

Le rôle de la betatrophine chez le patient cirrhotique

Sommaire

I.	Introduction	4
II.	Le diabète:	5
A.	Généralités et épidémiologie	5
B.	Physiologie du diabète:	8
1.	Diabète de type I	8
2.	Diabète de type II	8
C.	Complications du diabète	13
1.	Complications aiguës	13
2.	Hypoglycémie	16
D.	Complications chroniques	18
1.	Maladies cardiovasculaires	18
2.	Néphropathie	20
3.	Neuropathie	22
4.	Rétinopathie	23
5.	Sensibilité aux infections	24
E.	Traitements du diabète	25
1.	Insulinothérapie	25
III.	Le diabète chez les patients atteint de cirrhose	36
A.	Cirrhose	36
1.	Définition	36
2.	Diagnostic de la cirrhose : Diagnostic positif de la cirrhose hépatique	37
3.	Epidémiologie	41
4.	Différents stades évolutifs et complications de la cirrhose	42
B.	Diabète et cirrhose	44
IV.	La betatrophine	46
A.	Définition : nouvelle hormone	46

B. Les cellules β pancréatiques	47
1. Régulation de la glycémie	52
C. Betatrophine et prolifération des cellules β	58
V. Conclusion	59
VI. Bibliographie	60
VII. Annexes	67

I. Introduction

II. Le diabète:

A. Généralités et épidémiologie

Le nombre de patients diabétiques a doublé durant ses 30 dernières années d'après l'OMS qui estime qu'il y aurait 438 millions de diabétiques dans le monde en 2030¹.

Défini par une hyperglycémie chronique, le diabète est causé par une déficience soit :

- de la sécrétion l'insuline
- de l'activité de l'insuline
- de la sécrétion et de l'action de l'insuline.

D'après l'OMS, un patient est diabétique dès lors que sa glycémie à jeun (deux mesures) est supérieure à 1.26 g/l (7mmol/L), ou lorsque la mesure de l'hémoglobine glyquée est supérieure à 6 %, ou encore quand le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO²) s'avère positif³ outre une glycémie supérieure à glycémie supérieure à 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée⁴.

En France, le nombre de personnes diabétiques s'élèverait à près de 2,9 dont 700 000 ont été traitées par insuline en 2009⁵.

D'après l'OMS, l'année 2000, 171 millions de personnes ont déjà été atteintes par le diabète. En 2030, ce chiffre pourrait probablement doubler et atteindre environ 366 millions (fig. 1) de personnes.

¹ WHO | Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia [Internet]. WHO. [cited 2012 Nov 23];Available from:

http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/index.html

² Observation des variations de glycémie trois heures durant, chez un patient à jeun au départ, à qui l'on a demandé de boire une solution contenant 75grammes de glucose

³ OMS. www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/. www.who.int/fr/. [En ligne] <http://who.int/fr/>. [Citation : 06 janvier 2011]

⁴ WHO | Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia [Internet]. WHO. [cited 2012 Nov 23];Available from:

http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/index.html

⁵ INVS. invs.sante.fr/surveillance/diabete/generalites.htm#ref. invs.sante.fr. [En ligne] <http://invs.sante.fr>. [Citation : 3 juin 2010.]

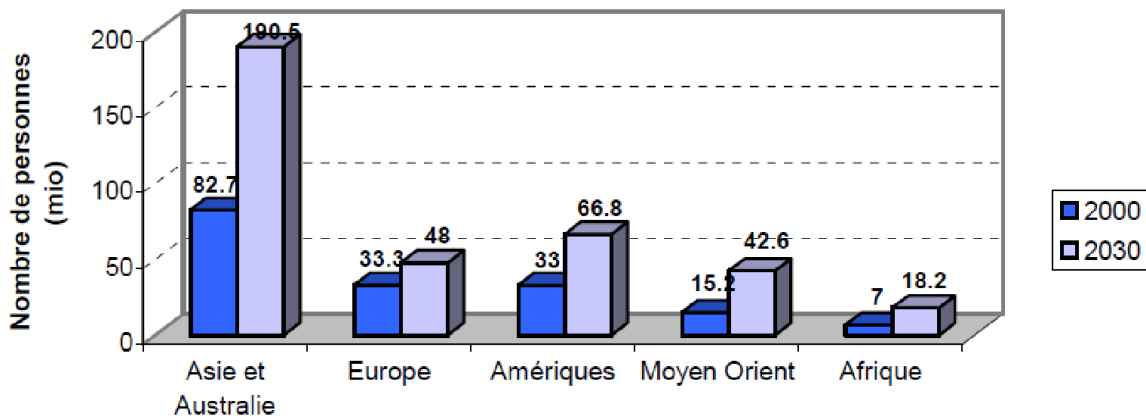


Figure 01 : Nombre des personnes souffrant de diabète en 2000 et 2030 exprimé en millions⁶

Le diabète figure parmi les maladies métaboliques et se caractérise par une hyperglycémie chronique dont l'apparition est subséquente à la non production d'insuline par l'estomac ou encore quand l'insuline produite n'est pas correctement utilisée par l'organisme, ou l'association des deux : déficience de la sécrétion et de l'action de l'insuline⁷.

Le diabète se caractérise par une hyperglycémie chronique [glycémies plasmatiques à jeun (>8 heures de jeûne) supérieures à 1.26 g/l (7mmol/l)]⁸.

D'après l'OMS, le diagnostic du diabète repose sur la mesure du taux de glycémie à jeun et de la glycémie sur plasma veineux deux heures après ingestion de 75g de glucose (test d'hyperglycémie provoquée par voie orale : HGPO). Ainsi, un patient est diabétique lorsque ses mesures de taux de glycémie à jeun ; à deux reprises, sont supérieurs à 1.26 g/l, et que son HGPO est supérieur ou égale à 2,00 g/l. Par ailleurs, un pourcentage d'hémoglobine glyquée supérieure 6.5% est aussi caractéristique du diabète⁹.

En 1997, l'OMS a proposé une nouvelle classification des types de diabète¹⁰ :

- le diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant)

⁶ World Health Organization, International Diabetes Federation. Diabetes action now. An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. 2004.

⁷ Grimaldi A, dir. «Traité de Diabétologie .» 2e éd. Médecine-Sciences ; 2009.

⁸ OMS. Le diabète. WHO. 2013. [consulté le 29 août 2014] ; Disponible en ligne : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html>

⁹ OMS. Le diabète. WHO.2013. [consulté le 29 août 2014] ; Disponible en ligne : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html>

¹⁰ Guillausseau PJ. « Classification and diagnostic criteria of diabetes: propositions of ADA and WHO.» Diabetes Metab 1997; 23(5):454-5.

- le diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendants)
- les « autres diabètes spécifiques » (diabètes secondaires)
- le diabète gestationnel

B. Physiologie du diabète:

1. Diabète de type I

Le diabète de type 1 résulte de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas entraînant son incapacité à produire et à sécréter de l'insuline¹¹.

Le syndrome cardinal brutal est typique du diabète de type 1 conjointement à une polyuro-polydipsie, avec présence d'acétone dans les urines, et une polyphagie associée à un amaigrissement et une asthénie¹².

Le diabète de type 1 se caractérise par ailleurs par une hyperglycémie supérieure à 2 g/l et une haleine «de pomme reinette» spécifique.

L'infiltration des îlots de Langerhans par les lymphocytes T helper CD4 et les lymphocytes T cytotoxiques CD8 sont à l'origine de la destruction des cellules β ¹³ : c'est la réaction auto-immune.

2. Diabète de type II

Fréquent, le diabète de type II se rencontre dans 92% des cas, soit en France près de 2.4 millions de diabétiques de type 2^{14 15}.

Apparaissant généralement après 40 ans, le diabète de type II correspond à 90% des cas de diabète sucré et est intimement lié à l'obésité et l'hérédité qui s'avère un facteur primordial^{16 17}.

D'ailleurs, 85% des personnes obèses présenteraient un trouble de la glycorégulation¹⁸.

¹¹ Site de l'InVS : Institut de veille sanitaire [en ligne]. Dossier thématique "Diabète". Saint-Maurice 94. 2002 Avr. [Consulté le 20 juin 2010]. Disponible sur : « [http : //www.invs.sante.fr/diabete](http://www.invs.sante.fr/diabete) ».

¹² Grimaldi A, dir. «Traité de Diabétologie .» 2e éd. Médecine-Sciences ; 2009.

¹³ Grimaldi A, dir. «Traité de Diabétologie .» 2e éd. Médecine-Sciences ; 2009.

¹⁴ INVS. invs.sante.fr/surveillance/diabete/generalites.htm#ref.invs.sante.fr. [En ligne] <http://invs.sante.fr>. [Citation : 3 juin 2010.]

¹⁵ Fagot-Campagna, A., Romon, I. et FOSSE, S. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité. Institut de veille sanitaire. 2010.

¹⁶ INVS. invs.sante.fr/surveillance/diabete/generalites.htm#ref.invs.sante.fr. [En ligne] <http://invs.sante.fr>. [Citation : 3 juin 2010.]

¹⁷ Fagot-Campagna, A., Romon, I. et FOSSE, S. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité. Institut de veille sanitaire. 2010.

¹⁸ Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. The Lancet. 2005;365:1333–1346.

Schématiquement, le développement du diabète de type 2 passe par trois étapes¹⁹ :

- L'insulinorésistance :

Chez les individus obèses, le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres qui sont transportés dans le foie où ils favorisent la synthèse de triglycérides et stimulent la synthèse de glucose. Au niveau musculaire, l'augmentation des acides gras circulants conduit à leur utilisation préférentielle pour assurer le travail musculaire tandis que les stocks de glycogène (la forme de stockage du glucose) restent intacts. Ainsi, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire. Au niveau hépatique, on observe une augmentation de la production de glucose. Cette augmentation est expliquée par l'insulinorésistance, mais également par une augmentation de la production de glucagon, une hormone sécrétée par le pancréas et qui a des effets opposés à ceux de l'insuline.

- L'hyperinsulinisme :

Correspond à l'adaptation du pancréas à la demande accrue d'insuline due à l'insulinorésistance. La quantité d'insuline produite par le pancréas augmente dans de fortes proportions afin de permettre aux cellules de recevoir le glucose dont elles ont besoin. Cet hyperinsulinisme peut se prolonger pendant dix à vingt ans et permettre ainsi de maintenir la glycémie pratiquement normale. Il s'agit en quelque sorte d'un état pré-diabétique.

- L'insulinodéficience (ou carence en insuline) :

L'augmentation initiale de la production d'insuline en réponse à l'insulinorésistance conduit chez les sujets qui développent un diabète de type 2 à l'épuisement progressif du pancréas. Celui-ci ne parvient plus à sécréter les quantités d'insuline nécessaires à la régulation de la glycémie. Cette dernière étape explique alors l'hyperglycémie.

L'installation progressive d'une insulinorésistance est la caractéristique du diabète de type II complémentairement à une déficience plus ou moins importante d'insuline²⁰.

Dans le diabète de type 2, les mécanismes cellulaires impliqués dans l'insulinorésistance porteraient sur la liaison (post liaison) de l'hormone à son récepteur dont l'activation de la tyrosine kinase ainsi que de l'IRS- 1 (Insulin Receptor Substrate) affecterait le nombre de

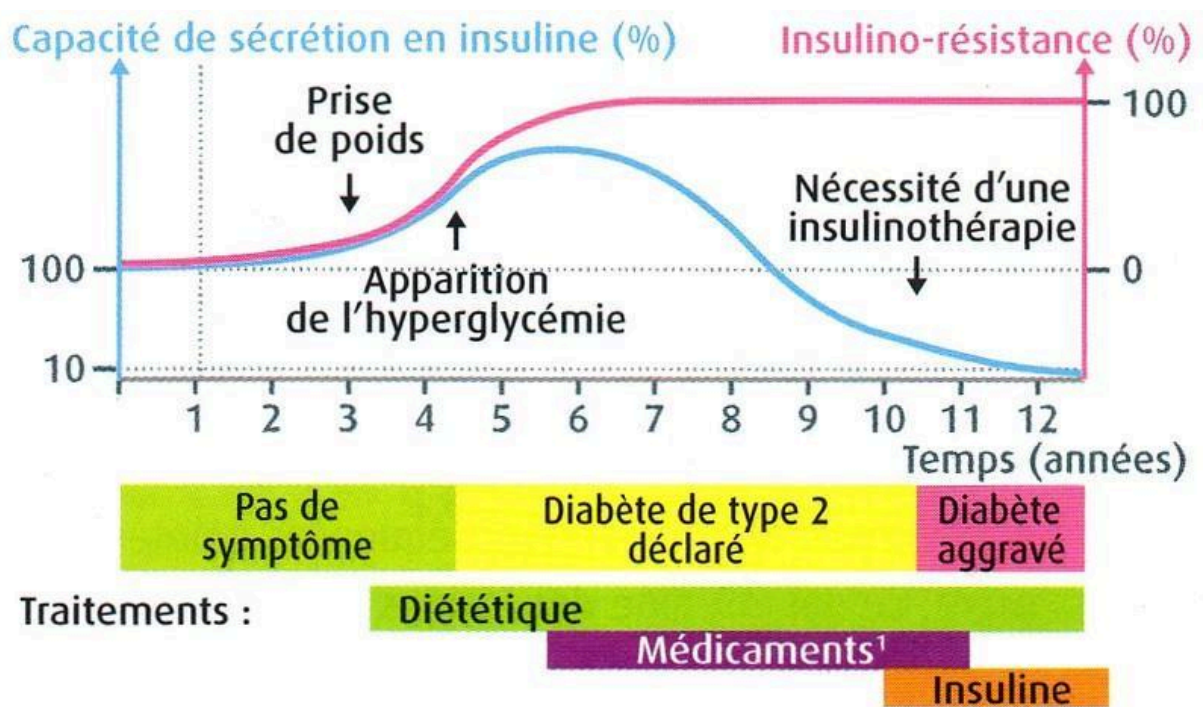
¹⁹ Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. The Lancet. 2005;365:1333–1346.

²⁰ Buysschaert, M. Diabétologie clinique. 3è édition. s.l. : DeBoeck, 2006. pp. 33-34.

transporteurs spécifiques GLUT4 et par voie de conséquences affecter le métabolisme du glucose²¹.

L'évolution de la sécrétion d'insuline dans le diabète de type II se fait comme suit :

- une augmentation de la sécrétion d'insuline pour contrer l'insulinorésistance bien que la glycémie à jeun soit normale
- augmentation de l'hyperglycémie après plusieurs mois voire plusieurs années d'hyperinsulinisme subséquemment à la fatigue du pancréas
- diminution de la capacité du foie à sécréter l'insuline une fois que l'insulinorésistance est installée (nécessité d'une insulinothérapie).



1. Augmentent les effets de l'insuline ou stimulent sa sécrétion

Figure 02 : Evolution de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance en fonction du temps²²

²¹ Messing et Billaux. Insulinorésistance. s.l. : Arnette, 1999. p. 42.

²² Document extrait du manuel de Terminale spe SVT Belin 2012 p195

C. Complications du diabète

L'augmentation de la concentration sanguine en sucre ou encore hyperglycémie est la conséquence du diabète non contrôlé qui peut entraîner de graves atteintes des systèmes organiques dont des complications rénales, des atteintes du système nerveux, des maladies cardio-vasculaires...

1. Complications aiguës

a) *Hyperglycémie*

Dans le cas de grave déficience en insuline, l'acidocétose survient et peut fortement évoluer en coma acido-cétosique avec hyperglycémie. En effet, la pénétration cellulaire du glucose est inhibée par la carence insulinaire qui va entraîner un état catabolique accompagné d'un état catabolique et d'une activation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse d'où une augmentation de la glycémie.

En réponse au manque d'insuline, le corps utilise les acides gras en tant que source énergétique : les triglycérides du tissu adipeux sont alors catalysés (lipolyse) en acides gras libres qui seront saisis par le foie et métabolisés en corps cétoniques.

Les corps cétoniques provoquent alors une acidose en abaissant le pH sanguin²³.

