



Sémiologie endocrinienne

Sémiologie du diabète sucré

A. Chinar (interniste)

◆ Introduction

Le diabète sucré est une maladie pluri métabolique, qui s'organise autour d'une hyperglycémie chronique.
Epidémie mondiale en dehors des maladies transmissibles.
L'un des facteurs du risque cardiovasculaire, peu modifiable.
C'est une pathologie liée à l'environnement, et au mode de vie.
Relève d'une prise en charge globale.

Intérêt pédagogique

- Existe à tous les âges
- Plusieurs causes
- Sémiologie n'est pas toujours celle des signes cardinaux
- Attention au piège d'une valeur de glycémie asymptomatique
- On ne connaît pas le seuil glycémique / apparition des signes cliniques .
- Allez chercher le diabète sucré avant qu'il vous surprend par des complications aigues ou chroniques (dépistage)
- *Diagnostic facile ! Mais à quel moment .?*

Etre sage face à un diabétique : besoins d'un accompagnement

Connaitre :

- Les personnes à risque
- Les facteurs de risque
- Les moyens de dépistage
- Le moment opportun pour annoncer le diagnostic

1-On ne normalise pas une glycémie
on l'optimise.

2- On ne traite pas une glycémie,
c'est une prise en charge des FDRCV

Ne pas méconnaître :

- Aspect latent
- Son caractère chronique
- La place de l'éducation d'un diabétique
- Chaque cas est un cas particulier

➤ **Ce qu'il fait éviter :** est de ne pas dramatiser la situation d'un diabétique au moment du diagnostic de sa maladie.

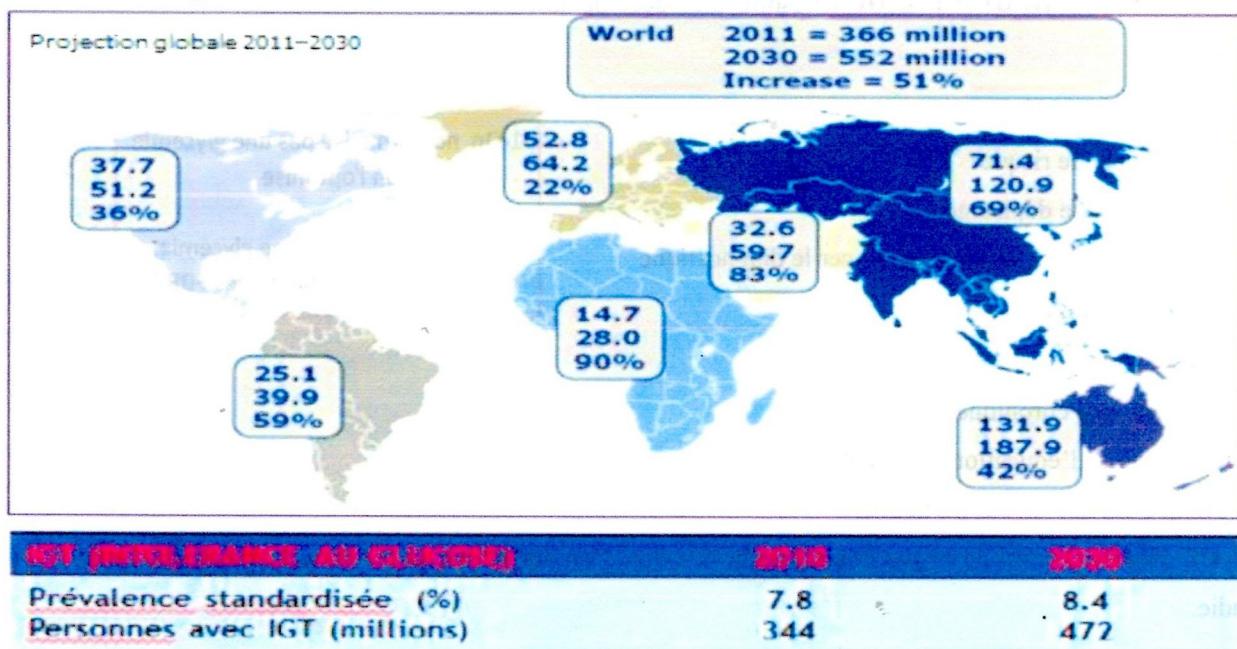
Problématique

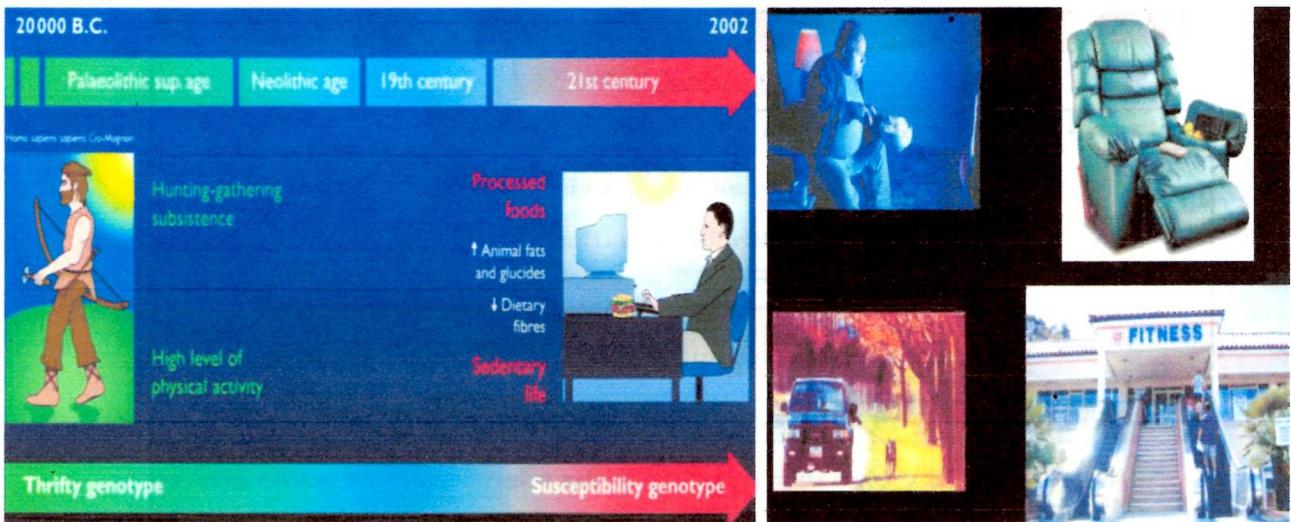
- Les morbidités.
- Les comorbidités.
- La cause ?
- La stratégie thérapeutique: les moyens et l'observance.
- Guérir un diabétique ?
- Rendre le patient acteur de sa maladie.
- Problème de société, et de l'environnement.

