

II / LE DIABÈTE DE TYPE II : UNE MALADIE MULTIFACTORIELLE

COMMENT LA CONNAISSANCE DES FACTEURS INTERVENANT DANS LE DÉVELOPPEMENT DU DIABÈTE DE TYPE II PERMET-ELLE DE LUTTER EFFICACEMENT CONTRE CETTE MALADIE ?

A/ DÉFINITION & PHÉNOTYPE CLINIQUE

Le phénotype diabète de type 2 (DT2) correspond à **85 à 90 % des cas de diabète**.

Le **glucose** est le principal **métabolite énergétique** de l'organisme. Son apport est discontinu (repas) mais sa concentration sanguine dans le plasma, ou **glycémie**, est maintenue constante autour de **0,9 g.L-1** (de 0,75 à 1,05 g/L à jeun, jusqu'à 1,8 g/L après un repas). En effet, un mécanisme de régulation fait intervenir notamment une hormone pancréatique, l'**insuline**, synthétisée par les cellules beta du pancréas, qui permet le passage du glucose du sang vers l'intérieur des cellules des organes qui l'utilisent et/ou qui le stockent.

Il y a diabète quand il y a hyperglycémie chronique, soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g.L-1

Le développement du DT2 se fait en **3 étapes** :

1/ L'insulinorésistance : un excès de **graisse musculaire et viscérale** entraîne une augmentation de la quantité d'**acides gras circulants** ce qui conduit d'une part à leur utilisation préférentielle par les **cellules musculaires** qui n'utilisent plus d'insuline pour absorber le glucose sanguin et, d'autre part, à leur transformation en glucose par les **cellules hépatiques** (= du foie). Ces 2 mécanismes font augmenter la **glycémie**.

Causes :

- diminution du nombre des récepteurs à l'insuline (sans modification de leur affinité)
- défaut de réponse cellulaire à la liaison insuline-récepteur à l'insuline

2/ L'hyperinsulinisme : en réponse à l'excès de glucose sanguin, le pancréas augmente fortement sa production d'**insuline**. Cela permet de pallier l'insulinorésistance et de conserver une glycémie pratiquement normale.

3/ L'insulinodéficience : après 10 à 20 ans d'hyperinsulinisme, les cellules du pancréas s'épuisent et ne parviennent plus à sécréter suffisamment d'insuline pour maintenir une glycémie normale : le **diabète de type 2** s'installe.

Contrairement au diabète de type 2, le diabète de type 1, qui touche les jeunes vers l'âge de 12 ans, est dû uniquement à une insuffisance de la production d'insuline par destruction des cellules beta par des lymphocytes (maladie auto-immune déclarée à 80% de destruction de ces cellules).

Signes cliniques : ⇒ n'apparaissent qu'à un stade déjà avancé de la maladie :

envie fréquente d'uriner (liée à une perte urinaire de glucose) - Soif excessive - Faim exagérée - Fatigue et somnolence - Vision trouble - Engourdissement ou picotements des mains ou des pieds - Perte de poids - Cicatrisation lente

L'hyperglycémie chronique entraîne divers troubles

a/ Blessure consécutive à une perte de sensibilité des pieds

- **perte de sensibilité au niveau des pieds** => suppression des réactions d'alerte lors de blessures même bénignes => risque d'infection au niveau des pieds : cela suggère une neuropathie, affection des nerfs moteurs et sensitifs des muscles squelettiques + ceux d'autres organes
- **troubles de la régulation nerveuse de la fréquence cardiaque**
- **parfois troubles digestifs** (diarrhées) ou uro-génitaux

b/ Développement d'une plaque d'athérome conduisant à la formation d'un caillot

Dans une artère saine, le sang circule librement. Si **excès de cholestérol sanguin => hypertension** (voir cours 2nde) :

1/ => formation de plaques d'athérome (dépôts sur les parois des vaisseaux) = possible athérosclérose : \searrow diamètre artériel => \searrow débit sanguin => \searrow oxygénation de l'organe irrigué + compensation de la régulation : PAM \nearrow

<http://www.notretemps.com/sante/videos/rupture-de-la-plaque-datherome,i7412>

2/ formation d'un caillot sanguin => obstruction de l'artère

Selon l'organe touché, \exists 3 grandes manifestations de l'athérosclérose :

- **AVC**
- **insuffisance coronaire (artères du cœur)**
- **artérite des membres inférieurs** => déficit local en O₂ indispensable à la cicatrisation => surinfection => gangrène possible => amputation possible

Le DT2 est un facteur de risque aggravant ces pathologies.

c/ Fond de l'œil d'un patient diabétique

possible **rétinopathie** : altération de la rétine pouvant entraîner une cécité, avec petites hémorragies des capillaires irriguant la rétine

d/ maladie des reins

possible **néphropathie** : atteinte des reins se manifestant d'abord par \nearrow de leur taille + \nearrow production d'urine => protéinurie (albuminurie) pouvant conduire à insuffisance rénale nécessitant des dialyses voire greffe

Epidémiologie

quelques chiffres ...

