

Définition et classification du diabète sucré

Pr. Nassim NOURI

Service d'Endocrinologie-Diabétologie CHU Benbadis de Constantine

ATLAS IDF Décembre 2021 10^{ème} édition



537 million
people worldwide
have diabetes

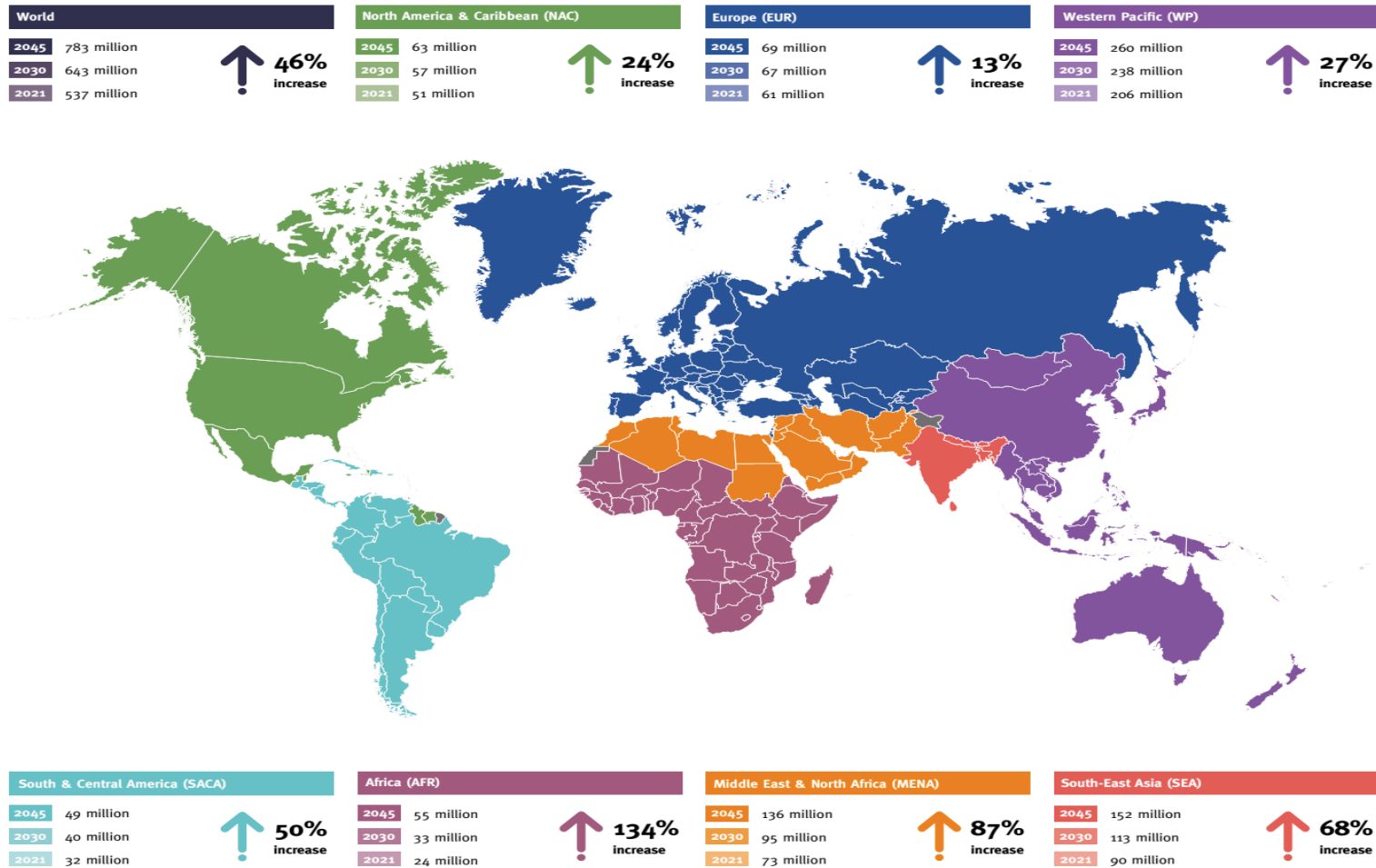


IDF Diabetes Atlas

10TH edition

2021

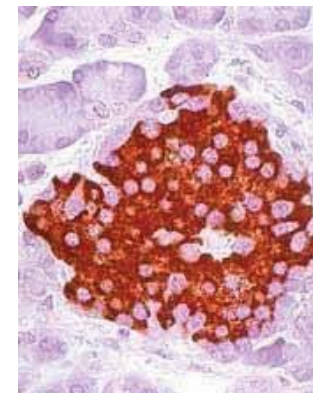
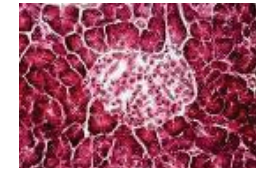
ATLAS IDF Décembre 2021 10^{ème} édition



Histoire

Rôle du pancréas dans le diabète

- 1869 *Langherhans* Amas de cellules de structure particulière, dans le pancréas
- 1889 *Minkowski* Diabète sucré, provoqué par l'ablation du pancréas chez le chien
- 1893 *Laguesse* Lésions des îlots de Langerhans chez les diabétiques



Histoire Découverte de l'insuline

- 1921 *Banting et Best*
Extraits pancréatiques de porc hypoglycémisants chez le chien diabétique



Histoire

- 1922 Léonard Thomson 1er diabétique de type 1 traité par insuline

Substance extraite des îlots = **INSULINE** (du latin insula = île)

= début de l'insulinothérapie chez l'homme

Prix Nobel de Médecine 1923

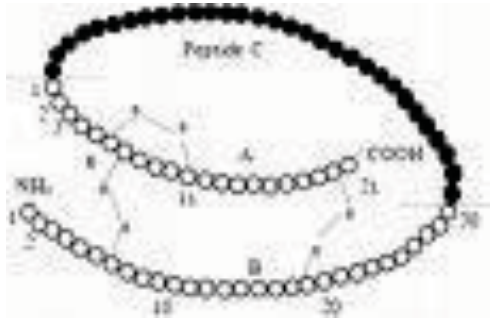


Histoire Evolution insuline

- Au début: Extraite de pancréas de bœuf ou de porc, en solution acide, imparfaitement purifiée, 3 à 4 inj/J
- Apparition des insulines d'action
 - **lente** (1935 par adjonction de protamine et de Zinc)
 - **intermédiaire** (1946 *NPH* pour « Neutre Protamin Hagedorn »)

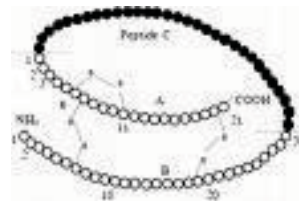
Histoire Insulines purifiées

- 1970 Insuline **purifiée** par élimination des impuretés (réactions locales, lipodystrophies, allergies)



Histoire Insuline humaine »

- 1955 *Sanger* décrit la structure chimique de l'insuline (différente des insulines animales utilisées)



- 1964 **Synthèse chimique de l'insuline humaine** (USA, Allemagne, Chine)

Histoire Biosynthèse

- 1978-81 Production industrielle d'insuline (Novo-Lilly)
 1. Hémissynthèse: adaptation de l'insuline porcine
 2. **Biosynthèse**: production d'insuline humaine par des **bactéries** modifiées génétiquement pour devenir des « usines » à insuline

Histoire (8) Nouvelles insulines

- 1990 **Analogues de l'insuline** par modification de la structure moléculaire afin de modifier la vitesse et la durée d'action

Dépistage du Diabète

- **Le rapport coût-bénéfice dépend de la prévalence et de l'épidémiologie locale**
- **Aux USA, l'ADA recommande une glycémie à jeûn depuis 8h ou une glycémie sous 75 g de glucose chez tout adulte ≥ 45 ans tous les 3 ans**
- **En France, tenir compte des facteurs de risque :**
 - **surpoids**
 - **terrain familial de diabète**
 - **macrosomie foetale**
 - **autres FRCV : HTA, dyslipidémie, UAE, tabac**

Classification des diabètes

- **Diabète de type 1** : destruction des cellules β
 - type 1a : origine autoimmune
(rapide / enfant - lent / adulte / LADA)
 - type 1b : idiopathique
- **Diabète de type 2** : association variable
 - d'une insulino-résistance
 - et d'un défaut de l'insulinosécrétion
- **Autres types spécifiques**
- **Diabète gestationnel**

Autres types spécifiques

- **Défauts génétiques de l'insulinosécrétion :**

- diabètes MODY
- diabète mitochondrial

savoir y penser

- **Défauts génétiques de l'insulinosensibilité :**

- Sd d'insulinorésistance de type A
(mutation IRéc, obésité, acanthosis)
- Lepréchaunisme, Sd Rabson Mendenhall
- diabète lipoatrophique congénital, sporadique

exceptionnel

Autres types spécifiques

- **Diabète secondaire à pancréatopathie exocrine :**
 - pancréatite aiguë, chronique, calcifiante ou non
 - pancréatite fibrocalculeuse de malnutrition
 - cancer du pancréas exocrine
 - mucoviscidose

- **Diabète secondaire à endocrinopathie :**
 - hypercorticisme (Cushing)
 - acromégalie
 - hémochromatose
 - autres (rares): phéo, glucagonome, ...

Autres types spécifiques

- **Diabète induit par toxique ou médicament :**
 - glucocorticoïdes (+ stress)
 - asparaginase, interféron alpha, pentamidine
 - analogues nucléosidiques antirétroviraux et antiprotéases (HIV)
 - hydantoïnes, ac. nicotinique, clozapine, diazoxide
 - thiazidiques, beta et alpha-bloquants
- **Diabète secondaire à infection :**
 - rubéole congénitale
 - coxsackie B, CMV
 - adénovirus, oreillons

Autres types spécifiques

- **Formes autoimmunes rares :**
 - Sd de Hirata (hypoglycémie autoimm. > diabète)
 - Sd insulino-résistance de type B (Ac anti Réc Ins)
 - Stiff-man Sd
- **Autres syndromes génétiques :**
 - Trisomie 21, Sd de Klinefelter, Sd de Turner
 - Ataxie de Friedreich, Chorée de Huntington
 - Dystrophie myotonique
 - Sd de Wolfram, Laurence-Moon, Prader-Willi
 - Porphyrurie

Classification du diabète 1998

- Diabète de type 1 (DT1)
 - Destruction de la cellule β
- Diabète de type 2 (DT2)
 - Perte progressive de l'insulinosécrétion + insulino-résistance
- Autres catégories de diabète spécifiques (secondaires)
 - Déficit génétique de la fonction β ou de l'action de l'insuline
 - Maladies du pancréas exocrine
 - Médicaments ou toxiques
- Diabète gestationnel



CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 2019

Classification of diabetes mellitus
ISBN 978-92-4-151570-2



Nouvelle classification de 2019

Type 1 diabetes
Type 2 diabetes
Hybrid forms of diabetes
Slowly evolving immune-mediated diabetes of adults
Ketosis prone type 2 diabetes
Other specific types (see Tables)
Monogenic diabetes
- Monogenic defects of β -cell function
- Monogenic defects in insulin action
Diseases of the exocrine pancreas
Endocrine disorders
Drug- or chemical-induced
Infections
Uncommon specific forms of immune-mediated diabetes
Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
Unclassified diabetes
This category should be used temporarily when there is not a clear diagnostic category especially close to the time of diagnosis of diabetes
Hyperglycemia first detected during pregnancy
Diabetes mellitus in pregnancy
Gestational diabetes mellitus

Nouvelle classification de 2019

Table 3: Other specific types of diabetes*

Monogenic diabetes Monogenic defects of β -cell function (mutated gene followed by clinical syndrome)	Monogenic defects in insulin action (mutated gene followed by clinical syndrome)
GCK MODY HNF1A MODY HNF4A MODY HNF1B RCAD mtDNA 3243 MIDD KCNJ11 PNDM KCNJ11 DEND 6q24 TNDM ABCC8 MODY INS PNDM WFS1 Wolfram syndrome FOXP3 IPEX syndrome EIF2AK3 Wolcott-Rallison syndrome	INSR Type A insulin resistance INSR Leprechaunism INSR Rabson-Mendenhall syndrome LMNA FPLD PPARG FPLD AGPAT2 CGL BSCL2 CGL
Abbreviations: MODY = maturity-onset diabetes of the young; RCAD = renal cysts and diabetes; MIDD = maternally inherited diabetes and deafness; PNDM = permanent neonatal diabetes; TNDM = transient neonatal diabetes; DEND = developmental delay epilepsy and neonatal diabetes.	<p data-bbox="1126 938 1563 1015"> Other generic syndromes sometimes associated with diabetes (see Table 5) </p> <p data-bbox="1126 1102 1715 1179"> Abbreviations: FPLD = familial partial lipodystrophy; CGL = congenital generalized lipodystrophy </p>

Nouvelle classification de 2019

Table 3: Other specific types of diabetes*

<p>Diseases of the exocrine pancreas</p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrocalculous pancreatopathy Pancreatitis Trauma/pancreatectomy Neoplasia Cystic fibrosis Haemochromatosis Others 	<p>Endocrine disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> Cushing's syndrome Acromegaly Phaeochromocytoma Glucagonoma Hyperthyroidism Somatostatinoma Others
<p>Drug- or chemical-induced diabetes (see Table 4)</p>	<p>Uncommon forms of immune-mediated diabetes</p>
<p>Infections</p> <ul style="list-style-type: none"> Congenital rubella Cytomegalovirus Others 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin autoimmune syndrome (autoantibodies to insulin) Anti-insulin receptor antibodies «Stiff man» syndrome Others
<p>Other clinically defined subgroups</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Diabetes associated with massive hypertriglyceridaemia 	

Définition du Diabète

Statut	Glycémie à Jeûn	Glycémie 2h
• Normal	< 110 mg/dl	< 140 mg/dl
• Diabète	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl
• Anomalies de la glyco-régulation	≥ 110 et < 126 (hyperglycémie à jeûn)	≥ 140 et < 200 (intolérance au glucose)

- Le diabète est affirmé si :
 - symptômes cliniques + Gp « au hasard » ≥ 200 mg/dl (11.1 mM)
 - ou si Gp à jeûn ≥ 126 mg/dl (7 mM)
 - ou si Gp 2h sous OGTT ≥ 200 mg/dl
- Les tests doivent être répétés lors de journées distinctes
- Le Gp à jeûn est préférable

Les différentes stades cliniques

- Sujets normaux
- Sujets hyperglycémiques non diabétiques
 - Glycémie ≥ 1.0 et < 1.26 g/L à jeun
- Sujets diabétiques
 - Glycémie à jeun ≥ 1.26 g/L à deux reprises
 - Glycémie occasionnelle ≥ 2 g/L chez sujets symptomatique
 - Glycémie ≥ 2 g/L à la 2^e heure de l'HGPO
- Sujets intolérants au glucose: glycémie comprise entre 1.40 et 2 g/L à la deuxième heure de l'HGPO

Plan

1. Définition du diabète
2. **Classification du diabète**
3. Physiopathologie du diabète de type 1
4. Physiopathologie du diabète de type 2
5. Signes d'appel du diabète
6. Formes cliniques
7. Facteurs de risque
8. Conclusion

Classification étiologique du diabète

Diabète de type 1	Résulte d'une destruction de la cellule β de pancréas par un mécanisme le plus souvent auto- immun <i>5 à 10 % des cas.</i>
Diabète de type 2	Insulinorésistance et carence relative en insulinosécrétion. Forme la plus répandue du diabète <i>90 à 95 % des cas.</i>
Autres types spécifiques de diabète	Peu fréquents, comprennent affections génétiques, infections, affections du pancréas exocrine, endocrinopathies, causes médicamenteuses.
Diabète gestationne 1	Trouble de la tolérance glucidique, de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse quelque soit le traitement et l'évolution dans le post- partum

Classification clinique du diabète

Stades Types	Normoglycémie	Hyperglycémie		
	Régulation normale du glucose	Intolérance au glucose ou Hyperglycémie à jeun	Non insulino-réquant	Insulino-réquant pour le contrôle Insulino-réquant pour la survie
Type 1				
Type 2				
Autres types spécifiques				
Diabète gestationnel				

