

THEME 3 - Glycémie et diabète
 TP6- Un diabète, des diabètes ?

A un repas de famille, vous apprenez que votre cousin de 13 ans a été diagnostiqué diabétique et qu'il doit recevoir des injections quotidiennes d'insuline. Etonné(e) par une survenue si précoce de cette maladie, vous demandez des explications à votre grand-mère, également diabétique depuis ses 60 ans. Elle vous répond qu'elle n'a pas le même diabète et qu'elle n'a pas d'injection d'insuline mais n'est pas capable d'en dire plus.



Problème posé : Quels sont les symptômes et les caractéristiques du diabète de type I et II ?
A partir des ressources disponibles, vous devrez vérifier l'affirmation du grand père et dresser un comparatif des deux types de diabètes (symptômes, causes de la maladie, traitement, ...)

Matériel :

- coupes histologiques de pancréas sain, diabétiques de type I et II http://espace-svt.ac-rennes.fr/photo/histo_ani/pancreas/histo_pancreas.htm
- site Association française des diabétiques : <http://www.afd.asso.fr/qu-est-ce-que-le-diabete>
- dossiers INSERM : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-1-did>
<http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid>

Propositions d'activités

Vous déterminerez les différentes caractéristiques du diabète de type I et du diabète de type II. Votre comparaison prendra la forme qui vous semblera la plus adaptée. Cette production devra permettre d'identifier clairement :

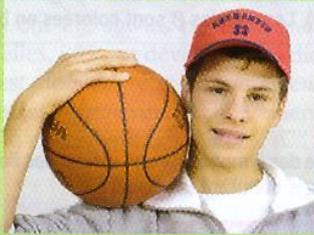
- **Les symptômes du diabète de type I et II**
- **Les causes génétiques du diabète de type I et II**
- **Les causes environnementales du diabète de type I et II**
- **Les traitements existants ou en cours de recherche**
- 👉 **Répondre au problème initial en choisissant la forme la plus adaptée.**

Capacités

- Analyser, extraire des informations**
- Proposer une démarche de résolution**
- Utiliser un microscope optique**
- Analyser, extraire des informations**
- Communiquer à l'aide de mode de représentation**

Document 1 : Quelques caractéristiques du patient 1 (DT1 = Diabète de Type 1)

Patient 1 : masculin, 13 ans

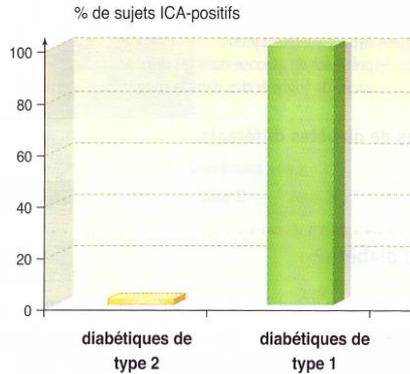


- Poids (masse corporelle) et taille : 35 kg, 1 m 40.
- Évolution du poids : perte de 7 kg le mois précédant le diagnostic.
- « Profession » : collégien.
- Activité physique : 6 heures par semaine (basket). Se rend à pied à son collège.
- Alimentation : normale.
- Paramètres médicaux :
 - polyurie (urines abondantes : 4 L par jour) ;
 - hyperglycémie à jeun ;
 - présence de glucose et de corps cétoniques dans les urines.

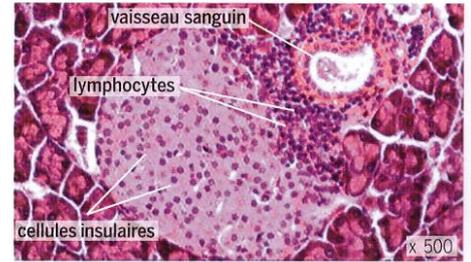
En cas de **maladie auto-immune**, les lymphocytes d'un organisme détruisent des cellules reconnues à tort comme étrangères. Ces lymphocytes infiltrent les tissus concernés et on note en parallèle une production d'anticorps dirigés contre les cellules détruites.

• Recherche des anticorps

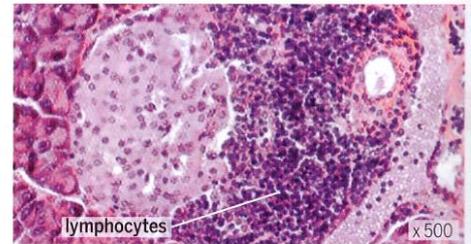
On a recherché chez des patients diabétiques nouvellement diagnostiqués ceux présentant des anticorps spécifiques des cellules des îlots (ICA pour *islet cell antibody*).



