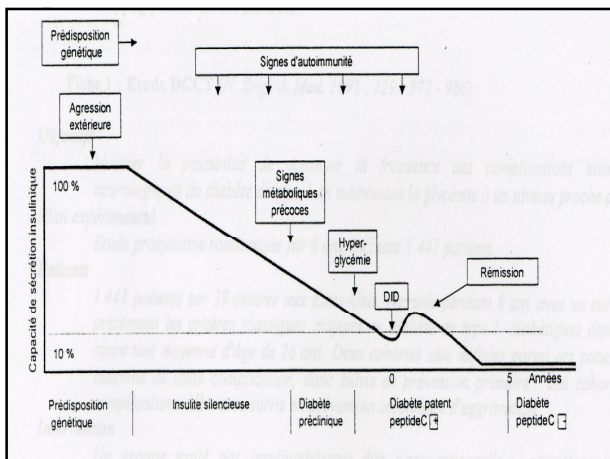


Diabète de type 1: étiopathogénie

- conséquence d'une **destruction progressive des cellules β pancréatiques**
- résultant d'une **réaction auto-immune**: les cellules β sont détruites par le propre système immunitaire du sujet
- survenant sur un **terrain prédisposé**: le diabète est en partie une maladie génétique
- déclenchée par des facteurs **environnementaux**

Diabète de type 1: étiopathogénie

- L'histoire naturelle du diabète peut se scinder en **3 phases**:
- Phase de pré-diabète où seul le **terrain prédisposé** peut être mis en évidence
- Phase de **réaction auto-immune silencieuse** qui dure des années
- Phase d'**éclosion clinique** de la maladie ($\geq 85\%$ de destruction des cellules β)



Le terrain: prédisposition génétique

- La maladie apparaît le plus souvent **sporadique**: présence d'antécédents familiaux de diabète dans seulement 5 à 10% des cas
- Mais le **déterminisme du diabète a bien une composante génétique**: si une personne a un diabète auto-immun, le risque des membres de sa famille d'avoir aussi un diabète varie selon le degré de parenté
 - jumeaux vrais: 40%
 - le risque de diabète dans la fratrie d'un patient est de 6%, soit 15 à 30 fois supérieure à la prévalence de la maladie dans la population générale (0,2 à 0,4%)
 - ce risque s'élève à 15% en cas de HLA identique
 - enfants d'un père diabétique: 8%
 - enfants d'une mère diabétique: 3%
 - père et mère d'un jeune diabétique: 3%
 - petits-enfants d'un grand-parent diabétique: <1%
 - cousin germain d'un jeune diabétique: <1%

Le terrain: prédisposition génétique

- La **génétique cependant ne fait pas tout**: lorsqu'un jumeau est diabétique, son vrai jumeau (jumeaux homozygotes) ne le devient que dans 40% des cas, malgré la similitude de leur patrimoine génétique = des sujets peuvent être porteurs des gènes de la susceptibilité au diabète et ne jamais développer la maladie
- Il y a donc **seulement prédisposition génétique au diabète**: c'est le terrain de prédisposition qui est transmissible, pas la maladie elle-même, l'environnement faisant le reste
- risque de diabète auto-immun = 40% de génétique et 60% de facteurs d'environnement

Le terrain: prédisposition génétique

- La prédisposition génétique est de type **POLYGENIQUE**
- ≠ maladies monogéniques (lois mendéliennes simples du type « un gène anormal, une protéine anormale, une maladie)
- **au moins 20 régions du génome mises en cause à des degrés divers**, parmi lesquelles 6 régions dont la liaison au diabète est la plus forte (gènes IDDM-1,2,3,4,5,7)
 - IDDM-1: chromosome 6-région 6p21 (région HLA)
 - IDDM-2: chromosome 11-région 11q (région du gène de l'insuline)

Le terrain: prédisposition génétique

- La **région du système HLA** est responsable à elle seule d'environ **30% de la susceptibilité**
- Les marqueurs liés à la région HLA sont les seuls marqueurs génétiques aujourd'hui accessibles au cours de la maladie humaine
- L'implication du système HLA est un fait connu depuis longtemps, démontré par la comparaison des degrés de concordance pour la maladie **chez les frères et sœurs d'un sujet atteint**, en fonction de leur identité HLA
 - HLA identique: 15 à 25%
 - HLA semi-identique: 6%
 - HLA différent: 1%
- Cette implication est en rapport avec le rôle crucial des molécules HLA dans la régulation immunitaire: présentation des peptides antigéniques au récepteur des lymphocytes T

