



**HAL**  
open science

## Les diabètes : de la génétique à l'environnement

C. Boitard

► **To cite this version:**

C. Boitard. Les diabètes : de la génétique à l'environnement. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204, pp.493 - 499. 10.1016/j.banm.2020.03.007 . hal-03490369

**HAL Id: hal-03490369**

**<https://hal.science/hal-03490369>**

Submitted on 20 May 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Les diabètes: de la génétique à l'environnement\*** *Diabetes : from genetics to environment*

**Christian Boitard**

Service de diabétologie, Hôpital Cochin, INSERM U1016, 123 Boulevard Port-Royal, 75014, Paris

Correspondance : christian.boitard@aphp.fr

Identifiant ORCID n° 0000-0003-3985-9405

\*Séance du 24 septembre 2019

Mots clés : diabète, gènes, auto-immunité, métabolisme, environnement

Key words : diabetes, genes, autoimmunity, metabolism, environment

### **Résumé français**

Les diabètes de type 1 et de type 2 représentent plus de 95 % des diabètes. Il s'agit d'entités elles-mêmes hétérogènes. La biologie permet le diagnostic de diabète en détectant l'hyperglycémie et le diagnostic de diabète de type 1 en détectant des autoanticorps. Mais aucun paramètre biologique ne permet le diagnostic de diabète de type 2 qui demeure un diagnostic d'exclusion. Les diabètes de type 1 et de type 2, emblématiques des maladies chroniques non-transmissibles, témoignent des bouleversements récents de notre environnement. La difficulté d'en définir une étiologie indique le changement de paradigme auquel conduisent les maladies métaboliques. Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui détruit les cellules insulino-sécrétrices et dont l'hyperglycémie est la conséquence. Les traitements actuels ne permettent pas de rétablir des glycémies normales. L'enjeu en est sa prévention. Le diabète de type 2 se développe à bas bruit. Lorsqu'il n'est pas dépisté, le diagnostic en est tardif, et des complications parfois déjà présentes, souvent irréversibles. Le diabète de type 1 et le diabète de type 2 surviennent sur un terrain génétique de prédisposition multigénique, différent dans les deux maladies. Aucun facteur déclenchant unique n'a pu être identifié à leur origine. C'est probablement là un enjeu de majeur de leur compréhension clinique. Le diabète de type 2 est dû à un défaut qualitatif, puis quantitatif de la sécrétion d'insuline dans le contexte d'une résistance périphérique à l'action de l'hormone. Les mécanismes moléculaires sous-jacents, multiples et incomplètement définis, traduisent une interaction complexe du génome avec l'environnement.

### **Summary**

Type 1 and type 2 diabetes are likely to be heterogeneous entities. They represent more than 95% of all forms of diabetes. Biological tests allow the diagnosis of diabetes by exemplifying the presence of hyperglycemia and the diagnosis of type 1 diabetes by allowing the detection of autoantibodies. But no biological test allows the diagnosis of type 2 diabetes that remains based on exclusion. Both forms of diabetes are typical of chronic, non-transmissible diseases that reflect the changing environment. The difficulty to define a precise etiology of both type 1 and type 2 diabetes illustrates the new paradigm that summarizes metabolic diseases. Type 1 diabetes is an autoimmune disease that drives the

destruction of insulin-secreting cells. Present treatments fail to restore full normoglycemia. The coming challenge will be to define therapeutic strategies allowing its prevention. Type 2 diabetes develops silently during most of its evolution and is often diagnosed when complications of hyperglycemia are already detectable. Type 1 and type 2 diabetes both develop on a non-overlapping multigenic background. No unique environmental factor has been identified that trigger their development. Type 2 diabetes is the consequence of a defect of insulin secretion in the presence of insulin resistance. Underlying molecular mechanisms reflect the complex interaction between metabolic pathways and the many facts of the present environment.