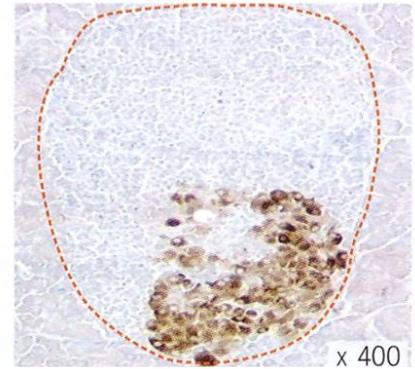
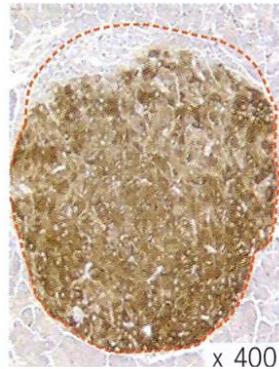
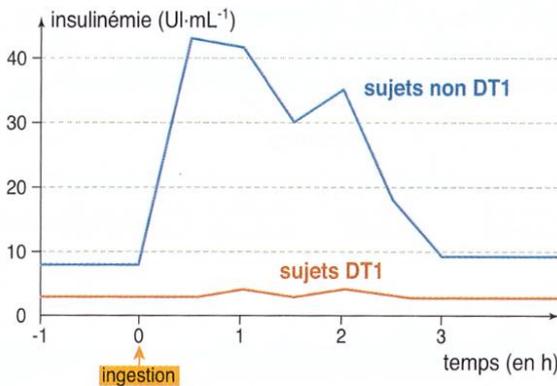
• Recherche des lymphocytes au niveau des îlots pancréatiques d'une souris débutant un diabète



Début de la dégradation d'un îlot.



Dégradation plus avancée d'un îlot.



Îlots pancréatiques d'un individu normal (à gauche) et d'un individu DT1 (à droite). Les cellules β ont été colorées en brun

Effets sur l'insulinémie (concentration sanguine en insuline) de l'ingestion de 75 g de glucose chez deux sujets.

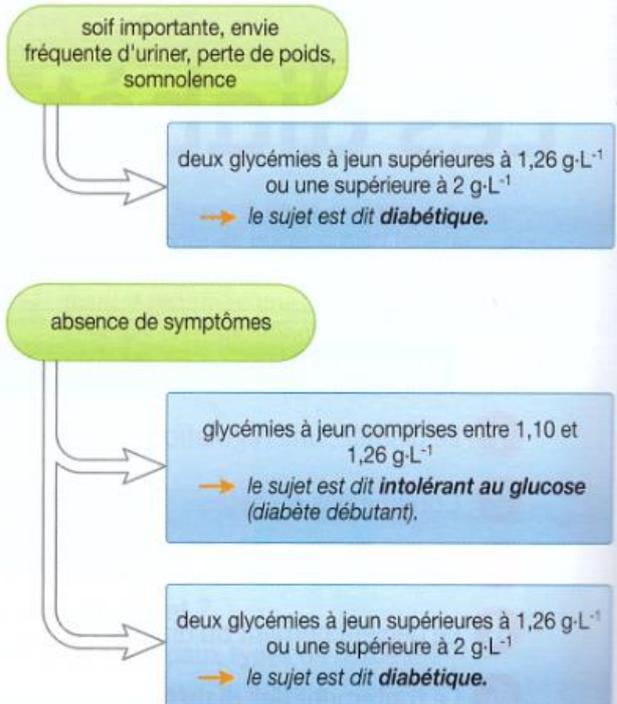


Le diabète est une maladie dont les symptômes ne sont pas toujours faciles à percevoir, ce qui explique que de nombreux malades ignorent leur état et risquent donc des complications. Le critère retenu actuellement par les diabétologues est la valeur de la glycémie à jeun. Elle donne un diagnostic très fiable de l'état du patient.

