



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>  
Eprints ID : 2851

**To cite this document :**

Klein, Fanny (2009) [Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat : étude bibliographique](#) Thesis

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr)

# RELATIONS ENTRE LE DIABETE SUCRE DE TYPE 2 ET L'AMYLOIDOSE CHEZ LE CHAT ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

---

THESE  
pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement le 10 février 2009  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Fanny, Michèle, Maryse, Maria KLEIN**  
Née le 27 février 1983 à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

---

Directeur de thèse : Mme le Docteur Lydie BRET-BENNIS

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Philippe CARON**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**Mme Lydie BRET-BENNIS**  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**

Maître de conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE







## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Philippe CARON**

De l'Université Paul Sabatier de Toulouse, Service Endocrinologie / Maladies métaboliques

*Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse*

*Hommages respectueux*

### **A Madame le Docteur Lydie BENNIS-BRET**

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Maître de conférences, Physique et chimie biologiques et médicales

*Qui m'a proposé ce sujet de thèse, guidé et aidé dans l'élaboration de ce travail et pour tous ses conseils*

*Sincères remerciements*

### **A Madame le Docteur Nathalie PRIYMENKO**

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Maître de conférences, Alimentation

*Qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse*

*Hommages respectueux*



## **DEDICACES**

### **A mes parents**

sans qui rien n'aurait été possible. Pour leur amour, leur soutien et la confiance qu'ils ont eu en moi.

### **A Baghdadi**

ma moitié pour toujours. Pour son amour, sa patience durant ces longues années et ses encouragements dans les moments difficiles.

### **A ma sœur Magali et sa petite famille**

qui m'ont toujours soutenu.

### **A mes grands-parents**

pour leurs encouragements.

**Et à toute ma famille.**





## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	14
-------------------	----

### Partie 1 :

#### **CARACTERISTIQUES GENERALES DU DIABETE SUCRE ET DE L'AMYLOIDOSE. Etude comparée de l'homme et du chat**

A) Caractéristiques générales du diabète sucré.....	16
1. Définitions et classifications du diabète sucré.....	16
1.1. Classification chez l'homme .....	16
1.1.1. Le diabète de type 1.....	16
1.1.2. Le diabète de type 2.....	17
1.1.3. Autres formes.....	17
1.2. Classification du diabète sucré chez le chat.....	19
1.2.1. Le diabète insulino-dépendant.....	19
1.2.2. Le diabète non insulino-dépendant.....	20
1.2.3. Le diabète transitoire.....	20
2. Aspects cliniques du diabète sucré chez le chat.....	23
2.1. Epidémiologie.....	23
2.2. Anamnèse .....	23
2.3. Examen clinique.....	24
2.4. Examens complémentaires.....	24
2.4.1. Analyses urinaires.....	24
2.4.2. Analyses sanguines.....	25
B) Caractéristiques générales de l'amyloïdose.....	30
1. Définition et classification de l'amyloïdose.....	30
2. Amyline ou IAPP.....	31
3. Dépôts amyloïdes.....	37
3.1. Formation des dépôts amyloïdes.....	39
3.2. Autres composants des dépôts.....	44
3.3. Bilan.....	45

### Partie 2 :

#### **ETIOLOGIES ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE SUCRE DE TYPE 2 ET DE L'AMYLOIDOSE**

A) Etiologies.....	48
1. Hérité.....	48
2. Obésité.....	48
3. Age.....	49
4. Evolutivité.....	49

<b>B) Physiopathologie du diabète sucré.....</b>	<b>51</b>
<b>1. Synthèse et sécrétion de l'insuline.....</b>	<b>51</b>
<b>1.1. Déroulement physiologique.....</b>	<b>53</b>
1.1.1. <i>La synthèse de l'insuline.....</i>	<i>53</i>
1.1.2. <i>La sécrétion de l'insuline.....</i>	<i>56</i>
<b>1.2. Anomalies : l'insulinopénie.....</b>	<b>58</b>
1.2.1. <i>Anomalies de synthèse et de sécrétion de l'insuline.....</i>	<i>60</i>
1.2.2. <i>Destruction des îlots pancréatiques endocrines.....</i>	<i>61</i>
1.2.3. <i>Destruction de l'insuline.....</i>	<i>64</i>
<b>2. Effets périphériques de l'insuline.....</b>	<b>66</b>
2.1. <b>Mécanisme d'action de l'insuline.....</b>	<b>66</b>
2.2. <b>Anomalies : l'insulinorésistance.....</b>	<b>67</b>
<b>3. Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose pancréatique.....</b>	<b>72</b>

### **Partie 3 :**

## **DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DU DIABETE SUCRE, ASSOCIE OU NON A L'AMYLOIDOSE PANCREATIQUE**

<b>A) Diagnostic du diabète sucré chez le chat.....</b>	<b>76</b>
1. <b>Dosage de l'insulinémie.....</b>	<b>76</b>
2. <b>Test de tolérance au glucose.....</b>	<b>76</b>
<b>B) Prise en charge thérapeutique du patient diabétique.....</b>	<b>80</b>
1. <b>Insulinothérapie.....</b>	<b>80</b>
2. <b>Les médicaments antidiabétiques oraux.....</b>	<b>87</b>
3. <b>Traitement hygiénique : régime alimentaire.....</b>	<b>96</b>
3.1. <b>Contrôle de l'obésité.....</b>	<b>96</b>
3.2. <b>Gestion de l'alimentation du chat diabétique (sans obésité).....</b>	<b>96</b>
4. <b>Mise en place du suivi.....</b>	<b>97</b>
<b>C) Prévention de la formation des dépôts amyloïdes.....</b>	<b>101</b>

<b>CONCLUSION : .....</b>	<b>104</b>
---------------------------	------------

<b>BIBLIOGRAPHIE : .....</b>	<b>107</b>
------------------------------	------------

## TABLE DES ABREVIATIONS

AA : Acide  $\alpha$ -Aminé  
 ADN : Acide DésoxyriboNucléique  
 AGNE : Acides Gras Non Estérifiés  
 AMP : Adénosine MonoPhosphate  
 AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique  
 ApoE : Apoprotéine E  
 ARNm : Acide RiboNucléique messenger  
 CGRP : Calcitonin Gene Related Peptide  
 DAG: DiAcylGlycérol  
 Diabète MODY: Mature Onset Diabetes of the Young (forme de diabète de type 2 chez l'homme)  
 DID : Diabète Insulino-Dépendant  
 DNID : Diabète Non Insulino-Dépendant  
 GAS :  $\gamma$ -interféron-Activated-Sequence  
 $\gamma$ GT: gamma-Glutamyl Transférase  
 GH : Growth Hormone  
 GLP-1 : Glucagon Like Peptide 1  
 GLUT 2: sous-type 2 de transporteur de glucose  
 GLUT 4: sous-type 4 de transporteur du glucose  
 IAPP : Insular Amyloid PolyPeptide  
 IRS: Insulin Receptor Substrate  
 JAK: Janus tyrosine Kinase  
 MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase  
 PC2: Prohormone Convertases 2  
 PC1/3: Prohormone Convertase 1/3  
 PDE: PhosphoDiestérase  
 PDK 1: Phosphatidyl-inositol-Dependant Kinase 1  
 PDX-1: Pancreatic Duodenal homeoX 1  
 PI3K: Phosphatidyl-Inositol-3 Kinase  
 PKB: Protéines Kinases B  
 PKC: Protéines Kinases C  
 PLC: PhosphoLipase C  
 RAGE: Receptor for Advanced Glycation End products  
 STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription  
 TNF  $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

### ACIDES $\alpha$ AMINES:

Nom	Code à 1 lettre	Code à 3 lettres	Nom	Code à 1 lettre	Code à 3 lettres
<u>Alanine</u>	A	Ala	<u>Leucine</u>	L	Leu
<u>Arginine</u>	R	Arg	<u>Lysine</u>	K	Lys
<u>Asparagine</u>	N	Asn	<u>Méthionine</u>	M	Met
<u>Aspartate</u>	D	Asp	<u>Phénylalanine</u>	F	Phe
<u>Cystéine</u>	C	Cys	<u>Proline</u>	P	Pro
<u>Glutamate</u>	E	Glu	<u>Sérine</u>	S	Ser

<u>Glutamine</u>	Q	Gln	<u>Thréonine</u>	T	Thr
<u>Glycine</u>	G	Gly	<u>Tryptophane</u>	W	Trp
<u>Histidine</u>	H	His	<u>Tyrosine</u>	Y	Tyr
<u>Isoleucine</u>	I	Ile	<u>Valine</u>	V	Val

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### **FIGURES :**

1. Physiopathologie du diabète transitoire chez le chat (d'après <sup>32</sup> ).....	p. 22
2. Réarrangements d'Amadori conduisant à la libération d'une molécule de fructosamine (d'après <sup>21</sup> ).....	p. 27
3. Structure primaire complète de l'IAPP chez l'homme et le chat (d'après <sup>92</sup> ).....	p. 33
4. Rôles de l'IAPP chez un individu sain (d'après <sup>92</sup> ).....	p. 36
5. Mise en évidence et aspect histologique des dépôts amyloïdes et de ses composants dans les cellules $\beta$ pancréatiques d'un individu atteint de diabète de type 2 en comparaison avec un individu sain (d'après <sup>55</sup> ).....	p. 38
6. Modèle de formation des dépôts amyloïdes (d'après <sup>49</sup> ).....	p. 40
7. Schéma récapitulatif de la formation des dépôts amyloïdes d'IAPP dans les cellules $\beta$ du pancréas.....	p. 46
8. Structure primaire de l'insuline humaine (d'après <sup>72</sup> ).....	p. 52
9. Synthèse de l'insuline (d'après <sup>72,92</sup> ).....	p. 55
10. « Boucle élémentaire » de la régulation de la sécrétion d'insuline par les cellules $\beta$ , (d'après <sup>72</sup> ).....	p. 59
11. Représentation schématisée de l'étiopathogénie du diabète sucré (d'après <sup>103</sup> ).....	p. 65
12. Schématisation du mécanisme d'action cellulaire de l'insuline.....	p. 68
13. Modèle de schématisation des relations possibles entre l'amyloïdose pancréatique et le diabète de type 2 (d'après <sup>16</sup> ).....	p. 73
14. Détermination du coefficient d'assimilation glucidique K (d'après <sup>103</sup> ).....	p. 78
15. Courbes théoriques lors de test de tolérance au glucose ou test d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (d'après <sup>103</sup> ).....	p. 79
16. Comparaison des courbes de glycémie obtenues lors de différentes complications de l'insulinothérapie avec la courbe idéale (d'après <sup>69</sup> ).....	p. 86
17. Protocole de traitement à la glipizide chez le chat (d'après <sup>32</sup> ).....	p. 91
18. Suivi thérapeutique à l'instauration du traitement, puis une fois par trimestre (d'après <sup>103</sup> ).....	p. 98
19. Illustration de l'hypothèse de deux mécanismes d'action du peptide inhibiteur de la formation de dépôts amyloïdes (d'après <sup>102</sup> ).....	p. 103

### **TABLEAUX :**

1. Mécanisme d'action, indications, efficacité et effets secondaires des antidiabétiques oraux chez le chat diabétique (d'après <sup>32</sup> ).....	p. 88
--	-------

## **INTRODUCTION**

Le diabète sucré, et notamment sa forme la plus commune chez l'homme le diabète de type 2, est en pleine expansion et l'épidémie actuelle et à venir souligne bien l'importance des facteurs environnementaux, tels que l'obésité et la sédentarité. Les carnivores domestiques n'échappent pas à cette épidémie et le diabète sucré représente une des endocrinopathies les plus fréquentes. Dans l'espèce féline, le diabète de type 2 ou non insulino-dépendant est relativement commun puisqu'il représente environ un tiers des cas. L'amyloïdose pancréatique, caractérisée par des dépôts amyloïdes dans les cellules  $\beta$ , est une lésion retrouvée fréquemment dans les pancréas d'hommes, de chats et de primates non-humains atteints de diabète sucré de type 2. La place du chat dans l'étude des relations entre ces 2 entités est essentielle puisqu'il représente un modèle spontané d'amyloïdose pancréatique pour l'homme.

La première partie du développement est dévolue à la définition et la classification du diabète sucré ainsi qu'aux aspects cliniques rencontrés plus spécifiquement chez le chat. Puis, les caractéristiques générales de l'amyloïdose sont envisagées, de la définition de l'amyline (ou IAPP) aux mécanismes de formation des dépôts amyloïdes.

La seconde partie présente tout d'abord les différentes étiologies du diabète sucré, fondées sur le modèle humain. Dans un second temps, la physiopathogénie de cette affection est abordée en étudiant, pour chaque mécanisme physiologique en rapport avec l'insuline, les différentes anomalies rencontrées. Un bilan des relations étroites existantes entre le diabète sucré, syndrome multifactoriel, et l'amyloïdose pancréatique, lésion histologique, est alors dressé.

La troisième et dernière partie est consacrée au diagnostic ainsi qu'à la thérapeutique du diabète sucré chez le chat. Les possibilités de prévention des dépôts amyloïdes sont envisagées, les perspectives de celle-ci dépassant largement la médecine féline.

**Partie 1 :**  
**Caractéristiques générales**  
**du diabète sucré**  
**et de l'amyloïdose**  
**Etude comparée de l'homme et du chat**



## **A) Caractéristiques générales du diabète sucré**

En médecine humaine, le diabète est une maladie connue depuis l'Antiquité égyptienne et gréco-romaine. Etymologiquement, « diabète » signifie « passe à travers »<sup>22</sup>.

Ce n'est qu'en 1674 que Thomas Willis découvrit la teneur sucrée de l'urine. L'origine pancréatique fut révélée en 1889 par Oskar Minkowski et Josef von Mering. Langerhans décrivit la fonction sécrétoire des îlots pancréatiques en 1869, reprise ensuite par Gustave Edouard Laguesse en 1893 et Bernard Naunyn en 1898. Enfin, ce sont Frédéric Grant Banting et Charles Herbert Best qui découvrirent l'insuline en 1921<sup>22</sup>.

### **1. Définitions et classifications du diabète sucré**

Le diabète, autrefois défini comme une maladie, est aujourd'hui un syndrome en raison de la diversité de ses aspects étiologiques, physiopathogéniques et cliniques.

En 1979, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini le diabète sucré comme un état d'hyperglycémie chronique résultant de nombreux facteurs, qu'ils soient environnementaux ou génétiques, qui agissent le plus souvent ensemble<sup>22</sup>.

Cet état résulte d'un défaut d'insuline ou d'un excès des facteurs s'opposant à son action. Cette physiopathologie est d'ailleurs à la base de la classification du diabète sucré.

#### **1.1. Classification chez l'homme**

La diabétologie humaine a coutume de scinder le diabète sucré en deux groupes : le diabète insulino-dépendant (DID ou diabète de type 1) et le diabète non insulino-dépendant (DNID ou diabète de type 2)<sup>69</sup>. Cependant, en 1985, l'OMS a inclus dans la classification du diabète sucré trois catégories supplémentaires, qui correspondent plutôt à une intolérance au glucose : le diabète gestationnel, le diabète « secondaire » et l'intolérance vraie au glucose<sup>92</sup>.

##### *1.1.1. Le diabète de type 1*

Ce diabète correspond à une forme sévère de la maladie. Il est particulièrement représenté chez les jeunes mais peut aussi apparaître chez des individus adultes non obèses<sup>69</sup>.

Ce diabète se caractérise par l'absence d'insuline circulante ou insulino-pénie, une concentration plasmatique élevée en glucagon et une incapacité des cellules  $\beta$  pancréatiques à

répondre aux stimuli insulinosécréteurs. Ceci entraîne des modifications d'ordre général. En effet, à cause de l'absence d'insuline, les trois principaux tissus cibles de l'insuline, qui sont le foie, les muscles et le tissu adipeux, ne se chargent plus de l'absorption des nutriments et libèrent de manière plus importante du glucose, des acides  $\alpha$ -aminés et des acides gras dans la circulation générale. De plus, les changements dans le métabolisme lipidique provoquent la synthèse et l'accumulation de corps cétoniques <sup>69</sup>.

La prise en charge thérapeutique de ce type de diabète passe obligatoirement par l'insulinothérapie <sup>69</sup>.

### *1.1.2. Le diabète de type 2*

Ce diabète est défini de manière différente par rapport au diabète de type 1. En effet, il s'agit d'un groupe hétérogène, non pas fondé sur des caractéristiques propres mais sur l'absence des caractéristiques du diabète de type 1 <sup>69</sup>. C'est donc un diabète non acido-cétosique. Sa caractéristique principale est l'insulinorésistance des tissus cibles (diminution de l'action inhibitrice de la production endogène et de l'action stimulatrice de l'utilisation périphérique du glucose de l'insuline <sup>97</sup>) qui entraînent une hyperinsulinémie réactionnelle. Il existe une adaptation physiologique de la sécrétion d'insuline par rapport à l'insulinosensibilité <sup>97</sup>. L'insuline est effectivement produite par les îlots endocrines du pancréas et dans certains cas (chez les sujets non obèses) la sécrétion de cette hormone est même anormalement élevée. Par conséquent, le traitement de ce type de diabète ne repose pas sur l'insulinothérapie. La prise en charge thérapeutique est constituée par un traitement hygiénique (régime alimentaire spécifique) et par l'administration de sulfamides hypoglycémiants. Néanmoins, dans les formes graves et compliquées secondairement d'insulinopénie, une insulinothérapie peut être instaurée <sup>69</sup>.

L'incidence de ce type de diabète est particulièrement élevée chez les adultes, notamment ceux atteints d'obésité (85% des cas sont obèses).

### *1.1.3. Autres formes*

- Intolérance vraie au glucose

L'OMS définit l'intolérance au glucose comme un état où l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale donne des résultats en dehors des limites normales, c'est à dire quand la glycémie 2 heures après la charge glucosée est comprise entre 6.7 et 10.0 mmol/L (soit 1.2-1.8 g/L) pour le sang total ou entre 7.8 et 11.1 mmol/L (soit 1.4-2.0 g/L) pour le plasma. La mesure de la glycémie à jeun est insuffisante pour le diagnostic <sup>40</sup>.

Cette catégorie représente un groupe de personnes chez qui la probabilité d'une évolution vers un diabète sucré est plus élevée. En effet, environ 30% déclareront la maladie (diabète non insulino-dépendant). Cependant, cette évolution n'est pas inéluctable car 30% des personnes reviendront spontanément vers une tolérance au glucose normale<sup>40</sup>.

Les causes d'intolérance au glucose sont nombreuses, comme l'utilisation de certains médicaments ou des affections également associées au diabète non insulino-dépendant. Il a aussi été constaté que cet état est plus fréquent chez les individus obèses et est associé souvent, mais pas toujours, à une hyperinsulinémie et à une insulino-résistance<sup>40</sup>.

- Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel se définit comme un trouble de la tolérance au glucose dont la sévérité est variable. Ce trouble est diagnostiqué pour la première fois durant la grossesse, quel que soit le terme et quelle que soit son évolution en post-partum. La prévalence européenne est estimée entre 1 et 6% des grossesses<sup>33</sup>.

Ce diabète est responsable d'une augmentation de morbidité maternelle et fœtale, mais celle-ci peut être diminuée grâce à une prise en charge précoce d'où l'intérêt des dépistages. Les femmes ayant présenté un diabète gestationnel ont un risque élevé de développer par la suite un diabète non insulino-dépendant (ou diabète de type 2), et il a été montré que les risques d'obésité voire d'intolérance au glucose ou de diabète sont accrus chez les enfants issus de ces grossesses<sup>33</sup>.

La pathogénie de cette forme de diabète s'explique par les modifications métaboliques physiologiques qui interviennent au cours de la grossesse pour privilégier l'alimentation fœtale, et qui vont générer une insulino-résistance particulièrement sévère au 3<sup>ème</sup> trimestre. Celle-ci résulte de l'action des hormones placentaires mais peut être majorée par des facteurs maternels tels que l'obésité ou l'inactivité physique. Le pancréas augmente alors sa production d'insuline mais si la sécrétion est inadaptée au niveau de l'insulino-résistance, il apparaît alors une intolérance au glucose ou un diabète gestationnel. La pathogénie de cette forme peut ainsi être considérée comme une « version accélérée » dans le temps de celle de la plupart des diabètes de type 2<sup>33</sup>.

- Diabète secondaire

Un diabète sucré peut être secondaire à une pancréatopathie (pancréatite chronique ou aiguë, mucoviscidose, tumeur), à l'hémochromatose, à des cirrhoses, à diverses

endocrinopathies (phéochromocytomes, acromégalie, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, tumeurs endocrines pancréatiques et digestives ou iatrogènes) <sup>76</sup>.

Ce type de diabète peut être à l'origine d'une destruction des îlots pancréatiques et donc d'une insulino-pénie, d'une insulino-résistance ou d'une association des deux <sup>76</sup>.

Devant toutes formes de diabète, il convient donc de rechercher ces affections afin d'améliorer la prise en charge clinique.

## **1.2. Classification du diabète sucré chez le chat**

La classification du diabète sucré chez le chat, fondée sur le besoin ou non d'avoir recours à l'insulinothérapie, peut porter à confusion. En effet, il n'est pas rare que l'on ait dans cette espèce un passage assez fréquent et rapide d'une forme de diabète à une autre au cours du temps <sup>32</sup>.

Cependant, tout en gardant à l'esprit cette particularité, il est commun de classer le diabète sucré chez le chat en trois groupes : le diabète insulino-dépendant, le diabète non insulino-dépendant et le diabète transitoire <sup>32</sup>.

### *1.2.1. Le diabète insulino-dépendant*

D'après Feldman et Nelson <sup>32</sup>, le diabète insulino-dépendant est la forme la plus couramment observée chez le chat (elle toucherait approximativement 70% des chats diabétiques).

Le diabète insulino-dépendant se caractérise par le recours nécessaire à l'insulinothérapie pour pouvoir être géré. En effet, ces chats ne répondent pas suffisamment bien au traitement hygiénique (qui correspond surtout à un régime alimentaire) et au traitement aux antidiabétiques oraux, pour contrôler la glycémie et prévenir les complications.

A l'histologie, le pancréas de ces chats présentent des anomalies telles qu'une amyloïdose des îlots, des cellules  $\beta$  dégénérées ou présentant de nombreuses vacuoles, et des lésions de pancréatite chronique <sup>85</sup>. Cependant, certains chats ne présentent aucune de ces anomalies mais ont une diminution significative du nombre d'îlots de Langerhans.

Enfin, cette forme de diabète peut apparaître secondairement à un diabète non insulino-dépendant. En effet, si l'atteinte du pancréas est progressive, on peut observer chez ces chats le développement d'un diabète insulino-dépendant <sup>32</sup>.

### *1.2.2. Le diabète non insulino-dépendant*

Cette forme de diabète touche d'après Feldman et Nelson <sup>32</sup> environ 30% des chats.

Comme le diabète insulino-dépendant, cette forme se caractérise par une perte de fonction des cellules  $\beta$  du pancréas (avec des lésions histologiques similaires) à laquelle s'ajoute le développement d'une insulino-résistance. La différence entre les deux formes réside alors dans la différence de sévérité de l'insuffisance du pancréas endocrine, mais est aussi fonction de la sévérité et du caractère réversible de l'insulino-résistance. En effet, un fonctionnement résiduel associé à une insulino-résistance réversible permettra de ne recourir qu'à un traitement hygiénique et aux antidiabétiques oraux pour stabiliser le diabète. En revanche, dans certains cas, le recours à l'insulinothérapie deviendra nécessaire pour gérer la maladie <sup>32</sup>.

### *1.2.3. Le diabète transitoire*

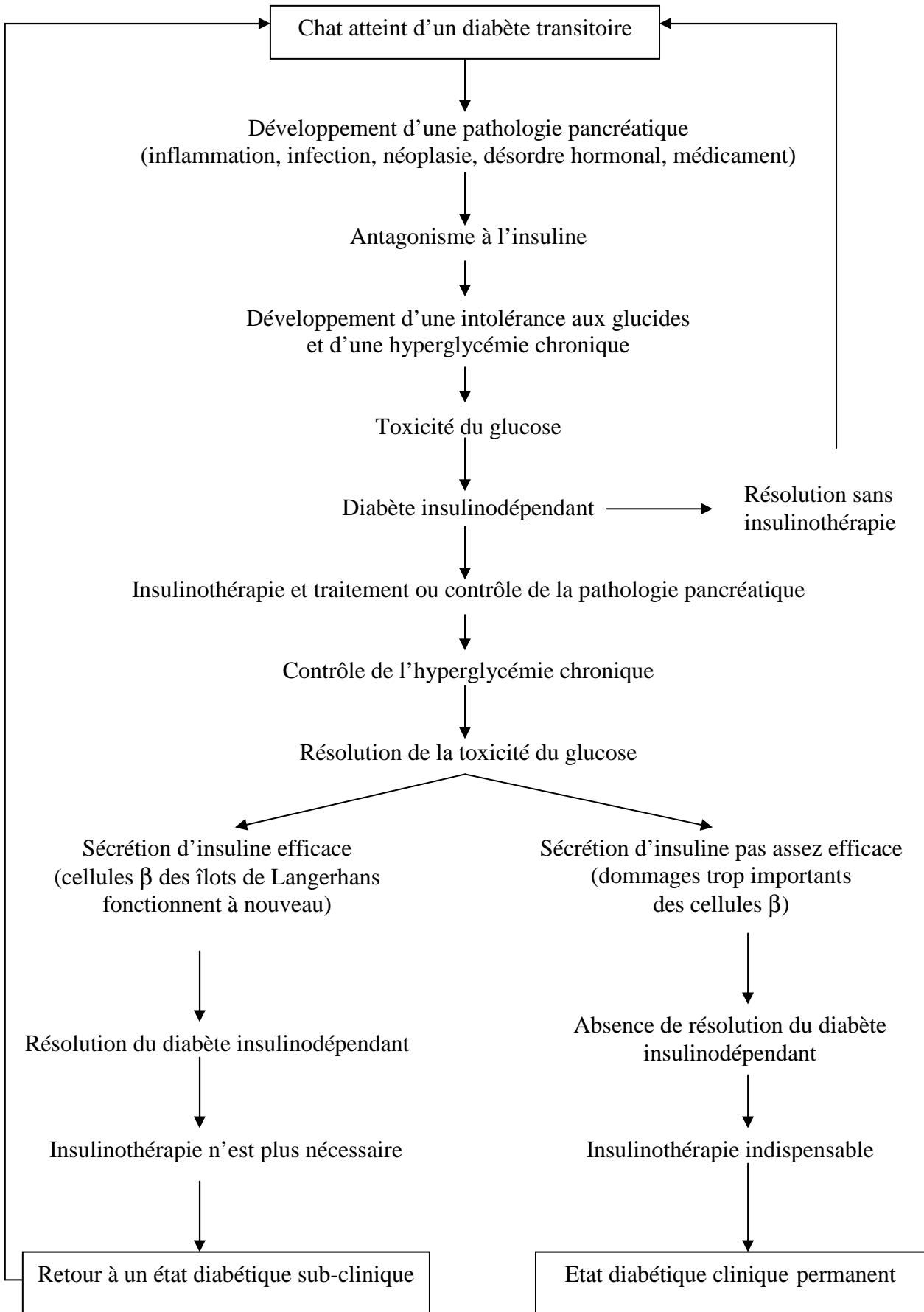
Ce type de diabète concerne environ 20% des chats atteints de diabète insulino-dépendant. Il se caractérise par la résolution en un temps plus ou moins long de l'hyperglycémie, de la glycosurie et des autres signes liés au diabète. L'insulinothérapie peut alors n'être pas définitive. Dans certains cas, elle n'est même pas nécessaire, le diabète se résolvant de lui-même. Cependant, chez d'autres chats, elle s'avère être indispensable pendant quelques semaines à quelques mois <sup>32</sup> (**figure 1**).

Une étude portant sur un groupe de chats atteints de cette forme particulière a suggéré l'hypothèse que ces chats se trouvaient dans un stade diabétique sub-clinique. Une situation de stress pour le pancréas, telle qu'une exposition à un médicament ou une maladie à l'origine d'un antagonisme à l'insuline (glucocorticoïdes, acétate de mégestrol, pancréatite chronique), pouvait alors faire passer ces chats d'un stade sub-clinique à un stade clinique <sup>32</sup>.

Contrairement aux chats sains, des anomalies des îlots de Langerhans (amyloïdose, dégénérescence vacuolaire) ont été observées chez les chats atteints de diabète transitoire, associées à une diminution de la population des cellules  $\beta$ . Ces altérations entraînent une diminution de la sécrétion d'insuline et le développement d'une intolérance aux glucides à l'origine d'une hyperglycémie chronique. Dans un premier temps, l'hyperglycémie peut s'opposer à la situation d'insulinopénie en stimulant fortement la production hormonale des cellules  $\beta$  résiduelles. Cependant, dans la plupart des tissus à l'exception des tissus

musculaires et adipeux, la pénétration intracellulaire du glucose est insulino-indépendante et s'effectue par des mécanismes de diffusion facilitée. L'hyperglycémie chronique conduit donc à une accumulation intracellulaire du glucose qui, s'il n'est pas mis en réserve sous forme de glycogène (glycogénogenèse) ou utilisé à des fins anaboliques (réactions de glycosylation) ou énergétiques, compromet le fonctionnement cellulaire normal. Ce phénomène de glucotoxicité survenant dans les cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques endocrines altère alors profondément les capacités résiduelles de production et de sécrétion de l'insuline et peut conduire, s'il perdure, à une insuffisance irréversible<sup>32</sup>.

Cet état ressemble à un diabète insulino-dépendant qu'il convient de prendre en charge, d'une part en traitant l'hyperglycémie chronique, et d'autre part en identifiant les désordres à l'origine du stress pancréatique. Les effets délétères de l'hyperglycémie vont diminuer entraînant une résolution de la sécrétion d'insuline, les cellules  $\beta$  des îlots recouvrant progressivement leur fonction. Le diabète insulino-dépendant va peu à peu se résoudre sauf si les dommages causés aux cellules  $\beta$  sont trop importants. En effet, si les anomalies au niveau des îlots continuent de progresser, comme cela peut être le cas lors d'amyloïdose, la sécrétion d'insuline peut alors s'avérer être insuffisante en l'absence de traitement. On sera alors face à un cas de diabète insulino-dépendant et non plus transitoire<sup>32</sup>.



**Figure 1** : Physiopathologie du diabète transitoire chez le chat (d'après <sup>32</sup>)

## 2. Aspects cliniques du diabète sucré chez le chat

### 2.1. Epidémiologie

L'incidence du diabète sucré dans la population féline est similaire à celle de la population canine, c'est à dire de l'ordre de 0.2 à 1.0% <sup>32</sup>.

Toutes les races de chats sont concernées.

La maladie apparaît le plus souvent sur des chats d'âge adulte (de plus de 6 ans) mais parfois sur des individus âgés (> 10 ans) <sup>32</sup>.

A la différence de l'espèce canine, la maladie semble être plus commune chez les mâles <sup>32</sup>.

### 2.2. Anamnèse

Les signes classiques de diabète apparaissent quand la glycémie augmente de sa valeur normale (3.5-5.0 mmol/l, soit 0.6-0.9 g/L) au-delà du seuil de réabsorption tubulaire rénal (10-12 mmol/l, soit 1.8-2.2 g/L). Les effets osmotiques de la glycosurie entraînent une polyurie et donc une polydipsie compensatrice <sup>69</sup>. Les propriétaires mentionneront donc le fait qu'ils doivent nettoyer plus souvent la litière. La caractéristique principale de cette polyurie-polydipsie est qu'elle est associée à une densité urinaire normale à augmentée en raison de la présence du glucose dans les urines.

Si l'hyperglycémie persiste, une polyphagie va apparaître à cause du défaut d'action de l'insuline sur le centre de satiété de l'hypothalamus <sup>69</sup>. On pourra alors observer soit une prise de poids, soit un amaigrissement qui peut parfois être marqué en fonction de l'état d'avancement du diabète <sup>69</sup> (cf. *infra*).