Le terrain: prédisposition génétique

- Le **haut niveau de polymorphisme** des molécules HLA au sein d'une même espèce explique comment des individus différents s'adaptent et répondent différemment aux antigènes qu'ils rencontrent
- Les associations entre les allèles de susceptibilité et la maladie sont très complexes et varient **selon les populations et les groupes ethniques**
- Ces gènes sont soumis au phénomène de déséquilibre de liaison, selon lesquels des gènes très proches se sont transmis en bloc (on parle d'**haplotype HLA**): l'haplotype HLA A1 B8 DR3 DQA501 DQB201 est fréquemment impliqué en bloc dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes

Le terrain: prédisposition génétique

- Les gènes HLA codent pour les molécules HLA qui servent à présenter les protéines des cellules de l'organisme aux lymphocytes. Ces molécules HLA sont différentes d'une personne à l'autre
- Certaines molécules HLA ne sont pas très efficaces et **sont à l'origine de la mauvaise tolérance du soi**: les personnes qui les portent ont des difficultés à éliminer les lymphocytes « auto-agressifs » anti-pancréas

Le terrain: prédisposition génétique

- **≥90% des cas: DR3 et/ou DR4**, et à une moindre fréquence: DR1 ou DR8
- Risque accru chez les hétérozygotes DR3/DR4: effet synergique
- **Rôle protecteur du DR15**
- Rôle de DQ: les molécules portant un acide aspartique en position 57 de la chaîne DQB ont un effet neutre ou protecteur, celles portant un autre acide aminé prédisposent à la maladie, car le **résidu 57 de la chaîne DQB** occupe une position stratégique au sein de la poche de liaison du peptide à la molécule HLA et pourrait moduler directement, selon sa nature chimique, l'affinité de cette molécule pour un peptide diabétogène

Le terrain:prédisposition génétique

- Les gènes de prédisposition au diabète ne sont **pas des gènes mutés**, mais **des gènes polymorphes** dont la **combinaison**, chez un individu, favorise la survenue de la maladie

Le terrain: prédisposition génétique

- En dehors de la famille d'un diabétique, il est impossible de prédire génétiquement le risque de diabète de type 1
- **20% des européens possèdent des gènes HLA prédisposant au diabète**, pourtant **seulement un sur cent d'entre eux développera un diabète**

La réaction auto-immune

- Le rôle du système immunitaire est de **détecter les agents extérieurs** qui s'introduisent dans l'organisme et de les **éliminer**
- Il doit être capable de distinguer les tissus et cellules qui constituent le corps humain des éléments qui lui sont étrangers = **distinguer le soi et le non-soi**
- Vis-à-vis de ses propres constituants, le système immunitaire met en œuvre dès le début de la vie des mécanismes de tolérance: la **tolérance du soi**
= les lymphocytes parcourent l'ensemble du corps humain via la circulation, inspectent les organes, les cellules et les protéines qui les composent, parmi lesquels le pancréas et les cellules β
le système immunitaire effectue ensuite un tri, une **sélection négative**: les lymphocytes qui pourraient **auto-agresser des tissus de l'organisme** sont éliminés

- Mécanismes: **réaction croisée, sélection de lymphocytes auto-réactifs, rupture de tolérance**
il peut y avoir des erreurs dans la sélection négative, faisant que certains lymphocytes auto-agressifs ne sont pas éliminés: si le sujet conserve des lymphocytes capables d'agresser le pancréas, les cellules β peuvent devenir des cibles, car elles ne sont alors pas reconnues comme constituants du soi et peuvent être attaquées
- Déclenchement=??? virus, toxiques, aliments?
les **facteurs d'environnement à l'origine du déclenchement de la réaction auto-immune** ne sont pas identifiés

