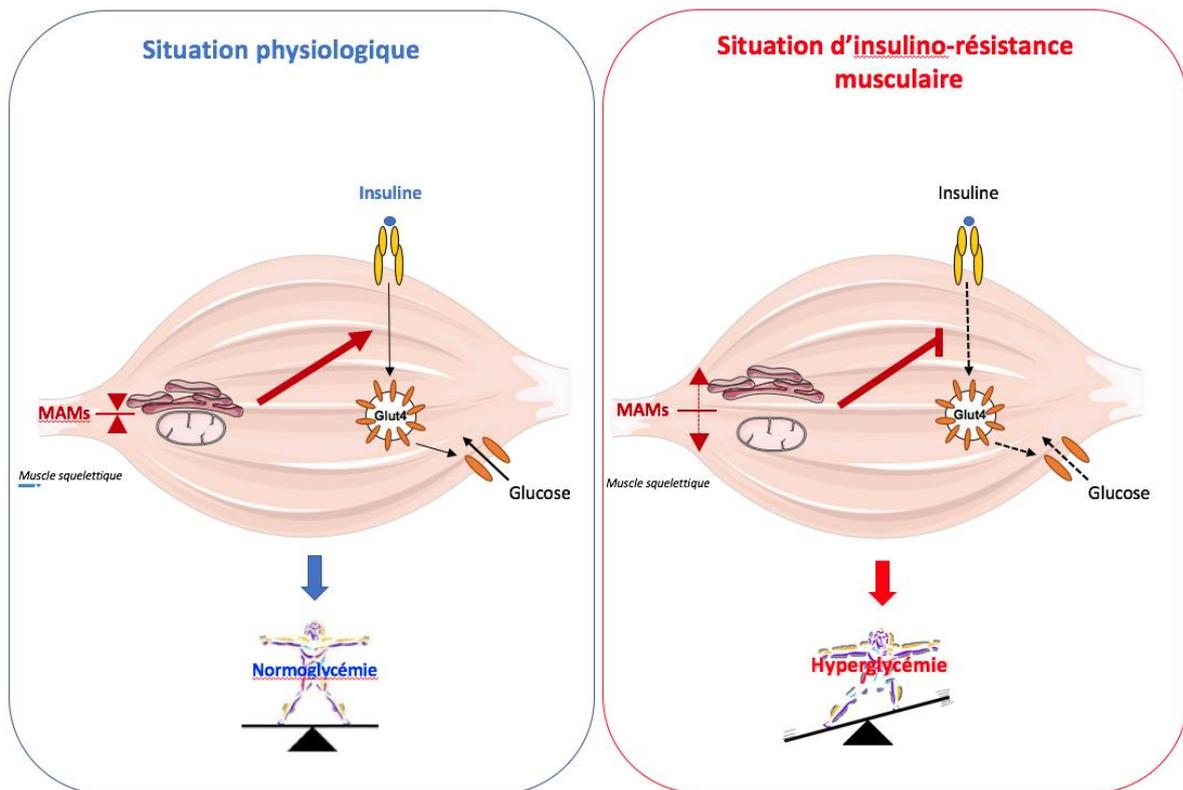


Figure 20 : La perturbation de l'intégrité des membranes du réticulum endoplasmique associée aux mitochondries (E. Tubbs and Coll. 2018)

**Le muscle étant le premier consommateur de glucose, une insulino-résistance musculaire va avoir un fort impact sur la glycémie, caractéristique du diabète de type 2.**

### C. L'insulino-résistance hépatique

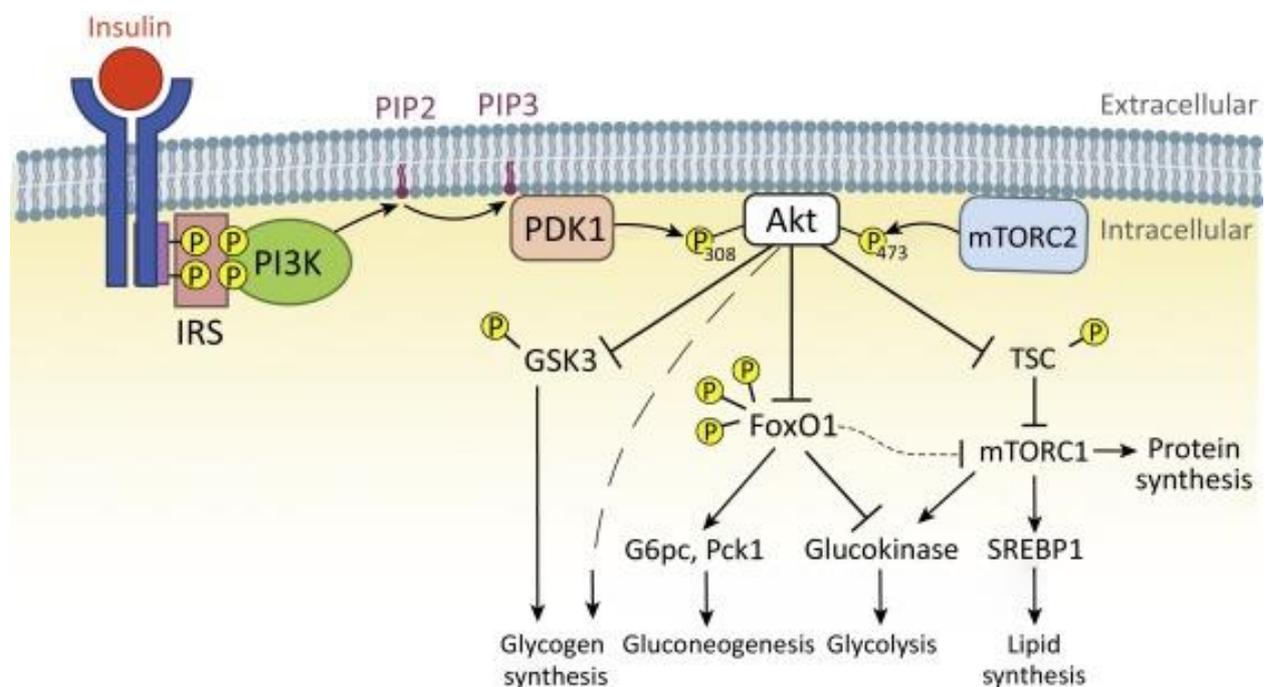
Le foie est un véritable centre métabolique, siège de nombreuses réactions et synthèses de molécules. Nous allons nous intéresser ici uniquement à son rôle dans la gestion du glucose et des lipides, principaux facteurs à l'origine du diabète de type 2.

En effet, l'insuline, agissant au niveau hépatique, va permettre de diminuer la production de glucose hépatique : elle favorise la glycogénèse et inhibe la néoglucogénèse.

Ce rôle important de l'insuline sur ces 2 mécanismes montre qu'une insulino-résistance hépatique sera une des principales causes de l'hyperglycémie chez le diabétique de type 2, dû à un défaut de captation d'une part et d'autre part à une perte d'inhibition des voies productrices de glucose hépatique.

Cette perte d'inhibition s'explique par le fait que l'insuline, via la voie Akt intracellulaire, et l'action sur les voies de signalisation GSK3 $\beta$  et FoxO1, jouait un rôle sur la glycogénolyse et la néoglucogénèse, mais qu'une perte de sensibilité du récepteur va induire une perte d'activité de l'insuline sur la voie du glucose. La voie de la néoglucogénèse va être activée par l'inhibition de FoxO1 via l'Akt, et la glycogénogénèse va être inhibée toujours via l'inhibition de FoxO1.

Cependant, il est important de noter que la voie lipidique n'est pas affectée par cette perte de sensibilité. En effet, la voie de la lipogénèse semble rester active malgré la perte de sensibilité, montrant la sélectivité de certaines voies. Ce maintien de la voie lipidique va entraîner une stéatose hépatique et une hypertriglycéridémie, libérant ainsi dans la circulation un grand nombre d'acides gras. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette sélectivité des voies de signalisation. Il serait probable, qu'en aval de l'activation de la voie Akt, une des voies de signalisation soit défaillante et suractiverait la transcription du gène lipogénique SREBP-1c, activant ainsi la lipogénèse hépatique, alors que le gène FoxO1 est résistant à l'inhibition par l'insuline.



Trends in Endocrinology & Metabolism

Figure 21: Activation de la voie Akt par l'insuline (Titchenell 2017)

Comme évoqué précédemment, un stress au niveau du RE provoquerait également le clivage, et donc l'activation du précurseur SREBP-1c, conduisant ainsi à l'activation de la lipogénèse, ainsi que la synthèse de molécules pro-inflammatoires comme JNK et IKK $\beta$ , accentuant d'avantage l'insulino-résistance.

En parallèle, l'excès d'acides gras non stocké au niveau des adipocytes va en partie se retrouver au niveau hépatique, favorisant la lipotoxicité de ces derniers, majorant l'insulino-résistance.

**Le foie est un acteur majeur dans l'apparition du diabète de type II, car de par sa nature métabolique, il régit bon nombre de réactions, comme la régulation de la synthèse de glucose et de lipides. Néanmoins, ce n'est que depuis quelques années que la notion de lipotoxicité semble prendre autant d'importance dans l'évolution de la maladie, et ceux en montrant l'impact important du tissu adipeux dans l'évolution de la maladie.**

#### D. Insulino-résistance adipocytaire

Pour rappel, le diabète de type 2 est une maladie d'installation lente, en majeure partie liée à une alimentation trop riche et une activité physique réduite.

Nous avons vu qu'un apport de nutriments va engendrer une réponse de l'organisme par le biais de la sécrétion d'insuline. L'insuline va permettre une mise en réserve du glucose au niveau musculaire et hépatique, ainsi que la lipogénèse au niveau adipocytaire et hépatique. Tant que l'équilibre de la balance nutritionnelle est respecté, le corps est capable de répondre à un apport normal de nutriments. Le problème qui se pose dans le cadre du diabète de type 2 est la suralimentation qui va induire un emballement du système et la mise en place d'éléments compensatoires afin de maintenir l'équilibre.

Il est extrêmement complexe de savoir s'il s'agit de l'hyperinsulinémie qui liée à un excès de nutriments, ou une insulino-résistance liée à un excès de ces mêmes nutriments qui est la cause du diabète. En effet, comme nous l'avons vu, l'auto-inhibition de l'insuline et un excès de glucose et de lipides vont induire l'inactivation du récepteur à l'insuline.

Malgré cette absence de consensus, un élément clé de réponse de l'insulino-résistance viendrait en grande partie du tissu adipeux.

En effet, la cellule adipeuse est le siège du stockage des lipides. L'insuline permet la lipogénèse adipocytaire et inhibe la lipolyse, c'est-à-dire la libération d'acides gras dans la circulation.

Nous allons voir que la présence d'acides gras au niveau cellulaire joue un rôle important dans l'insulino-résistance.

Le tissu adipeux est un tissu dit « expandable », c'est-à-dire qu'il est capable à la fois d'augmenter sa capacité cellulaire, et à la fois de se multiplier au cours de la vie. C'est un des premiers mécanismes mis en place par l'organisme afin d'éviter l'accumulation pathologique d'acides gras au niveau cellulaire. C'est ce qui explique qu'une partie des patients obèses ne présentent pas de diabète de type 2, car leur organisme est encore capable de produire des adipocytes. A l'inverse, les patients présentant une dystrophie adipocytaire peuvent présenter un diabète, car ils n'auront pas suffisamment d'adipocytes et il y aura donc une accumulation intra-cellulaire d'acides gras. Cette accumulation va impacter l'insulino-sensibilité des adipocytes, diminuant l'action de l'insuline et favorisant l'accumulation délétère d'acides gras au niveau cytosolique.

Lorsque le tissu adipeux n'est plus capable de stocker les acides gras, il en relargue une petite quantité dans la circulation sanguine sous forme non estérifiées, qui sera ensuite captée par le récepteur membranaire CD36, aboutissant à une lipotoxicité tissulaire :

- Au niveau pancréatique avec une diminution de la synthèse insulinique
- Au niveau musculaire avec une diminution de la captation du glucose
- Au niveau hépatique avec une augmentation de la synthèse de triglycéride, de glucose et une stéatose
- Au niveau vasculaire avec une accumulation de plaque d'athérome
- Au niveau cardiaque avec des dépôts lipidiques

Il a également été admis que le tissu adipeux viscéral avait un rôle bien plus important dans l'insulino-résistance que le tissu adipeux sous-cutané qui aurait quant à lui un rôle plutôt protecteur. Cela s'expliquerait par le fait que les adipocytes viscéraux soient le siège de formation des cytokines pro-inflammatoires qui jouent un rôle important dans l'insulino-résistance, et que l'action de l'insuline soit moins importante sur ces tissus.

En parallèle, les adipocytes vont être capables de synthétiser des molécules compensatrices, permettant d'améliorer l'insulino-sensibilité, dépendante en partie de l'insulinémie. Néanmoins, nous verrons que ces systèmes peuvent arriver à saturation et qu'une fois dépassé, le système s'emballé et une boucle négative s'installe.

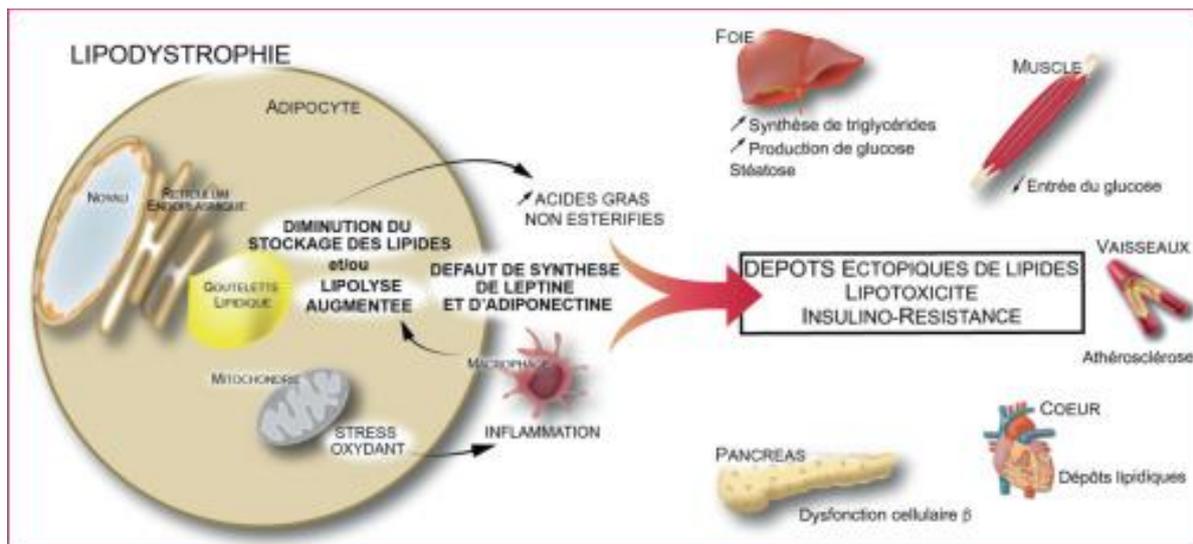


Figure 22 : impact de la lipodystrophie sur les organes cibles du diabète (C. Vigouroux 2019)

## V. Inflammation et cytokine pro-inflammatoire

Depuis plusieurs années, l'impact de l'inflammation sur la mise en place du diabète a été de plus en plus investigué, car cette inflammation semble jouer un rôle important dans l'insulino-sensibilité.

Nous avons vu que le récepteur à l'insuline pouvait être inactivé par des cytokines pro-inflammatoires comme  $IKK\beta$ , et surtout JNK.

Des études<sup>33,34</sup> ont montré que le tissu adipeux des patients obèses notamment, sécrète plusieurs cytokines pro-inflammatoire, mais également des adipokines. Ces molécules inflammatoires ont un impact sur l'insulino-sensibilité, certaines jouant un rôle protecteur, d'autres un rôle néfaste.

### A. Corrélation entre inflammation et syndrome métabolique

La découverte de l'aspect inflammatoire du diabète vient de l'étude du tissu adipeux. En effet, l'importance du tissu adipeux dans l'apparition du diabète était envisagée depuis longtemps, néanmoins la découverte de sa composante inflammatoire est relativement récente<sup>35</sup>.

En effet, une certaine ressemblance avec les macrophages a été observée dans le tissu adipeux, conduisant à la notion de tissu adipeux inflammatoire<sup>36</sup>:

- sécrétion de cytokines
- présence de facteurs de transcription
- présence de gènes codant pour des médiateurs de l'inflammation

Une étude<sup>37</sup> nous montre, que dans le cadre de modèles murins obèses, une présence importante de macrophage se concentrait au niveau adipocytaire. Ces macrophages seraient responsables d'une majeure partie de l'expression du TNF- $\alpha$ , mais également de l'IL-6.

On observe également une élévation faible, mais récurrente, de la CRP<sup>38</sup> chez les patients obèses, conduisant à un profil inflammatoire de bas grade. Des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ , ainsi que l'interleukine-6 vont également être présents à des concentrations basales supérieures à la moyenne.

Il a été démontré que l'IL-6 favorisait la synthèse de la CRP au niveau hépatique<sup>39</sup>, et qu'une augmentation de la CRP doublait la probabilité de l'apparition d'un diabète de type II dans les années à venir<sup>40</sup>.

Des études<sup>41,42</sup> plus récentes mettent également en évidence cette présence macrophagique au niveau d'adipocytes humains.

Les mécanismes aboutissant à l'infiltration du tissu adipeux par des macrophages restent à élucider. Néanmoins certaines hypothèses tendent vers la migration de macrophages venant de la moelle épinière (source 34), mais également dans une surexpression de récepteurs MCP-1 favorisant le recrutement de monocytes circulants<sup>43</sup> chez les sujets en surpoids.

## B. Les adipokines : les régulatrices de l'insulino-sensibilité

Nous avons vu que le tissu adipeux était capable de sécréter des cytokines, appelées « adipokines ». Les adipokines ont particulièrement été étudiées au cours de ces dernières années, car la présence de ces molécules inflammatoires semble jouer un rôle essentiel dans la régulation de certaines étapes du métabolisme.

## 1) *La Leptine : à l'origine de la découverte des adipokines*

Historiquement, la leptine a été la première adipokine clairement identifiée comme étant synthétisée par le tissu adipeux et jouant un rôle dans le diabète de type II. Sa synthèse par le gène *ob*, ainsi que son expression et sa modulation par le taux de masse grasse<sup>44</sup> ont permis de démontrer l'importance du tissu adipeux dans la régulation des phénomènes cellulaires responsable des maladies métaboliques.

La leptine impacte la régulation de la prise alimentaire au niveau du système nerveux, néanmoins il semblerait qu'une relation entre concentration en leptine et inflammation puisse être établie chez le sujet obèse, démontrant également un effet au niveau des tissus périphériques<sup>45</sup>. La leptine semble être capable de contrôler la production de TNF- $\alpha$ , ainsi que l'infiltration macrophagique du tissu adipeux<sup>46</sup>.

Le TNF- $\alpha$ , mais également l'interleukine-6 ne sont pas des adipokines au sens strict du terme car elles peuvent être synthétisées par d'autres tissus.

## 2) *Le TNF- $\alpha$ : un impact indirect de l'obésité*

Pour rappel, nous avons vu qu'au niveau moléculaire, le TNF- $\alpha$  provoquait un découplage au niveau du récepteur à l'insuline, le rendant ainsi inactif par l'intermédiaire de la stimulation de molécules intra-cellulaire comme la JNK ou IKK $\beta$ . Malgré une reconnaissance des effets du TNF- $\alpha$  au niveau du diabète, il semblerait que cette relation entre tissu adipeux et TNF- $\alpha$  soit nuancée.

En effet, une étude<sup>47</sup> nous montre que l'origine tissulaire du TNF- $\alpha$ , via le niveau d'expression des ARNs messagers au niveau viscéral et sous cutané, est équivalente malgré la disparité entre la quantité d'adipocytes sous cutanée et viscérale.

Une autre étude<sup>48</sup> a également mis en avant que les adipocytes venant du tissu abdominal, tissu qui augmente en général dans les cas d'obésité, ne sécrètent qu'assez peu de TNF- $\alpha$ , et que l'expression des ARNs messagers ne varie pas entre la personne mince et obèse.

Néanmoins il a été démontré que la quantité de TNF- $\alpha$  augmentait chez les personnes diabétiques. Cette augmentation pourrait être consécutive à l'élévation d'autres adipokines comme la leptine évoquée précédemment, ainsi que par l'inclusion de macrophage au niveau tissulaire, dont le mécanisme n'est pas encore complètement compris.

### 3) *L'interleukine-6 : une cytokine des maladies métaboliques*

L'interleukine-6 est une cytokine pro-inflammatoire dont l'action inflammatoire a été reconnue, notamment avec son impact hépatique via l'augmentation de la CRP, et ses effets sur l'athérosclérose, sur les fonctions endothéliales et la présence tissulaire des macrophages et monocytes.

Il existe une corrélation entre synthèse augmentée d'IL-6 et obésité, avec une augmentation de concentration pouvant aller jusqu'à 30% chez le sujet obèse<sup>49</sup>. Cette hyper-sécrétion d'IL-6 viendrait essentiellement du tissu adipeux viscéral.

De nouvelles études se sont intéressées à l'impact que pourrait avoir IL-6 sur le diabète de type II, maladie souvent associée à l'obésité. Une analyse cellulaire a montré que l'IL-6, via son récepteur, était capable de stimuler la production de JAK au niveau des cellules. Les JAK seront capables d'activer les facteurs de transcriptions Stats via leurs phosphorylations<sup>50</sup>. Ces phosphorylations vont venir activer par dimérisation les Stats, ce qui aura pour effet de favoriser la transcription de certains gènes des voies de signalisation insulinique.

Ces découvertes étant encore récentes, la compréhension du mécanisme d'action d'IL-6 sur les voies insuliniques reste partielle, néanmoins la composante inflammatoire de cette cytokine semble impacter l'insulino-sensibilité.

#### **C. Le diabète de type II, une composante inflammatoire complexe**

Comme vu précédemment, il est encore difficile de définir l'impact de l'inflammation lié à l'obésité sur l'insulino-résistance car elle est extrêmement complexe et fait intervenir une multitude de molécules, comme les mastocytes, les lymphocytes T, les cellules NKT. Cette activité inflammatoire aboutit à une métaflammation, ou inflammation de bas grade, qui va venir interagir sur les tissus périphériques, et notamment les muscles, le foie, le pancréas, le SNC mais aussi les adipocytes en eux-mêmes. Il est toutefois difficile d'estimer s'il s'agit de l'insulino-résistance qui provoque cette inflammation ou l'inverse initialement. Néanmoins, il paraît évident que l'inflammation vient augmenter l'insulino-résistance au cours de la maladie.

Cette inflammation est due à plusieurs facteurs, notamment la présence d'acides gras libres dans les cellules, soit directement, soit indirectement par le stress cellulaire qu'un excès d'acides gras peut engendrer, entraînant un relargage de molécules toxiques. Ces mécanismes de stress aboutissent à l'activation des voies des kinases JNK, IKK $\beta$ , NF $\kappa$ B, inactivant à la fois le récepteur à l'insuline, mais également en induisant l'expression de gènes pro-inflammatoires.

Une autre étude (Gosh. Et al. 2009) montre qu'un excès de lipide alimentaire va générer le passage de lipopolysaccharides. Ces LPS vont venir activer l'inflammation via le lipide A, provoquant la sécrétion par les cellules adipocytaires et pré-adipocytaires de cytokines pro-inflammatoires. Cette sécrétion vient de la fixation de ces lipides sur le TLR4.

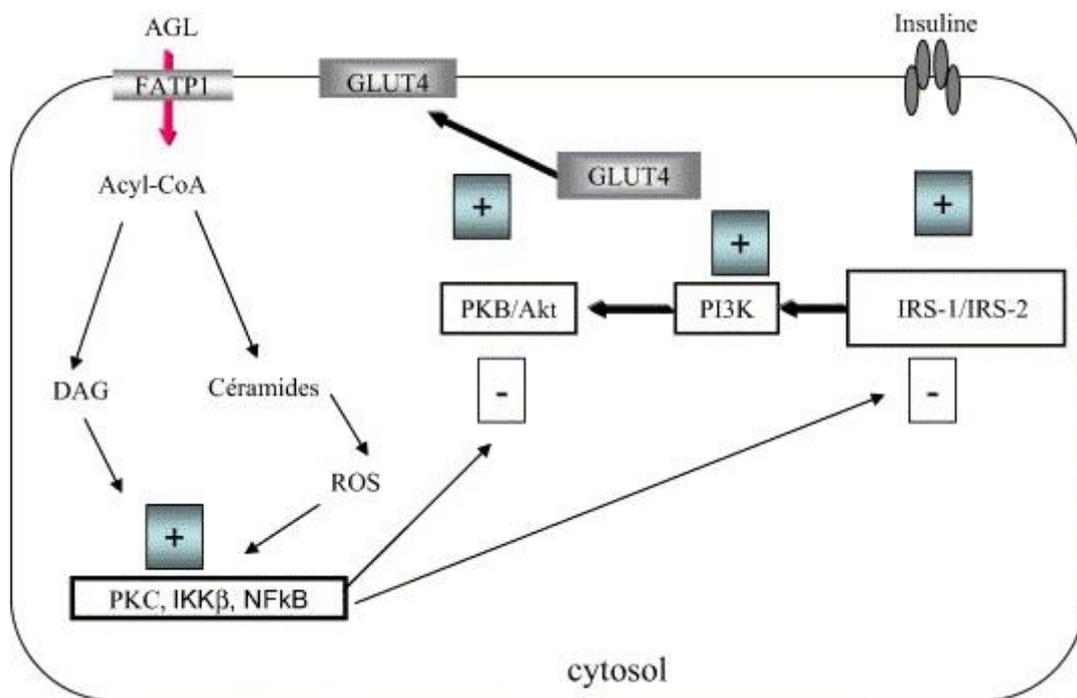


Figure 23 : Lipotoxicité et insulino-résistance (C Magnan, 2006)

Récemment, d'autres études<sup>51</sup> se sont intéressées au rôle de l'intestin dans cette inflammation. En effet l'intestin est un véritable organe de l'immunité innée et adaptative, ce qui a poussé les chercheurs à s'intéresser à son rôle éventuel dans cette inflammation de bas grade. Il a été montré que la flore intestinale du sujet obèse était modifiée par rapport à celle d'un sujet sain. Il semblerait qu'un excès de nutriments aboutirait à une augmentation de la perméabilité de l'intestin, ce qui faciliterait le passage d'endotoxines bactériennes,

augmentant la sécrétion de molécules inflammatoires, et diminuant la sensibilité des entérocytes à l'insuline. Ces mécanismes dépendent également de la présence accrue de LPS.

Il est également important de noter que, parmi toutes ces molécules inflammatoires, certaines semblent jouer à la fois un rôle favorisant l'insulino-résistance, mais également un rôle d'insulino-sensibilisateur. C'est le cas d'IL-6, que nous redévelopperons ultérieurement, qui peut avoir plusieurs origines tissulaires, et dont les effets varient en fonction du type de tissus.

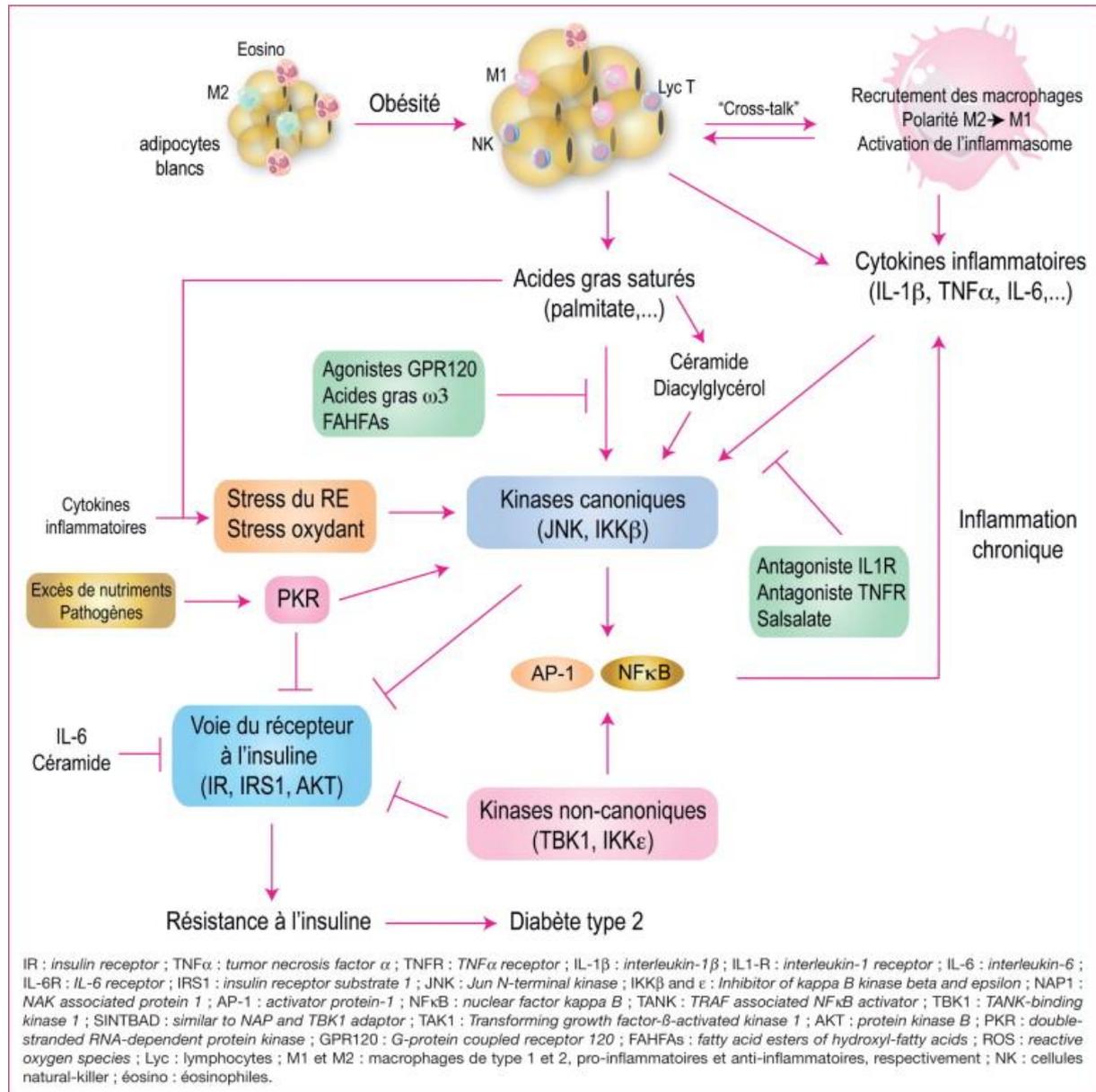


Figure 24 : Mécanisme de l'inflammation induite par les lipides (N. Dali-Youcef, 2015)

## **Conclusion insulino-résistance :**

**Le diabète de type II, naturellement associée à une pathologie du « sucre », se met en place via à la fois la perte d'efficacité de l'insuline, ainsi qu'une insulino-résistance tissulaire. Cette insulino-résistance est extrêmement complexe car elle dépend de bons nombres de facteurs : métaboliques, hormonaux, inflammatoire et ce à différentes échelles (moléculaires, cellulaires et tissulaires). Nous avons vu que les principaux tissus concernés par les mécanismes d'insulino-résistances sont :**

- Le muscle, principal consommateur du glucose sanguin, de par son importance tissulaire quantitativement élevée.**
- Le foie, véritable plaque tournante métabolique, modifiant les concentrations en glucose et acides gras afin d'apporter l'énergie suffisante au bon fonctionnement des réactions cellulaires.**
- Le tissu adipeux, qui est de plus en plus au centre des investigations, de par sa nature sécrétrice de molécules pro-inflammatoires responsable des niveaux d'insulino-sensibilité tissulaire.**

**Malgré de nombreuses études, le diabète de type II fait régulièrement l'objet de nouvelles découvertes visant à améliorer la compréhension de cette maladie, maladie qui figure parmi les plus surveillées par l'OMS.**

**Néanmoins l'instauration du diabète de type II est relativement lente, malgré une prévalence chez des gens de plus en plus jeunes, et ce parce que l'organisme est capable de freiner la propagation de la maladie naturellement. Dans notre développement, nous ne nous intéresserons pas à la prise en charge médicamenteuse du diabète de type II car le but de cette thèse est de démontrer qu'il pourrait être possible d'envisager des thérapeutiques non médicamenteuses dans la prise en charge du diabète de type II. Nous verrons pourquoi le sport fait partie des recommandations quotidiennes des politiques de santé, notamment dans le diabète de type II, à la fois en prévention mais également en curatif.**

# PARTIE 3 : Le sport, un des enjeux majeurs de santé dans la prise en charge précoce du diabète de type II

## I. Le sport, enjeu majeur de santé

### A. Généralités sur le sport

#### 1) *Un peu d'histoire*

L'impact du sport sur la santé est reconnu depuis l'Antiquité grecque. Hippocrate abordait déjà dans ses écrits « Les régimes » que le corps doit, pour son bon fonctionnement, trouver un équilibre « entre la force que l'on dépense et celle que l'on absorbe ».

Plus tard, Aristote reprend les études d'Hippocrate, en mettant en avant la notion de « juste mesure », et la prescription de sport pour améliorer la santé, tout en diminuant les excès.

On notera également l'impact de la pensée de Galien, médecin du II siècle avant J.C, qui observa que la pratique d'un sport trop intensif pouvait nuire à l'état de santé du patient et préconisait que la pratique sportive soit déterminée sur l'avis d'un médecin, en se basant sur la composition de la personne, tout en mettant en avant la pratique de la gymnastique dans la vie courante.

Ces notions peuvent être interprétées comme les premiers conseils sur les règles hygiéno-diététiques dans le but de maintenir un équilibre mental et physique chez l'Homme, et resteront des références jusqu'à la Renaissance qui verra naître de nouvelles théories.

Malgré l'évolution de la médecine, et la remise en question des théories d'Hippocrate et de Galien, notamment en termes de physiologie et d'anatomie, la notion d'activité sportive comme protecteur de la santé résistera aux nouvelles pensées de médecine.

En effet, avec la découverte des notions de glycogène hépatique par Claude Bernard dans les années 1850 et leur utilisation par les muscles afin de permettre la contraction musculaire

que l'on recommence à parler du sport comme outil thérapeutique. Puis au fil des années, les découvertes scientifiques et médicales vont permettre une meilleure compréhension de l'organisme dans sa globalité, et ainsi permettre l'étude du rôle de l'activité physique, notamment sur les grandes pathologies métaboliques que sont les maladies cardiovasculaires, le diabète de type II, l'obésité, certains cancers et la dépression nerveuse. On parle alors d'hygiénisme, mettant ainsi en avant le rôle positif d'une hygiène de vie équilibrée, associant sport et nutrition adaptée.

Un pionnier de l'hygiénisme n'est autre que Fernand Lagrange qui développera la notion de « sport-santé » dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, en préconisant une pratique équilibrée et aérée du sport, permettant ainsi la publication de plusieurs écrits sur le rôle hygiénique de la pratique sportive.

Dès la fin des années 30 et surtout pendant la période après-guerre, les États-Unis, via leur système scolaire et notamment grâce à une pratique sportive universitaire importante, vont devenir un des pays avant-gardistes de la recherche médicale et sportive. Certaines universités comme Harvard vont poser les bases qui serviront plus tard à intégrer la pratique sportive au quotidien, notamment à l'école.

Aujourd'hui plus que jamais, le sport prend une place importante dans l'accompagnement de la prise en charge de certaines pathologies chroniques, et notamment dans celle du diabète de type II.

## 2) *Définition de l'activité physique*

On définit l'activité physique comme la résultante de tout mouvement du corps engendré par les muscles squelettiques, aboutissant à une dépense énergétique supérieure à la dépense énergétique de l'état de repos<sup>52</sup>. Il faut également mettre en corrélation l'activité physique avec l'état physiologique du patient, c'est-à-dire sa condition physique ainsi que son aptitude physique à réaliser l'activité, faisant à la fois intervenir sa prédisposition génétique et son niveau d'activité physique.

La définition de l'activité physique englobe bien plus que le sport ou même les loisirs, car elle concerne également les mouvements volontaires du quotidien.

La définition de l'activité physique englobe non seulement les activités sportives, qui reste la principale source d'activité physique. Toutefois les activités liées au travail et les moyens de s'y rendre représentent également une part importante, souvent sous-estimée, de l'activité physique.

La première source d'activité physique est la pratique de sport, quel que soit le niveau de l'individu, et indépendamment de son intensité, c'est-à-dire soit à haut niveau de performances (règles, enjeux, compétition), mais également dans le cadre de loisir, comme la promenade, le yoga.

La deuxième source importante d'activité physique vient du milieu professionnel, et sera très variable en fonction des individus. En effet, la dépense énergétique ne sera pas la même en fonction de son niveau de mobilité musculaire, ni des besoins énergétiques nécessaires lors de la réalisation du travail. On peut prendre l'exemple de la dépense énergétique d'une personne assise toute la journée qui sera moindre que celle d'une personne qui reste debout, ou de quelqu'un qui porte des charges importantes.

On peut associer à l'activité professionnelle une sous partie qui est liée aux moyens de transports afin de se rendre sur son lieu de travail : marche à pied, vélo, transport en commun, voiture, etc. Il est important de noter que l'apparition des véhicules motorisés a grandement diminué cette dépense énergétique au cours de la deuxième partie du XXème siècle.

La dernière source d'activité physique est celle associée aux tâches domestiques, qui peut paraître minoritaire mais reste néanmoins pour cette catégorie de personnes, qui ne pratiquent pas de sport, la seule source d'activité physique quotidienne : repas, ménage, toilette.

L'évolution de la société et les nouvelles technologies visant à réduire au maximum les contraintes physiques, aboutissent à une diminution importante de l'activité physique quotidienne, faisant des maladies métaboliques liées à la sédentarité une des principales sources de dépenses de santé dans le monde.

### 3) *Mesure de l'activité physique*

L'OMS a défini l'activité physique hebdomadaire nécessaire à un bon état de santé en 2010, rapportant ces recommandations à 150 minutes d'activité modérée à intense, fractionnée ou non dans la semaine.

Une étude menée en 2003<sup>53</sup>, se basant sur un seul critère : la pratique d'une activité physique modérée à hauteur d'une heure et demie par semaine a abouti des résultats significatifs, car sur les 3000 personnes interrogées, environ 46% de ces personnes ont répondu ne pas respecter ces recommandations. Ils ont donc été ainsi classés comme inactifs, en se basant sur ce seul critère.

L'étude a été poursuivie avec un questionnaire plus poussé, révélant des résultats similaires entre actifs et inactifs, ainsi que la prévalence de comorbidités accrues, notamment les risques cardio-vasculaires, obésité, diabète de type II et hypertension.

Environ 20% des hommes et 30% des femmes selon l'OMS ne remplissent pas le niveau minimum d'activité physique hebdomadaire, et sont ainsi classés dans la catégorie « inactifs ». Il faut néanmoins nuancer ce terme, car il y a un écart entre la sédentarité pure et un manque d'activité physique suffisant pour maintenir un bon état de santé.

L'inactivité physique augmente également selon les pays, étant plus forte dans les pays dits « développés », notamment avec la facilité d'accès aux transports motorisés. Ainsi qu'avec l'âge, montrant que l'inactivité physique touche plus d'une personne âgée sur deux.

L'activité physique sera mesurée en « METs », avec pour référence 1MET= état métabolique de base au repos. On pourra définir par exemple les activités sédentaires, comme le temps passé allongé (éveillé), assis, à lire, à regarder un écran, correspondant à une activité physique inférieure à 1,5METs. Parfois seul le temps passé devant les écrans fera office d'indicateur de sédentarité, tellement ce temps a pris une place importante au cours des dernières décennies. Il est important de noter que cette mesure de la sédentarité ne pourra pas à elle seule définir le niveau d'activité physique, car elle est compatible avec une activité physique en parallèle. Il est en effet tout à fait possible de travailler assis dans un bureau et

pendant son temps libre pratiquer une activité physique suffisante pour arriver à un état de bonne santé.

A titre d'information complémentaire, certaines études vont quant à elle mesurer l'activité physique en mesurant la VO<sub>2</sub> max, correspondant à la capacité cardio-respiratoire maximale lors de l'exercice, ou encore la fréquence cardiaque (Fc) max.

L'activité physique se définit donc généralement en MET, représentant une mesure de l'activité au repos, multiplié par un facteur qui évalue le niveau d'activité physique. On parlera d'activité physique de très faible intensité pour une activité inférieure à 1,5METs, d'une activité de faible intensité pour une valeur de 3METs ou moins, d'intensité moyenne pour une activité physique allant de 3 à 6METs, et enfin d'une activité physique de forte intensité si elle dépasse les 6METs<sup>54</sup>.

En effet, le niveau d'activité physique peut être de différente nature, de durée et d'intensité variable, selon une fréquence hebdomadaire et un contexte environnementale fluctuant. La mesure des effets sur la santé de l'activité physique dépendra également des paramètres que l'on cherche à mesurer : impact sur le système cardio-vasculaire, respiratoire, métabolique, donnant ainsi pour une dépense énergétique similaire des résultats différents.

#### 4) *Les différents types d'activité physique*

Nous avons vu qu'une activité physique pouvait se définir par un grand nombre de variable, néanmoins cette dernière pourra être classifiée selon 3 grandes catégories :

- L'activité physique de type aérobie, représentée en général par des exercices dits « d'endurance ». On y retrouve les sports d'intensité moyenne, favorisant le développement du système cardio-vasculaire, via un effort sur des durées moyennes à longue. Il s'agit par exemple du cyclisme (hors vélo de piste), la course (hors sprint), natation, etc. L'activité physique aérobie est généralement comprise entre 3 et 6METs, voir moins s'il s'agit de marche douce. Elle est de durée moyenne à longue (1h et +), et se pratique en général une à deux fois par semaine.
- L'activité physique de type anaérobie, représentée en général par des exercices dit « intense », favorisant le développement de la force et de la masse musculaire, mais également le système cardio-vasculaire, via une élévation importante de la fréquence cardiaque et de la capacité ventilatoire. On y retrouve les sports de force

comme la musculation, mais également les sports type cross training, sport collectif, sports explosifs type sprint, où la force n'est pas la seule composante développée mais également le système cardio-respiratoire. Elle est généralement catégorisée par un ratio MET supérieur à 6, et est en général de courte durée (quelques sec/min, jusqu'à une heure et + chez les sportifs de haut niveau).

- L'activité physique douce, dits de « souplesse », favorisant les mouvements simples et les étirements. Elle met assez peu en activité le métabolisme et dépassera rarement les 3METs. Son but est généralement associé à la relaxation et au bien-être. Elle se pratique essentiellement à l'intérieur, avec une durée d'activité de 30 à 60min, plusieurs fois par semaine.

Les recommandations sur l'activité physique ont changé sur les 40 dernières années, avec pour minima dans les années 80, une activité physique intense, d'au moins 20 minutes 3 fois par semaine. Ce minima a été revu dans les années 90 car trop axé sur les performances physiques, ce qui excluait une trop grande partie de la population. En effet, un individu reste en moyenne éveillé une quinzaine d'heure par jour, et le temps passé à faire une activité physique intense ne représentait qu'1% du temps éveillé de la personne. Les recommandations ont commencé à inclure l'activité modérée, avec un fractionnement plus important de l'activité physique, représentant cette fois que 3 à 5% du temps éveillé. Une personne moyenne passera plus de la moitié de son temps assise, dont près de 35% au cause d'activités non liées à une activité physique (transport, travail, etc). Il a donc été admis que le déplacement sur le lieu de travail et pendant avait une importance notable sur le temps passé de manière active.

