

UE8-Diabétologie, Cours 2
Pr Jean-Pierre Riveline
Vendredi 25 Novembre, 13h30-15h30
Ronéotypeuse : Alexandra Guigui
Ronéolecteur : Armand Joubert

Cours n°2 : Sémiologie des diabètes de type 1 et 2 et MODY

Le professeur a insisté sur les éléments que l'on devait absolument savoir (encadrés avec étoile), ceux qu'on devait aussi connaître (en gras). Les éléments de culture générale sont en italique ou pas en gras, ils ne sont pas à connaître par cœur.

J'ai mis les cas cliniques, ils ne servent vraiment que d'exemples pour illustrer, donc pas à retenir du tout

Le professeur a accepté de relire la ronéo, je vous ferai part des éventuels erratas dès que possible

SOMMAIRE

I. Introduction

- 1) Définition du diabète
- 2) Epidémiologie
- 3) Les complications du diabète
- 4) Les symptômes d'hyperglycémies

II. Classification

- 1) Diabète de type 1
- 2) Diabète de type 2
- 3) Autres

III. Le diabète de type 1

- 1) Physiopathologie
 - a. Description du pancréas
 - b. Processus physiologiques et cliniques
 - c. Les différents stades de développement
 - d. Rôle des anticorps et des lymphocytes
 - e. Susceptibilité génétique
- 2) Epidémiologie
- 3) Traitement

IV. Les diabètes MODY

- 1) Généralités
- 2) Le MODY 2
 - a. Mécanisme
 - b. Le diagnostic
- 3) Le MODY 3

V. Les diabètes mitochondriaux

VI. Le diabète de type 2

- 1) Caractéristiques
- 2) Les facteurs de risques
- 3) La génétique
- 4) Révélation du type 2
- 5) Traitements

VII. Les éléments clé du diagnostic

- 1) Chez l'enfant
- 2) Chez l'adulte
- 3) Pourquoi typer les diabètes ?

VIII. Le diabète gestationnel

I. Introduction

La glycémie normale est de 1g/L.

Cas clinique : femme de 35 ans consulte pour une hyperglycémie à 2,56 g/L à la médecine du travail, quel est le diagnostic ?

- Diabète de type 2
- Diabète de type 1
- MODY
- Diabète mitochondrial
- Diabète secondaire à un cancer du pancréas ou endocrinopathie

Elle peut avoir 15 maladies différentes qui n'ont rien à voir les unes avec les autres

Le rôle du clinicien : décider si oui ou non la patiente a un diabète et déterminer son étiologie, qui est essentiel pour la prise en charge, car ce sont des pathologies traitables, réversibles qui peuvent disparaître avec un traitement adapté

1) Définition du diabète :

Pour la petite histoire :

On retrouve des traces dans l'Antiquité égyptienne (« dia » : à travers, « bête » : passer), les cliniciens voyaient leurs patients boire et uriner beaucoup, ils goutaient donc les urines, 2 catégories de maladies ont émergé :

- Si les urines étaient sucrées : diabète sucré
- Si les urines étaient sans goût : diabète insipide (glycémie NORMALE) : maladie liée à l'hormone qui régule l'eau libre du corps : ADH (soit de l'organe qui synthétise l'ADH : hypothalamus, soit du tissu-cible : tube collecteur du rein). L'urine est complètement diluée (non traitée dans le cours)

Historique

1889 : Mehring et Minkowski induisent un diabète chez des chiens en réséquant le pancréas

1921 : Banting et Best isolent l'insuline (prix Nobel).

Définition du diabète (*à absolument savoir*)

- **Glycémie à jeun \geq à 1,26 g/l (7 mmol/L) à 2 reprises.**

L'ADA (association américaine du diabète) a défini le seuil de 1,26 car c'est à partir de ce seuil que les complications apparaissent, dont surtout une : la rétinopathie diabétique (1^{ère} cause de cécité en France, irréversible)

OU

- **Symptômes d'hyperglycémie + glycémie casuelle \geq 2 g/l (11 mmol/l)**

Les symptômes d'hyperglycémie : polyurie et polydipsie (on urine bcp et on boit bcp)

OU

- **Glycémie 2 h (HGPO) \geq 2 g/l (11 mmol/l)**

Technique standardisée mondiale, on fait ingérer 75g de glucose pur et on mesure la glycémie 2 heures après et quand celle-ci est \geq 2 g/L on est diabétique

- **L'état pré-diabétique, défini par l'hyperglycémie modérée à jeun, comprise entre 1,1g/L et 1,26g/L**

(aux USA le seuil est à 1g/L, ils ont raison, mais en France la prise en charge est trop coûteuse donc on a mis le seuil à 1,1 g/L, le pré-diabétique nécessite une prise en charge)

2) Épidémiologie :

En France, **4%** de la population est diabétique. C'est une maladie **silencieuse** donc il existe une catégorie de diabétiques qui s'ignorent (700 000 personnes) qui le sauront une fois qu'ils auront fait un infarctus du myocarde (IDM) ou que la cécité sera déjà apparue. Le diabète connaît une forte progression et on remarque des disparités géographiques.