- La réaction auto-immune est dirigée **contre des antigènes exprimés par les cellules β**
- Différents contingents de lymphocytes entrent en action
→ Développement d'une **insulite** localisée autour des îlots et les envahissant, constituant un infiltrat de cellules mononucléées, en majorité des lymphocytes T (CD4+ et CD8+) auxquels s'associent des macrophages et des lymphocytes B
- Destruction immune, essentiellement médiée par les **lymphocytes T**
= **Destruction sélective des cellules β** (qui constituent 60 à 70% des cellules endocrines des îlots de Langerhans, dont elles occupent la partie centrale)
- Les **lymphocytes B** se mettent à produire des **anticorps** contre l'insuline ou contre d'autres constituants des cellules β

- Repérabilité via la présence d' **auto-anticorps**
= **marqueurs immunologiques**
Anti-îlots de Langerhans (ICA)
Anti-insuline (IAA)
Anti-GAD (Glutamic Acid Decarboxylase)
Anti-IA2 (Insulinoma-Associated protein 2)
Ces anticorps sont présents dans la circulation des mois, des années avant que le diabète se déclare
- La **détection combinée des 3 anticorps anti-GAD, IA2, insuline** identifie 98% des sujets ICA positifs
- À l'inverse, les ICA n'identifient que 75% des patients positifs pour l'un de ces 3 anticorps

- **Recherche d'auto-anticorps** → 4 indications principales:
 - le diabète de type 1
 - les états d'hyperglycémie faisant discuter un diabète de type 1 à une phase précoce (hyperglycémie transitoire, hyperglycémie modérée, distinction entre diabète de type 2 et type 1 lent)
 - les apparentés de premier degré de patients ayant un diabète de type 1 (fratries, enfants)
 - les patients atteints d'une autre maladie auto-immune
- Association à d'autres **auto-anticorps**: anti-thyroïdiens, anti-transglutaminase (MC), anti-surrénales
- Association à d'autres **maladies auto-immunes**: dysthyroïdie, maladie cœliaque, vitiligo, maladie d'Addison, anémie de Biermer

Diabète de type 1: physiopathologie

- Conséquence de la destruction auto-immune des cellules β pancréatiques
= **INSULINOPÉNIE**
avec des expressions cliniques variables, en particulier selon la vitesse de destruction du capital de cellules β (diabète « aigu » de l'enfant, diabète « lent » de l'adulte >30 ans)
- Conséquence de l'insulinopénie
= **HYPERglycémie**
et **CATABOLISME lipidique et protidique accru**

La carence en insuline crée un stress métabolique majeur

- **Métabolisme glucidique: privé d'insuline, le foie produit trop de glucose**
- Le glucose est normalement produit en continu par le foie, à partir des stocks de sucre constitués lors des repas (glycogénolyse), et surtout par transformation en glucose de diverses substances circulantes (lactate, alanine, glycérol)
- Le sucre du sang ne provient donc qu'en partie de l'alimentation
- L'insuline est le grand régulateur de la production du glucose par le foie = elle freine cette production
- En contexte de carence en insuline, la production de glucose par le foie n'est plus freinée. Elle devient excessive. L'organisme s'épuise à fournir les substances nécessaires à la néoglucogénèse, tirées des muscles (alanine et lactate) et du tissu adipeux (glycérol)

- **Métabolisme lipidique: en l'absence d'insuline, les graisses du tissu adipeux sont transformées en corps cétoniques (cétogénèse)**
- Normalement, l'insuline freine la mobilisation des acides gras à partir des stocks de graisses localisés principalement sous la peau (tissu adipeux sous-cutané)
- Elle freine aussi la transformation des acides gras en corps cétoniques qui a lieu dans le foie
- En contexte de carence en insuline, des quantités importantes de graisses sont libérées du tissu adipeux (lipolyse), passent dans la circulation générale (acides gras libres) et sont transformées par le foie en corps cétoniques. Ceux-ci s'accumulent dans la circulation (cétonémie) et apparaissent dans les urines (cétonurie). Le tissu adipeux sous-cutané diminue de façon visible, ce qui participe à l'amaigrissement et à la polyphagie

