

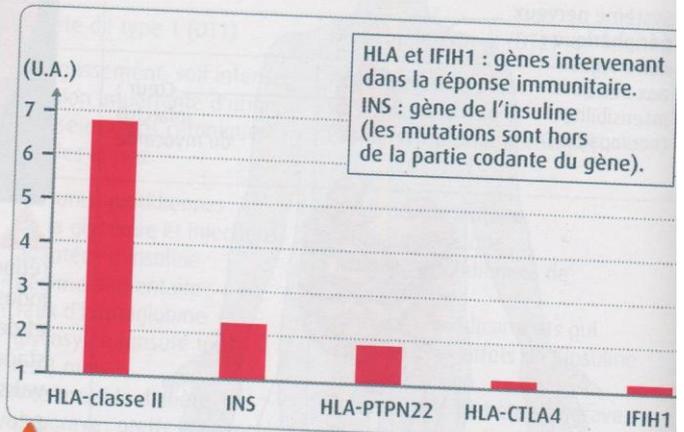
Antécédents familiaux	Risque de développer un DT1 (%)
Une personne atteinte dans la fratrie	6 à 10
Un jumeau vrai atteint	Supérieur à 50
Un des parents diabétiques	3
Pas de diabétique dans la famille	0,5

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 :

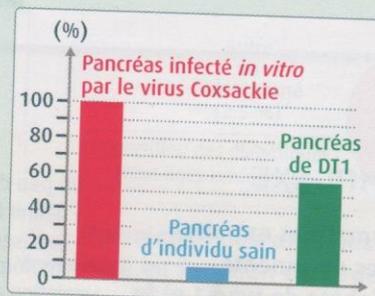
- l'inflammation, associée ou non à des infections. Elle entraînerait une augmentation de la quantité d'anticorps autoréactifs anti-cellules β .
- le mimétisme moléculaire (phénomène mal connu). L'alimentation infantile précoce contenant certaines protéines (lait de vache par exemple) ou certains virus pourraient activer des lymphocytes qui réagiraient également contre des protéines des îlots pancréatiques.
- 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 et des allergies.
- les infections virales (voir doc. 4).
- 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 du soi »).



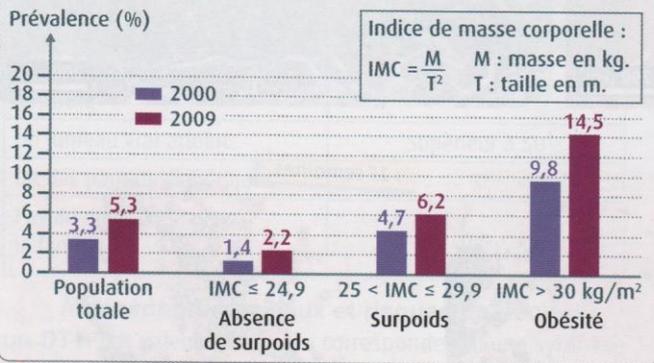
2 Quelques gènes de susceptibilité au DT1. Les études épidémiologiques (voir doc. 4 page 193) ont permis d'identifier une vingtaine de gènes associés au DT1. Le graphique donne, pour 5 de ces gènes, le ratio entre le risque de développer le DT1 si l'on a le génotype le moins protecteur et ce risque si 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.

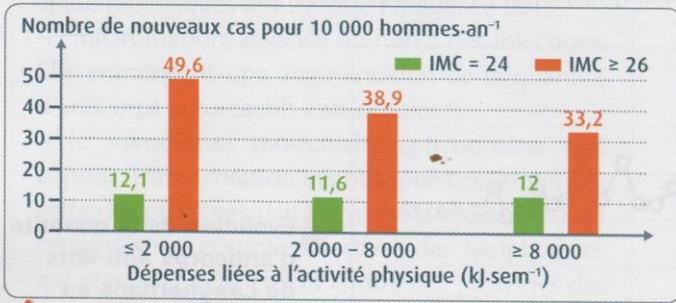


◀ Pourcentage des coupes avec au moins un îlot pancréatique ayant fixé des anticorps anti-vp1 par rapport à l'ensemble des coupes pancréatiques étudiées pour chaque cas.

4 Relation entre diabète de type 1 et infection virale.



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.



