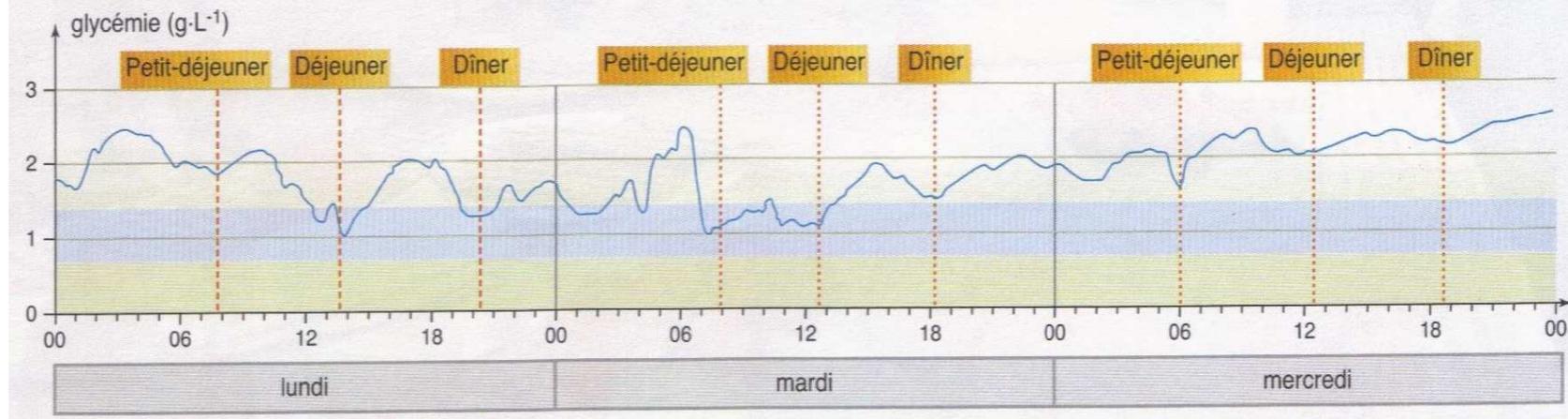


Chapitre III Les anomalies de la régulation de la glycémie

- I - Unité et diversité des diabètes

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*).

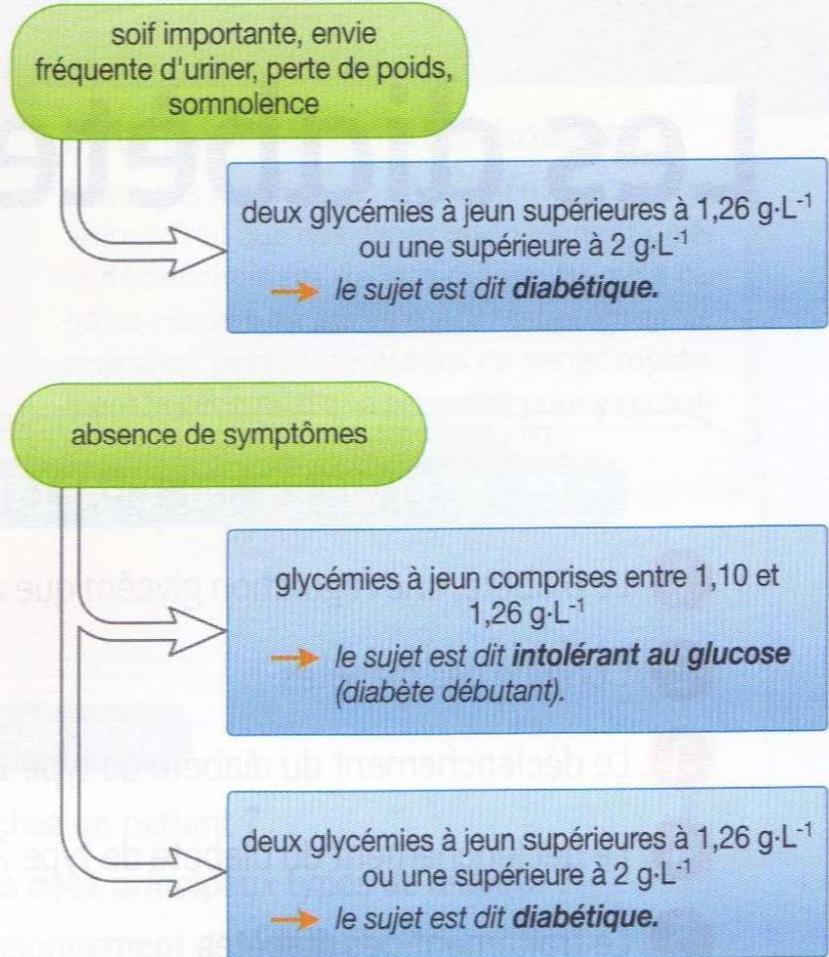


Mesures de la glycémie en continu chez un patient diabétique



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.

• Procédure de diagnostic du diabète

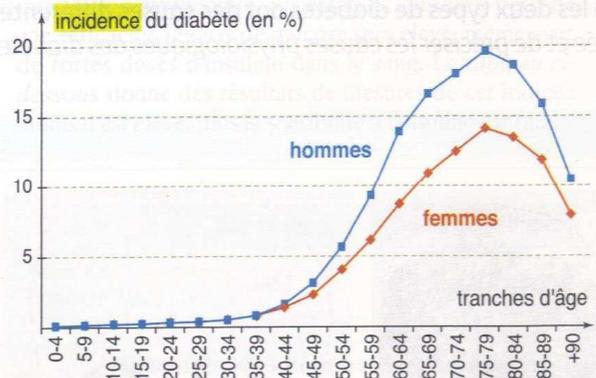


| Patients | Glycémies (en g · L ⁻¹) | | | |
|----------|-------------------------------------|---------------------|--------|--------|
| | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 | Jour 4 |
| 1 | 4,55 | début du traitement | | |
| 2 | 1,45 | 1,15 | 1,32 | 1,42 |
| 3 | 0,87 | 0,79 | 0,89 | 0,90 |
| 4 | 1,29 | 1,18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

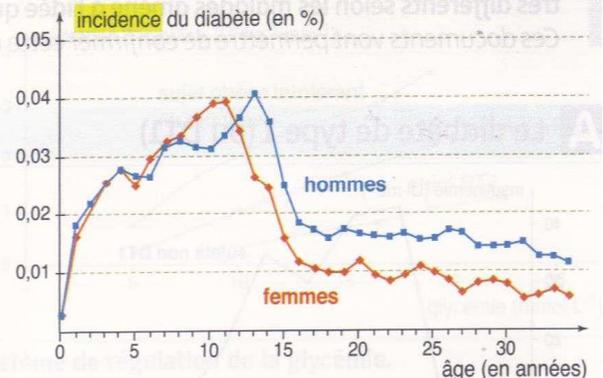
Mesure de la glycémie à jeun chez différents patients

Les critères de diagnostic du diabète

• Cas de diabète selon l'âge au moment du diagnostic, en France, en 2009. Ces données représentent l'ensemble des patients diabétiques.



• Cas de diabète selon l'âge au moment du diagnostic, en Suède, en 1998. Ces données ne concernent qu'une faible proportion de l'ensemble des diabétiques : ceux présentant les mêmes symptômes que le patient 1 ci-dessous (document 4).



Doc. 3 Deux âges différents pour déclencher un diabète.

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.

Patient 2 : féminin, 52 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.

Doc. 4 Comparaison de deux patients montrant deux types de diabètes différents.

Conclusion

Le diagnostic du diabète se fait par une mesure de la glycémie à jeun : des valeurs répétées supérieures à 1,26 g/L permettent de classer les sujets comme diabétiques.

Bilan

En France, environ 3,5 % de la population est atteinte de diabète sucré, c'est-à-dire présente une hyperglycémie chronique (glycémie à jeun supérieure à $1,26 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$). Dans tous les cas, cette affection correspond à un **dysfonctionnement des mécanismes de régulation de la glycémie** étudiés dans le chapitre précédent.

1 Deux grands types de diabètes

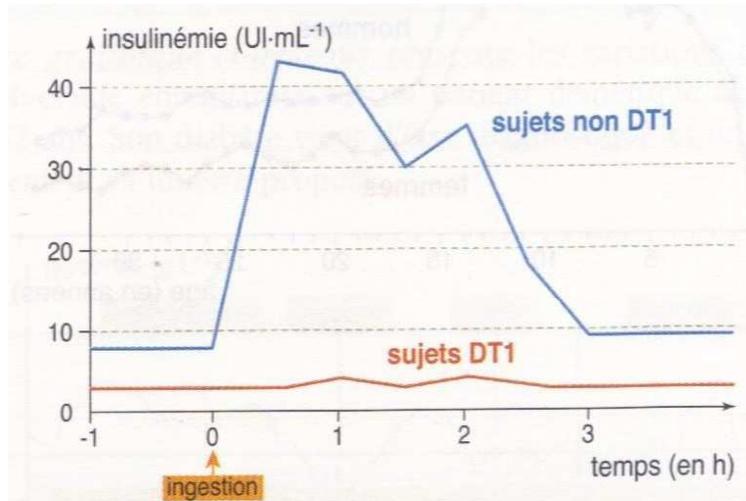
Le diagnostic d'un diabète se fait à partir de mesures de la glycémie à jeun : les spécialistes considèrent que deux glycémies à jeun consécutives supérieures à $1,26 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (ou une seule supérieure à $2 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) caractérisent la présence d'un diabète chez un patient. Il existe différents types de diabètes, mais deux d'entre eux regroupent la quasi-totalité des malades : les **diabètes de type 1 et de type 2**.