A l'heure actuelle, la mesure de l'activité physique n'est prise en compte que lorsqu'elle est d'une intensité modérée et d'une durée supérieure à 10 minutes.

Quoi qu'il en soit, la promotion du sport en santé publique reste un élément principal dans la prise en charge à la fois préventive, mais également curative de nombreuses pathologies « métaboliques », et dans cette perspective d'évolution, elle se veut de plus en plus personnalisable pour s'adapter au plus grand nombre. Toutefois, il faut prendre en compte à la fois l'état physiologique du patient, mais également son environnement, son cadre social, afin de l'adapter au mieux à son rythme de vie.

## 5) *Impact de l'inactivité physique dans l'apparition du diabète de type II*

Nous avons déjà vu que la place du sport comme facteur de bonne santé était connue depuis l'antiquité, et qu'au fil de l'évolution de la médecine cette place n'a fait que se renforcer. Si la pratique d'une activité physique présente des bénéfices sur l'état de santé général des patients, l'inactivité a également de impacts importants sur l'apparition de différentes maladies, et notamment dans le cadre du diabète de type II et les complications associées. En 2009, selon l'OMS, l'inactivité physique serait responsable dans 30% des cas de l'apparition du diabète de type II, ainsi que de nombreuses autres pathologies comme les pathologies cardiaques, certains cancers, figurant ainsi en 4<sup>ème</sup> position des causes de décès dans le monde lié à la santé.

Une étude<sup>55</sup> a été réalisée sur différents types de personnes afin de montrer les bénéfices d'une augmentation de l'activité physique, se basant sur des critères physiologiques mesurables (tension, glycémie, motricité etc.), mais également mental (stress, estime de soi). L'étude vise à mesurer les bénéfices obtenus chez les personnes, représentée par une courbe « dose-réponse » chez des personnes sédentaires (A), des personnes modérément actives (B), et des personnes actives (C).

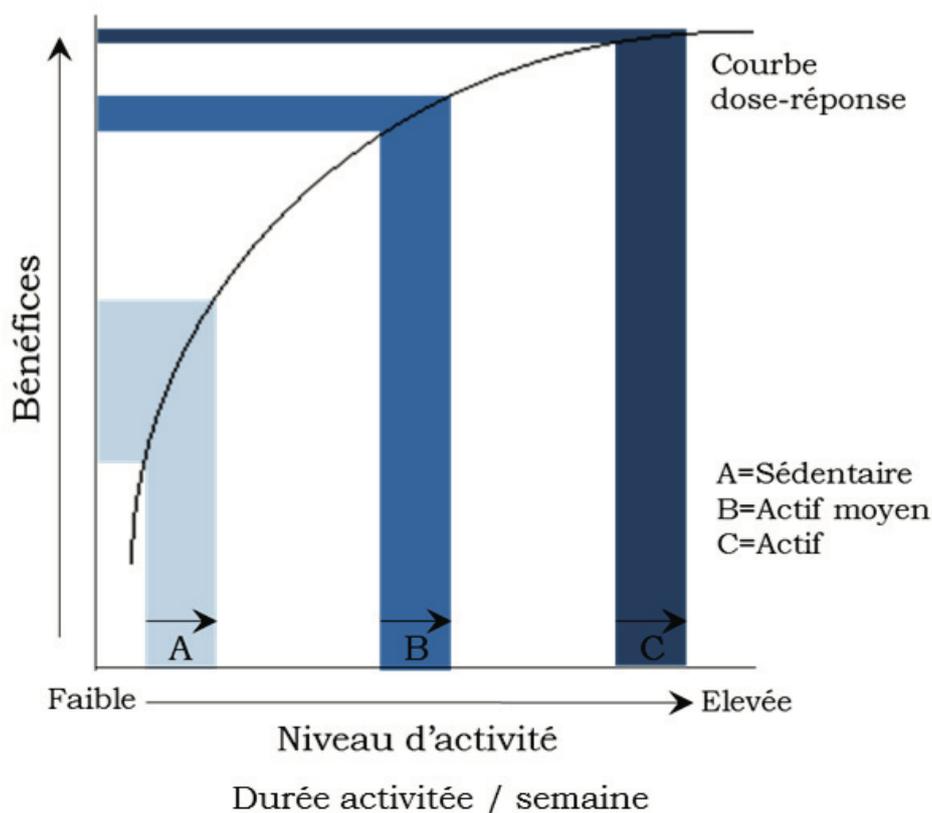


Figure 25 : Courbe « dose-réponse » entre activité physique et bénéfices pour la santé (L. Grélot 2016)

Cette courbe permet de démontrer que, peu importe le niveau d'activité physique initial, une pratique sportive aura un effet bénéfique pour la santé. Toutefois, on remarque que plus la personne est inactive au départ, plus les bénéfices pour la santé sont importants. En effet, cette étude nous montre que chez une personne sédentaire, la pratique d'une activité physique même de faible intensité présentera un gain bénéfique pour la santé, et ce gain aura un impact plus important sur son état de santé que chez une personne déjà active. Il faut toutefois noter que malgré cette amélioration de l'état de santé, cela ne suffira pas forcément à une personne sédentaire pour se trouver dans les normes des recommandations de santé publique.

En 2015, une méta-analyse<sup>56</sup> de plus de 40 études s'est intéressée aux effets de la sédentarité, indépendamment d'une pratique d'activité physique, sur l'apparition de certaines pathologies métaboliques, montrant une augmentation significative de risque de surcharge pondérale ainsi que de diabète de type II. Certaines de ces études montraient des

augmentations de plus de 90% de risques de développer un diabète de type II chez des personnes ayant un état sédentaire important contrairement à un état sédentaire faible.

**En résumé, c'est à la fois la pratique d'une activité physique suffisante, d'intensité modérée à forte, associée à une sédentarité faible (temps assis faible notamment) qui présentera le plus de bénéfices pour la santé de la personne ainsi qu'un faible taux d'apparition de pathologies « métaboliques ». On remarquera une synergie entre activité et sédentarité, qui, lorsqu'elles vont dans le sens d'une dépense énergétique régulière, auront un rôle protecteur, mais qui, lorsqu'elles vont dans le sens d'une dépense énergétique faible et inconstante, auront un rôle délétère sur la santé.**

#### 6) *Relation positive entre activité physique et diabète de type 2*

Nous avons vu que le mode de vie occidental ainsi que la sédentarité associée augmentaient de manière significative la prévalence d'apparition du diabète de type 2. Plusieurs études ont été réalisées afin de démontrer le bénéfice de la pratique sportive dans la prise en charge du diabète, que ce soit au niveau préventif, mais également au niveau curatif.

##### a) *Étude sport versus médicament*

En premier lieu, une étude<sup>57</sup> multicentrique randomisée, réalisée aux Etats Unis par le Diabete Prevention Program, a comparé, chez des personnes intolérantes au glucose, les effets sur l'apparition du diabète de type 2 d'une prise en charge par une activité physique seule versus l'utilisation de la Metformine, médicament de première intention dans la prise en charge du diabète de type 2.

Le groupe « activité physique » se caractérise par un changement du mode de vie, avec un encadrement personnalisé, une activité physique d'au moins 150 min hebdomadaire et un objectif de perte de poids d'environ 7% de la masse corporelle.

Le groupe Metformine est composé de personnes qui suivent un traitement médicamenteux par Metformine, sans accompagnement, ni mesures hygiéno-diététiques spécifiques.

Le dernier groupe est un groupe témoin, non traité par Metformine et n'ayant aucun suivi particulier.

Le bilan après 3 ans et 3 mois donne des résultats très intéressants sur l'apparition d'un diabète de type 2 dans les différents groupes. En effet, l'ajout de Metformine va permettre de diminuer d'environ 30% le risque de survenue d'un diabète de type 2 par rapport au groupe témoin. Les résultats sont encore plus impressionnants pour le groupe avec une prise en charge personnalisée, avec des règles hygiéno-diététiques adaptées, sans ajouts de médicaments, qui diminue de 58% le risque de survenue d'un diabète de type 2, indépendamment du sexe, de l'origine ethnique et de l'âge du patient.

Cette étude démontre nettement que l'utilisation systématique d'un traitement médicamenteux en première intention n'est pas forcément la seule solution à envisager, et rappelle l'importance des règles hygiéno-diététiques.

#### *b) Méta analyses et disparité des résultats*

Une étude, réalisée en Chine pendant 6 ans sur 530 personnes par la Da Qing Study, a cherché à mesurer l'efficacité de l'activité physique seule ou en association avec une diététique adaptée.

Cette étude se divise en 4 groupes :

- Un groupe contrôle sans éducation spécifique dans la prise en charge du diabète ;
- Un groupe diététique, avec des cours d'éducation sur l'alimentation une fois par semaine le 1<sup>er</sup> mois, puis 1 fois par mois les 3 mois suivants, puis 1 fois tous les 3 mois le reste du temps. Leur objectif diététique était de rester dans une fourchette d'apport glucidique d'environ 55% à 65% de leur apport calorique journalier ainsi qu'un maintien de l'IMC inférieur à 25 ;
- Un groupe activité physique seul, avec une augmentation de l'activité physique journalière régulière, en adéquation avec les comorbidités associée ;
- Un groupe réunissant à la fois l'activité physique et l'éducation diététique.

Les résultats nous permettent de constater que le premier groupe présente un faible impact sur le diabète de type 2, alors que le 2<sup>ème</sup> groupe voit l'incidence du diabète diminuer de 31%, de 46% dans le groupe activité physique seule, et de 42% dans le groupe activité physique et diététique.

Cette étude met également en évidence que la diététique et l'activité physique, seule ou en association, ont un effet bénéfique sur l'incidence du diabète de type 2. Cela nous montre également que les effets du sport et de l'alimentation équilibrée ne semblent pas être additifs et que le sport seul semble plus efficace sur l'incidence du diabète de type 2. Les effets bénéfiques du sport semblent également mesurables 20 ans après, ce qui démontre clairement l'intérêt d'inclure la pratique sportive sur le long terme.

Il faut néanmoins se poser la question des résultats « moyens » concernant le groupe « exercice et diététique ». En effet, l'étude ne nous dit pas si l'accumulation de l'aspect diététique et sportif n'a pas possiblement découragé les patients à terme.

En second lieu, une grande méta-analyse, réalisée par Boulé et al. publiée en 2001<sup>58</sup>, a cherché à répondre à cette question. Pour cela, elle a commencé en ne retenant que des études contrôlées réalisées chez des patients diabétiques de type 2, en ne retenant pas les intolérances au glucose. Concernant la durée minimale de l'étude, il a été décidé que celle-ci serait d'au minimum 8 semaines d'activité physique, afin que les effets éventuels du programme sur le taux d'HbA1c soient objectifs.

Dans cette méta-analyse, il fallait un programme d'activité physique bien défini avec le type d'activités, l'intensité, la fréquence et la durée, et que ces éléments soient confirmés par un observateur et/ou un relevé des exercices régulièrement. C'est-à-dire que les études ajoutant de simples recommandations d'augmenter l'activité physique sans suivi n'ont pas été retenues, ainsi que les études faisant intervenir des médicaments.

Au départ, il y avait environ 2700 études présélectionnées, une fois les critères, précédemment cités, appliqués, seulement 14 études ont été retenues :

- 12 études en condition aérobie testant l'entraînement en endurance
- 2 études comportant un entraînement en résistance

Les 14 études de cette méta-analyse comportent en tout 504 patients diabétiques de type 2.

Dans cette méta-analyse, il est observé une diminution significative du taux moyen d'HbA1c par rapport au groupe contrôle : on passe de 8,31 % à 7,65 % ce qui correspond à une diminution moyenne de 0,66 %,  $p < 0,001$ ).

Toutefois, on remarque que la baisse de poids est très modérée allant de 83,02 kg à 82,48 kg ce qui n'est pas significatif.

Cependant, il faut nuancer ces résultats, car d'une manière générale, les différentes études, quelle que soit leur durée et le type d'exercice physique, fournissent des résultats discordants.

En effet, dans la majeure partie des cas, on a une amélioration du taux d'HbA1c qui est diminuée dans des études de 6 semaines, 8 semaines, 10 semaines, 12 semaines ou 13 semaines, voire même pour les études plus longues, d'une durée de 5 mois et allant jusqu'à 1 an. Toutefois, on retrouve aussi l'absence de modification du taux d'HbA1c dans des études pourtant de durée comparable, de 8 semaines ou 12-14 semaines, ou plus longues, de 3 mois ou 1 an.

Généralement, les limites de ces études viennent du fait que les protocoles et les personnes (participants et accompagnants) sont différents, aboutissant parfois à des résultats contradictoires à ce qui aurait pu être initialement prévu.

La pratique d'une activité sportive reste néanmoins corrélée à la diminution du risque de déclarer un diabète de type II, à une dégradation plus lente voire une amélioration du métabolisme de la plupart des patients.

Le muscle étant la principale unité motrice permettant les mouvements, il est donc intéressant de se concentrer sur la composition de ce tissu afin de comprendre la manière dont le sport va ralentir l'apparition ou le développement du diabète de type 2.

## II. Le muscle, acteur moteur et métabolique de l'organisme

### A. Définition

Le muscle est un organe, composé de tissus mous, dans lequel se retrouvent le tissu musculaire, le tissu conjonctif et les vaisseaux sanguins nécessaires à son irrigation. Chez un adulte de sexe masculin, il représente environ 40% du poids de l'individu, et est responsable de la capacité motrice du corps. Il existe 3 sous types de tissu musculaire : le muscle squelettique, le muscle cardiaque et le muscle lisse.

Le tissu cardiaque et le tissu musculaire lisse se contractent indépendamment de la volonté et ont donc des mouvements qualifiés involontaires. Nous allons donc uniquement nous intéresser au tissu musculaire squelettique, essentiel dans la pratique sportive et jouant un rôle majeur dans l'évolution du diabète de type II.

#### 1) *Composition anatomique du muscle*

Le tissu musculaire est composé d'unités motrices, appelées « myocytes ». Ce sont des cellules, qui, grâce à leur propriété élastique et contractile, vont permettre de générer un mouvement et une force permettant le déplacement d'une ou de plusieurs parties du corps, sous l'impulsion volontaire du système nerveux. Les myocytes sont organisés en fibres musculaires, représentant des unités motrices permettant un mouvement, mais également un maintien de la posture.

Les myocytes sont composés de filaments protéiques : l'actine et la myosine. Ces 2 protéines vont, grâce à des interconnexions, glissées l'une par rapport à l'autre, et permettre ainsi la contraction musculaire et donc le mouvement. L'actine et la myosine sont regroupées en « amas », formant des sarcomères.

On retrouvera essentiellement deux types de fibres musculaires :

- Les fibres musculaires de type I, dites fibres à contraction lente. Ces fibres sont souvent localisées proche d'une zone richement vascularisée, car elles sont très consommatrices d'oxygène, principalement lors d'activités dites « aérobiques ». Elles peuvent donc se contracter longtemps mais avec une intensité assez faible.

On les retrouve essentiellement dans les muscles assurant le maintien de la posture, tel que les lombaires, les abdominaux, les quadriceps

- Les fibres musculaires de type II, dites fibres à contraction rapide. On retrouve au sein de ces fibres de type II, des sous types de fibres (IIa, IIb, IIx) qui diffèrent par leur force générée et leur vitesse de contraction. Néanmoins, ces fibres ont pour caractéristique de se contracter rapidement et de manière intense, mais pour des durées courtes (quelques secondes à quelques minutes). Elles sont plutôt actives lors d'exercices anaérobies, comme la musculation, le sprint etc. Ces fibres sont responsables essentiellement de la force musculaire, et seront sujettes au développement musculaire tel que les dorsaux, biceps/triceps brachial

Il est important de noter que ces 2 types de fibres ne travaillent jamais l'une sans l'autre. Cependant, certains types d'exercices favorisent plutôt l'utilisation d'un type de fibre par rapport l'autre.

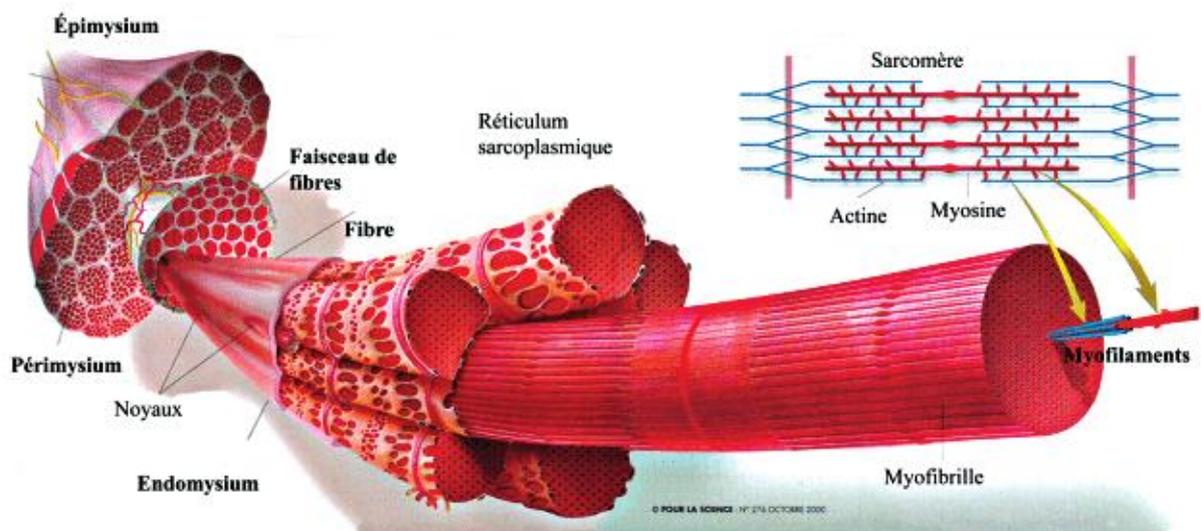


Figure 26 : Organisation générale du muscle (Anne Listrat, Benedicte Lebrat 2015)

## 2) La contraction musculaire

Le muscle va permettre le maintien de la posture mais également la locomotion du corps grâce à ses propriétés contractiles, élastiques et excitables.

Plus précisément, ce sont les sarcomères, composés de filaments d'actine et de myosine, qui vont permettre la contraction musculaire, sous l'impulsion de l'influx nerveux.

a) *L'actine et la myosine*

La contraction musculaire est la résultante du déplacement des myofibrilles au sein des myocytes. Pour se faire, la cellule musculaire va recruter 2 protéines : l'actine et la myosine.

La myosine est une protéine, existant sous plusieurs « types », responsable du mouvement intracellulaire. On trouve par exemple la myosine de type I, responsable du transport des vésicules, de microfilaments vers la membrane cellulaire, et la myosine de type II, qui est responsable de la contraction musculaire. Il existe également des isoformes de myosine de type II selon le type de fibres musculaires (I, IIa, IIb). Elles présentent en général un site pour hydrolyser une molécule d'ATP.

L'actine est également une protéine, existant sous plusieurs formes, comme l'actine G (globulaire) et l'actine F (filamenteuse). L'actine G possède un site de fixation à un ion calcium ou magnésium, ainsi qu'un site de fixation à l'ATP. La fixation de l'ATP sur l'actine G va permettre le regroupement de ces dernières afin de former un filament d'actine.

b) *L'unité motrice*

A l'état stable, la myosine est liée à de l'ADP et à un phosphate inorganique (Pi). Au repos, une protéine, la troponine C, va inhiber l'interaction entre la myosine et l'actine.

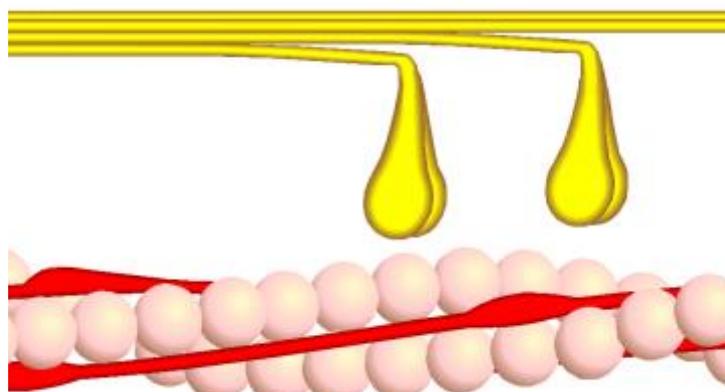


Figure 27 : Filament d'actine et myosine au repos (Moralapostel 2004)

Cette inhibition va être levée par la présence de calcium, permettant de changer la conformation de la troponine C et ainsi libérer les sites de fixation entre l'actine et la myosine.

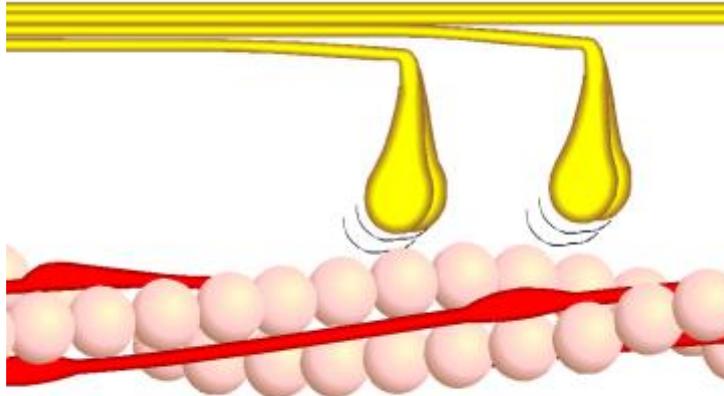
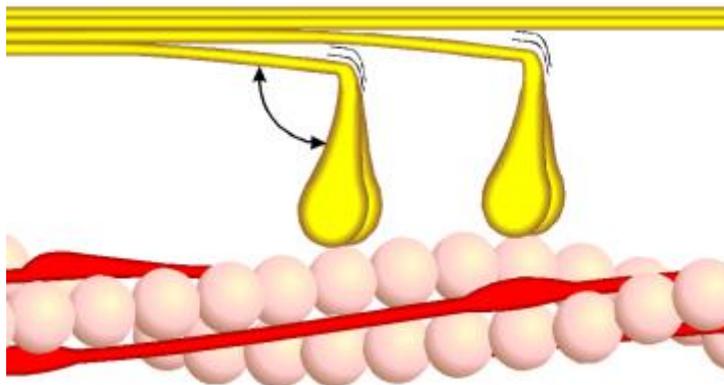


Figure 28 : Filament d'actine et myosine s'amarrant l'un à l'autre (Moralapostel 2004)

Le départ de l'ADP et du phosphate inorganique, dû au calcium, va changer la conformation spatiale de la myosine, changeant l'angle entre la tête et la queue. L'angle va ainsi passer de  $90^\circ$  à  $45^\circ$ , permettant de faire glisser les filaments de myosine et d'actine l'un par rapport à l'autre.



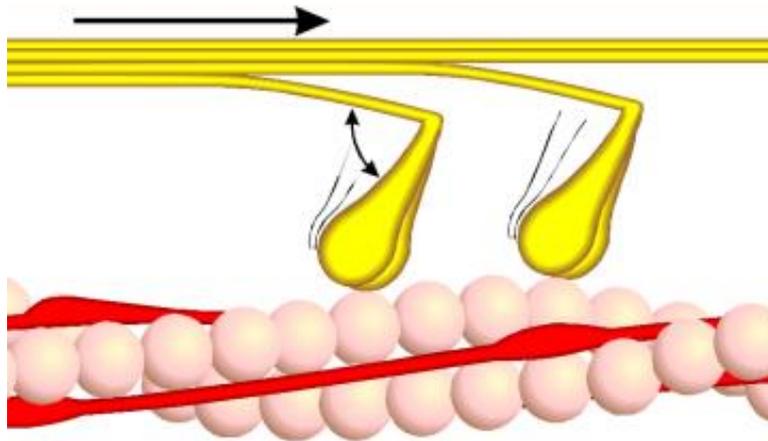


Figure 29 : Déplacement des filaments de myosine et actine (Moralapostel 2004)

Cette conformation spatiale de la myosine en l'absence d'ATP est une forme stable. Cependant cet état de conformation est transitoire car une nouvelle molécule d'ATP va venir se fixer sur la tête de la myosine et venir dissocier les 2 protéines, libérant ainsi les 2 filaments. Puis l'ATP va être hydrolysé en ADP + Pi, entraînant un changement de conformation de la tête et de la queue de la myosine, aboutissant à un angle de 90°.

La contraction musculaire est régie par l'influx nerveux. L'influx nerveux, va générer un potentiel d'action musculaire, entraînant une libération massive d'ions Calcium du réticulum sarcoplasmique vers le cytoplasme de la cellule. Cette entrée est notamment permise par la présence d'ATP qui va permettre d'activer la pompe calcique, favorisant l'arrivée de calcium au niveau cytoplasmique, et ainsi permettre la contraction musculaire. L'ATP joue également un rôle important dans la conformation spatiale de la myosine.

La contraction musculaire n'est donc qu'une répétition du cycle de fixation et dissociation des filaments d'actine et de myosine, générant ainsi un mouvement des filaments l'un par rapport à l'autre afin de permettre le mouvement des fibres et donc des muscles. Cette étape de contraction n'est possible que par l'entrée massive de calcium au niveau cellulaire, et ce grâce à l'utilisation de l'ATP.

## B. Impact métabolique de la contraction musculaire

Pour rappel, la contraction musculaire est permise par l'interaction entre la myosine et l'actine, et ce via la présence de calcium au sein des cellules musculaires. L'arrivée massive de calcium dans le cytoplasme des cellules musculaires est possible via l'action de pompes dépendantes de la présence d'ATP.

### 1) *Rappels sur l'ATP*

Découverte en 1929, l'ATP, ou Adénosine-Tri-Phosphate, est un nucléoside associé à 3 phosphates et a rapidement été identifié comme étant la source d'énergie principale des réactions biologiques de l'organisme. Cette énergie est obtenue par la libération d'un de ces phosphates, entraînant un changement d'enthalpie libre. Une fois libéré, l'ATP devient de l'ADP (Adénosine-Di-Phosphate), mais l'organisme va chercher à régénérer l'ATP via plusieurs mécanismes : la phosphorylation de substrat comme les glucides, lipides et protéines, mais également par la respiration oxydative.

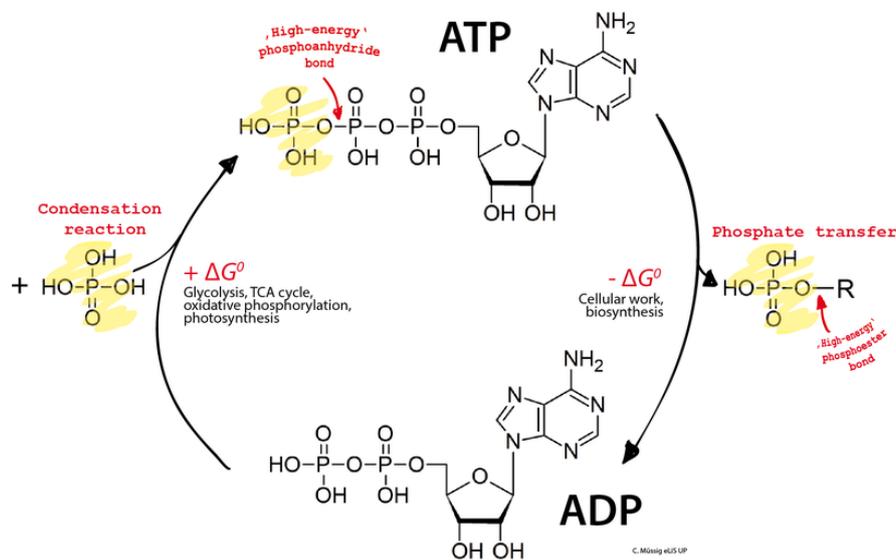


Figure 30 : Cycle de régénération de l'ATP (C. L. Park, 2010)

### 2) *La phosphorylation oxydative*

Il s'agit d'une des sources de production d'ATP se déroulant au niveau des mitochondries. La formation de l'ATP est permise par la présence d'électrons, venant

d'intermédiaires de la glycolyse et du cycle de Krebs que sont le NADH et le FADH<sub>2</sub>, qui libèrent leurs électrons en présence d'oxygène. Ces électrons vont engendrer un potentiel électrochimique au niveau de la membrane de la mitochondrie avec des protons H<sup>+</sup>. En réponse la mitochondrie va chercher à dissiper ce potentiel de membrane via les ATP synthases, permettant ainsi de générer de l'ATP à partir de l'ADP.

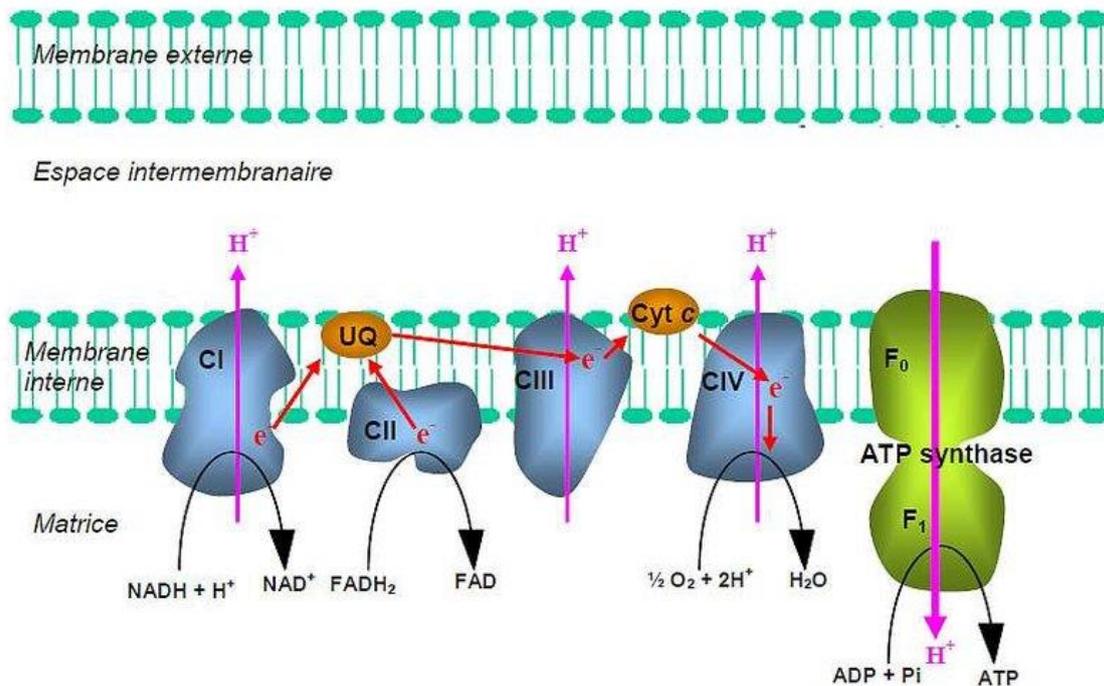


Figure 31: Phosphorylation oxydative (Flamment, 2009)

La production d'ATP, nécessaire aux activités biologiques, est donc en partie régie par la respiration via l'action de l'oxygène au niveau mitochondriale, mais également par l'apport d'électrons venant de NADH et FADH<sub>2</sub>, produit par la glycolyse et le cycle de Krebs.

### 3) La glycolyse et Cycle de Krebs

La glycolyse est une réaction chimique permettant aux cellules de générer de l'énergie sous forme d'ATP à partir du glucose. Contrairement à la phosphorylation oxydative, elle ne nécessite pas d'oxygène. La glycolyse est une suite de réactions chimiques, faisant intervenir différents coenzymes, mais également de l'ATP.

La glycolyse va nécessiter du glucose, des coenzymes oxydées comme le NAD<sup>+</sup>, de l'ADP, de l'ATP et du phosphate inorganique. Ces différents éléments vont permettre de réaliser les

nombreuses étapes de la glycolyse (Figure 31) aboutissant à la production d'ATP, mais également du pyruvate, d'eau, de protons H<sup>+</sup>.

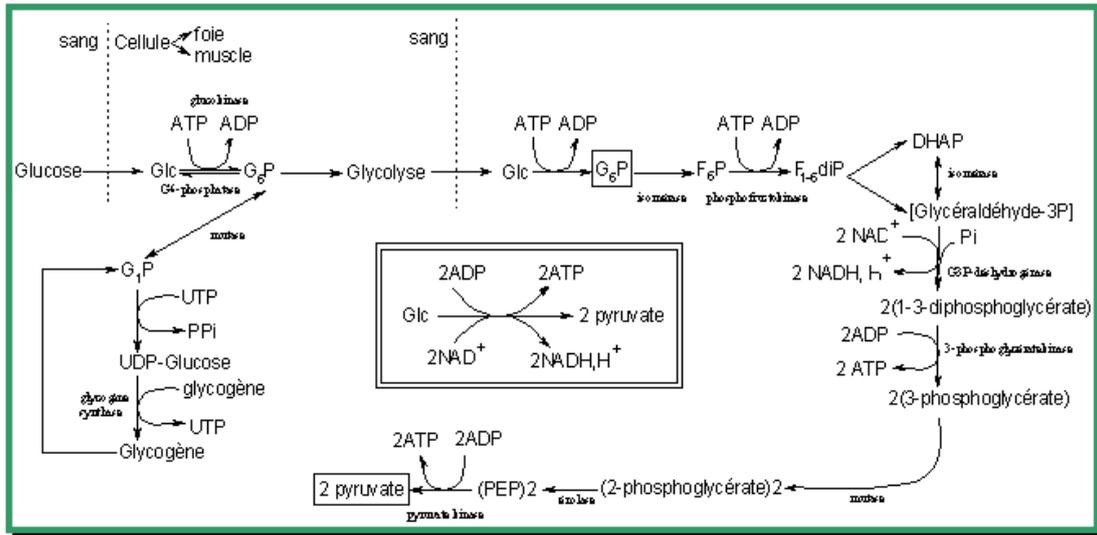


Figure 32 : Schéma de la glycolyse (Bionet 2007)

La glycolyse nécessite de l'ATP afin de passer du Glucose au Glucose-6-Phosphate, ainsi qu'une deuxième molécule d'ATP pour passer du Fructose-6-Phosphate au Fructose 1-6 DiPhosphate. Néanmoins, ces molécules d'ATP seront régénérées ultérieurement via d'autres étapes de la réaction-Glucose, aboutissant à un bilan de 2 molécules d'ATP utilisées pour 4 générées. Nous avons également vu que le NADH, générée par la glycolyse, allait permettre la production d'ATP au niveau mitochondriale via la phosphorylation oxydative.

Un autre produit de la glycolyse va également avoir un rôle métabolique important, le pyruvate.

Le pyruvate va permettre, via le cycle de Krebs, de générer une autre source d'énergie pour la cellule : le GTP

Ce pyruvate va également produire, en fonction des conditions d'oxygénation de la cellule, soit du dioxyde de carbone et de l'eau via une réaction avec l'oxygène : il s'agit de la respiration cellulaire. Soit, en absence d'oxygène, des lactates, appelés « acide lactique », responsables des courbatures, notamment chez les sportifs à la suite d'efforts intenses.

Même si ces deux mécanismes sont distincts et peuvent être concomitant, la glycolyse « anaérobie » reste la réaction chimique privilégiée des cellules afin de produire de l'énergie. Cette dernière nécessite la présence de glycogène, forme de réserve du glucose



Pour les acides gras saturés à chaîne longue, cette réaction a lieu dans le cytosol, puis ils seront transportés au niveau de la matrice via la carnitine. Les acides gras seront transportés sous forme d'acylcarnitine, passant ainsi la membrane interne de la mitochondrie via un antipore, c'est-à-dire qu'une molécule d'acylcarnitine rentre et qu'une molécule de carnitine sort. Puis l'acylcarnitine sera dissociée et donnera de l'Acyl-CoA et de la carnitine libre.

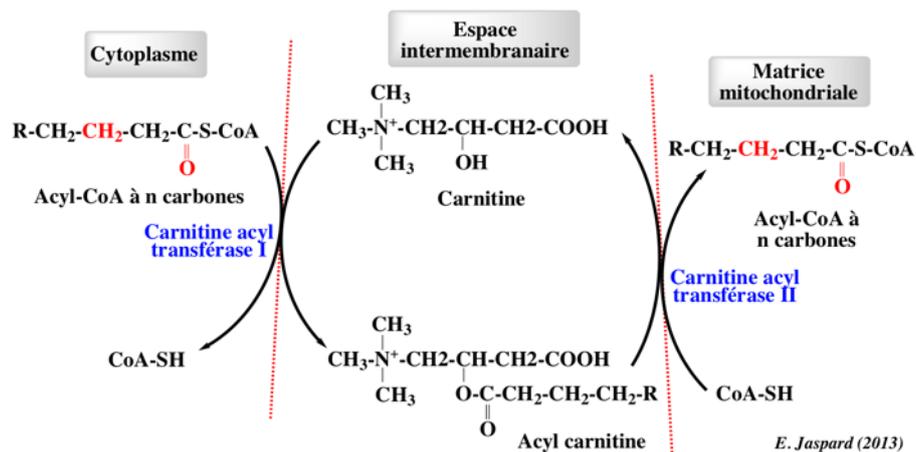


Figure 34 : Transformation des acides gras à chaîne longue en Acyl-CoA (Jaspard 2013)

La β-oxydation va ensuite se dérouler au niveau de la mitochondrie, par l'intermédiaire de 4 étapes, aboutissant à la formation d'Acétyl-CoA, de FADH<sub>2</sub> et de NADH.

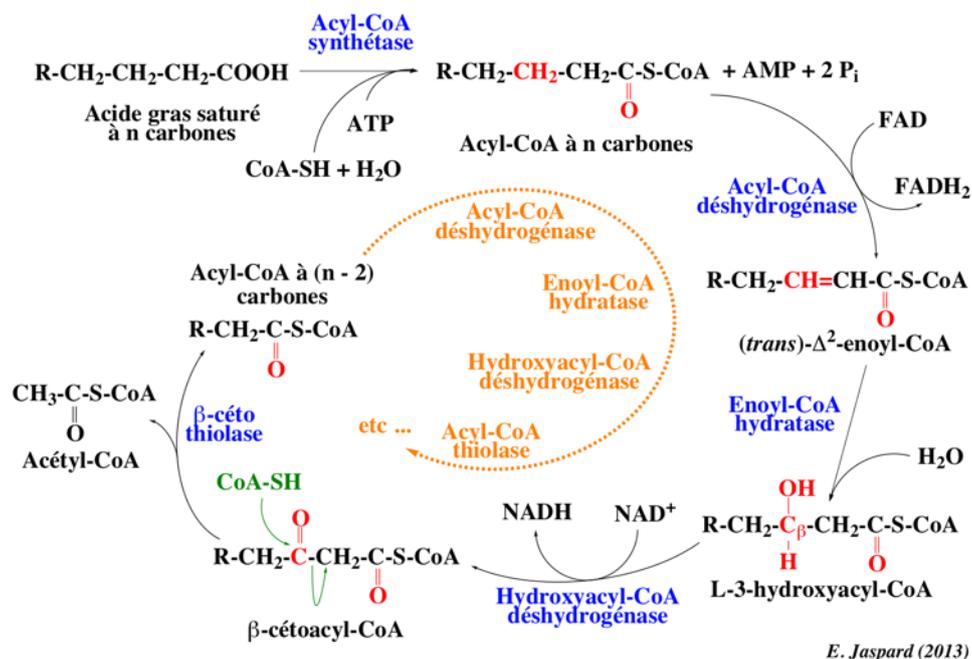


Figure 35: Cycle de transformation des acides gras en Acétyl-CoA (Jaspard 2013)

A la fin du cycle de transformation, on obtient de l'Acétyl-CoA, mais également de l'Acyl-CoA, avec des atomes de carbone en moins, qui repartira pour un nouveau cycle de  $\beta$ -oxydation. Plus la chaîne carbonée de départ sera longue, plus la production d'ATP sera importante.

L'Acétyl-CoA va ensuite participer au cycle de Krebs afin de produire du GTP, ou participer à d'autres réactions productrices d'énergie. Le NADH et FADH<sub>2</sub> vont permettre certaines réactions du cycle de Krebs, ainsi que l'apport d'électrons à la phosphorylation oxydative, générant ainsi de l'ATP.

Pour les acides gras à très longue chaîne, une étape supplémentaire se déroule dans les peroxyosomes préalablement à la  $\beta$ -oxydation mitochondriale. Cette étape va permettre de produire de l'Acyl-CoA, qui rentrera ensuite dans la mitochondrie, mais également des électrons. Contrairement aux acides gras saturés à petite chaîne, ces électrons formeront du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui sera transformé au niveau des peroxyosomes en oxygène (O<sub>2</sub>) et en eau (H<sub>2</sub>O).

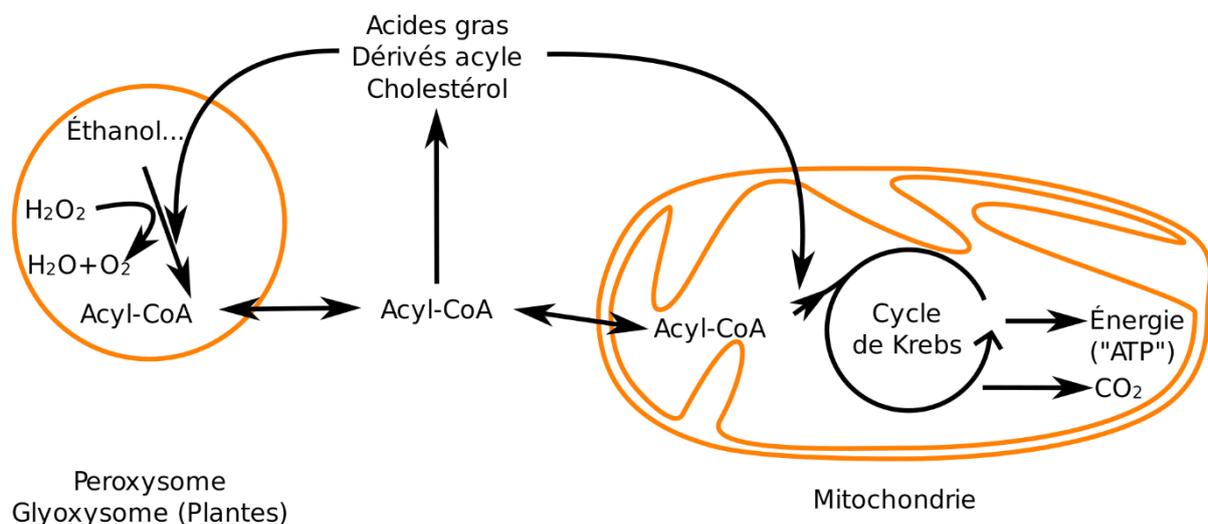


Figure 36 : Transformation des Acides gras insaturés au niveau des peroxyosomes (Juergen Bode 2003)

Le rendement énergétique des lipides est très important, car les acides gras contiennent de longues chaînes carbonées.

A titre d'exemple, un acide gras composé de 16 atomes de carbones va générer environ 106 molécules d'ATP. On note également qu'à nombre d'atome de carbone égal, un acide gras de 6 atomes de carbone va produire 44 molécules d'ATP, alors que le glucose, composé également de 6 atomes de carbone, ne produira que 32 molécules d'ATP.

Les lipides représentent donc une forme d'énergie importante, mais son stockage à distance des organes cibles comme les muscles, et les différentes étapes permettant d'obtenir de l'ATP en font une source d'énergie plus tardive. La  $\beta$ -oxydation va rapidement s'activer lors d'un effort afin de palier la diminution rapide des réserves de glycogène lors d'un effort. Toutefois il faut un effort suffisamment long afin de maintenir l'oxydation des acides gras, responsable de l'obésité, ainsi que de l'inflammation bas grade aboutissant au diabète de type II.