Patients	Glycémies (en g · L ⁻¹)			
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
1	4,55	début du traitement		
2	1,45	1,15	1,32	1,42
3	0,87	0,79	0,89	0,90
4	1,29	1,18	1,10	1,21

Mesure de la glycémie à jeun chez différents patients

• Procédure de diagnostic du diabète



Document 2 : Quelques caractéristiques du patient 2 (atteint de DT2 = Diabète de Type 2)

Patient 2 : féminin, 62 ans



- Poids (masse corporelle) et taille : 120 kg, 1 m 70.
- Évolution du poids : augmentation régulière depuis l'âge de 15 ans.
- Profession : employée de bureau.
- Activité physique : vie sédentaire, se déplace de préférence en voiture.
- Alimentation : riche en graisses et sucres.
- Paramètres médicaux :
 - hypertension ;
 - hyperglycémie à jeun ;
 - présence de glucose dans les urines ;
 - excès de triglycérides dans le sang.

Le graphique ci-dessous présente les variations de la glycémie enregistrées sur un patient diabétique âgé de 52 ans. Son diabète vient d'être diagnostiqué et un traitement va lui être proposé.

Ce graphique a été obtenu grâce à un capteur automatique de glycémie fixé sur l'abdomen et relié à un système d'enregistrement (voir dispositif p.184).



• Mesure de la sensibilité cellulaire à l'insuline

Les cellules de notre organisme peuvent perdre leur sensibilité à l'insuline et donc devenir résistantes à son action. Un test simple permet de calculer un indice (indice HOMA) à partir des valeurs à jeun de la glycémie et de l'insulinémie. En effet, si l'insuline perd de son efficacité, le taux de glucose sera élevé, même avec de fortes doses d'insuline dans le sang. Le tableau ci-dessous donne des résultats de mesures de cet indice : moins il est élevé, plus la sensibilité à l'insuline est faible.

	Sujets sains	Sujets diabétiques
Valeur de l'indice HOMA	145,1	103,4

Une étude britannique a cherché à retracer la chronologie des événements conduisant à l'apparition du DT2.

■ PROTOCOLE DU SUIVI

6538 personnes ont été suivies pendant une dizaine d'années. Parmi elles, 505 ont développé un diabète de type 2 (le suivi est alors arrêté et un traitement mis en place). Les médecins ont mesuré régulièrement la sensibilité à l'insuline et l'activité des cellules β .

■ RÉSULTATS

Les résultats sont présentés sur les graphes ci-contre. Deux groupes sont distingués :

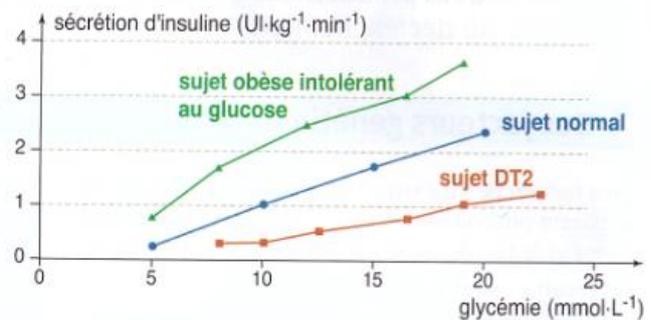
- le premier est composé des sujets ayant développé un DT2 au cours de l'étude (groupe diabète) ;
- le second comprend les sujets n'ayant pas développé de DT2 (groupe contrôle).

On a indiqué en orange la période pendant laquelle les sujets sont déclarés comme intolérants au glucose, et en rouge le moment où le diabète de type 2 est diagnostiqué (voir document 2, p. 204 pour la définition de ces deux états).

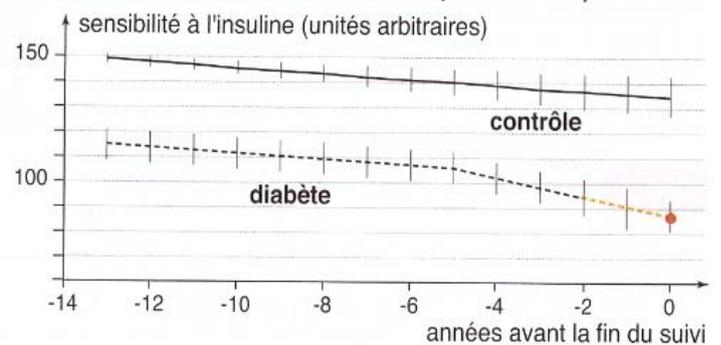
D'après Tabak, 2009.