- *depuis presque 30 ans* : taux de croissance **alarmant** de cette pandémie (maladie à répartition mondiale)
- *2012, Monde* : 371 millions de personnes ($4,8 \times 10^6$ en sont morts) atteintes de diabète dans le monde : \nearrow nombre rapide, surtout dans les pays en développement.
- *projection 2030* : 550 millions, soit $>$ à population actuelle de l'Amérique du Nord !

Selon l'OMS : **1ère pandémie non infectieuse de l'humanité : 1 personne meurt du diabète toutes les 8 s sur Terre**

- *France* : \nearrow prévalence = +6 % par an dans années 2000 avec \nearrow disparités géographiques : 3×10^6 diabétiques (5% de la population, x 2 en 10 ans !)
- *projection France* : \nearrow , en cause :
 - a/ vieillissement de la population générale (la fréquence du diabète est étroitement liée à l'âge)
 - b/ allongement de l'espérance de vie des diabétiques, liée à une meilleure qualité des soins relatifs au diabète et autres maladies
 - c/ augmentation de la fréquence de l'obésité, qui est un facteur de risque majeur

Prévalence : Partie de la population (généralement exprimée en pourcentage) touchée par une maladie

estimation : $>$ 2 700 000 diabétiques de type 2 diagnostiqués en France (92 % diabétiques) avec plus d'hommes élevée (6,4 %) que de femmes (4,5 %) à âge égal auxquels il faut ajouter ceux qui s'ignorent => **6,7 % de la population** (symptômes souvent tardifs).

Indiens Pimas

Constats / Interprétations :

Chez les 2 groupes de Pima, la prévalence du DT2 est très différente => cela est imputable à leur mode de vie d'où des différences de corpulence (80% de ceux d'Arizona malades sont obèses). Ces 2 groupes ayant des caractéristiques génétiques identiques, cela montre l'influence du mode vie sur le risque de DT2.

la comparaison entre Pimas du Mexique et Mexicains autres souligne au contraire l'influence des facteurs génétiques : les Pimas sont 3x plus touchés par le DT2 que les Mexicains avec un même mode de vie et IMC plus faible => l'apparition du DT2 est donc liée à la fois à des facteurs génétiques et à des facteurs environnementaux.

QUELS SONT-ILS ?

B/ UNE MALADIE POLYGÉNIQUE

arbre

- si la maladie était monogénique récessive : tous les atteints du DT2 seraient homozygotes d/d et tous les enfants d'un couple d'atteints devraient l'être à 100% : or seulement 50% de la descendance de tels parents atteints l'est. => cette hypothèse est rejetée

- si la maladie était monogénique dominante : il suffirait que l'un des parents soit homozygote atteint D/D pour que toute la descendance le soit, ce qui statistiquement n'est pas le cas. Si les parents étaient hétérozygotes D / D+, statistiquement 75% des enfants seraient diabétiques et non 50% donc l'hypothèse est infirmée

=> transmission **DT2 ne s'explique pas par une hérédité liée à un unique gène => différents allèles mutés de plusieurs gènes**, dont, à ce jour, on ne connaît encore ni le nombre ni la nature ou toutes les interactions si expression : recherche en cours ... => **complexité**

C/ LE RISQUE GÉNÉTIQUE

Ces gènes sont appelés gènes de susceptibilité : certains confèrent un risque accru de développer la maladie mais sont isolément individuellement insuffisants pour déclencher la maladie : c'est une association d'allèles de susceptibilité de plusieurs gènes qui constitue le terrain génétique prédisposant à l'apparition de la maladie.

risque familial

- **risque relatif = prévalence en % / prévalence dans pop générale** : si > 1 = **mq maladie familiale**, pas toujours synonyme de maladie génétique car il peut exister des facteurs d'environnement familial (cas des maladies infectieuses par exemple)

- **taux de concordance des vrais jumeaux** (génétiquement identiques) **> celui faux jumeaux** (non génétiquement identiques). Les facteurs d'environnement familial étant de même nature pour les 2 types de jumeaux => **mq composante génétique** dans transmission DT2.