Un peu d'histoire

- 1- Égypte : 1ers signes du diabète décrits il y a 3000 ans
- 2- Sujets subitement buvaient et à uriner abondamment
- 3 - Médecin grec prononce pour la 1ère fois le nom de diabète
Grec diabetes = « passer à travers », déterminant une maladie dramatique mortelle/sujet jeune.
- 4 - Découverte du goût sucré des urines des diabétiques
- 5 - Allemagne: Langerhans découvre les îlots pancréatiques
- 6 - Von Mering & Minkowski: exérèse du pancréas source de diabète
- 7 - Banting et Best: extraction de « l'insuline » et TRT
- 8 - 1936: procédé de fabrication des insulines
- 9 - 1943: découverte des sulfamides (Montpellier)
- 10 - 1970 -1975: découverte de l'auto-immunité du diabète (HLA)
- 11 - 1977: mise au point les premiers dosages de l'HbA1c

Le diabète: une épidémie mondiale





Pré requis pour la régulation glycémique

La régulation de la glycémie

INTRODUCTION GENERALE

La glycémie est le taux de glucose plasmatique. Chez un sujet normal, la glycémie oscille autour d'une valeur moyenne comprise entre 0.8 g.L^{-1} et 1.2 g.L^{-1} soit entre 4.5 mmol.L^{-1} et 6.5 mmol.L^{-1}

La glycémie est une constante physiologique du milieu intérieur

Pour que la glycémie demeure constante, il doit exister un mécanisme de régulation du taux de glucose sanguin

Ce mécanisme d'homéostasie glucidique est assurée par deux hormones pancréatiques :

Retour sommaire

- l'insuline
- le glucagon

Le foie et la régulation de la glycémie

CONCLUSIONS

1- Juste après un repas, la glycémie dépend du stockage du glucose dans le foie au cours de la GLYCOGENOGENESE. Ce stockage est stimulé par l'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémiant

2- Entre les repas, la stabilité de la glycémie est assurée par la libération de glucose par le foie au cours de la GLYCOGENOLYSE. Cette libération est stimulée par le glucagon

Le glucagon est une hormone hyperglycémiant

Le tissu adipeux et la régulation de la glycémie

CONCLUSIONS

1- Au niveau du tissu adipeux, l'insuline stimule :

- l'entrée du glucose dans les adipocytes via GluT-4

- la LIPOGENESE c'est à dire la formation de triglycérides à partir de glucose

Le tissu adipeux « éponge » l'excédent de glucose sanguin en le stockant sous forme de triglycérides

2- Au niveau du tissu adipeux, le glucagon stimule :

- la LIPOLYSE c'est à dire l'hydrolyse des triglycérides en acides gras et glycérol

L'effet hyperglycémiant du glucagon n'est pas immédiat puisqu'il nécessite la transformation du glycérol en glucose lors de la néoglucogénèse

Les 3 destins du pyruvate

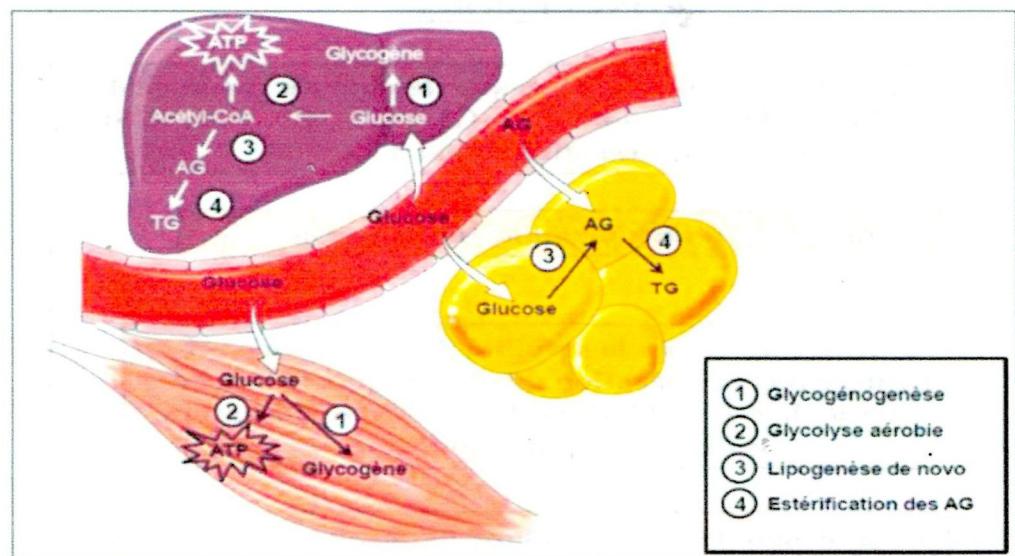
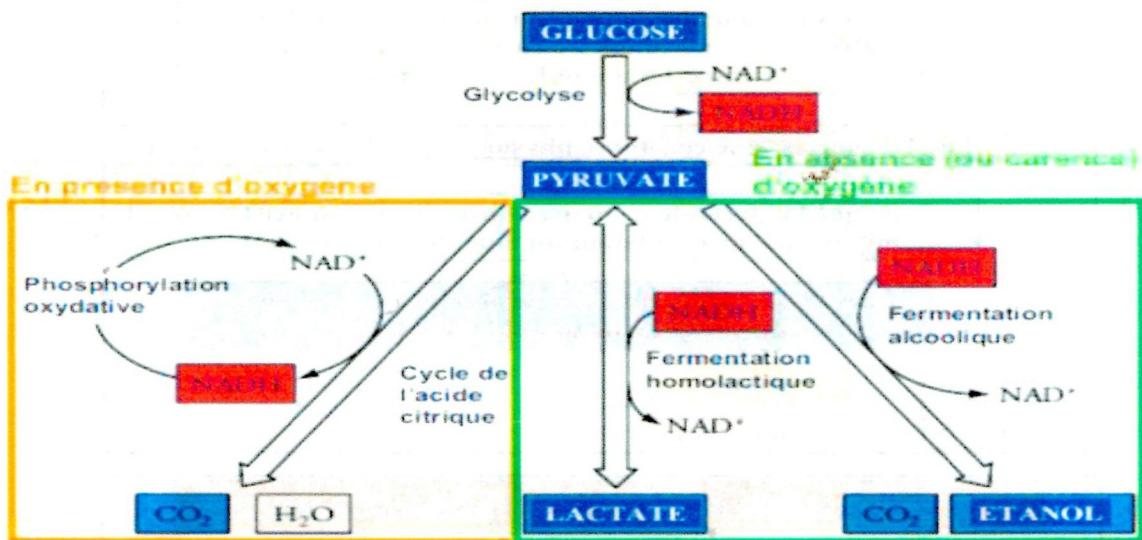
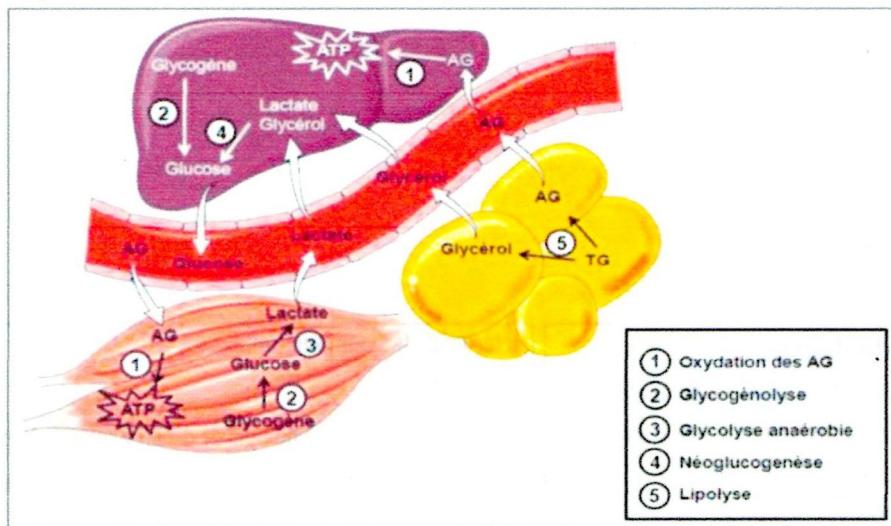