C'est une maladie **épidémique**, dont la prévalence ne cesse d'augmenter. Les prévisions sont pessimistes : 11% de la population sera diabétique en 2030, ce qui est un drame car le diabète engendre des **complications importantes**. Chez les diabétiques, la 1^{ère} cause de mort sont les maladies cardiovasculaires, et la 2^{ème} sont les cancers.

3) Les complications du diabète :

L'hyperglycémie chronique entraîne de manière lente, progressive et silencieuse des complications, que l'on peut classer en atteintes des toutes petites artères de l'organisme, c'est la **microangiopathie** ou atteintes des grosses artères de l'organisme, la **macroangiopathie**. **La plaque d'athérome atteint l'intima de l'artère, les facteurs de risque vasculaires qui déclenchent l'athérome sont : l'HTA, les dyslipidémies, le tabac, le diabète.** Les risques sont synergiques.

Microangiopathie	Macroangiopathie
<ul style="list-style-type: none">- Rétinopathie diabétique (1^{ère} cause de cécité en France), irréversible- Néphropathie diabétique (glomérule atteint) (1^{ère} cause d'insuffisance rénale terminale) → <i>patients en hémodialyse : drame pour leur qualité de vie, 3 à 4 séances de 4 heures par semaine</i>- Neuropathie diabétique : atteinte des longues fibres nerveuses, donne des insensibilités au niveau des pieds, lésions au niveau d'un tissu insensible et non vascularisé donc la moindre plaie se creuse : le mal perforant plantaire. Quand le patient consulte il a déjà une ostéite, inflammation du foyer profond, peut donner lieu à une amputation	<ul style="list-style-type: none">- AVC : atteintes des artères cérébrales- Maladies cardiovasculaires : atteintes des coronaires- Artériopathie des membres inférieurs, donne lieu à des amputations

L'IDM chez le diabétique est silencieux, ce qui est grave car il altère sa fonction cardiaque de manière inconsciente.

4) Les symptômes d'hyperglycémies :

Les symptômes d'hyperglycémies ($\geq 2,5$ g/L)

- **Polyurie** : tout le glc filtré par le glomérule ne pouvant pas être réabsorbé par le tubule car le **seuil rénal de glc du rein** (tube contourné proximal) a été dépassé. Le seuil est à **1,8 g/L**, c'est **la glycémie à partir de laquelle apparaît du glc dans les urines** → conséquence est la diurèse osmotique (un entraînement d'eau par fuite du glc)
- **Polydipsie** : déficit hydrique donc pour compenser la perte urinaire d'eau, on boit, la soif est le mécanisme de régulation.

Le problème chez les ados c'est qu'ils boivent du coca sucré quand ils ont soif, donc ça aggrave le problème +++ c'est un cercle vicieux

- **Déshydratation** : si la polydipsie ne compense pas la polyurie

- **Maigrissement** : car on perd des calories par les urines mais aussi car il y a moins de captation du glc dans les tissus-cibles donc l'organisme va mobiliser ses autres sources d'énergie, le muscle est une source d'aa pour la NGG.
- **Asthénie** : l'insuline est une hormone anabolisante donc c'est normal qu'en cas de carence, l'individu soit fatigué.
- **Polyphagie**

(moyen mnémotechnique du prof : PAPAP)

- Autres : troubles visuels, infections (phimosi s : infection du sillon balano-préputial (entre le gland et le prépuce), panaris fréquents...)

Ces symptômes ne sont visibles qu'à partir de 1,8 g/L donc tous ceux qui sont entre 1,26 et 1,8 ne ressentent rien et le plus souvent la découverte du diabète est fortuite, elle doit se dépister.

On dépiste le diabète chez les personnes à risques :

- Ceux avec des **ATCD familiaux** (surtout pour le type 2 : 40% de risque si un parent atteint, 98-100% si c'est son jumeau monozygote (*oui, oui, oui, c'est bien le type 2 qui est à caractère familial, bcp plus que le 1 !!!*))
- **Surpoids, obésité**
- **Sédentarité**
- Les femmes qui ont fait un **diabète gestationnel** car après 40 ans elles ont un risque d'avoir un diabète

II. Classification

1) Diabète de type 1 :

Ce n'est pas le diabète le plus fréquent, il apparaît brutalement chez des jeunes minces. Il y a deux types :

- o Type 1a : destruction des cellules β uniquement, par un **processus auto-immun à immunité cellulaire** (par les lymphocytes)
- o Type 1b qui est **idiopathique** car tous les marqueurs auto-immuns sont négatifs.

2) Diabète de type 2 :

Il n'a rien à voir avec le type 1, il apparaît plutôt vers 50 ans chez un individu en surpoids et sédentaire. Il y a deux anomalies : un **défaut de l'insulinosécrétion** associé à une **insulinorésistance des tissus-cibles** :

MUSCLE	FOIE	ADIPOCYTES
<ul style="list-style-type: none"> - GLUT4 - Réserve le glc en glycogène 	<ul style="list-style-type: none"> - réserve sous forme de glycogène - inhibe la NGG (substrats : alanine, glycérol, acide lactique) - inhibe la glycogénolyse 	Stockage, lipogenèse (synthèse de TG à partir du glc)

L'obésité abdominale favorise l'insulinorésistance à cause de la graisse viscérale qui sécrètent des hormones qui gênent la sécrétion d'insuline. L'accumulation du gras dans les cellules musculaires et hépatiques gêne le fonctionnement de l'insuline, on parle de **lipotoxicité**.