• Mesure de l'activité des cellules β

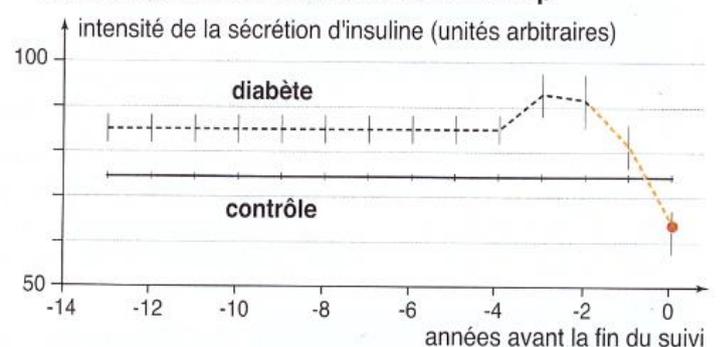
La sécrétion d'insuline par les cellules β est estimée à partir de la concentration sanguine d'insuline à jeun ou après un apport de glucose. Le graphique donne les résultats obtenus sur trois sujets ayant reçu une perfusion de glucose.



• Évolution de la sensibilité à l'insuline (indice HOMA)



• Évolution de l'activité de sécrétion des cellules β



Document 3 : Des facteurs génétiques pour le DT1

On a recherché s'il existait un lien entre le fait d'avoir un parent plus ou moins éloigné atteint de diabète de type 1 et le fait de contracter soi-même cette maladie. Les résultats sont présentés ci-dessous.

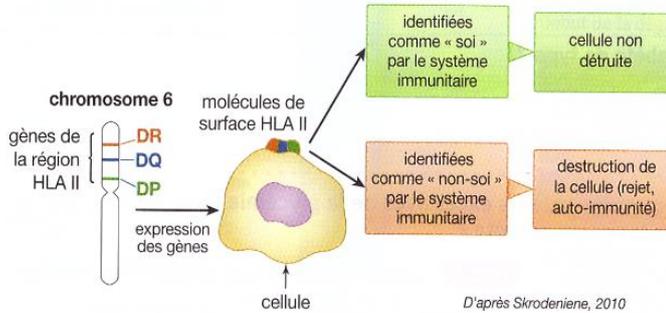
Lien de parenté avec un sujet atteint de DT1	Risque d'être soi-même atteint
Jumeau vrai	40 à 50 %
Frère ou sœur	5 à 10 %
Enfant (père atteint de DT1)	4 à 5 %
Enfant (mère atteinte de DT1)	2 à 3 %
Aucun lien	0,2 %



Le complexe HLA II et la destruction des cellules β

Le complexe HLA est un ensemble de six gènes situés sur le chromosome 6 qui codent pour des protéines exposées à la surface des cellules. Trois d'entre elles, nommées DP, DR et DQ, forment le complexe HLA II et interviennent dans la reconnaissance des cellules de l'organisme par le système immunitaire. Or, pour chacune d'elles, il existe de nombreux allèles, donc de nombreuses protéines de surface possibles.

Une anomalie au niveau de l'une de ces trois protéines peut conduire à la destruction de la cellule par le système immunitaire. Par exemple, si les cellules des îlots de Langerhans expriment des molécules HLA II identifiées comme étrangères par le système immunitaire, ce dernier va les détruire.



D'après Sikrodienne, 2010

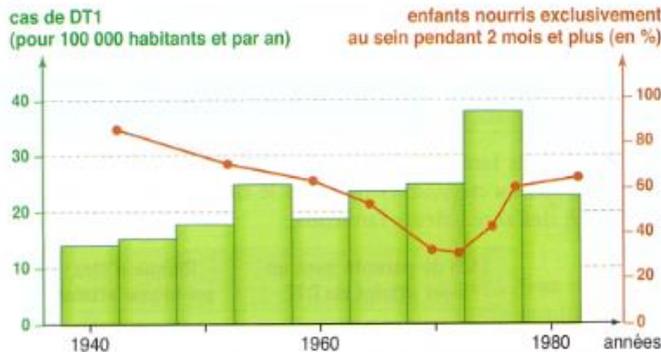
Une recherche de combinaisons HLA II impliquées dans le diabète de type 1

Des médecins ont analysé le génome de 125 enfants DT1 et 78 enfants sains. Ils ont recherché la présence de différents allèles du gène DR pour vérifier si certains étaient liés à un risque élevé de déclenchement du diabète de type 1. Leurs résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Allèles DR	Nombre d'enfants possédant ces allèles dans leur génome	
	Enfants DT1	Enfants sains
DR3	53	4
DR4	63	11
DR7	28	15
DR9	5	1
DR15	0	18

Document 4 : Sur la piste de facteurs environnementaux pour le DT1 ?

