

TP n° 6 : Les phénotypes diabétiques

Le diabète est une maladie multifactorielle liée à un dysfonctionnement du système de régulation de la glycémie. Il correspond à une hyperglycémie chronique. Cependant il existe différents types de diabètes.

- Objectif de connaissance :
 - On cherche à caractériser et à comprendre l'origine des différents phénotypes diabétiques.
- Objectifs méthodologiques :
 - Utiliser un microscope optique.
 - Adopter une démarche explicative.
- Travail à réaliser :

Médecin spécialiste du diabète, trois patients atteints viennent vous voir. Expliquez à chacun, les différentes caractéristiques de leur diabète et indiquez l'origine de leur diabète.

Vous disposez pour cela des comptes rendus d'entretien pour chaque patient, de leur analyse sanguine, de leur analyse histologique du pancréas et de leur analyse génétique.

Le patient 1 est atteint de diabète de type 1, le patient 2 de diabète de type 2 et le patient 3 de diabète MODY 2.

Productions attendues	Critères de réussites
Paragraphe argumenté pour chaque type de diabète.	Saisies et mise en relation des données. Utilisation correcte du logiciel anagène pour le patient 3. Utilisation maîtrisée du microscope pour la comparaison des lames minces de pancréas.

Critères de diagnostic d'un diabète (OMS 1985) :

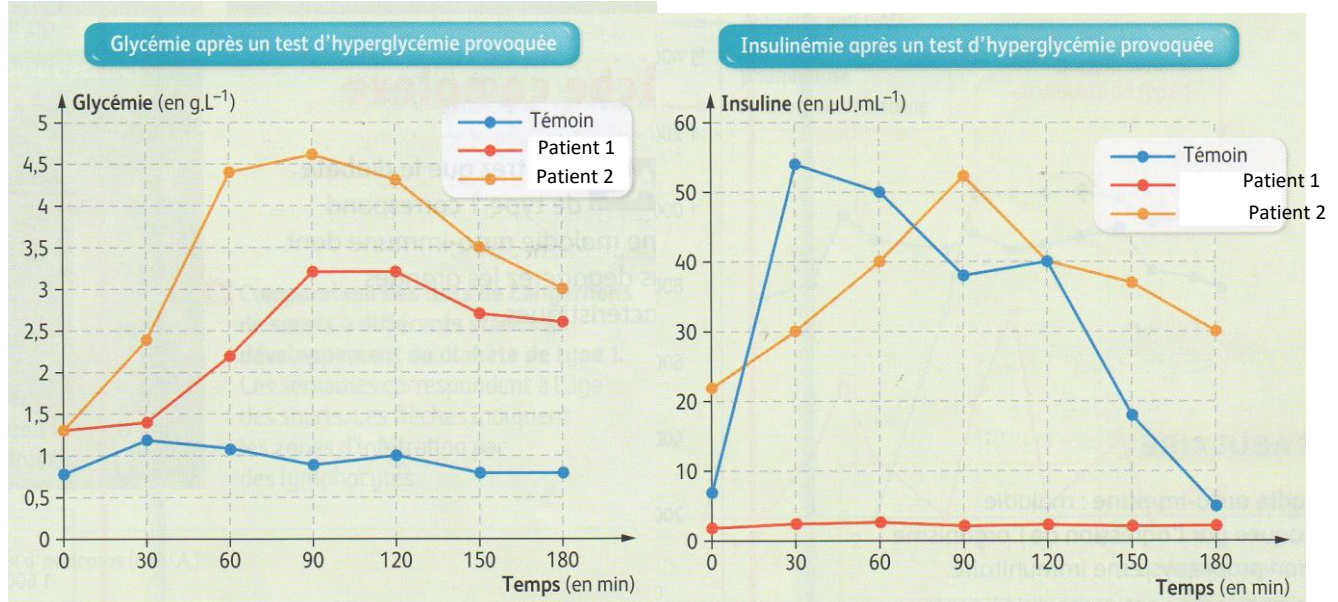
- ✓ Un sujet est dit diabétique si au moins deux glycémies à jeun sont supérieures à 1,26 g/L
- ✓ Un sujet est dit intolérant au glucose (diabète débutant) si la glycémie à jeun est comprise entre 1,10 et 1,26 g/L.
- ✓ Un sujet est dit non diabétique si la glycémie à jeun est comprise entre 0,80 et 1,10 g/L.