Les types 1 et 2 rassemblent 97% des diabétiques.

3) Autres

Maladies génétiques de la fonction β	une mutation donne une maladie, différent du type 1 et 2 où ce sont des haplotypes
Maladies pancréatiques Alcool, cancer	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pancréatite aiguë, chronique, calcifiante ou non ○ Pancréatite fibro-calculuse de malnutrition ○ Cancer du pancréas exocrine ○ Mucoviscidose (mutation CFPR : canal chlore qui déclenche 2 anomalies : 1 pulmonaire et 1 pancréatique)
Diabète secondaire à une endocrinopathie	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hypercorticisme : syndrome de Cushing ○ Acromégalie : surproduction de l'hormone de croissance ○ Hémochromatose
Médicaments iatrogènes	<ul style="list-style-type: none"> ○ Corticothérapie ○ Glucocorticoïde ○ Analogues nucléosidiques antirétroviraux et antiprotéases (HIV)
Défauts génétiques de l'insulinosensibilité (RARE) (pas à retenir)	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Syndrome d'insulinorésistance de type A (mutation Récepteur de l'insuline, obésité, acanthosis)</i> ○ <i>Lepréchaunisme, Syndrome Rabson Mendenhall</i> ○ <i>Diabète lipoatrophique congénital, sporadique</i>
Diabète gestationnel	
Infections virales	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rubéole congénitale ○ Adénovirus, oreillons
Syndromes génétiques	<ul style="list-style-type: none"> ○ Trisomie 21 ○ Sd de Klinefelter (XXY) ○ Mucoviscidose ○ Hémochromatose (excès de fer) ○ <i>Ataxie de Friedreich, Chorée de Huntington, Sd de Wolfram, Laurence-Moon, Prader-Willi, Porphyrie (pas à retenir)</i>

III. Le diabète de type 1

Cas clinique :

Théo, 18 ans, sans antécédent, consulte pour un syndrome polyuro-polydipsique et un amaigrissement de 5 kg depuis 1 mois et demi, des nausées. Depuis 24 heures, des vomissements sont apparus. A l'examen clinique, il pèse 65 kg pour 1m77, il a un vitiligo (maladie auto-immune apparaissant comme une décoloration de la peau). La glycémie est à 3,25 g/l, la cétonurie est de 3 croix

1) Physiopathologie

a. Description du pancréas :

Petite description sur le pancréas : organe séparé en 2 parties : une partie exocrine (95% des cellules) qui sécrète les enzymes de la digestion par un liquide pancréatique (amylases, lipases) et une partie endocrine (5%) constituée des îlots de Langerhans qui possède des cellules β (60%), α , ϵ , δ et F

b. Processus physiologiques et cliniques

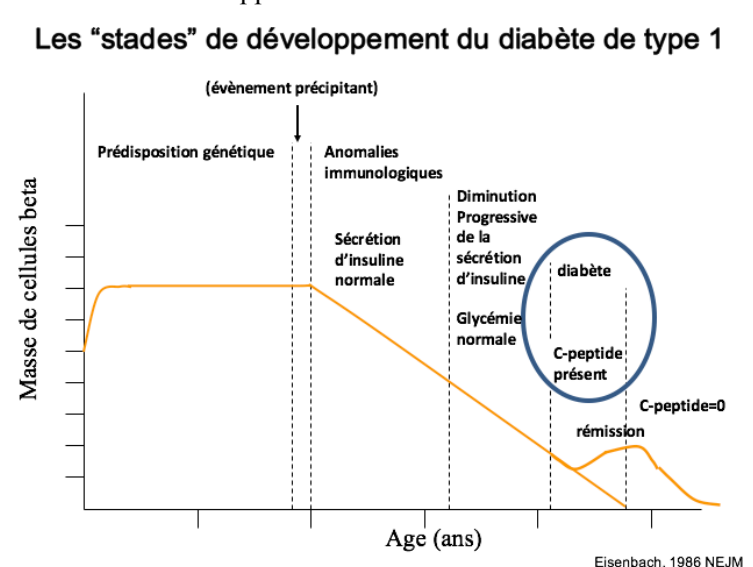
C'est une maladie d'apparition brutale, avant 20 ans, chez des sujets minces et sans antécédents, c'est comme un « coup de tonnerre dans un ciel bleu ». La carence absolue en insuline est liée à la **destruction des cellules β** habituellement par un **processus auto-immun** par les **lymphocytes**

- Type 1a : marqueurs d'auto-immunité
- Type 1b : idiopathique

Les patients présentent une **cétonurie** : quand le glucose n'arrive plus à rentrer dans la cellule, l'organisme prend comme substrat énergétique les **acides gras**, donc il fait de la **lipolyse** par la **β -oxydation**. Comme la réaction est emballée (car l'insuline est le principal inhibiteur de la lipolyse) le **cycle de Krebs est saturé**, les d'Acétyl-CoA en excès entrent donc dans la **voie de la cétonogénèse** et produisent principalement du **β -D-hydroxybutyrate**. L'acétose donne des **nausées** et des **vomissements** et peut provoquer un coma cétonique. L'**acidocétose** entraîne une **surmortalité**.

