

TD2- Le diabète de type 2, une maladie multifactorielle

A la différence de maladies causées par un seul gène (mucoviscidose, drépanocytose ...), certaines maladies sont qualifiées de multifactorielles car elles sont dues à des interactions entre plusieurs gènes et des facteurs du milieu. Cette situation concerne de nombreuses maladies communes telles que les diabètes de type 1 et 2, les maladies cardiovasculaires, certains cancers fréquents, des maladies neurologiques et psychiatriques, des malformations congénitales, l'asthme et les maladies auto-immunes.

Les diabètes sont des maladies qui se caractérisent par une concentration en glucose trop élevée dans le sang des individus atteints. L'hyperglycémie chronique peut engendrer différents troubles, en particulier au niveau vasculaire pouvant conduire à des complications graves, comme des infarctus du myocarde et des AVC. Le diabète de type 2 touche près de 90 % des diabétiques et environ 3 millions de personnes sont traitées en France pour cette maladie.

Objectif de connaissance: Comprendre les causes, les effets phénotypiques d'une maladie génétique multigénique. Identifier les différents facteurs associés à une maladie multigénique.

Objectifs de savoir faire: Analyse de documents, analyser, raisonner, conclure.



Documents de référence

Doc1. Diabète de type 2 et liens de parenté

Situations	Population générale (France)	Vrai jumeau diabétique	Faux jumeau diabétique	Père et mère diabétiques de type 2	Père ou mère diabétique
% de personnes atteintes du diabète de type 2	4 %	80 à 90 %	40 à 50%	50 %	30 %

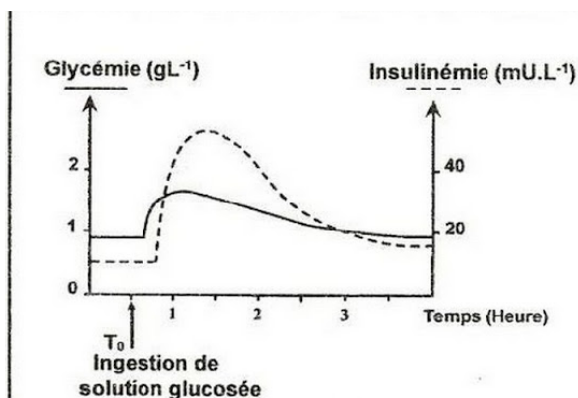
Doc. 2 Diabète de type 2 et gènes de prédisposition

Des études de 2017 ont permis d'identifier une centaine de gènes dont certains allèles sont associés à un risque relatif* supérieur à 1 de développer la maladie. Ils sont donc qualifiés de gènes de prédisposition au diabète. Le risque lié à un allèle pris individuellement est très faible. Une des études suggère l'implication de quatre gènes susceptibles d'expliquer jusqu'à 70 % de l'hérédité du diabète de type 2 ; ce sont les gènes TCF7L2, HHEX, EXT2 et SLC30A8. TCF7L2 et HHEX sont des gènes qui régulent les activités d'autres gènes impliqués dans l'activité du pancréas. Le gène EXT2, joue un rôle dans le développement foetal ainsi que dans le développement du pancréas. Le gène SLC30A8 est responsable de la synthèse d'une protéine impliquée dans la fixation de l'insuline dans le pancréas.

(d'après : Les innovations thérapeutiques dans la prise en charge du diabète – Marine Leick, 2017)

Risque relatif : en considérant les données du tableau 1, le risque relatif d'être diabétique est de $30/4=7,5$ si un des parents est diabétique, et de $50/4=12,5$ si les deux parents le sont.

