

Diabète – Anomalies de la régulation glycémique

Le diabète est un terme pour désigner la présence de glucose dans l'urine. Sauf que tous les diabètes ne provoquent pas ce symptôme.

I - INTRODUCTION

Prévalence :

Il est estimé une augmentation de 51% et 15% de personnes diabétiques entre 2019 et 2045, respectivement, dans le monde (Afrique et Asie notamment) et en Europe. (source atlas FID). En France 5M de personnes sont diabétiques. Le diabète est considéré comme l'une des maladies du siècle.

Pancréas :

Les cellules béta constituent 70% du pancréas, surtout dans la queue (extrémité caudale), ce qui est important à prendre en compte lorsqu'une chirurgie du pancréas est envisagée. Il faut environ 60 minutes pour libérer de l'insuline dans le sang après stimulation.

Insuline :

Sécrétée sous forme de pré-proinsuline (110 aa), le C-peptide est clivé formant ensuite un peptide de 50 aa constitué de 2 chaînes reliées par deux ponts disulfures. Le dosage du C-peptide peut être une aide au diagnostic. Il est facile à doser pour voir s'il y a toujours une insulino-sécrétion.

Critères de diagnostic d'un diabète :

- Lorsque la glycémie à jeun (GAJ) > 1,26 g/L à deux reprises ou > 2 g/L peu importe le moment de la journée. Cette glycémie est une glycémie veineuse elle ne doit pas être comparée à une glycémie capillaire.
- Dosage de l'hémoglobine glyquée, dont la valeur du dépistage dépendra de nombreux critères comme l'âge, le sexe, les ATCD... C'est un marqueur biologique utile à la surveillance d'un patient diabétique car elle est le reflet de la moyenne glycémique des trois derniers mois.
La société française de diabétologie propose différents profils d'Hb glyquée en fonction des patients.

Signes cliniques :

- Hyperglycémie
- Syndrome cardinal = reflet de l'insulinopénie
- Syndrome polyuro-polydipsique (patient bois beaucoup, plus de 3L/jour)
- Amaigrissement à appétit conservé, déshydratation, amyotrophie
- Glycosurie, cétonurie.
- Asthénie

(glycosurie liée au dépassement du seuil de réabsorption rénal du glucose lorsque la glycémie est = à 2 g/L (ou 10 mmol/L)).

II - LES FORMES DU DIABETES

Diabète type 1

10% des patients diabétiques

Maladie auto-immune avec destruction des cellules bêta

Diagnostic par dosage des anticorps anti-insuline, anti-GAD¹ et anti-IA2² (protéines situées sur îlots pancréatiques) et anti ZnT8³.

Signes cliniques quand destruction de plus de 85% des cellules, → diagnostic tardif

Découverte souvent à l'adolescence sur un mode brutal (acido-cétose) mais peu aussi survenir à l'âge adulte : DT1 lent (LADA en anglais)

Une courte période de rémission dite « lune de miel » peut s'observer, mais rechute au bout de 6 mois à 2 ans est obligatoire.

Evolution vers une insulinopénie absolue.

Fréquence d'association avec d'autres atteintes auto-immunes : dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne, maladie de Biermer, maladie coéliquaue, vitiligo.

LADA – Latent Auto-immune Diabetes in Adults

- Diabète auto-immun de développement lent chez l'adulte. (Age > 40 ans) évolue comme un diabète de Type 1.
- Diabète à évolution lente puis est caractérisé par une évolution plus rapide vers la nécessité d'une insulinothérapie comparativement au DT2.
- Sous diagnostiqué en l'absence du dosage des Ac.
- Dosage du peptide C peut être utile devant la destruction lente des îlots.

Diabète type 2

Environ 80 à 90% des patients diabétiques.

Mécanismes : insulinopénie relative + insulinorésistance (être en hyperglycémie souvent fatigue l'organisme).

Facteurs environnementaux : obésité androïde, sédentarité, syndrome métabolique.

Contexte d'antécédents familiaux fréquents (maladie polygénique).

Evolution latente, mode de découverte souvent fortuit.