Le dernier des 3 principaux métabolites sont les protéines. Le pool protéique résulte d'un équilibre entre apport et dégradation protéique. Les protéines sont responsables de grand nombre de réactions de catalyse, de maintien de structure cellulaire, et jouent un rôle dans la synthèse d'immunoglobulines. Leurs assimilations et leurs synthèses nécessitent une quantité importante d'énergie et produisent très peu d'énergie, ce qui ne fait pas des protéines une source d'énergie utilisable en priorité par l'organisme.

L'ATP est la source principale d'énergie de l'organisme. Elle est responsable d'un grand nombre de réactions, et notamment de la contraction musculaire. Afin de permettre cette dernière, l'organisme a besoin de régénérer son ATP continuellement, et pour ce faire, doit métaboliser 2 principaux substrats qui sont le glucose et les lipides.

Les étapes préalables de production d'ATP diffèrent en fonction du métabolite utilisé, ainsi que le temps nécessaire pour parvenir à la production de l'ATP, néanmoins, ces étapes aboutissent à une production d'énergie par dégradation soit du glucose, soit des lipides.

### III. Impact du sport sur les molécules limitant l'apparition du diabète de type II

#### A. L'AMPK, plaque tournante du contrôle de la consommation de glucose musculaire

Pour rappel, les cellules vont constamment chercher un état d'homéostasie énergétique. Lorsque l'ATP diminue, notamment lors d'un effort, via l'activation de la

contraction musculaire, la cellule va chercher à rééquilibrer le taux d'ATP. Nous allons voir que le ratio ATP/AMP va permettre, lorsqu'il est défavorable à l'ATP, d'activer l'AMPK. L'AMPK va avoir à la fois des effets à court terme en favorisant l'utilisation du glucose et des acides gras au niveau des cellules musculaires et hépatiques, responsable de l'insulino-résistance au niveau de ces cellules, mais également à plus long terme sur la production des acides gras au niveau hépatique et adipocytaire, responsable de l'inflammation de bas grade, en partie à l'origine du diabète de type II.

L'AMPK est une molécule connue depuis les années 70, mais dont les mécanismes d'actions n'ont pas tous été identifiés immédiatement. Elle a d'abord été identifiée dans les mécanismes de synthèse du cholestérol, puis quelques années plus tard, elle fût totalement caractérisée. L'AMPK sera au cœur des mécanismes de synthèse du cholestérol mais également des acides gras, ce qui fait d'elle une protéine très importante du métabolisme énergétique.

Au fil des années, cette molécule est apparue comme un véritable senseur métabolique, jouant un rôle majeur dans l'adaptation des cellules à un stress, dans la régulation métabolique et sur l'homéostasie cellulaire énergétique.

### 1) *Structure et activation de l'AMPK*

Il s'agit d'une protéine, constituée de 3 sous unités catalytiques, jouant chacune un rôle dans les mécanismes métaboliques cellulaires. Il existe plusieurs isoformes de l'AMPK et de ses sous-unités en fonction de sa localisation tissulaire.

Chacune des 3 sous-unités catalytiques possèdent un domaine de liaison aux 2 autres sous-unités, permettant de former un « trimère ».

La sous-unité  $\alpha$  contient un domaine kinase dans la région amino-terminale. On retrouve également un domaine catalytique, possédant un site de phosphorylation sur la Thr172, essentielle pour l'activation de l'AMPK, puis un domaine d'auto-inhibition, actif uniquement en absence d'AMP. Ainsi l'augmentation de l'AMP, marqueur de dépense énergétique, va permettre d'activer l'AMPK. Il existe 2 isoformes de la sous-unité  $\alpha$  appelées  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  et on retrouve notamment l'isoforme  $\alpha 2$  dans le muscle. Cette dernière va présenter une localisation cytosolique et nucléaire, permettant ainsi l'activation de facteurs de transcription au sein de la cellule.

La sous-unité  $\beta$  présente un domaine de liaison aux autres sous-unités, ainsi qu'un domaine de liaison au glycogène dont la fonction n'a pas encore été établie, ainsi qu'un domaine de liaison « protéine-protéine » permettant la liaison des 2 sous-unités  $\alpha$  et  $\gamma$ . Il existe 2 isoformes de la sous-unité  $\beta$ .

La sous-unité  $\gamma$  est composée d'un ensemble de 4 modèles CBS, leur permettant de former un site de fixation pour l'ATP et l'AMP, dont l'affinité varie en fonction de l'isoforme. Il existe 3 isoformes de la sous-unité  $\gamma$ .

Il existe donc jusqu'à 12 combinaisons possibles de sous-unité chez les mammifères. Toutefois certaines seront présentes de manière plus importante que d'autres. C'est le cas notamment de la combinaison  $\alpha_2\beta_2\gamma_3$ , très présente au niveau musculaire.

Ce complexe hétérotrimérique va être contrôlé de manière extrêmement fine par la cellule, en réponse à de faibles variations de concentrations de certaines molécules énergétiques, notamment l'AMP et l'ATP.

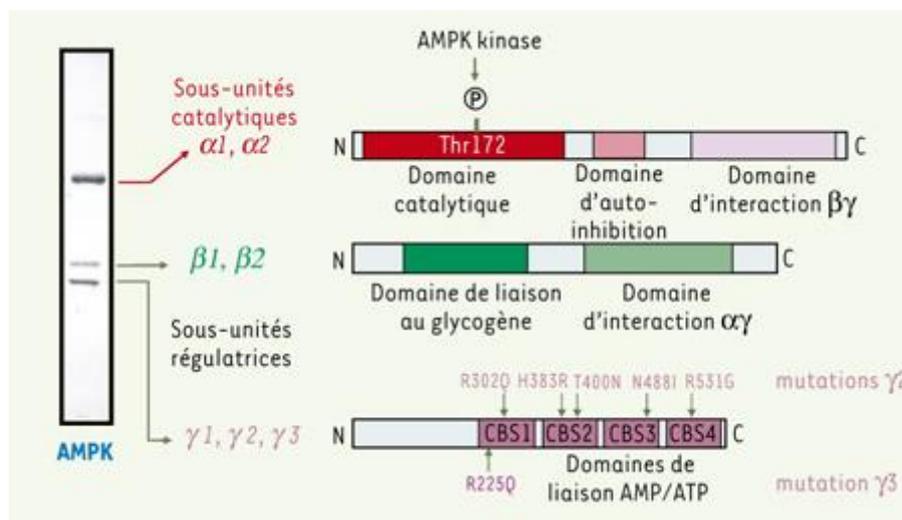


Figure 37 : Structure des sous-unités catalytiques de l'AMPK (M. Foretz, 2006)

L'activation de l'AMPK va se faire par la phosphorylation sur la Thr172 présente au niveau du domaine catalytique de la boucle d'activation. En effet, la fixation de l'AMP sur les sous-unités  $\gamma$  va favoriser la phosphorylation de la sous-unité catalytique  $\alpha$  par les AMPK kinases, nommées LKB1 et CaMKK $\beta$ , essentielle à l'activation de l'AMPK. C'est au niveau de la sous-unité  $\gamma$ , dites sous-unité régulatrice que cela se joue. En effet, cette sous-unité présente différents domaines de liaison AMP et ATP qui entre en compétition. L'ATP va inhiber l'AMPK alors que l'AMP va l'activer. La 2<sup>ème</sup> fonction de ces AMPK kinases est de protéger l'AMPK de

certaines phosphatases ayant un rôle désactivant sur l'AMPK. Une fois activée, l'AMPK va avoir une multitude d'effets métaboliques et transcriptionnels sur la cellule.

## 2) *Rôle physiologique de l'AMPK sur les cellules*

Pour commencer, il est important de noter que les cellules de l'organisme vont constamment chercher à un maintenir une homéostasie énergétique, évitant ainsi le manque d'énergie, mais également l'accumulation de métabolites énergétique. Cette balance énergétique est définie par le rapport ATP/AMP qui se doit d'être positif et stable dans le temps. L'ATP est le métabolite des réactions moléculaires, fournissant l'énergie nécessaire à la cellule sous forme de phosphates. Lorsque ce dernier a fourni son(s) phosphate(s), il se retrouve à l'état d'AMP. L'AMP correspond au métabolite n'ayant plus d'énergie à fournir, montrant une diminution de la distribution énergétique au sein de la cellule. La cellule va donc chercher à recharger l'AMP en phosphates, afin de le transformer en ATP qui pourra de nouveau fournir les phosphates nécessaires au fonctionnement de la cellule. La cellule va donc être sensible à la variation du rapport ATP/AMP qui va varier si la concentration en ATP diminue et que celle en AMP augmente, et c'est ici que l'AMPK va intervenir.

En effet, nous avons vu que son activation dépendait de la phosphorylation sur le domaine catalytique (Thr172) de la sous-unité  $\alpha$ . L'AMPK s'auto-inhibe en l'absence d'AMP. Toutefois, lorsque les concentrations en ce dernier vont augmenter, l'auto-inhibition va se lever et l'activation va pouvoir se faire. Cela est possible car l'effet inhibiteur de l'ATP sur la sous-unité  $\gamma$  diminue en raison de la chute des concentrations en ATP liée aux besoins énergétique de la cellule et à l'augmentation de l'AMP.

Il existe énormément de causes qui vont faire varier ce rapport ATP/AMP, comme l'exercice physique, le stress énergétique par manque de glucose, l'hypoxie, l'ischémie. Une fois activée, l'AMPK va agir sur le métabolisme énergétique soit à court terme en activant des mécanismes cellulaires, soit à long terme en modifiant la transcription de certains gènes. L'AMP va venir activer certaines voies métaboliques, notamment celles génératrices d'ATP, via l'utilisation du glucose ou des lipides, et d'autre part va venir réduire les voies anaboliques, consommatrices d'ATP, tels que la synthèse protéique, d'acides gras et de cholestérol.

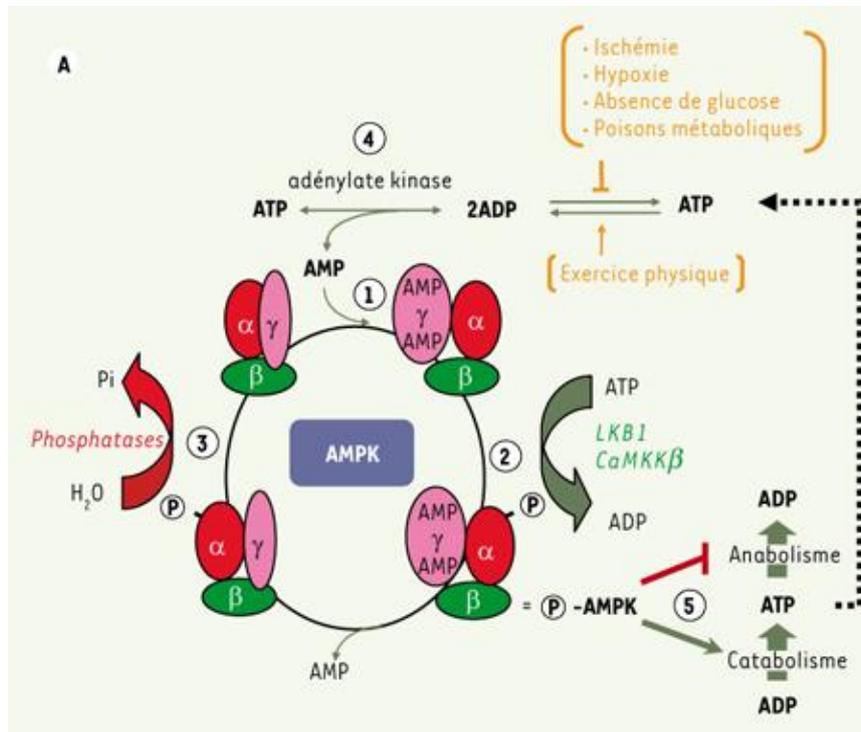


Figure 38 : Activation de l'AMPK (M. Foretz, 2006)

Il s'agit ici des effets à court terme de l'AMPK : activation du catabolisme et inhibition de l'anabolisme cellulaire. Néanmoins l'AMPK peut agir sur le plus long terme, notamment en activant la transcription de certains gènes. Elle agit notamment sur les gènes de la lipogénèse et de la néoglucogénèse.

Concernant la voie de la lipogénèse, le mécanisme d'action de l'AMPK est encore inconnu, mais on sait que son activation va aboutir à l'inhibition de la transcription des facteurs ChREBP et SREBP1c, tous deux jouant un rôle dans la synthèse d'acides gras notamment.

L'action sur la voie de la néoglucogénèse a quant à elle été plus étudiée et montre que l'activation de l'AMPK va venir inhiber l'expression de certains gènes codant pour le co-activateur PGC1 $\alpha$ , via la phosphorylation de TORC2. En effet, PGC1 $\alpha$  permet l'activation des gènes de la G6Pase et de PEPC, grâce notamment à HNF4 $\alpha$  et FoxO1. L'inactivation de PGC1 $\alpha$  ainsi que la phosphorylation par l'AMPK d'HNF4 $\alpha$  et FoxO1, entraînant leur dégradation protéolytique, va donc inactiver la transcription de gènes essentiels de la néoglucogénèse.

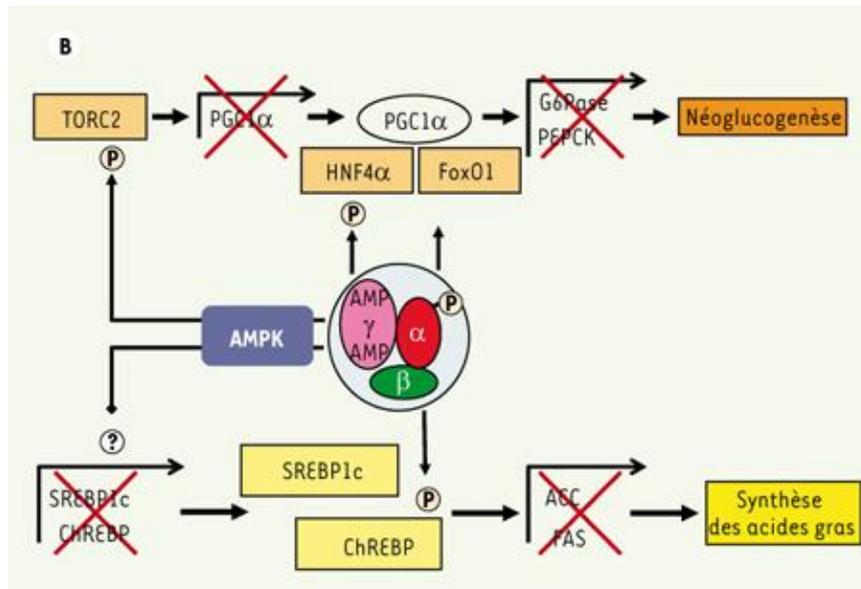


Figure 39 : Régulation transcriptionnelle de l'AMPK sur les gènes de la néoglucogénèse et de la lipogénèse (M. Foretz, 2006)

L'AMPK va donc à la fois activer les voies génératrices d'ATP, permettant ainsi l'utilisation du glucose et de lipides, sources majeures de l'insulino-résistance dû à leur accumulation, mais également inhiber l'activation transcriptionnelle de certains gènes, à l'origine d'une accumulation cellulaire de glucose et d'acides gras libres.

### 3) Impact de l'AMPK sur le métabolisme du glucose et des lipides

Nous avons vu que la présence d'acides gras dans la cellule en quantité trop importante dans le cytosol aboutissait à une « lipotoxicité ». L'AMPK va venir jouer sur la quantité d'acides gras libres présents dans la cellule via certains mécanismes.

L'AMPK va inactiver l'ACC (Acétyl-CoA Carboxylase), en venant phosphoryler cette dernière. L'ACC est à la base de la réaction de production d'acides gras libres, car elle permet de transformer l'Acétyl-CoA en malonyl-CoA. Cette transformation est la première transformation de synthèse des acides gras dans le tissu adipeux et le foie. Ainsi l'activation de l'AMPK va venir inhiber dès le départ la synthèse d'acides gras libre, ainsi que comme vu précédemment, la régulation des gènes de la lipogénèse sur le long terme via l'inhibition de ChREBP et de SREBP1c.

Il est également intéressant de noter le rôle du malonyl-CoA dans le foie et les cellules musculaires, inhibant le transport des acides gras libres du cytosol vers la mitochondrie, via l'inhibition de la carnitine-palmitoyl transférase-1 (CPT-1). En venant phosphoryler l'ACC,

l'AMPK va indirectement inactiver le malonyl-CoA, permettant ainsi l'activation de CPT-1, et donc le passage des acides gras libres du cytosol vers la mitochondrie afin d'être utilisés comme métabolites énergétiques.

On a ainsi une diminution sur le court terme et le long terme de la synthèse des acides gras libres dans le foie et le tissu adipeux, mais également une augmentation de l'utilisation des acides gras, limitant leur présence dans le cytosol et donc leurs effets lipotoxiques dans les cellules musculaires et hépatiques.

L'AMPK va également jouer un rôle sur le métabolisme du glucose. En effet, l'entrée de glucose dans la cellule va aboutir à 2 voies différentes : soit l'utilisation de ce dernier afin de fournir de l'énergie à la cellule, soit sa mise en réserve lors d'un excès de glucose cellulaire sous forme de glycogène. L'AMPK va venir inhiber la glycogène-synthétase ce qui va permettre une utilisation du glucose plutôt que sa mise en réserve.

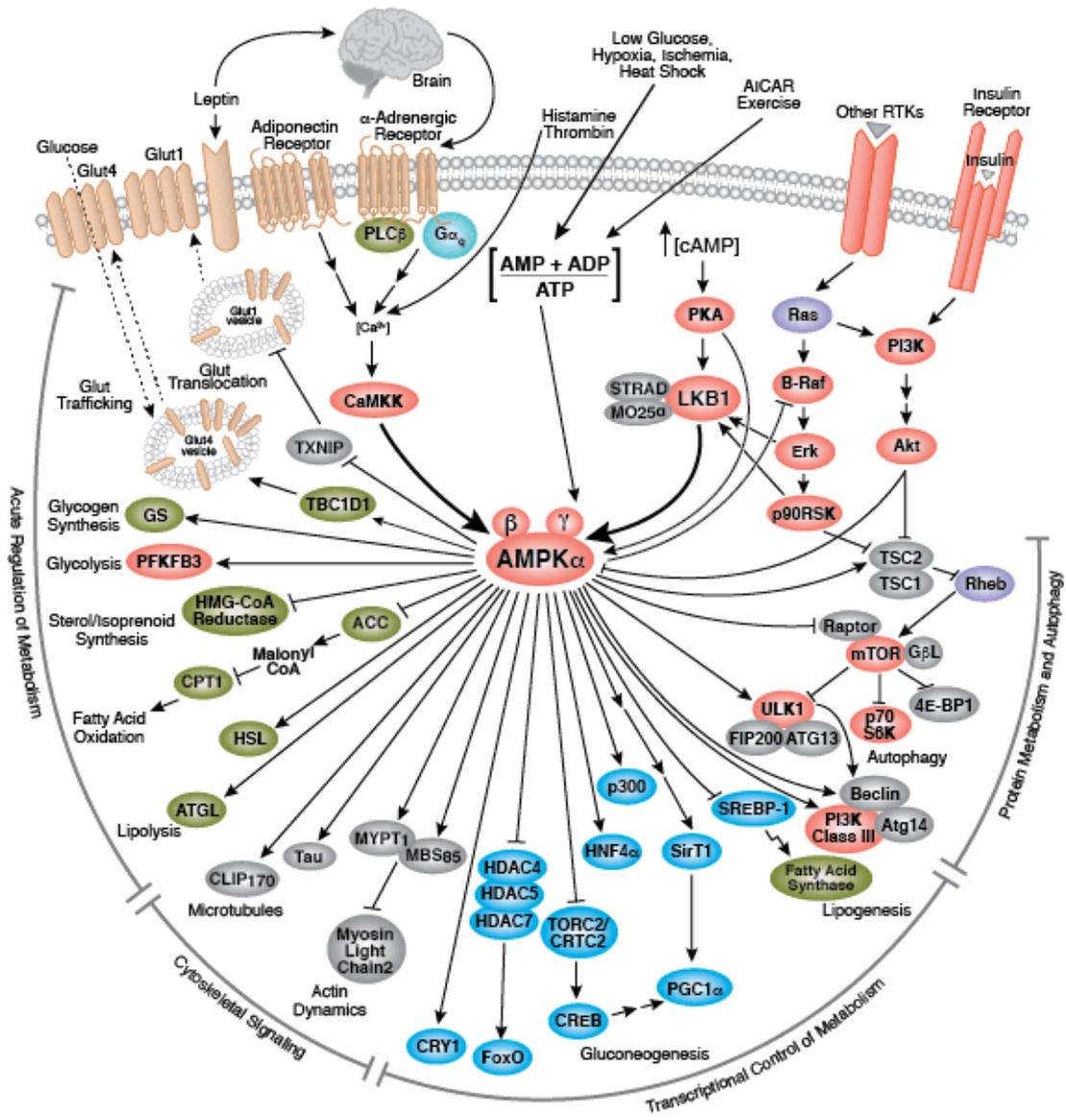


Figure 40 : Voies d'activation de l'AMPK (R. Shaw, 2019)

4) Relation entre sport et AMPK

Le principe même de la contraction musculaire repose sur un perpétuel rééquilibrage du rapport ATP/AMP, permettant ainsi de stimuler l'activité de l'AMPK au niveau musculaire. Néanmoins, nous avons vu qu'il existait plusieurs isoformes de l'AMPK, ainsi que plusieurs types d'entrainements : faible/moyenne/forte intensité. Nous allons voir les différences entre les différents types d'exercices physiques et voir leurs impacts sur les isoformes de l'AMPK.

a) *Activation d'AMPK par le sport d'intensité modérée*

(i) *Protocole de l'étude*

Une étude<sup>59</sup>, réalisée en 2002 sur un groupe de 7 personnes actives, nous montre l'augmentation possible de la concentration d'AMPK au cours d'un effort physique modéré. L'expérience consiste à mesurer les concentrations d'AMPK avant et pendant l'effort (5min et 30min) à la suite de 30min de vélo à environ 65% de la VO<sub>2</sub>max. L'étude sépare l'isoforme AMPK $\alpha$ 1 et l'isoforme AMPK $\alpha$ 2 afin de déterminer la modification des concentrations de ces différentes formes d'AMPK, afin de démontrer une certaine spécificité au niveau cellulaire. On notera également que les concentrations d'ACC et de NOS seront mesurés.

(ii) *Résultats de l'étude*

On peut voir une diminution de l'ATP et une augmentation de l'AMP libre au cours de l'exercice, ainsi qu'une augmentation du ratio AMP/ATP (ou une diminution du ratio ATP/AMP) permettant l'activation de l'AMPK.

*Tableau 1: Évolution des constantes métaboliques avant et pendant l'exercice (TJ Stephens, 2002)*

	Glycogen	Lactate	ATP	PCr	Cr	Free ADP	Free AMP	Free AMP-to-ATP Ratio
Rest	429.5 ± 48.6	4.1 ± 1.4	24.0 ± 1.3	70.0 ± 3.7	52.3 ± 3.9	177.8 ± 14.2	1.39 ± 0.15	0.057 ± 0.004
5 Min	406.5 ± 50.4	11.1 ± 3.1	23.4 ± 1.5	53.3 ± 4.5*	69.0 ± 5.4*	280.7 ± 33.9*	3.68 ± 0.72*	0.156 ± 0.027*
30 Min	338.0 ± 33.5*†	9.5 ± 3.5	22.8 ± 1.3	52.2 ± 3.9*	70.1 ± 5.9*	291.7 ± 41.3*	4.08 ± 0.95*	0.173 ± 0.030*

Values are mean muscle metabolite concentrations ( $\pm$ SE) before and during exercise at  $63.0 \pm 1.4\%$  peak O<sub>2</sub> consumption expressed as mmol/kg dry muscle, ( $n = 6$ ), except for free ADP and free AMP, which are in  $\mu$ mol/kg dry muscle. Cr, creatine; PCr, creatine phosphate. \*Different from rest ( $P < 0.05$ ); †different from 5 min of exercise ( $P < 0.05$ ).

On n'observe pas de différences de concentrations au niveau de l'isoforme 1 de l'AMPK. Néanmoins, les concentrations de l'isoforme 2 sont augmentées. Dès 5min d'exercice, l'AMPK $\alpha$ 2 voit sa concentration multipliée par 2, et au bout de 30min par 3.

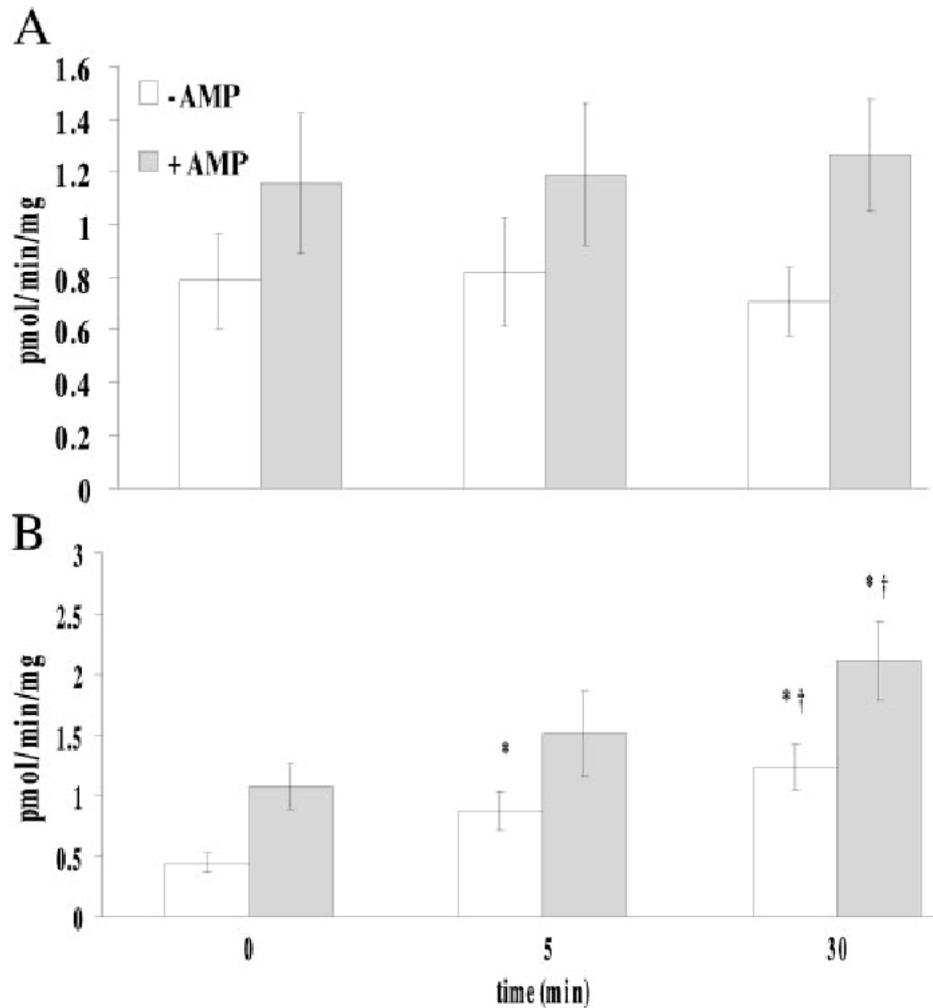


Figure 41 : Évolution des concentrations de l'isoforme  $\alpha 1$  (A) et de l'isoforme  $\alpha 2$  (B) au début et pendant l'exercice (TJ Stephens, 2002)

On remarque également une augmentation significative de la phosphorylation de l'ACC au bout de 5min, avec une forme phosphoryler 18 fois plus importante que la concentration au repos, ainsi qu'une phosphorylation 36 fois plus importante au bout de 30min par rapport à la concentration basale. Pour rappel, l'ACC permet la synthèse d'acide gras toxique, et sa phosphorylation par l'AMPK permet d'inhiber cette activité de synthèse.

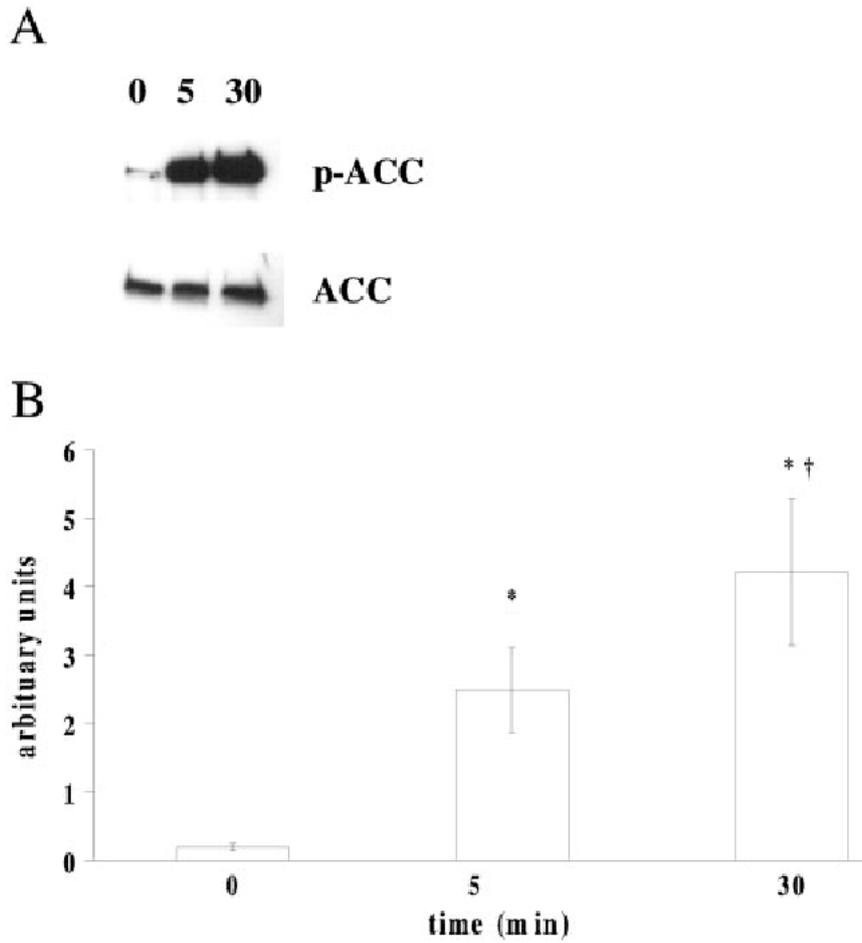


Figure 42 : Niveau d'expression d'ACC et de sa forme phosphorylée au cours de l'exercice (TJ Stephens, 2002)

On peut également noter une légère diminution de l'oxydation des sucres et surtout une augmentation importante des acides gras, due à la phosphorylation de l'ACC.

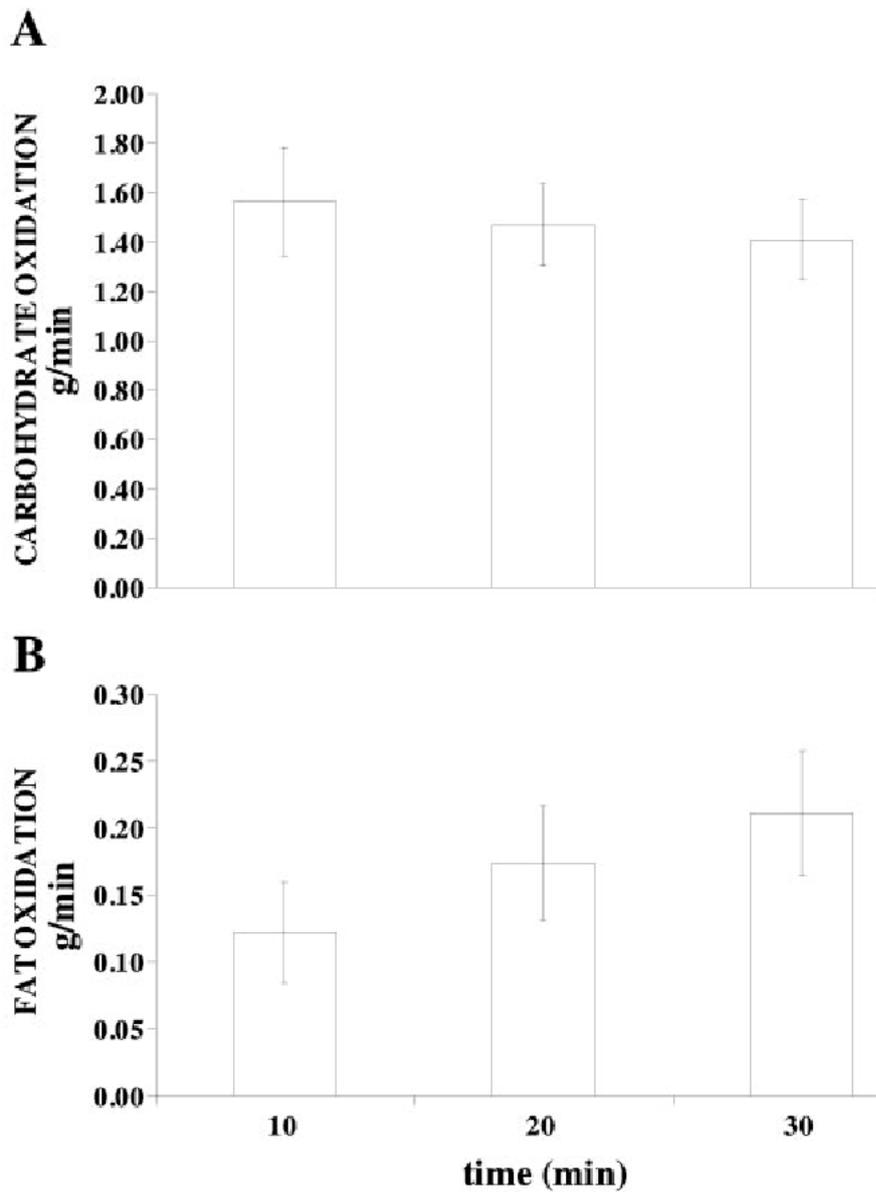


Figure 43 : Niveau d'oxydation des sucres et des acides gras au début et pendant l'exercice (TJ Stephens, 2002)

(iii) Interprétation des résultats

Cette étude nous montre que l'activité physique modérée semble influencer positivement les concentrations en AMPK $\alpha$ 2 et de diminuer l'activité de l'ACC en augmentant sa phosphorylation. Cependant, il faut également noter que l'étude a été réalisée sur un groupe de 7 personnes en bon état de santé, dont les fonctions métaboliques n'ont pas été altérées par des années de déséquilibre alimentaire et sportif.

b) *Activation par le sport de faible intensité*

(i) *Protocole de l'étude*

Une étude<sup>60</sup>, réalisée en 2005 sur des rats, cherche à démontrer l'effet d'un entraînement de faible intensité sur les concentrations des différentes isoformes d'AMPK, notamment l'AMPK $\alpha$ 1 et l'AMPK $\alpha$ 2 au niveau musculaire. Il est à noter que l'isoforme  $\alpha$ 2 est connue pour être l'isoforme majoritairement activée lors d'un effort physique au niveau musculaire. L'expérience consiste à isoler des muscles épithrocléaires et de les incuber dans un milieu riche en pyruvate, en provoquant de contractions musculaires de très faible intensité. Le but est de mesurer les concentrations en isoforme  $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2 afin de distinguer ou non une augmentation de leur concentration.

(ii) *Résultats de l'étude*

On observe une augmentation des concentrations en AMPK $\alpha$ 1 se multipliant par 2 en moins de 2min. En revanche, les concentrations en AMPK $\alpha$ 2 reste inchangées, alors que l'isoforme  $\alpha$ 2 est l'isoforme préférentiellement activée lors d'une contraction musculaire. On peut également noter une absence de variation des concentrations en AMP libre, ainsi que du rapport ATP/AMP.

On remarque également que l'augmentation de l'intensité et/ou de la durée de l'exercice va activer l'AMPK $\alpha$ 2, et augmenter les concentrations d'AMP libre, modifiant ainsi le ratio ATP/AMP.

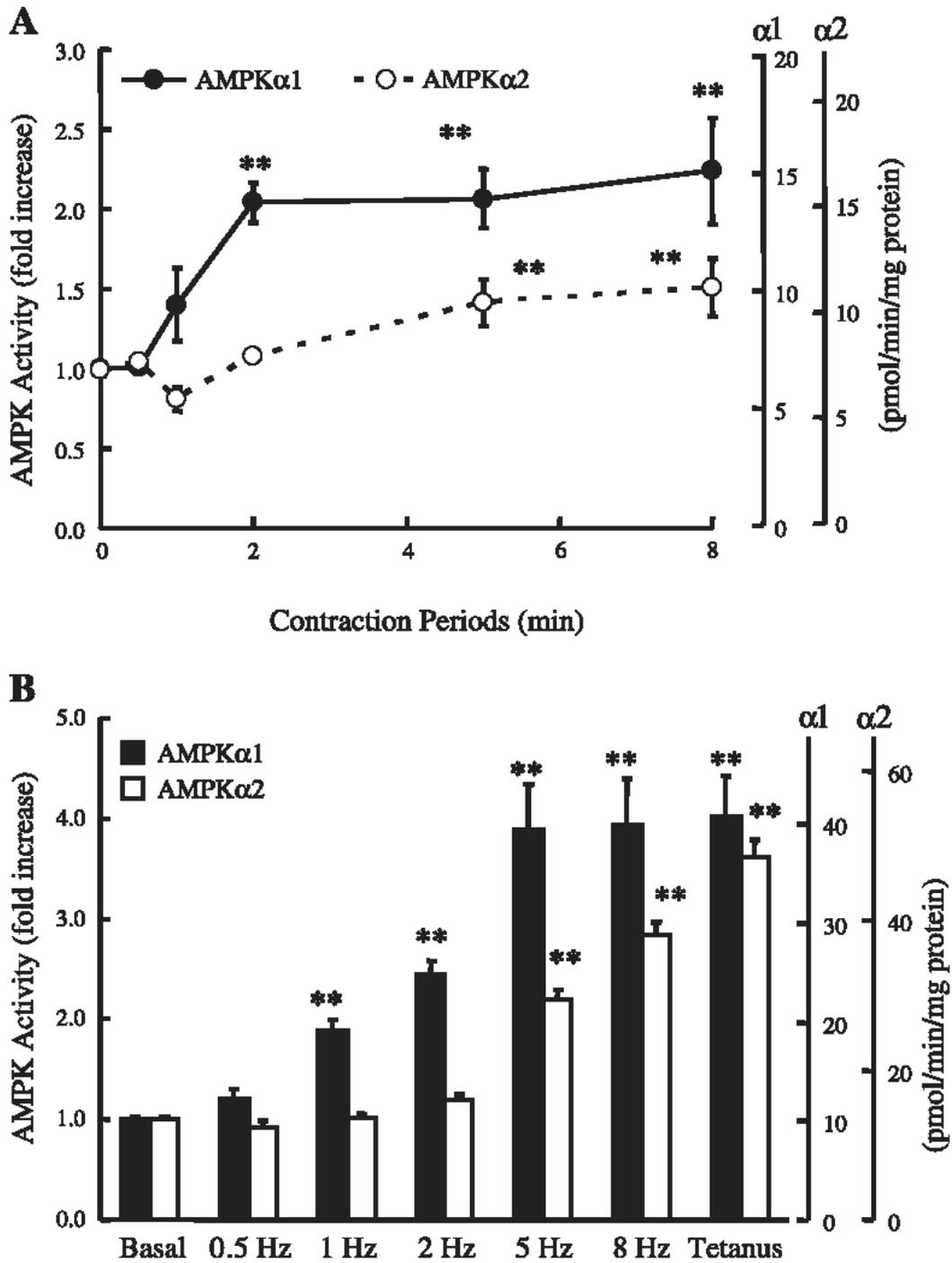


Figure 44 : Évolution de l'activité AMPK $\alpha$ 1/AMPK $\alpha$ 2 en fonction du temps de contraction musculaire (A) ou de l'intensité de l'exercice (B). (Taro Toyoda, 2005)

On notera également une augmentation de la phosphorylation du complexe AMPK au niveau de la Thr 172, responsable de son activation.

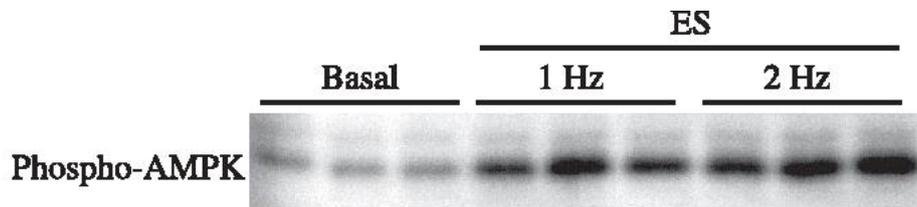


Figure 45 : Evolution des concentration d'AMPK phosphorylée en fonction de la fréquence de l'exercice (Taro Toyoda, 2005)

L'étude montre que des mécanismes activés en aval de la phosphorylation de l'AMPK comme le transport du glucose et la phosphorylation de l'ACC ont été observés avec l'augmentation légère de la fréquence de l'exercice.

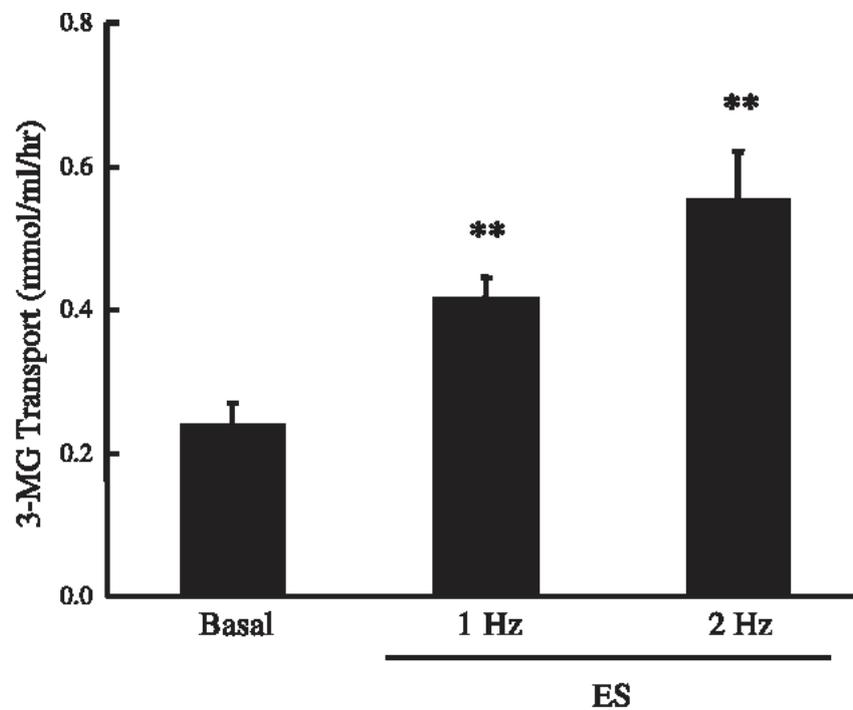


Figure 46 : Évolution du transport du glucose en fonction de la fréquence de l'exercice (Taro Toyoda, 2005)

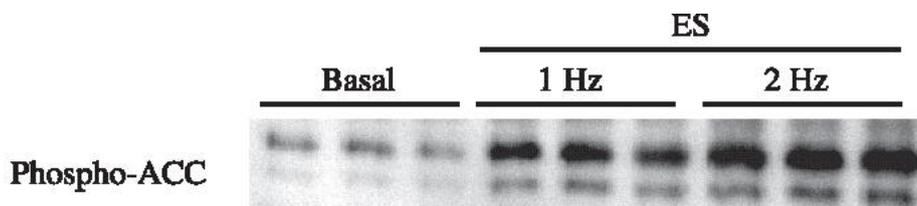


Figure 47 : Évolution des concentrations d'ACC phosphorylée en fonction de la fréquence de l'exercice (Taro Toyoda, 2005)

### (iii) Interprétations des résultats

Cette étude nous montre que même un exercice de faible intensité est capable de stimuler l'AMPK au niveau musculaire. L'isoforme  $\alpha 2$  de l'AMPK reste l'isoforme la plus « activable » au niveau cellulaire. Néanmoins, on peut observer que l'isoforme  $\alpha 1$  joue également un rôle dans l'activation des voies métaboliques par l'AMPK. L'activation de l'isoforme  $\alpha 2$  semble être possible lorsque la concentration en AMP libre varie, modifiant ainsi le ratio ATP/AMP, contrairement à l'isoforme  $\alpha 1$  qui permet de l'activation de la cascade métabolique indépendamment de la contraction musculaire.

