

Travail de réflexion : on cherche à caractériser les différents types de diabète et à en déterminer les causes physiologiques.

Des résultats d'analyses. D'après Spécialité SVT Belin 2012

Analyses sanguines	Julie (9 ans)	Yolande (57 ans)
Glycémie (première mesure)	Mesure suite à une hospitalisation pour malaise 3,91 g.L ⁻¹	Mesure de routine 1,30 g.L ⁻¹
Glycémie (deuxième mesure)	Mesure de contrôle 3,1 g.L ⁻¹	Mesure de contrôle 1,37 g.L ⁻¹
Taux d'hémoglobine glycosylée*	8,2 %	6,3 %

* Le glucose peut se fixer à l'hémoglobine pour donner de l'hémoglobine glycosylée. Le taux d'hémoglobine glycosylée témoigne de la glycémie moyenne des 3 mois précédant la mesure. Il est de l'ordre de 5% chez les individus sains.

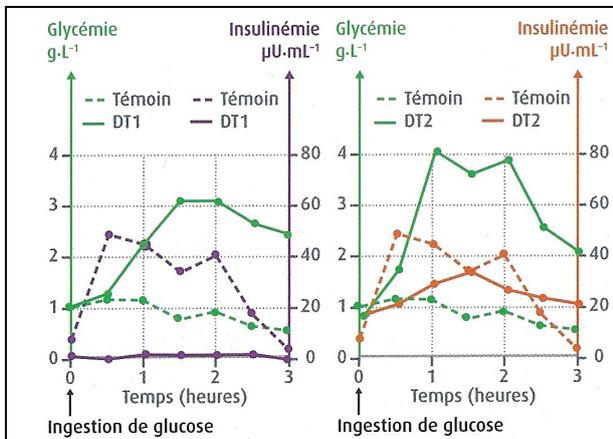
Un diabète est avéré si la valeur de glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g.L⁻¹ à deux reprises (ou supérieure ou égale à 2 g.L⁻¹ à n'importe quel moment de la journée).

Quelques caractéristiques des deux grands types de diabètes. D'après Spécialité SVT Belin 2012

Diabète	Diabète de type 1 (DT1)	Diabète de type 2 (DT2)
Symptômes au moment du diagnostic	Amaigrissement, soif intense, émission importante d'urine, glucose et corps cétoniques* dans les urines	Généralement personne en surpoids ou obèse Pas de symptôme particulier
Traitements et surveillance	- Mesures quotidiennes de la glycémie et injections adaptées d'insuline - Régime alimentaire - Taux d'hémoglobine glycosylée mesuré tous les trois mois - A terme, si le diabète s'aggrave : greffe du pancréas ou transplantation d'îlots de Langerhans	- Régime alimentaire - Exercice physique - Mesures quotidiennes de la glycémie - Si besoin : médicaments qui stimulent les effets de l'insuline ou sa sécrétion - A terme, si le diabète s'aggrave : injections d'insuline, voire greffe pancréatique

* Les corps cétoniques résultent de la dégradation des acides gras lorsque le glucose n'est pas disponible.

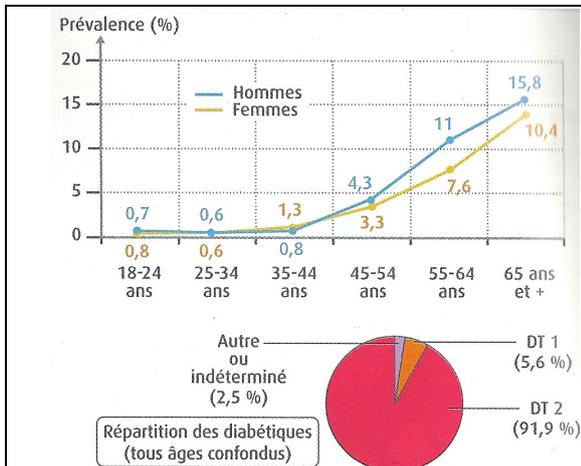
Le diabète de type 1 apparaît le plus souvent chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Le diabète de type 2 apparaît généralement chez l'adulte. Les autres diabètes sont des diabètes génétiques, de type MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) survenant avant 25 ans, des diabètes observés en cours de grossesse, ou des diabètes secondaires à la prise de médicaments ou à une maladie.



Évolution de la glycémie et de l'insulinémie après un test d'hyperglycémie provoquée.

D'après Spécialité SVT Belin 2012

Ce test consiste à faire absorber 75 g de glucose dissout par une personne à jeun, en moins de cinq minutes. Chez les diabétiques de type 2, l'insulinémie diminue au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, jusqu'à être quasiment nulle dans les cas de DT2 sévère.