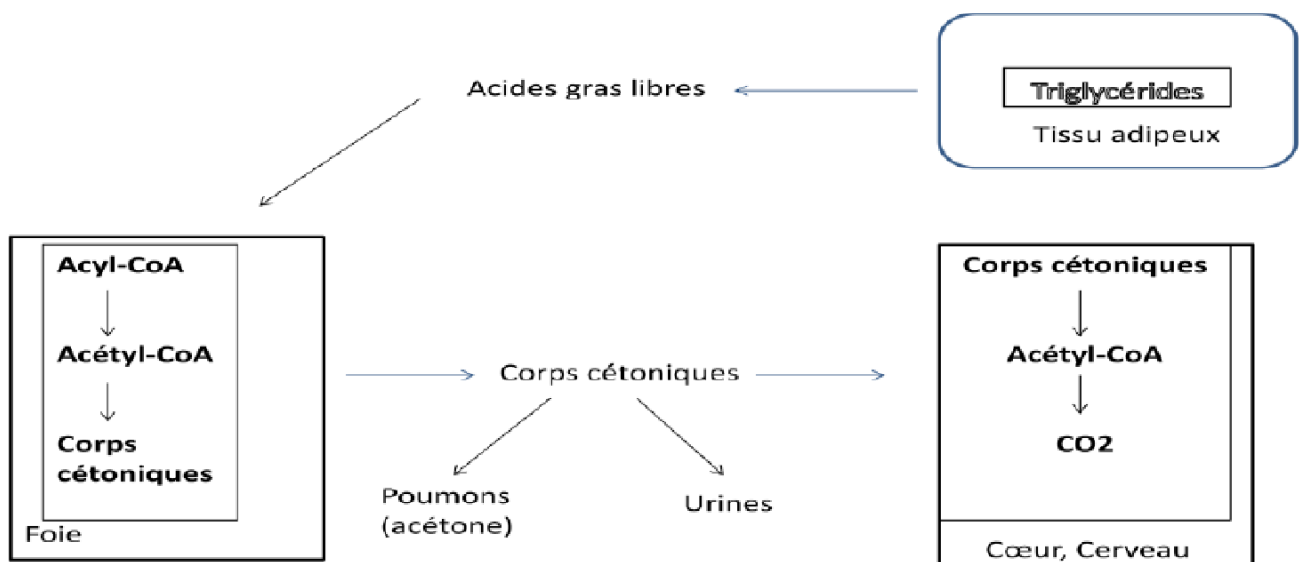


Figure 03 : Cétogenèse

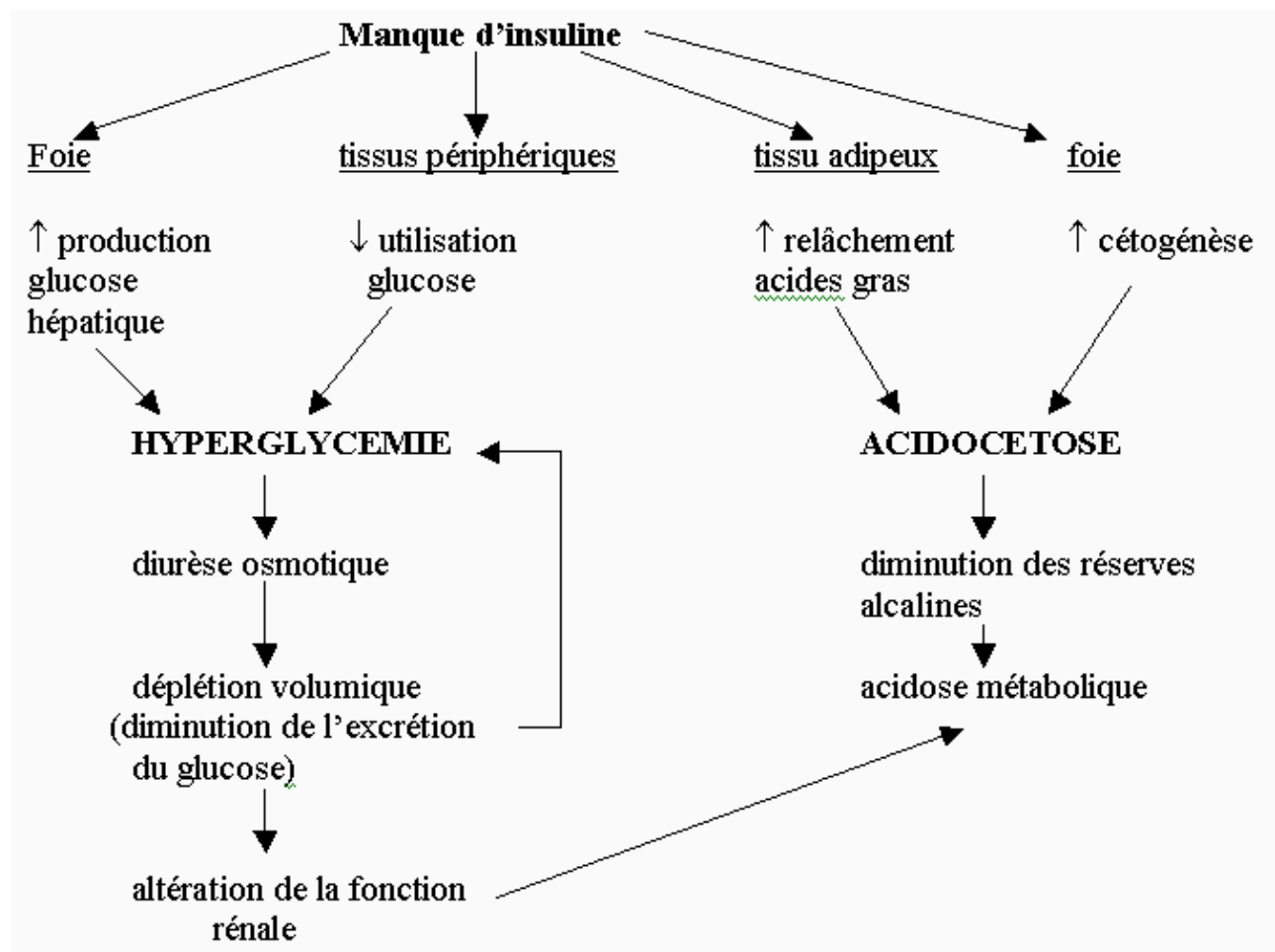
²³ Grimaldi A, dir. «Traité de Diabétologie .» 2e éd. Médecine-Sciences ; 2009

L'hyperglycémie va engendrer la glycosurie qui est à l'origine d'une diurèse osmotique et d'une déshydratation généralement constante qui majore l'acidose.

Une majoration de la polyurie et de la polydipsie est observée avec apparitions de nausées, de vomissements et des douleurs abdominales qui peuvent occulter le diagnostic.

Des troubles de la conscience pouvant évolués vers le coma peuvent alors s'observer. Incontestablement, les signes de cétose s'aggravent durant l'acidocétose ce qui induit le patient dans un coma calme avec apparition d'aréflexie tendineuse conjointement à une déshydratation globale et des signes respiratoires de type polypnée rapide.

Le traitement en urgence comporte alors la restauration de la volémie et l'insulinothérapie qui consiste à corriger l'hyperglycémie et donc l'acidocétose avec les désordres hydro-électrolytiques subséquents²⁴.



²⁴ Grimaldi A, dir. «Traité de Diabétologie .» 2e éd. Médecine-Sciences ; 2009

2. Hypoglycémie²⁵

L'hypoglycémie résulte d'une inhibition de la production de glucose par le foie ou à une consommation excessive de ce dernier par les tissus périphériques qui va engendrer un déséquilibre insuline- glucide- activité physique.

L'hypoglycémie se définit par une glycémie inférieure à 0.5g/l pour les personnes non diabétiques. Alors que chez les diabétiques, selon l'American Diabetes Association (ADA), le seuil de diagnostic d'une hypoglycémie a été fixé en 2005 à un taux de 0.70 g/L soit 3.85 mmol/L.

Les besoins non appropriés aux doses d'insuline ou des surdosages d'insuline, provoquant ainsi des malaises, sont les principales causes d'hypoglycémie qui peuvent engendrer un coma dit coma hypoglycémique qui est similaire à une crise d'épilepsie tout étant à la fois brutal et agité.

Le traitement de l'hypoglycémie consiste à administrer du sucre sous plusieurs formes : boissons sucrées, bonbons ... lorsque le patient est conscient ou par voie intraveineuse de glucose à 30% ou encore d'injection musculaire de glucagon lorsque le patient est inconscient. Il est à noter qu'il y a contre indication lors de traitement par sulfamide²⁶.

²⁵ ARDIGO S., PHILIPPE J. Hypoglycémie et diabète. Revue médicale suisse. 2008, Vol. 4, 160, pp. 1376-1382.

²⁶ Grimaldi A, dir. «Traité de Diabétologie .» 2e éd. Médecine-Sciences ; 2009

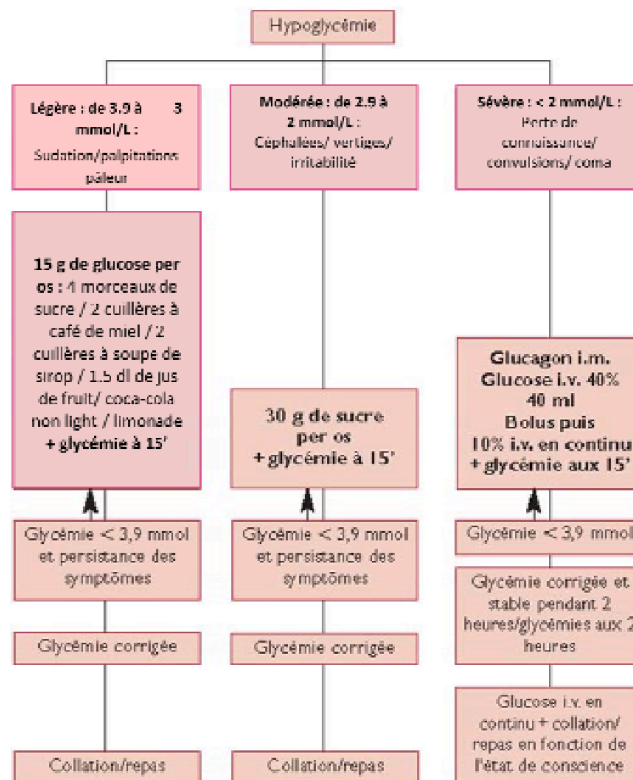


Figure 05 : Prise en charge des hypoglycémies²⁷

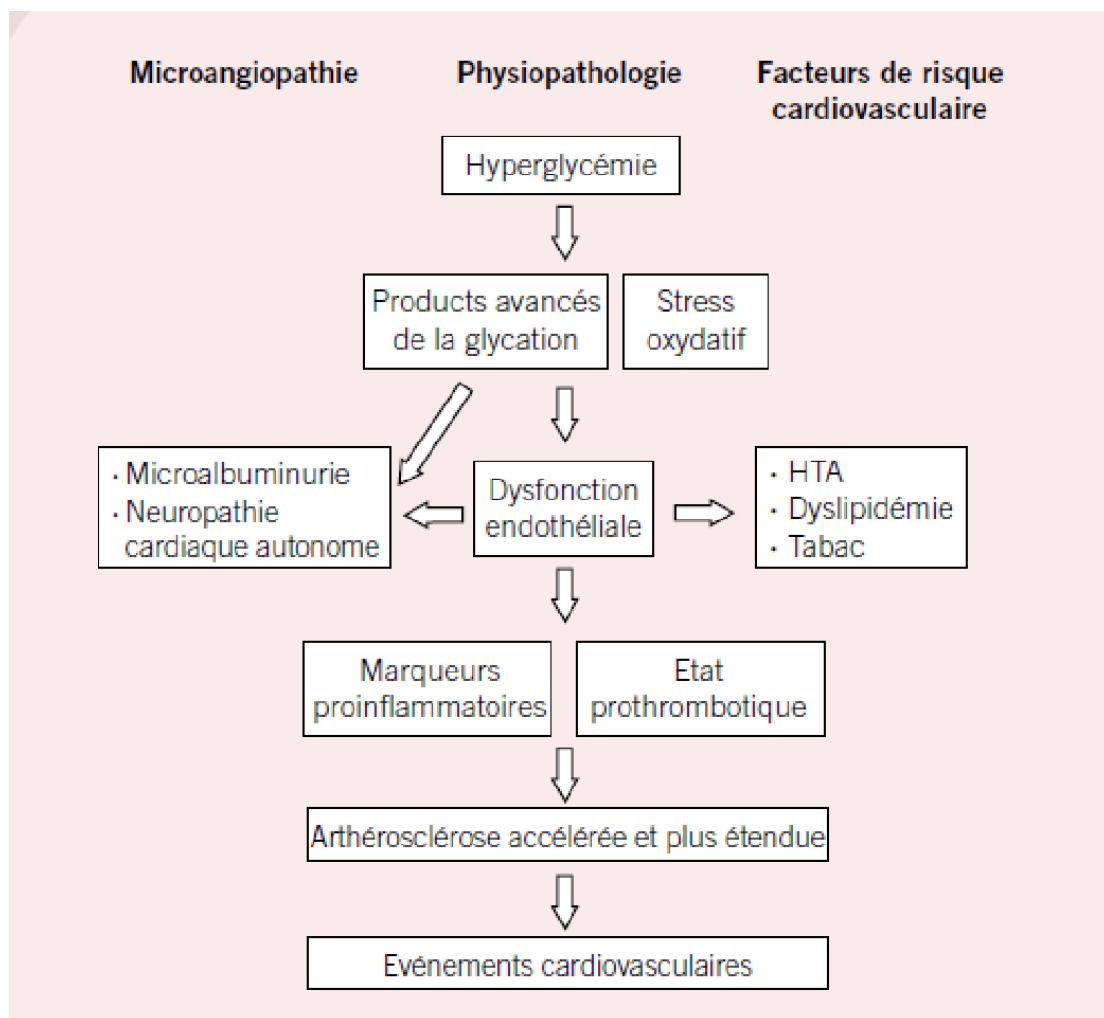
²⁷ ARDIGO S., PHILIPPE J. Hypoglycémie et diabète. Revue médicale suisse. 2008, Vol. 4, 160, pp. 1376-1382.

D. Complications chroniques

1. Maladies cardiovasculaires

En tant que facteur favorisant le développement de l'athérosclérose²⁸²⁹ au niveau des artères, le diabète majore le risque d'obturation des vaisseaux sanguins localisés à proximité du cœur (infarctus), au niveau du cerveau (ictus) ou encore au niveau des pieds (gangrène).

De plus, il a été observé que les maladies cardiovasculaires sont plus fréquentes (2 à 4 fois) chez les diabétiques³⁰.



²⁸ Djaberi R, Schuijf JD, Boersma E, et al. Differences in atherosclerotic plaque burden and morphology between type 1 and 2 diabetes as assessed by multislice computed tomography. Diabetes Care 2009; 32: 1507-12.

²⁹ Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. J Pediatr 2004;145:452-7

³⁰ The Diabetes control and complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study research group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. Med 2005;353:2643-53

Figure 06 : Physiopathologie du développement de l'athérosclérose chez le patient diabétique de type 1³¹

³¹ www.tellmed.ch/include_php/previewdoc.php?file_id=8962

2. Néphropathie

Complication rénale du diabète, la néphropathie diabétique, si mal traitée, peut évoluer en insuffisance rénale chronique.

En effet, les vaisseaux sanguins qui font office de filtre, pour l'élimination des toxines et des déchets, au niveau des reins peuvent être affectés par le diabète et entraîner la destruction progressive de ces derniers.

