

Fiche de cours n°2 : Présentation et classification des diabètes

Dans cette fiche, les parties avec « +++ » sont absolument à connaître pour les partiels, les « ++ » sont à maîtriser. Toutes les diapos « pour la culture » ne sont pas dans cette fiche.

Introduction

La glycémie normale est de 1g/L.

1) Définition du diabète +++ :

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

(Seuil où les complications apparaissent → rétinopathie diabétique ++)

OU

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

Symptômes : polyurie et polydipsie

OU

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

Technique standardisée mondiale, 75g de glucose pur puis mesure la glycémie 2h

après : si ≥ 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

2) Les complications du diabète ++ :

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.

Microangiopathies	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)- Neuropathie diabétique : atteinte des longues fibres nerveuses (<i>le mal perforant plantaire</i>)	<ul style="list-style-type: none">- AVC- Maladies cardiovasculaire (coronaires)- Artériopathie des membres inférieurs (risque amputations)

3) Les symptômes d'hyperglycémies +++ :

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

- **Polyurie** : quand seuil (1,8 g/L) de rénal de glc du rein (TCP) a été dépassé → glc dans les urines → diurèse osmotique (un entrainement d'eau par fuite du glc)
- **Polydipsie** : déficit hydrique ce qui entraîne la soif (*régulation*).
- **Déshydratation**
- **Amaigrissement** : 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 = hormone anabolisante, si carence, l'individu est fatigué.
- **Polyphagie**
- Autres : troubles visuels, infections (phimosis, panaris fréquents...)

Personnes à risques : **ATCD familiaux** (surtout pour le type 2 +++ : 40% de risque si un parent atteint, 98-100% si c'est son jumeau monozygote) / **surpoids, obésité / sédentarité / diabète gestationnel**

I. Le diabète de type 1

1) Physiopathologie

Ce n'est pas le plus fréquent, il apparaît brutalement chez des (*jeunes minces, < 20 ans, sans ATCD*). Il y a deux types :

- o Type 1a : **processus auto-immun à immunité cellulaire** (via lymphocyte) : destruction cellule β
- o Type 1b : **idiopathique**

Les patients présentent une **cétonurie** : **acides gras** deviennent le substrat énergétique (via **β -oxydation**). Le **cycle de Krebs est saturé**, les d'Acétyl-CoA en excès entrent donc dans la **voie de la cétogenèse** et produisent principalement du **β -D-hydroxybutyrate**. L'acétose → **nausées**, vomissements et peut provoquer un coma cétonique. L'acidocétose entraîne une **surmortalité**.

Les différents stades de développement

- 1^{ère} phase
 - o 100% des cellules β à la naissance, puis **événement déclencheur** associé à une **prédisposition génétique** qui déclenche un **processus auto-immun**.
 - o Asymptomatique (15-20% des cellules β suffisent pour avoir une glycémie à jeun normale. Il y a toujours une sécrétion d'insuline (*présence du C-peptide*).
- 2^{ème} phase
 - o L'hyperglycémie dure plusieurs mois, les signes commencent à apparaître (*cf 1.3*)
 - o Dans un premier temps, une **rémission** (provisoire : cellules β non détruites se remettent à fonctionner mais seulement pour 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

a. Rôles des anticorps et des lymphocytes ++ :

Les haplotypes HLA sont des protéines de la surface cellulaire, rôle dans la reconnaissance du soi et du non-soi. Ils interviennent dans la présentation des antigènes peptidiques aux lymphocytes T. Ils les redirigent vers les cellules β pour les détruire.

Les anticorps dosés sont :

- o **AC anti-protéine tyrosine phosphatase IA-2 / AC anti-glutamate décarboxylase (GAD) / AC anti Zn T8**
- o Doser la **combinaison des anticorps**, par exemple les **anti GAD** avec les **anti IA-2**.

b. Susceptibilité génétique ++ :

Population générale / pop gé avec polymorphisme	0.2 / 1.7
Apparentés de 1er degré	2 à 6%
Jumeaux monozygote	15 à 30%
Diabète 1 = maladie à prédisposition génétique (<i>et non monogénique</i>)	

(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 +++ :

- **0,2-0,3%** de la population ($\approx 160\ 000$ à **200 000** patients en France)
- Majorité < 12 ans (*âge moyen de survenue 11 ans*), seulement 25 à 50 % > 20 ans
- Augmentation de l'incidence

3) Traitement ++

Le traitement = 4 piqûres d'insuline/j, 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. C'est un traitement très contraignant, mais qui marche très bien, qui altère tout de même la qualité de vie des patients.