Figure 12: Flux métaboliques du glucose et des AG en situation post-prandial. [21]

L'action du glucagon est donc hyperglycémiant et catabolisante.



La respiration est 19 fois plus efficace que la glycolyse dans la production d'ATP.

Pourquoi donc la glycolyse?

- Parce que ça peut être 100 fois plus rapide dans la production d'ATP
- La glycolyse peut fournir de l'énergie en anaérobiose
- Ça est la première partie nécessaire pour l'oxydation complète du glucose qui fournit beaucoup d'énergie

Effet Pasteur: la levure utilise bien plus de glucose en anaérobiose qu'en aérobiose

Définitions (critères de définition)

Définition

- Défini comme un état de **carence relative ou absolue** de la sécrétion insulinique endogène, \pm état d'**insulinorésistance**
- **Définition basée sur la glycémie**
- Révisions successives (35 dernières années)
- 1979:
 - GAJ < 1,40 g/L : normale
 - 1,40 \geq GAJ < 2 g/L: intolérance au glucose (IFG*)
 - GAJ \geq 2 g/L : un diabète patent

*IFG: intolérance fasting glucose

1997:

- GAJ < 1,10 g/L : normale
- Intolérance au glucose
 - À jeun (IFG): 1,10 \geq GAJ $<$ 1,26 g/L
 - HGPO*: 1,40 g/l \geq glycémie 2 H $<$ 2 g/l
- GAJ \geq 1,26 g/L : un diabète patent

* HGPO: hyperglycémie provoquée par voie orale

2005 et à ce jour:

- GAJ < 1,10 g/L : normale
- Intolérance au glucose ou (pré-diabète)
 - À jeun: 1,10 \geq GAJ $<$ 1,26 g/L devient IFG1 (NCEP)

- $1,0 \geq$ GAJ $<$ 1,10 g/L devient IFG2 (IDF)
 - HGPO* (= intolérance) : 1,40 g/l \geq glycémie 2 H $<$ 2 g/l
 - Pré-diabète : $5,7 \leq$ HbA1 $<$ 6,5%

* HGPO: hyperglycémie provoquée par voie orale

◆ Physiopathologie

Le diabète sucré : plus de 50 formes

Pour la pédagogie :

1- type 1

2- type 2

3- diabète de la femme enceinte

4- les diabètes sucrés secondaires

physiopathologique du diabète

= Etat de carence relative ou absolue de l'insulinosécrétion
sous entend que le diabète est une maladie hétérogène

- Peut s'exprimer à plusieurs niveaux:
 - Clinique (symptomatique)
 - Évolutif
 - Biologique
 - Physiopathologique
 - Étiopathogénique.

Hétérogénéité symptomatique

DT1:

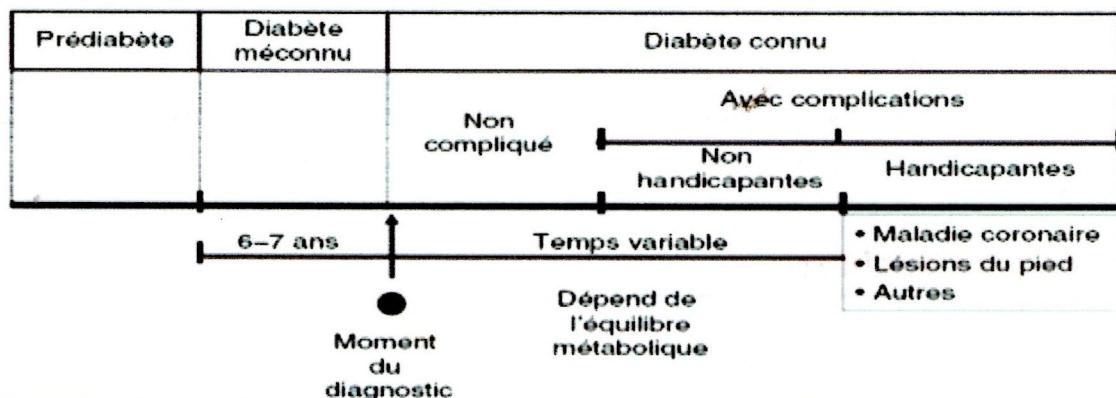
- Symptomatologie de départ **bruyante** (signes cardinaux):
 - polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement.