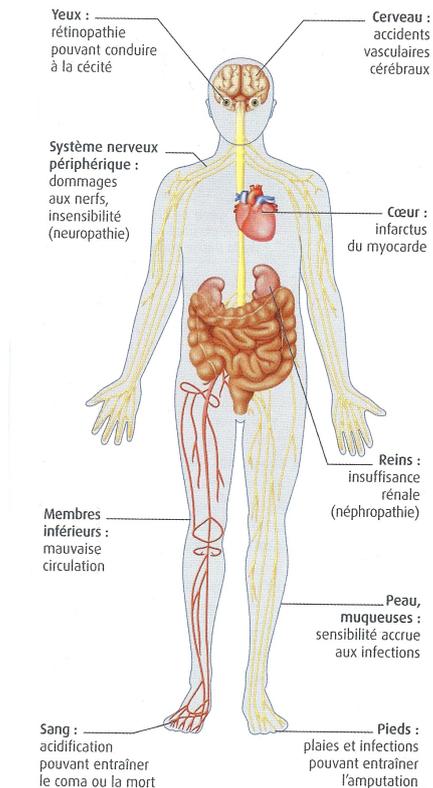


Prévalence des diabètes dans la population française en fonction de l'âge.

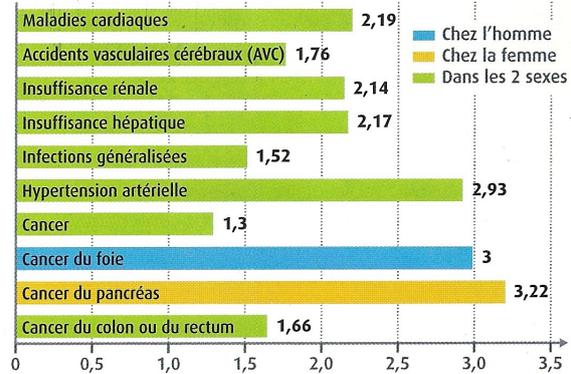
D'après Spécialité SVT Belin 2012

La prévalence d'une maladie est définie comme la proportion des individus atteints à un instant donné. Pour l'ensemble de la population, tous âges confondus, la prévalence des diabètes est de 5,4 %.

Principaux organes touchés par le diabète et complications associées. Les différents types de diabète ont les mêmes conséquences à long terme sur la santé.



La rétinopathie est la première cause de cécité avant 50 ans dans les pays industrialisés. Les stades précoces se caractérisent par des obstructions et des dilatations des vaisseaux de la rétine qui peuvent entraîner, à un stade plus avancé de la maladie, des œdèmes et la formation de petits vaisseaux pour compenser le manque de sang. Ces vaisseaux fragiles peuvent se briser et provoquer des hémorragies. Une petite hémorragie peut se manifester par des taches mobiles dans la vision. Une hémorragie importante peut faire perdre toute vision à l'œil atteint.



Rapport de mortalité entre les diabétiques et les non diabétiques

Surmortalité due à certaines maladies chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques.

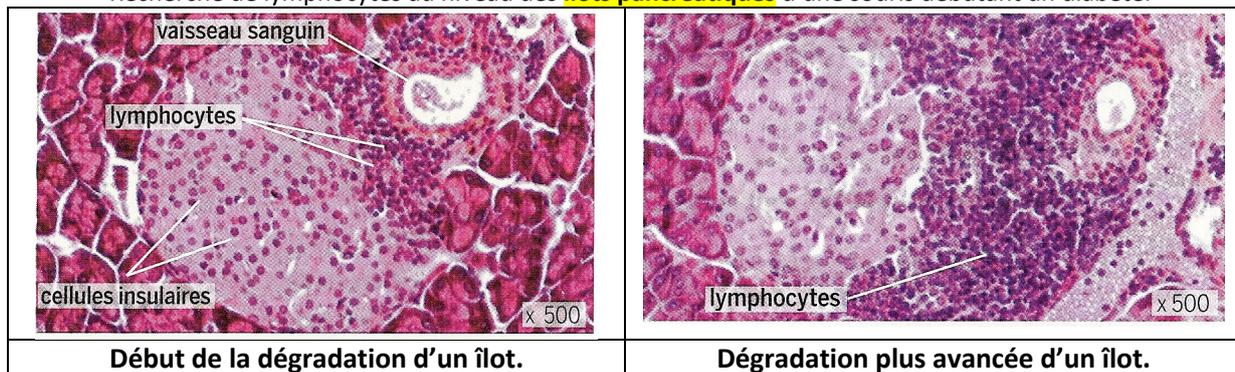
Différents documents d'après Spécialité SVT Belin 2012

A partir des informations présentées, caractérisez les diabètes de type 1 et 2. Vous présenterez la réponse sous forme de tableau reprenant les différentes informations extraites des documents.