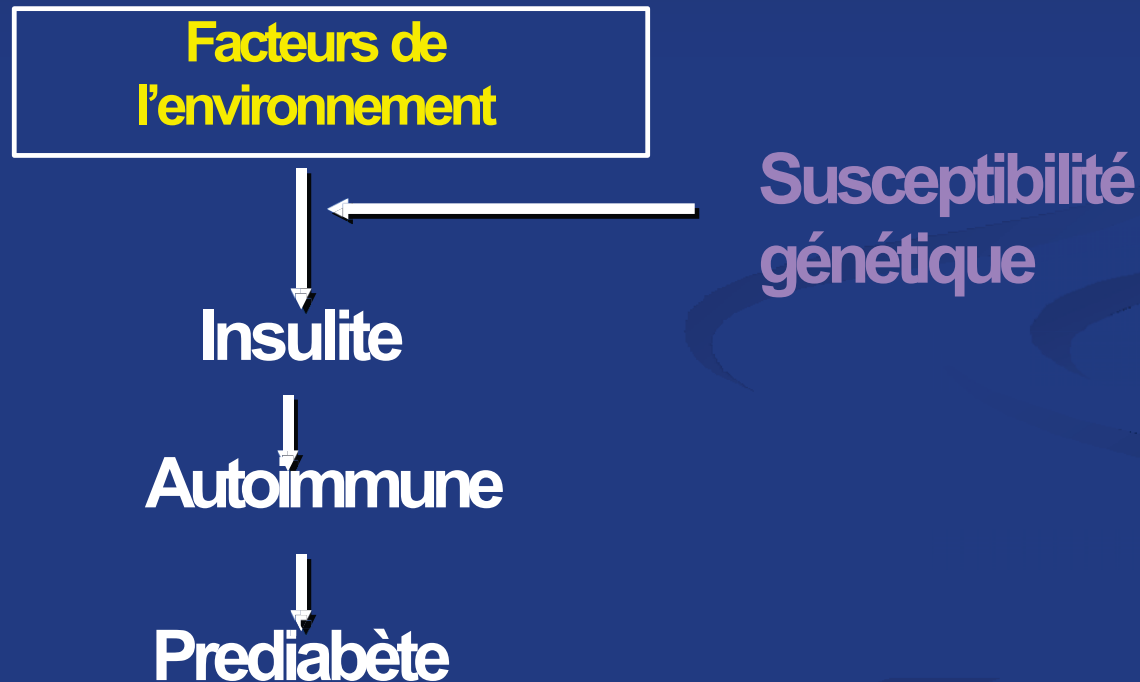


Plan

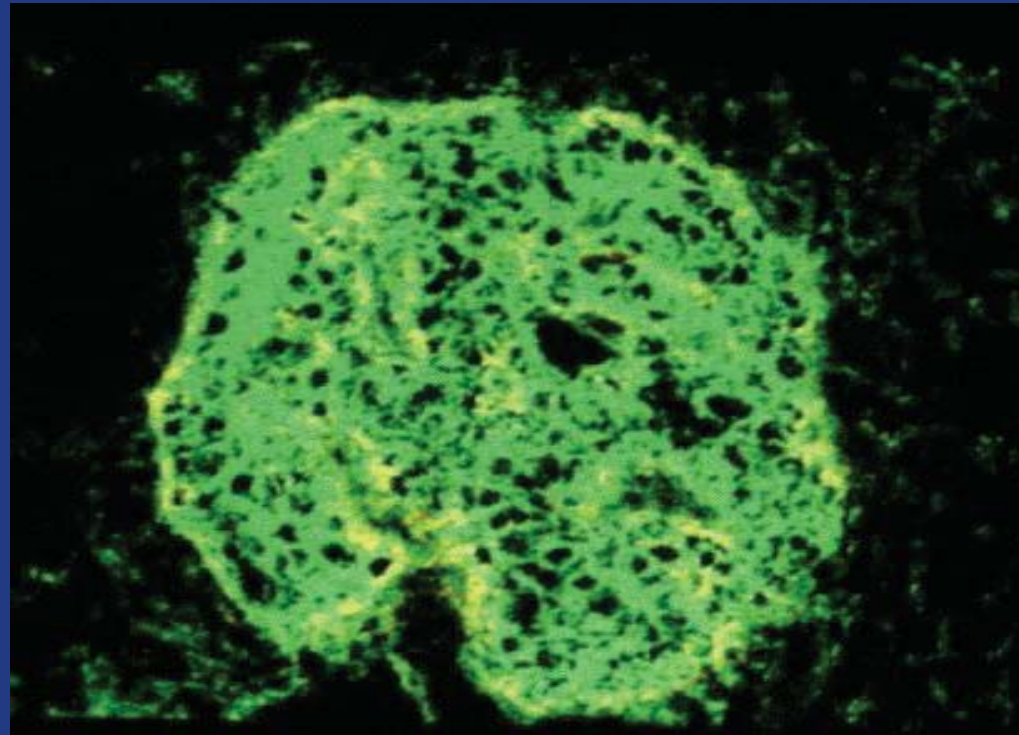
1. Définition du diabète
2. Classification du diabète
3. **Physiopathologie du diabète de type 1**
4. Physiopathologie du diabète de type 2
5. Signes d'appel du diabète
6. Formes cliniques
7. Facteurs de risque
8. Conclusion

Physiopathologie du diabète de type 1

Carence absolue en sécrétion d'insuline
par destruction de la cellule β pancréatique



Le Corps du Délit

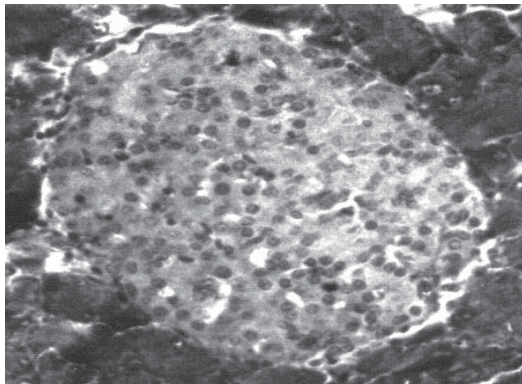


Anticorps anti-îlots (ICA) par immunofluorescence
indirecte

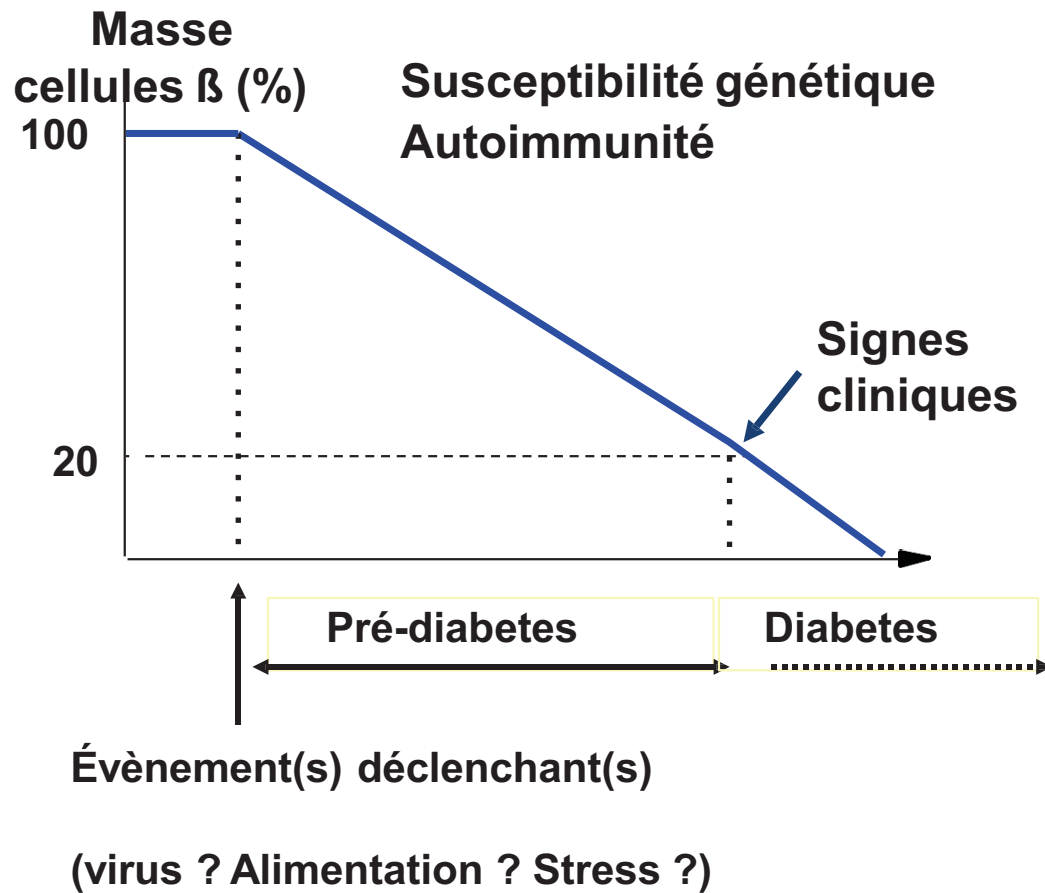
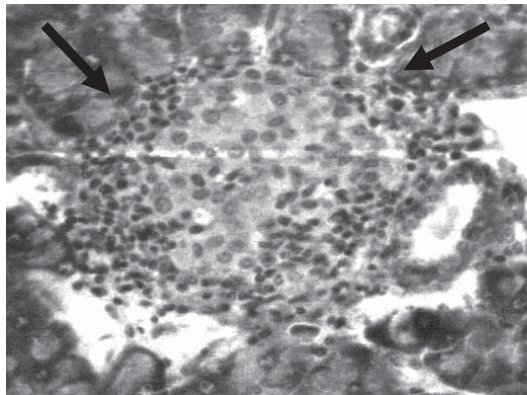
Diabète de type 1

Histoire naturelle

Ilot sain



Insulite



Physiopathologie diabète de type 1

la fonction β cellulaire

- Au du diagnostic, destruction de 85 à 90 % de cellules β liée à une infiltration lymphocytaire T.
- Infiltration présente de nombreux mois/années avant le diagnostic.
- Sécrétion résiduelle d'insuline souvent présente au moment du diagnostic initial.
- Possibilité d'amélioration transitoire de l'insulinosécrétion permettant une rémission, mais rechute habituelle dans les 6 à 9 mois

Physiopathologie diabète de type 1

Prédisposition génétique

- Présente même si dans 95 % des cas il n'existe pas d'antécédents familiaux
- Liaison avec HLA DR3 (caucasien), DR4 (tous les groupes ethniques), DQ, BI*0302
- HLA protecteur: DR2, DR 15, WI-2, DQBI*0602
- Beaucoup d'autres gènes

Risque du diabète de type 1

Risque dans la population générale	0.4 %
Apparenté de premier degré	5 %
Deux parents diabétiques	30 %
Apparenté de premier degré avec HLA identique	12 %
Apparenté de premier degré avec HLA identique et DR 3 ou DR 4	16 %
Jumeaux	50 %
Jumeaux + DR3 ou DR4	70 %

Physiopathologie diabète type 1

facteurs environnementaux

- **Infections**

- Explique au moins 50 % pathogénie.
- Virus: rubéole congénitale, oreillons, coxsackie B4, CMV, EBV.

- **Toxiques**

Alloxane, streptozotocine, pentamidine et pyrinuron (raticide).

- **Alimentation:**

- L'implication possible des protéines du lait de vache ou des nitrosamines dans la pathogénie du diabète de type 1 a été envisagée, mais il n'existe aucune preuve en ce domaine.
- Gluten, vitamine D.

- **Stress**

- Toute agression peut révéler l'existence d'un diabète de type 1 chez un sujet **prédisposé**.

Physiopathologie diabète type 1

processus auto-immun

- Insulite puis destruction cellule β par lymphocytes cytotoxiques et cytokines
- Auto-anticorps détectables dans > 85 % des cas: anticorps anti-îlots (ICA), anti-GAD, anti-IAA22, anti-insuline
- Processus étalé sur plusieurs années avant et après apparition du diabète
- Notion de glucotoxicité surajoutée
- Fréquence des autres maladies auto-immunes associées (15 %)
- Notions sur les modèles animaux

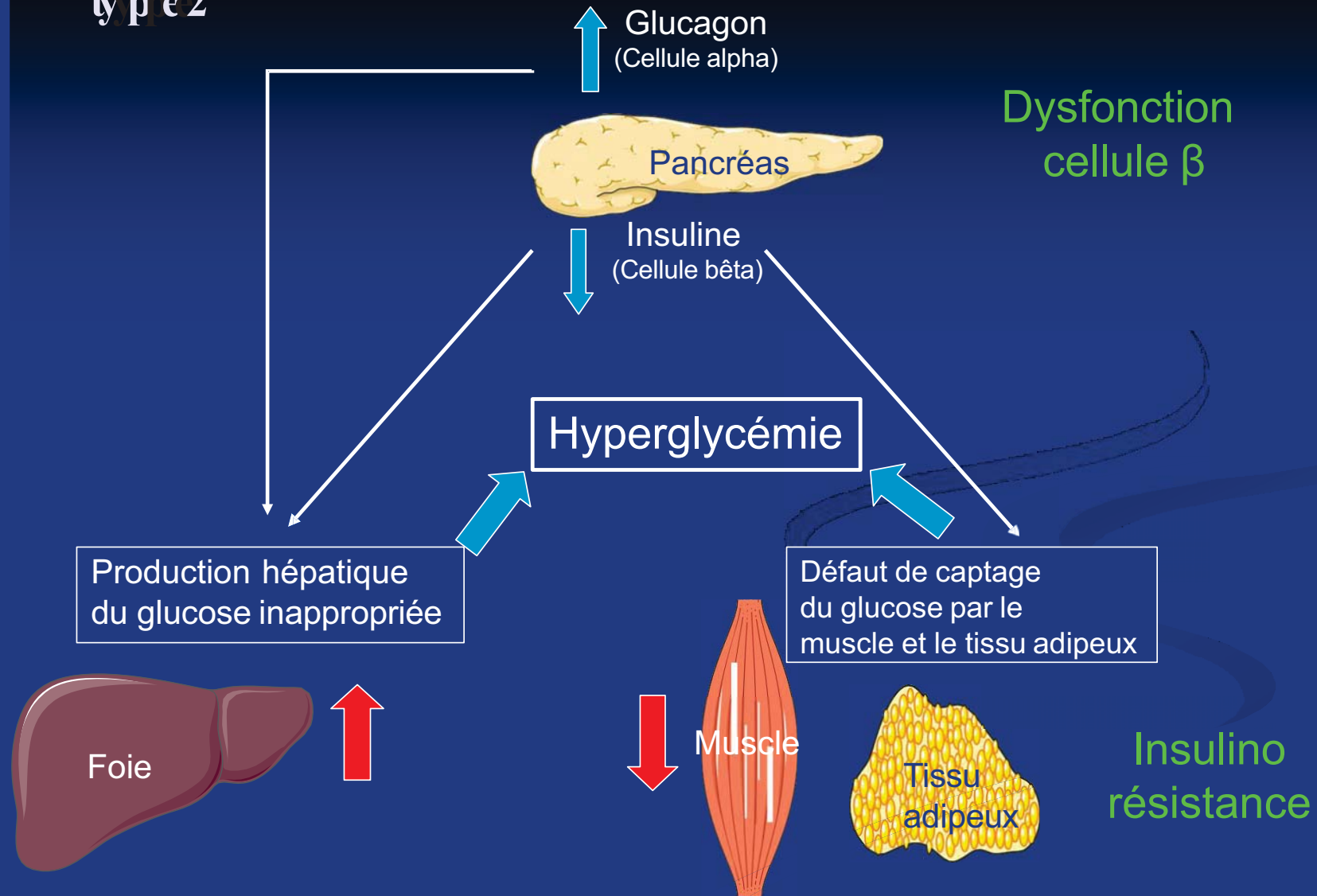
Plan

1. Définition du diabète
2. Classification du diabète
3. Physiopathologie diabète de type 1
4. **Physiopathologie diabète de type 2**
5. Signes d'appel du diabète
6. Formes cliniques
7. Facteurs de risque
8. Conclusion

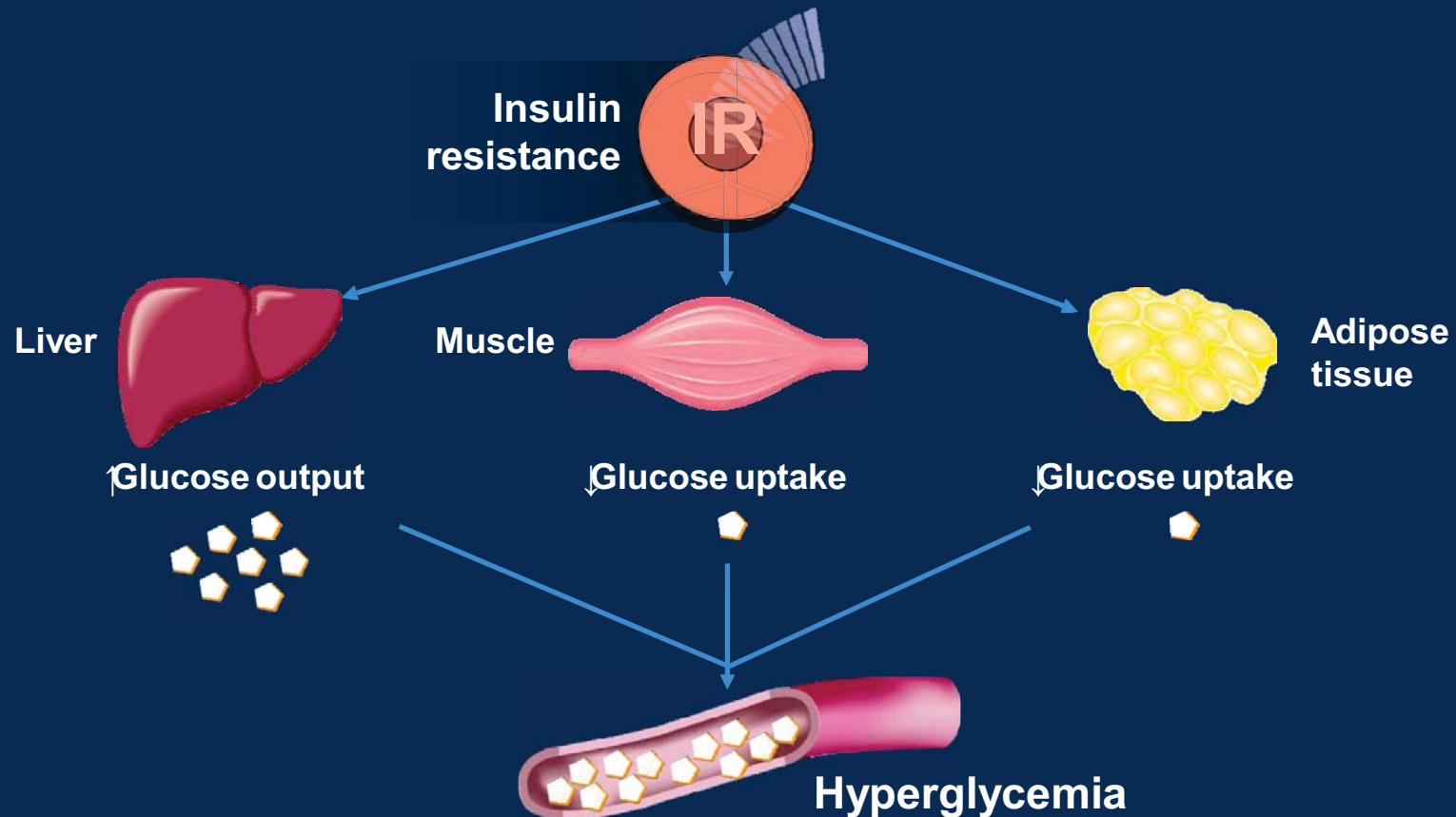
Physiopathologie diabète de type 2

- Déficit de sécrétion de l'insuline (Anomalie pulsatilité et du pic précoce sécrétion insuline, ↑ précurseurs inactifs)
 - ↳ Anomalie de 1 ou + maillons des voies de régulation insulino-sécrétion: glucokinase, mitochondrie, canaux ioniques, facteurs de transcription...
 - ↳ Glucotoxicité, lipotoxicité
- Défaut de l'action de l'insuline
 - Diminution de la capacité de l'insuline à inhiber la production hépatique du glucose
 - 1' néoglucogénèse hépatique suite à 1' glucagonémie, afflux des précurseurs glucoformateurs, 1' Ac gras circulants
 - Surexpression glucose 6 phosphatase et sous- expression de la glucokinase
 - Tissus périphériques: muscles et tissus adipeux
 - Déficit de transport, de phosphorylation et du métabolisme du glucose

