



HAL
open science

Intérêt du bilan martial dans la classification du diabète à sa découverte en milieu hospitalier

Marc-Antoine Mulot

► **To cite this version:**

Marc-Antoine Mulot. Intérêt du bilan martial dans la classification du diabète à sa découverte en milieu hospitalier. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01830882

HAL Id: dumas-01830882

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01830882v1>

Submitted on 5 Jul 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

Par

Marc-Antoine MULOT

Né le 22 Mai 1990 à ROUEN (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le 22 Mai 2018

**Intérêt du bilan martial dans la classification du
diabète à sa découverte en milieu hospitalier**

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Professeur Gaëtan PREVOST

MEMBRES DU JURY : Madame le Docteur Mireille CASTANET

Madame le Docteur Muriel QUILLARD

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018
U.F.R. DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (détachement)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (surnombre)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Épidémiologie

Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (surnombre)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (surnombre)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (surnombre)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire

Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGRÉGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX – NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques

Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIÉ

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ATTACHÉS TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie CHAMPY	Pharmacognosie
M. Jonathan HEDOUIN	Chimie Organique
Mme Barbara LAMY-PELLETER	Pharmacie Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine Générale

MAITRE DE CONFÉRENCES

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine Générale

PROFESSEUR ASSOCIÉ À MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine Générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine Générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine Générale

MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ À MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Hervé Lefebvre

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.
Merci pour votre enseignement et votre pédagogie.

À Monsieur le Professeur Gaëtan Prévost

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse et de m'avoir confié ce travail.
Merci pour votre encadrement, votre qualité d'écoute et de conseil pendant ces années, ainsi que l'infinie patience dont vous avez fait preuve envers moi tout au long de la rédaction de ce manuscrit.
Merci de m'avoir fait confiance pour mener à bien cette étude et pour sa suite à venir.

À Madame le Docteur Muriel Quillard

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

À Madame le Docteur Mireille Castanet

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.
J'espère qu'il pourra vous servir au sein de votre population pédiatrique.

À Sandrine M, Adeline S, Caroline A

Merci pour votre encadrement pendant ces premières années au CHU, votre enseignement toujours didactique.
Où que vous êtes ou irez par la suite, j'espère que vous serez heureux dans votre exercice. On se reverra aux staffs du jeudi !

À mes chefs de clinique et praticiens hospitaliers du CHU : Lucile M, Anne-Françoise C, Karine D

Merci pour la bonne humeur qui a toujours régné au sein de notre équipe, vos conseils et votre confiance en nous dans nos activités détachées.

Aux membres réguliers des staffs d'endocrinologie du jeudi

Merci pour la considération que vous nous avez accordé à moi et aux autres internes, pour les discussions constructives à l'endroit de nos patients.
Merci de nous avoir aidés dans les dossiers difficiles.

À mes co-internes endocrinologues : Julien, Valentina, Antoine-Guy, Malanie, Anne-Laure, Morgane

Merci pour la bonne humeur qui règne entre nous, votre soutien et votre écoute attentive. J'espère que ça va continuer, même bien au-delà de notre internat.

À mes co-internes non-endocrinologues qui ont croisé ma route

Merci pour les bons moments passés ensemble, et l'esprit d'équipe qui a toujours prévalu entre nous.
Bonne chance et bon courage à tous pour la suite de vos aventures (médicales ou non) !

À mes anciens co-internes qui sont maintenant devenus chefs, au CHU ou ailleurs : Romain, Julie, Pauline, Henry, Caroline F, Charlotte M

Merci pour vos conseils des premiers temps, et pour tous les autres qui ont suivi.

Merci de m'avoir accueilli parmi vous alors que je ne connaissais rien à l'endocrinologie. C'est aussi grâce à vous que j'ai adoré cette spécialité.

J'ai hâte de vous retrouver pour la visite dans le service à Bois Guillaume !

Au Dr PERRAUDIN, du CH d'Elbeuf

Merci pour votre confiance pendant mon séjour parmi vous aux Feugrais, j'ai pris un grand plaisir à travailler avec vous, et à assister à vos consultations d'endocrinologie.

Au Dr EAS, du CH D'Elbeuf

Merci Florence d'avoir cru en moi et de m'avoir fait si souvent confiance pendant ces quelques mois passés dans votre équipe. Merci également pour les consultations avec toi, que ce soit en endocrinologie ou en diabétologie. J'ai tellement appris au sujet des pompes à insuline, de leurs utilisateurs !

Grâce à toi je mesure à quel point la psychologie, l'humain, et l'investissement dans l'éducation des patients sont importants dans notre métier de diabétologue, surtout en face de situations désespérées. C'est long, parfois laborieux, mais on y arrive, étape par étape. Quelle leçon de prise en charge !

J'espère un jour pouvoir faire partie de votre équipe, avec Silvia et le Dr PERRAUDIN.

Au Dr DEDIU CHANE, du CH d'Elbeuf

Merci Silvia pour ta bonne humeur pendant ces six mois passé dans le service. On a bien travaillé ensemble, et on a bien ri aussi, avec ton « pif », comme tu dis.

Merci de m'avoir fait confiance, avec toi j'ai compris que même si l'on n'est pas toujours d'accord, on peut toujours discuter, argumenter, proposer.

À Estelle M, du CH d'Elbeuf

Merci Estelle pour tous les bons moments passés en consultation de pied diabétique, ta gentillesse et ta bonne humeur. On en aura vu des pieds défiler pendant six mois, et pour certains pas jolis à voir ! C'est grâce à des personnes comme toi, impliquées et qui aiment faire leur métier (et le faire bien) qu'on arrivera à en sauver de plus en plus d'une amputation. D'ailleurs, nous avons quelques belles histoires de cicatrisation complète à notre actif !

Avant d'arriver, 100% des pieds que j'avais vus en consultation ou en hospitalisation ont été amputés. Autant te dire que je n'avais pas le moral au début... Avec toi, j'ai enfin pu faire baisser ce triste score : les suivants auront peut-être une chance de garder leurs orteils !

J'espère qu'on refera équipe pour en sauver d'autres.

À mes camarades, chefs du service de chirurgie digestive du CHU de Rouen : Pr TUECH, Dr KHALIL, Dr CHATI, Dr HUET, Dr SCHWARZ, Dr VOITELLIER, Dr ANTOR, Dr COGET, Dr BRIDOUX

En DCEM4, je voulais être chirurgien, et j'ai multiplié les stages de chirurgie. Après l'ECN, vous m'avez si gentiment accueilli dans votre équipe en tant que FFI pendant deux mois. Ces deux mois, j'en garderai toujours un merveilleux souvenir. J'ai adoré faire partie de cette équipe, que ce soit au bloc, comme à la salle, ou en RCP.

Même s'il est vrai Dr BRIDOUX que j'aurais voulu être un de vos internes, la vie m'a réservé une autre surprise, une chance de devenir diabétologue. J'espère que vous ne m'en voudrez pas trop que je l'aie saisie...

Et, Dr CHATI, on se reverra sûrement en staff de chirurgie bariatrique !

À mes anciens internes, et patrons de chirurgie vasculaire du CHU de Rouen : Pr PLISSONNIER, Dr THOMAS, Dr BENADIBA, Dr LAINEY, Dr FUDA et A. MONNOT

J'en aurai fait des stages dans votre service ! Quatre de mémoire il me semble. Vous vous doutez bien que si je suis revenu si souvent, c'est que je devais aimer ça non ? Le résultat de l'ECN est ce qu'il est mais bon, tout le monde ne peut pas être chirurgien, et ce n'est pas pour autant que l'on est malheureux : la vie nous réserve parfois quelques (bonnes) surprises.

Encore merci à vous de m'avoir accueilli si longtemps en tant qu'externe dans votre service et de m'avoir montré tant de choses qui m'ont émerveillé à l'époque. Je gage que nous aurons sûrement à travailler de nouveau ensemble sur nos populations de diabétiques.

À mes anciens camarades de Lycée : Loïc, Franz, Charles, Amaury, Clément

On s'est perdus de vue les amis depuis le lycée, ça fait un bail maintenant. J'espère que vous allez tous bien, et qu'on aura l'occasion de se revoir pour se raconter encore nos vies !

À mon père, Lionel

C'est grâce à toi que j'ai découvert la médecine. Quand je pense que je t'ai vu passer des nuits blanches sur ta propre thèse sans comprendre ce que tu faisais à l'époque !

Même si le métier est prenant, et on en fait le constat tous les jours, merci à toi pour ton soutien pendant toutes ces années, d'avoir gardé un œil sur mes études, et de m'avoir poussé à bosser jusqu'au bout pour y arriver.

Merci enfin de m'avoir transmis ce qu'à présent je trouve être la principale qualité pour un médecin : être disponible.

À ma mère, Véronique

Je n'aurais pas assez de mots pour te remercier de tout ce que tu as fait pour moi depuis que je suis venu au monde. Heureusement que je t'avais pendant mes études de médecine, je ne sais pas où j'aurais été sinon. C'est grâce à toi et à Lionel que je deviens docteur, en ce jour de mon vingt-huitième anniversaire.

Quand je pense que tu as déjà presque 20 ans de médecine avec moi et Lionel, quel courage !

J'espère que je saurais te rendre la pareille un jour.

À mon petit-frère, Jean-Baptiste

Un jour peut-être, J-B, tu liras ces quelques lignes et tu les comprendras.

Tu n'imagines pas à quel point on t'aime, Véro, Lionel et moi, même si on se fâche de temps en temps et que tu ne comprends pas toujours pourquoi, ça n'a pas été facile tous les jours avec ton autisme.

Tu as fait tellement de progrès depuis que tu étais petit mon frère, et c'est encore pour moi une telle force de motivation au quotidien. Je suis tellement fier de toi. Merci pour tout.

J'espère que l'on restera ensemble le plus longtemps possible. Et comme tu aimes le répéter le soir avant de t'endormir : "je serais toujours à tes côtés".

Et enfin, à ma grand-mère, Christiane

Tu es partie si vite, depuis si longtemps déjà, voilà plus de dix ans, depuis cet AVC. Nous n'avons pas eu le temps de te dire au revoir avec Véro.

Tu es partie retrouver Georges je ne sais où. J'aurais tellement voulu que tu me voies médecin.

Repose en paix maintenant avec lui, Martine, Jérôme et Jean-Luc.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA : Acide aminé
ACC : Acétyl-Coenzyme A Carboxylase
ADA : American Diabetes Association
ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique
ALAS : Amino-Leuvulinate-Synthase
ALAT : Alanine Aminotransférase
AMP : Adénosine monophosphate
AMPK : AMP-activated protein kinase
APC : Anaphase-Promoting Complex
ARN : Acide Ribo-Nucléique
ASAT : Aspartate Aminotransférase
ATP : Adénosine Triphosphate
AUC : Area Under Curve
BMP : Bone Morphogenic Protein
BMPR : Bone Morphogenic Protein Receptor
CRP : Protéine C Réactive
CPT : Carnitine palmitoyltransférase
DATC : Diabète Atypique à Tendance Cétosique
DCCT : Diabetes Control and Complications Trial
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DMT1 : Divalent Metal Transporter 1
DT1 : Diabète de type 1
DT2 : Diabète de type 2
EGF : Epidermal Growth Factor
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EPO : Erythropoïétine
ERFE : Erythroferrone
ERK : Extracellular Signal-Regulated Kinase
Fe²⁺ : Fer Ferreux
Fe³⁺ : Fer Ferrique
FPN : ferroportine
FPG : Fasting Plasma Glucose

GAD : Glutamate Acid Decarboxylase
GDF : Growth Differentiation Factor
GGT : Gammaglutamyl-Transférases
GIP : Gastro-intestinal peptide
GLUT : Glucose Transporter
GLP1 : Glucagon Like Peptide 1
HAMP : Hepcidin Antimicrobial Peptide
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HCP1 : Heme Carrier Protein 1
HEPH : Hephaestine
HFE : homeostatic iron regulator
HGPO : Hyperglycémie Provoquée Orale
HIF : Hypoxia-Inducible Factor
HJV : Hémojuvéline
HLA : Human Leukocyte Antigen
HO-1 (HOX1) : Heme Oxygenase 1
IA2 : Thyrosine Phosphatase
IFN- γ : interféron gamma
IGF : Insulin-Like Growth Factor
IL : Interleukine
IMC : Indice de Masse Corporelle
INVeS : Institut National de Veille Sanitaire
IRE : Iron Responsive Element
IRP : Iron Regulatory Protein
IRS : Insulin-Receptor Substrate
JAK : Janus Kinase
LADA : Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MHC : Major Histocompatibility Complex
MODY : Maturity Onset Diabetes of the Youth
NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program
NO : Nitrite Oxyde
OGTT : 75-G Oral Glucose Tolerance Test
OMS (WHO) : Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organisation)

PAL : Phosphatases Alcalines

PCBP1 : Poly (Rc) – Binding Protein 1

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor

PI3 Kinase : Phosphatidylinositol 3-Kinase

ROC : Receiving Operator Characteristic

RSMAD : Sma and Mothers Against Decapentaplegic homologue receptor

SMAD : Sma and Mothers Against Decapentaplegic homologue

SPUPD : Syndrome Polyuropolydipsique

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

Tf-Fe²⁺ : holotransferrine

TfR : Transferin receptor

TMPRSS6 : Transmembrane Protease Serine 6

TNF : Tumor Necrosis Factor

TWSG : Twisted Gastrulation BMP Signaling Modulator

UTR : Untranslated region

ZnT8 : Zinc Transporter 8 Protein

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	21
Chapitre I : Métabolisme du fer	23
Les différentes sources du fer	23
<i>La phagocytose des érythrocytes par les macrophages.....</i>	<i>23</i>
<i>L'absorption duodénale entérocytaire.....</i>	<i>24</i>
<i>La fraction liée à la transferrine.....</i>	<i>24</i>
<i>La fraction liée à la ferritine.....</i>	<i>25</i>
<i>Le fer libre intracytosolique</i>	<i>26</i>
La régulation cellulaire : le système IRP / IRE.....	26
La régulation systémique : l'hepcidine	28
La régulation de l'expression d'hepcidine.....	32
<i>Régulation par la quantité de fer systémique disponible et par les stocks hépatiques de fer.....</i>	<i>33</i>
<i>Régulation par l'érythropoïèse et l'hypoxie</i>	<i>34</i>
<i>Régulation par les stimuli inflammatoires</i>	<i>34</i>
Interactions entre régulation cellulaire et régulation systémique du fer	34
Chapitre II – Diabète de type 1 et 2 : épidémiologie, histoire et physiopathologie.	36
Diabète de type 1.....	38
<i>Épidémiologie</i>	<i>38</i>
<i>Particularités et histoire clinique</i>	<i>39</i>
<i>Physiopathologie</i>	<i>40</i>
Diabète de type 2.....	44
<i>Épidémiologie</i>	<i>44</i>
<i>Dépistage et diagnostic</i>	<i>44</i>
<i>Physiopathologie</i>	<i>45</i>
<i>À propos de l'insulinopénie et de l'insulinorésistance.....</i>	<i>47</i>
Chapitre III – Interactions entre métabolisme du fer et du glucose	52
Fer, sensibilité à l'insuline et insulinorésistance.....	52

Fer et fonction bêta-pancréatique	53
Surcharge martiale et DT2.....	54
Fer et tissu adipeux	56
À propos de l'adiponectine	56
Chapitre IV - Bilan martial à la découverte du diabète : notre étude	59
Matériel et méthodes	59
Résultats.....	61
<i>Caractéristiques de la population.....</i>	61
<i>Fréquence et distribution des anomalies retrouvées</i>	62
<i>Analyse en sous-groupe, avec perturbations du bilan martial</i>	67
<i>Construction du modèle statistique et des courbes ROC</i>	67
<i>Modèle statistique final</i>	71
<i>Corrélations avec la transferrine</i>	72
<i>Corrélations avec la ferritine</i>	72
Discussion.....	73
<i>Hypotransferrinémie et DT1.....</i>	73
<i>Insulinopénie et métabolisme du fer</i>	74
<i>Apport du bilan martial dans la classification du diabète</i>	75
<i>Points positifs et limitants de l'étude</i>	76
Chapitre V – Conclusion et perspectives	77
Un nouvel élément de prise en charge aigue	77
Perspectives d'étude future	77
Bibliographie.....	78
Résumé.....	85

Introduction

Le diabète représente à l'heure actuelle un des enjeux majeurs de santé publique. C'est une pandémie mondiale, en constante croissance depuis les dernières décennies. Les sujets atteints de diabète sont exposés à des complications rénales, ophtalmologiques, nerveuses et cardio-vasculaires, pouvant altérer de manière significative la qualité et l'espérance de vie.

Depuis les années 90, la classification du diabète a progressé à mesure que nous comprenons de mieux en mieux sa physiopathologie. De la séparation dichotomique entre diabète de type 1 (DT1) et diabète de type 2 (DT2) dans les années 1990, la classification du diabète s'est enrichie de nouvelles entités nosologiques, au fil des progrès scientifiques : diabète atypique à tendance cétosique (DATC), diabètes monogéniques, le diabète de type 1 lent ou LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood), diabète fulminant, etc. Elle constitue une étape fondamentale dans la prise en charge des patients atteints de cette maladie.

Pour différencier les différents types de diabète, la compréhension de la physiopathologie est primordiale. De ces connaissances découlent des marqueurs diagnostiques, qui viennent en complément du sens clinique du praticien, au travers des éléments anamnestiques et physiques, des éléments biologiques et immunologiques, permettant de choisir le traitement le mieux adapté pour chaque patient diabétique.

La plupart de ces patients sont dépistés par leur médecin traitant, surtout en ce qui concerne le DT2. Ce dernier, d'apparition progressive et insidieuse, au pronostic cardiovasculaire particulièrement sombre, provoque macroangiopathie (athérosclérose accélérée avec accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, artérite oblitérante des membres inférieurs) et microangiopathie (néphropathie diabétique à l'origine d'insuffisance rénale, rétinopathie diabétique, pouvant être responsable d'une cécité, neuropathie périphérique à l'origine de maux perforants plantaires). Souvent de découverte fortuite, son dépistage et son suivi sont surtout assurés par les médecins généralistes. Ces derniers suivent seuls, sans recours au diabétologue, 87% de ces patients. Entre 2001 et 2007 (étude ENTRED), les traitements antidiabétiques se sont intensifiés, et les choix thérapeutiques s'accordent de plus en plus avec les recommandations actuelles sur le sujet. Toutefois, le contrôle glycémique est encore insuffisant pour 41 % des personnes atteintes de DT2, qui ont une hémoglobine glyquée (HbA1c) qui reste supérieure à 7 %.

Si, à l'entrée en établissement de santé, le diagnostic apparaît le plus souvent évident (acidocétose, syndrome cardinal avec syndrome polyuropolydipsique et perte de poids, antécédents familiaux de DT2, surpoids ou obésité, syndrome métabolique), de plus en plus de cas de diabète s'avèrent difficiles à classer. Le développement de nouveaux outils diagnostiques semble donc pertinent.

Dans ce contexte, de plus en plus d'éléments relient le métabolisme du fer et celui du glucose. En tant qu'hormone anabolique, l'insuline favorise la captation du fer au sein des adipocytes, et la synthèse de ferritine. D'un autre côté, le fer altère l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique, et la surcharge martiale est associée à l'insulinorésistance. Certaines études ont mis en évidence l'impact sur le muscle strié squelettique, principal lieu d'action de l'insuline. De nouveaux éléments viennent maintenant dans le sens d'un lien avec l'insulinopénie. Un travail préliminaire, mené au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen (2017) confirme la présence de perturbations du bilan martial chez les sujets atteints de DT1. Leur transferrinémie est plus basse que les sujets contrôles, qui ont une HbA1c inférieure à 7%. Devant les similarités constatées chez les sujets atteints d'hémochromatose génétique (par mutation du gène HFE), une des hypothèses évoquées était une forme fonctionnelle d'hémochromatose, reflétant un état de surcharge martiale relative. Cependant, ces éléments n'ont pas encore été éprouvés chez les sujets atteints de DT2.

Ce travail a pour but d'explorer les différentes anomalies du bilan martial à la découverte du diabète chez les patients hospitalisés pour une découverte d'hyperglycémie aiguë, examiner l'apport de ces éléments dans le cadre de la classification du diabète, et proposer un modèle statistique venant en complément des éléments cliniques et biologiques disponibles dans les quarante-huit premières heures de l'hospitalisation, afin d'aider le clinicien dans la classification du diabète à sa découverte en milieu hospitalier dans les cas difficiles.

Nous décrirons premièrement le métabolisme du fer, et plus particulièrement ses mécanismes de régulation. Nous reviendrons ensuite brièvement sur les deux principaux types de diabète, puis nous aborderons les interactions entre métabolisme du fer, du glucose et des lipides. Enfin, nous finirons par la présentation de ce travail, et discuterons des perspectives qu'il ouvre pour l'avenir.

Chapitre I : Métabolisme du fer

Les différentes sources du fer

Le fer est un élément essentiel à la vie. Utilisé le plus souvent sous la forme Fe^{2+} (ferreux) ou Fe^{3+} (ferrique) via des réactions chimiques d'oxydo-réduction, il remplit les fonctions de captage et de transport d'oxygène, participe à la croissance et à la différenciation cellulaire, la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN), et également de beaucoup d'autres processus métaboliques clés (Fernández-Real, 2015). L'organisme dispose de plusieurs sources de cet élément (Figure 1).

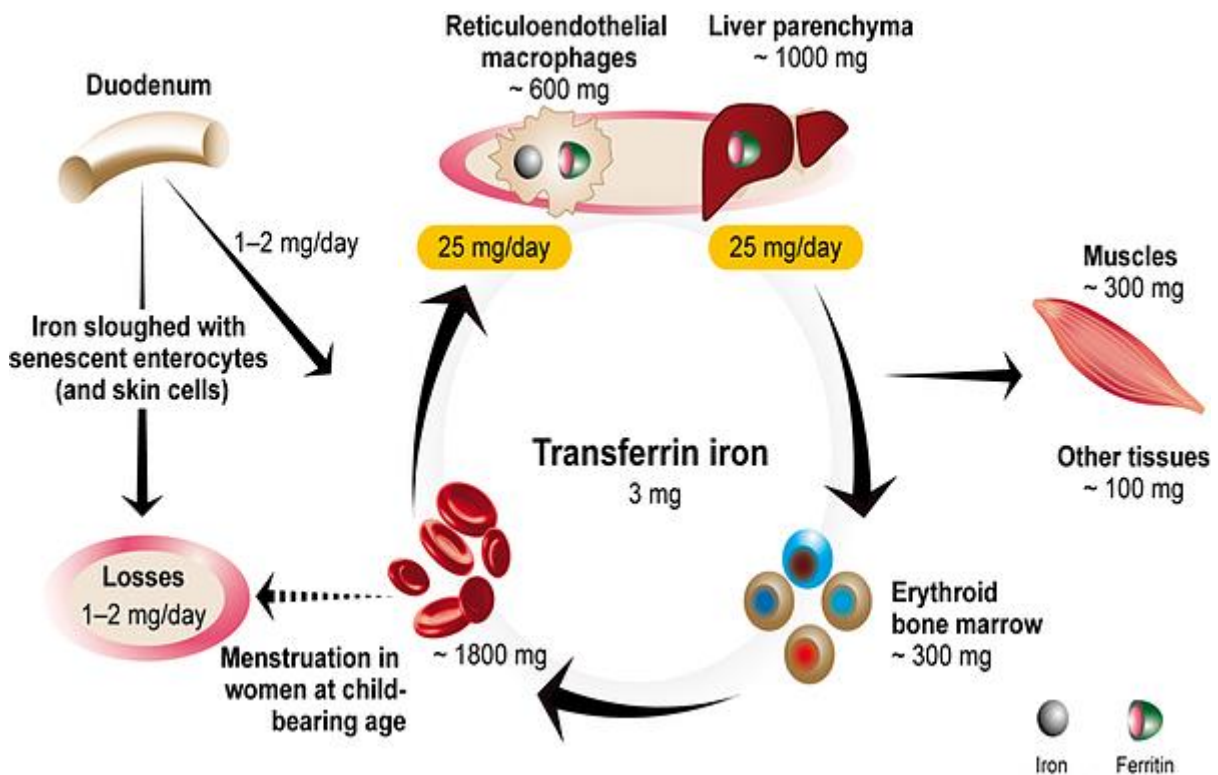


Figure 1 – Répartition du fer à l'intérieur de l'organisme

La phagocytose des érythrocytes par les macrophages

En grande majorité, le fer provient d'érythrocytes sénescents, ou endommagés. En dégradant l'hémoglobine, les macrophages libèrent le fer sous forme ferreuse, par l'action de l'hème oxygénase. Une fois oxydé par la céruléoplasmine, le fer est finalement exporté dans le sang circulant grâce à la ferroportine.

L'absorption duodénale entérocytaire (figure 2)

Il s'agit d'une source minoritaire en comparaison du recyclage des érythrocytes, qui représente environ 1 à 2mg de fer par jour. Dans le bol alimentaire, le fer est le plus souvent présent sous forme non hémique, à savoir ferrique (Fe^{3+}) ou ferreuse (Fe^{2+}). L'absorption se fait via la forme ferreuse, par l'intermédiaire du transporteur membranaire DMT1 (Divalent Metal Transporter 1). La fraction ferrique est quant à elle réduite par l'action de la cytochrome B réductase duodénale. Concernant l'absorption de la forme hémique du fer, celle-ci est encore mal connue. Anderson GJ et son équipe ont évoqué l'hypothèse d'une absorption transmembranaire avec l'HCP1 (Heme Carrier Protein 1), suivi d'une libération intracytosolique par HO-1 (Hemoxygenase 1).

Une fois absorbé, le fer est soit stocké dans la ferritine, via l'action de la protéine chaperonne PCBP1 (poly(rC) binding protein 1), soit libéré dans le sang circulant grâce à la ferroportine, après avoir été oxydé au préalable par l'héphaestine (HEPH). Il est alors transporté par la transferrine vers les tissus cibles.