L'introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation du nourrisson pourrait être à l'origine de réactions immunitaires qui toucheraient ensuite les cellules insulaires. Les mécanismes précis sont mal connus ; on pense à des protéines du lait de vache allergisantes ou à un effet protecteur du lait maternel. Le graphique ci-dessous présente les évolutions conjointes des pratiques maternelles et des cas de DT1 en Finlande.



Les premiers indices d'une possible relation entre infection virale et déclenchement d'un DT1 ont été donnés dès 1926 par une étude de la répartition des diagnostics de cette maladie sur une année qui révélait un pic au moment des mois d'hiver. Ces mois étant plus propices aux infections virales, des chercheurs formulèrent l'hypothèse qu'une telle infection pouvait déclencher une réaction immunitaire dirigée contre les cellules des îlots de Langerhans.

Pour tester cette hypothèse, un suivi a été lancé en Finlande, en 1994, auprès de 154 enfants présentant une prédisposition génétique au DT1 : on a recherché régulièrement la présence d'infections par des entérovirus. 49 enfants ont développé un diabète au cours de l'étude, certains quelques mois après une infection, d'autres non. On a donc pu comparer les risques de développement d'un DT1 en absence d'infection ou dans les mois qui suivent une infection par entérovirus.

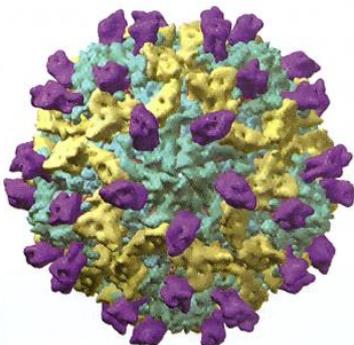


Image de synthèse représentant un exemple d'entérovirus : le virus coxsackie

	Enfants ayant développé un DT1	Enfants n'ayant pas développé de DT1
Présence d'une infection par entérovirus	11	38
Pas d'infection par entérovirus	2	103

Pour en savoir plus sur le calcul des risques :

www.bordas-svtlycee.fr



Document 4 : Sur la piste de facteurs génétiques pour le DT2 ?



Certaines familles sont plus touchées par le DT2 que d'autres. Le tableau ci-dessous présente le risque d'être atteint en fonction des antécédents familiaux.

Lien de parenté avec un sujet atteint de DT2	Risque d'être soi-même atteint
Jumeau vrai	plus de 90 %
Frère ou sœur	plus de 40 %
Enfant (père atteint de DT2)	12 %
Enfant (mère atteinte de DT2)	14 %
Aucun lien	2 à 4 %

La recherche des gènes impliqués dans le DT2 consiste à étudier les mutations des gènes susceptibles d'être impliqués dans la régulation glycémique.

À partir d'un gène candidat, on cherche si certaines mutations de ce gène se retrouvent fréquemment chez les personnes malades. Mais ces gènes, probablement nombreux, ne sont pas tous connus et doivent donc être localisés sur le génome humain.

- **Une recherche systématique**

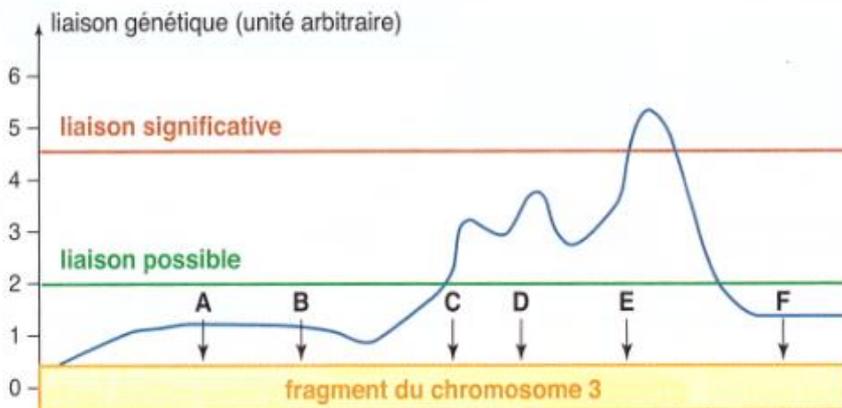
Des chercheurs ont sélectionné des membres de 143 familles françaises touchées par le DT2. Ils ont analysé leur génome grâce à la recherche de marqueurs (séquences de nucléotides

faciles à repérer). Ils ont ensuite comparé la fréquence de ces marqueurs (A, B, ..., F) chez des individus sains et chez des sujets atteints de DT2 pour calculer une **liaison génétique** : si un gène muté proche de ce marqueur est impliqué dans le déclenchement du DT2, ce gène et le marqueur associé seront plus fréquents chez les sujets atteints par le DT2.