Principales anomalies physiopathologiques dans le diabète de type 2



Insulin resistance – reduced response to circulating insulin



Insulinorésistance: causes

- Facteurs génétiques
 - ↓GLUT 2, ↓glucokinase, ↓canaux ioniques
 - mutation du récepteur
- Facteurs acquis



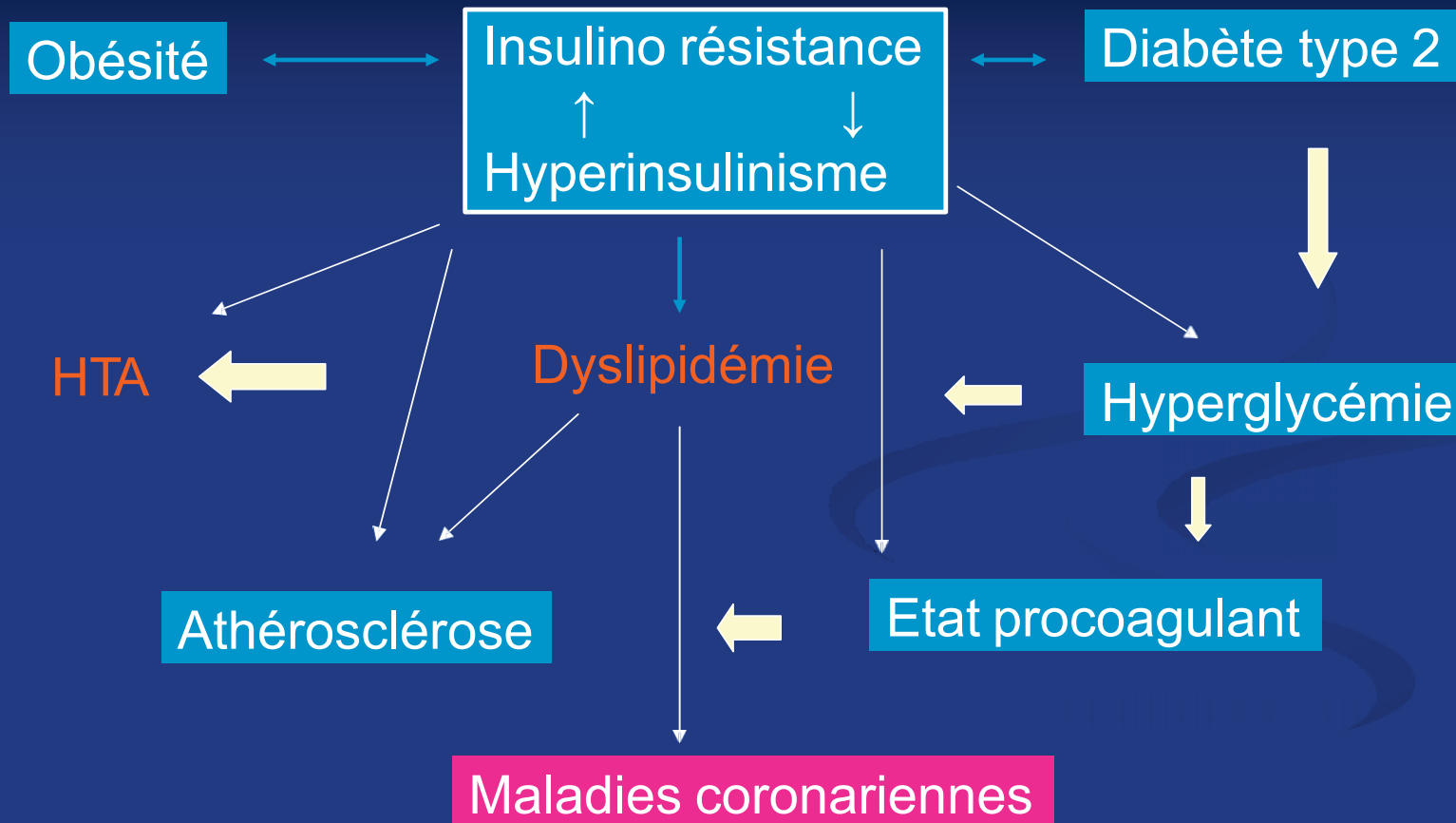
Fréquence du DT2 chez apparentés diabétiques

Population Algerienne	14 %
Vrais jumeaux	90-100 %
2 parents diabétiques	30- 60 %
1 apparenté au premier degré	10 à 30 %

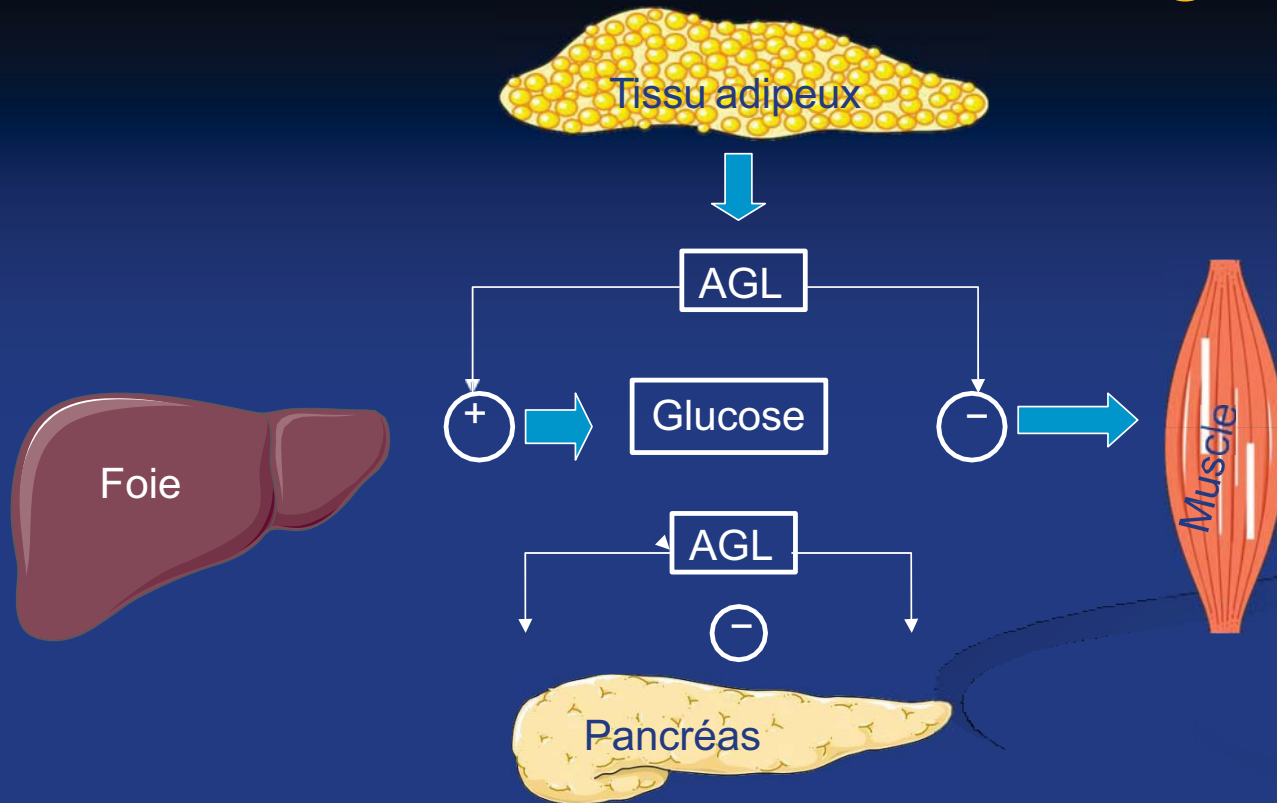
Insulinorésistance: les facteurs acquis

- Facteurs acquis in utero : RCIU / malnutrition in utero
- Facteurs physiologiques : Âge, grossesse
- Facteurs environnementaux :
 - Alimentation,
 - Sédentarité,
 - Obésité.
- Facteurs pathologiques :
 - Stress, infections : (Corticoïdes, Adrénaline)
 - Hyperglycémie chronique,
 - Hyperlipémie et les cytokines.

Syndrome métabolique

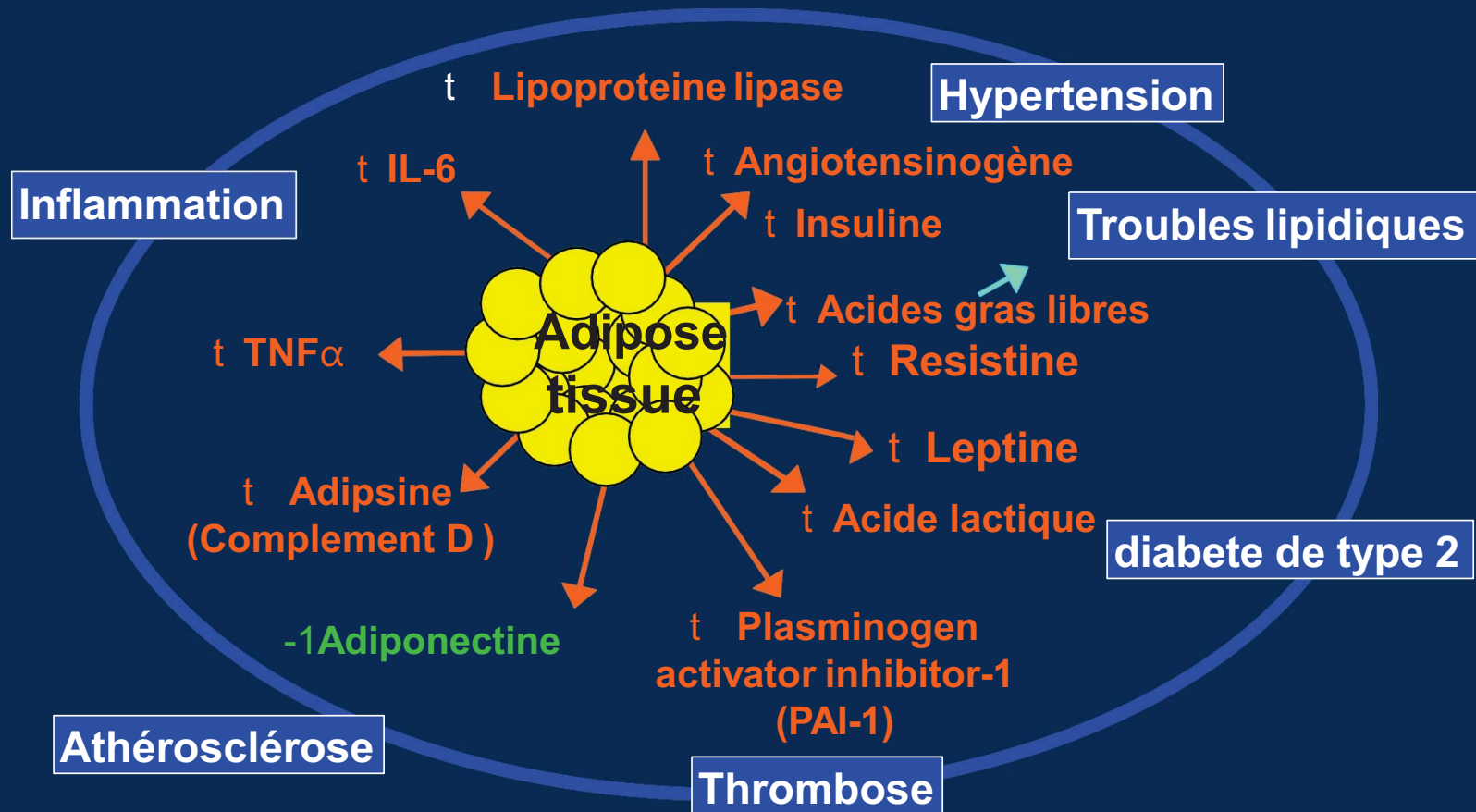


Insulinorésistance: le rôle des acides gras libres

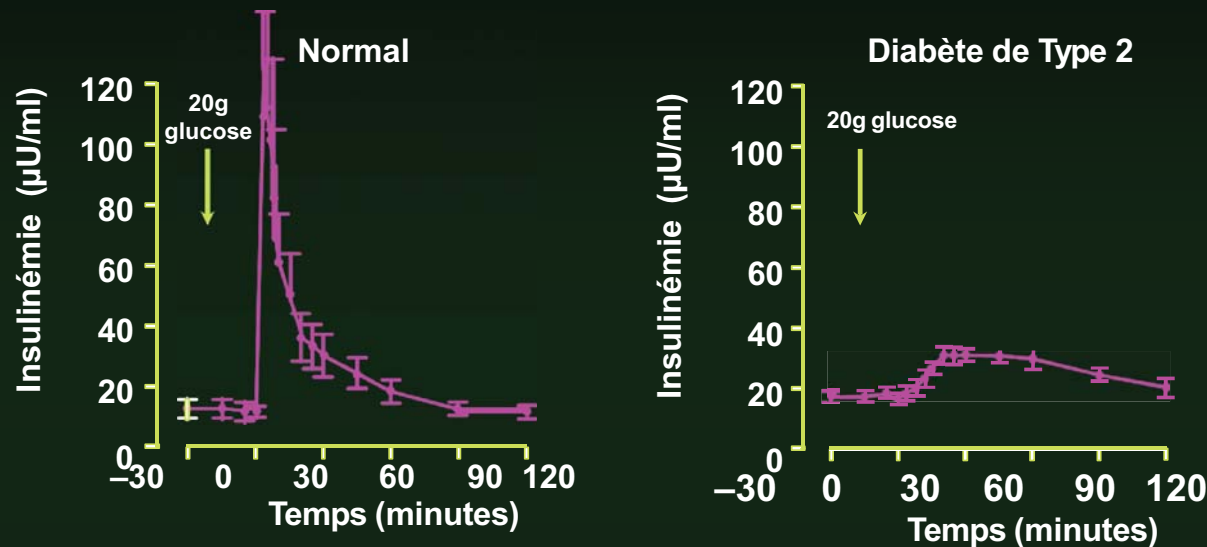


- ↑intracellulaire d'acides gras et de diacylgcérol →
- Activation PKC Ser/Thr Kinases, → phosphorylation surrésidu sérine de l'IRS-1 (muscle) de l'IRS-2 (foie) →
- ↓activation PI 3K kinase sous l'effet de l'insuline, ↓stimulation AKT →
 - Muscle: ↓translocation GLUT4, ↓captation glucose, ↓synthèse glycogène
 - Foie: ↓synthèse glycogène (↓activation glycogène synthétase, défaut phosphorylation Foxo), ↑néoglycogénèse

Le tissu adipeux, un rôle central...