- **Métabolisme protidique: en l'absence d'insuline, les protéines des muscles sont dégradées**
- Normalement, l'insuline préserve les stocks de protéines des tissus de l'organisme
- En contexte de carence en insuline, les protéines subissent une dégradation (protéolyse) qui se traduit par une fonte musculaire, cause d'amaigrissement. Le catabolisme protidique est également à l'origine de la polyphagie. Le foie fabrique du glucose avec certains acides aminés libérés par la protéolyse

- **Hyperglycémie, glycosurie et perte d'eau**
- Le glucose produit en excès par le foie s'accumule dans la circulation. La glycémie s'élève. Cette élévation, d'abord à peine perceptible, devient importante en quelques semaines.
- L'hyperglycémie est maintenue relativement constante car s'installe une glycosurie: Le rein élimine le glucose dès que sa concentration dépasse 1,80g/l (seuil rénal du glucose). La polyurie est directement liée à la présence de sucre dans les urines: c'est une polyurie osmotique, l'élimination urinaire de sucre créant un appel d'eau provenant de tous les secteurs, avec risque de déshydratation globale. En quelques semaines, la perte d'eau et de calories devient majeure, source d'amaigrissement. Le flux d'urines déshydrate progressivement le patient. Il lui fait également perdre des ions très utiles: sodium, potassium, calcium, phosphore
- La polydipsie est un mécanisme compensatoire

- **Cétose, cétonurie, acidocétose**
- Quand la carence en insuline est devenue totale, les corps cétoniques sont produits par le foie (cétogénèse) en quantités massives (cétose).
- Ils acidifient le sang du patient. Cette acidification est minime pendant quelques semaines et ne donne aucun signe détectable. Des corps cétoniques apparaissent dans les urines (cétonurie): le rein les excrète activement lorsque leur concentration sanguine dépasse 2 mmol/l.
- L'organisme lutte pour tamponner ces acides sanguins: il utilise pour cela les bicarbonates, mais ceux-ci sont progressivement consommés. Grâce aux bicarbonates, l'acidose sanguine est d'abord compensée pendant une courte période (quelques jours). Puis en une journée, la production de CC devient massive (« décompensation »), leur concentration sanguine dépasse 7 mmol/l, les bicarbonates ne suffisent plus, le sang devient acide en quelques heures: c'est l'acidose métabolique, l'acidocétose

Particularités du diabète de l'enfant

- Chez l'enfant, il s'agit presque toujours d'un diabète de type 1
- Cependant, il faut savoir évoquer un diabète de type 2

Diabète de l'enfant Quand évoquer un type 2 ?

- Apparition après 10 ans: le plus souvent lors de la **puberté** (en milieu ou en fin), mais pic pubertaire du DID
- Associé dans 85% des cas à un **surpoids** ou une **obésité**, mais 25% des enfants ayant un DID le sont aussi
- Le plus souvent, glycosurie **sans cétonurie**, **peu ou pas de perte de poids** au moment du diagnostic, mais 33% avec cétonurie, 5 à 25% avec acidocétose
- **Histoire familiale de DNID** dans 45 à 80% des cas, au moins chez un des parents, et souvent dans plusieurs générations
- Souvent associé à
 - un **acanthosis nigricans** dans plus de 90% des cas
 - Un syndrome des ovaires polykystiques chez les adolescentes réglées
 - Des troubles du métabolisme lipidique
 - Une HTA
 Traduisant une résistance à l'insuline

Diabète de type 1 de l'enfant Quelques chiffres

- Parmi la population générale:
 - **0,2 à 0,4%** de la population en France (fréquence « moyenne » comme dans toute l'Europe continentale, fréquence en augmentation)
 - 50% avant 20 ans
 - pic d'incidence: entre 8 et 16 ans
- Parmi la population d'âge pédiatrique:
 - 2 pics d'incidence: entre 5 et 8 ans, entre 11 et 14 ans, et de plus en plus fréquemment chez de très jeunes enfants
 - **5000 enfants** (< 15 ans), sur une population totale de 8 millions
 - 300 à 500 nouveaux cas chaque année
 - x 2,5 chez l'enfant d'origine maghrébine

