

Les diabètes et leur conséquences

En France, le nombre de diabétiques a augmenté de près de 6% par an pendant la décennie 2000, pour atteindre 4 millions de personnes en 2011. La part des décès liés au diabète était de 6,1% en 2006 et elle ne cesse de progresser.

❖ **Quels sont les éléments de diagnostic d'un diabète? Quelles sont ses conséquences sur la santé?**

Diagnostiquer un diabète

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 %

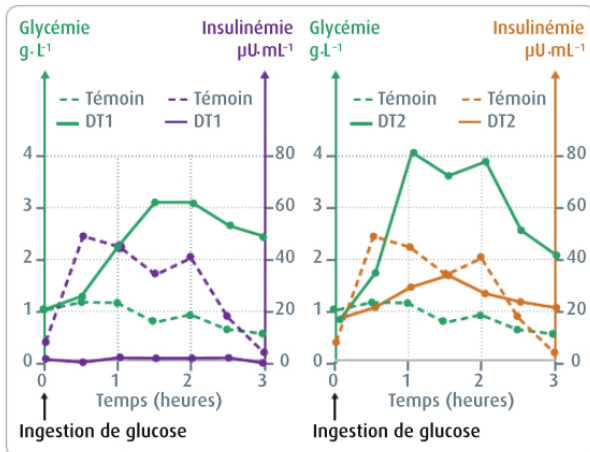
* Le glucose peut se fixer à l'hémoglobine pour donner de l'hémoglobine glycosylée. Le taux d'hémoglobine glycosylée témoigne de la glycémie moyenne des 3 mois précédant la mesure. Il est de l'ordre de 5% chez les individus sains.

Diabète	Diabète de type 1 (DT1)	Diabète de type 2 (DT2)
Symptômes au moment du diagnostic	Maigrissement, 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	<ul style="list-style-type: none"> Mesures quotidiennes de la glycémie et injections adaptées d'insuline Régime alimentaire Taux d'hémoglobine glycosylée mesuré tous les 3 mois À terme si le diabète s'aggrave: greffe du pancréas ou transplantation d'îlots de Langerhans 	<ul style="list-style-type: none"> Régime alimentaire Exercice physique Mesures quotidiennes de la glycémie Si besoin: médicaments qui stimulent les effets de l'insuline ou sa sécrétion À terme si le diabète s'aggrave: injections d'insuline, voire greffe pancréatique

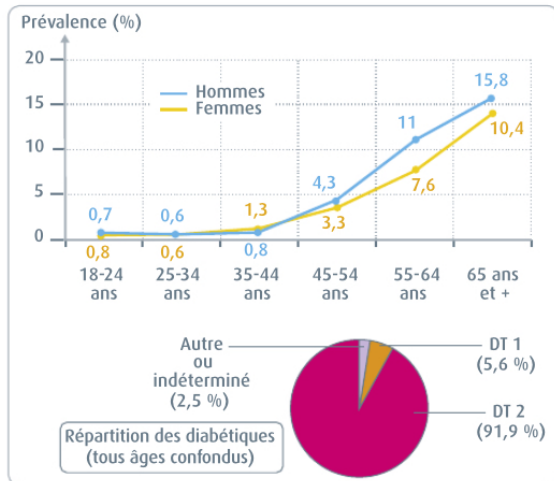
* Les corps cétoniques résultent de la dégradation des acides gras lorsque le glucose n'est pas disponible.

1 Des résultats d'analyses. 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).

2 Quelques caractéristiques des deux grands types de diabète. Le diabète de type 1 (DT1) apparaît le plus souvent chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Le diabète de type 2 (DT2) 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.

