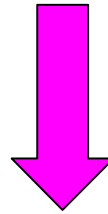


Chapitre 3 : Les diabètes

Une première définition du diabète

Valeur anormalement élevée de la glycémie
Hyperglycémie chronique



* Soit une glycémie à jeun supérieure à $1,26 \text{ g.l}^{-1}$ à 2 reprises

* Soit une glycémie supérieure à 2 g.l^{-1} à n'importe quel moment de la journée

- Sur le plan clinique: le diabète de type 1 et le diabète de type 2.
- Aujourd'hui 190 millions d'individus
- 370 millions d'ici 2030.
- Type 2 : 90% des cas

Chapitre 3 : Les diabètes

I. Les 2 grands types de diabète

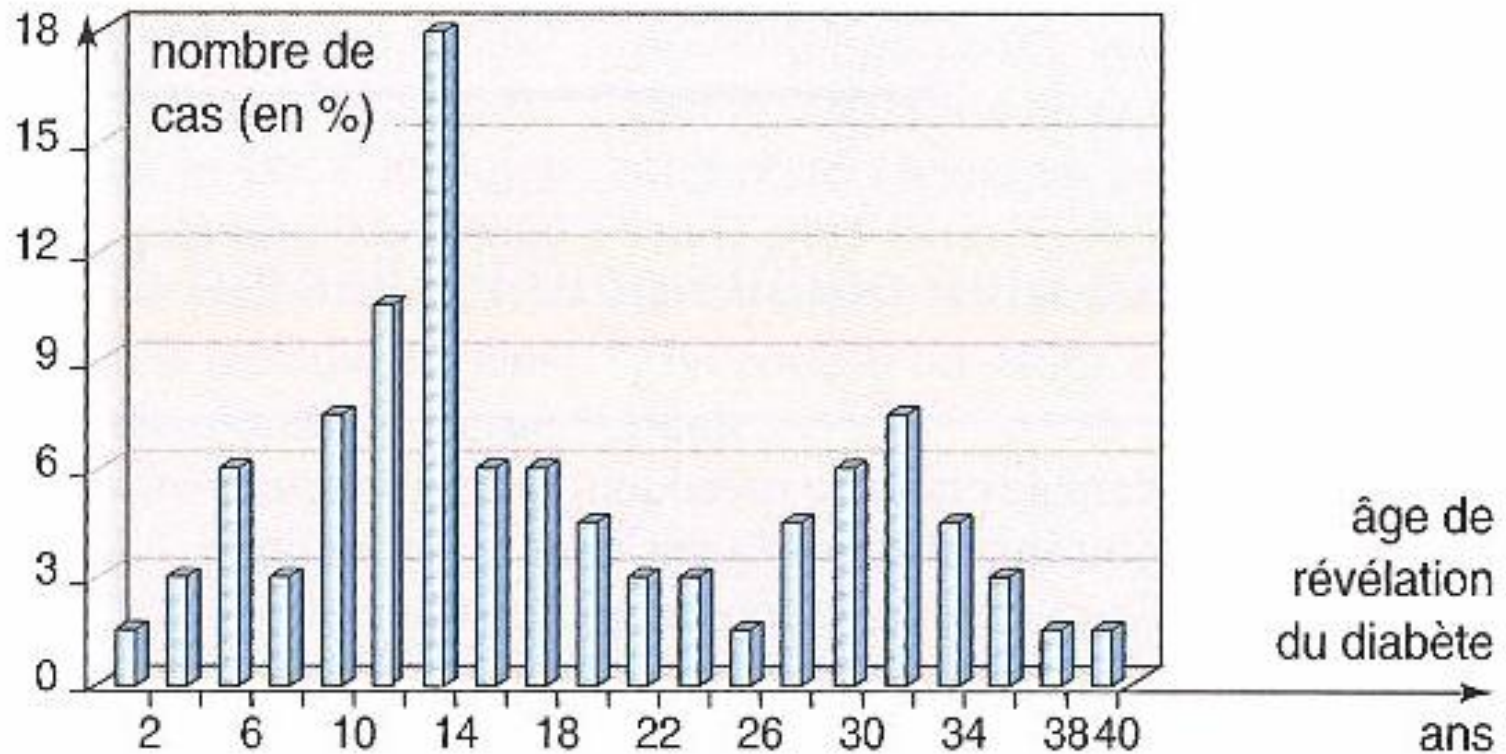
1. Le diabète de type 1 : DT1

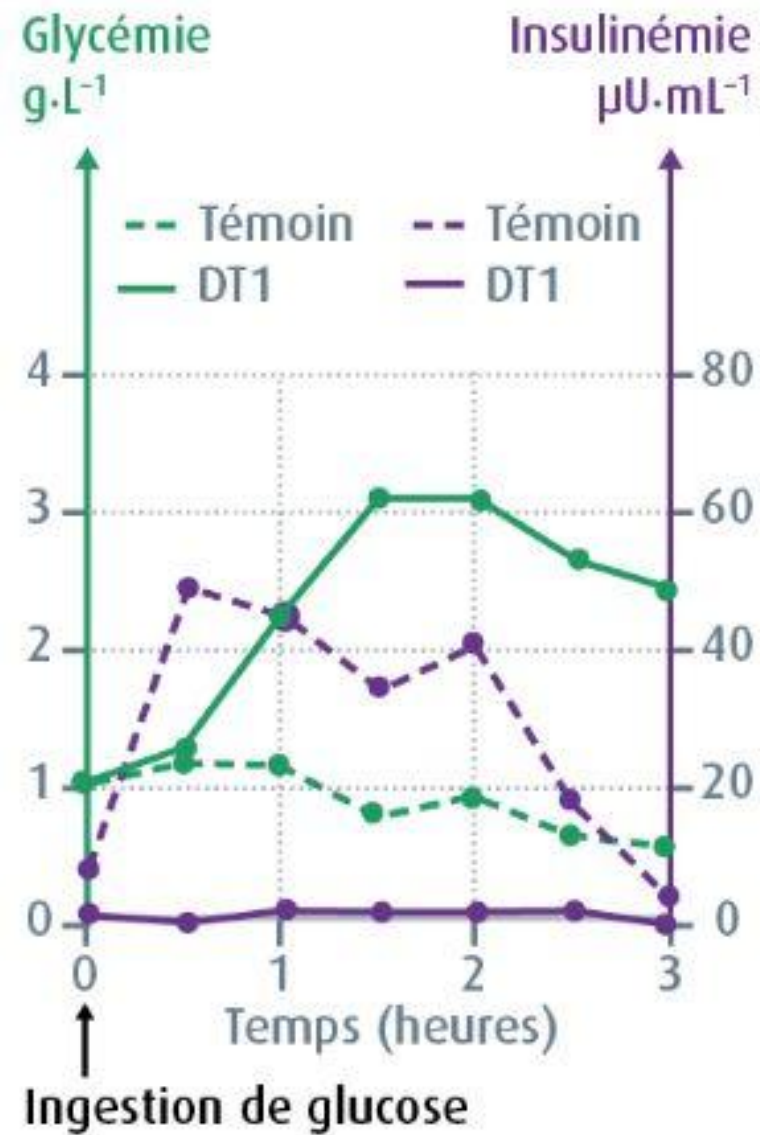
Le diabète de type 1

☐ Début brutal de la maladie chez un sujet mince et jeune

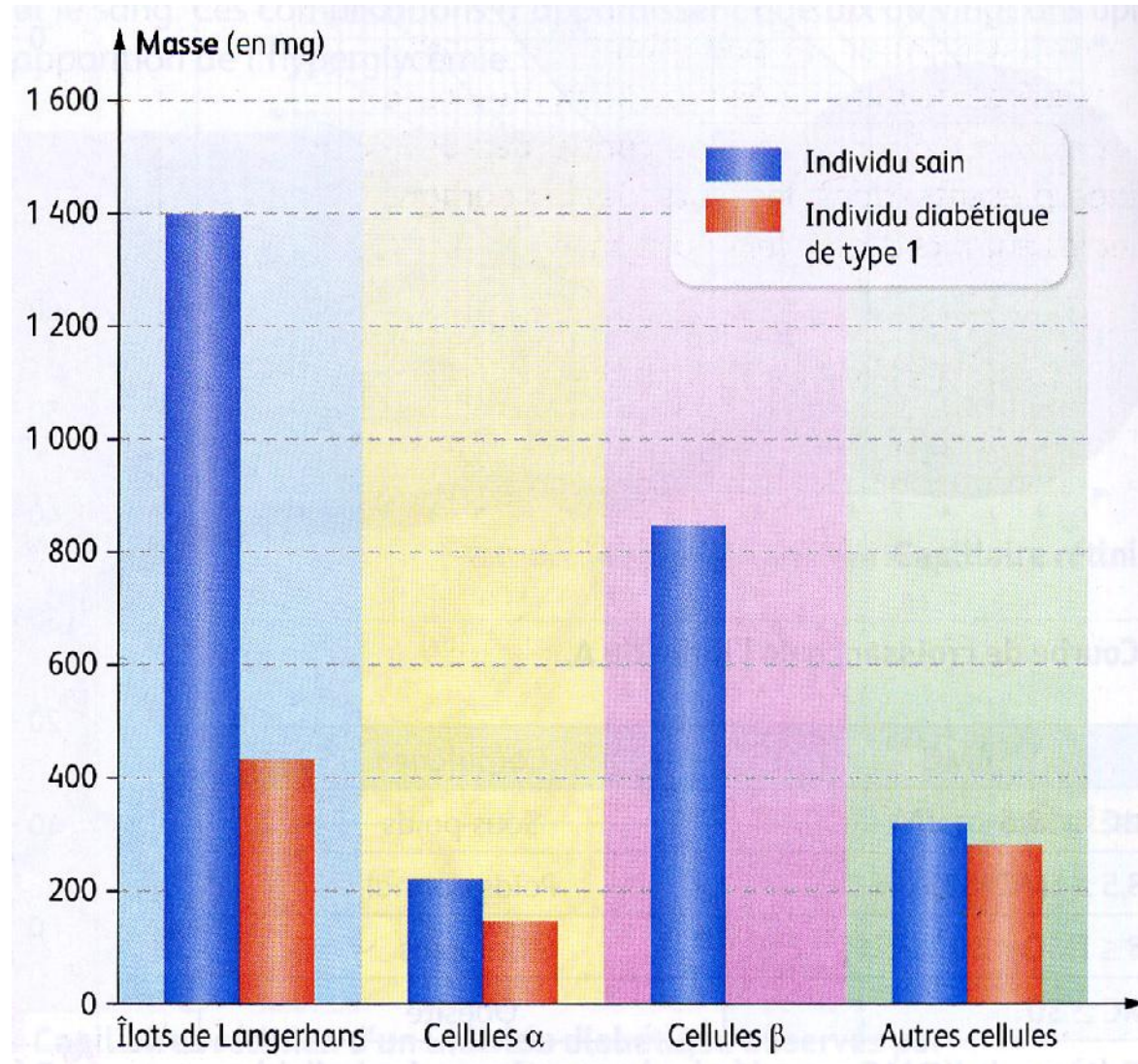
☐ Signes
-soif
-ém
-pré
-am
-fati

☐ Hype
découv



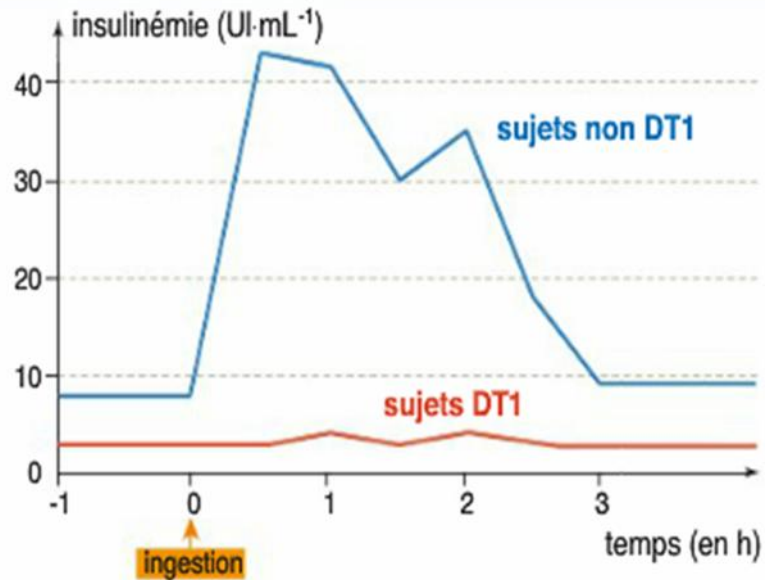


Evolution de la glycémie et de l'insulinémie après un test d'hyperglycémie provoquée

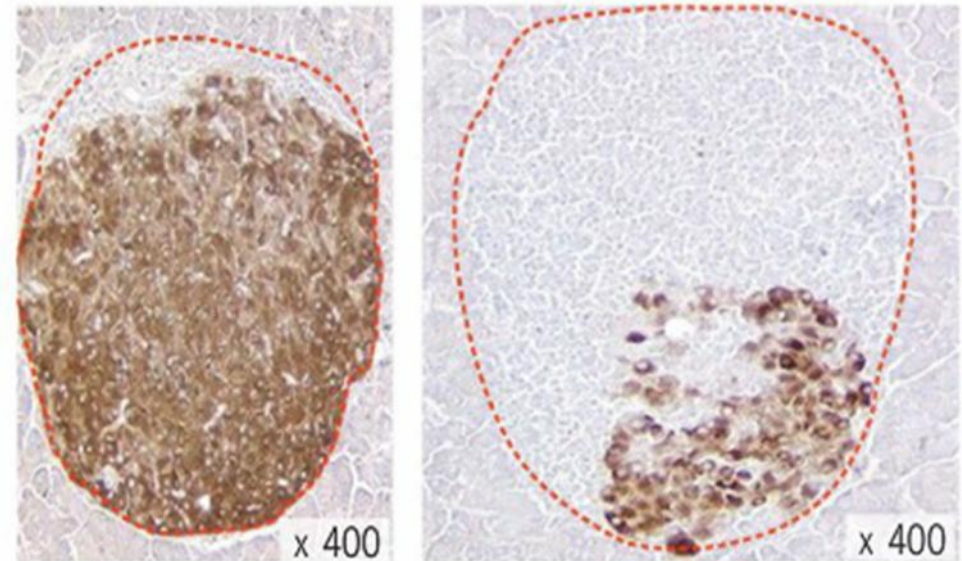


Masse moyenne des îlots de Langerhans et de quelques cellules chez un individu sain et chez un individu diabétique de type 1