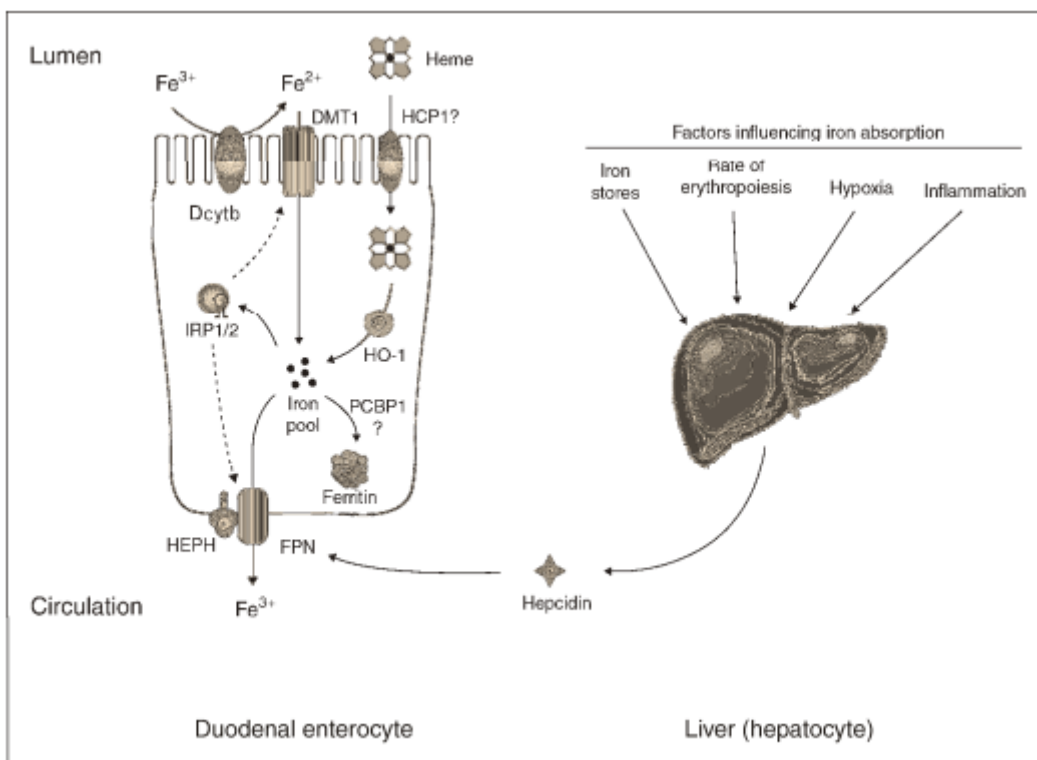


Figure 2 : L'absorption du fer alimentaire par les entérocytes duodénaux. Anderson GJ et al, 2009

La fraction liée à la transferrine

La transferrine est la protéine de transport du fer dans l'organisme (et plus accessoirement du zinc et du cuivre). Avec un poids moléculaire de 80kDa, elle fait partie de la grande famille des transporteurs anio-

niques des protéines. Synthétisée sous la forme d'un précurseur de 698 acides aminés (AA), principalement par le foie, sa demi-vie plasmatique est d'environ huit jours. Elle présente un polymorphisme génétique qui se traduit par une forte hétérogénéité moléculaire, avec l'existence de nombreux variants. Sur le plan structural, elle comprend deux domaines globulaires de 340 AA chacun, composés de séries d'hélices alpha qui entourent leur feuillet beta respectif. Les domaines N et C terminaux sont les lieux de captage du fer ferrique (Fe^{3+}). L'apotransferrine (transferrine libre de fer) capte un atome de fer aux domaines N et C terminaux pour former l'holotransferrine, sa forme di-ferrique. Par son domaine C-terminal, elle se lie à son récepteur (récepteur de type 1 de la transferrine) à la surface des cellules, où elle est internalisée au sein d'endosomes. Le fer se dissocie alors de la transferrine, puis est transporté dans le cytosol sous forme ferreuse (Fe^{2+}). L'apotransferrine est alors recyclée vers la membrane cellulaire, où le pH neutre permet sa séparation du récepteur de la transferrine (l'acidité renforçant considérablement l'affinité de l'apotransferrine pour son récepteur, permettant de la conserver au sein de l'endosome et donc son recyclage).

La transferrine assure la distribution du fer, principalement pour l'érythropoïèse. Elle transporte aussi le fer vers l'hépatocyte pour sa mise en réserve et permet la mobilisation des réserves de fer. Sa synthèse par l'hépatocyte est inversement proportionnelle à la quantité de fer intracellulaire. Une diminution des réserves en fer entraîne ainsi une augmentation de sa synthèse. La transferrine joue aussi un rôle dans l'absorption intestinale du fer : le pourcentage de fer alimentaire absorbé dépend du degré de saturation de la transferrine. D'un point de vue pathologique, la transferrine diminue en cas d'hémochromatose (génétique ou secondaire), de réactions inflammatoires (c'est l'une des trois protéines dites « négatives » de l'inflammation avec l'albumine et la préalbumine). Elle diminue par hypercatabolisme protéique au profit de la synthèse de protéines dites « positives » de l'inflammation (comme la CRP, l'haptoglobine et l'orosomucoïde), l'insuffisance hépatocellulaire, les états de dénutrition, les fuites protéiques rénales et/ou digestives et, de façon plus exceptionnelle, elle est effondrée au cours de l'atransferrinémie congénitale, qui est une pathologie très rare.

La fraction liée à la ferritine

La ferritine est une protéine ubiquitaire, constituée de 24 sous-unités réalisant une sphère creuse afin de stocker le fer sous forme ionisée. Elle existe sous deux formes, influant sur leur demi-vie plasmatique. La forme glycosylée, qui représente de 50 à 81% de la ferritine circulante, a une demi-vie plasmatique plus longue que sa forme non-glycosylée (environ 50 heures, contre 5 heures pour la forme non glycosylée). Avec l'hémosidérine, elle constitue la réserve spécifique en fer des cellules. L'enveloppe protéique sphérique, pouvant englober jusqu'à 4000 atomes de fer, protège les cellules des effets toxiques des formes

ionisées du fer. Son aptitude à stocker le fer lui confère donc une double fonction de réserve et de détoxification du fer. La concentration de ferritine dans le sang évolue parallèlement à celle de la ferritine tissulaire et est donc un bon reflet des réserves en fer de l'organisme, directement mobilisables. En tant que protéine de la phase aiguë de l'inflammation, sa production augmente en cas d'activation macrophagique, mais également dans d'autres circonstances, notamment en cas de cytolysse hépatique ou de tumeur. La circonstance la plus connue reste l'hémochromatose génétique.

Le fer libre intracytosolique

Cette fraction constitue une source de stress oxydatif pour la cellule, car elle participe à la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Elle regroupe les atomes ionisés de fer libérés de ses protéines de transport (exportation des endosomes par le DMT1, captation de l'holotransferrine avec le TfR1 (Transferrin Receptor 1), libération par l'hème oxygénase dans le réticulum endoplasmique lors de la dégradation de l'hème) et de stockage (dégradation de la ferritine dans les lysosomes et les protéasomes), pour se répartir entre trois compartiments principaux : le noyau cellulaire (où il participe à la synthèse de l'ADN), la ferritine (pour y être stocké et éviter la formation d'espèces réactives de l'oxygène), et les mitochondries, qui l'utilisent pour la synthèse de l'hème (Breuer W et al, 2008).

La régulation cellulaire : le système IRP / IRE

Le taux de fer cytosolique dépend des protéines d'importation (DMT1, récepteur de la transferrine), d'exportation (ferroportine) et de stockage (ferritine) du fer ionisé. Les IRP (Iron Regulatory Protein) assurent la régulation au niveau cellulaire, épigénétique, de l'homéostasie du fer, en interagissant avec leurs protéines cibles, les IRE (Iron Responsive Elements), situées en 5' et en 3' des ARN messager (ARNm) des protéines qui participent aux mouvements intracellulaires du fer et à son stockage.

Les IRP bloquent l'initiation de la traduction de l'ARNm de la ferritine, de la ferroportine, ainsi que des facteurs d'hypoxie en se liant à leur extrémité 5'UTR. Par opposition, la liaison des IRP aux IRE situés en région 3' UTR des ARNm de DMT1 et du récepteur de la transferrine inhibe la dégradation de ces protéines.

La carence martiale, et l'hypoxie cellulaire favorisent la liaison entre les IRP et les IRE, tandis que la surcharge martiale la réprime, permettant ainsi une régulation post-transcriptionnelle des facteurs médiateurs du métabolisme du fer.

Donc, en cas de déficit en fer intracellulaire, le système IRP/IRE inhibe la synthèse de ferritine (diminuant donc le stockage intracellulaire du fer), inhibe la dégradation du DMT1 et du récepteur de la transferrine (augmente la captation et le transport vers le compartiment intra-cellulaire), et inhibe la synthèse de ferroportine (diminue l'exportation du fer vers le sang circulant) (Thompson JW, et al. 2012). Ces principaux mécanismes sont résumés au sein de la figure 3.

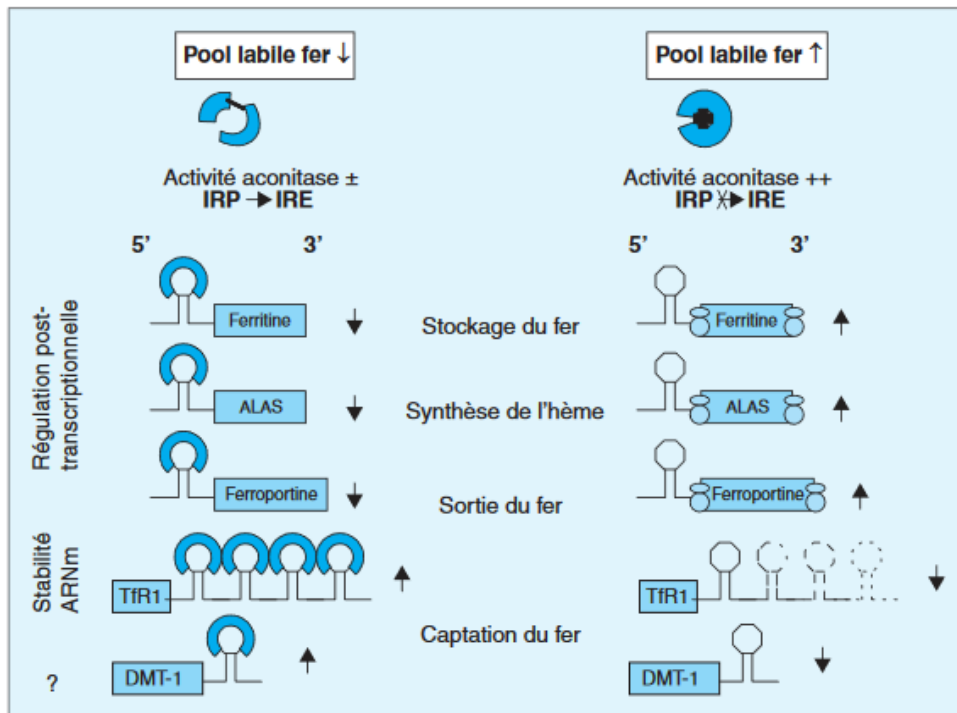


Figure 3 : Régulation du métabolisme cellulaire du fer (S.Omar et al, 2006).

La régulation est contrôlée par le couple iron regulatory protein IRP/IRE en fonction de la teneur du pool labile en fer. Lorsque la teneur est faible, l'IRP perd son fer et son activité aconitase. Il se fixe sur l'IRE en 5' de la ferritine, de l'amino-leuvulinate-synthase (ALAS) et de la ferroportine, bloquant leur traduction, ainsi que sur l'IRE en 3' du récepteur de la transferrine de type 1 (TfR1) et du divalent metal transporter-1 (DMT-1), favorisant leur traduction. Il en résulte une augmentation de l'entrée cellulaire et une réduction du stockage, de la sortie du fer et de la synthèse d'hème. En revanche, en cas d'augmentation du pool labile en fer, L'IRP conserve son activité aconitase et ne se fixe pas sur l'IRE. La ferritine, l'ALAS et la ferroportine sont normalement traduites et l'ARNm du TfR1 est dégradé par les ribonucléases cytosoliques. Ceci réduit l'entrée cellulaire et favorise la synthèse de l'hème, ainsi que le stockage et l'exportation du fer.

La régulation systémique : l'hepcidine

Depuis les années 2000 a été découverte une hormone clé dans la régulation du métabolisme du fer : l'hepcidine (figure 14).

Majoritairement synthétisée par le foie, elle est codée par le gène HAMP (hepcidin antimicrobial peptide), situé sur le chromosome 19, sous forme de pré-pro-hormone de 84 AA. La partie N-terminale est clivée pour donner la pro-hepcidine, qui sera elle-même clivée dans sa région C-terminale pour produire le peptide actif, l'hepcidine, de 25 AA, libéré dans la circulation sanguine. Sa forme est celle d'une épingle à cheveux, dû à la présence de 4 ponts disulfures.

Sa fonction est double : elle régule le métabolisme du fer, et elle possède également des propriétés anti-microbiennes, d'où elle tire son nom. Elle inhibe en effet le passage du fer dans la circulation générale, associée à sa protéine de transport, l'alpha-2-macroglobuline, par internalisation de la ferroportine (qui est sa protéine cible) et la stimulation de sa dégradation lysosomiale. Ainsi, le fer reste bloqué à l'intérieur du compartiment intracytosolique. Elle est éliminée par co-dégradation avec la ferroportine au niveau de son site d'action, et par voie rénale pour ce qui est de sa fraction libre (Figure 4).

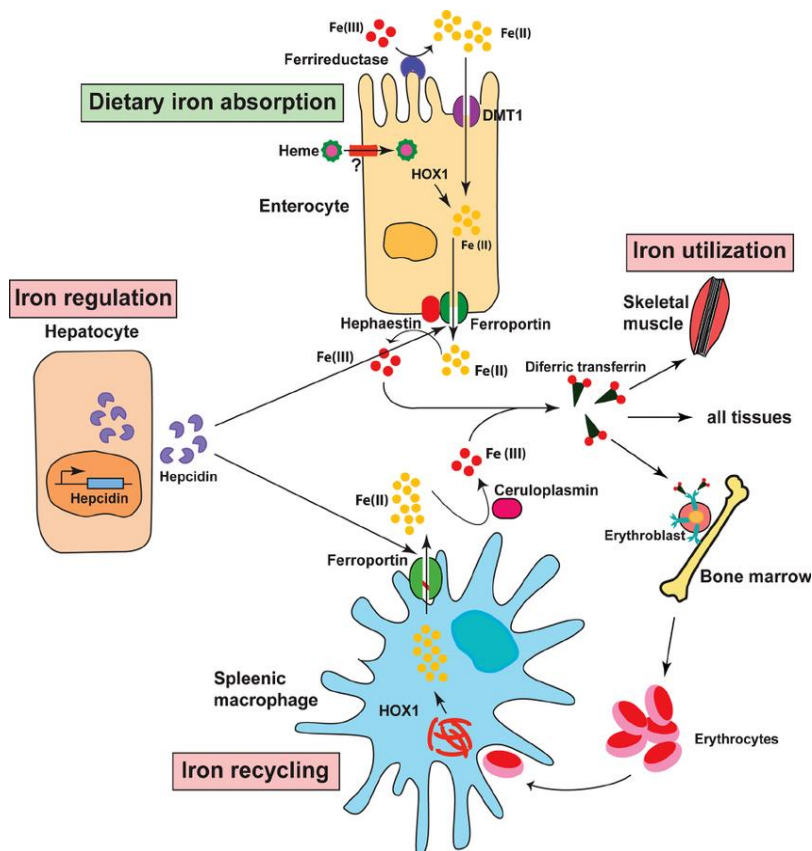


Figure 4 – Métabolisme du fer, rôle de l'hepcidine.

HOX1 : heme-oxygénase 1 ; DMT1 : divalent metal transporter 1.

D'autres tissus synthétisent également de l'hepcidine, mais cette production reste marginale comparée à la production hépatique. Cette synthèse servirait à la régulation locale du flux ferreux.

L'hepcidine possède également des propriétés antimicrobiennes. À ce titre, elle est également synthétisée dans des cellules de l'immunité innée, comme les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Les macrophages représentent le compartiment où le fer révèle son importance vitale, et donne son nom à l'hepcidine. Le fer est un nutriment indispensable pour tout organisme vivant, y compris les bactéries pathogènes. Sa raréfaction en tant qu'ion libre circulant est en partie due à l'hepcidine, et constitue un élément de l'immunité innée d'un individu. Essentiellement intracellulaire, sa disponibilité est réduite même en l'absence d'infection pour les agents pathogènes. Ce mécanisme a ainsi favorisé l'émergence de pathogènes hémolytiques, qui entrent alors en compétition avec l'haptoglobine et l'hémopexine, pour la captation du fer contenu dans l'hème. Au niveau entérocytaire, les cytokines pro-inflammatoires inhibent l'absorption du fer via le transporteur DMT1, et stimulent la synthèse de ferritine. L'hepcidine provoque quant à elle l'internalisation et la dégradation de la ferroportine (FPN), limitant ainsi le relargage du fer dans le sang circulant. Ces deux mécanismes limitent la disponibilité du fer pour la croissance des pathogènes extra-cellulaires. Dans le cadre d'une infection par un pathogène intracellulaire, les macrophages inhibent l'expression du récepteur de la transferrine en réponse aux stimuli inflammatoires, limitant ainsi la captation du fer. Il est alors extrait des phagosomes via Nramp1. Cette action est stimulée par l'interféron gamma (IFN- γ), le tumor necrosis factor alpha (TNF- α), et l'interleukine 1 (IL-1). Enfin, les polynucléaires neutrophiles produisent localement d'autres peptides (lactoferrine, siderocaline/lipocaline-2) afin de capter davantage le fer extra-cellulaire et diminuer sa disponibilité pour les pathogènes, qui produisent à leur tour des sidérophores (Figure 5).

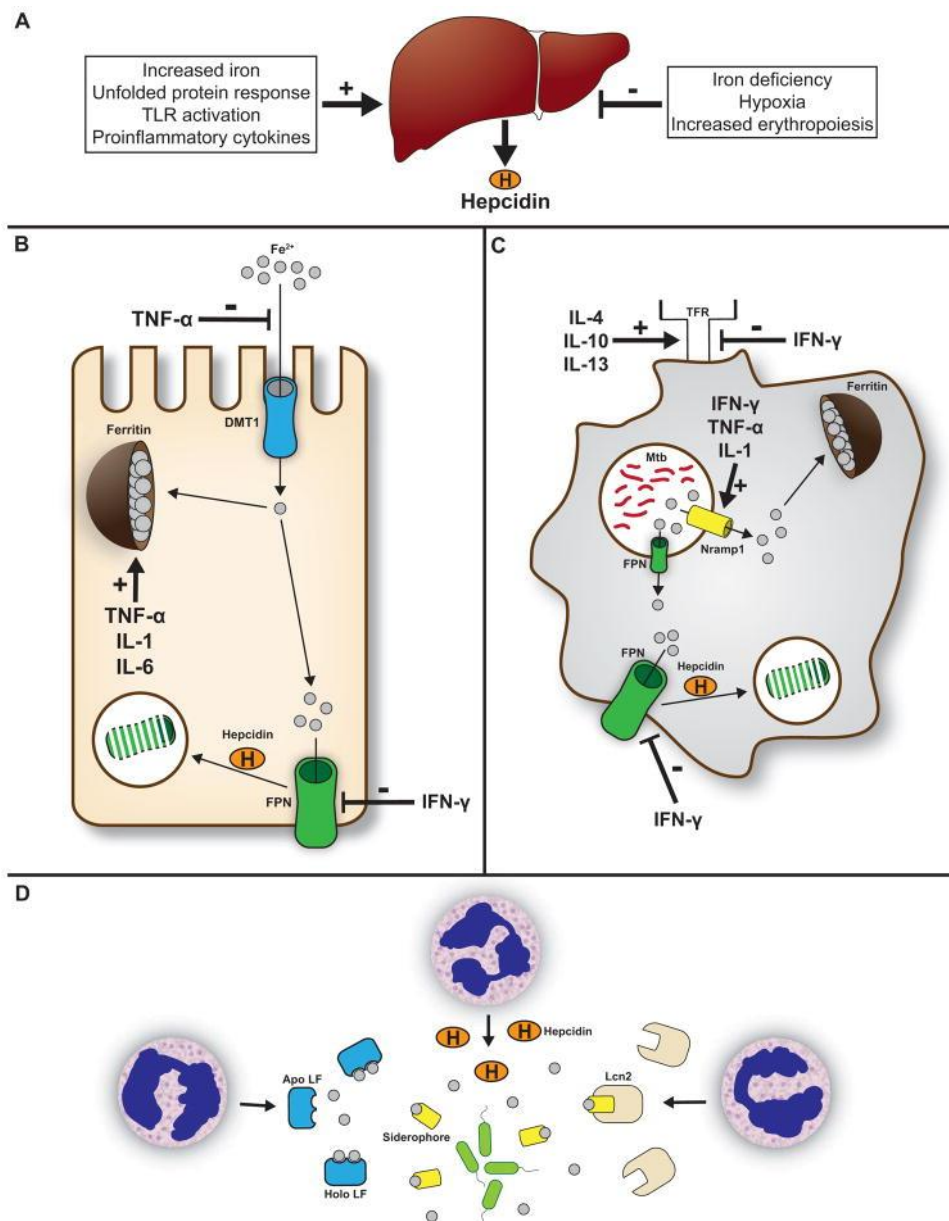


Figure 5 – La limitation de la disponibilité du fer : un mécanisme de défense immunitaire innée. D'après Cassat JE et Skaar EP (2013).

A – régulation de la synthèse d'hepcidine au cours de l'inflammation et de l'infection. B – Mécanismes de défense face à un pathogène extra-cellulaire. C – Mécanismes de défense face à un pathogène intra-cellulaire. D – Action des polynucléaires neutrophiles et réponse des agents pathogènes.

Au sein du tissu adipeux, les stimuli inflammatoires induisent également la production d'hepcidine. Certains travaux ont montré une corrélation entre cytokines inflammatoires, CRP et le niveau d'expression d'ARNm de l'hepcidine (Bekri S et al, 2006). Le pancréas sécrète également de l'hepcidine, par le biais des cellules bêta des îlots de Langerhans, de manière conjointe avec l'insuline en réponse au glucose.

Par opposition à sa synthèse hépatique, c'est la composition locale en fer qui influence majoritairement la production extra-hépatique d'hepcidine.

Dans le cadre d'une surcharge martiale, l'expression de l'hepcidine est accrue. Cette dernière se lie à la ferroportine, et le complexe formé est dégradé dans les endosomes (phosphorylation et ubiquitination). Ceci provoque une diminution de la capacité d'exportation du fer et favorise son stockage par liaison avec la ferritine, limitant l'absorption intestinale du fer, la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse, et la saturation de la transferrine (figure 6).

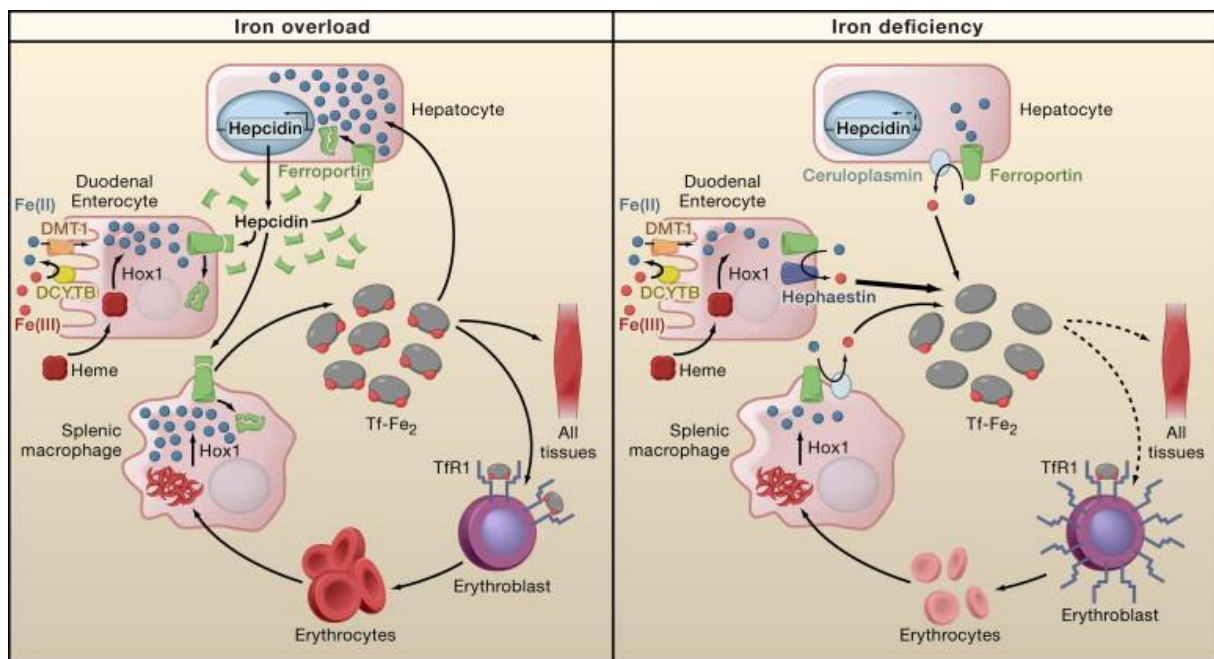


Figure 6 – Régulation systémique de l'homéostasie du fer selon la charge martiale (Hentze MW et al, Cell 2010).

En situation de surcharge martiale (à gauche), la synthèse d'hepcidine augmente. Celle-ci, par l'augmentation de la dégradation de la ferroportine, empêche le relargage du fer dans le sang circulant et prive ainsi les cellules utilisatrices (principalement pour l'érythropoïèse), tout en favorisant son stockage sous forme de ferritine. En cas de carence martiale, l'expression de l'hepcidine est alors réprimée, favorisant le recyclage du fer stocké dans les cellules cibles, du fait de la diminution de la dégradation de la ferroportine.

La régulation de l'expression d'hepcidine

L'excès de fer circulant stimule la transcription du gène HAMP, qui code pour cette hormone régulatrice. Divers facteurs influent directement ou indirectement sur cette régulation. On note parmi eux des facteurs stimulants, comme le fer lui-même (via la voie BMP/SMAD pour les réserves hépatiques de fer, et le complexe HFE/TfR2 qui concerne le taux de fer circulant), ainsi que l'inflammation (via l'IL-6 et la voie JAK2/STAT3). En revanche, elle est inhibée par la carence martiale (interruption de la voie BMP/SMAD, en stimulant la maptriptase 2), l'hypoxie et l'érythropoïèse (par l'intermédiaire de médiateurs produits par les précurseurs érythroïdes, et le HIF). Ces éléments sont résumés au sein de la figure 7.