Le nombre de diabétiques dans le monde, évalué aujourd'hui à 190 millions, devrait atteindre 370 millions d'ici 2030, soit plus de 6 millions de nouveaux cas chaque année. En France, le nombre de diabétiques a doublé entre 2000 et 2010 pour atteindre près de 3 millions de personnes.

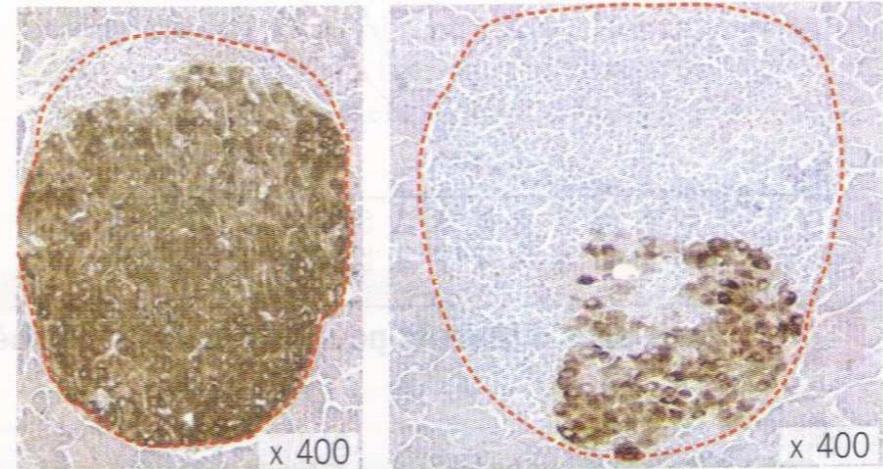
Le diabète de type 2, qui représente 90 % des cas de diabète, devient un problème de santé publique préoccupant car la maladie présente de multiples complications graves (atteintes des yeux, des reins, du système nerveux...) qui doivent être prises en charge par les système de santé.

- II - L'origine des diabètes

1) Le diabète de type 1 (ou DT1)



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



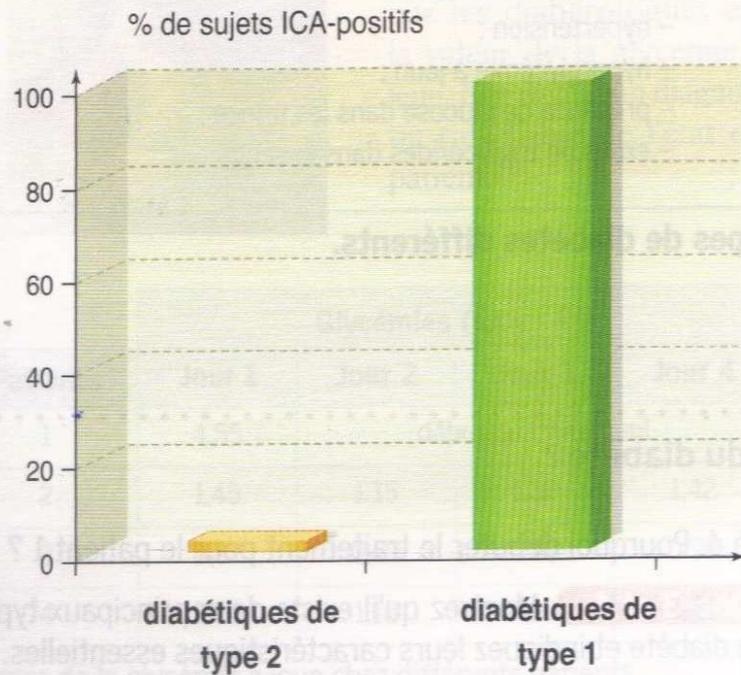
Îlots pancréatiques d'une souris normale (à gauche) et débutant un diabète (à droite). Les cellules β sont colorées en brun.

Une perturbation du fonctionnement du pancréas

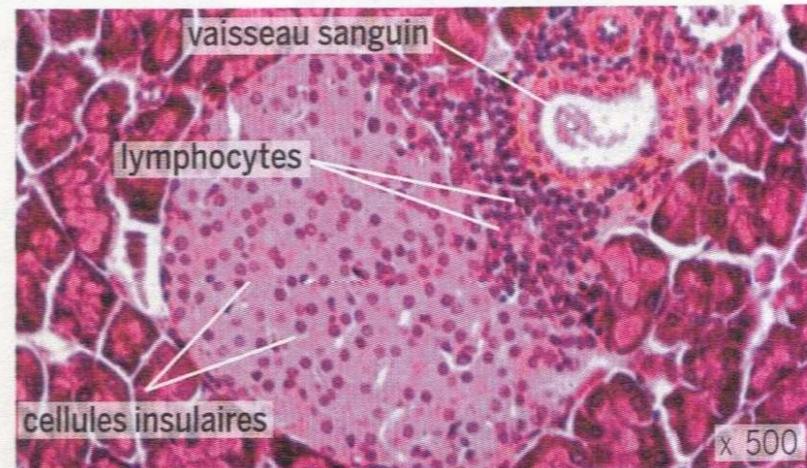
En cas de **maladie auto-immune**, les lymphocytes d'un organisme détruisent des cellules reconnues à tort comme étrangères. Ces lymphocytes infiltrent les tissus concernés et on note en parallèle une production d'anticorps dirigés contre les cellules détruites.

- Recherche des anticorps

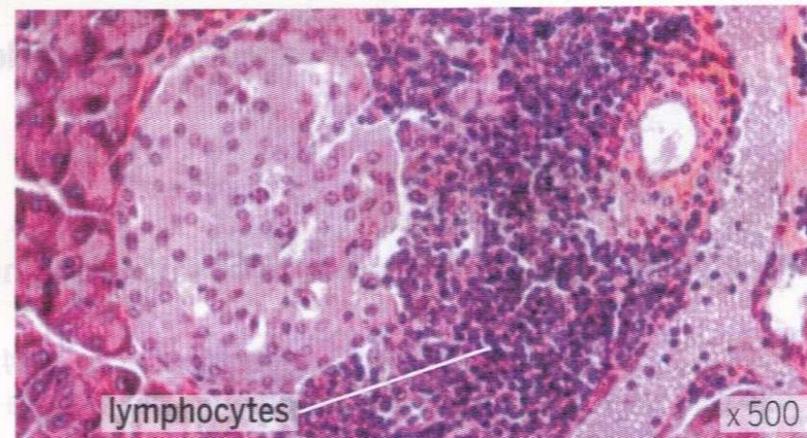
On a recherché chez des patients diabétiques nouvellement diagnostiqués ceux présentant des anticorps spécifiques des cellules des îlots (ICA pour *islet cell antibody*).



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

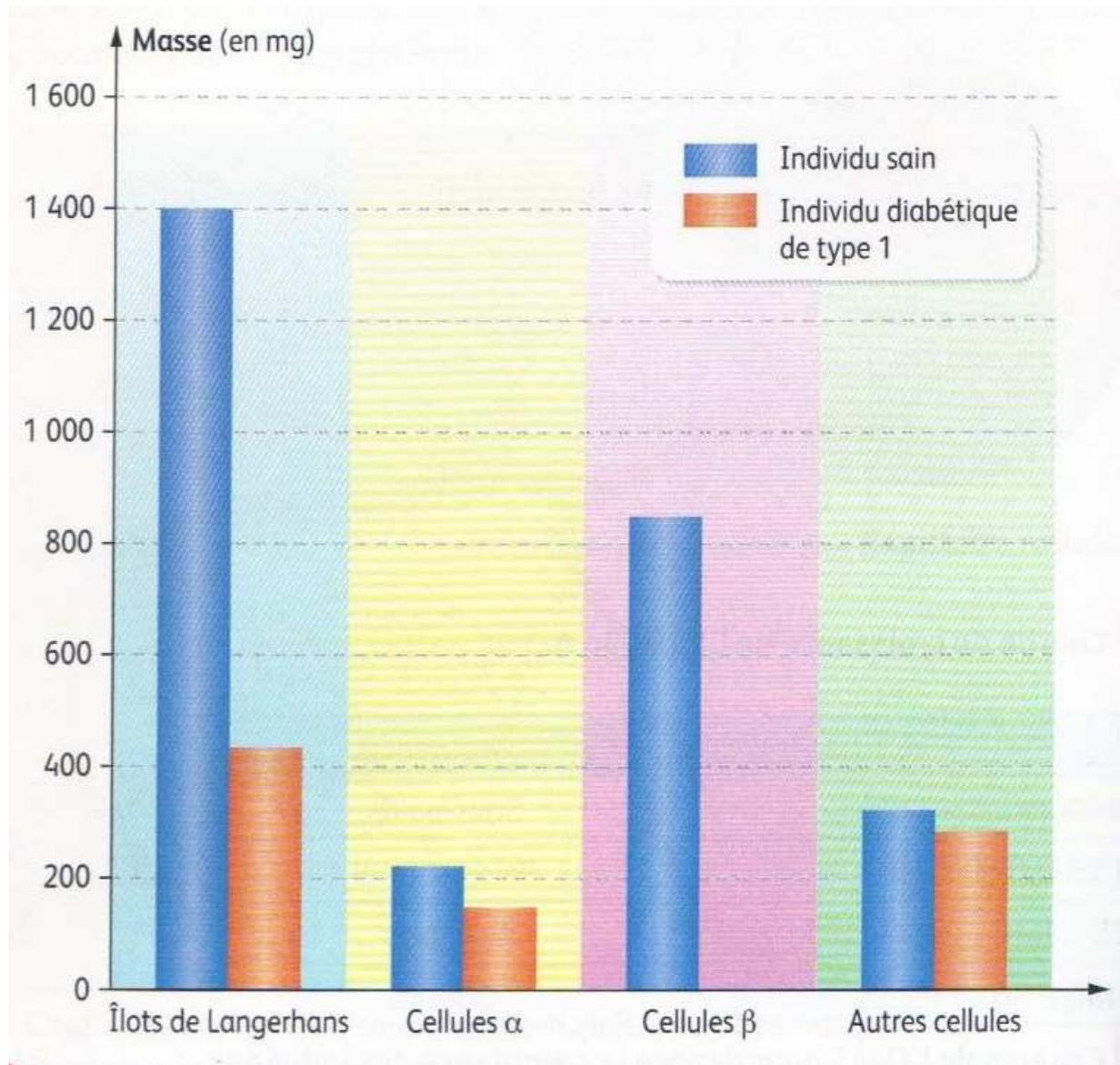


Début de la dégradation d'un îlot.