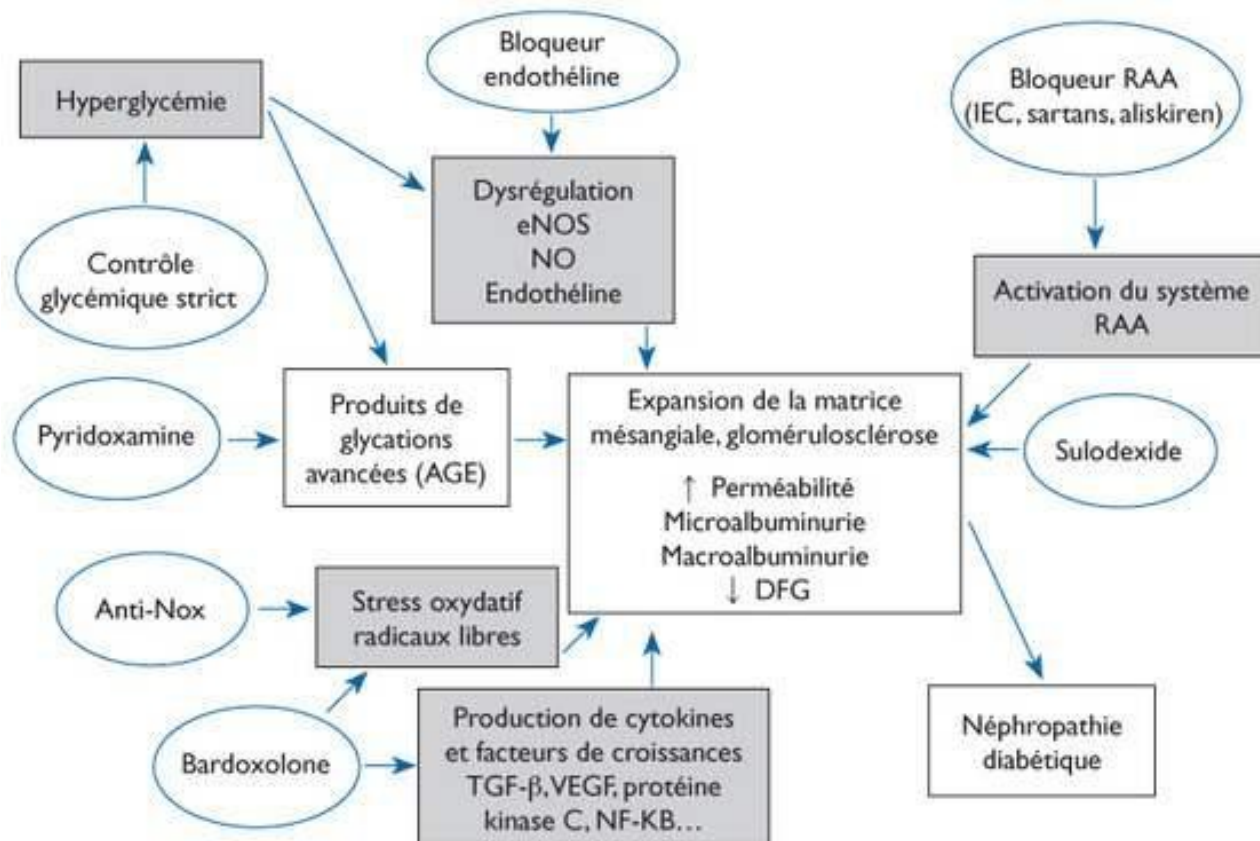


Figure 07 : Physiopathologie de la néphropathie diabétique

Stade	Selon Mogensen		Selon KDOQI (ml/min/1,73m ²)
1	Hyperfiltration	GFR > 140 ml/min/ 1,73m ²	≥ 90
2	Normoalbuminurie	< 30 mg/24 h	60-89
3	Microalbuminurie	30-300 mg/24 h	30-59
4	Macroalbuminurie	≥ 300 mg/24 h	15-29
5	Insuffisance rénale terminale		< 15

Figure 08 : Stades de la néphropathie diabétique³²

32

http://rms.medhyg.ch/loadimg.php?FILE=RMS/RMS_284/RMS_284_0495/print_RMS_idPAS_D_ISBN_pu2011-08s_sa05_art05_img003.jpg

3. Neuropathie

L'atteinte des nerfs ou neuropathie constitue une complication du diabète qui est encore mal connue par les patients.

L'hyperglycémie provoque une altération des nerfs à travers des modifications chimiques ³³:

- Formation de sucres-déchets toxiques, à savoir le sorbitol, qui vont entraver le bon fonctionnement du nerf
- Obstruction d'un micro vaisseau entraînant une micro-angiopathie et subséquemment la paralysie brutale du nerf.
- Fixation d'anticorps (identiques à ceux impliqués dans la réponse auto-immune) au niveau des troncs nerveux d'où mal fonctionnement de ces derniers.

Les nerfs périphériques et ceux du système nerveux autonome sont les deux (02) principaux types de nerfs affectés par le diabète.

³³ La Neuropathie Diabétique par le Dr Herbreteau – Service de Neurologie Centre Hospitalier de Bretagne Sud – LORIENT ; (Consulté le 30 août 2014) –Disponible en ligne : <http://diabetique.blogspot.com/2010/05/la-neuropathie-diabetique-par-le-dr.html>

4. Rétinopathie

Initialement, la rétinopathie diabétique provoque l'épaississement de la membrane basale des capillaires rétiens et une réduction des péricytes avec diminution du nombre de cellules endothéliales.

Subséquentement, une dilatation capillaire apparaît suivie d'une formation de micro-anévrysmes et une occlusion des capillaires rétiens. Il est à noter que l'obstruction des capillaires et artéioles rétiens engendre une ischémie rétinienne³⁴³⁵.

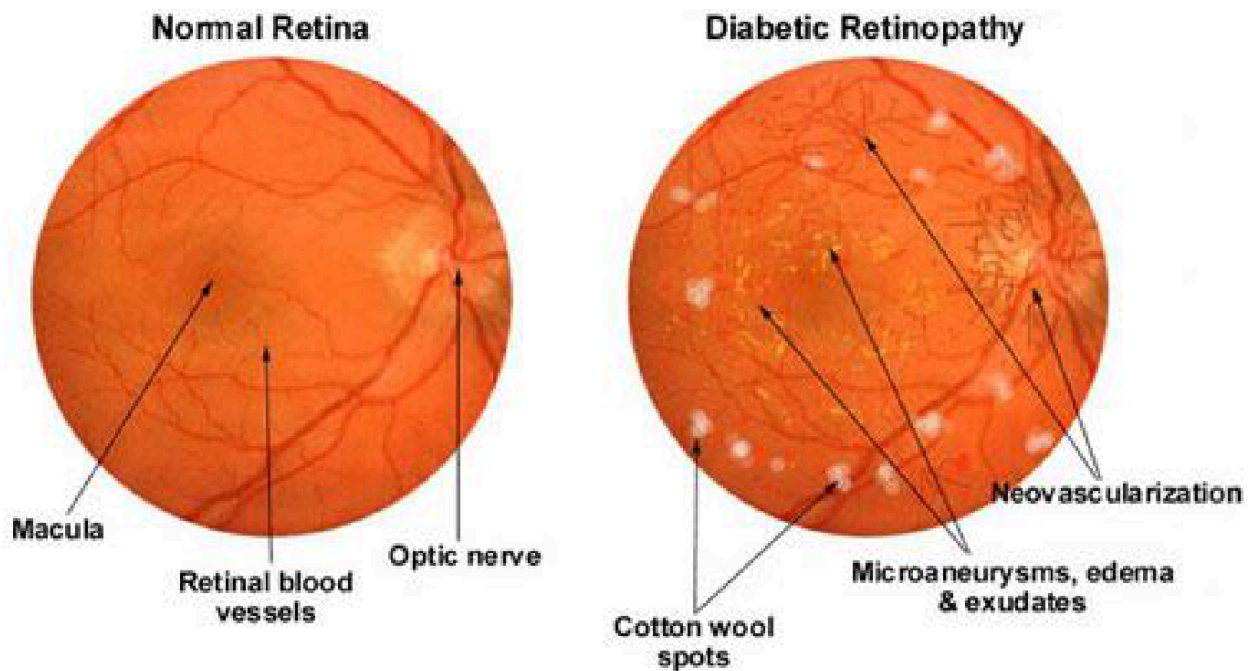


Figure 09 : Rétinopathie diabétique : Comparaison d'une rétine normale avec une rétine de patient diabétique souffrant d'une rétinopathie³⁶.

³⁴ Grimaldi A, dir. «Traité de Diabétologie .» 2e éd. Médecine-Sciences ; 2009

³⁵ Gruessner AC, Sutherland DE. «Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004.» Clin Transplant 2005 ; 19(4):433-55.

³⁶ Arleo Eye Associates.2012. [consulté le 30 août 2014] ; Disponible en ligne : http://arleoeye.com/?page_id=88.%202012

5. Sensibilité aux infections

L'hyperglycémie de même que la fatigue résultante de la maladie exposent plus les diabétiques aux risques d'infections, particulièrement les infections dites épisodiques et qui affectent surtout la peau, les gencives, les voies respiratoires et l'appareil génito-urinaire.

La persistance d'un excès de glucose dans le sang endommage silencieusement les parois des microvaisseaux et des artères (athérosclérose) et favorise leur occlusion (thrombose). Avec, à la longue, des risques de graves complications sur des organes vitaux.

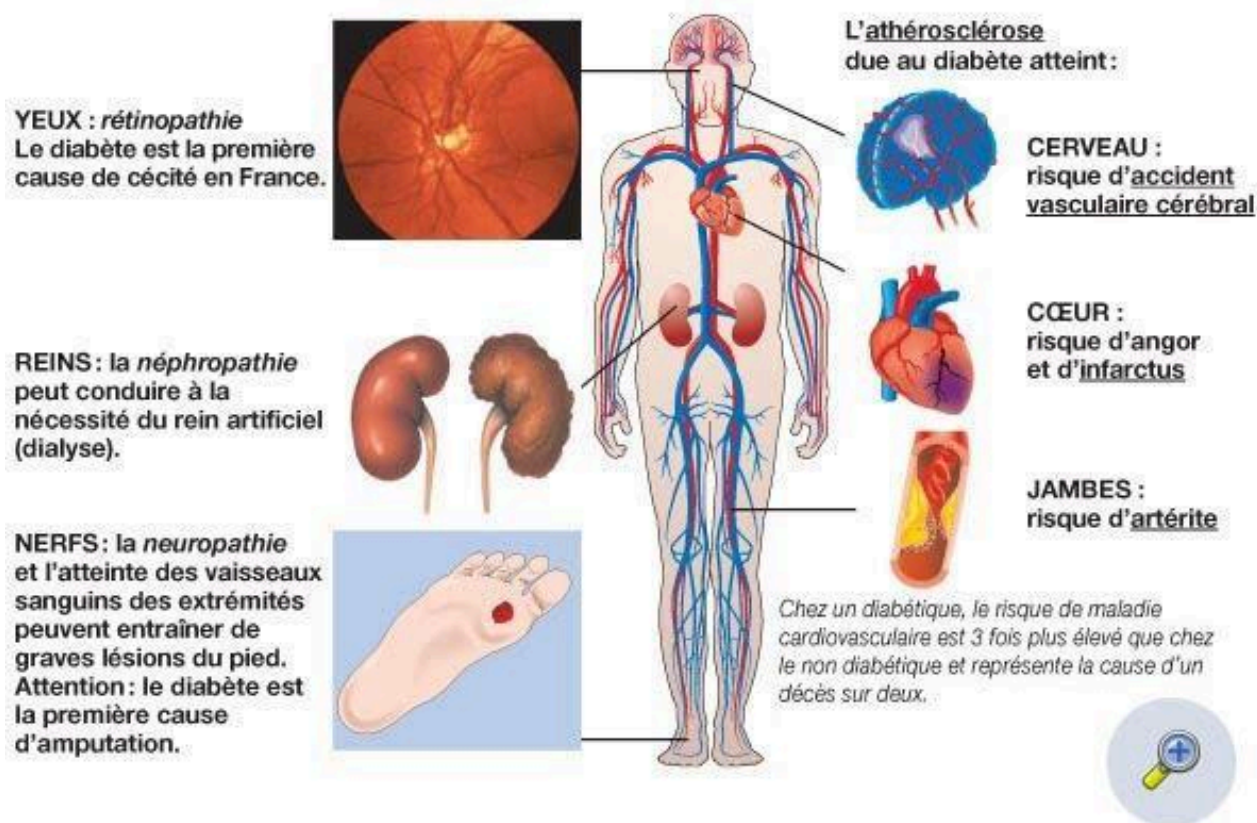


Figure 10 : Complications du diabète³⁷

³⁷ http://1.bp.blogspot.com/_V1cROpujzZ0/S-QViKeavhI/AAAAAAAAADg/yTI_IQNhbc8/s1600/image.php.jpg

E. Traitements du diabète

1. Insulinothérapie

Hormone responsable de la régulation de la concentration de sucre dans le sang, l'insuline est une hormone polypeptidique formée, après hydrolyse du peptide C, par deux chaînes de 21 et 30 acides aminés qui sont reliées entre elles par deux ponts disulfures.

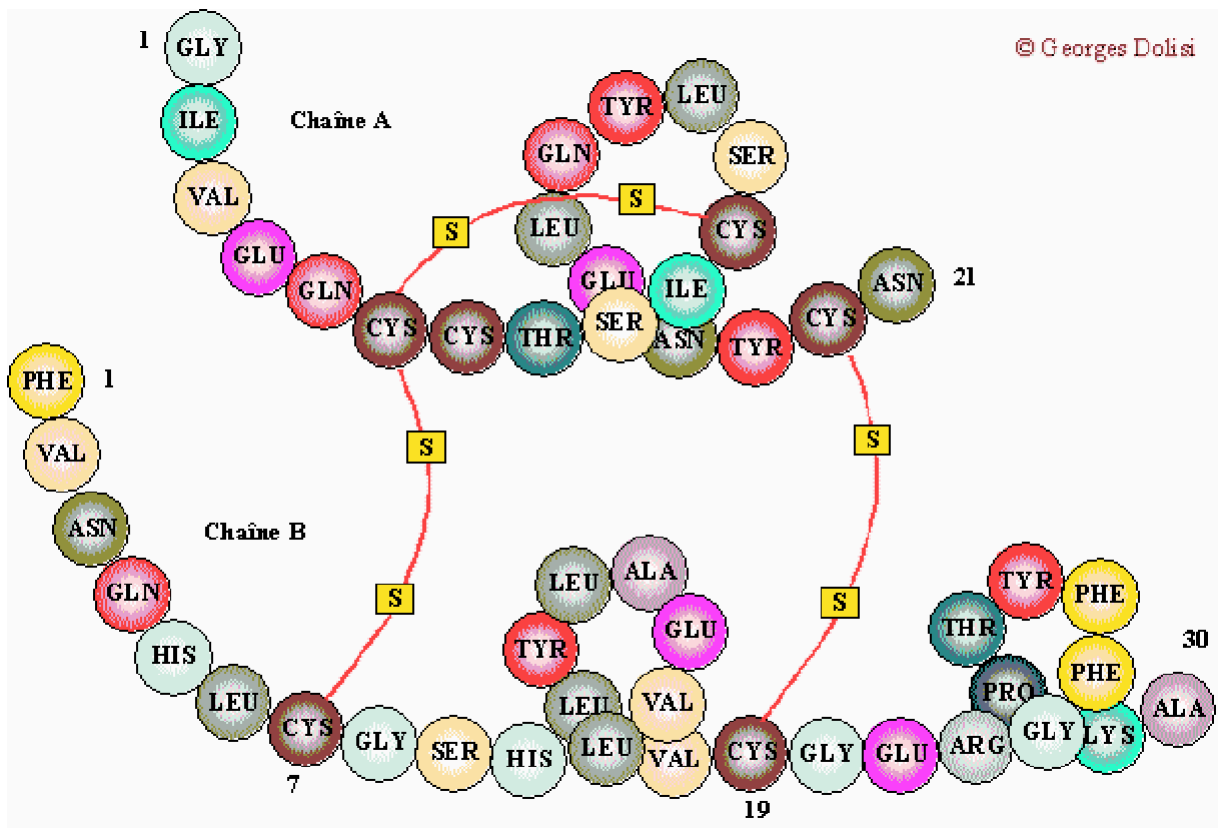


Figure 11 : Insuline

Secrétée par les cellules β des îlots pancréatiques (îlots de Langerhans) du pancréas, l'insuline exerce un effet normoglycémiant. En effet, la sécrétion d'insuline de l'ordre de $40\mu\text{g}/\text{heure}$ est fonction de la glycémie : après un repas, l'insuline présente au niveau des granules de sécrétion est déversée avant la libération d'insuline néo-synthétisée.

Lorsque la glycémie redevient normale ($3,9$ à $5,3\text{mmol/l}$ ou $0,7$ à $0,9\text{g/l}$), l'insulinémie diminue³⁸.

³⁸ Sauret V. « Isolement d'îlots de Langerhans humains : mise au point du procédé et établissement du dossier selon la réglementation en vigueur (arrêté du 23 janvier 2003, O n° 29 du 4 février 2003). » Lyon Univ. ;2003

a) Régulation de la sécrétion d'insuline

(1) Rôle des nutriments

(a) Glucose

Principal agent immunostimulant, le glucose régule la sécrétion d'insuline dont le débit est intimement lié à la concentration glucosée du plasma lorsque les concentrations en glucoses sont comprises entre 0,80 et 5 g/l.

La stimulation de l'insulinosécrétion par le glucose s'effectue en deux (étapes) :

- Une première phase avec atteinte rapide d'un pic intense durant trois (03) minutes
- Une seconde phase durable et ascendante qui va tendre vers un plateau.