Si la maladie continue à progresser, d'autres signes peuvent apparaître. Ceux-ci peuvent être associés au développement d'une acido-cétose mais l'incidence et la sévérité de celle-ci est très variable <sup>32</sup>. On pourra alors noter de l'abattement qui se traduira par le fait que l'animal ne joue plus, ne se toilette plus. On observera alors un poil sec, terne ou hirsute. Les autres signes cliniques observables sont une anorexie, de la léthargie, de la diarrhée ou des vomissements, une tachypnée et une dyspnée <sup>32</sup>.



Le diabète peut provoquer des neuropathies qui se traduiront par une diminution de la capacité à sauter, une faiblesse des membres postérieurs, une ataxie ou encore une plantigradie <sup>32</sup>.

Contrairement au chien, le développement secondaire d'une cataracte est rare chez le chat. En revanche, il est possible d'observer de manière plus commune des hémorragies oculaires induites par une rétinopathie.

### **2.3. Examen clinique**

L'examen clinique ne fournit généralement rien de particulier lors de diabète non compliqué. Beaucoup de chats diabétiques sont obèses mais sont généralement en bonne condition physique <sup>32</sup>.

La palpation abdominale peut parfois mettre en évidence une hépatomégalie. Celle-ci est le plus souvent associée à une lipidose hépatique, affection qui est courante chez le chat (notamment s'il est obèse et anorexique) <sup>13,32</sup>.

Si le chat a développé une neuropathie diabétique, les muscles distaux des membres postérieurs peuvent être durs à la palpation. Le chat peut alors réagir à cette palpation ou à la manipulation de ses pattes, la neuropathie étant probablement associée à une douleur <sup>32</sup>.

Si on est en présence d'un diabète acido-cétosique, l'animal peut être déshydraté avec parfois une haleine ayant une odeur d'acétone <sup>32</sup>.

### **2.4. Examens complémentaires**

Ils sont indispensables à l'établissement d'un diagnostic de certitude qui repose sur la mise en évidence d'une hyperglycémie chronique, le plus souvent associée à une glycosurie, et permettent également de faire un bilan biologique complet. En effet, le diabète sucré est souvent associé à des affections intercurrentes (cas des formes transitoires) qu'il convient de déceler et de traiter.

Pour cela, on réalisera une analyse complète des paramètres urinaires, hématologiques et biochimiques. Dans les cas où l'animal présente des signes cliniques tels que vomissements, diarrhée, déshydratation, anorexie, il faudra rajouter à ces examens un dosage des électrolytes, une évaluation de l'équilibre acido-basique et une estimation de l'intégrité pancréatique <sup>69</sup>.

#### 2.4.1. Analyses urinaires

La recherche de glycosurie se fera facilement à partir d'un prélèvement d'urine. Cependant il convient de prendre des précautions quant à l'interprétation d'un résultat positif. En effet, la glycosurie peut être due à une hyperglycémie mais il est possible d'observer une glycosurie sans hyperglycémie lors de maladie tubulaire rénale (syndrome de Fanconi acquis<sup>116</sup>) ou lors d'intoxications par l'éthylène glycol ou aux métaux lourds (Hg, Au, Ag, Pb) (qui provoque une nécrose tubulaire aiguë). En effet, au niveau rénal, la filtration glomérulaire du glucose est suivie d'une réabsorption tubulaire. La glycosurie apparaîtra donc quand la filtration glomérulaire deviendra supérieure à la réabsorption tubulaire, ce qui peut être le cas lors de lésions tubulaires (par diminution de la capacité de réabsorption) ou lors d'hyperglycémies (par augmentation de la filtration glomérulaire et dépassement du seuil de réabsorption du glucose). Ces affections seront cependant facilement écartées grâce à la mesure de la glycémie<sup>103</sup>.

Le principal problème associé au diagnostic de diabète félin est qu'un chat apeuré, stressé, malade ou ayant reçu des  $\beta_2$ -agonistes (exemple : xylazine), a communément une augmentation aiguë et transitoire de sa glycémie qui dépasse alors souvent le seuil de réabsorption tubulaire rénale du glucose, d'où une hyperglycémie et une glycosurie associée. Nous verrons par la suite le moyen de contourner ce problème grâce au dosage de la fructosamine plasmatique.

L'analyse d'urine permet également de rechercher les signes de complications telles qu'une cétonurie qui apparaît lors de diabète acido-cétosique<sup>69</sup>.

Enfin, elle peut mettre en évidence une protéinurie, signe d'une infection urinaire ou de lésions glomérulaires. Ce paramètre est important en raison de la fréquence des infections bactériennes compliquant un diabète sucré<sup>13,39</sup>. Dans ce cas-là, il conviendra alors de procéder à un examen cyto bactériologique des urines pour mettre en place une antibiothérapie ciblée.

#### 2.4.2. Analyses sanguines

- Éléments caractéristiques du diabète sucré

#### - Glycémie :

La mesure de la glycémie est de nos jours facile à réaliser mais il convient de prendre certaines précautions pour ne pas se tromper dans l'interprétation des résultats. Pour cela, le recueil des commémoratifs est essentiel. En effet, il existe de nombreux médicaments hyperglycémisants tels que les corticoïdes, les œstrogènes, les progestagènes, certains diurétiques (thiazidiques et furosémide), les inhibiteurs des canaux calciques, le diphénylhydantoïne, la ciclosporine A et les  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques<sup>103</sup>. En plus de ces effets iatrogènes, il existe d'autres facteurs, tels qu'un repas, un stress ou un état de choc, qui sont susceptibles de modifier la glycémie<sup>103</sup>.

La glycémie sera donc réalisée à jeun, en évitant au maximum de stresser l'animal et après avoir vérifié l'absence de traitement susceptible d'interférer avec cette mesure. Le dosage doit être fait immédiatement après le prélèvement de sang total ou après centrifugation immédiate et séparation du plasma. Néanmoins, cette mesure peut être différée si le prélèvement de sang a été réalisé sur des inhibiteurs de la glycémie (fluorures, iodures). Il convient de réitérer le dosage pour être sûr d'être face à une hyperglycémie chronique.

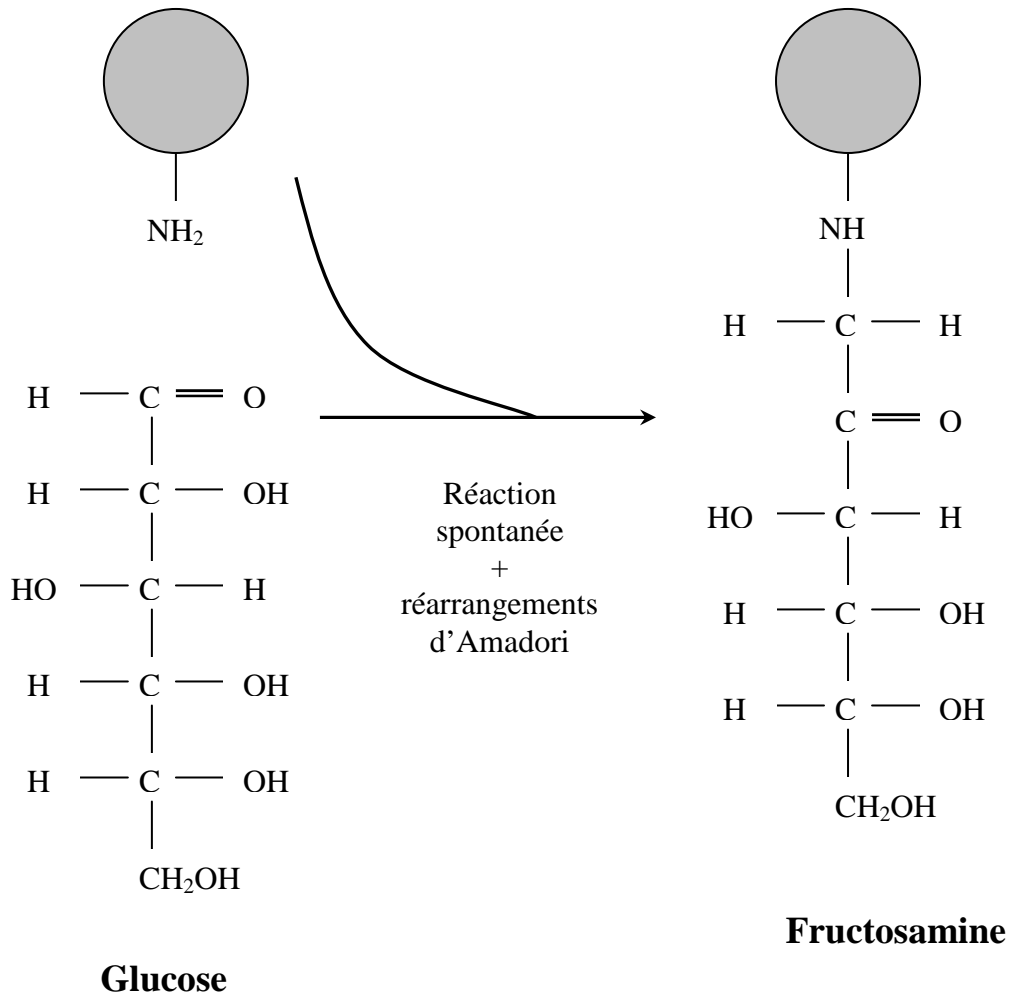
La glycémie varie physiologiquement au cours d'une journée. Chez les carnivores domestiques, ses valeurs usuelles sont comprises entre 3.9 et 6.7 mmol/L (soit entre 0.7 et 1.2 g/L)<sup>103</sup>.

Les signes cliniques d'une hyperglycémie apparaissent à partir d'une glycémie supérieure à 1.8-2.2 g/L<sup>69</sup>. Quand le diabète est non compliqué, il n'est pas rare de détecter des glycémies très élevées. Mais, comme il n'existe pas de corrélation positive entre la glycémie et la gravité du diabète sucré, cette valeur ne donne aucune information sur cette dernière<sup>69</sup>.

#### - Hémoglobine glycosylée et fructosamine plasmatique :

Le principe de ces dosages repose sur la glycation (réaction non enzymatique) des protéines sanguines en fonction de l'intensité de la glycémie et de sa durée<sup>11</sup>. Les réarrangements d'Amadori résultant de la condensation d'une molécule de glucose sur une fonction amine apportée par un acide  $\alpha$ -aminé constitutif d'une protéine sanguine (exemple : l'hémoglobine) conduisent à la libération d'une molécule de fructosamine (**figure 2**). Une augmentation de la proportion d'hémoglobine glycosylée (> 20 %) reflète l'intensité de la glycémie pendant les deux à trois mois précédant le prélèvement, tandis que celle de la concentration plasmatique de fructosamine résulte d'une hyperglycémie datant d'une dizaine

## Protéine sanguine



**Figure 2** : Glycation et réarrangements d'Amadori conduisant à la libération d'une molécule de fructosamine (d'après <sup>21</sup>)

de jours <sup>54,103</sup>. La mesure de la concentration de la fructosamine est aujourd'hui largement préférée à celle de l'hémoglobine par électrophorèse, car la technique par colorimétrie est beaucoup plus facile et rapide, et mieux standardisée <sup>103</sup>. L'intervalle de référence de ce paramètre se situe chez le chat entre 175 et 400  $\mu\text{mol/L}$  <sup>18</sup>. En outre, ces mesures ne sont pas modifiées par des changements soudains de concentration plasmatique en glucose (comme cela peut être observé en postprandial ou lors d'hyperglycémie de stress chez le chat).

Selon une étude menée sur une population de chats sains, de chats malades présentant une hyperglycémie de stress et de chats diabétiques non traités, il apparaît qu'il n'y a pas de différence significative de la concentration de fructosamine entre les chats sains et les chats présentant une hyperglycémie de stress. La spécificité de ce test a été évaluée à 86%. En revanche, les chats diabétiques non traités présentent une forte augmentation de la fructosaminémie (autour de 625  $\mu\text{mol/L}$ ). La sensibilité a ainsi été évaluée à 93% ce qui fait de ce test un bon moyen diagnostique de diabète sucré chez le chat <sup>18</sup>.

#### - Profils lipidiques :

Comme l'insuline est une hormone hypolipémiante, l'insulinopénie (défaut de production) ou l'insulinorésistance (défaut d'action) conduisent à une mobilisation accrue des lipides, principalement des triglycérides, stockés dans les adipocytes. En plus d'une hypertriglycéridémie élevée, on peut fréquemment observer une hypercholestérolémie qui contribue au développement d'une hyperlipémie. Les lipoprotéine-lipases, inhibées par l'insuline, assurent normalement l'hydrolyse des triglycérides et des stérides véhiculés par les lipoprotéines (VLDL et chylomicrons) en alcools et acides gras, ces derniers étant capturés et stockés essentiellement dans les adipocytes. Lors d'un déficit absolu ou relatif en insuline, ces enzymes ne sont plus inhibées et amplifient la distribution des acides gras et du cholestérol au sein de l'organisme <sup>69</sup>.

Le traitement du diabète, et plus précisément l'insulinothérapie, permet la diminution de la triglycéridémie et de la cholestérolémie, mais seulement après plusieurs semaines voire plusieurs mois de traitement.

#### - Activités enzymatiques :

La lipomobilisation engendrée par un déficit insulinique conduit à la capture hépatique accrue des acides gras circulants et à leur accumulation sous forme de triglycérides néoformés dans des vacuoles. Cette surcharge lipidique des hépatocytes engendre leur hypertrophie et voire des situations de lyse cellulaire (nécrose hépatocellulaire) qui contribuent à l'installation

d'une cholestase intra-hépatique <sup>69</sup>. Une aggravation de la cholestase est possible si le pancréas est enflammé et fibrosé, à l'origine d'un rétrécissement du conduit biliaire principal <sup>69</sup>. Ces lésions hépatiques induisent une libération accrue des PAL (Phosphatases alcalines) voire des  $\gamma$ GT (gamma-glutamyl transférase) dans la circulation sanguine, en raison de l'abrasion des épithéliums des canalicules biliaires lors de cholestase, et des transaminases (ASAT : Aspartate amino-transférase ; ALAT : Alanine amino-transférase) intracellulaires lors de lyse des hépatocytes (situations de nécrose). Des valeurs supérieures aux valeurs usuelles (dépendantes du type d'analyseur utilisé) associées à une hyperglycémie chronique reflètent donc l'installation de lésions hépatiques consécutives à une lipomobilisation excessive lors d'un déficit insulinaire.

- Autres éléments :

- Hémogramme :

Chez un animal atteint de diabète sucré non compliqué, cette analyse est généralement normale.

Elle peut cependant révéler un processus infectieux (leucocytose, présence de neutrophiles « toxiques ») qui nécessitera une investigation plus approfondie <sup>13</sup>.

- Urémie, créatinémie :

Ces paramètres sont le plus souvent normaux. Il est cependant utile de les réaliser car ils peuvent mettre en évidence une insuffisance rénale ou pré-rénale <sup>13</sup>.

## B) Caractéristiques générales de l'amyloïdose

### 1. Définition et classification

Une substance amyloïde est une protéine fibrillaire qui s'accumule dans la matrice extracellulaire. Elle se caractérise par une très forte insolubilité ce qui a empêché pendant longtemps son analyse physico-chimique. La structure physique de toute substance amyloïde est représentée par une configuration spatiale en feuillets  $\beta$ -plissés, c'est à dire que les chaînes polypeptidiques sont antiparallèles et perpendiculaires à l'axe longitudinal de la fibre. En revanche, il existe une grande diversité de composition chimique. Les deux principales protéines fibrillaires sont la protéine AL (amyloid protein light chain related) et la protéine AA (amyloid protein A) <sup>29</sup>.

L'amyloïdose (ou l'amylose) est un terme générique qui regroupe des états pathologiques variés et disparates, au cours desquels une des substances amyloïdes va se déposer dans les tissus. Ce dépôt peut être diffus ou localisé à un organe. Cette affection peut être héréditaire ou acquise <sup>29</sup>.

Une classification a été établie. Elle est fondée sur trois critères qui sont le caractère héréditaire ou acquis de l'amyloïdose, le caractère diffus ou localisé des dépôts et la nature biochimique de la substance amyloïde, ce qui a permis de distinguer trois groupes principaux :

- les amyloïdoses généralisées acquises qui comprennent <sup>29,30</sup> :
  - les amyloïdoses avec désordre immunocytaire où il y a accumulation de protéines AL. Cette catégorie est dominée par le myélome mais on peut également citer la gammopathie monoclonale, la maladie de Waldenström, les lymphomes et syndromes lymphoprolifératifs, ...
  - les amyloïdoses réactionnelles dont le précurseur est la protéine sérique SAA (serum associated protein). Celle-ci est souvent augmentée dans les processus chroniques, qu'ils soient infectieux (tuberculose, lèpre, abcès du poumon, ostéomyélite), inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn) ou tumoraux (lymphome malin, adénocarcinome).
  - l'amyloïdose primitive idiopathique, également de type AL.
- les amyloïdoses héréditaires dans lesquelles on distingue <sup>29,30</sup> :

- les formes neurologiques périphériques et généralisées (exemple : amyloïdose portugaise)
- les formes généralisées non neurologiques parmi lesquelles on trouve la maladie périodique où l'amyloïdose est de type AA. Cette protéine est constituée d'une séquence de 76 acides  $\alpha$ -aminés identique à une fraction de la protéine SAA.
- les formes localisées au niveau des reins, du cœur, ... dont la nature exacte des dépôts reste inconnue.

- les amyloïdoses localisées acquises comprennent <sup>29,30</sup> :

- des formes dites immunologiques où les dépôts sont de type AL. Elles regroupent les pseudotumeurs amyloïdes (voies aériennes supérieures, voies excréto-urinaires, os, organes lymphoïdes) et le stroma des plasmocytomes solitaires.

- les autres amyloïdoses localisées acquises (non immunologiques), telles que les amyloïdoses cutanées (lichen amyloïde et amyloïdoses maculeuses, dont le précurseur est inconnu), la cardiomyopathie amyloïde sénile (le précurseur supposé serait la pré-albumine), les amyloïdoses cérébrales (maladie d'Alzheimer, de Creutzfeldt-Jacob), le stroma des tumeurs endocrines ou épithéliales, des dépôts amyloïdes divers (conjonctivaux, laryngés, osseux, pancréatiques, ...) et des amyloïdoses ostéo-articulaires associées à des hémodialyses chroniques (avec comme précurseur la  $\beta_2$ -microglobuline).

Dans notre étude, nous nous intéressons à l'amyloïdose pancréatique, qui se classe parmi les amyloïdoses localisées acquises et non immunologiques. Nous ne nous limiterons d'ailleurs qu'à cette forme là.

L'amyloïdose pancréatique apparaît chez plus de 90% des patients atteints de diabète sucré non insulino-dépendant chez l'homme et chez plus de 65% des chats adultes présentant un diabète sucré. De manière moins fréquente, il est possible de retrouver ces lésions chez des personnes âgées et des chats adultes ou vieillissants, non diabétiques. Il est à noter qu'il n'y a pas de dépôts amyloïdes dans le diabète insulino-dépendant <sup>112</sup>.

## **2. Amyline ou IAPP**

L'IAPP (Insular Amyloid PolyPeptide), aussi appelé amyline, est une protéine synthétisée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, co-stockée et sécrétée avec l'insuline. Son action est cependant différente : elle est plutôt hyperglycémiant <sup>103</sup>.



Elle a été mise en évidence dans les années 1980 à partir de pancréas humains atteints d'insulinomes ou de diabète sucré de type 2 <sup>36</sup>.

L'amyline appartient à la même famille que la calcitonine (qui comprend également les Calcitonin Gene Related Peptides (CGRPs) et l'adrénomédulline). En effet, des homologies de structure et de fonctions, ainsi que son analyse génomique, ont permis de l'inclure dans cette famille <sup>36</sup>.

L'IAPP est un polypeptide de 37 acides  $\alpha$ -aminés. Sa masse moléculaire théorique est de 3850 Da <sup>92</sup>. Il est présent chez tous les Mammifères. Sa structure primaire complète est connue chez de nombreuses espèces (**figure 3**). Des différences s'observent notamment en positions 9 à 31 <sup>92</sup>.

Chez l'individu sain, il semblerait que l'IAPP est sous forme « afibrillogène », c'est à dire dans un état soluble. La formation de fibres amyloïdes rencontrées lors de pathologies implique la transition de cette forme soluble à une forme fibrillaire, insoluble et présentant une structure secondaire riche en feuillets  $\beta$  plissés. Cependant, cette transition conformationnelle débiterait à partir d'une forme « fibrillogène » de l'IAPP, partiellement repliée en feuillets  $\beta$ , qui serait présente en même temps et en équilibre avec la forme soluble <sup>59</sup>. Toute altération de cet équilibre pourrait donc entraîner la polymérisation de fibres amyloïdes. Le mécanisme de formation des dépôts amyloïdes sera étudié dans la partie B.3.

L'IAPP est un homologue au CGRP, excepté dans sa portion moyenne, qui concerne plus exactement les acides  $\alpha$ -aminés 20 à 29. Comme le CGRP n'est pas capable de former des dépôts, cette région particulière apparaît être au centre de l'installation de l'amyloïdose.

Il existe des espèces susceptibles de former des dépôts amyloïdes, qui comprennent notamment l'homme, les primates non humains et les chats. Au contraire, les rongeurs ne peuvent pas développer spontanément de dépôts. Cette différence interspécifique s'explique par une différence de séquence d'acides  $\alpha$ -aminés dans la portion 20-29, et plus particulièrement dans la portion 24-28. En effet, cette portion est caractérisée par une séquence dite GAILS (Gly-Ala-Iso-Leu-Ser), qui n'existe pas chez les rongeurs. Quand une modification de cette séquence est réalisée (par remplacement de certains acides  $\alpha$ -aminés par des prolines, comme c'est le cas chez les rongeurs), la formation de fibrilles d'amyloïdes devient impossible et il n'y a plus de développement d'amyloïdose chez ces espèces même lorsqu'elles présentent un diabète de type 2. La séquence GAILS est donc indispensable à l'amyloïdogénicité de l'IAPP. Néanmoins, cette séquence est insuffisante pour générer à elle

Séquence de l'IAPP humain :

Lys-cys-asn-thr-ala-thr-cys-ala-thr-gln-arg-leu-ala-asn-phe-leu-val-his-ser-ser-  
asn-asn-phe-**gly-ala-ile-leu-ser**-ser-thr-asn-val-gly-ser-asn-thr-tyr – NH<sub>2</sub>

**Séquence fibrillogène dite GAILS** (cf. *infra*)

Séquence de l'IAPP du chat :

Lys-cys-asn-thr-ala-thr-cys-ala-thr-gln-arg-leu-ala-asn-phe-leu-**ile-arg**-ser-ser-  
asn-asn-**leu-gly-ala-ile-leu-ser**-**pro**-thr-asn-val-gly-ser-asn-thr-tyr – NH<sub>2</sub>

Acides  $\alpha$ -aminés qui diffèrent

**Figure 3** : Structure primaire complète de l'IAPP chez l'homme et le chat  
(d'après <sup>92</sup>)

seule la formation de dépôts amyloïdes, puisqu'on ne les observe pas chez les individus normoglycémiques.

L'IAPP dérive d'un précurseur, le pré-pro-IAPP. Chez l'homme, ce précurseur est codé par un gène situé sur le bras court du chromosome 12, qui contient trois exons et deux introns<sup>55</sup>. Le pré-pro-IAPP est un peptide de 89 acides  $\alpha$ -aminés qui contient une séquence signal de 22 acides  $\alpha$ -aminés N-terminaux. Cette séquence permet le transport au sein du réticulum endoplasmique. Une fois cette séquence enlevée, le pro-IAPP obtenu (constitué de 67 acides  $\alpha$ -aminés) est clivé par des protéases, les convertases PC1/3 et PC2<sup>75,109</sup>, qui sont aussi responsables de la conversion protéolytique de la pro-insuline en insuline<sup>7</sup>. L'IAPP mature est alors obtenu et stockée dans les mêmes granules de sécrétion que l'insuline.

Quand un messager, comme le glucose par exemple, stimule la sécrétion d'insuline, l'IAPP est alors co-sécrété<sup>102</sup>. La sécrétion de l'IAPP est donc parallèle à celle de l'insuline mais il apparaît également que les facteurs modulant la sécrétion d'insuline jouent aussi un rôle dans la sécrétion d'IAPP. Chez l'homme, il a été montré que la sensibilité à l'insuline module la sécrétion d'insuline, mais aussi celle d'IAPP<sup>57</sup>: dans des états de résistance à l'insuline, tels que l'obésité<sup>28</sup> ou la grossesse<sup>58</sup>, des concentrations importantes d'IAPP ont également été retrouvées. A l'inverse, lors de diminution de sécrétion insulinaire par les cellules  $\beta$ , que l'on retrouve dans l'intolérance au glucose et dans les diabètes sucrés de type 1 et 2, on observe aussi une diminution de sécrétion d'IAPP, malgré des stimulations glucidiques par voie orale et intraveineuse<sup>49</sup>.

Chez l'homme, les concentrations sanguines normales en IAPP sont de l'ordre de 5 à 15 pmol/L<sup>16</sup>. On ne dispose pas encore de telles données chez le chat.

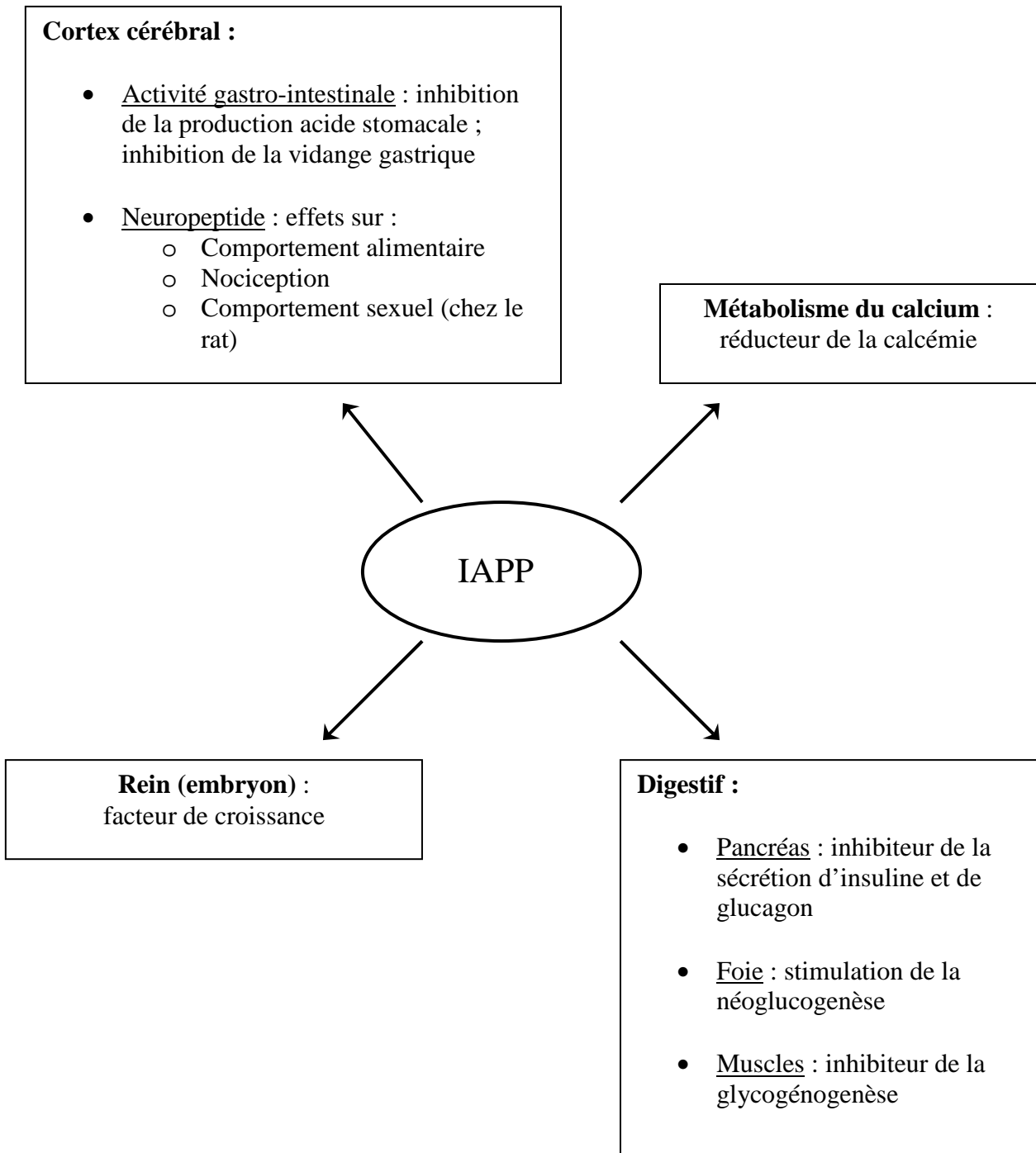
L'élimination de l'IAPP diffère cependant de celle de l'insuline, en raison d'une dégradation plus lente. En effet, l'IAPP, comme le peptide C, est éliminé par les reins, et ce de manière beaucoup plus lente<sup>16,49</sup>.

#### **2.4. Rôles chez un individu sain**

Les rôles de l'IAPP chez un individu sain sont nombreux mais posent de réelles difficultés quant à leurs définitions exactes. En effet, la diversité d'action de l'IAPP et son implication avec d'autres hormones rendent son étude difficile<sup>92</sup>.

Cependant, différents rôles ont pu être mis en évidence tels que (**figure 4**) :

- L'IAPP est un facteur de croissance embryonnaire et périnatale des cellules épithéliales du cortex rénal (au niveau des tubules proximaux) <sup>115</sup>.
- C'est un inhibiteur de la sécrétion post prandiale d'insuline : en effet, suite à une surcharge glucosée d'origine alimentaire, l'IAPP inhibe de manière spécifique la réponse insulinaire <sup>1</sup>.
- Il intervient également dans le système nerveux central comme modulateur du comportement alimentaire : l'IAPP se comporterait comme une hormone ayant un effet inhibiteur sur la prise alimentaire (contrôle de la satiété) <sup>2,95</sup>.
- En participant au ralentissement de la vidange gastrique, il contribue indirectement à la stimulation du centre de la satiété <sup>92</sup>.
- L'IAPP intervient dans le contrôle de la glycémie, non seulement, de façon générale, en régulant négativement la sécrétion d'insuline, mais aussi directement, en inhibant la glycogénogenèse musculaire et en stimulant la néoglucogenèse hépatique <sup>74</sup>.
- L'IAPP serait hypocalcémiant <sup>92</sup>.
- Il est considéré comme un neurotransmetteur sensoriel capable de ralentir la conduction de messages nociceptifs (contrôle de la douleur) et de contribuer à l'installation d'une vasodilatation lors de réactions inflammatoires neurogéniques (à l'origine aussi d'œdème et du recrutement de cellules immunitaires) <sup>83</sup>.