Par ailleurs, la cétonogénèse est une voie primordiale car en condition de jeun c'est la voie qui permet de donner de l'énergie au cerveau

c. Les différents stades de développement



- 1^{ère} phase

- Les gens naissent avec 100% de leurs cellules β et puis il y a un **événement déclencheur** (on ne sait pas quoi (*virus, alimentation, introduction de la farine trop tôt, ou du lait de vache trop tôt*)) associé à une **prédisposition génétique** qui déclenche un **processus auto-immun**, les cellules β sont détruites progressivement.
- Pas de signe, asymptotique car on a besoin de 15-20% de nos cellules β pour avoir une glycémie à jeun normale. Il y a toujours une sécrétion d'insuline (présence du C-peptide).

- 2^{ème} phase

- L'hyperglycémie dure plusieurs mois, les signes commencent à apparaître : polyurie, polydipsie, amaigrissement, asthénie

Le diabétologue intervient trop tard, quand tout est détruit

- Dans un premier temps, une **rémission** apparaît pendant quelques semaines mais c'est provisoire, les quelques cellules β non détruites se remettent à fonctionner mais seulement quelques mois.

Caractéristiques

- Susceptibilité génétique
- Facteur déclenchant environnemental
- Destruction des cellules β par réaction auto-immune
- Rémission (*ou lune de miel*) à la découverte avec le traitement

d. Rôles des anticorps et des lymphocytes

Les haplotypes HLA présents sur le chromosome 6 ont un rôle dans la présentation des marqueurs antigéniques peptidiques aux **lymphocytes T** en les redirigeant contre les **cellules β** .

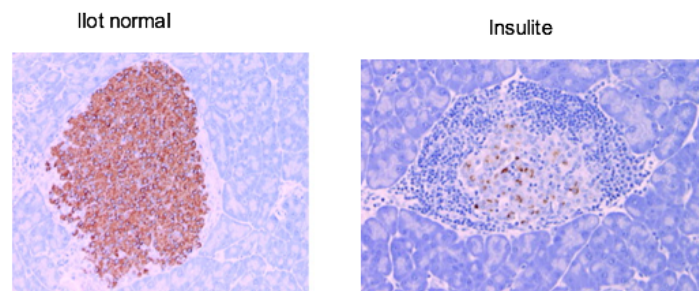
Les gènes en question ne sont pas encore identifiés, il existe certains **gènes candidats** dont le **gène codant pour l'insuline** : ce gène pourrait coder pour des protéines qui pourraient être des auto-antigènes qui déclencheraient l'immunité, provoquant ainsi une altération de la reconnaissance du soi et du non-soi. Les lymphocytes sont donc dirigés contre les cellules sécrétant de l'insuline.

Les auto-anticorps sont des **marqueurs**, ce n'est pas eux qui détruisent les cellules mais ce sont eux qui sont **dosés** et qui permettent de faire le **diagnostic d'auto-immunité**. La destruction des cellules β est un **processus à immunité cellulaire et non humorale**.

Les anticorps dosés sont :

- o **AC anti-protéine tyrosine phosphatase IA-2**. La phosphatase est présente à la surface des cellules β .
- o **AC anti-glutamate décarboxylase (GAD)**. Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée au niveau pancréatique. Leur présence traduit l'existence d'un processus auto-immun dirigé contre les cellules B du pancréas. Ils sont présents chez 50 à 80% des diabétiques type 1. Leur expression est plus fréquente chez ceux exprimant le DR3.
- o **AC anti Zn T8** (transporteur de Zinc, important pour la stabilité de l'insuline dans les granules)
- o Il est aussi intéressant de doser la **combinaison des anticorps**, par exemple les **anti GAD avec les anti IA-2**.

La recherche s'intéresse à l'immuno-intervention en prévention primaire : utiliser des produits qui interrompent le processus auto-immun permet à l'enfant de ne jamais devenir diabétique 1. Ces produits n'existent pas encore.



Sur l'îlot normal, tout ce qui est marron représente de l'insuline (on a utilisé des anticorps pour le marquage). Et sur l'insulite chez le diabétique 1, les petits points bleus sont les lymphocytes et les petits points marrons sont ce qui reste d'insuline. On appelle ça une insulite car c'est une destruction inflammatoire des cellules.

e. Susceptibilité génétique :

Le risque est de **0,2%** dans la population générale et avec des polymorphismes il peut aller jusqu'à 1,7%.