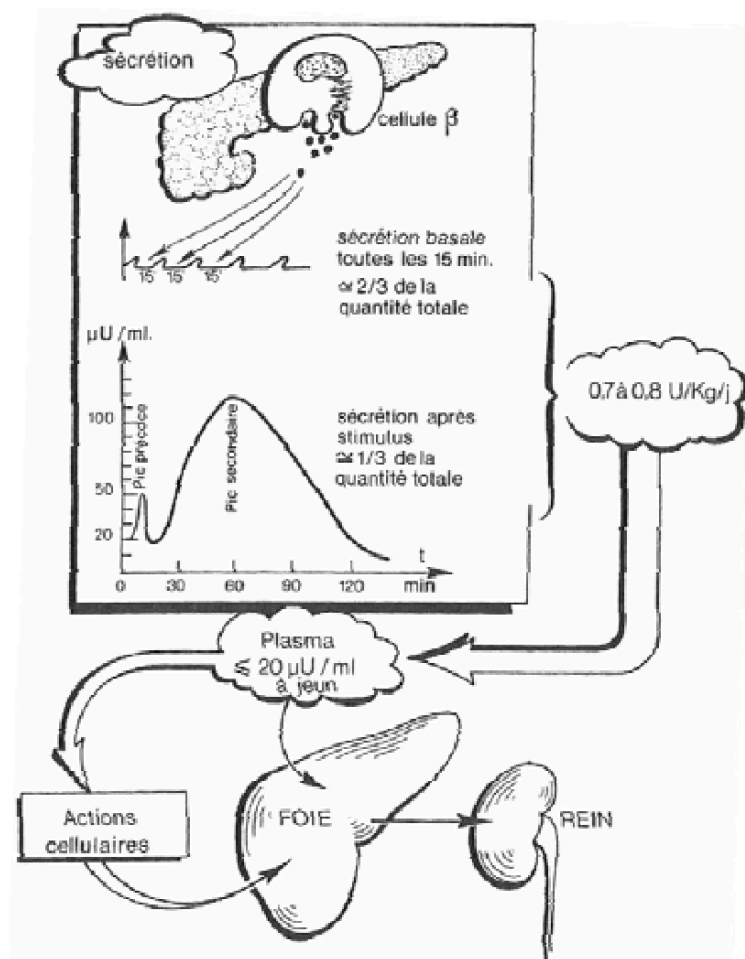


Figure 12 : Sécrétion de l'insuline : sécrétion basale et pulsatile

Durant ces deux (02) phases, les cellules β produisent un taux de sécrétion d'insuline équivalent à celui du glucose plasmatique afin de stabiliser la glycémie.

Le « transporteur de glucose » est responsable du stockage cellulaire du glucose qui a un double rôle : énergétique dans le cycle de Krebs pour la synthèse d'ATP nécessaire à la libération de l'insuline, signal de la sécrétion d'insuline³⁹.

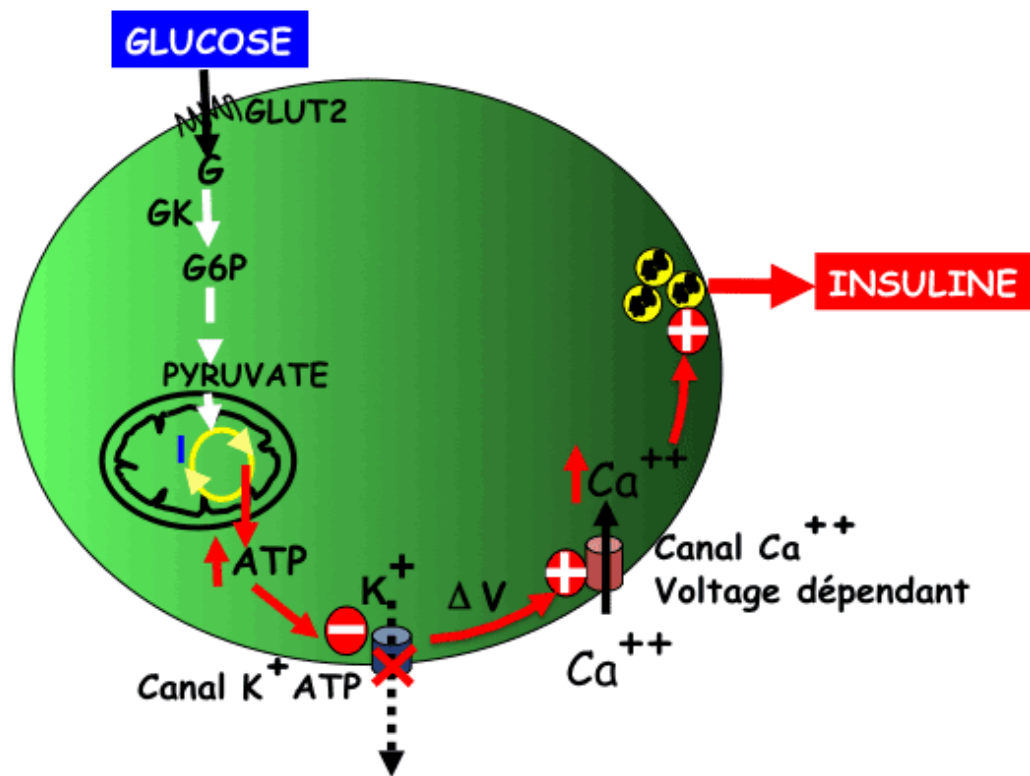


Figure 13 : Régulation de la sécrétion d'insuline par le glucose

³⁹ Brozinick JT Jr, Berkemeier BA, Elmendorf JS. "Actin" on GLUT4: membrane & cytoskeletal components of insulin action. Curr Diabetes Rev. 2007; 3(2):111-22.

(b) *Nutriments non glucidiques*

(i) *Acides aminés*

Floyd et al. ont mis en évidence l'effet insulinothèque de certains acides aminés⁴⁰.

La L-Leucine⁴¹, compte tenu de ses paramètres métaboliques et ioniques, induit l'effet insulinothèque par un mode d'action similaire à celui des nutriments au niveau des cellules des îlots de Langerhans : la L-Leucine augmente par ailleurs la consommation d'oxygène⁴² de même que la quantité de NADH et d'ATP, la L-Leucine réduit la perméabilité membranaire aux ions K⁺ et influe sur les mouvements des ions Ca²⁺⁴³.

Par ailleurs, l'effet insulinothèque des acides aminés pourrait s'expliquer par leur action similaire aux nutriments et pour les acides aminés cationiques particulièrement par leur accumulation au niveau des cellules des îlots de Langerhans⁴⁴.

En outre, l'alanine, la glutamine et l'arginine stimulent directement ou en association avec le glucose la sécrétion d'insuline⁴⁵.

- l'alanine: a recours à un transporteur spécifique afin de pénétrer dans la cellule β dans laquelle elle sera transformée en pyruvate.

Le pyruvate va alors être converti soit en Acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase, soit en Oxaloacétate par la pyruvate carboxylase. Une augmentation d'ATP via le cycle de Krebs qui va conduire à l'élévation de la concentration intracellulaire de Ca²⁺ qui stimule l'exocytose de l'insuline.

- La glutamine métabolisée en α -cétoglutarate agit de la même manière que l'alanine.
- L'arginine provoque la sécrétion d'insuline suite à une dépolarisation directe de la membrane plasmique d'où augmentation de la concentration intracellulaire de Ca²⁺ qui stimule l'exocytose de l'insuline

⁴⁰ Floyd JC, Fajans SS, Conn JW. Stimulation of insulin secretion by amino acids. J Clin Invest, 1966; 45: 1487-1502.

⁴¹ Malaisse WJ. Branched-chain amino and keto acid metabolism in pancreatic islets. Adv Enzyme Regul. 1986; 25:203-17. Review.

⁴² Hutton JC, Malaisse WJ. Dynamics of O₂ consumption in rat pancreatic islets. Diabetologia. 1980; 18(5):395-405.

⁴³ Malaisse WJ, Hutton JC, Carpinelli AR, Herchuelz A, Sener A. The stimulus-secretion coupling of amino acid-induced insulin release: metabolism and cationic effects of leucine. Diabetes. 1980; 29(6):431-7.

⁴⁴ Malaise WJ. Acides aminés et insulinosecretion. Médecine/Sciences éditions Flammarion, journées de diabétologie. 2002.

⁴⁵

http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_content&task=view&id=74&Itemid=103&limit=1&limitstart=2

La sécrétion de l'insuline peut aussi être augmentée par l'arginine, la lysine, la phénylalanine, la valine et la méthionine. Toutefois, leur action dépend de la concentration en glucose à l'intérieur des cellules β ⁴⁶.

Bien qu'encore mal connu, le mode d'action des acides aminés sur la sécrétion d'insuline peut expliquer le fait qu'un repas équilibré et mixte élève moins la glycémie par rapport à un repas glucidique. De plus, leur mécanisme d'action ne concernerait pas directement sur la biosynthèse d'insuline mais lors du phénomène d'exocytose des granules d'insuline⁴⁷.

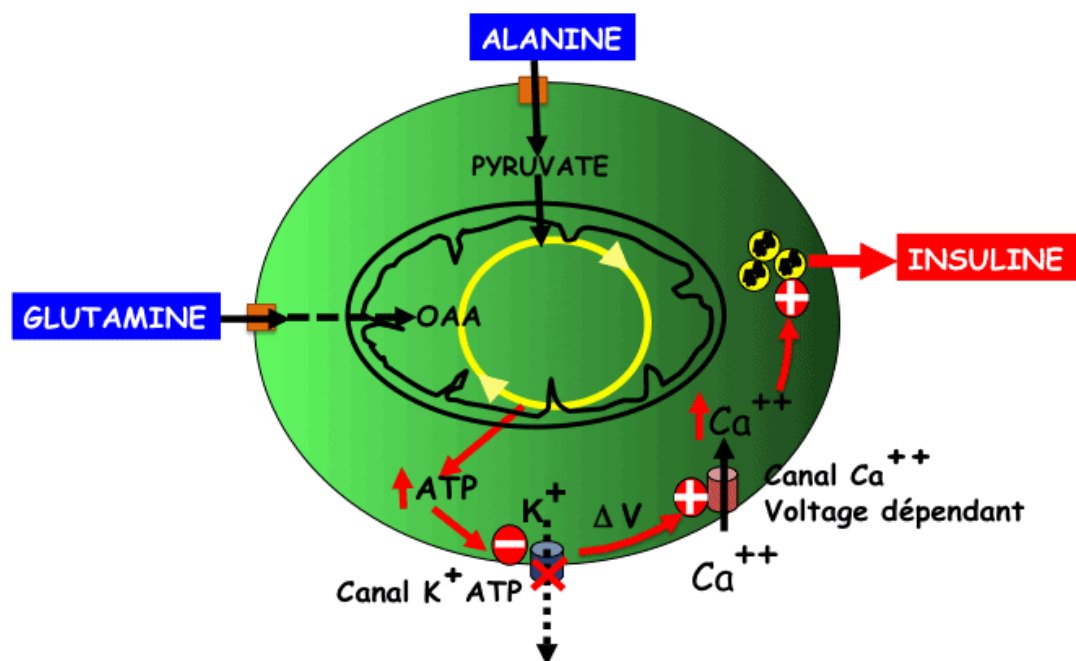


Figure 14 : Régulation de la sécrétion d'insuline par les acides aminés : Alanine, Glutamine

⁴⁶ Sener A, Blachier F, Raschaert. Stimulus-secretion coupling of arginine-induced insulin release. Comparison with lysine-induced insulin secretion. *Endocrinology*, 1988, 124: 2558-2567.

⁴⁷ Malaise WJ. Acides aminés et insulinosecretion. Médecine/Sciences éditions Flammarion, journées de diabétologie.2002.

(ii) *Acides gras*

Le taux plasmatique des acides gras libres (AGL) est augmenté après un repas riche en lipides et provoque ainsi une élévation de la réponse insulinaire au glucose⁴⁸. En effet, les AGL sont d'importants substrats qui interviennent dans le cycle de Krebs au niveau des cellules β des îlots pancréatiques^{49,50}.

Ils stimulent l'insulinosécrétion en présence de glucose. Toutefois, leur effet insulinothéropique est faible par rapport au métabolisme oxydatif.

Outre le mécanisme mettant en jeu le métabolisme des acides gras en Acétyl-CoA et donc une augmentation de l'activité du cycle de Krebs et subséquemment à l'augmentation intracellulaire en Ca^{2+} et exocytose d'insuline, un récepteur membranaire GPR 40 à travers lequel une autre voie de signalisation de la sécrétion d'insuline a été découverte⁵¹ : la liaison de l'acide gras au récepteur GPR 40 va activer la protéine Gq qui va alors stimuler la phospholipase $\text{C}\beta$ pour convertir le PIP2 membranaire en IP3. L'IP3 en activant les récepteurs membranaires du réticulum endoplasmique va stimuler la libération intracellulaire de Ca^{2+} d'où libération de l'insuline.

⁴⁸ Perlemuter L, Sélam JL, Collin de l'Hortet. Diabète et maladies métaboliques. Edition Masson. 2003.

⁴⁹ Sener A, Blachier F, Raschaert. Stimulus-secretion coupling of arginine-induced insulin release. Comparison with lysine-induced insulin secretion. *Endocrinology*, 1988, 124: 2558-2567.

⁵⁰ Roden M, Price TB, Perseghin G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 2859-2865.

⁵¹

http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_content&task=view&id=74&Itemid=103&limit=1&limitstart=2

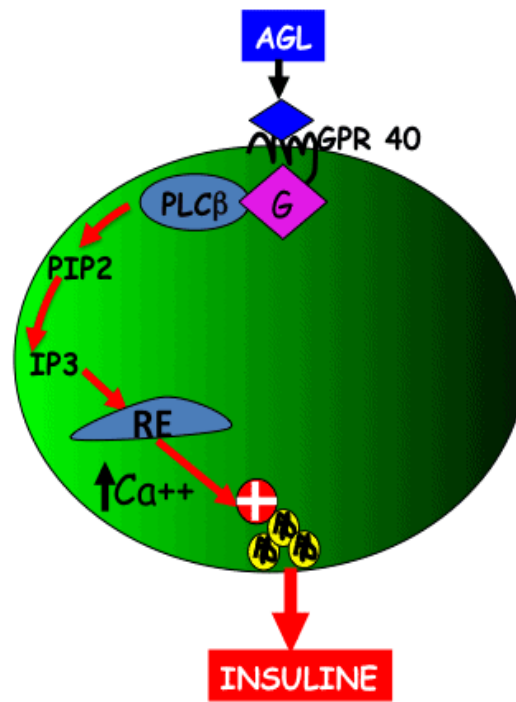


Figure 15 : Régulation de la sécrétion d'insuline par les acides gras libres.

(2) Rôle des ions

La libération de l'insuline par exocytose dépend de l'augmentation intracellulaire de Ca^{2+} qui est à l'origine de la migration des granules d'insuline à travers la liaison Calcium-Calmoduline⁵².