**Figure 4 :** Rôles de l'IAPP chez un individu sain (d'après <sup>92</sup>)

### 3. Dépôts amyloïdes

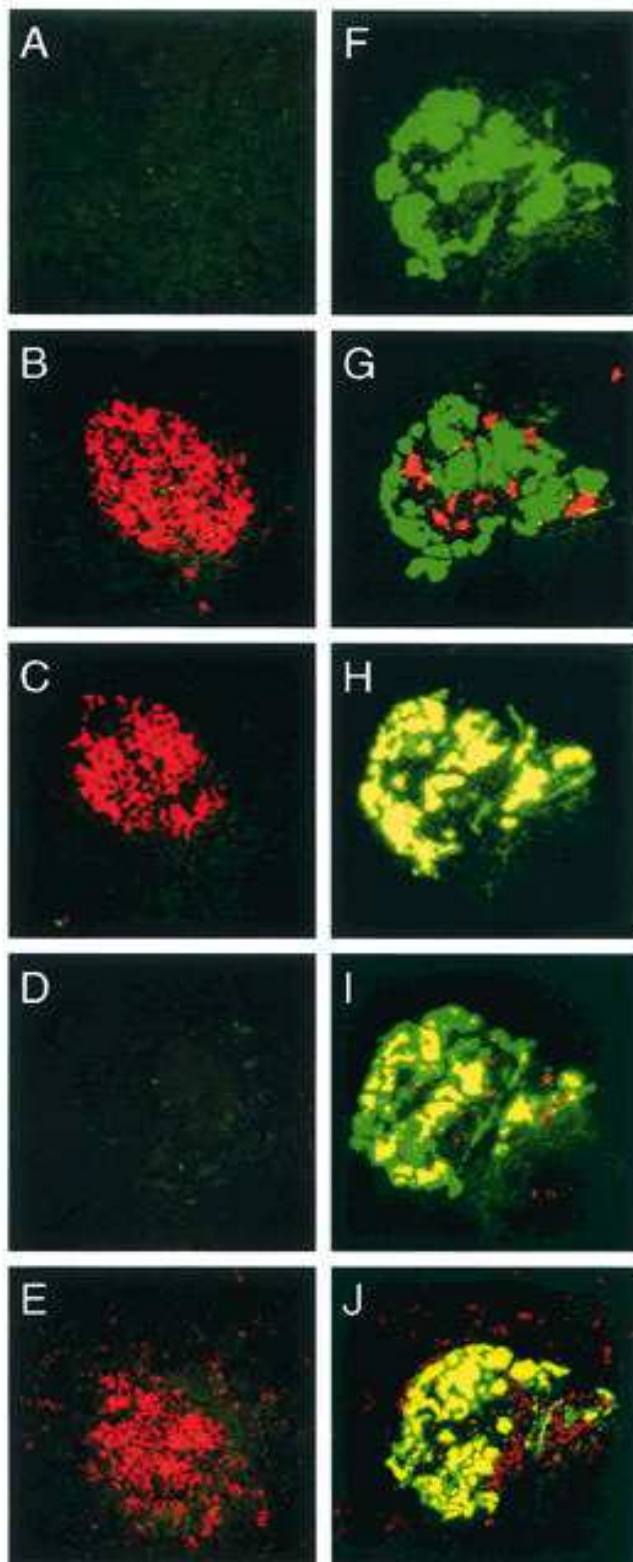
L'amyloïdose pancréatique a été identifiée pour la première fois en 1900 dans le pancréas d'un patient atteint de diabète <sup>16</sup>.

Chez certains Mammifères, notamment chez l'homme et le chat, l'IAPP peut former des fibrilles amyloïdes pancréatiques, qui résultent de la polymérisation de petites unités peptidiques répétitives qui s'arrangent alors en feuillets  $\beta$ -plissés <sup>112</sup>.

Les dépôts amyloïdes peuvent être visualisés grâce à des colorations spéciales:

- Le rouge Congo colore la substance amyloïde en rouge brique avec une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée.
- La métachromasie du Violet de Paris de la substance amyloïde confère une teinte rose (groseille)
- La thioflavine T détermine une fluorescence verte en lumière ultra-violette.

Les dépôts amyloïdes commencent avec la formation de fibrilles (caractérisées par un diamètre de 7-10 nm et une longueur variable). Ces fibrilles peuvent être visualisées au microscope électronique (**figure 5**) <sup>29,55</sup>.



A à E : pancréas d'un homme sain

F à J : pancréas d'un homme atteint de diabète de type 2

- A et F : coloration à la thioflavine S
- B et G : coloration à la thioflavine S et immunomarquage de l'insuline
- C et H : coloration à la thioflavine S et immunomarquage de l'IAPP
- D et I : coloration à la thioflavine S et immunomarquage de l'apoE
- E et J : coloration à la thioflavine S et immunomarquage du perlecan

→ Les cellules  $\beta$  pancréatiques d'un individu sain contiennent de l'insuline (B), de l'IAPP (C) et du perlecan (E) (présences révélées par la fluorescence rouge) mais pas d'apoE (D). On remarque également la présence de perlecan dans le tissu pancréatique exocrine (E)

→ Les cellules  $\beta$  pancréatiques d'un individu atteint de diabète de type 2 présentent des dépôts amyloïdes (F), mis en évidence par la fluorescence verte.

Ces dépôts contiennent de l'IAPP (H), de l'apoE (I) et du perlecan (J), qui apparaissent jaune avec la double coloration.

Ils ne contiennent cependant pas d'insuline malgré la fluorescence rouge observée dans G.

**Figure 5** : Mise en évidence et aspect histologique des dépôts amyloïdes et de ses composants dans les cellules  $\beta$  pancréatiques d'un individu atteint de diabète de type 2 en comparaison avec un individu sain (d'après <sup>55</sup>)

### **3.1. Mécanismes de formation des dépôts amyloïdes d'IAPP**

L'IAPP, peptide normalement hydrosoluble, peut précipiter en s'assemblant en une structure linéaire rigide, formée de plusieurs monomères reliés entre eux par des ponts hydrogènes. L'environnement hydrophobe généré par cette formation d'agrégats amorphes va permettre la formation d'oligomères et de protofibrilles, qui sont constitués de petits oligomères. Ces protofibrilles vont alors s'assembler entre elles pour former des protofilaments. Ceux-ci n'étant pas stables quand ils sont isolés, ils vont donc se regrouper, s'enrouler les uns aux autres de manière hélicoïdale et ainsi former des fibrilles, constituées d'au moins 3 protofilaments. Ces fibrilles constituent la trame des dépôts amyloïdes (**figure 6**)<sup>16</sup>.

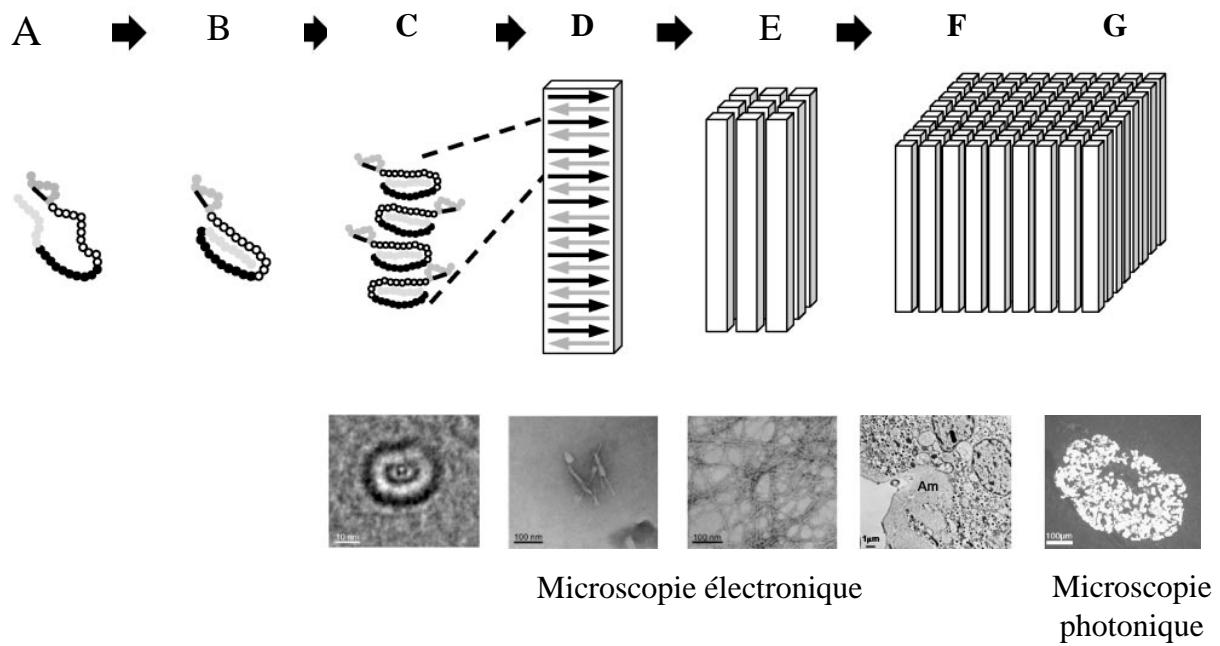
*In vivo*, la plupart des fibrilles se trouvent à l'extérieur des cellules. Une étude sur des pancréas d'hommes atteints d'insulinomes et sur des pancréas de souris transgéniques exprimant le gène de l'IAPP humain ont révélé la présence intracellulaire de fibrilles ayant les mêmes propriétés tinctoriales que l'amyloïde. De ce fait, il existe une véritable controverse concernant le site d'initiation de l'amyloïdose (intra ou extracellulaire) et concernant la possibilité de formation de fibrilles dans la cellule<sup>16</sup>.

La présence de l'IAPP est donc indispensable à la formation des dépôts amyloïdes dans le pancréas. Cependant, une simple surproduction d'IAPP n'est pas responsable à elle seule de la formation de dépôts amyloïdes. Il existe donc des facteurs susceptibles d'entraîner cette formation<sup>55</sup>. Dans toutes les amyloïdoses, plus la production et les concentrations locales en protéines amyloïdogènes sont élevées et plus la formation des dépôts amyloïdes est importante. Ces concentrations dépendent de la sécrétion, de la clairance et de la dégradation de ces protéines<sup>55</sup>. Par conséquent, tout facteur susceptible de favoriser l'accumulation d'IAPP est donc potentiellement amyloïdogène.

Des souris transgéniques exprimant l'IAPP humaine ont été créées, et elles présentent une concentration en IAPP humaine circulante trente fois supérieure à celle de l'IAPP endogène<sup>19</sup>. Cependant, cette augmentation n'est pas nécessairement associée à de l'amyloïdose ce qui suggère qu'elle n'est pas suffisante à elle seule pour provoquer la formation de dépôts.

Lorsque ces souris sont obèses ou consomment un régime riche en graisses, la formation des dépôts amyloïdes devient fréquente chez les mâles<sup>105</sup> et chez les femelles





Séquences d'acides aminés amyloïdogéniques :

○ 8-20    ● 20-29    ● 30-37

- **A** : conformation native chez un individu normal
- **B** : altération dans le mécanisme de repliement aboutissant à la formation d'un feuillet  $\beta$ -plissé
- **C** : formation d'agrégats solubles (cytotoxiques)
- **D** : formation de protofibrilles
- **E** : formation de fibrilles
- **F et G** : dépôts amyloïdes

**Figure 6** : Modèle de formation des dépôts amyloïdes (d'après <sup>49</sup>).

ovariectomisées<sup>48</sup>, et diminue lors de l'instauration d'un traitement aux œstrogènes<sup>37</sup>, même si elle ne s'accompagne pas de variation significative des concentrations circulantes en IAPP. Ces études montrent d'une part que les œstrogènes s'opposent à l'amyloïdogénèse chez la souris. En revanche, aucune influence du sexe n'a été démontrée dans les diabètes sucrés de l'homme, du chat et du singe, probablement parce que cette endocrinopathie n'est pas obligatoirement associée à une amyloïdose. D'autre part, ces données soulignent que le régime alimentaire, et notamment les lipides, jouent un rôle direct ou indirect sur la fibrillogénèse. Chez les souris transgéniques, le degré d'amyloïdose est proportionnel au pourcentage de graisses dans le régime alimentaire<sup>47</sup>. De plus, il a été montré *in vitro* que les acides gras étaient capables de promouvoir directement la fibrillogénèse de l'IAPP<sup>71</sup>. Cependant, une situation d'obésité n'induit pas obligatoirement la formation pancréatique des dépôts amyloïdes d'IAPP. En effet, les Indiens Pima et les Caucasiens non diabétiques et obèses ne développent pas d'amyloïdose pancréatique<sup>17</sup>. Etant donné que l'obésité favorise le développement d'une insulino-résistance associée à une capacité sécrétoire conservée des cellules  $\beta$ , l'installation d'une intolérance au glucose et/ou d'un diabète sucré de type 2 caractérisés par une stimulation permanente de la sécrétion insulinaire pourraient contribuer au développement de l'amyloïdose en favorisant conjointement la production et la sécrétion pancréatique d'IAPP. Cependant, ces situations ne sont pas significativement corrélées chez l'homme avec une augmentation de la concentration plasmatique d'IAPP. De plus, l'IAPP et l'insuline sont régulées de manière conjointe, sauf lors de traitements aux stéroïdes où l'on observe une diminution de l'expression de l'insuline et une augmentation de celle de l'IAPP. L'intolérance au glucose et le diabète de type 2 ne sont donc pas à l'origine de cette augmentation de concentration d'IAPP. Néanmoins, si l'on considère que l'obésité et l'augmentation associée dans la circulation d'acides gras non estérifiés et d'autres fractions lipidiques chez l'homme diabétique a une influence sur la fibrillogénèse, l'amyloïdose des îlots pourrait alors être considérée comme étant une complication du diabète lié à l'obésité.

La formation des dépôts amyloïdes peut être réduite grâce à la dégradation ou la clairance de l'IAPP<sup>26</sup>. L'enzyme dégradant l'insuline ou insulinasé est une enzyme qui, comme son nom l'indique, dégrade l'insuline<sup>6,25</sup>. Cependant, des études l'ont récemment impliquée dans la dégradation de peptides amyloïdogènes<sup>26,66</sup>. En effet, l'IAPP est également un substrat pour cette enzyme<sup>8</sup>. Cette découverte pourrait alors expliquer le mécanisme de clairance normal des précurseurs fibrillogènes. De plus, l'inhibition de cette enzyme par la bacitracine (anti-protéase connue pour bloquer la dégradation de l'insuline) induit une

augmentation de la formation de fibrilles amyloïdes et s'avère cytotoxique pour les cellules  $\beta$ <sup>9</sup>. Un défaut de vascularisation des îlots observés sur des modèles d'animaux diabétiques (rats atteints de diabète non insulino-dépendant<sup>14</sup>) pourraient entraîner une diminution de la clairance de l'IAPP<sup>16</sup>. Ainsi, une altération de la clairance de l'IAPP pourrait être un facteur aggravant dans la formation de dépôts amyloïdes.

L'IAPP ne forme normalement pas de fibrilles amyloïdes, puisque l'on observe pas de dépôts chez les hommes normoglycémiques. Les mécanismes intracellulaires maintiennent donc l'IAPP dans sa forme stable, c'est à dire monomérique. Il existe un contrôle étroit du pH et de la concentration en calcium dans les granules de sécrétion, ce qui permet une maturation correcte de l'insuline et de l'IAPP. Des altérations de ces paramètres induisent la formation de fibrilles d'IAPP, ce qui suggère que l'environnement normal des granules permet de conserver l'IAPP dans une forme hydrosoluble et non-fibrillaire<sup>15,113</sup>. Or, ces changements de composition de granules peuvent apparaître lors de dysfonctionnement des cellules  $\beta$ , comme c'est le cas dans les diabètes de type 2. Des études sur des souris transgéniques, qui expriment l'IAPP humain (donc amyloïdogène) dans leurs cellules  $\beta$  mais qui n'expriment plus leur IAPP endogène (qui n'est pas amyloïdogène), ont montré que ces souris développaient des dépôts amyloïdes dans les îlots pancréatiques de manière beaucoup plus sévère que les souris qui expriment les deux types d'IAPP. Ces résultats suggèrent donc que l'IAPP endogène des souris pourrait les protéger de la formation de fibrilles amyloïdes<sup>110</sup>. Enfin, des études *in vitro* suggèrent que le ratio normal d'IAPP par rapport à l'insuline et le peptide C serait une protection contre l'oligomérisation et la formation de fibrilles<sup>15,113</sup>. En effet, l'insuline et l'IAPP peuvent former un complexe stable, ce qui empêcherait la formation de la structure  $\beta$ -plissée, nécessaire à la formation des dépôts<sup>52</sup>.

La formation des dépôts amyloïdes peut également résulter d'une synthèse aberrante des prohormones pro-insuline et pro-IAPP<sup>16</sup>. Chez des patients atteints de diabète de type 2 ou d'insulinomes, une augmentation de la sécrétion d'une pro-insuline anormale a été observée<sup>56</sup>, et est associée à l'incorporation de pro-IAPP dans les dépôts amyloïdes des patients atteints de diabète de type 2<sup>111</sup>. Une augmentation de la production de molécules « pro-IAPP-like » pourrait favoriser l'agrégation de l'IAPP. La pro-IAPP est non seulement capable de former des fibrilles amyloïdes-like *in vitro* mais toutefois de manière beaucoup moins importante que l'IAPP<sup>64</sup>, mais aussi de s'associer avec les chaînes d'héparan sulfates

du perlécan par le domaine N terminal, tout comme l'IAPP<sup>87</sup>. La pro-IAPP pourrait donc s'accumuler dans l'espace péricapillaire et, soit former directement des fibrilles, soit participer à l'accumulation d'IAPP par pontage avec le perlécan ou en créant un environnement hydrophobe favorable à l'amyloïdogénèse. Par conséquent, la synthèse anormale de pro-insuline et son augmentation de concentration dans les granules sécrétoires pourraient conduire à la déstabilisation de l'IAPP et/ou de la pro-IAPP, ce qui auraient pour résultat la formation de fibrilles dans ces mêmes granules. La formation de fibrilles, due à une synthèse aberrante de peptides, pourrait non pas causer la dysfonction des cellules  $\beta$  mais en serait plutôt le résultat.

D'autre part, des réactions de glycation de l'IAPP ou des structures fibrillaires pourraient survenir au sein des dépôts amyloïdes ou au cours de leur formation. La glycation concerne normalement les protéines ayant un renouvellement lent, comme l'hémoglobine ou le collagène. La glycation de dépôts amyloïdes est donc probable dans le diabète sucré. En revanche, ces modifications seraient plus rares dans la circulation sanguine dans le cas de l'insuline ou de l'IAPP qui sont des molécules renouvelées rapidement après leur sécrétion. Néanmoins, en raison de l'accumulation du glucose dans les cellules  $\beta$  lors de diabète sucré, ces réactions chimiques pourraient se dérouler de façon intracellulaire. C'est ainsi que de l'insuline glycalée a été identifiée dans quelques modèles expérimentaux de diabète sucré<sup>77</sup>. La glycation des protéines dans le diabète pourrait affecter la viabilité des cellules en réponse à leur liaison au récepteur RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products). L'IAPP humaine monomérique non glyquée est incapable de se lier à ce récepteur, contrairement à l'IAPP fibrillaire. Cette liaison pourrait être un élément central dans la formation de fibrilles et/ou induire l'apoptose. Cependant, aucune étude *in vivo* n'a pu prouver cette hypothèse.

### **3.2. Autres composants des dépôts**

L'IAPP n'est pas le seul composant des dépôts. En effet, ceux-ci sont constitués d'au moins deux autres composants qui sont l'apoprotéine E et le perlécan, qui est un protéoglycane de la matrice extracellulaire et des systèmes membranaires<sup>55</sup>.

Ces composants sont parfois communs à plusieurs formes d'amyloïdoses (systémique ou localisée) ce qui suggère qu'ils pourraient jouer un rôle dans la pathogénèse des dépôts amyloïdes<sup>55</sup>.

- **Apoprotéine E :**

Le rôle ici de l'apoprotéine E (apoE), qui participe au transport du cholestérol, est de fixer les lipoprotéines riches en triglycérides et de renforcer ainsi l'environnement hydrophobe favorable à la formation des agrégats d'IAPP<sup>55</sup>.

La présence d'apoE a été mise en évidence par immunocytochimie dans les dépôts amyloïdes associés à un diabète de type 2, contrairement aux îlots « sains » (associés à une tolérance au glucose normale) qui n'en contiennent pas. Cette découverte suggère donc que l'apoE est normalement absente des îlots pancréatiques (**figure 5**)<sup>55</sup>.

Dans les dépôts, aucune autre apoprotéine n'a été mise en évidence.

Cependant, aucun ARNm codant pour l'apoE n'a pu être détecté dans les dépôts amyloïdes ou dans les cellules avoisinantes, ce qui suggère que la présence de l'apoE est plutôt le résultat de son transport par la circulation à partir d'un site à distance que sa production par les cellules  $\beta$ . La source étant vraisemblablement extra pancréatique, il est très probable que l'apoE soit produite spécifiquement dans le foie, qui en est le site majeur de production, puis véhiculée par les macrophages, qui s'insinuent ensuite à travers les îlots pancréatiques<sup>5</sup>.

Des études sur le rôle de l'apoE dans la maladie d'Alzheimer (qui résulte aussi de la formation de dépôts amyloïdes) ont montré que celle-ci était capable de promouvoir la fibrillogenèse et de stabiliser les fibrilles d'amyloïdes<sup>114</sup>. Il semblerait que l'apoE jouerait un rôle similaire dans l'amyloïdose pancréatique. Dans tous les cas, l'apoE joue vraisemblablement un rôle dans l'amyloïdogénèse.

- **Le perlécan :**

Le perlécan est un protéoglycane constitué d'une glycoprotéine sur laquelle sont reliées de nombreuses chaînes d'héparan sulfates<sup>55</sup>. Ubiquitaire, il est majoritairement présent dans les membranes basales des endothéliums<sup>50</sup>.

De nombreuses protéines amyloïdogéniques, dont l'IAPP, contiennent une séquence peptidique particulière capable de fixer les chaînes de glycosaminoglycane du perlécan<sup>61</sup>.

La présence de perlécan a été mise en évidence dans les dépôts amyloïdes associés au diabète de type 2 (**figure 5**) et l'ARNm codant pour le perlécan a été détecté dans les îlots pancréatiques, plus particulièrement dans les cellules  $\beta$  TC3 (type de culture cellulaire)<sup>91</sup>. Il est possible que le perlécan provienne donc des mêmes cellules que l'IAPP.

En ce qui concerne son rôle dans l'amyloïdogénèse, le perlécan accélérerait vraisemblablement la formation de fibrilles amyloïdes à partir de l'IAPP. Il a été démontré que le perlécan stabilise les fibrilles d'amyloïdes et prévient la dégradation de l'amyloïde lors du développement de la maladie d'Alzheimer<sup>104</sup>.

### **3.3. Bilan**

La formation des dépôts amyloïdes d'IAPP résulte à la fois d'une augmentation de la concentration en IAPP mais aussi du fait qu'il acquiert une structure fibrillaire qui lui confère cette amyloïdogénicité.

Deux mécanismes sont responsables de l'augmentation de concentration en IAPP. D'une part, elle peut résulter d'une augmentation de sa sécrétion en parallèle avec une augmentation de la sécrétion d'insuline, phénomènes qui se produisent dans différentes situations d'insulinorésistance (obésité, gestation). D'autre part, une diminution de la clairance ou de la dégradation de l'IAPP, situations que l'on retrouve lors de défaut de vascularisation des îlots pancréatiques (diabète de type 2) ou lors d'inhibition de l'insulinase (bacitracine), peut être responsable d'une augmentation de sa concentration.

Cependant, cette augmentation de concentration n'est pas suffisante à elle-seule pour déclencher la formation de dépôts amyloïdes. En effet, il existe différents facteurs amyloïdogènes indispensables dans la formation des dépôts. Il y a tout d'abord la séquence d'acides  $\alpha$ -aminés GAILS, qui n'existe que dans les espèces susceptibles de former des dépôts. L'IAPP est co-sécrété avec l'insuline et toutes modifications dans les granules de sécrétion (changements de pH ou de concentration en calcium) induisent la formation de fibrilles d'IAPP. L'insuline et l'IAPP forment ensemble des complexes stables qui peuvent cependant être perturbés par une accumulation de pro-insuline et/ou de pro-IAPP ainsi que par la glycation de l'insuline et/ou de l'IAPP. Enfin, l'étude des autres composants des dépôts amyloïdes (ApoE et perlécan) a montré qu'ils jouaient un rôle dans l'amyloïdogénèse.

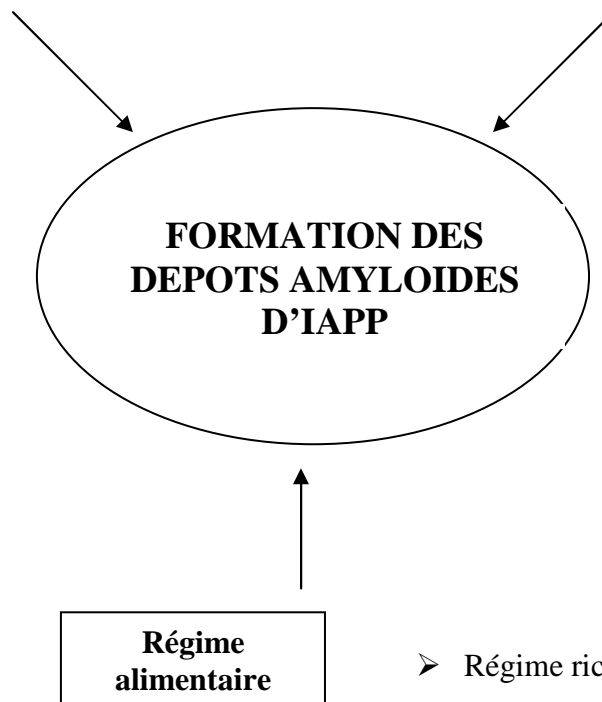
A noter également le rôle du régime alimentaire dans la formation des dépôts amyloïdes. En effet, un régime riche en lipides favorise directement ou indirectement la fibrillogénèse.

**Augmentation  
[IAPP]**

- Augmentation de la sécrétion d'IAPP parallèlement à une augmentation de la sécrétion d'insuline (situation d'insulinorésistance : obésité, gestation)
- Diminution de la clairance / dégradation :  
Inhibition de l'insulinase (exemple : bacitracine)  
Défaut de vascularisation des îlots (exemple : diabète sucré type 2)

**Acquisition d'une structure  
fibrillaire de l'IAPP  
(facteurs amyloïdogènes)**

- Présence de la séquence GAILS
- Influence du milieu : changement du pH et  $[Ca^{2+}]$  dans les granules de sécrétion
- Désorganisation des complexes stables Insuline/IAPP par :
  - Accumulation de pro-insuline et/ou de pro-IAPP
  - Glycation de l'insuline et/ou de l'IAPP (?)
- Rôles des autres composants : ApoE et perlécan



**Figure 7** : Schéma récapitulatif de la formation des dépôts amyloïdes d'IAPP dans les cellules  $\beta$  du pancréas.

**Partie 2 :**  
**Etiologie et physiopathologie**  
**du diabète sucré de type 2**  
**et de l'amyloïdose**



Le diabète de type 2 est un syndrome multifactoriel dont les étiologies sont nombreuses et la physiopathologie complexe. L'amyloïdose est une lésion histologique qui se caractérise par la formation de dépôts protéiniques fibrillaires dans différents organes. Cette partie a donc pour but de mettre en évidence la relation qu'il existe entre ces deux entités en fonction des différentes possibilités de développement du diabète sucré.

## **A) Etiologie du diabète sucré de type 2**

L'étiologie du diabète de type 2 a surtout été étudiée chez l'homme en raison de son expansion croissante.

Cette forme de diabète est hétérogène, et la clinique montre qu'il existe de nombreux facteurs prédisposants (hérédité, obésité, âge et évolutivité du diabète)<sup>97</sup>.

### **1. Hérédité**

L'historique familial a permis de mettre en exergue le caractère héréditaire du diabète de type 2. En effet, la majorité des patients ont un parent au premier degré atteint de la maladie et ce risque « héréditaire » augmente avec le nombre de parents affectés<sup>88</sup>. De plus, des études chez des jumeaux monozygotes ont montré une concordance proche de 100%, ce qui conforte l'aspect génétique de la maladie.

Suite à ces découvertes, des études génétiques ont été menées et ont permis de découvrir la cause de formes particulières de diabètes dits MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), n'impliquant qu'un seul gène<sup>97</sup>. Malheureusement, les formes communes de diabètes sont plus complexes et impliqueraient vraisemblablement plusieurs gènes.

En plus de l'hérédité, il est important de noter l'importance de l'environnement nutritionnel *in utero*. En effet, une hyperglycémie maternelle pendant la grossesse<sup>89</sup> ou un petit poids de naissance<sup>42</sup> sont des facteurs favorisant l'apparition de diabète de type 2 à l'âge adulte.

### **2. Obésité**

Actuellement, chez l'homme, on observe une augmentation considérable du nombre de patients atteints de diabète de type 2 directement corrélée au développement de l'obésité

due à une augmentation des apports caloriques et une sédentarité accrue <sup>62</sup>. Une tendance similaire serait également observée chez les carnivores domestiques, en particulier chez le chien <sup>13</sup>.

Cliniquement, la majorité des patients sont, ou ont été, obèses. Cette prise de poids favorise la survenue d'un état prédiabétique en provoquant un trouble de la glycorégulation, ainsi que sa conversion en diabète de type 2. Enfin, dès lors que le diabète est déclaré, elle participe à l'élévation de la glycémie <sup>97</sup>.

Ceci s'explique par l'insulinorésistance que génère l'accumulation de graisse dans le territoire abdominal. En effet, les acides gras libres ont des effets délétères sur la sensibilité à l'insuline (cf. *infra*).

### **3. Age**

Chez l'homme, le diabète de type 2 survient le plus souvent entre 55 et 75 ans <sup>97</sup>. Chez les carnivores domestiques, il apparaît aussi chez les adultes vieillissants (6 ans et plus).

L'épidémie actuelle de diabète peut donc s'expliquer par l'allongement de l'espérance de vie mais de nouveaux cas apparaissant chez des enfants ou des adolescents montrent que les autres facteurs, et notamment l'obésité, restent cependant très importants dans l'étiologie.

La corrélation entre l'âge et l'apparition du diabète peut s'expliquer par le fait qu'avec l'âge, physiologiquement, il y a une réduction progressive de la sécrétion d'insuline, mais aussi une réduction de la masse maigre utilisatrice de glucose <sup>96</sup> et peut-être une diminution de la sensibilité à l'insuline <sup>34</sup>. Ces modifications peuvent favoriser la conversion d'un état prédiabétique préexistant en diabète déclaré.

### **4. Evolutivité**

Différents états peuvent être à l'origine d'une prédisposition au diabète de type 2. On distingue notamment des troubles mineurs de la glycorégulation, qui se traduisent par une hyperglycémie modérée à jeun ou une intolérance au glucose <sup>107</sup>. De plus, la préexistence d'un diabète gestationnel et probablement celle de stéatohépatites non alcooliques augmente le risque de développement de diabète de type 2 <sup>41</sup>.

Une fois le diagnostic posé, il est fréquent d'observer une aggravation du diabète, pouvant même obliger certains patients à avoir recours à l'insulinothérapie. Cette évolution

délétère s'explique par la glucotoxicité et la lipotoxicité <sup>98,117</sup> (liés aux concentrations excessives de glucose et d'acides gras libres) qui sont responsables de troubles fonctionnels et de l'apoptose des cellules  $\beta$  du pancréas, mais aussi par la formation de dépôts amyloïdes dans le pancréas <sup>46</sup>.

## B) Physiopathologie du diabète sucré

Le pancréas assure deux fonctions : une fonction endocrine et une fonction exocrine.

La fonction exocrine est représentée par les enzymes digestives qui sont responsables de la digestion des aliments ingérés, tandis que la fonction endocrine, par la sécrétion d'hormones telles que l'insuline ou le glucagon, modulent tous les autres aspects de la nutrition cellulaire (absorption, stockage et métabolisme des nutriments).

Le pancréas endocrine est constitué par les îlots de Langerhans, ou îlots endocriniens, éparpillés dans le tissu glandulaire du pancréas exocrine. Ces îlots n'occupent que très peu de place, seulement 2 à 3 % de la masse totale.