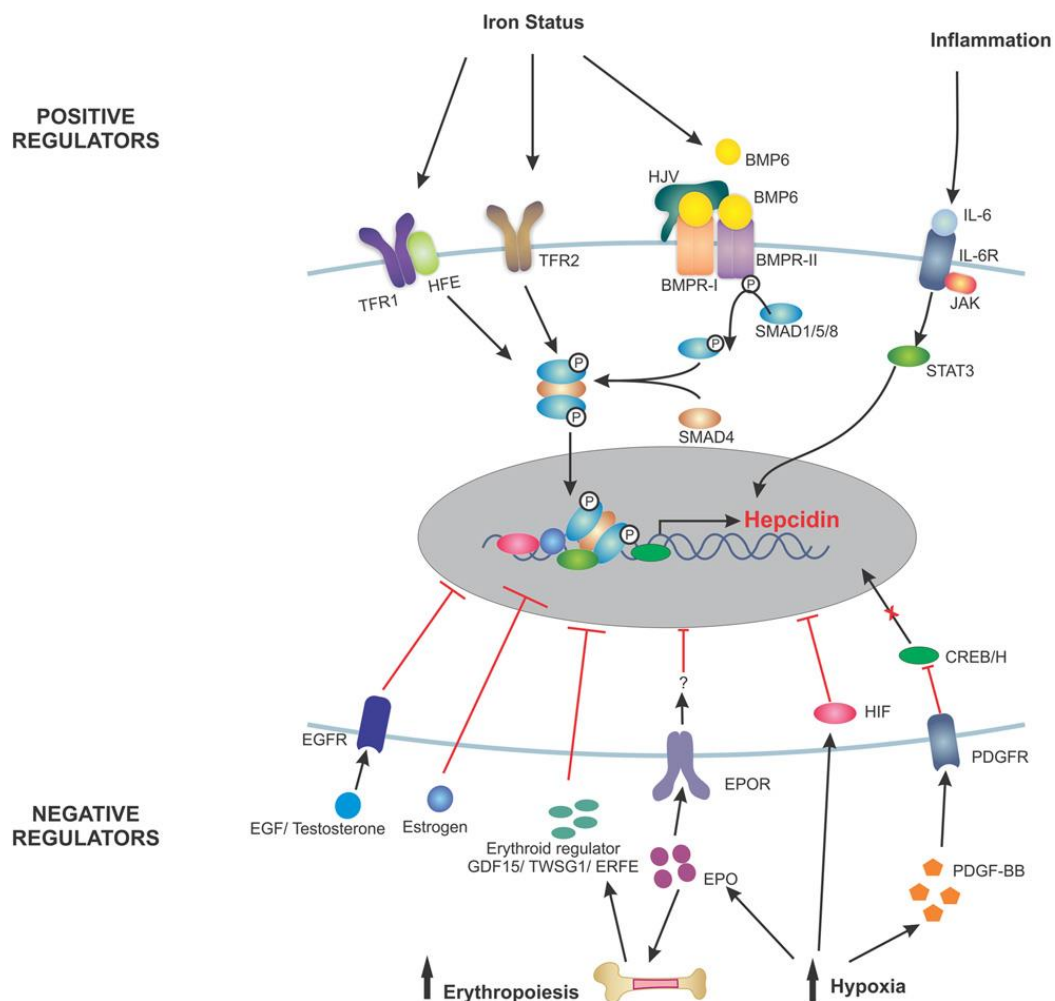


Figure 7 – Facteurs régulateurs de l'hepcidine (d'après Gautam Rishi et al, 2015)

BMP6, bone morphogenetic protein 6; BMPR-I, bone morphogenetic protein receptor-I; BMPR-II, bone morphogenetic protein receptor-II; CREB/H, cAMP response-element binding protein/H; EGF, epidermal growth factor; EGFR, epidermal growth factor receptor; EPO, erythropoietin; EPOR, erythropoietin receptor; ERFE, erythroferrone; GDF15, growth differentiation factor 15; HFE, hemochromatosis protein; HIF, hypoxia-inducible factor; HJV, hemojuvelin; IL6, interleukin 6; IL-6R, interleukin 6 receptor; JAK, Janus kinase; PDGF-BB, platelet-derived growth factor-BB; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; SMAD1/5/8, sma and mothers against decapentaplegic homologue 1/5/8 complex; SMAD4, sma and mothers against decapentaplegic homologue 4; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; TFR1, transferrin receptor 1; TFR2, transferrin receptor 2; TWSG1, twisted gastrulation BMP signaling modulator 1.

Régulation par la quantité de fer systémique disponible et par les stocks hépatiques de fer

D'importantes concentrations d'holotransferrine (Tf-Fe²⁺) favorisent la formation du complexe HFE-TfR2 en déplaçant HFE de TfR1 qui est son ligand à l'état basal. Ce complexe stimule alors la transcription de l'hépcidine via les voies ERK/MAPK (Extracellular signal-Regulated Kinase / Mitogene-Activated Protein Kinase) et BMP/SMAD (Bone Morphogenic Protein / Small Mother Against Decapentaplegic). (Figure 8)

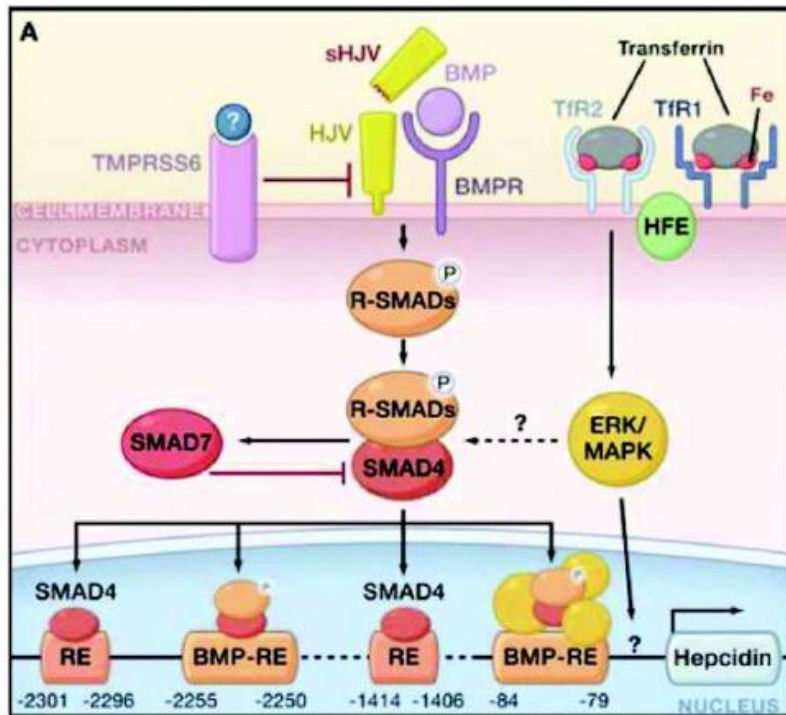


Figure 8 – Régulation de l'expression d'hépcidine via les voies BMP/SMAD et HFE-TfR2.

D'après Hentze MW et al, 2010.

L'hémojuvéline, corécepteur de BMP, interagit avec les récepteurs de BMP pour induire la phosphorylation des protéines SMAD, qui se lient alors au co-facteur SMAD4. Le complexe ainsi formé sera transloqué dans le noyau cellulaire pour permettre la transcription de gènes cibles, dont HAMP. Cette voie de signalisation est inhibée par l'hémojuvéline soluble, issue de l'action de la mapriptase 2, codée par le gène TMPRSS6 (Transmembrane protease serine 6), qui fragmente l'hémojuvéline. L'activation de la transcription de la ferritine est inhibée par le cofacteur SMAD7, qui interagit avec le complexe RSMAD-SMAD4.

Régulation par l'érythropoïèse et l'hypoxie

Les protéines GDF15 (Growth Differentiation Factor 15) et TWSG 1 (Twisted Gastrulation Protein Homolog 1), produites par les précurseurs érythroïdes, inhibent la voie BMP/SMAD. Cette situation se rencontre dans les anémies par carence martiale, favorisant le transport du fer vers la moelle hématopoïétique. L'érythropoïétine est également un facteur inhibiteur de la transcription de l'hepcidine, comme le HIF, médiateur central de l'hypoxie (Zhao N et al, 2013).

Régulation par les stimuli inflammatoires

L'interleukine 6 active la voie de signalisation JAK2/STAT3 (Janus kinase 2 / Signal transducer and activator of transcription 3), et stimule la transcription de l'ARNm de l'hepcidine par liaison aux séquences de son promoteur. La voie BMP/SMAD contribue également à cette régulation par la réaction inflammatoire via le cofacteur SMAD4.

Interactions entre régulation cellulaire et régulation systémique du fer

Les deux systèmes de régulation de l'homéostasie du fer, systémique (par l'expression de l'hepcidine), et cellulaire (via les interactions IRP/IRE), ne sont pas indépendants. En effet, ils agissent sur deux transporteurs transmembranaires du fer, à savoir la ferroportine et le récepteur de la transferrine, ainsi que sur le HIF.

L'expression de l'hepcidine est régulée via le couple TfR2/HFE. TfR2 est en compétition avec TfR1 selon le niveau de saturation de la transferrine (figure 9). TfR1 étant lui-même régulé par l'activité des IRP, ces dernières régulent indirectement l'expression de l'hepcidine par le biais de la régulation du taux de TfR1 au sein des hépatocytes.

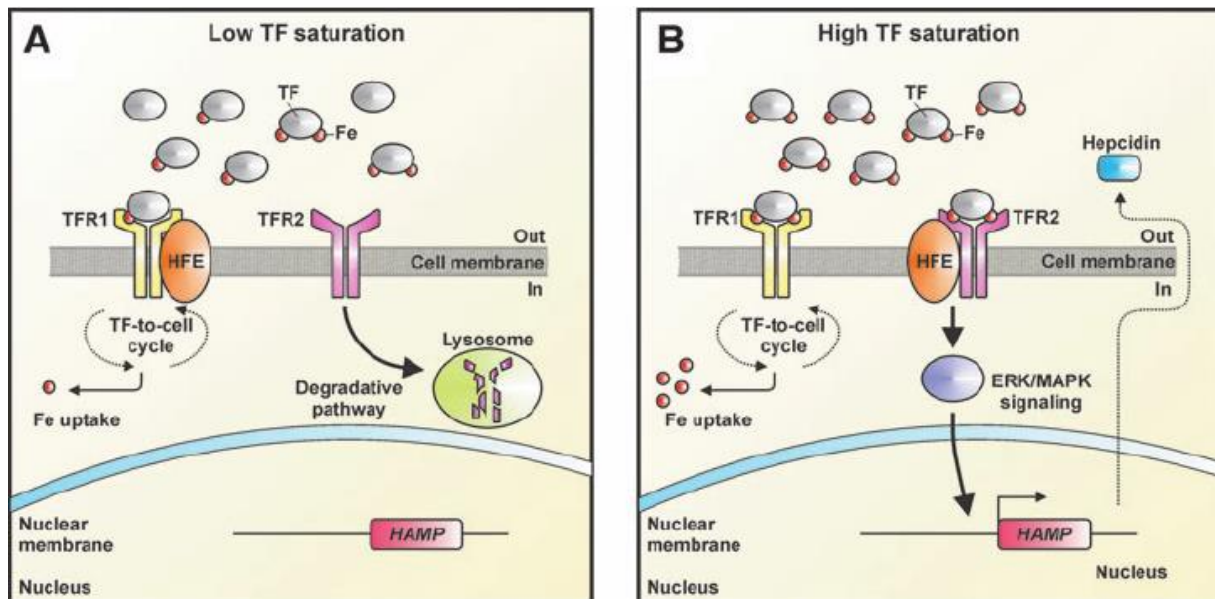


Figure 9 : régulation de l'expression de l'hepcidine selon la saturation de la transferrine.

D'après Lawen, Alfons & Lane, Darius. (2013).

En cas de saturation diminuée (A), la liaison de HFE se fait préférentiellement avec le Tfr1, limitant l'internalisation du fer ionisé dans le cytosol. Le Tfr2 est lui dégradé dans les lysosomes. En cas de saturation haute de la transferrine (B), l'affinité de HFE pour le Tfr2 augmente, permettant l'activation de la voie ERK/MAPK, aboutissant à la transcription du gène HAMP qui code pour l'hepcidine, et ainsi favoriser l'absorption ainsi que le stockage du fer.

Concernant la ferroportine, l'hepcidine entraîne sa dégradation, tandis que l'activité des IRP module son expression selon le niveau de fer intracellulaire. Ces dernières limitent l'exportation du fer à l'extérieur du compartiment cytosolique en cas de faible niveau intracellulaire, tandis que l'hepcidine tend à protéger les cellules contre une surcharge martiale en favorisant cette exportation.

Quant au HIF (Hypoxia inducible factor), ce dernier inhibe la synthèse d'hepcidine dans les situations d'hypoxie, favorisant l'utilisation du fer par les cellules cibles (en favorisant sa disponibilité pour les cellules cibles), tandis que l'activité des IRP, stimulée justement par l'hypoxie, inhibe sa propre synthèse et favorise donc les phénomènes d'absorption entérocytaire et de stockage du fer en cas de carence martiale.

Chapitre II – Diabète de type 1 et 2 : épidémiologie, histoire et physiopathologie.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2016 :

- « Le nombre des personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014.
- La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014. Elle a augmenté plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (Orban E et al, 2014).
- Le diabète est une cause majeure de cécité, d'insuffisance rénale, d'accidents cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputation des membres inférieurs.
- En 2012, on a estimé que 1,5 million de décès étaient directement dus au diabète et que 2,2 millions de décès supplémentaires devaient être attribués à l'hyperglycémie.
- Près de la moitié des décès dus à l'hyperglycémie surviennent avant l'âge de 70 ans
- L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde (Mather CD et al, 2006). »

Selon l'American Diabetes Association (ADA, 2017), on distingue quatre catégories de diabète :

- Le DT1, dû à une destruction le plus souvent auto-immune des cellules bêta-pancréatiques, aboutissant à une insulino-pénie ;
- Le DT2, dû à une perte progressive de la fonction bêta-pancréatique, faisant suite à une insulino-résistance ;
- Le diabète gestationnel ;
- Les diabètes dits « autres » : diabètes monogéniques ou MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Youth), diabète néonatal, diabètes « secondaires » à d'autres pathologies (cancer du pancréas, hémochromatose), ou bien à différents traitements (glucocorticoïdes, antirétroviraux, transplantation d'organe).

95% des sujets diabétiques sont atteints de DT2. Se différenciant du DT1 par sa présentation ainsi que par ses caractéristiques physiopathologiques, il constitue avec le DT1 les deux principales formes de diabète rencontrées dans le monde. Les critères diagnostiques du diabète sont rappelés en Figure 10.

FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C \geq 6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
*In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.

Figure 10 - Critères diagnostiques du diabète (*Standards of medical care in diabetes, ADA 2017*).

FPG : fasting plasma glucose. OGTT : 75-g oral glucose tolerance test. WHO : World Health Organization.

NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program. DCCT : Diabetes Control and Complications Trial.

Nous allons voir successivement ces deux types de diabète, leur histoire, leur physiopathologie, ainsi que les conditions du diagnostic, et leur épidémiologie.

Diabète de type 1

Épidémiologie

Le DT1 auto-immun est un diabète plus souvent diagnostiqué chez les enfants, où il reste une des maladies chroniques les plus fréquentes, bien qu'il puisse être diagnostiqué à tout âge (Gale EA, 2005). Les pics de présentation sont autour de 5 à 7 ans, et également autour de la puberté. Il est légèrement plus fréquent chez les garçons, et son incidence semblerait influencée par la saisonnalité (Ostman J et al, 2008 ; Moltchanova EV et al, 2009 ; Kahn HS et al, 2009). Son incidence, en constante augmentation dans le monde, se répartit selon un gradient nord-sud, avec une proportion particulièrement forte pour les pays scandinaves (figure 11).

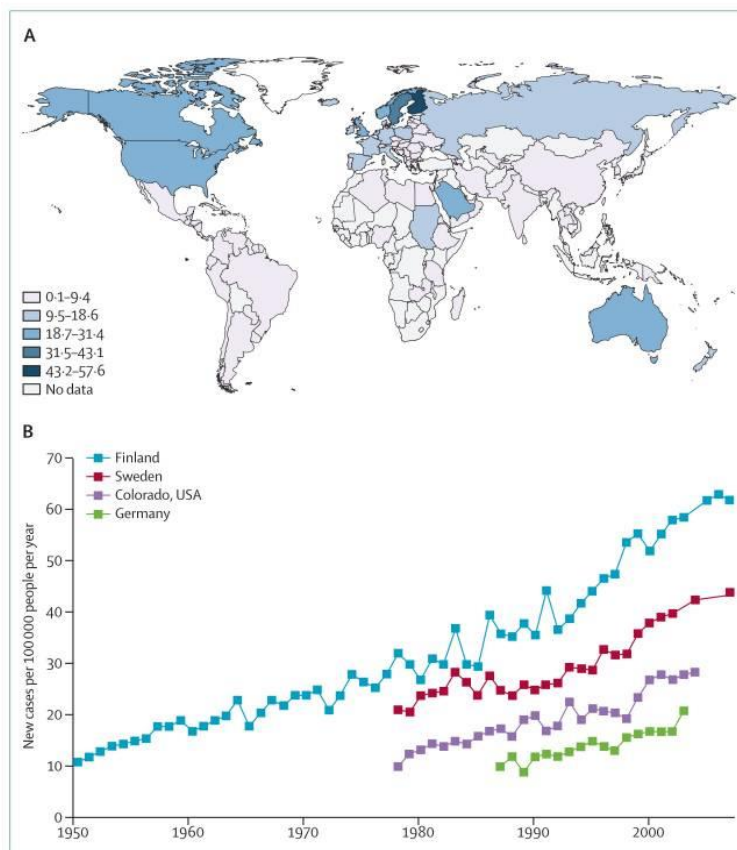


Figure 11 – Incidence du diabète de type 1 chez les enfants de 0 à 14 ans, par région et au fil du temps (Atkinson MA et al, 2014).

(A) Incidence globale estimée du diabète de type 1 par région en 2011. (B) Évolution de l'incidence du DT1 chez les enfants jusqu'à 14 ans dans les régions à fort risque ou risque intermédiaire-haut.

Particularités et histoire clinique

Le DT1 résulte d'une destruction totale de la fonction beta-pancréatique, par perte des cellules bêta-pancréatiques, le plus souvent causée par une réaction auto-immune. La plupart du temps, il s'agit de patients jeunes, présentant un syndrome cardinal franc, voire une acidocétose. Celle-ci est définie par une glycémie veineuse supérieure à 11 mmol/L, un pH inférieur à 7,3 ou une concentration plasmatique de bicarbonates inférieure à 15 mmol/L, associés à une cétonémie et une cétonurie positive (Wolfsdorf J et al, 2009).

L'exactitude du diagnostic, et le dépistage correct de l'acidocétose au diagnostic du DT1 est une des clés de la survie du patient. En effet, 10 à 70% des patients présentent une acidocétose au moment du diagnostic, laissant ainsi présager d'une possible intervention thérapeutique précoce afin de limiter l'apparition de cette complication (Usher-Smith JA et al, 2011).

La majorité des DT1 présentent un profil auto-immun (présence d'auto-anticorps, prédispositions génétiques au travers des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, ou HLA). Cependant, tous les diabétiques de type 1 ne présentent pas cette caractéristique. Il existe en effet un DT1 dit « idiopathique », encore appelé « type 1B », sans auto-immunité pancréatique, dont le mécanisme reste inconnu (Eisenbarth GS, 2007). Pour la suite de l'exposé, le terme DT1 fera référence au diabète de type 1 auto-immun.

Le diagnostic clinique est un élément tardif dans l'évolution naturelle du DT1. En effet, une phase d'auto-immunité infra-clinique débute plusieurs mois voire années à l'avance, et elle peut être aujourd'hui détectée par la mesure des auto-anticorps (anti-insuline, anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8). L'association d'au moins deux d'entre-eux est présente chez 90% des patients atteints de DT1, et le taux de faux positif pour chacun des dosages de ces auto-anticorps est de l'ordre de 1% (Wang et al, 2007). Cette auto-immunité infra-clinique est déclenchée par des facteurs environnementaux agissant de manière conjointe avec une prédisposition génétique (Figure 12).

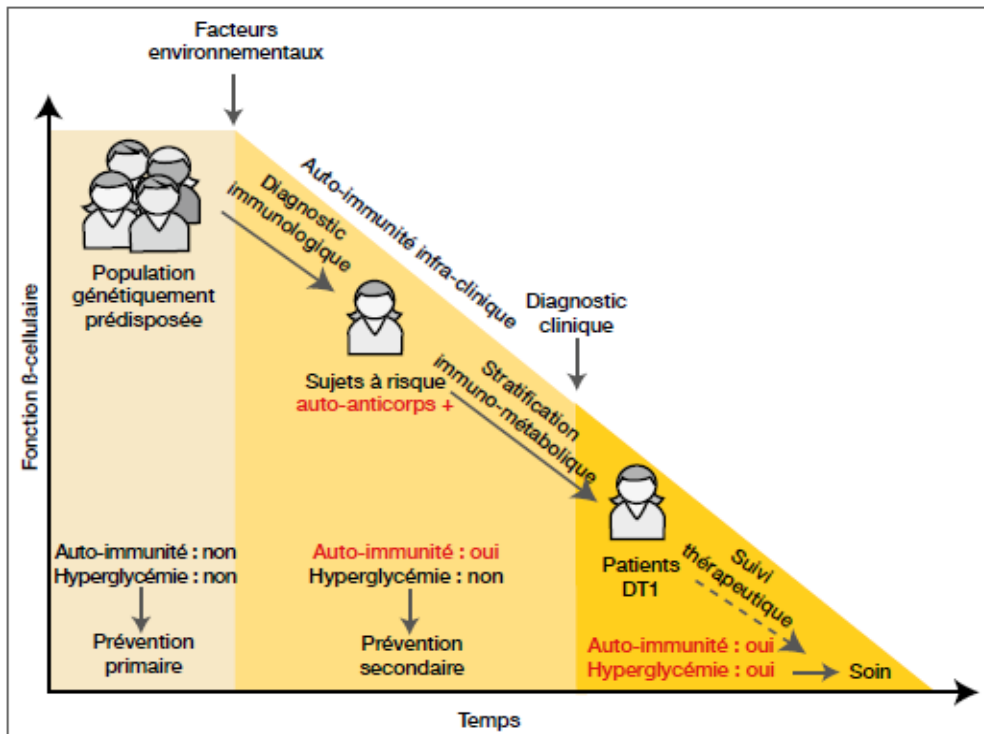


Figure 12 – Histoire naturelle du diabète de type 1. D'après Roberto M, MCED 2017

Physiopathologie

La physiopathologie du DT1 résulte d'une destruction auto-immune des cellules bêta-pancréatiques, sécrétrices de l'insuline. Elle a pour fondement la présence d'une inflammation chronique infiltrative affectant les îlots de Langerhans (In't Veld P, 2011), responsable d'une destruction quasi-totale des cellules bêta et de leur incapacité pour les survivantes à se régénérer. Les principales caractéristiques pathologiques dans le DT1 sont résumées au sein de la figure 13.

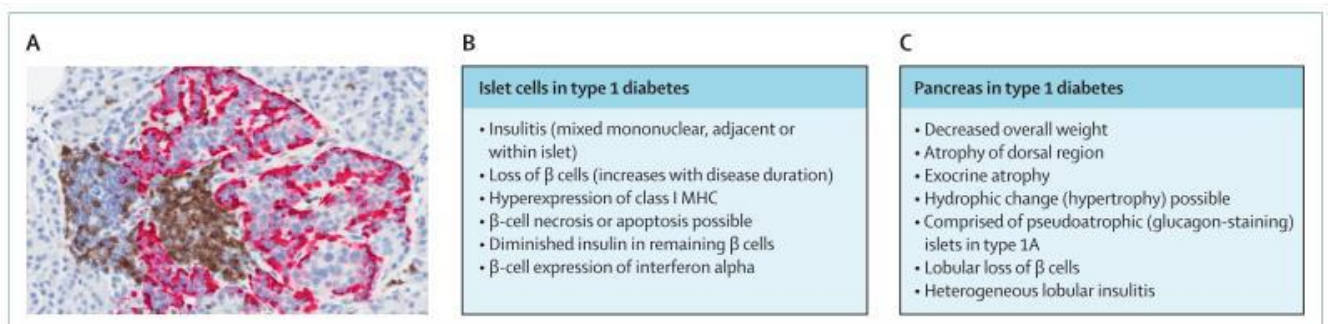


Figure 13 - **Pathological characteristics of the pancreas in type 1 diabetes.** D'après Mark A et al, Lancet 2014. MHC : Major Histocompatibility Complex

Cependant, Keenan HA (en 2010), et Gregg BE (en 2012) ont observé une régénération de cellules bêta-pancréatiques chez les jeunes et très jeunes enfants (mais pas chez les adolescents ni chez les adultes). La physiopathologie du DT1 semble être médiée par de nombreux tissus (figure 14).

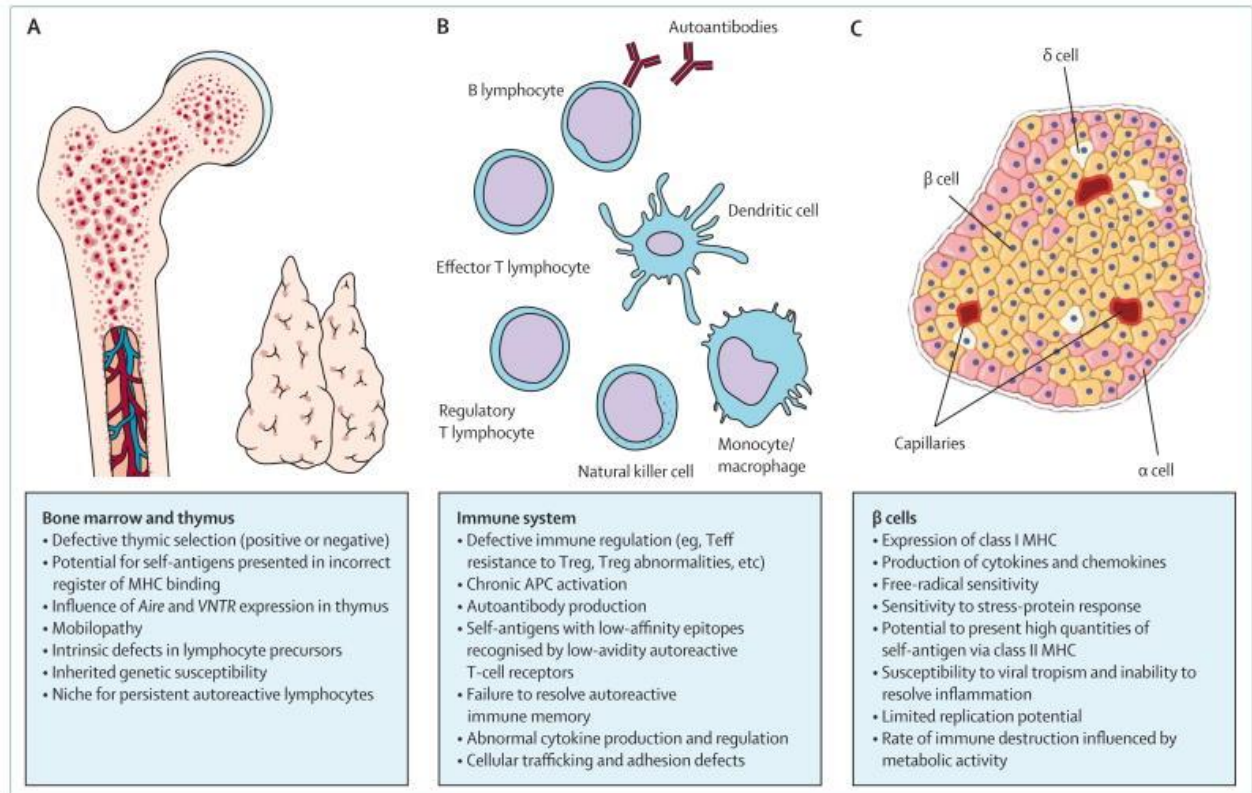


Figure 14 – Contributions tissulaires aux processus physiopathologiques du diabète de type 1. D'après Mark A et al, Lancet 2014.

