

Qu'est ce que "le" diabète ?

On regroupait autrefois sous le terme de diabète tous les états pathologiques aigus ou chroniques en rapport avec un trouble de la glucorégulation. Actuellement, on a renoncé à donner une définition du diabète et on décrit plutôt ses symptômes et ses complications : "En l'absence de traitement, le diabète sucré se reconnaît par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang. Celle-ci s'accompagne parfois des symptômes suivants: soif intense, diurèse importante, perte de poids et troubles de la conscience aboutissant à un coma mortel."

Le plus souvent, les symptômes sont beaucoup moins sévères et il n'y a pas de troubles de la conscience. Pendant plusieurs années, la maladie s'installe et est asymptomatique.

QUELS SONT LES DIVERS TYPES DE DIABETE ?

Différents mécanismes peuvent induire l'état diabétique. L'hyperglycémie et les autres anomalies biochimiques résultent d'un déficit de production d'insuline ou d'une diminution de son action. La sévérité des symptômes dépend fortement du degré d'insuffisance d'activité de l'insuline. En fonction de sa durée, la maladie diabétique peut:

- développer des lésions progressives des capillaires de la rétine, des reins (chez 40 % des diabétiques), des membres inférieurs
- causer ou favoriser des lésions au niveau cérébral et des nerfs périphériques
- aggraver les lésions d'athérosclérose au niveau du cœur, des jambes et du cerveau
- induire la formation de dépôts amyloïdes pancréatiques

Les diabètes peuvent également avoir une origine génétique:

- Dans le cas de jumeaux homozygotes, la probabilité de développer un diabète chez un des jumeaux si l'autre en est atteint est de 47% alors qu'elle n'est que de 10% si l'on est en présence de jumeaux hétérozygotes.
- Un enfant dont un des parents est atteint de DNID a 33% de chance d'en développer un lui même, cette probabilité atteignant 50 % si les deux parents en sont atteints.
- On a pu identifier certains gènes qui semblent prédisposer à l'expression d'un diabète de type II. Il s'agit de gènes de récepteurs comme celui de l'IRS1 (Insulin Receptor Substrate 1), du récepteur β_3 adrénergique et du récepteur de la sulphonylurée. De même, une altération du gène IB₁ provoque une fragilisation des cellules B, diminuant leur production d'insuline et favorisant leur autodestruction par apoptose.

Cependant, ces diverses susceptibilités génétiques sont bien incapables d'expliquer la vaste prévalence de cette pathologie dans la population mondiale: le DNID possède des causes multiples, et une susceptibilité génétique n'est pas un simple rapport de cause à effet

!

Diabète non insulino dépendant (DNID)		Diabète insulino dépendant (DID)	
Chromosome	Gènes impliqués	Chromosome	Gènes impliqués
2	gène CAPN10 (région NIDDM1) codant pour une protéase de type calpaïne liée à la cystéine, exprimée au niveau pancréatique et hépatique.	1	Prédisposition: gènes associés à la sialite et à la péri-insulite.
3	gène APM1 codant pour l'adiponectine		
7	gène de la glucokinase des patients atteint de MODY (Maturity Onset type Diabetes in the Young).	3	gène associé à l'insulite
11	gène MAPK8IP1 de la protéine IB ₁ (Islet Brain 1) a effet insulino-stimulant et anti-apoptotique. La molécule active la transcription du gène du transporteur GLUT 2.	11	gène de la phase finale du diabète
12	2 locus différents sont impliqués. Un seul est lié à une transmission autosomique dominante.	17	prédisposition (gènes du CMH)

De nombreux gènes sont plus ou moins impliqués dans les pathologies diabétiques

Les points communs à toutes les formes cliniques du diabète sucré sont :

- une hyperglycémie plus ou moins marquée, qui définit l'affection
- une atteinte, primaire ou secondaire, des cellules B pancréatiques
- une sécrétion d'insuline minimale ou nulle exigeant la prescription de cette hormone dans le cas d'un diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant)
- une sécrétion d'insuline insuffisante, voire normale, transitoirement surabondante, mais surtout inefficace rendant l'insulinothérapie inutile (dans un premier temps) dans le cas d'un diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant.)