Une perturbation du fonctionnement du pancréas



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



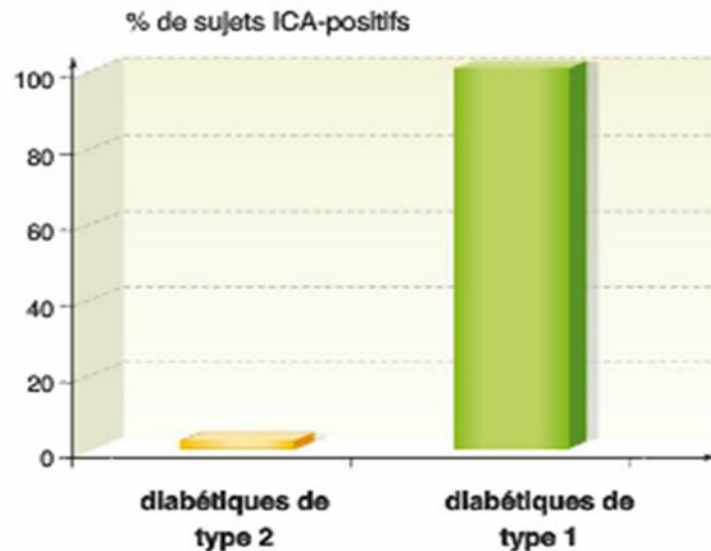
Îlots pancréatiques d'une souris normale (à gauche) et débutant un diabète (à droite). Les cellules β sont colorées en brun.

Un dysfonctionnement du système immunitaire

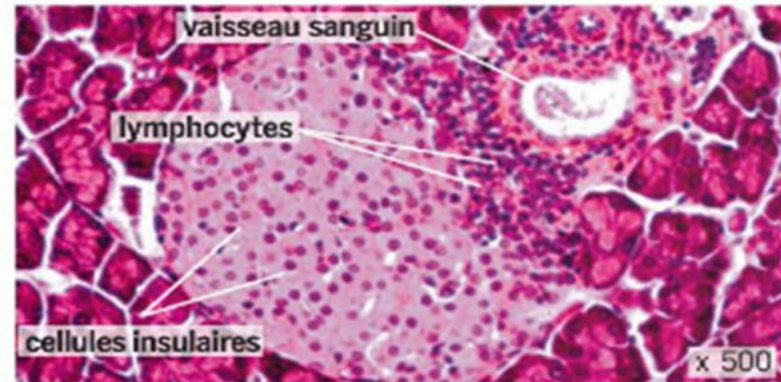
En cas de **maladie auto-immune**, les lymphocytes d'un organisme détruisent des cellules reconnues à tort comme étrangères. Ces lymphocytes infiltrent les tissus concernés et on note en parallèle une production d'anticorps dirigés contre les cellules détruites.

- **Recherche des anticorps**

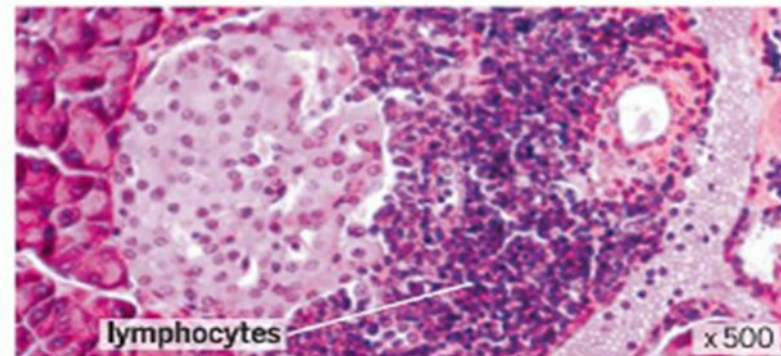
On a recherché chez des patients diabétiques nouvellement diagnostiqués ceux présentant des anticorps spécifiques des cellules des îlots (ICA pour *islet cell antibody*).



- 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.