Teff=effector T cell. Treg=regulatory T cell. APC=anaphase-promoting complex. MHC : Major Histocompatibility Complex

Actuellement, la physiopathologie repose en partie sur la notion de prédisposition génétique. Parmi les gènes identifiés comme prédisposants, les variantes DQ2 et DQ8 des allèles HLA, codées par le locus DQB1, sont associées au DT1, plus particulièrement lorsqu'elles sont héritées ensemble. L'association de DQ2 et DQ8, particulièrement rare dans la population générale, se retrouve fréquemment chez les diabétiques de type 1 (figure 15).

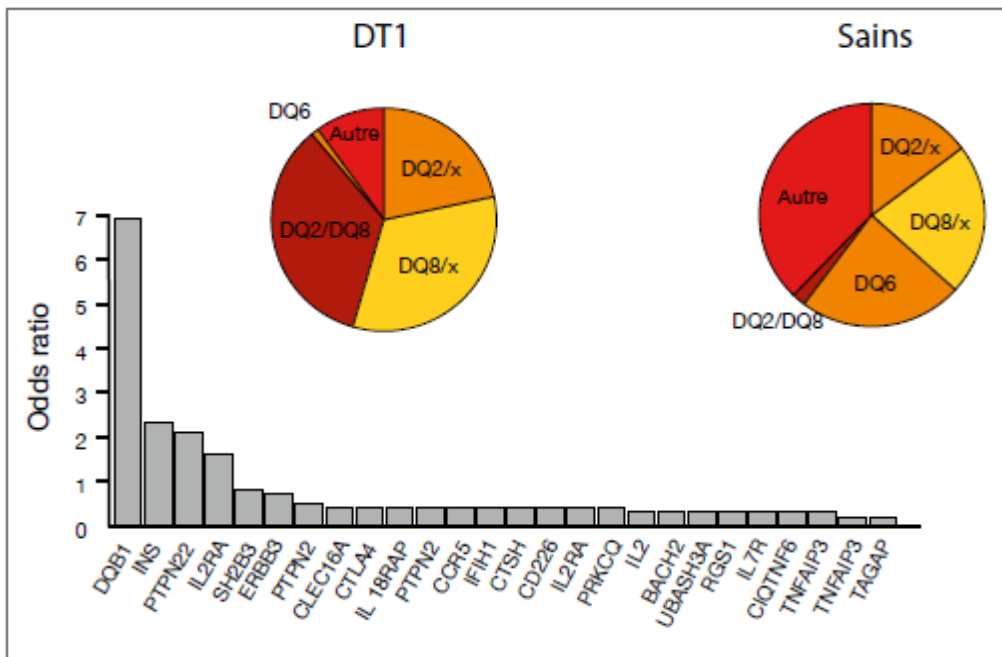


Figure 15 - La génétique du DT1. Les principaux locus de prédisposition et leurs odds ratio. Distribution relative des allèles HLA de prédisposition (DQ2, DQ8) et protecteurs (DQ6) chez les sujets atteints de DT1 et chez les sujets sains. D'après Roberto M, MCED 2017.

Les données de la littérature montrent que la majorité des gènes associés au DT1 produisent des protéines impliquées dans des fonctions immunologiques. Ils modulent le potentiel auto-immun de l'individu, en contrôlant la génération et l'expansion des lymphocytes T auto-réactifs. Ces deux processus correspondent aux deux mécanismes de tolérance centrale (dans le thymus) et périphérique (dans les ganglions pancréatiques et les îlots) qui sont primordiaux dans le contrôle de l'auto-immunité. Ainsi, le diabète de type 1 apparaît comme une maladie chronique auto-immune progressive (figure 16).

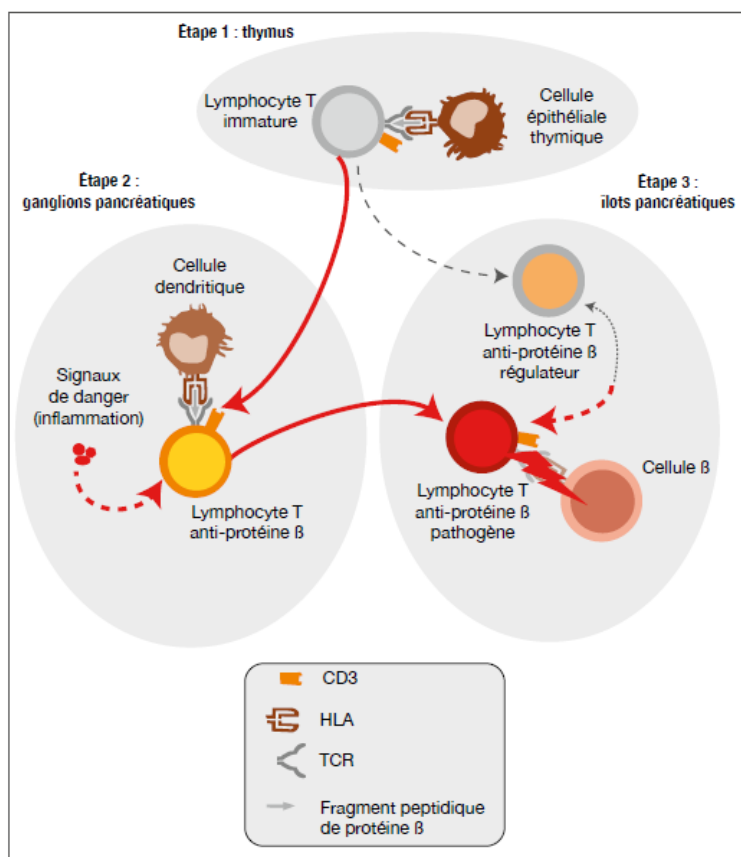


Figure 16 – Les défaillances clés dans la progression auto-immune du DT1. D'après Roberto M, MCED 2017

Il existe également des facteurs environnementaux. On pense que ceux-ci ont un rôle prédominant dans l'expression du DT1. Ce rôle est probablement même le plus important, même s'ils sont méconnus à l'heure actuelle (Alfonso G et al, 2004). L'auto-immunité est naturelle chez un individu. La progression vers la maladie clinique est influencée par ces facteurs environnementaux, ainsi qu'un élément nouveau : la vulnérabilité de la cellule cible, ici la cellule beta-pancréatique.

La cellule beta-pancréatique est directement impliquée dans son propre processus de destruction par les lymphocytes T. Elle réagit en mettant en place des mécanismes compensatoires bénéfiques dans l'immédiat, mais qui sont délétères à long terme : d'un côté, l'inflammation qui l'entoure provoque la présentation de néo-antigènes qui peuvent augmenter sa vulnérabilité. De l'autre, la cellule bêta est dotée d'un système immunitaire autonome rudimentaire, qui a la capacité de sécréter des cytokines inflammatoires et des chimiokines (Randow F et al, 2013). Ces médiateurs entretiennent le processus, et attirent de nouvelles cellules immunitaires au sein du pancréas, tout en augmentant leur activation. Ils ont également un effet autocrine, provoquant l'apoptose de la cellule bêta et une inhibition de sa capacité à sécréter

l'insuline. Selon Donath MY (Diabetologia, 2014), cette composante intrinsèque à la cellule bêta-pancréatique serait même le *primum novens* du DT1 : il s'agit non seulement d'une maladie auto-immune, mais également de la cellule bêta-pancréatique elle-même.

Diabète de type 2

Épidémiologie

En 2013, selon l'Institut National de Veille Sanitaire (INVeS), plus de 3 millions de personnes en France étaient traitées pharmacologiquement pour un diabète, soit une prévalence de 4,7%. Cette prévalence, en constante augmentation, est majoritairement représentée par le DT2, qui représente plus de 90% des cas de diabète en France. Aux Etats-Unis, il touche plus de 17 millions de personnes, soit 6,5% de la population (Mokdad AH et al, 2000). Le phénotype habituel est celui d'un homme dans sa 5^e décennie, le plus souvent en surpoids, voire obèse (dans près de 40% des cas). Il présente déjà de multiples facteurs de risque cardiovasculaires, et un peu plus de 40% d'entre eux présentent une complication de leur diabète (étude ENTRED, 2007-2010). Chez les enfants, ce type de diabète est en recrudescence, particulièrement dans les pays dits « développés » (Shaw JE et al, 2010), principalement en lien avec l'explosion de la prévalence de l'obésité due aux changements de mode d'alimentation.

Dépistage et diagnostic

Le DT2 résulte d'un degré variable de dysfonction des cellules bêta-pancréatiques, et du phénomène d'insulinorésistance lié au syndrome métabolique. Le diagnostic s'avère plus difficile que pour le DT1. En effet, l'acidocétose est rare, voire exceptionnelle, et le diagnostic fortuit. Reposant essentiellement sur des arguments indirects, et donc sur un faisceau d'indices concordants, il se caractérise par l'absence d'auto-immunité pancréatique, une prévalence très élevée de l'obésité, ou bien d'un passé obèse au moment du diagnostic, une prédominance masculine, ainsi que la présence d'antécédents familiaux de DT2.

Du fait de son potentiel important de survenue de complications, l'ADA a publié (pour la population américaine) un auto-questionnaire afin de permettre l'auto-dépistage des patients à risque de présenter un DT2 (Annexe 1). Elle recommande d'ailleurs le dépistage du diabète chez tous les adultes à partir de 45 ans, ainsi que dans les situations de surpoids et/ou d'obésité (plus fréquentes aux Etats-Unis), en association avec certains facteurs de risque, détaillés dans la figure 17 (recommandation de grade B).

<p>1. Testing should be considered in overweight or obese (BMI ≥ 25 kg/m² or ≥ 23 kg/m² in Asian Americans) adults who have one or more of the following risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1C $\geq 5.7\%$ (39 mmol/mol), IGT, or IFG on previous testing • first-degree relative with diabetes • high-risk race/ethnicity (e.g., African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander) • women who were diagnosed with GDM • history of CVD • hypertension ($\geq 140/90$ mmHg or on therapy for hypertension) • HDL cholesterol level < 35 mg/dL (0.90 mmol/L) and/or a triglyceride level > 250 mg/dL (2.82 mmol/L) • women with polycystic ovary syndrome • physical inactivity • other clinical conditions associated with insulin resistance (e.g., severe obesity, acanthosis nigricans).
<p>2. For all patients, testing should begin at age 45 years.</p>
<p>3. If results are normal, testing should be repeated at a minimum of 3-year intervals, with consideration of more frequent testing depending on initial results (e.g., those with prediabetes should be tested yearly) and risk status.</p>

Figure 17 – Critères de dépistage du diabète chez les adultes asymptomatiques. ADA, 2017.

Sur le continent américain, au cours de la dernière décennie, l'incidence et la prévalence du DT2 chez les enfants et adolescents ont augmenté de manière très importante, particulièrement au sein des minorités ethniques (Dabelea D et al, 2014). Les critères de dépistage pour la population pédiatrique sont résumés dans la figure 18.

<p>Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overweight (BMI > 85th percentile for age and sex, weight for height > 85th percentile, or weight $> 120\%$ of ideal for height)
<p>Plus any two of the following risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Family history of type 2 diabetes in first- or second-degree relative • Race/ethnicity (Native American, African American, Latino, Asian American, Pacific Islander) • Signs of insulin resistance or conditions associated with insulin resistance (acanthosis nigricans, hypertension, dyslipidemia, polycystic ovary syndrome, or small-for-gestational-age birth weight) • Maternal history of diabetes or GDM during the child's gestation
<p>Age of initiation: age 10 years or at onset of puberty, if puberty occurs at a younger age</p>
<p>Frequency: every 3 years</p>

Figure 18 – Critères de dépistage du diabète au sein de la population pédiatrique. ADA, 2017.

Physiopathologie

Le DT2 est le résultat d'une insulinopénie relative, associée à une résistance à l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques (insulinorésistance). Ces deux mécanismes sont déterminés par une intrication étroite entre prédisposition génétique et facteurs environnementaux. Par opposition au diabète MODY, il est admis depuis de nombreuses années qu'une multitude de gènes prédisposent à l'apparition du DT2 (Macfarlane WM et al, 1999). Cette association entre génotype et phénotype est plus forte pour le DT2 que pour le DT1.

Bien que cette association entre insulinopénie et insulino-résistance soit considérée comme le *primum novens* du DT2, certaines études ont mis en évidence des anomalies du métabolisme des acides gras, la stimulation de la néoglucogénèse hépatique, comme pouvant être à l'origine de l'insulino-résistance (Burant CF, 2004).

Au moins huit mécanismes physiopathologiques distincts ont été associés au DT2 (figure 19). Il est bien établi que la diminution de la capacité d'absorption du glucose (surtout au niveau musculaire) combinée à une augmentation de la production endogène de glucose, sont caractéristiques du phénomène d'insulino-résistance. L'augmentation de la lipolyse, l'augmentation du taux d'acides gras libres et l'accumulation de métabolites lipidiques contribuent à augmenter la production de glucose, à réduire son utilisation périphérique et à altérer la fonction des cellules bêta-pancréatiques. La sécrétion compensatoire d'insuline par les cellules bêta du pancréas peut d'abord maintenir des taux de glucose plasmatique normaux, mais la fonction des cellules bêta est déjà anormale à ce stade et s'aggrave progressivement avec le temps. En parallèle, il y a une libération inappropriée de glucagon par les cellules alpha du pancréas, en particulier en période post-prandiale. Il a été postulé que l'altération de l'insulinosécrétion et la sécrétion excessive de glucagon dans le DT2 sont causées par le "défaut incrétine", défini principalement comme une libération inadéquate d'incrétines gastro-intestinales lors de l'ingestion du bol alimentaire. De plus, l'insulino-résistance hypothalamique altère également la capacité de l'insuline circulante à supprimer la production de glucose, et la capacité de réabsorption tubulaire rénale peut être accrue malgré l'hyperglycémie dans le DT2 (Cersosimo E et al, 2015).

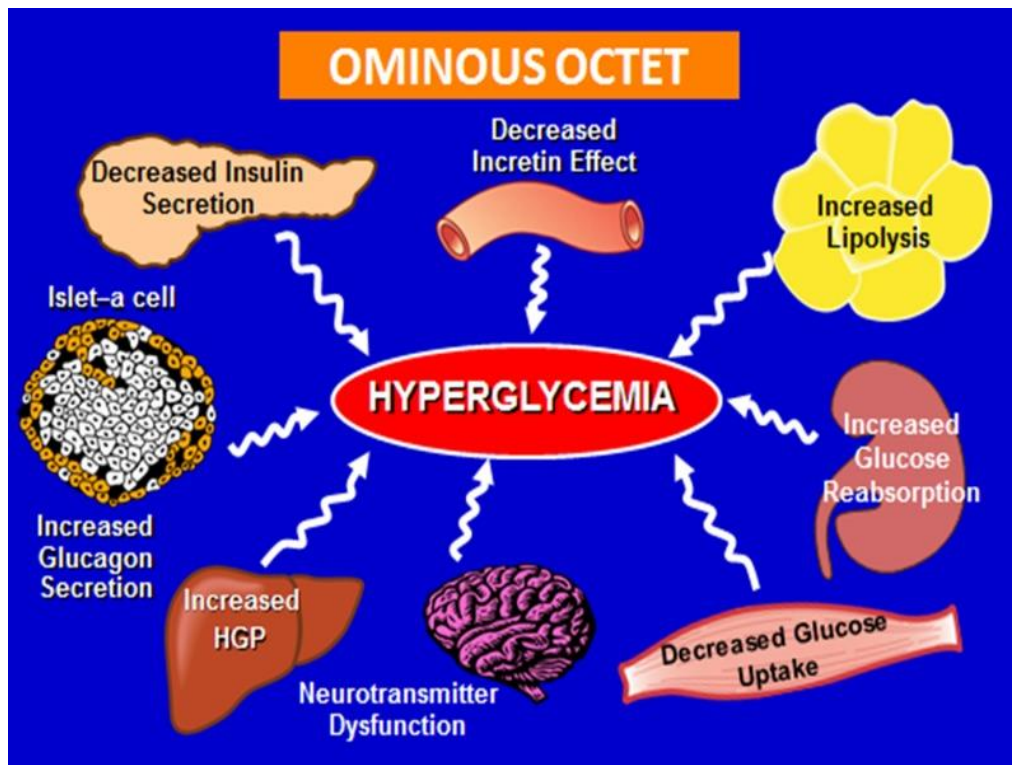


Figure 19 – Mécanismes associés au diabète de type 2. D'après Ralph A. DeFronzo.

À propos de l'insulinopénie et de l'insulinorésistance

Chez les personnes à risque de développer un DT2, on constate une hyperinsulinémie relative en réponse à une élévation pourtant physiologique de la glycémie. La cinétique de la sécrétion d'insuline évolue au cours de la pathologie. À sa phase initiale, la concentration plasmatique d'insuline est même normale. Puis, la phase rapide de sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie s'émousse (Cotran R et al, 1999). Ceci entraîne l'absence d'élévation de la concentration d'insuline dans le flux portal après l'ingestion du bol alimentaire, et ne freine pas la néoglucogénèse hépatique, favorisant ainsi l'hyperglycémie et témoignant du phénomène d'insulinorésistance.

L'évolution du DT2 est marquée par l'apparition progressive d'une insulinopénie. Les causes ne sont pas encore clairement identifiées, mais plusieurs études ont mis en évidence des dommages irréversibles des cellules bêta-pancréatiques. Elles sont particulièrement sensibles au stress oxydatif, du fait de leur production endocrine intensive d'insuline. Certains auteurs, comme Cotran R (1999), émettent l'hypothèse d'une plus grande vulnérabilité aux conséquences d'un haut taux de renouvellement cellulaire, et des processus physiologiques du vieillissement.

Maintenir l'homéostasie du glucose demande trois choses : premièrement, une adéquation de la fonction bêta-pancréatique à la glycémie. Deuxièmement, l'intégrité du « glucose sensor » des tissus périphériques, et troisièmement la sensibilité de ces tissus à l'action de l'insuline. On peut identifier trois principaux mécanismes principaux d'adaptation de l'organisme à l'hyperglycémie :

- L'inhibition de la néoglucogénèse hépatique
- La stimulation de la captation du glucose par les autres tissus périphériques, principalement le muscle, au travers de l'équilibre entre deux voies métaboliques antagonistes compétitrices : la glycogénolyse et la glycogénogénèse.
- La stimulation de la captation du glucose par le tissu splanchnique (hépatique et gastro-intestinal)

Une des principales sources de glucose repose sur la néoglucogénèse hépatique. Celle-ci permet de maintenir, en période de jeûne, une concentration plasmatique stable de glucose, indispensable au fonctionnement des différents organes, en particulier du cerveau. Cette néoglucogénèse est régulée par deux principales hormones : l'insuline et le glucagon.

Chez un sujet sain (indemne de diabète), l'hyperglycémie provoquée par l'apport de glucose stimule la production d'insuline par les cellules bêta-pancréatique. L'insuline est acheminée par le flux portal jusqu'au niveau hépatique, où elle inhibe la néoglucogénèse. Par ailleurs, la sécrétion de l'insuline inhibe celle du glucagon. Chez un sujet atteint de DT2, on observe une élévation de la production hépatique de glucose par rapport au sujet sain en période de jeûne. Cette hyperproduction de glucose est fortement corrélée à la sévérité de l'hyperglycémie à jeun (Firth R et al, 1987 – Campbell PJ, 1988 – Bogardus C, 1984 – Fery F, Jeng C-Y, 1994). Pourtant, on observe en parallèle des concentrations d'insuline deux à quatre fois supérieures aux sujets non-diabétiques, prouvant ainsi la résistance à l'action de l'insuline dans le DT2.

C'est au niveau du tissu musculaire que l'on trouve la majeure partie du glucose disponible, et que l'insulinorésistance est prédominante (Utriainen T et al, 1998). En période d'activité, le muscle utilise le glycogène pour produire du glucose, qui devient le substrat préférentiel pour la production d'ATP (adénosine tri-phosphate), nécessaire à son fonctionnement. C'est cette voie métabolique qui est préférée par la cellule musculaire car elle est la plus rapide. Au repos, le muscle reconstitue son stock de glycogène en captant le glucose circulant via le transporteur GLUT4 (Glucose Transporter 4). Dans des conditions d'hyperinsulinisme avec maintien de l'euglycémie, on observe qu'environ 80% de la captation totale de glucose se concentre au sein des muscles striés squelettiques, captation qui peut être réduite de moitié dans le DT2 (De Fronzo et al, 1985).

Il semble que la répartition viscérale du tissu adipeux (accumulation de lipides intra-hépatique et intramusculaire), plus que l'obésité « sous-cutanée » soit à l'origine de cette insulino-résistance. En effet, cette accumulation viscérale de lipides provoque un défaut de signalisation de la voie du récepteur de l'insuline, via la baisse d'activité de la PI3-kinase (phosphatidylinositol 3-kinase), provoquant ainsi une augmentation de la néoglucogénèse hépatique et une diminution de l'activité du transporteur de glucose GLUT4, surtout au niveau musculaire (figure 20).

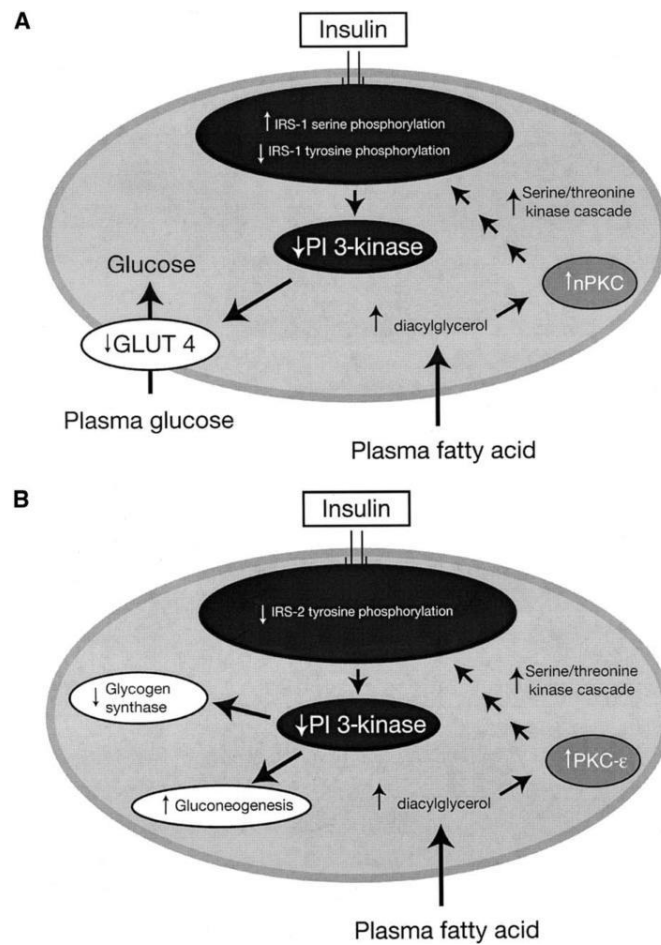


Figure 20 – Mécanismes de l'insulinorésistance induite par les acides gras libres dans le muscle (A) et le foie (B).

GLUT 4 : glucose transporter 4; IRS : insulin-receptor substrate; PI 3-kinase : phosphatidylinositol 3-kinase; nPKC novel protein kinase C. D'après Falk K et Shulman G, 2006

La perte de fonction mitochondriale, avec l'activité de phosphorylation oxydative, prédisposerait à l'accumulation de lipides intracellulaires, augmentant l'insulinorésistance (figure 21). Cette perte de fonction peut d'ailleurs être liée à l'âge, et donc à l'ancienneté du diabète, participant aux difficultés d'équilibration de DT2 anciens, en association avec la progression de l'insulinopénie, pouvant expliquer l'échappement aux traitements hypoglycémiants et/ou insulino-sensibilisateurs.

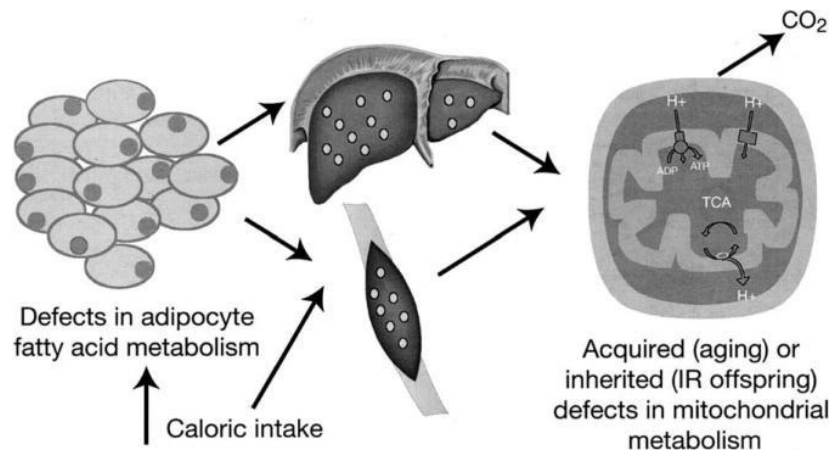


Figure 21 – Une autre cause d'insulinorésistance (IR), médiée par l'accumulation d'acides gras au sein du muscle squelettique et du foie. D'après Falk K Petersen et Shulman G, 2006

Le défaut d'inhibition de la néoglucogénèse hépatique représente environ un tiers du déséquilibre glycémiqum après l'ingestion de glucose, tandis que l'insulinorésistance musculaire représente les deux tiers restants. Que ce soit pour les sujets sains, ou bien pour les sujets atteints de DT2, la captation du glucose par le tissu splanchnique n'est pas différente. Bien qu'il ait été prouvé que l'hyperglycémie augmente de manière proportionnelle la captation de glucose par le tissu splanchnique (DeFronzo et al, 1978, 1983), la clairance du glucose après passage par ce tissu est réduite après l'ingestion orale de glucose (Ludvik B et al, 1997). Or, ce tissu est responsable de la sécrétion de deux hormones que sont le GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1) et le GIP (Gastro-intestinal peptide), appartenant à la famille des incrétines. Ces hormones sont produites en réponse à l'ingestion du bol alimentaire, pour stimuler l'insulinosécrétion et inhiber la sécrétion de glucagon par les cellules alpha-pancréatiques. Chez les patients atteints de DT2, cette capacité est tout au moins altérée, sinon diminuée voire absente (Nauck M et al, 1986) et est à l'origine du concept de « défaut incrétine ».