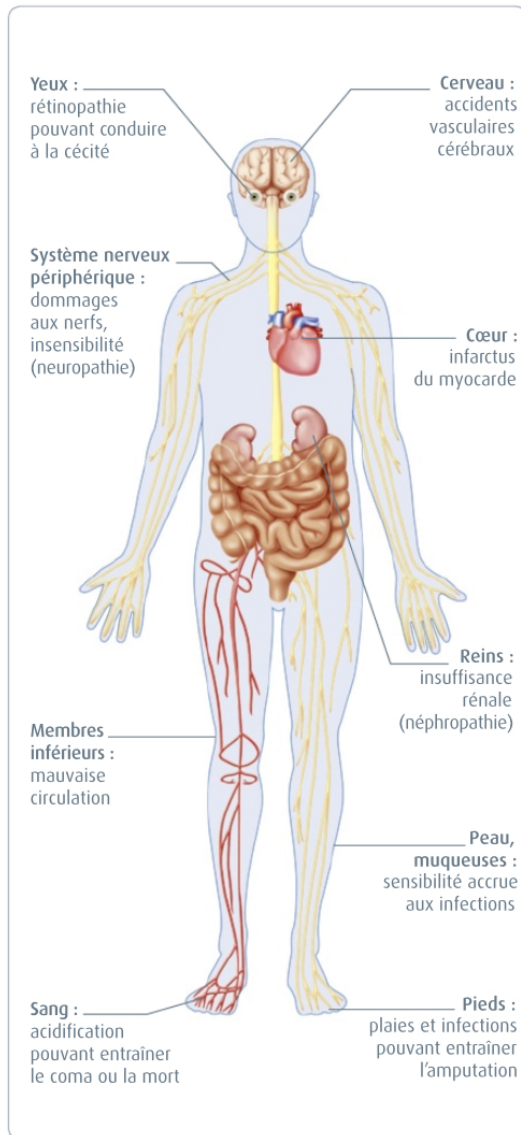


3 Évolution de la glycémie et de l'insulinémie après un test d'hyperglycémie provoquée. Ce test consiste à faire absorber 75 g de glucose dissout par 1 personne à jeun, en moins de 5 minutes. Chez les diabétiques de type 2, l'insulinémie diminue au fur et à mesure de l'évolution de la maladie jusqu'à être quasiment nulle dans les cas de DT2 sévère.

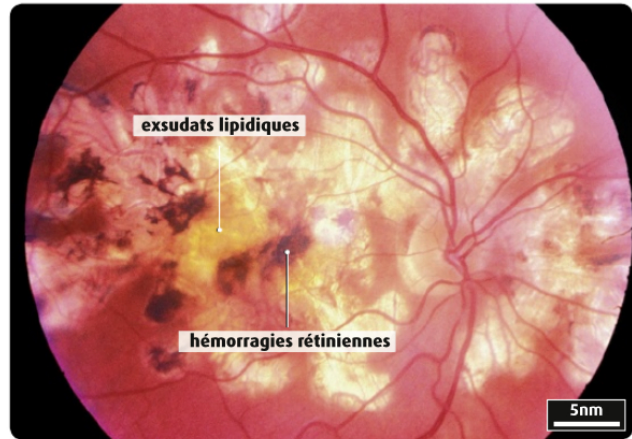


4 Prévalence des diabètes dans la population française en fonction de l'âge. La prévalence d'une maladie est définie comme la proportion des individus atteints à un instant donné. Pour l'ensemble de la population, tous âges confondus, la prévalence des diabètes est de 5,4%.

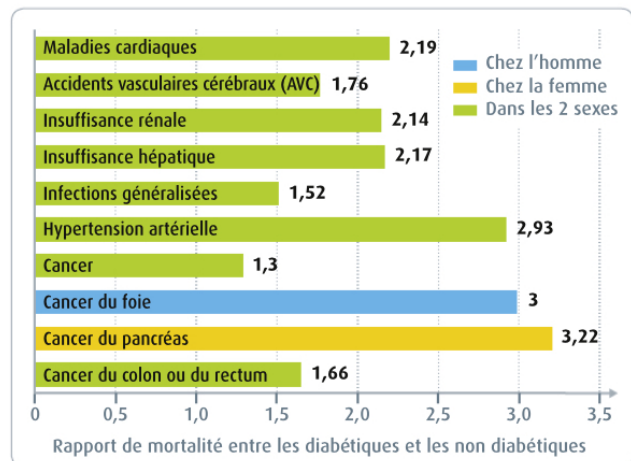
Les conséquences du diabète



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



6 Une conséquence majeure du diabète: la rétinopathie. 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.



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



TÂCHE COMPLEXE

ACTIVITÉS

À partir des informations extraites de l'ensemble des documents, caractérisez le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Vous présenterez votre réponse sous forme de tableau.