Dégradation plus avancée d'un îlot.

Un dysfonctionnement du système immunitaire



Masses moyennes des cellules des îlots de Langerhans.

2) Le diabète de type 2 (ou DT2)

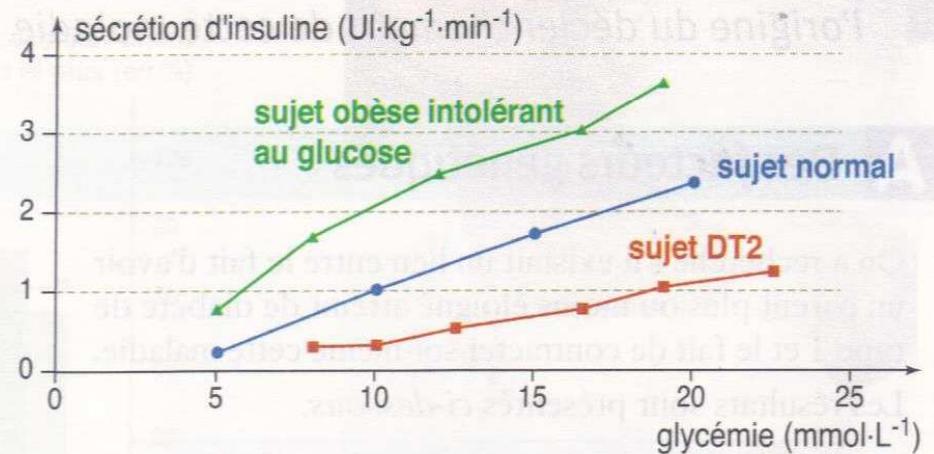
- **Mesure de la sensibilité cellulaire à l'insuline**

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 |

- **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.



Des méthodes pour estimer l'efficacité du système de régulation de la glycémie

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

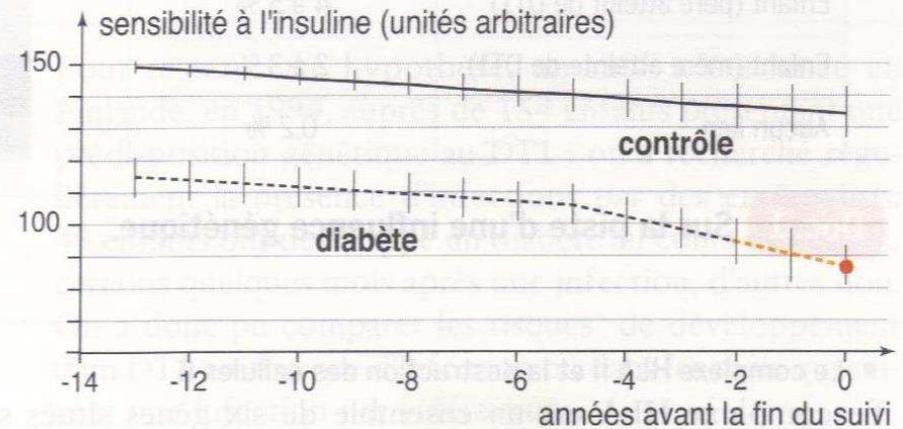
Les résultats sont présentés sur les graphes ci-contre. Deux groupes sont distingués :

- 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**).

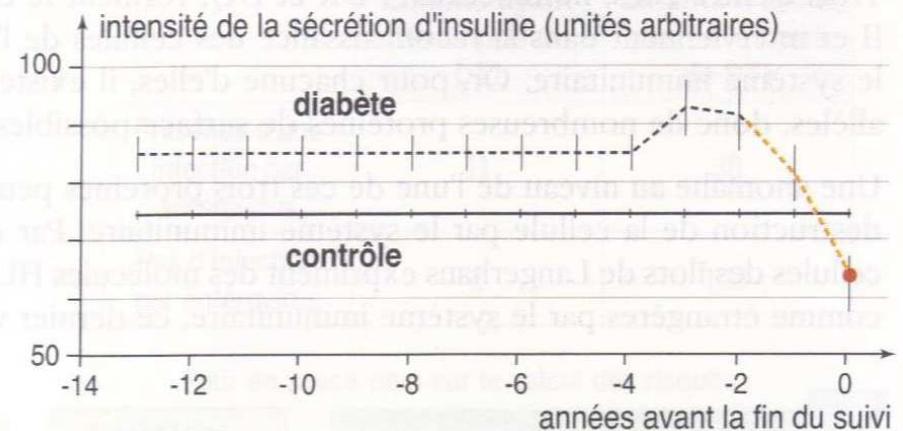
On a indiqué en orange la période pendant laquelle les sujets sont déclarés comme intolérants au glucose, et en rouge le moment où le diabète de type 2 est diagnostiqué (voir document 2, p. 204 pour la définition de ces deux états).

D'après Tabak, 2009.

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



● Évolution de l'activité de sécrétion des cellules β



Un suivi de l'installation d'un diabète de type 2

Conclusion

Chez les diabétiques de type 1, une réaction auto-immune détruit les cellules productrices d'insuline. Sans insuline, la régulation de la glycémie est impossible et une hyperglycémie s'installe.

Chez les diabétiques de type 2, la sensibilité à l'insuline des cellules a fortement diminué. La production d'insuline a augmenté pour compenser, mais cela a fini par épuiser les cellules β , et l'insulinémie devient insuffisante pour réguler des hausses de glycémie.

Bilan

■ Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune

Le diabète de type 1 se déclare chez des **individus jeunes** (avant 20 ans le plus souvent, avec un pic à la puberté). Les signes cliniques sont les suivants : amaigrissement malgré une alimentation excessive, soif intense et émission importante d'urine. Les analyses révèlent une **glycémie très forte**, souvent supérieure à $4 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, et la présence de glucose dans les urines. Il peut arriver que l'hyperglycémie soit responsable de malaises, voire même d'un coma nécessitant l'hospitalisation en urgence du patient.

Le diabète de type 1 est une **maladie auto-immune** car c'est le système immunitaire du malade qui attaque ses propres cellules : au début de la maladie, des lymphocytes envahissent les îlots de Langerhans et détruisent les cellules β productrices d'insuline. Sans insuline, les cellules n'absorbent plus correctement le glucose sanguin. Elles dégradent alors des lipides (et des protéines) pour se procurer de l'énergie, ce qui entraîne une libération de produits cétoniques toxiques. Le sucre en excès dans le sang est éliminé dans les urines.

■ Le diabète de type 2 est dû à une baisse de l'efficacité de l'insuline

Le diabète de type 2 affecte plutôt des personnes de **plus de 50 ans**, présentant le plus souvent un **surpoids** et une **vie très sédentaire**. La glycémie à jeun est supérieure à la normale, mais n'atteint généralement pas des valeurs aussi élevées que dans le cas d'un diabète de type 1. Cela explique que de nombreux malades ignorent leur état et que des complications peuvent s'installer avant la mise en place d'un traitement de la maladie.

Le diabète de type 2 s'installe très progressivement quand l'insuline commence à **perdre son efficacité** sur ses cellules cibles. En réaction à une glycémie qui a tendance à s'élever, les cellules β augmentent leur production. Pendant plusieurs années, il y a ainsi production croissante d'une insuline dont l'efficacité est de moins en moins grande. Au bout d'un certain temps, les cellules β fonctionnent moins bien et la production d'insuline décroît, ce qui rend la régulation de la glycémie impossible. Le sujet commence donc à présenter des hyperglycémies modérées ; il est alors dit **intolérant au glucose**. L'évolution de la maladie se poursuit avec des hyperglycémies plus sévères marquant le début du diabète.