## 1. Introduction

Les diabètes de type 1 et de type 2 représentent plus de 95 % des diabètes. Il s'agit d'entités elles-mêmes hétérogènes. La démarche recommandée devant tout diabète, particulièrement dans ces formes communes, est de rechercher un diagnostic physiopathologique pour assurer un traitement adapté. Les diabètes plus rares, monogéniques, et les diabètes s'inscrivant dans des maladies génétiques complexes ou secondaires à des maladies du pancréas exocrine, des maladies endocriniennes ou certains médicaments, comme ceux utilisés dans la prévention du rejet de greffe, doivent être éliminés en première intention. Ils ne seront pas envisagés ici. La biologie permet le diagnostic de diabète en détectant l'hyperglycémie. Mais aucun paramètre biologique ne permet le diagnostic de diabète de type 2 qui demeure un diagnostic d'exclusion. Les diabètes de type 1 et de type 2 témoignent, dans des registres différents, des transformations récentes de l'environnement. Ils sont emblématiques des maladies communes non-transmissibles. La difficulté d'en définir une étiologie indique le changement de paradigme auquel conduisent les maladies métaboliques. Le diabète de type 1 lorsqu'il est diagnostiqué est la cicatrice d'une maladie dont l'évolution est à son terme. Mais les traitements actuels ne rétablissent pas des glycémies normales. L'enjeu en est sa prévention. Le diabète de type 2 se développe à bas bruit. Lorsqu'il n'est pas dépisté, le diagnostic en est tardif, et des complications parfois déjà présentes, souvent irréversibles.

## 2. Les données épidémiologiques

Le diabète touchait dans le monde 425 millions de sujets de 20 à 79 ans, 451 millions de sujets de 18 à 99 ans en 2017, la moitié des cas non diagnostiqués. S'ajoutent 374 millions de sujets qui ont un prédiabète. Les projections anticipent une augmentation de 50 % entre 2015 et 2040, de 140 % en Afrique. L'augmentation de l'espérance de vie est déterminante dans cette augmentation. En France, 3,3 millions de sujets ont un diabète, méconnu dans 37 % des cas. La prévalence du diabète en France atteignait 7,3 % en 2017 entre 20 et 79 ans. Les données de la caisse nationale d'assurance maladie identifient 4,7 % de sujets dont le traitement relève du diabète. Les glycémies retenues pour le diagnostic de diabète sont les valeurs les mieux corrélées à ses complications : 1,26 g/l à jeun, 2,0 g/l après les repas ou deux heures après une charge orale de 75g glucose, ou une hémoglobine A1c supérieure à 6,5 %. Le pré-diabète est défini par des glycémies intermédiaires entre ces chiffres et les chiffres normaux. Une glycémie à jeun entre 1,0 g/l et 1,26 g/l définit l'hyperglycémie à jeun, une glycémie post-prandiale ou 2 heures après la prise de 75g de glucose *per os* entre 1,40 g/l et 2,0 g/l l'intolérance aux hydrates de carbone. Des valeurs d'hémoglobine A1c entre 5,7 % et 6,4 % définissent un risque de diabète sans qu'une corrélation claire soit observée avec les chiffres définissant l'hyperglycémie à jeun ou l'intolérance aux hydrates de carbone [1-3]. S'il est logique de recommander des modifications alimentaires et d'activité physique aux sujets qui ont un prédiabète, l'efficacité en demeure mal établie, même si elles paraissent plus efficaces que les traitements médicamenteux. L'association américaine du diabète recommande l'introduction d'un traitement par metformine chez les sujets à risque de moins de 60 ans dont l'index de masse corporelle est supérieur à 35.

## 3. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1, moins fréquent que le diabète de type 2, débute dans 50 % des cas avant l'âge de 20 ans. L'incidence du diabète de type 1 est la plus élevée dans les pays scandinaves, mais aussi en Sardaigne, et augmente de 3 à 4% par an dans tous les pays étudiés, touchant des enfants de plus en plus jeunes. L'incidence en Finlande atteint 65/10<sup>5</sup>/an. Le diabète de type 1 résulte de la destruction des cellules  $\beta$  par le système immunitaire, illustrée par l'infiltration des îlots de Langerhans par des lymphocytes et la détection d'autoanticorps anti-cellules  $\beta$ . Il survient sur un terrain génétique de prédisposition auquel le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) contribue pour plus de 40 %. Les étapes successives de la réaction auto-immune ont été définies dans des modèles murins et des souris humanisées. Mais l'évènement qui déclenche l'auto-immunité demeure incertain. L'hypothèse privilégiée assimile la réaction auto-immune à une réaction immunitaire conventionnelle, postulant un évènement déclenchant recherché dans l'environnement. Les diabètes des patients atteints de cancer traités par des anticorps ciblant les molécules de co-activation des lymphocytes T en sont l'illustration [4].