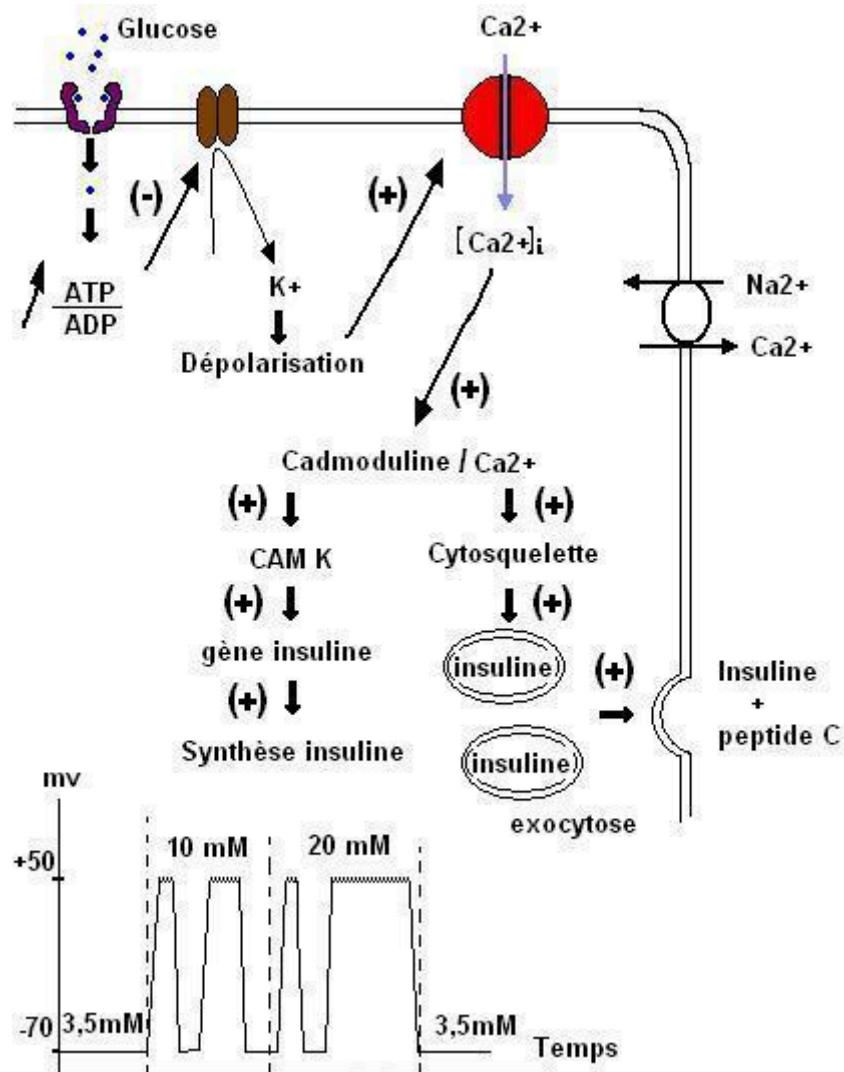


Figure 16 : Mécanisme de libération d'insuline : Glucose et ions⁵³

⁵² Henquin JC. Glucose-induced electrical activity in beta-cells. Feedback control of ATP-sensitive K⁺ channels by Ca²⁺? Diabetes. 1990; 39(11):1457-60.

⁵³

http://mesanneesarmorin.free.fr/Biologie%20et%20Sciences/Images/Image_biologie/Endocrino/Pancreas/end_o_insuline_regul.JPG

b) Régulation hormonale rapide

Les hormones pancréatiques à savoir l'insuline (hormone hypoglycémiante) et le glucagon (hormone hyperglycémiante) sont les principales hormones de régulation de la glycémie.

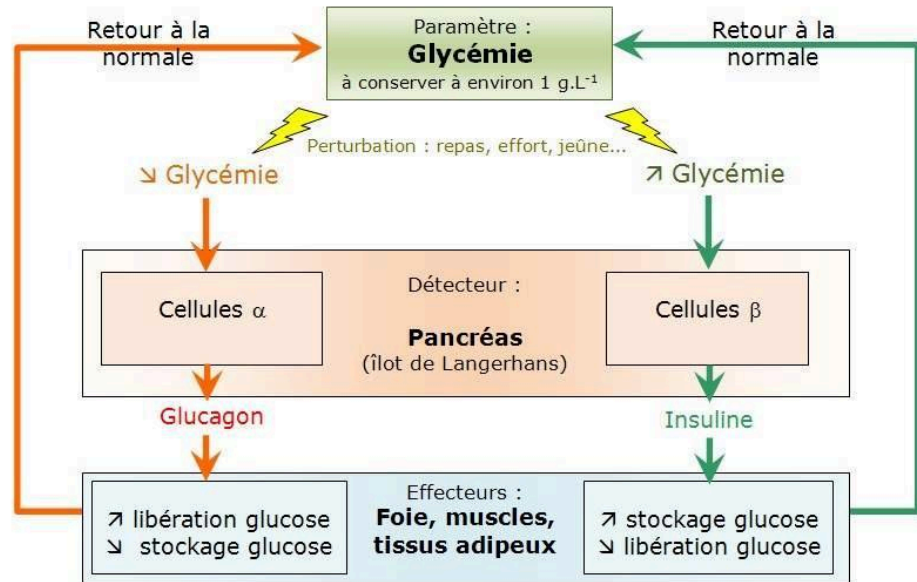


Figure 17 : Réponse endocrine à la glycémie

III. Le diabète chez les patients atteint de cirrhose

A. Cirrhose

1. Définition

Physiologiquement, le foie, notamment la matrice extracellulaire hépatique se compose de collagène, de glycoprotéines non collagéniques, de protéoglycanes ainsi que de fibres élastiques qui proviennent des cellules étoilées encore appelées cellules stellaires du foie.

Un mécanisme de régulation contrôle l'équilibre entre la production : fibrogenèse ainsi que le dépôt de protéines naturelles et la dégradation : fibrolyse de ces dernières.

Lorsque le foie subit une agression chronique, il s'en suit une destruction hépatocytaire de même qu'une stimulation des cellules stellaires qui va être à l'origine d'une hyperproduction des substances fibrosantes entraînant le déséquilibre entre fibrogenèse et fibrolyse qui aboutit à la formation d'une fibrose extensive.

Afin de faire face à la destruction des hépatocytes, une régénération des hépatocytes restants est activée, cependant cette régénération ne conduit pas à la reformation de lobules normaux mais à la synthèse d'amas d'hépatocytes : nodules de régénération, qui sont dénoués de communications vasculaires et biliaires physiologiques.

De ce fait, la structure du foie se retrouve bouleversée :

- Diminution de la masse fonctionnelle hépatique engendrant une insuffisance hépatocellulaire
- Hypertension portale par bloc intra hépatique

Ainsi, résultant d'une altération de la structure hépatique, la cirrhose associe fibrose, lésions hépatocytaires avec formation de nodules de régénération.

2. Diagnostic de la cirrhose : Diagnostic positif de la cirrhose hépatique⁵⁴

55

a) Examen clinique

(1) L'interrogatoire

L'objectif de l'interrogatoire consiste à rechercher une éventuelle intoxication alcoolique ou un antécédent médicamenteux comme un ictère ou une hépatite virale outre la présence de facteurs de risque : transfusion sanguine, toxicomanie intraveineuse.

Les signes fonctionnels comme : hématurie, méléna, asthénie, anorexie, dyspepsie, douleur abdominale, prurit, sont également recherchés durant l'interrogatoire

(2) Examen physique

L'examen physique pouvant être normal, le diagnostic clinique peut suspecter une cirrhose lorsque:

- à la palpation, le foie de surface lisse ou nodulaire a une consistance ferme dont le bord inférieur semble tranchant
- il y a des signes d'IHC : angiomes stellaires, érythrose palmaire, hippocratisme digital, ictère, astérisis, foetor hépatique complétement à une gynécomastie et un hypogonadisme chez l'homme, et une aménorrhée ainsi qu'une stérilité chez la femme
- il y a des signes d'HTP: splénomégalie classée en trois types selon Hackett, présence de circulation veineuse collatérale et d'ascite.

b) Examens paracliniques

(1) .Biologie

Les anomalies se traduisent par :

- un syndrome d'insuffisance hépatocellulaire, en particulier un taux réduit de prothrombine (TP) bas, une hypo albuminémie, une hypocholestérolémie ou encore une hypoglycémie;

⁵⁴ Buffet C. Guide pratique des maladies du foie, du pancréas et des voies biliaires. 1. Paris: MMI, 1999: 299p.

⁵⁵ Phillippe M, Marcel A, Jean Claude P. Hépatite alcoolique: Physiopathologie Prat Med Gen 2002; 1188-1192.

- une cholestase biologique: hyper bilirubinémie, élévation des phosphatases alcalines et des gamma GT
- une cytolysé hépatique: augmentation des transaminases (ASAT, ALAT) ;
- un syndrome inflammatoire: accélération de la vitesse de sédimentation (VS), bloc beta-gamma.

Différentes anomalies hématologiques sont habituellement constatées:

- une anémie aiguë due à une hémorragie digestive,
- une anémie normocytaire, leucopénie ou thrombopénie subséquentes à l'hypersplénisme,
- une anémie ou thrombopénie transitoire dues à la toxicité de l'alcool,
- une macrocytose consécutive à l'alcool.

(2) Examens morphologiques

Outre des anomalies du foie, les examens morphologiques peuvent montrer des signes d'hypertension portale ou des complications tumorales.

- échographie abdominale systématique afin de définir : la taille du foie, l'aspect de ses contours (lisses ou bosselés), l'homogénéité du parenchyme hépatique, l'échogénicité (normale ou augmentée), l'existence de signes d'HTP (élargissement du tronc porte et de la veine splénique, ascite, splénomégalie, reperméabilisation de la veine ombilicale), la présence d'obstacle sur les voies biliaires.
- réalisation de tomodensitométrie en cas de suspicion de carcinome hépatocellulaire.
- l'endoscopie œsogastroduodénale permet de rechercher des signes d'htp comme les varices œsophagiennes ou gastriques, l'aspect en mosaïque de la muqueuse gastrique (gastropathie congestive).

Trois stades sont utilisés :

- **Stade 1:** varices disparaissant à l'insufflation
- **Stade 2:** varices ne disparaissant pas à l'insufflation mais non confluentes
- **Stade 3:** varices ne disparaissant pas à l'insufflation et confluentes

(3) Biopsie hépatique

La biopsie hépatique est le seul examen qui puisse confirmer le diagnostic qui est positif en présence de nécrose hépatocytaire, d'une fibrose et de nodules de régénération.

c) Autres examens

D'autres méthodes moins invasives que la biopsie hépatique permettent d'évaluer la fibrose hépatique : le fibroscan, le fibromètre et les tests sanguins.

Diverses études ont mis en évidence la fiabilité de ces tests avec une valeur prédictive atteignant 90 %^{56 57 58 59}.

Généralement asymptomatique au début, la cirrhose ne présente pas de signe clinique pathognomonique. D'où son diagnostic tardif avec l'apparition de complications⁶⁰.

L'ascite est la complication la plus observée de la cirrhose^{61 62}. En effet, 58% de patients cirrhotiques développent une ascite dans les dix ans après le diagnostic de la cirrhose⁶³.

L'hémorragie digestive traduirait une fois sur trois la présence de la cirrhose alors que le carcinome hépatocellulaire la révélerait une fois sur deux^{64 65 66}.

La forme infra-clinique d'une encéphalopathie hépatique au cours de la cirrhose du foie peut être mise en évidence chez 70 % des malades cirrhotiques à travers des tests psychométriques bien que l'examen neurologique soit normal⁶⁷.

⁵⁶ **Bonnard P, Sombie R, Lescure F.** Comparison of Elastography, Serum Marker Scores, and Histology for the Assessment of Liver Fibrosis in Hepatitis B Virus (HBV)-Infected Patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg.* 2010 March; 82 (3): 454–458.

⁵⁷ **Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y et al.** The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver int* 2009; 1507-1515

⁵⁸ **Cales P, Boursier J, Oberti F, Hubert L, Gallois Y, Rousselet M, Dib N, Moal V, Macchi L, Chevailler A, Michalak S, Hunault G, Chaigneau J, Sawadogo A, Lunel F.** FibroMeters: a family of blood tests for liver fibrosis. *Gastroentérol Clin Biol* 2008; 32: 40-51

⁵⁹ **Cales P, Pascal J.** Histoire naturelle des varices oesophagiennes au cours de la cirrhose. *Gastro-enterol Clin Biol* 1988;12: 245-254.

⁶⁰ **El Younsi M.** Histoire naturelle de la cirrhose du foie: Indicateur pronostiques et complications. *Esp Med* 2006; 13 (129): 375-378.

⁶¹ **Amiot X.** Comment traiter une première poussée d'ascite ? *Gastro enterol Clin Biol* 2004; 28: B 118-B122.

⁶² **Runyon B.** Care of patients with ascites. *N Eng Med* 1994; 330:337.

⁶³ **Gines, Quintero P, Arroyo E et al.** Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122.

⁶⁴ **Cales P, Pascal J.** Histoire naturelle des varices oesophagiennes au cours de la cirrhose. *Gastro-enterol Clin Biol* 1988;12: 245-254.

⁶⁵ **Razafimahaleo A, Burtin P, Joly J P, Dupas J L, Capron- Chivrac D.** Facteurs pronostiques du carcinoma hépatocellulaire, analyse multifactorielle de 84 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 564-569.

⁶⁶ **Saunders J B, Walter J R, Davis P, Paton A.** A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981; 282:263-266.

⁶⁷ **Pomier L G, Nguyen N H, Faucher C, Giguère J F, Butterworth R F.** Subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: prevalence and relationship to liver function. *Can J Gastroenterol* 1995; 5:121-5.

3. Epidémiologie

Annuellement, la cirrhose a une incidence mondiale qui varie de 1,3 à 5,9 %.

La prévalence de la cirrhose en France atteint les 1500 à 2500 cas par million d'habitants avec une incidence annuelle de 150 à 200 cas par million d'habitants⁶⁸.

En Afrique de l'Ouest, la prévalence des cirrhoses est variable : elle était de l'ordre de 5,9 % à Ouagadougou en 2002, de 2,07 % à Bobo-Dioulasso en 1997 et de 4,05 % au Mali en 2002 ⁶⁹

^{70 71}.

Diverses, les étiologies de la cirrhose du foie varient selon les pays. Ainsi, en Europe la première cause de la cirrhose est l'alcoolisme, en Afrique au sud du Sahara les cirrhoses sont engendrées et dominées par les hépatites virales chroniques B et C^{72 73 74 75}.

⁶⁸ **Benhmou J P, Erlinger S.** Maladie du foie et des voies biliaires. Paris: Flammarion, 2000: 223p.

⁶⁹ **Serme A K, Ilboudo D.** Cirrhose au centre national Yalgado Ouédraogo. Med Afr Noire 2002; 11: 481-486.

⁷⁰ **Ouedraogo J.** Place des virus de l'hépatite b et c dans les cirrhoses et les cancers primitifs du foie en milieu hospitalier à Bobo-Dioulasso. Thèse Méd, Ouagadougou, 1997.

⁷¹ **Maiga, M Y, Dembele M, Maiga I, Sanago B, Traore H A** Etude de l'AgHBs et l'Ac anti VHC au cours des hépatopathies chroniques. Bull Soc Pathol Exot 2002; 12(4): 389-392.

⁷² **Benhmou J P, Erlinger S.** Maladie du foie et des voies biliaires. Paris: Flammarion, 2000: 223p.

⁷³ **Benhmou J, Johannes B, Mario R, Juan R, Neil M.** Hépatologie clinique Paris: Flammarion, 1993

⁷⁴ **Maiga, M Y, Dembele M, Maiga I, Sanago B, Traore H A** Etude de l'AgHBs et l'Ac anti VHC au cours des hépatopathies chroniques. Bull Soc Pathol Exot 2002; 12(4): 389-392.

⁷⁵ **Tsega E, Hansson B G.** Hepatitis C virus infection and chronic liver disease in Ethiopia where hepatitis B infection is hyper endemic. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89(2): 171-174.

4. Différents stades évolutifs et complications de la cirrhose

Asymptomatique, l'évolution de la cirrhose peut s'étaler et se diviser sur deux périodes :

- Cirrhose compensée découverte durant un examen clinique : tests biologiques hépatiques, par un examen morphologique (échographie, endoscopie), qui se traduit par une hépatomégalie caractéristique.

A ce stade précoce de la cirrhose, les lésions caractéristiques de la cirrhose sont présentes sans que cela altère les fonctions hépatiques qui semblent préservées.

- Cirrhose décompensée qui se révèle lors de complications comme : ascite, hémorragie digestive, ictère, ou encore encéphalopathie.

La cirrhose décompensée équivaut à un stade plus avancé de la maladie qui est alors accompagnée d'altération directe des fonctions hépatiques associée à l'apparition de graves complications.

Les complications de la cirrhose qui peuvent survenir sont :

- des hémorragies digestives suite à l'hypertension portale
- une ascite qui est fréquemment associée à des œdèmes
- des infections bactériennes dont les infections du liquide d'ascite
- une encéphalopathie
- un syndrome hépatorénal.

En cas d'insuffisance hépatique avancée, l'on constate généralement une dénutrition associée à une amyotrophie.

La cirrhose peut également favoriser l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire.