Complications diabétiques souvent associées au diagnostic : rétinopathie, néphropathie, maladie cardio-vasculaire. Souvent des années sans diagnostic : donc souvent complications quand on le trouve.

Baisse de la sécrétion d'insuline, augmentation de la sécrétion de glucagon réactionnel.

Production hépatique du glucose altérée. Diminution de l'effet incrétine. Augmentation lipolyse, baisse de la captation périphérique du glucose, baisse de l'excrétion rénale du glucose.

Diabète gestationnel

Dépistage en France entre 24 et 28 SA en présence de facteurs de risque :

Age > 35 ans, IMC > 25, antécédant familial de diabète, antécédant de macrosomie fœtale (>4 kg à terme).

Objectif glycémiques strictes afin de prévenir les complications materno-fœtales.

Mydiabe : appli pour suivre le diabète des femmes enceinte à distance. 6 contrôles par jour : avant repas et 2 h après repas.

¹ Acide glutamique décarboxylase

² Tyrosine phosphatase IA2

³ Protéine de 54 kDa transporteuse de zinc et antigène majeur des îlots de Langerhans.

Femme qui travaille pour 2, l'organisme est perturbé, hyperinsulinisme, augmentation des besoins pendant la grossesse, sensibilité à l'insuline affaiblie.

Il faut avoir une glycémie < 0,95 g/L avant repas et maxi < 1,2 g/L deux heures après repas

Diabète MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young

< 5% des diabètes

Diabètes monogéniques (atteint d'un gène par mutation), jusqu'à 6 diabètes MODY identifiés
5 à 6 gènes impliqués, HFN4 alpha, HFN1 alpha, HFN1 bêta, IPF alpha, glucokinase

L'hyperglycémie est modérée et stable au long terme

Ex : mody-1 : mutation sur le gène HNF – 4 – alpha sur chromosome 20.

Pas très connus.

Chez le jeune sans caractéristiques de DT1. Mody-2 ou mody-3 les plus fréquents (sur K 7 et K12). 1 à 2% des patients diabétiques.

Pas de cétones, pas de réactions aux anticorps.

Quand évoquer un diabète monogénique ?

Si hyperglycémie à jeun souvent modérée et stable dans le long terme.

Diabète gestationnel en absence de facteur de risque classique.

Phénotype suggérant un DT1 mais sans cétose et sans anticorps.

Diabète inhabituellement sensible à faibles doses de sulfamide hypoglycémiant ou de glinide.

Histoire familiale de diabète

➤ **MODY 2**

Découvert en 1992

Mutation du gène de la glucokinase

Le plus fréquent des MODY

20% des patients sont traités (soit par insuline, soit par sulfamides hypoglycémiant).

Interruption de tout traitement n'entraîne en général aucune détérioration glycémique.

Diagnostic utile pour la réassurance du patient (aspect administratifs, prise en charge des grossesses, etc).

➤ **MODY 3**

¼ des diabètes MODY

Mutation du gène HNF1 alpha (hepatocyte nuclear factor)

Sécrétion d'insuline sévèrement altérée avec le temps.

Sensibilité aux sulfamides hypog. (traitement par voie orale qui donnent des hypoglycémies).

Cependant conservée chez la majorité des patients. → permet d'éviter l'insulinothérapie et donc des injections.

Le diagnostic peut donc permettre de remplacer l'insulinothérapie par un traitement oral (SH ou glinide)

Diabète cortico-induits

Diabète iatrogène : complication des corticoïdes qu'on prend dans les maladies inflammatoires etc.

Représente 2% des diabètes, touche plus d'hommes que femme.

Corticostéroïdes : molécules largement prescrites dans le traitement de mal inf, auto-immune (ex : sclérose en plaque), allergie.

Responsable d'hyperglycémie vespérales (le soir entre 14 et 20h) donc diagnostic difficile avec une simple glycémie à jeun veineuse. Plus facile de tester la glycémie toutes les 4 heures pour diagnostiquer.

Nécessité de recourir à l'insulinothérapie le plus souvent (diminuent la sensibilité à l'insuline des tissus cibles : foie, muscles, ...)

Insulinorésistance, le foie relargue bcp de glucose.