- III - Le déclenchement du diabète de type 1

1) Des facteurs génétiques

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 % |

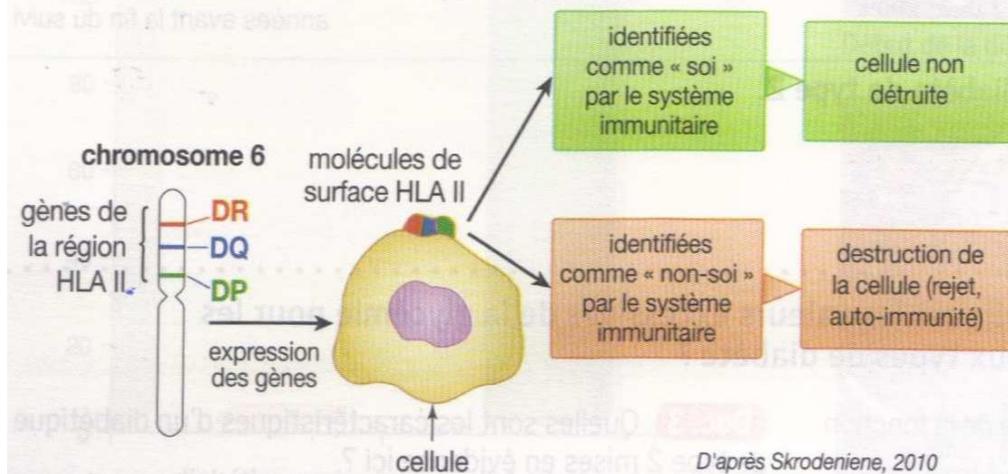


Sur la piste d'une influence génétique

- **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 |

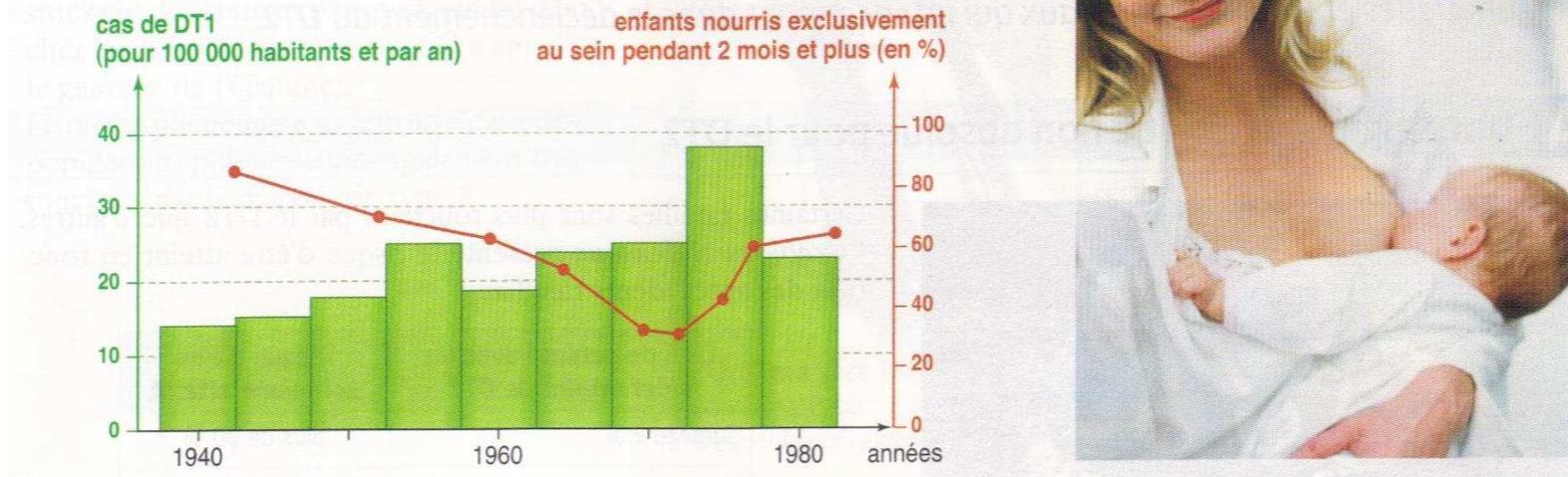
La recherche de gènes impliqués

| Allèle DR | Rapport nombre d'enfants DT1 (ou sains) / nombre total d'enfants de chaque catégorie | |
|-----------|--|----------------|
| | Enfants DT1 | Enfants sains |
| DR3 | 53/125 = 42,4 % | 4/78 = 5,1 % |
| DR4 | 63/125 = 50,4 % | 11/78 = 14,1 % |
| DR7 | 28/125 = 22,4 % | 15/78 = 19,2 % |
| DR9 | 5/125 = 4 % | 1/78 = 1,2 % |
| DR15 | 0/125 = 0 % | 18/78 = 23 % |

La possession d'un génome donné peut prédisposer à l'apparition d'un diabète de type 1 mais le contrôle génétique n'est pas absolu : d'autres facteurs interviennent.

2) Des facteurs environnementaux multiples

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.



L'influence de l'alimentation du nourrisson

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.

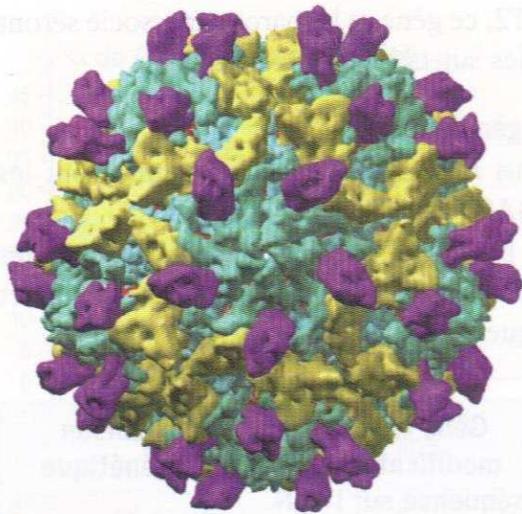


Image de synthèse représentant un exemple d'entérovirus : le virus coxsackie

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**.

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

Pour en savoir plus sur le calcul des risques :

www.bordas-svtlycee.fr



Des influences virales comme élément déclencheur

Enfants ayant développé un DT1 : $11/49 = 22,5\%$

Enfants n'ayant pas développé un DT1 : $2/105 = 2\%$

Conclusion

Le déclenchement du diabète de type 1 est lié au génome : certains allèles semblent favoriser le DT1, d'autres jouent un rôle protecteur.

Des facteurs déclenchants jouent aussi un rôle très important. Parmi eux, on peut citer l'alimentation du nourrisson ou des infections virales.

Bilan

Pour connaître l'influence éventuelle d'un facteur sur le déclenchement d'un diabète, il est nécessaire de procéder à des études épidémiologiques. Il s'agit de comparer les % de diabétiques dans des populations différentes, concernées ou non par le facteur incriminé. Des analyses statistiques permettent de conclure à l'existence, ou l'absence, d'un lien entre le facteur étudié et la survenue du diabète.

Les études de familles touchées par le diabète montrent l'existence d'une prédisposition génétique : un individu a un risque plus fort de développer un diabète si un membre de sa famille est touché par cette maladie.

On a ainsi pu établir un lien entre certains gènes du groupe HLA (codant pour les marqueurs membranaires du CMH) et le diabète de type 1.

L'existence de facteurs environnementaux est reconnue dans le diabète de type 1 mais leur nature est controversée. Plusieurs hypothèses sont avancées : virus, alimentation des nourrissons au lait de vache ... Il serait possible que plusieurs facteurs différents soient capables de déclencher un diabète chez des sujets génétiquement prédisposés.

- IV - Le déclenchement du diabète de type 2

1) Une origine génétique non absolue 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 % |

Une maladie familiale

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**

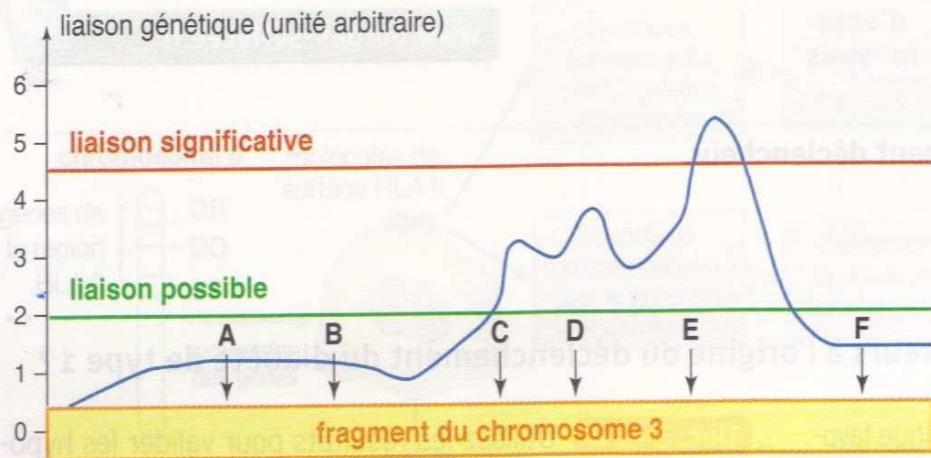
Des chercheurs ont sélectionné des membres de 143 familles françaises touchées par le DT2. Ils ont analysé leur génome grâce à la recherche de marqueurs (séquences de nucléotides

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.

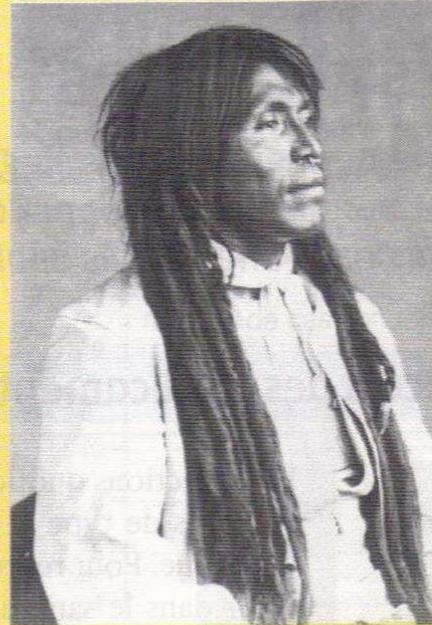
A la recherche des gènes de prédisposition au DT2

2) L'importance de facteurs environnementaux

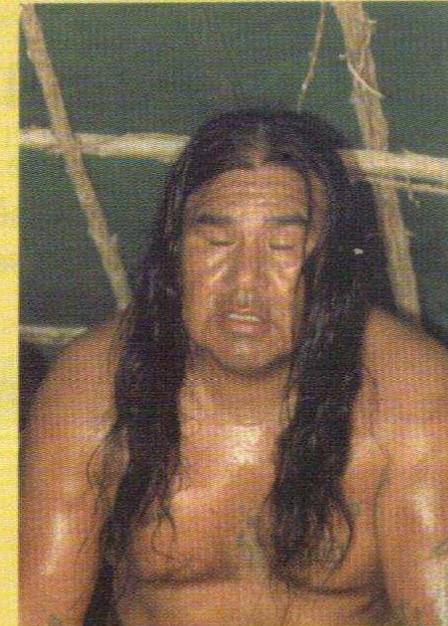
Les Indiens Pima vivent en Arizona et au Mexique. C'est une population génétiquement homogène et présentant un très fort taux de DT2.

