

135 millions de personnes atteintes dans le monde en 1995, 150 millions en 2002 ! Au rythme de la progression actuelle de la maladie, le monde comptera 300 millions de diabétiques en l'an 2025.

Le diabète de type 2 : un problème de santé publique en pleine expansion...

Véritable maladie des sociétés modernes, le diabète est pourtant connu depuis la haute antiquité. Les premières descriptions du diabète remontent à plus de 1.500 ans avant J.C. (manuscrits égyptiens).

Au premier siècle de notre ère, le médecin grec Arétée de Cappadoce (81-138 ap. J.C.) écrivait :
 « *Le diabète est une maladie remarquable mais heureusement plutôt rare. Elle consiste en une liquéfaction des chairs et des parties solides du corps dans l'urine. [...] Le développement de la maladie est progressif, mais courte sera la vie de l'homme chez lequel la maladie est complètement développée. Un amaigrissement rapide se produit, et la mort survient vite. Bien plus, la vie pour le patient est difficile et douloureuse. [...] Il ne peut s'empêcher ni de boire ni d'uriner. Car s'il s'arrête ne serait-ce qu'un court moment de boire, sa bouche se dessèche, son corps s'assèche, et il ressent ses viscères comme s'ils étaient consumés par un feu intérieur. [...] D'où il me semble que cette affection a reçu le nom de **diabetes**, ce qui signifie siphon, car les fluides ne restent pas dans le corps qu'ils utilisent comme un canal à travers lequel ils peuvent passer.* »

Si la notion de '*urines de miel*' est citée au VI^{ème} siècle, ce n'est qu'en 1776 que le rapport avec le sucre est établi, et sera démontré en 1815 par la méthode de dosage du sucre dans les urines mise au point par Chevreul.

Mais en ce début de XIX^{ème} siècle, on constatait qu'un diabétique pouvait ne pas mourir s'il observait un régime alimentaire approprié. En 1880, Lancereaux établit clairement la différence entre un diabète maigre, d'évolution rapidement mortelle, et un diabète gras, dû à une alimentation trop riche, et mal équilibrée.

En 1869, Paul Langerhans, jeune étudiant en médecine âgé de 22 ans, montre que le pancréas contient deux types de cellules bien différentes : celles qui sécrètent le suc pancréatique, connu pour son rôle dans la digestion, mais aussi un autre type de cellules, dont il avoue ignorer la fonction. Quelques années plus tard, un autre médecin qui pense lui aussi que le pancréas a un autre rôle appelle ces cellules les "**îlots de Langerhans**". Leur rôle dans la pathogénie du diabète est prouvé en 1900 : "*Le diabète sucré est le résultat d'une lésion du pancréas causée par la destruction des îlots de Langerhans*".

En 1922, Banting, Best et MacLeod injectent avec succès le premier extrait pancréatique contenant de l'**insuline**. Ce bond en avant, qui rend espoir aux diabétiques, leur vaudra le prix Nobel en 1923.

Depuis, les progrès de la science ont permis de mieux comprendre les mécanismes complexes de cette maladie.

Quelques définitions

Aujourd'hui, le **diabète** peut être défini comme une hyperglycémie chronique, c'est à dire un taux de glucose sanguin constamment trop élevé.

Examinant toutes les données scientifiques récemment établies, l'OMS (Organisation Mondiale pour la Santé) a proposé (en 1999) des critères de diagnostic (figure 1), ainsi qu'une classification des différents types de diabète.

	glycémie veineuse à jeun (10h. après le dernier repas)	Hyper Glycémie Provoquée Orale HGPO : glycémie veineuse 2h après ingestion de 75 g. de glucose
sujet normal	< 1.1 g.L ⁻¹	< 1.4 g.L ⁻¹
hyperglycémique à jeun	1.1 g.L ⁻¹ < glycémie < 1.26 g.L ⁻¹	< 1.4 g.L ⁻¹ (si mesuré)
Intolérance au glucose	1.1 g.L ⁻¹ < glycémie < 1.26 g.L ⁻¹	1.4 g.L ⁻¹ < glycémie < 2 g.L ⁻¹
diabétique	> 1.26 g.L ⁻¹ (vérifiée sur au moins deux prélèvements)	>= 2 g.L ⁻¹

Fig. 1 : Critères de diagnostic définis par l'OMS

La figure 1 montre les normes de glycémie fixées par l'OMS, et répartit les patients en quatre grands groupes. Pour pouvoir être correctement interprété, le dosage de la glycémie veineuse doit toujours être effectué deux fois.