Document 1 : Comptes rendus d'entretien

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Sexe	Mâle	femelle	Mâle
Age	11 ans	52 ans	18 ans
Taille	1m40	1m70	1m 80
Masse corporelle	35 kg	120 kg	70 kg
Evolution de la masse	Perte de 7kg le mois précédant le diagnostic	Augmentation régulière depuis l'âge de 15 ans	Peu de variation
Profession	Collégien	Employée de bureau	Etudiant
Activité physique	6 heures par semaine (basket). Se rend à pied à son collège	Vie sédentaire, se déplace de préférence en voiture	Activité sportive régulière, utilisation des transports en commun.
Alimentation	Equilibrée qualitativement. Quantités importantes.	Alimentation riche en graisses et en sucres. Quantités excessives	Equilibrée qualitativement et quantitativement.
Paramètres médicaux	<ul style="list-style-type: none"> - Polyurie (4L par jour) - Glucose et corps cétoniques dans les urines. - Polyphagie - Polydipsie - Fatigue 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle - Glucose dans les urines. - Excès de triglycérides dans le sang 	<ul style="list-style-type: none"> - Glucose dans les urines (absence de corps cétoniques).

Document 2 : Analyses sanguines

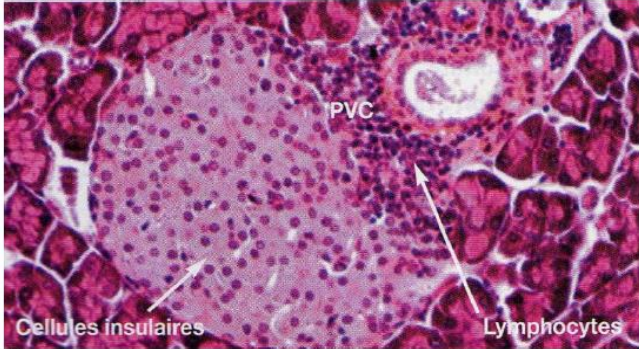
		Patient 1	Patient 2	Patient 3
Mesures de la glycémie à jeun (g/L)	Jours 1	4.55	1.29	1.16
	Jours 2	4.89	1.18	1.14
	Jours 3	Non mesurée	1.10	1.19
	Jours 4	Non mesurée	1.21	1.16

Résultats des tests d'hyperglycémie provoquée :

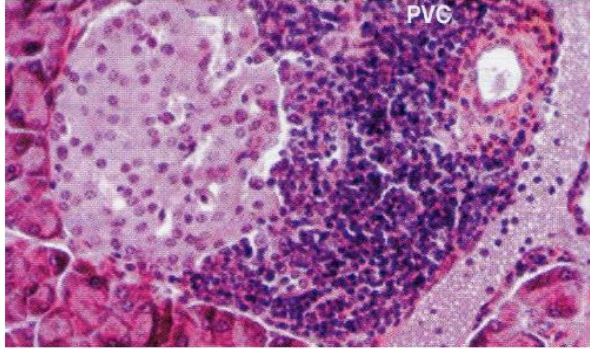
Document 3 : Analyse histologique du pancréas

Vous disposez de :

- ✓ Une lame de pancréas sain.
- ✓ Une lame de pancréas du patient 1.
- ✓ Le pancréas du patient 3 à une histologie normale.



Photographie d'une coupe de pancréas d'une souris NOD développent un diabète proche du diabète du patient 1 humain.

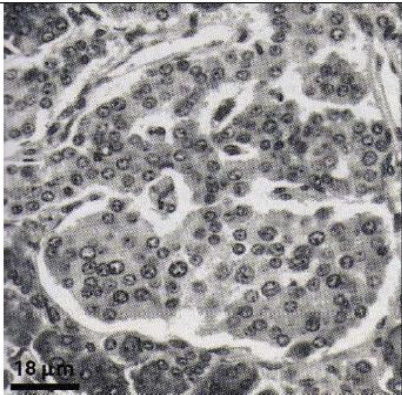


Photographie d'une coupe de pancréas d'une souris NOD présentant un stade plus avancé de « diabète ».