Anomalies de l'insulinosécrétion au cours du diabète de type 2

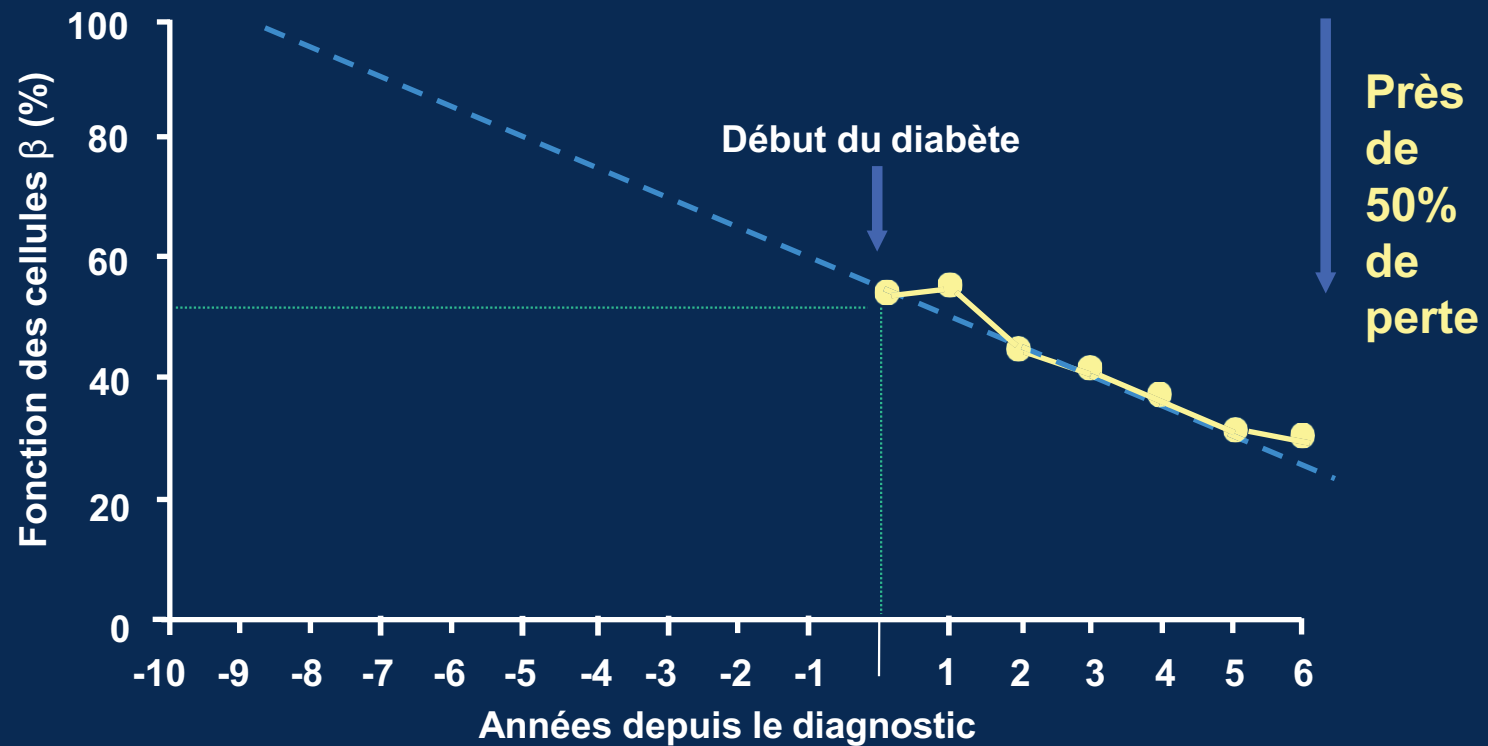


Ward WK, et al. *Diabetes Care* 1984;7:491-502.

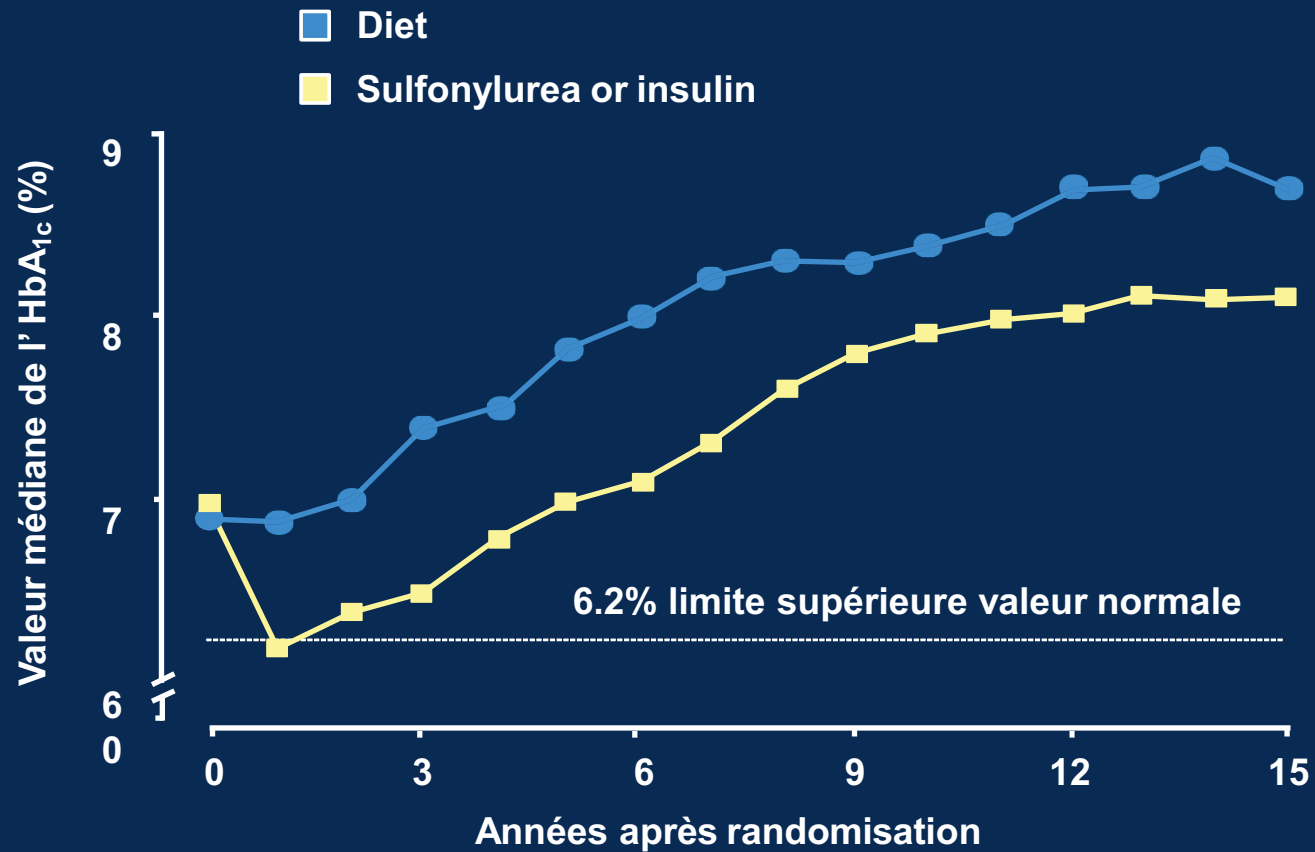
- Perte de la phase précoce
- Anomalies de la pulsatilité
- Anomalies quantitatives

Déterminisme: génétique et environnemental
Mécanisme: perte de masse ou dysfonctionnement sécrétoire?

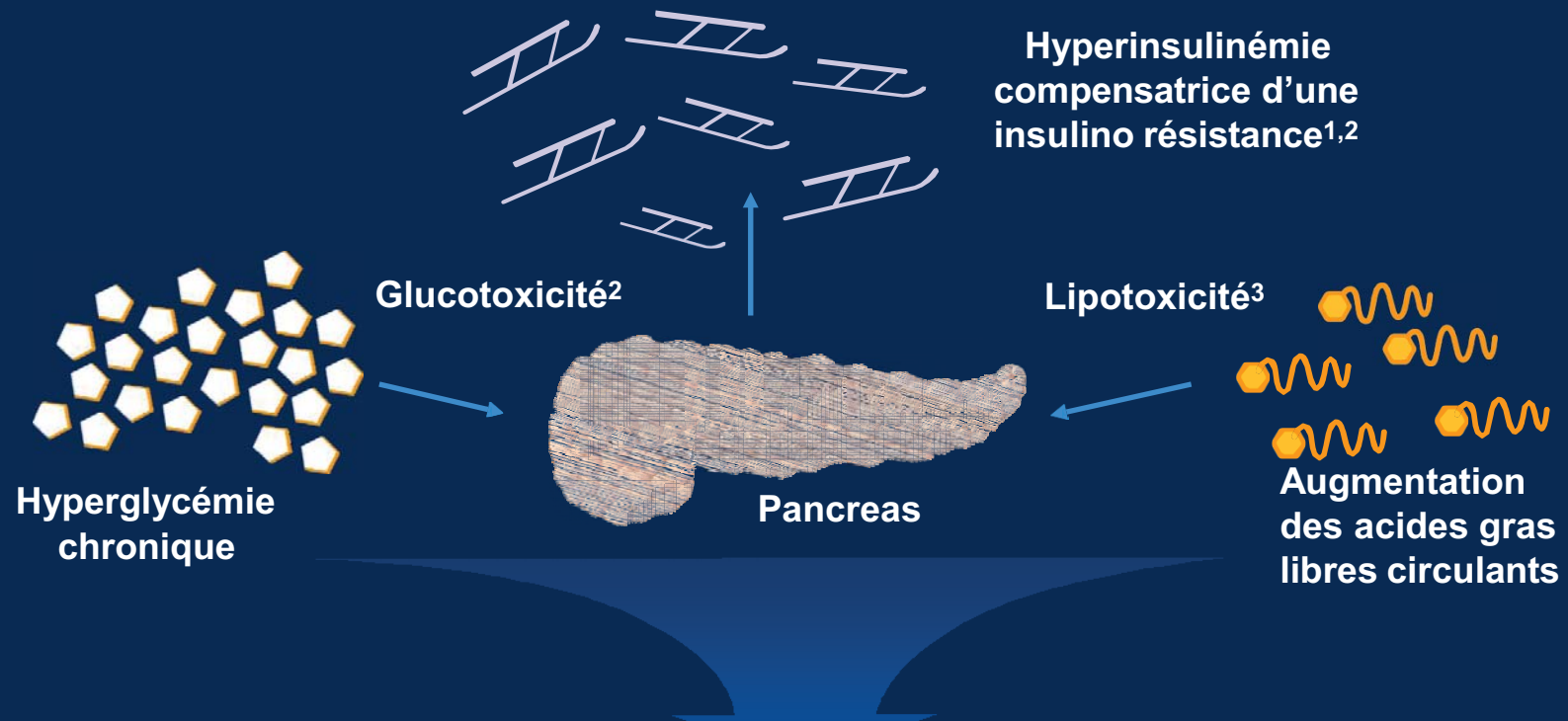
La perte de fonction des cellules β survient avant le diagnostic du diabète



Diminution progressive du contrôle glycémique au cours du temps



Pourquoi la défaillance des cellules β ?



Défaillance des cellules β

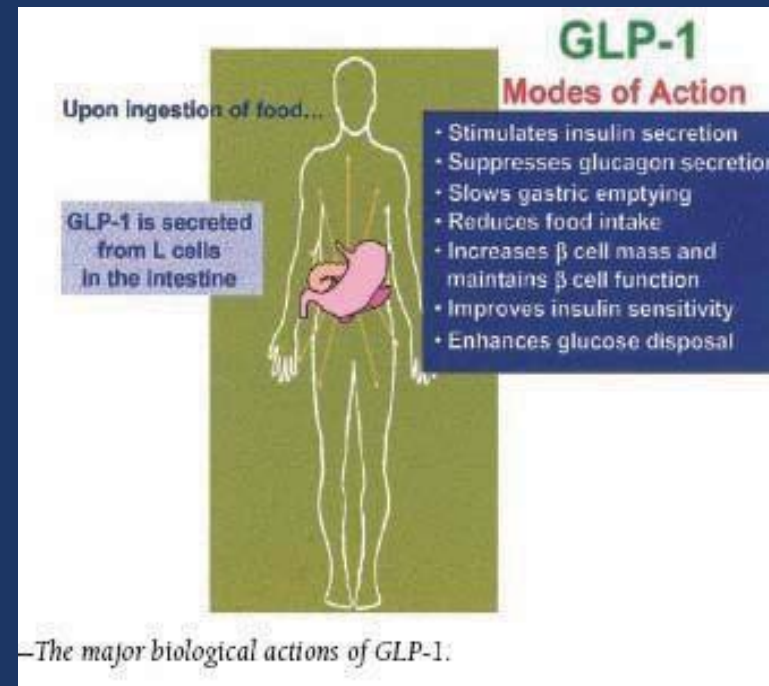
¹Boden G & Shulman GI. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:14–23.

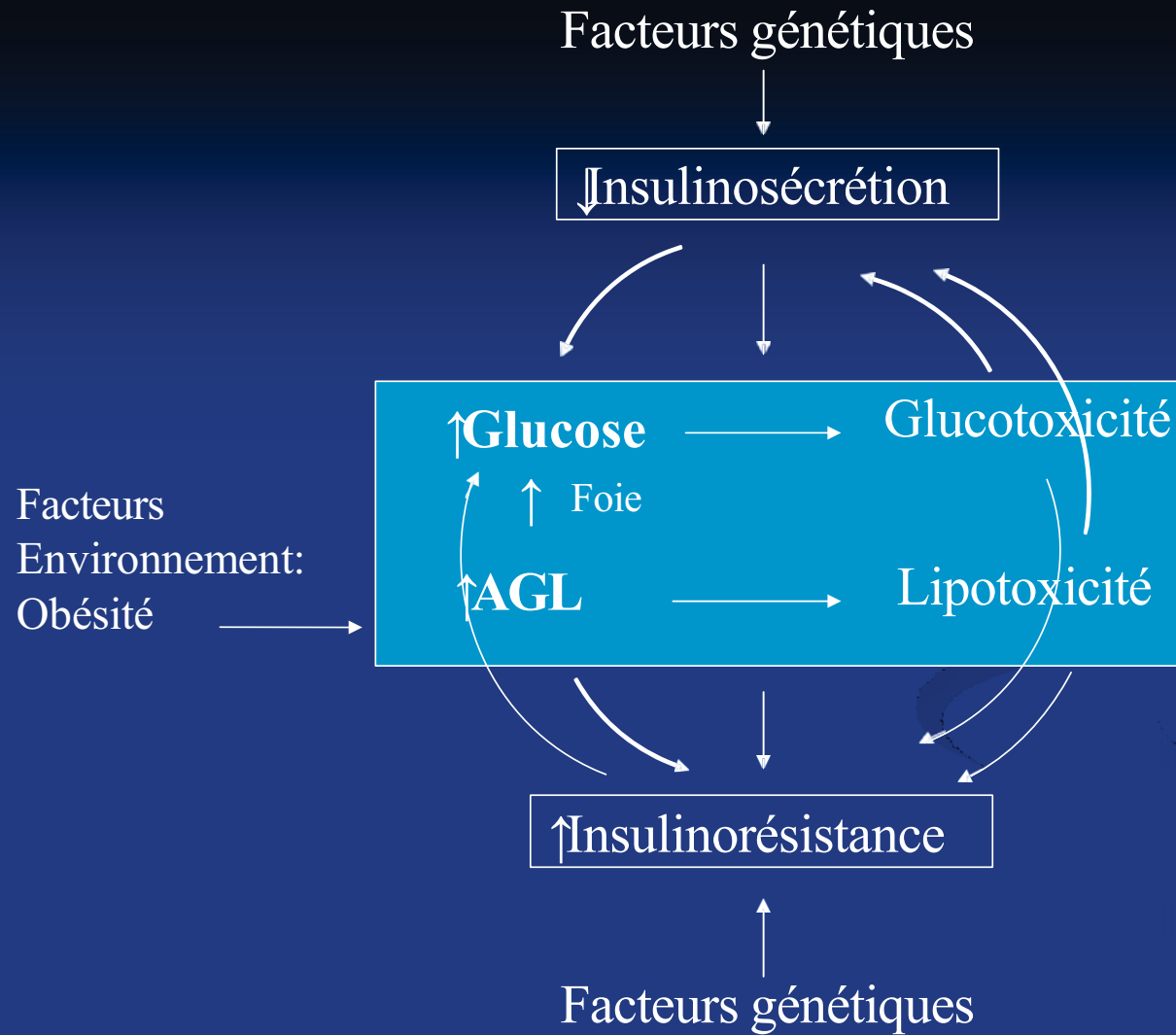
²Kaiser N, et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:5–22.

³Finegood DT & Topp B. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3 (Suppl. 1):S20–S27.

