

## Définition, étiopathogénie et classification du diabète sucré

---

### Objectifs Pédagogiques

- 1- Connaître les signes cliniques du diabète
  - 2- Connaître les facteurs incriminés dans la genèse du diabète de type 1 et 2
  - 3- Connaître les critères de diagnostic du diabète
  - 4- Connaître la classification des états diabétiques
  - 5- Connaître les éléments anamnestiques, cliniques et biologiques permettant la distinction entre diabète de type 1 et 2
  - 6- Savoir rechercher un diabète secondaire devant certaines situations cliniques
  - 7- Connaître les critères de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel
- 

### Plan du cours

#### I – Introduction

- I – 1 Définition du diabète
- I – 2 Données épidémiologiques

#### II – Étiopathogénie du diabète

#### III – Diagnostic positif du diabète

- III – 1 Circonstances diagnostiques
- III – 2 Diagnostic de certitude

#### IV – Classification des états diabétiques

- IV – 1 Diabète de type 1
- IV – 2 Diabète de type 2
- IV – 3 Autres types spécifiques du diabète
- IV – 4 Diabète gestationnel

#### V – Conclusion

## I – Introduction

### I-1 Définition du diabète

Il y a plus de 3 000 ans en Égypte, les premiers signes du diabète ont été décrits pour la première fois par un scribe qui avait noté sur un papyrus que certaines personnes se mettaient brusquement à boire et à uriner abondamment.

Le terme «diabète» signifie en grec «couler ou passer à travers» pour se référer à la forte polyurie qui caractérise la maladie. Il fut prononcé pour la première fois par un médecin grec «Arretée de Cappadoce».

Actuellement, le terme diabète regroupe tous les états morbides ayant en commun **une hyperglycémie chronique**, résultant:

- \* d'une insuffisance de sécrétion d'insuline par le pancréas : insulinocarence absolue ou relative,
- \* ou d'une anomalie de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles (foie, muscles, tissus adipeux) : **insulinorésistance**,
- \* ou le plus souvent d'une intrication des 2 mécanismes.

Les conséquences du diabète à long terme sont la survenue de complications organiques, de mécanismes non totalement élucidés, touchant particulièrement : les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins.

### II- 2 Épidémiologie

Selon les dernières estimations de 2013 de L'IDF (Fédération internationale du diabète), la prévalence mondiale du diabète sucré (DS) est de l'ordre de 8,3% avec 382 Millions de personnes atteintes, soit environ 1 personne/ 12.

La prévalence la plus élevée de DS chez l'adulte (20-79ans) était noté eau Pacifique occidental (Tokelau (37,5%), états fédérés de Micronésie (35%), îles Marshall (35%)). Les pays du Golf sont les pays arabes les plus touchés par cette maladie. L'Arabie Saoudite occupe la 6<sup>ème</sup> place dans le monde en terme de prévalence (24%) suivie par le Koweït (23,1%) et le Qatar (23%).

En Algérie, la prévalence est variable selon les régions : 8,2% dans la wilaya de Sétif, 11% dans la wilaya de Constantine.

Le diabète est une affection grave :

- \* 50-60% des diabétiques meurent de complications cardiovasculaires.
- \* 50% des amputations de jambes sont dues au diabète.
- \* La cécité est 10 fois plus fréquente chez le diabétique.

## II – Étiopathogénie du diabète

### II – 1 Étiopathogénie du diabète de type 1 (DT1) :

Le DT1 est dû à une destruction irréversible des cellules  $\beta$  du pancréas, par des phénomènes auto-immuns, sous l'effet de facteurs méconnus (environnementaux: virus, toxiques, protéines de lait de vache, stress?), agissant sur un terrain génétique prédisposé.