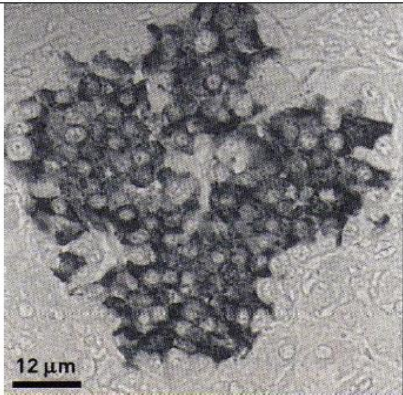
NOD : Souris Non Obèse Diabétique

PVC : Pôle vasculo-canaire → zone de l'îlot proche des vaisseaux sanguins et des canaux pancréatiques.

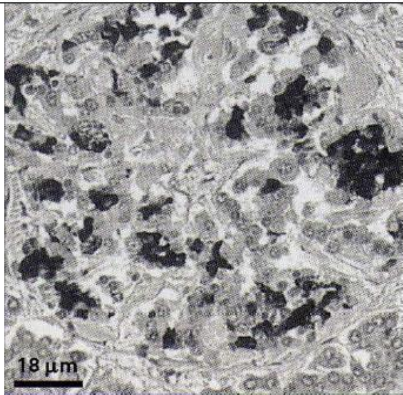
Les lymphocytes (globules blancs) sont des cellules qui interviennent dans le maintien de l'immunité de l'organisme. Le type de lymphocytes présents dans le pancréas de ces souris correspond aux cellules chargées de détruire les cellules considérées comme étrangères à l'organisme. Si ces réactions de rejet sont dirigées vers des cellules appartenant à l'organisme, on parle d'auto-immunité (maladie auto-immune).



Photographie d'un îlot de Langerhans du patient 2



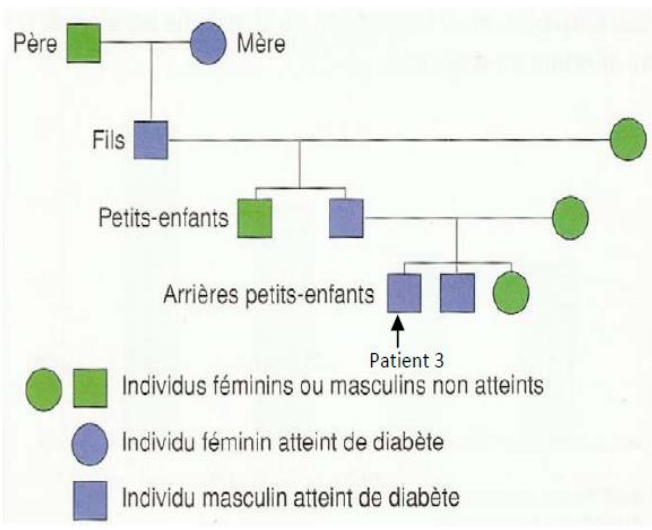
Photographie d'un îlot de Langerhans du patient 2 chez lequel les cellules β marquées par immunodétection apparaissent en noir foncé.



Photographie d'un îlot de Langerhans d'un individu atteint du même diabète que le patient 2 mais à un stade plus avancé, chez lequel les cellules β marquées par immunodétection apparaissent en noir foncé.

La dernière photographie montre que les îlots peuvent être infiltrés par des dépôts d'amyloïde (protéine) dont la quantité augmente au cours du temps et entrave le fonctionnement des cellules et des tissus en inhibant notamment la microcirculation.

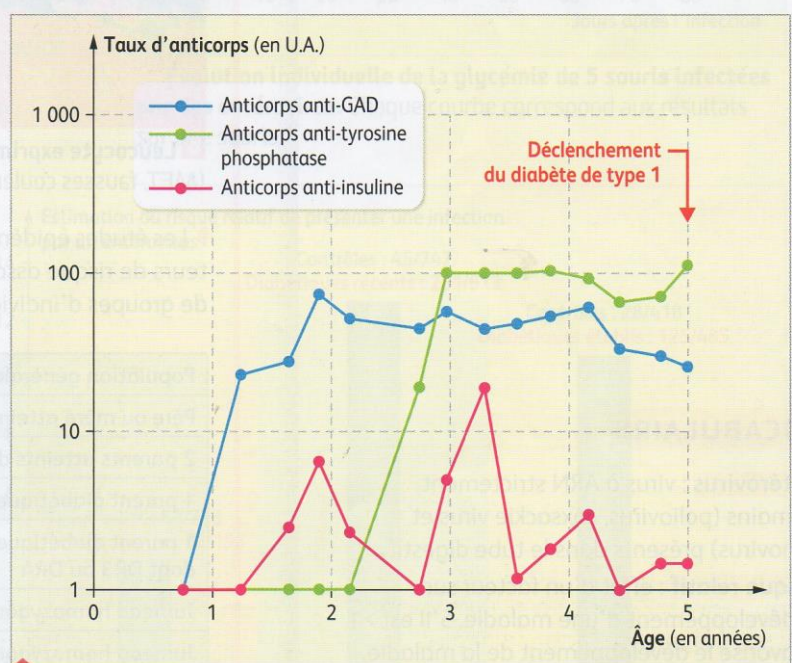
Document 4 : Analyse génétique du patient 3