En 1985, l'OMS a établi une classification du diabète sucré et des catégories apparentées d'intolérance au glucose selon 5 types:

- le diabète insulino-dépendant
- le diabète non insulino-dépendant
- le diabète gestationnel qui concerne 1 à 14 % des futures mères
- les diabètes "secondaires"
- l'intolérance au glucose.

Le diabète de type I

Il s'agit d'une maladie auto-immune: l'organisme fabrique des anticorps dirigés contre ses propres cellules. Ici, il y a dégradation immunologique des cellules B du pancréas.

Il se caractérise, en plus d'une hyperglycémie, par une hypo-insulinémie due à une destruction de la plus grande partie des cellules B sécrétrices d'insuline. Cette auto-immunité est favorisée par les antigènes existant à la surface de certaines cellules lymphoïdes et par les antigènes présents sur la surface de toutes les cellules possédant un noyau. Ces antigènes constituent donc des substances de détection immunologique du diabète insulino-dépendant. Il existe d'autres marqueurs immunologiques, notamment les anticorps anticellules d'îlots de Langerhans que l'on trouve chez 50 à 100 % des sujets ayant un diabète insulino-dépendant récent. Ces anticorps sont de 3 types: cytoplasmiques, dirigés contre des antigènes de surface et cytotoxiques. Des études plus récentes ont permis de détecter des anticorps anti-récepteurs de l'insuline ainsi que des anticorps anti-insuline.

Le diabète de type I 1/2

Caractérisé chez l'Homme, cette atteinte est un diabète de type II présentant des caractères cliniques mais surtout immunologiques qui le relie au type I: il existe dans un ensemble conforme au type II des auto anticorps caractérisant une atteinte auto immune typique du diabète de type I.

Le diabète de type II

La pathogenèse du diabète non insulino-dépendant reste encore sujette à controverse et demeure mal comprise. Reprenant les travaux réalisés ces dernières années, certains chercheurs en sont venus à considérer le diabète NID comme étant essentiellement une maladie des cellules B pancréatiques. Pour d'autres auteurs, c'est le phénomène d'insulinorésistance (voir + loin) qui semble pré-existant dans cette pathologie, ainsi que l'atteste l'étude de certains modèles animaux.

L'étude de populations diabétiques, incluant parfois des jumeaux monozygotes, a permis de mettre en évidence de nombreux facteurs liés à cette pathologie:

- Quelques gènes de prédisposition portant en particulier sur des récepteurs, mais qui sont loin d'être associés systématiquement à une pathologie exprimée !
- Un faible poids de naissance semble prédisposer au diabète NID, mais sans qu'un facteur génétique n'ait pu être mis en évidence
- Une faible activité physique, une nourriture riche en lipides génèrent une obésité associée à un taux plasmatique et tissulaire élevé en acides gras libres
- Une activité réduite de la glycogène synthase musculaire pouvant servir d'indice pour la détection d'une susceptibilité diabétique à long terme, car elle se manifeste très tôt

Le diabète non insulino-dépendant est une maladie indolore, d'installation tardive, dont les signes cliniques ne sont pas clairement définis. Elle peut souvent être révélée par une de ses complications, plus que par l'affection originelle.

Cependant, on a pu mettre en évidence trois anomalies métaboliques conduisant à

l'installation de l'hyperglycémie chronique caractérisant ce diabète:

- une insulino-résistance des tissus périphériques, particulièrement au niveau musculaire squelettique
- une insulino-pénie liée à une ou à des perturbations de l'insulino-sécrétion
- une synthèse hépatique de glucose exagérée

A ces anomalies métaboliques sont liées une augmentation de la lipolyse du tissu adipeux et une sécrétion insuffisante de Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1). Récemment, le rôle de signaux délétères d'origine intestinale a été mis en évidence grâce à l'amélioration de l'état diabétique induite par certaines interventions chirurgicales.