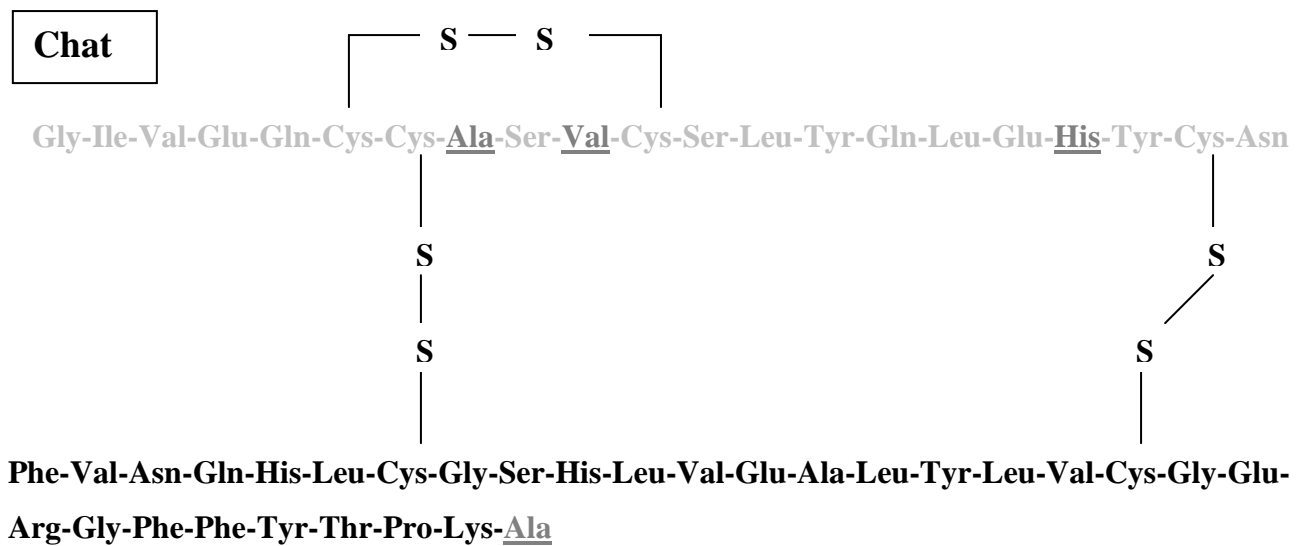
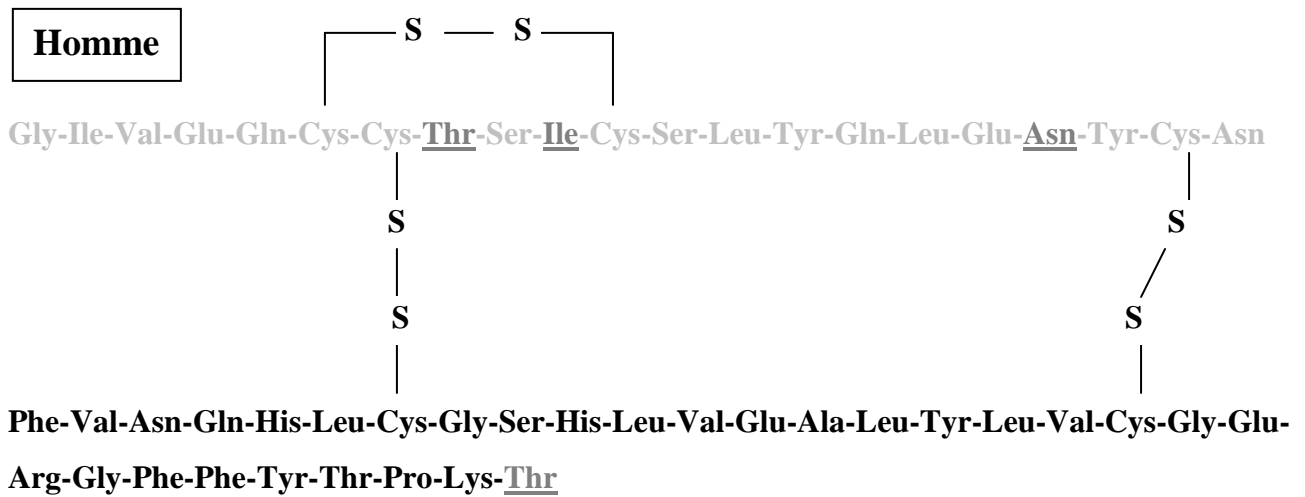
Dans un îlot, on distingue quatre types cellulaires (A, B, D et F) qui ne sont pas représentés de manière uniforme, les cellules  $\beta$  (B) étant en très large majorité (75% des cellules des îlots)<sup>69</sup>. Les îlots de Langerhans sont donc à l'origine de la sécrétion de nombreuses hormones telles que l'insuline, l'amyline (IAPP), le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique<sup>103</sup>.

La physiopathologie du diabète de type 2 peut s'expliquer par l'apparition d'une ou de plusieurs anomalies dans le déroulement physiologique du pancréas endocrine, allant de la synthèse de l'insuline à ses effets cellulaires.

### 1. Synthèse et sécrétion de l'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique de 51 acides  $\alpha$ -aminés. Elle est constituée de deux chaînes : une chaîne  $\alpha$  de 21 acides  $\alpha$ -aminés porteuse d'un pont disulfure intracaténaire (reliant les acides aminés 6 à 11) et une chaîne  $\beta$  de 30 acides  $\alpha$ -aminés. Deux ponts disulfures permettent la liaison entre ces deux chaînes, entre les deux cystéines en position 7 et entre la cystéine  $\alpha$ 20 et la cystéine  $\beta$ 19<sup>72</sup>. Les insulines humaine et féline ne se différencient que par 4 acides  $\alpha$ -aminés<sup>32</sup> (**figure 8**).

L'insuline est une hormone hypoglycémiante qui favorise la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène dans le foie et dans le muscle, favorise son utilisation, inhibe la glycogénolyse, stimule le stockage des lipides dans le tissu adipeux blanc et contribue de manière importante à la rétention protéique dans tous les tissus<sup>72,92</sup>.



Chaîne  $\alpha$   
 Chaîne  $\beta$   
Acides  $\alpha$ -aminés qui diffèrent

**Figure 8** : Structure primaire de l'insuline humaine (d'après <sup>32,72</sup>)

## **1.1. Déroulement physiologique**

### *1.1.1. La synthèse de l'insuline*

La synthèse de l'insuline commence dans le noyau des cellules  $\beta$  pancréatiques par la transcription d'un gène porté par le bras court du chromosome 11 codant pour une molécule précurseur de haut poids moléculaire qui est la pré-pro-insuline<sup>93</sup>. L'ARNm obtenu après modifications post-transcriptionnelles intranucléaires est traduit par le réticulum endoplasmique rugueux en pré-pro-insuline (**figure 9**).

En ce qui concerne le contrôle de la transcription du gène de l'insuline, le site qui en est responsable se trouve en amont de l'exon 1 (qui code pour le peptide signal). Cette région est constituée d'un promoteur et d'un activateur, comportant de courtes séquences d'ADN, appelées aussi « boîtes » ou boxes, régulatrices en *cis*. Ces séquences sont occupées par des facteurs protéiques régulateurs en *trans*, spécifiques ou non. Le contrôle de l'expression du gène et sa modulation par des agents métaboliques ou hormonaux se fait grâce à l'interaction entre ces séquences et les facteurs de transcription associés à l'ARN polymérase II. Il existe de nombreuses « boîtes » qui ont été longuement étudiées dans l'espèce humaine. Nous n'évoquerons ici que les boîtes A, qui fixe le facteur de transcription PDX-1 (*Pancreatic Duodenal homeboX 1*), facteur majeur pour le fonctionnement et le développement de la cellule  $\beta$  et plus généralement du pancréas<sup>93</sup>. Le PDX-1, exprimé principalement dans la cellule  $\beta$ , est donc indispensable à l'expression du gène de l'insuline mais aussi pour celle d'autres gènes insulaires, tels que Glut-2, la glucokinase, le peptide amyloïde ou la somatostatine<sup>72</sup>.

La modulation de la transcription peut se faire par des substrats énergétiques, notamment le glucose, ou par des hormones.

Le glucose est un agent stimulant, particulièrement puissant, de l'expression du gène de l'insuline. Certains de ses métabolites (ex : mannose, glycéraldéhyde) vont interagir avec des facteurs de régulation de la transcription et notamment avec PDX-1<sup>78,79</sup>. Cependant, le mécanisme exact de la stimulation de la transcription par l'interaction glucose (métabolites)-PDX-1 n'est pas encore connu. Une implication du calcium dans la signalisation intermédiaire a été avancée. En effet, le métabolisme du glucose augmente la concentration intracytosolique en calcium<sup>79</sup>. Or, si on administre un agent bloquant des canaux calciques, comme le

vérapamil, on observe une abolition de la stimulation de la transcription du gène induite par le glucose <sup>72</sup>.

Les facteurs hormonaux qui permettent la modulation de la transcription sont nombreux. Parmi eux, le *glucagon like peptide-1* (ou GLP-1) stimule la transcription du gène de l'insuline en augmentant la stabilité des ARNm <sup>24</sup> et en stimulant l'expression de PDX-1. La GH (*Growth Hormone* ou hormone de croissance), la prolactine et l'hormone placentaire lactogène ont un effet stimulant sur la transcription du gène de l'insuline. La GH et la prolactine, en se fixant à leurs récepteurs (présents dans les îlots) activent la voie JAK (Janus tyrosine Kinase)/STAT (Signal Transducers and Activators of Tanscription) ce qui conduit à la translocation nucléaire de protéines STAT qui vont fixer des éléments de la  $\gamma$ -interféron-activated-sequence-like (GAS), ce qui va activer la transcription <sup>79</sup>. L'effet de l'insuline elle-même est discuté. L'insuline exercerait un rétrocontrôle négatif sur son expression, bien que le mécanisme exact reste obscur (effet direct de l'insuline sur sa propre transcription ou effet indirect par l'intermédiaire de facteurs humoraux ou neuronaux) <sup>63,79</sup>. Mais de récentes études tendraient à montrer des effets additifs du glucose et de l'insuline sur l'expression de cette dernière <sup>68</sup>. Enfin, la leptine, une hormone récemment découverte, présente des effets différents selon les études considérées, allant d'un effet négatif à un effet stimulant sur la biosynthèse de l'insuline. Il en ressort cependant que la leptine inhiberait la synthèse et la sécrétion de l'insuline <sup>31,99</sup>.

L'ARNm est ensuite traduit, grâce aux ribosomes au niveau des citernes du réticulum, en une protéine de 11.5 kDa, la pré-pro-insuline <sup>72</sup>. Cette molécule est alors déversée dans la lumière du réticulum endoplasmique où des enzymes protéolytiques vont cliver la séquence signal, formant ainsi la pro-insuline (constituée de 86 acides  $\alpha$ -aminés, avec un poids moléculaire proche de 9 kDa) qui contient les chaînes d'acides  $\alpha$ -aminés qui donneront l'insuline et un peptide de connexion (ou peptide-C) (constituée de 31 acides  $\alpha$ -aminés, avec un poids moléculaire proche de 3 kDa). Ce peptide relie la fin de la chaîne A au début de la chaîne B <sup>72</sup> (**figure 9**).





Après son passage dans le réticulum endoplasmique, la pro-insuline est transportée dans des microvésicules intermédiaires vers le cis-Golgi. C'est alors que la conversion de la pro-insuline en insuline va s'amorcer. Cette conversion va se poursuivre dans les vésicules issues du trans-Golgi (revêtues de clathrine). Puis, des endopeptidases spécifiques (les prohormones convertases 2 et 3) et la carboxypeptidase H vont cliver le peptide C et les deux dipeptides de jonction pour finalement libérer l'insuline bicaténaire <sup>72</sup> (**figure 9**). Simultanément à ce clivage, les vésicules issues du trans-Golgi vont devenir des vésicules matures lisses en perdant leur revêtement de clathrine <sup>90</sup>.

L'insuline, caractérisé par une relativement faible hydrosolubilité, va précipiter avec des ions zinc et ainsi former des microcristaux contenus dans les vésicules de sécrétion. L'insuline et le peptide C sont contenus dans les mêmes vésicules et vont donc être sécrétés de façon équimolaire <sup>72</sup>. Physiologiquement, la sécrétion de l'hormone se fait à plus de 95% sous forme d'insuline, et de seulement 5% sous forme de pro-insuline <sup>72</sup>.

Chaque cellule  $\beta$  du pancréas contient en moyenne chez l'homme 10 000 vésicules de sécrétion. L'exocytose est fortement contrôlée et c'est d'ailleurs cette régulation qui est majoritairement responsable des variations de l'insulinémie, plutôt que celle de la synthèse de l'insuline <sup>72</sup>.

### *1.1.2. La sécrétion de l'insuline*

L'exocytose est un processus complexe qui se déroulent en plusieurs étapes qui sont tout d'abord le transport des vésicules sécrétoires vers la membrane plasmique, puis la fusion des vésicules avec cette même membrane.

La majorité des vésicules de sécrétion se trouvent dans le cytoplasme et sont associées à des microfilaments et des microtubules du cytosquelette. Environ 1% de ces vésicules vont constituer un « pool immédiatement mobilisable » de part leur position dans la cellule. Elles sont en effet déjà accolées à la membrane ce qui les rend « prêtes à fusionner ». Ces vésicules sont ainsi responsables de la première phase de sécrétion d'insuline <sup>72</sup>.

Les autres vésicules vont rejoindre la membrane plasmique par translocation grâce au cytosquelette. Il va alors y avoir un accollement entre ces vésicules et la membrane plasmique. Cet accollement va alors faire intervenir des SNARE (synaptotagmines 1 et 2, et syntaxine sur les vésicules ; syntaxine sur la membrane plasmique), qui sont des molécules-clés du mécanisme de fusion membranaire. En effet, elles vont s'associer pour former un complexe très stable qui permettra le rapprochement puis la fusion des deux

bicouches lipidiques. Cette association nécessite en plus l'intervention d'une protéine Rab (Rab3). Cependant, la vésicule ne sera apte à fusionner qu'après être devenue « compétente » vis-à-vis de la membrane plasmique. Cette étape, dépendante de l'adénosine triphosphate (ATP), se produit lors de la stimulation de l'exocytose <sup>27</sup>. La fusion proprement dite fait intervenir deux protéines qui sont la NSF (*N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein*) et la synaptotagmine, protéine qui possède deux sites de liaison du calcium. Dans la cellule activée, il y a une augmentation de la conductance du calcium et celle-ci va alors induire l'activation de la synaptotagmine, qui se lierait ensuite à la protéine NSF <sup>72</sup>. C'est la formation de ce complexe qui permettrait la fusion des deux bicouches lipidiques. Ce phénomène est sous le contrôle d'une protéine régulatrice, Go, qui empêcherait l'exocytose quand la cellule  $\beta$  n'est pas stimulée. L'augmentation du calcium intracellulaire en réponse à une stimulation inactiverait Go <sup>72</sup>.

Comme pour la synthèse d'insuline, sa sécrétion est fortement contrôlée. Etant donné que la cellule  $\beta$  possède une grande capacité de stockage de l'insuline, sa libération dans la circulation générale résulte essentiellement d'une activation de l'excrétion plutôt que d'une amplification de la synthèse hormonale. De plus, excepté le glucose ou certaines hormones, les stimuli responsables de la sécrétion n'ont pas d'influence sur la synthèse.

La régulation de la sécrétion de l'insuline est complexe et fait intervenir de nombreux partenaires. Les agents stimulants de la sécrétion d'insuline peuvent être classés en 3 groupes :

- les stimuli primaires ou déclencheurs : ils se caractérisent par le fait qu'ils sont capables de déclencher à eux seuls la sécrétion d'insuline. Cette catégorie comprend en premier lieu le glucose, mais aussi la leucine, le mannose, le glycéraldéhyde, les sulfonurées et les glinides. Cependant, le glucose reste le seul véritable agent de cette catégorie car il agit dans des conditions physiologiques, contrairement aux autres agents qui nécessitent des doses bien plus élevées pour avoir un effet.

- les stimuli secondaires ou potentialisateurs ou amplificateurs : ils se caractérisent par le fait qu'ils agissent uniquement en présence d'un stimulus primaire (glucose principalement), dont l'effet (c'est à dire la sécrétion d'insuline) va alors être amplifié. Cette catégorie comprend tous les agents stimulants physiologiques, tels que les substrats énergétiques, les hormones digestives, l'acétylcholine, ainsi que la plupart des agents antidiabétiques (autres que sulfonurées et glinides).

- les agents atténuateurs qui se caractérisent par leur capacité à diminuer l'intensité de la réponse sécrétoire au glucose. On trouve dans ce groupe les neuromédiateurs libérés par les terminaisons nerveuses sympathiques de l'îlot (comme la noradrénaline) mais aussi des hormones qui agissent par voie endocrine ou paracrine (comme la somatostatine).

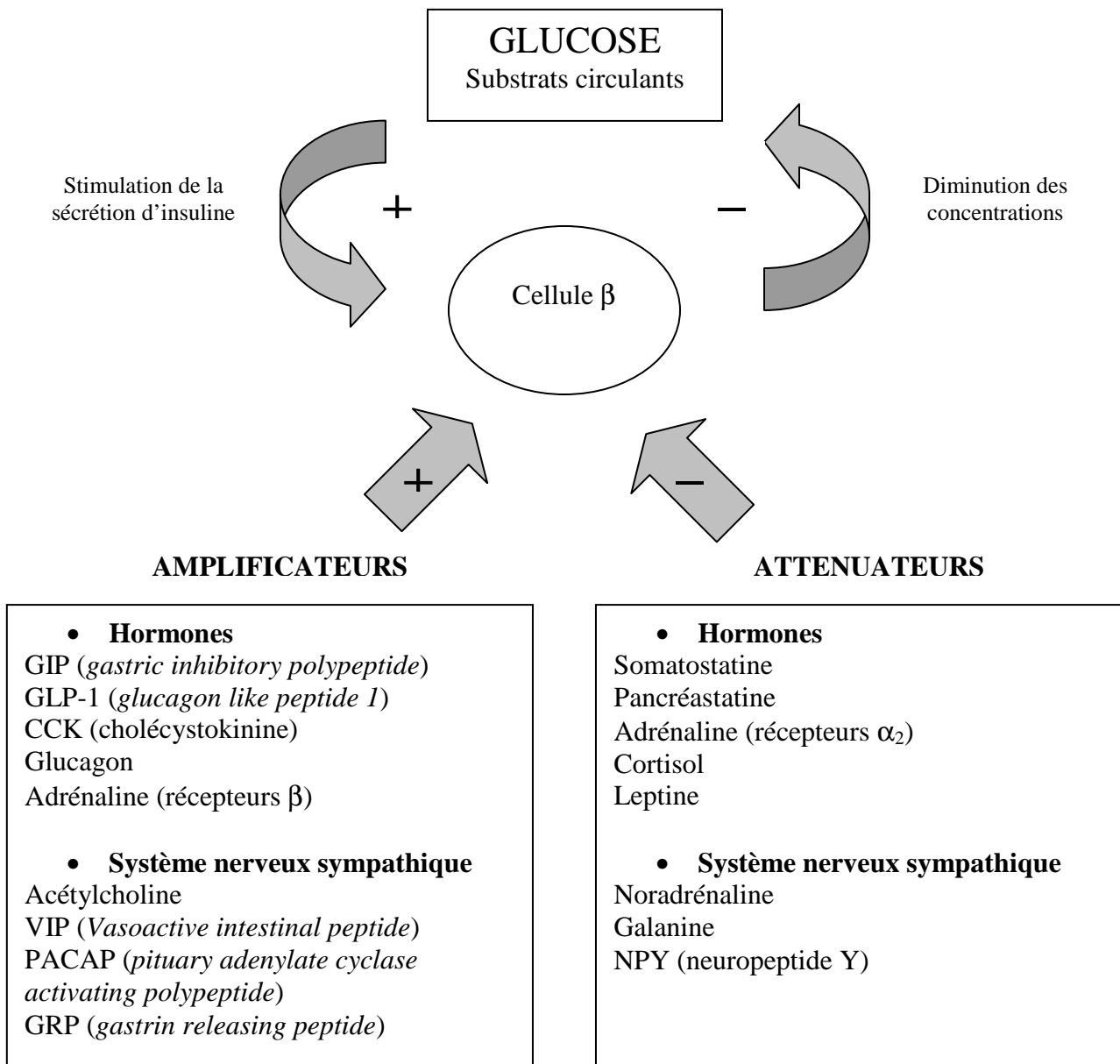
En somme, la sécrétion d'insuline peut être schématisée en une « boucle élémentaire » : les substrats circulants (exemple, le glucose) vont stimuler la sécrétion d'insuline, qui, en retour, va diminuer leurs concentrations. A cela viennent s'ajouter des agents modulateurs qui vont soit amplifier, soit atténuer la réponse sécrétoire à ces substrats (**figure 10**). L'importance du rôle du glucose dans cette régulation permet à l'organisme de se protéger contre une hypoglycémie : en effet, aucun agent ne peut stimuler la sécrétion d'insuline si la glycémie est déjà basse.

Le glucose induit donc la sécrétion d'insuline. Il pénètre tout d'abord dans la cellule  $\beta$  à l'aide d'un transporteur spécifique, le GLUT2 (*glucose transporter*), puis est phosphorylé en glucose-6-phosphate en théorie par 2 enzymes : une hexokinase à haute affinité et une glucokinase à basse affinité. Cependant, l'activité de l'hexokinase, en subissant une forte inhibition par le glucose-6-phosphate, est très faible dans la cellule  $\beta$ , contrairement à celle de la glucokinase<sup>73</sup>. Le glucose-6-phosphate alors obtenu est utilisé en grande majorité par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative. Ce métabolisme est à l'origine notamment d'ATP, ce qui va conduire à l'inactivation des canaux  $K^+$ /ATP. Celle-ci va alors entraîner une dépolarisation membranaire et donc une ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Il y a donc une augmentation massive de calcium intracytosolique, qui comme cela a été vu précédemment, va induire l'exocytose des vésicules contenant l'insuline<sup>43</sup>.

## **1.2. Anomalies : l'insulinopénie**

L'insulinopénie se caractérise par un défaut d'insuline circulante. Cette déficience peut résulter d'un défaut de synthèse *de novo* ou d'excrétion (le stock d'insuline étant considérable).

Dans un premier temps, un défaut de sécrétion insulinaire est responsable de l'augmentation progressive de la glycémie. Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de cette insulinopénie (**figure 11**).



**Figure 10** : « Boucle élémentaire » de la régulation de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  (d'après <sup>72</sup>).

### 1.2.1. Anomalies de synthèse et de sécrétion de l'insuline

- Synthèse, trafic et exocytose de l'insuline

Certaines mutations sont à l'origine de l'inhibition des facteurs de régulation de la transcription du gène codant pour l'insuline et entraînent par conséquent l'apparition d'un diabète sucré monogénique de type MODY (*Mature Onset Diabetes of the Young*)<sup>97</sup>.

Dans d'autres situations, on observe une augmentation de la fraction de pro-insuline sécrétée<sup>94</sup>. Les mécanismes conduisant à cette augmentation ne sont pas encore élucidés mais il semblerait qu'elle résulte d'un défaut dans la conversion de la pro-insuline en insuline (conversion possible grâce aux convertases PC2 et PC3).

Concernant le transport et le relargage de l'insuline, il semblerait que des altérations des facteurs impliqués dans ces étapes soient possibles. En effet, des études d'expression d'ARNm et des protéines responsables des étapes du trafic et de l'exocytose de l'insuline ont mis en évidence leur importante réduction dans des îlots de patients atteints de diabète de type 2. Les altérations de ces facteurs pourraient se traduire par des changements de leur expression ou par des événements post-traductionnels (altération de la conformation)<sup>97</sup>.

- Inhibition de sécrétion :

Une diminution de la synthèse insulinaire peut être la conséquence directe ou indirecte des effets métaboliques de l'excès de sécrétion hormonale.

Les catécholamines sont capables d'inhiber l'insulinosécrétion par activation des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques. Elles agissent cependant sur d'autres niveaux, notamment au niveau du foie où elles stimulent la glycogénolyse, au niveau des muscles où elles favorisent la glycogénolyse et la lipolyse et au niveau cellulaire où elles inhibent l'action de l'insuline sur la translocation des transporteurs du glucose entravant ainsi son transport. Un excès de catécholamines peut donc entraîner une hyperglycémie, qui n'est cependant pas synonyme de diabète puisque seul un faible pourcentage de personnes atteintes par un phéochromocytome présente un diabète clinique<sup>76</sup>.

La somatostatine est une hormone synthétisée par les cellules  $\gamma$  des îlots pancréatiques. Elle inhibe la sécrétion d'insuline mais aussi de glucagon et d'hormone de croissance. Sa sécrétion est stimulée par les facteurs favorisant l'insulinosécrétion (hyperglycémie, peptides gastro-intestinaux). Le somatostatinoïde est une prolifération tumorale bénigne ou maligne

constituée en majorité de cellules D. Rarissime, il est associé à un diabète lorsque la tumeur est d'origine pancréatique <sup>76</sup>.

De même, une inhibition pharmacologique de la sécrétion insulinaire est décrite. De nombreux diurétiques sont capables d'inhiber la sécrétion d'insuline par un effet direct sur la cellule  $\beta$ . On peut citer le diazoxide (qui ouvre les canaux potassiques ATP dépendants de la cellule  $\beta$ ) ou les diurétiques thiazidiques (par déplétion potassique). Le rôle des inhibiteurs calciques est plus discuté. Le diphénylhydantoïne ou phénytoïne a un effet diabétogène modéré. La L-asparaginase diminue la sécrétion d'insuline par toxicité directe sur les cellules  $\beta$ . Enfin, la ciclosporine inhibe la sécrétion insulinaire induite par le glucose et détériore les cellules  $\beta$  pancréatiques <sup>76</sup>.

- Anomalies de la pulsatilité

Chez l'homme, l'insuline est sécrétée de manière pulsatile, toutes les 12-13 minutes <sup>67</sup>.

Chez des patients atteints de diabète de type 2, il a été observé des altérations (notamment une irrégularité) de ces oscillations. La recherche de ces anomalies chez des patients pré-diabétiques s'est révélée positive ce qui permet de dire que la disparition des oscillations est un phénomène précoce dans le développement de la maladie <sup>86</sup>.

- Anergie des cellules  $\beta$

Un défaut d'expression ou une mutation du transporteur membranaire du glucose (GLUT2) entraîne une absence de réponse (c'est à dire de sécrétion insulinaire) aux variations de la glycémie.

### *1.2.2. Destruction des îlots pancréatiques endocrines*

- Gluko- et lipotoxicité

Les cellules  $\beta$  sont très sensibles aux concentrations de glucose et de lipides circulants. La fonction physiologique de ces cellules requiert des concentrations précises. Toute variation peut alors entraîner des effets néfastes. Des concentrations élevées de glucose et d'acides gras non estérifiés de manière chronique peuvent entraîner le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  à l'origine des concepts respectifs de gluco- et lipotoxicité <sup>97</sup>.

La glucotoxicité se traduit par une perte de la fonction insulinosécrétoire en réponse au glucose et une chute du contenu en insuline des cellules  $\beta$  (par altération de l'expression de l'insuline). Ce dysfonctionnement est multifactoriel <sup>97</sup>. Suite à l'observation de modifications transcriptionnelles en réponse à une surexposition des cellules  $\beta$  au glucose, l'hypothèse d'une perte de différenciation a été proposée, due à l'inhibition de l'expression de gènes liés à la fonction métabolique et insulino-sécrétoire des cellules  $\beta$  (gènes codant pour l'insuline, les enzymes clés de la glycolyse, de la lipolyse et de l'oxydation des lipides) <sup>97</sup>. La glucotoxicité se traduirait également par un stress du réticulum endoplasmique <sup>97</sup>.

Les cellules  $\beta$  sont capables de se régénérer mais il semblerait qu'avec l'âge, cette capacité diminue <sup>97</sup>. Parallèlement, la sensibilité de celles-ci à la glucotoxicité tend à augmenter au cours du temps <sup>97</sup>. Il résulterait alors de l'addition de ces deux phénomènes une augmentation de l'apoptose, par induction de l'expression de l'interleukine  $1\beta$ , de *Fas* et des caspases 3 et 8 <sup>97</sup>. Il serait alors possible d'observer une diminution de la masse des îlots à cause du déséquilibre entre régénération et apoptose.

- Mort cellulaire induite par les fibrilles

*In vitro*, les fibrilles formées à partir d'IAPP synthétique ou d'autres protéines amyloïdogéniques ont des propriétés toxiques pour les îlots pancréatiques et les autres cellules, mais par un mécanisme encore inconnu <sup>53</sup>. L'hypothèse d'une insertion de fibrilles dans la bicouche lipidique ou des changements dans l'activité de la membrane cellulaire qui aboutiraient à l'apoptose des cellules a alors été proposée <sup>81,108</sup>.

Cependant, des études sur des souris transgéniques ont montré qu'à court terme (de l'ordre de 3 jours), le degré de toxicité des fibrilles est minime. Il semblerait donc que, plutôt que de provoquer immédiatement la mort cellulaire, de petites accumulations de fibrilles affecteraient la fonction cellulaire. En effet, les membranes des cellules  $\beta$ , adjacentes aux dépôts biosynthétiques *in vivo* et *in vitro*, sont visiblement perturbées (présence d'invaginations caractéristiques), entraînant des altérations du cycle normal des protéines membranaires et donc du processus normal de stimulation/sécrétion des cellules  $\beta$  <sup>16</sup>.

Néanmoins, les effets inhibiteurs de l'IAPP sur la sécrétion d'insuline ont été directement obtenus avec des concentrations nettement supérieures (environ 90 fois chez l'homme) aux concentrations circulantes physiologiques <sup>12</sup>. Il en résulte que l'IAPP d'origine circulatoire n'a probablement aucun rôle significatif sur le contrôle de la sécrétion insulinaire.

En revanche, les concentrations tissulaires locales en IAPP seraient suffisantes pour participer à la régulation de l'insulinémie <sup>36</sup>.

En outre, l'inhibition de l'expression de l'IAPP par différents composés, comme le CGRP <sub>8-37</sub> (acides  $\alpha$ -aminés 8 à 37) ou l'IAPP <sub>8-37</sub>, induit une augmentation de la sécrétion d'insuline *in vitro* et *in vivo* <sup>36</sup>.

Afin de mieux comprendre, des modèles animaux (souris) ont été créés, soit surexprimant l'IAPP <sup>1</sup>, soit réprimant totalement son expression <sup>35</sup>. Ces études ont alors montré que l'IAPP était un inhibiteur physiologique de la sécrétion d'insuline après stimulation par le glucose, chez les rongeurs. Le mécanisme précis de cette inhibition n'est malheureusement pas encore élucidé mais un mécanisme autocrine/paracrine apparaît être le plus probable <sup>36</sup>.

En revanche, on ne sait pas si l'association des fibrilles avec les membranes est une cause ou une conséquence du dysfonctionnement des cellules  $\beta$  dans le diabète sucré.

- Autres situations de lyse cellulaire :

Le risque de diabète insulino-dépendant apparaît lorsque 80% du pancréas a été retiré (pancréatectomie partielle). Cette observation pourrait alors être extrapolée à toute situation de lyse cellulaire à l'origine d'un diabète <sup>76</sup>.

De nombreuses affections peuvent entraîner une destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques, même si les îlots de Langerhans ont tendance à résister longtemps à la destruction <sup>76</sup>.

Ainsi, tout phénomène inflammatoire (pancréatite, insulinite) ou tumoral atteignant le pancréas peut à terme être responsable de l'apparition d'un diabète par lyse cellulaire (apoptose, nécrose).