Chapitre 3 : Les diabètes

I. Les 2 grands types de diabète

1. Le diabète de type 1 : DT1

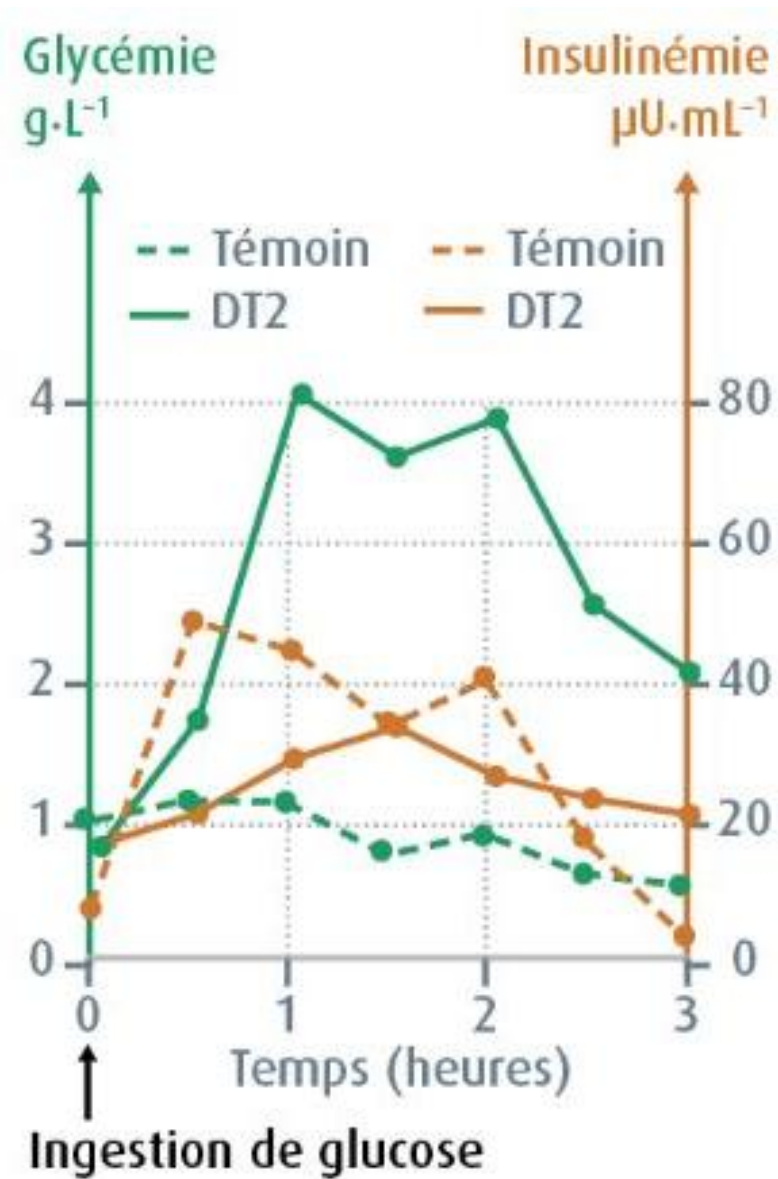
2. Le diabète de type 2 : DT2

Le diabète de type 2

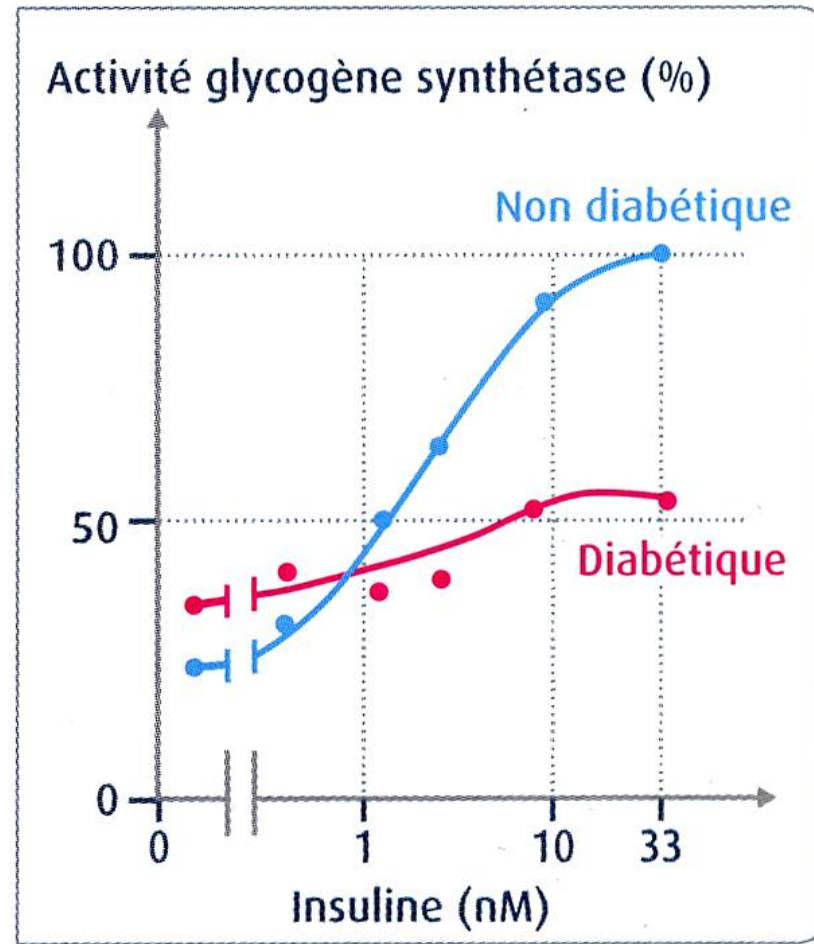
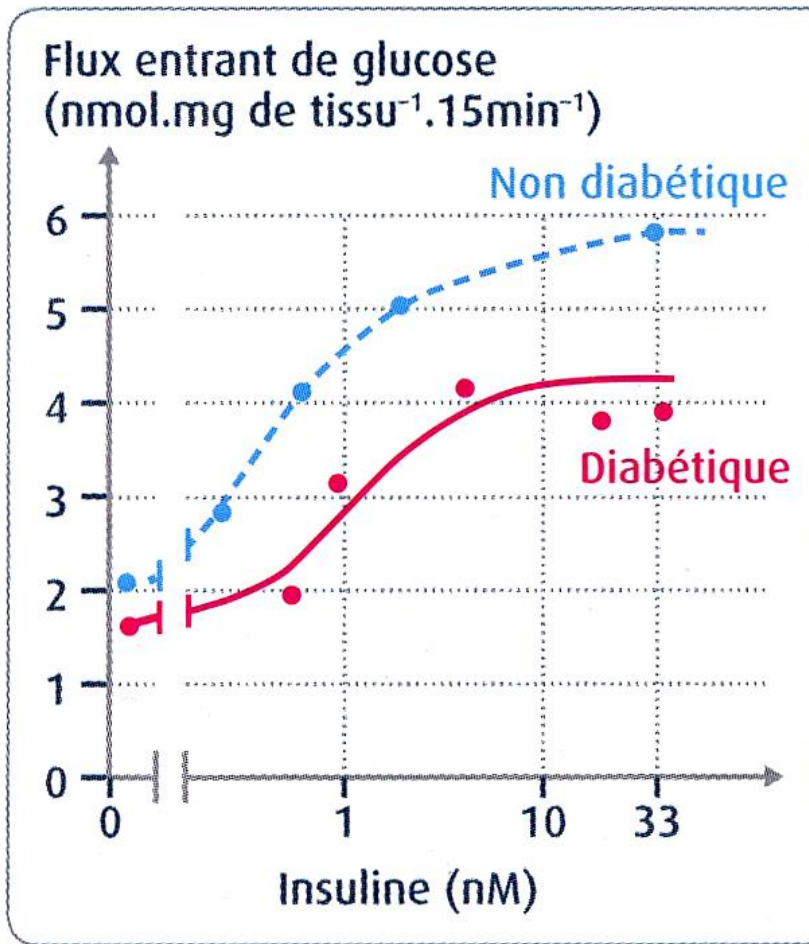
❑ Découverte fortuite de l'état diabétique (contrôle de routine de la glycémie (adulte de plus de 50 ans , 90% des cas)

❑ Surpoids, sédentarité.

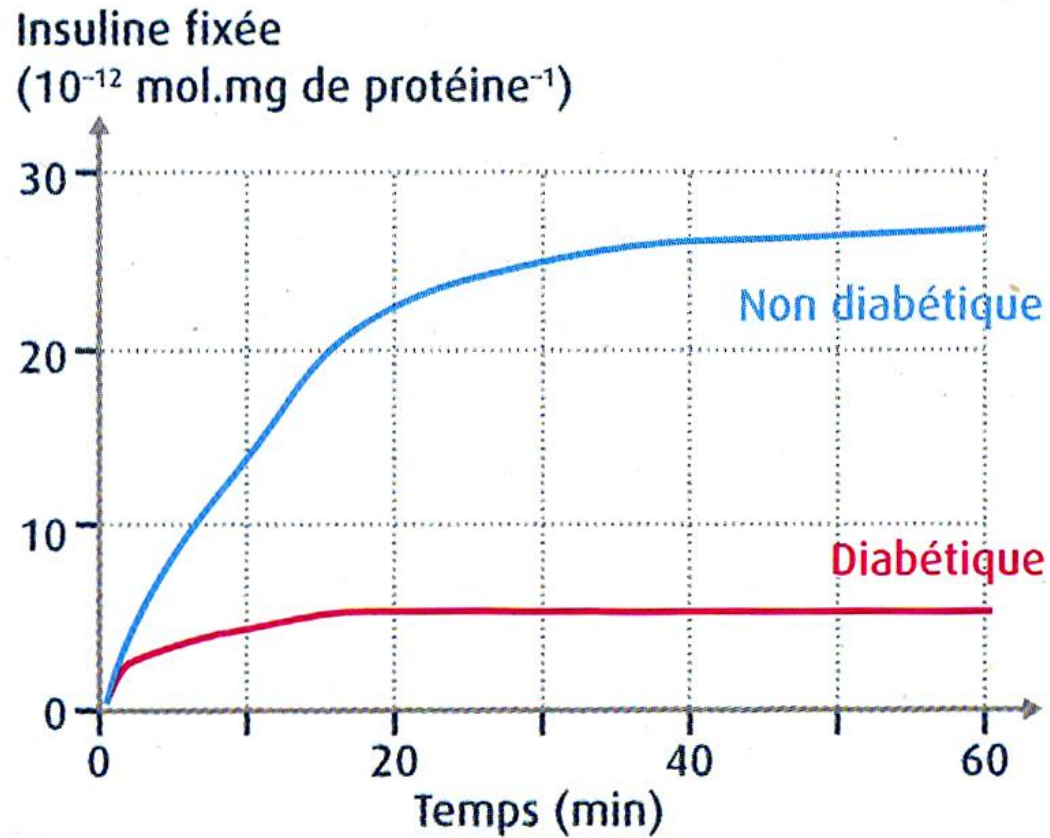
❑ Association fréquente d'une hypertension artérielle et/ou d'une teneur excessive du sang en triglycéride