La pathologie diabétique de type 2 se caractérise principalement par une glycémie élevée alors que l'insulinémie est normale ou élevée. Cette hyperglycémie exerce un effet toxique sur:

- les cellules B pancréatiques
- les hépatocytes dont la production glucosée est perturbée
- les tissus périphériques (consommation glucosée anormale)

Pour bien comprendre la gravité du diabète, il faut avoir présent à l'esprit que le glucose, très abondant dans l'organisme, n'est pas un produit neutre. Trop abondant, il va exercer des effets délétères:

- physiques, en accroissant la viscosité du sang, ce qui endommage les vaisseaux
- physiologiques, en modifiant les sécrétions pancréatiques (c'est là l'origine de la plupart des effets métaboliques de cette pathologie)
- chimiques, en formant des liaisons entre les acides aminés des protéines (l'hémoglobine, par exemple, subit une glycosylation): ces phénomènes sont impliqués dans les complications du diabète NID

La sensibilité au glucose est diminuée chez le diabétique: alors que chez un sujet sain le doublement de la glycémie conduit (à niveau identique et constant d'insuline, de glucagon et d'hormone de croissance) à une augmentation de 69 % de l'assimilation périphérique du glucose et inhibe de 42 % la production de glucose endogène, ces chiffres ne sont plus que de 49 et 0% chez un diabétique NID. Cette absence d'inhibition de la production endogène de glucose et la diminution de la stimulation de son assimilation montre que dans le diabète NID l'autorégulation du glucose est déficiente. A contrario, la synthèse de glycogène est extrêmement sensible aux changements de la glycémie chez les diabétiques.

Les stades successifs du diabète de type II sont présentés dans le tableau suivant:

stade	nom	description
1	intolérance au glucose	Glycémie après 8 heures de jeûne comprise entre 1,10 et 1,26 g/l
2	diabète de type II	Pour 25% des intolérants au glucose: glycémie à jeun \geq 1,26 g/l à 2 reprises
3	complications dégénératives	Atteintes micro et macro angiopathiques. Après traitements diététiques et hypoglycémiant oraux, on peut être conduit à administrer de l'insuline: diabète insulino-requérant.

On cherche ainsi à rétablir chez les diabétiques une glycémie à jeun $< 1,2$ g/l et un taux d'hémoglobine glycosylée < 7 %. On surveille annuellement chez les malades la créatininémie et la microalbuminurie. D'autres facteurs associés au diabète (obésité, tabagisme, dyslipidémie) sont également pris en charge.

Pour surveiller de façon non invasive l'évolution de la maladie, on peut analyser le taux de monoxyde de carbone CO exhalé. Cette molécule résulte du stress oxydatif subi par les cellules à cause des protéines glycosylées. Un sujet en bonne santé (et non fumeur!) exhale 2.9 ± 0.2 ppm de CO alors qu'un diabétique de type II exhale 5.0 ± 0.4 ppm de CO (et 4.0 ± 0.7 ppm pour un diabétique de type I). Ces taux sont corrélées à la glycémie des sujets mais également à la durée de leur pathologie.

A l'état normal, l'insulino-sécrétion se fait selon 2 phases après injection intraveineuse d'une surcharge glucosée:

- une 1° phase précoce dépendante de la quantité de glucose injectée
- une 2° phase tardive dépendante de la durée et de l'importance de l'élévation de la glycémie.

Chez les sujets présentant un diabète non insulino-dépendant, le 1° pic précoce de sécrétion d'insuline est réduit alors que le 2° pic, tardif, n'est diminué que lorsque la glycémie dépasse un certain seuil.

LES COMPLICATIONS

L'aboutissement de toutes ces dérégulations sont les complications du diabète qui en font toute la gravité.

Les complications du diabète sont directement ou indirectement liées à l'hyperglycémie ou au déficit insulinaire. Elles sont souvent la conséquence au moins partielle d'une atteinte structurale et fonctionnelle des lames basales des organes considérés. Les atteintes chroniques les plus importantes du diabète peuvent se schématiser en altérations vasculaires atteignant la macro et la micro-circulation correspondant à deux types

d'angiopathie: la macroangiopathie et la microangiopathie. Les complications à long terme de la maladie se caractérisent par des troubles fonctionnels pancréatiques irréversibles, rénaux et cardiaques ou par la cécité.

En ce qui concerne la **macroangiopathie**, c'est une atteinte non spécifique au diabète des artères de gros et moyen calibres notamment l'aorte. Ces atteintes correspondent à l'athérosclérose. Le diabète est reconnu comme l'affection favorisant le développement de l'athérosclérose, et de ce fait est considéré comme un facteur de risque. En effet, trois diabétiques sur cinq meurent de maladies cardiovasculaires .

L'hyperinsulinémie pourrait jouer un rôle important dans l'athérogenèse, avec laquelle elle est souvent associée . Elle est également fréquemment associée aux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, c'est-à-dire hyper-triglycéridémie, niveaux des HDL bas et LDL élevés, hypertension, hyperglycémie et obésité. On retrouve ces différents facteurs chez le modèle animal diabétique *Psammomys obesus*.