La sécrétion d'insuline après administration orale de glucose est plus robuste qu'après administration d'une quantité équivalente IV = effet **incrétine**

- Incrétines
 - GLP-1: glucagon-like peptide (cellule L)
 - GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide (cellule K)
- Chez les diabétiques type 2
 - Défaut de la baisse du glucose en réponse au GIP
 - Réponse insulinothérique au GLP-1 intacte, mais taux circulants bas





Plan

1. Définition du diabète
2. Classification du diabète
3. Physiopathologie diabète de type 1
4. Physiopathologie diabète de type 2
5. **Signes d'appel du diabète**
6. Formes cliniques
7. Facteurs de risque
8. Conclusion

Diabète de type 1

diagnostic clinique



- Enfant ou adulte jeune (<35 ans). Toute fois peut survenir à tout âge.
- Tableau typique:
 - Début rapide ou explosif
 - Syndrome cardinal (PU, PD, amaigrissement), polyphagie
 - Troubles visuels
 - Examen clinique pauvre, déshydratation (dsh) tardive
 - Diagnostic par mesure de la glycémie (>3 g/l)
 - Glycosurie massive, cétonurie fortement positive
 - Révélation possible par acidocétose
 - Chez l'enfant: douleurs abdominales, vomissements, dsh

Diabète de type 1

évolution

- Complications aiguës
 - Hypoglycémie
 - Acidocétose
- Complications chroniques
 - Liées au niveau d'équilibre glycémique

Caractéristiques respectives des diabètes de type 1 et type 2

	Type 1	Type 2
Antécédents familiaux du même type	souvent 0	souvent +
Age de survenue	avant 35 ans	après 40 ans
Début	rapide ou explosif	lent et insidieux
Facteur déclenchant	souvent +	souvent +
Symptomatologie	bruyante	pauvre ou absente
Poids	normal ou maigre	obésité ou surcharge adipeuse abdominale
Hyperglycémie au diagnostic	majeure > 3 g/l	souvent < 2 g/l
Cétose	souvent ++ à ++++	le plus souvent 0
Complication dégénérative	absente	présente dans 50 % des cas au moment du diagnostic
Cause principale de mortalité	insuffisance rénale	maladie cardiovasculaire

Plan

1. Définition du diabète
2. Classification du diabète
3. Physiopathologie diabète de type 1
4. Physiopathologie diabète de type 2
5. Signes d'appel du diabète
6. **Formes cliniques**
7. Facteurs de risque
8. Conclusion

Diabète de type 1 lent

Latent autoimmune diabetes in adult

- Diabète de type 1 à début tardif et progressif comme le type 2
- Anticorps positifs
- Insulinodépendance en 5 à 10 ans
- Représente 10 % des diabètes de type 2

Définition du LADA

Latent autoimmune diabetes mellitus in adults

LADA ³ : entité clinique se définissant par la présence de marqueurs immunogénétiques spécifiques du DT1 chez des patients initialement considérés comme des DT2

Alberti ¹ orientation diagnostique du DT1 et DT2, caractéristiques phénotypiques

Naik ² : importants chevauchements entre ces deux catégories, classification insuffisante des diabètes en deux principaux types

Irvine ³ : ICA + chez près de 11% des DT2, échec des sulfonylurés et insulinoresquérance

1. Alberti KG et al. Diabet Med 1998 Jul;15:539–553.
2. Naik R et al. Curr Opin Endocrinol Diabetes 4:308–315 1997.
3. Irvine et coll. Diabetes 1993 Feb;42:359–362.

Eponymes du diabète LADA en fonction des différents auteurs

18 années: 13 appellations

éponymes	références
Latent type 1 diabetes	Groop LC et al 1986
Latent autoimmune diabetes mellitus in adults	Tuomi T, Zimmet et al 1993
Slowly progressive IDDM (SPIDDM)	Kobayashi T et al 1993
Slow-onset IDDM	Lohmann T et al 1997
Slowly progressive type 1 diabetes	Seissler J et al 1998
Type 1 ½ diabetes	Juneja R et al 1999
LADY-Like	Lohmann T et al 2000
Autoimmune diabetes not requiring insuline at diagnosis	Pozzilli P et al 2001
LADA- type 1 and type 2	Lohmann T et al 2001
Slowly progressive β -cell faillure	Borg H et al 2001
Slowly progressive adult-inset type 1 diabetes	Hosszúfalusi N et al 2003
Antibody-positive phenotypic type 2 diabates with obesity	Naik RG et al 2003
Latent autoimmune diabetes mellitus in children (LADC)	Aycan Z et al 2004

Epidémiologie du diabète LADA



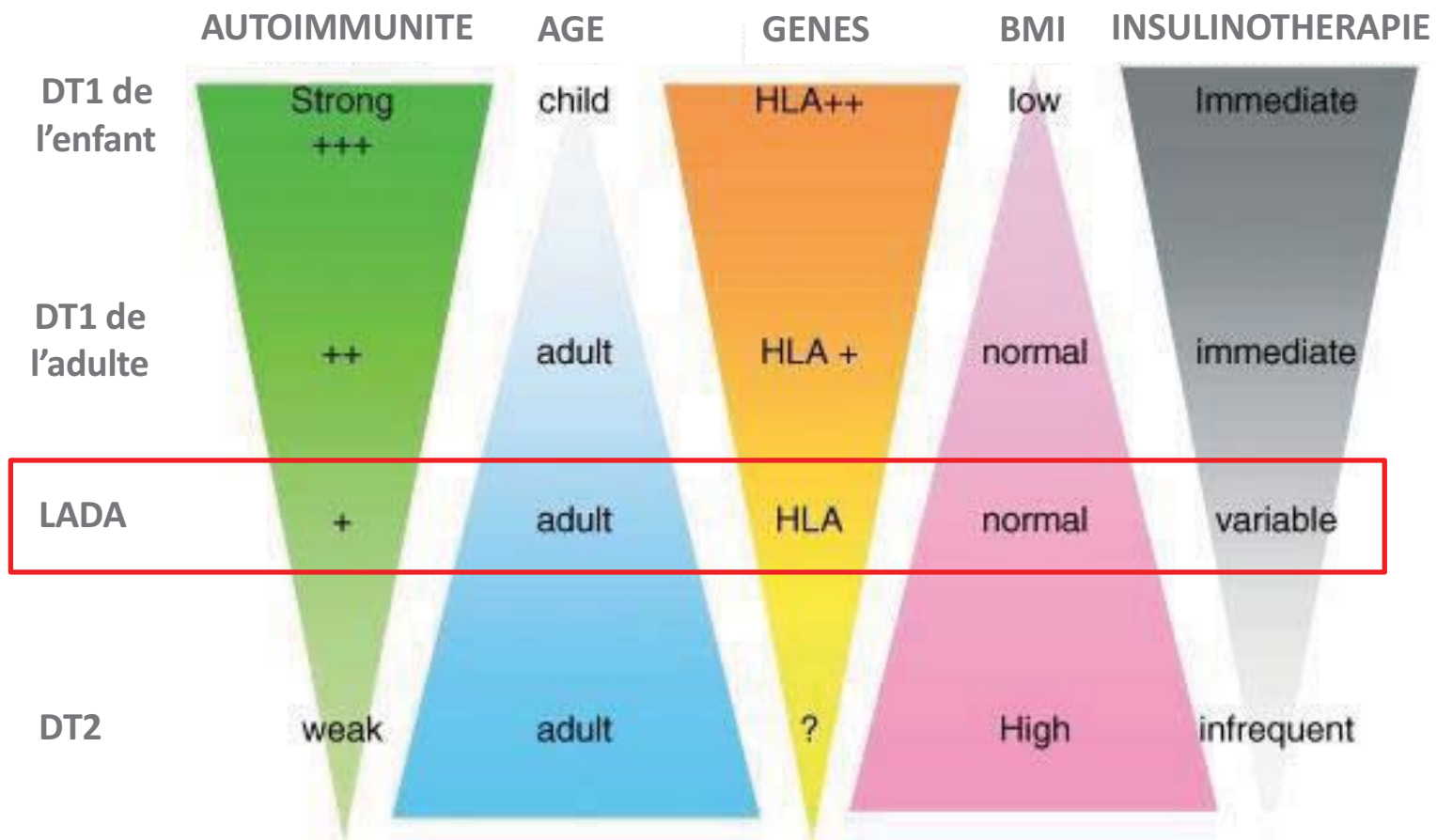
- LADA/population générale : 0,15 à 0.25% ¹

- LADA/DT2 : 2 à 5% ^{2, 3} - 31,8% ⁴

- LADA : 9 à 12 % des DT2 ^{5, 6} Tunisie 17% ⁷

1. Soriguer-Escofet et al FDiabetes Res Clin Pract 2002 Jun;56:213–220. 2. Bosi EP et al Diabetologia 1999 Jul;42:840–844. 3. Davis TM Diabet Med 2000 Sep;17:667–674. 4. Monge L Diabet Med 2004 May;21:456–459. 5. Tuomi T Diabetes 1993 Feb;42:359–362. 6. Gambelunghe G et al Clin Endocrinol (Oxf) 2000 May;52:565–573. 7. Amrouche C et al. Tunis Med 2008 Apr;86:316–318.

Caractéristiques cliniques du diabète LADA



Caractéristiques cliniques du diabète LADA selon the Immunology of Diabetes Society et Action LADA

3 critères

Age au diagnostic entre 30 et 70 ans

Pas d'insulinorequérance dans les 06 mois
après le diagnostic

Auto-anticorps (+) à la découverte
du diabète

1. Furlanos S et coll Diabetologia 2005 Nov;48:2206–2212.
2. Leslie RDG Action LADA 1. Diabetes Metab Res Rev 2008 Oct;24:511–519

Critères complémentaires d'orientation diagnostique

Antécédents familiaux de diabète :
X 2 fréquence LADA

BMI :

- **< 25 kg/m² à la découverte** ¹
- Possibilité de BMI élevés ²
- Corrélation BMI-insulinorésistance/DT2 et LADA ³
- Effet modulateur du BMI sur le gène TCF7L2 dans sa variante rs7903146 ⁴

1. Furlanos S Diabetologia 2005 Nov;48:2206–2212.
2. Lutgens Prim Care Diabetes 2008 Dec;2:207–211.
3. Chiu HK Diabetes Res Clin Pract 2007 Aug;77:237–244.
4. Lukacs K Diabetologia 2012 Mar;55:689–693.

Physiopathologie du diabète LADA

Insulinopénie

- Fonction β : intermédiaire DT1 et DT2
- GADA et/ou multiplicité des Ac : prédisent le déclin de la sécrétion β ¹

Insulite

- Interleukine 1 β (IL-1 β)
- Récepteur Fas
- Facteur nucléaire kappaB (NF- κ B)
- Expression accrue de c-Myc ^{2, 3}

Insulinorésistance

- Controversée ⁴ :
< à celle du DT2 mais comparable au DT1 ³

1. Donath MY et al Proc Natl Acad Sci USA 2006 Aug 15;103:12217–12218, 2. Donath MY et al Diabetes Care 2008 Feb;31 Suppl 2:S161–164, 3. Pietropaolo M et al Diabetes 2007 May;56:1189–1197, 4. Naik RG et al J Clin Endocrinol Metab 2009 Dec;94:4635–4644.

Marqueurs immunologiques du diabète LADA

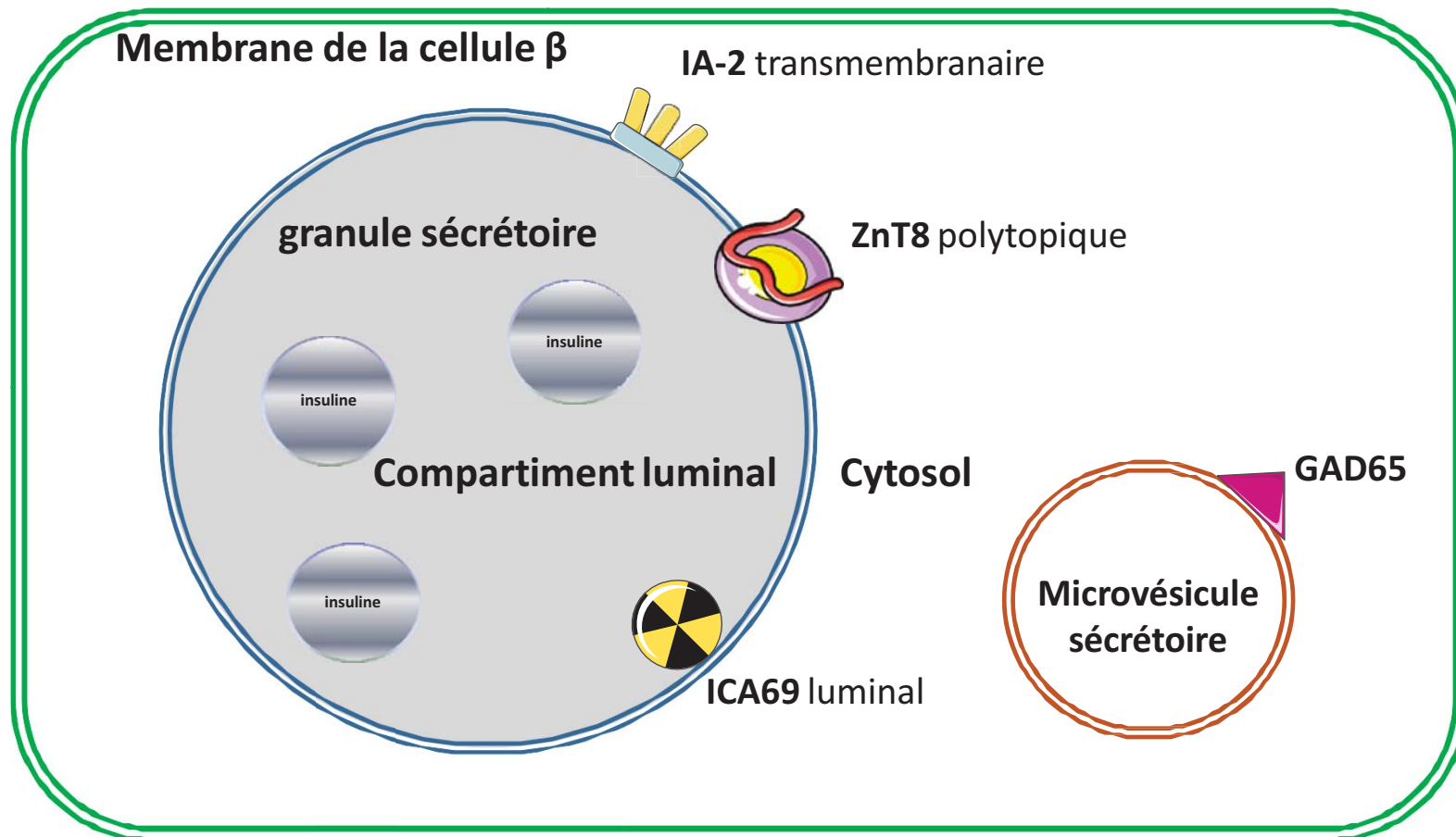
- Autoimmunité β décelable avant l'apparition clinique de la maladie ¹
 - **ICA69** ² **Islet cell autoantigen 69**
 - **GAD65** ² **Glutamic acid decarboxylase 65**
 - **IA-2** ² **Protein tyrosine phosphatase-like IA2**
 - **insuline** ²
 - **ZnT8A** ² **Zinc transporter type 8 autoantigen**
- Aucune supériorité prédictive de la maladie d'un auto-antigène/autre ³

1. Islet Cell Autoantigens in Autoimmune Diseases in Endocrinology, © Humana Press, Totowa, NJ. USA, A. P. Weetman, pp 243–274.

2. Sosenko JM et al. Diabetes Care 2006 Mar; 29:643–649

3. Diabetes Prevention Trial–Type 1 Diabetes Study Group. N Engl J Med 2002 May 30;346:1685–1691

Distribution cellulaire des principaux autoantigènes pancréatiques



Alors quel bilan immunologique pour quel type de diabète ?

- Devant la suspicion de DT1 chez un adulte ou le diagnostic n'est pas évident
- Devant la suspicion de diabète HYBRID



The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Richard I. G. Holt^{1,2} · J. Hans DeVries^{3,4} · Amy Hess-Fischl⁵ · Irl B. Hirsch⁶ · M. Sue Kirkman⁷ · Tomasz Klupa⁸ · Barbara Ludwig⁹ · Kirsten Nørgaard^{10,11} · Jeremy Pettus¹² · Eric Renard^{13,14} · Jay S. Skyler¹⁵ · Frank J. Snoek¹⁶ · Ruth S. Weinstock¹⁷ · Anne L. Peters¹⁸

Bilan immunologique pour le DT1

Islet autoantibodies An assessment of islet autoantibodies at diagnosis is recommended as the primary investigation of an adult with suspected type 1 diabetes. GAD should be the primary antibody measured and, if negative, should be followed by islet tyrosine phosphatase 2 (IA2) and/or zinc transporter 8 (ZNT8) where these tests are available. Islet cell antibody (ICA) measurement is no longer recommended because it is an imprecise biological assay that has been superseded by the direct measurement of single antibodies [21, 22].

In people with clinical features suggesting type 1 diabetes, the presence of one or more positive islet autoantibodies is highly predictive of rapid progression and severe insulin deficiency and these individuals should be considered to have type 1 diabetes, even if they did not require insulin at diagnosis [23, 24]. As positive GAD antibodies may be found at a low level in adults without autoimmune diabetes and false positive results may occur, GAD should only be measured in those suspected to have type 1 diabetes [24].

The absence of autoantibodies does not exclude type 1 diabetes, since approximately 5–10% of White European people with new-onset type 1 diabetes have negative islet antibodies [8, 9, 25], and further consideration of the diagnosis is necessary. Furthermore, antibodies may disappear over time [26]. In those diagnosed below the age of 35 years, type 1 diabetes is still the most likely diagnosis, particularly if there are no clinical features of type 2 diabetes or monogenic diabetes. In those aged over 35 years, type 2 diabetes becomes increasingly likely with absent islet autoantibodies and older age. However, it can be hard to differentiate between type 1 diabetes and type 2 diabetes based on age and clinical features in non-White European populations.

