

## Bilan 7 – LES DIABETES

Un diabète est défini par une **hyperglycémie chronique** supérieure à **1,26g.L<sup>-1</sup> à jeun**. La présence de **glucose dans les urines** signifie que la glycémie a dépassé **1,8 g.L<sup>-1</sup>**.

En 2010, le diabète concernait plus de 3 millions de français et L'OMS<sup>1</sup> prévoit que les décès dus au diabète risquent d'augmenter de plus de 50 % au cours des dix prochaines années. Le diabète étant diagnostiqué avec au minimum 5 années de retard, en France de 500 000 à 800 000 personnes ignorent qu'elles en sont atteintes. Or les risques liés aux diabètes sont ceux de **l'hyperglycémie prolongée** : infections difficiles à soigner (1<sup>ère</sup> cause d'amputation), lésions des capillaires -rétine, reins, nerfs- (1<sup>ère</sup> cause de cécité, de rétinopathie et d'insuffisance rénale) un dépôt prématuré de cholestérol sur les artères (athérosclérose) à l'origine d'infarctus, d'accidents cérébraux (75 % des diabétiques meurent des complications de l'athérosclérose).

Remarque1 : L'Organisation Mondiale de la Santé a pour objectif d'amener tous les peuples du monde au niveau de santé le plus élevé possible

### I-DEUX GRANDS TYPES DE DIABETES

**Sur le plan clinique, on distingue deux phénotypes** : le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

On cherchera à expliquer ces phénotypes glycémiques pathologiques par un **défaut du système de régulation de la glycémie** de la glycémie

#### A- LE DIABETE DE TYPE I (DID)

Le DID représente 10 à 15 % du diabète en France. Appelé aussi **diabète juvénile**, il apparaît généralement avant l'âge de 15 ans et se manifeste toujours avec les mêmes symptômes : émission importante d'urine, soif intense, amaigrissement malgré une alimentation importante (*parfois boulimie*), fatigue, cicatrisation lente.

##### 1- L'hyperglycémie à jeun d'un DID :

Le DID s'accompagne d'un **taux d'insuline anormalement bas à nul**. Ceci révèle le **déficit** ou **l'absence de sécrétion d'insuline**, qui est un messenger chimique dans le système réglant de la glycémie. En l'absence de ce **message hormonal**, les **cellules cibles** de l'insuline **ne jouent plus leur rôle effecteur**, le glucose **reste dans le plasma**, la glycémie est maintenue **élevée**. Le DID, est de ce fait, traité par des injections permanentes d'insuline<sup>2</sup>.

##### 2- L'origine du DID :

La diminution continue de l'**insulinémie** traduit la **disparition** progressive, des **cellules β** des îlots de Langerhans. Le DID est une **maladie auto-immune**, au cours de laquelle l'organisme **dirige ses défenses immunitaires contre lui-même**. Les Lymphocytes T cytotoxiques (LTc) du système immunitaire, détruisent de façon anormale les cellules β des îlots de Langerhans. C'est essentiellement pendant l'enfance qu'on détecte le DID alors que 60 à 90% des cellules β sont déjà détruites.

Remarque2 : toutes les insulines actuelles sont des insulines humaines fabriquées par génie génétique

#### B- LE DIABETE DE TYPE 2 (DNID)

Il constitue un **problème majeure de santé publique** car il est en particulier la **première cause d'insuffisance rénale** dans tous les pays occidentaux, 1/4 à 1/3 des causes **d'infarctus du myocarde**, la première cause **d'artériopathie des membres inférieurs**, une des grandes causes **d'accidents vasculaires cérébraux**.

Il concerne surtout des individus de plus de 50 ans. Toutefois il progresse chez les sujets de 30 à 50 ans et apparaît aujourd'hui associé à l'obésité de l'enfant, en particulier aux U.S.A.

On estime que près de 90 % de l'ensemble des diabétiques sont des diabètes de type 2 une grande majorité est en surpoids ou obèse.

##### 1- L'hyperglycémie à jeun d'un DNID

Chez ces individus diabétiques, l'hyperglycémie à jeun est due à **l'insulino résistance des effecteurs**; c'est-à-dire la **diminution de leur sensibilité à l'insuline**. Cette insulino résistance se traduit par une **production hépatique de glucose trop élevée** (glycogénolyse) **malgré la présence d'insuline** et par une **faible pénétration du glucose** dans les **effecteurs** (cellules musculaires, hépatiques, adipeuses). Le glucose restant dans le plasma, la glycémie est maintenue élevée.

De plus, au cours du temps, **la fonction endocrine du pancréas faiblit**, il sécrète de moins en moins d'insuline.

**L'hyperglycémie à jeun** du diabétique, s'accompagne alors d'une insulino-résistance associée à une **insulino insuffisance** (= déficit de la sécrétion d'insuline). A ce stade le traitement par insuline est généralement nécessaire.

##### 2- L'origine du DNID

Les causes de l'insulino-résistance sont **variées** et peuvent concerner notamment la **liaison hormone récepteur**, **l'entrée du glucose dans les cellules effectrices**, la capacité à **synthétiser le glycogène** etc.