Certaines affections entraînent plus spécifiquement un diabète secondaire. L'hémochromatose est une affection génétique caractérisée par une augmentation du fer circulant et du coefficient de saturation de la transferrine. Cette surcharge en fer va entraîner une réduction de sécrétion d'insuline par réduction progressive de la fonction  $\beta$ -insulaire puis par destruction des cellules  $\beta$ . Ces anomalies seraient dues à la cytotoxicité d'agents oxydants (tels que les radicaux libres hydroxyyles) dont la production est catalysée par le fer intracellulaire qui intéresse exclusivement les cellules  $\beta$  <sup>76</sup>. La mucoviscidose entraîne une fibrose en bande du pancréas. L'obstruction des acini ainsi induite va générer une désorganisation et une rupture de l'architecture de l'organe. Les îlots, d'abord intacts, finissent par être atteints et la destruction des cellules  $\beta$  est alors observée. Même si

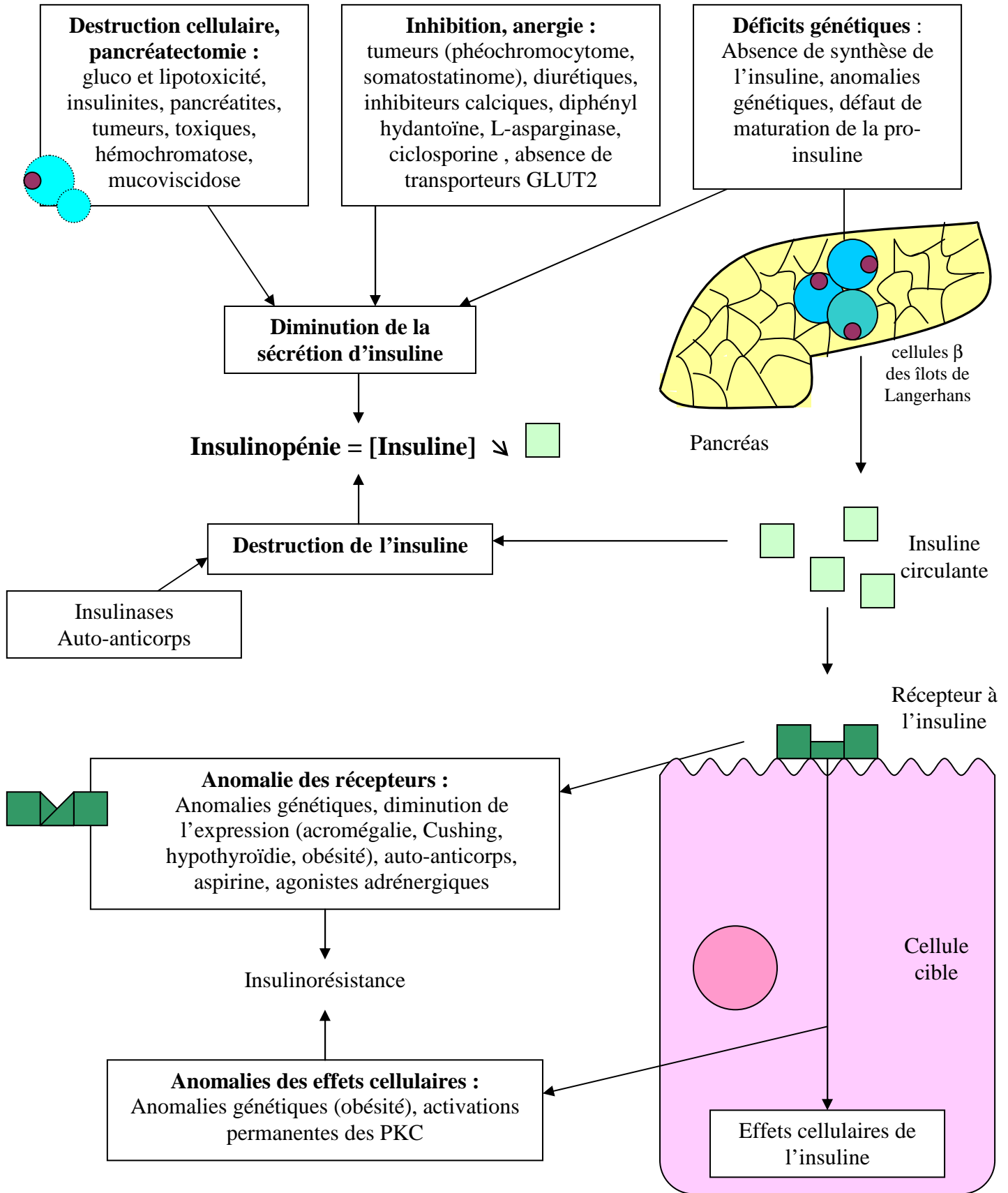


l'insulinopénie est constante et progressive, toutes les fonctions du pancréas endocrine sont atteintes <sup>76</sup>.

Enfin, certaines drogues sont capables de détruire les cellules  $\beta$ . On peut citer la streptozothocine, l'alloxane et le vacor, qui inhibent la synthèse de pro-insuline par rupture des chaînes d'ADN dans les cellules  $\beta$  <sup>76</sup>.

### *1.2.3. Destruction de l'insuline*

Une diminution de la concentration d'insuline métaboliquement active peut être due à sa destruction. Celle-ci résulte d'une augmentation de sa dégradation, soit par activation des insulinasés <sup>13</sup> qui entraînent la dissociation des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  par réduction des ponts disulfures, soit par la présence d'anticorps anti-insuline, qui ont été mis en évidence chez des patients n'ayant jamais reçu d'insuline exogène <sup>13</sup>.



**Figure 11 :** Représentation schématique de l'étiopathogénie du diabète sucré (d'après <sup>76,103</sup>)

## 2. Effets périphériques de l'insuline

Presque tous les tissus sont sensibles à l'insuline, mais trois d'entre eux sont plus particulièrement importants de part leurs rôles dans le stockage de l'énergie sous forme de glucides ou de lipides : le foie, les muscles et le tissu adipeux <sup>69</sup>.

### 2.1. Mécanisme d'action de l'insuline (figure 12)

L'insuline se combine à son récepteur, constitué de 4 peptides glycosylés reliés par des ponts disulfures formant ainsi une glycoprotéine de 400 kDa <sup>92</sup>, ce qui entraîne l'activation du domaine tyrosine kinase et conduit ainsi à son autophosphorylation sur des résidus tyrosines. D'autres protéines substrats, essentiellement cytosoliques, recrutées par phosphorylation des résidus tyrosine, telles que les protéines IRS (*Insulin Receptor Substrate*), interviennent dans la transmission du message insulinique en recrutant à leur tour des protéines effectrices <sup>4</sup>:

- la phosphatidyl-inositol-3 kinase (PI3K) qui va phosphoryler des lipides membranaires, ces derniers activent une kinase plus distale, la phosphatidyl-inositol-dépendant kinase 1 (PKD 1) qui à son tour va activer d'autres kinases : les protéines kinases C (PKC) et la protéine kinase B (PKB) <sup>31</sup>.
- les protéines Dockers Grb2 et SOS qui interagissent avec la protéine G monomérique ras à l'origine de l'activation de la cascade de la MAPKinase.
- des protéines phosphatases
- des isoenzymes  $\delta$  et  $\gamma$  des phospholipases C (PLC), directement,
- des tyrosines kinases cytosoliques (Shc) qui indirectement activent les isoenzymes  $\gamma$  des PLC par phosphorylation des résidus tyrosyl, les PLC en hydrolysant les Phosphatidyl-Inositol Diphosphates (PIP<sub>2</sub>) en Di Acyl Glycérol (DAG) et en Inositol Triphosphates (IP<sub>3</sub>) qui promeut l'ouverture des canaux calciques réticulaires, assurent l'activation des principales isoenzymes PKC.

En outre, les domaines Tyr kinases des chaînes  $\beta$  du récepteur à l'insuline phosphorylent les résidus tyrosyles de différentes enzymes ce qui conduit à :

- l'inactivation des adénylate cyclases et la diminution de la production d'AMPc
- l'activation des phosphodiésterases qui hydrolysent l'AMPc en AMP
- l'activation directe des isoenzymes  $\gamma$  des PLC.

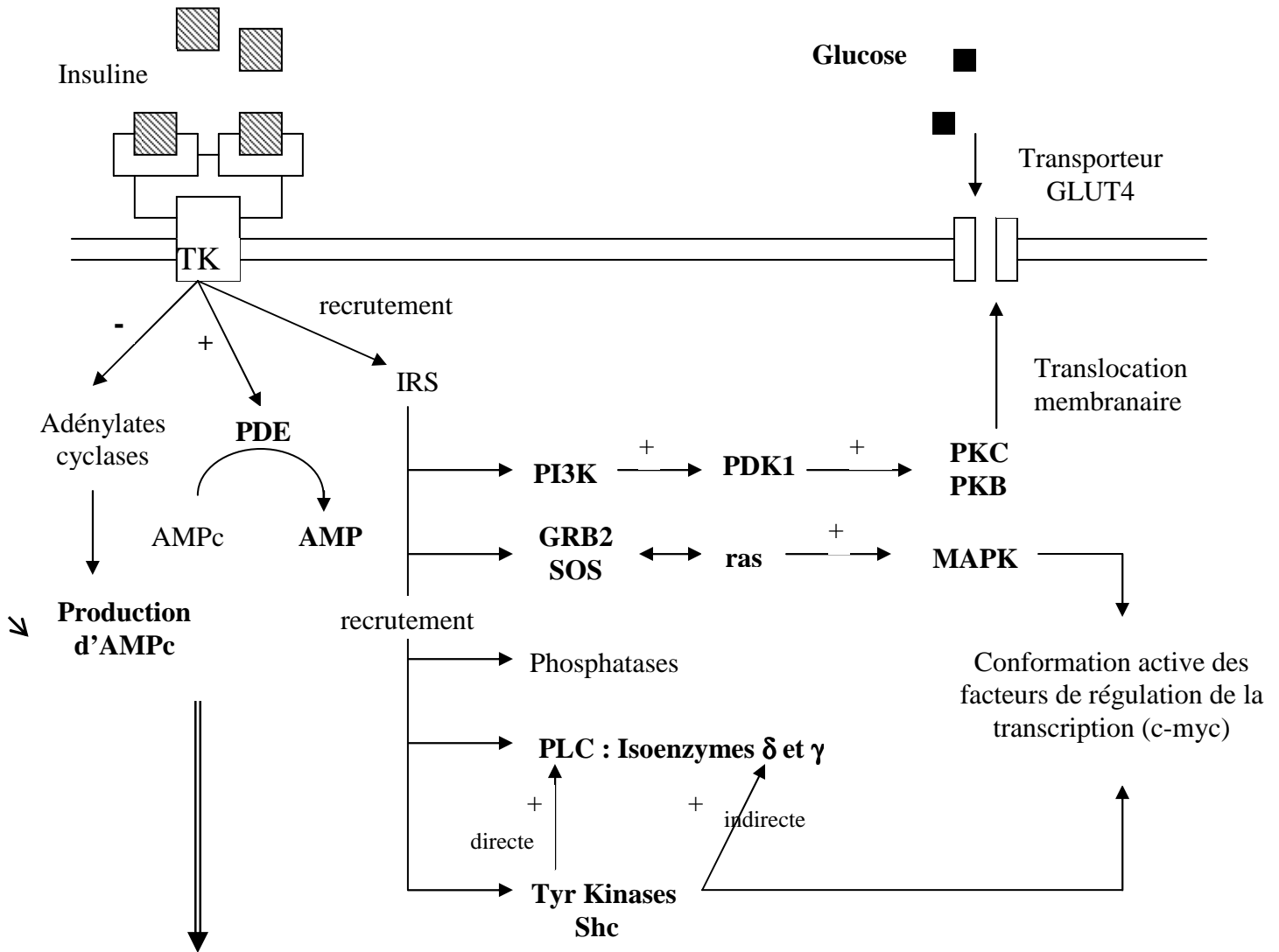
La diminution de la concentration cytoplasmique de l'AMPc engendre une diminution de l'activité des PKAs (Protein Kinases AMPc dépendantes) responsables de la phosphorylation des résidus Ser/Thr d'enzymes impliquées dans le métabolisme du glycogène (Glycogène synthase, Phosphorylase Kinase). L'absence de ces réactions spécifiques de phosphorylation favorise l'activation de la glycogène synthase impliquée dans la glycogénogenèse et l'inactivation de la phosphorylase kinase et indirectement de la glycogène phosphorylase impliquée dans la glycogénolyse. Ces effets sont renforcés grâce à l'action des protéines phosphatases responsables de l'hydrolyse des phosphoesters déjà formés impliquant des résidus Ser/Thr et par l'action de la PKB qui phosphoryle et active une enzyme spécifique de la glycogène synthétase, la Glycogène Synthase Kinase. Cette dernière, en phosphorylant des résidus Ser/Thr sur des positions spécifiques de la glycogène synthase, contribue très fortement à l'activation de cette enzyme clef de la glycogénogenèse. Ainsi le signal insulinique favorise la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène en stimulant la glycogénogenèse et en réprimant simultanément la glycogénolyse.

La pénétration du glucose d'origine sanguine dans les adipocytes et les cellules musculaires s'effectue grâce à l'intermédiaire du transporteur GLUT4 spécifique de ces 2 tissus cibles. En absence d'insuline, ce transporteur dont certains résidus Ser/Thr sont phosphorylés par les PKC ou les PKA est stocké au sein des vésicules intracellulaires. En présence d'insuline, GLUT4 est principalement sous forme déphosphorylée grâce à l'action des protéines phosphatases et subit une translocation membranaire régulée par l'action des PKB et PKC sur les protéines du cytosquelette. Cependant, la reconnaissance mutuelle entre ces vésicules et la membrane plasmique est nécessaire et demande un signal d'activation spécifique de l'insuline, qui ne fait pas intervenir les protéines substrats classiques.

Enfin, le déclenchement de la cascade de la MAP kinase par l'intermédiaire de ras ou des PKC et l'activation des Tyr Kinases Shc conduisent à la phosphorylation et à l'acquisition d'une conformation active de différents facteurs de régulation de la transcription impliquée dans la multiplication cellulaire (c-myc).

## **2.2. Anomalies : l'insulinorésistance**

L'insulinorésistance est définie comme un état de diminution de l'insulinosensibilité (réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline) en présence d'une concentration normale de celle-ci, ou comme une réponse normale malgré une insulinémie élevée (**figure 11**).



## Activation de la glycogénolyse & Inactivation de la glycogénolyse

### Légende :

AMP: Adénosine Monophosphate  
 AMPc: Adénosine Monophosphate cyclique  
 IRS : Insulin Receptor Substrate  
 GLUT4: sous-type 4 de transporteur du glucose  
 MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase  
 PDE: Phosphodiesterase  
 PDK1: Phosphatidyl Dépendant Kinase 1  
 PI3K : Phosphatidyl-Inositol 3 Kinase

PKB: Protéine Kinase B  
 PKC: Protéine Kinase C  
 PLC: Phospholipase C  
 Shc: Tyrosines kinases cytosoliques  
 TK : Tyrosine Kinase

↔ : Interaction physique  
 + : Activation  
 - : Inactivation

**Figure 12** : Schématisation du mécanisme d'action cellulaire de l'insuline

Le syndrome d'insulinorésistance (également appelé syndrome métabolique) se traduit de manière biologique par une hyperinsulinémie et une altération de la tolérance au glucose. Cette altération peut être de type intolérance au glucose ou évoluer vers un diabète de type 2 quand les capacités sécrétoires des cellules  $\beta$  du pancréas sont dépassées <sup>4</sup>.

La résistance cellulaire à l'insuline peut toucher chacune des étapes se déroulant dans la cellule, allant donc du récepteur lui-même ou de l'insuline elle-même jusqu'aux étapes les plus distales.

On a tout d'abord recherché des altérations d'origine génétique chez les sujets atteints de diabète de type 2 ou d'obésité. Des mutations ayant un effet délétère important demeurent exceptionnelles et les anomalies génétiques observées concernent surtout les voies de la transduction du signal insulinique (mutations des chaînes  $\alpha$  du récepteur, diminution de son expression génique par obtention d'une protéine aberrante, anomalies des TyrKinases Shc, des IRS ou des protéines dockers (Grb2, SOS), mutations des enzymes cibles (glycogène synthase et GLUT4 dans les adipocytes), la plupart des ces altérations génétiques étant associées avec une situation d'obésité <sup>4</sup>. Ces variants présentent isolément une légère diminution d'efficacité qui n'altèrent que de manière discrète la transmission du signal. En revanche, l'association d'au moins deux variants est susceptible d'amplifier les effets propres à chacun par un phénomène d'épistasie (phénomène d'interaction génique qui s'établit chaque fois que 2 gènes ou plus codent des enzymes qui catalysent différentes étapes de la même voie de biosynthèse), à l'origine alors d'une insulinorésistance importante <sup>4</sup>.

Un autre niveau d'insulinorésistance est dû à des voies inhibitrices présentes dans la cellule. Celles-ci vont alors altérer le fonctionnement du récepteur à l'insuline, des protéines IRS ou d'autres acteurs de la transmission du message, par phosphorylation spécifique de certains résidus sérine ou thréonine par les PKC aux dépens de phosphorylations activatrices des résidus Tyrosyles. L'activation chronique des PKC semble résulter d'une hyperinsulinémie chronique, d'une hyperglycémie ou d'une hyperlipidémie (excès d'acides gras non estérifiés circulants) observées lors d'acromégalie ou de syndrome de Cushing et conduit à une insulinorésistance (diminution de l'insulinosensibilité).

De même, le TNF $\alpha$  de façon paracrine/autocrine engendre une stimulation permanente de la PKC à l'origine d'une phosphorylation des résidus Ser du récepteur à l'insuline et des IRS1 des adipocytes. Les effets intracellulaires de l'insuline, notamment l'utilisation des lipides, sont donc déprimés ce qui aboutit à une libération accrue des acides gras non

estérifiés (AGNE) dans la circulation sanguine. Cette augmentation de la lipidémie va, à son tour, contribuer à l'installation d'une insulino-résistance dans l'ensemble des tissus cibles de l'insuline (foie, muscles, tissu adipeux) <sup>82</sup>.

Des anomalies des récepteurs à l'insuline peuvent être à l'origine d'une insulino-résistance. L'analyse des récepteurs à l'insuline sur les monocytes au cours de l'acromégalie montre une diminution de la concentration de ces récepteurs et une augmentation de leur affinité. La GH pourrait diminuer l'action de l'insuline en aval du récepteur, entraînant ainsi une diminution de la concentration des récepteurs <sup>76</sup>. L'excès de glucocorticoïdes (syndrome de Cushing endogène ou iatrogène) est responsable d'une insulino-résistance par diminution de la liaison de l'insuline à son récepteur, mais aussi d'une augmentation de la production hépatique de glucose, de la réduction du transport du glucose, de l'augmentation de la glucagonémie et de l'altération à long terme des îlots <sup>76</sup>.

L'aspirine inhibe la synthèse de prostaglandines ce qui entraîne une hyperglycémie <sup>76</sup>. Les stéroïdes augmentent l'insulino-résistance en diminuant la tolérance au glucose sans pour autant altérer la sécrétion d'insuline <sup>76</sup>. Enfin, les îlots pancréatiques contiennent des récepteurs  $\alpha_2$  et  $\beta_2$  adrénergiques. La stimulation des  $\alpha_2$  inhibe la synthèse d'insuline tandis que la stimulation des  $\beta_2$  l'augmente <sup>76</sup>.

Le syndrome d'insulino-résistance est donc caractérisé par une interconnexion métabolique tissulaire très étroite entre les principaux tissus cibles (tissu adipeux, foie, muscles) et le pancréas endocrine. Les altérations métaboliques de l'un des tissus se répercutent par des altérations majeures aux niveaux des autres avec une importance considérable des flux de substrats énergétiques réciproques. En effet, la répartition de ces substrats entre les différents tissus cibles de l'insuline conditionne l'apparition ou non d'insulino-résistance.

L'insulinosécrétion est étroitement liée à l'insulinosensibilité. En effet, des études ont montré qu'en présence d'une insulino-résistance expérimentale, la sécrétion d'insuline augmente tandis que la glycémie baisse. Inversement, lors d'insulinosensibilisation expérimentale, la sécrétion d'insuline diminue tandis que la glycémie augmente. Il y a donc une adaptation physiologique <sup>97</sup>.

Cette découverte a remis en question le rôle de l'insulinosécrétion dans la physiopathologie du diabète de type 2. L'insulino-résistance joue un rôle majeur dans le développement du diabète de type 2 mais ne constitue plus le seul élément déclencheur.

Les conséquences d'une insulino-résistance à l'échelle de l'organisme sont l'altération des flux de substrats énergétiques (acides gras, glucose) et la mise en place de boucles d'amplification.

En effet, lors d'hyperlipidémie, s'installe une réelle compétition entre l'utilisation cellulaire des acides gras et du glucose. Notamment, les muscles vont utiliser de façon privilégiée les acides gras par rapport au glucose pour 2 raisons :

- Les acides gras sont estérifiés sous forme de DAG, qui est un effecteur allostérique très puissant des PKC. L'activation allostérique de ces enzymes multispécifiques induit la phosphorylation des résidus Ser/Thr du transporteur GLUT4 et prévient ainsi toute possibilité de translocation membranaire.

- La stimulation permanente des PKC produite par l'hyperlipidémie inhibe les NO synthases. La production diminuée du NO qui est un puissant vasodilatateur est à l'origine d'une diminution de la vascularisation qui compromet l'apport local en insuline et en glucose. Bien que l'intensité de cet effet considéré isolément soit faible, il contribue néanmoins à amplifier une situation d'insulino-résistance en favorisant le développement d'une hyperglycémie (épargne du glucose d'origine sanguine) et en diminuant la sensibilité tissulaire à l'insuline (diminution de la concentration hormonale locale).

Néanmoins, le catabolisme oxydatif des acides gras dans les différents tissus (muscles, foie, pancréas endocrine) n'est pas directement proportionnel et/ou synchrone de l'afflux cellulaire des acides gras ce qui provoque l'estérification au moins temporaire de ces derniers en triglycérides stockés dans des vésicules intracellulaires.

L'accumulation excessive des lipides dans la cellule (stéatose) conduit à une insuffisance fonctionnelle tissulaire renforçant ainsi le phénomène d'insensibilité à l'insuline (perte de l'expression des récepteurs hormonaux, diminution des possibilités de transduction du signal). Cette lipotoxicité observée non seulement dans les hépatocytes et les cellules musculaires mais aussi dans les cellules endocrines du pancréas s'y traduit en plus par la perte d'expression du transporteur GLUT2 et l'installation d'une glucorésistance.



### 3. Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose pancréatique

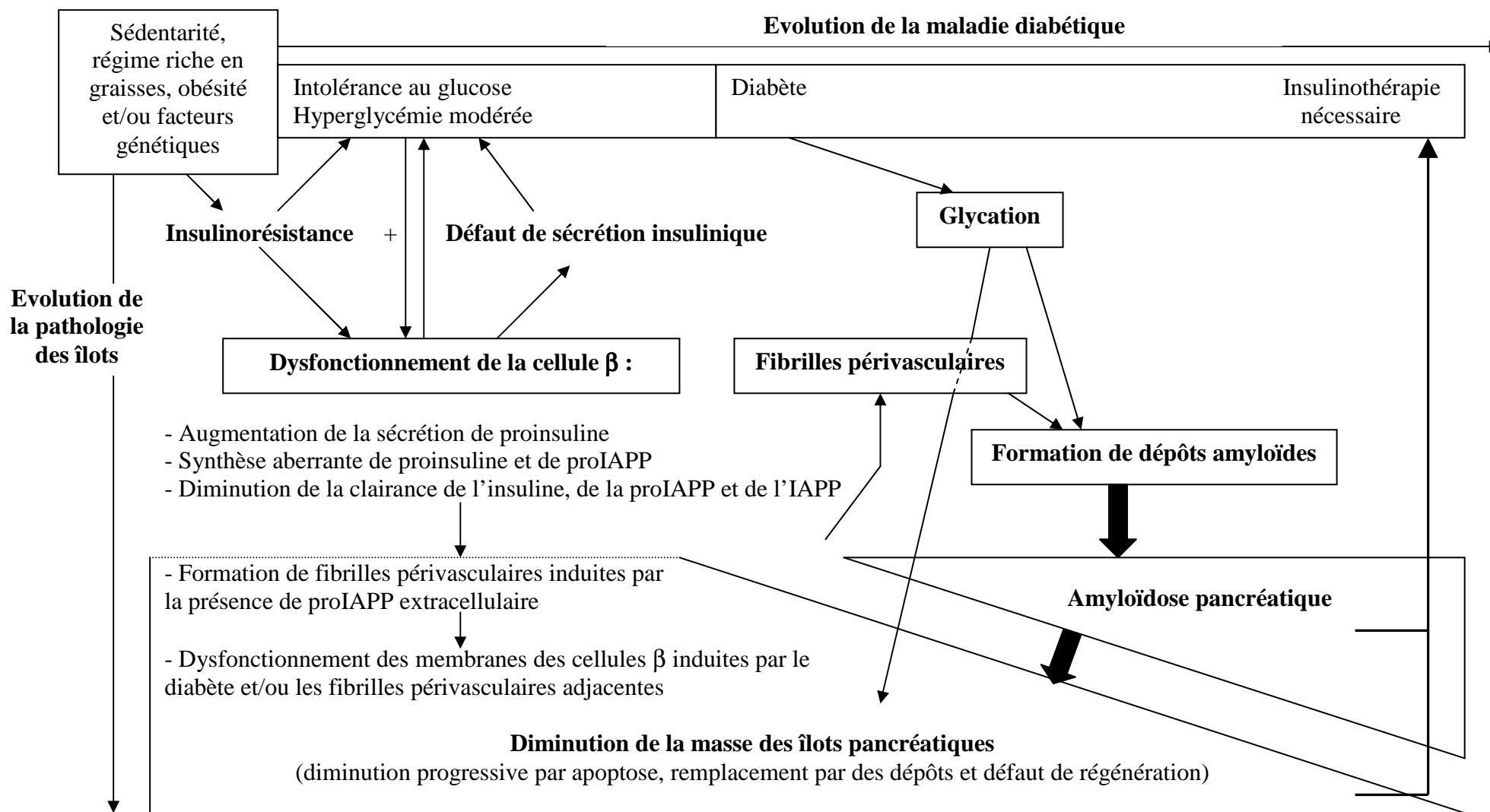
Des dépôts amyloïdes sont retrouvés dans le pancréas d'hommes, de chats et de singes atteints de diabète de type 2. Cependant, cette relation n'est pas exclusive en terme d'incidence et l'étendue des dépôts est très variable. En effet, la prévalence (c'est à dire le nombre d'îlots affectés) est très hétérogène, de moins de 1% à plus de 80%. La relation de causalité entre ces deux entités est donc complexe.

Le chat et le singe ont beaucoup été étudié de par leur ressemblance avec le modèle humain. En effet, pour des raisons éthiques, les études sur l'homme sont difficiles. Ces modèles présentent entre autre l'avantage de posséder un IAPP ayant la séquence indispensable à son amyloïdogénicité, la séquence GAILS. Toutefois, pour des raisons pratiques, des souris transgéniques porteuses du gène de l'IAPP humain ont également été créées<sup>16</sup>.

Ces modèles ont permis de mettre en évidence le rôle du diabète sucré de type 2 dans la formation des dépôts amyloïdes. En effet, l'hyperglycémie et l'insulinorésistance, états pré-diabétiques liés à des facteurs génétiques, à l'obésité ou à un régime riche en graisses, vont générer un dysfonctionnement des cellules  $\beta$ , caractérisé par une glucorésistance et une lipotoxicité. Celui-ci va entraîner des modifications du milieu, une diminution de la clairance de l'IAPP, une synthèse aberrante de pro-hormones et des glycations qui favorisent la formation de fibrilles. Ces fibrilles vont tout d'abord se déposer en région périvasculaire, ce qui va accentuer le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  adjacentes. Ces fibrilles vont ensuite s'organiser en dépôts, qui vont alors progressivement remplacer les cellules  $\beta$  et donc diminuer la masse totale encore fonctionnelle. La sécrétion d'insuline va alors diminuer (insulinopénie) et l'hyperglycémie ainsi progresser vers un diabète clinique<sup>16</sup>.

Cette relation est de plus un véritable cercle vicieux. Le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  accentue l'hyperglycémie. Celle-ci va alors stimuler la production d'IAPP, qui participe à la formation de nouveaux dépôts mais aussi à l'inhibition de la sécrétion d'insuline, ce qui amplifie la situation d'hyperglycémie<sup>16</sup> (**figure 13**).

Les autres composants des dépôts participent également à l'aggravation de l'état pré-diabétique. L'apoE est capable de promouvoir la fibrillogénèse et de stabiliser les fibrilles d'amyloïdes. Le perlécan va, quant à lui, accélérer la formation des fibrilles en les stabilisant et en prévenant leur dégradation. Il semblerait également que le régime alimentaire,



**Figure 13 :** Modèle de schématisation des relations possibles entre l'amyloïdose pancréatique et le diabète de type 2 (d'après <sup>16</sup>)

notamment s'il est riche en graisses, pourrait aussi participer à la formation des fibrilles en modifiant la production de l'apoE<sup>55</sup>.

La comparaison du modèle humain aux modèles animaux suggère que, bien que l'amyloïdose pancréatique et le développement de l'hyperglycémie soient similaires, ils ne sont cependant pas identiques. Tout d'abord, l'étape de dépôts de fibrilles périvasculaires est retrouvée chez des patients atteints de diabète de type 2 depuis de nombreuses années ou au contraire chez des sujets non diabétiques. Chez les animaux, on retrouve plus fréquemment cette étape associée à une intolérance au glucose. Les dépôts amyloïdes, bien qu'apparemment irréversibles, ne sont pas corrélés à la durée de l'hyperglycémie chez l'homme. De plus, un environnement riche en glucose ne provoque pas à lui seul la formation de fibrilles. Enfin, bien qu'une augmentation de la concentration en IAPP circulante joue un rôle important, elle ne constitue pas un facteur causal d'amyloïdose pancréatique que ce soit chez l'homme ou les animaux<sup>16</sup>.

Toutes ces données suggèrent que l'amyloïdose n'est pas un facteur causal d'hyperglycémie chez la plupart des patients atteints de diabète de type 2. Cependant, chez les modèles animaux présentant un diabète de type 2 et des dépôts amyloïdes, il existe une relation entre l'hyperglycémie (et l'intolérance au glucose) et le degré d'amyloïdose.

Les facteurs responsables de l'oligomérisation de l'IAPP, et donc de la formation de fibrilles, dans le diabète de type 2 restent encore obscurs. Il semblerait toutefois que le dysfonctionnement du métabolisme des cellules  $\beta$  et les changements de milieu, spécifiques du diabète de type 2, soient les causes les plus probables. Cela suggérerait donc que l'amyloïdose pancréatique pourrait être ajoutée à la longue liste de complications déjà existante du diabète de type 2, complication qui augmente à la fois la morbidité et la mortalité de cette maladie<sup>16</sup>.

Les dépôts amyloïdes dans les îlots pancréatiques ont été découverts il y a plus d'un siècle. Les mécanismes à l'origine de cette pathologie ne sont cependant pas encore totalement élucidés. Il apparaît donc, à la vue de l'épidémie de diabète sucré de type 2 que l'on risque d'observer de plus en plus fréquemment dans les prochaines années, qu'il devient absolument nécessaire de comprendre en détails la biochimie normale des îlots pancréatiques et ses dysfonctionnements lors d'hyperglycémie. Le rôle du chat dans cette recherche est important puisqu'il représente un modèle spontané assez proche de la pathologie humaine<sup>16</sup>.

**Partie 3 :**  
**Diagnostic et traitement**  
**du diabète sucré,**  
**associé ou non**  
**à l'amyloïdose pancréatique**

## **A) Diagnostic du diabète sucré chez le chat**

Les manifestations cliniques et les examens complémentaires couramment effectués lors de suspicion de diabète sucré ont été évoqués dans la première partie. C'est l'association d'une hyperglycémie (associée éventuellement à une augmentation de la fructosaminémie) et d'une glucosurie qui permet d'établir le diagnostic.

Il existe cependant d'autres examens capables d'affiner ce diagnostic. Le dosage de l'insulinémie basale permet de nous renseigner sur la capacité résiduelle de sécrétion des cellules  $\beta$ . Le test de tolérance au glucose permet lui de typer le diabète.