It is important to make a clinical decision about how to treat the person with diabetes. Regardless of any features of type 2 diabetes or absence of islet antibodies, if there is a clinical suspicion of type 1 diabetes, the individual should be treated with

Bilan immunologique pour le DT1

- GAD en premier si négatif
- IA2 et/ou ZNT8 lorsque ces tests sont disponibles

Le dosage des ICA n'est plus recommandée car il sagit d'un test biologique imprécis qui a été supplanté par le mesure directe d'anticorps uniques

Bilan immunologique pour le DT1

- Chez les personnes présentant des signes cliniques de DT1, la présence d'un ou plusieurs auto-anticorps pancréatique est fortement prédictif d'une progression rapide et d'un déficit sévère en insuline et doivent être considérées comme DT1, même s'ils n'avaient pas besoin d'insuline au moment du diagnostic

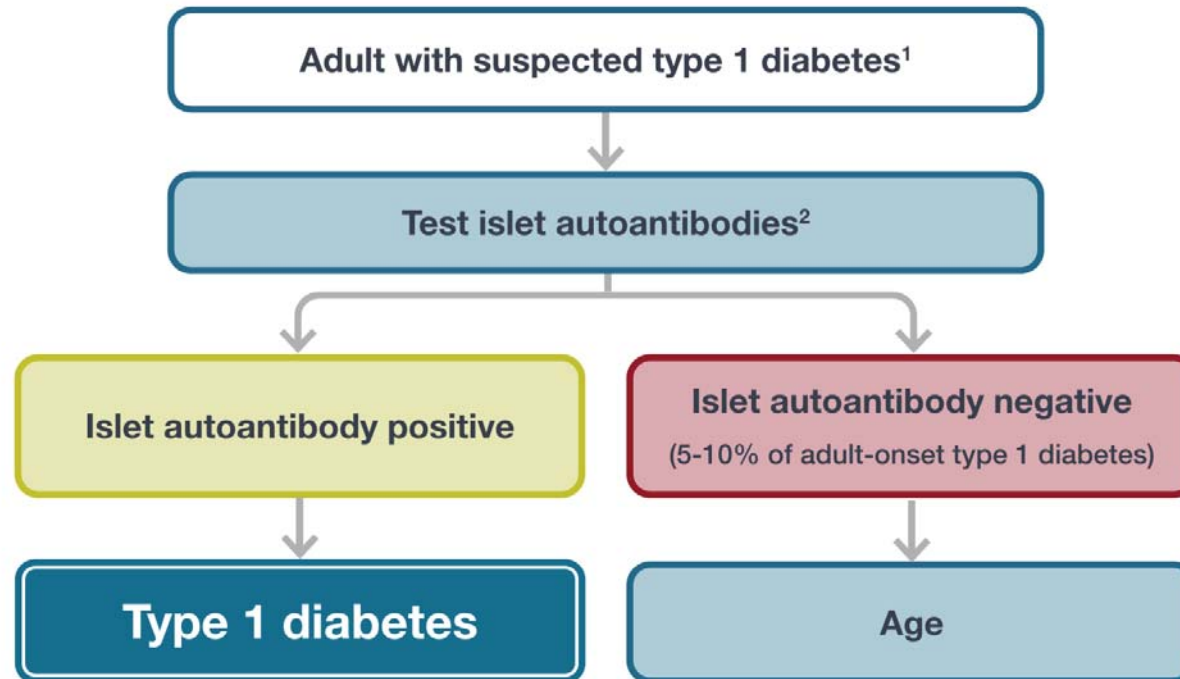
Bilan immunologique pour le DT1

- Chez les personnes présentant des signes cliniques de DT1, Les Ac + sont fortement prédictif d'une progression rapide et d'un déficit sévère en insuline et doivent être considérés comme DT1, même si pas d'insulinorequérance au moment du diagnostic
- GAD + peuvent être trouvés à un faible niveau chez les adultes sans diabète auto-immun donnant des résultats faussement positifs le dosage des GAD chez les DT1 ne doit être mesuré que si forte suspicion de DT1

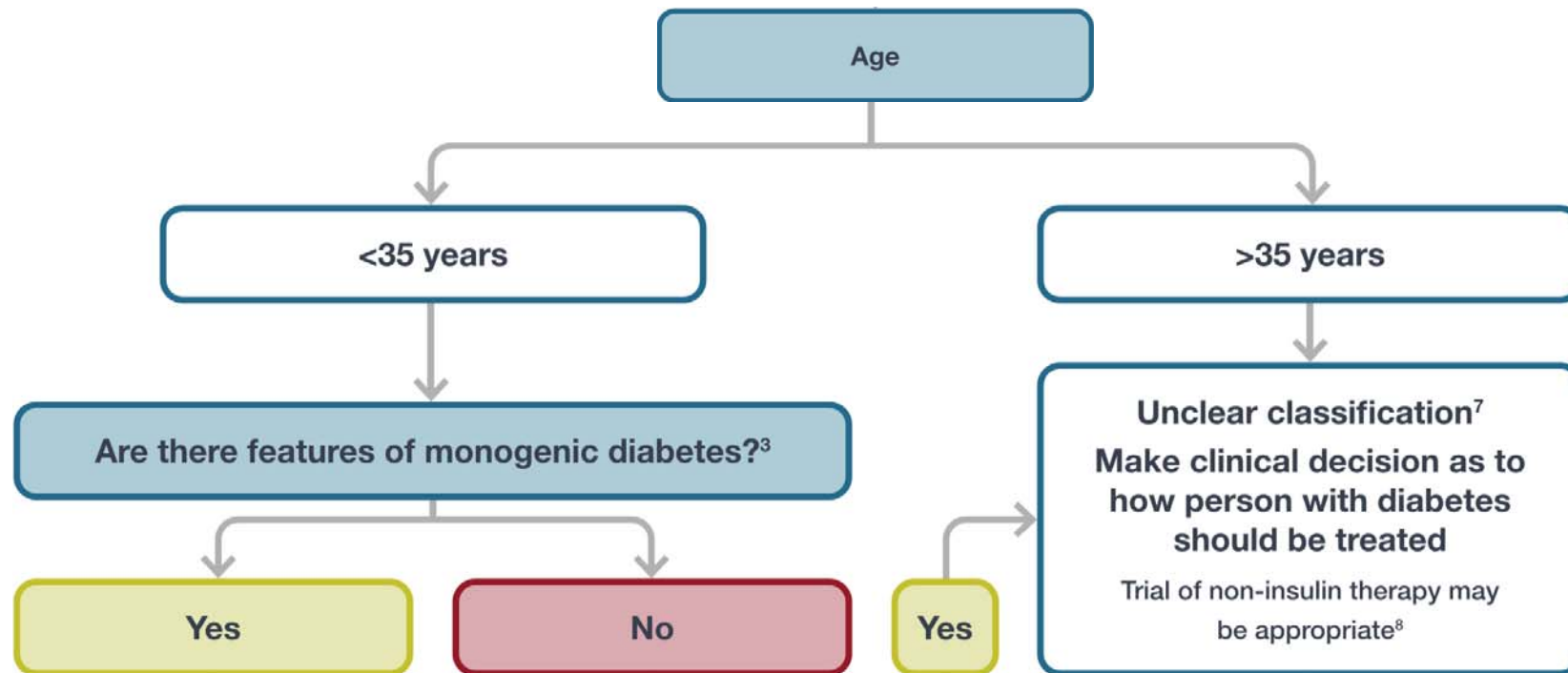
Bilan immunologique pour le DT1

- L'absence d'auto-anticorps n'exclut pas le DT1, car environ 5 à 10 % des DT1 (blancs européens) d'apparition récente ont des anticorps négatifs sachant que les Ac peuvent disparaître avec le temps
- Avant 35 ans, le DT1 reste le plus probable, en particulier s'il n'y a pas de signes cliniques de DT2 ou de diabète monogénique. Après 35 ans, le DT2 devient de plus en plus probable avec Ac -
- Cependant, il est difficile de faire la différence entre DT1 et DT2 sur l'âge et les caractéristiques cliniques dans les populations européennes dites « non blanches »

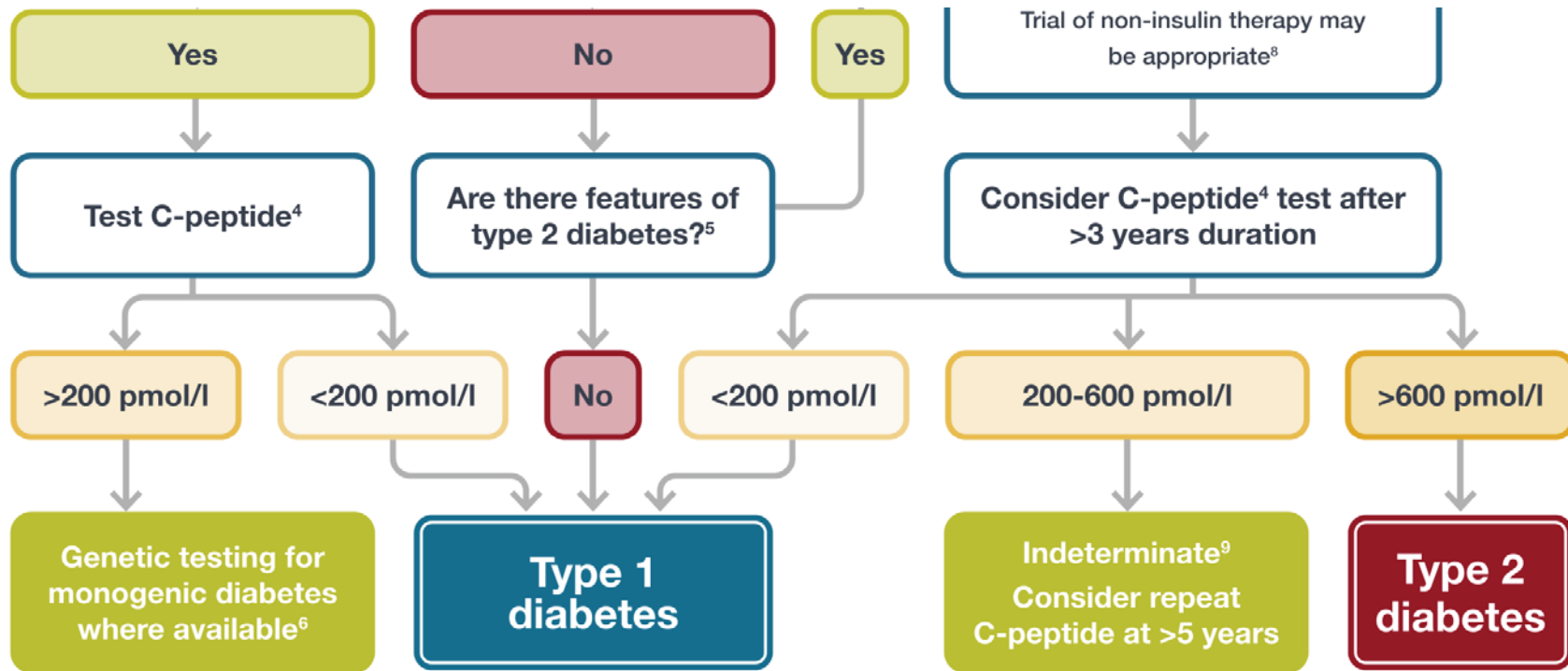
Flow chart for investigation of suspected type 1 diabetes in newly diagnosed adults, based on data from White European populations



Flow chart for investigation of suspected type 1 diabetes in newly diagnosed adults, based on data from White European populations



Flow chart for investigation of suspected type 1 diabetes in newly diagnosed adults, based on data from White European populations



LADA et thyroïdopathies autoimmunes

- Prévalence: 20 % et 30 % ^{1, 2, 3}
- Les Ac antiTPO (TPOAb) + fréquents que Ac anti-Tg
- Fréquence d'Ac antithyroïdiens ++ chez LADA (GADA+++)^{1, 2, 3}
- LADA > 35 ans : IgG et IgA antiglyadine (+) et des TPOAb (+)⁴
- Recommandations actuelles :
 - **TSH et TPOAb** au **début du diabète**
 - Chaque **1 à 2 ans après** ⁵

1. Fernández-Castañer M Diabetes Care 1999 Mar;22:377–381.

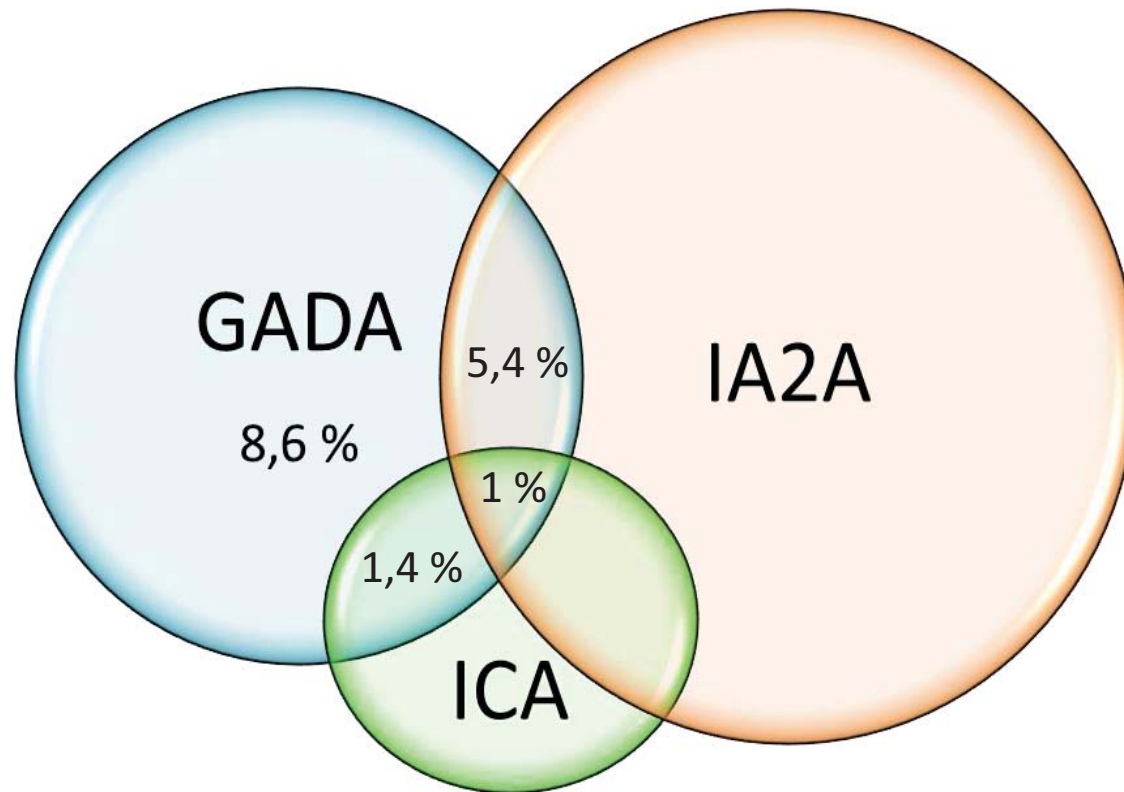
2. Weetman AP Nat Immunol 2001 Sep;2:769–770.

3. De Block CE Clin Exp Immunol 2001 Nov;126:236–241.

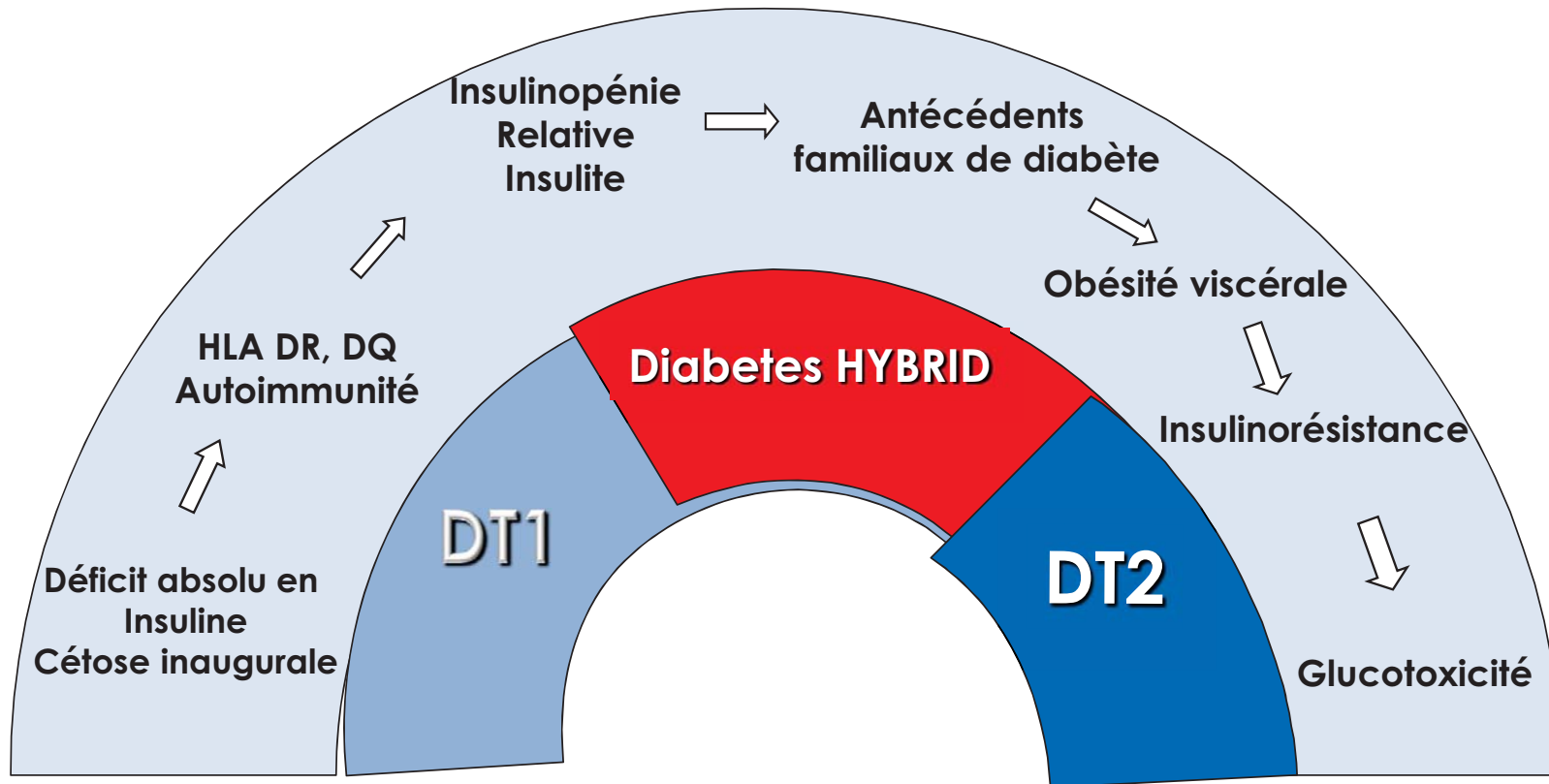
4. Kucera P et al Clin Exp Immunol 2003 Jul;133:139–143.