Dans les deux cas de diabète, l'hyperglycémie est due au fait que les cellules cibles de l'insuline n'assurent pas leur fonction effectrice : les cellules cible n'utilisent pas suffisamment le glucose alors que le foie continue à en libérer. Les causes en sont cependant différentes : absence d'insuline pour le DID et/ou insulino-résistance des effecteurs pour le DNID.

## II- LES FACTEURS A L'ORIGINE DES DIABETES

### A-DES FACTEURS GENETIQUES

Les études statistiques de la probabilité d'apparition d'un diabète chez des personnes apparentées, montrent l'existence d'une **prédisposition génétique** au diabète, la **fréquence élevée de certains allèles** chez les patients diabétiques, indique que leur possession **accroît le risque** d'apparition de la maladie.

Les diabètes sont le plus souvent des maladies **polygéniques**, c'est-à-dire pour lesquelles on connaît des gènes de prédisposition multiples<sup>3</sup>. Les recherches, sont récentes et certaines origines génétiques sont encore mal connues ou restent à découvrir.

*Remarque<sup>3</sup> : une exception bien connue, le diabète *mody*, est monogénique, c'est-à-dire dû à la présence d'une anomalie sur un seul gène, le gène de la glucokinase, une enzyme, dont la mutation se traduit par une diminution de la sensibilité des cellules bêta-pancréatiques au glucose. Il est estimé entre 2 % et 5 % des diabètes non insulino-dépendants.*

#### 1- Facteurs de prédisposition génétique au diabète 1

On connaît aujourd'hui plusieurs gènes impliqués dans la survenue de cette maladie **auto-immune**, notamment un groupe de gènes appelé **complexe HLA**, qui code des protéines membranaires du **CMH**, spécifiques à chaque individu. Ces **marqueurs cellulaires**, interviennent en particulier dans les **réactions immunitaires** responsables du **rejet des greffes**. Si parmi des jumeaux monozygotes, l'un développe le DID, le second n'est atteint que dans 44 % des cas, ce qui montre que les facteurs génétiques ne suffisent pas à déclencher, un DID.

#### 2- Facteurs de prédisposition génétique au diabète 2

Certains petits groupes ethniques sont très touchés par ce type de diabète, comme les indiens Pimas du Mexique, dont 50% sont atteints contre 16% des mexicains en général et 8 % des Nord-américains. De plus, si parmi des jumeaux monozygotes, l'un développe le DNID, le second est atteint dans 90% des cas. Cette **concordance élevée**, indique une **forte prédisposition héréditaire au DNID**.

De très nombreux gènes sont en effet susceptibles d'être impliqués dans l'**insulino-résistance** ou dans le **déficit d'insulino sécrétion** et sont donc des gènes de **prédisposition au DNID**. Ainsi, tout gène qui contrôle la sécrétion d'insuline par les cellules Bêta, la structure de l'insuline elle-même, ou perturbe l'assimilation du glucose par les cellules ainsi que leur capacité à synthétiser du glycogène ; est un gène candidat au DNID. (ex : gène *ENPP1*, dont la mutation empêche le fonctionnement des récepteurs à l'insuline. La présence de plusieurs mutations sur ce gène accroît les risques d'obésité dès l'enfance et dans les mêmes proportions, le risque de diabète de type 2).

### B- LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

L'environnement joue un rôle relativement important, dans la forte augmentation des diabètes de types 2 dans le monde et dans la survenue du DID.

#### 1- Facteurs environnementaux et diabète 1 :

Le rôle de plusieurs facteurs environnementaux est suspecté, les **études épidémiologiques** les plus probantes indiquent le rôle d'un virus. D'autres facteurs favoriseraient ce diabète : chocs émotionnels, molécules présentes dans plusieurs médicaments etc.

#### 2- Facteurs environnementaux et diabète 2 :

Dans la majorité des cas, le rôle de l'**obésité** est clairement établi dans la survenue de ce diabète qui augmente avec le surpoids et le manque d'exercice physique. De plus, parmi les obèses, ceux (hommes et femmes) dont la **répartition des graisses est androïde** (autour de la taille) sont ceux qui deviennent diabétiques de type 2.

### C- LES TRAITEMENTS

► **Diabète 1**, le traitement recourt à des injections régulières d'insuline. Les **greffes d'îlots de Langerhans** sont efficaces mais il manque de donneurs. Perspective d'**avenir** prometteuse la **thérapie génique** permettra le **transfert des gènes de l'insuline** dans des cellules hépatiques non productrices d'hormones, forcées de devenir des îlots bêta, producteurs d'insuline.

► **Diabète 2**. La prise de **remèdes hypoglycémifiants**, le **contrôle de la ration alimentaire** et la **pratique d'un sport** permettent de limiter l'**insulino-résistance** et les risques liés à l'**hyperglycémie prolongée**.

Après plusieurs années d'évolution, l'injection d'insuline devient souvent indispensable en raison de l'**insulino insuffisance** inéluctable.