### *3.1 Un terrain génétique*

Dans les formes communes, 10 % des patients ont des antécédents familiaux de diabète de type 1. Le risque est de 3 % chez un enfant né de mère atteinte, 6 % chez l'enfant né de père atteint, supérieur d'un facteur 15 ( $\lambda$ s) au risque de la population générale. La concordance pour la maladie est plus élevée chez les jumeaux monozygotes (30-50 %) que chez les jumeaux dizygotes (5-6 %). Plus de 50 gènes ou régions génétiques ont été impliqués dans la prédisposition au diabète de type 1 [5]. Au sein du CMH, des allèles de prédisposition et des allèles de protection ont été identifiés dans la région HLA-DQ et HLA-DR. La plupart des gènes identifiés ont un impact sur le système immunitaire. Mais une région en 5' du gène de l'insuline contribue à 10 % de la prédisposition. Un des gènes identifiés contrôle les réponses virales. La multiplicité des régions génétiques impliquées suggère une prédisposition complexe. Si certains gènes sont probablement retrouvés chez la majorité des patients, d'autres pourraient n'être retrouvés que dans des sous-groupes de patients. Le diabète partage des variants de prédisposition avec d'autres maladies auto-immunes. Plusieurs gènes déterminent quel tissu est atteint par l'autoimmunité, parmi lesquels les gènes du CMH et des gènes de co-activation des lymphocytes T [4].

### *3.2 L'histoire naturelle de la maladie, le rôle des facteurs d'environnement*

Les études de suivi depuis la naissance d'enfants à risque sont les plus pertinentes pour étayer l'histoire naturelle de la maladie. L'apparition des autoanticorps chez les sujets qui développeront la maladie est, dans ces cohortes, précoce, avec un pic entre 2 et 3 ans, suggérant un évènement déclenchant précoce. La détection d'autoanticorps contre plusieurs autoantigènes accroît le risque. À l'opposé, l'apparition tardive des autoanticorps chez des sujets qui développent la maladie à un âge avancé a été observée, soulevant la possibilité d'une hétérogénéité de la maladie, répondant à des évènements différents selon les sujets.

L'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 ne peut trouver d'explication que dans l'environnement. Aucun agent infectieux spécifique n'a été identifié chez les enfants à risque suivis depuis la naissance. Dans d'autres études, l'association du diabète à des infections virales a été rapportée, sans établir un lien direct avec l'apparition des autoanticorps en amont de la maladie clinique. Des entérovirus ont été incriminés, en

particulier des virus coxsackie. Mais la masse des données épidémiologiques accumulées depuis 40 ans n'a pas permis d'identifier de facteur unique à l'origine de la maladie. Des facteurs nutritionnels ont été avancés, tels que la  $\beta$ -caséine du lait de vache, l'âge d'introduction du gluten dans l'alimentation ou une carence en vitamine D, mais aussi la pollution ou le mode de naissance [6]. L'étude du microbiote a montré dans le diabète de type 1 une prédominance de *Bacteroidetes* et une réduction de la diversité microbienne. L'introduction précoce d'une alimentation non-lactée a un impact sur le microbiote à 6 mois et a été associée au risque de diabète [7]. Dans un modèle de souris humanisée exprimant les gènes du CMH HLA-A\*02 :01 et HLA-DQ A1\*0301/B1\*03:02, l'induction du diabète par l'injection de PolyI :C dont la séquence d'ARN s'apparente à des ARN viraux est compatible avec le rôle déclenchant de virus dans certaines formes [8].

### 3.3 Les mécanismes immunitaires

Les lymphocytes T sont responsables de la destruction des cellules  $\beta$  qui conduit au diabète. Des lymphocytes T spécifiques de l'insuline, de la glutamate décarboxylase (GAD), de l'*Islet Antigen 2* (IA-2) et du transporteur de Zinc ZnT8 sont détectés au cours de la maladie auto-immune. Sont également détectés des lymphocytes spécifiques d'autoantigènes exprimés par les cellules  $\beta$  vis-à-vis desquels il n'est pas détecté d'autoanticorps : la protéine IGRP (*islet-glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein*), le polypeptide amyloïde IAPP (*islet amyloid polypeptide*), la chromogranine. Des cellules immunitaires régulatrices sont en défaut au cours du diabète de type 1 [4].

L'événement qui déclenche l'activation lymphocytaire contre les cellules  $\beta$  demeure inconnu. Il est probable qu'il survienne au sein même des îlots de Langerhans et mette en jeu l'immunité innée qui est en première ligne dans les défenses locales. Les cellules dendritiques, les polynucléaires neutrophiles et les cellules NK ou NKT ont été incriminées. Les premières modifications des cellules endocrines des îlots identifiables au cours du diabète de type 1 sont l'expression du gène de l'interféron  $\alpha$  et l'augmentation d'expression des molécules de classe I du CMH. Elles s'associent à une augmentation de l'expression d'une molécule contrôlant la migration des lymphocytes dans les îlots, CXCL10, tant chez l'homme que chez la souris [4,8].