Il est ainsi important de noter que les isoformes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  sont toutes deux capables de stimuler la phosphorylation de l'ACC, diminuant ainsi la présence des acides gras libres toxiques responsables en partie de l'insulino-résistance.

### 5) *Conclusion*

L'activation de l'AMPK reste une des clés dans la mise en place de mécanismes compensatoires permettant de limiter l'installation de l'insulino-résistance. En effet, son activation va avoir des effets à court terme sur la consommation de métabolites diminuant ainsi la glycémie et facilitant l'oxydation des acides gras lipotoxiques, mais également sur le long terme en modifiant la transcription de gènes impliqué dans la lipogénèse et la néoglucogénèse, notamment au niveau hépatique.

La pratique d'une activité sportive a démontré, de par sa nature, qu'elle était capable de générer un déséquilibre dans le ratio ATP/AMP, responsable de l'activation de l'AMPK. Il semblerait également que le type d'entraînement favoriserait l'activation d'une isoforme plutôt qu'une autre, mais aboutirait *in fine* à l'augmentation du transport du glucose vers la cellule (via GLUT-4), ainsi que l'oxydation des acides gras responsables de l'insulino-résistance.

## B. L'adiponectine : une adipokine insulino-sensibilatrice

L'adiponectine est une molécule identifiée tardivement contrairement à la maladie dans laquelle elle joue un rôle essentiel. En effet, le diabète est une maladie définie début du XXème siècle et notamment depuis la découverte de l'insuline et son extraction en 1921. Malgré les progrès de la recherche scientifique, l'adiponectine n'a été identifiée qu'en 1995. A ce jour, cette molécule n'est que partiellement caractérisée.

L'adiponectine fait partie de la grande famille des Cytokines, classée dans ce qu'on appelle les adipokines, c'est-à-dire les cytokines sécrétées par le tissu adipeux, soit les adipocytes. A titre d'information, l'adiponectine est essentiellement synthétisée par le tissu adipeux mature, environ 30% par le tissu viscéral, le reste dans le tissu adipeux sous cutané. Concernant l'adipocyte, ce dernier a très longtemps été considéré comme un organe de stockage des lipides. Toutefois, on se rend compte de plus en plus qu'il présente davantage de fonctions. En effet, l'adipocyte est notamment un système endocrine extrêmement important dans la régulation du métabolisme.

Et concernant l'adiponectine, cette dernière possède plusieurs rôles au sein de l'organisme : sur le métabolisme glucosé, le stress oxydatif, l'athérogénèse et l'inflammation chronique<sup>61</sup>. Certaines de ces fonctions sont encore étudiées aujourd'hui, notamment un éventuel effet anticancérigène<sup>62</sup>.

### 1) *Structure de l'adiponectine*

L'adiponectine est une protéine composée de 244 acides aminés, avec 4 parties distinctes :

- Un peptide signal de 18 acides aminés au niveau N-terminal
- Une séquence hypervariable de 23 acides aminés, différente selon les espèces
- Un domaine de type collagène de 66 acides aminés
- Un domaine globulaire de 137 acides aminés, appelé C1q-like, permettant la liaison de l'adiponectine avec son récepteur, au niveau C-terminal

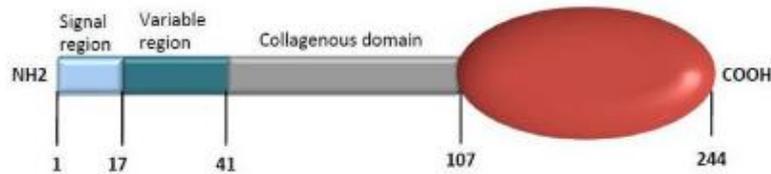


Figure 48 : Structure moléculaire de l'adiponectine (Tumminia et Al. 2019)

Toutefois, on ne retrouve jamais l'adiponectine sous forme monomérique. Cette molécule forme tout d'abord des trimères, qui peuvent ensuite s'associer entre eux, allant jusqu'à des formes contenant 18 monomères, donnant une protéine à haut poids moléculaire (Figure 49). Des études tendent à dire aujourd'hui que les formes circulantes à haut poids moléculaire seraient les formes les plus « actives »<sup>63</sup>, et seraient la forme prédominante lors d'une perte de poids<sup>64</sup>, corrélant ainsi le fait que le taux d'adiponectine est inversement proportionnel à l'IMC.

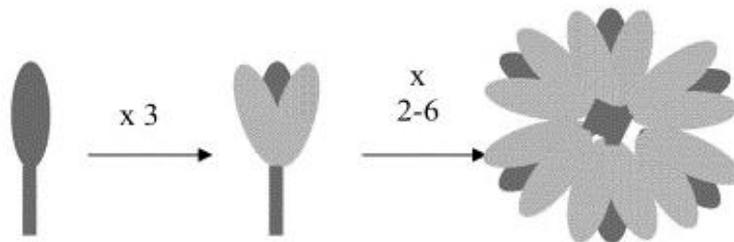


Figure 49 : Diverses formes circulantes de l'adiponectine (M.J. Kim, 2006)

## 2) Régulation de la synthèse de l'adiponectine

Pour rappel, l'adiponectine est une « adipokine », soit une cytokine sécrétée au niveau des adipocytes. Sa sécrétion est abondante et variable : allant de 3µg/mL jusqu'à 30µg/mL au niveau sanguin, avec une prédominance pour les formes hexamériques et les gros complexes à haut poids moléculaire. Les taux sériques varieront en fonction du statut nutritionnel et hormonal de l'individu.

L'adiponectine va donc être régulée par différents mécanismes niveau cellulaire. Certains auront un rôle stimulateur de sa sécrétion, d'autres auront un rôle inhibiteur.

a) *Relation entre adiponectine et diabète de type 2*

Plusieurs études ont été réalisées pour mettre en évidence la relation entre adiponectine et diabète de type 2.

Tout d'abord, une étude a été réalisée afin de faire le lien entre concentration d'adiponectine circulante et obésité, qui est très souvent associée au diabète de type 2<sup>65</sup>. Cette étude a cherché à mettre en relation les taux circulants d'adiponectine chez des personnes souffrant d'obésité, de diabète de type 2 et, ou, de maladie cardio-vasculaire. Plusieurs critères ont été mesurés et il en ressort que l'adiponectinémie est diminuée en cas de résistance à l'insuline et d'hyperinsulinémie, mais également lors de l'augmentation de la masse grasse et de l'intolérance au glucose. Toutefois, il semblerait que cette hypoadiponectinémie soit plus impactée par la résistance à l'insuline que par une adiposité élevée.

Ensuite, d'autres études, réalisées sur des modèles animal, montrent qu'une alimentation riche en lipides et en glucides durant plusieurs mois va entraîner une prise de poids, ainsi qu'une diminution de l'utilisation du glucose et à terme une hypoadiponectinémie, entraînant une résistance à l'insuline avant même l'hyperglycémie<sup>66</sup>. De plus, chez des souris obèses en raison de l'intégration de repas riches en lipides et présentant un diabète de type 2, on remarque que l'injection d'adiponectine circulante (forme globulaire) va permettre d'inverser le processus d'insulino-résistance et d'améliorer le contrôle des hyperglycémies/tolérances au glucose<sup>67</sup>.

Par ailleurs, d'autres études ont analysé le taux de synthèse et de sécrétion de l'adiponectine après une restriction calorique<sup>68</sup>. Les résultats de cette étude montrent qu'après une restriction calorique, la synthèse et la sécrétion d'adiponectine au niveau du tissu adipeux sont augmentées. Ils ont également pu observer une hyperadiponectinémie chez les patients souffrant d'anorexie.

Actuellement, des études s'intéressent à la possible influence de l'insuline sur la synthèse d'adiponectine. Toutefois, selon les études, des résultats contradictoires apparaissent et ne permettent pas d'affirmer le rôle précis de l'insuline sur la synthèse d'adiponectine.

Imagawa et al. a démontré que, chez les patients atteints de diabète de type 1, c'est-à-dire dépourvu d'insuline, le taux d'adiponectine circulante est supérieur aux individus sains, mais parallèlement l'utilisation d'insuline durant 2 ans chez les patients diabétiques de type 1 ne fait pas varier l'adiponectinémie. Pourtant les patients diabétiques de type 2, ayant eu une hyper-insulinémie présentent une hypo-adiponectinémie.

Malgré les incertitudes concernant les relations entre la synthèse et l'expression du gène de l'adiponectine par le biais de l'insulinémie, un consensus scientifique est posé afin d'admettre qu'une insulino-résistance amène à une diminution de la synthèse et de la sécrétion d'adiponectine.

#### *b) Régulation et sécrétion de l'adiponectine*

Il a été démontré que l'adiponectinémie est inversement proportionnelle à l'insulino-résistance.

La sécrétion de l'adiponectine se fait au niveau du tissu adipeux brun, dit « mature ». Nous allons maintenant analyser la manière dont la sécrétion d'adiponectine est régulée au niveau hormonal.

##### *(i) Le gène de l'adiponectine*

Le gène de l'adiponectine est localisé au niveau du chromosome 3, mesurant environ 17kb. Ce dernier possède une région promotrice comprenant différents sites de liaisons pour des facteurs de transcription. Cela nous indique donc que la régulation se fait à différents niveaux.

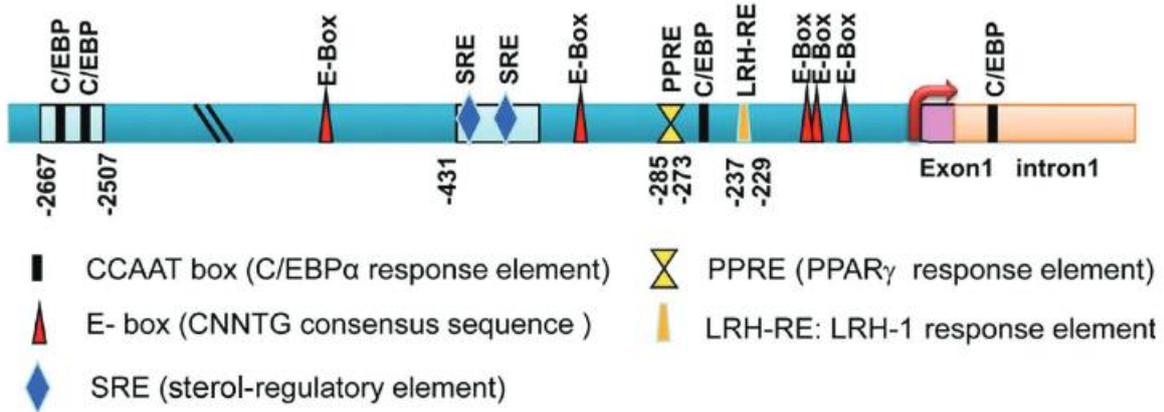


Figure 50 : Structure du gène humain de l'adiponectine (Liu and Liu, 2009)

(ii) Transcription du gène de l'adiponectine

Plusieurs facteurs de transcription ont été identifiés à ce jour : on retrouve principalement le PPAR $\gamma$ , SREBP, C/EBP $\alpha$  et FoxO1.

Il existe pléthore de cytokines et de facteurs hormonaux qui vont, en activant ces facteurs de transcription, venir réguler la sécrétion d'adiponectine au niveau du tissu adipeux.

Il a été mis en évidence que le diabète de type 2 est très souvent associé à une obésité et que chez ces patients l'adiponéctinémie est basse. Cela s'explique par la présence importante de cytokines pro-inflammatoire au niveau du tissu adipeux en raison de l'accumulation importante d'acides gras. Il existe plusieurs mécanismes par lesquels ces cytokines vont agir, amenant à une diminution de l'expression du gène de l'adiponectine. Une nouvelle fois, la fixation du TNF- $\alpha$  sur ses récepteurs va activer la voie JNK au niveau du tissu adipeux, entraînant une diminution de la synthèse d'adiponectine en inhibant les facteurs de transcription du gène de l'adiponectine, mais également d'autres facteurs de transcription jouant un rôle dans sa synthèse comme le PPAR $\gamma$ , SREBP1 et C/EBP $\alpha$ <sup>69,70</sup>.

D'autres cytokines pro-inflammatoires vont également avoir un rôle sur la transcription du gène de l'adiponectine, en activant la voie ERK1/2. Cela aura pour effet d'inhiber la synthèse de l'adiponectine via le facteur de transcription « nuclear factor of activated T cell 4 » (NFATc4)<sup>71</sup>.

Enfin, d'autres hypothèses sont émises comme l'action de la CRP (C-reactiv protein) qui viendrait activer la voie JNK et PI3K, jouant également un rôle inhibiteur sur la synthèse de l'adiponectine, sans pouvoir encore démontrer le mécanisme exact<sup>72,73</sup>.

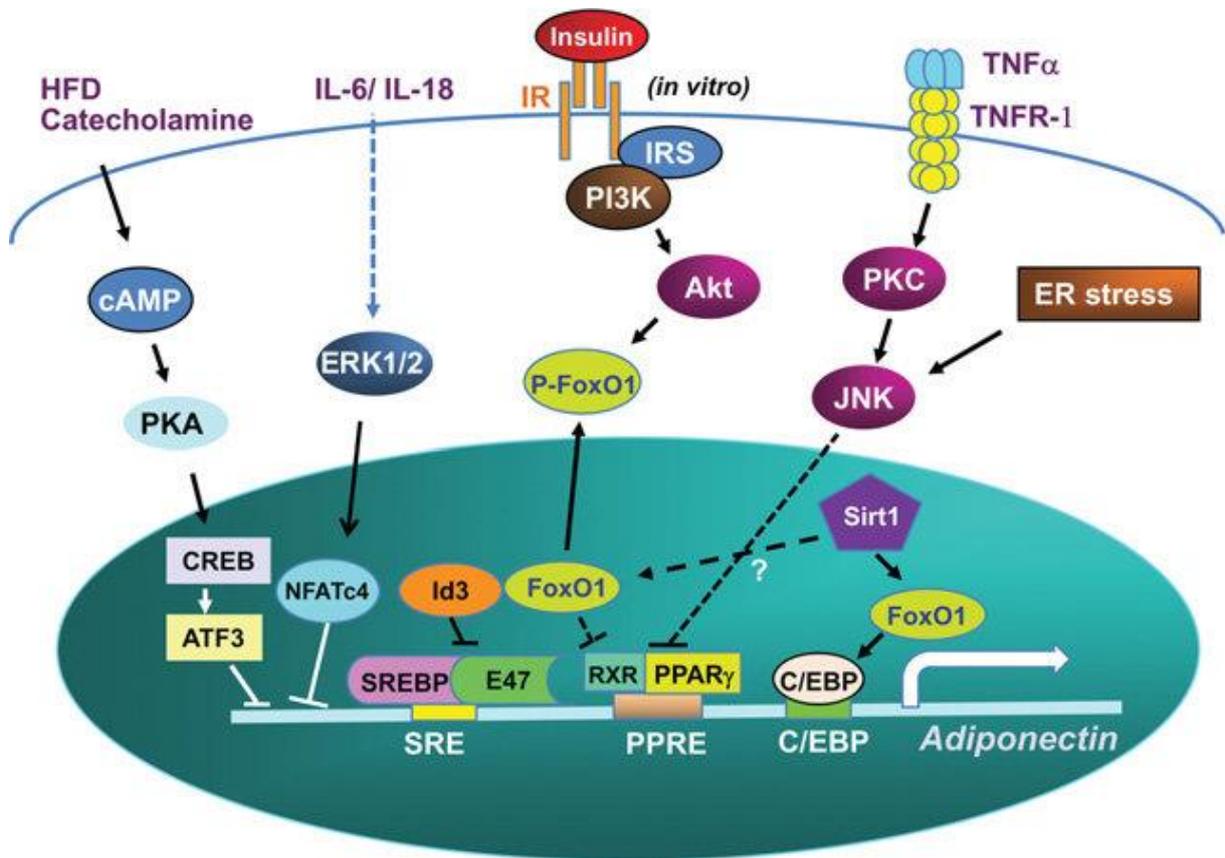


Figure 51 : Régulation du signal de transcription de l'adiponectine (Liu and Liu, 2009)

Des études (Liu and Liu 2010) émettent l'hypothèse suivante : l'insuline aurait un effet sur la synthèse de l'adiponectine en venant inhiber l'activité de FoxO1, par l'intermédiaire de PI3K, ce qui permettrait l'activation de PPAR $\gamma$  et donc la synthèse d'adiponectine.

### (iii) Sécrétion de l'adiponectine

Une fois synthétisée, l'adiponectine va être retenue au niveau du Réticulum Endoplasmique afin de former des complexes de haut poids moléculaire, via la protéine DsbA-L, dont la quantité est inversement proportionnelle à l'obésité, comme l'adiponectine. Nous avons vu que la forme de l'adiponectine circulante sera essentielle pour définir son niveau d'activité au sein de l'organisme. Ainsi, un dérèglement au niveau de la formation des complexes aura un impact sur l'adiponectinémie et donc sur ses effets biologiques. D'autres

molécules vont également jouer un rôle dans l'hydroxylation et la glycosylation de résidus d'acides aminés, ainsi que sur sa libération du RE en vue d'être sécrétée dans la circulation sanguine.

Nous pouvons voir que la régulation de la synthèse de l'adiponectine est extrêmement complexe, de sa transcription à sa sécrétion, car elle agit à différents niveaux et met en œuvre une multitude de molécules.

Il est également important de noter que la synthèse de l'adiponectine est fortement influencée par les effets d'une alimentation riche en graisse et que ce sont les métabolites, issus de cette alimentation, qui vont essentiellement venir perturber la synthèse de l'adiponectine, notamment les cytokines pro-inflammatoires. En effet, en plus de leur action sur la signalisation de l'insuline, une étude a montré que ces 2 molécules étaient capables de réguler négativement la production d'adiponectine au niveau du tissu adipeux<sup>74,75</sup>.

Ces études montrent également qu'un arrêt de la stimulation de ces cytokine pro-inflammatoire permettait de rétablir une synthèse d'adiponectine normale.

Une fois sécrétée dans la circulation, l'adiponectine va engendrer une série d'effets biologiques, notamment au niveau tissulaire, métabolique et inflammatoire. Et ce grâce à la fixation de l'adiponectine sur ses récepteurs cellulaires : AdipoR1 et AdipoR2

### 3) *Les récepteurs de l'adiponectine*

Les premiers récepteurs identifiés sont les récepteurs AdipoR1 et AdipoR2. Rapidement après un nouveau récepteur a été identifié, la Cadhérine-T (CDH13) retrouvée au niveau cardiaque. S'agissant de AdipoR1 et AdipoR2, ils se retrouvent au niveau du foie ainsi que, respectivement, au niveau du muscle et au niveau du tissu adipeux.

#### a) *Structure des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2*

AdipoR1 et AdipoR2 sont des récepteurs possédant 7 domaines transmembranaires avec un domaine N-terminal intracellulaire et un domaine C-terminal extracellulaire. Cette conformation particulière les différencie des récepteurs couplés au protéine G, ce qui

engendrera des fonctions différentes classiquement retrouvées pour les récepteurs couplés aux protéines G.

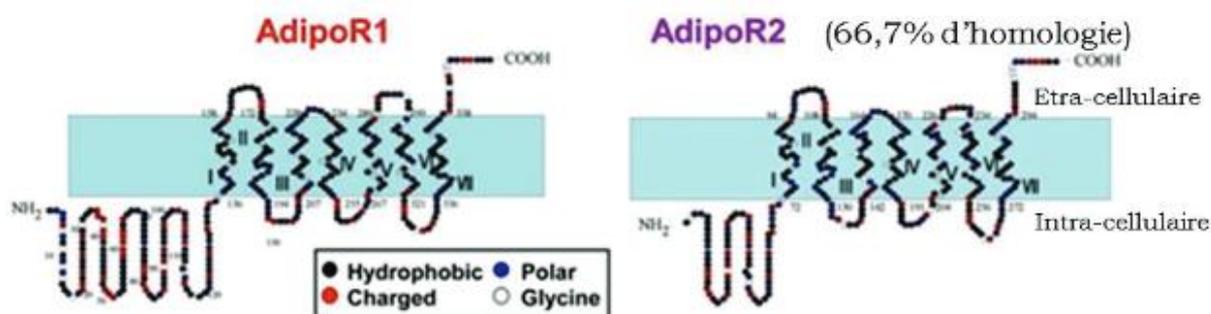


Figure 52 : Structure des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 (Yamauchi et al. 2014)

L'affinité d'AdipoR1 et AdipoR2 sera différente en fonction de la forme circulante de l'adiponectine. La forme globulaire de l'adiponectine se fixera majoritairement au niveau d'AdipoR1 alors que pour AdipoR2, il s'agit de la forme à haut poids moléculaire qui se fixera significativement.

La répartition tissulaire des différents récepteurs évolue au fil des années, permettant de déterminer leurs présences dans de nouveaux tissus, comme le cœur, les macrophages, les lymphocytes, le tissu cérébral<sup>76</sup> et dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans<sup>77</sup> qui présentent un niveau d'expression en AdipoR2 équivalent à celui du foie et une expression supérieure en AdipoR1 que le muscle.

#### b) Régulation de l'expression des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2

Il est important de noter que l'expression des récepteurs de l'adiponectine est variable en fonction des tissus.

Des études<sup>78</sup> sur des souris, modifiées génétiquement afin de produire d'avantage d'adiponectine, ont montré des différences d'expression au niveau des récepteurs des cellules adipeuses. En effet, chez ces souris, le taux d'AdipoR2 avait fortement augmenté alors que celui d'AdipoR1 est resté constant.

Par ailleurs, il existe un dimorphisme sexuel dans la synthèse d'adiponectine, montrant que les femmes ont tendances à sécréter d'avantage d'adiponectine<sup>79</sup>. Toutefois, il ne semble pas exister de dimorphisme sexuel concernant l'expression tissulaire des récepteurs de l'adiponectine au niveau adipeux<sup>80</sup> mais existe au niveau musculaire, avec une expression supérieure chez les hommes<sup>81</sup>.

De plus, une étude, réalisée en 2006, constate qu'une augmentation de l'adiponectine va augmenter l'expression tissulaire d'AdipoR1 au niveau musculaire chez les personnes ayant un poids « normal » alors qu'elle n'aura aucune influence chez les patients diabétiques « obèses » ou même ayant perdu du poids<sup>82</sup>.

Le niveau d'expression musculaire d'AdipoR1 peut varier également en fonction de la capacité aérobie du muscle, et de l'âge de la personne<sup>83</sup>.

Enfin, il est important de noter que la sensibilité d'AdipoR1 et AdipoR2 pour l'adiponectine chez les patients en surpoids est diminuée, laissant sous-entendre que l'adiponectine circulante deviendrait à terme une forme inactive de cette dernière, et, ou, que l'activation des voies cellulaires (AMPK/PPARs) des récepteurs à l'adiponectine sont dysfonctionnelles.

### *c) Les voies d'activations cellulaires des récepteurs à l'adiponectine*

Une fois fixée à ses récepteurs, l'adiponectine va pouvoir activer plusieurs voies métaboliques au niveau de la cellule, effets qui seront différents en fonction du tissu cible. Les 2 voies les plus importantes sont les voies de l'AMPK, activée majoritairement par le récepteur AdipoR1, et celles des PPARs, activées par le récepteur AdipoR2. De plus, certaines voies secondaires seront également impactées par cette activation, notamment la voie inflammatoire NF-κB qui sera inhibée secondairement à l'activation de la voie AMPK, inhibition que l'on constate également sur la voie des céramides.

(i) APPL1, protéine adaptatrice de la transduction du signal

Actuellement, il a été démontré qu'une partie de la transduction du signal de l'adiponectine se fait via l'activation par les récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 de protéines adaptatrices appelées APPL1 et APPL2. Il existe une certaine homologie entre ces deux protéines, entraînant une liaison de ces 2 protéines à l'état inactif. Cet impact sur l'activation des voies cellulaires commence par la liaison de l'adiponectine à l'extrémité carboxy-terminal du récepteur, entraînant ainsi une interaction entre le domaine intracellulaire du récepteur et APPL1. Cette interaction se fait via des résidus de Serines, résidus essentiels car ils permettent une interconnexion avec les voies insuliniques<sup>84</sup>. L'activation d'APPL1 va entraîner l'activation de plusieurs voies cellulaires :

- Activation de la voie Rab5 : l'activation se fait via la liaison d'APPL1 à une hydrolase du GTP, permettant l'activation de Rab5. Cette activation va entraîner directement la translocation de GLUT4 au niveau de la membrane cellulaire et donc permettre une captation du glucose sanguin. Ceci aura pour but de diminuer la glycémie.

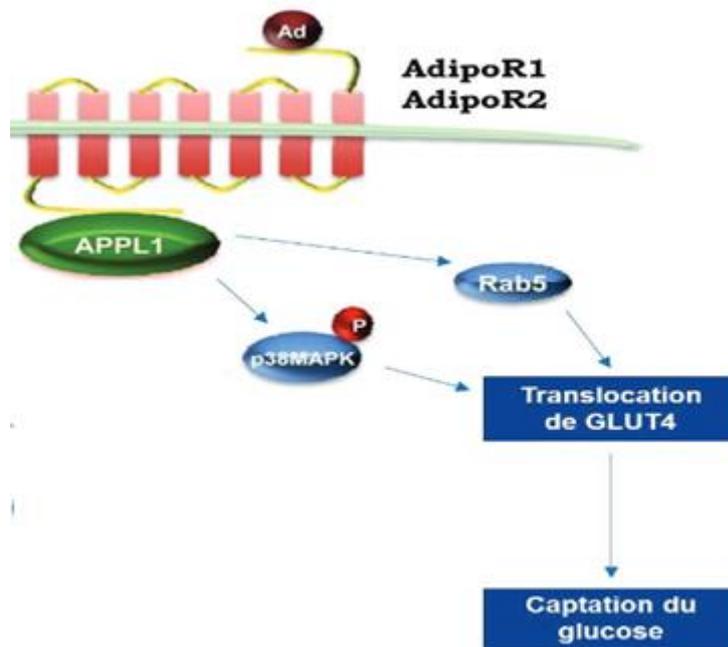


Figure 53 : Activation de Rab5 et p38-MAPK par AdipoR1 (Deepa and Dong (2009) et Shehzad et al. (2012))

- Activation de la voie MAPK<sup>85,86,87</sup> : A l'état de repos, APPL1 peut se fixer à une protéine appelée TAK1, formant un complexe inactif au sein de la cellule. Lorsque l'adiponectine se fixe sur AdipoR1, une liaison entre ce dernier et APPL1 va entraîner la phosphorylation de TAK1, le libérant du complexe. TAK1 va venir

phosphoryler une autre protéine kinase appelée Mkk, qui elle-même va venir phosphoryler p38-MAPK. Cette activation va aboutir à la translocation des transporteur GLUT4 également et ainsi à la captation du glucose sanguin. L'activation de la voie p38-MAPK va également intervenir sur la transcription de gènes de l'inflammation, de la différenciation cellulaire et de l'apoptose.

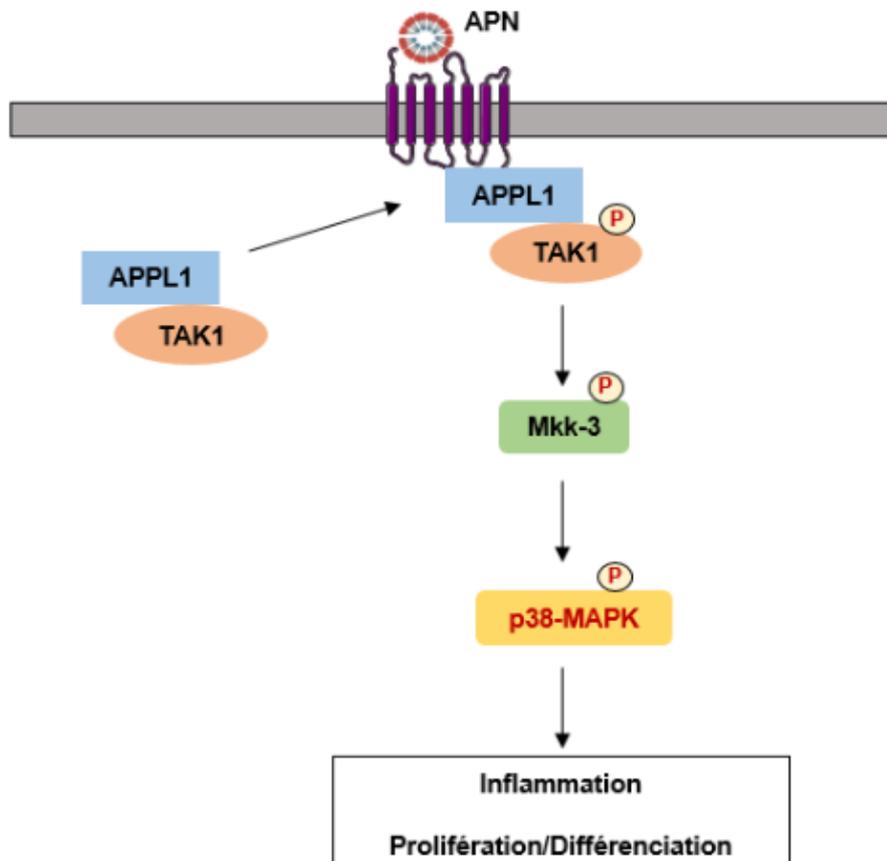


Figure 54 : Activation de la voie MAPK par AdipoR1 (Ono and Han, 2000 ; Xin et al., 2011)

- Activation de la voie AMPK : La fixation de l'adiponectine sur AdipoR1/AdipoR2 va également activer l'AMPK, protéine centrale du métabolisme cellulaire, responsable de plusieurs activités cellulaires<sup>88</sup>. L'activation de l'AMPK se fait par 2 mécanismes notamment, par un changement de flux calcique engendré par la fixation d'adiponectine. Cette différence de flux calcique va permettre d'activer une kinase calcium-dépendante : la CAMKK2. Cette dernière va venir activer l'AMPK par phosphorylation d'un de ses résidus thréonine.

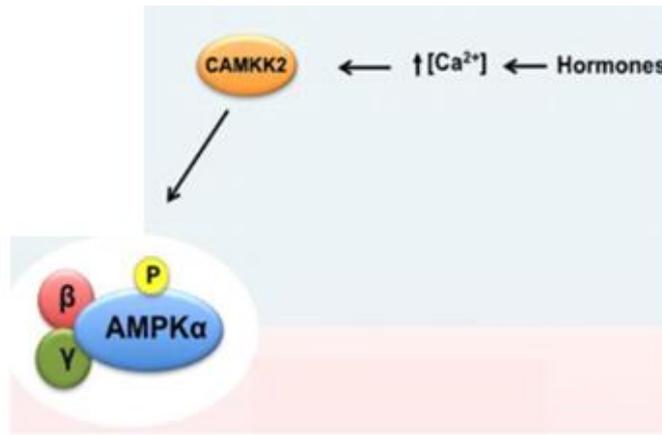


Figure 55 : Voie activation AMPK calcium dépendante (Garcia and Shaw. 2017)

Elle va permettre l'inhibition des voies de l'inflammation en altérant la voie NF- $\kappa$ B, inflammation responsable en grande partie de l'insulino-résistance. Elle va également jouer sur la phosphorylation de l'Acétyl-Coenzyme A, permettant l'oxydation des acides gras tissulaire au niveau hépatique et musculaire. L'activation de l'AMPK au niveau hépatique va également diminuer l'expression de la Glucose-6-Phosphatase (G6P), ainsi que la Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (PEPCK) qui se trouve être deux molécules clés de la néoglucogénèse hépatique. Elle inhibe également la synthèse d'acide gras au niveau adipeux et hépatique, diminue la lipogenèse au niveau adipocytaire et la synthèse de cholestérol. Au niveau pancréatique, elle diminue la synthèse d'insuline et aura un impact au niveau hypothalamique en influençant la prise alimentaire. L'APPL1 va à la fois agir directement sur les PPARs, très important dans l'homéostasie lipidique, mais également indirectement via l'AMPK

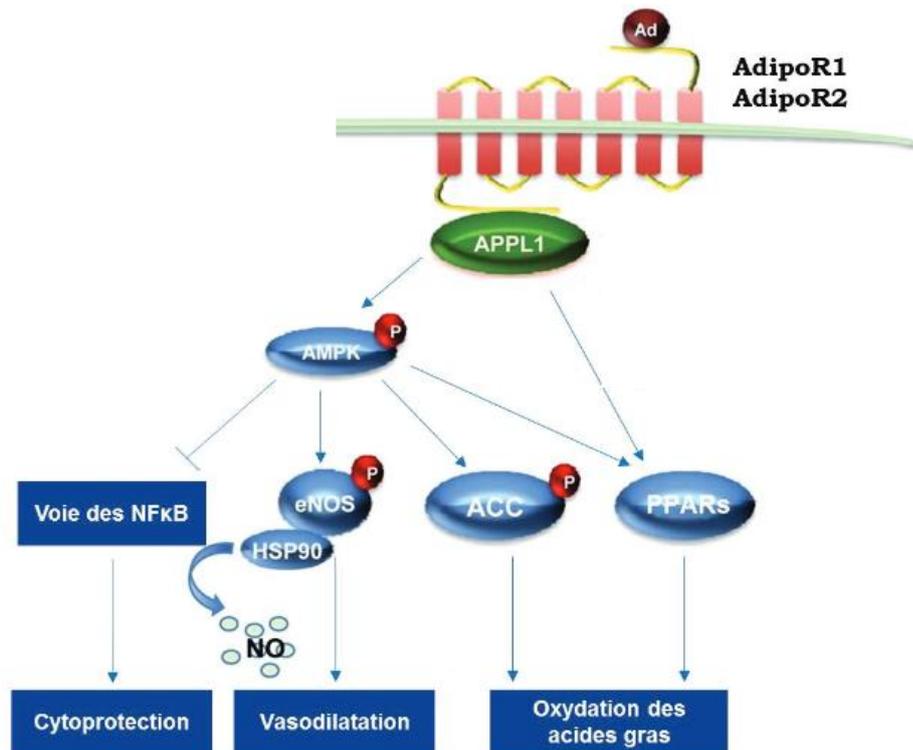


Figure 56 : Activation de la voie AMPK par AdipoR1 ((Deepa and Dong (2009) et Shehzad et al. (2012)

- Activation de la voie AMPc : La fixation de l'adiponectine sur AdipoR1/2 va également stimuler l'adénylate cyclase via APPL1, ce qui aura pour effet de générer à partir de l'ATP de l'AMPc. L'AMPc va venir se fixer sur une protéine kinase appelée PKA, composée de 2 sous unités catalytiques (C) et de 2 sous unités régulatrices (R). La fixation sur les sous unités régulatrices va permettre la libération des sous unités catalytiques. Une fois libérées, ces sous unités vont venir stimuler la transcription de CREB, ainsi qu'activer la voie des MAPKs et va, en revanche, venir inhiber PLC.

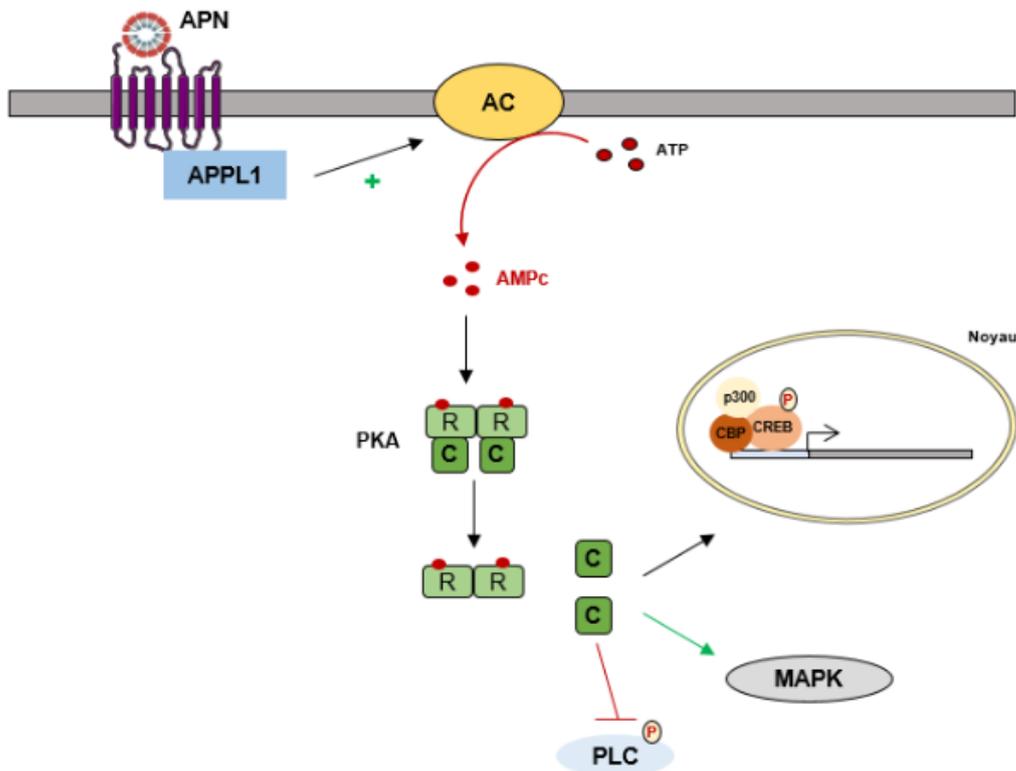


Figure 57 : Mécanismes d'activation de la voie PKA via ADIPOR (Mayr, Canettieri, et Montminy 2001)

Par ailleurs, nous avons vu que la présence de Ser permettait une certaine communication entre les voies de l'adiponectine et de l'insuline, on parle de « cross-talk ». En effet, lorsque l'adiponectine se fixe sur son récepteur et active APPL1, on remarque que cette dernière facilite la liaison entre IRS-1 et 2 au niveau du récepteur insulinaire<sup>89,90</sup>. La formation de ce complexe IRS-1/2/APPL1 va permettre l'activation de la voie PI3K, favorisant ainsi l'action de l'insuline dans la cellule.

Il y aura également un « cross-talk » des voies insuliniques et de l'adiponectine via l'activation indirecte du complexe AMPK/LKB1 en bloquant l'action inhibitrice de la protéine p70-S6K.

La liaison entre APPL1 et APPL2 rend APPL1 inactive, mais la fixation de l'adiponectine sur son récepteur permet de faciliter la dissociation de ce complexe et favoriser donc l'action d'APPL1 au niveau de la cellule.

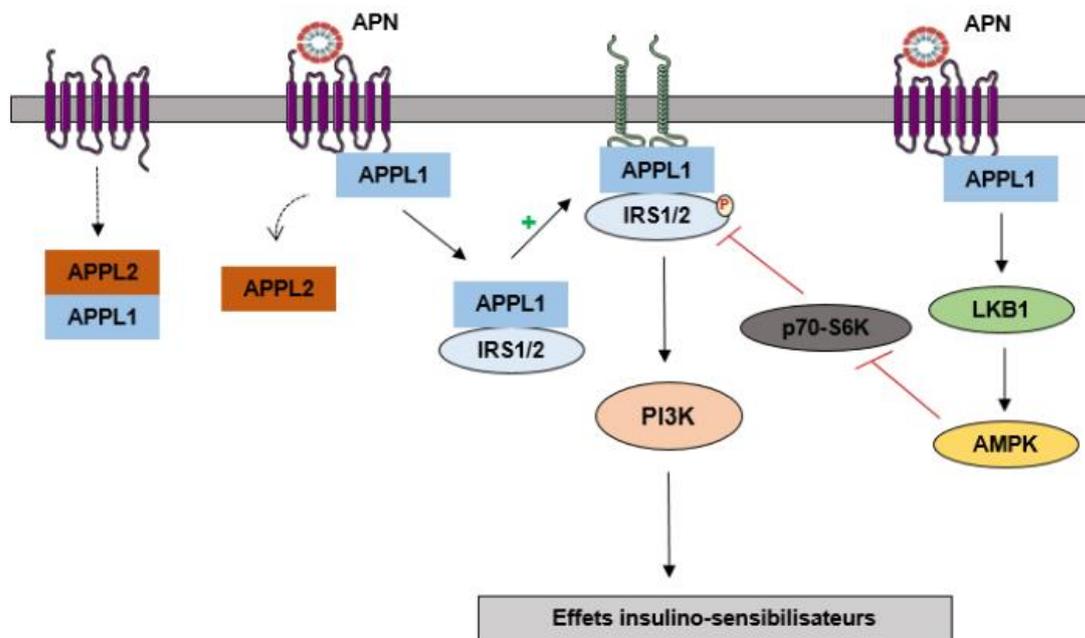


Figure 58 : Mécanismes d'actions des effets insulino-sensibilisateurs de l'adiponectine (D'après Ruan et Dong 2016)

(ii) APPL2, un rôle inhibiteur sur l'APPL1

Le rôle d'APPL2 est très peu connu à l'heure actuelle, mais des études<sup>91</sup> laissent à penser qu'APPL2 jouerait un rôle dans le développement embryonnaire et la prolifération cellulaire, mais également un rôle négatif dans l'insulino-sensibilisation. En effet, cette protéine semble se mettre en compétition avec l'APPL1 via sa fixation sur les récepteurs à l'adiponectine, mais également en s'hétérodimérisant avec APPL1, ce qui a pour effet d'empêcher APPL1 d'activer les différentes voies insulino-sensibilisatrices vues ci-dessus. Toutefois, l'hypothèse la plus envisagée est qu'APPL1 et APPL2 se contrebalancent afin d'arriver à un état d'équilibre.

Nous pouvons constater que la fixation de l'adiponectine sur son récepteur, puis l'activation de la protéine adaptatrice APPL1 va engendrer une quantité importante de cascades d'activation cellulaires, aboutissant soit de manière directe soit indirecte à un effet hypoglycémiant et insulino-sensibilisateur. Il est également important de noter la complexité des mécanismes en place ainsi que le grand nombre de voies partiellement étudiées. Il faudra encore certainement des années avant de connaître le fonctionnement et le rôle de chacune des voies. Néanmoins, certains effets biologiques sont bien décrits à l'heure actuelle.

#### 4) *Les effets biologiques de l'adiponectine*

Via les mécanismes d'activation des voies cellulaires par l'adiponectine, il est admis que l'adiponectine joue un rôle important dans la régulation métabolique de l'organisme.