Le diagnostic de diabète repose sur deux résultats à jeun supérieurs à 1.26 g.L⁻¹, effectués à quelques jours d'intervalle.

On distingue deux principaux types de diabète dits **diabète de type 1** et **diabète de type 2**.

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune responsable d'une carence complète en insuline. Le diabète de type 2 (DT2) quant à lui, est une vraie maladie métabolique. Le DT2 représente en Polynésie, comme partout ailleurs, entre 80 et 90 % des diabètes.

Nous ne nous intéresserons dans cet exposé qu'à cette seule forme de la maladie.

Epidémiologie

L'Indice de Masse Corporelle.

Il se calcule de la façon suivante :
IMC = Poids (en Kg.) / [Taille (en m.)] ² .
 En Polynésie, l'IMC moyen est de 29.4 kg/m² (29.8 kg/m² chez les femmes, 28.8 kg/m² chez les hommes)
 Des variations importantes sont observées en fonction de l'âge, avec des valeurs croissantes dans les tranches d'âges élevées. L'IMC permet de classer les individus suivant leurs taille et poids.

Poids normal :	IMC < 25 kg/m².
Surcharge pondérale :	25 ≤ IMC < 30
Obésité :	30 ≤ IMC < 40
Obésité morbide:	IMC ≥ 40

Fig. 2 : Définition de l'IMC.

de 70 % de la population est en surcharge pondérale, 39.1 % d'entre nous sont même obèses. Les projections montrent que si nous ne faisons pas évoluer nos habitudes alimentaires et comportements (sédentarité, manque d'exercice), le tiers des enfants qui naîtront dans les dix prochaines années deviendront diabétiques!

Le principe de la régulation du glucose sanguin.

A la fin du repas, les glucides apportés par l'alimentation sont transformés en glucose par de complexes réactions enzymatiques (figure 3). La molécule de glucose est le principal signal régulateur de la biosynthèse de l'insuline, hormone pancréatique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans. En effet la molécule de glucose, intégrée dans la cellule β grâce à un transporteur spécifique, enclenche une cascade de réactions chimiques conduisant à la synthèse de l'insuline puis à sa sécrétion. Le pancréas est donc un véritable détecteur métabolique qui adapte en permanence la sécrétion d'insuline aux variations de la glycémie. Les cellules β réagissent très vite (en quelques secondes) au stimulus du glucose, et arrêtent la production d'insuline tout aussi rapidement dès que la glycémie retrouve un taux normal. La quantité d'insuline sécrétée est fonction de la concentration du glucose présent dans les cellules β.

A sa sortie de la cellule β, l'insuline passe dans le sang pour rejoindre les organes cibles de son action. Sa fixation sur les cellules de ces organes provoque l'entrée du glucose dans la cellule où il est transformé en glycogène (foie, muscle) ou en triglycérides dans les adipocytes (figure 4). L'activation de la cellule cible par le message hormonal est proportionnelle à la quantité d'hormone détectée. Le taux de glucose sanguin baisse.