*** Diabète de type 1.**

En cas de **maladie auto-immune**, les **lymphocytes** d'un organisme détruisent des cellules reconnues à tort comme étrangères.

Recherche de lymphocytes au niveau des **îlots pancréatiques** d'une souris débutant un diabète.

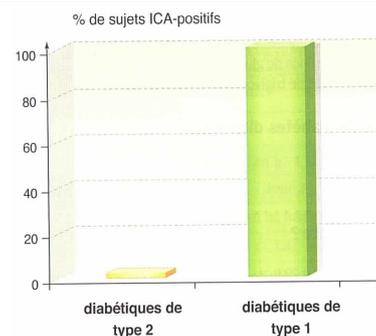


D'après Spécialité SVT Bordas 2012.

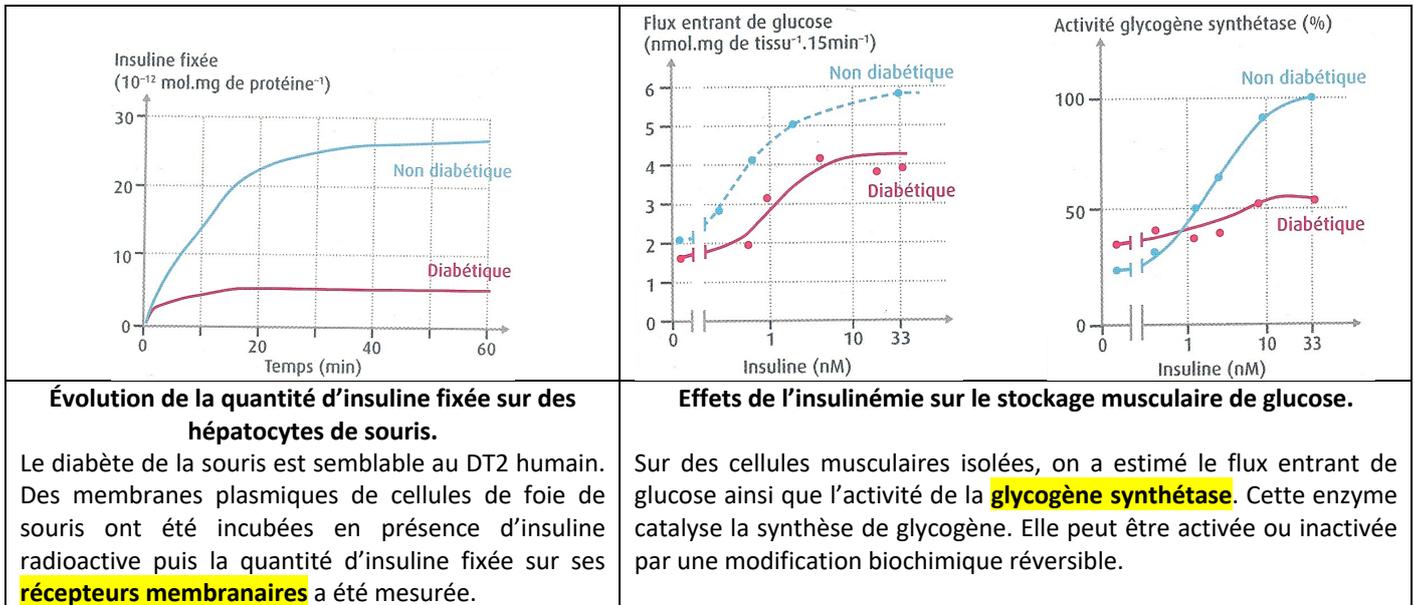
On a recherché chez des patients diabétiques nouvellement diagnostiqués ceux présentant des anticorps spécifiques des cellules des îlots (ICA pour *islet cell antibody*).

La recherche d'anticorps.

D'après Spécialité SVT Bordas 2012.



*** Diabète de type 2.**



Évolution de la quantité d'insuline fixée sur des hépatocytes de souris.

Le diabète de la souris est semblable au DT2 humain. Des membranes plasmiques de cellules de foie de souris ont été incubées en présence d'insuline radioactive puis la quantité d'insuline fixée sur ses **récepteurs membranaires** a été mesurée.

D'après Spécialité SVT Belin 2012

Effets de l'insulinémie sur le stockage musculaire de glucose.