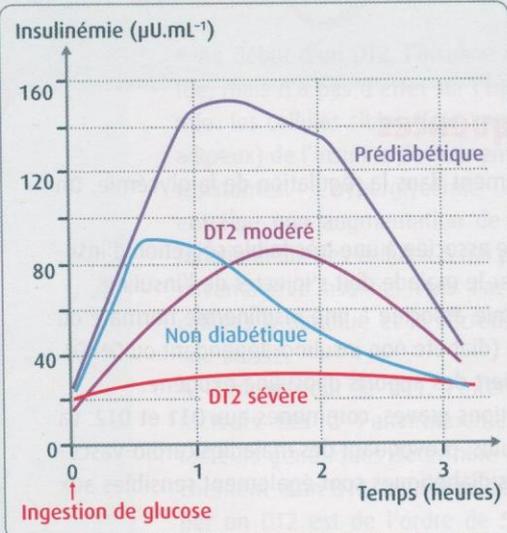
Interview du professeur Philippe Froguel, Institut Pasteur de Lille et Imperial College London.

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

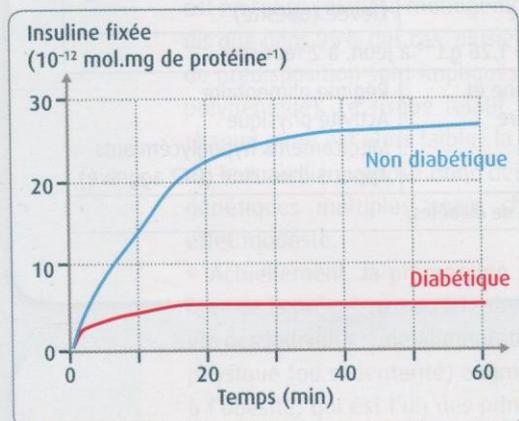
Dans l'approche "gène candidat" on compare la séquence des gènes chez des patients DT2 et non diabétiques pour trouver des mutations dont la présence augmente la survenue d'un DT2 car elles entraînent une modification de la fonction d'un gène important pour maintenir une glycémie normale. À partir des 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

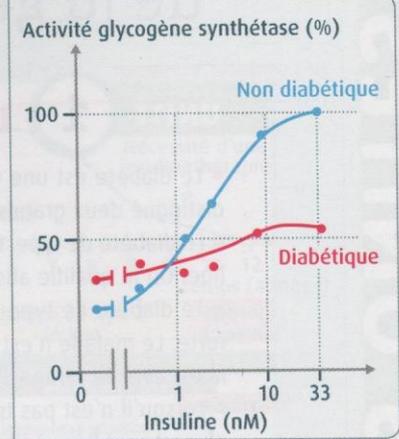
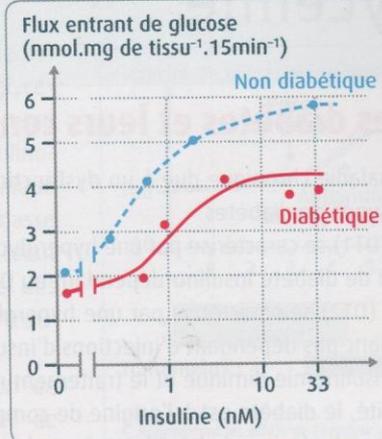
4 Des gènes de prédisposition au diabète de type 2.



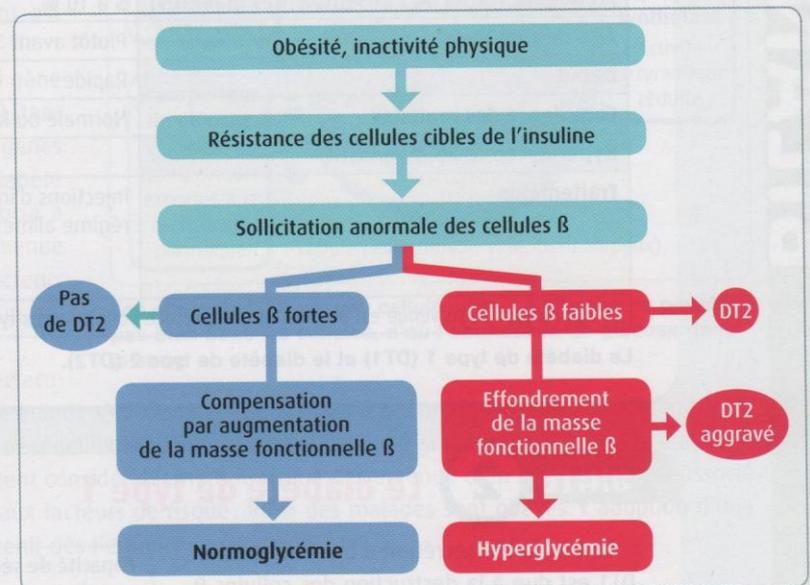
5 Évolution de l'insulinémie à différents stades du diabète de type 2 après un test d'hyperglycémie provoquée (voir p. 188). Un individu prédiabétique a une glycémie à jeun supérieure à $1,1 \text{ g.L}^{-1}$ mais inférieure à $1,26 \text{ g.L}^{-1}$.