##### a) *Au niveau du métabolisme glucidique*

La fonction de l'adiponectine dans l'apparition du diabète de type 2 a conduit premièrement au rôle que joue l'adiponectine dans le métabolisme glucidique et son effet sur les différents tissus.

##### (i) *A l'échelle musculaire*

Pour rappel, le récepteur majeur trouvé dans le muscle est AdipoR1. Nous avons vu que sa fixation par l'adiponectine entraîne une liaison avec APPL1 et une cascade d'activations cellulaires. C'est notamment l'activation de l'AMPK qui va permettre l'inhibition de plusieurs isoforme de la glycogène-synthétase, diminuant ainsi son stockage et favorisant son utilisation par le muscle<sup>92</sup>. De plus, la stimulation de l'AMPK va permettre la translocation des transporteurs GLUT-4 au niveau membranaire et ainsi faciliter la captation du glucose par le muscle et donc de diminuer la glycémie.

##### (ii) *A l'échelle hépatique*

A titre de rappel, le récepteur majeur trouvé dans le foie est AdipoR2. Le foie est extrêmement important dans la régulation métabolique de l'organisme, que ce soit sur le plan lipidique ou même glucidique. L'adiponectine va inhiber la néoglucogénèse, via l'inhibition de la G6P et de la PEPCK par l'activation de l'AMPK. On notera également un rôle dans la phosphorylation des récepteurs à l'insuline, permettant d'augmenter l'efficacité de l'insuline au niveau du foie.

On observera également, au niveau adipocytaire, un rôle dans la captation du glucose via la translocation de transporteurs GLUT-4 et via le « cross-talking » augmentant l'insulino-sensibilité et donc l'utilisation du glucose par les adipocytes.

b) *Au niveau du métabolisme lipidique*

La deuxième grande composante du diabète de type 2 est l'accumulation de lipides sur le long terme au niveau des cellules, créant une lipotoxicité. L'adiponectine va limiter cette accumulation via les mécanismes cellulaires qu'elle active.

(i) *A l'échelle musculaire*

La principale action métabolique de l'adiponectine sur les lipides musculaires vient de sa capacité à augmenter la  $\beta$ -oxydation des lipides, via le transport des acides gras vers la mitochondrie. Pour rappel, l'entrée des AG dans la mitochondrie se fait via la carnitine-palmitoyltransferase-1 (CPT-1) qui est inhibée par le malonyl-CoA. L'activation de l'AMPK par l'adiponectine va permettre la phosphorylation de l'Acétyl-Coenzyme A carboxylase, ce qui aura pour effet de diminuer la quantité de malonyl-CoA et donc de favoriser l'entrée des AG dans la mitochondrie via CPT-1.

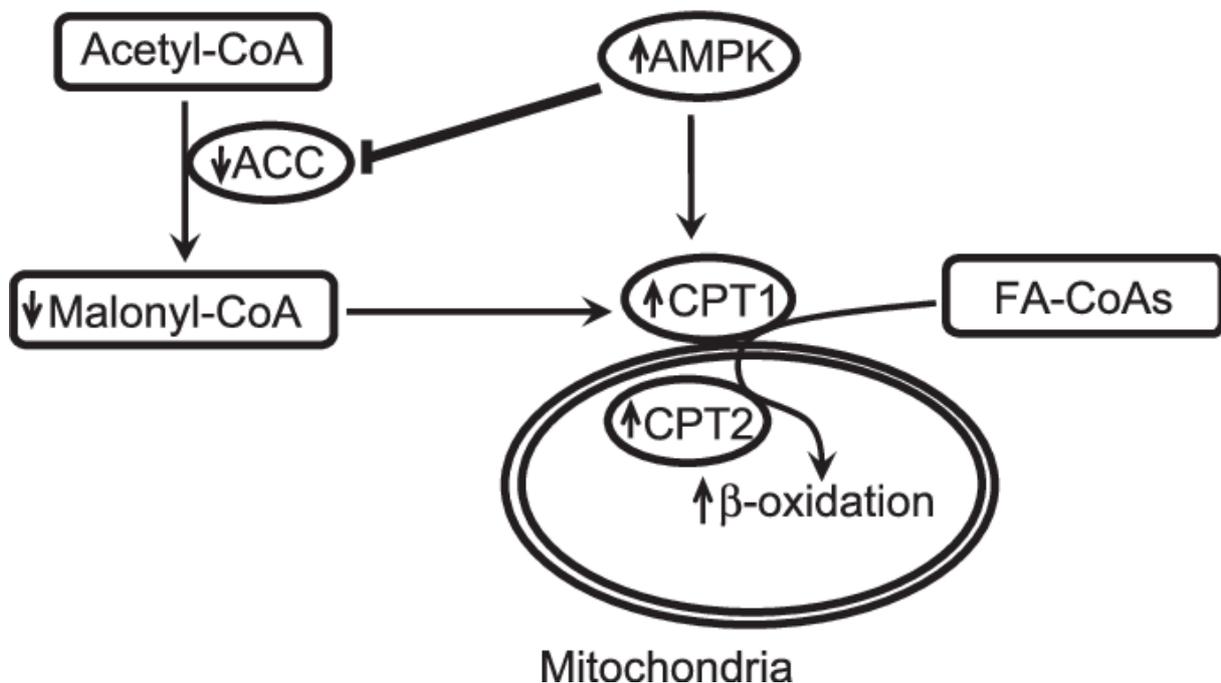


Figure 59 : Action de l'AMPK sur la  $\beta$ -oxydation des AG dans les cellules musculaires (Pawel&Agnieszka Dobryzn, April 2004)

(ii) A l'échelle hépatique

On retrouve ce mécanisme de  $\beta$ -oxydation au niveau hépatique également, ainsi qu'une inhibition par l'adiponectine de la lipogénèse.

(iii) A l'échelle adipocytaire

L'adiponectine est une cytokine qui va exercer ses effets sur des tissus « distants » de son lieu de synthèse, mais également sur le tissu qui la sécrète. En effet, l'adiponectine va, au niveau adipocytaire, entraîner plusieurs réactions cellulaires, notamment l'accumulation de TG dans le tissu adipeux. En effet, une expérience de Li et al., datant de 2011, a été réalisée en utilisant des adipocytes modifiés génétiquement (3T3-L1), surexprimant l'adiponectine. Il a été observé, au sein de ces cellules, une quantité de TG, ou gouttelettes lipidiques de taille supérieure par rapport aux adipocytes normaux. Cela est dû à l'activation de l'AMPK qui, secondairement, va activer le facteur de transcription SREBP1, responsable du stockage des lipides dans la cellule adipocytaire.

c) Au niveau inflammatoire

Une des grandes composantes de l'installation d'un diabète de type 2 est l'inflammation liée à l'accumulation de lipides au niveau cellulaire. L'adiponectine va permettre d'activer une cascade de réaction cellulaire lui permettant d'inhiber l'inflammation. Le TNF- $\alpha$  et l'interleukine-6 sont les 2 principales cytokines inflammatoires responsables de l'instauration d'une inflammation bas grade, entraînant une insulino-résistance. Via son effet inhibiteur de la voie NF- $\kappa$ B, l'adiponectine contribue à diminuer la production de ces cytokines, limitant leur impact sur l'évolution de la maladie. Une étude a cherché à démontrer si l'adiponectine pouvait avoir un effet négatif sur la production des cytokine pro-inflammatoires<sup>93</sup>.

L'expérience compare 2 groupes de souris, un groupe dont le gène de l'adiponectine est invalidé présentant un taux important de cytokines pro-inflammatoires et un groupe identique chez qui l'on injecte de l'adiponectine recombinée.

On remarque que dans le 2<sup>ème</sup> groupe, les concentrations en TNF- $\alpha$  et IL-6 sont diminués.

Cela montre que les cytokines IL-6 et le TNF- $\alpha$  ont un rétrocontrôle sur la production d'adiponectine, mais qu'inversement l'adiponectine inhibe ces cytokines.

#### 5) *Impact du sport sur les concentrations d'adiponectine*

L'adiponectine a montré une fonction essentielle dans la régulation des processus métaboliques, notamment dans le cadre du diabète de type II. Il a donc été normal de s'intéresser à l'effet de la pratique sportive sur la sécrétion de cette hormone. De nombreuses études ont été réalisées afin de mettre en relation synthèse d'adiponectine et pratique sportive. Néanmoins, la connaissance partielle des mécanismes d'action de l'adiponectine et les grandes variations des paramètres d'études (modèle animal/humain, conditions physiques, conditions de réalisation des tests, etc) ne permettent pas d'avoir un consensus scientifique strict dans les résultats des études réalisées.

##### a) * tude de corrélation positive entre sport d'intensité modérée et adiponectine*

###### (i) *Protocole de l'étude*

Une étude<sup>94</sup>, réalisée en 2007 sur des adolescents de sexe masculin et d'origine coréenne, mesure les variations d'adiponectine, de cytokines pro-inflammatoires ainsi que la résistance à l'insuline. L'étude est réalisée sur 40 adolescents, répartis en 3 groupes : 14 personnes obèses (exercice), 12 personnes obèses (témoin) et un groupe de 14 personnes maigres. Le groupe « exercice » va réaliser 6 semaines de cordes à sauter avec une fréquence de 40min par jour, 5 jours par semaine. Le groupe obèse « témoin » ne pratique aucune activité physique. Le groupe « maigre » réalise une activité physique identique à leur routine habituelle, ici du sport à l' cole. Plusieurs marqueurs seront mesurés avant et après l'entrainement comme l'adiposité, l'insulino-résistance, le TNF- $\alpha$ , IL-6 et l'adiponectinémie, ainsi que la composition corporelle.

Tableau 2 : Programme de l'activité physique pendant 6 semaines du groupe « exercice » (Eun Sung Kim, 2007)

Week	Intensity (jumps/min)	Exercise duration		
		Warm-up (5 mins)	Exercise (30 mins)	Cool down (5 mins)
1	60		1 min of exercise, 30 secs of rest	
2	60		1.5 mins of exercise, 30 secs of rest	
3	60	Stretching	2 mins of exercise, 30 secs of rest	Stretching
4	90		2.5 mins of exercise, 30 secs of rest	
5	90		3 mins of exercise, 30 secs of rest	
6	90		4 mins of exercise, 30 secs of rest	

(ii) Résultats de l'étude

On remarque que le groupe témoin n'améliore pas son profil métabolique alors que le groupe « exercice » présente plusieurs améliorations, notamment au niveau du profil lipidique, mais également au niveau de l'insulino-résistance avec une adiponectinémie améliorée. Cela montre significativement le rôle de l'adiponectine dans l'amélioration de l'obésité et du diabète de type II et que le sport semble participer à l'amélioration de la composition corporelle des sujets. On ne remarque pas d'améliorations sur le profil inflammatoire des patients.

Tableau 3 : Composition corporelle pré et post entraînement des différents groupes (Eun Sung Kim 2007)

	OEG (n = 14)		OCG (n = 12)		LCG (n = 14)
	Before	After	Before	After	After
Height (cm)	173.9 ± 1.8	174.5 ± 1.8†	174.9 ± 2.0	175.6 ± 2.0‡	173.5 ± 0.8
Weight (kg)	89.7 ± 2.4	87.5 ± 2.5†	90.4 ± 3.3	90.4 ± 3.6	64.7 ± 0.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.6 ± 0.6	28.6 ± 0.6†	29.4 ± 0.7	29.1 ± 0.7	21.5 ± 0.2
Waist (cm)	92.1 ± 2.2	89.6 ± 2.0*	93.0 ± 2.4	91.2 ± 1.2	71.2 ± 0.9
Hip (cm)	105.3 ± 1.3	101.5 ± 1.6†	103.7 ± 1.9	102.0 ± 2.86	90.3 ± 2.9
Fat (%)	31.5 ± 1.0	29.3 ± 1.0†	30.8 ± 1.4	29.3 ± 1.9	19.5 ± 0.6
Fat mass (kg)	28.1 ± 1.5	25.7 ± 1.4†	28.1 ± 1.9	26.7 ± 2.4	12.5 ± 0.4
SBP (mm Hg)	123.6 ± 2.0	122.9 ± 1.9	129.2 ± 2.9	124.2 ± 3.1	114.3 ± 2.0
DBP (mm Hg)	79.3 ± 2.0	81.4 ± 2.9	85.0 ± 2.6	80.8 ± 3.1	74.3 ± 2.0
Heart rate (bpm)	75.1 ± 2.0	70.4 ± 2.1	76.3 ± 1.9	76.2 ± 2.4	79.6 ± 1.8

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; OEG, obese exercise group; OCG, obese control group; LCG, lean control group.

\*  $p < 0.05$  compared with pre-training levels among OEG.

†  $p < 0.01$  compared with pre-training levels among OEG.

‡  $p < 0.01$  compared with pre-training levels among OCG.

Tableau 4 : Profil métabolique pré et post entraînement des différents groupes (Eun Sung Kim, 2007)

	OEG (n = 14)		OCG (n = 12)		LCG (n = 14)
	Before	After	Before	After	After
Fasting glucose (mg/dL)	82.3 ± 1.9	85.0 ± 1.6	86.8 ± 1.2	85.1 ± 1.9	93.9 ± 2.0
TC (mg/dL)	159.5 ± 6.8	155.5 ± 7.1	187.8 ± 10.1	179.0 ± 10.1	152.9 ± 5.1
TG (mg/dL)	102.4 ± 17.1	68.8 ± 9.0*	118.3 ± 18.02	99.2 ± 14.6	64.1 ± 5.6
HDL-C (mg/dL)	43.8 ± 1.6	43.5 ± 1.4	45.2 ± 2.0	44.6 ± 1.4	49.9 ± 2.5
LDL-C (mg/dL)	95.2 ± 6.6	98.2 ± 7.6	119.0 ± 9.2	114.6 ± 9.5	90.2 ± 4.5
hs-CRP (mg/mL)	0.17 ± 0.05	0.10 ± 0.06	0.09 ± 0.07	0.21 ± 0.07	0.04 ± 0.08
Fasting insulin (μU/mL)	13.0 ± 1.6	8.9 ± 1.33†	13.6 ± 0.9	10.8 ± 1.3	5.8 ± 0.4
HOMA-IR	2.47 ± 0.3	1.64 ± 0.23†	2.85 ± 0.19	2.33 ± 0.29	1.35 ± 0.12
Adiponectin (μg/mL)	8.1 ± 0.7	8.9 ± 0.8*	6.6 ± 0.8	7.0 ± 1.0	9.0 ± 0.6
TNF-α (pg/mL)	1.75 ± 0.15	1.93 ± 0.16	1.68 ± 0.1	1.76 ± 0.1	1.2 ± 0.1
IL-6 (pg/mL)	0.67 ± 0.1	0.72 ± 0.23	0.53 ± 0.05	0.87 ± 0.33	0.37 ± 0.1

OEG, obese exercise group; OCG, obese control group; LCG, lean control group; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin. Values are mean ± standard error.

\*  $p < 0.05$  compared with pre-training levels among OEG.

†  $p < 0.01$  compared with pre-training levels among OEG.

### (iii) Interprétations des résultats

Cette étude nous montre le rôle positif du sport sur le diabète de type II et l'obésité, via l'amélioration de l'adiponectinémie, ainsi que de la composition corporelle, de la perte de poids et du profil métabolique en général. Cependant, l'étude ne montre pas les effets positifs sur l'inflammation en raison soit d'une absence réelle d'effets, soit d'une durée d'étude insuffisante pour observer les effets sur le profil inflammatoire.

Il est également intéressant de voir si la variation de l'intensité des exercices peut avoir également un effet bénéfique sur la sécrétion de l'adiponectine.

### b) Étude de corrélation entre sport de faible intensité et adiponectine

#### (i) Protocole de l'étude

En 2012, une étude<sup>95</sup>, réalisée sur seize femmes ménopausées obèses d'environ 55 ans, pratiquant une activité sportive dites « douce », dans ce cas-ci du yoga, a permis de mesurer les concentrations sériques d'adiponectine avant et après l'étude. L'étude se déroule sur 16 semaines, avec 2 groupes séparés : l'un composé de 8 femmes pratiquant du yoga,

l'autre groupe n'en pratiquant pas. Plusieurs paramètres comme le tour de taille, la graisse corporelle, le cholestérol et l'adiponectine ont été mesurés.

(ii) Résultats de l'étude

On remarque une amélioration des profils lipidiques chez les femmes ayant pratiqué le yoga, ainsi que le tour de taille et l'IMC avait considérablement diminué. Les variations sériques de l'adiponectine nous montrent également que l'adiponectinémie a été améliorée.

Tableau 5 : Composition corporelle avant et après 16 semaines de Yoga (Jeong Ah Lee, 2012)

Table 3. Changes in body composition and VFA after 16-week Hatha Yoga exercise

Variable	Group	Pre-test	Post-test	paired <i>t</i>
Weight (kg)	Yoga	67.10±8.74	64.22±8.46	3.850**
	Control	66.26±6.13	68.65±5.56	-7.413***
	<i>t</i> -value	0.222	-1.235	
%BF (%)	Yoga	39.91±1.34	35.75±1.73	6.411***
	Control	40.94±2.46	45.65±2.99	-6.395***
	<i>t</i> -value	-1.045	-8.080***	
LBM (kg)	Yoga	39.95±5.85	41.18±5.02	-2.280*
	Control	39.12±3.84	37.37±4.37	4.695***
	<i>t</i> -value	0.333	1.618	
BMI (kg · m <sup>-2</sup> )	Yoga	27.28±2.78	26.40±2.46	3.506**
	Control	28.02±2.96	29.09±2.65	-6.307***
	<i>t</i> -value	-0.777	-2.365*	
WHR	Yoga	0.92±0.04	0.90±0.03	3.240**
	Control	0.91±0.03	0.93±0.04	-1.716
	<i>t</i> -value	-0.137	-1.721	
VFA (cm <sup>2</sup> )	Yoga	111.15±12.15	98.47±12.90	8.696***
	Control	110.67±9.97	124.27±6.24	-6.724***
	<i>t</i> -value	0.850	-5.090***	

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$

%BF: percentage of body fat, LBM: lean body mass, BMI: body mass index, WHR: waist-to-hip ratio, VFA: visceral fat area

Tableau 6 : Profil métabolique avant et après 16 semaines de Yoga (Jeong Ah Lee, 2012)

Table 4. Changes in serum lipids and energy metabolism

Variable	Group	Pre-test	Post-test	paired <i>t</i>
TC (mg/dl)	Yoga	188.75±21.29	178.75±17.49	4.183**
	Control	186.00±18.30	209.25±20.35	-2.635*
	<i>t</i> -value	0.277	-3.215**	
TG (mg/dl)	Yoga	116.50±37.63	88.25±28.69	4.532**
	Control	90.37±34.85	138.12±49.56	-2.759*
	<i>t</i> -value	1.440	-2.463*	
HDL-C (mg/dl)	Yoga	53.76±10.90	58.21±11.49	-3.910**
	Control	56.66±9.08	49.55±8.13	3.680**
	<i>t</i> -value	0.680	1.740	
LDL-C (mg/dl)	Yoga	121.00±28.46	111.87±24.05	2.395*
	Control	117.37±15.94	142.62±12.71	-3.553**
	<i>t</i> -value	-0.578	-3.196**	
FFA (μEq/l)	Yoga	340.00±130.62	223.37±82.46	4.972**
	Control	248.00±73.34	383.12±107.99	-4.247**
	<i>t</i> -value	0.314	-3.325**	
Insulin (μU/ml)	Yoga	9.73±3.02	7.76±4.50	1.756
	Control	13.47±6.01	15.31±2.09	-0.982
	<i>t</i> -value	-1.568	-4.298***	
Glucose (m mol/l)	Yoga	5.66±1.31	5.08±0.53	1.639
	Control	5.05±0.51	5.60±0.30	-4.036**
	<i>t</i> -value	1.226	-2.365*	
HOMA-IR	Yoga	2.51±1.21	1.80±1.17	3.151**
	Control	3.01±1.54	3.80±0.50	-1.754
	<i>t</i> -value	-0.719	-4.418***	

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, FFA: free fatty acid, HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance index

### (iii) Interprétation de l'étude

La pratique d'une activité douce, comme le yoga, semble améliorer l'obésité chez les femmes ménopausées. Les profils lipidiques et l'adiponectinémie semblent être corrélés et sont en faveur de la pratique sportive.

Néanmoins, l'étude est réalisée sur un panel faible de personnes et concerne des femmes en situation d'obésité mais ne présentant pas de diabète de type II. Cette étude ne permet donc pas d'affirmer les effets bénéfiques d'une pratique physique douce lorsque la sécrétion d'adiponectine est déjà freinée voire éteinte comme elle peut l'être au cours du diabète de type II.

Les mécanismes n'étant encore pas encore totalement élucidés, il est difficile d'estimer l'impact direct de la pratique sportive sur l'adiponectinémie, qui pourrait tout simplement être la conséquence d'une diminution de la masse grasse liée au sport plutôt qu'un effet stimulateur de la sécrétion.

c) *Des résultats d'études à pondérer*

Plusieurs études réalisées sur des patients diabétiques n'ont, à l'inverse, pas pu démontrer l'impact direct du sport sur l'adiponectinémie. En effet, la plupart des études en faveur d'une amélioration de la sécrétion de l'adiponectine après plusieurs semaines d'exercices n'intègrent pas suffisamment l'impact qu'à la perte de masse grasse sur l'adiponectinémie.

On retrouve notamment une étude réalisée par Nassis et al. en 2005<sup>96</sup> sur des femmes en surpoids et obèses pratiquant une activité aérobie, sans perte de poids et de masse grasse.

(i) Protocole de l'étude

L'étude, réalisée en 2005 par Nassis, repose sur la pratique d'une activité physique aérobie, sans variation de poids ni de masse grasse corporelle d'un groupe de 19 filles, d'âge moyen (environ 13,1 ans) et dont l'IMC est proche de 27. Les paramètres étudiés sont la composition corporelle, l'insulino-sensibilité, la protéine C-réactive, l'adiponectine ainsi que des marqueurs inflammatoires comme l'IL-6. L'étude est réalisée sur 12 semaines avec des mesures pré et post entraînement.

(ii) Résultats de l'étude

On remarque une amélioration de 20% de la capacité cardio-respiratoire des adolescentes après les 12 semaines d'entraînement, ainsi qu'une amélioration de l'insulino-sensibilité malgré une absence de perte de poids (pré-entraînement = 67,9kg vs post-entraînement = 68,3kg) et une absence de diminution de masse grasse (pré-entraînement = 41,4% vs post-entraînement = 40,7%).

Tableau 7 : Variations des paramètres physiques avant et après entraînement (Nassis et al 2005)

Variable	Pretraining	Posttraining
Age (y)	13.05 ± 1.75	–
Body mass (kg)	67.9 ± 14.5	68.3 ± 14.0
Height (m)	1.58 ± 0.10	1.59 ± 0.09*
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 ± 3.9	26.7 ± 3.8
Body fat (%)	41.4 ± 4.8	40.7 ± 5.2
LLFFM (kg)	12.2 ± 2.0	13.0 ± 2.1*
Total body FFM (kg)	36.7 ± 6.6	37.1 ± 6.1

Les concentrations sanguines en IL-6, protéine-C réactive et adiponectine sont restées inchangées.

Tableau 8 : Variations des concentrations sériques des paramètres biologiques pré et post entraînement (Nassis et al, 2005)

Variable	Pretraining	Posttraining
I <sub>F</sub> (μU/mL) <sup>a</sup>	20.8 ± 6.5	24.0 ± 8.9
G <sub>F</sub> (mmol/L) <sup>a</sup>	5.1 ± 0.5	5.2 ± 0.3
Insulin AUC (μU · min /mL) <sup>a</sup>	12 781.7 ± 7454.2	9799.0 ± 4918.6*
Glucose AUC (mmol · min/L) <sup>a</sup>	865.8 ± 158.6	806.6 ± 98.2
HOMA-IR	4.34 ± 1.10	4.39 ± 0.82
Incremental 30-min insulin (pmol/L)	714.3 ± 488.3	571.8 ± 346.2
Insulin release index	2.6 ± 2.8	2.1 ± 1.7
Adiponectin (μg/mL) <sup>b</sup>	9.57 ± 3.01	9.08 ± 2.32
IL-6 (pg/mL) <sup>c</sup>	1.67 ± 1.29	1.65 ± 1.25
CRP (mg/L) <sup>d</sup>	3.21 ± 2.48	2.73 ± 1.88
IGF-1 (ng/mL) <sup>b</sup>	453.8 ± 159.3	403.2 ± 155.1*
sICAM-1 (ng/mL) <sup>c</sup>	280.8 ± 61.4	276.9 ± 73.8
sVCAM-1 (ng/mL) <sup>c</sup>	290.3 ± 82.3	296.9 ± 100.9

### (iii) Interprétations de l'étude

Une pratique d'activité physique semble être bénéfique sur l'insulino-sensibilité. Toutefois, on remarque dans cette étude qu'en l'absence de modifications de la composition corporelle, l'adiponectinémie reste inchangée. Cette étude suggère donc que le sport ne serait pas un stimulateur direct de l'adiponectine.

Une autre étude<sup>97</sup>, réalisée en 2004 sur un groupe de personnes diabétiques, a montré qu'aucune variation de l'adiponectine n'avait été mesurée chez les patients du groupe « exercice ».

### (iv) Protocole de l'étude

L'étude, réalisée en 2004 par Hisayo Yokoyama, est basée sur l'étude d'un groupe de 40 personnes diagnostiquées diabétiques de type II. Le groupe « exercice » (n=29) va pratiquer une activité physique aérobie de type vélo, d'une durée de 40min, 5 jours par semaines, complété d'un suivi alimentaire. Le groupe « témoin » (n=11) ne sera que suivi sur le plan nutritionnel. L'auteur précise qu'aucuns traitements médicamenteux ou supplémentation insulinique n'ont été faits pendant la durée de l'étude.

### (v) Résultats de l'étude

Après les 3 semaines d'entraînement, on peut noter une amélioration de la composition corporelle des individus avec une réduction de la masse grasse d'environ 2% ainsi que l'IMC moyen passant de 29 à 28 dans le groupe « exercice », alors qu'il semble relativement identique dans le groupe « témoin ». Les résultats sur la composante métabolique du glucose sont en faveur du groupe exercice, avec une diminution significative de l'hémoglobine glyquée, passant en moyenne de 8,9 à 7,8.

Les valeurs sériques de l'adiponectine montrent une corrélation positive entre la concentration d'adiponectine et le clamp insulinique avant l'exercice. Toutefois, cette corrélation n'est pas démontrée après l'entraînement. L'auteur note néanmoins une corrélation entre perte de poids/masse grasse et concentration en adiponectine.

Tableau 9 : Données cliniques des différents groupes avant et après entraînement (Yokoyama, 2004)

	EX group		D group	
	Before	After	Before	After
n (M/F)	29 (10/19)	—	11 (4/7)	—
Age (years)	53.4 ± 13.2	—	56.3 ± 11.2	—
Duration of diabetes (years)	7.2 ± 7.5	—	3.6 ± 5.0	—
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.0 ± 6.0	28.0 ± 5.6	28.4 ± 5.7	27.7 ± 5.2
Percentage of body fat	40.1 ± 9.7	38.1 ± 9.9	37.5 ± 11.0	37.0 ± 11.2
Systolic blood pressure (mmHg)	127 ± 19	124 ± 16	140 ± 19	128 ± 15
Fasting plasma glucose (mmol/l)	8.0 ± 1.9	6.7 ± 1.2*	9.1 ± 4.4	5.9 ± 1.7*
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.9 ± 2.0	7.8 ± 1.5*	8.3 ± 2.3	7.6 ± 2.1
Fasting plasma insulin (pmol/l)	67.8 ± 28.8	55.8 ± 33.0	56.4 ± 44.4	46.8 ± 30.6
HOMA-IR	4.12 ± 2.42	2.86 ± 2.23*	3.33 ± 2.53	2.05 ± 1.45
Clamp-IR	3.44 ± 2.21	4.71 ± 2.08*	—	—
Plasma adiponectin (µg/ml)	3.55 ± 1.32	3.65 ± 1.54	4.28 ± 1.92	4.18 ± 1.72

Data are means ± SD. \*P < 0.05 vs. before intervention.

### (vi) Interprétations des résultats

On peut voir ici que la pratique d'une activité sportive améliore le profil métabolique des patients. Néanmoins, la corrélation directe entre activité sportive et sécrétion d'adiponectine n'est pas démontrée, malgré une augmentation de sa sécrétion. L'augmentation de l'adiponectinémie serait, semble-t-il, secondaire à la perte de poids engendrée par la pratique sportive.

### 6) *Conclusion*

L'adiponectine est une molécule centrale dans l'évolution du diabète de type 2. Malgré le fait que sa découverte soit encore récente, bon nombre d'effets physiologiques peuvent lui être attribués, et beaucoup sont en cours d'investigation, comme son impact au niveau cérébral et au niveau de certains cancers. La plupart des études se sont surtout intéressées à son impact métabolique, notamment dans le diabète de type 2. Il est clair que l'adiponectine joue un rôle protecteur majeur dans l'apparition du diabète de type 2, via ses mécanismes insulino-sensibilisateur, consommatrice d'énergie et anti-inflammatoire, et ce dans les différents compartiments cellulaires impliqués dans le métabolisme énergétique.

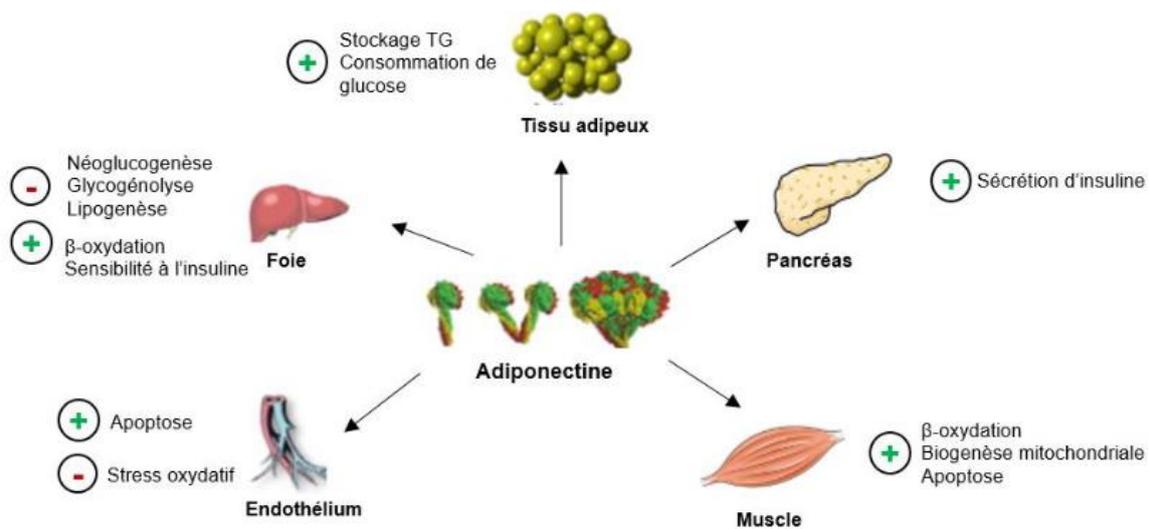


Figure 60 : Effets physiologiques de l'adiponectine (D'après Ye and Scherer. 2013)

Néanmoins, ce rôle protecteur ne suffit pas à l'organisme pour empêcher l'apparition du diabète de type 2. En effet, la synthèse d'adiponectine peut être inhibée au niveau adipocytaire, notamment par le TNF- $\alpha$  et l'IL-6. Cela montre bien le rôle tampon que joue l'adiponectine qui va chercher à limiter l'évolution de la maladie en cherchant à augmenter la sensibilité à l'insuline, en augmentant la  $\beta$ -oxydation des acides gras et en diminuant l'inflammation. Toutefois, le système peut arriver à saturation si la balance excès alimentaire devient supérieure à la capacité du système à réguler cette alimentation riche en glucide et lipide, amenant à un épuisement du système et instaurant l'insulino-résistance.

Cela démontre également l'engrenage négatif dans lequel le diabète de type 2 pousse l'organisme : en effet, plus la maladie évolue dans le temps, moins l'organisme peut se défendre en compensant.

Dans certains cas, une baisse de l'adiponectinémie peut laisser sous-entendre l'apparition d'un diabète de type 2 naissant. Cette corrélation a été mise en avant dans une étude faite chez les indiens Pimas<sup>98</sup>, montrant à la fois une relation positive entre taux d'adiponectine et insulino-sensibilité musculaire et hépatique et une relation négative de la production de marqueurs de l'inflammation. Une baisse de cette adiponectinémie pourrait être utilisée comme indicateur prédictif de l'apparition d'un diabète de type 2.

Les nombreuses études mettant ou non en relation la sécrétion d'adiponectine stimulée par la pratique sportive font encore débat au sein de la communauté scientifique. En effet, il est extrêmement difficile d'analyser indépendamment chaque paramètre afin de mesurer l'impact direct du sport sur la sécrétion des différentes adipokines. Il semblerait que le sport ait un impact positif dans l'évolution du diabète, mais également en termes de prévention, et ce grâce à son impact sur la sécrétion d'adiponectine. Néanmoins à l'heure actuelle, la plupart des études estiment que l'augmentation de la sécrétion d'adiponectine résulterait de la perte de poids engendrée par le sport et serait donc indirectement lié l'un à l'autre.

## C. Les PPARs

### 1) *Généralités*

Les PPAR sont des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes. Découvert dans les années 60, ils ont été caractérisés dans les années 90 et classés en 3 grands types de récepteurs<sup>99</sup> : les PPAR $\alpha$ , les PPAR $\gamma$  et les PPAR $\beta/\delta$ .

Ils jouent un rôle important dans les maladies métaboliques et font régulièrement l'objet de nouvelles recherches dans l'élaboration de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses.

### a) *Structure des PPARs*

Nous avons vu qu'il existait 3 isoformes principales des PPARs ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\beta/\delta$ ). Ces 3 isoformes possèdent une base structurale commune, composée notamment de 4 unités fonctionnelles : A/B, C, D, E/F (figure 1).



Figure 61 : Structure des PPARs (Francisco A. Monsalve 2013)

Chaque domaine possède une fonction différente :

- Le domaine A/B, en position N-terminal, responsable de la phosphorylation du PPAR. Il est composé d'un domaine AF-1, capable de d'activer indépendamment le ligand 1.
- Le domaine C, également appelé domaine DBD, est la région capable de se lier à l'ADN. Il va permettre le rapprochement et la liaison du PPAR avec le gène cible au niveau de sa région promotrice, appelée PPRE (élément de réponse à la prolifération des peroxyosomes).
- Le domaine D, ou également appelé Co-FBD est un site de fixation pour des co-facteurs favorisant l'expression des gènes cibles.
- Le domaine E/F, en position C-terminal, également appelé domaine LBD, est le site de liaison du ligand. Il est spécifique du ligand, contrairement au domaine AF-1, et va permettre l'activation de la liaison entre le PPAR et le PPRE présent au niveau du gène

La variation des isoformes des PPARs vient du domaine LBD. Ce domaine, assez large, varie et permet donc une sélectivité des différents ligands exogènes et endogènes<sup>100</sup>.

#### *b) Mécanismes d'action des PPARs*

Nous avons vu que le PPAR avait une fonction primordiale dans l'expression de certains gènes. Pour se faire, on retrouve 3 acteurs distincts que sont le PPAR, le PPRE et les RXR. Afin d'agir au niveau nucléaire, le PPAR et RXR vont venir s'hétérodimériser avec le PPRE afin de former le complexe DR-1<sup>101</sup>. Initialement le dimère est inactif, bloqué par des protéines dites co-répressives telles que les histones désacétylases, le suppresseur de la voie de la protéine G 2 et les NCoR.

L'ajout du ligand au niveau de ce complexe va permettre le départ des co-répresseurs, ainsi que l'arrivée de co-facteurs activateurs. On retrouve par exemple le protéine CREB, l'histone acétyltransférase ou encore le co-activateur PGC-1.

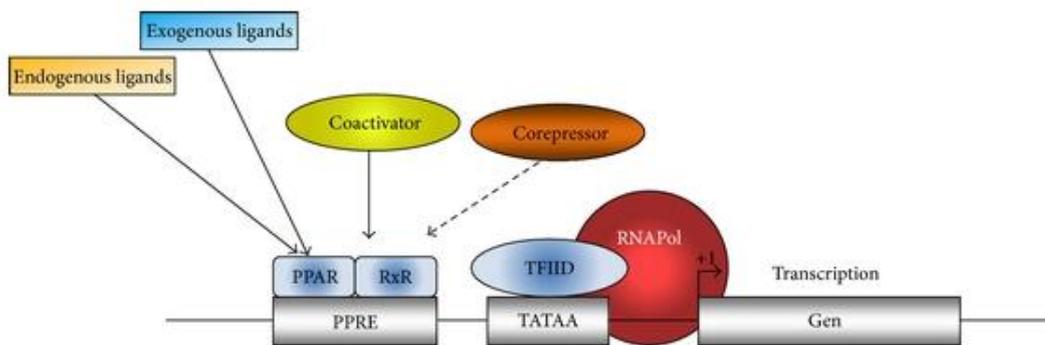


Figure 62 : Mécanisme d'activation de la transcription d'un gène par le PPAR (Francisco A. Monsalve 2013)

Une fois activé, le complexe DR-1 va permettre la transcription de certains gènes, notamment ceux impliqués dans le métabolisme des lipides, la différenciation adipocytaire<sup>102</sup>.

### c) Les différents ligands du PPARs

Nous avons vu que la spécificité des PPARs venait de la variation du site LBD et que les effets transcriptionnels qui en découlaient dépendaient du ligand associé.

Une grande partie des ligands se trouve être des acides gras<sup>103</sup>. Ces derniers vont être en quantité importante dans le cadre d'un diabète de type II, associé à de l'obésité. Certains médicaments avaient également été développés, ce sont les thiazolidinediones (TZD) puis retirés du marché car présentant quelques effets indésirables.

Un des enjeux des études réalisées sur les PPARs est d'arriver à isoler au niveau cellulaire chaque PPAR ainsi que chaque ligand à un instant  $t$  afin de définir le mécanisme d'action et l'effet biologique associé.

Néanmoins, il est admis que les PPARs impactent plusieurs voies métaboliques telles que la voie des lipides, du glucose, de l'inflammation et de l'athérosclérose.

### d) Le co-activateur PGC- $\alpha$

Le système de régulation d'expressions des gènes, activés par les PPARs, est extrêmement complexe. Comme vu précédemment, les PPARs se lient à des ligands afin de

permettre la transcription des gènes cibles. Néanmoins, la transcription de ces gènes est généralement possible via la présence de co-activateurs. La plupart des co-activateurs ne sont pas spécifiques de tissus. Cependant, en 1998, le co-activateur PGC- $\alpha$  est découvert et semble être spécifique à quelques tissus, notamment les tissus impliqués dans les grandes fonctions métaboliques comme les muscles, le tissu adipeux, le foie et le cœur.

Le co-activateur PGC- $\alpha$  interagit avec le PPAR- $\gamma$ , mais également avec le PPAR- $\alpha$ , ainsi que d'autres molécules. La spécificité de la liaison PPAR- $\gamma$ /ligand et du PGC- $\alpha$  permet d'activer la transcription d'un gène précis et non du gène suivant/précédent.

PGC- $\alpha$  joue un rôle dans l'expression des protéines UCP1 et UCP2 présentes au niveau adipocytaire et hépatique, mais également la biosynthèse mitochondriale notamment au niveau musculaire, impactant l'utilisation de l'ATP. La présence de PGC- $\alpha$  permettrait également de favoriser l'utilisation des acides gras comme source d'énergie préférentielle favorisant ainsi leur oxydation<sup>104</sup>. Un impact hépatique sur les gènes FoxO1<sup>105</sup> et HNF4 $\alpha$ <sup>106</sup> responsable du métabolisme des lipides a de plus été noté.

## 2) *Les différentes isoformes du PPAR*

Comme vu précédemment, malgré une base commune, les PPARs se différencient en 3 grandes isoformes :  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\beta/\delta$

Chacune de ces isoformes va venir modifier l'activité transcriptionnelle de certains gènes spécifiques des grandes voies métaboliques.

### a) *Le PPAR- $\gamma$*

Les PPARs- $\gamma$  sont essentiellement présents au niveau des cellules adipocytaires et, au contraire, assez peu exprimés au niveau du muscle squelettique et du foie. On le retrouve également exprimé dans certaines cellules de l'inflammation comme les macrophages et, ou, les monocytes. Son rôle principal est de participer au bon fonctionnement des cellules graisseuses brunes et blanches ainsi que dans la différenciation adipocytaire.

On peut subdiviser le PPAR- $\gamma$  en 3 isoformes, chacune se retrouvant à des localisations différentes<sup>107</sup> :

- Le PPAR- $\gamma$ -1, non spécifique d'un tissu en particulier, se retrouve dans plusieurs tissus différents
- Le PPAR- $\gamma$ -2, ne se retrouve qu'au niveau des adipocytes
- Le PPAR- $\gamma$ -3, se retrouve dans le tissu adipeux blanc, les macrophages et l'intestin.

Il existe plusieurs types de ligands pour le PPAR- $\gamma$ , tels que les acides gras et leurs dérivés. Ils vont permettre la diminution des interactions entre le PPAR et les co-répresseurs. Lors d'un diabète de type II, on remarque généralement un apport important en lipides et donc en acides gras, ce qui montre que l'activation des PPARs- $\gamma$  est un système compensatoire afin de limiter l'impact d'un excès de lipides sur l'organisme.

La plupart des études, qui se sont intéressées aux effets du PPAR- $\gamma$  sur les mécanismes métaboliques, proviennent des résultats d'expériences réalisées lors du développement des thiazolidinediones, considérées comme agonistes du PPAR- $\gamma$  et généralement sur des modèles murins

(i) Les effets biologiques du PPAR- $\gamma$  sur le métabolisme du glucose

Nous avons vu que, généralement, les PPARs permettaient la transcription de certains gènes à la suite de leur stimulation par un ligand. Cette transcription va aboutir à la formation de protéines, permettant l'activation de mécanismes cellulaires et entraînant ainsi des effets biologiques au sein de l'organisme.

Le PPAR- $\gamma$  va avoir un effet soit direct sur la glycémie, via son action sur certains transporteurs, soit indirect en stimulant des intermédiaires métaboliques aboutissant à la diminution de la glycémie.

Pour rappel, l'isoforme PPAR- $\gamma$ -1 est retrouvé dans plusieurs types de tissus, dont les cellules musculaires et adipocytaires. Une étude<sup>108</sup> sur les TZD a démontré que l'utilisation de ces dernières augmentaient la transcription et la translocation des transporteurs GLUT-4 au niveau membranaire. Ces transporteurs sont initialement activés par la présence d'insuline sur son récepteur afin de diminuer la glycémie. Cet effet activateur de la translocation des GLUT-4 va permettre de diminuer la glycémie en favorisant l'internalisation du glucose dans les cellules musculaires et adipocytaires, contribuant ainsi à diminuer l'hyper-sécrétion insulinique, responsable en partie de l'apparition du diabète de type II.

Le PPAR- $\gamma$  va également stimuler la synthèse de triglycérides au niveau adipocytaire, limitant ainsi la formation d'acides gras libre, responsable de l'insulino-résistance via l'activation des voies pro-inflammatoires JNK, NF $\kappa$ B aussi appelée lipotoxicité<sup>109</sup>.

(ii) Les effets biologiques du PPAR- $\gamma$  sur le métabolisme des lipides

Il est rappelé que le PPAR- $\gamma$  était exprimé dans certains tissus, notamment le tissu adipeux et qu'il participait à la fois à la différenciation de ce dernier mais également à son bon fonctionnement.