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



Variations du flux entrant de glucose et de l'activité de la glycogène synthétase dans des cellules musculaires en fonction de la concentration en insuline



Variations de la quantité d'insuline fixée
sur les hépatocytes en fonction du temps

Insensibilité des cellules cibles (muscles, foie, cellules adipeuses) à l'insuline :
insulinorésistance È **L'insuline perd de son efficacité**

Premiers temps (**nombreuses années**) : une sécrétion accrue d'insuline (**hyperinsulinémie**)
pour compenser la perte d'efficacité È **malade asymptomatique.**

A terme È Les cellules fonctionnent moins bien È production insuffisante l'insuline
È **insulinodéficience** È apparition des signes du diabète

Chapitre 3 : Les diabètes

I. Les 2 grands types de diabète

1. Le diabète de type 1 : DT1

2. Le diabète de type 2 : DT2

II. Les facteurs de déclenchement des diabètes

1. L'influence du patrimoine génétique

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

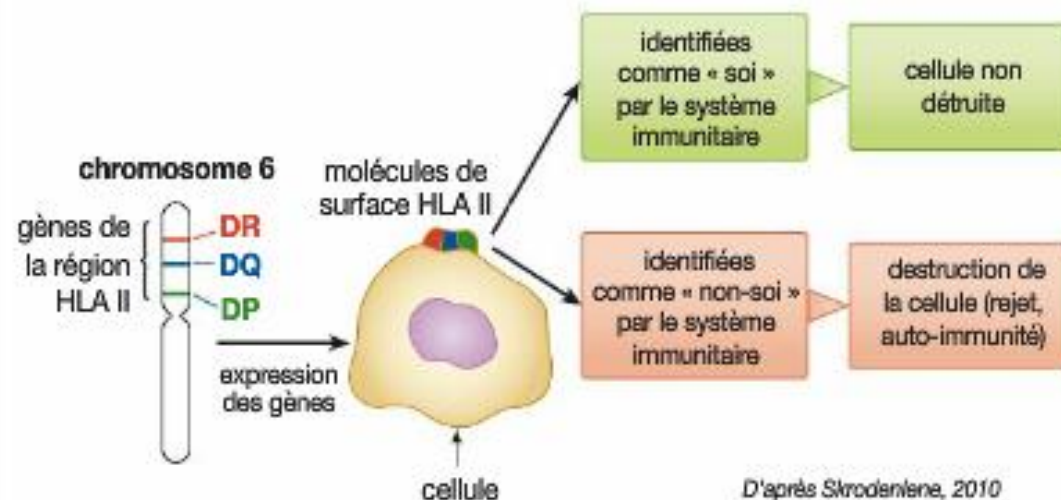
Antécédents familiaux et risque de déclarer un diabète de type 1

La recherche des gènes impliqués

- **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.



- **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

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

Antécédents familiaux et risque de déclarer un diabète de type 2

Gènes de prédisposition au DT2

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**

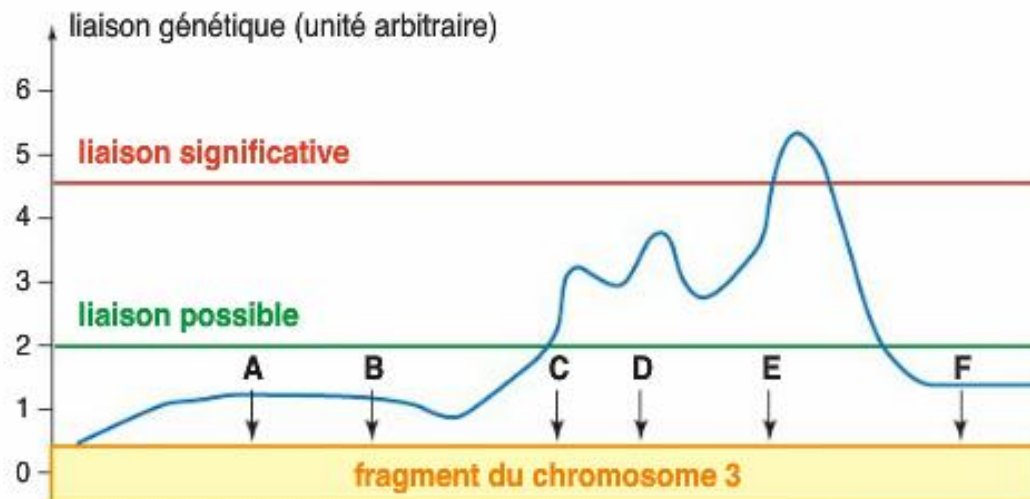
Des chercheurs ont sélectionné des membres de 143 familles françaises touchées par le DT2. Ils ont analysé leur génome grâce à la recherche de marqueurs (séquences de nucléotides

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.

Chapitre 3 : Les diabètes

I. Les 2 grands types de diabète

1. Le diabète de type 1 : DT1
2. Le diabète de type 2 : DT2

II. Les facteurs de déclenchement des diabètes

1. L'influence du patrimoine génétique
2. L'influence de l'environnement et mode de vie

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 .
- du mimétisme moléculaire (phénomène mal connu). 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 pancréatiques.
- de l'hygiène. L'augmentation des conditions d'hygiène dans certains pays a diminué la fréquence des maladies infantiles, mais augmenté celle des maladies auto-immunes et des allergies.
- des infections virales.
- de la prise de poids des bébés pendant la grossesse. Elle déclencherait l'augmentation de la demande en insuline et la surcharge des cellules β pancréatiques, et prédisposerait au développement d'anticorps anti-îlots pancréatiques parmi les enfants à haut risque génétique.