### 3.4 Une hétérogénéité du diabète de type 1

La présentation clinique du diabète de type 1 diffère en fonction de sous-groupes de patients qui commencent à être identifiés mais dont l'origine du diabète demeure souvent obscure. Des variations importantes de la cinétique d'apparition du diabète distingue des formes d'installation rapide, souvent chez les jeunes enfants, en règle avant 35 ans, et des formes d'installation lente que regroupe le terme « *latent autoimmune diabetes in adults* ». Ces formes sont prédominantes dans certaines régions du monde et peuvent aussi être observées chez des enfants ou des adolescents. Des formes de diabète de type 1 de développement rapide peuvent être observées après 35 ans, caractérisées par l'apparition d'autoanticorps dans un délai inférieur à 18 mois avant l'apparition de l'hyperglycémie (observation personnelle). Des formes suraigües de diabète ont été décrites initialement au Japon, puis dans d'autres régions du globe. Elles se caractérisent par des chiffres d'hémoglobine A1c proches de la normale au moment de la découverte du diabète, l'absence habituelle des autoanticorps habituellement associés au diabète de type 1, une

destruction de cellules  $\beta$ ,  $\alpha$  et exocrines, et des signes d'inflammation dans l'ensemble du pancréas, sans insulite contrairement à ce qui est observé dans les formes habituelles de diabète de type 1. De ces formes dans lesquelles des infections virales ont été rapportées, en particulier à virus Coxsackie, peuvent être rapprochés les diabètes observés chez les patients atteints de cancer traités par des anticorps anti-PD1/PDL1. Un autre sous-groupe est représenté par les diabètes de type 2 cétosiques, observés dans une majorité de cas chez les patients noirs [9,10].

#### 4. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est dû à un défaut qualitatif, puis quantitatif de la sécrétion d'insuline dans le contexte d'une résistance périphérique à l'action de l'hormone. Les mécanismes moléculaires sous-jacents, multiples et incomplètement définis, traduisent une interaction complexe du génome avec l'environnement. En regard de l'inflammation localisée des îlots du diabète de type 1, le diabète de type 2 s'inscrit dans un contexte d'inflammation systémique à bas bruit. L'étude du pancréas au cours du diabète de type 2 montrent des îlots morphologiquement normaux, si ce n'est la présence chez certains patients de dépôts amyloïdes qui augmentent avec le temps, corrélés au poids.

##### 4.1 Un terrain génétique

Des antécédents familiaux de diabète sont retrouvés chez 90 % des patients atteints de diabète de type 2 que définit un facteur  $\lambda_s$  inférieur à 8. L'héritabilité du diabète de type 2 est de 30 à 70 %, le risque chez un frère ou une sœur de sujet diabétique multiplié par 2 à 3, plus important chez les patients jeunes que les patients âgés. Une prévalence élevée est observée dans certaines ethnies. Plus de 150 gènes ou régions génétiques ont été identifiés, deux tiers exprimés par les cellules  $\beta$ , un nombre plus faible impliqué dans l'action de l'insuline sur ses cibles périphériques. Il s'agit de gènes fonctionnels qui impriment des variations quantitatives aux paramètres qu'ils contrôlent. Ils ont individuellement un impact mineur chiffré par des risques relatifs inférieurs à 1,5 pour les variants fréquents qui expliquent 10 % de l'héritabilité. Des variants rares, sont retrouvés dans des populations isolées : les Inuits, des populations d'Amérique du nord ou du Mexique, les populations finlandaises ou islandaises. Chez les Inuits, l'adaptation à une alimentation riche en acides gras oméga-3 et polyinsaturés explique, par l'expression du variant d'un gène musculaire *TBC1D4*, une faible captation musculaire de glucose et une hyperglycémie marquée après les repas [11].