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.

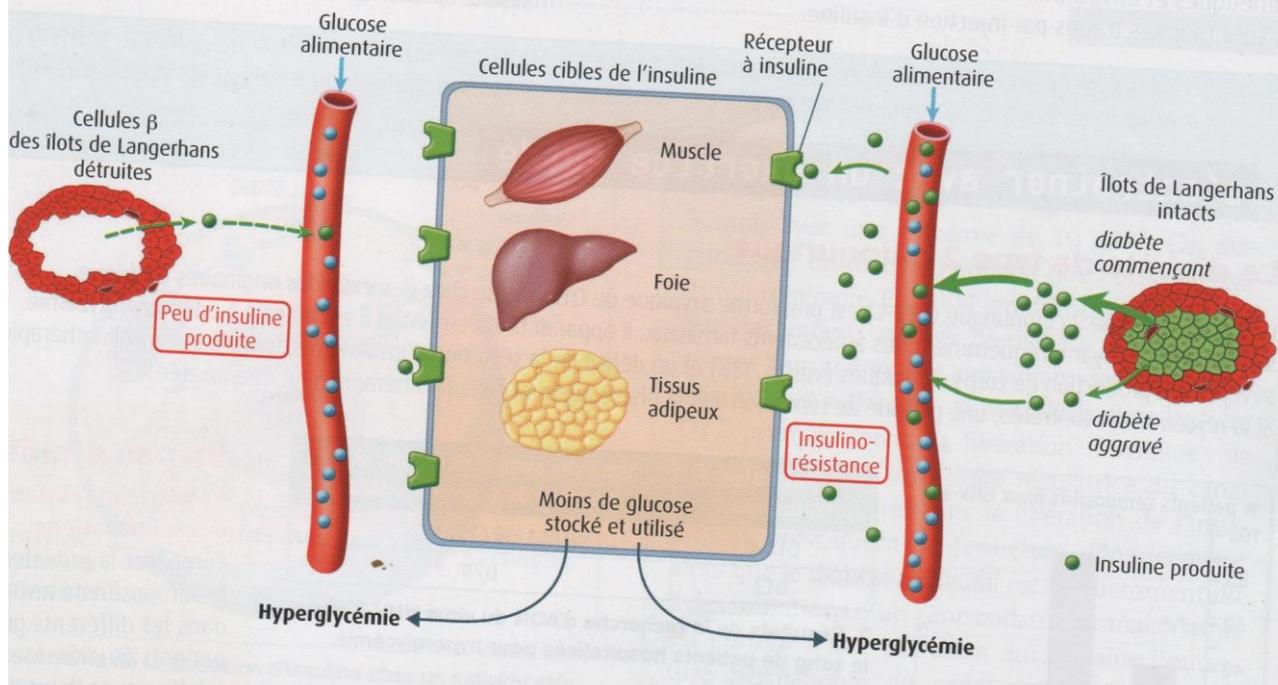


7 Effet de l'insulinémie sur le stockage musculaire de glucose. Sur des cellules musculaires isolées, on a estimé le flux entrant de glucose ainsi que l'activité de la glycogène synthétase. Cette enzyme catalyse la synthèse de glycogène (voir page 175). Elle peut être activée ou inactivée par une modification biochimique réversible.