En résumé, le diabète est une maladie avec plusieurs étiologies qui peuvent être classées de la façon suivante :

- DT1 + LADA
- DT2
- MODY (majorité 2 et 3)
- DG
- Endocrinopathie (ex : adénohypophyse qui empêche la bonne régulation hormonale du pancréas, syndrome de Cushing))
- Pancréatopathies (ex : pancréatites, tumeurs...)
- Iatrogène (cortico-induit, immunothérapie...)

Rq : Stress chronique = taux de sécrétion de cortisol élevé = pseudo-cushing = facteur de risque de développer un DT2.

III - COMPLICATIONS DU DIABETE

2 en lien avec la maladie : acidocétose diabétique et coma hyperosmolaire

2 autres sont iatrogènes : acidose lactique et hypoglycémies

1 - Complications aiguës

Acidocétose diabétique

L'insuline agit aussi sur le métabolisme des lipides en inhibant la lipolyse. En cas d'insulinopénie sévère, il existe une dégradation du tissu adipeux.

Les lipides sont normalement métabolisés par le cycle de Krebs, lorsqu'il est saturé, ils passent par la voie de la cétogenèse hépatique. Cela provoque une cétose (bandelette urinaire pour le mettre en évidence).

Symptômes de la cétose : haleine cétosique (de pomme reinette) et troubles digestifs majeurs (pouvant mimer une urgence chirurgicale comme nausées, vomissements). Si cétose : gaz du sang pour voir si $\text{pH} < 7,3$ si oui urgence.

Traitement : insulinothérapie IVSE en urgence, hydratation +++ par 2 à 3L sur les 6 premières heures. Nécessite d'associer une supplémentation potassique car l'insuline fait entrer le potassium en intracellulaire (hyperkaliémie). Traitement du facteur déclenchant (infection notamment).

Coma hyperosmolaire

DT2 avec insulinosécrétion préservée et hyperglycémie chronique

Il n'y a pas de cétogenèse car l'insuline est certes insuffisamment produite pour réguler la glycémie, mais le taux résiduel est suffisant pour inhiber la lipolyse et donc la cétogenèse.

Diagnostique

Glycémie > 6 g/L

natrémie corrigée >155 mmol/L absence d'acidose et de cétose. Osmolarité plasmatique > 350 mmol/kg

Traitements

Semblable au traitement de l'acidocétose diabétique

Nécessité à ne pas traiter trop rapidement l'hypernatrémie car risque d'œdème cérébral

Acidose lactique (iatrogène)

Accumulation des lactates (biguanide, insuffisance rénale / hépatique)

Hyperlactatémie

Hypoglycémie < 0,6 g/L (iatrogène) sévère <0,3 g/L

- Chez patient sous insuline

Erreur de maniement ou d'alimentation

Résorption trop rapide du fait d'une lipodystrophie (boules graisseuses sous la peau à force de se piquer, qui rendent compliqué l'absorption d'insuline)

Prises de toxiques (alcool, etc)

Insuffisance surrénalienne à toujours éliminer notamment chez le DT1 (dosage de cortisol à faire).

- Chez patient diabétique sous sulfamide hypoglycémiant

Erreur de prescription (potentialisation de l'action des sulfamides ou surdosage notamment

Insuffisance rénale chronique : IRC)

Erreur de maniement ou d'alimentation

Symptôme : pâleur, sensation de faim intense, cœur qui bat vite, coma avec signe neurologique important si pas pris en charge.

Traitements

Resucrage par voie orale

G30% si inconscient

Glucagon dans les cas sévères ou exceptionnels

2 - Complications chroniques

Athérome

1^{ère} cause de mortalité chez le patient diabétique (coronarien, carotidien (AVC), des membres inférieurs (artérites + affections membres inf)).

Plus grave plus précoce, plus diffus que le patient non diabétique.

Insuffisance coronariennes, test ischémiques nécessaires, scintigraphies myocardique ou test d'effort

Surveillance écho-doppler artériel Membres inf (MI)+ TSA (tronc supérieur aortique : carotides) tous les 3 à 5 ans.