On remarque qu'il y a un **risque croissant** de développer un diabète avec la **proximité génétique**. Les **vrais jumeaux** sont le meilleur modèle pour étudier la part génétique d'une maladie. Pour les vrais jumeaux avec un HLA identique le sur-risque est de **15 à 30%**. On voit bien que le diabète de type 1 est une **maladie à prédisposition génétique** et non une maladie monogénique, car des jumeaux avec le même patrimoine génétique ne sont pas égaux devant la maladie.

Le HLA présente plusieurs haplotypes et celui associé à DR3/DR4 est le plus représenté dans la population diabétique.

Pour les apparentés au 1^{er} degré (père, mère, frère/sœur touché) le risque va de 2 à 6%. Pour les apparentés au 1^{er} degré avec un HLA identique porteur de DR3/DR4 le risque est de 16%.

(Petite comparaison avec le type 2 : le risque est de 98 à 100% si un vrai jumeau est atteint, et de 40 à 60% si un parent est atteint : le diabète de type 2 est beaucoup plus familial que le type 1).

2) Épidémiologie :

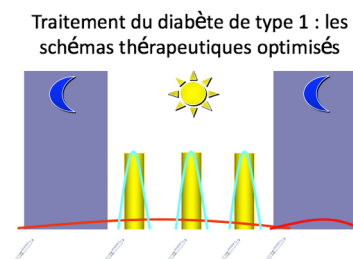
Quelques chiffres

- **0,2-0,3%** de la population
- 160 000 à **200 000** patients en France, comparé à 2 millions de diabétiques 2
- Maladie plus rare que le type 2
- La majorité survient avant **12 ans**, seulement 25 à 50 % après 20 ans
- Augmentation d'incidence :
 - o > 7 nouveaux cas / an / 100 000 hb
 - o > 4000 nouveaux cas / an en France

3) Traitement :

Le traitement consiste en 4 piqûres d'insuline par jour, dont une avant chaque repas et une avant le coucher qui permet de contrôler l'insulinémie basale, pour éviter que le foie ne produise trop de glucose pendant la nuit.

Sinon il y a le mécanisme de pompe, où au lieu de se piquer, le patient envoie de l'insuline en bolus.



Il faut en plus surveiller sa glycémie (4 à 6 fois par jour) par une piqûre au bout du doigt et un lecteur de glycémie, avant et après chaque repas.

Le traitement vise à créer une insulinothérapie physiologique, pour que le patient ait une insulinémie basale en plus de celle dont on a besoin après chaque repas.

C'est donc un traitement très contraignant, qui marche très bien, mais qui altère tout de même la qualité de vie des patients.

IV. Les diabètes MODY

Maturity Onset Diabetis of the Young

1) Généralités :

Il existe 15 types différents de diabète MODY (*on parle maintenant de diabète monogénique de l'adulte*). Le MODY3 est le plus rencontré avec une fréquence de 69%. Les MODY sont des maladies **monogéniques** où une mutation entraîne une maladie, à **transmission autosomique dominante**. Nous allons étudier les MODY2 et MODY3.

Comment les repérer ?

- Il y a au moins **3 générations atteintes** et **50% de la famille** est concernée.
- Les patients atteints de MODY représentent **2 à 5% des diabétiques de type 2** (forme atypique où les comprimés marchent).
- Les sujets sont **jeunes** (< 25 ans) et minces
- Il y a une **sensibilité aux sulfamides** (MODY 3, *les sulfamides en sont le traitement*)
- Il peut y avoir un adénome hépatique (MODY 3)
- Il n'y a **pas d'insulinorésistance**.
- **15 à 30%** restent des MODY **idiopathiques**
- On peut avoir des associations syndromiques : *kystes rénaux, malformations tractus uro-génital (reins en fer à cheval, rein unique, ... ou insuffisance rénale évolutive (mody 5)*

	Glucokinase	Facteurs de transcription				
Gène	GCK	HNF-1a	HNF-4a	IPF-1 PDX-1	HNF-1β	Neuro D1
Maladie	MODY 2	MODY 3	MODY 1	MODY 4	MODY 5	MODY 6
Fréquence	14 %	69 %	3 %	1 famille	3 %	2 familles
Physio pathologie	Défaut Glucose sensing	Défaut production ATP mitochondrial Perte progressive des cellules β				

Maturity Onset Diabetes of the Young

2) Le MODY 2 :

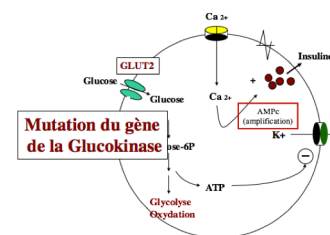
a. Mécanisme :

Le MODY2 est causé par une mutation sur **l'enzyme de la glucokinase**. La prévalence est de **14%**. Cette enzyme intervient dans la glycolyse anaérobie des cellules β et du foie.

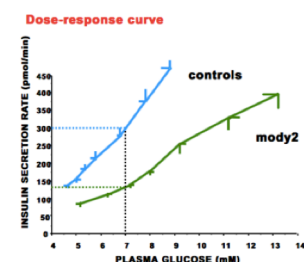
La glucokinase et GLUT-2 sont des senseurs de glucose de l'organisme. L'activité de la glucokinase va déclencher l'activation de la sécrétion l'insuline. La mutation entraîne donc un **défaut de sensibilité au glucose**. La cellule β est normale, non abîmée, il y a juste un **décalage dans la régulation de sécrétion d'insuline**.