**Génétique du DT1 :** Le DT 1 est considéré comme une maladie complexe. Les études de familles ont permis de caractériser les risques respectifs que confère l'existence d'un cas de DT 1 dans une famille : 3 % pour les enfants d'une mère diabétique, 4 % pour ceux d'un père diabétique. Dans les paires de jumeaux monozygotes, la concordance pour la maladie représente environ 40 %.

-L'association avec le diabète se fait essentiellement avec certains allèles de gènes de classe 2 codant pour les molécules HLA (Human Leukocyte Antigen) DR et DQ. Certains sont prédisposants et d'autres protecteurs. Le génotype conférant le risque le plus élevé est représenté par une hétérozygotie DR3-DQ2/DR4-DQ8 (DQ8 pour DQA1\*0301, DQB1\*0302). En revanche, le génotype HLA DQB1\*0602 confère une protection vis-à-vis du risque de diabète.

-Le système HLA abrite aussi d'autres gènes impliqués dans la genèse du diabète, comme l'allèle de classe I HLA 1A-24 ou d'autres gènes de classe III comme le TNF- $\alpha$ .

-Il existe, par ailleurs, d'autres gènes de prédisposition à distance du système HLA et au moins 25 régions ont été repérées.

**Immunopathologie du DT1 :** La réponse humorale associée au diabète est dirigée contre plusieurs autoantigènes dominés par la triade : GAD (Glutamic Acid Decarboxylase), IA-2 (Insulinoma Antigen-2) et insuline, bien que d'autres antigènes mineurs existent aussi.

\*Les autoanticorps anti-GAD sont positifs dans 85 % des cas de DT1. Ils peuvent précéder l'apparition du diabète et persistent longtemps après son diagnostic aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Ils constituent un excellent marqueur diagnostique de DT1. Ces autoanticorps anti-GAD sont essentiels pour le diagnostic des DT1 atypiques tel que le LADA (Latent Auto-immune Diabète in Adults).

\*Les autoanticorps anti-IA-2 sont moins fréquents dans le DT1 (environ 50 % au diagnostic). Ils sont d'autant plus fréquents que le sujet est jeune. Ils persistent moins longtemps que les anti-GAD après le diagnostic du diabète.

\*La prévalence des anticorps anti-insuline est un peu plus faible que pour la GAD, soit environ 50 %. Ces anticorps détectés avant toute insulinothérapie sont surtout associés au DT1 à début juvénile. Après l'âge de 15 ans, ils deviennent beaucoup plus rares.

**Facteurs environnementaux et DT1 :** La concordance imparfaite du DT1 au sein des paires de jumeaux monozygotes suggère fortement que certains facteurs peuvent interférer avec le patrimoine génétique pour déclencher la maladie. Plusieurs hypothèses ont été proposées: changements de la sensibilité à l'insuline liés à l'épidémie d'obésité, amélioration des conditions d'hygiène altérant l'éducation du système immunitaire, présence de virus diabétogènes dans l'environnement.

**II – 2 Étiopathogénie du DT2 :** Il s'agit d'une maladie évolutive dans le temps caractérisée par l'association, à des degrés divers, d'une insulino-résistance et d'une insulino-pénie.

Plusieurs facteurs sont incriminés :

- Facteurs génétiques: il existe des formes monogéniques, mais le plus souvent il s'agit de formes polygéniques.
- Facteurs environnementaux: obésité, sédentarité...

Chez des sujets sans prédisposition génétique à un DT2, l'augmentation des besoins en insuline qui résulte de l'insulino-résistance est compensée par une insulino-sécrétion accrue, ce qui permet de garder une glycémie normale, contrairement aux sujets prédisposés à un DT2 où l'incapacité de la cellule  $\beta$  à répondre à l'augmentation des besoins conduit à une élévation progressive de la glycémie puis à un diabète.

