

Les diabètes de type 1 et de type 2 sont-ils la même maladie?

MarcY. Donath^a, Claudia Weder^a, Andrea Brunner^a, Cornelia Keller^a, Patrizia Zala^a, Beat Schwegler^b

^aKlinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich,

^bEndokrinologie/Diabetologie, Medizinische Klinik, Zuger Kantonsspital, Baar

Quintessence

- Les diabètes de type 1 et 2 ne sont pas la même maladie.
- La subdivision grossière en deux types cache de nombreuses formes intermédiaires.
- Du fait que tous les diabètes ont en commun la diminution de la masse de cellules bêta fonctionnelles, une substitution insuliniq ue est toujours correcte.
- L'insulinorésistance doit être traitée chez tout diabétique par activité physique, régime et metformine.
- L'objectif des nouveaux traitements doit être la conservation et la régénérescence de la masse fonctionnelle des cellules bêta.

Introduction

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par l'hyperglycémie. La classification actuelle fait essentiellement la distinction entre diabète de type 1, caractérisé par une destruction auto-immune des cellules bêta, et diabète de type 2 [1]. Ce dernier va d'une insulinorésistance dominante avec déficit en insuline relatif jusqu'à un déficit de la sécrétion d'insuline dominant avec insulinorésistance. Aussi bien en recherche qu'en pratique clinique, il s'avère de plus en plus que cette classification grossière en deux types est souvent incorrecte, et qu'elle peut même induire en erreur [2–5]. Nous voulons montrer dans cet article qu'il n'y a pas que deux types de diabète mais bien de nombreux sous-types qui ont plus de points communs que ceux admis jusqu'ici (tab. 1 [6]). Nous voulons également montrer pourquoi la classification en deux grands types peut être un inconvénient, aussi bien pour le traitement que pour la recherche.

L'insulite n'est pas un «privège» du diabète de type 1

L'insulite est une entité communément acceptée de la pathologie du diabète de type 1, dont elle est même souvent considérée comme pathognomonique. Les examens histologiques de pancréas de patients ayant un diabète de type 1 montrent toutes les caractéristiques d'une insulite, même si son degré est beaucoup moins marqué que dans le modèle animal. Étonnamment, ce n'est que récemment que l'on a pensé à une insulite

dans le diabète de type 2. En regardant plus attentivement les coupes histologiques de pancréas de patients ayant un diabète de type 2, nous trouvons effectivement toutes les caractéristiques d'une inflammation [6]. Nous savons depuis fort longtemps déjà qu'il y a une sorte de fibrose dans les îlots de Langerhans des diabétiques de type 2, caractérisée par des dépôts amyloïdes. La fibrose est typiquement le stade terminal d'une réaction inflammatoire chronique et serait déjà à elle seule preuve d'ancienne insulite. D'autres données montrent que le stress métabolique peut provoquer une mort cellulaire et une diminution de la masse des cellules bêta par hyperglycémie, acides gras libres, cholestérol LDL et leptine. Ces facteurs inhibent en outre directement la production et la sécrétion d'insuline. Toutes les caractéristiques d'une réaction inflammatoire (réponse caractéristique des tissus à un stress) sont donc présentes, à savoir cytokines et chimiokines, cellules immunitaires (fig. 1 [7]), trouble fonctionnel, destruction d'organe et fibrose. Bien que l'étiologie de l'insulite dans le diabète de type 2 soit différente de l'inflammation auto-immune du diabète de type 1, certains mécanismes effecteurs sont toujours présents dans les deux. La cytokine interleukine-1 β surtout, à l'origine de nombreuses cascades inflammatoires, semble jouer un rôle dans la genèse de ces deux maladies [7]. Il est parfaitement imaginable d'une part que le stress métabolique favorise l'inflammation auto-immune du diabète de type 1 et que de l'autre, dans le diabète de type 2, la mort cellulaire en réaction au stress métabolique provoque la présentation antigénique favorisée par les cytokines et ainsi induise des phénomènes auto-immuns secondaires.

L'insulinorésistance joue un rôle important aussi dans le diabète d'origine auto-immune

Il y a donc de grands points communs au niveau des îlots entre diabète de type 1 et de type 2, ayant pour conséquence dans les deux cas une diminution de la masse des cellules bêta et de la production d'insuline.