- si un parent atteint, 30% enfants aussi

- si 2 parents atteints : 50% enfants atteints or dans population prévalence = 4% environ => risque relatif : $30 / 4 = 7,5$ si un parent atteint, $50/4 = 12,5$ si les 2 ont DT2

- => ne dit pas qu'un enfant obligatoirement atteint ni que celui sans parent diabétique ne le sera pas

données familiales confirment que **DT2 = maladie polygénique interférant avec des facteurs d'environnement**

Un exemple de gène impliqué dans le diabète de type 2

gène **calpaïne 10 (CAPN-10)**, sur bras long chromosome 2 code une protéase (enzyme capable de digérer des protéines), qui s'exprime en 8 protéines différentes.

Dans une population de Mexicains-Américains : **3 emplacements** particulièrement riches en allèles différents. Pour chacun, on note l'existence de **2 allèles prédominants**. En particulier chez **homozygotes GG**, ↘ quantité d'ARNm de CAPN-10 dans les cellules musculaires squelettiques + résistance > à l'insuline. *De manière surprenante, ce polymorphisme affecte des parties non traduites du gène.*

Les individus GG sont prédisposés au diabète dans la population Mexicaine-Américaine, ainsi que chez les Finlandais et Allemands, mais tous les individus GG ne sont pas diabétiques dans ces populations et les individus CG ne semblent pas prédisposés au diabète dans d'autres populations (Anglaise, Samoenne).

Si on a montré qu'il existe un lien allèle particulier/ développement DT2 = **ni nécessaire** (il y a d'autres diabétiques qui ne le possèdent pas) **ni suffisante** (il y a des individus sains qui le possèdent) => **pas un gène** du diabète, mais **des gènes de susceptibilité = de prédisposition**, et on peut supposer que **interaction** avec autres gènes de prédisposition nécessaire.

> **30 gènes de prédisposition au diabète ont été identifiés à ce jour**

2000 : **CAPN-10**

2007 : 4 gènes de susceptibilité qui pourraient expliquer jusqu'à 70% de l'hérédité du DT2 :

TCF7L2, HHEX, EXT2 et SLC30A8. TCF7L2 et HHEX sont des facteurs de transcription qui régulent les activités d'autres gènes. Le gène EXT2 joue un rôle dans le développement du pancréas.

2010 : articles tels que 12 nouveaux gènes de prédisposition encore découverts.

Attention ! On peut très bien être diabétique sans posséder aucun des gènes actuellement connus.

D/ LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX DU DT 2

1/ IMC & obésité

L'IMC permet d'évaluer les **risques liés au poids chez l'adulte** de 18 à 65 ans en définissant des intervalles standards. L'IMC n'est qu'un indicateur et non une donnée absolue. L'IMC de bonne forme varie en effet selon la morphologie de la personne et son activité physique

a/ Prévalence du diabète en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC)

Canada (2011) : ½ non diabétiques = en surpoids ou obèses (IMC médian 25 kg.m⁻²) alors que ½ diabétiques sont en fort surpoids ou obèses (IMC médian 29 kg.m⁻²). Ainsi, plus des 3/4 des diabétiques présentent un excès pondéral. **En France**, la prévalence du diabète diagnostiqué était respectivement x **2,5 fois** et x **3** chez les hommes et les femmes en **surpoids**, et **5,5 à 6 fois** plus élevée chez les hommes et les femmes **obèses** par rapport aux personnes de corpulence normale.

b/ Prévalence du diabète en fonction de l'IMC et du tour de taille

Être en surpoids ou obèse a des conséquences sur la santé, mais l'**obésité abdominale** a des effets encore plus graves. En effet, partout dans le monde, on observe une augmentation significative du diabète corrélée avec une augmentation du **tour de taille** et cela quel que soit l'IMC (*il en est de même pour les maladies cardiovasculaires*). Il faut ici se souvenir que c'est la graisse viscérale qui entraîne l'excès d'acides gras circulants provoquant l'insulinorésistance lors du développement du diabète de type 2. On considère qu'un tour de taille supérieur à **80 cm pour une femme** et **90 cm pour un homme** est un facteur de risque pour le diabète de type 2.

c/ Répartition des types de graisses

L'**obésité androïde** est localisée surtout dans la partie supérieure du corps (**viscères** avec complications comme le diabète de type 2 ou les maladies cardiovasculaires).