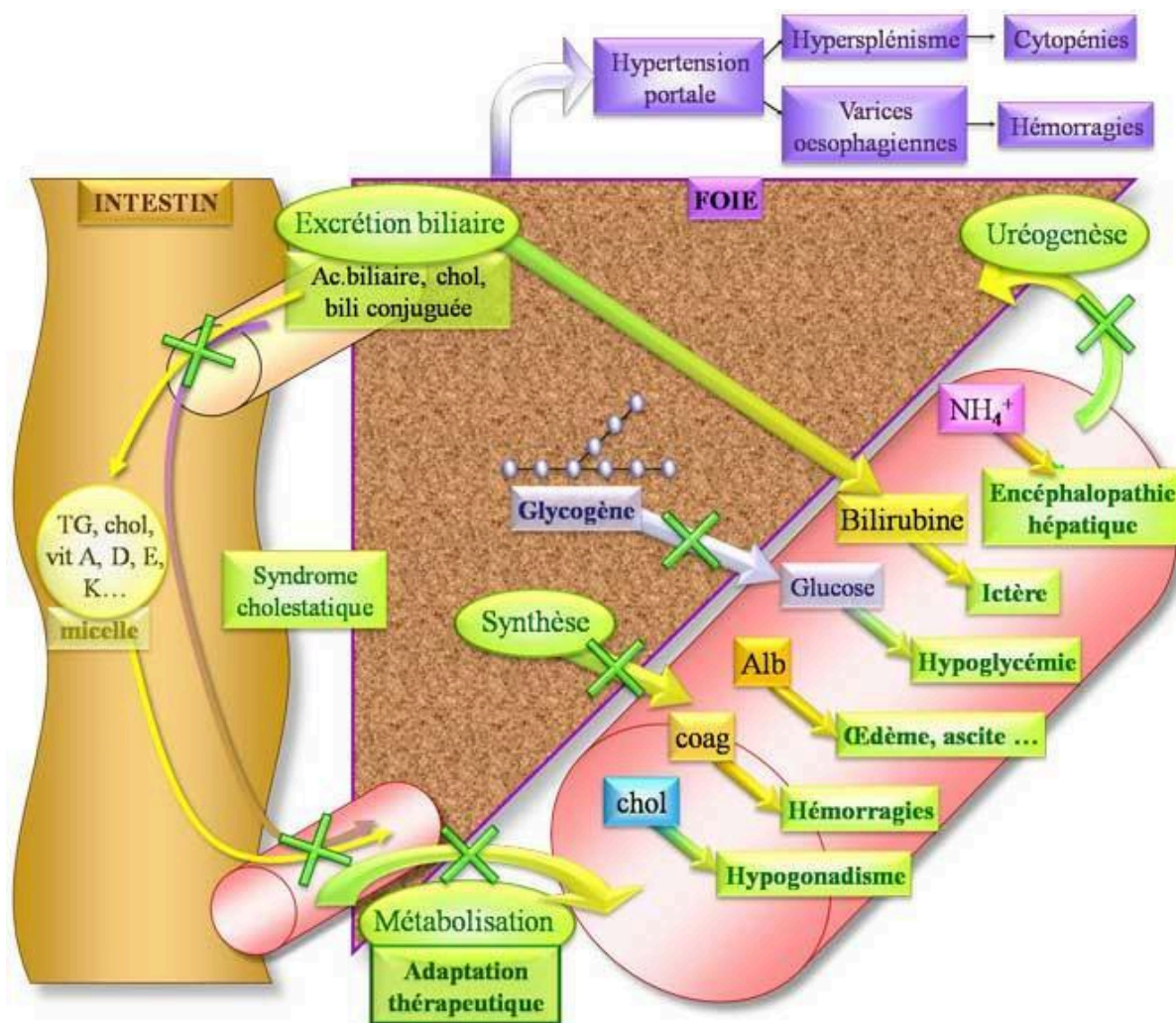


Figure 18 : Physiopathologie de la cirrhose décompensée

B. Diabète et cirrhose

Les troubles de la glycorégulation se rencontrent fréquemment chez les patients atteints de cirrhose. D'ailleurs, environ 50% de cirrhotiques présenteraient une intolérance au glucose, et 30% un diabète avéré.

En effet, le dysfonctionnement du foie dans la cirrhose est fréquemment accompagné de troubles de la glycorégulation qui se manifeste par de l'intolérance au glucose et peut aboutir au diabète.

Chez un patient cirrhotique, le diabète qui peut être un diabète de type 2 ou encore un diabète « hépatogène » résultant de l'insuffisance hépatique, est intimement lié aux principales complications de la cirrhose, notamment le carcinome hépatocellulaire, mais aussi à une survie altérée.

Dans la majorité des études réalisées, un moindre taux de survie des patients diabétiques atteints de cirrhose a été constaté, ce pronostic serait surtout corrélé aux complications engendrées par la cirrhose par rapport à celles du diabète^{76 77 78}.

Divers anomalies du métabolisme des glucides sont constatées durant la cirrhose compte tenu du rôle du foie dans le métabolisme de ces derniers, dont l'hyperinsulinémie. En effet, les concentrations d'insuline et de peptide C dans le sang sont toujours élevées dans le cas de cirrhose, même en l'absence de diabète⁷⁹. Concentrations élevées subséquentes à un défaut de clairance hépatique de l'insuline qui serait provoqué par la diminution du nombre d'hépatocytes fonctionnels⁸⁰ ainsi qu'à la présence de collatérales porto-systémiques qui bloque une partie de la circulation sanguine hépatique⁸¹.

⁷⁶ Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. Baltimore, Md. 1994;20:119–125.

⁷⁷ Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101:70–75.

⁷⁸ Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology*. Baltimore, Md. 2014;60:823–831.

⁷⁹ Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J. Hepatology*. 1989;8:107–114.

⁸⁰ Kolaczynski JW, Carter R, Soprano KJ, Moscicki R, Boden G. Insulin binding and degradation by rat liver Kupffer and endothelial cells. *Metabolism*. 1993;42:477–481.

⁸¹ Bosch J, Gomis R, Kravetz D, Casamitjana R, Terés J, Rivera F, et al. Role of spontaneous portal-systemic shunting in hyperinsulinism of cirrhosis. *Am. J. Physiology*. 1984;247:G206–212.

Outre l'hépatite C ou encore le syndrome métabolique, l'insulinorésistance périphérique constatée chez les cirrhotiques serait engendrée par une hyperinsulinémie qui est elle-même subséquente à une dérégulation des récepteurs à l'insuline⁸².

Par ailleurs, dans le cadre d'une récente étude réalisée sur 348 malades atteints de cirrhose virale C hospitalisés, l'apparition de diabète serait intimement liée à une augmentation du risque d'ascite, d'encéphalopathie hépatique, d'infections bactériennes ou encore de carcinome hépatocellulaire⁸³.

⁸² Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaudo MC, Strati F, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology*. Baltimore. 1999;30:649–654.

⁸³ Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology*. Baltimore. 2014;60:823–831.

IV. La betatrophine

A. Définition : nouvelle hormone

D'origine hépatique, la betatrophine est une hormone récemment découverte par Yi et *al.* qui serait sécrétée par les cellules bêta-pancréatiques⁸⁴.

Par ailleurs, il apparaîtrait qu'une augmentation de la masse de cellules bêta-pancréatiques est intimement liée avec la surexpression de betatrophine complémentirement à l'élévation accrue de la sécrétion d'insuline et par conséquent à un contrôle glycémique optimisé.

Produite principalement par le foie, la betatrophine se retrouve également au sein du plasma chez l'homme⁸⁵.

Il a été démontré aux cours de deux études récents que le taux circulant de betatrophine était élevé de manière significative chez des patients diabétiques par rapport aux témoins non diabétiques^{86 87}.

En outre, il a été constaté un taux circulant relativement élevé de betatrophine chez des diabétiques de type 1 par rapport aux témoins⁸⁸.

Toutefois, l'implication du diabète dans l'apparition du diabète n'a pas été établie.

De plus, aucune étude n'a été réalisée jusqu'à ce jour en ce qui concerne le probable rôle de la betatrophine dans l'apparition de diabète chez des patients cirrhotiques.

⁸⁴ Yi P, Park J-S, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell*. 2013;153:747–758.

⁸⁵ Hu H, Sun W, Yu S, Hong X, Qian W, Tang B, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014;37:2718–2722.

⁸⁶ Hu H, Sun W, Yu S, Hong X, Qian W, Tang B, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014;37:2718–2722.

⁸⁷ Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Silva C, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014;99:E2004–2009.

⁸⁸ Espes D, Lau J, Carlsson P-O. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57:50–53.

B. Les cellules β pancréatiques

Rattaché au tube digestif et situé dans la cavité péritonéale, le pancréas est une glande qui mesure environ 15cm de long et pèse entre 70g à 100g.

Le pancréas dont la vascularisation est assurée par les branches des artères splénique, hépatique et mésentérique, et drainé par un système veineux (veine pancréatique) pour se déverser dans la veine porte via des veines splénique et mésentérique, assure deux fonctions : endocrine et exocrine.

La glande exocrine, constituée par les acini, produit le suc pancréatique qui sera secrété dans l'intestin grêle pour intervenir durant la digestion.

Rassemblées en amas de cellules endocrines, les îlots de Langerhans très vascularisés sont responsables de la production d'hormones qui seront déversées dans la circulation sanguine.

L'innervation du pancréas est formée par les branches du plexus soléaire (innervation sympathique et parasympathique) et du nerf vague⁸⁹.

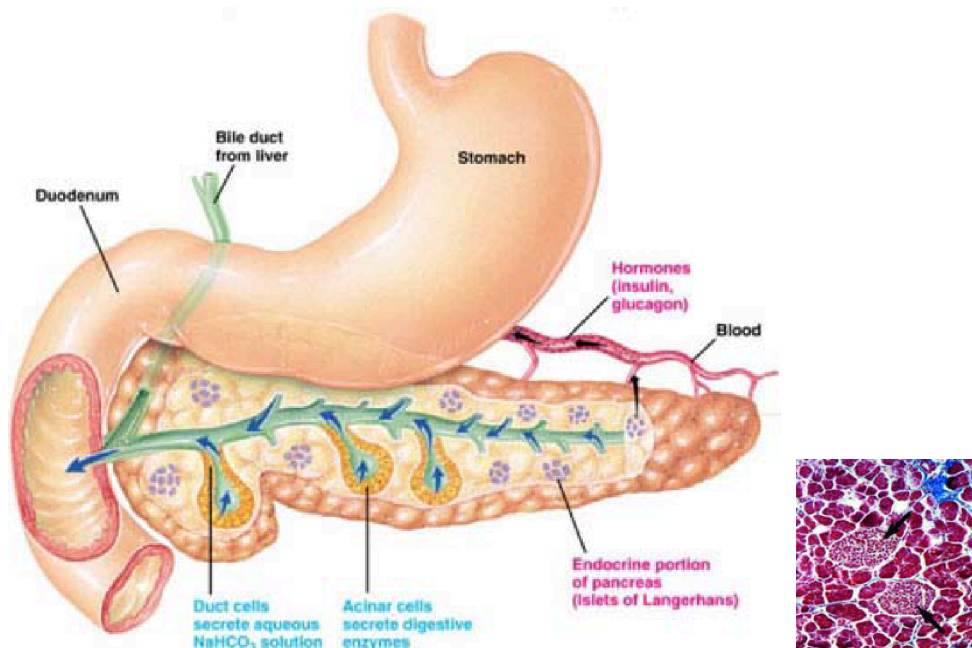


Figure 19 : Représentation schématique du pancréas

⁸⁹ Motta, P. M., G. Macchiarelli, et al. (1997). "Histology of the exocrine pancreas." *Microsc Res Tech* **37** : 384-98.

Les cellules endocrines des îlots de Langerhans sécrètent leurs hormones (principalement l'insuline pour les cellules β et le glucagon pour les cellules α) directement dans la circulation sanguine. (OHUniversity of Colorado at Boulder)

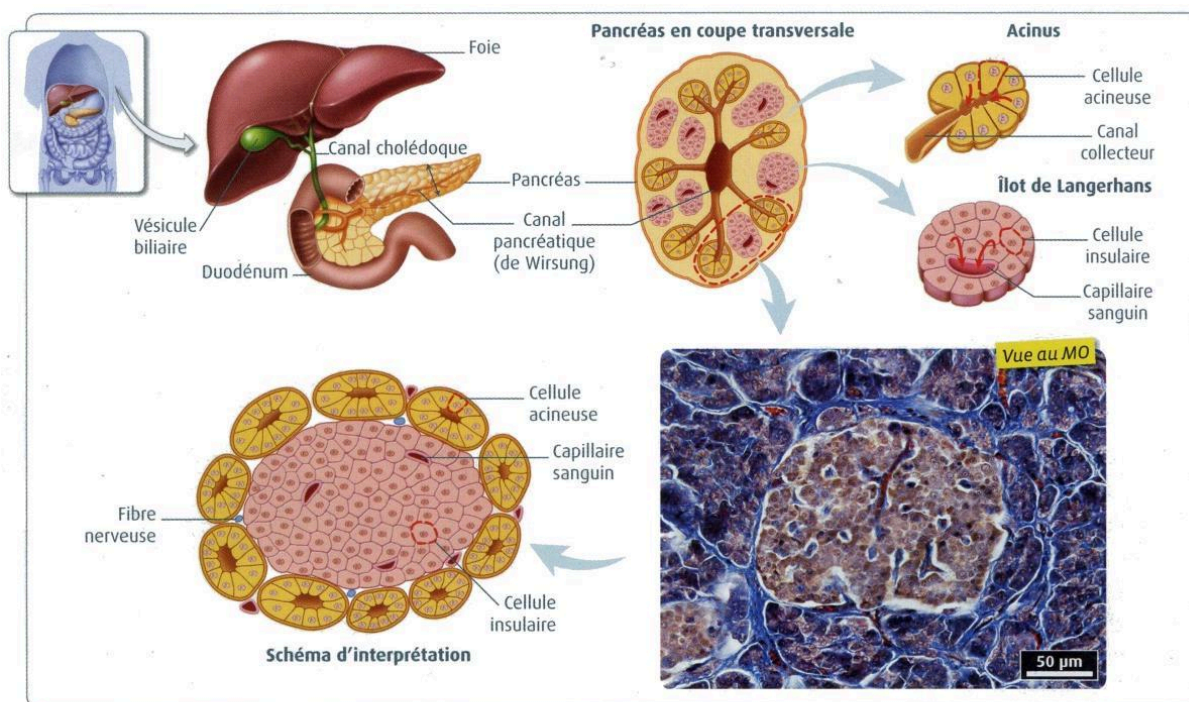


Figure 20 : Organisation tissulaire du pancréas⁹⁰

Les cellules β pancréatiques composent majoritairement les îlots de Langerhans (60% à 80%). (Cabrera et al. 2006) et assurent principalement la synthèse, le stockage ainsi que la libération de l'insuline qui s'avère être la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme. Par ailleurs, Une cellule β possède en moyenne près de 10 000 granules remplis d'insuline⁹¹.

Outre la synthèse et la sécrétion de l'insuline, les cellules β pancréatiques produisent également d'autres hormones telles que le peptide VGF, situé dans les vésicules d'insuline, qui interviendrait dans la régulation de la balance énergétique de l'organisme⁹².

De plus, des marquages par le biais de l'immunocytochimie dans des cellules β pancréatiques de hamster, de rat et de souris, ont permis de mettre en évidence l'expression de peptides intervenants dans la régulation de la glycémie, comme l'orexine⁹³ qui, de manière autocrine, semblerait réguler la sécrétion d'insuline⁹⁴.

⁹⁰ http://svtrenoir.free.fr/documents/SvtRenoir_SpeSVT/Thm3_Glycemie/Spe_Glycemie_web/res/Doc2_belin170.jpg

⁹¹ Barg, S., L. Eliasson, et al. (2002). "A subset of 50 secretory granules in close contact with L-type Ca^{2+} channels accounts for first-phase insulin secretion in mouse beta-cells." *Diabetes* **51 Suppl 1**: S74-82.

⁹² Rindi, G., L. Licini, et al. (2007). "Peptide products of the neurotrophin-inducible gene *vgf* are produced in human neuroendocrine cells from early development and increase in hyperplasia and neoplasia." *J Clin Endocrinol Metab* **92**: 2811-5.

⁹³ Kirchgeßner, A. L. and M. Liu (1999). "Orexin synthesis and response in the gut." *Neuron* **24**: 941-51.

⁹⁴ Nowak, K. W., P. Mackowiak, et al. (2000). "Acute orexin effects on insulin secretion in the rat: in vivo and in vitro studies." *Life Sci* **66**: 449-54.

La leptine, la ghréline ainsi que l'obestatine sont également produites par les cellules β pancréatiques. Ce sont des peptides qui interviennent dans la régulation de l'appétit ainsi que de la prise alimentaire⁹⁵.