Quelques facteurs susceptibles de déclencher le diabète de type 1

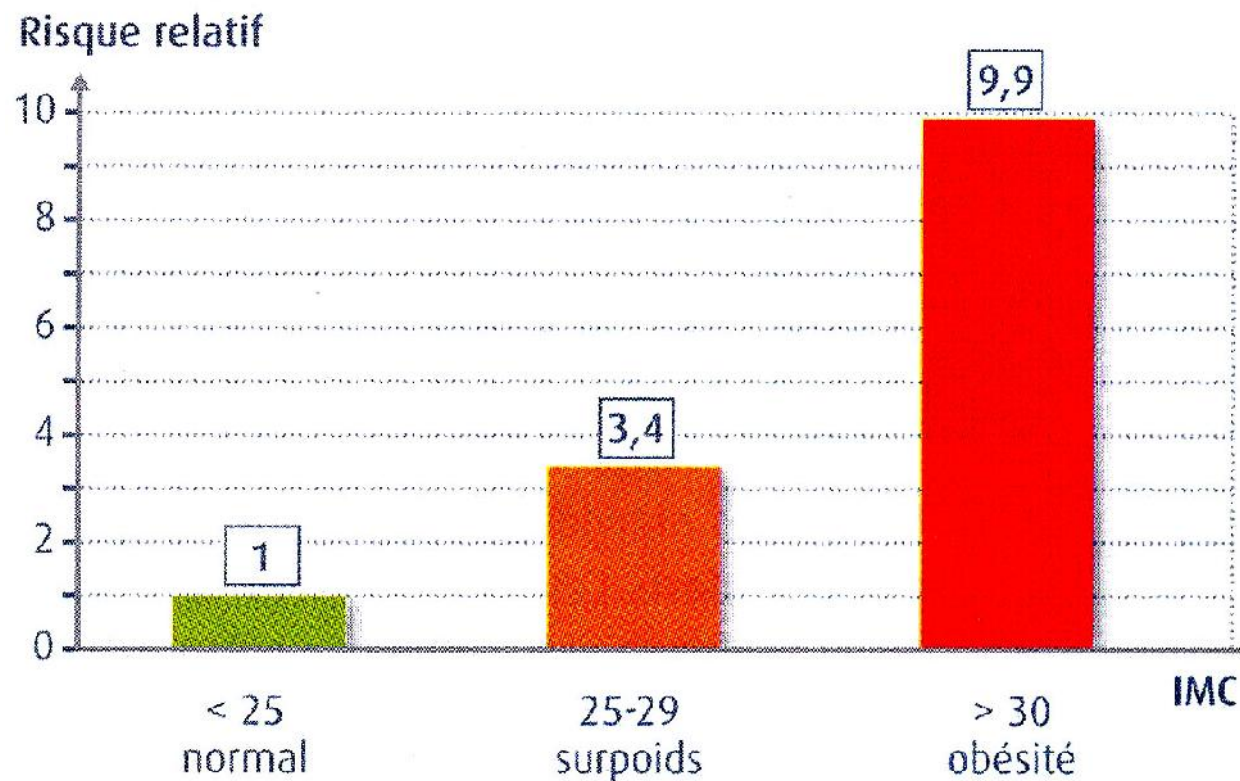
DIABÈTE DE TYPE 2

« Le diabète n'est plus seulement la maladie des riches citadins [...]. La maladie suit le chemin du développement. Voilà pourquoi l'État du Tamil Nadu, l'un des plus développés du pays, est aussi l'un des plus touchés par le diabète. Depuis la construction de routes goudronnées et la hausse du pouvoir d'achat, les agriculteurs ne roulent plus à bicyclette, mais à moto. L'arrivée des tracteurs a réduit l'activité physique dans les champs. Enfin, les barres chocolatées et autres friandises remplissent les cabanons des épiciers dans quasiment tous les vil-

lages. Le marché des grandes métropoles est presque saturé et les géants de l'industrie agroalimentaire s'attaquent aux zones rurales. "Ce changement de mode de vie est particulièrement dévastateur, car la population a une prédisposition génétique au diabète", souligne le docteur Mohan [spécialiste du diabète en Inde]. [...] En Inde, dans certaines zones rurales, 10% des habitants sont diabétiques, contre seulement 1% au début des années 1970.»

Le Monde du 12 février 2011

L'Inde et le diabète de type 2



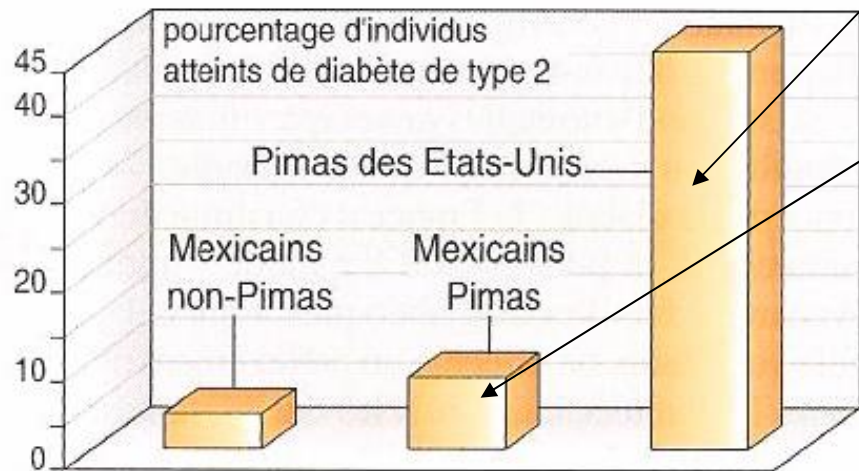
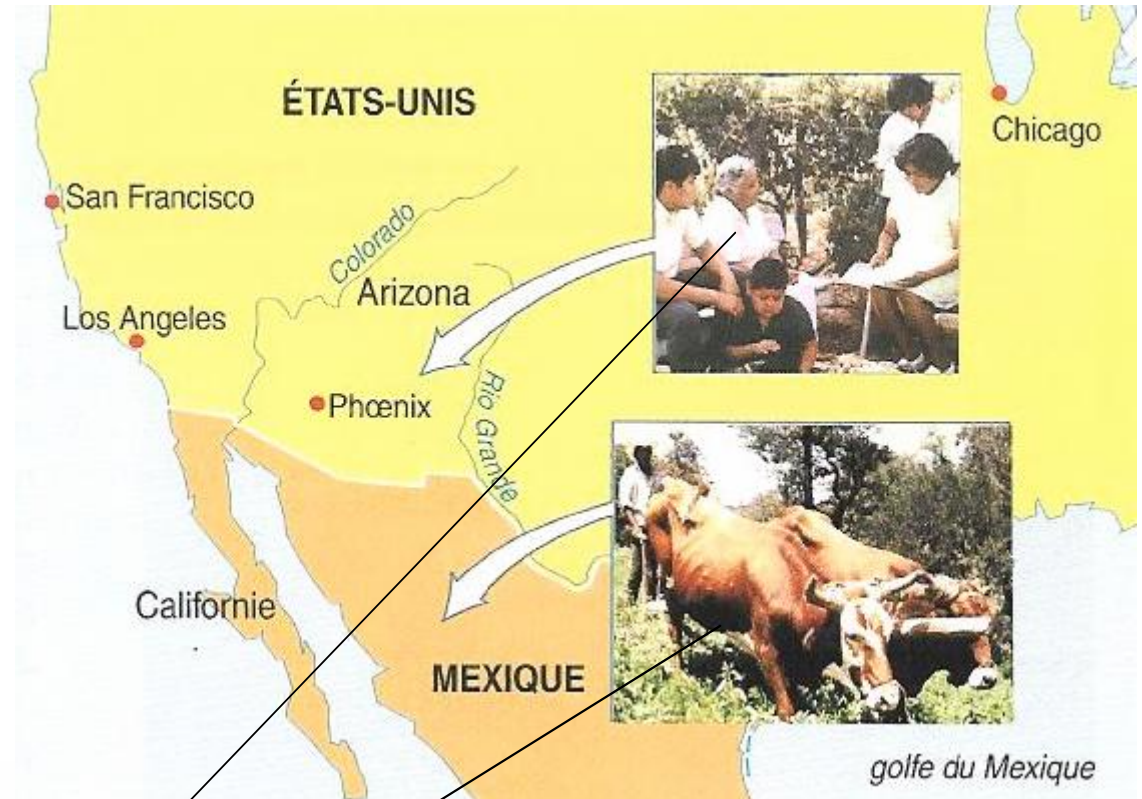
IMC et risque d'apparition du diabète de type 2
(étude faite dans une ville italienne sur 837
personnes pendant 10 ans)