Rétinopathie diabétique

1^{ère} cause de cécité chez le patient diabétique

Aggravation en cas de puberté, grossesse, poussée tensionnelle, équilibre glycémique rapide, chirurgie oculaire (cataracte +++)

Le sujet présente un risque augmenté de présenter d'autres pathologies oculaires (cataracte, glaucome chronique, ...)

Rythme de surveillance : à la discrétion de l'ophtalmologue et au mini 1 fois par an.

Traitements de prévention : PPR : panphotocoagulation rétinienne (bruler des zones de la rétine sur les lésions ischémiques) ou injection intravitréenne anti-VEGF injection dans la rétine sous anesthésie → œdème maculaire

Néphropathies diabétiques

Complication microvasculaire pouvant être associé à la rétinopathie diabétique. Mais elle peut parfois manquer au tableau. Dosage de la microalbuminurie est un marqueur précoce. Certains traitements néphroprotecteurs (et cardioprotecteurs) sont désormais protecteurs pour les reins en plus du traitement antidiabétique habituel (IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA2, inhibiteur de SGLT2). Arrivés en France en 2020 seulement alors qu'ailleurs dans le monde utilisé depuis plus longtemps.

Pied diabétique

1^{ère} cause d'amputation en France.

Recherche d'une neuropathie systémique (visite annuelle chez le médecin) : test au microfilament, il doit sentir le petit fil sur les doigts de pied.

Hyperglycémie chronique démyélinise les cellules neurales. Progressivement le système végétatif peut être touché.

Pas forcément de lésion au pied. Si plaie le pronostic vital peut être engagé.

Soin de pédicurie remboursé en France pour les diabétiques : 5 soins à 8 soins par an en fonction du grade de neuropathie.

Prescription de chaussures adaptées sur moulage parfois nécessaire, notamment patient présentant un pied de Charcot (ostéoarthrite du pied, affaissement des os du métatarse : aboutit à destruction osseuse et voute plantaire très déformée, saillie osseuse qui peut provoquer une plaie. 6 mois à 1 an d'immobilisation possible.

Mal perforant plantaire

Soins locaux par pansement

Surveillance par échodoppler artériel

Radiographie si doute ostéite

Hospi si fièvre ou signes inflammatoires locaux importants

Dysautonomie diabétique

Problème au niveau de la régulation du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique)

Dysautonomie cardio-vasculaire, gastroparésie, vésicale, érectile, glande sudoripares ...

Altère la sensation d'hypoglycémie

Cardiomyopathie diabétique

IV – Les différentes insulines

Analogues action ultra rapides

Injection avant le repas
Contrebalance l'absorption des glucides pendant le repas
Fiasp / Humalog / Apidra
Mode d'administration : Stylo / Cartouches / Flacons
Effets rapides (5 à 10 minutes)
Durée 3 à 4h

Analogues action lente et ultra lente

Effet à 1h30 après injection
Durée : 24h à 48h
Lantus / Toujéo / Abasaglar / Tresiba
Même mode d'administration

Analogues rapides

Effet 20 à 30 minutes pendant 4 à 6h
A injecter avant le repas
Moins utilisé

Analogues semi-intermédiaires ?

Analogues prémix

Rapide et intermédiaire
De moins en moins utilisé
Complications d'utilisation
5 minutes pour effet
Durée 10 à 12h

Exemple d'analogues - U500

Insuline 5 fois plus concentrée
Très utilisée en France
Importée des USA
Utilisée sous pompe à insuline

Stylo insuline rechargeable

Nécessite des cartouches
Plus écologique
Peu utilisé en France, mais beaucoup en Allemagne

SmartPen – Stylo insuline connecté

Bientôt disponibles en France

V – Les nouvelles technologies

Les nouvelles technologies permettent de mieux gérer et équilibrer les glycémies chez les patients atteints de diabète. Il y a des capteurs permettant la surveillance de la glycémie en temps réel, des pompes à insuline permettant d'injecter des quantités très précises d'insuline, et des systèmes connectés entre les capteurs et les pompes afin de réguler plus précisément la glycémie.

1 - Mesure de la glycémie

Les glycémies capillaires : limitations temporelle et spatiale (différence avec la concentration interstitielle), parfois décalage de 5 à 15 minutes entre les valeurs.