DT2:

- Maladie parfois totalement **asymptomatique**
- Parfois, **une complication**
- Le diagnostic porté sur un dosage de la glycémie

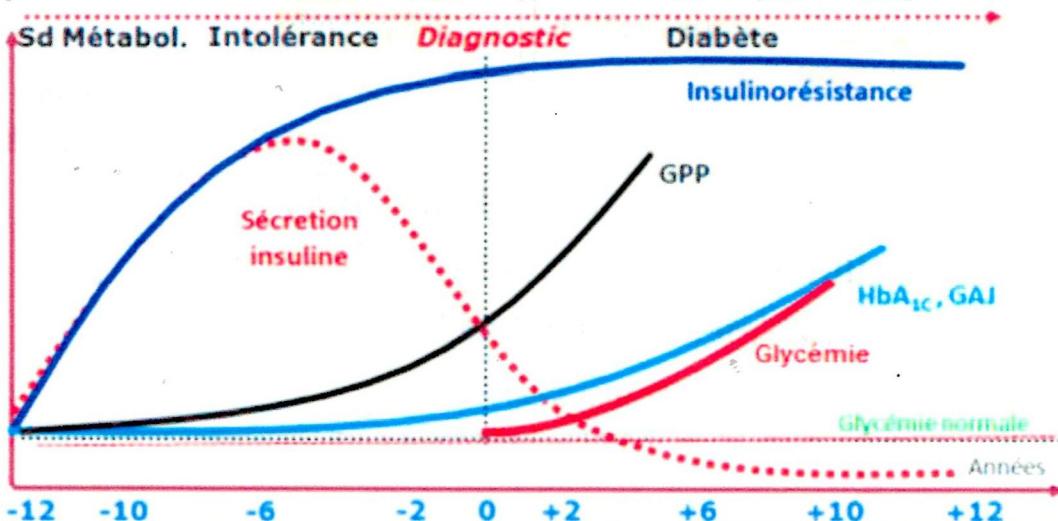
DT2

Hétérogénéité clinique évolutive



Étape du diabète méconnu

- Période s'étendant sur plusieurs années
 - Le sujet est diabétique mais l'ignore (sauf GAJ réalisée)
 - Intervalle de temps moyen: 4 – 7 ans (début réel et son Diagnostic)



Etape du diabète connu

- Elle peut être divisée en plusieurs périodes :

DT2 non compliqué : cas du diabète récent

DT2 avec complications sans expression clinique

- Rétinopathie sans trouble de l'acuité visuelle
- Une artériopathie des MI indolore et sans lésion

DT2 avec complications handicapantes

Hétérogénéité biologique et physiopathologique

Le degré de l'hyperglycémie dépend du type de diabète.

Variabilité glycémique

L'**insulinosécrétion** dépend du type et de l'ancienneté du diabète.

Dans le DT1: la carence insulinique est quasi absolue

Dans le DT2: passe par plusieurs étapes, le déficit insulinique sécrétoire s'aggrave au cours du temps (UKPDS)

Hétérogénéité étiopathogénique

- Composante génétique différente des DT1 & DT2
- Les facteurs précurseurs diffèrent selon le cas:
 - DT1: facteurs immunologiques (affections virales ?)
 - DT2: facteurs nutritionnels
 - surcharge pondérale
 - obésité

◆ Classification des états diabétiques

Il est classique de distinguer 2 grandes variétés : **DT1 & DT2**

Il faut ajouter d'autres types:

- diabète gestationnel (grossesse)
- autres diabètes relevant de causes diverses :
 - déficits génétiques (fonction bêta- ou sensibilité à l'insuline)
 - maladies du pancréas exocrine
 - diabètes induits (médicamenteux, Ex. corticothérapie)

Diabète de type 1 - Le diabète de l'enfant et de l'adolescent

◆ Approche sémiologique

En règle générale, sauf dans le cas du diabète de type 1, il n'y a **pas de signes cliniques particuliers**.

Le diabète de type 1 est dû à la destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans qui va se manifester par **une carence absolue en insuline**.

Le sucre ne rentre plus dans les cellules, elles sont en **situation de jeûne**.

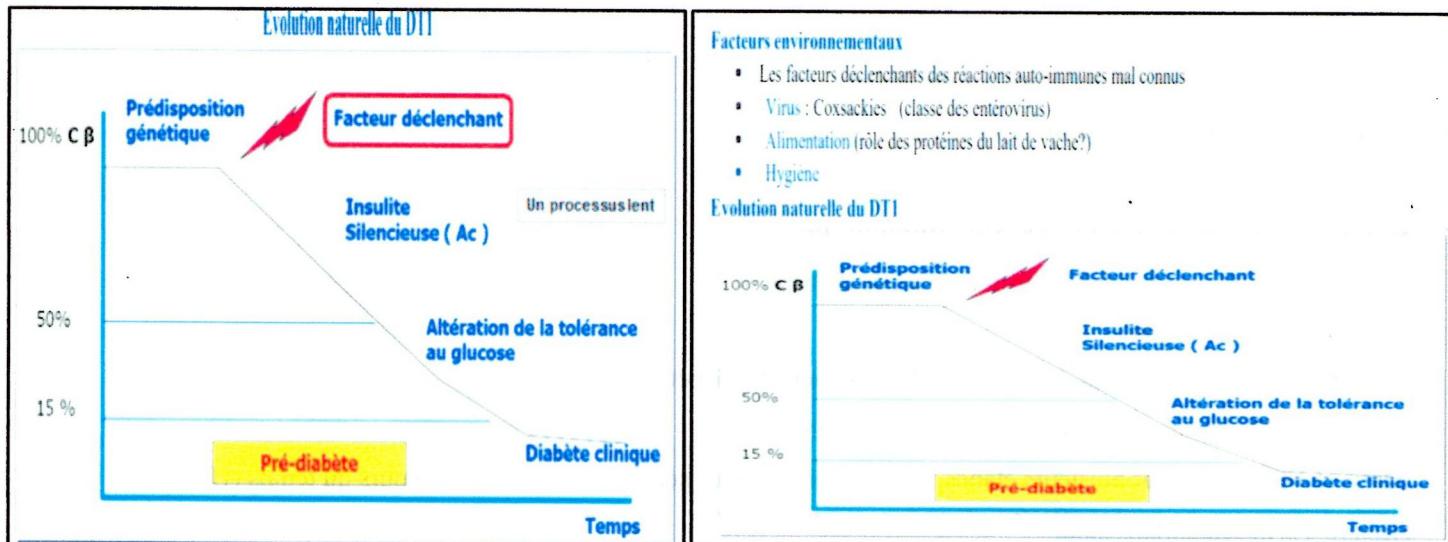
Le sucre dans le sang augmente (hyperglycémie) et s'accumule dans les urines **provoquant une glycosurie**.

Le sucre amène avec lui l'eau : **polyurie qu'on va compenser par une polydipsie**.

Quand on a pas d'insuline, les cellules n'ont pas d'énergie alors on essaye de compenser en mangeant plus (**Polyphagie**) mais on perd quand même du poids (**amaigrissement**).

Tous ces signes représentent le **syndrome cardinal** :

Le syndrome poly-uro-polydipsique (SPUPD).