Rappel sur la sécrétion de l'insuline

Le Glc rentre dans la cellule β par le récepteur GLUT2 et est métabolisé en ATP par la glycolyse anaérobie grâce la glucokinase. L'augmentation de la quantité d'ATP dans la cellule va induire la fermeture du canal potassique KIR6.2 (régulé par SUR1). La fermeture du canal potassique entraîne la dépolarisation membranaire, une entrée de calcium et donc une sécrétion d'insuline.



Dans le MODY 2 il y a une anomalie de la sécrétion d'insuline, car la cellule est moins sensible au glucose.



b. Le diagnostic :

Il n'y a pas de symptômes, les patients ont une **hyperglycémie modérée** (1,5 g/L) qui reste stable. La maladie ne s'aggrave pas avec l'âge, il n'y a pas de complications. Les individus sont jeunes (25 ans), il y a des antécédents familiaux (autosomique dominante) mais pas d'auto-immunité contrairement au type 1.

3) Le MODY 3 :

Tous les autres MODY sont causés par une **mutation des facteurs de transcription**. Les diabétiques MODY naissent avec un **stock diminué de cellules β**. A la naissance, le manque ne se voit pas mais quand on grandit, les besoins en insuline sont plus importants, l'individu ne peut plus faire face aux besoins.

La mutation à l'origine du MODY3 se trouve sur le **facteur de transcription HNF-1a** (hepatocyte nuclear factor 1a) et ce MODY est le plus fréquent (69%). Le MODY3 commence jeune, les individus vont avoir des **hyperglycémies** qui vont **évoluer** dans le temps et **s'aggraver**.

Dans un premier temps, le traitement consiste en des **comprimés de sulfamides hypoglycémiant** qui stimulent la sécrétion d'insuline, et souvent il y a un recours à l'**insulinothérapie** avec l'évolution de la maladie. C'est une maladie particulièrement **agressive** et on suspecte que la mutation HNF-1a entraîne spécifiquement une **aggravation de la rétinopathie**.

Le fait de traiter correctement le MODY3 tôt a un impact direct sur les complications des petites artères : rétinopathie, neuropathie et la néphropathie

V. Les diabètes mitochondriaux

Ce diabète ressemble au type 2 sauf qu'il n'y a pas d'obésité, mais une **surdité** ou une **diminution de l'acuité auditive**. Il y a aussi une atteinte de l'œil avec une **dystrophie maculaire réticulée** (la macula permet la vision diurne). C'est une maladie à **transmission maternelle** (on ne reçoit que les mitochondries de la mère). Elle est assez fréquente en Asie.

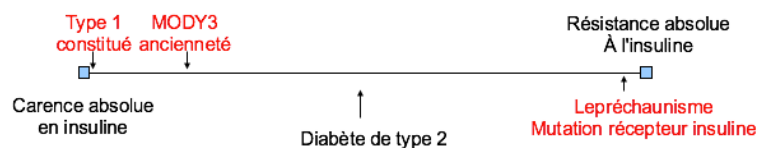
La sécrétion d'insuline est extrêmement couteuse en énergie

VI. Le diabète de type 2

1) Caractéristiques :

Le diabète de type 2 est une **maladie épidémique** dont la prévalence va s'aggraver dans l'avenir. Son apparition est favorisée par la **sédentarité**, une **alimentation pléthorique** (trop riche en lipides) et une **diminution de l'activité physique**. Il y a aussi d'autres facteurs plus discutés comme la température des appartements ou de l'environnement qui pourrait jouer sur le risque (*plus il fait froid moins on a de diabétiques de type 2, car on utilise plus notre tissu adipeux*).

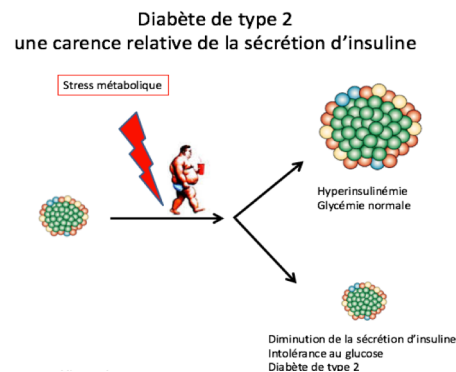
Dans cette maladie, on a une **association** d'un **défaut d'insulinosécrétion** et d'une **insulinorésistance des tissus cibles**. C'est une maladie **polymorphe** car selon les individus on aura soit la sécrétion qui est la plus touchée ou soit la résistance des tissus cibles qui est la plus atteinte.



Sur le schéma, le diabète peut se situer à plusieurs endroits sur la flèche horizontale

En situation de surpoids ou d'obésité, on fabrique plus d'insuline, cependant chez les obèses, la graisse abdominale engendre une résistance à l'insuline. Devant ce stress métabolique (l'obésité) deux populations vont se distinguer :

- La 1^{ère} qui va avoir une hyperinsulinémie mais avec une glycémie normale donc il n'y aura pas de diabète.
- La 2^{ème} où il y aura une incapacité de fabriquer plus d'insuline pour normaliser la glycémie donc le diabète va apparaître.