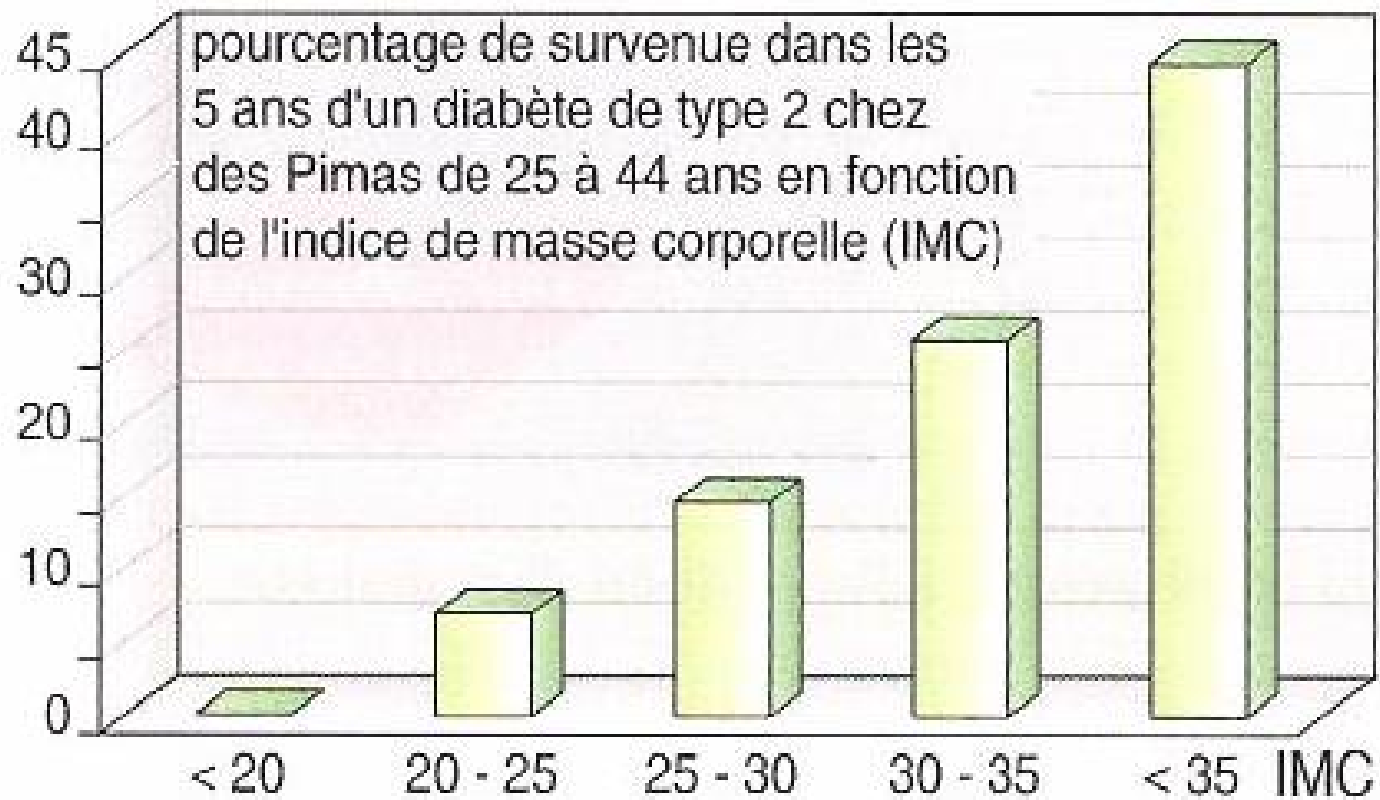
L'indice de masse corporelle (IMC)
correspond au rapport entre la masse de
l'individu (en kg) et sa taille au carré (en m²)

les Indiens Pima,



diabète de type 2.





Chapitre 3 : Les diabètes

I. Les 2 grands types de diabète

1. Le diabète de type 1 : DT1
2. Le diabète de type 2 : DT2

II. Les facteurs de déclenchement des diabètes

1. L'influence du patrimoine génétique
2. L'influence de l'environnement et mode de vie

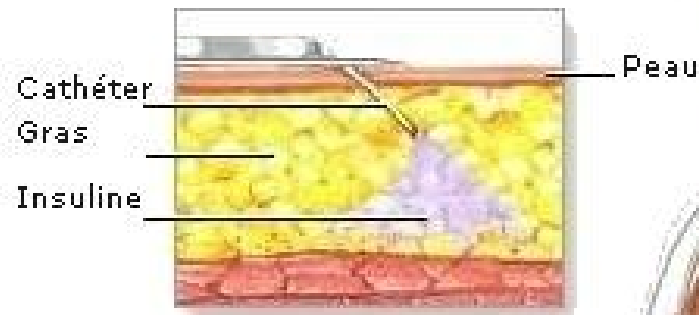
III. des traitements de la maladie en constante évolution