Nature auto-immune du DT1

- Infiltration par des mononucléées et désorganisation des îlots de Langerhans = **Insulite**
- L'auto-antigène initiateur de la réaction auto-immune est inconnu → activation de l'immunité humorale → **Anticorps contre les auto-antigènes insulaires**.
 - ICA : islet cell antibodies (80 % des DT1 au début)
 - Anti GAD : contre une enzyme du cerveau et des C_β la glutamate décarboxylase
 - Anti IA2 : anti tyrosine phosphatase (50% des DT1)
 - Anti Insuline IAA : précoces chez les nourrissons

Il existe un terrain immunologique

risque accru pour le patient DT1 et ses parents du 1er degré d'avoir une autre affection auto-immune:

- **thyroïdite** (Ac ATPO positifs)
avec ou sans dysthyroidie (5%)
- **maladie cœliaque** (3 à 11%) souvent atypique → dépistage sérologique
- **autres**: PR, vitiligo, LED, psoriasis...

Rappel des propriétés de l'insuline

- **H. hypoglycémiant**

→ Utilisation musculaire du glucose

→ Freine la néoglucogénèse hépatique

- **H. anabolisante**

→ Elévation masse musculaire

→ Adipogénèse +++

Diabète de type 1

Diabète de type 1 = carence brutale en insuline

« Le coup de tonnerre dans un ciel bleu »

Enfant - adulte jeune

Carence brutale en insuline

- 2 conséquences :

- Hyperglycémie aiguë
- Hypercatabolisme

Carence brutale en insuline

- **Hyperglycémie aiguë**

→ Polyurie osmotique
→ Déshydratation globale
→ Soif +++

- **Hypercatabolisme**

→ Amaigrissement +++

Installation en quelques jours/semaines chez des sujets qui jusque-là étaient en bonne santé apparente

Diagnostic du diabète I

- Début brutal
- Syndrome cardinal voire acido-cétose
- Enfant ou adulte jeune
- Pas de surpoids
- Pas de diabète dans la famille
- Parfois maladie auto-immune

Inutile de doser l'insulinémie ou le peptide C

Inutile de demander une échographie/scanner du pancréas

Inutile de rechercher les auto-anticorps sauf si de doute

DT 1

- Décrit sous les termes de:
 - * **diabète « maigre »** (par opposition au diabète « gras »)
 - * **diabète « juvénile »**
 - * **diabète « insulinodépendant »**

Ces appellations ne sont plus utilisées

(imprécisions, confusions)

- Le DT1, forme la plus fréquente de diabète chez l'enfant
- Dû à la **destruction sélective des $\epsilon \beta$** des îlots de Langerhans
- Par des **réactions auto-immunes**
- Sujets **prédisposés**: haplotypes **HLA-DR3 et 4** (90% des DT1)
 - Le DT 1 est familial dans environ 10% des cas.
 - **Dans 90% des cas, pas d'autre cas de DT1 dans la famille**

N.B: La génétique n'est pas responsable

Autres diabètes sucrés de l'enfant et de l'adolescent

- Causes rares d'absence de cellules B, avec déficit complet en insuline: **la mucoviscidose**
- Anomalies de la sécrétion d'insuline : défauts génétiques de la fonction des cellules B:
 - **diabète de type MODY**
 - diabète néonatal
 - diabète mitochondrial
 - **Diabète de type 2 (obésité)**

Ce qui n'est pas diabète sucré ! À éliminer

Diagnostic différentiel

- **3 causes d'amaigrissement à appétit conservé** : diabète, hyperthyroïdie, parasitose intestinale.
- **Polydipsie** : potomanie ou soif.
- **Polyurie** : problème psychologique ? adénome de prostate? infection urinaire ?

Diagnostic du diabète sucré

Critères diagnostiques actuels

1. **Symptômes cliniques** (polyuro-polydipsie, ↓ poids inexpliquée)
Glycémie casuelle $\geq 2\text{g/l}$
2. **GAJ** $\geq 1,26 \text{ g/l}$ (8H ou + jeûne), **2 reprises**
3. **HPGO** : Glycémie $\geq 2\text{g/l}$ (2 H après 75 g de glucose PO)
4. **HbA1c** $\geq 6,5\%$ (**critère validé, mais non appliqué partout !!**)

Dosage de la glycémie

- La mesure de la glycémie est fondamentale pour le diagnostic
- Les méthodes de référence sont **enzymatiques** :
 - méthode à la glucose-oxydase
 - hexokinase
 - Norme internationale: dosage dans **le plasma veineux**

Sémiologie des complications

Des complications aigues:

1- La cétose: CSQ de l'insulinopénie.

L'insuline a une action antilipolytique.

En cas de carence en insuline, hydrolyse des TRG du tissu adipeux, les acides gras sont libérés ++.

Une partie est convertie en corps cétoniques* :

- acétone • acide acétoacétique • acide bêta-hydroxybutyrique

Sont éliminés par les urines et par voie respiratoire.

Recherche dans les urines: **bandelettes réactives**

L'odeur de pomme reinette perçue dans l'haleine = signe tardif.

*Actuellement, détectés précocement par la cétonémie plasmatique

2-Acidose métabolique (4 signes) + cétose (1 signe)

- Douleurs abdominales
- Nausées – vomissements
- Crampes musculaires
- Polypnée de Kussmaul

+

- Odeur acétonique de l'haleine
- Bandelette urinaire : sucre+++ acétone+++
- Evolution : troubles de la conscience, coma

Diagnostics différentiels

- Gastro-entérite
- Urgence abdominale

3- L'hypoglycémie : glycopénie

hypoglycémie < 60 mg/l

Hypoglycémies modérées

- faim, fatigue,
- Céphalées, doul. Abd.
- Troubles du caractère agressivité, irritabilité
- Sueurs, palpitations
- Troubles de l'élocution
- Tremblements, vertiges

Hypoglycémies sévères

- Troubles de la vision
- Absences, perte de connaissance
- Troubles du comportement
- Hallucinations
- déficit moteur
- convulsions
- coma

Diabète de type 2

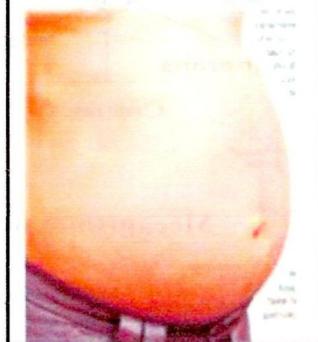
La Physiopathologie est caractérisé par 2 anomalies :