**Anomalies de l'insulino-sécrétion :** Les anomalies de l'insulino-sécrétion observées sont multiples :

- perte du caractère pulsatile de la sécrétion basale,
- perte du pic précoce induit par l'administration intraveineuse de glucose,
- insulino-pénie basale et prandiale (après charge en glucose),
- sécrétion excessive de prohormones,
- réduction progressive de l'insulino-sécrétion avec le temps, dont les mécanismes aggravant sont la glucotoxicité et la lipotoxicité.

**Origine des altérations cellulaires et du déficit de l'insulino-sécrétion :**

-l'origine génétique : elle est suggérée devant la concordance élevée pour le DT2 pour les paires de jumeaux homozygotes (80 à 90 %) ainsi que la fréquence élevée de DT 2 observée en cas d'antécédents familiaux (50 % si les deux parents sont atteints, 25 à 30 % pour un parent au premier degré atteint).

Les formes monogéniques sont moins fréquentes (MODY pour Maturity Onset Diabetes of the Young : 2-5%, cytopathies mitochondriales: 0,2-2%), comparativement aux formes polygéniques où 18 variants associés à une prédisposition élevée au DT2 sont décrits jusque-là.

-Autres facteurs : Des facteurs non génétiques, et en particulier un défaut d'apport en nutriments et en acides aminés au cours de la vie fœtale et des premières années de la vie, pourraient être impliqués dans une insuffisance de développement des îlots de Langerhans.

**Anomalies de l'action de l'insuline ou insulino-résistance (IR) :** Le DT 2 comporte une insulino-résistance, définie comme la diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, muscle, foie et tissu adipeux.

Le mode de vie actuelle favorise cette IR : sédentarité (qui entraîne une diminution de la captation du glucose par les muscles et une résistance à l'action de l'insuline) ainsi que l'alimentation hypercalorique qui favorisent tous les deux l'obésité en particulier abdominale.

Les mécanismes par lesquels l'augmentation de la masse adipeuse diminue l'action de l'insuline au niveau de ses différents tissus cibles sont nombreux: sécrétion de cytokines comme le TNF- $\alpha$ , l'interleukine 6, la résistine et la libération excessive d'acides gras libres dans la circulation par ce tissu adipeux. Ces derniers diminuent la captation musculaire du glucose et augmentent sa

production par le foie. Ils altèrent aussi au niveau du pancréas l'insulinosécrétion (concept de «lipotoxicité»).

### III – Diagnostic positif du diabète

**III-1 Circonstances diagnostiques :** Le diabète peut être découvert soit à l'occasion de signes cardinaux, lors de complications ou bien fortuitement.

III- 1-1 Signes fonctionnels cardinaux:

- Syndrome polyuro-polydipsique : il est  $> 3L/24h$ , avec nycturie, d'installation brutale ou progressive, il est lié à l'hyperglycémie (quand le seuil rénal est dépassé: glycémie  $> 1,80$  gr/l).
- Polyphagie : elle est moins fréquente, observée surtout au début de la maladie. Elle est souvent masquée par la polydipsie.
- Amaigrissement : Contraste avec la polyphagie, d'intensité variable, il traduit un hypercatabolisme lié à une carence en insuline.
- Asthénie : d'intensité variable, elle est physique, psychique et sexuelle

III- 1-2 Découverte fortuite : C'est l'apanage du DT2. Le diabète est découvert à l'occasion d'un bilan biologique : réalisé dans le cadre du dépistage du DS (obésité, parents diabétiques ...), de la surveillance d'une grossesse, ou d'un traitement diabétogène, bilan préopératoire...

III- 1-3A l'occasion d'une complication :

- Coma : acidocétose, coma hyperosmolaire
- Complication non spécifique, infection récidivante, gangrène, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral...
- Complication spécifique : Baisse de l'acuité visuelle liée à la rétinopathie diabétique, protéinurie, neuropathie diabétique ...

**III- 2 Diagnostic de certitude :** Les anomalies du métabolisme glucidique sont divisées en : diabète, intolérance glucosée et hyperglycémie modérée à jeun selon les résultats de la glycémie à jeun, après HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) et l'HbA1c.

