

# Physiopathologie du diabète

## Diabète de type I

Le diabète de type I est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices les cellules Bêta de Langerhans du pancréas endocrine. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de ces cellules fonctionnelles. Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus) avant l'apparition du diabète.

La classification de l'American Diabetes Association (ADA) fait référence à deux sous-types :

Le diabète de type I auto-immun, le plus fréquent (il représente plus de 90% des cas), incluant le type I lent ou LADA qui est défini comme un diabète initialement non insulino-dépendant diagnostiqué chez des personnes âgées de 30 à 50 ans porteuses d'anticorps anti-GAD (anti-glutamate décarboxylase).

Le diabète de type I idiopathique, caractérisé par l'absence d'auto-anticorps, Il s'agit d'un cadre nosologique mal défini.

La génétique intervient de façon quasi-déterminante dans l'apparition et l'évolution du diabète de type I, Il s'agit d'une susceptibilité pluri génique avec au moins 10 gènes en cause, dont le premier qui est le principal, se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes du système HLA de classe II, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4, le risque relatif atteint 20 à 40 % lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés. Le deuxième gène étant celui de l'insuline.

Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type I est de plus en plus présent (rubéole, virus coxsackie B4), par la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron  $\gamma$ ,

favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique.

La destruction de la cellule Bêta est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T, ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années.

Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps n'ont pas en eux-même de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique :

– Les Anti corps anti-îlots (Islet Cell Antibody : ICA) présents chez 75 à 90 % des diabétiques de type I au moment du diagnostic mais ont tendance à diminuer voir disparaître quelques mois après le début du traitement.

– Les anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase). La GAD est une enzyme présente dans les neurones et les îlots du pancréas, elle existe en 2 isoformes : GAD 65, GAD 67, seule la GAD 65 qui s'exprime au niveau pancréatique constitue la cible des auto anticorps.

– Les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant.

– L'anticorps anti-IA2 (Insulinoma Associated Proteine) appartient à la famille des tyrosine phosphatases transmembranaires, c'est un anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules Bêta.

Les Anti-IA2, Anti- GAD, Anti-insuline sont déterminés par une technique de radio marquage, ELISA, immunoprécipitation en milieu liquide.

Anticorps	Intérêt de dosage	Inconvénients
-----------	-------------------	---------------

Anti-ilots	Son principal avantage est de détecter plusieurs types d'auto-anticorps longtemps présents avant l'apparition du diabète. La valeur prédictive augmente avec leur titre.	La détection par IFD sur coupe de pancréas humain est une technique lourde et non automatisable.
Anti- GAD	Bon marqueur de dépistage (prévalence : $\approx$ 80% des diabétiques de type I), permet la différenciation entre le LADA, et le diabète de type2.	Valeur prédictive d'évolution faible.
Anti-insuline	Généralement utilisés chez l'enfant de moins de 4ans.	Prévalence inversement proportionnelle à l'âge du patient.
Anti-IA2	Marqueur d'évolution rapide vers le diabète.	Prévalence faible ( $\approx$ 50%).

## Diabète de type II

Le diabète de type II est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent :

Une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline et une sécrétion insuffisante d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas.

Durant de nombreuses années, le patient présente un hyperinsulinisme conséquent à une résistance périphérique à

l'insuline, toutefois insuffisante pour maintenir une glycémie normale, au cours de son évolution l'insulinémie diminue de manière progressive conduisant à une insulinopénie sévère nécessitant un traitement par l'insuline.

La non-freination de la lipolyse en raison de l'insulinopénie et de l'insulinorésistance des adipocytes est responsable d'une augmentation des acides gras libres, cette augmentation des acides gras libres augmente le « seuil *sensor* » de l'insulinosécrétion et aggrave la diminution de l'insulinosécrétion. Elle augmente également l'utilisation du glucose stimulée par l'insuline.

Les symptômes liés à une hyperglycémie chronique sont : fatigue, polyurie, polydipsie, parfois polyphagie, vision trouble, ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections.

La fréquence de cette affection est en nette augmentation associée avec un rajeunissement de l'âge d'apparition, d'où un diagnostic tardif souvent réalisé lors du diagnostic d'une de ces complications.

Ces complications sont dues à l'hyperglycémie chronique, qui entraîne à long terme des atteintes micro et macro-vasculaires due l'effet délétère du glucose.

Le diabète de type II est étroitement lié au syndrome métabolique (syndrome X), qui se caractérise par une constellation d'anomalies physiologiques et biochimiques, asymptomatiques, qui peuvent coexister avec des facteurs génétiques et acquis.

Il désigne plutôt la présence d'un ensemble de signes physiologiques qui accroissent le risque de diabète de type 2, de maladies cardiaques et d'accident vasculaire cérébral (AVC).

La résistance à l'insuline, longtemps considérée comme le dénominateur commun, laisse progressivement l'obésité

viscérale ou centrale occuper une place prépondérante.

Un groupe d'experts sous l'égide de l'IFD (Fédération Internationale du Diabète) s'est réuni afin de proposer une définition claire et précise de ce syndrome, reposant sur des données chiffrées, définissent les règles d'inclusion d'un patient dans le syndrome métabolique :

Obésité viscérale : IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> ou tour de taille > 94 cm et 80 cm chez la femme pour des sujets d'origine européenne (ces seuils varient avec l'origine ethnique).

Au moins deux autres des paramètres suivants :

- Triglycérides (TG) > 1,5 g/L.
- Cholestérol HDL (HDL-CT) < 0,4 g/L chez l'homme ou 0,5 g/L chez la femme.
- Tension artérielle > 130 /85 mm Hg ou la personne est déjà traitée d'une HTA.
- Glycémie à jeun > 1g/L ou la personne est déjà traitée d'un diabète de type II.