La **microangiopathie** touche les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires). C'est une lésion diffuse à tout l'organisme, mais qui intéresse particulièrement l'œil et le rein. Elle peut également participer à une dégradation des fonctions cognitives reflétant des altérations cérébrales corticales .

Rôle de l'amyline (où IAPP).

On a montré depuis quelques années qu'au niveau des îlots de Langerhans des sujets diabétiques présentant un diabète non insulino-dépendant, on observe l'existence de dépôts amyloïdes détruisant l'architecture normale des îlots et présents en nombre beaucoup plus élevé que chez les sujets non diabétiques.

C'est la polymérisation d'une substance amyloïde, appelée amyline par de nombreux auteurs, qui conduit à la formation de dépôts amyloïdes. L'amyline revêt peu d'analogies structurales avec l'insuline bien qu'elle soit localisée au niveau des granules sécrétoires, dans les cellules B, où on estime qu'elle pourrait intervenir en provoquant des troubles fonctionnels et des lésions membraneuses irréversibles, assumant une certaine responsabilité dans l'atteinte des cellules B et entraînant la mort du sujet diabétique.

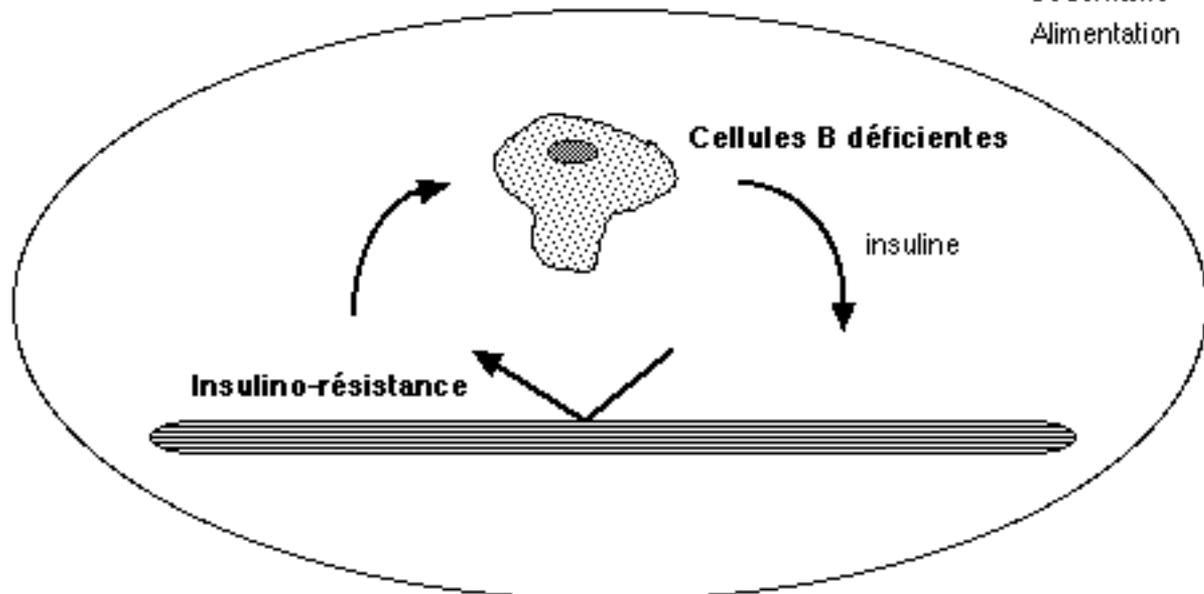
Chez l'Homme et chez le chat cette molécule s'accumule dans les cellules par suite d'une production inadaptée de proamyline. On peut expérimentalement provoquer par un long régime hyperlipidique la formation de dépôts amyloïdes chez la souris, mais ils n'ont aucune incidence sur la glycémie de cet animal.

Outre l'IAPP, de nombreux peptides ou protéines peuvent induire le dépôt de fibres amyloïdes. L'insuline elle-même peut provoquer une amyloïdose qui reste cependant localisée à sa zone d'injection.

Gènes de susceptibilité diabétique

Facteurs environnementaux

Sédentarité
Alimentation



Intolérance au glucose