Donc le diabète apparaît quand la cellule β ne peut plus s'adapter à la demande d'insuline.

2) Les facteurs de risque :

a. Facteurs génétiques :

Il y a une très **forte influence génétique**, le diabète de type 2 est une maladie familiale.

- Antécédent parental : risque de **40 à 60%**
- Antécédent chez un vrai jumeau : **98% à 100%** de concordance

b. Facteurs environnementaux :

- **Déséquilibre nutritionnel : alimentation pléthorique**
- **Activité physique insuffisante, sédentarité**
- **Obésité** surtout **androïde** (car les adipocytes sécrètent des hormones délétères pour la sécrétion d'insuline, les adipocytokines déclenchent une résistance à l'insuline)

c. Facteurs métaboliques :

- **Insulinodéficience** (qui se dégrade avec le temps) :
 - o Réduction de la masse des cellules β
 - o Disparition du pic précoce d'insulinorésistance
 - o Diminution de l'insulinémie à jeun lorsqu'elle est rapportée à la glycémie
- **Insulinorésistance** :
 - o Baisse d'efficacité de l'insuline comme facteur d'utilisation du glucose avec hyperinsulinisme compensatoire
 - o Reste stable...

Malgré une sécrétion résiduelle, l'insuline ne peut agir donc :

- Dans le foie : baisse de la captation du glucose et augmentation de la néoglucogenèse
- Dans le tissu adipeux : baisse de la captation du glucose et augmentation de la lipolyse
- Dans le muscle strié : baisse de la captation du glucose et de la glycogénèse

3) La génétique :

Les études génétiques ont identifié une multitude (>40) de gènes impliqués, avec pour chaque variant un petit effet. Les gènes d'intérêt sont ceux impliqués dans la **sécrétion d'insuline**. La plupart de ces gènes sont impliqués dans la **formation du pancréas** ou les **voies de régulation de la synthèse de l'insuline**, très peu dans les voies de l'action de l'insuline (sensibilité). La génétique du type 2 concerne des **polymorphismes** qui donnent une **prédisposition** à développer ce diabète.

Le sport et le régime permettent de vaincre la génétique.

DONC : Le diabète de type 2, c'est essentiellement une **prédisposition génétique** à une **insulinosécrétion limitée** ou **peu adaptable**, et une révélation de cette prédisposition génétique du fait de **facteurs environnementaux** (obésité, alimentation, activité physique) : ce sont des facteurs révélateurs, ou accélérateurs, de la maladie latente.

4) Révélation typique du diabète de type 2 :

La plupart des diabétiques 2 sont découverts de **manière fortuite**, à l'occasion d'une prise de sang. Les individus ont souvent des **antécédents familiaux**, ils ont plus de **50 ans**, il y a des **facteurs de risques cardiovasculaires** (HTA, dyslipidémie), une **surcharge pondérale** avec un tour de taille augmenté et une absence de cétonurie.

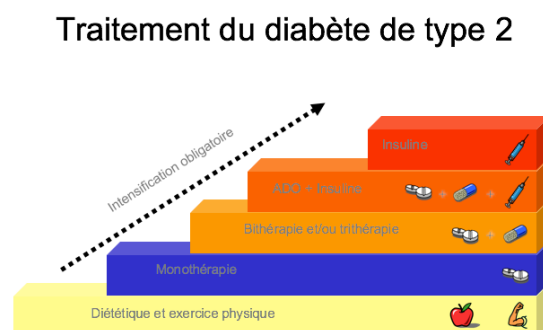
Contrairement au type 1, le diabète apparaît par exemple 20 ans avant que les complications ne surviennent (*alors que pour le type 1 le diabète est arrivé un mois plus tôt*). Le début est lent et insidieux. Exceptionnellement, le diabète peut être dépisté suite aux complications telles que :

- **Complications dégénératives** : Mono/multi/polynévrite, coronaropathie, rétinopathie, néphropathie, artériopathie ou les problèmes de pied
- **Infections à répétition**
- **Coma hyperosmolaire**

5) Le traitement du diabète de type 2 :

Les traitements sont différents en fonction du stade la maladie. Si le diabète est **équilibré**, une **bonne hygiène** de vie suffit avec de **l'activité physique** et un régime adapté. Puis il y a ceux qui ont besoin de **comprimés** par mono, bi ou trithérapie. Et vu que c'est la sécrétion d'insuline qui s'aggrave avec l'évolution, on va introduire de **l'insulinothérapie** avec des **antidiabétiques oraux (ADO)**. Quand on en arrive à l'insulinothérapie seule c'est que le pancréas atteint un tel niveau d'altération, que rien ne peut stimuler la sécrétion car les cellules sont trop abîmées. (*petite remarque : on donne aussi les médicaments pour combattre la résistance, car donner de l'insuline sur des tissus qui ne répondent plus ne sert à rien*).