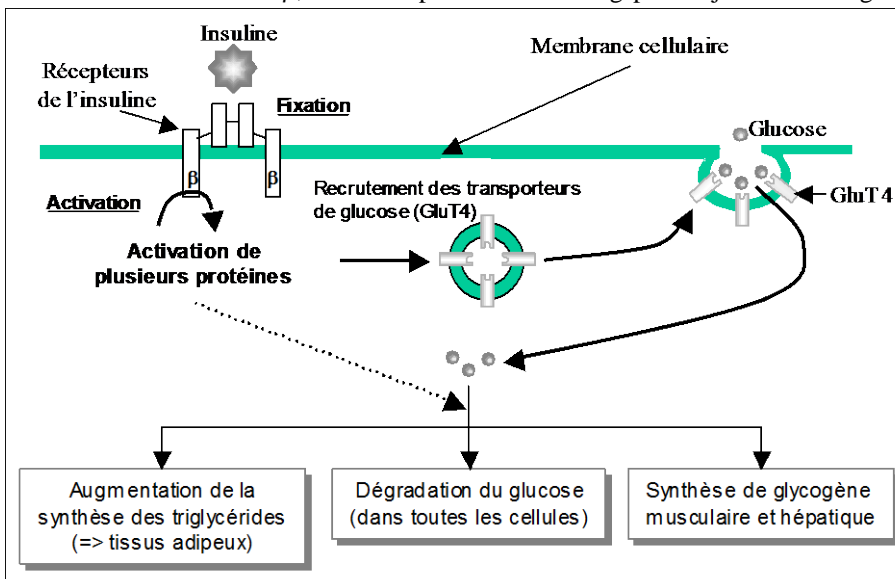


Fig. 4 : Mécanismes d'action hypoglycémiant de l'insuline.

En Europe, la prévalence du diabète (pourcentage de population atteinte par la maladie) est de 3 %, et aux U.S.A. elle atteint 7 %.

En Polynésie française, cette prévalence est de 17.7 %. La prépondérance féminine est nette. Comme dans les autres pays, la prévalence du diabète augmente avec l'âge.

La prévalence de l'intolérance au glucose dans notre pays s'élève à 33.2 %. Parmi ces personnes, 25% développeront un diabète dans les 10 ans. L'intolérance au glucose peut donc être considérée comme un possible "pré-diabète" chez de nombreuses personnes.

Au niveau mondial, la Polynésie se place dans le groupe de tête des pays les plus atteints par cette maladie métabolique, après Nauru, les aborigènes d'Australie et les indiens Pima.

Le rôle du poids dans l'apparition d'un diabète de type 2 est important. Un calcul simple permet de définir un indice de Masse Corporelle (IMC). Grâce à cet indice, il est possible de classer le poids des individus dans différentes catégories de charge pondérale (Figure 2). 40 à 60 % des personnes obèses développeront un DT2. Parallèlement, on observe que 70 à 80 % des diabétiques (DT2) sont obèses. Or, en Polynésie, près

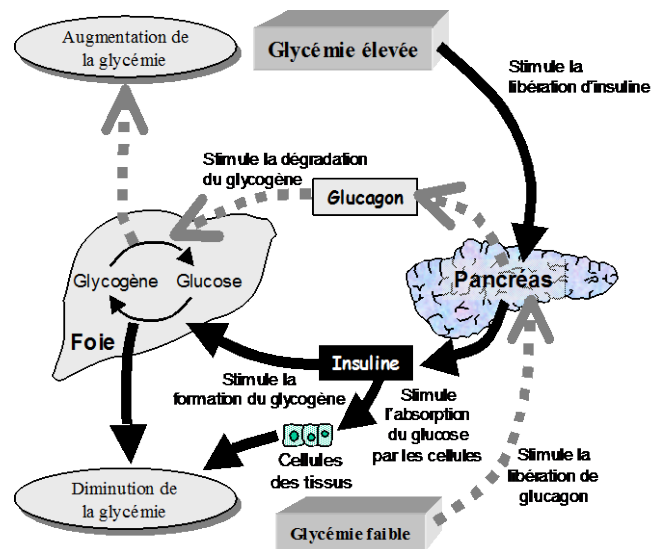


Fig. 3 : Régulation de la glycémie

La fixation sur les cellules de ces organes provoque l'entrée du glucose dans la cellule où il est transformé en glycogène (foie, muscle) ou en triglycérides dans les adipocytes (figure 4). L'activation de la cellule cible par le message hormonal est proportionnelle à la quantité d'hormone détectée. Le taux de glucose sanguin baisse.

La glucotoxicité.

Dès le stade dit d' « Intolérance au glucose », ce sucre devient un véritable poison pour l'organisme. Cette glucotoxicité interviendrait selon deux mécanismes.

1. Le premier met en œuvre la **voie des polyols** où le glucose est transformé en sorbitol et fructose. L'accumulation dans toutes les cellules de ces deux produits, peu

diffusibles à travers la membrane cellulaire, entraîne :

- une augmentation de la pression osmotique intracellulaire provoquant une entrée massive d'eau dans la cellule, puis son éclatement.
- une modification des échanges d'oxygène, étouffement de la cellule compensé par l'organisme par une hypervascularisation.