- Etat d'insulinorésistance
- Déficit ± marqué de l'insulinosécrétion

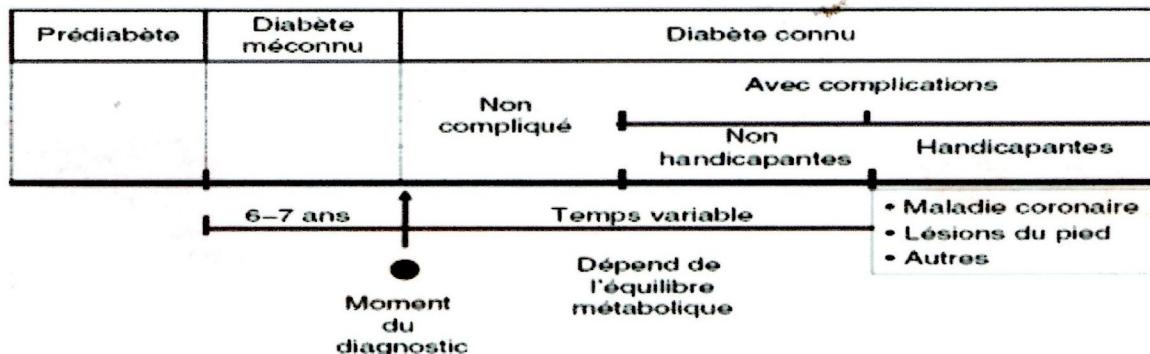
Les points importants à retenir pour comprendre le DT2:

- la sécrétion insulinique est conservée au stade précoce
- Maladie est évolutive : l'insulinosécrétion diminue progressivement

Diabète de type 2

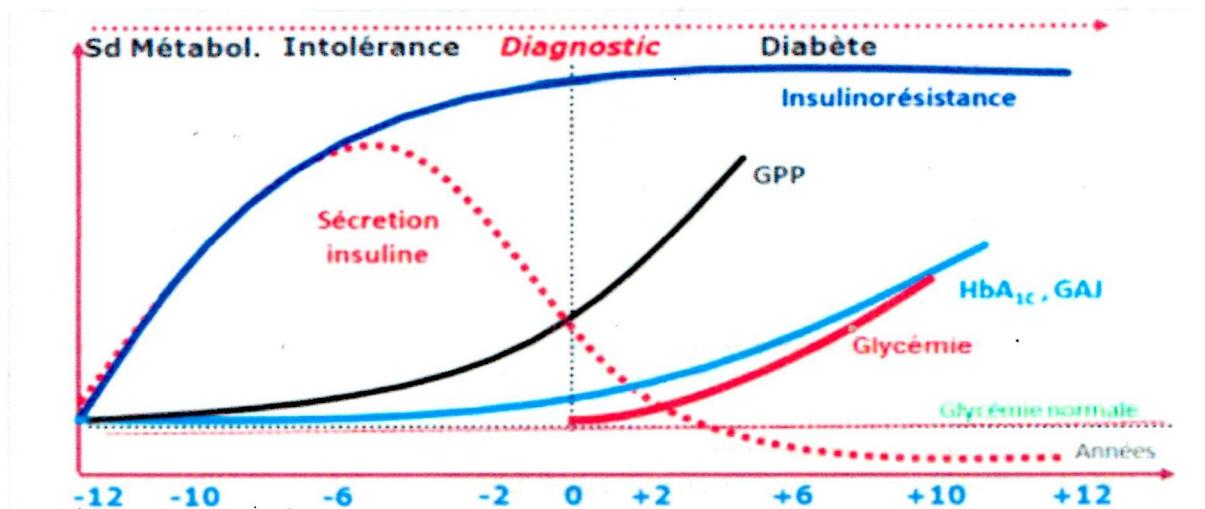


Hétérogénéité clinique évolutive



Étape du diabète méconnu

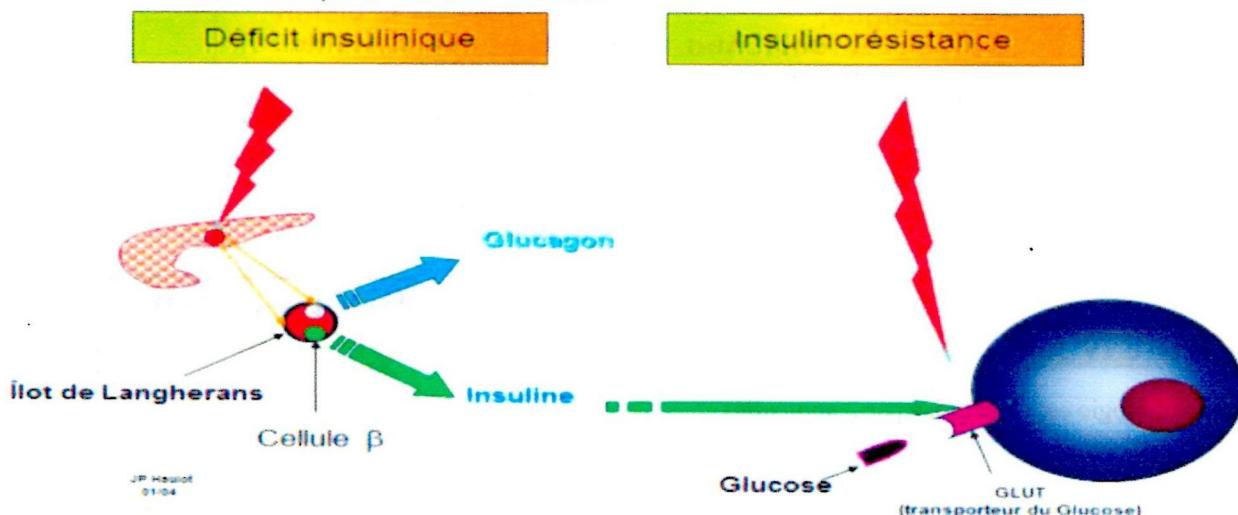
- Période s'étendant sur plusieurs années
 - Le sujet est diabétique mais l'ignore (sauf GAJ réalisée)
 - Intervalle de temps moyen: 4 – 7 ans (début réel et son Diagnostic)