Capteurs : détecte les variations glycémiques interstitielle et envoie les infos sur des récepteurs. Récepteur sur smartphone par exemple.

Le système Free Style

Système de mesure flash d'autosurveillance du glucose interstitiel

Possible pour DT1 et DT2

Connecté à une pompe insuline

Changement capteur tous les 14j

Système free style 2

Connexion Bluetooth

Système d'alerte en temps réel

Visibilité de la tendance (augmente ou diminue, ce que le dosage capillaire ne peut pas faire).

Dexcom G6

Compatible avec les pompes insuline

Aucune calibration nécessaire

Prescrit en cas d'Hb glyquée supérieure à 8%

Perte de signal si receptrer trop loin = alerte.

2 - Pompes à insuline

Medtronic 640G

Pompe à tubulure

Chez patient DT2

Réservoir grande capacité

Ratio insuline pour assistant bolus : injection d'insuline adaptée à l'apports en glucide

Medtronic capteur

Fonction hypominimizer : s'arrête en cas d'hypoglycémie

Calibration deux à trois par jours

Capteur dont la durée de vie est de 6 jours

Omnipod

Pompe patch => réservoir en contact direct avec la peau

Réservoir faible donc mieux destiné aux DT1

Pod de la taille d'un smartphone

Esthétisme –

Diabeloop

Gère l'hypoglycémie et l'hyperglycémie : boucle fermée
Ne gère pas les repas, doit faire les ratio pour avoir la bonne quantité insuline
Proche du pancréas artificiel mais encore loin
Connecté avec un dexcom G6

Medtronic 780G

Connexion entre la pompe et le capteur
Contrôle IQ : boucle fermée gère hypoglycémiant et hyperglycémie

VI – Diabète de type II

Cause de l'hyperglycémie et traitements associés

Baisse de l'insulinosécrétion (ttt sulfamide, glénide...)
Augmentation libération glucose (ttt biguanide)
Insulinorésistance (ttt biguanide)
Réabsorption glucose (ttt inhibiteur SGLT2)

Biguanide

Metformine : traitement de première intention
Traitement de 1^{ère} intention, diminue l'insulinorésistance, par de risque d'hypo, neutre sur le poids
Mal toléré au niveau digestif
Bons résultats avec certaines co-morbidités

Traitements inhibiteurs SGLT2

Inhibiteur des transporteurs de glucose, augmentation de l'excrétion du glucose, diminution de la réabsorption du glucose (augmente infection urinaire)
Effet diurétique intense
Recommandation USA Europe traitement des diabètes ADA / EASD 2021
Si patient à haut risque maladies cardiovasculaire = Traitements protecteurs du système cardiovasculaire, comme les SGLT2.
Inhibiteur SGLT2 protège également le système rénal

Traitement agonistes GLP1

Stimule la sécrétion d'insuline, inhibe la sécrétion de glucagon
Actions sur les organes du système digestif (récepteurs sur l'ensemble du tube digestif)
Nausées fréquentes
Permettent de limiter la perte de poids

Sulfamide ?

Pas cher
Prise de poids
Risques cardiovasculaires

Insulinothérapie

Évolution naturelle chez les DT2 car insulinopénie évolutive
Insuline basale puis multi-injection

Rmq : Insuline basale = insuline minimale à injecter pour compenser l'énergie dépensée lors du métabolisme de base.

Perspectives futures en cours d'étude :

Tirzepatide : double agoniste des Rc GLP1/GIP : perte d'environ 10 kg. Coupe un peu l'appétit et donne des nausées par contre.

Depuis 2008 essais cliniques obligatoires par rapport à la sécurité cardiovasculaire ou même bénéfique au niveau des molécules avant d'être mis sur le marché.

iSGLT2 provoque une glycosurie pour baisser la glycémie/ Principal inconvénient : infections urinaires car la présence de glucose dans urine entraîne la prolifération des bactéries.

Place des sulfamides : traitement efficace et peu cher, risque de prise de poids +2kg, mais amenés à disparaître car effet cardiovasculaire défavorable dans certaines études.