

Conclusion : Le diabète du sujet âgé justifie une prise en charge spécialisée basée sur l'éducation du patient et de son entourage afin de prévenir et de traiter à temps les complications métaboliques du diabète particulièrement menaçantes à cet âge.

P272 Étude moléculaire et génétique du diabète type 2 chez la population marocaine

A Barakat¹, A Chadli², H El Ghomari², A Farouqi²

¹Laboratoire de Biologie Moléculaire et Génétique, Institut Pasteur du Maroc, Casablanca, Maroc ;

²Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, Chu-Ibn Rochd, Casablanca, Maroc.

Introduction : Le diabète sucré est une affection métabolique caractérisée par l'augmentation de taux de sucre sanguin (hyperglycémie), qui perturbe le métabolisme des hydrates de carbone, des graisses et des protéines. L'affection est due à une défaillance de la sécrétion d'insuline, de son action ou des deux. Il aboutit à des complications sévères aiguës (hypoglycémie, acidocétose) ou chroniques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente du diabète sucré (80 à 90 %), il apparaît généralement suite à un double problème. D'une part, on voit apparaître une résistance à l'insuline des tissus périphériques (insulinorésistance). D'autre part, les cellules sont encore capables de produire de l'insuline, mais elles ne parviennent pas à compenser la résistance à l'insuline. Cette est une maladie multifactorielle ou facteurs génétiques et d'environnement sont étroitement associés. Au Maroc, les études concernant ce fléau sont encore peu nombreuses, et la fréquence n'est pas connue avec précision.

Patients et Méthodes :

Pour cette étude nous avons recruté 284 patients avec diabète de type 2, et après élimination de patients avec données cliniques manquantes, nous nous sommes retrouvés avec 274 patients. Dont les femmes représentent 65 % pour 35 % sont des hommes.

Résultats : Dans cette population étudiée 37 % représentent un IMC 30 kg/m^2 (indice de masse corporelle), dont 83 % sont des femmes et uniquement 17 % des hommes. Pour les complications associées au DT2, 5 % des patients étudiés une néphropathie et 25 % une rétinopathie. Pour l'étude génétique nous avons opté pour l'utilisation du génotypage par SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) au niveau du gène CDKAL1, par l'utilisation du TaqMan[®] SNP Genotyping Assays. Plusieurs études ont montré l'implication de ce gène dans le diabète de type 2.

Conclusion :

L'analyse statistique des résultats préliminaires du génotypage est en cours.

Mots clés : diabète de type 2, obésité, néphropathie, rétinopathie, CDKAL1.

POSTERS AFFICHES

Obésité

P273 Les récepteurs « toll-like » sont surexprimés dans le tissu adipeux omental humain et sont potentiellement impliqués dans l'initiation de l'inflammation de ce compartiment

O Poulain-Godefroy¹, C Lecoeur¹, F Pattou², G Fruhbeck³, P Froguel¹

¹Génomique et Physiologie Moléculaire des Maladies Métaboliques, Cnrs 8090, Institut Pasteur de Lille, Lille ;

²Erit-M 0106, Thérapie Cellulaire du Diabète, Inserm, Lille ;

³Metabolic Research Laboratory, Univ. Navarra, Pamplona, Espagne.

Introduction : Les récepteurs « toll-like » sont des récepteurs de l'immunité innée impliqués dans la détection des infections. Il a été montré récemment que les acides gras libres peuvent stimuler le récepteur TLR4, provoquant une inflammation au niveau du tissu adipeux lors de l'obésité et conduisant à la résistance à l'insuline. Chez l'homme, l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral joue un rôle majeur dans les complications métaboliques de l'obésité. Par rapport au tissu adipeux sous-cutané, ce compartiment présente des caractéristiques inflammatoires accrues. Notre objectif est de rechercher si TLR4 et d'autres membres de cette famille y sont plus exprimés et pourraient être impliqués dans les processus inflammatoires associés à l'obésité.

Matériels et Méthodes : Nous avons étudié l'expression de TLR4, de TLR2 et de ses partenaires de dimérisation TLR1 et TLR6 dans des prélèvements de tissu adipeux humains sous-cutané et omental de femmes minces ($n = 7$) ou obèses ($n = 34$) réparties en trois groupes (normoglycémiques, intolérants au glucose, ou diabétiques). Pour démontrer la fonctionnalité de ces récepteurs dans l'adipocyte, la lignée préadipocytaire 3T3-L1 a été stimulée par des agonistes spécifiques.

Résultats : L'analyse en qPCR a montré une surexpression significative de ces récepteurs dans le tissu omental par rapport au tissu sous-cutané (respectivement X 1,42 ; 1,35 ; 1,35 et 1,40 pour TLR1, TLR2, TLR4 et TLR6).

Cependant, aucune différence n'a été mise en évidence entre le niveau d'expression de ces récepteurs et le statut glycémique des sujets étudiés. La stimulation de la lignée 3T3-L1 avec des agonistes spécifiques de TLR2 ou de TLR4 induit l'expression de molécules pro-inflammatoires (IL6, CCL2, CCL5, CCL11, NOS2, PTGS2).