- **Identification d'un gène impliqué**

Au voisinage du locus E, il existe plusieurs gènes dont les gènes KNG1 et EIF4A2.

On recherche alors, pour 148 familles françaises touchées par le DT2, si il y a une liaison génétique entre la maladie et des variations de séquence de ces deux gènes.



D'après N. Vionnet, 2000

A, B... : locus de quelques marqueurs

Gène testé et modification de séquence sur l'ADN	Liaison génétique
Gène KNG1 C remplacé par T	0,37
Gène EIF4A2 T remplacé par C	3,36

D'après C. Cheyssac, 2006.

Remarque : si la liaison génétique est inférieure à 2, on considère que le gène n'est pas impliqué.

Document 5 : Des facteurs environnementaux pour le DT2

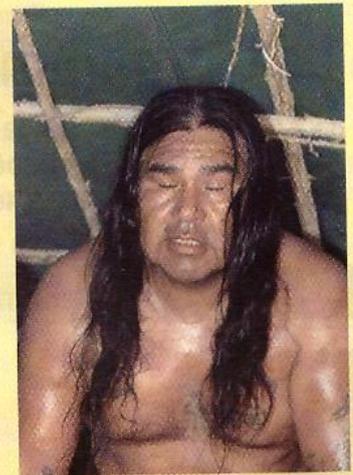
Les Indiens Pima vivent en Arizona et au Mexique. C'est une population génétiquement homogène et présentant un très fort taux de DT2.

En 1962, un chercheur a expliqué ce taux par la possession de gènes permettant un stockage des graisses plus performant que chez les Européens (c'est ce qu'il a appelé le génome de l'épargne).

Le même phénomène se retrouve dans des populations polynésiennes également très touchées par le diabète de type 2.

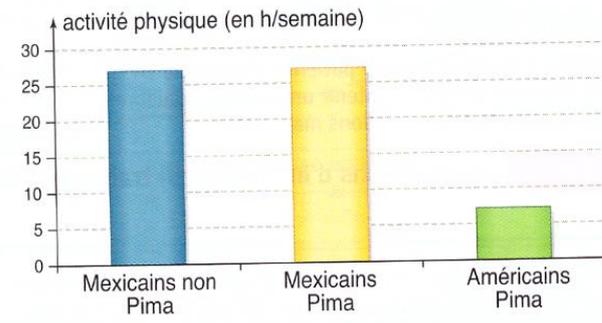
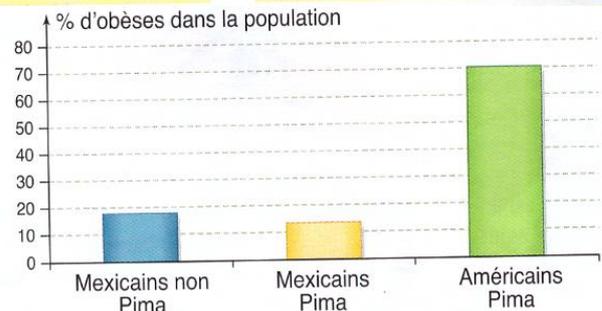
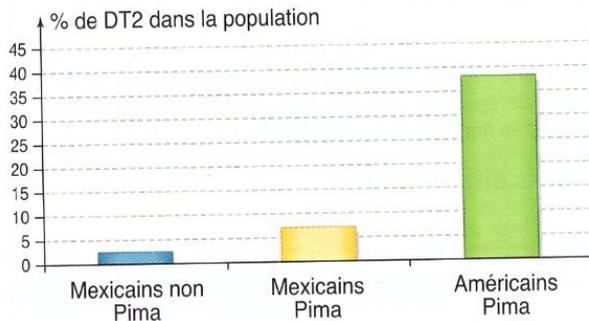


Indien Pima vers 1860 : à cette époque, les tribus connaissaient de fréquentes périodes de famines.