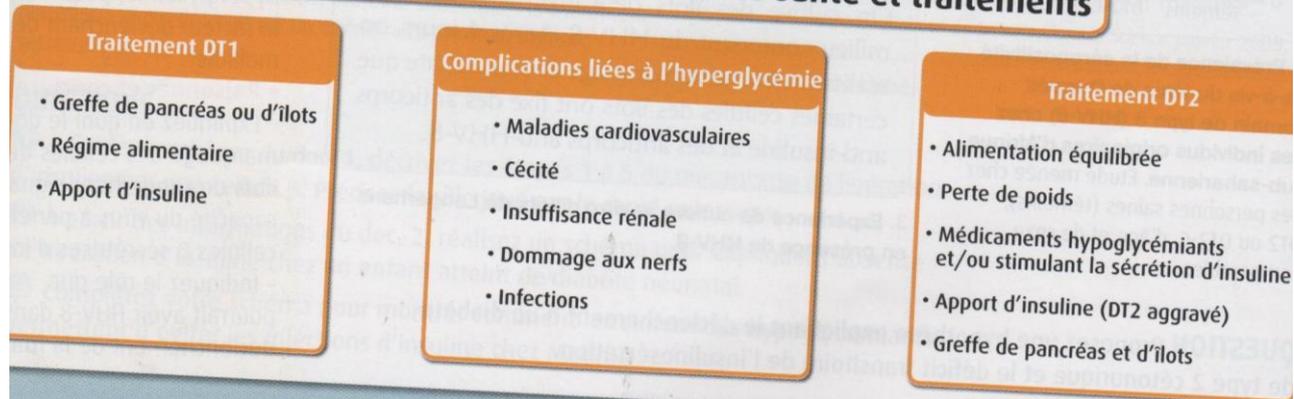
8 Deux types de réponses possibles des cellules β à une sollicitation anormale, suivant les individus. Les cellules β anormalement sollicitées peuvent s'adapter par une augmentation de leur capacité de sécrétion d'insuline. Cette adaptation peut être anatomique (nombre et volume des cellules β) et fonctionnelle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

Causes physiologiques des diabètes



Belin Edition 2012

Conséquences des diabètes sur la santé et traitements



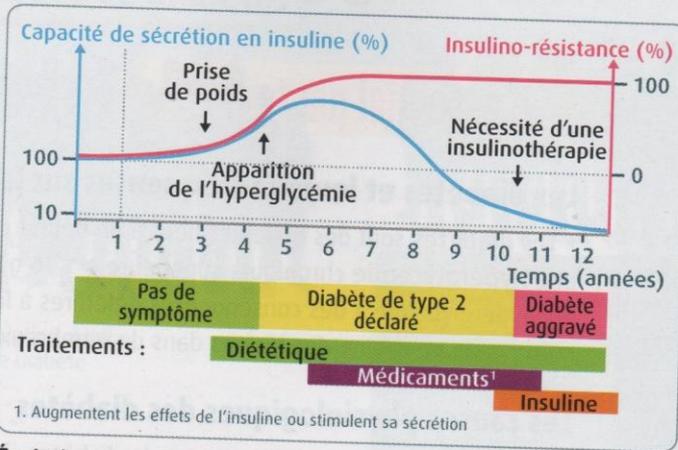
Belin Edition 2012

- Au début d'un DT2, l'insuline est sécrétée, mais n'a pas d'effet sur l'hyperglycémie: les cellules cibles (foie, muscle, tissu adipeux) de l'insuline deviennent insulino-résistantes. L'hyperglycémie chronique entraîne une augmentation de la masse fonctionnelle des cellules β qui produisent davantage d'insuline. Puis l'activité des cellules β diminue et la sécrétion d'insuline baisse.