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.



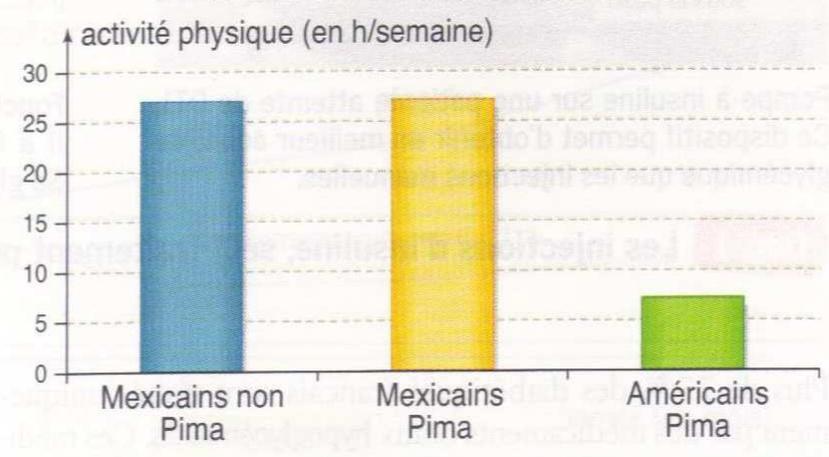
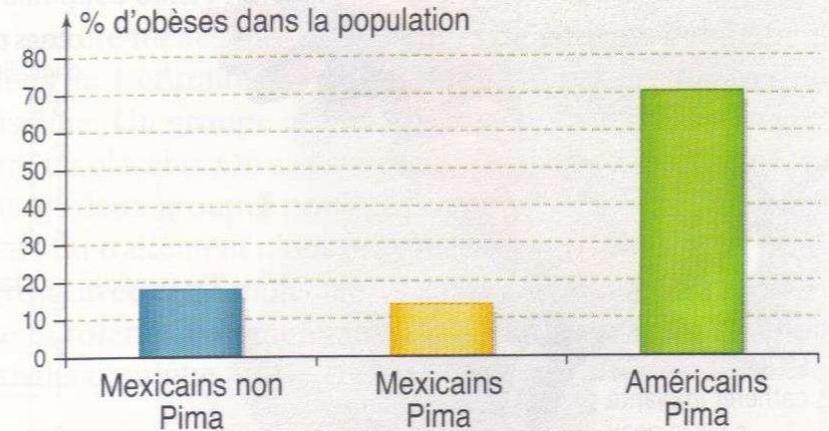
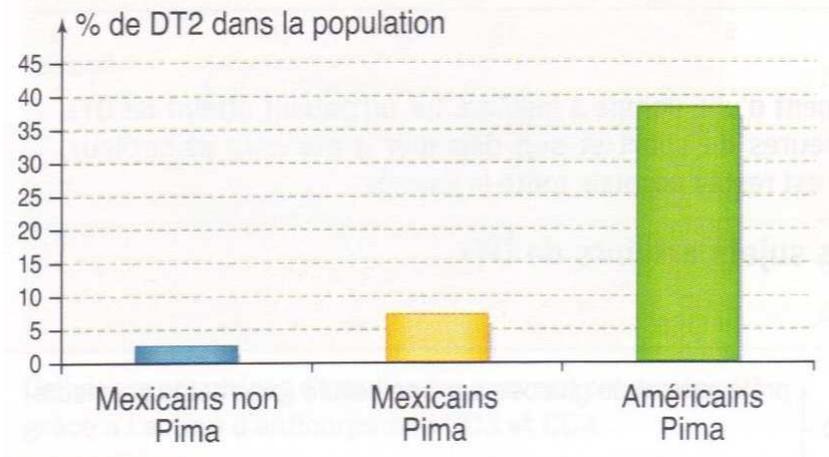
Indien Pima vers 1860 : à cette époque, les tribus connaissaient de fréquentes périodes de famines.



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

Les Indiens Pima, une population très touchée par le DT2

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.



L'impact du mode de vie sur le déclenchement du DT2

Conclusion

Le déclenchement du diabète de type 2 est lié à la mutation de certains gènes qui prédisposent alors à la maladie. Mais la possession d'un tel génome n'est pas suffisante, le mode de vie exerçant une forte influence : une vie sédentaire et une tendance à l'obésité favorisent le déclenchement d'un DT2.

Bilan

La prédisposition génétique existe également pour le diabète de type 2 (et la prédisposition semble même y être plus forte que pour le diabète de type 1) mais le nombre de gènes impliqués s'avère être très important et seuls quelques-uns ont pu être identifiés. Des études de balayage systématique du génome humain permettent régulièrement aux scientifiques de trouver de nouveaux gènes liés au diabète de type 2.

Les études épidémiologiques ont établi de façon très claire qu'un mode de vie sédentaire, associé à une obésité, augmente très fortement le risque de développer un diabète de type 2. La hausse très forte des cas de diabète enregistrée depuis plusieurs années dans de nombreux pays s'explique par la progression de l'obésité. Le cas des Indiens Pima est particulièrement démonstratif : cette population présente une prédisposition génétique qui lui conférerait un avantage tant que la nourriture disponible était rare. Dans une société d'abondance alimentaire, ce patrimoine génétique conduit à un développement de l'obésité et, par voie de conséquence, les cas de diabète de type 2 sont particulièrement fréquents dans cette population. Toutefois, la fréquence des diabètes chute nettement avec une alimentation et une activité physique contrôlées.

- V - Le traitement des diabètes

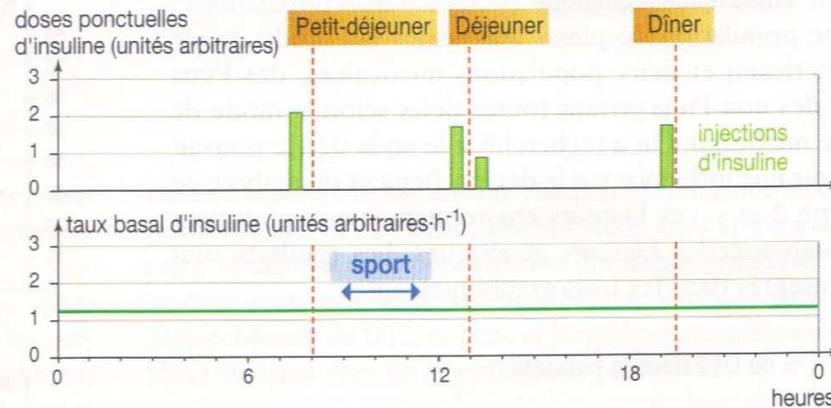
1) Limiter l'hyperglycémie grâce à des médicaments



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.

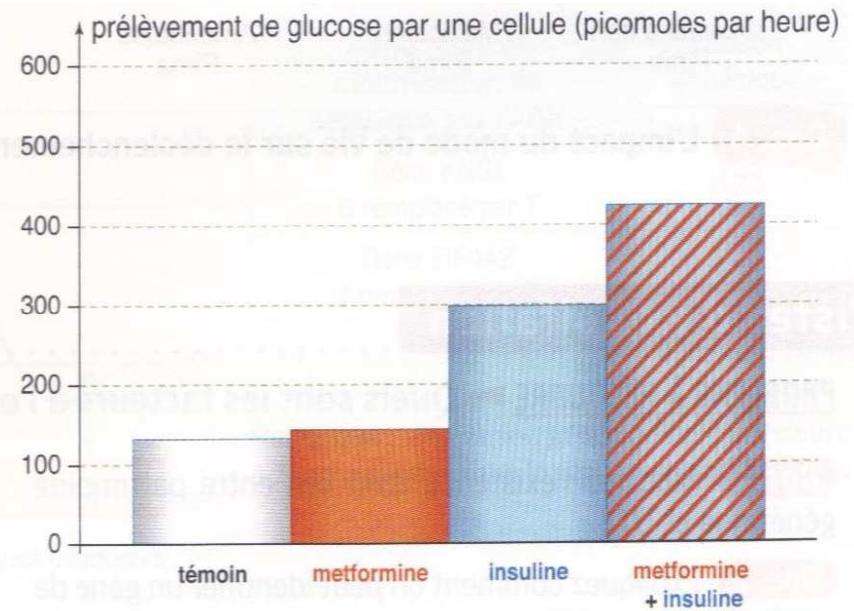


Fonctionnement d'une pompe à insuline sur un patient atteint de DT1. Il a fait 2 heures de sport et son déjeuner a été long et copieux. Sa glycémie est restée normale toute la journée.