Un peu d'aide :

- définir le diabète (**DOC. 1**).
- préciser, pour chaque type de diabète, l'âge de déclaration, la prévalence, les symptômes lors du diagnostic et les conséquences à plus long terme mises en relation avec la surmortalité associée à la maladie (**DOC. 2 ET 4 À 7**).
- mettre en relation l'évolution de la glycémie et de l'insulinémie après absorption de glucose et les traitements proposés pour le DT1 et le DT2 (**DOC. 2 ET 3**).

Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 se caractérise par une très faible insulïnémie. Sa prévalence n'a fait qu'augmenter ces dix dernières années. Il apparaît de plus en plus tôt, notamment chez des enfants de moins de 5 ans.

❖ **Quels facteurs déterminent l'apparition du diabète de type 1 ? Quelles sont ses causes physiologiques ?**

Le déterminisme du diabète de type 1

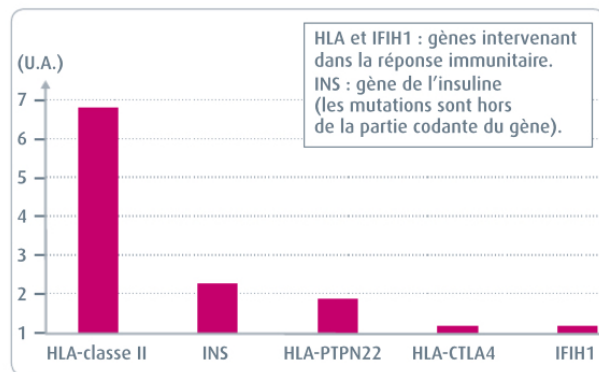
Antécédents familiaux	Risque de développer un DT1 (%)
Une personne atteinte dans la fratrie	6 à 10
Un jumeau vrai atteint	Supérieur à 50
Un des parents diabétiques	3
Pas de diabétique dans la famille	0,5

1 Antécédents familiaux et risques de déclarer un DT1. Les valeurs indiquées correspondent à une synthèse de différentes études de populations d'ethnies différentes et pour un suivi plus ou moins long.

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 :

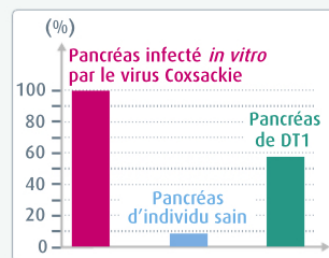
- de l'inflammation, associée ou non à des infections. Elle entraînerait une augmentation de la quantité d'anticorps autoréactifs anti-cellules β .
- du mimétisme moléculaire (phénomène mal connu). L'alimentation infantile précoce contenant certaines protéines (lait de vache par exemple) ou certains 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 (voir doc. 4).
- 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.

3 Des facteurs déclenchants. On parle de **maladie auto-immune** quand le système immunitaire s'attaque à ses propres antigènes (« molécules de soi »).



2 Quelques gènes de susceptibilité au DT1. Les études épidémiologiques (voir doc. 4 page 192) ont permis d'identifier une vingtaine de gènes associés au DT1. Le graphique donne, pour 5 de ces gènes, le ratio entre le risque de développer le DT1 si l'on a le génotype le moins protecteur et ce risque si l'on a le génotype le plus protecteur.

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 pancréas.