5. Jin P et al Clin Endocrinol (Oxf) 2011 May;74:587–592.

Fréquence du diabète LADA à Constantine



Continuum du diabète sucré



Diabète de type 2 cétonurique (1)

- Découverte du diabète dans un contexte de cétoacidose, PU et PD \times J ou Sem, perte de poids, pas de facteur précipitant la décompensation.
- Profil clinique, métabolique et immunologique compatible avec un diabète de type 2.
 - Obésité, ATCD familiaux de diabète de type 2, faible prévalence des marqueurs d'auto-immunité.

Diabète de type 2 cétonurique

- A la présentation, altération de l'insulinosécrétion et de l'action de l'insuline; amélioration de la fonction β cellulaire et insulinosensibilité après traitement intensif, permettant un sevrage en insuline pour plusieurs mois.
- Pas d'association avec le HLA.

Plan

1. Définition du diabète
2. Classification du diabète
3. Physiopathologie diabète de type 1
4. Physiopathologie diabète de type 2
5. Signes d'appel du diabète
6. Formes cliniques
7. Facteurs de risque
8. Conclusion

Les facteurs de risque

- Surpoids ou obésité ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$)
- ATCD de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale
- Hypertension artérielle ($PA \geq 140/80 \text{ mmHg}$)
- Hypertriglycémie ($TG > 2 \text{ g/l}$) ou HDL bas ($< 0.35 \text{ g/l}$)
- Hyperglycémie modérée à jeun connue
- Antécédent de diabète cortico- induit



Les sujets à risque

- Age > 40 ans
- Existence d'un antécédent familial au premier degré d'un diabète de type 2
- Surpoids ou obésité ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$)
- ATCD de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale
- Hypertension artérielle ($PA \geq 140/80 \text{ mmHg}$)
- Hypertriglycéridémie ($TG > 2 \text{ g/l}$) ou HDL bas ($< 0.35 \text{ g/l}$)
- Hyperglycémie modérée à jeun connue
- Antécédent de diabète cortico- induit
- Sédentarité



Le diabète gestationnel



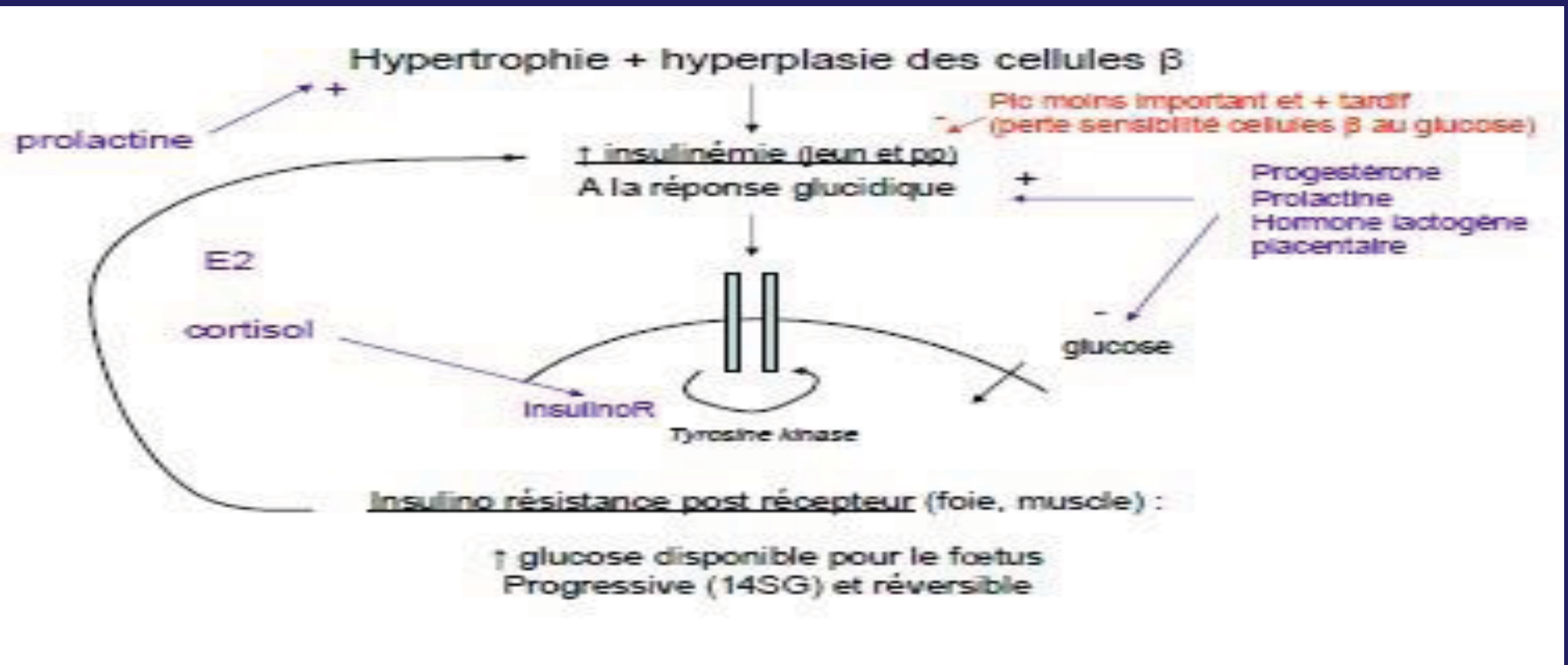
Définition

- Le diabète gestationnel (DG) est défini comme un trouble de la tolérance glucidique diagnostiqué pour la première fois au cours de la grossesse, quelle que soit son évolution dans le post-partum.

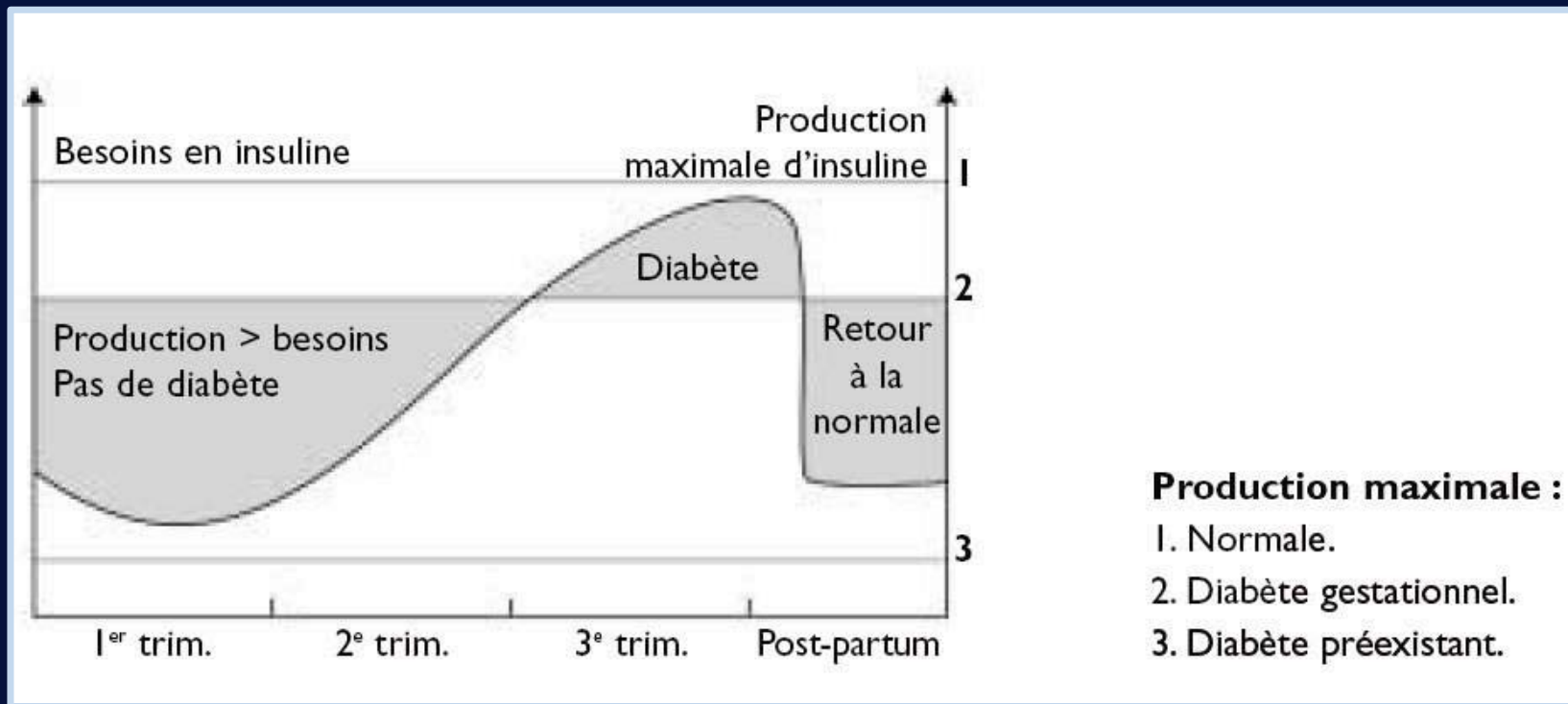
Epidémiologie

- Soit 6 % en moyenne des grossesses.
- Jusqu'à 14% des populations défavorisées.
- Si multiparité = 19 %.

Physiopathologie du diabète gestationnel



Besoins en insuline et production maximale au cours de la grossesse



Complications foeto-maternelles du DG



A court terme :

- HTA gravidique et/ou prééclampsie
- Césarienne
- Macrosomie foetale
- Détresse respiratoire
- Hypoglycémie
- Hypercalcémie
- Hyperbilirubinémie
- Polyglobulie



A long terme :

- Récurrence
- Diabète de type 2 chez la mère
- Obésité de l'enfant
- Diabète chez l'enfant ?

Stratégie du dépistage

Stratégie de dépistage

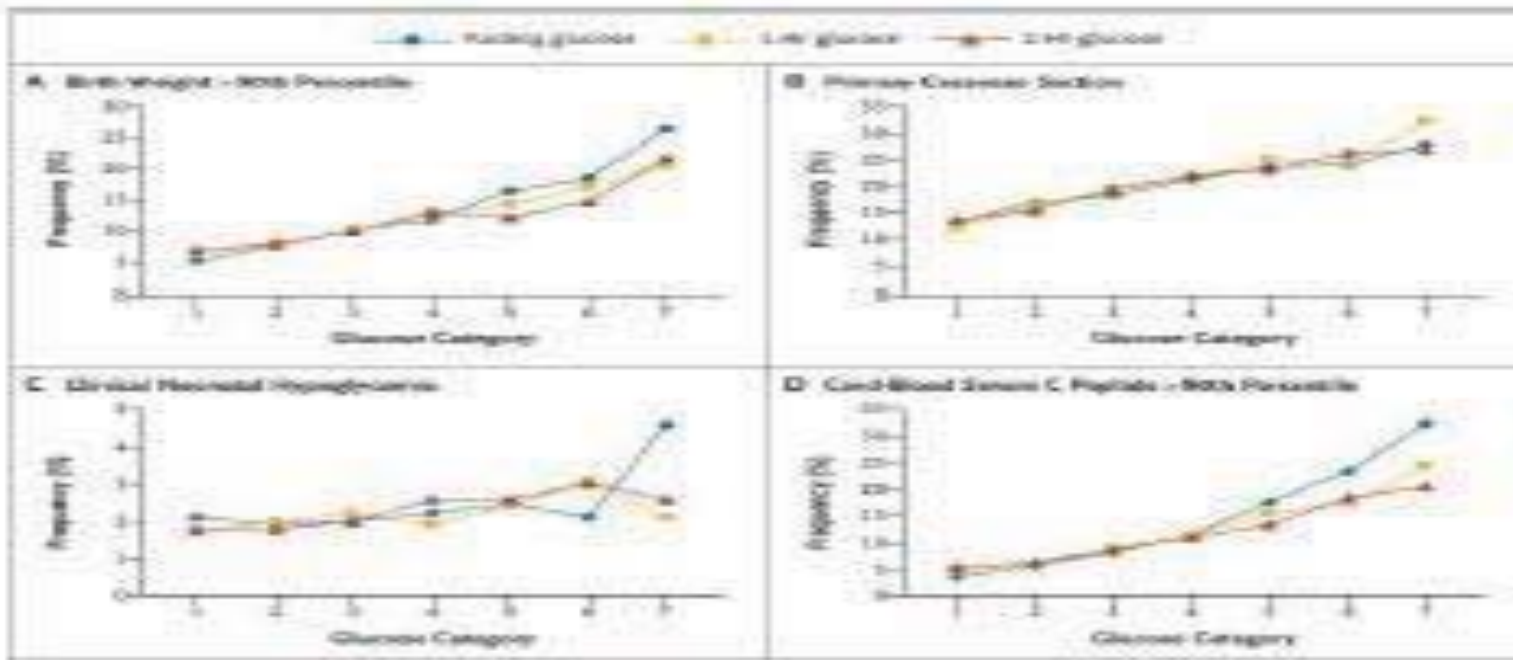
Révisée depuis l'étude HAPO

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome; NEJM 2008

HAPO:

Une étude internationale d'ampleur inégalée

- 9 pays , 7 ans, suivi de 23 316 grossesses.
- Femmes incluses étaient toutes connues comme indemnes de diabète avant leur grossesse.
- 24-32 semaines: GAJ et HGPO avec 75 g de glucose



Relation linéaire entre :
glycémies maternelles (jeun, 1h ou 2h) et :

- macrosomie +++
- hyperinsulinémie foetale +++
- hypoglycémie néonatale
- césarienne
- prématurité, dystocie épaules, réa..

Stratégie de dépistage



ADA 2016 Guidelines

Strategies for Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus (GDM)

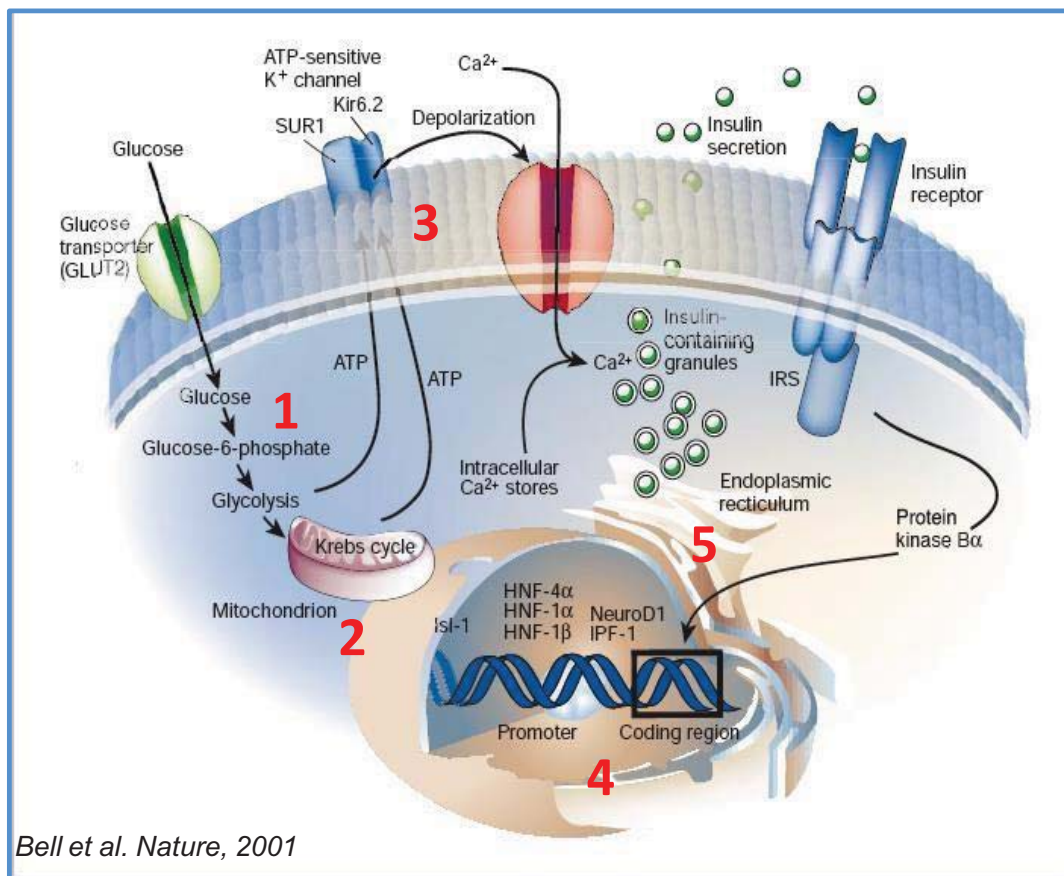
Screening at 24-48 wks in women not previously diagnosed with overt diabetes

One-step diagnosis strategy	Two-step diagnosis strategy
<ul style="list-style-type: none"> Perform 75-g OGTT with plasma glucose measurement Test in the morning after the patient has fasted for ≥ 8 hrs Repeat test at 1 and 2 hours after initial measurement 	<p>Step 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Perform a 50-g nonfasting GLT with plasma measurement at 1 hr If PG measured 1 hr after the load is ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L), proceed to 100-g OGTT
<p>Diagnosis when PG levels meet or exceed:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fasting 92 mg/dL (5.1 mmol/L) 1 hr: 180 mg/dL (10.0 mmol/L) 2 hr: 153 mg/dL (8.5 mmol/L) 	<p>Step 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Perform 100-g OGTT while patient is fasting <p>Diagnosis when ≥ 2 PG levels meet or exceed:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fasting: 95 mg/dL or 105 mg/dL (5.3/5.8) 1 hr: 180 mg/dL or 190 mg/dL (10.0/10.6) 2 hr: 155 mg/dL or 165 mg/dL (8.6/9.2) 3 hr: 140 mg/dL or 145 mg/dL (7.8/8.0)

GDM=gestational diabetes mellitus; GLT=glucose load test; OGTT=oral glucose tolerance test

American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(suppl 1):S1-S106.