2. Le second mécanisme de glucotoxicité concerne la **glycation des protéines**, c'est à dire la fixation de glucose sur les radicaux $-NH_2$ libres des protéines. Ce phénomène affecte aussi bien les protéines circulantes que tissulaires, extracellulaires comme intracellulaires. Ces protéines glyquées perturbent l'organisation des tissus. Elles sont également en cause dans la perte d'élasticité des parois vasculaires, entraînant une vasoconstriction locale (rétrécissement du diamètre des vaisseaux sanguins) et une thrombose (formation d'un micro-caillot).

Le dépistage du diabète de type 2 et la surveillance des patients.

1/ Le dépistage se fait sur une population par un test appelé « glycémie capillaire » qui permet de mesurer la glycémie sur une simple goutte de sang prélevée au bout du doigt.

2/ Une autre méthode de dépistage, individuelle, se fait par prise de sang veineux à jeun et dosage de la glycémie.

La surveillance biologique des malades diabétiques consiste à évaluer régulièrement la glycation des protéines de l'organisme. Pour cela, l'hémoglobine A est une protéine intéressante à deux égards : elle se trouve dans les hématies (facilement prélevables) dont la durée de vie est de l'ordre de 120 jours, et une de ses formes glyquées, l'**Hb A1c**, est un composé stable provenant de la fixation de glucose sur au moins une extrémité N terminale des chaînes β de la molécule.

% Hb A1c	Contrôle de la glycémie
> 10	Mauvais équilibre glycémique. Risque de complications élevé. Action médicale urgente nécessaire.
8 – 10	Equilibre glycémique médiocre. Risque de complications. Action médicale corrective nécessaire.
7 – 8	Assez bon équilibre glycémique, une adaptation du traitement peut être envisagée.
< 7	DT2 bien équilibré.
4.5 – 5.5	Taux moyen chez un sujet sain

Fig. 5 : Normes Hb A1c

Les techniques utilisées en routine pour le dosage de HbA1c sont de trois types : dosage par chromatographie sur colonne échangeuse d'ions, par électrophorèse ou par technique immunologique.

En Polynésie française, les laboratoires sont tous équipés d'automates permettant un dosage standardisé de l'Hb A1c par chromatographie sur colonne. La molécule recherchée est séparée spécifiquement des autres hémoglobines grâce à sa différence d'électronégativité puis quantifiée par calcul des aires des pics d'élution. Le résultat (figure 5) est exprimé en pourcentage d'Hb A1c par rapport aux autres

hémoglobines.

Une récente étude, menée sur un grand nombre de patients diabétiques, montre que la survenue de complications est directement corrélée au taux d'Hb A1c (figure 6).

Les complications du diabète de type 2.

Le DT2 a de nombreuses complications très invalidantes, d'autant plus redoutables qu'il n'existe pas, ou peu, de signes cliniques au début de la maladie.

Pendant plusieurs années, l'augmentation progressive de la glycémie est bien tolérée et le plus souvent asymptomatique. Cependant, au cours de cette période, l'hyperglycémie entraîne des effets néfastes qui ne se manifesteront cliniquement que plusieurs mois ou années plus tard, à un stade parfois très évolué. Parfois, c'est la survenue d'une complication (cécité, infarctus, accident vasculaire cérébral) qui est à l'origine de la découverte du diabète !

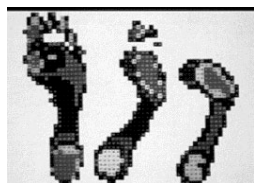


Fig. 7 : Modification de la voûte plantaire

Les complications macrovasculaires sont multiples : athérosclérose, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artérite (inflammation des artères) des membres inférieurs provoquant un défaut d'irrigation sanguine très grave, qui oblige parfois à l'amputation.

Le « pied diabétique » retient particulièrement l'attention des médecins. C'est une complication fréquente pouvant être gravissime, aboutissant parfois à l'amputation. Les atteintes nerveuse et vasculaire provoquent la modification des appuis du pied (figure 7) et une perte de sensibilité, favorisant ainsi l'apparition de plaies indolores se surinfectant facilement et dont la guérison est retardée par le défaut de vascularisation.