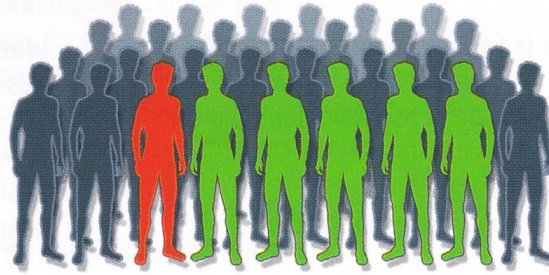
## Deux grands types de diabète



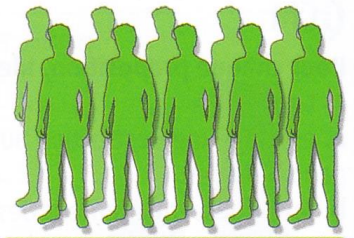
### Diabète de type 1 (DT1)

5% des diabétiques

- Prédilections génétiques
- Facteurs environnementaux (virus, alimentation, etc)



8% de la population adulte atteinte de diabète

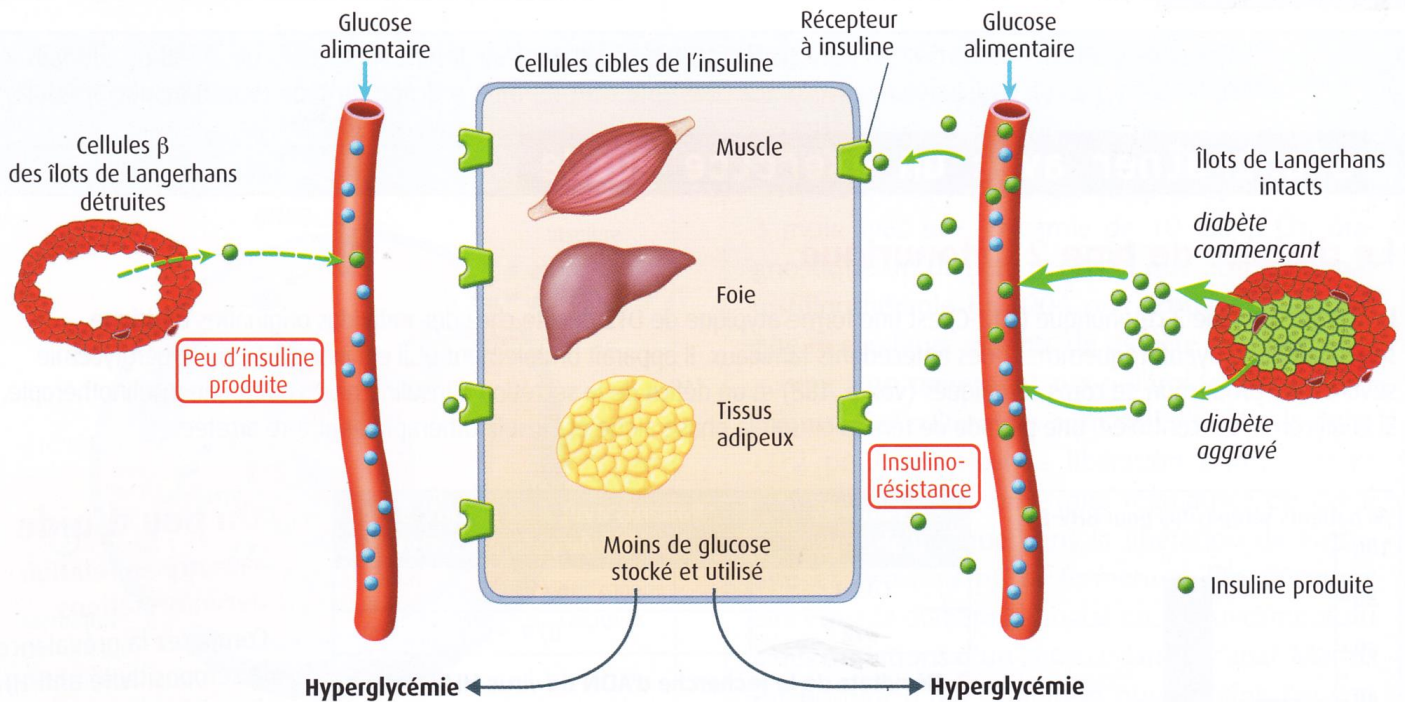


### Diabète de type 2 (DT2)

92% des diabétiques

- Prédilections génétiques
- Facteurs environnementaux
- Modes de vie (obésité, sédentarité)

## Causes physiologiques des diabètes



## Conséquences des diabètes sur la santé et traitements

### Traitement DT1

- Greffe de pancréas ou d'îlots
- Régime alimentaire
- Apport d'insuline

### Complications liées à l'hyperglycémie

- Maladies cardiovasculaires
- Cécité
- Insuffisance rénale
- Dommages aux nerfs
- Infections

### Traitement DT2

- Alimentation équilibrée
- Perte de poids
- Médicaments hypoglycémisants et/ou stimulant la sécrétion d'insuline
- Apport d'insuline (DT2 aggravé)
- Greffe de pancréas et d'îlots