### **1. Dosage de l'insulinémie**

L'insulinémie se dose aujourd'hui facilement à l'aide de méthodes immunologiques. En revanche, il n'existe pas d'homogénéité des valeurs usuelles, les intervalles de référence dépendant de la méthode utilisée <sup>103</sup>.

Le dosage de l'insuline s'effectue après un repas (90 à 120 minutes après), car l'insulinémie est corrélée à la glycémie. L'interprétation se fait donc en considérant simultanément ces 2 paramètres. En présence de manifestations cliniques, une insulinémie normale ou augmentée marque une sécrétion pancréatique inadaptée, puisqu'elle ne permet pas de lutter contre l'hyperglycémie, ce qui signe un phénomène d'insulinorésistance. Au contraire, une insulinémie diminuée caractérise un diabète insulino-dépendant mais ne donne aucune information quant à la présence ou l'absence d'insulinorésistance concomitante <sup>69,103</sup>.

### **2. Tests de tolérance au glucose**

Le principe de ces tests est de provoquer de manière artificielle une hyperglycémie pour pouvoir ensuite évaluer la capacité de régulation de l'organisme <sup>103</sup>.

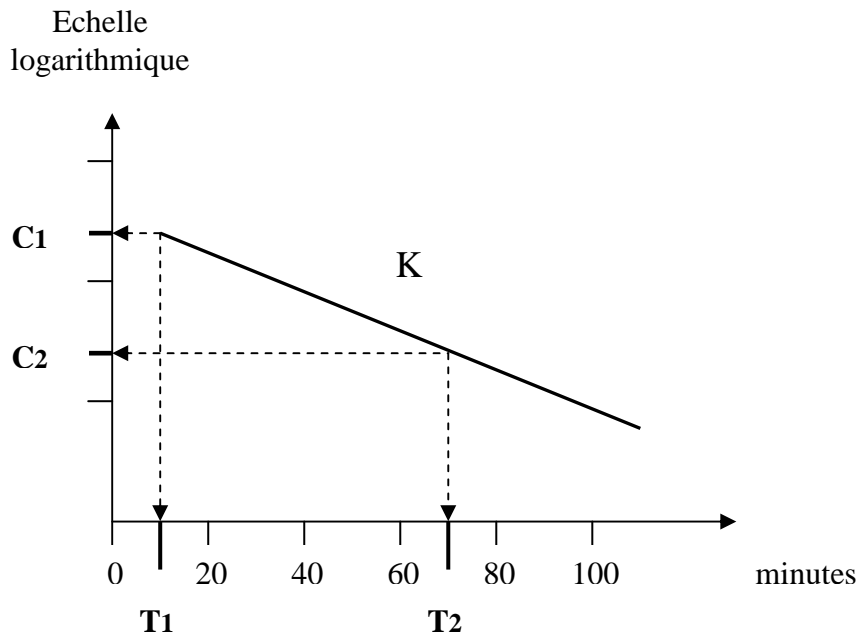
La réalisation de ces tests se fait le plus souvent par l'administration de glucose même si on peut aussi induire une hyperglycémie avec du glucagon (0.5 mg/chat) <sup>60</sup>.

La charge en glucose peut se faire par voie orale (à la dose d'environ 1g/kg), mais ce type d'administration n'est pas à privilégier du fait de l'interférence de la voie digestive <sup>103</sup>. En effet, l'absorption du glucose pourra varier en fonction de l'existence ou non de troubles digestifs tels qu'une malassimilation, des parasitoses intestinales...

La voie veineuse est donc préférée. L'hyperglycémie provoquée par voie veineuse (HGPIV) se déroule en général en injectant une solution de glucose à 30 ou 50% (de 0.5 à 1 g/kg) en une minute, sur un animal à jeun depuis plus de 12 heures, puis en mesurant la glycémie, et si possible l'insulinémie, à 0, 10, 30, 45 et 60 minutes. A partir des valeurs obtenues, l'évolution de la glycémie (et de l'insulinémie) en fonction du temps est analysée et l'on peut aussi déterminer le coefficient d'assimilation glucidique, noté K, en considérant l'évolution linéaire du logarithme décimal de la glycémie en fonction du temps (**figure 14**). Ce paramètre correspond à une diminution de 50% de la glycémie pendant une durée  $\Delta T$  et est donné par la formule suivante :  $K = (\log C_1/C_2) / \Delta T$  avec  $C_2 = 0.5 C_1$ . Chez les carnivores domestiques, K se situe usuellement entre 1.5 et  $3.0 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$  <sup>103</sup>.

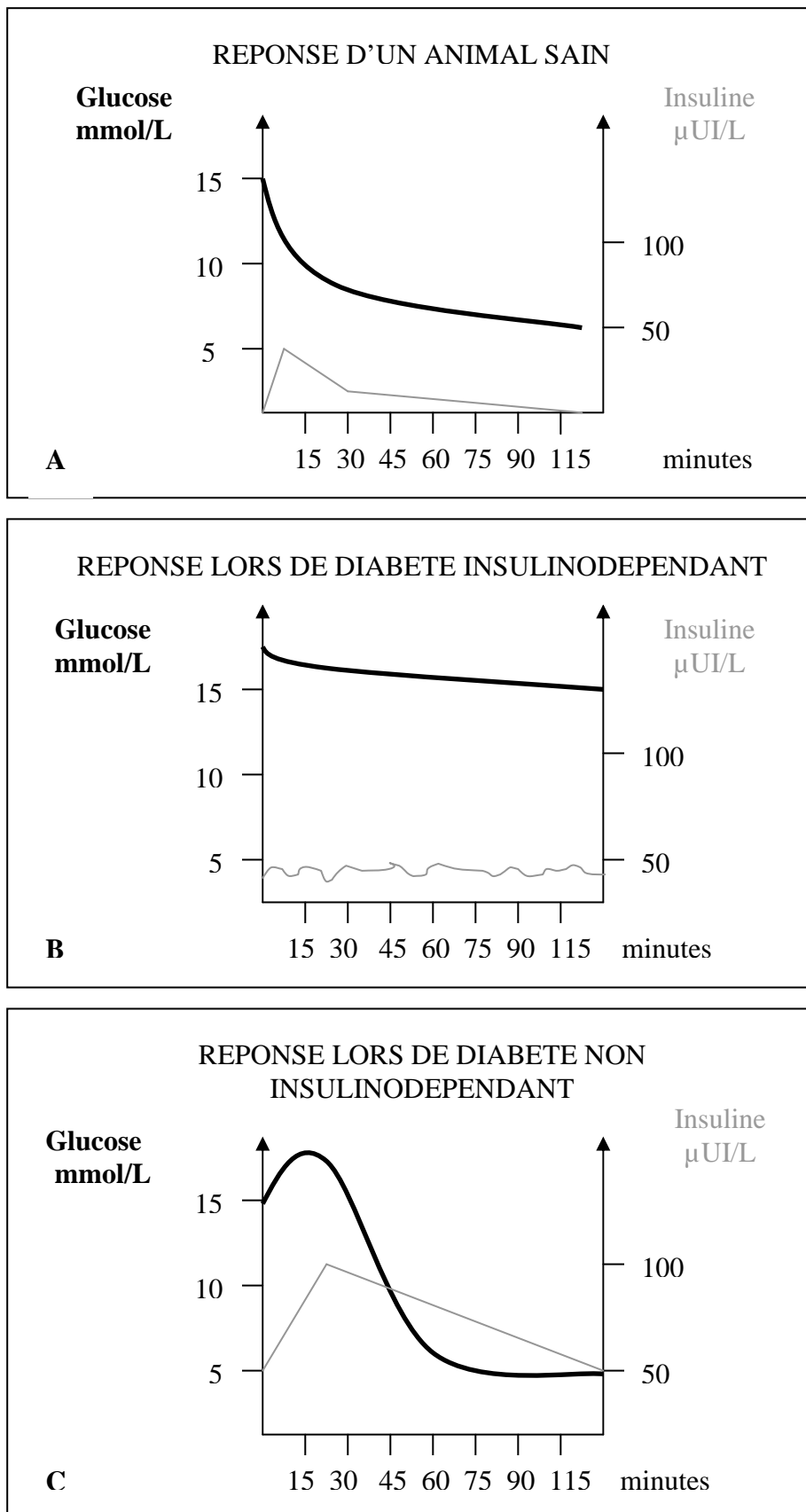
Chez un animal sain, la glycémie diminue de moitié en 40 minutes environ et suit l'évolution de l'insulinémie (**figure 15A**) alors que chez un sujet atteint, les variations de la glycémie sont absentes ou différées en fonction de l'intensité du déficit absolu ou relatif de l'insulinémie <sup>103</sup>.

Avec la glycémie, on peut donc distinguer un animal sain d'un animal diabétique mais pour typer le diabète, la mesure de l'insulinémie est nécessaire. Elle nous permettra de mettre en évidence une insulino-pénie, synonyme de diabète insulino-dépendant (DID) ou insulino-nécessitant (DIN) dans lequel la glycémie augmentée et l'insulinémie diminuée varient très peu (**figure 15B**), ou une hyperinsulinémie, synonyme de diabète non insulino-dépendant (DNID), mais aussi d'évaluer une insulino-résistance tissulaire caractérisée par une réponse différée de la glycémie associée à une insulinémie élevée (**figure 15C**) <sup>103</sup>.



$$\begin{aligned}
 \mathbf{K} &= \log (C_1/C_2) / \Delta T \\
 &= \log 2 / T_2 - T_1 \\
 &= 0.69 / \Delta T \\
 \\
 &\text{avec } C_2 = C_1 / 2 \\
 \\
 \text{Carnivores domestiques sains:} \\
 1.5 \cdot 10^{-2} &< \mathbf{K} < 3.0 \cdot 10^{-2}
 \end{aligned}$$

**Figure 14 :** Détermination du coefficient d'assimilation glucidique K (d'après <sup>103</sup>)



**Figure 15 :** Courbes théoriques lors de test de tolérance au glucose ou test d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (d'après <sup>103</sup>)



## **B) Prise en charge thérapeutique du patient diabétique**

Le patient diabétique a besoin d'une prise en charge thérapeutique adaptée. Le traitement vise à éliminer les signes cliniques liés à l'hyperglycémie et à la glycosurie (c'est à dire notamment la polyurie-polydipsie, la polyphagie) et à prévenir les complications liées au diabète sucré, au traitement ou à la survenue de maladies intercurrentes (de nature inflammatoire, infectieuse, néoplasique ou hormonale).

Les modalités de traitement dépendent essentiellement du statut insulinique mais repose également sur une action diététique (régime adapté associé à un exercice physique).

### **1. Insulinothérapie**

L'insulinothérapie consiste en la substitution de l'insuline manquante par des injections quotidiennes d'insuline exogène dont la quantité est déterminée au préalable en fonction de la glycémie.

Cette quantité risque fort d'être modifiée au cours du temps. En effet, en raison de son administration par voie sous-cutanée, il existe un retard important entre l'injection et l'apparition de l'insuline dans la circulation périphérique, ainsi qu'une différence de diffusion d'une injection à l'autre. La dose d'insuline requise pour un patient donné a donc de fortes chances de fluctuer au cours du traitement <sup>69</sup>.

- **Différents types d'insuline :**

Au départ, une seule insuline, *l'insuline cristallisée*, était disponible. Cependant, elle était caractérisée par son absorption rapide et donc une courte durée d'action ce qui a poussé les chercheurs à développer des formes galéniques pour allonger cette durée d'action. Cela a été possible par l'ajout d'une protéine basique (comme la protamine) ou un métal lourd (tel que le zinc) qui, en retardant l'absorption, a permis d'allonger la durée d'action. On a ainsi obtenu *l'insuline à protamine* (isophane ou NPH) et *l'insuline-protamine-zinc* (PZI) <sup>69</sup>. *L'insuline cristallisée* (exemple : Actrapid N.D., insuline humaine) garde néanmoins une utilisation en clinique, notamment dans un cadre hospitalier (intervention chirurgicale ou gestion d'une acidocétose) <sup>39</sup>.

Des *insulines lentes* à action retardée et prolongée ont été développées. Parmi celles-ci, on distingue l'Insuline Endopancrine Zinc Protamine N.D., insuline de porc hautement purifiée, et l'Insuline Ultralente MC N.D., insuline de bœuf, qui a la durée d'action la plus longue <sup>39</sup>.

Il existe enfin des *insulines dites semi-lentes*, qui ont des durées d'actions plus courtes que l'insuline lente mais plus longue que l'insuline cristallisée. L'Insuline Lente MC N.D. qui appartient à cette catégorie est d'ailleurs constituée d'un mélange des deux précédentes, de l'ordre de 30% d'insuline de porc amorphe et de 70% d'insuline de bœuf cristallisée. Cette catégorie comporte également l'Insuline NPH N.D. (ou Endopancrine Protamine) qui est une insuline de porc hautement purifiée <sup>39</sup>.

L'utilisation de deux insulines conjointes est possible. Celle-ci a pour but d'avoir une action rapide de l'insuline en période postprandiale (grâce à l'insuline cristallisée) tout en gardant une concentration suffisante tout au long de la journée (grâce à l'insuline NPH) <sup>69</sup>.

- **Particularités du chat :**

Par rapport à l'homme ou au chien, le métabolisme d'une insuline donnée est beaucoup plus rapide chez le chat <sup>23</sup>. Cela a pour conséquence qu'une seule injection par jour est insuffisante et qu'il faut donc le plus souvent en faire deux, que l'on utilise une insuline d'action intermédiaire ou ultra-lente.

L'insuline féline diffère des insulines bovine, porcine et humaine respectivement par un, trois et quatre acides  $\alpha$ -aminés <sup>39</sup>. Le choix de la nature de l'insuline est important puisque l'efficacité et la durée d'action d'une insuline donnée sont affectées par l'immunogénicité qu'elle entraîne et donc par la production d'anticorps anti-insulines. Ces anticorps, en se liant à l'insuline, peuvent retarder la libération de celle-ci à partir du tissu sous-cutané, ce qui augmente sa durée d'action. Il est donc possible d'utiliser les différents types d'insuline, une réaction immunitaire trop importante à l'origine d'une insulino-résistance étant en plus rarissime <sup>39</sup>.

De part l'existence possible d'un diabète transitoire dans cette espèce, il est possible que la dose d'insuline nécessaire à stabiliser le diabète diminue au cours du temps, allant parfois jusqu'à l'arrêt total de l'insulinothérapie <sup>69</sup>. Cette caractéristique est à prendre en compte dans le suivi du chat diabétique.

Chez le chat, on choisira de l'insuline à durée d'action longue (variant de 12 à 30 heures d'action), c'est à dire de l'insuline ultra-lente, à raison de une à trois unités par animal selon son poids <sup>39</sup>.

L'insulinothérapie est initialement pratiquée à l'aide d'une seule injection. En fonction de la réponse au traitement, que l'on évaluera à l'aide d'une courbe de la glycémie, on appréciera la nécessité de passer à deux injections par jour (environ 30% des chats sont stabilisés avec une seule injection par jour).

- **Suivi de l'insulinothérapie :**

L'organisme de l'animal a besoin de quelques jours d'adaptation à l'insulinothérapie. Passer ce délai, il convient d'évaluer la réponse de l'animal à l'insulinothérapie mise en place. En effet, chaque animal a sa propre réponse au traitement, la dose initiale n'est donc qu'approximative <sup>69</sup>.

Cette évaluation repose sur la réalisation d'une courbe de glycémie, qui consiste à mesurer la glycémie toutes les 1-2 heures pendant au moins 12 heures. L'animal arrive en ayant déjà mangé (l'alimentation jouant un rôle primordial sur l'évolution de la glycémie) et c'est le propriétaire qui réalise l'injection d'insuline (le plus rapidement possible après le repas). Ceci permet de vérifier la technique d'administration, qui peut être source d'échec si elle est mal réalisée.

La courbe de glycémie idéale se caractérise par des valeurs minimales comprises entre 0.8 et 1.2 g/L (soit 4.4-6.7 mmol/L) dans les 10-12 heures après l'injection et des valeurs maximales ne dépassant pas 2.0 à 2.2 g/L (soit 11.1-12.2 mmol/L) après 24 heures (**figure 16A**) <sup>69</sup>.

Cette courbe de glycémie idéale est malheureusement rarement obtenue. Cependant, les résultats doivent être interprétés en fonction des commémoratifs et de l'examen clinique. Le protocole ne sera ainsi pas modifié si la courbe s'écarte un peu de la courbe idéale mais que l'état général est bon et qu'aucun signe clinique de diabète n'est détecté. En revanche, si l'effet de l'insuline s'estompe au bout de 15-20 heures, on optera pour le choix d'une insuline ultralente qui permettra d'allonger la durée d'action à 24 heures. Si l'effet de l'insuline s'estompe au bout de 10-14 heures, deux injections deviendront alors nécessaires <sup>69</sup>.

Ces résultats sont aussi à nuancer en fonction de l'exercice physique de l'animal, qu'il est difficile de reproduire le jour de l'évaluation de l'insulinothérapie.

- **Complications de l'insulinothérapie :**

Ces complications apparaissent lors de déséquilibres de l'insulinothérapie, qui peuvent être directement liés à l'insulinothérapie elle-même (dose d'insuline trop élevée par exemple)

ou être liés à la présence d'affections intercurrentes qui vont venir perturber l'équilibre du diabète <sup>69</sup>.

Divers signes évoquant ce déséquilibre pourront être rapportés par le propriétaire, tels qu'une récurrence de la polyurie-polydipsie, une augmentation de l'appétit, un amaigrissement, des troubles digestifs (vomissements, diarrhées), des crises convulsives ou de l'asthénie (signes d'une hypoglycémie) ... Il conviendra alors d'éliminer en premier lieu les causes les plus fréquentes de déséquilibre, en commençant tout d'abord par vérifier la technique d'administration de l'insuline, la date de péremption du flacon d'insuline et ses conditions de stockage (+4°C). Puis, l'alimentation et sa programmation dans la journée seront contrôlées <sup>69</sup>.

Dans la mesure où ces causes sont éliminées, une courbe de glycémie est réalisée, qui permet de déceler un métabolisme rapide de l'insuline, une dégradation de l'insuline au point d'injection (par des anticorps anti-insuline), une hyperglycémie induite par surdosage (effet Somogyi) ou toute affection responsable d'une insulino-résistance (hypercorticisme, progestéronémie élevée, acromégalie, phéochromocytome, stress).

- Hyperglycémie induite par surdosage d'insuline, ou effet Somogyi :

L'effet Somogyi se caractérise par une hypoglycémie (inférieure à 0.6 g/L, soit 3.3 mmol/L), liée à l'administration d'une dose trop importante d'insuline, qui est suivie d'une hyperglycémie compensatrice générée par des mécanismes physiologiques de régulation (**figure 16B**) <sup>69</sup>.

En effet, l'hypoglycémie va stimuler directement la production de glucose par le foie en activant la glycogénolyse puis la néoglucogénèse. A cela s'ajoute l'action d'hormones hyperglycémiantes, dites diabéto-gènes, dont la sécrétion est stimulée par une diminution rapide de la glycémie. Ces hormones (notamment l'adrénaline et le glucagon) vont accélérer la néoglucogénèse et la glycogénolyse et inhiber l'utilisation du glucose par les tissus périphériques. Ces mécanismes physiologiques permettent la prévention d'une hypoglycémie pouvant devenir mortelle. L'hyperglycémie induite peut durer plusieurs heures, parfois même 18 à 24 heures <sup>69</sup>.

La courbe de glycémie est indispensable pour pouvoir différencier un effet Somogyi lié à un surdosage d'une hyperglycémie par sous-dosage (si l'on compare avec un dosage unique de la glycémie en fin de journée). De plus, la clinique ne permet généralement pas de faire la différence, les animaux exprimant peu les symptômes d'hypoglycémie <sup>69</sup>.

Face à l'effet Somogyi, il conviendra de réduire de moitié la dose d'insuline et de faire un contrôle 4-5 jours plus tard.

- Métabolisme rapide de l'insuline :

Le métabolisme rapide de l'insuline est la cause principale d'un effet Somogyi. En effet, les animaux présentant cette complication reçoivent une dose d'insuline adéquate, c'est à dire qu'elle induit bien une glycémie comprise entre 0.8 et 1.2 g/L (soit 4.4-6.7 mmol/L), mais qui perd rapidement ses effets car elle est trop vite catabolisée <sup>2</sup> (**figure 16C**). La glycémie augmente alors rapidement et avec elle la glycosurie et les signes cliniques associés (notamment la polyurie-polydipsie). Si la dose d'insuline est augmentée pour contrer cet effet, le risque d'effet Somogyi augmente fortement <sup>69</sup>.

Face à cette complication, il ne faut donc pas augmenter les doses mais plutôt choisir une insuline d'action plus lente ou multiplier les injections dans la journée.

- Résistance à l'insuline :

L'insulinorésistance, en matière d'insulinothérapie, peut se caractériser comme l'administration d'une dose d'insuline supérieure à 2 voire 2.5 UI/kg pour pouvoir obtenir un effet sur la glycémie. Lors d'insulinorésistance, la courbe de glycémie est caractérisée par une hyperglycémie persistante malgré l'injection d'insuline (**figure 16D**) <sup>69</sup>.

Le mécanisme de l'insulinorésistance est complexe. Nous ne l'envisagerons ici que dans le cadre de son apparition suite à une affection intercurrente. Ces affections sont endocriniennes. En effet, certaines hormones (hormone de croissance, corticoïdes) sont capables d'induire une résistance à l'action de l'insuline <sup>69</sup>.

L'excès d'hormone de croissance (GH) ou acromégalie est une cause fréquente d'insulinorésistance chez la chienne. Elle se produit lorsque la chienne est sous progestagènes mais aussi lorsqu'elle est en dioestrus (car elle est alors sous une forte imprégnation progestéronémique). En effet, la progestérone stimule la production de GH au niveau de l'épithélium ductulaire hyperplasique de la glande mammaire <sup>101</sup>. Il convient alors dans les 2 cas de procéder à l'ovariectomie de la chienne. Chez le chat, l'acromégalie est provoquée par une tumeur hypophysaire qui secrète de la GH en excès <sup>101</sup>.

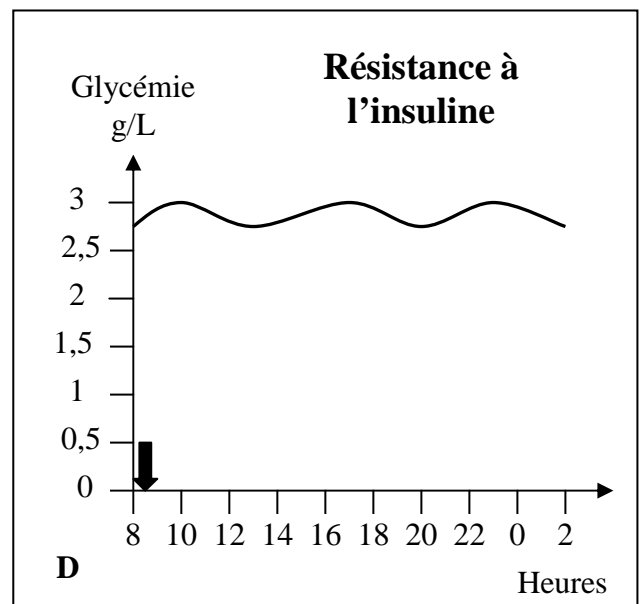
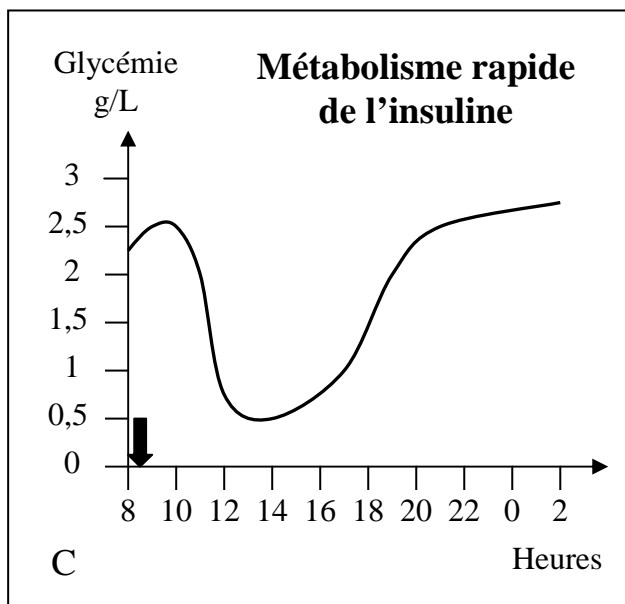
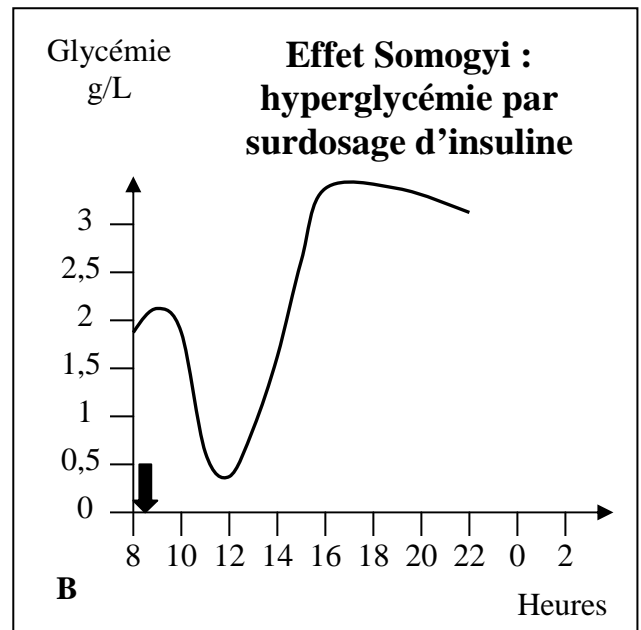
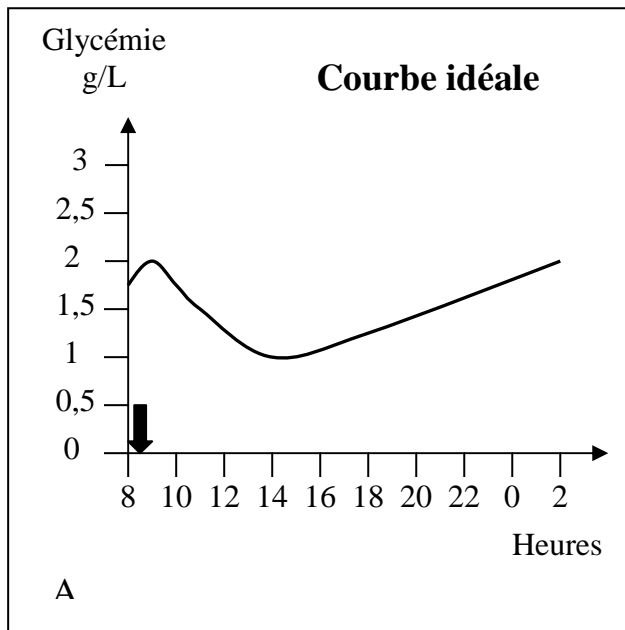
L'hypercorticisme (ou maladie de Cushing) ou l'administration de glucocorticoïdes peuvent induire une insulinorésistance mais participent également à l'hyperglycémie en stimulant la néoglucogenèse et en diminuant l'utilisation du glucose par les tissus cibles <sup>69</sup>. Il convient de garder cette affection en tête lors de diagnostic de diabète sucré car les signes

cliniques associés sont proches de ceux du diabète (polyurie-polydipsie, polyphagie, ...). En cas de doute, il est nécessaire de faire des investigations plus poussées (test de stimulation à l'ACTH ou de freination à faible dose de dexaméthasone)<sup>69</sup>.

Il existe d'autres causes d'insulinorésistance (phéochromocytomes, ...) mais qui sont plus rares et ne seront donc pas envisagées ici.

- **Influence sur l'amyloïdose :**

L'administration d'insuline exogène chez des patients atteints de diabète non insulino-dépendant diminue la sécrétion d'insuline endogène ce qui a pour conséquence une diminution de la sécrétion d'IAPP. L'insulinothérapie pourrait ainsi retarder la détérioration des cellules  $\beta$ <sup>70</sup> par formation de dépôts amyloïdes.



↓ Injection d'insuline

**Figure 16 :** Comparaison des courbes de glycémie obtenues lors de différentes complications de l'insulinothérapie avec la courbe idéale (d'après <sup>69</sup>).

## 2. Les médicaments antidiabétiques oraux

Les antidiabétiques oraux étaient initialement utilisés pour le traitement du diabète sucré non insulino-dépendant. Cette forme, rare chez le chien, est beaucoup plus commune chez le chat.

Il existe différentes classes d'antidiabétiques oraux. Cinq d'entre elles (approuvées aux Etats-Unis pour le traitement du diabète sucré non insulino-dépendant chez l'homme) sont envisagées ici : les sulfonurées, les méglitines, les biguanides, les thiazolidinediones et les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases. A cela s'ajoutent les minéraux présents à l'état de trace dans l'alimentation, qui sont le chromium et le vanadium (**Tableau I**)<sup>32</sup>.

### 2.1. Les Sulfonurées

Les sulfonurées, qui comprennent notamment la glipizide et la glyburide (composés de 2<sup>nde</sup> génération), sont les antidiabétiques oraux les plus utilisés dans le traitement du diabète sucré chez le chat<sup>20</sup>.

Leur principale action est de stimuler la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas. Cependant, pour obtenir cet effet, il doit exister une capacité résiduelle de sécrétion d'insuline par le pancréas. Les sulfonurées ont également des effets extra-pancréatiques (on ne sait pas si ces effets sont dus à la molécule elle-même ou s'ils sont secondaires à la stimulation de la sécrétion d'insuline) qui se traduisent notamment par une sensibilité accrue des tissus périphériques à l'insuline. En effet, on observe une augmentation du nombre de liaisons entre l'insuline et ses récepteurs, une amélioration de son action après ces liaisons, une inhibition de la glycogénolyse hépatique, une augmentation du métabolisme glucidique hépatique et une diminution de la capture hépatique de l'insuline<sup>20,51</sup>.

On considère qu'environ seulement 30% des chats auront une réponse satisfaisante. Il est difficile de définir au préalable les chats qui répondront ou non au traitement par les sulfonurées. La probabilité d'une réponse satisfaisante semble augmentée si le caractère non insulino-dépendant du diabète (notamment grâce au test de tolérance au glucose) est établi.