II. Les diabètes MODY

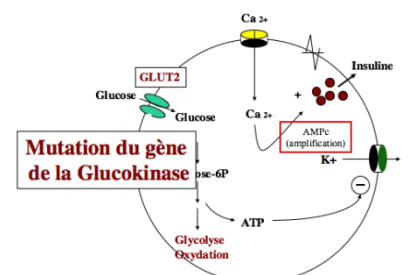
1) Généralités +++ :

- Maladie autosomique dominante : **3 générations atteintes** et **50% de la famille** est concernée.
- **2 à 5% des diabétiques de type 2**
- **Jeunes** (< 25 ans) et minces
- Il y a une **sensibilité aux sulfamides**
- Il peut y avoir un adénome hépatique (MODY 3)
- Il n'y a **pas d'insulinorésistance**.
- 15 à 30% restent des MODY dont on ne connaît pas la mutation
- On peut avoir des associations syndromiques : *kystes rénaux, malformations tractus uro-génital*

2) Le MODY 2 +++ :

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 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.



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 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** 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**.

Traitement → **comprimés de sulfamides hypoglycémiant** qui stimulent la sécrétion d'insuline puis l'**insulinothérapie** avec l'évolution de la maladie. Maladie très **agressive**.

III. 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

IV. Le diabète de type 2 :

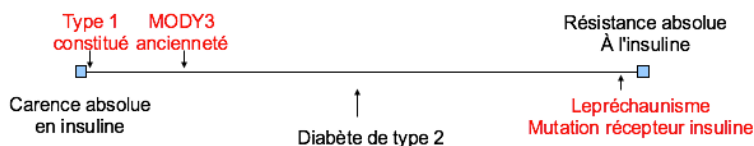
Il n'a rien à voir avec le type 1, il apparaît plutôt vers 50 ans chez un individu en surpoids et sédentaire. Il y a deux anomalies : un défaut de l'insulinosécrétion associée à une insulinorésistance des tissus-cibles :

MUSCLE	FOIE	ADIPOCYTES
- GLUT4 - Réserve le glc en glycogène	- réserve (glycogène) - inhibe la NGG - inhibe la glycogénolyse	Stockage, lipogenèse (synthèse de TG à partir du glc)

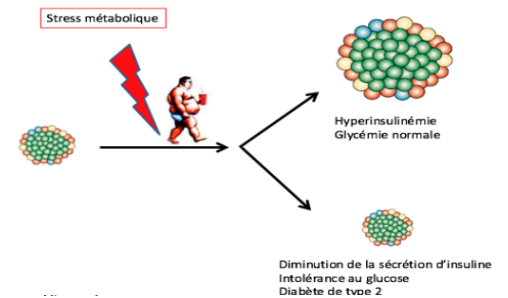
Les types 1 et 2 rassemblent 97% des diabétiques.

1) Caractéristiques +++ :

C'est une **maladie épidémique** et **familiale** favorisée par la **sédentarité** / **alimentation pléthorique** / **diminution de l'activité physique**. Il y 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.



Diabète de type 2 une carence relative de la sécrétion d'insuline



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

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

2) Les facteurs de risque +++ :

a. Facteurs génétiques +++ :

- 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** (adipocytes sécrètent adipocytokines → résistance à l'insuline = lipotoxicité)

- c. Facteurs métaboliques +++ :
- **Insulinodéficience** (qui se dégrade avec le temps) :
 - o Réduction de la masse des cellules β
 - o Diminution de l'insulinémie à jeun lorsqu'elle est rapportée à la glycémie
- **Insulinorésistance**

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 glycogenèse

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 +++ :

- De **manière fortuite** (*prise de sang*) → **ATCD familiaux**, > **50 ans**, **facteurs de risques cardiovasculaires** (HTA, dyslipidémie), **surcharge pondérale** avec un tour de taille augmenté et une absence de cétonurie.
- **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 +++ :

Si le diabète est **équilibré** → **bonne hygiène** + **l'activité physique**. Puis il y a ceux qui ont besoin de **comprimés** par mono, bi ou trithérapie. Comme la sécrétion d'insuline s'aggrave avec l'évolution de la maladie, on va introduire de **l'insulinothérapie** avec des **antidiabétiques oraux (ADO)**. Le meilleur moyen de **combattre l'insulinorésistance** est le **sport** car la contraction musculaire améliore directement la sensibilité à l'insuline.

V. Les éléments clé du diagnostic ++ :

Enfant (*à gauche*) et adulte (*droite*)

	Type 1	Type 2	MODY	Mitoch.
Parent diabétique	0-1	1-2	1	1 (mère)
Obésité	+/-	+++	+/-	+/-
Ethnie	+/-	+++	+/-	+/-
acanthosis	-	++	-	-
Vitiligo	++	-	-	-
Thyroïde Auto-Ac	-	-	-	-
Anomalies SN	-	-	-	++ (surdité)
Rétinite	-	-	-	++

	Type 1	Type 2
Âge au diagnostic	< 30	> 30
Histoire pondérale (poids maximal, amaigrissement)	< 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 <u>autoimmun</u>	Oui	Non
Immunologie : autoAc anti-îlots, autres autoAc	Oui	Non
Modalités de découverte : forme aiguë / dépistage	aigu	dépis

VI. 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.