La physiopathologie du DT2 repose donc sur la relation entre dysfonction de la fonction bêta-pancréatique et insulino-résistance. Cette dysfonction bêta repose sur la glucotoxicité, un épuisement des cellules bêta avec une diminution de leur masse totale, une sécrétion inadaptée de pro-insuline, et une lipotoxicité via l'augmentation du stress oxydatif, délétère pour les cellules bêta (Robertson RP et al, 2004 – Unger RH et al, 1985). De l'autre côté, l'insulino-résistance repose elle sur un défaut de signalisation de la voie du récepteur de l'insuline (défaut de phosphorylation de IRS-1), l'excès de glucosamine (responsable d'une désensibilisation des transporteurs GLUT, dyslipidémie, augmentation du stockage sous forme de glycogène) (Marshall S, 1991 – Veerababu G, 2000 – Spampinato D, 2003).

Chapitre III – Interactions entre métabolisme du fer et du glucose

Fer, sensibilité à l'insuline et insulino-résistance

Les réserves totales de fer, exprimées en termes de concentration plasmatique de ferritine, sont inversement corrélées à la sensibilité à l'insuline, qui est associée à une répartition plutôt viscérale du tissu graisseux, ainsi qu'aux marqueurs d'obésité tel que l'IMC (Gillum RF et al, 2001). Dans la population saine, on constate que les taux de ferritine sont non seulement corrélés à la glycémie à jeun, mais également au résultat du test de l'HGPO (Tuomainen et al, 2001 ; Fernandez-Real et al, 1998).

L'insulino-résistance elle-même dépend des réserves totales de fer. Chez les sujets présentant une surcharge martiale, l'équipe de Dmochowski et al (1993) a établi une corrélation négative entre ferritinémie et sensibilité à l'insuline. On constate la même chose avec une diminution de l'ordre de 40% de la sensibilité à l'insuline chez les sujets atteints d'une thalassémie (Cavallo-Perin et al, 1995). On peut donc affirmer que plus la surcharge martiale est importante, plus l'insulino-résistance l'est également.

L'insuline influence le métabolisme du fer, en stimulant la synthèse de ferritine et en facilitant la captation du fer par redistribution des récepteurs membranaires de la transferrine du compartiment intra-cellulaire à la surface des cellules (RJ Davis et al, 1986). Parallèlement, le fer influence le métabolisme glucidique. C'est en effet un facteur pro-oxydant qui augmente le stress oxydatif (via la réaction de Fenton, qui aboutit à la production de radicaux libres de l'oxygène), inhibant l'internalisation de l'insuline lors de son couplage avec son récepteur, et ainsi ses effets métaboliques, conduisant à l'hyperinsulinisme et à l'insulino-résistance. La fraction libre du fer sérique exerce également un rétrocontrôle positif sur la synthèse de la ferritine, pendant que le stress oxydatif favorise le relargage du fer couplé à la ferritine. Avec l'insulino-résistance, ils sont à l'origine de lésions endothéliales et cellulaires/tissulaires. La glycation des protéines au cours du diabète amplifie ces anomalies, stimulant la libération du fer couplé à la transferrine, augmentant de fait le stress oxydatif qui cause à son tour ces lésions (figure 22).

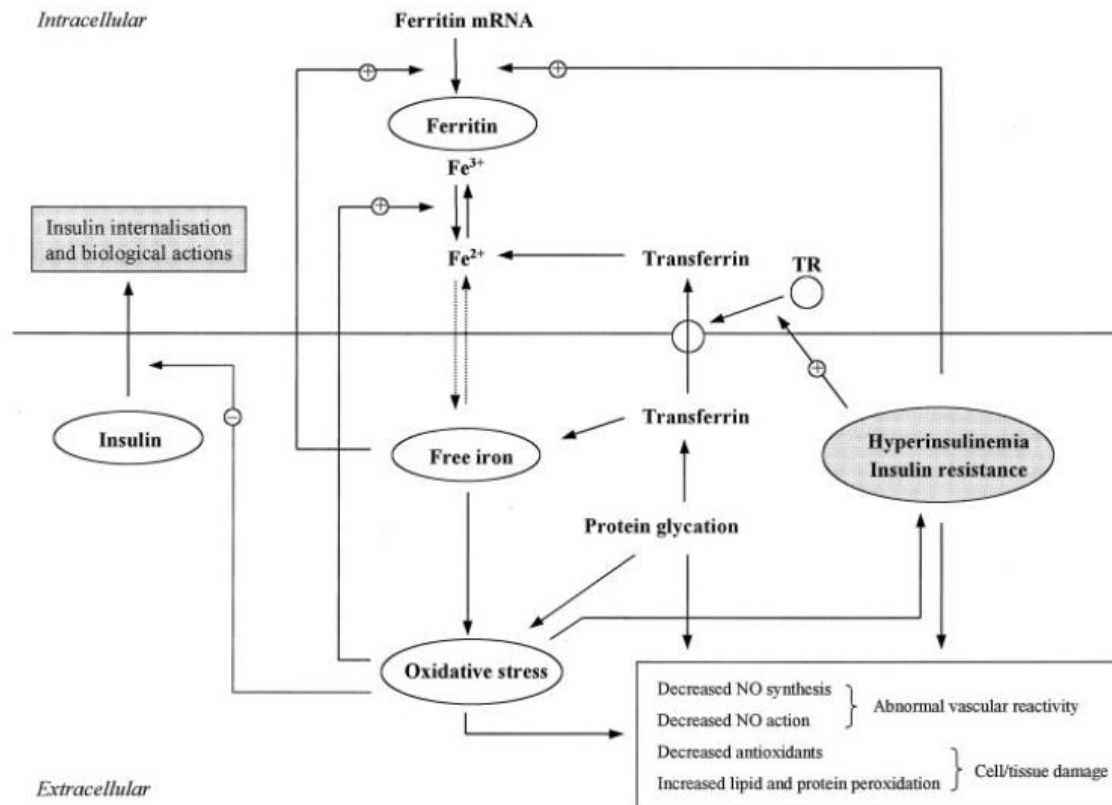


Figure 22 - Participation du métabolisme du fer dans les phénomènes d'insulinorésistance et de stress oxydatif. D'après Fernandez-Real et al, Diabetes 2002.

NO, nitric oxide; TR, transferrin receptor; (+), stimulation; (-), inhibition; dotted lines, possible trafficking or iron through the cell membrane

Fer et fonction bêta-pancréatique

L'importance du fer dans la physiologie de la cellule bêta-pancréatique a déjà été montré, que ce soit dans des modèles murins expérimentaux ou dans le cadre de l'hémochromatose héréditaire humaine. La réduction du pool de fer disponible, que ce soit en diminuant drastiquement la ration alimentaire, ou bien en administrant un chélateur du fer ralentit la perte de fonction bêta-pancréatique et l'apparition d'un diabète chez la souris. (Cooksey et al, 2010).

Sur des études in-vitro portant sur des îlots pancréatiques de rats exposés à diverses concentrations de glucose, on constate que l'expression de l'ARNm de la ferritine est quatre à huit fois plus importante dans le cadre d'exposition à des concentrations élevées de glucose. L'hypothèse avancée par les auteurs (MacDonald et al, 1994) est que la ferritine exerce des fonctions anti-oxydantes, protégeant les cellules bêta-pancréatiques des radicaux libres de l'oxygène produits lors du stress oxydatif, auquel elles sont

très sensibles. Ceci explique d'ailleurs pourquoi le fer pancréatique est principalement stocké au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans.

Chez les patients atteints de DT2 avec une hyperferritinémie, on observe une augmentation du taux basal et du taux après stimulation du c-peptide, en parallèle d'une augmentation de la masse des cellules bêta-pancréatiques. Ces taux sont diminués après phlébotomie, témoignant d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline (Fernandez-Real et al, 2002).

Les cellules bêta-pancréatiques sont particulièrement sensibles aux radicaux libres d'oxygène produits lors du stress oxydatif, directement liés à la surcharge en fer. Elles expriment beaucoup plus le transporteur internalisateur DMT1 (aussi nécessaire pour l'internalisation du zinc) que la ferroportine, protéine exportatrice du fer (Hudson et al, 2010). La surcharge martiale peut être la cause d'une perte de fonction beta-pancréatique, par diminution de facteurs de transcription nécessaires à leur différenciation, augmentation de leur apoptose, diminution de l'expression du gène de l'insuline (Simcox JA et al, 2013).

Enfin, l'équipe de Xuhua Mao (Endocrine connections, 2017) a montré que des concentrations élevées de glucose appliquées à des cellules MIN6 (lignées d'insulinome) ont diminué l'expression et la sécrétion d'hepcidine. Cette glucotoxicité s'exerce via l'inhibition de Pdx-1, un régulateur crucial de l'activité du promoteur de l'insuline (Robertson RP et al, 1992). L'hyperexpression d'hepcidine via un plasmide a permis de réduire partiellement cette glucotoxicité, suggérant une synergie d'action entre insuline et hepcidine.

Surcharge martiale et DT2

La surcharge en fer interfère avec le métabolisme glucidique : il a été constaté un hyperinsulinisme concomitant de la surcharge martiale, par diminution de la clairance de l'insuline et par un défaut de la voie de signalisation de son récepteur (Niedermaier C et al, 1984). L'insuline augmente l'expression de la ferroportine à la surface des cellules, en inhibant l'hepcidine (Davis RJ et al, 1986 ; Wang H et al, 2014), tendant ainsi à produire une surcharge martiale. On retrouve cette situation au cours de l'hépatosidérose dysmétabolique, associant surcharge martiale, insulino-résistance, obésité et hépatite chronique. L'augmentation des réserves martiales est associée au développement du DT2. En effet, plusieurs équipes comme celle de Simcox JA en 2013 (figure 23), et celle de Zhan Y en 2014, ont retrouvé une corrélation positive entre l'élévation des concentrations de ferritine et le risque de développer un DT2. En 2014, l'équipe de Moreno-Navarrete a montré une augmentation de l'expression de la ferritine et de la

ferroportine chez les sujets obèses insulinorésistants, s'accompagnant d'une baisse de l'expression de la transferrine, témoignant de fortes interactions entre insuline et homéostasie du fer.

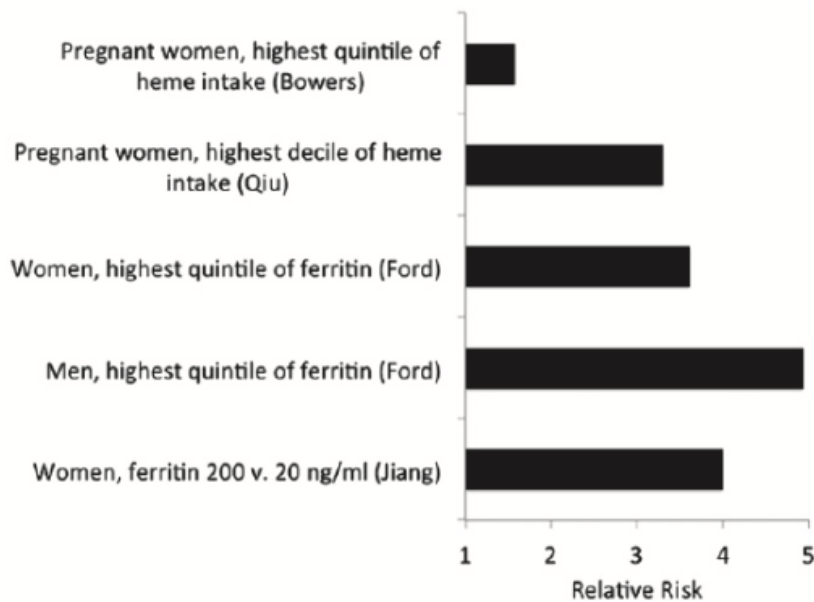


Figure 23 – Risque relatif de diabète selon la prise alimentaire ou la ferritinémie. D'après Simcox JA et al. 2013.

Dans la population générale, la ferritinémie est corrélée de manière positive à glycémie, et inversement vis à vis de la sensibilité à l'insuline, même en l'absence d'intolérance au glucose (Fernandes-Real JM et al, 2002). La surcharge martiale, fréquente dans le DT2, augmenterait le stress oxydant, exacerbant l'insulinorésistance (Andrews M et al, 2012). Avant eux, Facchini F a montré que chez ces sujets DT2, la réalisation de saignées améliore l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité, tendant à souligner le rôle de la surcharge martiale dans l'insulinorésistance. Dans un modèle expérimental murin, l'incidence du diabète à 120 jours de vie a été réduite de 78% à 22% (Yale et al, 1988).

Chez les patients atteints de DT2, on retrouve plutôt des concentrations plasmatiques d'hepcidine basses par rapport à des sujets contrôles de même poids (Aregbesola A et al, 2015), qui seraient liées à l'insulinorésistance (Le Guenno G et al, 2007), par augmentation de l'absorption intestinale de fer. Toutefois, nous ne connaissons pas à l'heure actuelle les mécanismes de cette inhibition de l'hepcidine. Il existe probablement un lien bidirectionnel entre surcharge martiale et insulinorésistance, cette accumulation de fer générant elle-même un stress oxydatif qui exacerbe à son tour l'insulinorésistance. Contre toute attente, le modèle murin de l'équipe de Lee SE et al (2015) a montré des concentrations d'hepcidine augmentées en situation d'insulinorésistance, où la néoglucogénèse est soutenue, allant à l'encontre de la plupart des travaux réalisés sur les modèles humains.

Fer et tissu adipeux

Le métabolisme du fer impacte directement le développement des adipocytes. Chez la souris, un régime riche en fer provoque une hyperplasie et une hypertrophie du tissu adipeux. On observe en parallèle une baisse de la concentration d'hepcidine. La chélation du fer provoque des effets similaires avec une inhibition de la croissance du tissu adipeux et une moindre sidérophagie, un moindre stress oxydatif, une réduction de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux, ainsi qu'une meilleure efficacité de l'insuline par augmentation de l'affinité de son récepteur (Dongiovanni P et al, 2013 ; Cooksey RC et al, 2010 ; Tajima S et al, 2012). L'adipocyte utilise le niveau de fer pour réguler l'adiponectine, la surcharge martiale diminuant sa concentration et par voie de conséquence l'insulinosensibilité (Simcox JA, 2013).

À propos de l'adiponectine (figure 24)

De façon générale, l'adiponectine exerce son rôle antidiabétique au niveau du foie et du muscle squelettique en augmentant leur sensibilité à l'insuline. Au niveau hépatique, elle contribue à diminuer la production de glucose et à réduire le contenu en triglycérides. Dans le muscle squelettique, l'adiponectine permet une augmentation de la captation du glucose et une augmentation de l'oxydation des acides gras. Elle empêche donc le développement d'une lipotoxicité. Les mécanismes moléculaires impliqués dans ces effets métaboliques sont peu connus, mais certaines études ont établi un lien avec l'AMPK (AMP-activated protein kinase), une enzyme clé dans la régulation du métabolisme des glucides et des lipides. Via l'activation de l'AMPK, l'adiponectine joue un rôle important dans la régulation de l'oxydation des acides gras. L'AMPK phosphoryle et inactive l'ACC (Acétyl-Coenzyme A Carboxylase), diminuant ainsi les concentrations du malonyl-CoA, dont la production nécessite la présence de l'enzyme ACC. Une diminution du malonyl-CoA engendre d'importantes répercussions sur l'oxydation des acides gras car il s'agit d'un inhibiteur de la CPT-1 (Carnitine palmitoyltransférase-1) qui contrôle l'entrée des acides gras dans la mitochondrie. Ainsi, la baisse d'activité de l'ACC entraîne une diminution des concentrations de malonyl-CoA, levant ainsi l'inhibition de la CPT-1 et permettant l'augmentation du pool d'acides gras pouvant être oxydés. De ce fait, une diminution des triglycérides musculaires et hépatiques peut contribuer à améliorer la transduction du signal de l'insuline. L'adiponectine augmente aussi la translocation des transporteurs GLUT4 du cytoplasme vers la membrane plasmique et facilite ainsi la captation périphérique de glucose.

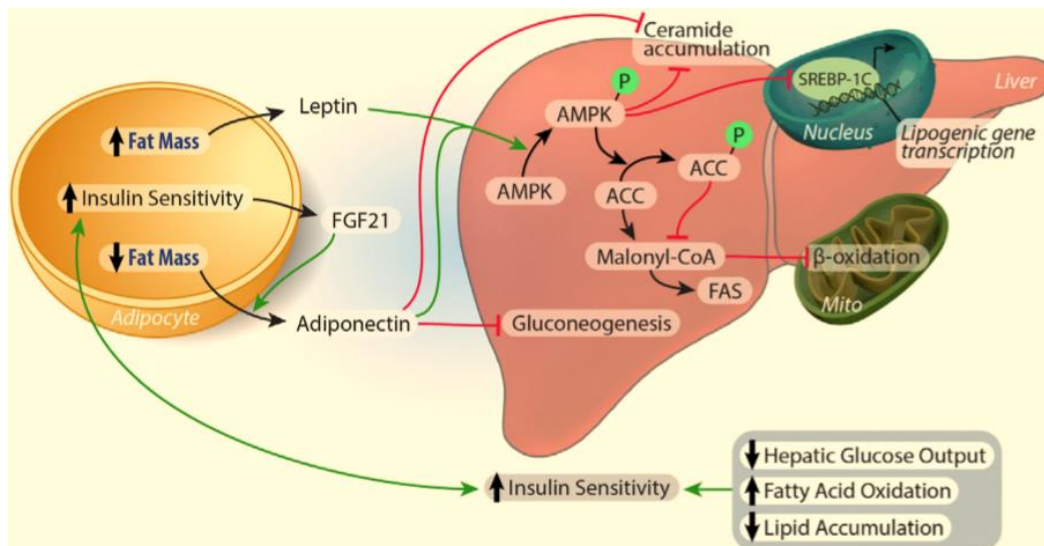


Figure 24 – Dialogue entre adipocyte et tissu hépatique : rôle dans l'homéostasie du glucose et du fer. D'après Jennifer H. Stern et al, 2016.

Dans l'obésité, la carence martiale est une situation fréquemment décrite (Hamza RT et al, 2013 ; Simcox JA et al, 2013), contrairement à ce qui a été décrit dans le DT2. Il s'agit vraisemblablement d'un trouble de la captation et du recyclage du fer, via l'augmentation de l'hepcidine. Les carences d'apport, ainsi que l'augmentation des besoins ferriques y participeraient également. Martinelli N et son équipe ont montré en 2012 que l'élévation des concentrations plasmatiques d'hepcidine était directement proportionnelle au nombre d'éléments constituant le syndrome métabolique. Les cytokines pro-inflammatoires produites par le tissu adipeux (IL6, TNF-alpha), qui est un milieu plutôt hypoxique, stimulent l'expression de l'hepcidine (Coimbra S et al, 2013). Par ailleurs, la sécrétion de leptine stimule également la production d'hepcidine, et ce via les mêmes voies de signalisation que l'inflammation, la voie STAT3.

La surcharge en fer favorise l'oxydation des lipides, en particulier des acides gras. Cette oxydation provoque l'augmentation de la production de radicaux libres, mais également une diminution de l'utilisation du glucose, notamment au niveau musculaire, favorisant de ce fait la néoglucogénèse hépatique, et donc l'insulinorésistance (Tuomainen TP et al, 1997).

Nombreux sont donc les liens qui unissent le métabolisme glucidique au métabolisme du fer. Nous avons vu que l'insuline influence le métabolisme du fer, via sa fonction anabolique de captation de divers nutriments (dont le fer), agissant en stimulant la captation du fer au niveau du tissu adipeux en redistribuant le récepteur de la transferrine à la surface des cellules, et en augmentant leur synthèse de ferritine (Davis RJ et al, 1986 ; Yokomori N et al, 1991). Cette régulation du fer par l'insuline semble fonctionner de pair avec ses effets sur le transport du glucose, comme en témoigne leur proximité géographique avec les

transporteurs membranaires de glucose et le récepteur de l'IGF-II au sein des membranes microsomiales des adipocytes (Tanner LI et al, 1989).

Le fer influence également le métabolisme du glucose (et réciproquement), réduisant en cas de surcharge martiale la clairance hépatique de l'insuline et son métabolisme, conduisant à l'hyperinsulinisme et à l'insulinorésistance hépatique (Dandona P et al, 1983).

Le stress oxydatif, quant à lui, influence aussi bien le métabolisme du fer que celui du glucose, en induisant une insulinorésistance (via la diminution de l'internalisation de l'insuline), et en augmentant la synthèse de ferritine. La glycation des protéines, dont la transferrine, renforce cette synthèse de ferritine car, en diminuant sa capacité à capter le fer ferreux, elle contribue à l'augmentation du pool libre de fer sérique, stimulant la synthèse de ferritine. La glycation de l'holotransferrine (transferrine ayant fixé deux atomes de fer) facilite quant à elle la production de radicaux libres de l'oxygène, qui amplifient les effets oxydatifs du fer (Fujimoto S et al, 1995). Enfin, il s'avère que les cytokines participent également au processus, en augmentant la quantité de récepteurs de la transferrine disponibles à la surface des cellules, favorisant de ce fait la saturation des tissus en fer, et leur résistance à l'insuline (Hirayama M et al, 1993 ; Fernandez-Real JM et al, 2001).

On peut donc envisager l'hypothèse suivante : étant donné que l'action physiologique de l'insuline provoque une augmentation du métabolisme des différents nutriments (y compris du fer), tout facteur à l'origine d'un hyperinsulinisme (augmentation du poids, vieillissement, infections intercurrentes répétées) amplifie ce processus. Ceci se traduit alors par une surcharge tissulaire en fer, à l'origine à long terme d'une insulinorésistance.

Chapitre IV - Bilan martial à la découverte du diabète : notre étude

Nous avons décidé de mener une étude préliminaire au CHU de Bois Guillaume, portant sur les anomalies du bilan martial à la découverte du diabète. Le but était de comparer ces anomalies entre type 1 et type 2, en excluant les autres types de diabète, afin de dégager une aide au diagnostic du type de diabète à la découverte.

Matériel et méthodes

L'étude a donc été menée au CHU de Bois Guillaume, sur tous les patients de plus de 16 ans, admis pour découverte de diabète, de 2012 à 2016. Deux groupes ont été constitués : DT1 et DT2. Le recueil des données a été rétrospectif. Le critère d'évaluation principal était la différence entre les paramètres du bilan martial à la découverte, paramètre par paramètre. Les critères d'évaluation secondaires étaient les paramètres clinico-biologiques corrélés aux différences du bilan martial entre type 1 et type 2.

Ont été exclus tous les sujets qui remplissaient au moins un des critères suivants :

- Bilan martial incomplet dans les 48h de l'entrée dans le service
- Antécédent de diabète connu, traité ou non
- Diabète atypique à tendance cétosique
- Diabètes secondaires, monogéniques, gestationnel
- Hémolyse
- Ethylisme chronique
- Insuffisance rénale chronique définie par une clairance de créatinine en MDRD inférieure à 60 ml/min
- Néoplasie solide ou hématologique
- Anémie

Les paramètres recueillis pour tous les sujets restants furent les suivants (tous dans les 48 premières heures d'hospitalisation) :

- Paramètres anthropométriques à l'entrée du sujet dans le service : âge, poids, taille, IMC, amaigrissement
- Paramètres biologiques (dans les 48 premières heures d'hospitalisation) :
 - Ferritinémie (électrochimiluminescence), fer sérique (colorimétrie), transferrine (immunoturbidimétrie), coefficient de saturation de la transferrine
 - Ionogramme sanguin (électrochimie)
 - Urée (technique enzymatique), créatininémie (colorimétrie), estimation du DFG par la méthode de MDRD
 - Hémoglobine glyquée (électrophorèse capillaire), glycémie à jeun (technique enzymatique)
 - Bilan hépatique avec ASAT, ALAT, GGT, PAL (technique standardisée IFCC), bilirubine totale (colorimétrie)
 - Numération formule sanguine (technologie SYSMEX XE5000 ou XT4000), protéine C réactive (immunoturbidimétrie)
 - Bilan lipidique avec cholestérol total, triglycérides, HDL (technique enzymatique), calcul du LDL par la formule de Friedewald
 - Albuminémie (turbidimétrie)
 - Anticorps anti-GAD65, anti-IA2 et anti-îlots de Langerhans

Concernant les analyses statistiques, la moyenne et la SEM ont été calculées pour chaque variable quantitative. En analyse univariée, le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les variables quantitatives et le test de Fisher, ainsi que le test du Khi-deux ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives, selon la taille des effectifs. L'analyse des corrélations entre les paramètres du bilan martial et les données clinico-biologiques a été effectuée avec le calcul du coefficient de corrélation de Pearson (r). Pour l'analyse multivariée, une régression logistique a été effectuée afin d'établir un modèle statistique prédictif du type de diabète. Un risque alpha de 5% maximum a été autorisé pour seuil de significativité ($p < 0,05$). Les courbes ROC, la création du modèle statistique à partir de la régression logistique ainsi que la réalisation des calculs statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels Microsoft Office Excel, XLStat et GraphPad Prism7.

Résultats

Caractéristiques de la population

Au total, 181 patients ont été inclus. Après application des critères d'exclusion, 141 dossiers ont été retenus. Le groupe T1 comportait 91 sujets, contre 50 dans le groupe T2. L'âge était significativement plus important dans le groupe T2 ($52,7 \pm 1,9$ ans versus $30,1 \pm 1,4$ ans ; $p < 0,0001$), les deux groupes comportaient plus d'hommes que de femmes (sex ratio 2.6 versus 1.7), toutefois dans des proportions non statistiquement significatives ($p = 0,269$). L'IMC était plus élevé dans le groupe T2 ($30,4 \pm 0,8$ kg/m² versus $22,2 \pm 0,4$ kg/m² ; $p < 0,0001$), ainsi que le périmètre abdominal ($107,9 \pm 6$ cm versus $84,8 \pm 1,9$ cm ; $p = 0,0004$). Le taux sanguin de triglycérides était également plus élevé dans le groupe DT2 ($1,76 \pm 0,13$ g/l versus $1,41 \pm 0,17$ g/l ; $p = 0,0002$).

Concernant le bilan martial, la transferrine était plus élevée dans le groupe T2 ($2,32 \pm 0,06$ µg/l versus $1,97 \pm 0,05$ µg/l ; $p < 0,0001$), ainsi que la ferritine (546 ± 70 g/l versus 264 ± 22 g/l avec $p = 0,0004$), le coefficient de saturation de la transferrine était, lui, plus élevé dans le groupe T1 (37 ± 2 % contre 27 ± 1 % ; $p = 0,003$). Tous les sujets analysés avaient une CRP négative à l'entrée en hospitalisation. Les caractéristiques de la population ont été résumées dans le tableau 1.