Sur des cellules musculaires isolées, on a estimé le flux entrant de glucose ainsi que l'activité de la **glycogène synthétase**. Cette enzyme catalyse la synthèse de glycogène. Elle peut être activée ou inactivée par une modification biochimique réversible.

Déterminez les origines physiologiques des deux diabètes.

Thème 3. Glycémie et diabète

4.2 Les facteurs de risque des diabètes

Travail de réflexion : on veut déterminer les facteurs d'apparition des diabètes DT1 et DT2.

Antécédents familiaux	Risque de développer un DT1 (%)	Risque de développer un DT2 (%)
Une personne atteinte dans la fratrie	6 à 10	25
Un jumeau vrai atteint	Supérieur à 50	99
Un des parents diabétiques	3	50
Pas de diabétique dans la famille	0,5	2 à 4

Antécédents familiaux et risques de déclarer un DT1 ou 2. D'après Spécialité SVT Belin 2012

Les valeurs indiquées correspondent à une synthèse de différentes études

*** Les facteurs spécifiques du DT1.**

Le système HLA (*Human Leucocyte Antigen*) est le **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)** chez l'Homme. Il regroupe notamment un ensemble de gènes (DP, DQ et DR) situés sur la paire de chromosomes 6. Ce système code des protéines exposées à la surface des cellules. L'ensemble DP, DQ et DR intervient dans la reconnaissance des cellules de l'organisme par le **système immunitaire**.

Or, pour chaque gène DP, DQ, DR, il existe de nombreux allèles, donc de nombreuses formes alternatives des protéines.

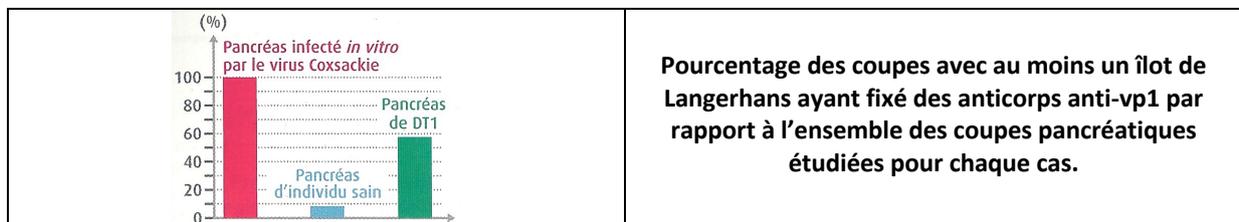
Une anomalie au niveau de l'une de ces trois protéines peut conduire à la destruction de la cellule par le système immunitaire. Par exemple, si les cellules des îlots de Langerhans expriment des molécules HLA identifiées comme ne faisant pas partie de l'organisme par le système immunitaire, ce dernier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

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

La recherche d'allèles impliqués. D'après Spécialité SVT Bordas 2012

Un rétrovirus intègre son génome dans celui des cellules qu'il infecte. La plupart des gènes rétroviraux sont dormants, mais leur expression peut être déclenchée par des facteurs environnementaux (une infection simultanée par exemple) ou endogènes (comme un changement hormonal à la puberté). Des protéines issues de l'expression de gènes viraux sont alors exprimées à la surface des cellules pancréatiques et peuvent activer des lymphocytes T qui vont les détruire. On recherche ici la présence de la protéine vp1 du rétrovirus Coxsackie par immunofluorescence sur des coupes d'îlots de Langerhans.



Pourcentage des coupes avec au moins un îlot de Langerhans ayant fixé des anticorps anti-vp1 par rapport à l'ensemble des coupes pancréatiques étudiées pour chaque cas.