Les études de liaison au sein de familles ont initialement identifié des gènes dont deux ont été validés, *HNF4A* et *TCF7L2* qui a permis d'identifier le rôle de la voie Wnt dans les cellules  $\beta$ . Les études de gènes candidats ont identifié les gènes *KCNJ11*, *GCK*, *PAX4*, *PPAR $\gamma$*  ou *IRS1*. Avec l'introduction des *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), plus de 150 gènes ont aujourd'hui été associés au diabète de type 2. Le séquençage d'exome dans plus de 20 000 cas de diabète a permis d'identifier des allèles rares de gènes précédemment rapportés. Pourtant, les tests génétiques portant sur les variants qui ont l'impact le plus fort sur la prédisposition demeurent moins contributifs que les paramètres cliniques associés au diabète de type 2, comme le poids, l'âge, les antécédents familiaux, la consommation de tabac et des paramètres biologiques associés pour prédire le risque de

survenue du diabète chez les sujets pré-diabétiques, à risque familial, obèses ou ayant un antécédent de diabète gestationnel [12].

#### *4.2 L'histoire naturelle du diabète de type 2*

Le diabète de type 2 est précédé d'une phase de pré-diabète au cours de laquelle la glycémie augmente progressivement, en règle dans le contexte d'une prise de poids, d'anomalies lipidiques, d'une hyperinsulinémie initiale et d'une augmentation du rapport de l'insulinémie à jeun sur l'insulinémie stimulée par le glucose. Les données génétiques plaident pour un défaut de sécrétion de l'insuline à l'origine du diabète. Mais rien ne permet de faire la part d'une anomalie intrinsèque des cellules  $\beta$  qui apparaîtrait avec l'âge ou de l'activation excessive des cellules  $\beta$  à l'origine des anomalies qui contribuent au diabète. Le rapport de la pro-insuline sur l'insuline sécrétée augmente dans le T2D, la sollicitation excessive des cellules  $\beta$  débordant les capacités de conversion en insuline.

Les voies de sécrétion et de signalisation de l'insuline sont au cœur du diabète de type 2. La sécrétion et la sensibilité à l'insuline mesurent leur fonctionnement respectif. Leurs valeurs sont dispersées chez les sujets normaux, la sécrétion d'insuline compensant la résistance à l'insuline. Elles se distribuent sur une droite sans qu'une valeur seuil n'identifie des populations distinctes. Les valeurs observées chez les sujets pré-diabétiques ou dont le diabète est récent et celles de la population normale se chevauchent largement. La sensibilité à l'insuline est inversement corrélée à l'index de masse corporelle. Elle n'est que faiblement corrélée au diabète. En revanche, les valeurs chiffrant la sécrétion d'insuline sont fortement corrélées au diabète. Chez les sujets pré-diabétiques, la perte du pic précoce et des oscillations de la sécrétion d'insuline sont prédictives de la survenue du diabète. La 2<sup>e</sup> phase de sécrétion, élevée au cours du prédiabète, devient déficitaire lorsqu'elle rapportée aux glycémies. La quantité totale d'insuline sécrétée s'effondre à un stade évolué de la maladie [13].

L'évaluation de la masse  $\beta$  montre une grande dispersion des valeurs « normales » qui chevauchent celles observées chez les sujets intolérants aux hydrates de carbone ou diabétiques. Sa réduction au cours du diabète de type 2 demeure limitée, inférieure de 30 % à celle des sujets normaux. La glucotoxicité et la lipotoxicité sont avancées pour l'expliquer par l'intermédiaire d'un stress oxydatif, le métabolisme excessif du glucose conduisant à un excès de radicaux libres, et d'un stress du réticulum endoplasmique, indiquant des capacités de sécrétion dépassées. Le déséquilibre métabolique des cellules reflète les anomalies et la dysfonction des mitochondries qui joue un rôle central au cours du diabète de type 2 [14]. Un mécanisme plus récemment identifié est la dédifférenciation des cellules  $\beta$  vers un stade immature [15].

#### *4.3 Diabète, surpoids, vieillissement*

L'épidémie de diabète de type 2 est associée à celle de l'obésité. L'existence d'un surpoids augmente le risque de diabète de 3,5 à 4,5 fois, la prise de 1 kg/m<sup>2</sup> de 25 %. Dans de nombreuses populations, le diabète de type 2 est pourtant observé avec une prévalence élevée chez des sujets de poids normal, jusqu'à 24 à 66 % en Asie ou en Afrique. La prévalence du diabète de type 2 chez les sujets dont l'index de masse corporelle est