L'insulinorésistance n'est pas un «privège» du diabète de type 2

Comme nous venons de l'expliquer, l'insulite a longtemps été l'exclusivité du diabète de type 1. À l'opposé, l'insulinorésistance était la caractéristique du diabète de type 2. Il ne fait aucun doute que l'insulinorésistance peut être mise en évidence longtemps avant la mani-



MarcY. Donath

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Tableau 1. Comparaison qualitative des caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2.

Type de diabète	Type 1	Type 2
Age de la manifestation		
Stress métabolique, facteurs environnementaux		
Prédisposition génétique (prévalence chez les proches)		
Echec de la sécrétion d'insuline (absolue jusqu'à relative)		
Mort de cellules bêta et diminution de leur masse		
Insulite (cytokines, chimiokines, cellules immunitaires)		
Anticorps anti-cellules insulaires circulants		
Insulinorésistance		

et représentent une continuité entre faible et élevé et élevé et faible.

nèse du diabète de type 1. Mais de nombreuses nouvelles études épidémiologiques et sur le modèle animal montrent que l'insulinorésistance peut elle aussi jouer un rôle critique dans le diabète auto-immun. Il s'avère qu'avec sa progression – surtout secondaire à l'excès pondéral – il y a une augmentation du diabète de type 1. Fait intéressant, il a récemment été démontré que la souris NOD, le modèle animal le plus important pour le diabète de type 1, est insulinorésistante [8]!

Conséquences cliniques

La classification en diabètes de types 1 et 2 fait assez souvent obstacle au développement de nouveaux médicaments. Du point de vue thérapeutique, elle est même toujours moins respectée. Il a ainsi été possible de démontrer par exemple que l'interleukine-1 β , jusqu'ici considérée comme cytokine typique du diabète de type 1, participe de manière déterminante à la genèse du diabète de type 2 [9]. Une autre étude, qui a examiné l'effet d'un nouvel antagoniste de l'IL-1 β à plus longue demi-vie dans le diabète de type 2, l'a tout récemment confirmé.

En pratique clinique, il y a de nombreux patients qui ne peuvent entrer catégoriquement ni dans l'une ni dans l'autre des deux classes actuelles. Nous proposons donc la marche à suivre suivante [3]: il s'agit tout d'abord de rechercher des indices en faveur d'une insulinorésistance: excès pondéral, circonférence abdominale, glycémies à jeun et triglycérides augmentés, anamnèse familiale positive et certaines «caractéristiques ethnico-géographiques». Les populations de régions définies par de maigres ressources alimentaires (Inde, Arabie ou Amérique centrale) ont généralement une tendance marquée à l'insulinorésistance et profitent la plupart du temps d'un traitement augmentant la sensibilité à l'insuline. Si une insulinorésistance est suspectée, il faut commencer par intervenir sur le mode de vie et donner un traitement par metformine. Si le diabète n'est pas suffisamment bien contrôlé par ces mesures, il faut alors s'intéresser à la production d'insuline. Mais il n'y a malheureusement encore aucun médicament sur le

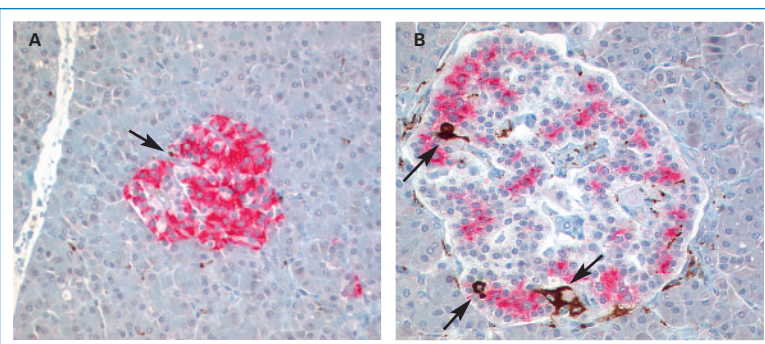


Figure 1
Nombre élevé de macrophages dans les îlots de Langerhans dans le diabète de type 2. Coupes de pancréas d'une personne sans diabète (A) et d'un patient ayant un diabète de type 2 (B): nombre élevé de macrophages dans les îlots de Langerhans visibles par coloration immunohistologique pour CD 68 (brun, flèche) et insuline (rouge). Pour des informations plus précises voir [13].