**Le Diabète sucré :** Le diagnostic de DS est posé devant 4 situations :

- 1<sup>er</sup> cas : signes cliniques évocateurs de DS + glycémie  $\geq 2$  g/l quel que soit le moment de la journée où le dosage est réalisé.
- 2<sup>ème</sup> cas : glycémie à jeun (GAJ)  $\geq 1,26$  g/l à deux dosages successifs. Le jeûne doit être d'au moins de 8 heures
- 3<sup>ème</sup> cas : glycémie à la 2<sup>ème</sup> heure d'une HGPO (réalisée avec 75 g de glucose)  $\geq 2$  g/l.
- 4<sup>ème</sup> cas : HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Ce dosage doit être répété pour confirmation, en cas d'absence de l'un des critères précédents.

NB : Les dosages de la glycémie sont effectués sur du plasma veineux, par méthode utilisant la glucose oxydase. Le dosage de l'HbA1c doit être réalisé selon des méthodes certifiées par le NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) et standardisées par les références du DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) assay.

**L'Intolérance glucosée** :GAJ< 1,26g/l + glycémie 2 heures après HGPO entre 1,40 et 1,99 g/l.

**L'Hyperglycémie modérée à jeun :**

GAJ comprise entre 1,0 et 1,25 g/l + glycémie à la 2<sup>ème</sup> H d'une HGPO < 1,40 g/l.

Le seuil de 1,26 g/l correspond au seuil d'apparition de complications spécifiques du diabète (rétinopathie) et celui de 1g/l au seuil d'apparition des complications macroangiopathiques.

A noter que ces troubles de la tolérance glucosée sont des situations de pré-diabète qui peuvent être aussi définies par une HbA1c entre 5,7% et 6,4%. Ces situations exposent au risque de développement ultérieur de DS d'où les programmes de prévention qui doivent être menés dès ce stade précoce de la maladie.

**IV – Classification des états diabétiques** : Elle est résumée dans le tableau1:

Tableau 1 : Classification des états diabétiques selon l'OMS et ADA 2010 :

- 1 - Diabète de type 1 (DT1)
- 2- Diabète de type 2 (DT2)
- 3 – Autres types spécifiques du diabète ou «Diabète secondaires »
  - ✓ Défauts génétiques de la fonction des cellules  $\beta$  : MODY, diabète mitochondrial
  - ✓ Défauts génétiques de l'action de l'insuline
  - ✓ Maladies du pancréas exocrine
  - ✓ Endocrinopathies
  - ✓ Médicaments ou agents chimiques
  - ✓ Infection
  - ✓ Diabète lié à une pathologie du système immunitaire
  - ✓ Autres syndrome génétiques associés au diabète
- 4 - Diabète gestationnel

**IV- 1 DT1** :La destruction des cellules  $\beta$  du pancréas aboutie en général à une carence absolue en insuline. Il existe 2 sous types: IA (autoimmun) et IB (idiopathique).

**Le diabète auto-immun (IA)** : Cette forme, anciennement appelée diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, représente 5 à 10% des cas de diabète. Elle survient le plus souvent durant l'enfance et l'adolescence, mais peut se voir à tout âge même à 90 ans.

Les signes cliniques dépendent de l'intensité, l'étendue et la rapidité de la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas. Ils sont le plus souvent intenses, d'installation brutale, d'évolution rapidement croissante vers l'aggravation et l'installation d'une cétose et de coma acidocétosique chez le nourrisson et l'enfant alors que le tableau clinique peut être moins bruyant chez l'adulte témoin d'une sécrétion insulinoïque résiduelle.

Les marqueurs du processus auto-immun sont la présence dans le sang d'autoanticorps : anti-insuline, anti GAD, autoanticorps de la thyrosine phosphatase IA-2 et IA-2  $\beta$ . De plus, il existe une

association entre ce type de diabète et le système HLA avec des liens aux gènes DQA et DQB influencée par les gènes DRB.