Le meilleur moyen de **combattre l'insulinorésistance** est le **sport** car la contraction musculaire améliore directement la sensibilité à l'insuline.



VII. Les éléments clé du diagnostic :

1) Chez l'enfant :

	Type 1	Type 2	MODY	Mitochondrial
Parent diabétique	0-1	1-2	1	1 (mère)
Obésité	+/-	+++	+/-	+/-
Ethnie	+/-	+++	+/-	+/-
Acanthosis	-	++	-	-
Vitiligo	++	-	-	-
Thyroïde				
Anticorps				
Anomalies du SN	-	-	-	++ (surdité)
Rétinite	-	-	-	++

Acanthosis : tâches épaissies et foncées qui apparaissent dans les plis de la peau, indique une insulino-résistance

Vitiligo : décoloration de la peau par action d'anticorps dirigés contre les mélanocytes, indique une pathologie auto-immune.

2) Chez l'adulte :

	Type 1	Type 2
Âge au diagnostic	<30	>30
Histoire pondérale (poids maximal, amaigrissement) IMC	<25	>25
Antécédents obstétricaux (macrosomie)	Non	Oui
Complications vasculaires/neuropathiques d'emblée	Non	Oui
Délai entre diagnostic et mise définitive à l'insuline	<2	>2
Antécédents familiaux	Non	Oui
Terrain personnel ou familial auto-immun	Oui	Non
Immunologie : autoAc anti-îlots, autres autoAc	Oui	Non
Modalités de découverte : forme aiguë / dépistage	Aigu	Dépistage

3) Pourquoi typer les diabètes ?

- Pour donner un **traitement adapté** :
 - o Insuline d'emblée dans le type 1
 - o Comprimés ou des règles hygiéno-diététiques dans le type 2
- Certains diabètes secondaires comme dans les endocrinopathies ont des traitements spécifiques.
- Cela permet d'évaluer l'évolution et l'**insulino-dépendance de la maladie**. Par exemple, le MODY3 est plus insulino-dépendant que le type 2 ou le MODY2.
- L'intérêt du **conseil génétique** : quand un individu présente une mutation, on va explorer toute sa famille pour détecter le plus tôt possible le diabète de manière à **prévenir la survenue des complications**
- Quelques pièges selon la présentation clinique
 - o Le **diabète mitochondrial** a une **présentation atypique**.
 - o Le **type 1 lent** : c'est comme un type 1 mais qui apparaît à 80 ans par exemple (il faut savoir y penser).
 - o Le diabète secondaire à un **cancer du pancréas** : c'est un diabète qui ressemble à un type 1 ou type 2, c'est un homme de 40 ans souvent amaigri, il faut faire un **scanner** pour détecter le plus tôt possible le cancer du pancréas.

- Le **diabète iatrogène** (corticoïdes) ou diabète post-transplantation
- **Hémochromatose** (pour améliorer l'équilibre des saignées)

VIII. Le diabète gestationnel :

C'est un diabète diagnostiqué pour la **1ère fois pendant la grossesse**. L'**hyperglycémie** apparaît à partir de la **20^{ème} semaine d'aménorrhée**.

Cette hyperglycémie entraîne des **risques** pour l'**enfant** tels que : la **mort néonatale**, une **macrosomie**, un **traumatisme obstétrical** (lié à la macrosomie), une **détresse respiratoire** et une **hypoglycémie**.

L'hyperglycémie expose à un risque accru chez la **femme** de développer une **HTA pendant la grossesse** et ultérieurement de développer un **diabète après 40 ans** et/ou d'être atteinte d'**obésité**.

De ce fait les femmes sont systématiquement **dépistées** à partir de la **22^{ème} SA** par un **test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)** qui est l'ingestion de 75g de glucose pur. Ce dépistage est systématique car, de plus, 30 à 50% des femmes atteintes n'ont pas de facteurs de risque.

Le traitement du diabète gestationnel consiste en un **régime** et de l'**insuline**, et quand le régime est en échec, les comprimés sont contre-indiqués.

DEDILOVES (j'arrive pas à croire que j'arrive encore à écrire haha)

- *A mon petit groupe de carabins : Marianne, Chloé, Armand, Marie, Emma, Vanessa (jvous aime les gars <3 <3)*
- *A ma chère Alice qui nous a quittés pour partir en dentaire*
- *A mon super groupe de costagiaires : Hermine, Diane et Antoine*
- *A mes nouvelles partenaires d'amphi : Claire, Morgane et Juliette*
- *A Marianne qui a la flemme de venir à la fac parce que son ascenseur est en panne (heureusement que t'habites au 1^{er} ^^)*
- *Aux P1 doublants de l'année dernière tombés sur le champ de bataille : Marion <3, Anne et Antoine*
- *A ma jumelle/ esclave chérie qui s'est littéralement tapée une 2^{ème} P1 avec moi alors qu'elle n'est même plus en médecine <3 <3*
- *Ah oui, Armand : tu me dois toujours un café !!!!*

Voili, voilou, kiffez bien votre P2, même si punaise, c'est trop pas des vacances en fait !!! :O :O