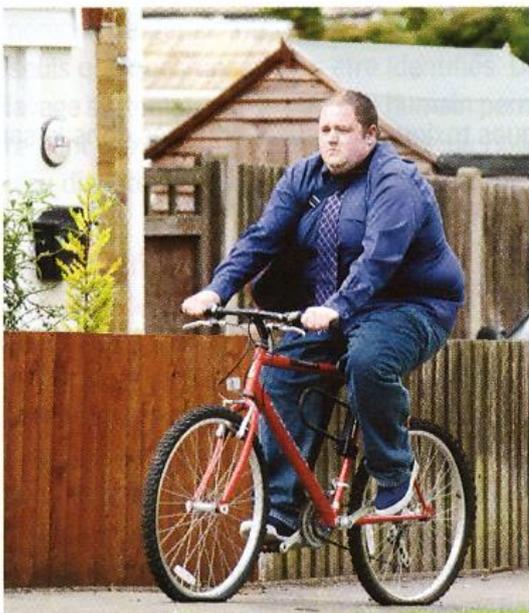


Indien Pima aujourd'hui : la nourriture est disponible avec un mode de vie très occidentalisé.

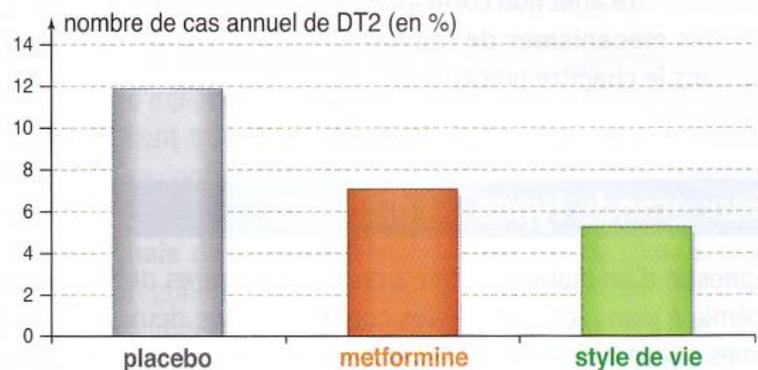
Une **étude épidémiologique** a comparé trois populations : une population de pimas américains (au mode de vie américain) et deux populations mexicaines, des Pima et des non Pima (vivant toutes deux selon le mode de vie mexicain). On a recherché si le style de vie pouvait avoir une influence sur le déclenchement du diabète de type 2 et si ces facteurs environnementaux pouvaient compenser les facteurs génétiques. Les résultats sont présentés dans les trois graphiques.



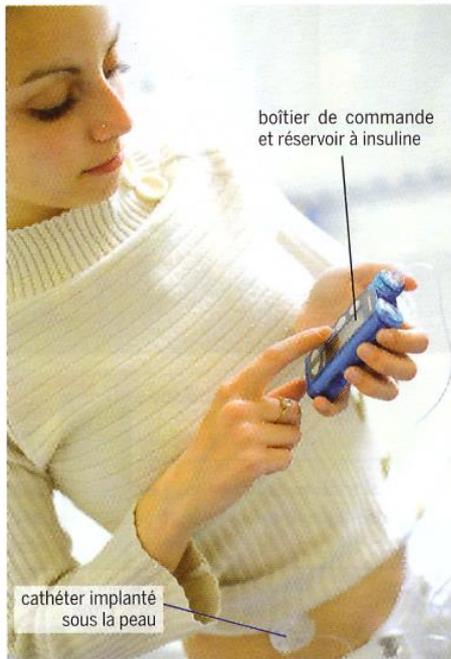
Document 6 : Les traitements prophylactiques



Pour évaluer l'impact respectif des médicaments et du mode de vie dans le traitement des diabétiques DT2, on a recherché parmi 2 994 sujets ceux possédant une variation génétique associée à un risque très élevé de DT2 selon la méthode décrite *page 210*. Ils ont ensuite été répartis en trois groupes : l'un reçoit un médicament hypoglycémiant, un deuxième un **placebo** et le troisième doit suivre un régime et augmenter l'activité physique. L'étude suit le nombre de DT2 qui apparaissent dans les trois groupes.



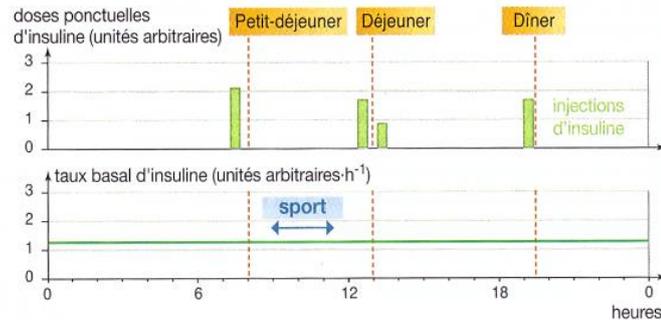
Document 7 : Les traitements médicamenteux



Pompe à insuline sur une patiente atteinte de DT1. Ce dispositif permet d'obtenir un meilleur équilibre glycémique que les injections manuelles.

