

## DM « Glycémie et diabète »

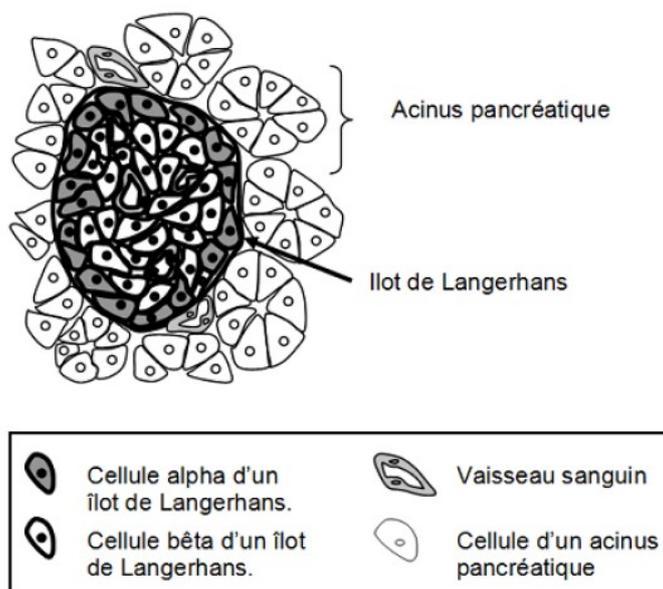
Le traitement actuel pour les patients atteints du diabète de type 1 est l'insulinothérapie. Cependant, cette thérapie contraignante n'empêche pas les complications de la maladie. Une alternative judicieuse consiste à greffer des îlots de Langerhans en remplaçant la seule partie atteinte du pancréas. Cependant cette approche est encore limitée par les difficultés d'isolement de ces îlots et, par la nécessité d'un traitement immunosuppresseur (= supprimant les défenses immunitaires).

La découverte d'une nouvelle catégorie de lymphocytes : les lymphocytes T régulateurs jouant un rôle majeur dans la prévention des maladies auto-immunes, a ouvert un nouveau champ de perspectives de traitement (voir document de référence).

*Après avoir identifié une des causes du diabète de type 1, justifiez l'intérêt d'utiliser les lymphocytes T régulateurs en traitement chez un individu pré-diabétique.*

**Document 1 : 1a) Schéma d'une portion de pancréas en coupe et 1b) moyennes de mesures de la masse du pancréas et de certaines de ses cellules, pratiquées lors d'autopsies chez des individus sains et des individus diabétiques de type 1**

1a



1b

Mesures	Phénotype	Individu sain	Individu diabétique de type 1
Masse totale du pancréas (g)		82	40
Masse des îlots de Langerhans (mg)		1400	415
Masse des cellules alpha-pancréatiques (mg)		220	150
Masse des cellules bêta-pancréatiques (mg)		850	0

**Document 2 : Survenue du diabète chez des souris NOD ayant reçu à l'âge de 4 semaines une injection de :**

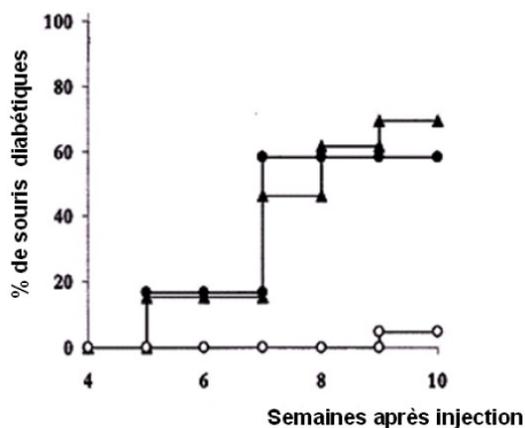
**(▲) solution saline sans effet attendu (témoin négatif)**

**(●) Lymphocytes T non régulateurs**

**(○) Lymphocytes T régulateurs**

Les souris NOD (*Non-Obese Diabetic*) représentent un modèle d'étude du diabète de type 1. Elles développent une insulite (inflammation des îlots pancréatiques) à l'âge de trois semaines mais le diabète n'apparaît chez elles que 10 semaines après.