	Diabète de type 1	Diabète de type 2	p
	n = 91	n = 50	
Hommes	57	36	
Femmes	34	14	
Sex ratio	1,7	2,6	0,27
Age découverte (ans)	30 +/- 1,3	53 +/- 2	< 0,0001 ****
Fer sérique (µmol/l)	16,7 +/- 0,6	15,1 +/- 0,7	0,29
Ferritinémie (µg/l)	264 +/- 21	546 +/- 70	0,0004 ****
Transferrinémie (g/l)	1,98 +/- 0,05	2,32 +/- 0,06	< 0,0001 ****
CST (%)	37 +/- 2	27 +/- 1	0,003 ***
HDL (g/l)	0,46 +/- 0,02	0,41 +/- 0,02	0,05
LDL (g/l)	1,11 +/- 0,04	1,22 +/- 0,08	0,51
triglycérides (g/l)	1,41 +/- 0,15	1,76 +/- 0,13	0,0002 ****
IMC découverte (kg/m²)	22,18 +/- 0,42	30,42 +/- 0,84	< 0,0001 ****
Amaigrissement (%)	11 +/- 1,3	8,2 +/- 1,0	0,12
Périm abdo (cm)	84,8 +/- 1,2	107,9 +/- 2,7	0,0004 ****
HbA1c (%)	12,4 +/- 0,3	12,2 +/- 0,4	0,52
Albuminémie (g/l)	33,2 +/- 0,9	33,8 +/- 0,8	0,64
CRP (mg/l)	< 3	< 3	1

Tableau 1 – Caractéristiques de la population.

Fréquence et distribution des anomalies retrouvées

La première chose que l'on remarque est une prévalence très importante d'une anomalie du bilan martial (quelle qu'elle soit) à la découverte du diabète, quel que soit le type identifié. En effet, plus de 90% des sujets des deux groupes présentent une anomalie de leur bilan martial (figure 24). Cette proportion n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes.

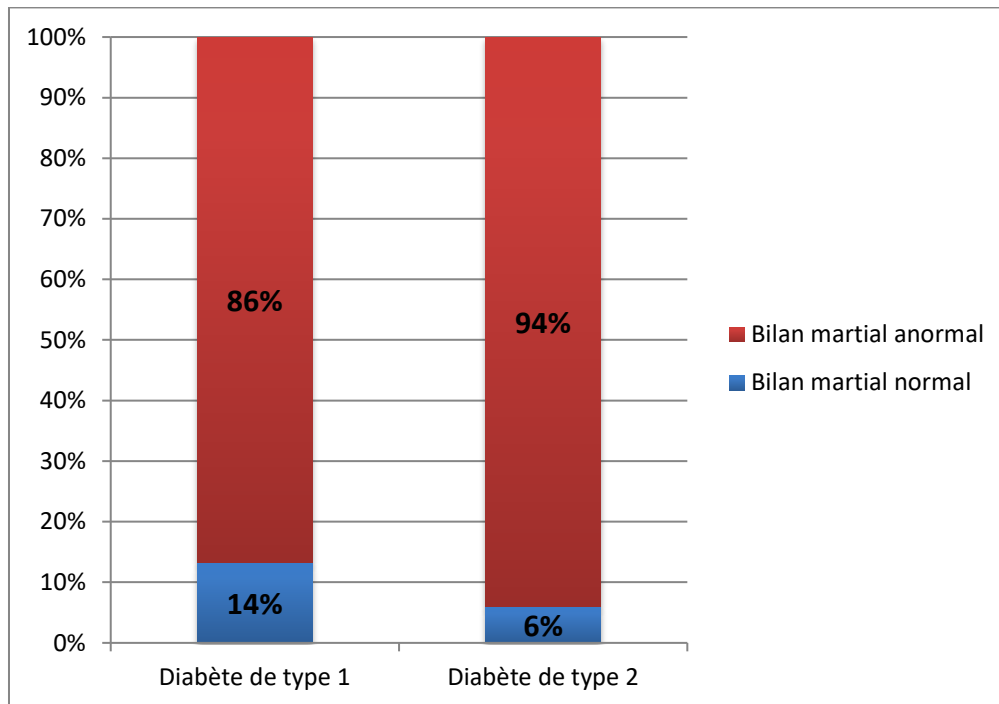


Figure 24 : Statut martial selon le type de diabète

Les principales anomalies statistiquement significatives en terme de fréquence sont une hyperferritinémie, retrouvée chez 64% des sujets du groupe DT2, contre 32% des sujets du groupe DT1 ($p = 0,007$) ; une hypotransferrinémie retrouvée chez 54% des sujets du groupe DT1, contre 20% des sujets du groupe DT2 ($p = 0,0002$) ; un coefficient de saturation de la transferrine augmenté pour 33% des sujets du groupe DT1, contre seulement 2% des sujets du groupe DT2 ($p = 4,80 \times 10^{-6}$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les deux groupes quant au taux de fer sanguin circulant (figures 25 à 28).

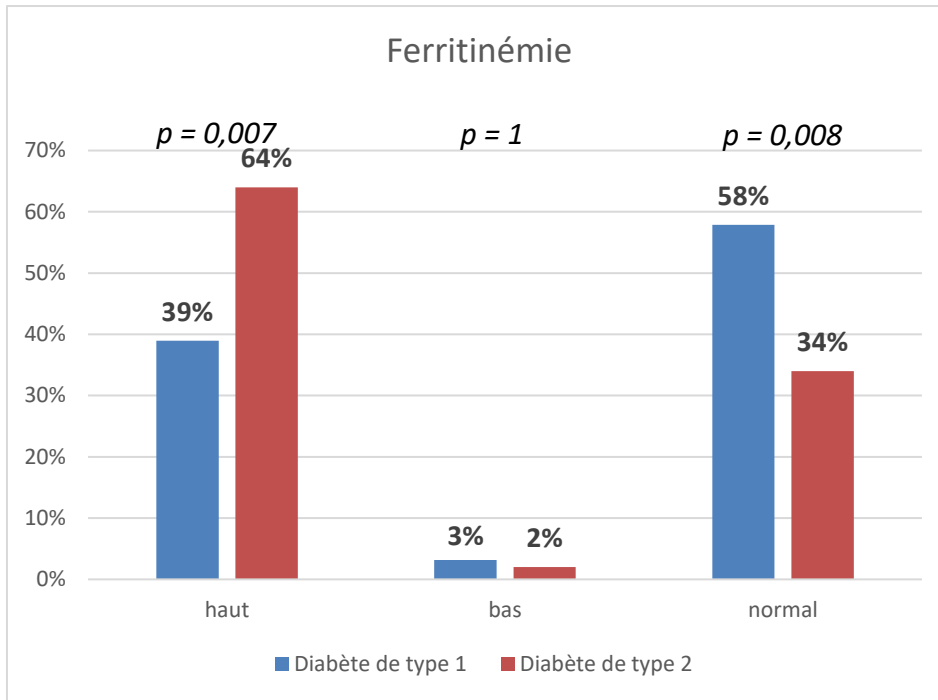


Figure 25 : Répartition des taux de ferritine dans les groupes DT1 et DT2

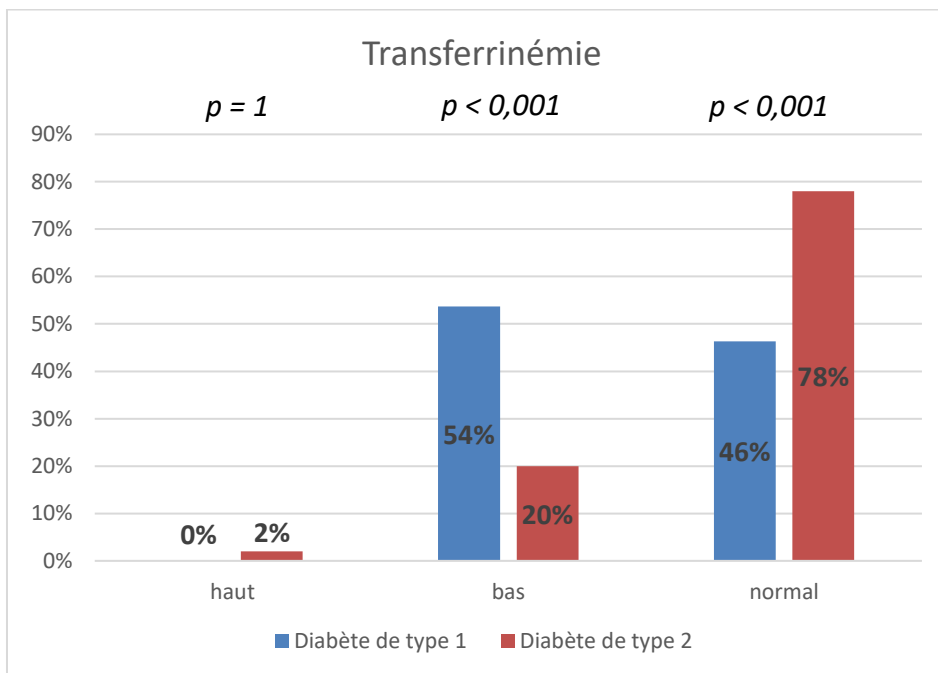


Figure 26 : Répartition des taux de transferrine dans les groupes DT1 et DT2

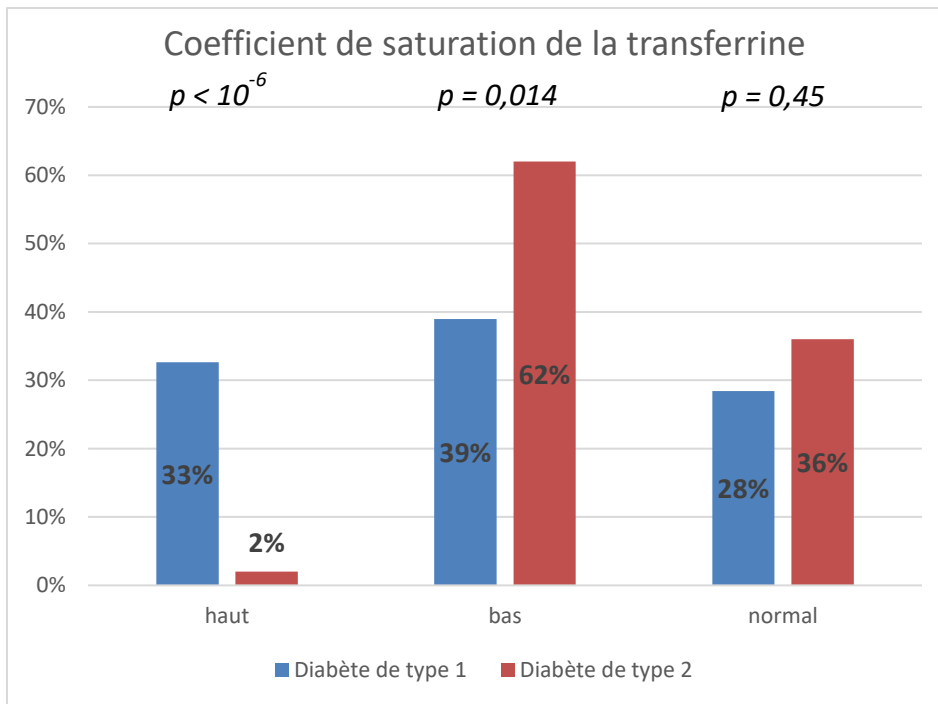


Figure 27 : Répartition des taux de CST dans les groupes DT1 et DT2

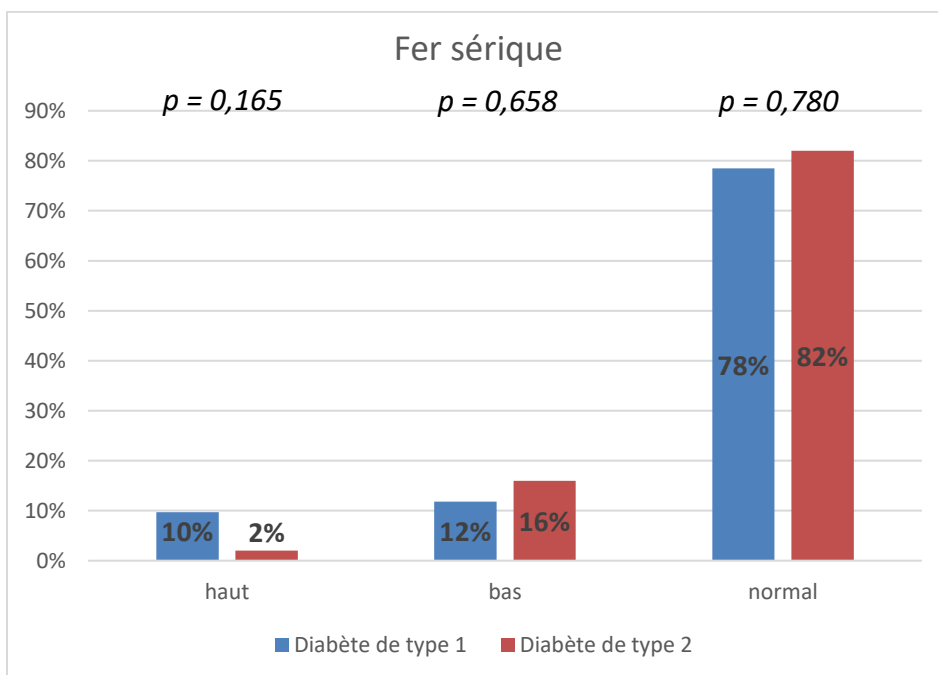


Figure 28 : Répartition des taux de fer sérique dans les groupes DT1 et DT2.

Lorsque l'on étudie les caractéristiques des sujets selon leur bilan martial (normal versus anormal), il s'avère que celles-ci diffèrent au niveau de leur bilan lipidique, et plus particulièrement sur le taux de HDL, qui est légèrement plus bas chez les patients ayant un bilan martial perturbé ($p = 0,04$). Trop peu de

données étaient disponibles pour comparer le périmètre abdominal moyen des 2 groupes et les paramètres anthropométriques ainsi que le taux d'HbA1c n'ont pas été discriminants (Tableau 2).

	Bilan martial normal (n=15)	Bilan martial anormal (n=126)	p
<i>Hommes</i>	5	84	
<i>Femmes</i>	5	34	
Sex ratio	1,0	2,5	0,17
<i>Diabète de type 1</i>	7	71	
<i>Diabète de type 2</i>	3	47	0,74
Age de découverte du diabète (ans)	33 +/- 3,1	40 +/- 2	0,20
Fer sérique (µmol/L)	18,8 +/- 0,6	16,2 +/- 0,6	5,4x10⁻³ **
Ferritinémie (µg/L)	149 +/- 30	409 +/- 35	9,6x10⁻⁷ ***
Transferrinémie (g/L)	2,33 +/- 0,09	2,03 +/- 0,04	0,06
CST (%)	32 +/- 1	35 +/- 2	0,20
HDL (g/l)	0,54 +/- 0,06	0,43 +/- 0,02	0,04 *
LDL (g/l)	1,25 +/- 0,12	1,17 +/- 0,04	0,61
triglycérides (g/l)	1,27 +/- 0,26	1,65 +/- 0,13	0,40
IMC découverte (kg/m ²)	24,11 +/- 1,93	25,64 +/- 0,58	0,46
Amaigrissement (%)	8,4 +/- 3,1	10,0 +/- 1,3	0,75
HbA1c (%)	11,07 +/- 0,82	12,50 +/- 0,22	0,07
Albuminémie (g/l)	36,3 +/- 0,8	33,2 +/- 0,5	0,20
CRP (mg/l)	< 3	< 3	1

Tableau 2 : Caractéristiques des patients selon leur statut martial

En analysant plus particulièrement les groupes DT1 et DT2, on remarque chez les sujets atteints de DT1 une hypoalbuminémie en cas d'anomalie du bilan martial de manière significative ($p < 0,001$). Chez les diabétiques de type 2, nous n'avons pas retrouvé d'anomalie statistiquement significative entre les deux groupes (Tableaux 3 et 4).

	Bilan martial normal (n=12)	Bilan martial anormal (n=79)	p
<i>Hommes</i>	3	50	
<i>Femmes</i>	4	21	
Sex ratio	0,8	2,4	0,20
Age de découverte du diabète (ans)	30 +/- 3,1	31 +/- 2	0,85
Fer sérique (µmol/l)	18,2 +/- 0,8	17,1 +/- 0,8	0,341
Ferritinémie (µg/l)	129 +/- 34	304 +/- 26	0,001 **
Transferrinémie (g/l)	2,26 +/- 0,12	1,85 +/- 0,05	0,01 *
CST (%)	32 +/- 1	40 +/- 2	0,002 **
HDL (g/l)	0,58 +/- 0,08	0,44 +/- 0,02	0,06
LDL (g/l)	1,06 +/- 0,04	1,16 +/- 0,04	0,11
triglycérides (g/l)	1,06 +/- 0,32	1,58 +/- 0,20	0,42
IMC découverte (kg/m ²)	21,46 +/- 1,87	22,47 +/- 0,49	0,55
Amaigrissement (%)	11,2 +/- 5,1	10,4 +/- 1,0	0,93
HbA1c (%)	11,01 +/- 1,14	12,64 +/- 0,24	0,05
Albuminémie (g/l)	36,6 +/- 0,1	32,4 +/- 0,6	<0,001 ***
CRP (mg/l)	< 3	< 3	1

Tableau 3 : Caractéristiques des sujets du groupe DT1.

	Bilan martial normal (n=3)	Bilan martial anormal (n=47)	p
<i>Hommes</i>	2	34	
<i>Femmes</i>	1	13	
Sex ratio	2,0	2,6	1
Age de découverte du diabète (ans)	40 +/- 6,6	54 +/- 2	0,08
Fer sérique (µmol/l)	20,1 +/- 0,9	14,7 +/- 0,8	0,082
Ferritinémie (µg/l)	197 +/- 57	568 +/- 73	0,207
Transferrinémie (g/l)	2,50 +/- 0,08	2,30 +/- 0,07	0,473
CST (%)	33 +/- 1	26 +/- 1	0,221
HDL (g/l)	0,45 +/- 0,02	0,41 +/- 0,02	0,63
LDL (g/l)	1,68 +/- 0,30	1,19 +/- 0,08	0,14
triglycérides (g/l)	1,76 +/- 0,31	1,76 +/- 0,14	0,99
IMC découverte (kg/m ²)	30,30 +/- 2,04	30,43 +/- 0,89	0,97
Amaigrissement (%)	3,0 +/- 1,8	8,4 +/- 0,9	0,15
HbA1c (%)	11,20 +/- 0,97	12,30 +/- 0,43	0,53
Albuminémie (g/l)	36,1 +/- 2,1	33,7 +/- 0,8	0,45
CRP (mg/l)	< 3	< 3	1

Tableau 4 : Caractéristiques des sujets du groupe DT2.

Analyse en sous-groupe, avec perturbations du bilan martial

En étudiant en particulier les patients qui présentent une anomalie du bilan martial, on met en évidence plusieurs différences statistiquement significatives. En effet, les sujets atteints de DT1 sont plus jeunes ($31 \pm 1,6$ ans versus 54 ± 2 ans ; $p < 0,001$). Le sex-ratio n'est pas différent de manière significative ($p = 0,98$). L'IMC à la découverte est plus élevé dans le groupe DT2 ($30,43 \pm 0,89$ kg/m² versus $22,47 \pm 0,49$ kg/m² ; $p < 0,001$). Aucune différence n'a été constatée en termes de bilan lipidique. (Tableau 5).

	Diabète de type 1 (n=79)	Diabète de type 2 (n=47)	p
<i>Hommes</i>	57	34	
<i>Femmes</i>	22	13	
Sex ratio	2,59	2,62	0,98
Age de découverte du diabète (ans)	31 +/- 1,6	54 +/- 2	<0,001 ***
Fer sérique (µmol/l)	17,1 +/- 0,8	14,7 +/- 0,8	0,05 *
Ferritinémie (µg/l)	304 +/- 26	568 +/- 73	1,5x10⁻⁴ ***
Transferrinémie (g/l)	1,85 +/- 0,05	2,30 +/- 0,07	2,1 x10⁻⁷ ***
CST (%)	40 +/- 2	26 +/- 1	8,6x10⁻⁷ ***
HDL (g/l)	0,44 +/- 0,02	0,41 +/- 0,02	0,33
LDL (g/l)	1,16 +/- 0,04	1,19 +/- 0,08	0,78
triglycérides (g/l)	1,58 +/- 0,20	1,76 +/- 0,14	0,51
IMC découverte (kg/m²)	22,47 +/- 0,49	30,43 +/- 0,89	<0,001 ***
Amaigrissement (%)	9,8 +/- 1,3	8,2 +/- 0,9	0,06
HbA1c (%)	12,64 +/- 0,24	12,30 +/- 0,43	0,45
Albuminémie (g/l)	32,4 +/- 0,6	33,7 +/- 0,8	0,31
CRP (mg/l)	< 3	< 3	1

Tableau 5 : Caractéristiques des sujets au sein du groupe « bilan martial anormal »

Construction du modèle statistique et des courbes ROC

À partir des constatations faites en analyse univariée, les différents paramètres dont la significativité était inférieure à 20% ont été introduits dans l'analyse multivariée, pour obtenir un modèle statistique de prédiction du type de diabète à sa découverte en milieu hospitalier. Après régression logistique et analyse des coefficients, il s'avère que l'âge (OR = 1,120 ; IC95% = [1,062 – 1,182]), l'IMC (OR = 1,278 ; IC95% = [1,068-1,530]), la ferritine (OR = 1,003 ; IC95% = [1,0002 – 1,0062]) et la transferrine (OR = 19,851 ; IC95% = [2,298-171,444]) sont les variables les plus discriminantes pour différencier le type de diabète à sa découverte en milieu hospitalier (Tableaux 6 et 7, figure 29).

Source	Odds Ratio	Borne inf. (95%)	Borne sup. (95%)
Age	1,12	1,06	1,18
Ferritinémie	1,00	1,00	1,01
Transferrine	19,85	2,30	171,44
CST	0,97	0,90	1,06
Triglycérides	1,40	0,68	2,90
Amaigrissement	0,08	0,00	6208,20
Périm. Abdo	1,03	0,96	1,11
IMC	1,28	1,07	1,53

Tableau 6 – Résultat de la régression logistique entre les groupes DT1 et DT2 (analyse multivariée).

Source	Valeur	Erreur standard	Khi ² de Wald	Pr > Khi ²	Wald Borne inf. (95%)	Wald Borne sup. (95%)
Age	1,060	0,255	17,340	< 0,0001	0,561	1,559
ferritinémie	0,639	0,301	4,517	0,034	0,050	1,229
transferrine	0,794	0,292	7,379	0,007	0,221	1,368
CST	-0,236	0,376	0,392	0,531	-0,973	0,502
Triglycérides	0,247	0,272	0,824	0,364	-0,286	0,780
Amaigrissement	-0,090	0,201	0,199	0,656	-0,484	0,304
Périm. Abdo	0,301	0,349	0,747	0,387	-0,382	0,985
IMC	0,844	0,316	7,151	0,007	0,225	1,462

Tableau 7 – Coefficients normalisés après régression logistique en fonction du type de diabète.

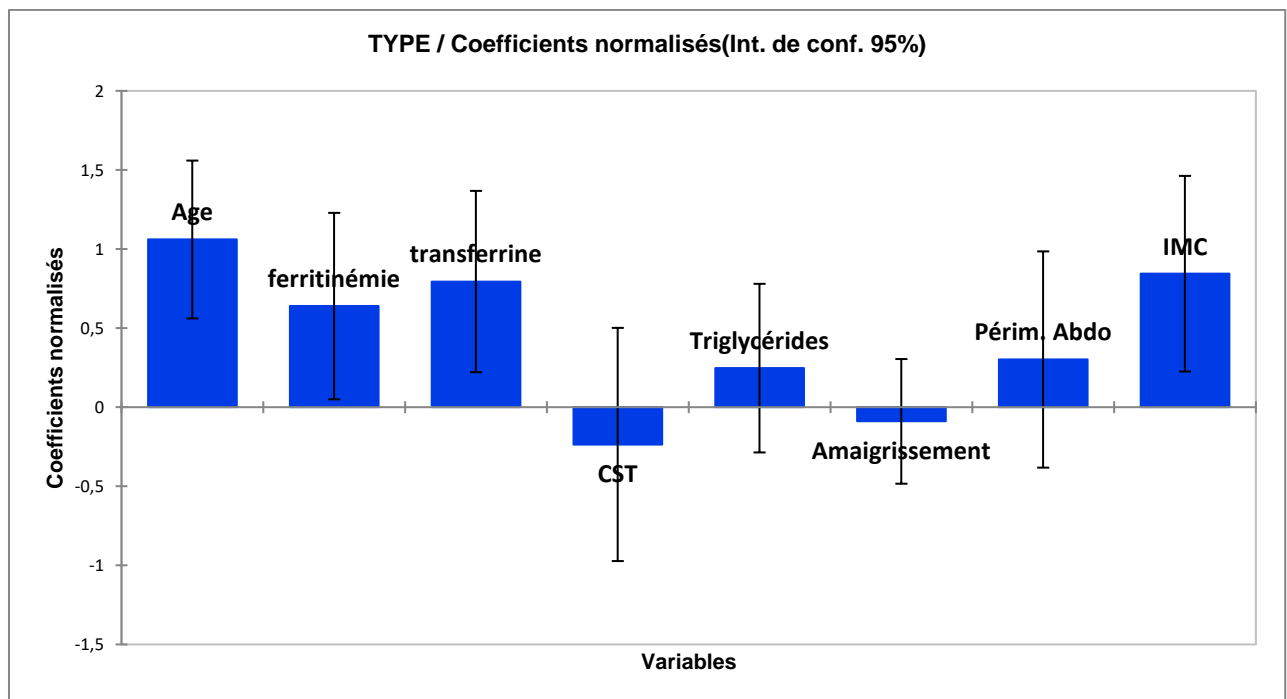


Figure 29 – Coefficients d'influence des variables sur le type de diabète après régression logistique

Pour évaluer la pertinence de chaque variable associée significativement au type de diabète, on évalue leur performance en tant que test diagnostique. Pour l'âge, le seuil critique est à 35 ans. La sensibilité est de 78% et la spécificité est de 96%. AUC = 0,895 (IC95% = [0,843 – 0,947] ; $p < 0,0001$). Le seuil pour l'IMC est fixé à 26 kg/m². La sensibilité est de 87,9% et la spécificité est de 80%. AUC = 0,886 (IC95% = [0,330 – 0,443] ; $p < 0,0001$). Les courbes ROC sont représentées en figure 30.