Discussion : Ceci suggère qu'indépendamment du statut glycémique du sujet, le tissu adipeux sous-cutané est moins exposé que le tissu omental à des composés pro-inflammatoires potentiellement issus du tube digestif via l'irrigation portale (acide gras libres, flore intestinale).

Conclusion : En conclusion, les récepteurs « toll-like » sont surexprimés dans le tissu adipeux omental par rapport au tissu sous-cutané où leurs propriétés suggèrent leur participation à l'inflammation viscérale liée à l'obésité.

P274 Effets du Rimonabant sur l'adiponectine et l'état inflammatoire du tissu adipeux omental dans l'obésité humaine

Q Ge, E Maury, L Rycken, L Noël, S Brichard

Unité d'Endocrinologie et Métabolisme, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

Introduction : L'inhibition du récepteur aux endocannabinoïdes CB1 entraîne une perte de poids corporel, une diminution du tour de taille et atténue les risques cardiovasculaires chez les patients obèses. L'élévation de l'adiponectine (ApN) circulante qui s'en suit n'est pas entièrement explicable par la perte de poids. Le but de cette étude a été de rechercher si le Rimonabant (SR141716) pouvait augmenter directement la production d'ApN et moduler celle d'autres adipokines dans le tissu adipeux omental (TAO) au cours de l'obésité humaine.

Patients et Méthodes : Le TAO a été obtenu de 12 sujets obèses (BMI, $41,9 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$) ayant subi une intervention chirurgicale abdominale. Des explants (fragments tissulaires de $2-3 \text{ mm}^3$) ou des adipocytes isolés du TAO ont été cultivés pendant 24 h en présence ou non de Rimonabant. Les taux d'ARNm des adipokines ont été mesurés par RTQ-PCR et la concentration d'ApN dans le milieu par RIA.

Résultats : Dans les explants, l'expression génique de l'ApN était augmentée en présence de Rimonabant (~40 % en présence de 100 nM et 1 μM , respectivement ; $P < 0,05$). L'expression d'une autre adipokine, l'omentine, qui est, comme l'ApN, dotée de propriétés insulino-sensibilisatrices et diminuée dans l'obésité, était augmentée après inhibition du récepteur CB1 (~70 %, $P < 0,05$). Inversement, deux autres adipokines pro-inflammatoires, Macrophage Inflammatory Protein-1 β (MIP-1 β) et IL-7, étaient diminuées par le traitement de 26 % et 32 %, respectivement par rapport aux conditions témoins ($P < 0,05$). Dans les adipocytes isolés, le Rimonabant a aussi induit une augmentation des taux d'ARNm de l'ApN ainsi qu'une augmentation modérée mais significative de la sécrétion dans le milieu. Dans ce modèle, il n'y a cependant pas eu de modifications des taux d'ARNm d'omentine, MIP-1 β et IL-7. Ces données cadrent avec le fait que ces adipokines sont davantage produites par les cellules stromales-vasculaires (CSV).

Conclusion : Le Rimonabant paraît atténuer l'état inflammatoire et/ou l'insulino-résistance du TAO *in vitro*. En effet, ce traitement augmente l'expression génique et la sécrétion d'ApN, augmente également les taux d'ARNm d'omentine et réduit ceux de MIP-1 β et IL-7.

P275 Les récepteurs à la leptine ont une organisation plus complexe que de simples homomères

J Bacart, A Leloire, P Froguel, C Couturier

Umr8090, Ibl – Cnrs Umr8090, Lille.

Introduction : Chez l'Homme, 4 isoformes du récepteur à la leptine, l'hormone de satiété, sont obtenues par épissage alternatif du même gène (OB-Ra, b, c, et d). OB-Rb, la forme longue du récepteur, joue un rôle majeur dans l'obésité en activant les voies de signalisation responsables de l'homéostasie lipidique. Le rôle des formes courtes, OB-Ra, c, et d, est encore mal connu. Il est bien établi que les OB-R homomérisent de façon constitutive grâce à leur partie extracellulaire commune à toutes les isoformes. Cependant, l'existence d'interactions entre la forme longue et les formes courtes d'OB-R reste controversée.

Matériels et Méthodes : Des plasmides exprimant OB-Ra, b et c ont été transfectés dans les cellules HEK293T afin de suivre leurs interactions par BRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfer) en cellules vivantes et par co-immunoprécipitation. La localisation cellulaire des interactions observées a ensuite été étudiée par BRET sur des préparations de membranes internes et membranes plasmiques de ces cellules. Les expériences ont été réalisées en absence et en présence de leptine afin de déterminer son effet sur ces complexes.

Résultats : Nous montrons que les isoformes courtes interagissent avec OB-Rb de manière constitutive dans les cellules vivantes. La leptine induit un changement de conformation de ces hétéromères suggérant ainsi leur fonctionnalité. De manière surprenante les hétéromères d'OB-R ne sont présents qu'à la membrane plasmique, contrairement aux homomères qui sont localisés également à l'intérieur des cellules.

Conclusion : Nos résultats suggèrent donc que ces hétéromères sont formés par l'association des homomères OB-Rb avec les homomères des isoformes courtes