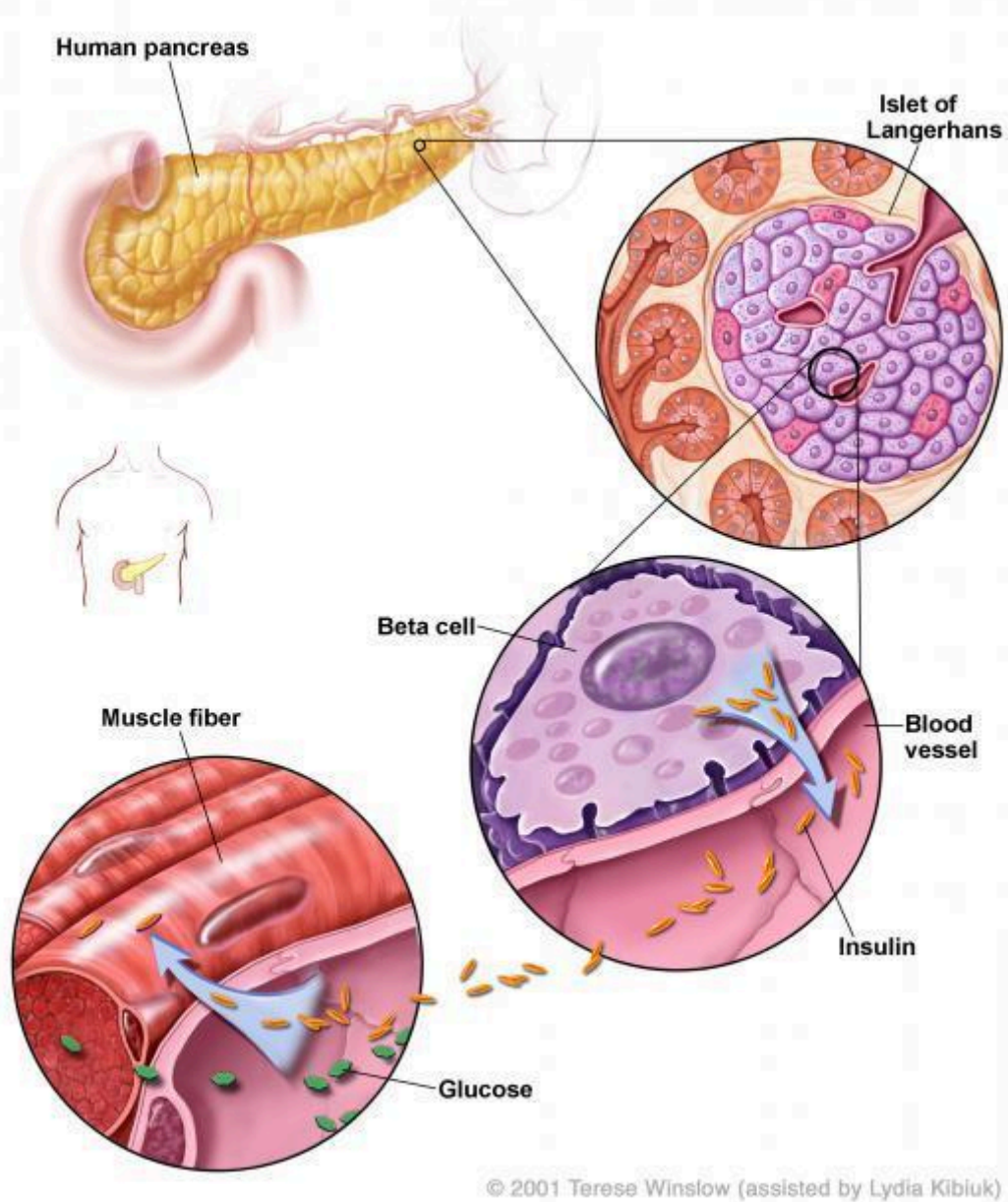


Figure 21 : *Production de l'insuline par le pancréas humain*⁹⁶.

⁹⁵ Luquet, S. (2008). "[What's new in the regulation of eating?]." Med Sci (Paris) **24** : 680-2.

⁹⁶ http://www.eurostemcell.org/files/images/PANCREASWithLabels.img_assist_custom-334x395.jpg

1. Régulation de la glycémie

Les variations de la glycémie sont automatiquement repérées par des organes et tissus qui vont venir adapter leurs fonctions selon le taux de glycémie^{97 98}. Comme le cas du pancréas endocrine, du corps carotidien et du foie en ce qui concerne le métabolisme glucidique ainsi que le maintien direct de la glycémie.

Indirectement, le système nerveux autonome, la veine hépatoportale et le système nerveux central contribuent au contrôle de la glycémie par la régulation de la prise alimentaire.

⁹⁷ Burcelin, R., W. Dolci, et al. (2000). "Portal glucose infusion in the mouse induces hypoglycemia: evidence that the hepatoportal glucose sensor stimulates glucose utilization." *Diabetes* **49** : 1635-42.

⁹⁸ Thorens, B. (2008). "Glucose sensing and the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes." *Int J Obes (Lond)* **32 Suppl 6** : S62-71.

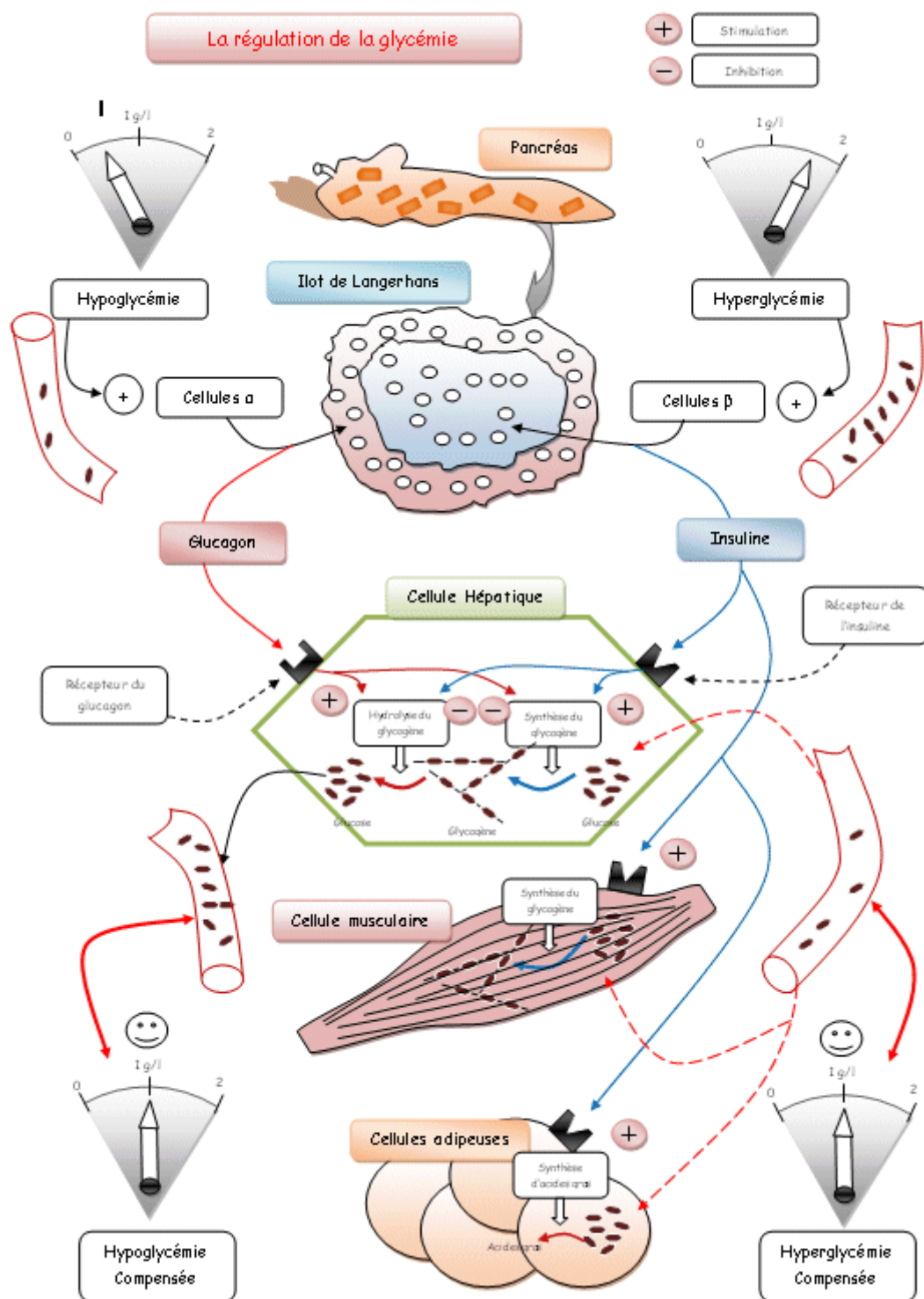


Figure 22 : Régulation de la glycémie⁹⁹

⁹⁹http://static.intellego.fr/uploads/1/1/1163/media/DIJON%20SCHEMAS/R_gulation%20de%20la%20glyc_mie.gif

La régulation de la glycémie se déroule selon deux (02) phases distinctes :

a) Phase céphalique : régulation nerveuse de la glycémie

Bien avant que la digestion ne débute, le complexe de régulation post-grandiale de la glycémie se met en place. D'ailleurs, la courbe de sécrétion post-grandiale montre d'abord pic de sécrétion qui est immédiatement suivi d'une phase de sécrétion continue d'insuline.

Directement régulée par le système nerveux central, cette phase correspond à la phase de « préparation » des cellules β pancréatiques afin d'optimiser la sécrétion d'insuline durant une hyperglycémie subséquente à la prise alimentaire¹⁰⁰.

Langerhans fût le premier à mettre en évidence cette régulation de l'activité des îlots pancréatiques par le système nerveux, en 1869, par la découverte de fibres nerveuses non-myélinisées dans les pancréas de chat ainsi que de lapin. Ce n'est qu'en 1968 avec la microscopie électronique que fut démontré la présence de fibres nerveuses ainsi que de terminaisons synaptiques chez toutes les cellules des îlots de Langerhans¹⁰¹.

La présence de catécholamines ainsi que de cholinestérases au sein de ces terminaisons nerveuses ne fût mis en évidence qu'entre 1950 et 1970, supposant ainsi l'innervation cholinergique et adrénergique des îlots pancréatiques^{102 103}.

De ce fait, les îlots de Langerhans sont innervés par les systèmes para et orthosympathiques complémentaires aux nerfs sensitifs outre la présence de divers neurotransmetteurs (acétylcholine et noradrénaline) et de neuropeptides parasympathiques que sont : VIP : vasoactive intestinal polypeptide, PACAP : pituitary adenylate cyclase activating polypeptide et le GRP : gastrin releasing peptide^{104 105 106} ainsi que de neuropeptides

¹⁰⁰ Holmes, L. J., L. H. Storlien, et al. (1989). "Hypothalamic monoamines associated with the cephalic phase insulin response." *Am J Physiol* **256** : E236-41.

¹⁰¹ Esterhuizen, A. C., T. L. Spriggs, et al. (1968). "Nature of islet-cell innervation in the cat pancreas." *Diabetes* **17** : 33-6.

¹⁰² Coupland, R. E. (1958). "The innervation of pancreas of the rat, cat and rabbit as revealed by the cholinesterase technique." *J Anat* **92** : 143-9.

¹⁰³ Cegrell, L. (1968). "The occurrence of biogenic monoamines in the mammalian endocrine pancreas." *Acta Physiol Scand Suppl* **314**: 1-60.

¹⁰⁴ Bishop, A. E., J. M. Polak, et al. (1980). "The location of VIP in the pancreas of man and rat." *Diabetologia* **18** : 73-8.

¹⁰⁵ Ahren, B., G. J. Tabor, Jr., et al. (1986). "Neuropeptidergic versus cholinergic and adrenergic regulation of islet hormone secretion." *Diabetologia* **29** : 827-36.

¹⁰⁶ Havel, P. J., B. E. Dunning, et al. (1997). "Evidence that vasoactive intestinal polypeptide is a parasympathetic neurotransmitter in the endocrine pancreas in dogs." *Regul Pept* **71** : 163-70.

sympathiques que sont la galanine et le neuropeptide Y^{107 108}, qui stockés au sein des terminaisons nerveuses permettent la régulation de la sécrétion des îlots pancréatiques.

Ahren a démontré que la sécrétion d'insuline était activée par la stimulation du système parasympathique et donc inhibée par le sympathique, régulation particulièrement importante durant cette phase céphalique de la sécrétion d'insuline étant donné que cette autonomie permet d'optimiser la sécrétion d'insuline au cours d'épisodes de stress métabolique (hypoglycémie/hyperglycémie) outre la synchronisation physiologique de la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans¹⁰⁹.

¹⁰⁷ Dunning, B. E., B. Ahren, et al. (1986). "Galanin: a novel pancreatic neuropeptide." *Am J Physiol* **251** : E127-33.

¹⁰⁸ Ahren, B. and S. Lindskog (1992). "Galanin and the regulation of islet hormone secretion." *Int J Pancreatol* **11** : 147-60.

¹⁰⁹ Ahren, B. (2000). "Autonomic regulation of islet hormone secretion--implications for health and disease." *Diabetologia* **43** : 393-410.

b) Phase intestinale : régulation hormonale de la glycémie

Des neuropeptides produits par le système nerveux central interviennent dans la régulation de la glycémie^{110 111} tout en permettant la réponse rapide et intense des cellules β pancréatiques dès lors qu'il y a hyperglycémie¹¹² correspondant au pic de sécrétion observé.

La phase soutenue mais moins intense qui fait suite à ce pic de sécrétion constitue la phase intestinale encore appelée la seconde phase de sécrétion d'insuline.

En effet, le pancréas et l'intestin interviennent de pair dans la régulation hormonale de la glycémie :

- consécutivement à une hyperglycémie, les cellules β pancréatiques produisent l'insuline pour permettre le maintien d'une glycémie normale
- les cellules L du tube digestif vont sécréter, durant le passage des nutriments, des hormones incrétines qui vont agir sur les cellules β pancréatiques afin d'optimiser l'effet du glucose sur la sécrétion d'insuline

Afin de maintenir une glycémie normale, il importe que ces deux systèmes : pancréatique et intestinal, soient complémentaires.

¹¹⁰ Coupland, R. E. (1958). "The innervation of pancreas of the rat, cat and rabbit as revealed by the cholinesterase technique." *J Anat* **92** : 143-9.

¹¹¹ Cegrell, L. (1968). "The occurrence of biogenic monoamines in the mammalian endocrine pancreas." *Acta Physiol Scand Suppl* **314**: 1-60.

¹¹² Ahren, B. (2000). "Autonomic regulation of islet hormone secretion--implications for health and disease." *Diabetologia* **43** : 393-410.