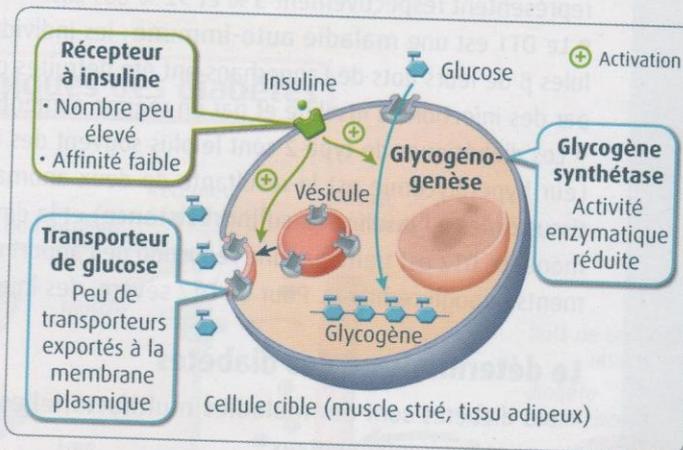
- Comme pour le DT1, l'interaction de facteurs liés à l'environnement et de facteurs génétiques détermine le déclenchement d'un DT2. Le risque de développer un DT2 est de l'ordre de 50% dans une famille comportant des individus malades. Chez les vrais jumeaux, lorsque l'un des deux enfants souffre d'un DT2, le risque pour l'autre d'être atteint est presque de 100%.

- Chez 5% des diabétiques, un seul gène est en cause (diabète monogénique), tandis que dans 95% des cas, plusieurs gènes de prédisposition sont impliqués (diabète polygénique). Le risque relatif associé à chaque gène est alors faible: la survenue de la maladie suppose donc des facteurs génétiques multiples ayant chacun un effet modeste.

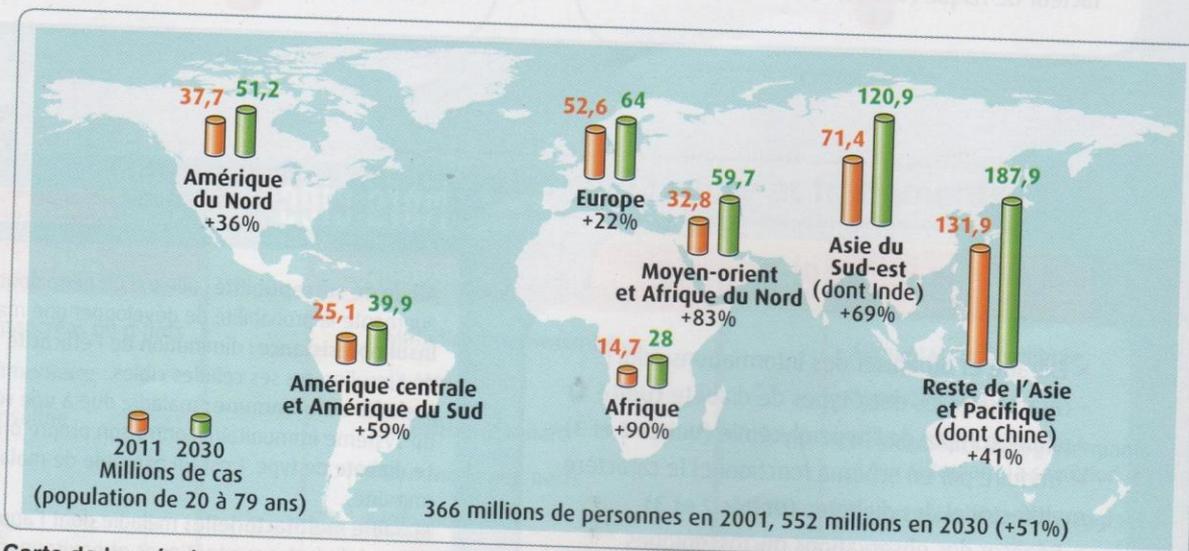
- Actuellement, la progression spectaculaire de la prévalence du DT2 dans le monde s'explique en grande partie par un changement dans le mode de vie des individus: une alimentation déséquilibrée - trop riche en sucre et en graisse - et un manque d'activité physique (ou sédentarité) augmentent considérablement le risque de survenue d'un DT2. Le DT2 est associé à l'obésité, qui est l'un des principaux facteurs de risque: 80% des malades sont obèses. L'adoption d'une meilleure hygiène de vie peut prévenir dès l'enfance la survenue d'un DT2.