Doc.3. Régulation de la glycémie et diabète de type 2



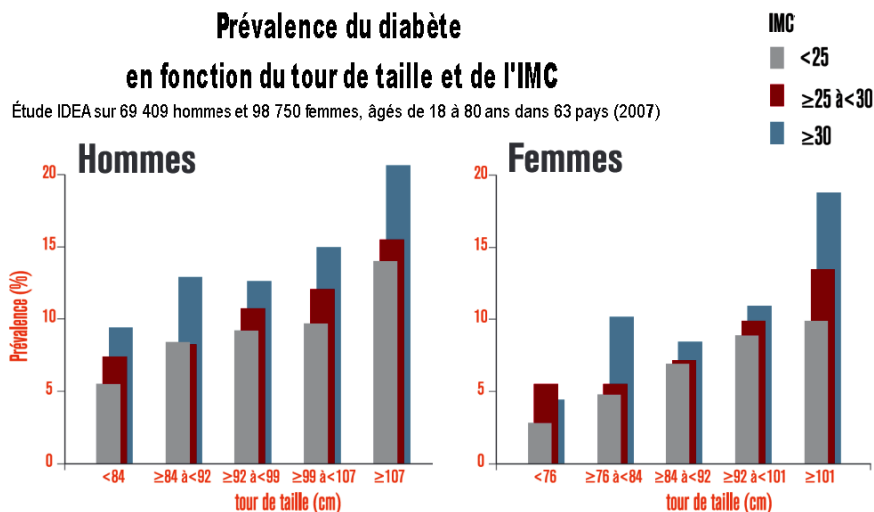
Dans les conditions normales, la teneur en glucose dans le sang ou glycémie, est régulée grâce à l'insuline, hormone sécrétée par le pancréas. Cette hormone provoque l'absorption du glucose dans différentes cellules, en particulier les cellules du foie et des muscles, ce qui provoque une diminution du taux de sucre dans le sang. Après l'ingestion de glucose (à T_0), la sécrétion d'insuline augmente, provoquant la diminution de la glycémie.

Les individus souffrant d'un diabète de type 2 présentent une insulino-résistance : ses cellules sont insensibles à l'insuline ce qui empêche la régulation de la glycémie, même si la sécrétion d'insuline est élevée.

Doc4. Fréquence du diabète et caractéristiques physiques

Le document ci-dessous indique la prévalence du diabète en fonction du tour de taille et de l'IMC des individus, hommes ou femmes.

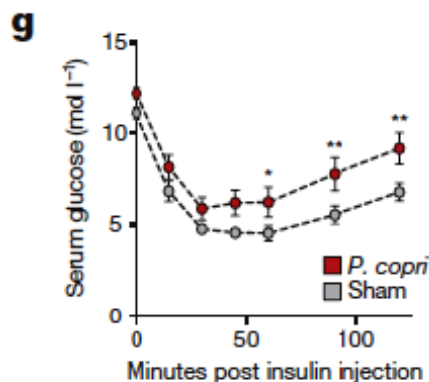
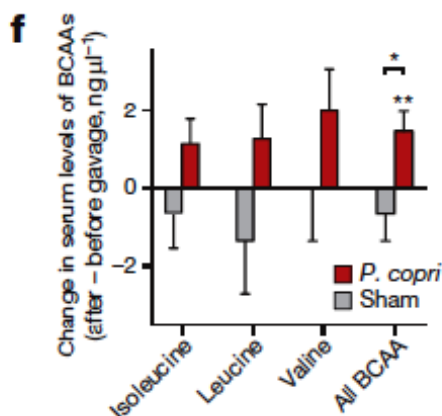
- la **prévalence** correspond au % d'individus malades, au sein d'une population donnée, à un moment donné.
- l'IMC ou indice de masse corporelle est le rapport entre la masse d'un individu (en kg) et sa taille au carré (en m²).



(d'après : www.inserm.fr -Rapport d'activité INSERM 2007, p. 32)

Doc.5. Diabète de type 2, insuline et microbiote

Différentes équipes de recherches se sont intéressées à trois acides aminés (valine, leucine et isoleucine) regroupés sous le terme de BCAA. Ils ont ainsi montré que les personnes diabétiques possédaient des taux élevés de BCAA et que ces molécules entraînaient une résistance à l'insuline. Les chercheurs ont ensuite réalisé des travaux pour vérifier si ces BCAA pouvaient être liés aux bactéries appartenant au microbiote intestinal des individus (microbiote : ensemble des micro-organismes vivant naturellement dans un être vivant). Pour cela, ils ont alimenté des souris soit avec une solution contenant des bactéries de l'espèce *Prevotella copri*, soit avec un solution placebo (donc sans bactéries). Ils ont alors mesuré l'évolution du taux des acides aminés BCAA (figure 1) et l'évolution de la glycémie (figure 2) chez les souris, après une injection d'insuline.





Les facteurs liés au diabète de type 2

Activité 1: Déterminez les différents facteurs favorisant l'apparition de cette maladie