L'**obésité gynoïde**, surtout localisée dans la partie inférieure du corps, a moins d'incidence sur ces pathologies, mais est facteur de risque pour d'autres troubles (thromboses, cancer du sein...). En 2009, 31,9% des Français > 18 ans en surpoids (25 < IMC < 30 kg/m²) et 14,5% sont obèses (IMC > 30 kg/m²) => constante progression depuis plus de 15 ans

2/ influence de l'alimentation

Un régime riche en **lipides** (AGS) et/ou en **glucides** (sucres rapides) à long terme => **dysfonctionnement du métabolisme lipidique** favorisant l'insulinorésistance des cellules musculaires (diminution de l'oxydation des acides gras et accumulation de lipides intramusculaires) mais l'insulinorésistance est un phénomène complexe qui n'est pas complètement connu.

3/ influence de l'activité physique

Comme l'insuline, l'exercice musculaire facilite l'absorption du glucose par les cellules musculaires par des mécanismes indépendants. Or, chez les diabétiques de type 2, si l'absorption musculaire du glucose stimulée par l'insuline est diminuée, ce n'est pas le cas de l'absorption musculaire du glucose stimulée par l'exercice physique qui reste normale. Cela explique les effets bénéfiques de l'activité physique régulière chez le diabétique de type 2 et le facteur aggravant sédentarité multipliant le risque par 2.

4/ influence de l'âge

Le tour de taille et l'obésité augmentent avec l'âge pour 2 sexes, le sujet accumule des facteurs d'insulinorésistance => augmentation du nombre de DT2 avec l'âge : rare chez les jeunes, il touche 17% des 75 et 79 ans : il passe souvent inaperçu jusqu'au stade de l'insulinodéficience de sorte qu'il n'est souvent diagnostiqué qu'après 40 ans.

L'augmentation de la fréquence de l'obésité dans la population se manifeste dès le plus jeune âge => augmentation de la prévalence du diabète de type 2 chez les jeunes et enfants.

Cause possible de l'insulinorésistance : l'augmentation des fibres musculaires à contraction rapide plus insulino-résistantes que les fibres à contraction lente dites de type 1, richement vascularisées, à métabolisme oxydatif et très sensibles à l'insuline, **sollicitées par les efforts d'endurance et leur nombre est accru chez les sportifs entraînés. Au contraire, les fibres à contraction rapide dites de type 2 sont insulino-résistantes.** La répartition topographique du tissu adipeux et la variation de forme du tissu musculaire dépendrait de facteurs hormonaux et environnementaux : **stress, alcool, tabac favorisent la répartition androïde des graisses alors que la sédentarité et le vieillissement entraînent une élévation du nombre de fibres musculaires de type 2 par rapport aux fibres musculaires de type 1.**

BILAN

Le plus souvent :

- ***l'impact du génome sur la santé n'est pas un déterminisme absolu : il existe des gènes dont certains allèles rendent plus probable le développement d'une maladie sans pour autant le rendre certain***
- ***les modes de vie et le milieu interviennent également, et le développement d'une maladie dépend alors de l'interaction complexe entre facteurs du milieu et génome.***

Le diabète de type II est un exemple de maladie multifactorielle.

Le **DT2** est la **1ère pandémie non infectieuse de l'humanité** : c'est une **hyperglycémie chronique** (à jeun > 1,26 g/L) due à un épuisement des cellules beta du **pancréas**, celui-ci ne pouvant plus produire suffisamment d'**insuline** d'où de graves complications possibles (yeux, pieds et reins ...).

Les causes du DT2 reposent sur **2 composantes indissociables**.

- 1/ Une composante génétique

On a pu relier la présence d'**un allèle particulier** avec le développement d'un diabète. La présence de cet allèle n'est ni nécessaire (il y a des diabétiques qui ne l'ont pas) ni suffisante (il y a des individus non atteints qui le possèdent). Il existe donc des gènes (> 30) qui rendent plus probable le développement de la maladie, sans pour autant le rendre certain. Il n'y a **pas un gène** du diabète, mais **des gènes de susceptibilité**, ou **gènes de prédisposition**. Cela explique que des antécédents familiaux de diabète augmentent le risque de survenue de la maladie sans qu'il soit possible de l'évaluer autrement que par une méthode statistique.

- 2/ Une composante environnementale

La prévalence du diabète de type II augmente parallèlement à :

- ***la sédentarité***
- ***une alimentation hyperlipidique et hyperglucidique***
- ***l'obésité (surtout androïde)***
- ***le vieillissement***

remarque : l'obésité ne conduit pas forcément au diabète.

http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/diabete/type_II/type_II.htm

<http://www.inserm.fr/index.php/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid>

<http://www.idf.org/atlasmap/atlasmap>

<http://georges.dolisi.free.fr/Diabete/Presentation.htm>