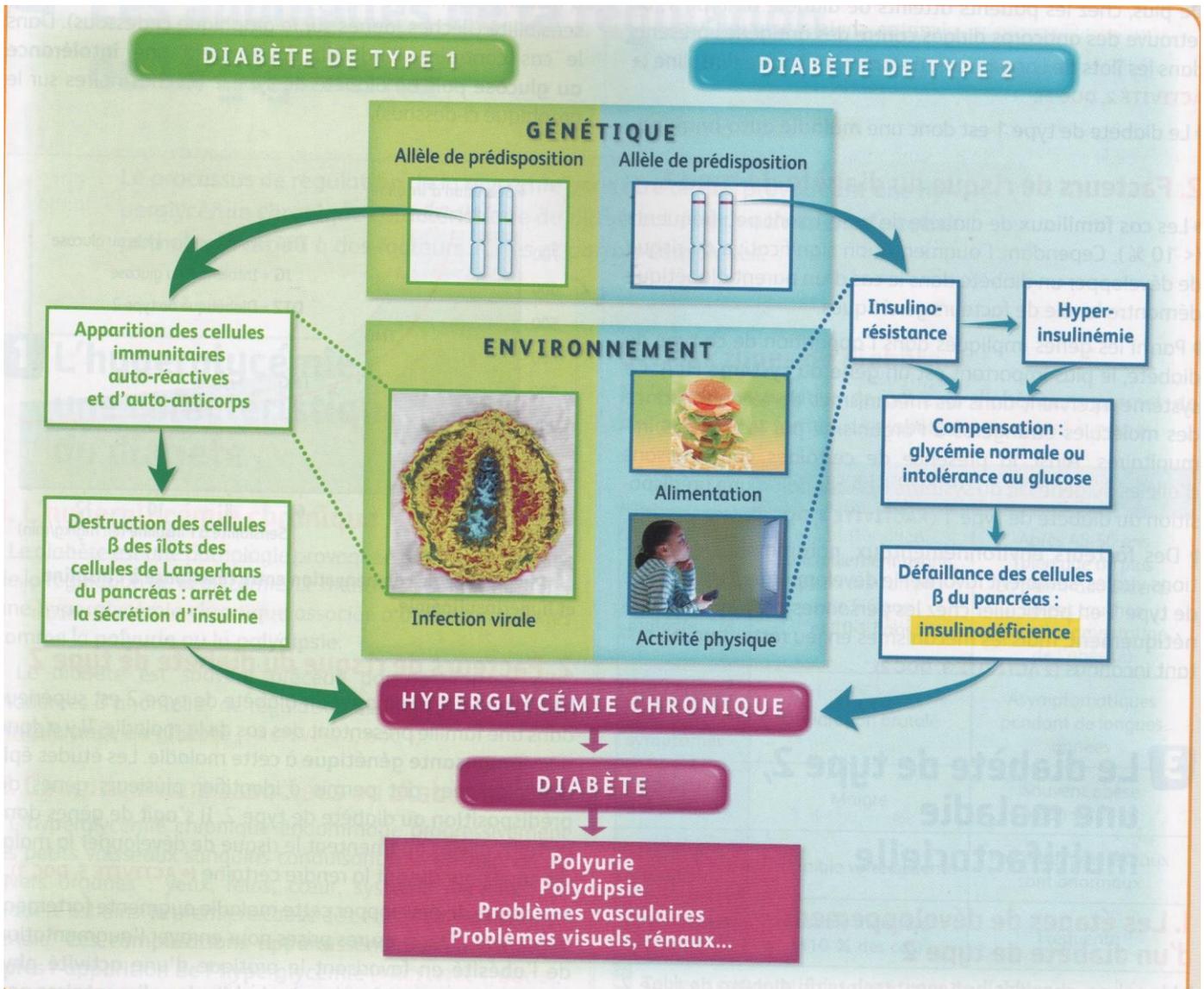
Évolution dans le temps du DT2.



Les effets du DT2 sur une cellule cible. Le glucose ne pénètre pas bien dans les cellules, d'où l'abondance de glucose dans le sang.



Carte de la prévalence des diabètes (DT2 principalement) dans le monde en 2011 et projections pour 2030.