festation clinique d'un diabète de type 2, et qu'elle reste constante tant que le poids du patient reste stable. La dynamique de cette maladie, de l'intolérance au glucose au besoin d'insuline exogène en passant par l'hyperglycémie manifeste et sa progression, s'explique par la disparition progressive de la masse des cellules bêta fonctionnelles. Le diabète de type 2 reflète l'incapacité des cellules bêta à s'adapter à l'insulinorésistance, tout comme la cardiopathie hypertensive reflète l'incapacité du cœur à s'adapter à la résistance artérielle. Le tissu adipeux libère plusieurs substances (acides gras libres, leptine et cytokines) capables d'attaquer les cellules bêta. Il était admis jusqu'à il y a peu que ces mécanismes ne jouaient aucun rôle dans la ge-

La cytokine interleukine-1 β participe de manière déterminante à la genèse du diabète de type 2

marché permettant de régénérer les cellules bêta. Même pour les tout nouveaux agonistes du GLP-1 et inhibiteur de la DPP-IV, aucun effet modifiant la maladie n'a pu être démontré jusqu'ici chez l'être humain. Cette classe de médicaments semble tout au moins ne pas favoriser la diminution de la masse des cellules bêta fonctionnelles.

La réponse à la question de savoir si les sulfonylurées provoquent une diminution de la masse des cellules bêta fonctionnelles est controversée. Une étude a pu démontrer un effet négatif sur le pancréas de certaines de ces substances [10]. Une autre par contre a montré que le gliclazide conférait plutôt une protection aux cellules bêta contre l'apoptose secondaire à l'hyperglycémie [11]. Il faut par conséquent veiller à bien choisir la sulfonylurée, surtout chez les patients jeunes. Sauf dans les

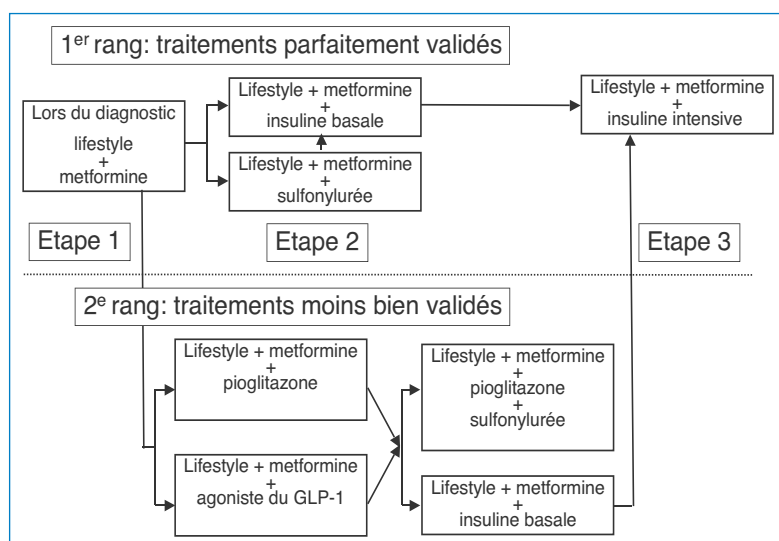


Figure 2

Algorithme pour le traitement du diabète de type 2. Pour les détails et l'application concrète voir [12].

très rares cas de déficit en récepteurs de l'insuline, les diabétiques répondent toujours bien à l'insuline. Pour des raisons historiques, il est vrai que la diabétologie a été séparée de l'endocrinologie. Ces deux spécialisations ont toujours à faire à des troubles hormonaux. Tout comme la cortisone doit être substituée dans l'insuffisance corticosurrénalienne (même si une hypersubstitution a des effets indésirables), une substitution insulinaire est toujours indiquée dans le diabète. Ces recommandations correspondent aux toutes nouvelles directives des sociétés américaine et européenne du diabète (fig. 2 [12]).

Correspondance:

Prof. Marc Y. Donath
Klinik für Endokrinologie
Diabetologie und Klinische Ernährung
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
marc.donath@usz.ch

Références recommandées

- Donath MY, Halban PA. Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia*. 2004; 47:581–9.
- Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA. Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 2):S161–4.

- Donath MY, Ehses JA. Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. *Proc Natl Acad Sci. U S A* 2006;103: 12217–8.

Les références complètes et numérotées sont disponibles dans la version en ligne de cet article à l'adresse www.medicalforum.ch.