Les injections d'insuline, seul traitement pour les sujets atteints de DT1

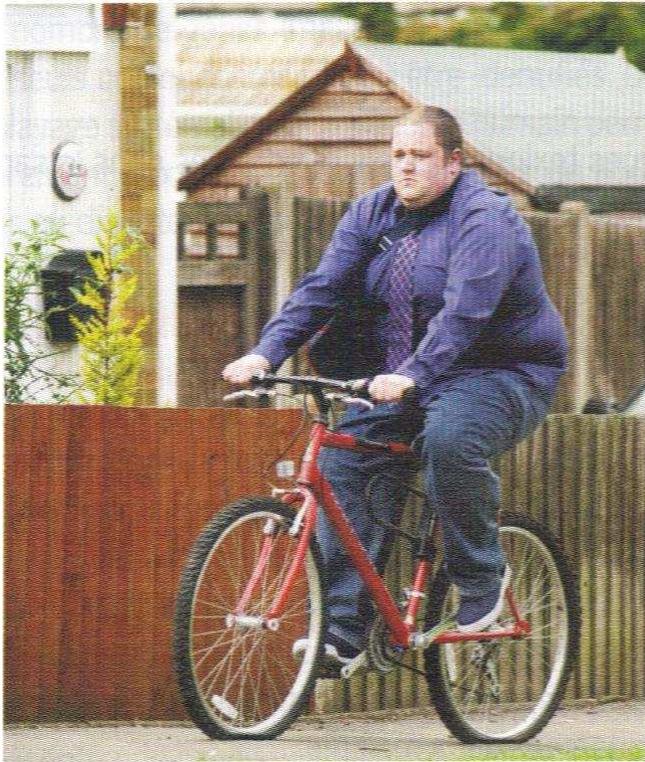
Plus de 75 % des diabétiques français sont traités uniquement par des médicaments oraux **hypoglycémiants**. Ces médicaments peuvent être pris en plus des injections d'insuline. Pour comprendre l'effet de l'un d'entre eux, la metformine, des chercheurs ont cultivé des cellules dans des milieux de compositions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

Structure de la metformine

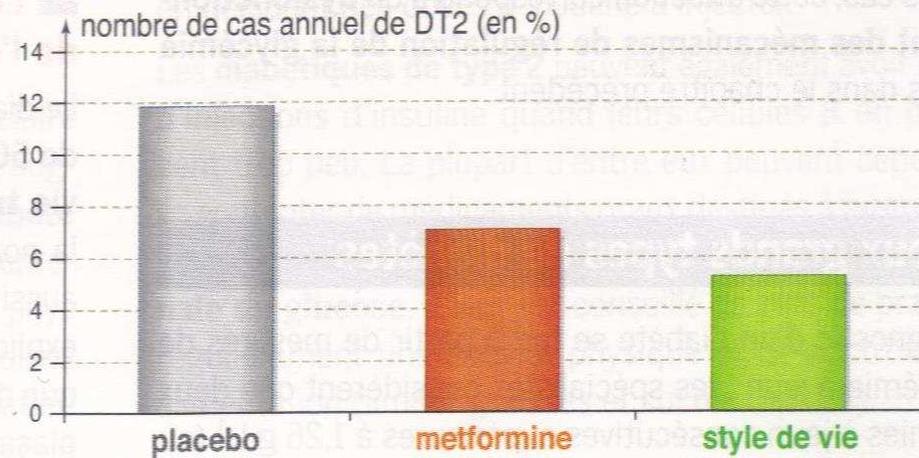


Les antidiabétiques oraux, principal traitement des sujets atteints de DT2, associés ou non à l'insuline

2) Empêcher le développement de la maladie



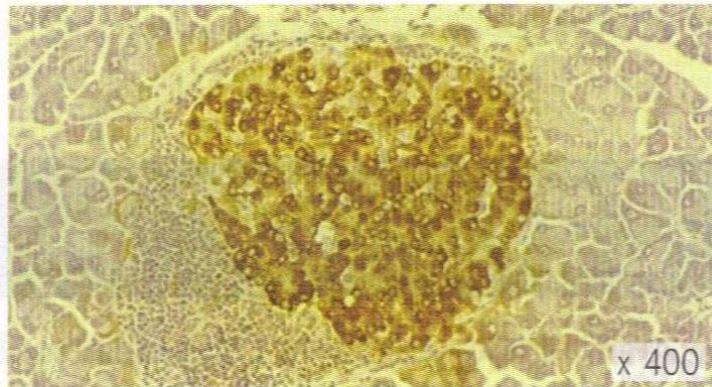
Pour évaluer l'impact respectif des médicaments et du mode de vie dans le traitement des diabétiques DT2, on a recherché parmi 2 994 sujets ceux possédant une variation génétique associée à un risque très élevé de DT2 selon la méthode décrite *page 210*. Ils ont ensuite été répartis en trois groupes : 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.



Adopter un style de vie adapté

- Premiers travaux chez l'animal

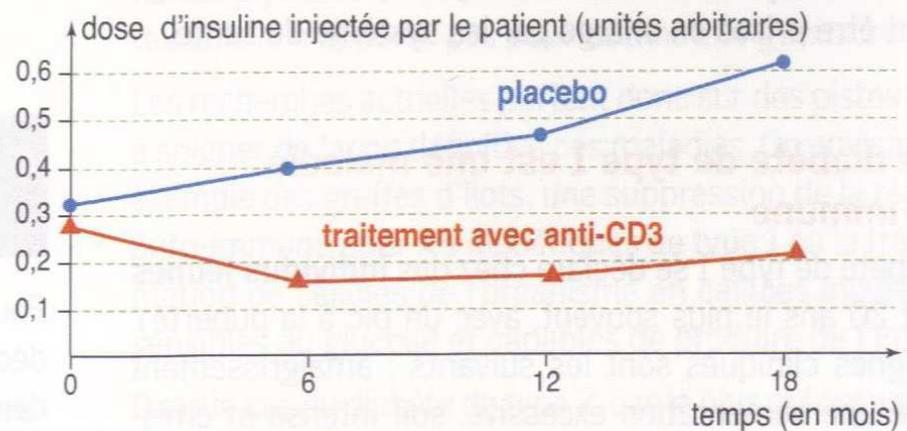
Des études menées chez la souris ont montré qu'il était possible d'empêcher la destruction des îlots de Langerhans lors du déclenchement du diabète de type 1. Par exemple, les anticorps anti CD3 et CD4, dirigés contre les lymphocytes T responsables de l'auto-immunité, permettent le maintien d'une production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



Stopper la réaction auto-immune

Conclusion

Les traitements du diabète s'appuient sur les principes de régulation de la glycémie : pour remplacer le pancréas, il faut bien connaître son action. Ils sont également basés sur les mécanismes déclencheurs de la maladie et tendent à les corriger : baisse de l'efficacité de l'insuline, mode de vie ou réaction auto-immune.

Bilan

■ Des traitements au quotidien pour limiter l'hyperglycémie

Tous les diabétiques doivent **contrôler très régulièrement leur glycémie** pour connaître leur état et ajuster leur traitement.

Les **diabétiques de type 1** doivent **s'administrer quotidiennement de l'insuline** pour compenser la non sécrétion de cette hormone par l'organisme. Ces apports se font par injections ou grâce à des pompes plus ou moins automatisées. L'objectif de ces traitements est de reproduire au plus près le fonctionnement normal du pancréas : les lecteurs de glycémie représentent le système de détection des écarts de la glycémie par rapport à la normale et c'est le patient qui doit jouer le rôle du système de commande en décidant des doses d'insuline à injecter.

Les **diabétiques de type 2** peuvent également avoir besoin d'injections d'insuline quand leurs cellules β en produisent trop peu. La plupart d'entre eux peuvent cependant se contenter de médicaments oraux destinés à **augmenter l'efficacité de l'insuline** ou à **limiter l'absorption intestinale du glucose**. Il leur est conseillé de plus de pratiquer régulièrement une activité physique et de contrôler leur alimentation (limiter graisses et sucres rapides).

■ Des perspectives de traitements pour l'avenir

Les traitements du diabète sont de plus en plus efficaces, mais présentent **deux inconvénients majeurs** :

- ils nécessitent une bonne connaissance de sa maladie par le patient qui doit remplacer le système de régulation de sa glycémie ;
- ils sont à mettre en œuvre tout au long de la vie.

Les **pompes à insuline** devraient bientôt être complètement automatisées en étant couplées à un appareil mesurant la glycémie en continu. Si cette technique est prometteuse, elle n'apporte pas pour autant une guérison.

Les recherches actuelles portent donc sur des pistes visant à soigner de façon définitive ces maladies. On envisage par exemple des greffes d'îlots, une suppression de la réaction auto-immune pour les diabétiques de type 1 ou la transformation de cellules de l'organisme en cellules insulaires β sensibles au glucose et capables de produire de l'insuline.

Dans le cas du diabète de type 2, cas 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.



Le diabète est défini par une **glycémie supérieure à la normale**. Une glycémie à jeun supérieure à $2 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ou deux glycémies consécutives supérieures à $1,26 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ suffisent pour diagnostiquer un diabète. Il existe **deux principaux types de diabètes** respectivement nommés diabète de type 1 et diabète de type 2.

■ Les mécanismes des deux grands types de diabète

Le diabète de type 1 est une **maladie auto-immune** : le système immunitaire détruit les cellules β des îlots de Langerhans et rend impossible la production d'insuline.

Dans le diabète de type 2, c'est l'**efficacité de l'insuline** qui diminue. Pour compenser cette inefficacité, les cellules β augmentent leur production, mais elles finissent par s'épuiser et la production d'insuline décroît.

■ Les facteurs de déclenchement de la maladie

Il existe une **prédisposition génétique** au diabète : une personne a plus de risque d'être malade s'il existe déjà des cas de diabète dans sa famille. Ce contrôle génétique n'est cependant pas absolu et un diabète peut s'installer en l'absence de gènes de prédisposition.