Glucides alimentaires, régulation de la glycémie et diabète

1 Ingestion de glucides alimentaires

Glucides macromoléculaires

Glucides simples

2 Hydrolyse enzymatique dans le tube digestif

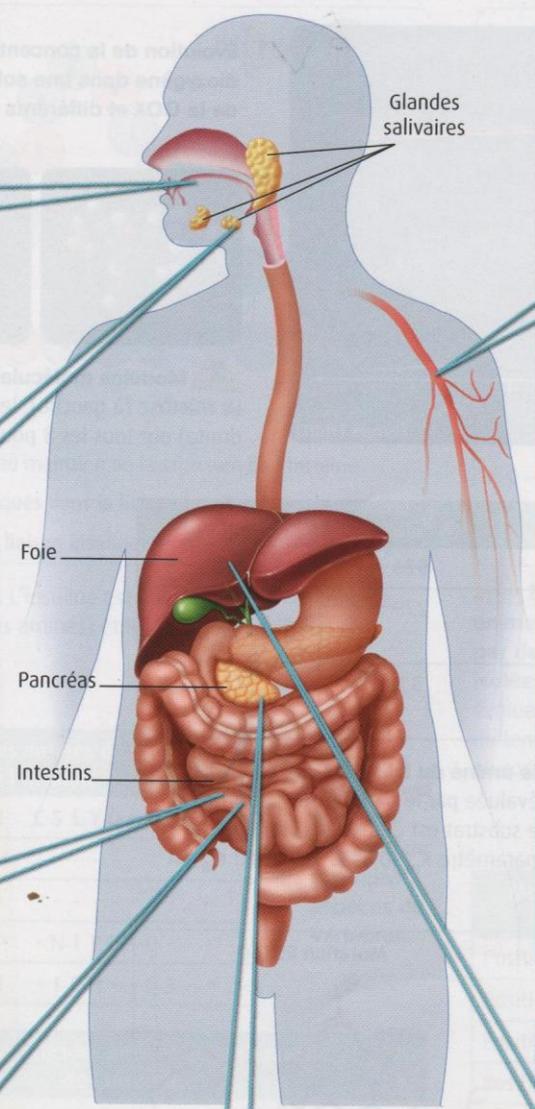
Enzymes spécifiques

Hydrolyse

Nutriments glucidiques

3 Absorption intestinale

Glucides circulants

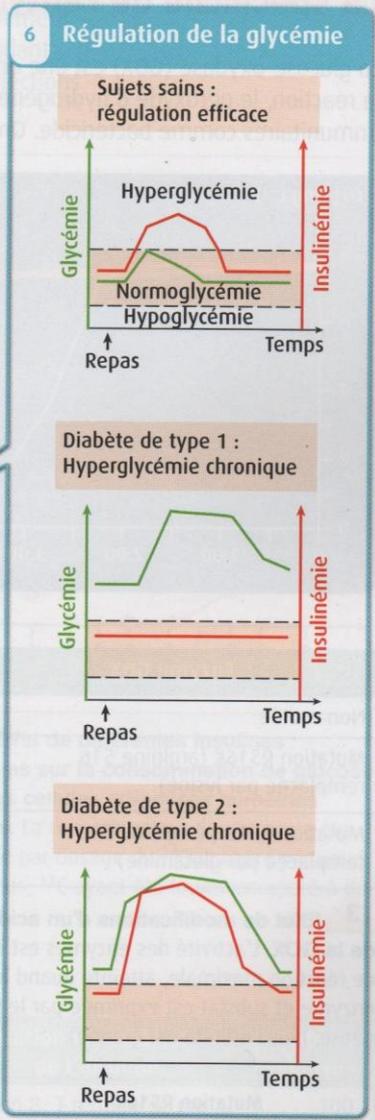


4 Activité endocrine du pancréas (îlots de Langerhans)

Détection de la glycémie

Hyperglycémie → Insuline (+)

Hypoglycémie → Glucagon (+)