Il a été montré que les Lymphocytes T CD8 cytotoxiques sont responsables de la destruction des cellules du pancréas



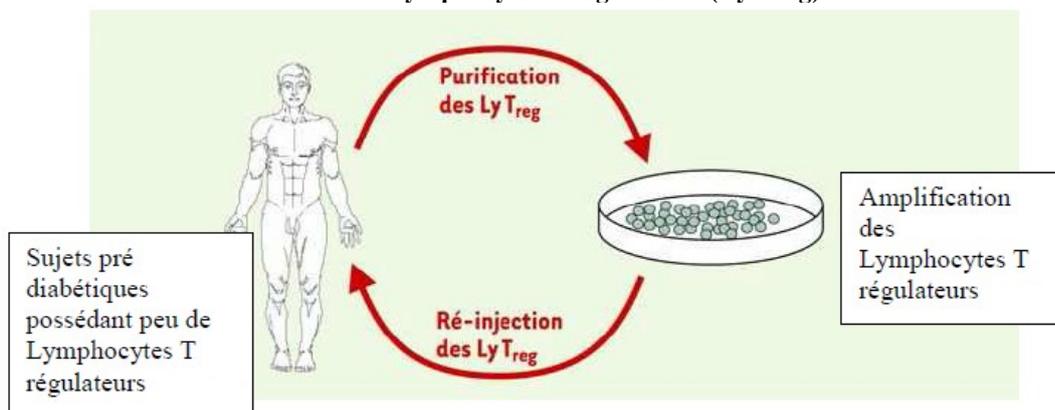
D'après *Immunity*, 1 April 2000, Pages 431–440

**Document 3 : Marquage dans le pancréas des lymphocytes TCD8 cytotoxiques chez des souris NOD ayant reçu ou non une injection de lymphocytes T régulateurs à l'âge de 4 semaines**

Protocole	Souris NOD	
	Sans injection de LT régulateurs	Avec injection de LT régulateurs
Marquage		
Lymphocytes TCD8 cytotoxiques	<p>3a</p>	<p>3b</p>

D'après *Immunity*, 1 October 1999, Pages 463–472

**Document de référence : Perspective de thérapie cellulaire du diabète de type 1 par transfert de lymphocytes T régulateurs (Ly T<sub>reg</sub>)**



D'après *M/S* Volume 18, numéro 11, novembre 2002, p. 1066-1068

## Correction.

On recherche une des causes du DT1 et à justifier l'intérêt d'utiliser des LT régulateurs en traitement chez un individu pré-diabétique.

**Le document 1a**, qui représente une portion de pancréas en coupe montre la présence d'acini pancréatiques (permettant la synthèse des enzymes digestives pancréatiques = pancréas exocrine) entourant un îlot de Langerhans (permettant la synthèse d'hormone = pancréas endocrine) constitué de cellules alpha et bêta. Les cellules alpha synthétisent le glucagon (hormone hyperglycémiant), alors que les bêta synthétisent l'insuline (hormone hypoglycémiant).

**Le document 1b** présente des moyennes de mesures de la masse du pancréas ainsi que plus spécifiquement des îlots de Langerhans, puis des cellules alpha et bêta des îlots, à la fois chez un individu sain et un individu diabétique de type 1.

On remarque un pancréas deux fois moins lourd chez le DT1, une masse des îlots plus de trois fois moindre, avec dans le détail une masse de cellules alpha un peu moindre, mais surtout aucune cellule bêta (masse nulle). Ainsi, ce sont surtout les cellules bêta qui disparaissent chez les DT1, provoquant une moindre masse des îlots et donc du pancréas (la fonction exocrine n'est pas réellement affectée). Comme ces cellules produisent de l'insuline, la production de cette hormone devient nulle, et la régulation de la glycémie devient défaillante : le sujet est alors en hyperglycémie chronique (supérieure à  $1,26 \text{ g.L}^{-1}$  à jeun).

**Le document 2** exploite un modèle animal : les souris NOD. Ce sont des modèles d'étude du DT1. Comme signalé, elles développent une insulite à l'âge de trois semaines, mais le DT1 n'apparaît que 10 semaines après.

On nous indique également, que ce sont les LTc qui sont responsables de la lyse des cellules bêta évoquée précédemment.

On teste triplement ces souris : un témoin « placebo », en présence de LT non régulateurs, et en présence de LT régulateurs.