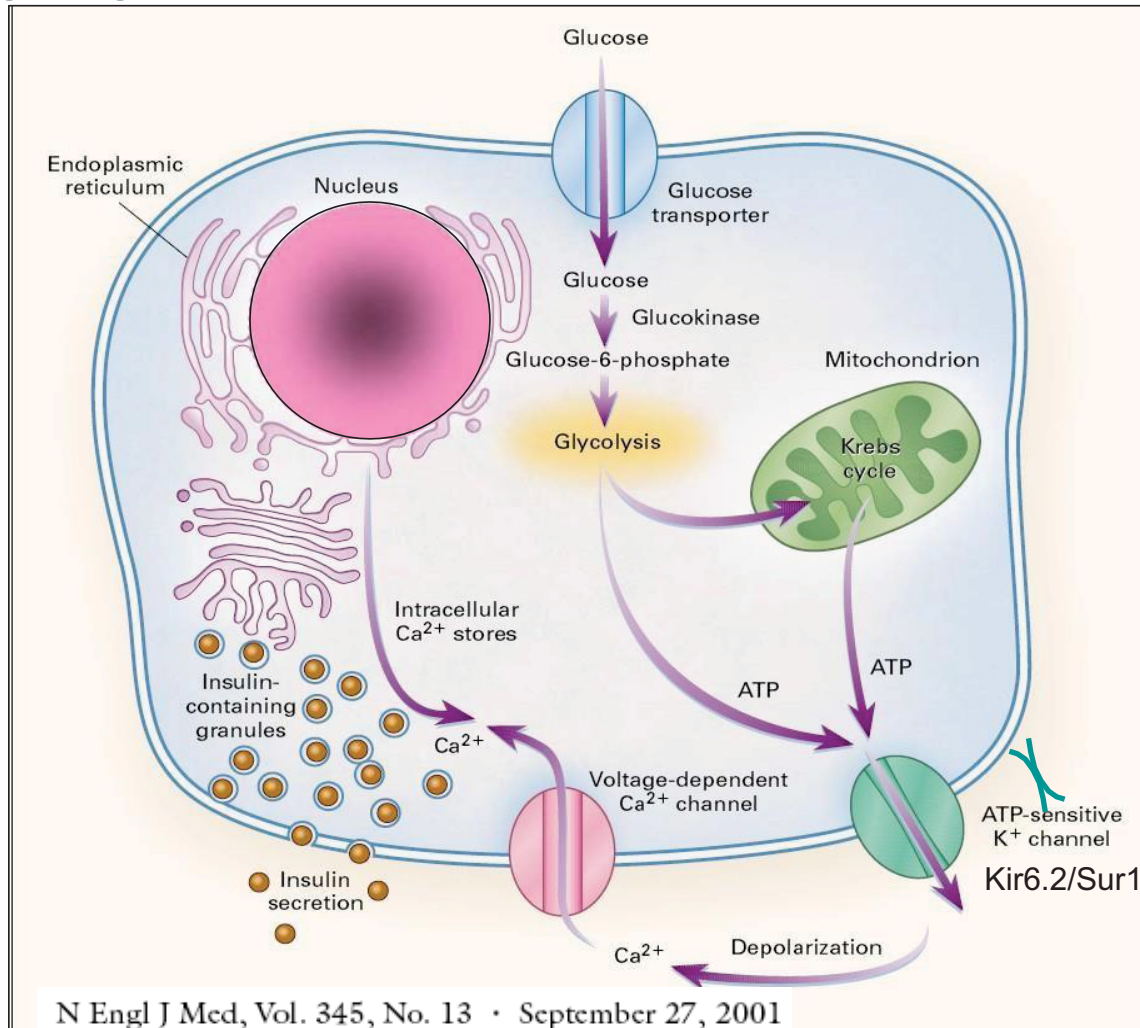
Déterminants génétiques de la sécrétion d'insuline et voies impliquées dans les diabètes



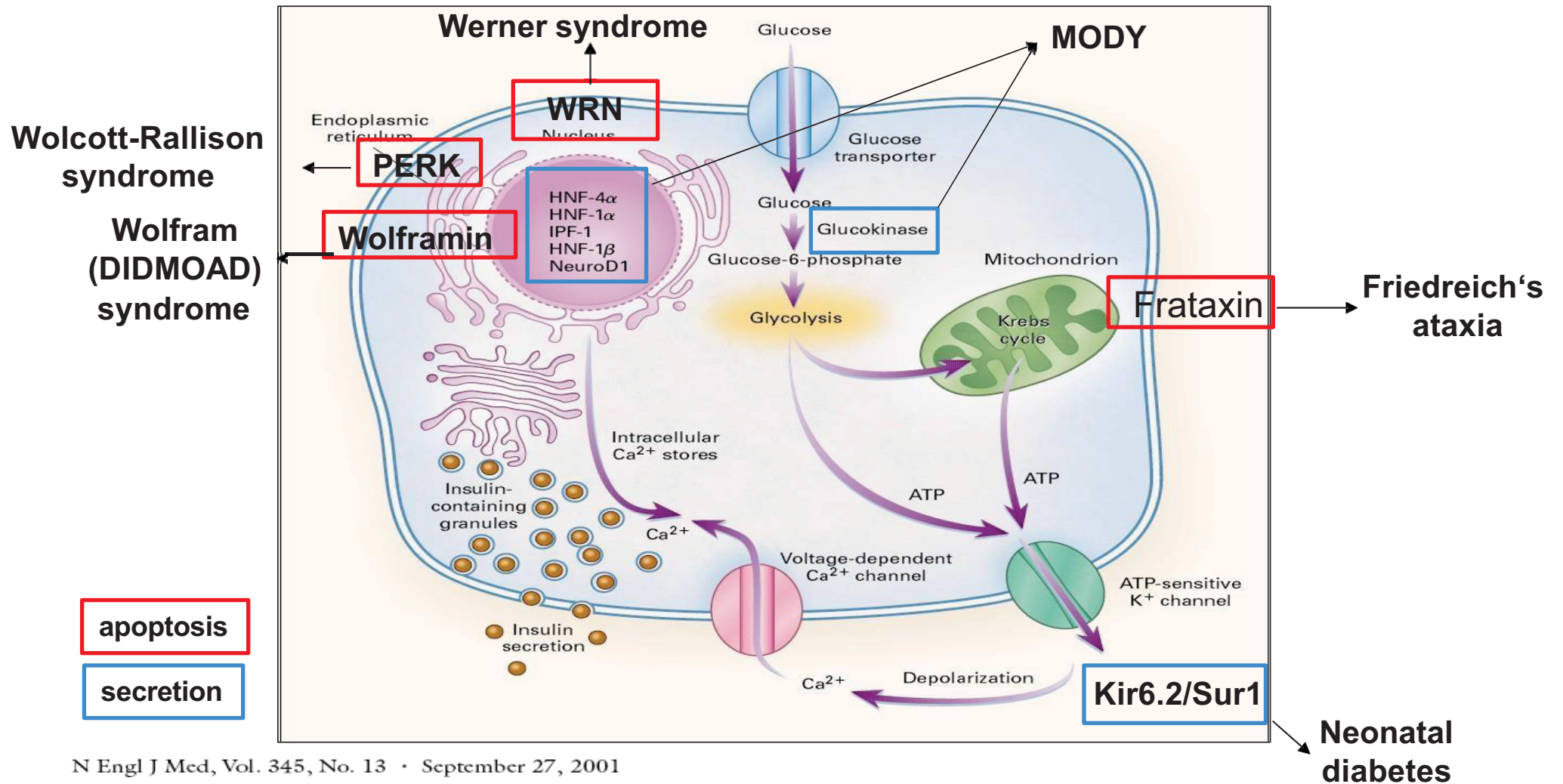
Sécrétion d'insuline en réponse au glucose

- 1 - Phosphorylation du glucose
 - GCK
- 2 - Chaîne respiratoire mitochondriale
 - mtDNA, UCP2
- 3 - Canaux potassiques dépendants de l'ATP
 - Kir6.2, SUR1
- 4 - Facteurs de transcription MODY
 - HNF1A, HNF1B, HNF4A, TCF7L2 ...
- 5 - Stress du réticulum endoplasmique
 - Pancreatic EIF2-a kinase (PERK), Wolframine, Insuline

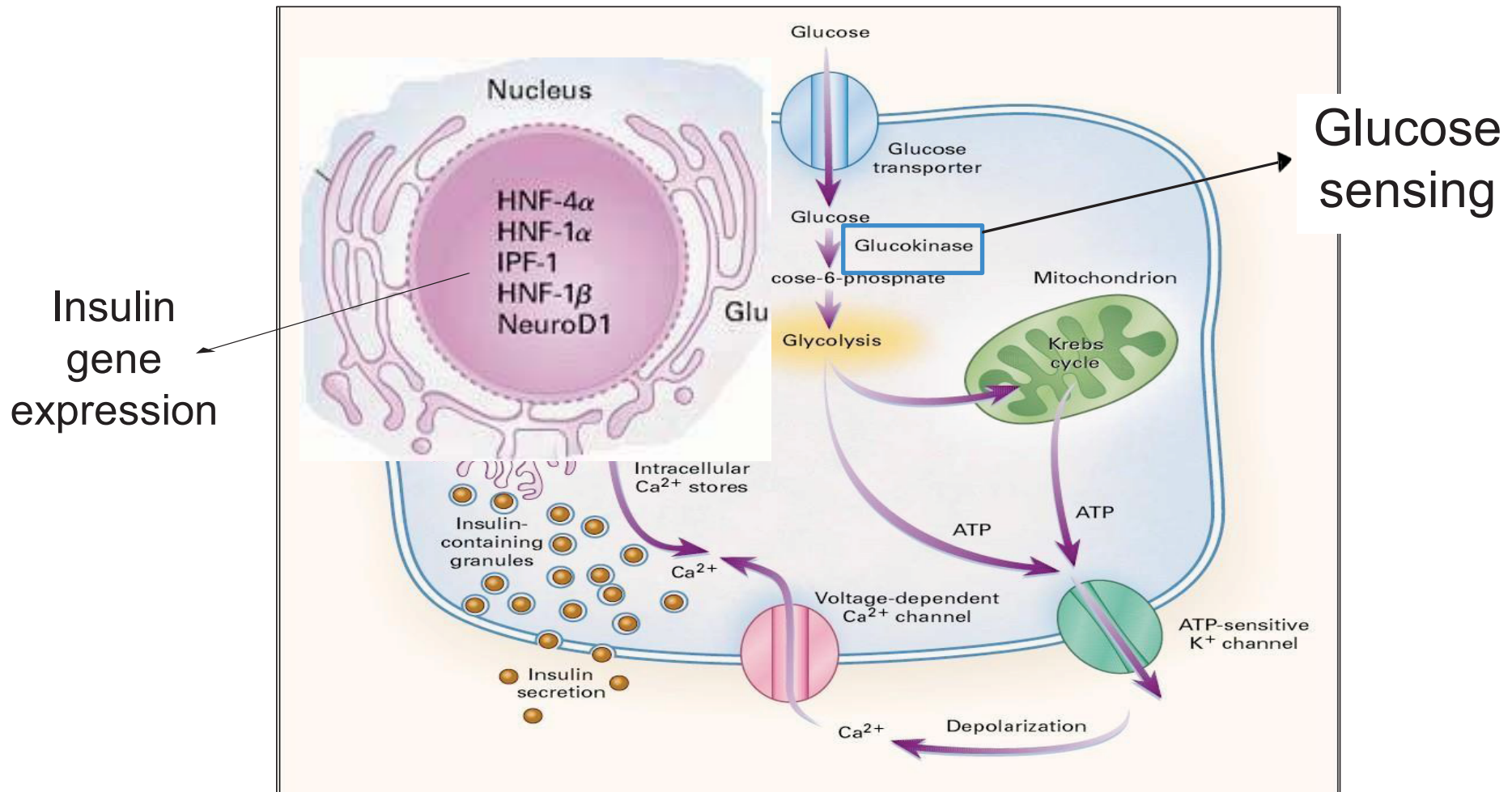
Déterminants génétiques de la sécrétion d'insuline et voies impliquées dans les diabètes



Voies impliquées dans les diabètes



Voies impliquées dans le MODY



Phénotype des MODY

Hétérogénéité clinique des diabètes monogéniques

- Sévérité et évolutivité du défaut d'insulinosécrétion
- Degré d'hyperglycémie
- Présentation clinique et complications du diabète
- Anomalies associées au diabète
- Pénétrance de la maladie
- Traitement et prise en charge

Phénotype du MODY 2

- Hyperglycémie en général modérée, non progressive avec l'âge et asymptomatique avec glycosurie et seuil rénal inadapté
- La majorité des patients sont diagnostiqués lors d'un bilan de routine
- Le MODY 2 apparaît en général pendant la période d'enfance
- L'hyperglycémie chez les patients MODY 2 varie de 6,1 à 8 mmol/L, des valeurs supérieures à 10 mmol/L sont rarement observées
- Les complications micro- et macrovasculaires sont extrêmement rares chez les patients MODY 2

Phénotype du MODY 1 et 3

- Ces deux formes de MODY sont très similaires, contrairement au MODY 2, les MODY 1 et 3 sont plutôt des formes sévères du diabète
- Dans la majorité des cas, le début du diabète survient en période post pubertaire
- Les patients présentent en général un syndrome polyuropolydipsique franc lors du diagnostic (glycosurie inadaptée)
- Les MODY 1 et 3 sont associés tous les deux à une diminution de la sécrétion d'insuline (sécrétion d'insuline induite par le glucose diminue de 1 à 4% par an)
- Complications du diabète (macro- et microangiopathies)

Phénotype du MODY 4

- C'est une forme rare du diabète MODY, l'hyperglycémie est modérée (âge moyen 35 ans)
- Il a été suggéré que les mutations au niveau du gène IPF-1 aboutissent à une réduction fonctionnelle de la cellule du pancréas
- L'effet est beaucoup moins important que dans le cas du MODY 3 : les jeunes adultes sensibles à l'insuline
- Peuvent ne pas être diabétiques malgré une réduction de la sécrétion d'insuline en réponse à une charge de glucose

Phénotype du MODY 5

- Caractérisée à la fois par un diabète et des kystes rénaux, l'expression clinique du MODY 5 est comparable à celle du MODY 3
- Les patients MODY5 présentent une résistance à l'insuline, en absence d'obésité
- Ceci est expliqué par une réduction de la sensibilité à l'insuline suite à une production endogène du glucose
- Certains patients présentent des anomalies hépatiques allant d'une production excessive d'enzymes hépatiques jusqu'à la stéatose

MODY et la grossesse

- Diabète gestationnel, l'hyperglycémie maternelle stimule la sécrétion d'insuline chez le fœtus, ce qui cause la macrosomie
- Grossesse
 - Femme MODY 2 vs fœtus normal : idem diabète gestationnel
 - Femme MODY 2 vs fœtus MODY 2 : glycémie maternelle appropriée pour stimuler la glucokinase du fœtus
 - Si traitement de la mère par insuline : effets néfastes sur le développement du fœtus, hypotrophie à la naissance

Les Diabètes Mitochondriaux MIDD

Recommandations pour le dépistage

Devant un patient diabétique avec un tableau de diabète de type 2 (87% des cas) ou de type 1 (13%) les éléments suivants ont une valeur d'orientation :

- **L'absence d'obésité (IMC < 30 kg/m²)** (sensibilité 100%, spécificité 73.3%)
- **La surdité ou la diminution de l'acuité auditive** (sensibilité 98.5%, spécificité non calculée)
- **La dystrophie maculaire réticulée** (sensibilité 86%, spécificité 100%)
- **Un antécédent maternel de diabète** (sensibilité 72.5%, spécificité 71.4%)

Mutation habituelle : ARNt Leu3243

Autre forme de diabète mitochondrial : MELAS

(Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes)

PJ.GUILLAUSSEAU et al

Maternally Inherited Diabetes and Deafness: A multicenter Study. Ann Intern Med 2001;134: 721-72

Les Diabètes Mitochondriaux MIDD

Dystrophie débutante



Lésions débutantes avec dépôts pérимаculaires isolés

Source: PJ.GUILLAUSSEAU *et al*