**Le diabète idiopathique :** Certaines formes rares de DT1 sont d'étiologies inconnues sans stigmates d'auto-immunité ni de relation avec le système HLA. Les personnes atteintes de ce type de diabète sont le plus souvent d'origine africaine ou asiatique. Elles présentent sur le plan clinique une acidocétose périodique avec une carence variable en insuline.

**IV- 2 DT2 :** c'est le diabète le plus fréquent représentant 90 – 95% du diabète et anciennement appelé diabète non insulino-dépendant du fait du caractère non vital de l'insulinothérapie.

Ce type de diabète est classiquement décrit chez l'adulte à partir de 40 ans, mais des formes plus précoces sont de plus en plus rencontrées même chez les adolescents du fait de l'augmentation de la prévalence de l'obésité à cet âge responsable d'une insulino-résistance.

Le DT2 est le plus souvent découvert fortuitement. Les signes cliniques cardinaux manquent souvent. Quand ils existent, ils sont peu marqués, d'évolution insidieuse sur plusieurs mois ou années. L'acidocétose dans ce type de diabète est rarement spontanée, en rapport avec une affection intercurrente le plus souvent.

### **IV- 3 Autres types spécifiques du diabète**

#### **IV- 3- 1 Défauts génétiques de la fonction des cellules $\beta$ du pancréas :**

**-DS type MODY =** Maturity Onset Diabetes of the Young

Ce type de diabète survient chez le sujet jeune, en général avant l'âge de 25 ans. Il est de transmission autosomique dominante avec une présence de la maladie sur plusieurs générations. La moitié de la fratrie est atteinte.

Les gènes identifiés jusqu'à présent sont ceux de la glucokinase et 5 autres facteurs de transcription nucléaire participant au développement du pancréas endocrine.

Il existe plusieurs sous types les plus connus :

- MODY 2 : lié à une mutation du gène codant pour la Glucokinase situé sur le chromosome 7.
- MODY 3 : dû à une mutation du gène HNF1 $\alpha$  situé sur le chromosome 12 impliqué dans le métabolisme du glucose.
- MODY 1 : c'est une forme rare, elle est liée à une mutation du gène HNF4 $\alpha$  situé sur le chromosome 20.
- Autres MODY encore plus rares: MODY 4, 5, 6

**-DS par cytopathie mitochondriale :**

La transmission du DS est maternelle. Il existe plusieurs syndromes :

-Syndrome de MIDD : DS + signes neurosensoriels+ signes neuromusculaires.

-Syndrome de WOLFRAM ou DIDMOAD: Affection neurodégénérative de transmission autosomique récessive associant: diabète insipide (diabetes insipidus), Diabète sucré(diabetes

mellitus), atrophie optique (optic atrophy), surdité (deafness) +/- signes neurologiques (syndrome cérébelleux, neuropathie périphérique, vessie neurogène, retard mental, nystagmus, épilepsie, démence) +/- dépression, psychose

#### **IV- 3- 2 Défaut génétique de l' action de l'insuline**

Il s'agit de formes pédiatriques par mutation du récepteur de l'insuline avec syndrome de résistance majeure à l'insuline.

**IV- 3- 3 Maladies du pancréas exocrine :**Plusieurs pancr atopathies peuvent entraîner un diabète secondaire : pancréatite, pancréatectomie, cancer du pancréas, mucoviscidose, hémochromatose, pancréatite fibrocalculeuse.

**IV- 3- 4 Endocrinopathies :**Les endocrinopathies suivantes entraînent un diabète secondaire aux différentes sécrétions hormonales induites: acromégalie, syndrome de cushing, glucagonome, phéochromocytome, hyperthyroïdie, somatostatine, hyperaldostéronisme.