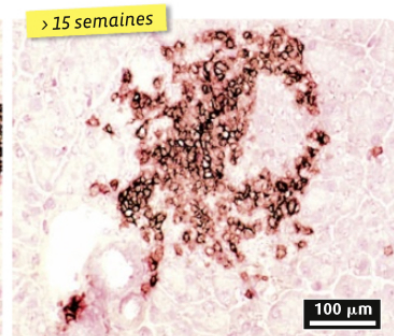
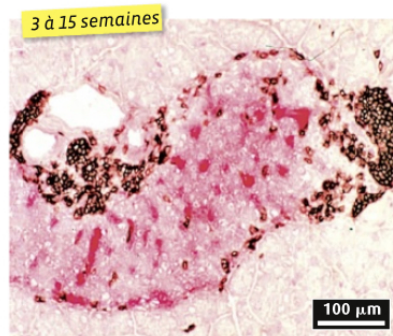
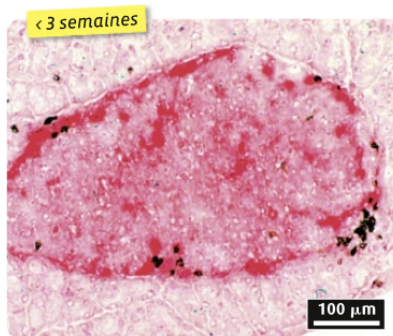
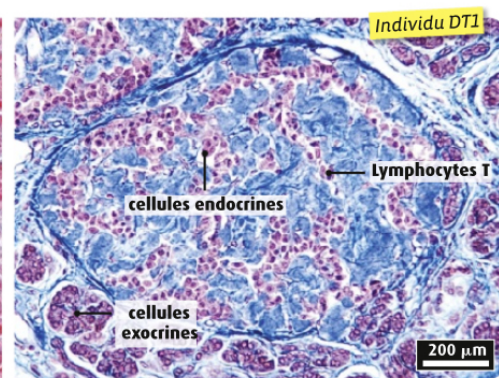
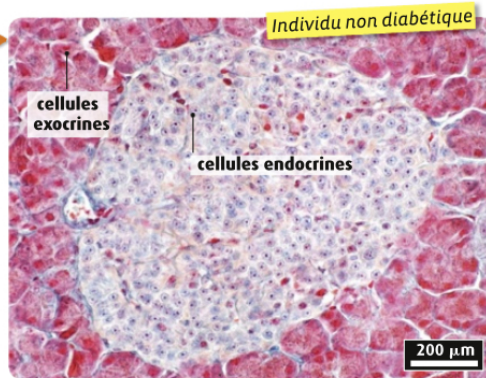


◀ Pourcentage des coupes avec au moins un îlot pancréatique ayant fixé des anticorps anti-vp1 par rapport à l'ensemble des coupes pancréatiques étudiées pour chaque cas.

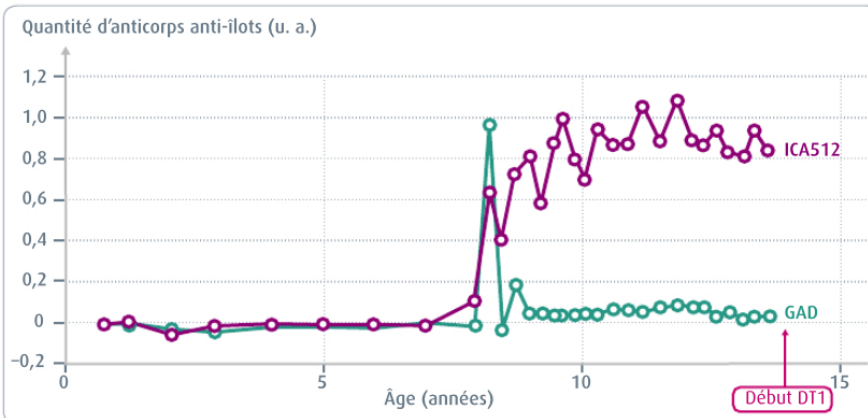
4 Relation entre diabète de type 1 et infection virale.

Les causes physiologiques du diabète de type 1

5 Coupes de pancréas centrées sur un îlot de Langerhans. Les premiers signes cliniques du DT1 apparaissent seulement quand 80 à 90% des cellules β sont déjà détruites.



6 Coupes de pancréas de souris NOD. Les souris NOD (Non Obese Diabetic) ont une forte probabilité de développer spontanément un diabète de type 1. Ces coupes de pancréas issues de souris d'âge croissant ont été incubées simultanément en présence d'anticorps anti-insuline (marquage rouge) et d'anticorps anti-lymphocytes T (marquage brun).



7 Évolution de la quantité d'anticorps anti-îlots de Langerhans au cours du temps chez un enfant (de la naissance jusqu'au développement de son DT1). Les anticorps anti-îlots sont spécifiques de protéines propres aux cellules β (GAD, ICA512).

ACTIVITÉS

1 DOC. 1 À 4. Montrez l'existence d'un contexte génétique et environnemental dans le développement du DT1.
2 DOC. 3 ET 4. Proposez une hypothèse sur l'origine de l'absence ou de l'insuffisance de production d'insuline chez un DT1.