Les effets secondaires arrivent chez environ 15% des chats et se traduisent par l'induction d'une hypoglycémie, l'apparition de vomissements peu de temps après



l'administration, une augmentation des enzymes hépatiques et de l'ictère<sup>84</sup>. Ces effets peuvent être contrôlés par un ajustement des doses ou une interruption temporaire. De plus, comme les

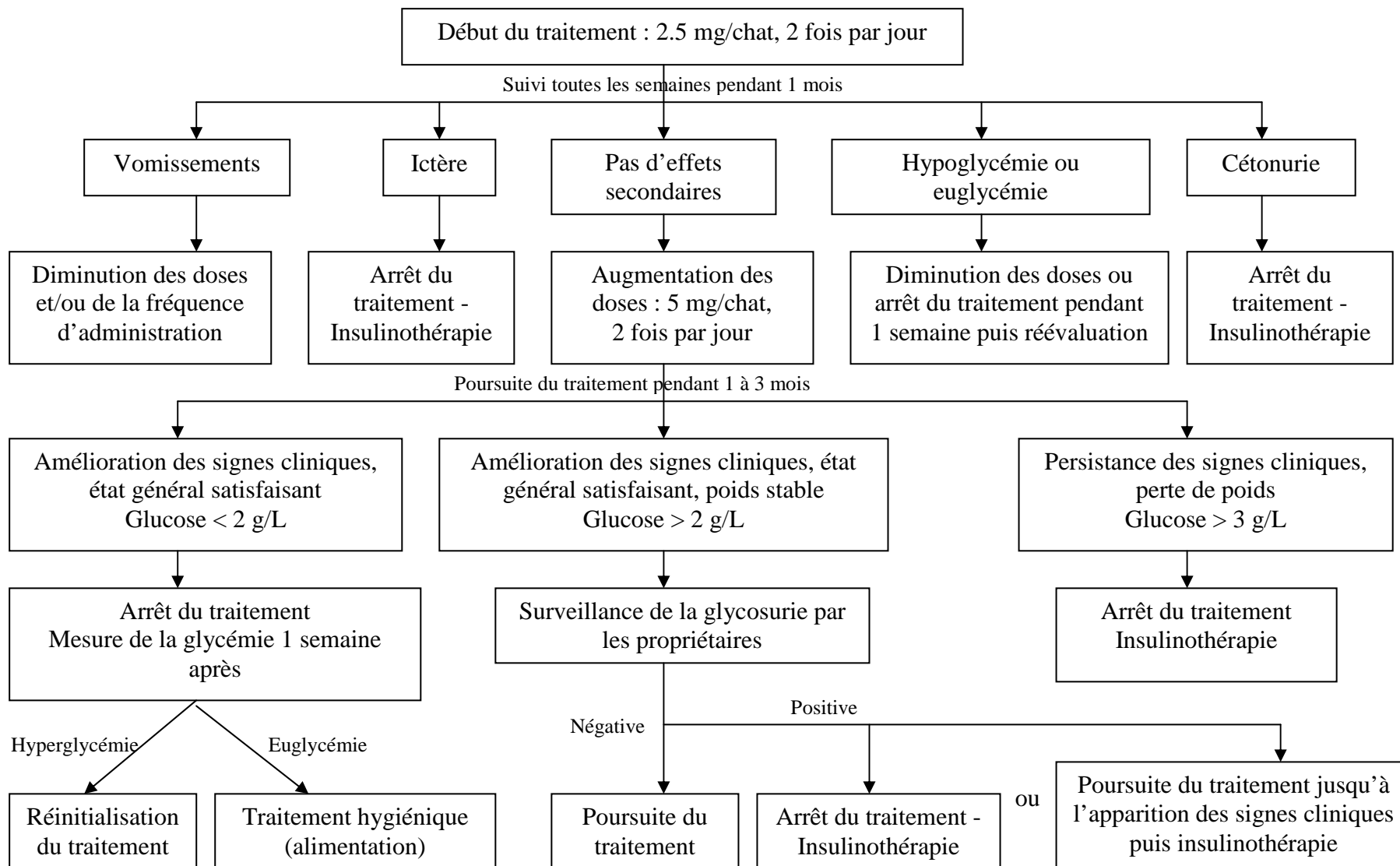
<b>Antidiabétiques oraux</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Indications</b>	<b>Efficacité</b>	<b>Effets secondaires</b>	<b>Prévalence des effets secondaires</b>
<b>Sulfonurées :</b> glipizide, glyburide	Stimulation de la sécrétion d'insuline	Diabète non insulino-dépendant (DNID)	Réponse chez environ 25% des chats	Ictère, vomissements, augmentation des enzymes hépatiques, hypoglycémie	Chez moins de 15% des chats traités
<b>Méglitinides :</b> repaglinide	Stimulation de la sécrétion d'insuline	Possible lors de DNID	Inconnue	Inconnus	Inconnue
<b>Biguanides :</b> metformine	Augmentation de la sensibilité à l'insuline	Possible lors de DNID	Réponse chez moins de 25% des chats	Vomissements, inappétence, amaigrissement	Si la dose administrée est supérieure à 75 mg
<b>Thiazolidinediones :</b> rosaglitazone, pioglitazone	Augmentation de la sensibilité à l'insuline	Inconnues	Inconnue	Inconnus	Inconnue
<b>Inhibiteurs des <math>\alpha</math>-glucosidases :</b> acarbose	Ralentissement de l'absorption intestinale du glucose	DNID + DID	Inconnue	Inconnus	Inconnue

**Tableau 1:** Mécanisme d'action, indications, efficacité et effets secondaires des antidiabétiques oraux chez le chat diabétique (d'après <sup>32</sup>)

sulfonurées augmentent la sécrétion d'insuline et donc conjointement celle d'amyline, responsable d'amyloïdose, une accélération de la perte fonctionnelle des cellules  $\beta$  peut survenir. Des études portant sur deux groupes de chats atteints d'un diabète induit expérimentalement, l'un traité à l'insuline, l'autre à la glipizide, ont montré que dans les deux cas, on pouvait observer des dépôts amyloïdes et des phénomènes de dégénérescence vacuolaire des îlots de Langerhans, ce qui démontre le développement d'une amyloïdose dans les deux cas <sup>44</sup>.

Le traitement par les sulfonurées par voie orale est donc une alternative à l'insulinothérapie lorsque les propriétaires ne sont pas psychologiquement prêts à faire des injections quotidiennes d'insuline, en gardant toutefois la possibilité d'y recourir en cas d'échec.

La dose de départ de glipizide est de 2.5 mg *per os* deux fois par jour, et un suivi est réalisé toutes les semaines pendant un mois <sup>32</sup>. La glyburide se distingue de la glipizide par une plus grande durée d'action, ce qui permet d'avoir une seule administration journalière (0.625 mg/chat) au lieu de deux. Ces visites permettront d'évaluer la réponse du chat au traitement. Après le recueil des commémoratifs, il conviendra de réaliser un examen clinique général, de surveiller le poids de l'animal, de rechercher une éventuelle glycosurie et une cétonurie et d'évaluer la glycémie <sup>32</sup> (**figure 17**). Si au bout de deux semaines, le chat ne présente aucun effet secondaire, la dose de glipizide sera augmentée et passera à 5 mg deux fois par jour. Cette dose sera administrée aussi longtemps que l'état clinique du chat est stable, avec des glycémies et des fructosaminémies acceptables. En revanche, si le chat développe une euglycémie ou une hypoglycémie, il faudra interrompre le traitement et réévaluer la glycémie une semaine plus tard. Si on se retrouve dans une situation d'hyperglycémie, il conviendra d'augmenter les doses ou de réinitialiser un traitement avec cependant des doses moins importantes (l'animal ayant déjà fait une hypoglycémie). Si, au contraire, l'état de l'animal ne s'améliore pas, qu'il y a une aggravation des signes cliniques (une cétonurie par exemple), que la glycémie ou la fructosaminémie sont trop élevées ou que le propriétaire n'est pas satisfait, l'insulinothérapie devient alors indispensable <sup>32</sup>. Elle s'avèrera également nécessaire chez certains chats après plusieurs semaines ou mois de traitement à la glipizide. Ceci vient du fait de l'évolution de la maladie et notamment de la perte de fonction progressive des cellules  $\beta$ .



**Figure 17** : Protocole de traitement à la glipizide chez le chat (d'après <sup>32</sup>)

## **2.2. Les Méglitinides**

La seule méglitinide disponible dans le commerce est la repaglinide<sup>32</sup>.

Elle stimule la sécrétion d'insuline et engendre des effets hypoglycémiantes chez les individus atteints de diabète non insulino-dépendant similaires à ceux des sulfonurées<sup>32</sup>.

Cependant, même si l'amélioration est notable, il existe des effets secondaires qui comprennent notamment l'hypoglycémie et la prise de poids. Toutefois, il y a moins de risque d'hypoglycémie avec le traitement à la repaglinide qu'avec celui aux sulfonurées. La repaglinide est donc un antidiabétique oral utilisé le plus souvent seul ou en association avec la metformine (cf. *infra*). En revanche, aucune étude n'a encore évalué l'efficacité de la repaglinide chez les chats diabétiques<sup>32</sup>.

## **2.3. Les Biguanides**

La biguanide la plus utilisée est la metformine, et agit non pas en stimulant la sécrétion insulinique mais sur le foie et les tissus périphériques en améliorant leur sensibilité à l'insuline (inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse hépatiques et amplification de l'utilisation musculaire du glucose)<sup>3,20</sup>. Comme la production de glucose hépatique est directement liée à la concentration sanguine en glucose, l'inhibition de la production entraîne donc sa diminution. Ces deux mécanismes d'action ont donc pour résultat une diminution significative de la concentration sanguine en glucose tout en évitant les risques d'hypoglycémie.

La metformine présente aussi des effets secondaires, essentiellement gastro-intestinaux (inappétence, vomissements et diarrhée). Certains hommes diabétiques ont même développé une acidose lactique sévère mais cela reste exceptionnel<sup>32</sup>. Chez l'homme, la metformine est active quand sa concentration plasmatique est comprise entre 0.5 et 2.0 mg/L.

Une étude de l'effet de la metformine sur des chats sains et des chats diabétiques a montré que pour obtenir cette concentration, il faut administrer 25 à 50 mg par animal, deux fois par jour car la concentration plasmatique à 12h post-administration est déjà en dehors de la fenêtre thérapeutique<sup>32</sup>. Les effets secondaires se traduisent par de la léthargie et des vomissements quand la dose administrée est supérieure à 75 mg/chat<sup>32</sup>. L'acidose lactique observée dans quelques cas humains n'apparaît pas ici mais les chats ont tous souffert d'épisodes d'inappétence, de vomissements et d'amaigrissement<sup>32</sup>. Concernant l'effet de la metformine sur le diabète sucré chez le chat, cette étude a montré que celle-ci ne fonctionnait

que s'il y avait une concentration plasmatique en insuline suffisante, ce qui est cohérent avec le mécanisme d'action de cette molécule <sup>32</sup>.

En conclusion, l'utilisation de cette molécule ne pourra se faire que dans quelques cas de diabète non-insulinodépendant et ne pourra en aucun cas se faire chez des chats ayant une dégradation progressive de la sécrétion d'insuline (destruction des cellules  $\beta$  ou perte de leur fonction). De plus, étant un médicament utilisé pour les humains, un reconditionnement est nécessaire.

#### **2.4. Les Thiazolidinediones**

Les thiazolidinediones (la troglitazone, la pioglitazone et la rosiglitazone) appartiennent à une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux <sup>32</sup>. Elles agissent, comme les biguanides, de manière périphérique en augmentant la sensibilité des tissus périphériques (foie, muscle et tissu adipeux) à l'insuline en inhibant la production de glucose hépatique, en stimulant le métabolisme glucidique musculaire <sup>20</sup> et en réduisant la concentration en acide gras dans la circulation sanguine. Cette action se fait grâce à la liaison de ces molécules avec un récepteur particulier : le Peroxysome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR), qui permet une augmentation de l'expression du transporteur glucidique au niveau des tissus cibles <sup>10</sup>, et une amplification de la  $\beta$ -oxydation.

La troglitazone, première molécule mise sur le marché américain, a d'abord été utilisée pour traiter des patients atteints de diabète non insulino-dépendant, seule ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux (sulfonurées, metformine) voire même avec une insulinothérapie. Mais cette molécule a ensuite été retirée du marché, en raison d'une part d'une efficacité en monothérapie insuffisante <sup>20</sup>, et d'autre part d'effets létaux chez certains patients <sup>38</sup>. En revanche, les 2 autres molécules n'ont, à ce jour, pas montré de défauts similaires.

Chez le chat, les seules études ont été menées avec la troglitazone <sup>80</sup> et suggèrent un mécanisme d'action identique à celui identifié chez l'homme. L'administration préconisée est de 20 à 40 mg/kg par voie orale, une ou deux fois par jour.

Cependant, avant d'envisager une plus large utilisation de cette classe d'antidiabétiques oraux chez les carnivores domestiques, des études plus approfondies restent nécessaires.

#### **2.5. Le chromium et le vanadium**

Le chromium et le vanadium sont des éléments minéraux ubiquitaires ayant des effets insuline-like *in vitro*. Leurs mécanismes d'action restent inconnus mais ils permettraient une amélioration de la sensibilité à l'insuline, en agissant probablement en aval du récepteur<sup>106</sup>. Un déficit en chromium et en vanadium entraînerait une insulino-résistance et ces 2 minéraux n'induiraient pas d'augmentation de l'insulinémie<sup>32</sup>.

Le chromium, en particulier, interviendrait comme cofacteur indispensable à la fonction de l'insuline<sup>32</sup>.

Les effets sur la tolérance au glucose d'une supplémentation en tripicolinate de chromium ont été évalués chez des chats en bonne santé ou obèses. Une amélioration, légère mais significative, de la tolérance au glucose chez les chats non-obèses a été obtenue alors que chez les chats obèses, le traitement s'est révélé totalement inefficace<sup>32</sup>. Néanmoins, l'efficacité d'un tel traitement n'a jamais été évaluée chez des chats diabétiques.

Des études chez l'homme ont montré qu'un traitement au vanadium entraînait une diminution des besoins en insuline chez des patients atteints de diabète insulino-dépendant et une amélioration du contrôle de la glycémie chez des patients atteints de diabète non insulino-dépendant<sup>32</sup>. Chez le chat, dans une étude non publiée sur l'administration d'orthovanadate dans l'eau de boisson pendant quatre semaines, il a été observé une réduction significative de la consommation d'eau, une diminution des vomissements et diarrhées occasionnelles et une diminution de la glycémie. Chez un chat, il y a même eu une résolution des signes cliniques<sup>32</sup>. Si ce traitement est associé à l'insulinothérapie, on note une amélioration de la glycémie par rapport à l'insulinothérapie seule. Cette étude suggère donc que le vanadium peut être une solution thérapeutique pour des chats atteints de diabète non insulino-dépendant en début d'évolution. La dose à administrer est alors de 0.2 mg/kg/jour, en une seule fois, dans la nourriture ou l'eau. Ce traitement présente cependant des effets indésirables se traduisant par de l'anorexie et des vomissements. De plus, il existe une toxicité lors d'utilisation prolongée car le vanadium s'accumule dans les organes (reins, foie) et les os. L'atteinte organique, et notamment celle qui concerne les reins, est toutefois réversible après arrêt du traitement.

## **2.7. L'Acarbose**

L'acarbose agit en inhibant par compétition l' $\alpha$ -amylase pancréatique et les  $\alpha$ -glucosidases de la barrière en brosse de la muqueuse intestinale. Elle retarde alors la digestion

des glucides complexes et l'hydrolyse des disaccharides en monosaccharides et permet donc un ralentissement de l'absorption du glucose alimentaire <sup>32</sup>.

Chez le chat diabétique, il est toutefois recommandé de prescrire une alimentation spécifique (avec une teneur réduite en glucides) plutôt que de traiter avec de l'acarbose <sup>32</sup>.



### **3. Traitement hygiénique : régime alimentaire**

#### **3.1. Contrôle de l'obésité**

L'obésité est fréquemment observée chez les chats diabétiques. Créant une insulino-résistance réversible, il est nécessaire de la prendre en compte car son contrôle revêt une importance particulière quant à la gestion du diabète. L'obésité, que l'on rencontre de plus en plus fréquemment chez les carnivores domestiques, peut s'expliquer par l'augmentation de la sédentarité (et donc une diminution de l'exercice physique) ou une alimentation mal adaptée <sup>32</sup>.

Le poids idéal du chat se situe entre 3.5 et 5.0 kg. En fonction du pourcentage de poids que le chat doit perdre, un plan de rationnement doit être mis en place. Il a pour but de fixer des objectifs de perte de poids, qui sont de l'ordre de 1% par semaine <sup>32</sup>. La perte de poids doit en effet être progressive, le chat obèse présentant des risques non négligeables de développer une lipidose hépatique. Le suivi est indispensable, tant pour surveiller le bon déroulement du régime que pour maintenir les propriétaires motivés. Le régime se fait à l'aide d'aliments spécifiques, plus pauvres en calories qu'un aliment « normal » mais plus riches en fibres pour augmenter la satiété. L'aliment pourra être laissé en libre-service mais la quantité donnée sur la journée devra être rigoureusement contrôlée.

#### **3.2. Gestion de l'alimentation du chat diabétique (sans obésité)**

Les habitudes de consommation varient selon les chats : certains multiplient les petits repas au cours de la journée, d'autres mangent un voire deux repas par jour. Le premier objectif de la diététique associée au diabète est de minimiser l'impact d'un repas sur la glycémie postprandiale, ce qui est justement permis par la multiplication des repas. Le problème se pose alors pour les chats habitués à un ou deux repas par jour ou les chats « gloutons ». Il conviendra alors de fractionner au maximum les repas, en donnant par exemple la moitié de la ration à chaque injection d'insuline et de laisser une partie en libre-service.

En ce qui concerne le type d'aliments à administrer, il existe trois options possibles <sup>32</sup>: la première correspond à un aliment ayant une teneur modérée en hydrates de carbone et en graisse, et une teneur élevée en fibres ; la deuxième option correspond à un aliment ayant une

teneur élevée en protéines, et une teneur faible en hydrates de carbone et en fibres ; enfin la dernière option correspond à un aliment ayant une teneur élevée en graisse mais faible en hydrates de carbone et en fibres.

Le choix de l'aliment se fait selon les préférences et l'expérience de chaque praticien. Cependant, il est possible que l'aliment ne convienne pas, comme cela peut être le cas si l'animal refuse de le manger (inappétence), s'il engendre des effets secondaires (constipation par exemple), ou encore si le contrôle de la glycémie est insuffisant malgré des ajustements de l'insulinothérapie. Dans ces cas-là, il ne faut pas hésiter à changer d'option.

#### **4. Mise en place du suivi**

Quel que soit le traitement mis en place, il convient de faire un suivi thérapeutique rigoureux afin d'évaluer la réponse de l'animal <sup>103</sup>. Ce suivi se fera dès le début du traitement puis les contrôles se feront dans un premier temps une fois par trimestre (**figure 18**).

Ce suivi repose sur :

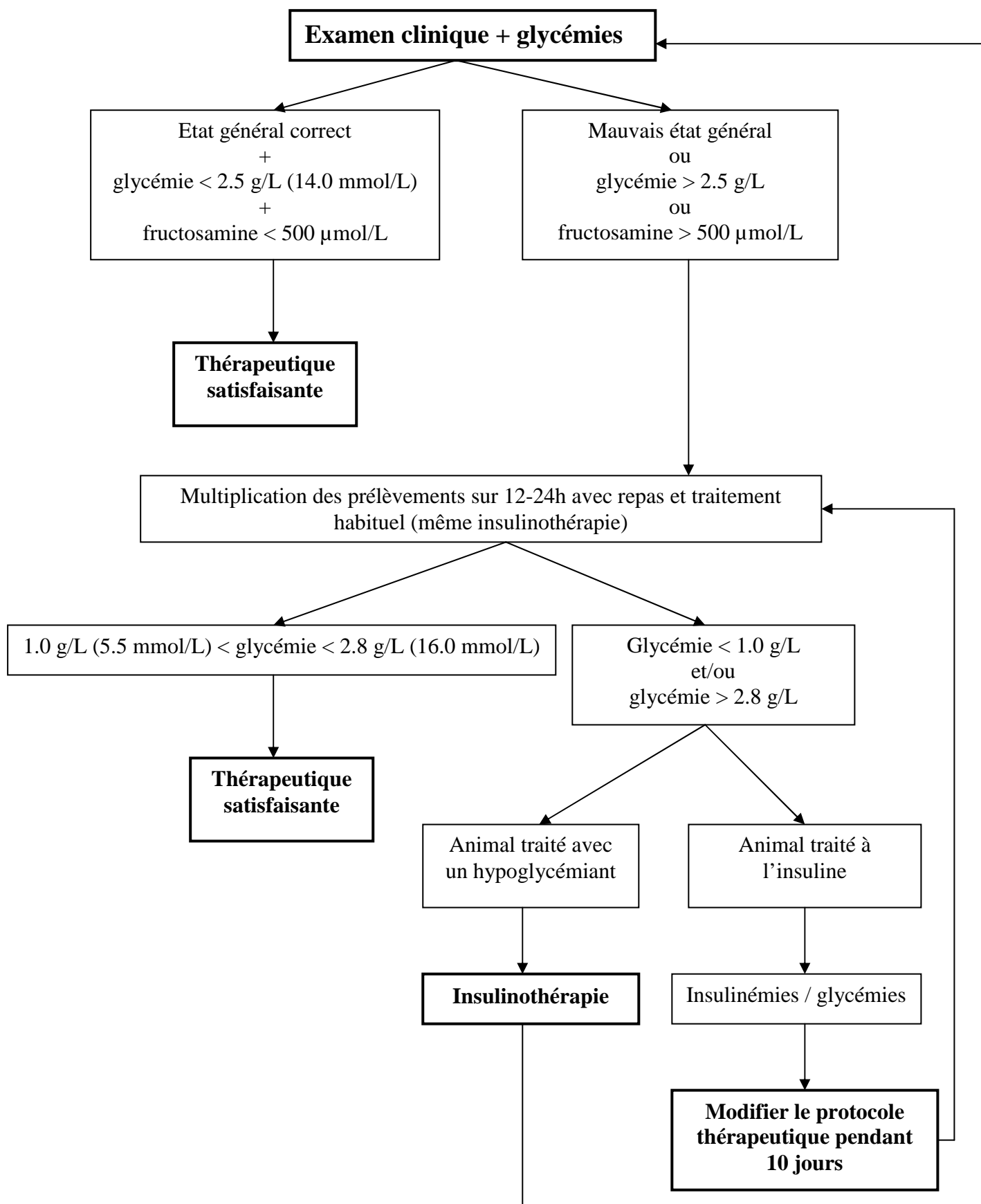
##### *1) Examen clinique général :*

L'examen clinique général est essentiel. Il commence par un recueil précis d'informations sur l'état général de l'animal et son évolution depuis la mise en place du traitement mais aussi sur la façon dont les propriétaires réalisent le traitement, notamment lors d'insulinothérapie. L'animal présentant le plus souvent des signes cliniques de diabète lors du diagnostic, il faut vérifier que ceux-ci ont disparu depuis la mise en place du traitement. Un état général correct donnera déjà des informations sur l'efficacité du traitement. En dernier lieu, il faut rechercher des signes cliniques de complications, telles qu'une insuffisance rénale, une acido-cétose, ...<sup>103</sup>

##### *2) Glycémies :*

La glycémie se mesure facilement et apporte de précieuses informations.

Le suivi thérapeutique commence par une mesure unique. Celle-ci permet, à l'aide d'une valeur seuil (de l'ordre de 2.5 g/L ou 14.0 mmol/L), et en association avec l'état général, de conclure ou non à une thérapeutique satisfaisante. Dans le cas où l'animal serait en mauvais état général ou qu'il présenterait une glycémie supérieure à 2.5 g/L (14.0 mmol/L), il



**Figure 18 :** Suivi thérapeutique à l'instauration du traitement, puis une fois par trimestre (d'après <sup>103</sup>).

est nécessaire de réaliser une courbe de glycémie afin d'identifier la raison de l'échec du traitement <sup>103</sup>.

### 3) *Fructosaminémie* :

La mesure de la concentration sanguine en fructosamine est essentielle, notamment chez le chat, pour le diagnostic de diabète sucré mais l'est tout autant dans l'évaluation de l'efficacité du traitement. En effet, une diminution significative de la fructosaminémie est observée chez les chats dont la réponse au traitement de la maladie est jugée bonne <sup>18</sup> en raison d'une diminution prolongée de la glycémie. Dans la pratique, la fructosaminémie d'un chat sous traitement doit se maintenir en dessous de 500  $\mu\text{mol/L}$  <sup>103</sup>.

### 4) *Glucosurie* :

L'utilisation des bandelettes urinaires est simple et rapide.

Cependant, dans le cadre d'un suivi thérapeutique, la présence ou l'absence de glucosurie ne fournit que peu d'information. En effet, l'excrétion urinaire de glucose n'est pas un bon reflet de la glycémie et peut même générer des erreurs d'interprétation, comme lors d'effet Somogyi (cf. *supra*) <sup>103</sup>.

### 5) *Insulinémie* :

Lorsque l'on est face à un échec de l'insulinothérapie, en plus des mesures de glycémies effectuées sur une journée, il est intéressant d'établir les variations de l'insulinémie ce qui permet de détecter une inefficacité de l'insuline ou une mauvaise adaptation de l'insulinothérapie. En fonction des résultats, le traitement pourra ainsi être modifié <sup>103</sup>.

### 6) *Autres examens complémentaires* :

Il convient également d'évaluer la fonction rénale par la mesure de la créatininémie, le risque d'acidose par la kaliémie, et de détecter une déshydratation par dosages de la protéinémie et de l'albuminémie, et enfin de rechercher l'éventuelle présence d'une glomérulopathie en mettant en évidence une protéinurie massive <sup>103</sup>.

La détermination de l'urémie est ici peu intéressante : la glucosurie induit une réabsorption passive de l'urée, ce qui a pour conséquence une augmentation de l'urémie indépendamment de la présence éventuelle de lésions rénales <sup>103</sup>.

Ce suivi est essentiel pour la thérapeutique en elle-même mais il est souvent lourd et coûteux pour le propriétaire. Soigner un animal diabétique est difficile à gérer et quand on connaît l'importance de l'observance dans le traitement de cette maladie, la gestion psychologique du propriétaire est un aspect à ne pas négliger lors des consultations de suivi

103

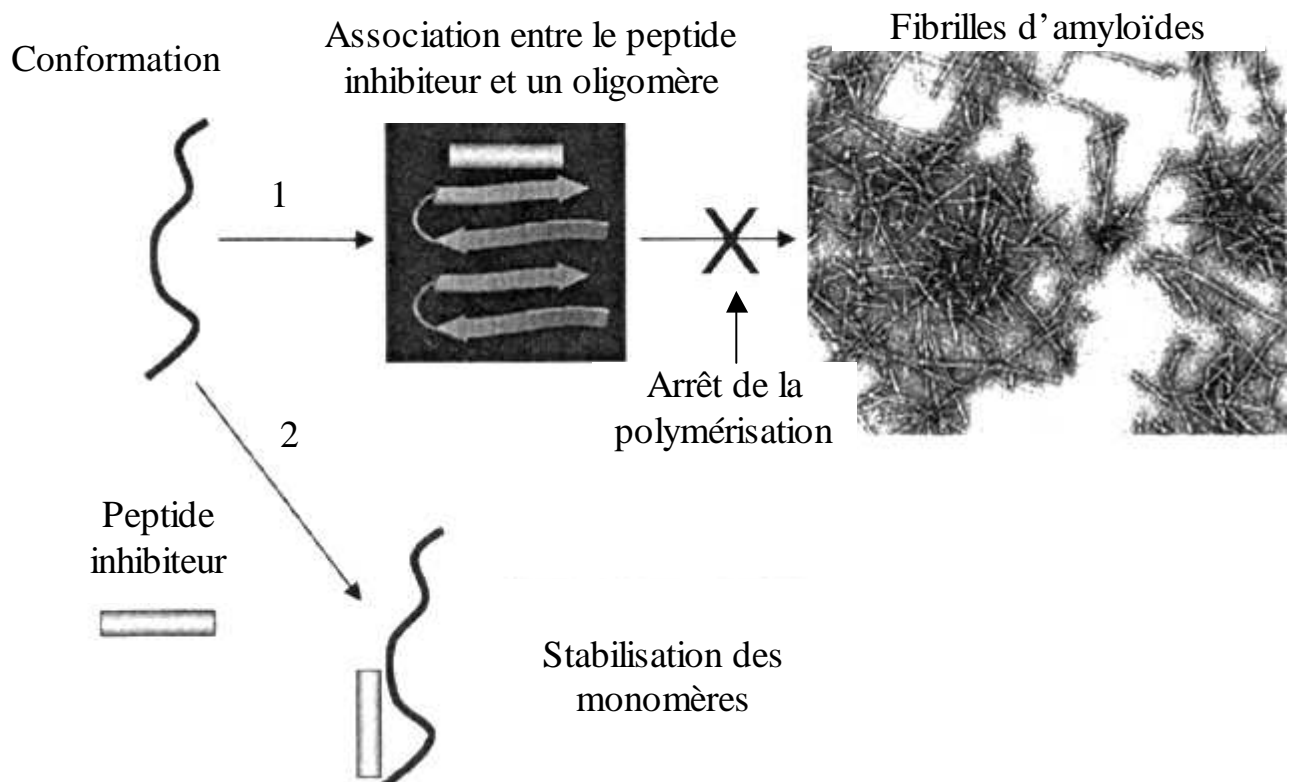
## C) Prévention de la formation des dépôts amyloïdes

Une des conséquences majeures du diabète de type 2 est la perte progressive, de masse mais aussi de fonction, des cellules  $\beta$  pancréatiques. Dans de nombreux cas (plus de 90% des personnes atteintes de diabète de type 2 présentent une amyloïdose), cette perte s'explique par un remplacement des îlots pancréatiques par des dépôts amyloïdes. L'IAPP représente donc un facteur important dans cette perte et cette dysfonction des cellules  $\beta$ . Une stratégie thérapeutique basée sur la prévention de la formation des dépôts amyloïdes est donc amplement justifiée.

Un moyen de contrôler l'accumulation de dépôts amyloïdes dans les îlots serait d'inhiber la sécrétion d'IAPP<sup>102</sup>. Cependant, l'IAPP joue vraisemblablement un rôle dans la régulation de la sécrétion d'insuline et dans l'homéostasie glucidique<sup>65</sup>. Une inhibition risque donc de générer des effets indésirables. Des études ont montré qu'une inhibition centrale de l'IAPP entraîne une augmentation de la prise alimentaire, ainsi qu'une augmentation du poids<sup>100</sup>. Par conséquent, il serait préférable d'adopter une stratégie thérapeutique ayant pour but de prévenir la formation des dépôts plutôt que d'éliminer la synthèse ou la sécrétion de l'IAPP. Dans cet objectif, des peptides capables d'inhiber cette formation (caractérisés par une grande affinité et spécificité pour l'IAPP) ont été recherchés. Deux hexapeptides, obtenus en copiant des morceaux de séquence de l'IAPP (notamment dans sa portion 20-29, séquence GAILS), le SNNFGA et le GAILSS, se sont avérés capables d'inhiber la formation de fibrilles<sup>102</sup>. Ces peptides agissent en prévenant le changement conformationnel (c'est à dire le passage à une forme en feuillets  $\beta$ -plissés) de l'IAPP, qui est la première étape de la fibrillogénèse. Cependant, même si l'interaction entre l'IAPP et ces peptides permet une réduction de la densité fibrillaire, elle ne permet pas totalement de prévenir la formation des fibrilles<sup>102</sup>. De plus, le SNNFGA améliore significativement la viabilité des cellules  $\beta$  en diminuant la cytotoxicité de l'IAPP. En revanche, le GAILSS n'a aucun effet bénéfique. En outre, ces deux peptides ne présentent aucun effet toxique propre pour la cellule. Néanmoins, ces résultats montrent qu'une diminution de la fibrillogénèse n'est pas suffisante pour éliminer les effets toxiques liés à l'accumulation d'IAPP<sup>102</sup>.

Le mécanisme d'action de ces deux peptides est encore obscur (**figure 19**). Le peptide se fixerait complètement sur la séquence homologue portée par l'IAPP ce qui serait à l'origine d'une inactivation de son amyloïdogénicité. D'autre part, les peptides se fixeraient sur le

précurseur (qui se trouve dans une conformation « dépliée ») en le maintenant dans sa position initiale ce qui empêcherait un changement de conformation vers la formation de structures secondaires de type feuillets  $\beta$ -plissés. Enfin, ces peptides seraient capables de se fixer sur de petites structures oligomériques, ce qui serait à l'origine d'un arrêt de la polymérisation<sup>102</sup>.



- 1<sup>er</sup> mécanisme : Association du peptide inhibiteur avec un oligomère de la conformation  $\beta$ -plissée qui entraînerait l'arrêt de la polymérisation.
- 2<sup>ème</sup> mécanisme : Fixation du peptide inhibiteur sur l'IAPP dans sa conformation native (c'est à dire déplié) qui permettrait sa stabilisation.