Le premier grand rôle du PPAR- $\gamma$  est de favoriser le transport des lipides vers le tissu adipeux ainsi que de favoriser leur transformation en TG. Pour rappel, les cellules peuvent utiliser comme sources d'énergie soit les glucides, soit les lipides, soit les protéines (dont le rendement énergétique est très désavantageux). En favorisant le stockage des lipides sous forme de triglycérides, le PPAR- $\gamma$  va permettre aux cellules consommatrices d'énergie comme le muscle de privilégier l'utilisation du glucose sanguin et ainsi diminuer l'hyperglycémie<sup>110</sup>.

Les PPARs vont généralement affecter certains mécanismes métaboliques via leur capacité à favoriser l'expression de gènes. Dans le cadre du PPAR- $\gamma$ , ce sont des gènes qui favorisent le transport des AG ainsi que leur mise en réserve sous forme de triglycérides. Cependant, les PPAR- $\gamma$  vont également avoir un effet sur la différenciation cellulaire. En effet, une étude<sup>111</sup>, réalisée sur les TZD, montre la capacité qu'ont ces molécules à favoriser le développement et la maturation de nouveaux adipocytes, insulino-sensible, et augmenter

l'apoptose d'adipocytes plus anciens, généralement insulino-résistants. On voit donc ici l'action sur la différenciation et le remodelage adipocytaire des PPARs- $\gamma$ <sup>112</sup>.

On remarquera enfin que le PPAR- $\gamma$  semble être capable de stimuler la production d'adiponectine. Pour rappel, l'adiponectine est une hormone synthétisée par l'adipocyte pour compenser l'excès d'acides gras au niveau cellulaire et qui aura pour effets notamment d'améliorer l'insulino-sensibilité. Elle permet également diminuer la production hépatique de glucose et d'augmenter l'oxydation des acides gras au niveau musculaire et hépatique<sup>113</sup>.

### (iii) Les effets biologiques du PPAR- $\gamma$ sur l'inflammation

Nous avons vu que la composante inflammatoire jouait un rôle crucial dans l'apparition du diabète de type II. Des études se sont intéressées à la capacité qu'ont certains types de ligands de pouvoir activer/inhiber certaines voies cellulaires spécifiques.

La première étape de l'étude<sup>114</sup> a été de tester l'implication du PPAR- $\gamma$  sur la voie NF- $\kappa$ B et plus précisément sur sa liaison au co-represseur NCoR. On remarque, d'une part, une répression de la transcription des gènes pro-inflammatoire, notamment dans les macrophages par stabilisation de la liaison entre les gènes responsable de la transcription d'activateur de la voie NF- $\kappa$ B et le co-represseur NCoR grâce à la fixation du PPAR- $\gamma$ . D'autre part, il est noté que le PPAR- $\gamma$  est capable d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoire comme le TNF- $\alpha$  et IL-6 au niveau des lymphocytes T ainsi que de stimuler la production de molécules anti-inflammatoire du système immunitaire inné.

Le PPAR- $\gamma$  agira indirectement sur l'inflammation via sa capacité à favoriser l'adipogénèse *de novo* ainsi que sur le remodelage de certains adipocytes.

Le PPAR- $\gamma$  semble clairement participer au ralentissement de l'apparition de l'insulino-résistance. En effet, les récentes études nous montrent que le PPAR- $\gamma$  va venir favoriser l'utilisation du glucose en facilitant le stockage des lipides sous formes de triglycérides au niveau adipocytaire. Afin d'éviter une lipotoxicité à terme au niveau adipocytaire, le PPAR- $\gamma$  va également modifier l'environnement adipeux, recyclant ainsi les anciens adipocytes et en les remplaçant par de nouveaux, insulino-sensible et capables de stocker de nouveaux lipides.

Les études concernant son implication dans la régulation inflammatoire restent encore rares, néanmoins on notera un effet anti-inflammatoire direct et indirect notamment au niveau des macrophages.

*b) Le PPAR- $\alpha$*

Premier PPAR découvert, il est retrouvé dans le foie, les muscles squelettiques essentiellement, mais également dans les reins, le cœur et le tissu adipeux brun. Contrairement au PPAR- $\gamma$  qui va principalement agir au niveau adipocytaire en remodelant le tissu adipeux, le PPAR- $\alpha$  va surtout venir moduler l'oxydation des acides gras dans le foie au niveau des mitochondries, des microsomes et des péroxysomes via la régulation de gènes responsable de cette oxydation<sup>115</sup>. Une étude<sup>116</sup>, réalisée sur des modèles murins, a montré que la présence de PPAR- $\alpha$  favorisait l'oxydation hépatique des acides gras, responsable de la lipotoxicité. Alors qu'en l'absence de PPAR- $\alpha$  par répression de sa transcription, on observait une accumulation de masse grasse au niveau hépatique, ainsi qu'une augmentation importante des lipides plasmatiques circulants.

Le PPAR- $\alpha$  semble également avoir une fonction dans le transport de certaines protéines et molécules inflammatoires.

*(i) Les effets biologiques du PPAR- $\alpha$  sur la glycémie*

Principalement connu pour ses effets sur l'oxydation des acides gras hépatiques, le PPAR- $\alpha$  a également fait l'objet d'études, notamment sur son rôle au niveau de la régulation de la néoglucogénèse hépatique. Chez des souris traitées par metformine, la régulation de la glycémie passe par l'action incrinomimétique de la metformine et sa capacité à normaliser la glycémie. Cet effet insulino-modulateur de la metformine pourrait passer par l'action du PPAR- $\alpha$ <sup>117</sup>.

Dans une étude<sup>118</sup>, basée sur des modèles murins, on remarque que chez les souris, traitées par un inhibiteur du PPAR- $\alpha$ , une insulino-résistance tissulaire s'installe rapidement ainsi qu'une prise de poids importante due à une accumulation de masse grasse. Le PPAR- $\alpha$  semble donc ralentir la mise en place de l'obésité chez les souris, obésité pouvant aboutir à un état d'insulino-résistance.

Les principaux agonistes médicamenteux du PPAR- $\alpha$  sont les fibrates, utilisées dans le traitement des hypertriglycéridémies. Une étude<sup>119</sup>, réalisée sur des souris diabétiques traitées par des fibrates, montre une amélioration de la glycémie et diminution de l'insulino-résistance tissulaire. Néanmoins, les mécanismes à l'origine ne sont pas encore connus, mais on peut supposer que l'action du PPAR- $\alpha$  sur les acides gras responsables de la lipotoxicité et donc de l'instauration du diabète de type II peut être une des causes de l'amélioration de l'insulino-sensibilité.

(ii) Les effets biologiques du PPAR- $\alpha$  sur les lipides

Le PPAR- $\alpha$  est impliqué dans une grande partie du métabolisme lipidique en agissant sur l'expression de gènes responsables à la fois de l'oxydation des acides gras au niveau cellulaire, mais également dans l'absorption des lipides, ainsi que leurs transports par les lipoprotéines<sup>120</sup>.

Le PPAR- $\alpha$  participe à l'oxydation hépatique des acides gras, favorisant leur utilisation au niveau cellulaire. Cette oxydation va avoir pour but de diminuer les acides gras libres, responsable de l'insulino-résistance. En outre, le PPAR- $\alpha$  va également promouvoir la lipogénèse hépatique, tout en allongeant la chaîne oxydative de l'acide gras via SREBP-1c. On se retrouve donc avec une utilisation augmentée des acides gras libres toxiques ainsi qu'une mise en réserve de l'excédent afin de diminuer la forme libre des acides gras qui se trouve être la forme la plus délétère pour la cellule.

Le PPAR- $\alpha$  est également capable de stimuler certains cytochromes comme le CYP4A, participant à la transformation des triglycérides en HDL considéré comme le cholestérol cardio-protecteur<sup>121</sup>.

Une expérience<sup>122</sup>, menée sur des souris dont le transport des acides gras est inhibé via l'inactivation du PPAR- $\alpha$ , montre un état de stéatose hépatique chez ces souris. Cela démontre donc que le PPAR- $\alpha$  diminuera le stockage des acides gras au niveau hépatique, responsable de l'insulino-résistance hépatique.

(iii) Les effets biologiques du PPAR- $\alpha$  sur l'inflammation

Bien qu'étudié dans son rôle sur le métabolisme des lipides, on retrouve quelques études visant à démontrer l'effet anti-inflammatoire du PPAR- $\alpha$  au niveau notamment de la sécrétion de certaines cytokines.

Il semblerait que le PPAR- $\alpha$  soit capable de diminuer la sécrétion de TNF- $\alpha$  ainsi que d'IL-6 au niveau cellulaire, même si les mécanismes ne semblent pas encore bien élucidés<sup>123</sup>.

Un nouvel agoniste du PPAR- $\alpha$ , le WY14.643, a également montré des résultats intéressants, notamment sur l'expression de l'adiponectine, cytokine insulino-sensibilisatrice, ainsi que pour ses effets anti-inflammatoires. Cela renforce l'hypothèse que le PPAR- $\alpha$  pourrait jouer un rôle dans le ralentissement de l'apparition du diabète de type II<sup>124</sup>.

c) Le PPAR- $\beta/\delta$

Il s'agit de la dernière grande sous famille de PPARs. Paradoxalement, il s'agit des PPARs les moins connus malgré leurs nombres extrêmement importants. En effet, présent dans la quasi-totalité des tissus de l'organisme (muscle squelettique/cardiaque, intestin, peau, placenta, tissu adipeux et cerveau), son mode de fonctionnement n'a pas encore été élucidé. On le retrouve en grande partie dans le muscle, tissu qui représente une partie importante de la masse totale, participant ainsi de manière significative aux processus métaboliques.

Il existe pour le moment assez peu d'agonistes du PPAR- $\beta/\delta$ , comme le GSK0660 décrit à l'heure actuelle comme un agoniste sélectif de ces PPARs.

(i) Les effets biologiques du PPAR- $\beta/\delta$  sur l'insulino-sensibilité

Les mécanismes à l'origine de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline par le PPAR- $\beta/\delta$  ne sont pas encore bien définis. Une étude<sup>125</sup> a été réalisée sur des souris diabétiques obèses traitées par des agonistes du PPAR- $\beta/\delta$  et montre une diminution de l'adiposité ainsi qu'une amélioration de la tolérance au glucose.

Il est important de noter que le PPAR- $\beta/\delta$  est capable à la fois de promouvoir l'expression de gènes facilitant l'oxydation des acides gras, mais également de favoriser la dépense énergétique, notamment au niveau musculaire<sup>126</sup>. Cette action sur le muscle permettra tout d'abord de limiter la lipotoxicité, responsable de l'insulino-résistance, mais également de favoriser la dépense énergétique afin de diminuer la glycémie via l'entrée de glucose dans la cellule<sup>127</sup>.

Récemment le pancréas a fait l'objet d'une étude<sup>128</sup>, notamment concernant l'action du PPAR- $\beta/\delta$  sur la sécrétion de l'insuline. L'action stimulatrice de production d'insuline viendrait d'une peroxydation lipidique, stimulant ainsi la production de 4-HNE, favorisant la sécrétion d'insuline. Cette hypothèse a été explorée en utilisant un antagoniste du PPAR- $\beta/\delta$ , bloquant l'effet insulino-sécréteur des cellules  $\beta$  pancréatique.

(ii) Les effets biologiques du PPAR- $\beta/\delta$  sur les lipides

La plupart des PPAR- $\beta/\delta$  se retrouvent au niveau musculaire, et son mode d'action se concentre essentiellement sur sa capacité à stimuler l'oxydation des acides gras. Le muscle est un important carrefour métabolique car il représente plus de 50% de la masse corporelle et donc de la dépense énergétique.

On aura donc un double effet au niveau musculaire. D'une part, une consommation énergétique importante due à la contraction musculaire et entraînant ainsi une utilisation importante de glucose. D'autre part, un switch énergétique permis par le PPAR- $\beta/\delta$  qui va aboutir à une oxydation importante des acides gras libres, favorisant leurs éliminations et diminuant ainsi leurs toxicités, tout en répondant aux besoins énergétiques musculaires. On observera donc une amélioration de la sensibilité à l'insuline, mais également un impact sur les lipides, avec une augmentation des HDL et une diminution des LDL et tryglycérides.

Les effets bénéfiques sur l'inflammation n'ont toujours pas été démontrés, même si le PPAR- $\beta/\delta$  semble, comme les autres PPARs, diminuer la sécrétion d'IL-6 et de TNF- $\alpha$ <sup>129</sup>.

### 3) *Influence du sport sur la sécrétion des PPARs*

Les mécanismes d'actions des PPARs étant encore partiellement compris, il est difficile de trouver des corrélations spécifiques scientifiquement prouvées justifiant de l'impact positif qu'à le sport sur l'augmentation des PPARs au niveau de l'organisme. La plupart des études sont réalisées sur des modèles animal, ne permettant pas de confirmer l'apport réel du sport chez un patient obèse et diabétique de type II. Néanmoins, plusieurs de ces études laissent à penser qu'aux vues des mécanismes d'actions et des résultats obtenus sur les modèles murins et humains lors d'une pratique sportive, le sport semble pouvoir stimuler les PPARs et donc participer au ralentissement de l'apparition du diabète de type II.

#### a) *L'activation du PPAR- $\gamma$ par l'activité physique*

Comme vu précédemment, le PPAR- $\gamma$  est capable de modifier l'environnement lipidique de l'organisme, ce qui aurait pour conséquences de limiter l'insulino-résistance et la lipotoxicité, notamment dans le tissu adipeux.

Une étude<sup>130</sup>, réalisée en 2011, visait à démontrer l'impact d'une activité physique sur la présence de PPAR- $\gamma$  dans les cellules.

#### (i) Protocole de l'étude

L'étude a été réalisée durant 8 semaines, avec un dosage des PPAR- $\gamma$  avant et après la séance de sport. Chaque individu s'est vu mesurer sa VO<sub>2</sub>max, afin d'adapter la séance d'activité physique : 45 min de vélo à 70% de la VO<sub>2</sub>max. Plusieurs mesures ont été réalisées au cours des 8 semaines afin de déterminer le niveau de PPAR- $\gamma$ .

Table 1. *Summary of the 8-wk training program*

Week	Session No.	Regimen
0	1	1 × (45 min at 70% maximal O <sub>2</sub> uptake)
1	2	2 × (25 min at 65% maximal O <sub>2</sub> uptake; 3 min recovery)
	3	3 × (10 min at 80% maximal O <sub>2</sub> uptake; 4 min recovery)
2	4	1 × (60 min at 60% maximal O <sub>2</sub> uptake)
	5	4 × (10 min at 80% maximal O <sub>2</sub> uptake; 3 min recovery)
3	6	1 × (50 min at 65% maximal O <sub>2</sub> uptake)
	7	5 × (8 min at 85% maximal O <sub>2</sub> uptake; 4 min recovery)
	8	2 × (20 min at 70% maximal O <sub>2</sub> uptake; 3 min recovery)
4	9	2 × (20 min at 75% maximal O <sub>2</sub> uptake; 3 min recovery)
	10	5 × (6 min at 85% maximal O <sub>2</sub> uptake; 3 min recovery)
	11	1 × (45 min at 70% maximal O <sub>2</sub> uptake)
5	12	1 × (60 min at 70% maximal O <sub>2</sub> uptake)
	13	4 × (10 min at 85% maximal O <sub>2</sub> uptake; 4 min recovery)
	14	3 × (15 min at 80% maximal O <sub>2</sub> uptake; 3 min recovery)
6	15	1 × (60 min at 65% maximal O <sub>2</sub> uptake)
	16	2 × (15 min at 85% maximal O <sub>2</sub> uptake; 4 min recovery)
	17	3 × (15 min at 80% maximal O <sub>2</sub> uptake; 2 min recovery)
7	18	1 × (45 min at 65% maximal O <sub>2</sub> uptake)
	19	3 × (15 min at 80% maximal O <sub>2</sub> uptake; 3 min recovery)
	20	2 × (25 min at 80% maximal O <sub>2</sub> uptake; 2 min recovery)
	21	1 × (50 min at 70% maximal O <sub>2</sub> uptake)
8	22	1 × (60 min at 65% maximal O <sub>2</sub> uptake)
	23	4 × (10 min at 85% maximal O <sub>2</sub> uptake; 4 min recovery)
	24	2 × (25 min at 80% maximal O <sub>2</sub> uptake; 2 min recovery)
	25	1 × (45 min at 70% maximal O <sub>2</sub> uptake)

(ii) Résultats de l'étude

On observe une augmentation significative des concentrations en PPAR- $\gamma$  ainsi que du complexe PPRE-luciférase après l'entraînement *versus* les concentrations avant entraînement, avec un rapport post/pré entraînement d'une valeur de 1,18 +/- 0,14 la première semaine, puis un rapport post/pré entraînement de 1,10 +/- 0,10 à la semaine 4 et la semaine 8.

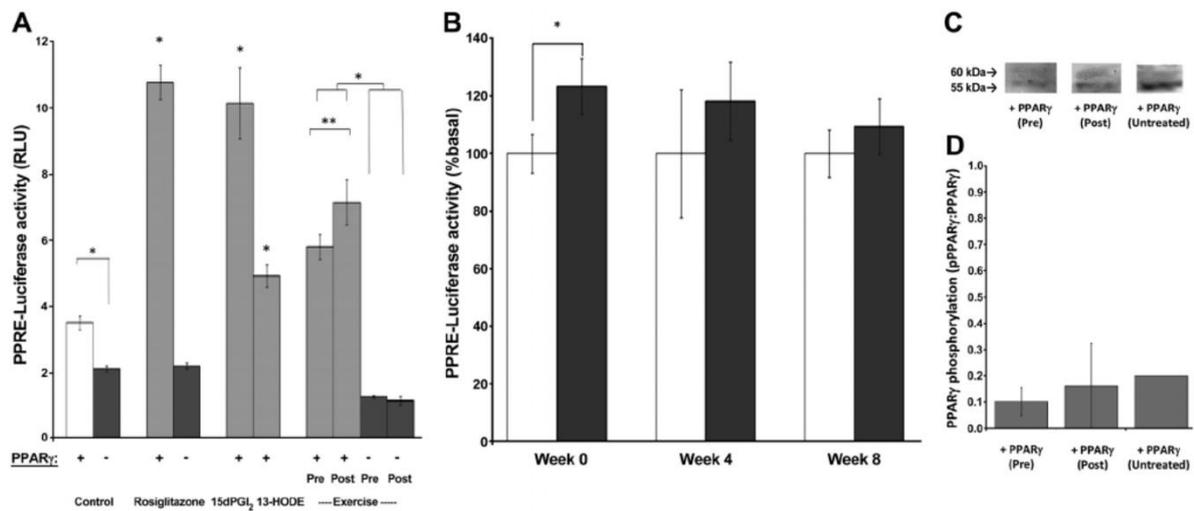


Figure 63 : Résultats des concentrations du complexe PPRE-luciférase en présence d'agonistes du PPAR- $\gamma$  et lors d'un exercice physique (AW Thomas 2012)

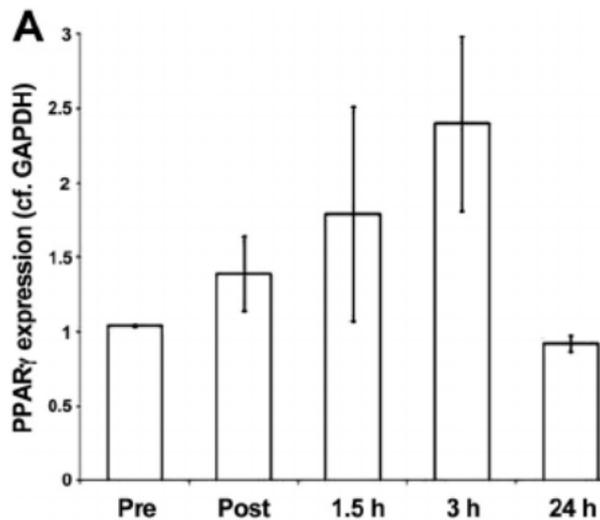


Figure 64 : Résultats de l'expression du PPAR- $\gamma$  avant, et plusieurs heures après l'exercice physique (AW Thomas 2012)

On remarque que l'expression du PPAR- $\gamma$  semble retomber à un niveau basal 24h après la séance d'exercice.

Il a également été noté une augmentation des concentrations de CD-36, gène stimulé par le PPAR- $\gamma$  lors du pré entraînement aux semaines 4 et 8 par rapport à la semaine 0, avec un rapport de concentration pré-entraînement semaine 8/pré-entraînement semaine 0 de  $2,79 \pm 0,61$ .

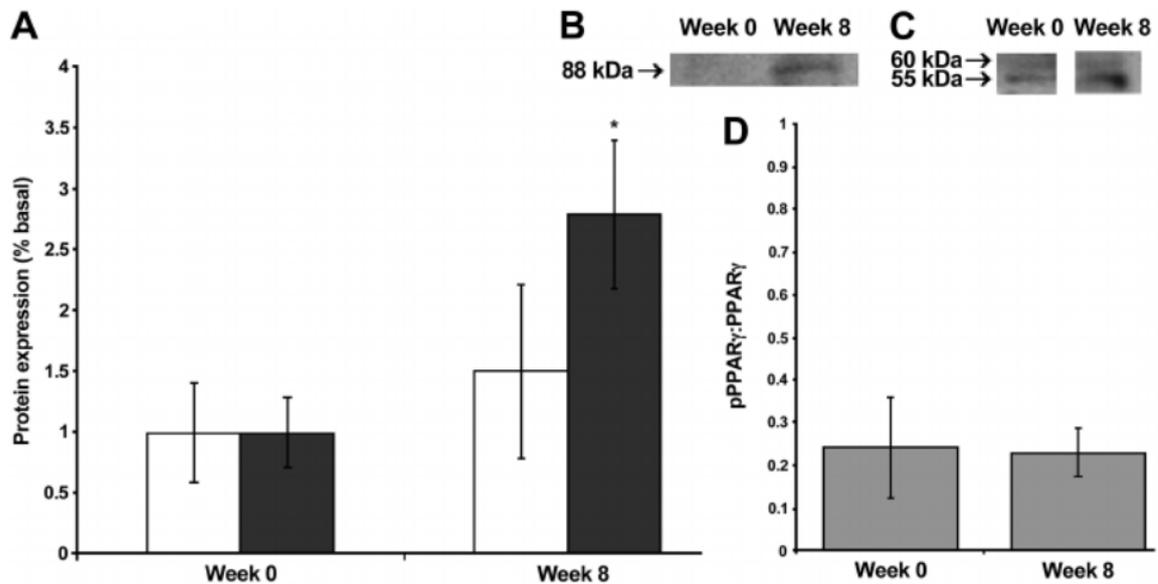


Figure 65 : Niveau basal d'expression du CD-36 et de PPAR- $\gamma$  de la semaine 0 et de la semaine 8 lors d'une activité physique (AW Thomas 2012)

### (iii) Interprétations des résultats

L'activité physique semble présenter un aspect bénéfique dans la stimulation du PPAR- $\gamma$ . En effet, cette étude nous montre que les concentrations en PPAR- $\gamma$  augmente après un effort physique, puis retombe à un niveau basal au bout de 24h. Cependant, l'étude nous montre également qu'une pratique sportive sur le long terme (au moins 4 semaines) semble augmenter la concentration basale en PPAR- $\gamma$ , ce qui permettrait d'envisager partiellement la pratique sportive dans la prise en charge du diabète de type II aux vues des effets biologiques positifs sur l'insulino-résistance et la lipotoxicité.

#### b) *L'activation du PPAR- $\alpha$ par l'activité physique*

Une étude<sup>131</sup>, réalisée en 2012 sur des souris, a cherché à démontrer les effets de la natation sur la production de PPAR- $\alpha$  musculaire ainsi que son impact sur l'obésité des souris.

### (i) Protocole de l'étude

L'étude a été réalisée sur des souris femelles ovariectomisées (OVX), provoquant une ménopause et donc une prise de masse grasse chez les souris. Ces souris ont été réparties de manière aléatoire en 3 groupes distincts comprenant chacun 8 individus.

Le premier groupe est un groupe opéré de manière fictive et sédentaire, le deuxième groupe est un groupe OVX sédentaire et le troisième groupe est un groupe OVX pratiquant de la natation. L'étude dure 6 semaines et plusieurs paramètres ont ainsi été mesurés : le gain de masse corporelle, le gain de tissu blanc adipeux, la taille des adipocytes, l'accumulation des lipides au niveau musculaire ainsi que le niveau d'expression des gènes cibles du PPAR- $\alpha$  au niveau musculaire.

### (ii) Résultats de l'étude

Comme prévu, les souris OVX sédentaires possèdent des constantes métaboliques diminuées par rapport aux souris opérées de manière fictive, servant de groupe témoin.

Néanmoins, on remarque que chez les souris OVX pratiquant la natation pendant 6 semaines, les résultats semblent en faveur d'une amélioration de l'état métabolique général.

Les premiers paramètres mesurés, que sont le poids corporel et la masse graisseuse blanche, sont en faveur des souris OVX actives avec une diminution de la taille des adipocytes, de la masse du tissu adipeux et une diminution du gain de poids corporel. On remarque que le cholestérol et les triglycérides sériques ont également diminué dans le groupe OVX natation par rapport au groupe OVX sédentaire ainsi que les lipides musculaires qui ont également diminué dans le groupe OVX natation.

Les niveaux d'expressions des gènes codés par le PPAR- $\alpha$  ont également augmenté dans les cellules musculaires des souris OVX pratiquant la natation, notamment l'UCP3 responsable de l'oxydation des acides gras.

### (iii) Interprétation des résultats

Il semblerait que la pratique d'une activité sportive d'endurance, type natation, présente des bénéfices dans les syndromes métaboliques, notamment en diminuant la masse

grasse via l'oxydation des acides gras au niveau musculaire. Cette action est possible par une augmentation de l'activité du PPAR- $\alpha$  qui favorisera l'expression d'UCP3. L'augmentation de l'oxydation des acides gras va permettre également de diminuer la lipotoxicité au niveau musculaire responsable de l'insulino-résistance. Cette expérience sur les souris ovariectomisées laisse à penser que des parallèles peuvent être envisagées sur la prise en charge de la détérioration métabolique chez la femme ménopausée, aboutissant parfois à un diabète de type II.

Une étude<sup>132</sup> similaire, réalisée en 2006 sur des souris obèses pratiquant ou non la natation, avait également permis d'obtenir des résultats similaires sur l'obésité via l'activation du PPAR- $\alpha$  et la protéine de découple UCP2 retrouvés au niveau hépatique.

#### *c) L'activation du PPAR- $\beta/\delta$ par l'activité physique*

Il existe assez peu d'études sur le PPAR- $\beta/\delta$  ciblant les effets du sport sur son expression. Néanmoins, il est généralement retrouvé dans des expériences sur des modèles animaux une certaine influence de ces derniers sur le développement musculaire ainsi que sur l'augmentation de la capacité d'oxydation des acides gras au niveau de muscles squelettiques.

Une étude<sup>133</sup>, réalisée en 2004 sur des souris, démontre que l'expression de PPAR- $\beta/\delta$  est capable de favoriser la synthèse de myofibres de type I, responsables de la capacité d'endurance musculaire.

#### *4) Conclusion*

La découverte des PPARs et leurs effets sur le métabolisme ont permis le développement de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses, considérées comme des agonistes de ces PPARs. Ces études ont montré l'intérêt des PPARs dans la régulation du métabolisme, notamment dans la prévention de l'apparition de maladies comme le diabète de type II.

Néanmoins à la suite des effets indésirables de certaines de ces thérapeutiques et de leur retrait du marché, les études sur leurs effets n'ont pas encore permis de maîtriser la compréhension de ces molécules.

Les études relatives au sport, et notamment sa capacité à stimuler la présence de ces derniers, n'ont pas permis à ce jour de réaliser une corrélation significative sur des modèles humains. Cependant, les études sur des modèles murins montrent une certaine relation de cause à effets entre pratique sportive et augmentation de l'expression de certains gènes activés par les PPARs.

#### IV. De nouvelles molécules en perspectives

Bien que largement étudié, le diabète continu de faire l'objet de nouvelles découvertes, notamment avec la découverte de nouvelles molécules présentes physiologiquement et pouvant améliorer l'état métabolique du patient.

##### A. L'interleukine-6, un paradoxe métabolique

Nous avons vu que l'interleukine-6 est responsable de la méta-inflammation et donc en partie de la lipotoxicité au niveau tissulaire. Elle est également responsable de l'inactivation du récepteur à l'insuline, participant ainsi au phénomène d'insulino-résistance.

###### 1) *Origine tissulaire*

L'IL-6 fait partie de la grande famille des cytokines. Néanmoins plusieurs tissus semblent capables de synthétiser cette cytokine. Nous avons vu que l'infiltration de macrophages dans le tissu adipeux était à l'origine de la sécrétion de TNF- $\alpha$  ainsi que d'IL-6, responsable de l'insulino-résistance tissulaire. D'autres tissus comme le muscle, les fibroblastes, les chondrocytes sont également capables de synthétiser l'IL-6.

Une étude<sup>134</sup>, réalisée chez des marathoniens, montre que la concentration d'IL-6 avant l'exercice est très faible, tandis que sa concentration augmente de manière significative pendant et après de l'effort et ce plusieurs heures après la fin de l'exercice.

Une des hypothèses était que l'élévation des concentrations d'IL-6 serait corrélée avec l'infiltration de cellules immunitaires au sein du muscle à la suite des lésions lors de l'exercice. Néanmoins, les résultats sur les marqueurs des lésions, durant l'exercice, ne montre aucun lien avec la production d'IL-6. Ces résultats laissent sous-entendre que la production d'IL-6 est propre aux cellules musculaires lors d'un effort.

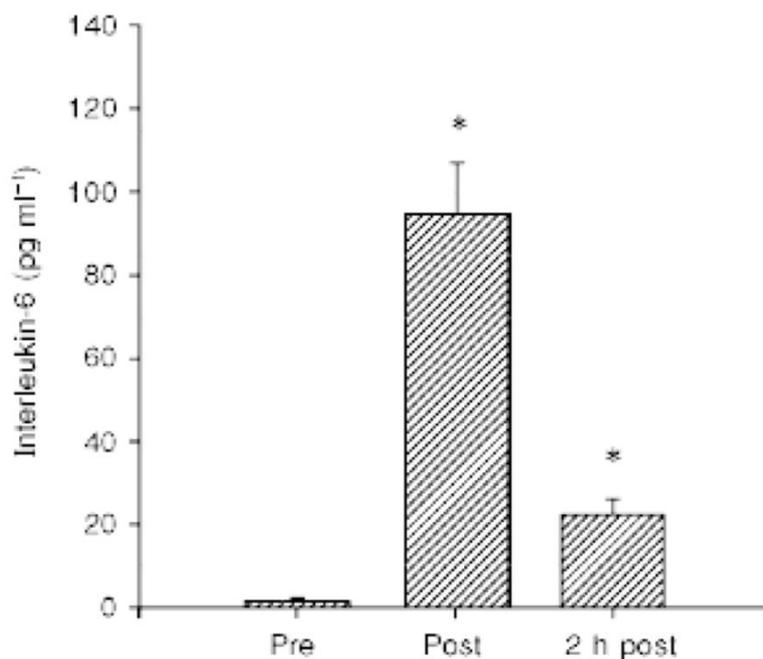


Figure 66 : Concentrations d'IL-6 lors d'un effort d'endurance type marathon (Ostrowski et al., 1998)

## 2) Stimulation et régulation de la production d'IL-6 musculaire

L'étude d'Ostrowski et al. nous a montré que le muscle était capable de synthétiser de grandes quantités d'IL-6, indépendamment des micros-lésions générées par une activité physique importante qu'est le marathon.

Il a donc été nécessaire de s'intéresser aux mécanismes responsables de cette production d'IL-6 musculaire. La réponse semble avoir été suggérée par une étude<sup>135</sup> réalisée en 2001 par Keller et al.

En effet, il semblerait que la production musculaire d'IL-6 soit dépendante de la quantité de glycogène présente dans le muscle. L'étude a permis de montrer qu'un muscle vidé de son glycogène au début de l'effort va produire une quantité importante d'IL-6 comparativement à un muscle avec des réserves en glycogène suffisantes. L'IL-6 synthétisée au niveau musculaire est ensuite retrouvée au niveau de la circulation sanguine et semble se diriger au niveau hépatique.

Il existerait 2 grandes voies de stimulation permettant la production d'IL-6 musculaire :

- La voie de la calcineurine<sup>136</sup>, suite aux variations en concentration en calcium au sein des cellules contractiles. L'activation de la calcineurine semble promouvoir la transcription de certains gènes suite à plusieurs cascades cellulaires, aboutissant à la production d'IL-6 musculaire
- La voie des MAPK<sup>137</sup>, suite aux contraintes mécaniques de l'effort ainsi qu'à la diminution des réserves en glycogène. Cette stimulation de la voie MAPK aboutit à la production d'IL-6 musculaire et également à la translocation de GLUT-4.

Les mécanismes décrits lors de ces études suggèrent que ces 2 voies ne sont pas indépendantes l'une de l'autre et seraient également modulées par l'activation d'autres voies comme la voie NF- $\kappa$ B et la voie de l'AMPK<sup>138</sup>.

Néanmoins, la compréhension de la sécrétion *in vivo* de l'IL-6 reste partielle. En effet, la plupart des études sont réalisées sur des modèles cellulaires isolés ou des animaux, le tout avec des niveaux de stimulation supra-physiologique.

L'hypothèse la plus probable est que l'activation initiale de la synthèse d'IL-6 par le muscle viendrait de la calcineurine à la suite de variations des concentrations en calcium engendrées par la contraction musculaire, puis la déplétion en glycogène et donc l'activation des voies MAPK, AMPK permettrait de maintenir l'expression du gène d'IL-6.

### 3) *Effets biologiques de l'IL-6 musculaire*

Il est intéressant de noter que l'IL-6 est souvent associée à l'insulino-résistance. Cependant, la pratique du sport semble favoriser la production d'IL-6. Le sport fait donc partie des recommandations initiales de prise en charge du patient diabétique. L'origine tissulaire d'IL-6 semble être la clé des effets contradictoires observés lors de sa sécrétion.

#### a) *Effets autocrines au niveau musculaire*

L'effet autocrine d'IL-6 a été décrit lors d'une étude<sup>139</sup> réalisée sur les concentrations tissulaires et plasmatiques d'IL-6 lors d'un effort d'intensité légère. En effet, on retrouve une perfusion importante du tissu interstitiel par IL-6 et une absence des variations des concentrations plasmatiques, suggérant que le muscle est le premier affecté par sa production d'IL-6. La production post-entraînement (6h à 9h) du récepteur d'IL-6<sup>140</sup> a permis d'imaginer que le muscle produit de l'IL-6 et son récepteur en post-entraînement dans le but de recharger les réserves en glycogène. En effet, les études<sup>141</sup> Weigert et al ont montré que l'activation du muscle par l'IL-6 musculaire aboutissait à la translocation de GLUT-4 et à l'oxydation des acides gras, permettant ainsi la recharge musculaire en glycogène. Néanmoins, d'autres études contradictoires démontrent soit un effet d'insulino-résistance lors d'une administration d'IL-6 au niveau musculaire<sup>142</sup>, soit une absence de modification sur la signalisation insulinique<sup>143</sup>.

Les effets autocrines d'IL-6 restent encore mal définis, et ce car les études diffèrent de par leurs protocoles et leurs modèles cellulaires. Néanmoins, le sport a démontré un certain effet positif sur l'insulino-résistance tissulaire et l'origine des cytokines semblent impacter les effets au niveau des mécanismes insuliniques.

Une étude<sup>144</sup> proposerait que l'IL-6 musculaire serait capable de moduler l'activité AMPK de manière positive, via la stimulation de l'AMPK $\alpha$ 2, principale isoforme insulino-sensibilisatrice au niveau musculaire.

#### b) *Effets endocrines de l'IL-6 sur la production hépatique de glucose*

Une partie de l'IL-6 musculaire pourrait agir localement afin de favoriser la captation de glucose en réponse à un effort, afin de permettre à la cellule de régénérer ses réserves en

glycogène. Cependant, une autre partie de l'IL-6 produite va se diriger au niveau de la circulation sanguine et ainsi se retrouver au niveau hépatique.

La fixation sur le récepteur hépatique de l'IL-6 varie avec une forme transmembranaire et une forme soluble du récepteur. La fixation d'IL-6 aboutit à une hétérodimérisation de l'IL-6, de son récepteur et de protéines de membrane : la GP-130.

Une fois fixée, l'IL-6 va activer 2 voies cellulaires distinctes :

- La voie des JAK-STAT, activant la transcription au niveau du noyau de certains gènes
- La voie des MAPK ERK1 et 2, activant la transcription de C/EBP- $\beta$

Les effets d'IL-6 au niveau hépatique sont contradictoires. D'une part, on retrouve un effet inhibiteur sur la néoglucogénèse<sup>145</sup>. D'autre part, une étude<sup>146</sup>, réalisée sur des rats, démontre qu'une perfusion d'IL-6 seule est capable d'augmenter la glycémie par l'activation de la néoglucogénèse et de la glycolyse au niveau d'hépatocytes isolés. Cette augmentation de la glycémie serait la conséquence de l'inhibition de SOCS-3 par l'IL-6<sup>147</sup>.

Il est encore une fois bon de noter que les résultats divergent en fonction des études et que la seule étude<sup>148</sup> réalisée sur des hépatocytes humains montre une augmentation de la production hépatique de glucose lorsque le foie est exposé à des concentrations d'IL-6 équivalentes à celles sécrétées par les muscles lors d'un effort d'endurance, sans toutefois pouvoir affirmer qu'il s'agit d'un effet direct d'IL-6 plutôt qu'un effet secondaire d'une consommation périphérique accrue de glucose.

#### 4) *Conclusion*

La compréhension des mécanismes métaboliques reste la clé de la mise en place de protocole de soins. L'IL-6 reflète parfaitement ce besoin de compréhension, car longtemps cantonné à un rôle dans l'insulino-résistance tissulaire, elle semble être clivante de par ses résultats contradictoires lors des études réalisées spécifiquement sur le muscle. Si les études évoluent dans le sens d'un effet insulino-protecteur de l'IL-6 musculaire, le sport pourrait encore une fois être un argument supplémentaire dans la prise en charge partielle du diabète de type II.

## B. L'ostéoprotégérine et l'angiogénine

Les myokines sont de plus en plus étudiées, notamment pour leurs effets insulino-sensibilisateur. C'est en 2011 qu'une première étude<sup>149</sup> met en évidence une communication entre le muscle et le pancréas qui semble dépendante de l'état d'insulino-résistance du tissu.

### 1) *Localisation tissulaire de l'ostéoprotégérine et de l'angiogénine*

Une nouvelle étude<sup>150</sup>, réalisée en 2018, cherche à démontrer l'impact sur l'axe musculo-pancréatique de l'ostéoprotégérine et de l'angiogénine selon l'origine musculaire, notamment en rapport avec le type de fibres musculaires.

Cette étude décrit l'action de ces 2 myokines selon leur origine tissulaire :

- Le muscle soléaire, riche en fibre de type I, prévu pour les exercices d'endurance et donc peu fatigable
- Le triceps brachial, riche en fibre de type II, prévu pour les exercices de force et rapidement fatigable
- Le vaste latéral, composé des 2 types de fibres avec une répartition plus ou moins équivalente

Les résultats de cette étude démontrent que toutes les cellules musculaires ne sont pas capables de sécréter certaines myokines. En effet, l'angiogénine et l'ostéoprotégérine semblent être des myokines spécifiques du triceps brachial, avec une sécrétion nettement supérieure à celle des autres muscles de l'étude.

### 2) *Impact du milieu cellulaire sur la sécrétion des myokines*

L'état métabolique cellulaire est également une variable importante à prendre en compte. En effet, l'étude met en évidence que les muscles soléaires, lorsqu'ils sont traités par du TNF- $\alpha$ , voient la sécrétion d'ostéoprotégérine et d'angiogénine diminuer fortement, contrairement aux muscles du triceps brachial qui ne présentent aucune altération malgré un traitement au TNF- $\alpha$ .

Nous pouvons voir que le but de cette expérience était de créer une insulino-résistance tissulaire par un traitement au TNF- $\alpha$  et ainsi observer la sécrétion de ces 2 myokines.

La sécrétion de l'ostéoprotégérine et de l'angiogénine ne semble pas être impactée par l'insulino-résistance dans le triceps brachial contrairement aux muscles soléaires qui voient la sécrétion des 2 myokines s'effondrer. Les mécanismes à l'origine de ces modifications sécrétoires restent à déterminer.

### 3) *Les effets biologiques de l'ostéoprotégérine et de l'angiogénine*

Afin de démontrer les effets de ces 2 myokines sur l'axe musculo-pancréatique, des cellules  $\beta$  pancréatiques de rat ont été traitées dans un milieu riche en TNF- $\alpha$  afin de simuler les conditions physiologiques que l'on peut retrouver dans le cadre d'un diabète de type II.

Il a été démontré que l'angiogénine seule n'est pas capable de stimuler la production de cellules  $\beta$  pancréatique. Néanmoins, lorsque ces dernières sont exposées à du TNF- $\alpha$  ainsi qu'à d'autres cytokines cytotoxiques leur prolifération et leur masse diminuent. Une fois traitée pendant 48h avec de l'angiogénine, on remarque une inhibition des effets cytotoxiques du milieu, laissant penser que l'angiogénine ne stimule pas directement la production de cellules  $\beta$  pancréatiques mais aurait un rôle protecteur sur les effets néfastes des cytokines pro-inflammatoire, responsable de l'insulino-résistance.

L'ostéoprotégérine est quant à elle capable de protéger les cellules  $\beta$  pancréatique des effets néfastes des cytokines pro-inflammatoires, mais pourrait également, selon une autre étude<sup>151</sup>, être capable de favoriser la prolifération des cellules  $\beta$  pancréatique. Des études sont en cours afin de déterminer les mécanismes sous-jacents responsables de l'action de l'ostéoprotégérine au niveau cellulaire, notamment avec la molécule MAP4A4, potentiellement impliquée dans les phénomènes d'insulino-résistance et qui démontre que son inhibition serait capable de diminuer l'insulino-résistance. On retrouve une expression de MAP4A4<sup>152</sup> plus importante dans les cellules des muscles soléaires que dans celles du triceps brachial.

Néanmoins, il est encore trop tôt pour affirmer que ces effets sont uniquement la résultante de l'action de ces 2 myokines et non pas un ensemble de mécanismes métaboliques plus complexes imbriqués les uns dans les autres. Notons également que la plupart des études sont réalisées sur des modèles murins dans des milieux isolés et enrichis en différentes molécules, parfois à des taux non physiologiques.

#### 4) *Conclusion*

Les effets de l'ostéoprotégérine et l'angiogénine ne sont encore que partiellement connus et compris. Cependant, leurs actions sur le pancréas en font des candidates d'études médicamenteuses intéressantes et laissent à penser que d'intégrer une stimulation prolongée des muscles du triceps brachial pourrait légèrement améliorer l'état physiologique du patient.

### V. Bilan positif de la pratique sportive dans la prise en charge du diabète de type II

Le sport est depuis longtemps reconnu comme bénéfique pour l'état de santé général des patients. Il contribue aussi bien à un équilibre mental qu'à un équilibre physiologique. Nous avons vu que le corps était capable, en réponse à l'insulino-résistance, de mettre en place différents mécanismes, impliquant des molécules clés comme l'AMPK, l'adiponectine ou encore les PPARs. Bien que reconnu comme bénéfique, les effets de la pratique sportive sur le diabète de type II restent encore mal compris. En effet, il est extrêmement compliqué d'isoler un mécanisme précis tout en l'intégrant dans la complexité de la machinerie cellulaire globale. Néanmoins, la pratique sportive est responsable d'un effet protecteur notable sur l'évolution du diabète de type II, soit directement en influençant la sécrétion ou l'inhibition de certaines molécules, soit indirectement en permettant une diminution du poids et notamment de la masse grasse, responsable de la lipotoxicité et donc du diabète de type II.