Le déclenchement du diabète est lié à différents facteurs environnementaux. Pour le diabète de type 2, ces facteurs sont bien connus : un **mode de vie sédentaire** et une **obésité** importante favorisent fortement la survenue de la maladie. Pour le diabète de type 1, la nature de ces facteurs (virus, alimentation...) est encore discutée, les liens étant beaucoup moins systématiques.

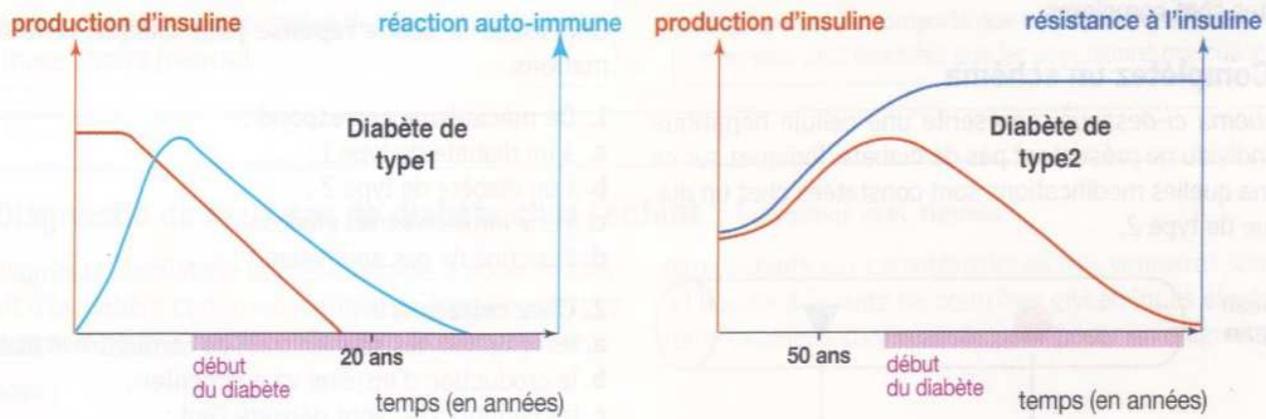
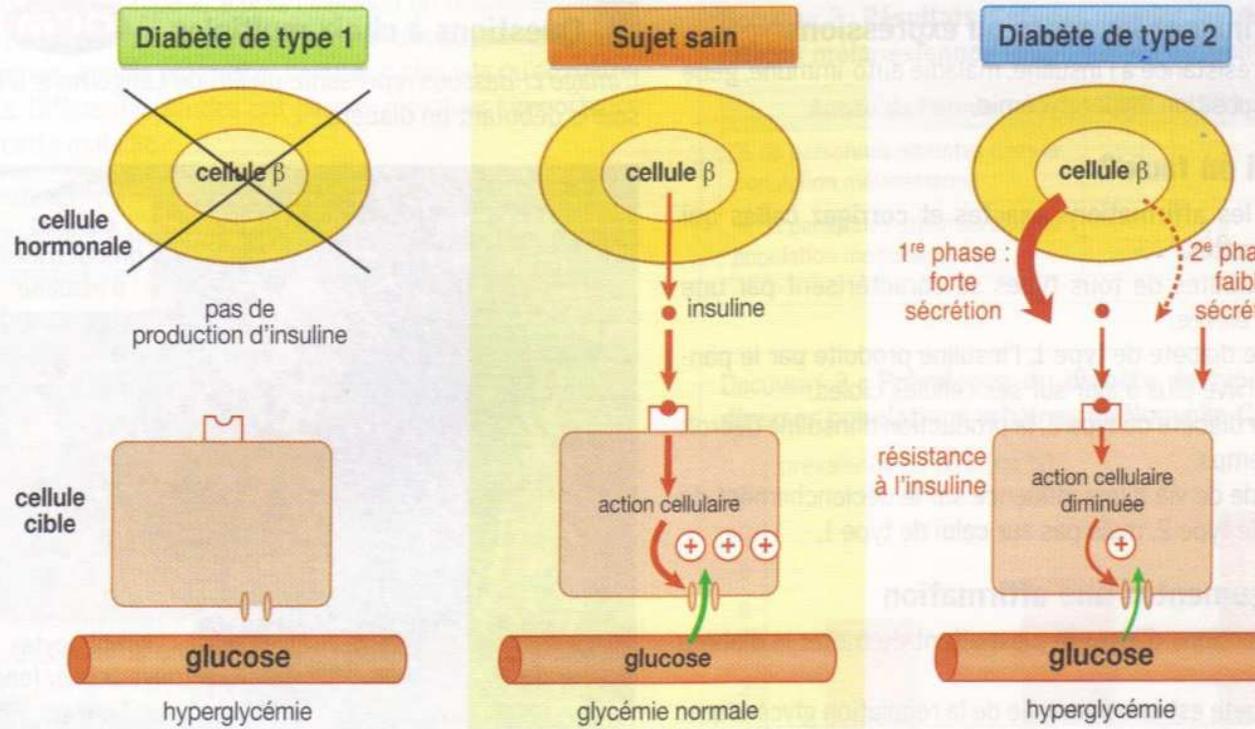
■ Des traitements de la maladie en constante évolution

Les malades doivent **surveiller constamment leur glycémie**.

Pour le diabète de type 1, le traitement consiste en des **injections d'insuline** pour compenser l'absence des cellules insulaires β qui, normalement, sécrètent cette hormone. Dans le cas du diabète de type 2, des médicaments oraux permettent, entre autres, d'**améliorer l'efficacité de l'insuline**.

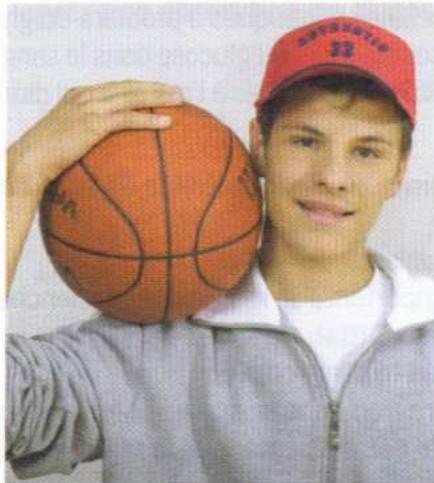
De nombreuses recherches sont en cours pour tenter de proposer de nouvelles solutions pour traiter cette maladie, qui pourrait représenter une des principales causes de décès dans l'avenir.

Deux mécanismes différents à l'origine des diabètes



Des facteurs de déclenchement complexes

Diabète de type 1



Une influence de gènes de prédisposition

Implication des gènes du système HLA

Implication de nombreux gènes dont beaucoup restent à découvrir

Une influence du mode de vie et de l'environnement

Des hypothèses :
- allaitement au lait de vache ?
- action de virus ?
- stress ?

Des influences établies :
- sédentarité
- obésité, souvent liée à un déséquilibre alimentaire

Diabète de type 2



Traitement du diabète de type 1 par transplantation de pancréas

Un patient ayant développé un diabète de type 1 à 12 ans reçoit une greffe de pancréas à l'âge de 27 ans. La transplantation a permis de faire disparaître les signes du diabète. Mais 5 ans après, le patient a redéveloppé un diabète nécessitant une insulinothérapie.

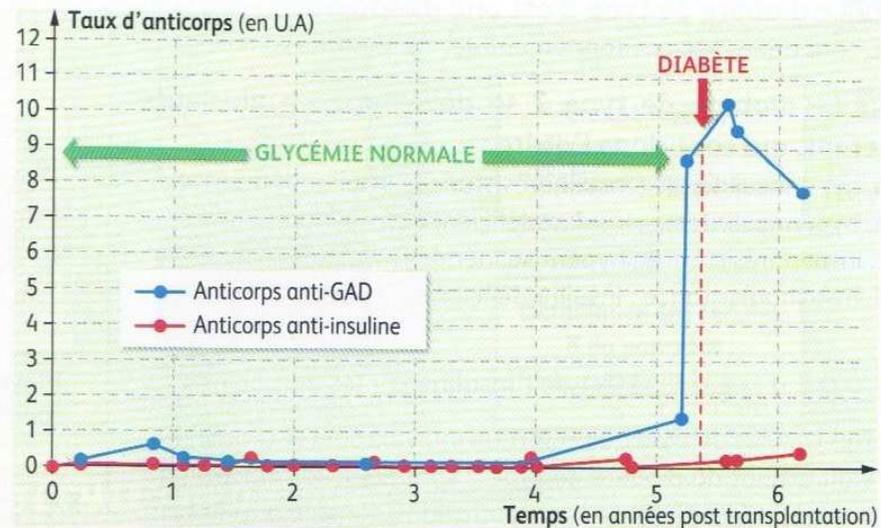
QUESTION

À partir de l'exploitation des documents et de vos connaissances, vous justifierez le recours à une transplantation de pancréas pour soigner le patient, puis vous expliquerez la survenue d'un diabète 5 ans après le traitement.