Les résultats montrent que

- pour les souris témoin négatif, le % de souris diabétiques augmente progressivement avec le temps (passant de 0 à 5 semaines à 70% à 10 semaines).
- Pour les souris traitées avec des LT non régulateurs, l'évolution est quasi-similaire. Ces LT n'ont donc aucune action.
- Pour les souris traitées avec des LT régulateurs, le % de souris diabétiques évolue très peu avec le temps, n'atteignant que 5 à 10 % à 10 semaines. Ces LT semblent donc empêcher le développement du DT1.

**Le document 3** montre la présence des LTc chez les souris Nod traitées ou non par les LT régulateurs à l'âge de 4 semaines.

- Sans LT régulateurs, on constate la présence de nombreux LTc détruisant les cellules bêta.
- Avec LT régulateurs, on remarque l'absence de LTc.

Il semblerait donc que les LT régulateurs empêchent la reconnaissance des cellules bêta par les LTc, ou bien encore détruiraient les LTc, ou bien encore les inactiveraient... ? On ne peut trancher ici, mais uniquement émettre des hypothèses. Ces LT régulateurs sont visiblement en trop faible quantité chez les sujets pré-diabétiques (vu ce qui est indiqué dans le document de référence : on pourrait alors envisager une thérapie cellulaire permettant la multiplication de ces LT in vitro après prélèvement chez le patient, puis de les réinjecter en plus grande quantité par la suite).

### Conclusion.

Le DT1 est dû à un manque d'insuline, hormone hypoglycémiant de l'organisme, suite à une destruction des cellules bêta par les LTc (maladie auto-immune) : la glycémie devient alors chroniquement supérieure à  $1,26 \text{ g.L}^{-1}$  à jeun.

Cette destruction semble empêchée en utilisant des LT régulateurs, visiblement produits en nombre très insuffisant chez les patients DT1. On ne connaît malheureusement pas le mode d'action précis de ces LT (voir ci-dessous).

Qualité de la démarche	Éléments scientifiques tirés des documents et issus des connaissances	
Démarche cohérente qui permet de répondre à la problématique	Suffisants dans les deux domaines.	5
	Suffisants pour un domaine et moyen pour l'autre <b>ou</b> moyen dans les deux.	4
Démarche maladroite et réponse partielle à la problématique	Suffisants pour un domaine et moyen pour l'autre <b>ou</b> moyen dans les deux.	3
	Moyen dans l'un des domaines et insuffisant dans l'autre.	2
Aucune démarche ou démarche incohérente	Insuffisant dans les deux domaines.	1
	Rien	0

Note complémentaire d'après

[http://www.endocrinologie-paris6.com/507\\_p\\_32660/lymphocytes-t-regulateurs-biologie-et-interet-therapeutique.html](http://www.endocrinologie-paris6.com/507_p_32660/lymphocytes-t-regulateurs-biologie-et-interet-therapeutique.html)

*Les lymphocytes T régulateurs forment une sous population de lymphocytes T CD4 qui semble favoriser la tolérance immunitaire. Ils ont d'abord été identifiés chez la souris. En effet, chez les souris déplétées de ce sous type de lymphocyte, on observe un syndrome auto-immun sévère. La réinjection des lymphocytes permet la guérison du modèle animal.*

*Les caractéristiques biochimiques de ces lymphocytes sont la forte expression de l'interleukine 2, de son récepteur et d'un facteur de transcription identifié sous le nom de FoxP3+.*

*Chez l'homme, des recherches en 2002 ont permis de mettre en évidence une sous population lymphocytaire CD4 très semblable avec cette même forte expression de l'interleukine 2 et de FoxP3+ qu'on a donc appelé lymphocytes T régulateurs. Ils agissent en inhibant les lymphocytes T effecteurs qui, eux, stimulent la réponse auto-immune. C'est l'équilibre entre ces deux sous-groupes qui permet une réponse immunitaire régulée.*

*Le déséquilibre dans le sens d'une augmentation des lymphocytes effecteurs et/ou d'une diminution des régulateurs favoriserait le développement de maladies auto-immunes et inversement, le déséquilibre dans le sens d'une diminution des lymphocytes effecteurs et/ou d'une augmentation des régulateurs favoriserait le développement de cellules tumorales et augmenterait le risque de cancer.*