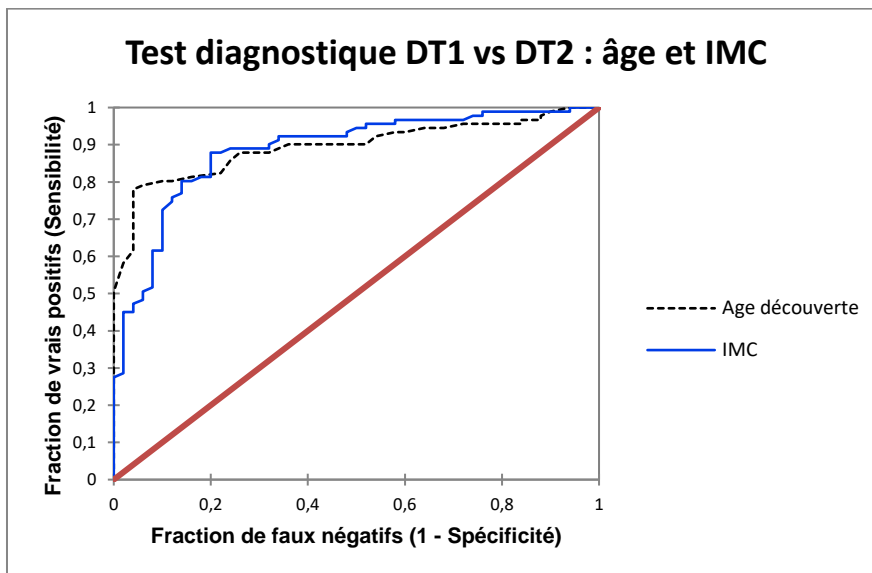


Figure 30 : Courbes ROC pour test diagnostique DT1 vs DT2 pour l'âge et l'IMC.

Pour les deux paramètres suivants (ferritine et transferrine), une analyse a été faite pour chacun des genres, car celui-ci détermine la normalité du paramètre biologique. Chez les sujets féminins, le seuil de ferritine est fixé à 174 µg/l. La sensibilité est de 85,3% et la spécificité est de 57,1%. AUC = 0,691 (IC95% = [0,008 – 0,374] ; $p = 0,04$). L'utilisation de la transferrine n'est pas statistiquement pertinente et la courbe ROC croise la courbe neutre (AUC = 0,606 ; IC95% = [-0,060 – 0,272] ; $p = 0,21$). Chez les sujets masculins, le seuil de ferritine est fixé à 473 µg/l. La sensibilité est de 75,4% et la spécificité est de 52,8%. AUC = 0,658 (IC95% = [0,037 – 0,278] ; $p = 0,01$). Le seuil de transferrine est fixé à 2,12 g/l. La sensibilité est de 82,5% et la spécificité est de 72,2%. AUC = 0,798 (IC95% = [0,201 – 0,394] ; $p < 0,0001$). Les courbes ROC sont représentées en figures 31 et 32.

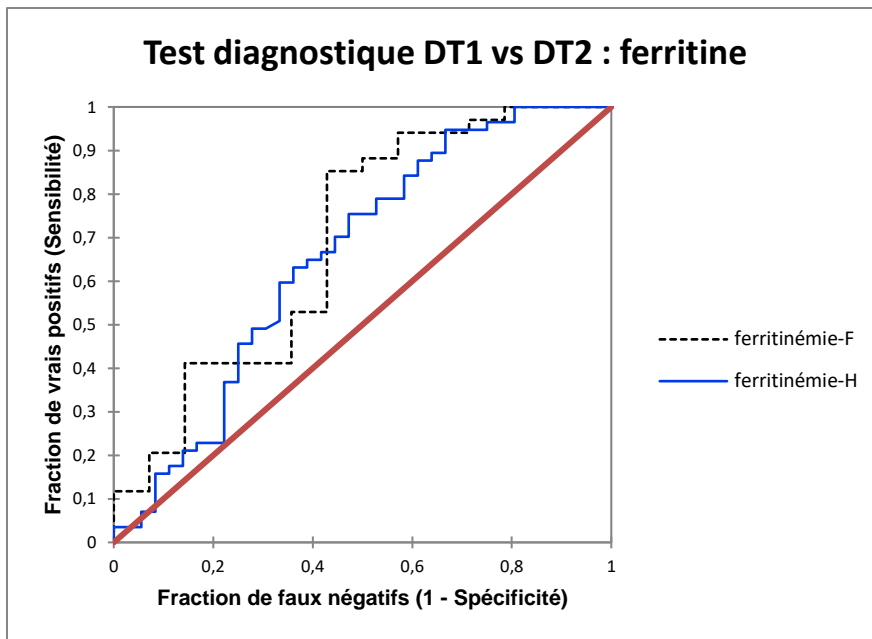


Figure 31 : Courbes ROC pour test diagnostique DT1 vs DT2 pour la ferritine.

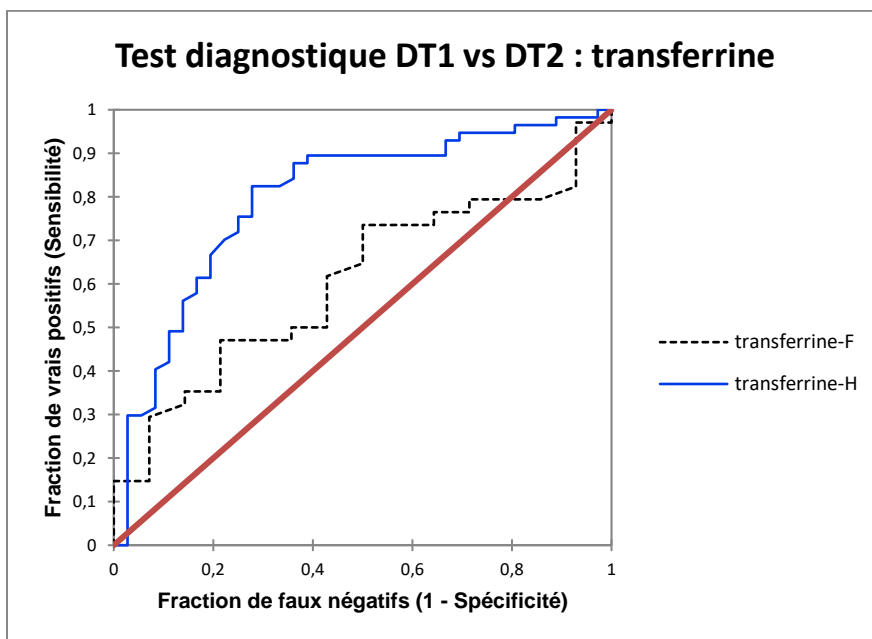


Figure 32 : Courbes ROC pour test diagnostique DT1 vs DT2 pour la transferrine.

Ce marqueur n'est pas utilisable chez les femmes, seul, car la courbe ROC croise la courbe neutre, où sensibilité et spécificité sont de 50% chacune.

Modèle statistique final

Après une nouvelle régression logistique, cette fois-ci sur les quatre paramètres significatifs (âge, IMC, ferritine, transferrine), on obtient l'équation mathématique suivante :

$$TYPE = \left\{ 1 + e^{\frac{(-(-21,7228045887906 + (0,115093053361564 \times Age) + (3,44818269835502 \times 10^{-3} \times ferritine) + (3,37015411867641 \times transferrine) + (0,292590059539426 \times IMC))}{}} \right\}^{-1}$$

Si TYPE est inférieur ou égal à 0,354609929078014 ; le sujet est classé comme étant atteint de DT1 par le modèle. Si TYPE est supérieur strictement à cette valeur, il est alors classé comme étant atteint de DT2.

Après évaluation comme test diagnostique et analyse de la courbe ROC, la sensibilité est de 90% et la spécificité est de 95,6%. AUC = 0,973. L'exactitude de la prédiction du type de diabète par le modèle est de 93,62% (Figure 33).

Tableau de classification pour l'échantillon d'apprentissage (Variable TYPE) :

de \ Vers	DT1	DT2	Total	% correct
DT1	87	4	91	95,60%
DT2	5	45	50	90,00%
Total	92	49	141	93,62%

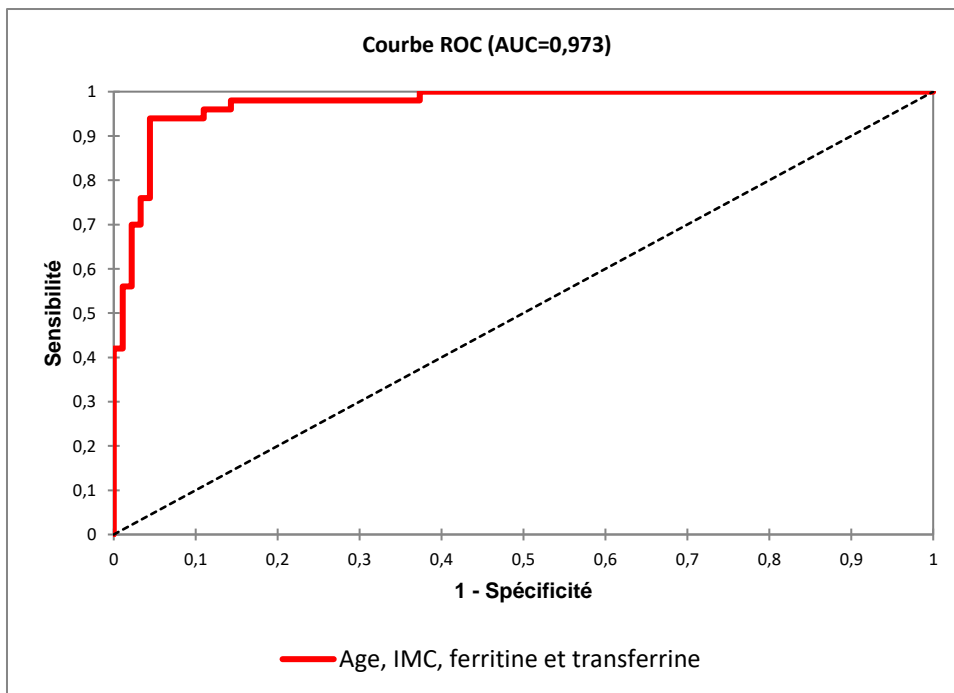


Figure 33 : Evaluation du modèle final.

Corrélations avec la transferrine (Tableau 8)

Dans le groupe DT1, la transferrine était corrélée inversement au fer sérique, à la ferritinémie, au CST, ainsi qu'à l'hémoglobine glyquée. Dans le groupe DT2, la transferrine est corrélée négativement à la ferritinémie, à l'amaigrissement, et au taux d'hémoglobine glyquée. Elle est corrélée positivement à l'albuminémie.

Transferrine (DT1)	r	p	Transferrine (DT2)	r	p
Age découverte	-0,136	0,19	Age découverte	-0,122	0,41
Fer sérique	-0,247	0,02	Fer sérique	0,198	0,17
ferritinémie	-0,323	0,002	ferritinémie	-0,464	7,1x10⁻⁴
CST	-0,625	<0,0001	CST	-0,272	0,06
HDL	0,134	0,22	HDL	0,202	0,16
LDL	0,144	0,19	LDL	0,092	0,53
Triglycérides	-0,176	0,11	Triglycérides	-0,090	0,54
Amaigrissement (%)	-0,081	0,46	Amaigrissement (%)	-0,382	0,02
Périm. Abdo	0,159	0,34	Périm. Abdo	0,041	0,91
IMC	0,036	0,73	IMC	-0,024	0,87
Albumine	0,312	0,06	Albumine	0,500	2,4x10⁻⁴
HbA1C	-0,252	0,02	HbA1c	-0,372	0,009

Tableau 8 : Corrélations avec la transferrine.

Corrélations avec la ferritine (Tableau 9)

Dans le groupe DT1, la ferritine est corrélée positivement au taux de triglycérides. Elle est corrélée négativement avec la transferrine, et le taux de HDL. Dans le groupe DT2, la ferritine est corrélée positivement au CST. Elle est corrélée négativement à la transferrine.

Ferritine (DT1)	r	p	Ferritine (DT2)	r	p
Age découverte	0,1134	0,27	Age découverte	0,251	0,08
Fer sérique	-0,055	0,61	Fer sérique	0,107	0,46
transferrine	-0,323	1,6x10⁻³	transferrine	-0,464	7x10⁻⁴
CST	0,089	0,40	CST	0,305	0,03
HDL	-0,266	0,01	HDL	-0,023	0,87
LDL	0,024	0,83	LDL	0,016	0,91
Triglycérides	0,241	0,02	Triglycérides	0,136	0,35
Amaigrissement (%)	0,181	0,09	Amaigrissement (%)	0,209	0,20
Périm. Abdo	-0,009	0,96	Périm. Abdo	-0,193	0,59
IMC	0,168	0,10	IMC	-0,086	0,56
Albumine	0,118	0,49	Albumine	-0,222	0,12
HbA1c	0,060	0,57	HbA1c	-0,036	0,81

Tableau 9 : Corrélations avec la ferritine

Discussion

Les anomalies du bilan martial à la découverte du diabète sont peu décrites dans la littérature, plus particulièrement pour le DT1, et le rôle de l'insuline semble crucial pour les expliquer. En situation d'hyperglycémie aiguë, 90% des sujets de notre étude ont une perturbation de leur bilan martial, illustrant le lien étroit entre métabolisme du fer et du glucose. Les sujets DT1 ont en effet une transferrine plus basse que les sujets DT2, ainsi qu'un coefficient de saturation de la transferrine plus élevé. Les sujets DT2 ont quant à eux une ferritine plus élevée que les sujets DT1.

Hypotransferrinémie et DT1

Dans notre étude, le fait d'avoir une transferrine abaissée est significativement associé au DT1. Une étude de 1991 (O'Donnell MJ et al) a déjà constaté une excrétion urinaire accrue de transferrine chez les patients atteints de DT1. Selon les auteurs, cette excrétion est fortement associée à la présence d'une microalbuminurie.

La transferrine est également un marqueur nutritionnel, au même titre que l'albumine. Plusieurs études ont déjà mis en évidence l'influence négative de la dénutrition protéino-énergétique sur la synthèse hépatique de transferrine (De Jong et al. 1988 ; Moullac et al. 1992 ; Morlese et al. 1997). Il s'agit d'un bon marqueur du statut nutritionnel protéique (Reeds and Laditan 1976 ; Shetty et al. 1979). Dans notre cohorte, aucune association significative n'a été retrouvée avec l'albumine, ni avec la perte de poids chez les sujets DT1. Par ailleurs, bien qu'ayant un bilan martial perturbé, l'albumine des patients atteints de DT1 avec un bilan martial perturbé était significativement plus basse que les sujets DT1 avec un bilan martial normal, mais n'étaient pas dénutris (Tableau 3). Par contre, nous avons retrouvé une association entre transferrine, perte de poids et albumine dans le groupe DT2. Même si l'IMC était plus important dans le groupe DT2, avec la présence de plusieurs sujets obèses, donc à risque de dénutrition, l'albumine n'était pourtant pas significativement différente entre sujets DT1 et DT2. De plus, la perte de poids a tendance à être plus importante chez les sujets atteints de DT1. Toutefois, cette association avec l'albumine reste soumise à discussion, car seuls 38% des données concernant ce paramètre biologique ont pu être recueillies chez les sujets DT1, pouvant créer un biais de recueil.

Dans les deux groupes, on remarque que la transferrine est corrélée de manière négative à l'HbA1c. Les sujets ayant une hypotransferrinémie avaient une HbA1c plus élevée que les sujets ayant une transferrinémie normale, suggérant que la profondeur de l'hypotransferrinémie serait le reflet de la profondeur du déséquilibre glycémique et potentiellement de l'insulinopénie.

La transferrine est régulée en partie par l'état des réserves de fer de l'organisme. Dans notre cohorte, les sujets DT1 ont une transferrine sérique plus basse, témoignant ainsi d'une surcharge martiale. Le coefficient de saturation de la transferrine est quant à lui augmenté. Ces deux éléments seraient en faveur d'une diminution de l'hepcidine plasmatique, bien que nous n'ayons pas pu en apporter la preuve dans cette étude. Une des hypothèses posées était que la diminution de l'hepcidine, principale hormone régulatrice de l'homéostasie du fer, provoquée par une insulinopénie, entraînait ainsi un relargage du fer intracellulaire, saturant la transferrine circulante et créant ainsi une surcharge martiale relative. L'insuline a d'ailleurs été identifiée comme étant stimulatrice de la captation du fer circulant, en augmentant l'expression du récepteur de la transferrine (Biswas et al, 2013). Sa carence, comme constatée dans le DT1, favoriserait ainsi les anomalies constatées du bilan martial.

Insulinopénie et métabolisme du fer

Que ce soit chez les diabétiques de type 1 ou de type 2, plusieurs études tendent à démontrer l'influence de l'insuline sur la concentration d'hepcidine plasmatique. Chez l'animal, l'équipe de Wang, à partir d'un modèle murin chez des rats rendus insulinopéniques par la streptozotocine (STZ), a montré une augmentation de la ferritine, ainsi qu'une diminution de l'hepcidine et de STAT3 hépatiques chez les rats STZ versus rats contrôles (non traités). L'administration d'insuline aux rats STZ a permis de corriger ces anomalies. Chez l'humain, l'équipe de Vela (2016), n'a pas montré de différence significative des concentrations plasmatiques d'hepcidine chez des patients DT2 insulinotraités versus sujets sains, suggérant une correction de la concentration d'hepcidine plasmatique, qui devrait être abaissée à cause de l'insulinopénie, par l'insulinothérapie. Cet état d'insulinopénie pourrait être assimilé à une hémochromatose fonctionnelle, dont les anomalies constatées du bilan martial sont le reflet, et l'administration d'insuline corrigerait cet effet.

Nous avons confirmé dans cette étude que la ferritinémie est significativement plus élevée chez les DT2 que chez les DT1, ce qui correspond aux données de la littérature, et va dans le sens d'une surcharge martiale, fréquente chez les DT2. Le coefficient de saturation de la transferrine est lui plus élevé dans le groupe DT1, ce qui témoigne d'un recyclage actif du fer pour son utilisation dans les tissus cibles. Ceci pourrait être attribué à une faible concentration d'hepcidine, diminuant la dégradation de la ferroportine, et permettrait également d'augmenter l'absorption intestinale de fer. La transferrine est diminuée, son expression étant réprimée par la surcharge martiale relative consécutive à la baisse de l'hepcidine dans le DT1.

Apport du bilan martial dans la classification du diabète

Le bilan martial apporte une réelle plus-value en ce qui concerne le classement du diabète à sa découverte en milieu hospitalier. En effet, les résultats de la recherche d'auto-immunité pancréatique n'étant pas disponibles immédiatement, la classification repose en partie sur des données subjectives, sur le sens clinique du praticien. Les paramètres biologiques, objectifs et reproductibles, viennent étayer la conviction clinique du praticien et arrivent dans un second temps. Bien qu'étant un argument chronologique de l'équilibre glycémique, l'hémoglobine glyquée ne représente pas un outil fiable, puisque nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant ce paramètre.

En n'utilisant que l'âge et l'IMC à la découverte du diabète, deux paramètres reconnus par les études ENTRED comme étant significativement différents entre les sujets DT1 et DT2, la classification des sujets s'avère exacte à 87%, ce qui est meilleur que l'utilisation seule du bilan martial (75% de sujets correctement classés). Par contre, l'association des deux éléments (anthropométrie et bilan martial) permet une amélioration significative de la performance diagnostique. En effet, on note un gain de presque 9% de sensibilité, 5% de spécificité et 7% de VPP, pour arriver à une performance diagnostique d'environ 94%, contre 87% en utilisant uniquement l'anthropométrie (Figure 34).

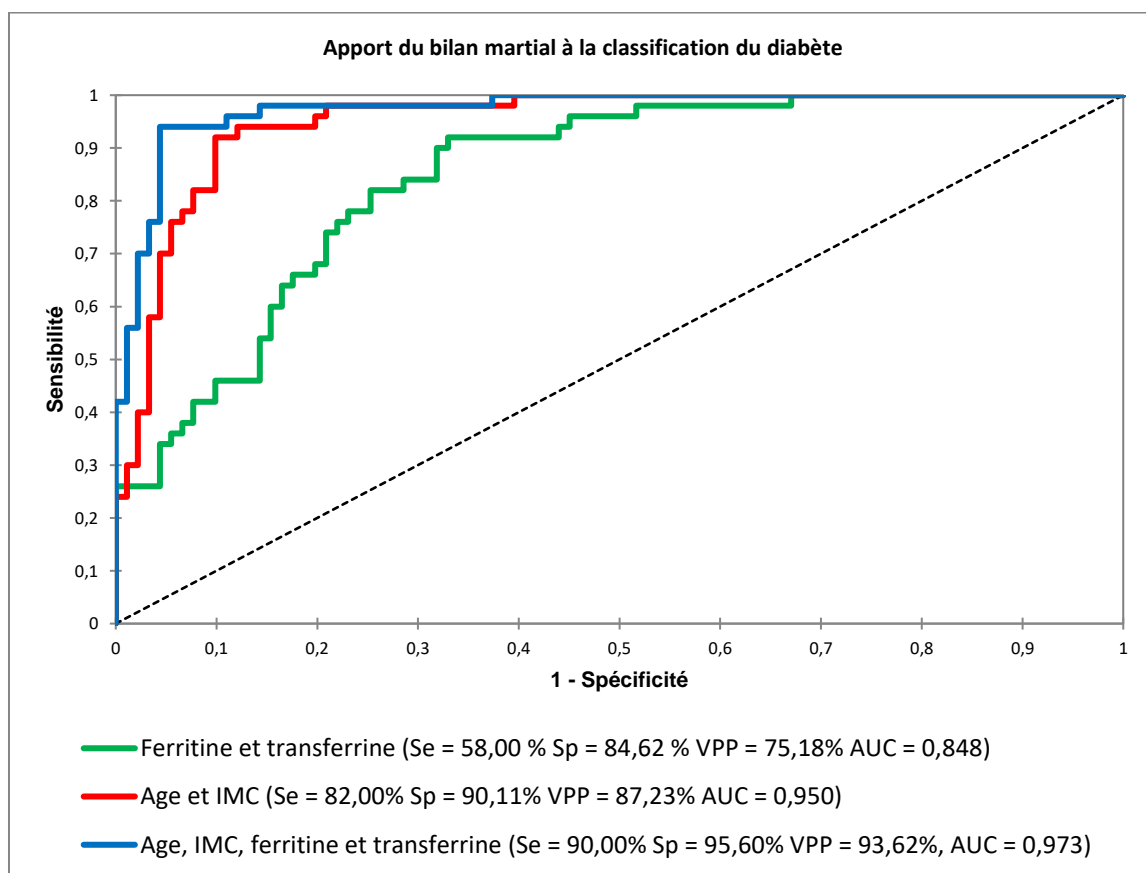


Figure 34 – Apport du bilan martial dans la performance diagnostique du type de diabète

La connaissance du statut martial d'un individu repose sur la réalisation d'un prélèvement sanguin veineux, qui est aisément réalisable, reproductible, fiable, et peu coûteux. La juste classification du diabète à sa découverte, et plus particulièrement le dépistage fiable des situations d'insulinopénie permet de mettre en place une stratégie de prise en charge mieux ciblée, voire plus agressive, ce qui est associé à un meilleur pronostic chez les patients diabétiques, notamment de type 1 (DCCT/EDIC Study Research Group, 2005).

Points positifs et limitants de l'étude

Il s'agit de la première étude humaine proposant une méthode de classification du diabète à sa découverte, en utilisant les paramètres du bilan martial. Monocentrique et rétrospective, menée sur un nombre de sujets important, elle est centrée sur l'étude du bilan martial à la découverte du diabète et démontre son apport dans sa classification. Les caractéristiques des sujets sont conformes à celles retrouvées dans les différentes études de la littérature, et à l'expérience courante de pratique clinique. Même si elle réaffirme l'existence de liens étroits entre métabolisme du fer, glucidique et lipidique, cette étude ne démontre pas de lien cause-effet entre eux. Elle n'évalue notamment pas les concentrations plasmatiques d'hepcidine chez ces patients. Nous pensons actuellement que ces liens sont probablement bidirectionnels.

Quelques biais sont néanmoins inhérents à la structure même de cette étude. En effet, le recueil des données, rétrospectif, expose au biais de sélection par éviction des sujets dont le bilan martial n'est pas complet. Par ailleurs, certains paramètres souffrent d'un défaut de représentativité, de par la difficulté de leur recueil, en particulier le périmètre abdominal et l'albuminémie. On retrouve également une différence d'âge et de sexe entre les deux groupes, mais qui était attendue dans ce cas puisque les âges moyens de découverte diffèrent entre DT1 et DT2 (étude ENTRED).

Chapitre V – Conclusion et perspectives

Un nouvel élément de prise en charge aigue

À travers les différents travaux autour du métabolisme du fer chez le sujet diabétique, nous prenons conscience des liens particulièrement étroits entre le métabolisme du fer et du glucose, mais aussi des lipides. Tantôt évoqué comme une hémochromatose fonctionnelle, tantôt comme une résultante de l'insulinorésistance, l'insulinopénie apparaît comme un élément incontournable dans l'évolution d'un diabète. Qu'elle soit inaugurale, comme dans le DT1, ou plus tardive comme dans le DT2, c'est elle qui semble le plus rattachée à la mise en évidence d'anomalies du bilan martial. L'apport de ces données du bilan martial permet d'améliorer significativement la prédiction du type de diabète au moment de sa découverte, et donc, le choix du traitement le mieux adapté à ces patients.

Perspectives d'étude future

L'utilisation de ce modèle en pratique courante, de manière prospective, pourrait venir confirmer les découvertes effectuées sur le modèle murin de correction des anomalies martiales avec l'insulinothérapie. Pour confirmer notre hypothèse d'une surcharge martiale induite par l'insulinopénie, l'étude des concentrations d'hepcidine plasmatique, ainsi que les différents paramètres du bilan martial, l'insuline, le c-peptide, avant et au cours du traitement par insuline, ainsi que la recherche de corrélations entre ces paramètres, devrait s'avérer être une piste intéressante et nécessiterait une analyse multicentrique afin d'en renforcer la puissance statistique.