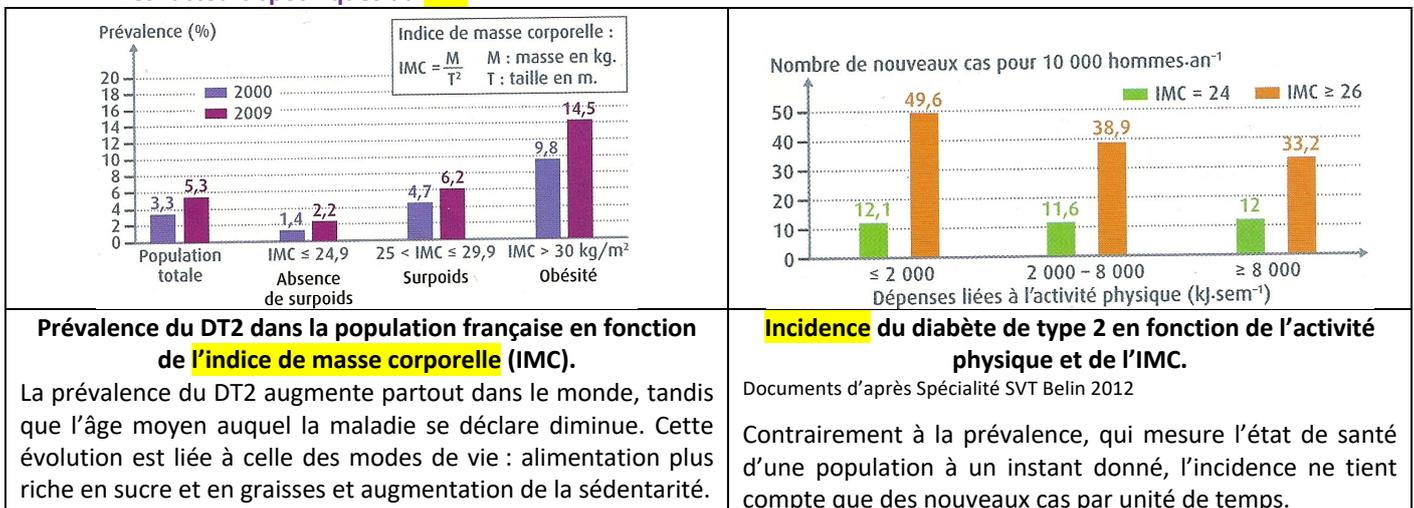
Relation entre diabète de type 1 et infection virale. D'après Spécialité SVT Belin 2012

L'augmentation récente de la **prévalence** du diabète ne peut s'expliquer uniquement par les facteurs génétiques, mais plutôt par des interactions entre **gènes et environnement**. De nombreuses études épidémiologiques ont montré l'influence de :

- l'inflammation, associée ou non à des infections. Elle entraînerait une augmentation de la quantité d'anticorps autoréactifs anti-cellules β.
- le mimétisme moléculaire. L'alimentation infantile précoce contenant certaines protéines (lait de vache par exemple) ou certains virus pourraient activer des lymphocytes qui réagiraient également contre des protéines des îlots.
- l'hygiène de vie. L'augmentation des conditions d'hygiène dans certains pays a diminué la fréquence des maladies infantiles, mais augmenté celle des maladies auto-immunes.
- les infections virales...

Des facteurs déclenchants. D'après Spécialité SVT Belin 2012

*** Les facteurs spécifiques du DT2.**



Prévalence du DT2 dans la population française en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC).

La prévalence du DT2 augmente partout dans le monde, tandis que l'âge moyen auquel la maladie se déclare diminue. Cette évolution est liée à celle des modes de vie : alimentation plus riche en sucre et en graisses et augmentation de la sédentarité.

Incidence du diabète de type 2 en fonction de l'activité physique et de l'IMC.

Documents d'après Spécialité SVT Belin 2012

Contrairement à la prévalence, qui mesure l'état de santé d'une population à un instant donné, l'incidence ne tient compte que des nouveaux cas par unité de temps.

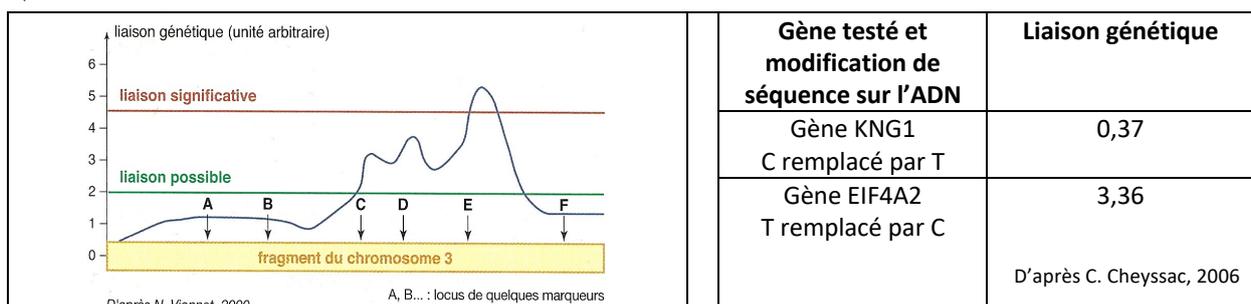
La recherche de **gènes impliqués** dans le DT2 consiste à étudier les mutations des gènes susceptibles d'être impliqués dans la régulation glycémique.

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 dans le génome humain.

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, C... 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.

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, s'il y a une liaison génétique entre la maladie et des variations de séquence de ces deux gènes.



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

A la recherche de gènes de prédisposition au DT2. D'après Spécialité SVT Bordas 2012