#### **IV- 3- 5 Diabète induit par des médicaments :**

Plusieurs médicaments sont diab tog nes : Glucocorticoïdes, diurétiques thiazidiques, diazoxide, agonistes  $\beta$  adrénergiques, interféron alpha ...

#### **IV-3-6 Infections :**

Rubéole congénitale, cytomégalovirus, coxsackie virus...

#### **IV- 3 – 7 Formes inhabituelles de maladies immunologiques:**

Dans cette catégorie, il existe principalement 2 entités :

-Le stiff-man syndrome : maladie auto-immune touchant le système nerveux, entraînant une contracture douloureuse des muscles paravertébraux.

- Production d'anticorps antirécepteurs de l'insuline. Cependant, dans certains cas, ces anticorps peuvent entraîner non pas à un diabète mais des hypoglycémies et ce, en agissant comme agoniste de l'insuline au niveau de ces récepteurs. Cette production d'anticorps antirécepteurs peut être occasionnellement rencontrée dans certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé.

**IV- 3- 8 Autres syndromes génétiques associés parfois au DS :** tel que le syndrome de Down, Klinefelter, Turner, Laurence – Moon, Prader Willi ...



#### **IV- 4 Diabète gestationnel :**

Le diabète gestationnel est défini par la présence d'un trouble quelconque de la gluco-régulation durant la grossesse. Cette entité englobe les états d'intolérance au glucose et les diabètes patents qui sont détectés durant la grossesse quel que soit leurs devenir après l'accouchement.

Les critères diagnostiques sont donc différents. L'association internationale du groupe étudiant le diabète au cours de la grossesse (IADPSG), a publié en 2010 de nouvelles guidelines sur le diabète gestationnel. En pratique, l'IADPSG propose pour identifier les désordres glycémiques en début de grossesse :

**1-A** la première consultation prénatale, de mesurer chez les patientes à risque 3 paramètres : GAJ, Hb A1c, et glycémie non à jeun.

Les valeurs seuils définissant en début de grossesse un diabète patent méconnu et préexistant sont : GAJ  $\geq 1,26$  g/l, HbA1c  $\geq 6,5\%$ , glycémie non à jeun  $\geq 2$ g/l.

**2-** Si ces valeurs seuils ne sont pas atteintes mais que la glycémie à jeun est  $\geq 0,92$  g/l, il s'agit d'un diabète gestationnel à traiter comme tel.

**3-** Si ces valeurs seuils ne sont pas atteintes et que la glycémie à jeun est  $< 0,92$  g/l, une HGPO est proposée entre 24 et 28 S.A. Le diabète gestationnel est défini lorsqu'une seule valeur seuil est franchie : GAJ :  $0,92$  g/l, glycémie à 1h :  $1,8$ g/l, Glycémie à 2h :  $1,53$  g/l.

Les femmes à dépister sont celles âgées de plus de 35 ans, ou bien présentant un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, des antécédents personnels de diabète gestationnel ou bébé macrosome, ou si au cours de la présente grossesse, il existe soit un hydramnios ou bien une biométrie fœtale  $> 97^{\text{ème}}$  P.

#### **V- Conclusion :**

Le DS est l'une des maladies non transmissibles les plus courantes à l'échelle mondiale. Il expose à des complications dégénératives susceptibles d'être évitées ou tout au moins retardées par un traitement adéquat. Sa définition et son étiopathogénie ont vu ces dernières années beaucoup d'avancées.

#### **Références bibliographiques :**

1- L. Monnier. Diabétologie. Elsevier Masson Paris. Édition 2014

2- IDF. Global guideline for type 2 Diabetes. Edition 2012.

<http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>

3- American Diabetes Association. Diabetes Care 2009;32 (suppl1): S62-S67

4- Atlas du diabète. IDF, Mise à jour 2014.

[http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014\\_FR.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_FR.pdf)

5- Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Diabetes Care 2010 ; 33 : 676-82.