**Figure 19** : Illustration de l'hypothèse de deux mécanismes d'action du peptide inhibiteur de la formation de dépôts amyloïdes (d'après <sup>102</sup>)



## **CONCLUSION :**

Le diabète sucré, tant chez l'homme que chez le carnivore domestique, et notamment le chat, est une maladie dont l'incidence risque d'augmenter de manière importante dans les prochaines années, en particulier chez les individus obèses.

L'amyloïdose pancréatique est une lésion histologique retrouvée chez un grand nombre de patients atteints de diabète sucré de type 2. Les relations entre ces deux entités recèlent encore de nombreux mystères même s'il est très probable que le diabète soit un facteur causal de dépôts amyloïdes dans les îlots pancréatiques. En effet, des situations d'hyperglycémie et d'insulinorésistance rencontrées dans le diabète sucré de type 2 génèrent un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  qui a pour conséquence la formation de fibrilles et donc de dépôts amyloïdes. L'amyloïdose fait donc parti des nombreuses complications du diabète sucré de type 2 mais participe en plus à l'aggravation de la maladie, en accentuant l'hyperglycémie déjà existante par stimulation de la sécrétion d'IAPP qui participe à la formation de nouveaux dépôts et inhibe la sécrétion d'insuline. C'est un véritable cercle vicieux.

La faible proportion d'amyloïdose pancréatique retrouvée chez des patients âgés mais non diabétiques est certainement reliée à des facteurs génétiques. En effet, la capacité de formation de dépôts est spécifique d'espèces, qui comprennent l'homme, le chat et les primates.

L'étude de ces relations est nécessaire car aujourd'hui, l'amyloïdose pancréatique est un processus irréversible. Son rôle non négligeable dans la progression de la maladie étant supposé, une recherche sur la prévention de ces dépôts est indispensable. L'intérêt du traitement du diabète sucré est de limiter au maximum la perte en masse et en fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques. L'amyloïdose étant impliquée directement dans cette perte, il est amplement justifié d'associer une prévention de la formation des dépôts au traitement classique du diabète sucré.

Le chat tient alors ici un rôle essentiel puisqu'il constitue un modèle spontané de l'association diabète sucré de type 2 / amyloïdose. De plus, les carnivores domestiques, comme l'homme, connaissent une augmentation des situations d'obésité liée à une sédentarité

accrue mais aussi à la banalisation de la stérilisation, notamment chez les chats. Le rôle de l'obésité dans l'apparition d'un diabète sucré de type 2 n'étant plus à démontrer, il est vraisemblable que l'augmentation de l'incidence du diabète sucré sera accompagnée d'une augmentation des amyloïdoses pancréatiques. L'intérêt du modèle félin est non seulement important pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques mais aussi pour peut-être envisager des essais thérapeutiques.



## **BIBLIOGRAPHIE :**

- 1 : AHREN B., OOSTERWIJK C., LIPS C.J.M., HOPPENER J.W.M.: Transgenic overexpression of human islet amyloid polypeptide inhibits insulin secretion and glucose elimination after gastric glucose gavage in mice, *Diabetologia*, 1998, **41**, 1374-1380.
- 2 : ASARIAN L., ECKEL L.A., GEARY N.: Behaviorally specific inhibition of sham feeding by amylin, *Peptides*. 1998, **19**, 1711-1718.
- 3 : BAILEY C.J., TURNER R.C.: Metformin, *N. Engl. J. Med.*, 1996, **334**, 574-579.
- 4 : BASTARD J.P., VIGOUROUX C., CAPEAU J. Syndrome métabolique ou syndrome d'insulinorésistance, In : Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Endocrinologie-Nutrition, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier Masson SAS, 2001, 10-363-A-10, 7p.
- 5 : BASU S.K., HO Y.K., BROWN M.S., BILHEINER D.W., ANDERSON R.G.W., GOLDSTEIN J.L.: Biochemical and genetic studies of the apoprotein E secreted by mouse macrophages and human monocytes, *J. Biol. Chem.*, 1982, **257**, 9788-9795.
- 6 : BECKER A.B., ROTH R.A.: Insulysin and pitrilysin: Insulin-degrading enzymes of mammals and bacteria, *Methods Enzymol.*, 1995, **248**, 693-703.
- 7 : BENNETT D.L., BAILYES E.M., NIELSEN E., GUEST P.C., RUTHERFORD N.G., ARDEN S.D., HUTTON J.C.: Identification of the type 2 proinsulin processing endopeptidase as PC2, a member of the eukaryote subtilisin family, *J. Biol. Chem.*, 1992, **267**, 15229-15236.
- 8 : BENNETT R.G., DUCKWORTH W.C., HAMEL F.G.: Degradation of amylin by insulin-degrading enzyme, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 36621-36625.
- 9 : BENNETT R.G., HAMEL F.G., DUCKWORTH W.C.: An insulin-degrading enzyme inhibitor decreases amylin degradation, increases amylin-induced cytotoxicity, and increases amyloid formation in insulinoma cell cultures, *Diabetes*, 2003, **52**, 2315-2320.
- 10 : BERGER J., BAILEY P., BISWAS C., CULLINAN C.A., DOEBBER T.W., HAYES N.S., SAPERSTEIN R., SMITH R.G., LEIBOWITZ M.D.: Thiazolidinediones produce a conformational change in paroxysmal proliferator-activated receptor- $\delta$  binding and activation correlated with antidiabetic actions in db / db mice, *Endocrinology*, 1996, **137**, 4189-4195.
- 11 : BRAUN J.P., MEDAILLE C. : Diagnostic et surveillance du diabète sucré du chien et du chat : intérêt du dosage de la fructosamine. Une revue, *Rev. Med. Vet.*, 1997, **148**, 945-950.
- 12 : BRETHERTON-WATT D., GILBEY S.G., GHATEI M.A., BEACHAM J., MACRAE A.D., BLOOM S.R. : Very high concentrations of islet amyloid polypeptide are necessary to alter the insulin response to intravenous glucose in man, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, **74**, 1032-1035.

- 13 : CAILLOUX G.: Influence de l'obésité dans l'évolution du diabète sucré chez le chien: étude bibliographique, Thèse d'exercice vétérinaire ENVT, 2005.
- 14 : CARLSSON P.O., JANSSON L., OSTENSON C.G., KALLSKOG O.: Islet capillary blood pressure increase mediated by hyperglycemia in NIDDM GK rats, *Diabetes*, 1997, **46**, 947-952.
- 15 : CHARGE S.B.P., DE KONING E.J.P., CLARK A.: Effect of pH and insulin on fibrillogenesis of islet amyloid polypeptide *in vitro*, *Biochemistry*, 1995, **34**, 14588-14593.
- 16 : CLARK A., NILSSON M.R. : Islet amyloid: a complication of islet dysfunction or an aetiological factor in Type 2 diabetes?, *Diabetologia*, 2004, **47**, 157-169.
- 17 : CLARK A., SAAD M.F., NEZZER T., UREN C., KNOWLER W.C., BENNETT P.H., TURNER R.C.: Islet amyloid polypeptide in diabetic and non-diabetic Pima Indians, *Diabetologia*, 1990, **33**, 285-289.
- 18 : CRENSHAW K.L., PETERSON M.E., HEEB L.A., MOROFF S.D., NICHOLS R.: Serum fructosamine concentration as an index of glycemia in cats with diabetes mellitus and stress hyperglycemia., *J. Vet. Intern. Med.*, 1996, **10**, 360-364.
- 19 : De KONING E.J., MORRIS E.R., HOFHUIS F.M., POSTHUMA G., HOPPENER J.W., MORRIS J.F., CAPEL P.J., CLARK A.: Intra- and extracellular amyloid fibrils are formed in cultured pancreatic islets of transgenic mice expressing human islet amyloid polypeptide, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, **91**, 8467-8471.
- 20 : DEFRONZO R.A.: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus, *Ann. Intern. Med.*, 1999, **131**, 281-303.
- 21 : DELPIERRE G., COLLARD F., FORTPIED J., VAN SCHAFTINGEN E.: Fructosamine 3-kinase is involved in an intracellular deglycation pathway in human erythrocytes, *Biochem. J.*, 2002, **365**, 801-808.
- 22 : DEROT M.: Diabète, *In*: Encyclopaedia Universalis, Paris: Encyclopaedia Universalis France SA, 1985, **6**, 66-70.
- 23 : DEVOIS C., PAGES J.P., GOY-THOLLOT I., SENECAO O., PECHEREAU D. : Diabète sucré félin, *Act. Vét.*, 2001, **1560**, 2-25.
- 24 : DRUCKER D.J., PHILIPPE J., MOJSOV S., CHICK W., HABENER J.F.: Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, **84**, 3434-3438.
- 25 : DUCKWORTH W.C.: Insulin degradation: mechanisms, products, and significance, *Endocr. Rev.*, 1988, **9**, 319-345.
- 26 : DUCKWORTH W.C., BENNET R.G., HAMEL F.G.: Insulin degradation: progress and potential, *Endocr. Rev.*, 1998, **19**, 608-624.

- 27 : DUMAN J.G., FORTE J.G. : What is the role of SNARE proteins in membrane fusion?, *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2003, **285**, C237-C249.
- 28 : ENOKI S., MITSUKAWA T., TAKEMURA J., NAKAZATO M., ABURAYA J., TOSHIMORI H., MATSUKARA S.: Plasma islet amyloid polypeptide levels in obesity, impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1992, **15**, 97-102.
- 29 : Faculté de Médecine Xavier Bichat (page consultée le 21 Novembre 2007), Enseignement d'Anatomie Pathologique [en ligne], Adresse URL : <http://anapath-paris7.aphp.fr/index.html>
- 30 : FALK R.H., COMENZO R.L., SKINNER M.: The systemic amyloïdoses, *N. Engl. J. Med.*, 1997, **337**, 898-909.
- 31 : FAURE B.: Contribution à l'étude bibliographique de la leptine chez les carnivores domestiques, Thèse d'exercice vétérinaire ENVV, 2007.
- 32 : FELDMAN E.C., NELSON R.W.: Diabetes Mellitus In : FELDMAN EC, NELSON RW Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 3<sup>rd</sup> Ed. St Louis: Saunders, 1996, 486-580.
- 33 : FENICHEL P., HIERONIMUS S., GILLET J.Y., HARTER M.: Diabète et grossesse, In : Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Endocrino-Nutrition, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier Masson SAS, 1998, 10-366-G-10, 7p.
- 34 : FERRANNINI E., VICHI S., BECK-NIELSEN H., LAAKSO M., PAOLISSO G., SMITH U. : Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), *Diabetes*, 1996, **45**, 947-953.
- 35 : GEBRE-MEDHIN S., MULDER H., PEKNY M., WESTERMARK G., TORNELL J., WESTERMARK P., SUNDLER F., AHREN B., BETSHOLTZ C.: Increased insulin secretion and glucose tolerance in mice lacking islet amyloid polypeptide (amylin), *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1998, **250**, 271-277.
- 36 : GEBRE-MEDHIN S., OLOFSSON C., MULDER H.: Islet amyloid polypeptide in the islet of Langerhans: friend or foe?, *Diabetologia*, 2000, **43**, 687-695.
- 37 : GEISLER J.G., ZAWALICH W., ZAWALICH K., LACKEY J.R.T., STUKENBROK H., MILICI A.J., SOELLER W.C.: Estrogen can prevent or reverse obesity and diabetes in mice expressing human islet amyloid polypeptide, *Diabetes*, 2002, **51**, 2158-2169.
- 38 : GITLIN N., JULIE N.L., SPURR C.L., LIM K.N., JUARBE H.M.: Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone, *Ann. Intern. Med.*, 1998, **129**, 36-38.
- 39 : GOY-THOLLOT I., LEGROS I., CADORE J.L.: Conduite diagnostique et thérapeutique du diabète sucré chez le chien, *Point Vét.*, 1994, **26**(161), 209-222.

- 40 : Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS : La prévention du diabète sucré, Genève, Organisation Mondiale de la Santé, 1994. OMS, série de rapport technique N°844.
- 41 : HANLEY A.J., WILLIAMS K., FESTA A., WAGENKNECHT L.E., D'AGOSTINO R.B., KEMPF J., ZINMAN B., HAFFNER S.M. : Insulin resistance atherosclerosis study. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study, *Diabetes*, 2004, **53**, 2623-2632.
- 42 : HATTERSLEY A.T., TOOKE J.E.: The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease, *Lancet*, 1999, **353**, 1789-1792.
- 43 : HENQUIN J.C.: Pathways in  $\beta$ -cell stimulus-secretion coupling as targets for therapeutic insulin secretagogues, *Diabetes*, 2004, **53**, S48-S58.
- 44 : HOENIG M., HALL G., FERGUSON D., JORDAN K., HENSON M., JOHNSON K., O'BRIEN T.: A feline model of experimentally induced islet amyloidosis, *Am. J. Pathol.*, 2000, **157**, 2143-2150.
- 45 : HOENIG M., REUSCH C., PETERSON M.E.: Beta cell and insulin antibodies in treated and untreated diabetic cats, *Vet. Immunol. and Immunopathol.*, 2000, **77**, 93-102.
- 46 : HOPPENER J.W., AHREN B., LIPS C.J.: Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.*, 2000, **343**, 411-419.
- 47 : HULL R.L., ANDRIKOPOULOS S., VERCHERE C.B., VIDAL J., WANG F., CNOP M., PRIGEON R.L., KAHN S.E.: Increased dietary fat promotes islet amyloid formation and  $\beta$ -cell secretory dysfunction in a transgenic mouse model of islet amyloid, *Diabetes*, 2003, **52**, 372-379.
- 48 : HULL R.L., VERCHERE B., ANDRIKOPOULOS S., WENG F., VIDAL J., KAHN S.E.: Oophorectomy promotes islet amyloid formation in human islet amyloid polypeptide transgenic mice, *Diabetes*, 2001, **50**, S184-S185.
- 49 : HULL R.L., WESTERMARK G.T., WESTERMARK P., KAHN S.E.: Islet amyloid : a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, **89**(8), 3629-3643.
- 50 : IOZZO R.V., COHEN I.R., GRASSEL S., MURDOCH A.D.: The biology of perlecan: the multifaceted heparan sulphate proteoglycan of basement membranes and pericellular matrices, *Biochem. J.*, 1994, **302**, 625-639.
- 51 : JABER L.A., WENZLOFF N.J., KOMANICKY P., ANTAL E.J.: An evaluation of the therapeutic effects and dosage equivalence of glyburide and glipizide, *J. Clin. Pharmacol.*, 1990, **30**, 181-188.
- 52 : JAIKARAN E.T., NILSSON M.R., CLARK A.: Pancreatic  $\beta$ -cell granule peptides form heteromolecular complexes which inhibit islet amyloid polypeptide fibril formation, *Biochem. J.*, 2004, **377**, 709-716.

- 53 : JANSON J., ASHLEY R.H., HARRISON D., McINTYRE S., BUTLER P.C.: The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles, *Diabetes*, 1999, **48**, 491-498.
- 54 : JENSEN A.L.: Glycated blood proteins in canine diabetes mellitus, *Vet. Rec.* , 1995, **137**, 401-405.
- 55 : KAHN S.E., ANDRIKOPOULOS S., VERCHERE C.B.: Islet amyloid: a long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes, *Diabetes*, 1999, **48**, 241-253.
- 56 : KAHN S.E., HALBAN P.A.: Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM, *Diabetes*, 1997, **46**, 1725-1732.
- 57 : KAHN S.E., PRIGEON R.L., McCULLOCH D.K., BOYKO E.J., BERGMAN R.N., SCHWARTZ M.W., NEIFING J.L., WARD W.K., BEARD J.C., PALMER J.P. : Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function, *Diabetes*, 1993, **42**, 1663-1672.
- 58 : KAUTZKY-WILLER A., THOMASETH K., LUDVIK B, RABENSTEINER D., WALDHAUSL W., PACINI G., PRAGER R.: Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes, *Diabetes*, 1997, **46**, 607-614.
- 59 : KAYED R., BERNHAGEN J., GREENFIELD N., SWEIMEH K., BRUNNER H., VOELTER W., KAPURNIOTU A.: Conformational transitions of islet amyloid polypeptide (IAPP) in amyloid formation *in vitro*, *J. Mol. Biol.*, 1999, **287**, 781-796.
- 60 : KIRK C.A., FELDMAN E.C., NELSON R.W.: Diagnosis of naturally acquired type-I and type-II diabetes mellitus in cats, *Am. J. Vet. Res.*, 1993, **54**, 463-467.
- 61 : KISILEVSKY R., FRASER P.E.: A  $\beta$  amyloidogenesis: unique, or variation on a systemic theme?, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 1997, **32**, 361-404.
- 62 : KNERR I., WOLF J., REINEHR T., STACHOW R., GRABERT M., SCHOBER E., RASCHER W., HOLL R.W.: The 'accelerator hypothesis': relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus, *Diabetologia*, 2005, **48**, 2501-2504.
- 63 : KORANYI L., JAMES D.E., KRAEGEN E.W., PERMUTT M.A.: Feedback inhibition of insulin gene expression by insulin, *J. Clin. Invest.*, 1992, **89**, 432-436.
- 64 : KRAMPERT M., BERNHAGEN J., SCHMUCKER J., HORN A., SCHMAUDER A., BRUNNER H., VOELTER W., KAPURNIOTU A.: Amyloidogenicity of recombinant human pro-islet amyloid polypeptide (ProIAPP), *Chem. Biol.*, 2000, **7**, 855-871.
- 65 : KRUGER D.F., GATCOMB P.M., OWEN S.K.: Clinical implications of amylin and amylin deficiency, *Diabetes Educ.*, 1999, **25**, 389-397.



- 66 : KUROCHKIN I.V.: Insulin-degrading enzyme: embarking on amyloid destruction, *Trends Biochem. Sci.*, 2001, **26**, 421-425.
- 67 : LEFEBVRE P.J., PAOLISSO G., SCHEEN A.J., HENQUIN J.C.: Pulsatility of insulin and glucagon release: physiological significance and pharmacological implications, *Diabetologia*, 1987, **30**, 443-452.
- 68 : LEIBIGER B., WAHLANDER K., BERGGREN P.O., LEIBIGER I.B.: Glucose-stimulated insulin biosynthesis depends on insulin-stimulated insulin gene transcription, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 30153-30156.
- 69 : LEROY J. : Diabète sucré, *In* : Encyclopédie vétérinaire, Paris, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 1999, Endocrinologie : 0900.
- 70 : LINDSTROM T., LECKSTROM A., WESTERMARK P., ARNQVIST H.J.: Effect of insulin treatment on circulation islet amyloid polypeptide in patients with NIDDM, *Diab. Med.*, 1997, **14**, 472-476.
- 71 : MA Z., WESTERMARK G.T.: Effects of free fatty acids on polymerization of islet amyloid polypeptide (IAPP) *in vitro* and on amyloid fibril formation in cultivated isolated islets of transgenic mice overexpressing human IAPP, *Mol. Med.*, 2002, **8**, 853-868.
- 72 : MAGNAN C., KTORZA A. : Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique, *In* : Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Endocrinologie-Nutrition, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier Masson SAS, 2005, 10-362-E-10, 16p.
- 73 : MALAISSE W.J., MALAISSE-LAGAE F., SENER A., HELLERSTROM C. : Participation of endogenous fatty acids in the secretory activity of the pancreatic B-cell, *Biochem. J.*, 1985, **227**, 995-1002.
- 74 : MARTIN C.: The physiology of amylin and insulin: maintaining the balance between glucose secretion and glucose uptake, *Diab. Educ.*, 2006, **32**, 101S-104S.
- 75 : MARZBAN L., TRIGO-GONZALEZ G., ZHU X., RHODES C.J., HALBAN P.A., STEINER D.F., VERCHERE C.B.: Role of  $\beta$ -cell Prohormone Convertase (PC)1/3 in processing of pro-islet amyloid polypeptide, *Diabetes*, 2004, **53**, 141-148.
- 76 : MAUGENDRE D., YAOUANQ J., GUILHEM I., CAMPION L., LORCY Y., LEGUERRIER A.M., ALLANNIC H. : Etiologie et physiopathologie des diabètes secondaires, *In* : Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Endocrinologie-Nutrition, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier Masson SAS, 2007, 10-366-D-20, 6 p.
- 77 : McKILLOP A.M., MOONEY M.H., HARRIOTT P., FLATT P.R., O'HARTE P.M.: Evaluation of glycosylated insulin in diabetic animals using immunocytochemistry and radioimmunoassay, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2001, **286**, 524-528.
- 78 : MELLOUL D., BEN-NERIAH Y., CERASI E.: Glucose modulates the binding of an islet-specific factor to a conserved sequence within the rat I and the human insulin promoters, *Proc. Natl. Sci. Acad. USA*, 1993, **90**, 3865-3869.

- 79 : MELLOUL D., MARSHAK S., CERASI E.: Regulation of insulin gene transcription, *Diabetologia*, 2002, **45**, 309-326.
- 80 : MICHELS G.M., BOUDINOT D., FERGUSON D.C., HOENIG M.: Pharmacokinetics of the insulin-sensitizing agent troglitazone in cats, *Am. J. Vet. Res.*, 2000, **61**, 775-778.
- 81 : MIRZABEKOV T.A., LIN M.C., KAGAN B.L. : Pore formation by the cytotoxic islet amyloid peptide amylin, *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**, 1988-1992.
- 82 : MISHIMA Y., KUYAMA A., TADA A., TAKAHASHI K., ISHIOKA T., KIBATA M.: Relationship between serum tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in obese men with type 2 diabetes mellitus, *Diab. Res. Clin. Pract.*, 2001, **52**(2), 119-123.
- 83 : MULDER H., JONGSMA H., ZHANG Y., GEBRE-MEDHIN S., SUNDLER F., DANIELSEN N.: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and islet amyloid polypeptide in primary sensory neurons: functional implications from plasticity in expression on nerve injury and inflammation, *Mol. Neurobiol.*, 1999, **19**, 229-253.
- 84 : NELSON R.W., GRIFFEY S.M., FELDMAN E.C., FORD S.L.: Transient clinical diabetes mellitus in cats: 10 cases (1989-1991), *J. Vet. Intern. Med.*, 1999, **13**, 28-35.
- 85 : O'BRIEN T.D., HAYDEN D.W., JOHNSON K.H., FLETCHER T.F.: Immunohistochemical morphometry of pancreatic endocrine cells in diabetic, normoglycaemic glucose-intolerant and normal cats, *J. Comp. Pathol.*, 1986, **96**, 357-369.
- 86 : O'RAHILLY S., TURNER R.C., MATTHEWS D.R.: Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non insulin-dependent diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 1225-1230.
- 87 : PARK K., VERCHERE B.: Identification of a heparin binding domain in the N-terminal cleavage site of pro-islet amyloid polypeptide: implications for islet amyloid formation, *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 16611-16616.
- 88 : PIERCE M., KEEN H., BRADLEY C.: Risk of diabetes in offsprings of parents with non-insulin-dependent diabetes, *Diabet. Med.*, 1995, **12**, 6-13.
- 89 : PLAGEMANN A., HARDER T., KOHLHOFF R., ROHDE W., DORNER G.: Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes, *Diabetologia*, 1997, **40**, 1094-1100.
- 90 : PORTHA B. : Signalisation intracellulaire et exocytose de l'insuline, *MTE*, 2000, **2**, 37-46.
- 91 : POTTER-PERIGO S., HULL R.L., TSOI C., BRAUN K.R., ANDRIKOPOULOS S., TEAGUE J., VERCHERE C.B., KAHN S.E., WIGHT T.N.: Proteoglycans synthesized and secreted by pancreatic islet  $\beta$ -cells bind amylin, *Biochem. Biophys.*, 2003, **413**, 182-190.
- 92 : RAYNAL R., CORTIE C. (page consultée le 15 Novembre 2007) : Le diabète non insulino-dépendant : aspects fondamentaux [en ligne], Adresse URL : <http://www.exobiologie.info/>

- 93 : READ M.L., CLARK A.R., DOCHERTY K.: The helix-loop-helix transcription factor USF (upstream stimulating factor) binds to a regulatory sequence of the human insulin gene enhancer, *Biochem J.*, 1993, **295**, 233-237.
- 94 : RHODES C.J., ALARCON C. : What beta cell defect could lead to hyperproinsulinemia in NIDDM ?, *Diabetes*, 1994, **43**, 511-517.
- 95 : RIEDIGER T., RAUCH M., SCHMID H.A.: Actions of amylin on subfornical organ neurons and on drinking behavior in rats, *Am. J. Physiol. Regul. Int. Comp Physiol*, 1999, **276**, 514 - 521.
- 96 : RIGALLEAU V., BEYLOT M., NORMAND S., PACHIAUDI C., LAVILLE M., PETITBOIS C., DELERIS G., BAILLET L., GIN H. : Mechanism of increased plasma glucose levels after oral glucose ingestion in normal-weight middle-aged subjects, *Ann. Nutr. Metab.*, 2003, **47**, 186-193.
- 97 : RIGALLEAU V., LANG J., GIN H.: Etiologie et physiopathologie du diabète de type 2, In : Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Endocrinologie-Nutrition, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier Masson SAS, 2007, 10-366-D-10, 16p.
- 98 : ROBERTSON R.P., HARMON J., TRAN P.O., POITOUT V. : Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes, *Diabetes*, 2004, **53**, S119-S124.
- 99 : RODUIT R., THORENS B.: Inhibition of glucose-induced insulin secretion by long-term preexposure of pancreatic islets to leptin, *FEBS Lett.*, 1997, **415**, 179-182.
- 100 : RUSHING P.A., HAGAN M.M., SEELEY R.J., LUTZ T.A., D'ALESSIO D.A., AIR E.L., WOODS S.C.: Inhibition of central amylin signaling increases food intake and body adiposity in rats, *Endocrinology*, 2001, **142**, 5035-5038.
- 101 : SCHAER M.: Acromégalie, In: SCHAER M Médecine clinique du chien et du chat, Ed. Masson, 2006, 368.
- 102 : SCROCCHI L.A., CHEN Y., WANG F., HAN K., HA K., WU L., FRASER P.E.: Inhibitors of islet amyloid polypeptide fibrillogenesis, and the treatment of type-2 diabetes, *Lett. Pep. Sci.*, 2003, **10**, 545-551.
- 103 : SILIART B. : Pancréas endocrine, In : Encyclopédie vétérinaire, Paris, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 1999, Endocrinologie : 1200.
- 104 : SNOW A.D., SEKIGUCHI R., NOCHLIN D., FRASER P., KIMATA K., MIZUTANI A., ARAI M., SCHREIER W.A., MORGAN D.G. : An important role of heparan sulfate proteoglycan (perlecan) in a model system for the deposition and persistence of fibrillar  $\beta$ -amyloid in rat brain, *Neuron*, 1994, **12**, 219-234.
- 105 : SOELLER WC, JANSON J, HART SE, PARKER JC, CARTY MD, STEVENSON R.W., KREUTTER D.K., BUTLER P.C. : Islet amyloid-associated diabetes in obese A(vy)/a mice expressing human islet amyloid polypeptide, *Diabetes*, 1998, **47**, 743-750.

- 106 : STRIFFLER J.S., LAW J.S., POLANSKY M.M., BHATHENA S.J., ANDERSON R.A.: Chromium improves insulin response to glucose in rats, *Metabolism.*, 1995, **44**, 1314-1320.
- 107 : STUMVOLL M., GOLDSTEIN B.J., VAN HAEFFEN T.W.: Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy, *Lancet*, 2005, **365**, 1333-1346.
- 108 : WAGONER P.K., CHEN C., WORLEY J.F., DUKES I.D., OXFORD G.S.: Amylin modulates beta-cell glucose sensing via effects on stimulus-secretion coupling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, **90**, 9145-9149.
- 109 : WANG J., XU J., FINNERTY J., FURUTA M., STEINER D.F., VERCHERE C.B.: The Prohormone Convertase Enzyme 2 (PC2) is essential for processing pro-islet amyloid polypeptide at the NH<sub>2</sub>-terminal cleavage site, *Diabetes*, 2001, **50**, 534-539.
- 110 : WESTERMARK G.T., GEBRE-MEDHIN S., STEINER D.F., WESTERMARK P.: Islet amyloid development in a mouse strain lacking endogenous islet amyloid polypeptide (IAPP) but expressing human IAPP, *Mol. Med.*, 2006, **6**, 998-1007.
- 111 : WESTERMARK G.T., STEINER D.F., GEBRE MEDHIN S., ENGSTROM U., WESTERMARK P.: Pro islet amyloid polypeptide (ProIAPP) immunoreactivity in the islets of Langerhans, *Ups. J. Med. Sci.*, 2000, **105**, 97-106.
- 112 : WESTERMARK P., WERNSTEDT C., WILANDER E., HAYDEN D.W., O'BRIEN T.D., JOHNSON K.H.: Amyloid fibrils in human insulinoma and islets of Langerhans of the diabetic cat are derived from a neuropeptide-like protein also present in normal islet cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, **84**, 3881-3885.
- 113 : WESTERMARK P., LI Z.C., WESTERMARK G.T., LECKSTROM A., STEINER D.F.: Effects of beta cell granule components on human islet amyloid polypeptide fibril formation, *FEBS Lett.*, 1996, **379**, 203-206.
- 114 : WISNIEWSKI T., CASTANO E.M., GOLABEK A., VOGEL T., FRANGIONE B.: Acceleration of Alzheimer's fibril formation by apolipoprotein E *in vitro*, *Am. J. Pathol.*, 1994, **145**, 1030-1035.
- 115 : WOOKEY P.J., TIKELLIS C., NOBES M., CASLEY D., COOPER M.E., DARBY I.A.: Amylin as a growth factor during fetal and postnatal development of the rat kidney, *Kidney Int.*, 1998, **53**, 25-30.
- 116 : YEARLEY J.H., HANCOCK D.D., MEALEY K.L.: Survival time, lifespan, and quality of life in dogs with idiopathic Fanconi syndrom, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2004, **225**, 377-383.
- 117 : YKI-JARVINEN H.: Glucose toxicity, *Endocr Rev*, 1992, **13**, 415-431.

Toulouse, 2009

**NOM** : KLEIN

**PRENOM** : Fanny

**TITRE** :

Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat. Etude bibliographique.

**RESUME** :

Les dépôts amyloïdes représentent l'altération la plus typique des îlots pancréatiques chez les personnes atteintes de diabète de type 2 (non-insulino-dépendant) et chez les chats diabétiques. Après avoir rappelé les définitions et les classifications du diabète sucré et de l'amyloïdose, les mécanismes de formation des dépôts amyloïdes dans le pancréas à partir de l'amyline (ou Insular Amyloid PolyPeptide) sont exposés. Après présentation des différentes étiologies du diabète sucré, l'implication de l'amyloïdose est envisagée dans chaque mécanisme physiologique et ses possibles altérations conduisant au développement de cette affection. Les conséquences de ces observations sur la population des chats diabétiques sont évoquées. La dernière partie aborde la démarche diagnostique du diabète sucré chez le chat et intègre dans la démarche thérapeutique classique la possibilité de prévention des dépôts amyloïdes.

**MOTS-CLES** :

Chat, diabète sucré, diabète type 2, amyloïdose, amyline, IAPP

---

**ENGLISH TITLE** :

Relations between type 2 diabetes mellitus and amyloidosis in the cat. Bibliographical study.

**ABSTRACT** :

Amyloid deposition is the most typical islet alteration in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in people and in diabetic cats. After having pointed out the definitions and the classifications of diabetes mellitus and amyloïdoses, the mechanisms leading to the formation from amylin (or Insular Amyloid PolyPeptide) of amyloid deposition in pancreatic tissues are exposed. After presentation of the different etiologies of diabetes mellitus, the involvement of amyloïdoses throughout each physiological mechanism and its possible alterations leading to the development of this affection is evoked. The effects of these observations on the population of diabetic cats are evoked. The last chapter presents the diagnostic steps of the diabetes mellitus in the cat and integrate into the classical therapeutic protocol the possibility to anticipate the formation of amyloid deposition.

**KEY WORDS** :

Cat, diabetes mellitus, type 2 diabetes, amyloïdoses, amylin, IAPP.