1. Des traitements au quotidien pour limiter l'hyperglycémie

Pour le DT1:des injections quotidiennes d'insuline



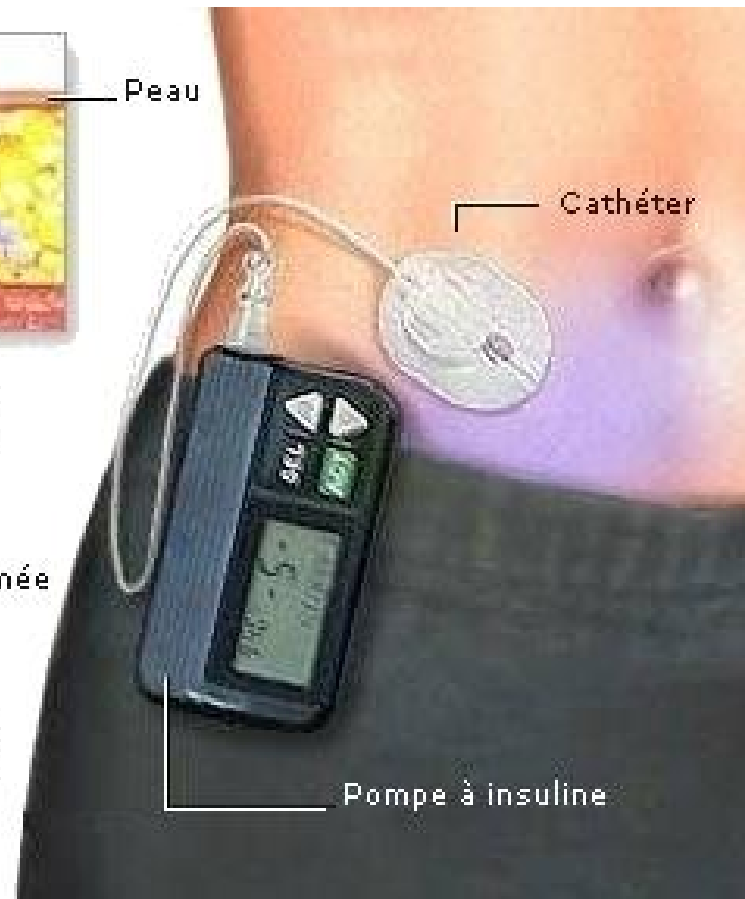
Pompe à insuline



Une pompe à insuline administre l'insuline par un cathéter dans le gras sous cutané (l'abdomen, (la fesse, la cuisse, ect.)

Une dose d'insuline est programmée pour couvrir les besoins vitaux (Taux basal).

L'utilisateur doit actionner sa pompe pour administrer la dose couvrant ses repas (Bolus).



- Pour le DT2 des médicaments permettent d'améliorer l'efficacité de l'insuline.

Chapitre 3 : Les diabètes

I. Les 2 grands types de diabète

1. Le diabète de type 1 : DT1
2. Le diabète de type 2 : DT2

II. Les facteurs de déclenchement des diabètes

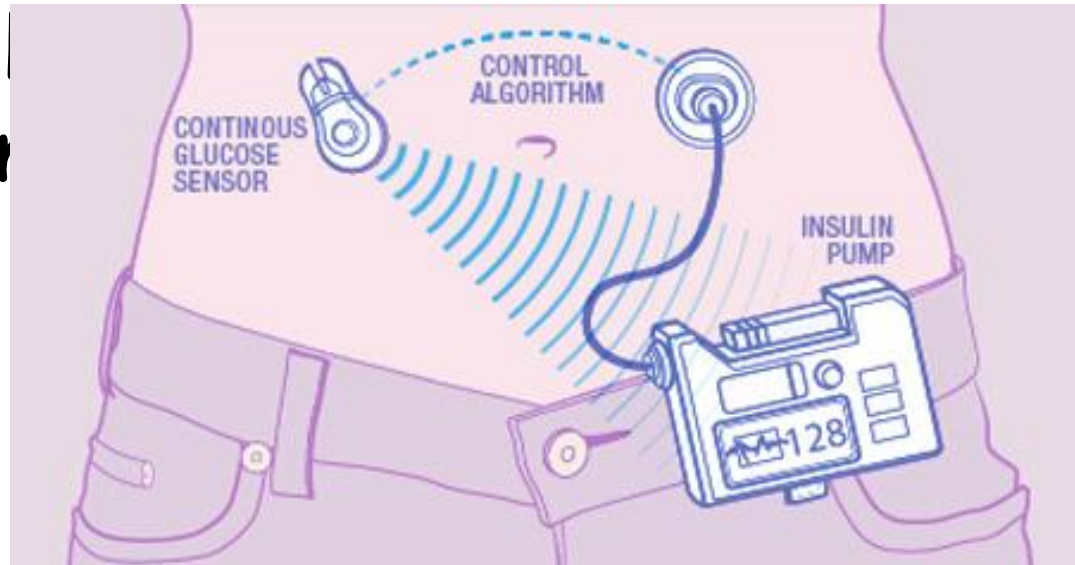
1. L'influence du patrimoine génétique
2. L'influence de l'environnement et mode de vie

III. des traitements de la maladie en constante évolution

1. Des traitements au quotidien pour limiter l'hyperglycémie
2. Des perspectives de traitement pour l'avenir

- DT1

- Soins plus performants : pompes à insuline entièrement automatisées en étant couplées à un capteur de glycémie en continu.



- Soigner de façon définitive : Greffes d'îlots de Langerhans.

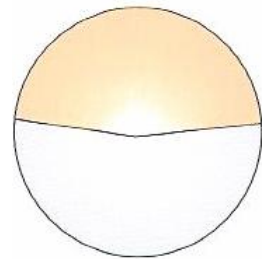
- DT2

Le plus préoccupant en terme de santé publique, la lutte contre l'obésité et la sédentarité reste la méthode la plus efficace à mettre en œuvre.

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE ET ENVIRONNEMENT

Diabète de type 1

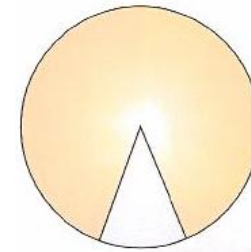
Si l'un des jumeaux est atteint, 45 à 50 % de risques pour le second d'être atteint.



La part des gènes et la part de l'environnement

Diabète de type 2

Si l'un des jumeaux est atteint, plus de 90 % de risques pour le second d'être atteint.



gènes HLA DR3 et DR4
(et d'autres moins connus)

Les gènes de prédisposition

Nombreux gènes encore mal connus

Stress ? virus ?
Comportement alimentaire

Les facteurs de l'environnement

État nutritionnel (obésité)
Sédentarité

Phénotype diabétique étudié	Description du phénotype	Part du génotype et part de l'environnement	Remèdes
DT1	<ul style="list-style-type: none"> - Amaigrissement malgré une alimentation excessive - soif intense - Production importante d'anticorps - Production excessive d'urine: Polyurie (valeur normale 1.5L par jour) <p>C'est une maladie auto-immune, les globules blanc envahissent les ilots de Langerhans et détruisent les cellules béta qui ne produisent plus d'insuline.</p>	<p>prédisposition génétique Gène du système HLA impliqué</p> <p>Hypothèse sur la part de l'environnement dans l'apparition de la maladie (virus, molécules alimentaire..)</p>	Prise quotidienne D'insuline.

Phénotype diabétique étudié	Description du phénotype	Part du génotype et part de l'environnement	Remèdes
DT2	<ul style="list-style-type: none"> - Surpoids, sédentarité. - une insensibilité des cellules cibles (muscles, foie, cellules adipeuses) à l'insuline : insulinorésistance. - dans un premier temps compensée par une sécrétion accrue d'insuline : hyperinsulinémie. Cet état peut se maintenir de nombreuses années: malade asymptomatique. - A terme à l'épuisement du pancréas qui n'arrive plus à produire en quantité suffisante l'insuline. (envahissement progressif des îlots de Langerhans par des dépôts amyloïdes): insulinodéficience - apparition des signes du diabète 	<p>Certaines personnes peuvent avoir une prédisposition vis-à-vis de cette maladie notamment sur le chromosome 3.</p> <p>Alimentation trop calorique. Manque d'activité physique. Tabagisme alimentaire..)</p>	<p>Alimentation équilibrée. Arrêt du tabac. Activité physique régulière. Prise de comprimé. Piqûre d'insuline.</p>