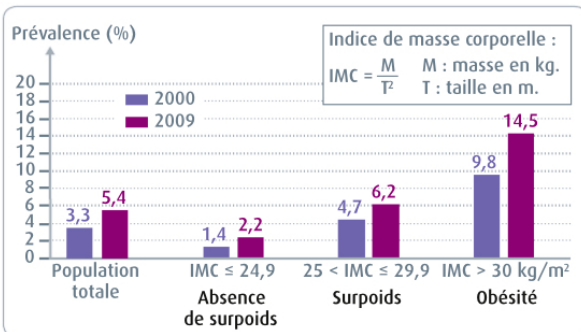
3 DOC. 5, 6 ET 7. Testez l'hypothèse émise à la question 2 sur l'origine et la cause de l'insuffisance ou de l'absence de production d'insuline.
4 EN CONCLUSION. Construisez un schéma fonctionnel sur le déterminisme et les causes physiologiques du diabète de type 1.

Le diabète de type 2

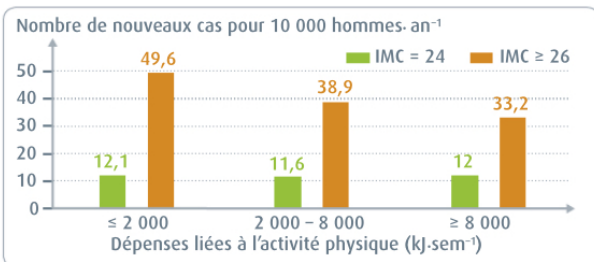
Le diabète de type 2 (DT2), le plus fréquent des diabètes, est une maladie évolutive qui se caractérise par une baisse progressive de la sécrétion d'insuline. Sa prévalence dans le monde augmente très fortement.

❖ **Quels facteurs déterminent l'apparition du DT2 et son évolution ?**

Le déterminisme du diabète de type 2



1 Prévalence du diabète de type 2 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.



2 Incidence du diabète de type 2 en fonction de l'activité physique et de l'IMC. Contrairement à la prévalence, qui mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné, l'incidence ne tient compte que des nouveaux cas par unité de temps.

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

3 Antécédents familiaux et risques de déclarer un diabète de type 2. Les valeurs indiquées correspondent à une synthèse de différentes études.



Interview du professeur Philippe Froguel, Institut Pasteur de Lille et Imperial College London.

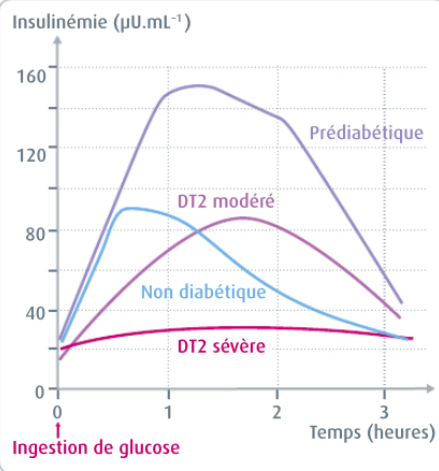
« De nombreuses approches ont été utilisées afin d'identifier les causes génétiques du DT2.

Dans l'approche "gène candidat" on compare la séquence des gènes chez des patients DT2 et non diabétiques pour trouver des mutations dont la présence augmente la survenue d'un DT2 car elles entraînent une modification de la fonction d'un gène important pour maintenir une glycémie normale. À partir des années 1990, dans les familles où plusieurs membres sont affectés sur plusieurs générations, les généticiens explorent le génome entier afin de repérer les millions d'emplacements (SNP pour Single Nucleotid Polymorphism) où la nature des nucléotides varie énormément d'un individu à l'autre. Quand un allèle d'un SNP est trouvé chez les diabétiques d'une famille et est absent chez les non diabétiques, on recherche un gène candidat à proximité. Ces études ont permis de mettre en évidence des diabètes dits monogéniques car liés au dysfonctionnement d'un seul gène, par exemple les diabètes MODY*, mais ont été moins efficaces pour les formes polygéniques. Grâce au séquençage humain et aux avancées des nanotechnologies, des puces à ADN ont été mises au point pour tester simultanément plus de 2 millions de SNPs. Quand il y a une différence significative entre la fréquence des allèles d'un même SNP chez les DT2 par rapport aux témoins, on peut considérer que le locus contient des variants qui influencent le risque de la maladie. Ces études ont permis d'identifier plus de 40 gènes, dits de prédisposition, avec des allèles de susceptibilité au DT2 augmentant chacun modestement le risque de déclenchement d'un diabète. Ensemble, les locus de susceptibilité identifiés n'expliquent que 10% de l'héritabilité de la maladie. »