inférieur à 25 varie de 1,4 à 8,8 % selon les pays. En France en 2015, 54 % des hommes, 44 % des femmes avaient un surpoids ou une obésité, respectivement 16,8 et 17,4 % une obésité, des chiffres qui ont atteint un plateau en 2000, comme dans la plupart des pays à revenus élevés. L'impact important de l'épidémie de surpoids et d'obésité a pour corollaire l'observation avec une fréquence croissante de diabète de type 2 dans des populations jeunes, dès la puberté [10]. Le diabète de type 2 n'est pas une conséquence directe de l'obésité qui en accélère en revanche le développement, révélant un défaut intrinsèque de sécrétion de l'insuline. Les sujets obèses ont une masse  $\beta$  plus élevée que les sujets de poids normal. Mais au-delà d'un seuil propre à chaque individu, les capacités fonctionnelles des cellules  $\beta$  sont susceptibles d'être dépassées. Le terrain génétique de l'obésité et du diabète sont distincts. L'obésité est un facteur révélateur du diabète plus qu'un facteur causal. Dans la plupart des populations, la distribution de l'index de masse corporelle n'est que modérément décalée chez les sujets qui ont un diabète. Mais l'index de masse corporelle un moins bon marqueur que le périmètre abdominal et la masse grasse [16,17].

Le vieillissement et une insulino-résistance qui progresse avec l'âge jouent un rôle important. La prévalence du diabète aux États-Unis était en 2017 de 4,0 % de 18 à 44 ans, de 17,0 % de 45 à 64ans, de 25,2 % après 64 ans. En Afrique, l'augmentation de prévalence anticipée entre 2015 et 2040 est largement liée à l'augmentation de l'espérance de vie. Alors que le vieillissement s'accompagne d'une réduction du potentiel de régénération des cellules  $\beta$ , la réponse insulinique au glucose s'amplifie avec l'âge au prix d'une sécrétion basale augmentée. Le rôle de la stimulation des cellules  $\beta$  par le glucose et les modifications d'expression de gènes qui en résulte pourrait contribuer à une dégradation de la sécrétion avec le temps [18].

#### *4.4 Les facteurs environnementaux*

Associé à l'inadéquation du génome à l'environnement actuel, le diabète de type 2 répond à des apports énergétiques excessifs et une utilisation et un stockage anormal de l'énergie. Le niveau des apports caloriques, leur composition en macro et micronutriments, souvent à haute densité énergétique, l'apport d'aliments transformés, pauvres en vitamines ont un impact majeur. La consommation régulière de boissons sucrées et de régimes pauvres en fibres ou de produits d'origine végétale augmentent le risque jusqu'à 3 fois. Le niveau du métabolisme basal, la température ambiante, la sédentarité et la faible activité physique joue un rôle additionnel. Toute heure quotidienne supplémentaire passée devant une télévision augmenterait le risque de diabète de 3 % chez les sujets prédisposés. Le stockage de lipides dans le foie, le muscle ou le cœur est particulièrement délétère. La dérégulation des rythmes et de la durée de sommeil, l'exposition à des perturbateurs endocriniens ont également été incriminés. Toute réduction moyenne d'une heure de sommeil augmenterait le risque de diabète de 9 %, l'exposition au bruit ou aux particules fines de 20 à 40 % pour des expositions respectives de 10 dB ou 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , l'exposition au tabac de 30 à 60 % [19].

Certains facteurs environnementaux modifieraient l'expression de gènes de prédisposition au diabète. La nourriture, l'exposition à des agents infectieux, des toxiques, l'inflammation, le stress ont un impact direct sur la conformation tridimensionnelle de l'ADN et des histones. Mais les observations établissant un lien direct entre environnement et génome

demeurent limitées. Un déterminant familial intervient dans la réponse métabolique à l'exercice. Les exemples de transmission générationnelle de modifications épigénétiques demeurent également limités. Deux autres fenêtres « moléculaires » sur l'interaction gènes-environnement sont le microbiote et les ARN. Le microbiote reflète l'environnement dans lequel un individu évolue. Le mode de délivrance, la prise d'antibiotiques ont un effet sur le microbiote. Il est modifié dans l'obésité et le diabète de type 2 sans que les modifications observées ne soient l'expression directe d'altérations métaboliques identifiées. Les microARN reflète aussi l'impact de l'environnement. Un impact direct sur la production de certains acides gras, le métabolisme des acides biliaires ou le développement des réactions inflammatoires peut raisonnablement être anticipé [20-21].