Diabète de l'enfant Quelques notions de diététique

- Alimentation **normocalorique** pour son poids et son âge: 1000+100calories/année
- **Normalement équilibrée**:
- Glucides 50/55% de l'apport calorique ou 100g+13g/année
- Lipides 30/35% et protides 15/20%
- **Notion d'insulinothérapie fonctionnelle en schéma basal-bolus** (adaptation de la dose d'insuline rapide en fonction notamment de l'apport glucidique), mais la flexibilité ne signifie pas l'anarchie

Diabète du nourrisson

- Rare, entre la fin de la période NN et l'âge de 2 ans
- Fréquence élevée des **acidocétoses révélatrices (tableau digestif)**:
 - propension naturelle des NRS à développer une cétose, accentuée en cas de diabète → production hépatique de CC x 2 à 3 en 4-5 h de privation d'insuline
 - difficulté du diagnostic: polyurie difficile à repérer avant l'âge de la propreté
- Fréquence de la **déshydratation**, si la soif n'est pas remarquée par les parents
- **Y penser de principe lorsque le poids stagne**, ou si les parents signalent la nécessité de changes fréquents ou une soif anormale
- Diabète souvent **instable** (alternance d'hypo et d'hyperglycémies souvent inexpliquées), intérêt de la pompe à insuline

Diabète entre 2 et 5 ans

- Diabète souvent **instable**
- Difficulté à repérer les **hypoglycémies**
- Fréquence de la survenue de **maladies intercurrentes**
 - ➔ perturbation de l'équilibre glycémique en rapport avec majoration des besoins en insuline et troubles de l'appétit
 - ➔ éducation des parents: mesure plus fréquente des glycémies capillaires, surveillance des CC, adaptation des doses d'insuline

Diabète à l'adolescence

- En période pubertaire, **même chez l'adolescent non diabétique**, présence d'une **résistance à l'insuline** (= ↓ capacité de l'insuline à stimuler le métabolisme du glucose) en rapport avec sécrétion accrue de GH, hormone hyperglycémisante
 - ➔ **l'adolescent doit donc sécréter plus d'insuline pour réguler sa glycémie**
 - insulinorésistance encore plus prononcée chez l'adolescent diabétique**
 (résistance partielle à la GH, = ↓ capacité de la GH à stimuler la production d'IGF1, ↓ taux d'IGF1 et ↓ disponibilité d'IGF1 au niveau des tissus cibles, d'où sécrétion accrue compensatoire de GH)

Insulinorésistance de la **phase pubertaire**:

➔ **augmentation des besoins en insuline**

- 0,3 à 1,2 u/kg/j avec une moyenne de **0,8** chez l'enfant d'âge prépubertaire
- 0,5 à 1,8 u/kg/j avec une moyenne de **1,25** chez l'ado en cours de puberté
- Les besoins en insuline sont similaires chez le garçon et chez la fille, sauf entre 10 et 13 ans où les besoins sont plus importants chez la fille
- la diminution se fait après 17 ans dans les 2 sexes
- À 21 ans, on constate une diminution de 20 à 30% des besoins en insuline par rapport aux doses les plus élevées pendant les années pubertaires

Diabète et croissance staturo-pondérale

- La **croissance en taille** des enfants et adolescents diabétiques peut être considérée comme **globalement normale**
- Cependant, le diabète peut, dans certains cas, **ralentir la croissance**:
 - lorsque le **déséquilibre glycémique est majeur et prolongé** (l'amélioration de l'HbA1c s'accompagne alors d'une accélération de la vitesse de croissance)
 - chez les **adolescentes présentant un surpoids important et très déséquilibrées (sous-dosage chronique en insuline, aggravant le dysfonctionnement de l'axe GH-IGF1, et majorant l'insulinorésistance via l'hyperglycémie chronique)**: risque de ralentissement marqué de la croissance avec diminution du pic de croissance pubertaire et perte de 5 à 10 cm par rapport à la taille cible

Diabète et croissance staturo-pondérale

- Les adolescents diabétiques, surtout les **filles**, sont à **risque de développer un surpoids pendant la puberté** (ce surpoids est plus important chez les adolescentes diabétiques que chez les autres adolescents)