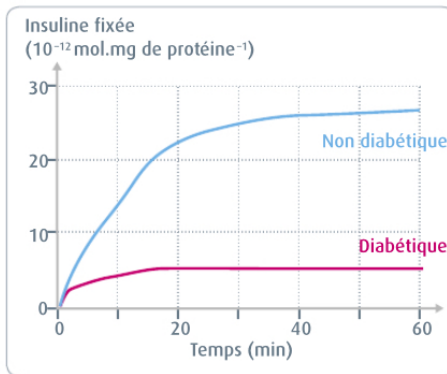
* voir p. 188

4 Des gènes de prédisposition au diabète de type 2.

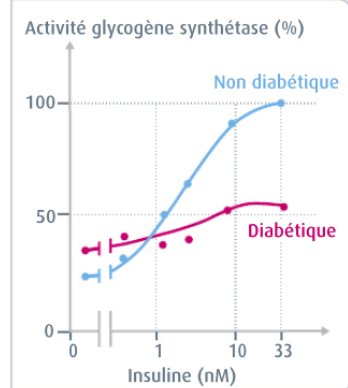
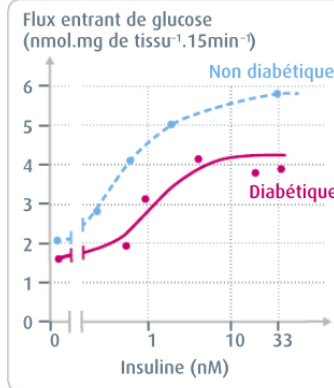
Les causes physiologiques du diabète de type 2



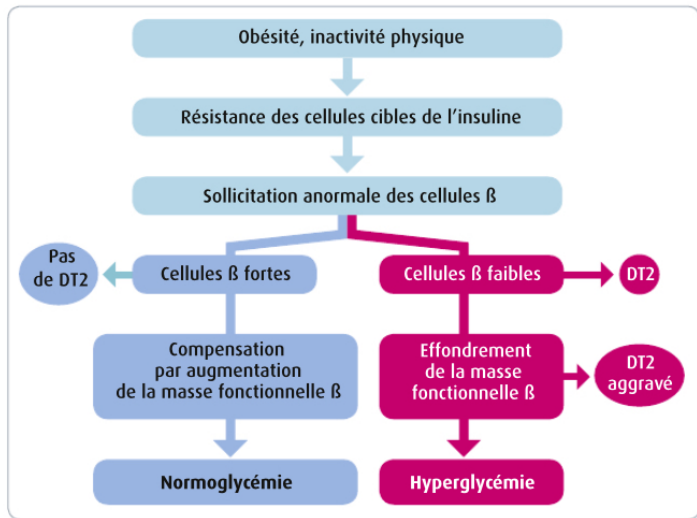
5 Évolution de l'insulinémie à différents stades du diabète de type 2 après un test d'hyperglycémie provoquée (voir p. 188). Un individu prédiabétique a une glycémie à jeun supérieure à $1,1 \text{ g.L}^{-1}$ mais inférieure à $1,26 \text{ g.L}^{-1}$.



6 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.



7 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.



8 Deux types de réponses possibles des cellules β à une sollicitation anormale, suivant les individus. Les cellules β anormalement sollicitées peuvent s'adapter par une augmentation de leur capacité de sécrétion d'insuline. Cette adaptation peut être anatomique (nombre et volume des cellules β) et fonctionnelle (quantité d'insuline sécrétée par cellule). On parle d'augmentation de la masse fonctionnelle β .



ACTIVITÉS

- DOC. 1 À 4.** Montrez l'existence d'un contexte génétique et environnemental dans le développement du DT2.
- DOC. 5.** Décrivez l'évolution de l'insulinémie au cours de la maladie.
- DOC. 6 À 8.** Expliquez l'hyperglycémie observée chez les patients DT2. Justifiez les expressions « chez les DT2,

il y a privation au milieu de l'abondance » et « leurs cellules cibles sont insulino-résistantes ».

4 DOC. 5 ET 8. Proposez une hypothèse pour expliquer l'évolution de l'insulinémie au cours de la maladie.

5 EN CONCLUSION. Construisez un schéma fonctionnel sur le déterminisme et les causes physiologiques du diabète de type 2.