L'association du diabète de type 2 à un faible poids de naissance ou un retard de croissance durant les premières semaines traduit l'effet de l'environnement maternel et nutritionnel. Mais un lien direct entre des signatures épigénétiques reproductibles et le risque de diabète reste à démontrer. Des signatures ont été identifiées sur le gène *TXNIP*, impliqué dans la réponse aux nutriments, l'utilisation de l'énergie et le fonctionnement insulaire, sans pouvoir être liés à la croissance fœtale ou post-natale. Le diabète est à la fois associé à un faible poids de naissance et à un poids de naissance élevé. L'environnement hyperglycémique des enfants nés de mères diabétiques contribue à un poids de naissance élevé et au un risque de diabète à l'âge adulte, des observations bénéficiant d'un support expérimental chez l'animal. Des gènes contribuant au diabète de type 2 (*MTNR1B*, *GCK*, *ADCY5*, *CDKALI*) ont un impact sur la croissance fœtale et le poids de naissance.

#### 4.5 En amont : l'inflammation ?

L'inflammation d'îlots infiltrés par des macrophages au cours du diabète de type 2 s'inscrit dans le contexte d'inflammation du tissu adipeux qui met en jeu l'immunité innée et systémique et conduit à l'augmentation de la concentration sanguine de cytokines produites par les cellules immunitaires présentes dans le tissu adipeux. Ces cytokines induisent la production de protéines de l'inflammation par le foie, comme la CRP. Le lien entre inflammation systémique et inflammation des îlots au cours du diabète de type 2, incomplètement appréhendé, pourrait faire intervenir des signaux communs comme certains acides gras [22,23].

La pertinence clinique de l'inflammation qui accompagne le diabète de type 2 demeure incertaine. Le rôle du palmitate, du glucose, des peptides amyloïdes, du stress cellulaire local ont été soulignés. Les essais thérapeutiques utilisant des agents anti-inflammatoires, de simples analogues de l'aspirine à des agents bloquant l'action de l'interleukine 1, ont donné des résultats significatifs mais dont il demeure difficile d'affirmer l'importance thérapeutique. L'absence de chevauchement du terrain génétique du diabète de type 2 et de l'inflammation pourrait indiquer que l'inflammation est plus une conséquence que la cause du processus pathologique sous-jacent. Des recherches en cours ont commencé à démembrer la réponse inflammatoire qui accompagne le diabète et étudier le rôle des cellules de l'immunité innée, des mécanismes moléculaires sous-jacents et du lien avec l'environnement que reflètent le microbiote et les modifications épigénétiques sous-jacentes [24].

#### 4.6 Les enjeux cliniques

Le démembrement étiologique, à défaut physiopathologique, du diabète de type 2 a des implications diagnostique et thérapeutique. Des marqueurs biologiques ou d'imagerie qui permettraient un diagnostic de formes cliniques particulières de la maladie manque cruellement dans une entité clinique dont le diagnostic repose sur une démarche aujourd'hui pragmatique. La difficulté tient à ce que le défaut de l'insulinosécrétion et la résistance à l'insuline sont des variables continues dont les seuils de normalité n'ont pas une signification univoque à l'échelle individuelle. Des programmes de recherche ont été engagés pour rechercher des signatures d'entités distinctes agrégeant des marqueurs génétiques, épigénétiques, protéiques, peptidiques, immunitaires, d'imagerie [21,25]. L'analyse intégrée de 47 traits cliniques et biologiques cliniques et 94 variants génétiques indépendants a permis d'identifier dans des populations de sujets diabétiques des périmètres distincts. Deux premiers périmètres, caractérisés par un déficit prédominant d'insulinosécrétion, se distinguent en fonction de niveaux de proinsuline circulante faible, ou au contraire élevés. Les trois autres se caractérisent par la prédominance de paramètres associés à l'insulinorésistance, mais se distinguent par l'importance qu'y prennent l'obésité, des anomalies de répartition des graisses ou les altérations du métabolisme hépatique [26].

L'accès à une vision d'ensemble du rôle des gènes, des ARN, des multiples métabolites qui reflètent l'activité des cellules, du microbiote à l'interface de l'organisme et de son environnement est confronté à la masse de données qu'il est devenu possible de générer. Le croisement et l'intégration de données multiples et complexes est à même de révéler de nouveaux circuits cellulaires et interactions intercellulaires, qui seront la source de nouvelles hypothèses qui pourront être validées expérimentalement. Il devient possible de mesurer simultanément ce qui reflète à un instant donné l'ensemble du génome et de ses produits sans hypothèse *a priori*. Les avancées technologiques actuelles ouvrent des horizons nouveaux sur des mécanismes qui n'étaient pas anticipés. La diabétologie n'échappera pas à l'évolution vers une médecine de haute définition intégrant des données complexes biologiques, comportementales, environnementales, d'imagerie qui permettent une synthèse propre à chaque individu [26, 27].