5 Stockage et déstockage hépatique

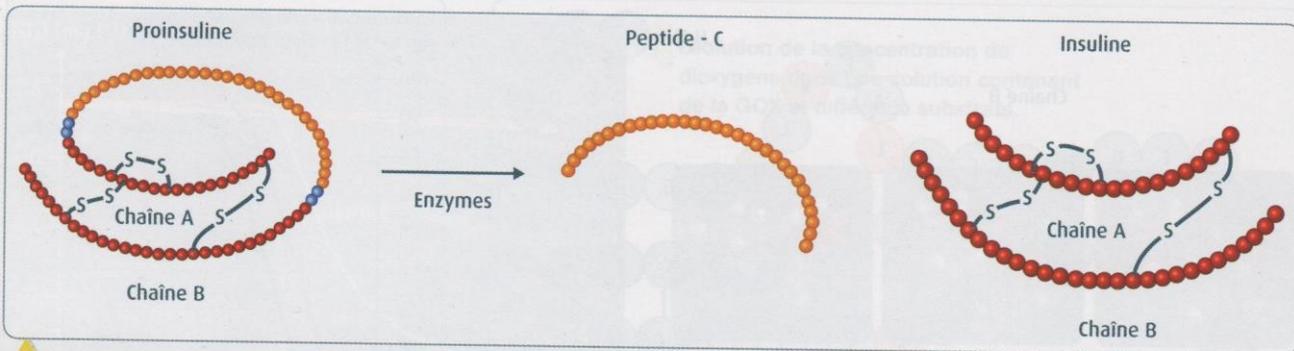
Insuline (+) → Stockage

Glucagon (+) → Déstockage

Cellule hépatique

Diagnostic et suivi des diabètes

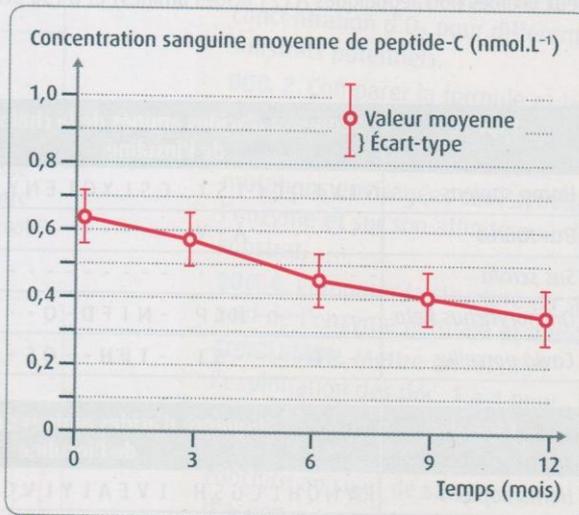
Le terme diabète regroupe une diversité de maladies dont la prise en charge médicale diffère. Il est donc important de pouvoir diagnostiquer le type de diabète dont un individu est atteint, et d'adapter le traitement au stade d'évolution de la maladie. On s'intéresse à un marqueur sanguin utilisé dans ce contexte.



1 La proinsuline, précurseur de l'insuline et du peptide-C. La proinsuline, polypeptide précurseur de l'insuline, est clivée en insuline et en peptide-C par des enzymes lors de la migration des granules de sécrétion vers la membrane plasmique. L'insuline et le peptide-C sont libérés dans la circulation en quantités équimolaires, avec une faible quantité de proinsuline intacte. La demi-vie plasmatique de l'insuline est de 5 minutes environ, tandis que celle du peptide-C est de l'ordre de 15 minutes.

Le dosage du peptide C sanguin permet de quantifier la sécrétion d'insuline par le pancréas. On préfère doser le peptide C plutôt que l'insuline car sa concentration est moins variable dans le temps et la mesure n'est pas perturbée par la présence éventuelle d'anticorps anti-insuline. De plus, chez les diabétiques recevant de l'insuline synthétique, la valeur de l'insulinémie ne permet pas d'évaluer la sécrétion d'insuline par le pancréas car elle reflète à la fois l'insuline injectée et l'insuline sécrétée par le sujet.

2 L'intérêt du peptide C dans le diagnostic et le suivi médical des diabètes.



4 Évolution du taux de peptide C sanguin en début de DT1. Les valeurs sont des moyennes calculées sur 50 individus âgés de 15 à 45 ans, ayant déclaré un DT1 moins de 100 jours avant le début de l'année de suivi.

Patients	Taux de peptide-C dans le sérum sanguin (mg.L ⁻¹)	
	À jeun	À jeun après injection de glucagon
Individus non diabétiques	1 à 5	Taux à jeun multiplié par 2 à 3
DT1	< 1	< 2
DT2 en début d'évolution	Normal à élevé	Normal à élevé
DT2 aggravé	< 1	< 2

3 Valeurs usuelles du taux de peptide-C sanguin chez des individus non diabétiques ou atteints d'un diabète de type 1 (DT1) ou 2 (DT2).

QUESTION À partir des informations extraites des documents 1 à 4, mises en relation avec vos connaissances, montrez comment le dosage du peptide-C peut être un indicateur du type et de l'évolution d'un diabète.