L'enjeu majeur de la pratique sportive dans la prise en charge du diabète reste qu'elle est malheureusement soumise à des variables liées au profil des patients.

Nous allons maintenant voir que malgré ses effets bénéfiques dans la prise en charge du diabète, la pratique sportive est loin d'égaliser la prise en charge médicamenteuse des patients, et ce pour plusieurs raisons.

## PARTIE 4 : Les freins à la prise en charge du diabète par la pratique sportive.

Bien que reconnue pour ses vertus sur le métabolisme cellulaire, la pratique d'une activité sportive ne peut être la seule éventualité envisagée lors de la prise en charge du diabète.

### I. La pratique sportive chez le diabétique de type II : réalité de terrain

La plupart des études en faveur d'une pratique sportive afin de diminuer l'impact du diabète de type II repose essentiellement sur l'analyse de modèles cellulaires isolés ou murins. Cependant, l'objectif est de savoir si la pratique sportive comme traitement unique ou en complément d'une autre thérapeutique peut être réalisable chez les patient atteint de diabète de type II.

Pour se faire, des études ont été réalisées afin de déterminer si la prise en charge par le sport sur du long terme semble être un plan thérapeutique viable aux vues des résultats des études précédentes.

#### A. La Suède, 1<sup>ère</sup> étude du genre

En 1987, la Suède propose une étude visant à mesurer la faisabilité d'une prise en charge du diabète par une pratique sportive encadrée.

##### 1) *Protocole de l'étude*

Cette étude<sup>153</sup> comporte un pool de 48 candidats d'environ 60 ans, diagnostiqués diabétiques de type II. Ces patients étaient encore en « bonne santé » il y a 10 ans, atteints ici d'un diabète dit « léger ».

Le groupe fût divisé de manière aléatoire en 2 sous-groupes :

- Un groupe « activité physique », pratiquant une activité physique régulière sur le long terme (environ 2 ans)
- Un groupe « témoin » n'ayant reçu aucunes consignes particulières sur les règles hygiéno-diététiques.

Très vite, la majeure partie des patients ont dû être exclus de l'étude car ils présentaient des comorbidités et, ou, des traitements médicamenteux pouvant soit freiner la pratique sportive, soit fausser les résultats de l'étude.

Finalement, seul 8 patients furent intégrés au programme d'étude afin de mesurer l'impact de la pratique sportive sur différents paramètres classiquement modifiés lors d'un diabète de type II comme le poids, la glycémie, la concentration en lipoprotéines sérique et le test du glucose oral.

## 2) *Résultats de l'étude*

La capacité respiratoire, notamment l'absorption d'oxygène s'est améliorée de 16% dans le groupe « activité physique » et s'est détériorée de 12% dans le groupe « témoin ». Les autres constantes métaboliques que sont le poids, la glycémie à jeun, la tolérance au glucose sont quant à elles restées significativement inchangées.

Au cours de l'étude, plusieurs personnes sont sorties du groupe « activité physique », soit en raison d'une évolution négative de la pathologie empêchant les personnes de continuer l'étude, soit par abandon.

## 3) *Interprétations de l'étude*

Cette étude et son déroulement reflètent assez bien la difficulté qu'est la prise en charge du diabète de type II uniquement par le sport. Dès le début de l'étude, la majeure partie des personnes présentaient un profil incompatible avec la pratique d'une activité physique. D'autres ont dû arrêter au cours de l'étude à cause de l'apparition de nouvelles pathologies, mais également par abandon. Les constantes métaboliques n'ont pas non plus démontré un bénéfice de la pratique sportive chez les patients pratiquant une activité sportive en comparaison au groupe témoin.

A la suite de cette étude, d'autres groupes de recherches se sont intéressés à la faisabilité d'une pratique sportive chez les patients atteints du diabète de type II.

## **B. L'étude Sport Sur Ordonnance (SSO) à Saint Paul (La Réunion)**

Le ministère de la Santé a décidé la mise en place d'une politique de santé, avec notamment la mise en place de prescription de sport par des médecins agréés, en relais avec des éducateurs sportifs. Des patients diabétiques de type II de Saint Paul à la Réunion ont été invités à participer au programme SSO mis en place en 2014.

### *1) Protocole de l'étude*

Sur les 300 patients inscrits initialement à l'étude, 267 n'ont pas pu être inclus dans l'étude car ne présentant pas un diabète de type II. Le médecin prescripteur va ensuite faire remplir un questionnaire et faire passer des tests d'aptitudes au patient, puis le patient sera orienté par un éducateur sportif spécialisé vers différents sports à réaliser 1h par semaine. Des questionnaires sur la pratique sportive seront réalisés à 3, 6 et 12 mois. Un questionnaire supplémentaire sera réalisé au 6<sup>ème</sup> mois afin de déterminer le niveau de motivation des patients.

### *2) Résultats de l'étude*

Sur les 33 patients initiaux, 3 n'ont pas voulu répondre au premier questionnaire du médecin, les excluant ainsi dès le début de l'étude. Au cours des 6 mois, seul un patient a été « perdu de vue » et donc retiré de l'étude.

A la fin des 6 mois, les patients ont dû répondre à un questionnaire, notamment concernant la motivation. Sur les 29 personnes ayant répondu au questionnaire du 6<sup>ème</sup> mois, 9 ont dû abandonner l'étude pour différentes raisons (douleurs, manque de temps, localisation, etc.)

### 3) *Interprétation des résultats*

Bien qu'encadré par un protocole médical, on remarque que les patients ont tendance à abandonner dès les premiers mois de prise en charge. Cette étude nous montre également qu'au début, les « craintes » des patients concernent essentiellement la peur que l'activité physique soit inadaptée à leur profil, le temps que cela va leur prendre et le coût de l'activité physique.

Au bout de 6 mois, on remarque que, malgré une sensation de bien-être d'avantage ressentie ainsi qu'une diminution de la prise de médicaments, plusieurs patients abandonnent l'activité physique, principalement à cause des douleurs et du manque de temps.

Cette étude nous montre que les aspects physiques sont à prendre en compte afin d'adapter au mieux la pratique sportive chez les patients, mais également que l'aspect socio-économique et motivationnel sont essentiels.

## **II. Les principales barrières à la pratique sportive chez le patient diabétique de type II**

Nous avons vu dans les précédentes études qu'il était compliqué d'inclure et de maintenir les patients diabétiques de type II dans une pratique d'activité physique sur du long terme.

### **A. L'aspect physio-pathologique dans la pratique sportive du diabétique de type II**

Nous avons vu que le diabète de type II est une pathologie impliquant plusieurs phénomènes métaboliques, comme l'excès de sucre, de gras, ainsi que le manque d'activité physique. Tous ces paramètres vont aboutir à l'apparition du diabète de type II, sur une durée plus ou moins longue. L'apparition plus ou moins tardive du diabète de type II met en avant un des premiers freins à la pratique d'une activité physique : l'âge du patient. Les autres freins sont également les nombreuses autres pathologies associées comme les pathologies cardio-respiratoires (hypertension, insuffisance cardiaque), articulaires (arthrose, douleurs liées au

surpoids), douleurs neuropathiques et pathologies associées (rétinopathie, pied du diabétique). Il faut également prendre en compte le risque d'hypoglycémie chez les patients traités par certaines thérapeutiques.

L'étude réalisée en Suède illustre très bien ce problème de comorbidités associées au diabète de type II, car la plupart des participants initialement prévu n'ont pas pu participer à l'étude à cause d'autres pathologies associées.

On remarque également que, dans l'étude réalisée à Saint Paul, l'obstacle le plus important à la pratique d'une activité physique est la peur que celle-ci soit inadaptée au patient.

### 1) *La limite cardio-respiratoire*

Un patient, atteint d'un diabète de type II, présente généralement des problèmes cardio-respiratoires ne lui permettant pas de pratiquer tous les types de sport. La capacité respiratoire de ces patients peut être un frein à la pratique de certaines activités sportives, notamment celles nécessitant une intensité forte (cardio-training, HIIT). Les précédentes études ont toutefois montré qu'une pratique sportive de faible intensité pouvait à la fois améliorer les capacités respiratoires des patients, tout en diminuant le poids.

Il est donc nécessaire de prendre en compte le profil du patient, notamment par des tests d'efforts afin de mesurer ses fonctions cardio-respiratoires et ainsi adapter la pratique de l'activité physique en fonction des résultats du test.

### 2) *La limite mécanique*

Nous avons vu précédemment que le diabète de type II était généralement la cause d'une suralimentation, entraînant au fil des années une prise de masse grasse importante. Bien que non suffisante pour définir un diabète de type II, la prise de poids par augmentation de la masse grasse est souvent corrélée et a un impact important sur la qualité de vie des patients.

En effet, cet excès de masse grasse peut avoir des répercussions au niveau des articulations. Ces dernières devant supporter davantage de poids, elles ont tendances à plus facilement s'user, diminuant ainsi la quantité de cartilage et sa lubrification, occasionnant ainsi des douleurs chroniques et des difficultés de mobilité.

Ces soucis de mobilités peuvent être accentuées par la masse grasse réduisant l'amplitude de certains mouvements.

La pratique d'une activité physique mettant en jeu la mobilité des membres avec des amplitudes larges ainsi que celles se basant sur les mouvements articulaires comme la course ne sont pas facilement adaptables aux personnes en surpoids. La course à pied n'est, en général, pas adaptée aux personnes diabétiques présentant un surpoids car elle peut entraîner des douleurs articulaires importantes, notamment en raison des chocs lorsque le déroulement du mouvement de course n'est pas totalement maîtrisé par le patient.

### 3) *Les autres limites physiques*

Les contraintes cardio-respiratoires et mécaniques représentent la majeure partie des limitations physiques d'une pratique sportive chez les diabétiques de type II.

Néanmoins, d'autres symptômes secondaires peuvent empêcher certaines pratiques sportives.

Il est plus difficile chez un patient présentant un pied diabétique, de pratiquer des sports nécessitant l'utilisation de chaussures. Les chaussures peuvent premièrement entraîner des frottements importants ainsi qu'une macération via la transpiration. Les micro-angiopathies, conséquences du diabète de type II, ont pour effets de diminuer les sensations de douleurs au niveau du pied des patients, pouvant entraîner des nécroses, allant jusqu'à l'amputation.

La crainte de l'hypoglycémie fait partie des limites psychologiques dont nous parlerons plus tard. Néanmoins, certains sports, qui nécessitent un niveau de conscience particulier comme la plongée, l'escalade ou la chute libre, sont contre-indiqués de par leur nature dangereuse chez le patient diabétique.

Les rétinopathies peuvent également être contre-indiquées pour certains sports, comme les sports mécaniques ou encore les sports de haute intensité.

#### 4) *Conclusion*

Bien que bénéfique pour le patient, la pratique d'une activité physique chez le diabétique se doit d'être réfléchie et adaptée au patient. Nous avons vu que les comorbidités associées au diabète de type II sont sources de freins à la pratique d'une activité physique. Les limitations physiques et mécaniques, ainsi que les douleurs associées sont les principales causes de la non-observance d'une pratique sportive lors d'un diabète de type II.

Longtemps considérée comme un des seuls freins de la pratique sportive, la dimension physiopathologique de la maladie a peu à peu laissé de la place à d'autres composantes moins liées à la maladie en elle-même.

### **B. L'aspect psychologique dans la pratique sportive du diabétique de type II**

Pour rappel, le diabète de type II est une maladie d'installation lente, souvent caractérisée par une prise alimentaire excessive associée à une sédentarité importante. Il est donc important de noter, quand on décide d'associer une pratique d'activité physique à une prise en charge d'un diabète de type II, que le patient diabétique est généralement un patient qui n'a plus, voir pas, l'habitude d'intégrer une pratique sportive dans son quotidien.

L'aspect psychologique associé à une pathologie est de plus en plus pris en compte lors de la prise en charge du patient. En effet, on remarque que les patients ont des craintes et que ces dernières peuvent être un véritable obstacle à l'acceptation de la thérapeutique mise en place.

Lors de l'étude réalisée à la Réunion (Saint Paul), les participants ont répondu à un questionnaire concernant les différents freins possibles à la pratique de l'activité physique et les résultats montrent que l'aspect psychologique est largement représenté dans les réponses.

Le principal frein pour les patients de cette étude était l'appréciation de l'activité physique (85% des interrogés). En effet, lorsqu'une activité physique est envisagée, il est important de prendre en compte les demandes du patient mais également les attentes de ce dernier. Le patient diabétique est généralement sédentaire de longue date et n'a donc pas forcément la motivation de réaliser une activité physique.

Cette proposition d'activité physique adaptée est régie par plusieurs sous aspect qu'il faudra prendre en compte afin d'assurer une compliance maximale vis-à-vis de la pratique sportive.

On retrouve ainsi donc différentes « craintes » souvent évoquées par les patients :

- La peur de la crise cardiaque, chez des patients présentant souvent des pathologies cardiovasculaires associées. Cette peur est à prendre en compte et il est donc important d'estimer la capacité cardio-respiratoire du patient et de le rassurer quant à sa capacité à réaliser l'activité physique choisie, comme par exemple la pratique d'une activité de basse/moyenne intensité tel que le yoga.
- La peur des douleurs, chez des patients présentant un surpoids/obésité. Il est important de noter qu'avec un poids élevé, le diabétique ressent des contraintes mécaniques importantes au niveau articulaire, qui risquent d'être démultipliées dans le cadre de certains sports. Le patient diabétique a tendance à associer le sport à la douleur. La douleur physique des articulations mais également la douleur « respiratoire », lorsque l'organisme est moins bien oxygéné et que les douleurs musculaires comme les crampes risquent d'apparaître. Il faudra donc envisager une activité physique adaptée à la morphologie du patient afin de limiter au maximum la survenue de ces douleurs. On peut prendre comme exemple la pratique de la piscine afin d'éviter au maximum les douleurs liées aux chocs sur une surface dure.
- La peur de ne pas y arriver, chez des patients qui ont déjà essayé de réaliser une pratique sportive. En effet, que ce soit chez le primo-pratiquant d'une activité sportive ou chez une personne qui a, par le passé, pratiqué une activité physique, le fait de ne pas croire en soi est un véritable frein chez les patients diabétiques. Il est donc important de rassurer le patient sur sa capacité à réaliser l'activité physique, tout en y associant des objectifs réalistes.

- La peur de se sentir seul, chez les patients qui se sont « réfugiés » dans un mode de vie solitaire. Cet aspect est dépendant du patient. En effet, certains patients auront besoin d'un suivi personnel, accompagné par des éducateurs sportifs ainsi qu'une pratique d'activité physique collective afin de se motiver à continuer l'activité physique, comme la pratique de sport collectif ou de sport de fitness en groupe.
- La peur du regard des autres, chez les patients présentant une composition corporelle inadéquate avec leur standard physique. Il est donc important de tenir compte de cet aspect psychologique, car comme il est évident que certaines personnes ont besoin de personnes qui les entourent pour les motiver et socialiser, d'autres auront beaucoup plus de mal avec l'aspect visuel de leur corps. Il faut donc adapter la pratique physique en conséquence, en évitant par exemple de proposer de l'aquagym chez une personne n'acceptant pas son apparence physique et se sentant ainsi jugé par les autres pratiquants.

Chaque personne étant différente, il est difficile de réaliser un schéma type de prise en charge du patient diabétique. Le dialogue entre le patient et le professionnel de santé/éducateur/psychologue est essentiel afin d'optimiser au mieux la pratique sportive chez le diabétique de type II. Il est également intéressant de noter, que les freins à la pratique sportive ont tendances à évoluer avec le temps, comme la crainte des douleurs, la solitude, etc.

Néanmoins, un 3<sup>ème</sup> facteur à prendre en compte, souvent cité comme un frein à la pratique sportive est l'aspect socio-environnemental.

### C. L'aspect socio-environnemental dans la pratique sportive du diabétique de type II

Le diabète de type II est une maladie révélatrice en partie d'inégalités sociales. En effet, une étude, réalisée<sup>154</sup> en 2016, montre que la prévalence du diabète de type II est environ 2 fois plus importante dans les milieux « socio-économiquement défavorisés » que dans les milieux dits « aisés ».

### 1) *La contrainte financière lors de la pratique sportive*

Nous avons vu que les patients diabétiques de type II étaient généralement retrouvés dans des milieux « populaires ». Ces patients sont régulièrement amenés à faire des choix dans leur budget afin d'optimiser au mieux leur qualité de vie.

Bien que reconnu pour ses propriétés protectrices en santé, le sport est encore pour beaucoup considéré comme un loisir. Or, pour des personnes dont le budget alloué aux loisirs ne peut être envisagé par manque de moyens, il est nécessaire de prendre cette variable en compte lors d'un conseil d'une pratique sportive.

En effet, certaines activités physiques nécessitent soit l'achat de matériel (vêtements particuliers, équipements, machines), soit l'achat d'un abonnement ou d'une licence. Tout cela entraîne un coût pour le patient qui ne souhaitera pas y consacrer une partie de son budget restreint.

Une autre contrainte souvent citée par les patients pouvant être considéré comme un frein économique est l'aspect socio-professionnel, avec parfois des emplois du temps incompatible avec les horaires de la pratique sportive : impossibilité de se rendre à la salle de sport après le travail car la salle est fermée, la présence d'enfants en bas âge avec l'impossibilité de faire garder les enfants.

Certains sports sont néanmoins plus facile d'accès que d'autres, comme le jogging, car il demande assez peu de matériel à l'achat au départ, ou encore la natation via les piscines municipales qui permettent l'accès à moindre coût aux personnes ayant des revenus modestes. Cependant, nous verrons que, malgré un coût bas pour le patient, la pratique de ces activités physiques est soumise à d'autres contraintes, notamment environnementales.

### 2) *Les contraintes environnementales lors de la pratique sportive*

Nous avons vu qu'il existait des inégalités sociales pouvant amener à une différence de prévalence dans certains milieux sociaux de l'apparition d'un diabète de type II. Malgré des mesures sociales comme l'accès facilité à certaines structures ou encore des activités physiques nécessitant peu d'investissements financiers initiaux, il existe des contraintes environnementales à prendre en compte.

a) *La contrainte météorologique*

Il existe sur le territoire français des disparités assez marquées sur le point météorologique. Ces disparités empêchent une généralisation de la prise en charge par le sport chez les patients diabétiques. En effet, il semble plus compliqué de proposer une activité physique extérieure comme le jogging, lorsque la météo n'est pas idéale. Que ce soit en hiver dans les régions les plus au nord, souvent associées à des précipitations importantes, ou encore en été dans les régions les plus au sud avec des températures élevées. Ces contraintes peuvent empêcher l'adhésion du patient au projet d'une pratique sportive en extérieur. La notion de saison au sens large doit être prise en compte comme notamment la température, les précipitations ou la durée du jour/de la nuit afin de trouver l'activité physique la plus adaptée à ces contraintes. Ces inégalités sont en général liées à l'environnement du patient.

b) *La contrainte environnementale*

La contrainte environnementale est une variable assez large car elle regroupe différents aspects que l'on peut classer parfois dans les contraintes sociales.

Nous avons vu que la météo pouvait influencer la pratique d'une activité physique, mais le lieu de vie du patient peut également rendre incompatible cette pratique sportive. Il est plus compliqué pour une personne vivant à la montagne pour pratiquer du vélo, de la course car le relief rendra la pratique trop difficile. L'accès à des points d'eau comme la piscine, mer est également plus difficile que pour une personne vivant sur la côte. A contrario, la pratique d'un sport d'hiver ou de la randonnée sera plus facile que pour un citadin.

On retrouve également des inégalités entre les villes et la campagne, avec des infrastructures plus présentes en ville comme les piscines, les salles de sport contrairement à la campagne. Cependant, la campagne est plus propice au sport en extérieur, comme la course ou le vélo, avec une facilité de pratique car la faible concentration d'habitations permet une pratique sportive plus dépaysante et avec une qualité de l'air supérieure à la ville.

Les villes ont tendances à attirer les personnes ayant une activité professionnelle, entraînant un afflux important lors des entrées et sorties des villes. Ces flux génèrent régulièrement des trafics routiers qui amènent un retour au domicile tardif et une lassitude pouvant « démotiver » les patients.

### III. Conclusion

Nous avons vu que la pratique d'une activité physique comme traitement du diabète de type II était loin d'être une évidence. En effet, les études proposant une prise en charge encadrée nous montrent que l'observance sur le long terme est quasi nulle. Les différentes études ont démontré que plusieurs aspects sont à prendre en compte. La première chose qu'il faut prendre en compte est le patient. Au-delà des contraintes physiques liées au patient diabétique (comorbidités), l'aspect psychologique a longtemps été ignoré. Cependant, l'étude de la Réunion nous a montré que pour beaucoup des patients la pratique sportive génère énormément « d'anxiété », freinant ainsi cette dernière. L'aspect socio-environnemental est également à prendre en compte. Le rôle initial du professionnel de santé semble être essentiel dans l'acceptation du patient d'entreprendre une activité physique. Ce rôle du professionnel de santé passe par le choix de la bonne activité physique, en quantité suffisante, adaptée au rythme du patient, tout en justifiant son choix afin d'intégrer au mieux le patient dans la démarche.

Il est également nécessaire de maintenir dans le temps cette activité physique, via des rendez-vous réguliers, mais également par un dialogue sur les éventuels freins rencontrés avant, pendant et après l'activité physique. Que ce soit l'activité en elle-même, les douleurs, les contraintes logistiques ou psychologiques, le professionnel de santé doit être capable de rebondir et réévaluer l'activité du patient.

## PARTIE 5 : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Nous avons vu que la prise en charge du diabète de type II était un des enjeux majeurs de santé publique dans le monde. En effet, son accroissement constant, dû à plusieurs paramètres comme l'occidentalisation des pays en voie de développement, l'allongement de la durée de vie, la sédentarisation, l'accès facile aux denrées alimentaires transformées, le manque d'activité physique quotidienne, conduit les autorités de santé à réfléchir sur les moyens à mettre en place afin de limiter son évolution.

Nous avons démontré qu'une alimentation riche couplée à une sédentarisation conduisait à la mise en place, plus ou moins rapide, du diabète de type II et que cette évolution métabolique était freinée par des mécanismes compensatoires propres à l'organisme.

Ces mécanismes peuvent également être activés par le sport et plusieurs études montrent les effets bénéfiques de l'activité sportive sur l'ensemble de l'organisme. Toutefois, la grande complexité de ces mécanismes, associée à une connaissance incomplète de l'ensemble des processus métaboliques, ne permet pas d'expliquer spécifiquement la manière dont le sport va intervenir sur les différentes molécules leviers.

Cependant, il est certain que le sport a pour effet d'activer ces mécanismes, mais cette activation serait peut-être secondaire à la perte de masse grasse engendrée par une activité physique. En effet, la masse grasse étant en grande partie responsable de la lipotoxicité, elle-même responsable en partie de l'insulino-résistance et donc du diabète de type II.

Il est donc évident que le sport couplé à une alimentation équilibrée semble être un axe extrêmement important à développer dans la prise en charge précoce du patient diabétique.

Malgré ce constat et des recommandations déjà en place depuis plusieurs années, la prévalence de patients diabétiques ne fait qu'augmenter. A ce jour, cette augmentation peut s'expliquer pour plusieurs raisons dont le fait qu'une partie de la population ne semble pas éduquée sur les risques encourus par un mode de vie aussi délétère.

De plus, l'instauration lente de la maladie ainsi que les perspectives médicamenteuses remboursées et efficaces dans l'évolution de la maladie ne permettent pas d'impliquer rapidement et complètement le patient dans une optique de reprise en main au niveau hygiéno-diététique.

Bien que le diabète de type 2 soit un problème médical, il semblerait que la composante sociale, environnementale et psychologique soient à prendre en compte dans le bilan des chiffres concernant le diabète de type II. En effet, cette pathologie touche 2 fois plus les milieux populaires que les milieux aisés. Cette différence peut s'expliquer notamment par un manque d'accès à certaines pratiques sportives, un manque de temps et des problèmes logistiques. Mais cela peut s'expliquer malheureusement aussi par un écart de compréhension de la maladie chez des patients issus de milieux populaires moins enclin à analyser l'ensemble des facteurs capables de nuire à leur état de santé.

Afin de limiter la prévalence du diabète, de plus en plus de politiques de santé publique visent à mettre en place de grands plans d'éducation thérapeutique afin d'identifier les différents paramètres conduisant au diabète de type II. C'est le cas dans les années 2000 du PNNS (Plan Nutrition National Santé) réalisé à Fleurbaix-Laventie afin de comprendre et éduquer, dès l'adolescence, les patients sur les bons conseils nutritionnels et sportifs. D'autres études, comme celle menées à la Réunion, ont pour but une meilleure compréhension des éventuels freins à la pratique sportive.

Le but final de ces études est d'estimer l'évolution de l'implication du patient lorsqu'il est encadré par des professionnels de santé afin de modifier positivement son hygiène de vie. En effet, la prévention ayant montrée une efficacité supérieure, et surtout un coût beaucoup plus faible pour la société, il a été nécessaire de réfléchir à la possibilité de prescrire du sport chez des patients à risque de développer un diabète de type II.

La prescription de sport par un médecin est possible depuis mars 2017 et est soumise à différentes conditions. Elle concerne tout simplement les patients présentant une ALD (Affection Longue Durée) déclarée et associée à un parcours de soin bien précis. La prescription d'activité sportive n'est cependant pas prise en charge par la sécurité sociale.

Le non-remboursement de l'activité physique par l'assurance maladie représente un frein à la généralisation d'une prescription de sport en parallèle d'un traitement médicamenteux.

Cependant, de plus en plus de complémentaires santé acceptent de prendre en charge partiellement voire totalement le coût de l'activité physique si cette dernière est prescrite. Toutefois, il est important de prendre en compte le déficit de la sécurité sociale dans la réflexion d'une éventuelle prise en charge d'une activité sportive. En effet, malgré une diminution d'un rapport de 10 du déficit du budget de la sécurité sociale, ce déficit est encore estimé à encore 1,2 milliard d'euros en 2018. A l'heure actuelle, aucune étude ne s'est réellement intéressée à la faisabilité d'une transition d'une politique de santé curative vers une politique de santé préventive, et capable d'être chiffrée.

Enfin, les patients éligibles à la prescription médicale de sport sont des patients ayant une ALD, c'est-à-dire une pathologie avec laquelle ils vont devoir vivre un certain temps et suffisamment « grave » pour nécessiter une prise en charge particulière. Le diabète de type II fait partie de ces pathologies, et dans le cadre de la prise en charge médicale, il est souvent mal perçu par le patient que le médecin ne prescrive pas de thérapeutiques médicamenteuses. Cette prescription non médicamenteuse laisse généralement le sentiment au patient que sa pathologie n'est pas prise suffisamment au sérieux. En effet, dans l'idée commune, quand un patient consulte son médecin il s'attend à sortir avec une ordonnance contenant des médicaments.

Le pharmacien de ville a donc un rôle à jouer dans le conseil associé au patient diabétique, avec une coopération plus forte avec les différents intervenants de santé de par sa connaissance à la fois du diabète de type II, mais également sur la synchronisation des prises de traitements vis-à-vis des séances de sport. Ce rôle pourrait s'articuler avec une participation plus importante aux entretiens thérapeutiques.



## Bibliographie

1. Coût du diabète de type 2 en France, B. Charbonnel, D. Simon, J. Dallongeville, I. Bruneau, S. Leproust, L. Levy-Bachelot, J. Gourmelen, B. Detournay, *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 2016 ; 64(6) : 299
2. Insulin: regulation, mechanisms of action and functions, Gerozissis K. *Brain, Cell Mol Neurobiol*, 2002 ; 23 : 1-25
3. Phosphorylation and activation of protein tyrosine phosphatase (PTP) 1B by insulin receptor, S Dadke, Un Kusari, J Kusari, *Mol Cell Biochem*, 2001 ; 221 (1-2) : 147-54
4. Does zygosity influence the metabolic profile of twins? A population based cross sectional study, Poulsen, P., Vaag, A., and Beck-Nielsen, *Bmj* 1999 ; 319 : 151-154.
5. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin dependant diabete mellitus, Rothman, D.L., Magnusson, I., Cline, G., Gerard, D., Kahn, C.R., Shulman, R.G., and Shulman, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995 ; 92 : 983-987.
6. Regulation of insulin receptor kinase by multisite phosphorylation, KT Yu, JE Pessin, MP Czech, *Biochimie*, 1985 ; 67 (10-11) : 1081-93.
7. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance, Le Roith D, Zick Y., *Diabetes Care*, 2001 ; 24 : 588-97.
8. Involvement of protein kinase C in human skeletal muscle insulin resistance and obesity, Sl. Itani, Q Zhou, WJ Pories, KG MacDonald, GL Dohm, *Diabetes*, 2000 ; 49(8) : 1353-8.
9. cJUN N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade, Lee YH, Giraud J, Davis RJ, White MF, *J Biol Chem*, 2002 ; 278 : 2896-902.
10. Endoplasmic reticulum stress: from physiology to pathogenesis of type 2 diabetes, Melissa Flamment, Fabienne Foufelle, *Med Sci (Paris)*, 2013 ; 29(8-9) : 756-64.
11. Chop deletion reduces oxidative stress, improves beta cell function, and promotes cell survival in multiple mouse models of diabetes, Song B, Scheuner D, Ron D, *et al*, *J Clin Invest*, 2008 ; 118 : 3378–3389.
12. Endoplasmic reticulum stress: from physiology to pathogenesis of type 2 diabetes, Melissa Flamment and Fabienne Foufelle, *Med Sci (Paris)*, 2013 ; 29(8-9) : 756-64.
13. Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss, Gregor MF, Yang L, Fabbrini E, *et al.*, *Diabetes*, 2009 ; 58 : 693–700.

14. Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease, Puri P, Mirshahi F, Cheung O, *et al.*, *Gastroenterology*, 2008 ; 134 : 568–576.
15. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1, Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, *et al.*, *Science*, 2008 ; 320 : 1492–1496.
16. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents, Ota T, Gayet C, Ginsberg HN., *J Clin Invest*, 2008 ; 118 : 316–332.
17. GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice, Kammoun HL, Chabanon H, Hainault I, *et al.*, *J Clin Invest*, 2009 ; 119 : 1201–1215.
18. Endoplasmic reticulum stress does not mediate palmitate-induced insulin resistance in mouse and human muscle cells, Hage-Hassan R, Hainault I, Vilquin JT, *et al.*, *Diabetologia*, 2012 ; 55 : 204–214.
19. Reduction of endoplasmic reticulum stress using chemical chaperones or Grp78 overexpression does not protect muscle cells from palmitate-induced insulin resistance, Rieusset J, Chauvin MA, Durand A, *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun.*, 2012 ; 417 : 439–445.
20. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité, Girard J., *Med Sci*, 2003 ; 19 : 827-33.
21. Acides gras, insulinosécrétion et lipotoxicité, Girard J., *Médecine Thérapeutique Endocrinologie*, 2000 ; 2 (2) : 29-36.
22. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité, Girard J., *Med Sci*, 2003 ; 19 : 827-33.
23. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glu-colipotoxicity : role in -cell adaptation and failure in the etiology of diabetes, Prentki M, Joly E, El-Assaad W, Roduit R., *Diabetes*, 2002 ; 51(3) : 405-413.
24. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glu-colipotoxicity : role in -cell adaptation and failure in the etiology of diabetes, Prentki M, Joly E, El-Assaad W, Roduit R., *Diabetes*, 2002 ; 51(3) : 405-413.
25. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité, Girard J., *Med Sci*, 2003 ; 19 : 827-33.

26. Acides gras, insulinosécrétion et lipotoxicité, Girard J., *Médecine Thérapeutique Endocrinologie*, 2000 ; 2 (2) : 29-36.
27. Acides gras, insulinosécrétion et lipotoxicité, Girard J., *Médecine Thérapeutique Endocrinologie*, 2000 ; 2 (2) : 29-36.
28. The physiology of cellular liporegulation, Unger RH., *Annu Rev Physiol*, 2003 ; 65 : 333-47.
29. Fatty acids, lipo-toxicity and insulin secretion, McGarry JD, Dobbins RL, *Diabetologia*, 1999 ;42 : 128-38.
30. The physiology of cellular liporegulation, Unger RH., *Annu Rev Physiol*, 2003 ; 65 : 333-47.
31. L'activité physique comme moyen de traitement du diabète de type : aspect concret et interventionnel, JF Gauthier, *Annales d'Endocrinologie*, 2017 ; 65(1) : 44-51.
32. Disruption of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) integrity contributes to muscle insulin resistance in mice and humans, E. Tubbs et al., *American Diabete Association*, 2018 ; 67(4) : 636-650.
33. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance, G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman, *Science*, 1993 ; 259 : 87-91.
34. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro, J.-P. Bastard, M. Maachi, J. Tran Van Nhieu, C. Jardel, E. Bruckert, A. Grimaldi, J.-J.Robert, J. Capeau, B. Hainque, *J Clin Endocrino Metab.*, 2002 ; 87(5) : 2084-9.
35. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity, B.S. Rosen, K.S. Cook, J. Yaglom, D.L. Groves, J.E. Volanakis, D. Damm, T. White, B.M. Spiegelman, *Science*, 1989 ; 244 : 1483-1487.
36. Preadipocyte conversion to macrophage, Evidence of plasticity, G. Charrière, B. Cousin, E. Arnaud, M. Andre, F. Bacou, L. Penicaud, L. Casteilla, *J. Biol. Chem.*, 2003 ; 278 : 9850-9855.
37. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue, S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R.L. Leibel, A.W. Ferrante Jr., *J. Clin. Invest.*, 2003 ; 112 : 1796-1808.

38. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count, E.S Ford, Third National Health and Nutrition Examination Survey  
Atherosclerosis, 168 (2003), pp. 351-358
39. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes, J.V. Castell, M.J. Gomez-Lechon, M. David, T. Hirano, T. Kishimoto, P.C. Heinrich, *FEBS Lett.*, 1988 ; 232 : 347-350.
40. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly : the Cardiovascular Health Study,  
J.I. Barzilay, L. Abraham, S.R. Heckbert, M. Cushman, L.H. Kuller, H.E. Resnick, R.P. Tracy, *Diabetes*, 2001 ; 50 : 2384-2389.
41. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue,  
S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R.L. Leibel, A.W. Ferrante Jr., *J. Clin. Invest.*, 2003 ; 112 : 1796-1808.
42. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans,  
S. Cinti, G. Mitchell, G. Barbatelli, I. Murano, E. Ceresi, E. Faloia, S. Wang, M. Fortier, A.S. Greenberg, M.S. On, *J. Lipid. Res.*, 2005 ; 46 : 2347-2355.
43. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects,  
T. Christiansen, B. Richelsen, J.M. Brunn, *Int. J. Obes.*, 2005 ; 29 : 146-150.
44. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans,  
R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman, A. Kriauciunas, T.W. Stephens, M.R. Nyce, J. P.Ohannesian, C.C. Marco, L.J. McKee, T.L. Bauer, J.F. Caro, *N. Engl. J. Med.*, 1996 ; 334 : 292-295.
45. Leptin, R.S. Ahima, J.S. Flier, *Annu. Rev. Physiol.*, 2000 ; 62 : 413-437.
46. Leptin regulates proinflammatory immune responses,  
S. Loffreda, S.Q. Yang, H.Z. Lin, C.L. Karp, M.L. Brengman, D.J. Wang, A.S. Klein, G.B. B ulkley, C. Bao, P.W. Noble, M.D. Lane, A.M. Diehl, *FASEB J.*, 1998 ; 12 : 57-65.
47. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues, E. Dusserre, P. Moulin, H. Vidal, *Biochim. Biophys. Acta*, 2000 ; 1500 : 88-96.

48. Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects,  
H.A. Koistinen, J.P. Bastard, E. Dusserre, P. Ebeling, N. Zegari, F. Andreelli, C. Jardel, M .Donner, L. Meyer, P. Moulin, B. Hainque, J.-P. Riou, M. Laville, V.A. Koivisto, H. Vidal  
*Eur. J. Clin. Invest.*, 2000 ; 30 : 302-310.
49. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid,  
S.K. Fried, D.A. Bunkin, A.S. Grennberg, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998 ; 83 : 847-850.
50. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors,  
J.N. Ihle, B.A. Witthuhn, F.W. Quelle, K. Yamamoto, O. Silvennoinen, *Annu. Rev. Immunol.*, 1995 ; 13 : 369-398.
51. Intestinal Barrier Dysfunction, LPS Translocation, and Disease Development,  
Siddharta S Gosh, Jing Wang, Paul J Yannie, Shobha Gosh, *J Endocrin Soc*, 2020 ; 4 (2).
52. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research, C J Caspersen, K E Powell, G M Christenson, *Public Health Rep*, 1985 ; 100 (2) : 126-131.
53. Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial, C Raina Elley, Ngaire Kerse, Bruce Arroll, Elizabeth Robinson, *BMJ.*, 2003 ; 326 (7393) : 793.
54. A recommendation from The Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine, R R Pate, M Pratt, S N Blair, W L Haskell, C A Macera, C Bouchard, D Buchner, W Ettinger, G W Heath, A C King, et al., *JAMA.*, 1995 ; 273 (5) : 402-7.
55. Individual differences in response to regular physical activity, C.Bouchard, T.Rankinen, *Med Sci Sport Exerc.*, 2001 ; 33 (6 Suppl) : S446-51 ; discussion S452-3.
56. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis, Aviroop Biswas, Paul I Oh, Guy E Faulkner, Ravi R Bajaj, Michael A Silver, Marc S Mitchell, David A Alter, *Ann Intern Med.*, 2015 ; 162 (2) : 123-32.

57. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin, Knowler w. c., Barrett-connor E., Fowlers. E., Hamman R. F., Lachin J. M., Walker E. A., Nathan D. M., *N. Engl. J. Med.*, 2002 ; 346 (6) : 393- 403.
58. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of controlled clinical trials, Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ., *JAMA*, 2001 ; 286 : 1218-27.
59. Progressive increase in human skeletal muscle AMPK $\alpha$ 2 activity and ACC phosphorylation during exercise, TJ Stephens, Z-P Chen, BJ Canny, BJ Michell, BE Kemp, GK Mc Connell, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2002 ; 282 (3) : E688-94.
60. Low-intensity contraction activates the  $\alpha$ 1-isoform of 5'-AMP-activated protein kinase in rat skeletal muscle, Taro Toyoda, Satsuki Tanaka, Ken Ebihara, Hiroaki Masuzaki, Kiminori Hosoda, Kenji Sato, Tohru Fushiki, Kazuwa Nakao, Tatsuya Hayashi, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2006 ; 290 (3) : E583-90.
61. ACRP30/adiponectin : an adipokine regulating glucose and lipid metabolism, Berg AH, Combs TP, Scherer PE., *Trends Endocrinol Metab*, 2002 ; 13 : 84-9.
62. Prediagnostic adiponectin concentrations and pancreatic cancer risk in male smokers, Stolzenberg-Solomon RZ, Weinstein S, Pollak M, Tao Y, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D., *Am J Epidemiol*, 2008 ; 168 : 1047–1055.
63. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications, Yu Wang, Karen S L Lam, Ming-hon Yau, Aimin Xu, *Biochem J.*, 2008 ; 409 (3) : 623-33.
64. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. Hideki Kobayashi, Noriyuki Ouchi, Shinji Kihara, Kenneth Walsh, Mashiro Kumada, Yuki Abe, Tohru Funahashi, Yuji Matsuzawa, *Circ Res.*, 2004 ; 94 (4) : e27-31.
65. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia, C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka, K. Hotta, Y. Matsuzawa, R.E. Pratley, *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001 ; 86 : 1930-1935.
66. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys, K. Hotta, T. Funahashi, N.L. Bodkin, *et al.*, *Diabetes*, 2001 ; 50 : 1126-1133.

67. Proteolytic cleavage product of 30-kDA adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice, J. Fruebis, T.S. Tsao, S. Javorschi, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001 ; 98 : 2005-2010.
68. Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa, Marie-Laure Delporte, Brichard Sonia, Michel P Hermans, Claire Beguin, *Clinical Endocrinology*, 2003 ; 58 (1) : 22-9.
69. Restoration of adiponectin expression via the ERK pathway in TNF- $\alpha$ -treated 3T3-L1 adipocytes, Eugene Chang, Jung Mook Choi, Won Jun Kim, Eun-Jung Rhee, Ki Won Oh, Won-Young Lee, Se Eun Park, Sung Woo Park, Cheol-Young Park, *Mol Med Rep*, 2014 ; 10 (2) : 905-10.
70. Protective roles of adiponectin in obesity-related fatty liver diseases : mechanisms and therapeutic implication, Yu Wang, Mingyan Zhou, Karen S L Lam, Almin Xu, *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2009 ; 53 (2) : 201-12.
71. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin, Meilian Liu, Feng Liu, *Biochem J*, 2010 ; 425 (1) : 41-52.
72. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway, Motoharu Awazawa et al., *Cell Metab.*, 2011 ; 13 (4) : 401-412.
73. C-reactive protein inhibits adiponectin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes, Yuan et al., *J Endocrinol*, 2007 ; 194 (2) : 275-81.
74. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes, M. Fasshauer, J. Klein, S. Neumann, M. Eszlinger, R. Paschke, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002 ; 290 : 1084-1089.
75. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes, M. Fasshauer, S. Kralisch, M. Klier, U. Lossner, M. Bluher, J. Klein, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003 ; 301 : 1045-1050.
76. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work, Yamauchi et al., *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 2014 ; 28 (1) : 15-23.
77. Expression of adiponectin receptors in pancreatic  $\beta$  cells, Illham Kharroubi, Joanne Rasschaert, Décio L Eizirik, Miriam Cnop, *Biochem Biophys Res Commun.*, 2003 ; 312 (4) : 1118-22.
78. Overexpression of adiponectin targeted to adipose tissue in transgenic mice: impaired adipocyte differentiation, Isabelle B Bauche, Samira Ait El Mkaem, Anne-Marie Pottier, Maximin Senou, Marie-Christine Many, René Rezsohazy, Luc Penicaud,

- Norikazu Maeda, Tohru Funahashi, Sonia M Brichard, Endocrino, Endocrin Society, 2007 ; 148 (4) : 1539-49.
79. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study, Gail A Laughlin, Elizabeth Barrett-Connor, Susanne May, Claudia Langenberg, *Am J Epidemiol*, 2007 ; 165 (2) ; 164-174.
80. Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots, Maria S Rasmussen, Aina S Lihn, Steen B Pedersen, Jens M Bruun, Mads Rasmussen, Bjorn Richelsen, *Obesity (Silver Spring)*, 2006 ; 14 (1) : 28-35.
81. Relationships of Plasma Adiponectin Level and Adiponectin Receptors 1 and 2 Gene Expression to Insulin Sensitivity and Glucose and Fat Metabolism in Monozygotic and Dizygotic Twins, Heidi Storgaard, Pernille Poulsen, Charlotte Ling, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007 ; 92 (7) : 2835-9.
82. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle : associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training, Matthias Blüher, John W Bullen Jr, Jennifer H Lee, Susan Kralisch, Mathias Fasshauer, Nora Klöting, Josef Niebauer, Michael R Schön, Catherine J Williams, Christos S Mantzoros, *J Clin Endocrinol Metab.*, 2006 ; 91 (6) : 2310-6.
83. Relationships of Plasma Adiponectin Level and Adiponectin Receptors 1 and 2 Gene Expression to Insulin Sensitivity and Glucose and Fat Metabolism in Monozygotic and Dizygotic Twins, Heidi Storgaard, Pernille Poulsen, Charlotte Ling, Leif Groop, Allan A. Vaag, *J Clin Endocrinol Metab.*, 2007 ;92 (7) : 2835-39.
84. Identification of phosphorylation sites within the signaling adaptor APPL1 by mass spectrometry, Randy L. Gant-Branum, Joshua A. Broussard, Ablatt Mahsut, Donna J. Webb, John A. Mclean, *J Proteom Res.*, 2010 ; 9 (3) : 1541-8.
85. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome, Tadashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi, Naoto Kubota, Kazuo Hara, Kohjiro Ueki, Kazuyuki Tobe, *J Clin Invest.*, 2006 ; 116 (7) : 1784-92.
86. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function, Xuming Mao, Chintan K Kikani, Ramon A Riojas, Paul Langlais, Lixin Wang, Fresnida J Ramos, Qichen Fang, Christine Y Christ-Roberts, Jenny Y Hong, Ryang-Yeo Kim, Feng Liu, Lily Q Dongn, *Nat Cell Biol.*, 2006 ; 8 (5) : 516-23.

87. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues, Hong Ruan and Lily Q Dong, *J Mol Cell Biol.*, 2016 ; 8 (2) : 101-9.
88. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond, Sathyaseelan S Deepa and Lily Q Dong, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2009 ; 296 (1) : E22-36.
89. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues, Hong Ruan and Lily Q Dong, *J Mol Cell Biol.*, 2016 ; 8 (2) : 101-9.
90. APPL1 potentiates insulin sensitivity by facilitating the binding of IRS1/2 to the insulin receptor, Jiyeon Ryu, Amanda K Galan, Xiaoban Xin, Feng Dong, Muhammad A Abdul-Ghani, Lijun Zhou, Changhua Wang, Cuiling Li, Bekke M Holmes, Lauren B Sloane, Steven N Austad, Shaodong Guo, Nicolas Musi, Ralph A DeFronzo, Chuxia Deng, Morris F White, Feng Liu, Lily Q Dong, *Cell Rep.*, 2014 ; 7 (4) : 1227-38.
91. Yin-Yang Regulation of Adiponectin Signaling by APPL Isoforms in Muscle Cells, Changhua Wang, Xiaoban Xin, Ruihua Xiang, Fresnida J Ramos, Meilian Liu, Hak Joo Lee, Hongzhi Chen, Xuming Mao, Chintan K Kikani, Feng Liu, Lily Q Dong, *J Biol Chem.*, 2009 ; 284 (46) : 31608-15.
92. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells, R B Ceddia, R Somwar, A Maida, X Fang, G Bikopoulos, G Sweeney, *Diabetologia.*, 2005 ; 48 (1) : 132-9.
93. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30, N. Maeda, I. Shimomura, K. Kishida, H. Nishizawa, M. Matsuda, H. Nagaretani, *et al.*, *Nat. Med.*, 2002 ; 8 : 731-737.
94. Improved Insulin Sensitivity and Adiponectin Level After Physical Training in Young Obese Koreans, Eun Sung Kim, Jee-Aee Im, Kyoung Chul Kim, Ji Hye Park, Sang-Hoon Suh, Eun Seok Kang, So Hun Kim, Yoonsuk Jekal, Chul Won Lee, Yong-Jin Yoon, Hyun Chul Lee, Justin Y Jeon, *Randomized Controlled Trial Obesity (Silver Spring).*, 2007 ; 15 (12) : 3023-30.
95. Effects of yoga exercise on serum adiponectin and metabolic syndrome factors in obese postmenopausal women, Jeong Ah Lee, Jong-Won Kim, Do-Yeon Kim, *Randomized Controlled Trial Menopause.*, 2012 ; 19 (3) : 296-301.
96. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls, Georges P Nassis, Katerina Skenderi, Maria Triandafillopoulou, Stavros A Kavouras,

- Mary Yannakoulia, Georges P Chrousos, Labros S Sidossis, *Metabolism.*, 2005 ; 54 (11) : 1472-9.
97. Effect of Aerobic Exercise on Plasma Adiponectin Levels and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes, Hisayo Yokoyama, Masanori Emoto, Takahiro Araki, Shigehiko Fujiwara, Koka Motoyama, Tomoaki Morioka, Hidenori Koyama, Tetsuo Shoji, Yasuhisa Okuno, Yoshiki Nishizawa, *Clinical Trial Diabetes Care.*, 2004 ; 27 (7) : 1756-8.
98. Diabetes incidence in Pima indians: contributions of obesity and parental diabetes, Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH., *Am J Epidemiol*, 1981 ; 113 : 144-156.
99. Control of the peroxisomal  $\beta$ -oxidation pathway by a new family of nuclear hormone receptors, C. Dreyer, G. Krey, H. Keller, F. Givel, G. Helftenbein et W. Wahli, *Cell*, 1992 ; 68 (5) : 879-887.
100. The nuclear receptor ligand-binding domain: structure and function, D. Moras et H. Gronemeyer, *Current Opinion Cell Biology*, 1998 ; 10 (3) : 384-391.
101. DNA-binding properties of peroxisome proliferator-activated receptor subtypes on various natural peroxisome proliferator response elements: importance of the 5' flanking region, C. Juge-Aubry, A. Pernin, T. Favez, A G Burger, W Wahli, C A Meier, B Desvergne, *The Journal of Biological Chimie*, 1997 ; 272 (40) : 25252-25259.
102. Peroxisome proliferator-activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology, T. Lemberger, B. Desvergne, W. Wahli, *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 1996 ; 12 : 335-363.
103. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome  $\alpha$ - and  $\gamma$ -proliferator-activated receptors, SA Kliewer, SS Sundseth, SA Jones, P J Brown, G B Wisely, C S Koble, P Devchand, W Wahli, T M Wilson, J M Lenhard, J M Lehmann, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*, 1997 ; 94 (9) : 4318-4323.
104. The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes, Vega RB, Huss JM, Kelly DP, *Mol Cell Biol.*, 2000 ; 20 (5) : 1868-76.
105. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1 $\alpha$  interaction, Pere Puigserver, James Rhee , Jerry Donovan, Christopher J Walekey, J Cliff Yoon,

- Francesco Oriente, Yukari Kitamura, Jennifer Altomonte, Hengjiang Dong, Domenico Accili, Bruce M Spiegelman, *Nature.*, 2003; 423 (6939) : 550–5.
106. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1, J C Yoon, Pere Puigserver, Chen G, Jerry Donovan, Z Wu, James Rhee, G Adelmant, J Stafford, C R Kahn, D K Granner, C B Newgard, B M Spiegelman, *Nature.*, 2001 ; 413 (6852) : 131–8.
107. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR): tissue distribution of PPAR- $\alpha$ , - $\beta$ , and - $\gamma$  in adult rats, O. Braissant, F. Fougère, C. Scotto, M. Dauça, et W. Wahli, *Endocrinologie*, 1996 ; 137 (1) : 354-366.
108. Insulin sensitizing effect of rosiglitazone (BRL-49653) through regulation of glucose transporters in muscle and fat of Zucker rats, D. Kramer, R. Shapiro, A. Adler, E. Bush, CM Rondinone, *Metabolism*, 2001 ; 50 (11) : 1294-1300.
109. Cbl, IRS-1 and IRS-2 mediate the effects of rosiglitazone on PI3K, PKC- $\lambda$  and glucose transport in 3T3/L1 adipocytes, ML Standaert, Y. Kanoh, MP Sajan, G. Bandyopadhyay et RV Farese, *Endocrinologie*, 2002 ; 143 (5) : 1705-1716.
110. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and triglyceride content of hepatic and skeletal muscle in patients with type 2 diabetes, Adam B Mayerson, Ripudaman S Hundal, Sylvie Dufour, Vincent Lebon, Douglas Befroy, Gary W Cline, Staffan Enocksson, Silvio E Inzucchi, Gerald I Shulman, Kitt F Peterson, *Diabète*, 2002 ; 51 (3) : 797-802.
111. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and impact of thiazolidinediones, P Arner, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2003 ; 14 (3) : 137-145.
112. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones, CR Kahn, L. Chen and SE Cohen, *The Journal of Clinical Investigation*, 2000 ; 106 (11) : 1305-1307.
113. Fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with lipodystrophy and obesity, T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki et al., *Nature Medicine*, 2001 ; 7 (8) : 941-946.
114. Expression and functional activity of PPAR  $\gamma$  in pancreatic beta cells, HJ Welters, SC McBain, M. Tadayon, JHB Scarpello, SA Smith et NG Morgan, *British Journal of Pharmacology*, 2004 ; 142 (7) : 1162-1170.
115. Non-alcoholic steatosis and steatohepatitis. III. Beta-oxidation of peroxisomes, PPAR  $\alpha$  and steatohepatitis, JK Reddy, *American Journal of Physiology*, 2001 ; 281 (6) : G1333-G1339.

116. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR  $\alpha$ ) in the cellular fasting response: the PPAR  $\alpha$ -null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders, TC Leone, CJ Weinheimer, and Kelly DP, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999 ; 96 (3) : 7473-7478.
117. Metformin regulates the incretin receptor axis via a peroxisome proliferator-receptor-activated  $\alpha$ -dependent pathway in mice, A. Maida, BJ Lamont, X. Cao, and DJ Drucker, *Diabetologia*, 2011 ; 54 (2) : 330-349.
118. The role of PPAR  $\alpha$  in obesity, U. Seedorf and G. Assmann, *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Disease*, 2001 ; 11 (3) : 189-194.
119. Cardiac function and metabolism in type 2 diabetic mice after treatment with BM 17.0744, a new PPAR-enhancer, E. Aasum, DD Belke, DL Severson et al., *American Journal of Physiology*, 2002 ; 283 (3) : H949-H957.
120. The Role of PPARs in the Transcriptional Control of Cellular Processes, Y. Guan, Y. Zhang, and M. D. Breyer, *Drug News Perspectno*, 2002 ; 15 (3): 147-154.
121. Emerging Concepts in Metabolic Abnormalities Associated with Coronary Artery Disease, J. Plutzky, *Current Opinion in Cardiology*, 2000 ; 15 (6) : 416-421.
122. A sex-linked defect in lipid metabolism and glucose homeostasis in peroxisome proliferator-receptor-activated deficient mice, F. Djouadi, CJ. Weinheimer, JE. Saffitz et al., *The journal of Clinical Investigation*, 1998 ; 102 (6) : 1083-1091.
123. Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPAR  $\alpha$  but not by PPAR activators, B. Staels, W. Koenig, A. Habib et al., *Nature*, 1998 ; 393 (6687) : 790-793.
124. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  activator, Wy14,643, is anti-inflammatory in vivo, P. Colville-Nash, D. Willis, J. Papworth et al., *Inflammopharmacology*, 2005 ; 12 (5-6) : 493-504.
125. The activation of peroxisome proliferator-activated receptors delta-induced fatty acid  $\beta$ -oxydation in the syndrome metabolic and skeletal muscle attenuates, T. Tanaka, J. Yamamoto, S. Iwasaki, H. Asaba, H. Hamura, Y. Ikeda et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003 ; 100 (26) : 15924-15929.
126. Peroxisome-proliferator-activated receptor control of muscle development and oxidative capacity, S. Luquet, J. Lopez-Soriano, D. Holst et al., *FASEB Journal*, 2003 ; 17 (15) : 2299-2301.

127. Peroxisome-proliferator-activated receptor  $\delta$  activates fat metabolism to prevent obesity, YX Wang, CH Lee, S. Tjep et al., *Cell*, 2003 ; 113 (2) : 159-170.
128. Role of lipid peroxidation and PPAR- $\delta$  in enhancing glucose-stimulated-insulin secretion, Guy Cohen, Yael Riahi, Ofer Shamni, Michel Guichardant, Chryssostomoss Chatgialloglu, Carla Ferreri, Nurit Kaiser, Shlomo Sasson, *Diabetes.*, 2011 ; 60 (11) : 2830-2842.
129. PPAR  $\delta$  modulate lipo polysaccharide-induced TNF  $\alpha$  inflammation signaling in cultured cardiomyocytes, G. Ding, L. Cheng, Q. Qin et al., *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2006 ; 40 (6): 821-828.
130. Generation of PPAR $\gamma$  ligands associated with exercise activates PPAR $\gamma$  signaling events and upregulates genes related to lipid metabolism, A. W. Thomas, N. A. Davies, H. Moir, L. Watkeys, J. S. Ruffino, S. A. Isa, L. R. Butcher, M. G. Hughes, K. Morris, R. Webb, *J. Appl Physiol.*, 1985 ; 112 (5) : 806-815.
131. Prevention of Swimming Oophorectomy-Induced Obesity Through Activation of Skeletal Muscle PPAR $\alpha$ , Sunhyo Jeong, Michung Yoon, *Int J Sport Nutr Exerc Metab.*, 2012 ;22 (1) : 1-10.
132. Liver PPARalpha and UCP2 are involved in the regulation of obesity and lipid metabolism by swimming training in genetically obese db/db mice, Ki Sook Oh, Mina Kim, Jinmi Lee, Min Jeong Kim, Youn Shin Nam, Soon Shik Shin, Chung Moo Lee, Michung Yoon, *Biochem Biophys Res Commun.*, 2006 ; 345 (3) : 1232-9.
133. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARdelta, Yong Xu Wang, Chun-Li Zhang, Ruth T Yu, Helen K Cho, Michael C Nelson, Corinne R Bayuga-Ocampo, Jungyeob Ham, Heonjoong Kang, Ronald M Evans, *PloS. Biol.*, 2004 ;2 (10) : e294.
134. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running, Kenneth Ostrowski, Claus Hermann, Aimal Bangash, Peter Schjerling, Jakob Nis Nielsen, Bente Klarlund Pedersen, *J Physiol.*, 1998 ; 513 (3) : 889-894.
135. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle : influence of muscle glycogen content, C Keller, A Steensberg, H Pilegaard, T Osada, B Saltin, B K Pedersen, P D Neuffer, *Clinical Trial FASEB J.*, 2001 ; 15 (14) : 2748-50.
136. Fibre-type specificity of interleukin-6 gene transcription during muscle contraction in rat : association with calcineurin activity, Sébastien Banzet, Nathalie Koulmann,

- Nadine Simler, Olivier Birot, Hervé Sanchez, Rachel Chapot, André Peinnequin, Xavier Bigard, *J Physiol.*, 2005 ; 566 (3) : 839-47.
137. p38 MAPK and NF-kappa B collaborate to induce interleukin-6 gene expression and release. Evidence for a cytoprotective autocrine signaling pathway in a cardiac myocyte model system, R. Craig, A Larkin, A M Mingo, D J Thuerlauf, C Andrews, P M McDonough, C C Glembotski, *J Biol Chem.*, 2000 ; 275 (31) : 23814-24.
138. AMPK: a key sensor of fuel and energy status in skeletal muscle, D Grahame Hardie and Kei Sakamoto, *Review Physiology (Bethesda)*, 2006 ; 21 : 48-60.
139. Increase in interstitial interleukin-6 of human skeletal muscle with repetitive low-force exercise, Lars Rosendal, Karen Sogaard, Michael Kjaer, Gisela Sjogaard, Henning Langerberg, Jesper Kristiansen, *J Appl Physiol*, 2005 ; 98 (2) : 477-81.
140. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle, Charlotte Keller, Adam Steensberg, Anne K Hansen, Christian P Fischer, Peter Plomgaard, Bente Karlund Pedersen, *J Appl Physiol.*, 2005 ; 99 (6) : 2075-9.
141. Direct cross-talk of interleukin-6 and insulin signal transduction via insulin receptor substrate-1 in skeletal muscle cells, Cora Weigert, Anita M Hennige, Rainer Lehmann, Katrin Brodbeck, Frank Baumgartner, Myriam Schaüble, Hans U Häring, Erwin D Schleicher, *J Biol Chem.*, 2006 ; 281 (11) : 7060-7.
142. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients, Jennifer Reuisset, Karim Bouzakri, Emmanuel Chevillotte, Nadège Ricard, Delphine Jacquet, Jean-Philippe Bastard, Martine Laville, Hubert Vidal, *Diabetes.*, 2004 ; 53 (9) : 2232-41.
143. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? B K Pedersen, A Steensberg, C Fischer, C Keller, P Keller, P Plomgaard, M Febbraio, B Saltin, *J Muscle Res Cell Motil.*, 2003 ; 24 (2-3) ; 113-9.
144. AMPK: a key sensor of fuel and energy status in skeletal muscle, D Grahame Hardie and Kei Sakamoto, *Physiology (Bethesda)*, 2006 ; 21 : 48-60.
145. Altered transcriptional regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following endotoxin treatment, M Hill and R McCallum, *J Clin Invest.*, 1991 ; 88 (3) : 811-6.
146. Endocrine and carbohydrate responses to interleukin-6 in vivo, R D Stith and J Luo, *Circ Shock.*, 1994 ; 44 (4) : 210-5.

147. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes, Joseph J Senn, Peter J Klover, Irena A Nowak, Teresa A Zimmers, Leonidas G Koniaris, Richard W Furlanetto, Robert A Mooney, *J Biol Chem.*, 2003 ; 278 (16) : 13740-6.
148. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction, Mark A Febbraio, Natalie Hiscock, Massimo Sacchetti, Christian P Fischer, Bente K Pedersen, *Diabete.*, 2004 ; 53 (7) : 1643-8.
149. Bimodal effect on pancreatic beta-cells of secretory products from normal or insulin-resistant human skeletal muscle. Karim Bouzakri, Peter Plomgaard, Thierry Berney, Marc Y Donath, Bente K Pedersen, Philippe A Halban, *Diabete.*, 2011 ; 60 (4) : 1111-21.
150. Angiogenin and Osteoprotegerin are type II muscle specific myokines protecting pancreatic beta-cells against proinflammatory cytokines, Sabine Rutti, Rodolphe Dusaulcy, Jakob Schioler Hansen, Cedric Howald, *Scientific Report.*, 2018 ; 8 (1) : 1-10.
151. Cytokine-induced osteoprotegerin expression protects pancreatic beta cells through p38 mitogen-activated protein kinase signalling against cell death. J Schrader, W Rennekamp, U Niebergall, M Schoppet, H Jahr, M D Brendel, D Hörsch, L C Hofbauer, *Diabetologia*, 2007 ; 50 (6) : 1243-7.
152. MAP4K4 gene silencing in human skeletal muscle prevents tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance. Karim Bouzakri, Juleen R Zierath, *J Biol Chem.*, 2007 ; 282 (11) : 7783-9.
153. Physical training as treatment for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes in elderly men, E.T. Skarfors, T. A. Wegener, H. Lithell, I. Selinus, *Diabetologia*, 1987 ; 30 (12) : 930-3.
154. Le poids du diabète en France en 2016, S. Fosse-Edorh, L. Mandereau-Bruno, Clara Piffaretti, *Rev Epidemiol Santé Publique*, 2017 ; 65 (4) : S149-S167.

#### Bibliographie des Figures :

Figure 1 : Données épidémiologiques sur le diabète de type 2, H.King et al, *Diabetes Care*, 1998 ; 86-87.

Figure 2 : Evolution de la population diabétique dans le monde, *Atlas FID*, 2019.

Figure 3 : Pr evision du nombre de personnes atteintes du diab ete dans le monde de 2019 à 2045, *Atlas FID 9 me édition*, 2019.

Figure 4 : Les d epenses de sant e de l'assurance maladie en milliards en 2015, *Diab Bruxelles*, 2015

Figure 5 : Type 2 Diabetes Mellitus and Glucagon Like Peptide-1 Receptor Signalling, Aiysha Thompson,K., *Clin. Exp. Pharmacol.*, 2013, 03

Figure 6: Insuline et fonction pancréatique, C.Magnam, *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2005 ; 2(2) : 130-136.

Figure 7 : Insuline et fonction pancréatique, C.Magnam, *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2008 ; 2(2) : 130-136.

Figure 8 : Insuline et fonction pancréatique, C.Magnam, *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2005 ; 2(2) : 130-136.

Figure 9 : Effets du GLP-1 sur les cellules pancréatiques, Manuel Dolz, *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*, 2008 : 12-18.

Figure 10 : Principles of Biochemistry, Moran et al., *Pearson Program*, 2011.

Figure 11: Le récepteur à l'insuline, T. Issad, *Institut Cochin*, 2012.

Figure 12 : Voie de signalisation de l'insuline : Mécanismes affectés dans l'insulino-résistance, J Capeau, *M/S Medecine Science Diabète*, 2003 ; 19(8-9) : 834-839.

Figure 13 : O-GlcNac glycosylation and regulation of cell signaling, T. Issad, *M/S Medecine Science*, 2010 ; 26(8-9) : 753-9.

Figure 14: Voie de signalisation de l'insuline : Mécanismes affectés dans l'insulino-résistance, J Capeau, *M/S Medecine Science Diabète*, 2003 ; 19(8-9) : 834-839.

Figure 15 : Les transporteurs d'oses, E. Jaspard, *Université d'Angers*, 2013.

Figure 16 : Voie de synthèse du glycogène, S. Banzet, 2007 (Inspiration)

Figure 17 : Voie de synthèse de la lipogénèse, S. Banzet, 2007 (Inspiration)

Figure 18 : Voie de signalisation de l'insuline : Mécanismes affectés dans l'insulino-résistance, J Capeau, *M/S Medecine Science Diabète*, 2003 ; 19(8-9) : 834-839.

Figure 19 : Acide Gras et résistance à l'insuline, J. Girard, *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*, 2000 ; 8(1) : 14-20.

Figure 20 : ER-mitochondria miscommunication involved in muscle insulin resistance, Tubbs E, Chanon S, Robert M, Bendridi N, Bidaux G, Chauvin MA, Ji-Cao J, Durand C, Gauvrit-Ramette D, Vidal H, Lefai E, Rieusset J., *Cardio-Metabolism, Diabetes and Nutrition*, 2018.

Figure 21 : Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin, Titchenell, P. M., M. A. Lazar and M.J. Birnbaum, *Trends Endocrinol Metab*, 2017 ; 28(7) : 497-505.

Figure 22 : Lipides Ectopiques et insulino-résistance, C. Vigouroux, *Médecines des Maladies Métaboliques*, 2019 ; 13(7) : 612-616.

Figure 23 : Lipotoxicité et insulino-résistance, C. Magnan, *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2006 ; 20(2) : 108-113.

Figure 24 : Inflammation métabolique et insulino-résistance : les connaissances actuelles, N. Dali-Youcef, *Médecines des Maladies Métaboliques*, 2015 ; 9(3) : 279-291.

Figure 25 : Activités physiques et sportives de l'enfant et de l'adolescence : des croyances aux recommandations sanitaires, L. Grélot, *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 2016 ; 29(2) : 57-58.

Figure 26 : Organisation générale du muscle, A. Listrat, B. Lebret, I. Louveau, J. Bugeon, *Pour la Science*, 2015 ; 274.

Figure 27 : Actin/myosin interaction, Moralapostel, *Wikipedia.org*, 2004.

Figure 28 : Actin/myosin interaction, Moralapostel, *Wikipedia.org*, 2004.

Figure 29 : Actin/myosin interaction, Moralapostel, *Wikipedia.org*, 2004.

Figure 30 : ATP Hydrolysis in Eg5 Kinesin Involves a Catalytic Two-water Mechanism, Courtney L. Park, Edward J. Wocjcik, Sunyoung Kim, David K. Worthylake, *Journal of Biological Chemistry*, 2010 ; 285 : 5859-5867.

Figure 31 : Is skeletal muscle mitochondrial dysfunction a cause or an indirect consequence of insulin resistance in humans?, J-F Dumas, G. Simard, M. Flamment, P-H Decluzeau, P. Ritz, *Diabetes Metab.*, 2009 ; 35(3) : 159-167.

Figure 32 : La Glycolyse, Bionet, *Wikipedia*, 2007.

Figure 33 : Les transporteurs d'oses, E. Jaspard, *Université d'Angers*, 2013.

Figure 34 : Les transporteurs d'oses, E. Jaspard, *Université d'Angers*, 2013.

Figure 35 : Les transporteurs d'oses, E. Jaspard, *Université d'Angers*, 2013.

Figure 36 : La b-Oxydation, Juergen Bode, *Wikipedia*, 2003.

Figure 37 : Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK, M. Foretz, N. Taleux, B. Guigas, S. Horman, C. Beauloye, F. Andreelli, L. Bertrand, B. Viollet, *Med Sci Paris*, 2006 ; 22 : 381-388.

Figure 38 : Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK, M. Foretz, N. Taleux, B. Guigas, S. Horman, C. Beauloye, F. Andreelli, L. Bertrand, B. Viollet, *Med Sci Paris*, 2006 ; 22 : 381-388.

Figure 39 : Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK, M. Foretz, N. Taleux, B. Guigas, S. Horman, C. Beauloye, F. Andreelli, L. Bertrand, B. Viollet, *Med Sci Paris*, 2006 ; 22 : 381-388.

Figure 40 : AMPK Signaling, R. Shaw, *The Salk Institute for Biological Studies La Jolla CA*, 2019.

Figure 41 : Progressive increase in human skeletal muscle AMPK $\alpha$ 2 activity and ACC phosphorylation during exercise, TJ Stephens, Z-P Chen, BJ Canny, BJ Michell, BE Kemp, GK McConnell, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2002 ; 282 (3) : E688-94.

Figure 42 : Progressive increase in human skeletal muscle AMPK $\alpha$ 2 activity and ACC phosphorylation during exercise, TJ Stephens, Z-P Chen, BJ Canny, BJ Michell, BE Kemp, GK McConnell, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2002 ; 282 (3) : E688-94.

Figure 43 : Progressive increase in human skeletal muscle AMPK $\alpha$ 2 activity and ACC phosphorylation during exercise, TJ Stephens, Z-P Chen, BJ Canny, BJ Michell, BE Kemp, GK McConnell, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2002 ; 282 (3) : E688-94.

Figure 44 : Low-intensity contraction activates the  $\alpha$ 1-isoform of 5'-AMP-activated protein kinase in rat skeletal muscle, Taro Toyoda, Satsuki Tanaka, Ken Ebihara, Hiroaki Masuzaki, Kiminori Hosoda, Kenji Sato, Tohru Fushiki, Kazuwa Nakao, Tatsuya Hayashi, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2006 ; 290 (3) : E583-90.

Figure 45 : Low-intensity contraction activates the  $\alpha$ 1-isoform of 5'-AMP-activated protein kinase in rat skeletal muscle, Taro Toyoda, Satsuki Tanaka, Ken Ebihara, Hiroaki Masuzaki, Kiminori Hosoda, Kenji Sato, Tohru Fushiki, Kazuwa Nakao, Tatsuya Hayashi, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2006 ; 290 (3) : E583-90.

Figure 46 : Low-intensity contraction activates the  $\alpha$ 1-isoform of 5'-AMP-activated protein kinase in rat skeletal muscle, Taro Toyoda, Satsuki Tanaka, Ken Ebihara, Hiroaki Masuzaki, Kiminori Hosoda, Kenji Sato, Tohru Fushiki, Kazuwa Nakao, Tatsuya Hayashi, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2006 ; 290 (3) : E583-90.

Figure 47 : Low-intensity contraction activates the  $\alpha$ 1-isoform of 5'-AMP-activated protein kinase in rat skeletal muscle, Taro Toyoda, Satsuki Tanaka, Ken Ebihara, Hiroaki Masuzaki, Kiminori Hosoda, Kenji Sato, Tohru Fushiki, Kazuwa Nakao, Tatsuya Hayashi, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2006 ; 290 (3) : E583-90.

Figure 48 : Adipose Tissue, Obesity and Adiponectin: role in endocrine Cancer risk, A. Tumminia, F. Vinciguerra, M. Parisi, M. Graziano, L. Sciacca, R. Baratta, L. Frittitta, *Inj J Mol Sci.*, 2019 ; 20(12) : 2863.

Figure 49 : Adiponectin and the metabolic syndrome, M.J. Kim, M. Maachi, J. Capeau, J-P. Bastard, *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2006 ; 21(1) : 1-7.

Figure 50 : Transcriptional and post-tranlational regulation of adiponectin, M. Liu and F. Liu, *Biochem J*, 2009 ; 425(1) : 41-52.

Figure 51 : Transcriptional and post-tranlational regulation of adiponectin, M. Liu and F. Liu, *Biochem J*, 2009 ; 425(1) : 41-52.

Figure 52 : Adiponectin receptors : a review of their structure, function and they work, T. Yamauchi, M. Iwabu, M. Okada-Iwabu, T. Kadowaki, *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.*, 2014 ; 28(1) : 15-23.

Figure 53 : APPL1 : role in adiponectin signaling and beyond, S. S. Deepa, L. Q. Dong, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2009 ; 296(1) : E22-E36.

Figure 54 : APPL1 mediates adiponectin-stimulated p38 MPAK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38 MAPK pathway, X. Xin, L. Zhou, C. M. Reyes, F. Liu, L. Q. Dong, *American Physiological Society*, 2011.

Figure 55 : AMPK : Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance, D. Garcia, R. J. Shaw, *Mol Cell*, 2017 ; 66(6) : 789-800.

Figure 56 : APPL1 : role in adiponectin signaling and beyond, S. S. Deepa, L. Q. Dong, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2009 ; 296(1) : E22-E36.

Figure 57 : Distinct effects of cAMP and mitogenic signals on CREB-Binding protein recruitment impact specificity to target gene activation via CREB, B. M. Mayr, G. Canettieri, M. R. Montminy, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001 ; 98(19) : 10936-41.

Figure 58 : Adiponectin signaling and function in insulin target tissues, H. Ruan, L. Q. Dong, *J Mol Cell Biol.*, 2016 ; 8(2) : 101-9.

Figure 59 : Stearoyl-CoA desaturase 1 deficiency increases fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in liver, P. Dobrzyn, A. Dobrzyn, M. Miyazaki, P. Cohen, E. Asilmaz, D. G. Hardie, J. M. Friedman, J. M. Ntambi, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004 ; 101(17) : 6409-14.

Figure 60 : Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity?, R. Ye, P. E. Scherer, *Mol Metab.*, 2013 ; 133-41.

Figure 61 : Peroxysome Proliferator-activated receptors targets for the treatment of metabolic diseases, F. A. Monsalve, R. D. Pyarasani, F. Delgado-Lopez, R. Moore-Carrasco, *Mediators Inflamm.*, 2013 ; 549627.

Figure 62 : Peroxisome Proliferator-activated receptors targets for the treatment of metabolic diseases, F. A. Monsalve, R. D. Pyarasani, F. Delgado-Lopez, R. Moore-Carrasco, *Mediators Inflamm.*, 2013 ; 549627.

Figure 63 : Generation of PPAR $\gamma$  ligands associated with exercise activates PPAR $\gamma$  signaling events and upregulates genes related to lipid metabolism, A. W. Thomas, N. A. Davies, H. Moir, L. Watkeys, J. S. Ruffino, S. A. Isa, L. R. Butcher, M. G. Hughes, K. Morris, R. Webb, *J. Appl Physiol.*, 1985 ; 112 (5) : 806-815.

Figure 64 : Generation of PPAR $\gamma$  ligands associated with exercise activates PPAR $\gamma$  signaling events and upregulates genes related to lipid metabolism, A. W. Thomas, N. A. Davies, H. Moir, L. Watkeys, J. S. Ruffino, S. A. Isa, L. R. Butcher, M. G. Hughes, K. Morris, R. Webb, *J. Appl Physiol.*, 1985 ; 112 (5) : 806-815.

Figure 65 : Generation of PPAR $\gamma$  ligands associated with exercise activates PPAR $\gamma$  signaling events and upregulates genes related to lipid metabolism, A. W. Thomas, N. A. Davies, H. Moir, L. Watkeys, J. S. Ruffino, S. A. Isa, L. R. Butcher, M. G. Hughes, K. Morris, R. Webb, *J. Appl Physiol.*, 1985 ; 112 (5) : 806-815.

Figure 66 : A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running, K. Ostrowski, C. Hermann, A. Bangash, P. Schjerling, J. N. Nielsen, B. K. Pedersen, *J Physiol*, 1998, 513(3) : 889-894.

#### Bibliographie des Tableaux :

Tableau 1 : Progressive increase in human skeletal muscle AMPK $\alpha$ 2 activity and ACC phosphorylation during exercise, TJ Stephens, Z-P Chen, BJ Canny, BJ Michell, BE Kemp, GK Mc Connell, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2002 ; 282 (3) : E688-94.

Tableau 2 : Improved Insulin Sensitivity and Adiponectin Level After Physical Training in Young Obese Koreans, Eun Sung Kim, Jee-Aee Im, Kyoung Chul Kim, Ji Hye Park, Sang-Hoon Suh, Eun Seok Kang, So Hun Kim, Yoonsuk Jekal, Chul Won Lee, Yong-Jin Yoon, Hyun Chul Lee, Justin Y Jeon, *Randomized Controlled Trial Obesity (Silver Spring)*., 2007 ; 15 (12) : 3023-30.

Tableau 3 : Improved Insulin Sensitivity and Adiponectin Level After Physical Training in Young Obese Koreans, Eun Sung Kim, Jee-Aee Im, Kyoung Chul Kim, Ji Hye Park, Sang-Hoon Suh, Eun Seok Kang, So Hun Kim, Yoonsuk Jekal, Chul Won Lee, Yong-Jin Yoon, Hyun Chul Lee, Justin Y Jeon, *Randomized Controlled Trial Obesity (Silver Spring)*., 2007 ; 15 (12) : 3023-30.

Tableau 4 : Improved Insulin Sensitivity and Adiponectin Level After Physical Training in Young Obese Koreans, Eun Sung Kim, Jee-Aee Im, Kyoung Chul Kim, Ji Hye Park, Sang-Hoon Suh, Eun Seok Kang, So Hun Kim, Yoonsuk Jekal, Chul Won Lee, Yong-Jin Yoon, Hyun Chul Lee, Justin Y Jeon, *Randomized Controlled Trial Obesity (Silver Spring)*., 2007 ; 15 (12) : 3023-30.

Tableau 5 : Effects of yoga exercise on serum adiponectin and metabolic syndrome factors in obese postmenopausal women, Jeong Ah Lee, Jong-Won Kim, Do-Yeon Kim, *Randomized Controlled Trial Menopause.*, 2012 ; 19 (3) : 296-301.

Tableau 6 : Effects of yoga exercise on serum adiponectin and metabolic syndrome factors in obese postmenopausal women, Jeong Ah Lee, Jong-Won Kim, Do-Yeon Kim, *Randomized Controlled Trial Menopause.*, 2012 ; 19 (3) : 296-301.

Tableau 7 : Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls, Georges P Nassis, Katerina Skenderi, Maria Triandafillopoulou, Stavros A Kavouras, Mary Yannakoulia, Georges P Chrousos, Labros S Sidossis, *Metabolism.*, 2005 ; 54 (11) : 1472-9.

Tableau 8 : Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls, Georges P Nassis, Katerina Skenderi, Maria Triandafillopoulou, Stavros A Kavouras, Mary Yannakoulia, Georges P Chrousos, Labros S Sidossis, *Metabolism.*, 2005 ; 54 (11) : 1472-9.

Tableau 9 : Effect of Aerobic Exercise on Plasma Adiponectin Levels and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes, Hisayo Yokoyama, Masanori Emoto, Takahiro Araki, Shigehiko Fujiwara, Koka Motoyama, Tomoaki Morioka, Hidenori Koyama, Tetsuo Shoji, Yasuhisa Okuno, Yoshiki Nishizawa, *Clinical Trial Diabetes Care.*, 2004 ; 27 (7) : 1756-8.

Tableau 10 : Generation of PPAR $\gamma$  ligands associated with exercise activates PPAR $\gamma$  signaling events and upregulates genes related to lipid metabolism, A. W. Thomas, N. A. Davies, H. Moir, L. Watkeys, J. S. Ruffino, S. A. Isa, L. R. Butcher, M. G. Hughes, K. Morris, R. Webb, *J. Appl Physiol.*, 1985 ; 112 (5) : 806-815.



## Annexe 1 : Liste des figures et tableaux

### **Liste des Figures :**

- Figure 1 : Évolution de la prévalence du diabète dans le monde de 1995 à 2025
- Figure 2 : Évolution de la population diabétique dans le monde
- Figure 3 : Prévision du nombre de personnes atteintes du diabète dans le monde de 2019 à 2045
- Figure 4 : Les dépenses de santé de l'assurance maladie en milliards en 2015
- Figure 5 : Clivages de la préproinsuline vers l'insuline fonctionnelle
- Figure 6 : Pic de sécrétion insulinaire en réponse à un stimuli glucosé
- Figure 7 : Mécanismes de sécrétion de l'insuline
- Figure 8 : Sécrétion d'insuline en fonction du glucose
- Figure 9 : Potentialisation de la sécrétion d'insuline par GLP-1
- Figure 10 : Structure du récepteur à l'insuline
- Figure 11 : Activation du récepteur à l'insuline par fixation de l'hormone à son récepteur
- Figure 12 : Transmission du signal insulinaire
- Figure 13 : Rétrocontrôle de la signalisation insulinaire par la voie HBP
- Figure 14 : Activation du récepteur à l'insuline et transport membranaire de GLUT-4
- Figure 15 : Transport du glucose à travers l'épithélium intestinal vers le compartiment sanguin
- Figure 16 : Voie de synthèse du glycogène à partir du glucose au niveau hépatique/musculaire
- Figure 17 : Voie de synthèse de la lipogénèse au niveau hépatique et adipeux
- Figure 18 : Inhibition du signal insuline par phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS.
- Figure 19 : Effets cytotoxiques de l'exposition chronique aux acides gras sur la cellule  $\beta$  du pancréas
- Figure 20 : La perturbation de l'intégrité des membranes du réticulum endoplasmique associée aux mitochondries
- Figure 21 : Activation de la voie Akt par l'insuline
- Figure 22 : impact de la lipodystrophie sur les organes cibles du diabète
- Figure 23 : Lipotoxicité et insulino-résistance
- Figure 24 : Mécanisme de l'inflammation induite par les lipides
- Figure 25 : Courbe « dose-réponse » entre activité physique et bénéfices pour la santé
- Figure 26 : Organisation générale du muscle
- Figure 27 : Filament d'actine et myosine au repos
- Figure 28 : Filament d'actine et myosine s'amarrant l'un à l'autre
- Figure 29 : Déplacement des filaments de myosine et actine
- Figure 30 : Cycle de régénération de l'ATP
- Figure 31 : Phosphorylation oxydative
- Figure 32 : Schéma de la glycolyse
- Figure 33 : Transformation des acides gras à chaîne courte en Acyl-CoA
- Figure 34 : Transformation des acides gras à chaîne longue en Acyl-CoA
- Figure 35 : Cycle de transformation des acides gras en Acétyl-CoA
- Figure 36 : Transformation des Acides gras insaturés au niveau des péroxysomes
- Figure 37 : Structure des sous-unités catalytique de l'AMPK
- Figure 38 : Activation de l'AMPK
- Figure 39 : Régulation transcriptionnelle de l'AMPK sur les gènes de la néoglucogénèse et de la lipogénèse
- Figure 40 : Voies d'activation de l'AMPK
- Figure 41 : Évolution des concentrations de l'isoforme  $\alpha 1$  (A) et de l'isoforme  $\alpha 2$  (B) au début et pendant l'exercice
- Figure 42 : Niveau d'expression d'ACC et de sa forme phosphorylée au cours de l'exercice
- Figure 43 : Niveau d'oxydation des sucres et des acides gras au début et pendant l'exercice

Figure 44 : Évolution de l'activité AMPK $\alpha$ 1/AMPK $\alpha$ 2 en fonction du temps de contraction musculaire (A) ou de l'intensité de l'exercice (B).

Figure 45 : Evolution des concentration d'AMPK phosphorylée en fonction de la fréquence de l'exercice

Figure 46 : Évolution du transport du glucose en fonction de la fréquence de l'exercice

Figure 47 : Évolution des concentrations d'ACC phosphorylée en fonction de la fréquence de l'exercice

Figure 48 : Structure moléculaire de l'adiponectine

Figure 49 : Diverses formes circulantes de l'adiponectine

Figure 50 : Structure du gène humain de l'adiponectine

Figure 51 : Régulation du signal de transcription de l'adiponectine

Figure 52 : Structure des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2

Figure 53 : Activation de Rab5 et p38-MAPK par AdipoR1

Figure 54 : Activation de la voie MAPK par AdipoR1

Figure 55 : Voie activation AMPK calcium dépendante

Figure 56 : Activation de la voie AMPK par AdipoR1

Figure 57 : Mécanismes d'activation de la voie PKA via ADIPOR

Figure 58 : Mécanismes d'actions des effets insulino-sensibilisateurs de l'adiponectine

Figure 59 : Action de l'AMPK sur la  $\beta$ -oxydation des AG dans les cellules musculaires

Figure 60 : Effets physiologiques de l'adiponectine

Figure 61 : Structure des PPARs

Figure 62 : Mécanisme d'activation de la transcription d'un gène par le PPAR

Figure 63 : Résultats des concentrations du complexe PPRE-luciférase en présence d'agonistes du PPAR- $\gamma$  et lors d'un exercice physique

Figure 64 : Résultats de l'expression du PPAR- $\gamma$  avant, et plusieurs heures après l'exercice physique

Figure 65 : Niveau basal d'expression du CD-36 et de PPAR- $\gamma$  de la semaine 0 et de la semaine 8 lors d'une activité physique

Figure 66 : Concentrations d'IL-6 lors d'un effort d'endurance type marathon

### **Liste des Tableaux :**

Tableau 1 : Évolution des constantes métaboliques avant et pendant l'exercice

Tableau 2 : Programme de l'activité physique pendant 6 semaines du groupe « exercice »

Tableau 3 : Composition corporelle pré et post entraînement des différents groupes

Tableau 4 : Profil métabolique pré et post entraînement des différents groupes

Tableau 5 : Composition corporelle avant et après 16 semaines de Yoga

Tableau 6 : Profil métabolique avant et après 16 semaines de Yoga

Tableau 7 : Variations des paramètres physiques avant et après entraînement

Tableau 8 : Variations des concentrations sériques des paramètres biologiques pré et post entraînement

Tableau 9 : Données cliniques des différents groupes avant et après entraînement

Tableau 10 : Résumé des sessions d'exercice réalisée durant les 8 semaines de l'étude



**Nom : Parent**  
**Prénom : Quentin**

**Titre de la thèse : Avantages et limites de l'activité physique dans la prise en charge d'un diabète de type 2**

**Mots-clés : Diabète de type 2, insulino-résistance, activité physique**

---

**Résumé : Nous allons définir le diabète de type 2, ainsi que les mécanismes de sa mise en place, puis nous verrons comment l'organisme est capable de limiter l'évolution de la maladie, en mettant en parallèle l'impact du sport sur ces différents mécanismes, et enfin nous verrons que malgré les bénéfices sur la santé, d'autres facteurs propre aux patients peuvent limiter son utilisation seul en thérapeutique.**

**Nous concluons la thèse en se demandant si la prescription et le remboursement de l'activité physique peut réellement diminuer l'incidence de la maladie.**

---

**Membres du jury :**

**Président et Directeur de thèse :** Docteur Philippe GERVOIS, MCU HDR, Pharmacien

**Assesseur :** Docteur Malika BALDUYCK, MCU-PH HDR, Pharmacien

**Membre extérieur :** Docteur Martin PERILLAUD, Pharmacien, France Oxygène