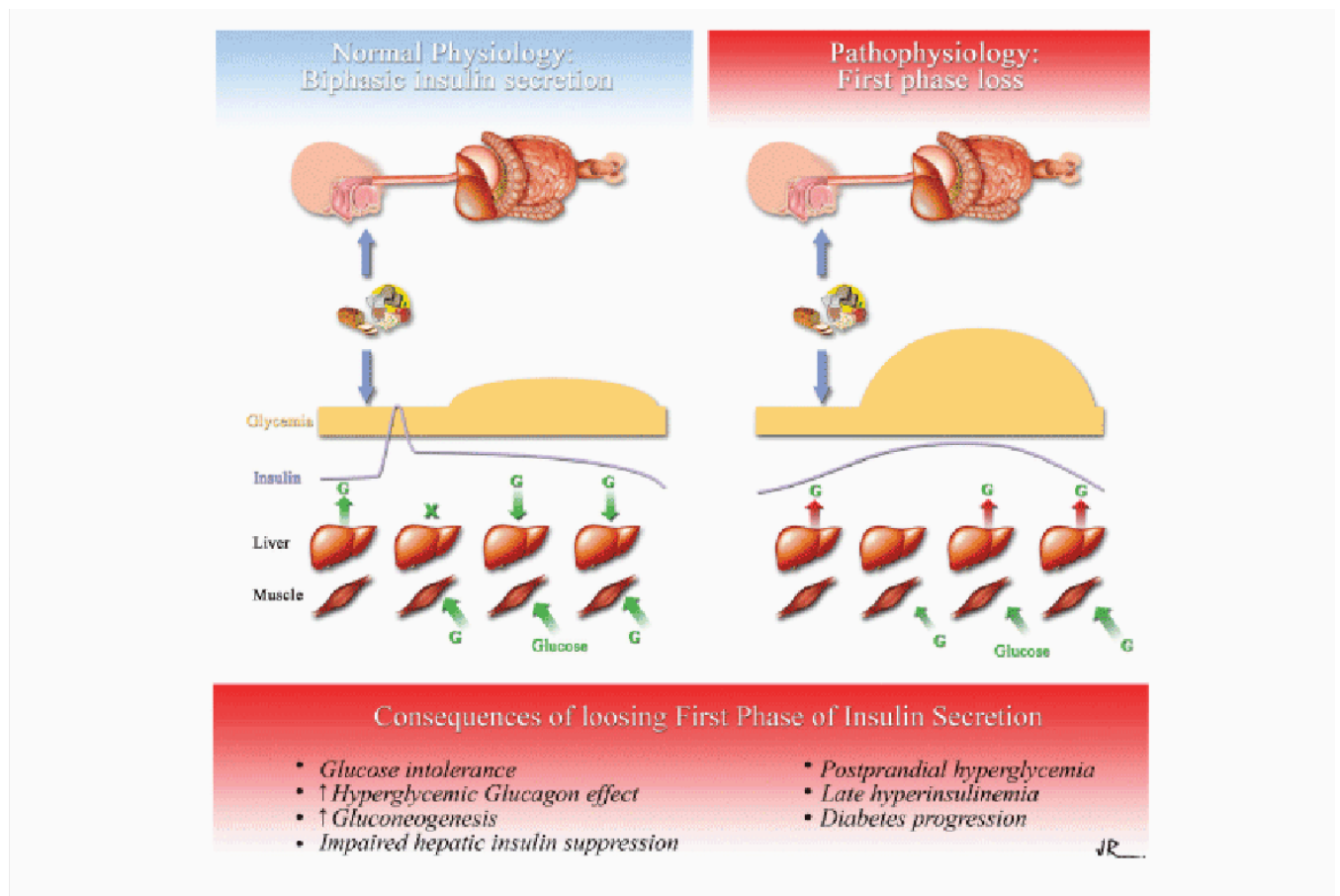


Figure 23 : Représentation schématique de la sécrétion biphasique d'insuline en fonction de la glycémie et du stockage des glucides par le foie et les muscles. *Les défauts physiologiques associés à la perte de la première phase de sécrétion d'insuline sont indiqués*¹¹³

¹¹³ Geloneze, B., R. N. Lamounier, et al. (2006). "Postprandial hyperglycemia: treating its atherogenic potential." *Arq Bras Cardiol* **87** : 660-70.

C. Betatrophine et prolifération des cellules β

En augmentant de manière significative, jusqu'à 17 fois le taux de prolifération des cellules β pancréatiques, la betatrophine, hormone hépatique, possède un réel potentiel thérapeutique étant donné qu'elle assure la prolifération des cellules β à travers un mécanisme qui se veut indépendant de la résistance à l'insuline^{114 115}.

L'expression du gène de la betatrophine a été constatée au niveau hépatique chez l'Homme. En effet, une prédominance d'ARN messagers de 250 fois supérieurs a été observée dans le foie¹¹⁶.

En ce qui concerne les mécanismes de réplication des cellules β pancréatiques, la betatrophine permettrait la diminution ou encore l'arrêt d'injection d'insuline chez le diabétique de type 2¹¹⁷ bien qu'il serait inefficace pour le traitement du diabète de type 1 qu'à des doses supra-physiologiques¹¹⁸.

Hormone principalement produite par les hépatocytes, la production de betatrophine est reliée à la prolifération des cellules β pancréatiques et par voie de conséquences à la sécrétion d'insuline.

Bien que les concentrations en betatrophine chez les malades cirrhotiques ne soient pas connues, l'on suppose que chez les patients atteints de cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire, il y aurait un défaut de sécrétion de betatrophine. Ce défaut de sécrétion de betatrophine contribuant au diabète hépatogène du fait qu'il engendre un trouble de réponse physiologique à l'hyperglycémie.

¹¹⁴ Beith JL, Alejandro EU, Johnson JD. Insulin stimulates primary beta-cell proliferation via Raf-1 kinase. *Endocrinology*. 2008;149(5):2251–60

¹¹⁵ Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013; Sep 27.

¹¹⁶ Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell*. 2013;153(4):747–58.

¹¹⁷ Seymour PA, Serup P. Bulking up on beta cells. *N Engl J Med*. 2013;369:777–9.

¹¹⁸ Beith JL, Alejandro EU, Johnson JD. Insulin stimulates primary beta-cell proliferation via Raf-1 kinase. *Endocrinology*. 2008;149(5):2251–60

V. Conclusion

VI. Bibliographie

1. Ahren, B. (2000). "Autonomic regulation of islet hormone secretion--implications for health and disease." *Diabetologia* 43 : 393-410.
2. Ahren, B. and S. Lindskog (1992). "Galanin and the regulation of islet hormone secretion." *Int J Pancreatol* 11 : 147-60.
3. Ahren, B., G. J. Taborsky, Jr., et al. (1986). "Neuropeptidergic versus cholinergic and adrenergic regulation of islet hormone secretion." *Diabetologia* 29 : 827-36.
4. ARDIGO S., PHILIPPE J. Hypoglycémie et diabète. *Revue médicale suisse*. 2008, Vol. 4, 160, pp. 1376-1382.
5. Arleo Eye Associates.2012. [consulté le 30 aout 2014] ; Disponible en ligne : http://arleoeye.com/?page_id=88.%202012
6. Barg, S., L. Eliasson, et al. (2002). "A subset of 50 secretory granules in close contact with L-type Ca^{2+} channels accounts for first-phase insulin secretion in mouse beta-cells." *Diabetes* 51 Suppl 1: S74-82.
7. Beith JL, Alejandro EU, Johnson JD. Insulin stimulates primary beta-cell proliferation via Raf-1 kinase. *Endocrinology*. 2008;149(5):2251–60
8. Benhmou J P, Erlinger S. *Maladie du foie et des voies biliaires*. Paris: Flammarion, 2000: 223p.
9. Benhmou J, Johannes B, Mario R, Juan R, Neil M. *Hépatologie clinique* Paris: Flammarion, 1993
10. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatol. Baltim. Md.* 1994;20:119–125
11. Bishop, A. E., J. M. Polak, et al. (1980). "The location of VIP in the pancreas of man and rat." *Diabetologia* 18 : 73-8.
12. Bonnard P, Sombie R, Lescure F. Comparison of Elastography, Serum Marker Scores, and Histology for the Assessment of Liver Fibrosis in Hepatitis B Virus

- (HBV)-Infected Patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg.* 2010 March; 82 (3): 454–458.
13. Bosch J, Gomis R, Kravetz D, Casamitjana R, Terés J, Rivera F, et al. Role of spontaneous portal-systemic shunting in hyperinsulinism of cirrhosis. *Am. J. Physiol.* 1984;247:G206–212.
 14. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y et al. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver int* 2009; 1507-1515
 15. Brozinick JT Jr, Berkemeier BA, Elmendorf JS. "Actin"g on GLUT4: membrane & cytoskeletal components of insulin action. *Curr Diabetes Rev.* 2007; 3(2):111-22.
 16. Buffet C. Guide pratique des maladies du foie, du pancréas et des voies biliaires. 1. Paris: MMI, 1999: 299p.
 17. Buysschaert, M. Diabétologie clinique. 3è édition. s.l. : DeBoeck, 2006. pp. 33-34.
 18. Cegrell, L. (1968). "The occurrence of biogenic monoamines in the mammalian endocrine pancreas." *Acta Physiol Scand Suppl* 314: 1-60.
 19. Coupland, R. E. (1958). "The innervation of pancreas of the rat, cat and rabbit as revealed by the cholinesterase technique." *J Anat* 92 : 143-9.
 20. Djaberi R, Schuijf JD, Boersma E, et al. Differences in atherosclerotic plaque burden and morphology between type 1 and 2 diabetes as assessed by multislice computed tomography. *Diabetes Care* 2009; 32: 1507-12.
 21. Document extrait du manuel de Terminale spe SVT Belin 2012 p195
 22. Dunning, B. E., B. Ahren, et al. (1986). "Galanin: a novel pancreatic neuropeptide." *Am J Physiol* 251 : E127-33.
 23. Elkrif L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology*. Baltimore, Md. 2014;60:823–831.

24. Espes D, Lau J, Carlsson P-O. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57:50–53.
25. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013; Sep 27.
26. Esterhuizen, A. C., T. L. Spriggs, et al. (1968). "Nature of islet-cell innervation in the cat pancreas." *Diabetes* 17 : 33-6.
27. Fagot-Campagna, A., Romon, I. et FOSSE, S. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité. Institut de veille sanitaire. 2010.
28. Floyd JC, Fajans SS, Conn JW. Stimulation of insulin secretion by amino acids. *J Clin Invest*, 1966; 45: 1487-1502.
29. Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Silva C, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014;99:E2004–2009.
30. Grimaldi A, dir. «Traité de Diabétologie .» 2e éd. Médecine-Sciences ; 2009.
31. Gruessner AC, Sutherland DE.«Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004.» *Clin Transplant* 2005 ; 19(4):433-55.
32. Guillausseau PJ. « Classification and diagnostic criteria of diabetes: propositions of ADA and WHO.» *Diabetes Metab* 1997; 23(5):454-5.
33. Havel, P. J., B. E. Dunning, et al. (1997). "Evidence that vasoactive intestinal polypeptide is a parasympathetic neurotransmitter in the endocrine pancreas in dogs." *Regul Pept* 71 : 163-70.
34. Henquin JC. Glucose-induced electrical activity in beta-cells. Feedback control of ATP-sensitive K⁺ channels by Ca²⁺? *Diabetes*. 1990; 39(11):1457-60.
35. Holmes, L. J., L. H. Storlien, et al. (1989). "Hypothalamic monoamines associated with the cephalic phase insulin response." *Am J Physiol* 256 : E236-41.

36. http://1.bp.blogspot.com/_V1cROpujzZ0/S-QViKeavhI/AAAAAAAAADg/yTI_IQNhbc8/s1600/image.php.jpg
37. http://mesanneesarmorin.free.fr/Biologie%20et%20Sciences/Images/Image_biology/Endocrino/Pancreas/endo_insuline_regul.JPG
38. http://rms.medhyg.ch/loadimg.php?FILE=RMS/RMS_284/RMS_284_0495/print_RMS_idPAS_D_ISBN_pu2011-08s_sa05_art05_img003.jpg
39. http://svtrenoir.free.fr/documents/SvtRenoir_SpeSVT/Thm3_Glycemie/Spe_Glycemie_web/res/Doc2_belin170.jpg
40. http://www.eurostemcell.org/files/images/PANCREASWithLabels.img_assist_custom-334x395.jpg
41. http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_content&task=view&id=74&Itemid=103&limit=1&limitstart=2
42. http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_content&task=view&id=74&Itemid=103&limit=1&limitstart=2
43. Hu H, Sun W, Yu S, Hong X, Qian W, Tang B, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014;37:2718–2722.
44. Hutton JC, Malaisse WJ. Dynamics of O₂ consumption in rat pancreatic islets. *Diabetologia*. 1980; 18(5):395-405.
45. INVS. invs.sante.fr/surveillance/diabète/generalites.htm#ref. invs.sante.fr. [En ligne] <http://invs.sante.fr>. [Citation : 3 juin 2010.]
46. Kirchgessner, A. L. and M. Liu (1999). "Orexin synthesis and response in the gut." *Neuron* 24 : 941-51.
47. Kolaczynski JW, Carter R, Soprano KJ, Moscicki R, Boden G. Insulin binding and degradation by rat liver Kupffer and endothelial cells. *Metabolism*. 1993;42:477–481.
48. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004;145:452-7

49. La Neuropathie Diabétique par le Dr Herbreteau – Service de Neurologie Centre Hospitalier de Bretagne Sud – LORIENT ; (Consulté le 30 août 2014) –Disponible en ligne :
<http://diabetique.blogspot.com/2010/05/la-neuropathie-diabetique-par-le-dr.html>
50. Luquet, S. (2008). "[What's new in the regulation of eating?]." *Med Sci (Paris)* 24 : 680-2.
51. Maiga, M Y, Dembele M, Maiga I, Sanago B, Traore H A Etude de l'AgHBs et l'Ac anti VHC au cours des hépatopathies chroniques. *Bull Soc Pathol Exot* 2002; 12(4): 389-392.
52. Malaise WJ. Acides aminés et insulinosecretion. Médecine/Sciences éditions Flammarion, journées de diabétologie. 2002.
53. Malaisse WJ, Hutton JC, Carpinelli AR, Herchuelz A, Sener A. The stimulus-secretion coupling of amino acid-induced insulin release: metabolism and cationic effects of leucine. *Diabetes*. 1980; 29(6):431-7.
54. Malaisse WJ. Branched-chain amino and keto acid metabolism in pancreatic islets. *Adv Enzyme Regul*. 1986; 25:203-17. Review.
55. Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaudo MC, Strati F, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology*. 1999;30:649–654.
56. Messing et Billaux. Insulinorésistance. s.l. : Arnette, 1999. p. 42.
57. Motta, P. M., G. Macchiarelli, et al. (1997). "Histology of the exocrine pancreas." *Microsc Res Tech* 37 : 384-98.
58. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol*. 2006;101:70–75.
59. Nowak, K. W., P. Mackowiak, et al. (2000). "Acute orexin effects on insulin secretion in the rat: in vivo and in vitro studies." *Life Sci* 66 : 449-54.

60. Observation des variations de glycémie trois heures durant, chez un patient à jeun au départ, à qui l'on a demandé de boire une solution contenant 75 grammes de glucose
61. OMS. Le diabète. WHO.2013. [consulté le 29 août 2014] ; Disponible en ligne : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html>
62. OMS. www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/. www.who.int/fr/. [En ligne] <http://who.int/fr/>. [Citation : 06 janvier 2011]
63. Ouedraogo J. Place des virus de l'hépatite b et c dans les cirrhoses et les cancers primitifs du foie en milieu hospitalier à Bobo-Dioulasso. Thèse Méd, Ouagadougou, 1997.
64. Perlemuter L, Sélam JL, Collin de l'Hortet. Diabète et maladies métaboliques. Edition Masson. 2003.
65. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. J. Hepatol. 1989;8:107-114.
66. Phillippe M, Marcel A, Jean Claude P. Hépatite alcoolique: Physiopathologie Prat Med Gen 2002; 1188-1192
67. Rindi, G., L. Licini, et al. (2007). "Peptide products of the neurotrophin-inducible gene vgf are produced in human neuroendocrine cells from early development and increase in hyperplasia and neoplasia." J Clin Endocrinol Metab 92 : 2811-5.
68. Roden M, Price TB, Perseghin G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. J Clin Invest 1996; 97: 2859-2865.
69. Sauret V. «Isolement d'îlots de Langerhans humains : mise au point du procédé et établissement du dossier selon la réglementation en vigueur (arrêté du 23 janvier 2003, O n° 29 du 4 février 2003).» Lyon Univ. ;2003
70. Sener A, Blachier F, Raschaert. Stimulus-secretion coupling of arginine-induced insulin release. Comparison with lysine-induced insulin secretion. Endocrinology, 1988, 124: 2558-2567.
71. Serme A K, Ilboudo D. Cirrhose au centre national Yalgado Ouédraogo. Med Afr Noire 2002; 11: 481-486.

72. Seymour PA, Serup P. Bulking up on beta cells. *N Engl J Med*. 2013;369:777–9.
73. Site de l'InVS : Institut de veille sanitaire [en ligne]. Dossier thématique" Diabète". Saint-Maurice 94. 2002 Avr. [Consulté le 20 juin 2010]. Disponible sur : « [http : //www.invs.sante.fr/diabete](http://www.invs.sante.fr/diabete) ».
74. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 2005;365:1333–1346.
75. The Diabetes control and complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study research group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Med* 2005;353;2643-53
76. Tsega E, Hansson B G. Hepatitis C virus infection and chronic liver disease in Ethiopia where hepatitis B infection is hyper endemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89(2): 171-174.
77. WHO | Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia [Internet]. WHO. [cited 2012 Nov 23];Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/index.html
78. World Health Organization, International Diabetes Federation. Diabetes action now. An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. 2004.
79. www.tellmed.ch/include_php/previewdoc.php?file_id=8962
80. Yi P, Park J-S, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell*. 2013;153:747–758.

VII. Annexes