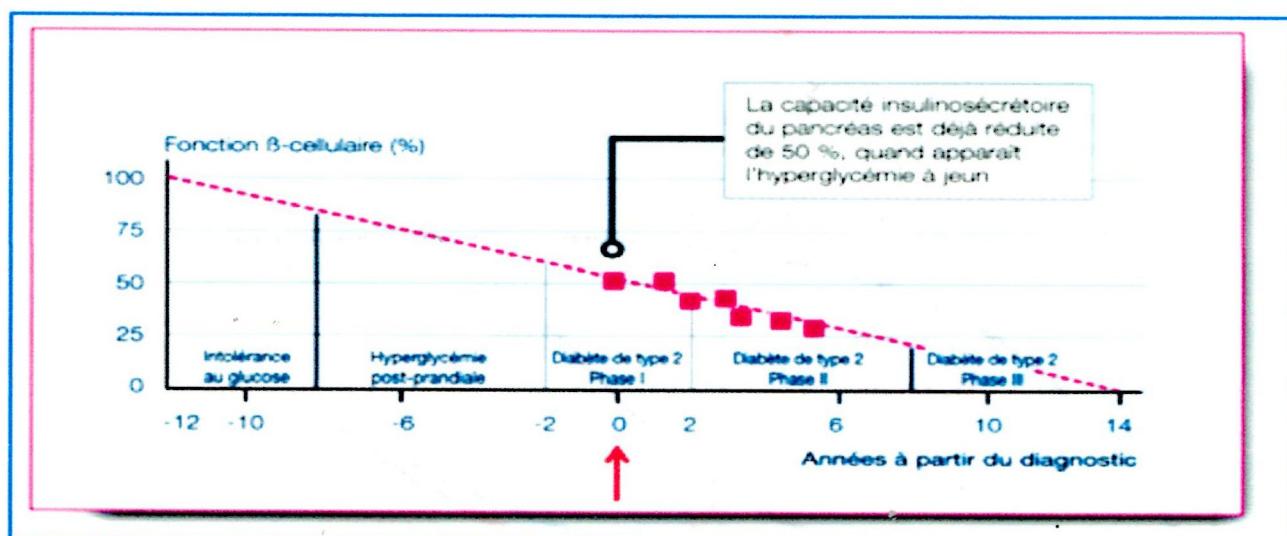
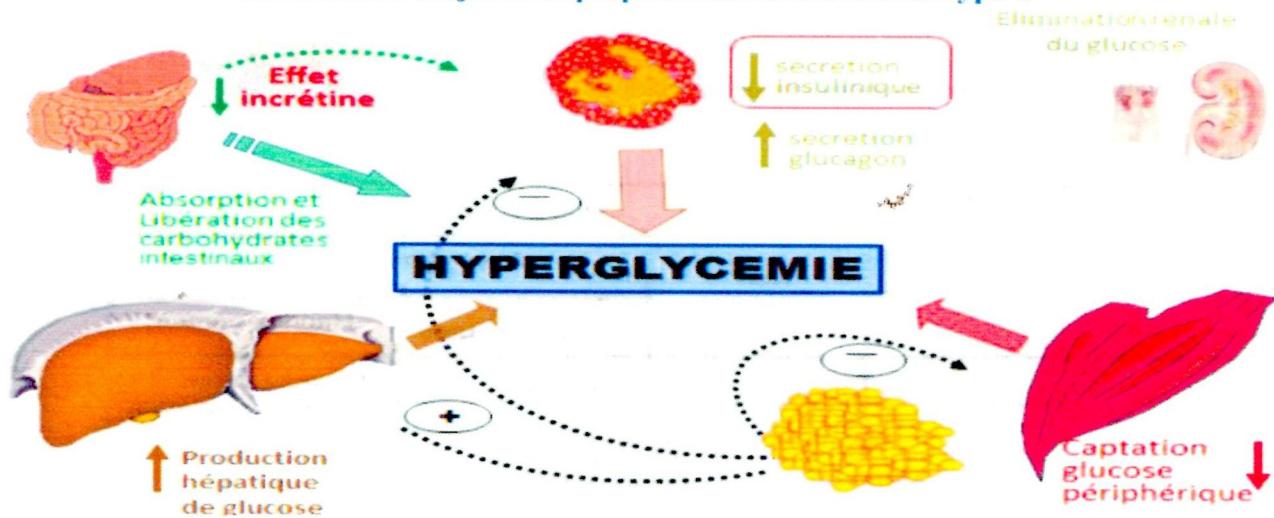
Le diabète type 2 / physiopathologie

Caractérisé par caractérisé par 2 anomalies :

- état d'**insulinorésistance**
- déficit ± marqué de l'**insulinosécrétion**



Mécanismes majeurs impliqués dans le diabète de type 2



Points à retenir:

- Sécrétion insulinique est conservée au stade précoce
 - Maladie évolutive : l'insulinosécrétion $\downarrow\downarrow$ progressivement (UKPDS)

Description du DT2

Caractéristiques du DT2

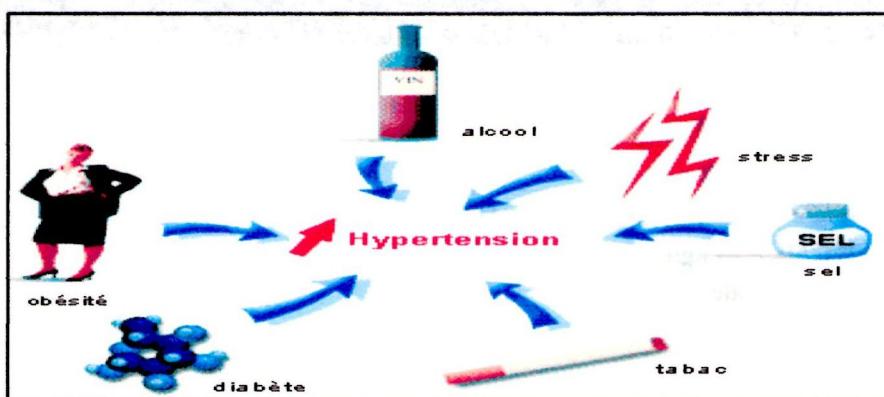
1- Diabète de la maturité

- Habituellement observé après 40 ans
- Volontiers obèses
- Antécédents familiaux de diabète
- Ce qui appuie le caractère:
 - Génétique
 - Environnemental (surpoids, obésité, sédentarité)

Age (vieillissement), poids participent à ↑ la prévalence

2- Diabète pléthorique

- Utilisé car 80% des DT2 sont (ou ont été) en excès pondéral
- 20% en poids normal,

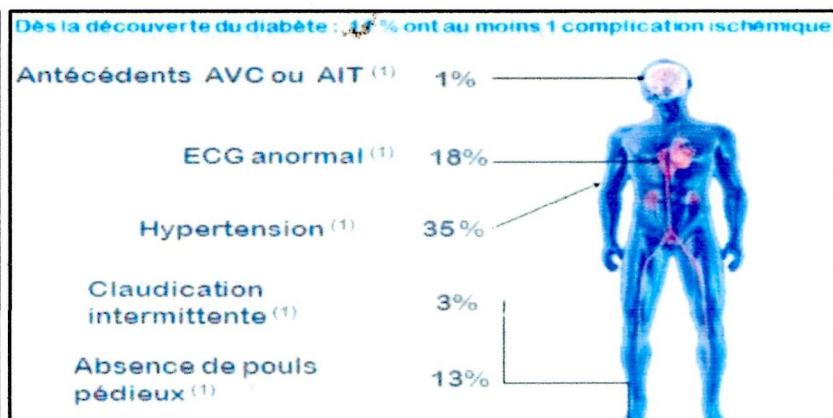


3- Diabète insidieux

- Classiques: soif, polyurie, polyphagie, amaigrissement plutôt modérés
- Explique le que le retard de diagnostic
- Parfois, à l'occasion de la survenue d'une complication :
 - Infarctus du myocarde
 - lésion trophique du pied
 - rétinopathie avancée
 - apparition d'une néphropathie.