- Les retards staturaux doivent être investigués, car certaines maladies qui ralentissent la croissance peuvent **s'associer au diabète**:
- **Maladie coéliquaue**: présente chez 3,2% des diabétiques caucasiens, et 11,1% des diabétiques du Maghreb, elle doit être suspectée systématiquement, même en l'absence de tout signe digestif, devant un retard statural
- **Hypothyroïdie** par thyroïdite de Hashimoto
- Syndrome de Wolfram, associant diabète sucré et diabète insipide

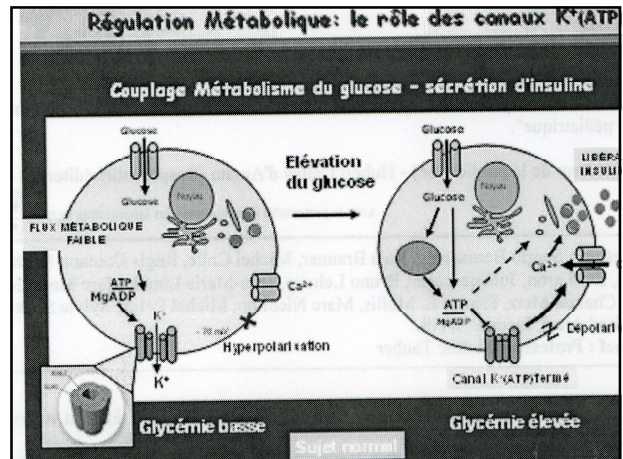
Diabète néonatal

- Hyperglycémie survenant dans les 1ers jours ou mois de la vie, et nécessitant le recours à une insulinothérapie
- Maladie **rarissime**: 1/400000 naissances
- **≠ maladie auto-immune** (pas de destruction des cellules β pancréatiques)
- 2 formes cliniques distinctes: **forme permanente** (1/2) qui requiert un traitement tout au long de la vie et **forme transitoire** (1/2) montrant une rémission précoce et spontanée entre 1 semaine et 1 année de vie, avec possible réapparition du diabète, notamment lors de la puberté

- Plusieurs défauts moléculaires responsables de ces 2 formes
 - DNT: anomalies du **chromosome 6** fréquemment retrouvées
 - DNP: quelques cas avec mutations des gènes de la **glucokinase**, 35 à 50% des cas avec mutations du gène codant pour la **sous-unité Kir6.2**
 - DNT et DNP: mutations du gène codant pour la **sous-unité SUR1 des canaux potassiques ATP-dépendants présents sur la cellule β du pancréas** et qui ont un rôle fondamental dans la libération de l'insuline
- Ces canaux sont formés de 2 types de sous-unités: Kir 6.2 et SUR1
- La présence d'une mutation activatrice hétérozygote au niveau du gène de l'une ou l'autre des sous-unités est responsable d'une **ouverture permanente des canaux K_{ATP} quelle que soit la glycémie**, empêchant ainsi la dépolarisation de la membrane et la libération de l'insuline en réponse au glucose
- Certains **sulfamides** se fixent sur la sous-unité SUR1 (récepteur aux sulfamides) fermant ainsi le canal potassique et permettant la libération de l'insuline: ils peuvent être utilisés chez certains patients porteurs d'une mutation de Kir 6.2 ou SUR1

Couplage métabolisme du glucose- libération d'insuline

- L'insuline libérée provient des **grains sécrétoires** stockés dans le cytoplasme, selon le procédé classique de l'**exocytose**
- Une **augmentation de l'activité Ca^{++} cytosolique de la cellule β** est un prérequis pour la libération des grains sécrétoires
- Le **glucose** est un puissant stimulateur de l'entrée de Ca^{++} dans la cellule β
- **Métabolisme du glucose**: phosphorylation du glucose (enzyme: glucokinase) \rightarrow production accrue d'ATP \rightarrow fermeture des **canaux potassiques ATP-dépendants** \rightarrow dépolarisation de la MP \rightarrow ouverture des **canaux calciques voltage-dépendants** \rightarrow entrée de Ca^{++} \rightarrow **libération d'insuline**



Une nouvelle étiologie pour le diabète néonatal : Anomalies fonctionnelles du canal K_{ATP}

Des mutations activatrices du gène *ABCC8* codant la sous-unité SUR1 du canal K_{ATP} de la cellule β pancréatique sont une cause fréquente de diabète néonatal