DOCUMENT 1 Mesure du taux d'anticorps anti-GAD et anti-insuline du patient, après la greffe de pancréas

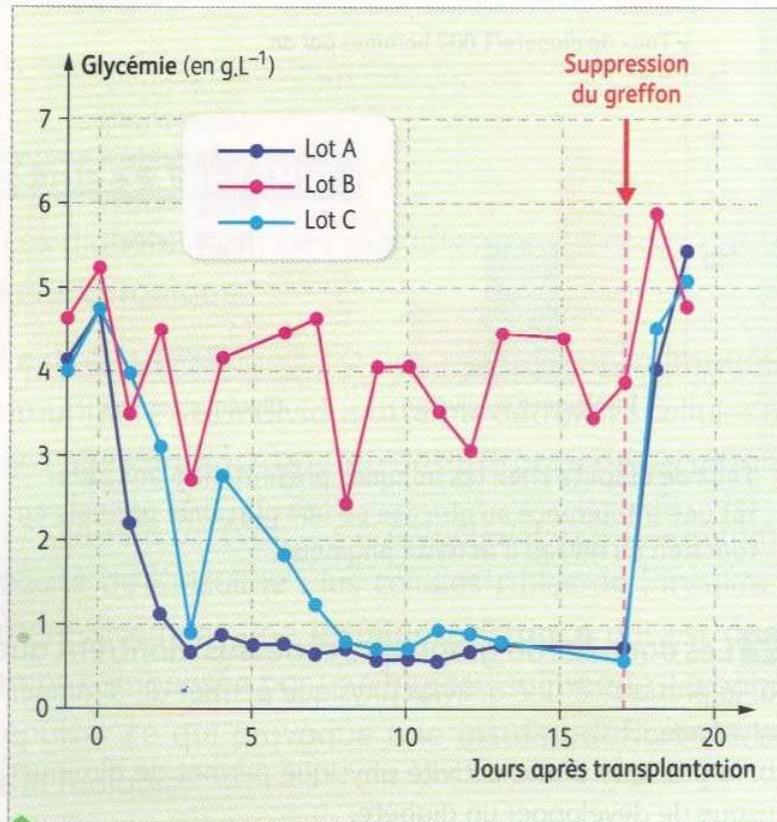
Le taux d'anticorps anti-GAD* et anti-insuline est mesuré régulièrement après la greffe de pancréas. Le moment de la réapparition du diabète est indiqué sur le graphique.

*GAD = Glutamate décarboxylase. Enzyme synthétisée dans les îlots de Langerhans.



DOCUMENT 2 Action des cellules immunitaires du patient

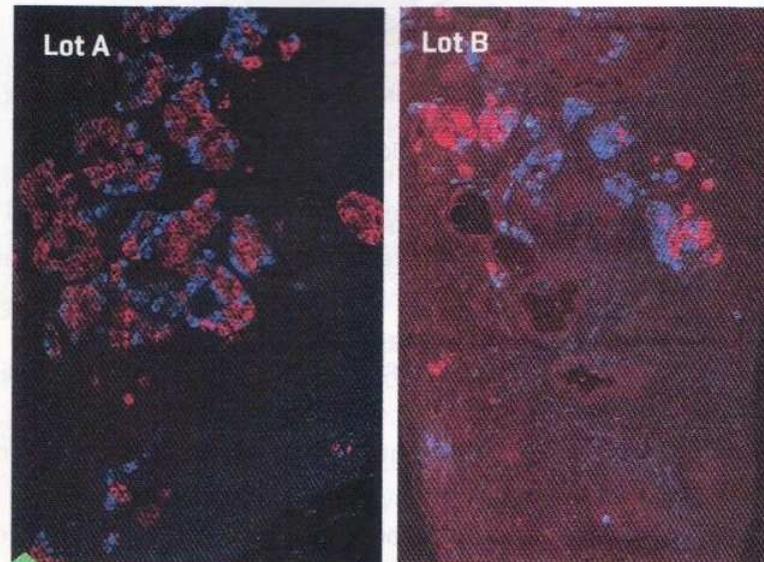
Trois lots de souris diabétiques et dépourvues de système immunitaire sont greffées avec des îlots de Langerhans humains et reçoivent différentes injections.



b Évolution de la glycémie chez les 3 lots de souris greffées.

| Lot de souris | Injection reçue après la greffe |
|---------------|---|
| A | aucune |
| B | lymphocytes T4 issus du patient diabétique |
| C | lymphocytes T4 issus d'un individu non diabétique |

a Traitement reçu par les 3 lots de souris.



c Observation par immunofluorescence des îlots de Langerhans greffés chez les lots A et B. On utilise ici des anticorps rouges dirigés contre l'insuline et des anticorps bleus contre le glucagon.

Évolution de la sensibilité à l'insuline chez les diabétiques de type 2

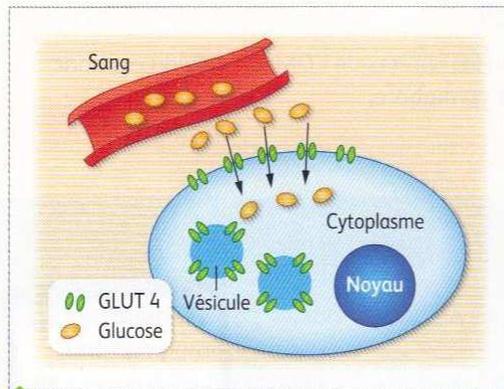
Un groupe d'individus présentant une obésité sévère associée pour la moitié d'entre eux à du diabète de type 2 se font poser un anneau gastrique afin de réduire leur poids. On étudie les effets de la perte de poids sur la régulation de la glycémie de ces patients.

QUESTION

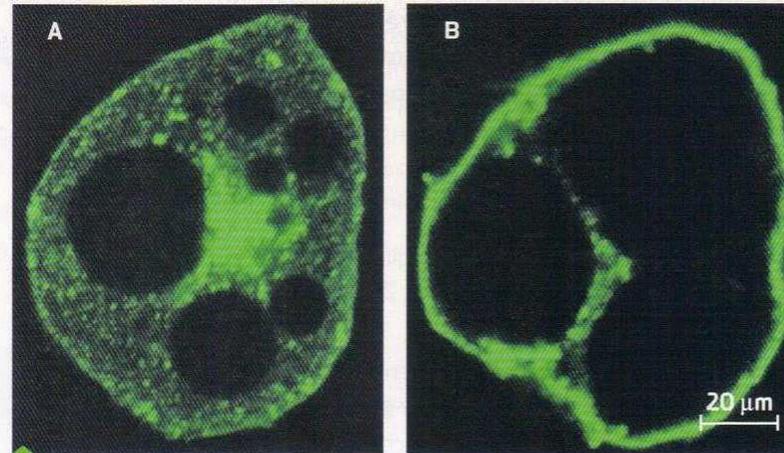
À partir de l'exploitation des documents et de vos connaissances, montrez qu'une perte de poids permet de corriger, au moins partiellement, l'insulinorésistance et ses conséquences chez les individus atteints de diabète de type 2. Proposez un mécanisme expliquant la variation de l'insulinorésistance.

DOCUMENT 1 Le transport du glucose dans les cellules

Le transport du glucose à travers la membrane plasmique des cellules cibles de l'insuline fait intervenir la protéine GLUT4 dont la localisation dans la cellule peut varier.



a Localisation cellulaire des protéines GLUT4.



b Observation en microscopie à fluorescence de cellules cibles de l'insuline en absence (A) ou en présence (B) d'insuline. Des anticorps fluorescents verts dirigés contre les protéines GLUT4 permettent de déterminer leurs localisations.

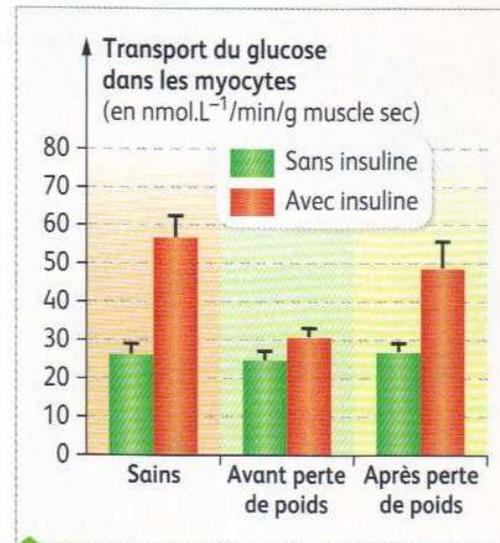
DOCUMENT 2 Effets cliniques de la perte de poids

| | Avant perte de poids | Après perte de poids |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Poids (en kg) | 129,5 +/- 11,5 | 83,4 +/- 8,7 |
| IMC (en kg.m ⁻²) | 45,8 +/- 2,5 | 30,9 +/- 2,1 |
| Glycémie (en g.L ⁻¹) | 1,21 +/- 0,08 | 0,84 +/- 0,03 |
| Insulinémie (en μU/mL) | 26,8 +/- 1,6 | 9,6 +/- 1,4 |

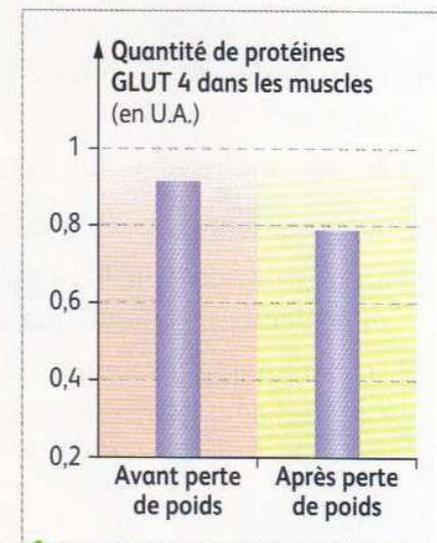
Caractéristiques moyennes des patients inclus dans l'étude.

DOCUMENT 3 Effets de la perte de poids sur le transport du glucose

Des biopsies de muscles sont réalisées pour étudier le transport du glucose et la quantité de protéines GLUT4 dans les muscles.



a Transport du glucose chez les patients et des individus sains.



b Quantité de protéines GLUT4 chez les patients.