Diabète type 2 :

atteintes Cardio-vasculaires lors du diagnostic



Diabète de type 2 :

Complications microvasculaires lors du diagnostic



Rétinopathie 21% (1)



IRC (1) 3 %

Dysfonction érectile (1)



Neuropathie (1) 12 %

Autres circonstances de découverte

Découverte fortuite
Complication dégénérative
Prurit ano-vulvaire
Infection récidivante
Grossesse
Étude épidémiologique
Hypotrophie néo-natale.
Devant un Facteur de risque + + +
(rôle du dépistage)

Diabète de type 2 :

Facteurs de risque, justifiant le dépistage

- Age > 45 ans
- ATCD familiaux de DT2 chez les parents ou les frères
- Surpoids ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$)
- Obésité abdominale
- Sédentarité
- ATCD d'IFG
- ATCD de diabète transitoire (stress majeur: maladie, chirurgie, corticoïde, pilule)
- ATCD de diabète gestationnel ou macrosomie
- Clinique évocatrice: (Soif, Polyurie-polydipsie, Polyphagie, amaigrissement)

Infection résistante au traitement ou récidivante

Prurit ano-génital

Hypertonie néo-natale

- HTA
- HDL Cholestérol < 0,35 g/l et/ou triglycérides > 2,00 g/l
- Syndrome des ovaires polykystiques

Complication dégénérative

DT2 plus exposé

à la morbi-mortalité cardiovasculaire

AVC



IDM



Insuf. Coeur



Mort subite



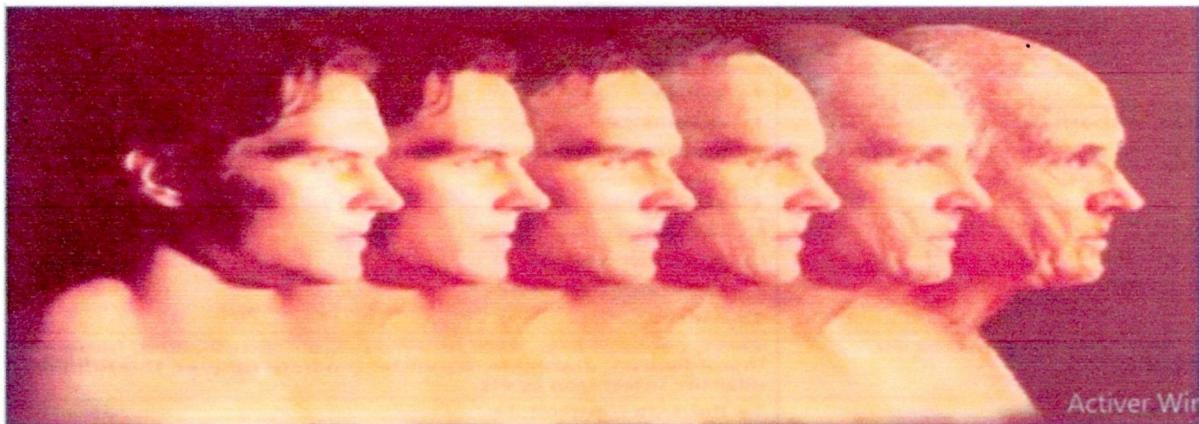
Caractéristiques du DT2

4- Diabète non cétose insidieux

- Une insulinosécrétion suffisante explique l'absence de la cétose
- La lipolyse reste suffisamment contrôlée pour ne pas conduire à la production de corps cétoniques.
- DT2 évolués, nécessitant l'insulinothérapie, la cétose est possible

5- Diabète non insulinodépendant (DNID)

- Qualificatif aujourd'hui inadapté (à ne plus employer)
- ++ DT2 actuellement traité par l'insuline
- Après épisode progressif de l'insulinosécrétion



Activer Win

Le diabète sucré de la femme enceinte

Diabète gestationnel

- Entité qui est définie par: la présence d'un **trouble quelconque de la glycémie** pendant la grossesse.
- Englobe à la fois:
 - Les états d'intolérance au glucose
 - Les diabètes patents, détectés pendant la grossesse
- **Tests de dépistage:** pratiqués entre la **24e -28e semaine**
 - **GAJ \geq 0.90 g/l**
 - **GPP -2H \geq 1.20 g/l**

Chez qui pratiquer le dépistage?

- obésité sévère ;
- ATCD de diabète gestationnel ou macrosomicie;
- Présence d'une glycosurie ;
- Diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques ;
- Histoire familiale de diabète sucré

Diabète secondaires

(Classification étiologique

des diabètes, American Diabetes Association)

A	Diabète de type 1	
B	Diabète de type 2	
C	Maladies du pancréas exocrine	1 – Pancréatite 2 – Pancréatectomie/traumatique 3 – Cancer 4 – Mucoviscidose 5 – Hémochromatose 6 – Pancréatite fibrocalculeuse 7 – Autres
D	Endocrinopathies	1 – Acromégalie 2 – Syndrome de Cushing 3 – Glucagonome 4 – Phéochromocytome 5 – Hyperthyroïdie 6 – Somatostatinome 7 – Hyperaldostéronémie I 8 – Autres
E	Iatrogène médicamenteux ou toxique	Vacor, pentamidine, acide nicotinique, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, diazoxide, agonistes β -adrénnergiques, thiazidiques, dilantin, interféron α , etc.
F	Infectieux	1 – Rubéole congénitale 2 – Cytomégalovirus 3 – Autres

Les études : Le modèle de **FRAMINGHAM** et les autres¹⁷

Leçons des études récentes?

(VADT, ACCORD, ADVANCE, ADVANCE, ADVANCE'ON, UKPDS'2008)

	UKPDS 1998	UKPDS 2008	ACCORD	ADVANCE	VADT
Durée d'évolution du diabète	Diagnostic récent		Plus de 10 ans Malades à haut risque	Plus de 8 ans Malades à haut risque	Plus de 11,5 ans Malades à haut risque
Âge des malades au début de l'étude (ans)	53		62	66	60
Durée de suivi (ans)	10	17	3,5	5	6
HbA1c dans les 2 bras en fin d'étude (%)	7 versus 7,9	7,8 versus 7,8	6,4 versus 7,5	6,5 versus 7,3	6,9 versus 8,4
Effet sur la microangiopathie	Positif	Positif	Inconnu	Positif (sur la néphropathie)	Non significatif
Effet sur la macroangiopathie	Non significatif	Positif	Non significatif	Significatif	Non significatif
Effet sur la mortalité globale	Non significatif	Positif	Négatif	Significatif	Non significatif

Presse Med. 2013; 42: 855-860