Bibliographie

1. Afonso, G., & Mallone, R.. Infectious triggers in type 1 diabetes: is there a case for epitope mimicry? *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(s3), 82-88. <https://doi.org/10.1111/dom.12166>
2. American Diabetes Association. (2014). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, 37(Supplement_1), S81-S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
3. Anderson, G. J., Frazer, D. M., & McLaren, G. D. (2009). Iron absorption and metabolism: Current Opinion in *Gastroenterology*, 25(2), 129-135. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32831ef1f7>
4. Andrews, M., & Arredondo, M. (2012). Hepatic and adipocyte cells respond differentially to iron overload, hypoxic and inflammatory challenge. *BioMetals*, 25(4), 749-759. <https://doi.org/10.1007/s10534-012-9543-9>
5. Aregbesola, A. (2015). Serum hepcidin concentrations and type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 6(7), 978. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.978>
6. Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911), 69-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
7. Bekri, S., Gual, P., Anty, R., Luciani, N., Dahman, M., Ramesh, B., Le Marchand-Brustel, Y. (2006). Increased Adipose Tissue Expression of Hecpidin in Severe Obesity Is Independent From Diabetes and NASH. *Gastroenterology*, 131(3), 788-796. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.07.007>
8. Biswas, S., Tapryal, N., Mukherjee, R., Kumar, R., & Mukhopadhyay, C. K. (2013). Insulin promotes iron uptake in human hepatic cell by regulating transferrin receptor-1 transcription mediated by hypoxia inducible factor-1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1832(2), 293-301. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.11.003>
9. Bogardus, C., Lillioja, S., Howard, B. V., Reaven, G., & Mott, D. (1984). Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in nondiabetic and noninsulin-dependent diabetic subjects. *Journal of Clinical Investigation*, 74(4), 1238-1246. <https://doi.org/10.1172/JC1111533>
10. Breuer, W., Shvartsman, M., & Cabantchik, Z. I. (2008). Intracellular labile iron. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 40(3), 350-354. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.03.010>
11. Burant, C. F., & American Diabetes Association (Éd.). (2004a). *Medical management of type 2 diabetes* (5th ed). Alexandria, Va: American Diabetes Association.
12. Burant, C. F., & American Diabetes Association (Éd.). (2004b). *Medical management of type 2 diabetes* (5th ed). Alexandria, Va: American Diabetes Association.
13. Campbell, P. J., Mandarino, L. J., & Gerich, J. E. (1988). Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 37(1), 15-21. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(88\)90023-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(88)90023-6)
14. Cassat, J. E., & Skaar, E. P. (2013). Iron in Infection and Immunity. *Cell host & microbe*, 13(5), 509-519. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.04.010>
15. Cavallo-Perin, P., Pacini, G., Cerutti, F., Bessone, A., Condo, C., Sacchetti, L., Pagano, G. (1995). Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous β -thalassemia. *Metabolism*, 44(3), 281-286. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(95\)90155-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(95)90155-8)
16. Cersosimo, E., Triplitt, C., Mandarino, L. J., & DeFronzo, R. A. (2000). Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In L. J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan, K. R. Feingold, A. Grossman, J. M. Hershman, ... A. Vinik (Éd.), *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Consulté à l'adresse <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
17. Coimbra, S., Catarino, C., & Santos-Silva, A. (2013). The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity: Adipocyte role in iron metabolism. *Obesity Reviews*, 14(10), 771-779. <https://doi.org/10.1111/obr.12057>

18. Cooksey, R. C., Jones, D., Gabrielsen, S., Huang, J., Simcox, J. A., Luo, B., McClain, D. A. (2010). Dietary iron restriction or iron chelation protects from diabetes and loss of β -cell function in the obese (ob/ob lep $-/-$) mouse. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 298(6), E1236 E1243. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00022.2010>
19. Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J., Hamman, R. F. (2014). Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009. *JAMA*, 311(17), 1778. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3201>
20. Dandona, P., Hussain, M. A. M., Varghese, Z., Politis, D., Flynn, D. M., & Hoffbrand, A. V. (1983). Insulin Resistance and Iron Overload. *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine*, 20(2), 77 79. <https://doi.org/10.1177/000456328302000203>
21. Davis, R. J., Corvera, S., & Czech, M. P. (1986). Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution of intracellular transferrin receptors to the plasma membrane. *The Journal of Biological Chemistry*, 261(19), 8708 8711.
22. De Jong, F. A., Howlett, G. J., & Schreiber, G. (1988). Messenger RNA levels of plasma proteins following fasting. *British Journal of Nutrition*, 59(01), 81. <https://doi.org/10.1079/BJN19880012>
23. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Hendler, R., Felig, P., & Wahren, J. (1983). Regulation of Splanchnic and Peripheral Glucose Uptake by Insulin and Hyperglycemia in Man. *Diabetes*, 32(1), 35 45. <https://doi.org/10.2337/diab.32.1.35>
24. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Hendler, R., Wahren, J., & Felig, P. (1978). Influence of hyperinsulinemia, hyperglycemia, and the route of glucose administration on splanchnic glucose exchange. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75(10), 5173 5177.
25. DeFronzo, R. A., Gunnarsson, R., Björkman, O., Olsson, M., & Wahren, J. (1985). Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 76(1), 149 155. <https://doi.org/10.1172/JCI111938>
26. Dmochowski, K. (1993). Factors determining glucose tolerance in patients with thalassemia major. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77(2), 478 483. <https://doi.org/10.1210/jc.77.2.478>
27. Donath, M. Y., Hess, C., & Palmer, E. (2014). What is the role of autoimmunity in type 1 diabetes? A clinical perspective. *Diabetologia*, 57(4), 653 655. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3153-0>
28. Dongiovanni, P., Ruscica, M., Rametta, R., Recalcati, S., Steffani, L., Gatti, S., Valenti, L. (2013). Dietary Iron Overload Induces Visceral Adipose Tissue Insulin Resistance. *The American Journal of Pathology*, 182(6), 2254 2263. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.02.019>
29. Eisenbarth, G. S. (2007). Update in Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(7), 2403 2407. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0339>
30. Fernández-Real, J. M., McClain, D., & Manco, M. (2015). Mechanisms Linking Glucose Homeostasis and Iron Metabolism Toward the Onset and Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 38(11), 2169 2176. <https://doi.org/10.2337/dc14-3082>
31. Fernandez-Real, J. M., Penarroja, G., Castro, A., Garcia-Bragado, F., Hernandez-Aguado, I., & Ricart, W. (2002). Blood Letting in High-Ferritin Type 2 Diabetes : Effects on Insulin Sensitivity and -Cell Function. *Diabetes*, 51(4), 1000 1004. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1000>
32. Fernandez-Real, J.-M., Ricart-Engel, W., Arroyo, E., Balanca, R., Casamiñana-Abella, R., Cabrero, D., Soler, J. (1998). Serum Ferritin as a Component of the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*, 21(1), 62 68. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.1.62>
33. Fernandez-Real, J.-M., Vayreda, M., Richart, C., Gutierrez, C., Broch, M., Vendrell, J., & Ricart, W. (2001). Circulating Interleukin 6 Levels, Blood Pressure, and Insulin Sensitivity in Apparently Healthy Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3), 1154 1159. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7305>

34. Féry, F. (1994). Role of hepatic glucose production and glucose uptake in the pathogenesis of fasting hyperglycemia in type 2 diabetes: normalization of glucose kinetics by short-term fasting. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 78(3), 536-542. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.3.8126123>
35. Firth, R., Bell, P., & Rizza, R. (1987). Insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus: The relationship between hepatic and extrahepatic insulin resistance and obesity. *Metabolism*, 36(11), 1091-1095. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(87\)90031-X](https://doi.org/10.1016/0026-0495(87)90031-X)
36. Fujimoto, S., Kawakami, N., & Ohara, A. (1995). Nonenzymatic Glycation of Transferrin: Decrease of Iron-Binding Capacity and Increase of Oxygen Radical Production. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 18(3), 396-400. <https://doi.org/10.1248/bpb.18.396>
37. Gale, E. A. M. (2005). Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on. *Diabetologia*, 48(8), 1435-1438. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1833-0>
38. Gillum, R. F. (2001). Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(5), 639-645. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801561>
39. Gregg, B. E., Moore, P. C., Demozay, D., Hall, B. A., Li, M., Husain, A., Rhodes, C. J. (2012). Formation of a Human β -Cell Population within Pancreatic Islets Is Set Early in Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), 3197-3206. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1206>
40. Hamza, R. T., Hamed, A. I., & Kharshoum, R. R. (2013). Iron Homeostasis and Serum Hepcidin-25 Levels in Obese Children and Adolescents: Relation to Body Mass Index. *Hormone Research in Paediatrics*, 80(1), 11-17. <https://doi.org/10.1159/000351941>
41. Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., Galy, B., & Camaschella, C. (2010). Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell*, 142(1), 24-38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028>
42. Hirayama, M., Kohgo, Y., Kondo, H., Shintani, N., Fujikawa, K., Sasaki, K., Nhtsu, Y. (1993). Regulation of iron metabolism in HepG2 cells: A possible role for cytokines in the hepatic deposition of iron. *Hepatology*, 18(4), 874-880. <https://doi.org/10.1002/hep.1840180420>
43. Hudson, D. M., Curtis, S. B., Smith, V. C., Griffiths, T. A. M., Wong, A. Y. K., Scudamore, C. H., MacGillivray, R. T. A. (2010). Human hephaestin expression is not limited to enterocytes of the gastrointestinal tract but is also found in the antrum, the enteric nervous system, and pancreatic β -cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 298(3), G425-G432. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00453.2009>
44. Jeng, C.-Y., Sheu, W. H.-H., Fuh, M. M.-T., Chen, Y.-D. I., & Reaven, G. M. (1994). Relationship Between Hepatic Glucose Production and Fasting Plasma Glucose Concentration in Patients With NIDDM. *Diabetes*, 43(12), 1440-1444. <https://doi.org/10.2337/diab.43.12.1440>
45. Kahn, H. S., Morgan, T. M., Case, L. D., Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Lawrence, J. M. for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. (2009). Association of Type 1 Diabetes With Month of Birth Among U.S. Youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 32(11), 2010-2015. <https://doi.org/10.2337/dc09-0891>
46. Keenan, H. A., Sun, J. K., Levine, J., Doria, A., Aiello, L. P., Eisenbarth, G., King, G. L. (2010). Residual Insulin Production and Pancreatic β -Cell Turnover After 50 Years of Diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*, 59(11), 2846-2853. <https://doi.org/10.2337/db10-0676>
47. Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., Robbins, S. L., Cotran, R. S., & MD Consult LLC. (2005). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders. Consulté à l'adresse <http://home.mdconsult.com/das/book/41697506-2/view/1249>
48. Lawen, A., & Lane, D. J. R. (2013). Mammalian Iron Homeostasis in Health and Disease: Uptake, Storage, Transport, and Molecular Mechanisms of Action. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(18), 2473-2507. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4271>

49. Le Guenno, G., Chanséaume, E., Ruivard, M., Morio, B., & Mazur, A. (2007). Study of iron metabolism disturbances in an animal model of insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77(3), 363-370. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.02.004>
50. le Moullac, B., Gouache, P., & Bleiberg-Daniel, F. (1992). Regulation of Hepatic Transferrin Messenger RNA Levels during Moderate Protein and Food Restriction in Rats. *The Journal of Nutrition*, 122(4), 864-870. <https://doi.org/10.1093/jn/122.4.864>
51. Lee, S.-E., Hwang, S.-L., Jang, W.-G., Chang, H. W., & Kim, Y. D. (2015). B-cell translocation gene 2 promotes hepatic hepcidin production via induction of Yin Yang 1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 460(4), 996-1001. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.03.140>
52. Ludvik, B., Nolan, J. J., Roberts, A., Baloga, J., Joyce, M., Bell, J. M., & Olefsky, J. M. (1997). Evidence for decreased splanchnic glucose uptake after oral glucose administration in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 100(9), 2354-2361. <https://doi.org/10.1172/JCI119775>
53. MacDonald, M. J., Cook, J. D., Epstein, M. L., & Flowers, C. H. (1994). Large amount of (apo)ferritin in the pancreatic insulin cell and its stimulation by glucose. *The FASEB Journal*, 8(10), 777-781. <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.10.8050678>
54. Macfarlane, W. M., Frayling, T. M., Ellard, S., Evans, J. C., Allen, L. I. S., Bulman, M. P., Hattersley, A. T. (1999). Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 104(9), R33-R39. <https://doi.org/10.1172/JCI7449>
55. Mao, X., Chen, H., Tang, J., Wang, L., & Shu, T. (2017). Hepcidin links gluco-toxicity to pancreatic beta cell dysfunction by inhibiting Pdx-1 expression. *Endocrine Connections*, 6(3), 121-128. <https://doi.org/10.1530/EC-16-0115>
56. Marshall, S., Bacote, V., & Traxinger, R. R. (1991). Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *The Journal of Biological Chemistry*, 266(8), 4706-4712.
57. Martinelli, N., Traglia, M., Campostrini, N., Biino, G., Corbella, M., Sala, C., Girelli, D. (2012). Increased serum hepcidin levels in subjects with the metabolic syndrome: a population study. *PloS One*, 7(10), e48250. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048250>
58. Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11), e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
59. Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Nelson, D. E., Engelgau, M. M., Vinicor, F., & Marks, J. S. (2000). Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care*, 23(9), 1278-1283. <https://doi.org/10.2337/diabetes.23.9.1278>
60. Moltchanova, E. V., Schreier, N., Lammi, N., & Karvonen, M. (2009). Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabetic Medicine*, 26(7), 673-678. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02743.x>
61. Moreno-Navarrete, J. M., Novelle, M. G., Catalán, V., Ortega, F., Moreno, M., Gomez-Ambrosi, J., Fernández-Real, J. M. (2014). Insulin Resistance Modulates Iron-Related Proteins in Adipose Tissue. *Diabetes Care*, 37(4), 1092-1100. <https://doi.org/10.2337/dc13-1602>
62. Morlese, J. F., Forrester, T., Del Rosario, M., Frazer, M., & Jahoor, F. (1997). Transferrin Kinetics Are Altered in Children with Severe Protein-Energy Malnutrition. *The Journal of Nutrition*, 127(8), 1469-1474. <https://doi.org/10.1093/jn/127.8.1469>
63. Nathan, D. M., & for the DCCT/EDIC Research Group. (2014). The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*, 37(1), 9-16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
64. Nauck, M., Stöckmann, F., Ebert, R., & Creutzfeldt, W. (1986). Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 29(1), 46-52.

65. Niederau, C., Berger, M., Stremmel, W., Starke, A., Strohmeyer, G., Ebert, R., Creutzfeldt, W. (1984). Hyperinsulinaemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation? *Diabetologia*, 26(6), 441-444.
66. O'Donnell, M. J., Martin, P., Florkowski, C. M., Toop, M. J., Chapman, C., Holder, R., & Barnett, A. H. (1991). Urinary Transferrin Excretion in Type 1 (Insulin-dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*, 8(7), 657-661. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1991.tb01673.x>
67. Omar S, Feki M, Kaabachi N. (2013). Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements. *Annales de Biologie Clinique*. 2006;64(6):523-534.
68. Orban, E., Schwab, S., Thorand, B., & Huth, C. (2014). Association of iron indices and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 30(5), 372-394. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2506>
69. Organisation Mondiale de la Santé. (2016). Rapport mondial sur le diabète. ISBN : 9789242565256
70. Östman, J., Lönnberg, G., Arnqvist, H. J., Blohmé, G., Bolinder, J., Schnell, A. E., Nyström, L. (2008). Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002. *Journal of Internal Medicine*, 263(4), 386-394. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01896.x>
71. Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2006). Etiology of Insulin Resistance. *The American Journal of Medicine*, 119(5), S10-S16. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.01.009>
72. Poli, M., Lusciati, S., Gandini, V., Maccarinelli, F., Finazzi, D., Silvestri, L., Arosio, P. (2010). Transferrin receptor 2 and HFE regulate furin expression via mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/Erk) signaling. Implications for transferrin-dependent hepcidin regulation. *Haematologica*, 95(11), 1832-1840. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.027003>
73. Randow, F., MacMicking, J. D., & James, L. C. (2013). Cellular Self-Defense: How Cell-Autonomous Immunity Protects Against Pathogens. *Science*, 340(6133), 701-706. <https://doi.org/10.1126/science.1233028>
74. Reeds, P. J., & Laditan, A. A. (1976). Serum albumin and transferrin protein-energy malnutrition. Their use in the assessment of marginal undernutrition and the prognosis of severe undernutrition. *The British Journal of Nutrition*, 36(2), 255-263.
75. Rishi, G., Wallace, D. F., & Subramaniam, V. N. (2015). Hepcidin: regulation of the master iron regulator. *Bioscience Reports*, 35(3), 1-12. <https://doi.org/10.1042/BSR20150014>
76. Robertson, R. P., Harmon, J., Tran, P. O. T., & Poitout, V. (2004). -Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 53(Supplement 1), S119-S124. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.S119>
77. Robertson, R. P., Zhang, H. J., Pyzdrowski, K. L., & Walseth, T. F. (1992). Preservation of insulin mRNA levels and insulin secretion in HIT cells by avoidance of chronic exposure to high glucose concentrations. *Journal of Clinical Investigation*, 90(2), 320-325. <https://doi.org/10.1172/JC1115865>
78. Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
79. Shetty, P. S., Watrasiewicz, K. E., Jung, R. T., & James, W. P. (1979). Rapid-turnover transport proteins: an index of subclinical protein-energy malnutrition. *Lancet (London, England)*, 2(8136), 230-232.
80. Simcox, J. A., & McClain, D. A. (2013). Iron and Diabetes Risk. *Cell Metabolism*, 17(3), 329-341. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.007>
81. Spampinato, D., Giaccari, A., Trischitta, V., Costanzo, B. V., Morviducci, L., Buongiorno, A., Frittitta, L. (2003). Rats that are made insulin resistant by glucosamine treatment have impaired skeletal muscle insulin receptor phosphorylation. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 52(9), 1092-1095.
82. Stern, J. H., Rutkowski, J. M., & Scherer, P. E. (2016). Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metabolism*, 23(5), 770-784. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.011>

83. Tajima, S., Ikeda, Y., Sawada, K., Yamano, N., Horinouchi, Y., Kihira, Y., Tamaki, T. (2012). Iron reduction by deferoxamine leads to amelioration of adiposity via the regulation of oxidative stress and inflammation in obese and type 2 diabetes KKAY mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 302(1), E77 E86. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00033.2011>
84. Tanner, L. I. (1989). Localization of transferrin receptors and insulin-like growth factor II receptors in vesicles from 3T3-L1 adipocytes that contain intracellular glucose transporters. *The Journal of Cell Biology*, 108(4), 1537 1545. <https://doi.org/10.1083/jcb.108.4.1537>
85. Thompson, J. W., & Bruick, R. K. (2012). Protein degradation and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1823(9), 1484 1490. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.02.003>
86. Tuomainen, T.-P., Nyyssönen, K., Salonen, R., Tervahauta, A., Korpela, H., Lakka, T., Salonen, J. T. (1997). Body Iron Stores Are Associated With Serum Insulin and Blood Glucose Concentrations: Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care*, 20(3), 426 428. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.3.426>
87. Unger, R. H. (1995). Lipotoxicity in the Pathogenesis of Obesity-Dependent NIDDM: Genetic and Clinical Implications. *Diabetes*, 44(8), 863 870. <https://doi.org/10.2337/diab.44.8.863>
88. Usher-Smith, J. A., Thompson, M. J., Sharp, S. J., & Walter, F. M. (2011). Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*, 343(jul07 1), d4092 d4092. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4092>
89. Utriainen, T., Takala, T., Luotolahti, M., Rönnemaa, T., Laine, H., Ruotsalainen, U., Yki-Järvinen, H. (1998). Insulin resistance characterizes glucose uptake in skeletal muscle but not in the heart in NIDDM. *Diabetologia*, 41(5), 555 559. <https://doi.org/10.1007/s001250050946>
90. Veerababu, G., Tang, J., Hoffman, R. T., Daniels, M. C., Hebert, L. F., Crook, E. D., McClain, D. A. (2000). Overexpression of glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase in the liver of transgenic mice results in enhanced glycogen storage, hyperlipidemia, obesity, and impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 49(12), 2070 2078. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2070>
91. Vela, D., Leshoski, J., Gjorgjevska, E. S., Hadzi-Petrushev, N., Jakupaj, M., Sopi, R. B., & Mladenov, M. (2017). The Role of Insulin Therapy in Correcting Hepcidin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Oman Medical Journal*, 32(3), 195 200. <https://doi.org/10.5001/omj.2017.37>
92. Wang, H., Li, H., Jiang, X., Shi, W., Shen, Z., & Li, M. (2014). Hepcidin Is Directly Regulated by Insulin and Plays an Important Role in Iron Overload in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Diabetes*, 63(5), 1506 1518. <https://doi.org/10.2337/db13-1195>
93. Wang, J., Miao, D., Babu, S., Yu, J., Barker, J., Klingensmith, G., Yu, L. (2007). Prevalence of Autoantibody-Negative Diabetes Is Not Rare at All Ages and Increases with Older Age and Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(1), 88 92. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1494>
94. Wolfsdorf, J., Craig, M. E., Daneman, D., Dunger, D., Edge, J., Lee, W., Hanas, R. (2009). Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 10, 118 133. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00569.x>
95. Yale, J.-F., Grose, M., Seemayer, T. A., & Marliss, E. B. (1988). Diabetes Prevention in BB Rats by Frequent Blood Withdrawal Started at a Young Age. *Diabetes*, 37(3), 327 333. <https://doi.org/10.2337/diab.37.3.327>
96. Yokomori, N., Iwasa, Y., Aida, K., Inoue, M., Tawata, M., & Onaya, T. (1991). Transcriptional Regulation of Ferritin Messenger Ribonucleic Acid Levels by Insulin in Cultured Rat Glioma Cells. *Endocrinology*, 128(3), 1474 1480. <https://doi.org/10.1210/endo-128-3-1474>
97. Zhan, Y., Tang, Z., & Yu, J. (2014). Serum ferritin, diabetes, diabetes control, and insulin resistance. *Acta Diabetologica*, 51(6), 991 998. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0656-1>
98. Zhao, N., Zhang, A.-S., & Enns, C. A. (2013). Iron regulation by hepcidin. *Journal of Clinical Investigation*, 123(6), 2337 2343. <https://doi.org/10.1172/JCI67225>

ARE YOU AT RISK FOR TYPE 2 DIABETES?



Diabetes Risk Test

- 1 How old are you?**
 Less than 40 years (0 points)
 40—49 years (1 point)
 50—59 years (2 points)
 60 years or older (3 points)
- 2 Are you a man or a woman?**
 Man (1 point) Woman (0 points)
- 3 If you are a woman, have you ever been diagnosed with gestational diabetes?**
 Yes (1 point) No (0 points)
- 4 Do you have a mother, father, sister, or brother with diabetes?**
 Yes (1 point) No (0 points)
- 5 Have you ever been diagnosed with high blood pressure?**
 Yes (1 point) No (0 points)
- 6 Are you physically active?**
 Yes (0 points) No (1 point)
- 7 What is your weight status?
 (see chart at right)**

Write your score in the box.

↓

Height	Weight (lbs.)		
4' 10"	119-142	143-190	191+
4' 11"	124-147	148-197	198+
5' 0"	128-152	153-203	204+
5' 1"	132-157	158-210	211+
5' 2"	136-163	164-217	218+
5' 3"	141-168	169-224	225+
5' 4"	145-173	174-231	232+
5' 5"	150-179	180-239	240+
5' 6"	155-185	186-246	247+
5' 7"	159-190	191-254	255+
5' 8"	164-196	197-261	262+
5' 9"	169-202	203-269	270+
5' 10"	174-208	209-277	278+
5' 11"	179-214	215-285	286+
6' 0"	184-220	221-293	294+
6' 1"	189-226	227-301	302+
6' 2"	194-232	233-310	311+
6' 3"	200-239	240-318	319+
6' 4"	205-245	246-327	328+

(1 Point)	(2 Points)	(3 Points)
You weigh less than the amount in the left column (0 points)		

Add up your score.

↓

If you scored 5 or higher:

You are at increased risk for having type 2 diabetes. However, only your doctor can tell for sure if you do have type 2 diabetes or prediabetes (a condition that precedes type 2 diabetes in which blood glucose levels are higher than normal). Talk to your doctor to see if additional testing is needed.

Type 2 diabetes is more common in African Americans, Hispanics/Latinos, American Indians, and Asian Americans and Pacific Islanders.

Higher body weights increase diabetes risk for everyone. Asian Americans are at increased diabetes risk at lower body weights than the rest of the general public (about 15 pounds lower).

For more information, visit us at diabetes.org or call 1-800-DIABETES (1-800-342-2383)

Adapted from Bang et al., Ann Intern Med 151:775-783, 2009. Original algorithm was validated without gestational diabetes as part of the model.

Lower Your Risk

The good news is that you can manage your risk for type 2 diabetes. Small steps make a big difference and can help you live a longer, healthier life. If you are at high risk, your first step is to see your doctor to see if additional testing is needed. Visit diabetes.org or call 1-800-DIABETES (1-800-342-2383) for information, tips on getting started, and ideas for simple, small steps you can take to help lower your risk.

Visit us on Facebook
[Facebook.com/AmericanDiabetesAssociation](https://www.facebook.com/AmericanDiabetesAssociation)

Annexe 1 : Test de l'ADA pour le dépistage des patients à risque de diabète de type 2.

ADA, STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, Diabetes Care, January 2017. Volume 40, Supplement 1. S15.

Résumé

Le diabète est l'un des enjeux majeurs de santé publique à l'heure actuelle. Il est principalement classé en type 1 et type 2, de manière non exhaustive. Malgré les avancées en termes de traitement et de compréhension de la maladie, l'initiation du bon traitement est déterminante afin de limiter l'apparition de complications, avec un objectif glycémique aussi strict que possible. À travers le métabolisme du fer, du glucose et des lipides, nous avons identifié des mécanismes de régulation, notamment via l'interaction entre hepcidine et insuline. L'objectif de ce travail comportait l'analyse des anomalies du bilan martial à la découverte du DT1 ou du DT2, et évaluer l'apport de ces éléments dans la classification du diabète à sa découverte en milieu hospitalier.

Notre travail, étudiant le bilan martial et ses anomalies à la découverte du diabète tant de type 2 que de type 1, a permis, outre le fait de confirmer les relations étroites entre métabolisme du fer et du glucose, de construire un modèle de prédiction du type de diabète à sa découverte en milieu hospitalier. Le bilan martial est perturbé chez plus de 90% des patients à la découverte du diabète. La ferritine et la transferrine plasmatiques sont toutes deux plus élevées dans le groupe DT2, le coefficient de saturation de la transferrine est plus élevé dans le groupe DT1. Pris séparément, ces éléments ne permettent pas un classement discriminant, eu égard à l'influence conjointe de l'âge et de l'IMC sur ce classement. L'hypotransferrinémie semble associée à la profondeur du déséquilibre glycémique, plus particulièrement dans le DT1. L'hyperferritinémie semble associée aux perturbations du bilan lipidique et au DT2. L'utilisation des éléments du bilan martial, en particulier la ferritinémie et la transferrinémie, en complément d'éléments anthropométriques tels l'âge et l'IMC à la découverte, a permis une amélioration significative de l'exactitude de la prédiction du type de diabète, de l'ordre de 94%, confirmant la pertinence de leur utilisation dans la classification du diabète.

Un travail prospectif serait souhaitable afin d'évaluer en conditions réelles ce modèle afin d'aider à la classification dans les situations complexes. L'étude des concentrations d'hepcidine, de c-peptide, et leur corrélation avec le statut martial ainsi que l'insulinothérapie viendrait compléter ce travail et les expérimentations sur modèle murin. L'évaluation des paramètres martiaux à l'équilibre du diabète permettrait également de confirmer ou infirmer le lien direct sur l'insulinosécrétion du métabolisme du fer, et l'utiliser également comme un marqueur de suivi, reflétant l'équilibre glycémique du patient.

Mots-clés : découverte de diabète, bilan martial, insulinopénie, classification