L'arbre généalogique du patient 3 a été établi et est présenté ci-contre. La glucokinase est une enzyme clé dans le métabolisme du glucose dans les cellules hépatiques où elle permet le stockage du glucose sous forme de glycogène. L'analyse génétique consiste en une comparaison de l'allèle sauvage codant la glucokinase et de l'allèle du patient 3 codant pour cette enzyme. Vous devez effectuer la comparaison à l'aide d'anagène (comparaison au niveau de l'ADN et de la protéine).

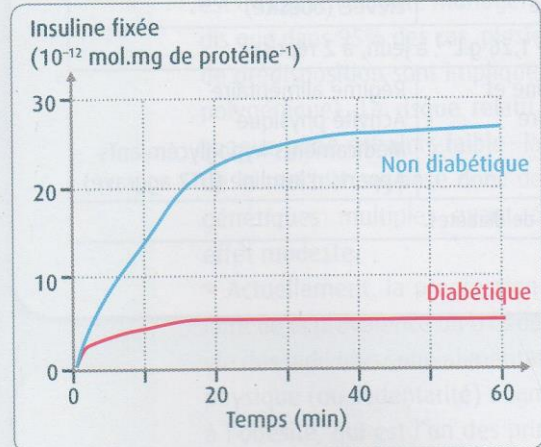
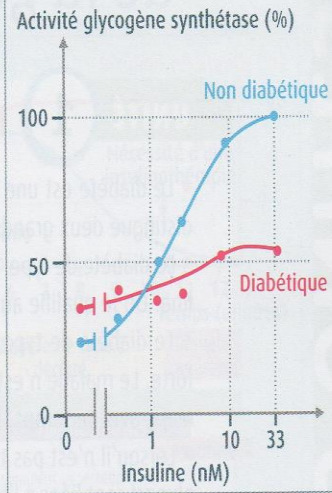
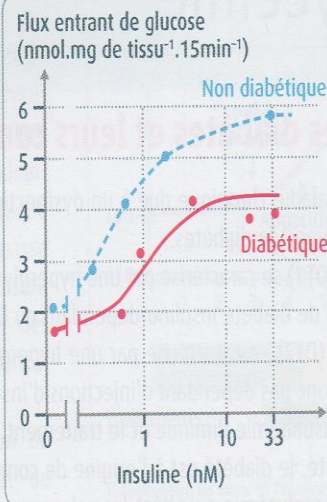
Document 5 : Données supplémentaires pour le patient 1

- ▶ Dans une population présentant des risques d'apparition de diabète de type 1, on mesure le taux d'**auto-anticorps** dirigés contre des antigènes présents dans les îlots de Langerhans chez les enfants depuis leur naissance.
- ▶ Les anticorps anti-GAD reconnaissent une enzyme exprimée dans les îlots de Langerhans.
- ▶ Les anticorps anti-tyrosine phosphatase reconnaissent une protéine membranaire, la tyrosine phosphatase dont la fonction est inconnue mais qui est exprimée au niveau de diverses cellules endocrines de l'organisme dont les cellules pancréatiques.



Dosage de 3 anticorps chez un enfant de sa naissance jusqu'au déclenchement du diabète de type 1. Le déclenchement du diabète est indiqué par une flèche.

Document 6 : Données supplémentaires pour le patient 2

**Effet 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 (voir page 175). Elle peut être activée ou inactivée par une modification biochimique réversible.

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.