### 5. Conclusion

Le diabète de type 1 et le diabète de type 2 sont l'exemple de maladies chroniques communes, non-transmissibles, multifactorielles, survenant sur un terrain hautement multigénique. Deux enjeux seront dans ces maladies hétérogènes de comprendre l'interaction entre le génome et un environnement dont les modifications ont été brutales à l'échelle de l'évolution des génomes et l'impact du vieillissement sur la fonction des cellules  $\beta$  et l'action de l'insuline. Le diagnostic clinique du diabète de type 1 et du diabète de type 2 est appelé à évoluer dans deux directions, l'élimination des formes rares de diabète et le démembrement nosologique de maladies différentes au sein de chacune de ces deux entités, avec à la clé un enjeu thérapeutique.

## Références

- [1] American diabetes association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2014, 37, Supplement 1, S81-S90 ; Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S13–S27.
- [2] Utumatwishima JN, Chung ST, Bentley AR, Udahogora M, Summer AE. Reversing the tide - diagnosis and prevention of T2DM in populations of African descent. *Nature Rev Endocrinol* 2018;14:45-56.
- [3] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandez JD, Ohlrogge AW et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and clinical practice* 2018;138:271-81.
- [4] Boitard C. Le diabète de type 1. Des biomarqueurs à une prévention. *Bull. Acad. Natl Méd.* 2017;201:297-310.
- [5] Robertson CC, Rich S. Genetics of type 1 diabetes. *Current Opinion in genetics & development* 2018;50:7-16.
- [6] Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387:2340-48.
- [7] Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M et coll. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell* 2016;165:842-53.
- [8] Luce S, Guinoiseau S, Gadault A, Letourneur F, Blondeau B, Nitschke P et al. Humanized Mouse Model to Study Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2018;67:1816-29.
- [9] Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [10] Tuomi T, Santoro N, Caprio N, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* 2014;383:1084–94.
- [11] Morris AP. Progress in defining the genetic contribution to type 2 diabetes susceptibility. *Current Opinion in genetics & development* 2018;50:41-51.
- [12] Bonnefond A, Froguel P. Rare and Common Genetic Events in Type 2 Diabetes: What Should Biologists Know? *Cell Metab* 2015,21:1-12.
- [13] Chen C, Cohrs CM, Stertmann J, Bozsak R, Speler S. Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Mol Metab* 2017;6:943-57.
- [14] Lowel BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and Type 2 Diabetes. *Science*, 2005;307:384-7.

- [15] Talchai C, Xuan S, Lin HV, Sussel L, Accili D. Pancreatic  $\beta$  Cell Dedifferentiation as a Mechanism of Diabetic  $\beta$  Cell Failure. *Cell* 2012;150:1223–34.
- [16] Gujral UP, Weber MB, Staimez LR, Venkat Narayan KM. Diabetes Among Non-Overweight Individuals: an Emerging Public Health Challenge. *Current Diabetes Reports* 2018;18:60.
- [17] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Rev Endocrinology* 2017;14:88-98.
- [18] van den Beld AW,, Kaufman JM, Zillikens MC, Lamberts SWJ, Egan JM, van der Lely AJ. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:647–58.
- [19] Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Medicine* 2017;15:131. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x.
- [20] Nilsson EJ, Sadler-Riggleman MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environmental Epigenetics* 2018;4:1–13.
- [21] Zhou W, Sailani MR, Contrepois K, Zhou Y, Ahadi S, Leopold SR et coll. Longitudinal multi-omics of host–microbe dynamics in prediabetes. *Nature* 2019;569:663-71.
- [22] Ehses JA, et coll. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56:2356-70.
- [23] Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *J Clin Invest.* 2017;127:14–23.
- [24] Larsen CM , Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, et coll. Interleukin-1 $\beta$  Receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus, *N Engl J Med* 2007;356:1517–26.
- [25] Flannick J, Mercader JM, Fuchsberger C, Udler MS, Mahajan A, Wessel J et coll. Exome sequencing of 20,791 cases of type 2 diabetes and 24,440 controls. *Nature* 2019;70:71-76.
- [26] Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, Bonàs-Guarch SI, Cole JB, Chiou J et coll. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLoS Med.* 2018;15(9):e1002654.
- [27] Torkamani A, Andersen KG, Steinhubl SR, Topol EJ. High-definition medicine. *Cell* 2017;170:828-43.