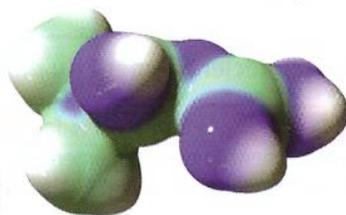
Des injections quotidiennes d'insuline sont obligatoires pour les diabétiques de type 1, ainsi que pour ceux de type 2 produisant peu d'insuline. Pour reproduire la fonction pancréatique naturelle, il faut avoir dans le sang une insulïnémie de base et des pics au moment des repas.

Les injections manuelles classiques peuvent être remplacées par une pompe à insuline. Celle-ci, reliée à un cathéter implanté sous la peau, délivre en continu de l'insuline ; le patient déclenche manuellement une libération plus forte au moment des repas. L'intérêt de la pompe est que le patient peut régler très finement débit de base et injections pour les faire correspondre au plus près à son activité.

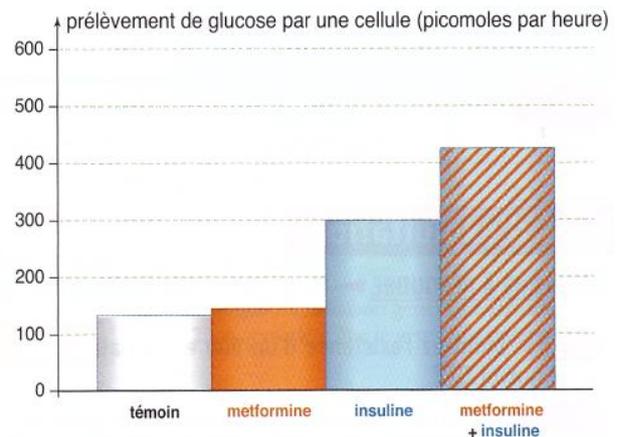


Fonctionnement d'une pompe à insuline sur un patient atteint de DT1. Il a fait 2 heures de sport et son déjeuner a été long et copieux. Sa glycémie est restée normale toute la journée.

Plus de 75 % des diabétiques français sont traités uniquement par des médicaments oraux **hypoglycémisants**. Ces médicaments peuvent être pris en plus des injections d'insuline. Pour comprendre l'effet de l'un d'entre eux, la metformine, des chercheurs ont cultivé des cellules dans des milieux de compositions différentes et mesuré en parallèle le prélèvement de glucose par les cellules. Les résultats sont présentés *ci-contre*.



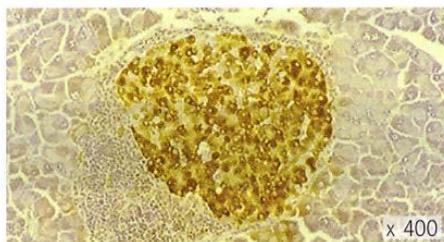
Structure de la metformine



Document 8 : Les traitements médicamenteux

• Premiers travaux chez l'animal

Des études menées chez la souris ont montré qu'il était possible d'empêcher la destruction des îlots de Langerhans lors du déclenchement du diabète de type 1. Par exemple, les anticorps anti CD3 et CD4, dirigés contre les lymphocytes T responsables de l'**auto-immunité**, permettent le maintien d'une production d'insuline chez la souris comme le montre la photographie ci-dessous.



Cellules productrices d'insuline (en marron) préservées grâce à l'action d'anticorps anti CD3 et CD4.

• Essais cliniques chez l'Homme

Des essais ont été menés sur deux groupes de patients débutant un diabète de type 1 et traités au début de l'essai par des doses similaires d'insuline. Un groupe a reçu des injections d'anticorps anti-CD3, l'autre un placebo. On a ensuite suivi les doses d'insuline nécessaires dans les deux groupes pour maintenir une glycémie normale. Les résultats du traitement n'ont pas été jugés suffisants pour poursuivre les tests avec cette molécule. Néanmoins, la piste du rétablissement de la tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules des îlots de Langerhans continue à être creusée.