Les complications microvasculaires :

- Rétinopathie : 60% des malades atteints de DT2 ont une atteinte vasculaire de la rétine qui entraîne une insuffisance visuelle sévère ou parfois même la cécité.
- Neuropathie : l'atteinte nerveuse se traduit par des pertes de sensibilité (ou au contraire, des douleurs intenses) et des dysfonctionnements parfois graves des organes.
- Néphropathie : les changements morphologiques et fonctionnels du rein et de ses vaisseaux sont à l'origine d'une mauvaise filtration du sang, pouvant nécessiter le placement du patient sous hémodialyse.

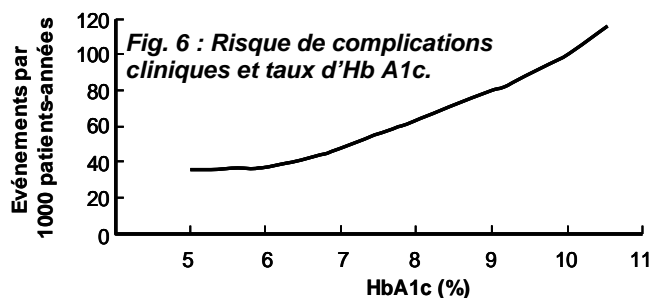


Fig. 6 : Risque de complications cliniques et taux d'Hb A1c.

Une prédisposition aggravée par une mauvaise hygiène de vie

Membre de la famille atteint de DT2 :	Risque d'être soi-même atteint
Jumeau vrai (fille ou garçon)	90 – 100 %
Frère ou sœur	> 40 %
Parent (père ou mère)	30 %
Les deux parents	50 %
Pas de cas familial connu	2 – 4 %

Fig. 8 : Le risque familial de DT2

De nombreux travaux suggèrent que le DT2, comme l'obésité, sont des maladies polygéniques complexes. Des études menées auprès des familles de patients atteints de DT2 ont permis d'établir le tableau de la figure 8.

On sait aujourd'hui que c'est un phénomène d'insulinorésistance qui est à l'origine du DT2. Il se traduit par une forte perturbation d'un ou plusieurs mécanismes cellulaires mis en œuvre dans l'action hypoglycémiante de l'insuline.

Cette insulinorésistance est aggravée par des facteurs environnementaux tels la sédentarité et les mauvaises habitudes alimentaires, à l'origine d'importantes surcharges pondérales.

Il existe plusieurs types d'obésités, et tous ne favorisent pas le DT2.

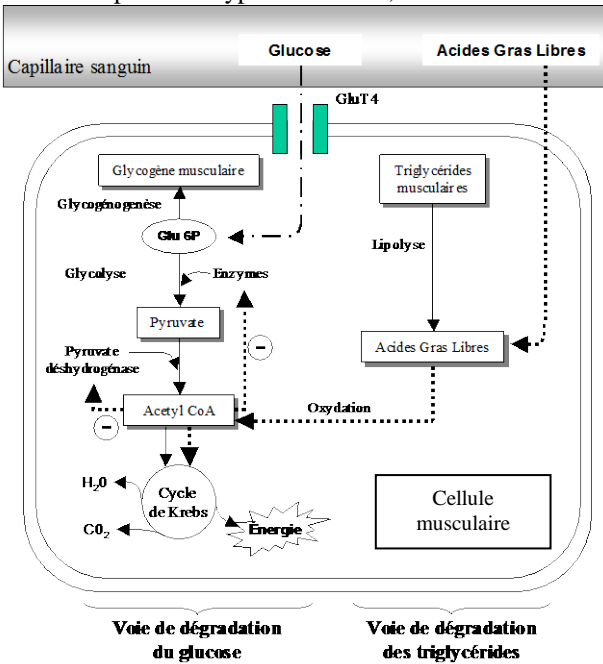


Fig. 10 : Métabolismes glucidique et lipidique.

Le tissu adipeux se répartit de façon différente selon les individus (figure 9). Lors d'une prise de poids, les hommes stockent préférentiellement la graisse autour de l'abdomen, alors que les dames l'accumulent habituellement dans les fesses. Les termes « androïde » (de type masculin) et « gynoïde » (de type féminin) désignent le mode de répartition des graisses.

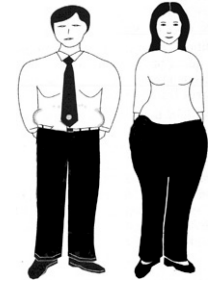


Fig. 9 Répartition androïde et gynoïde du tissu adipeux.

Le tissu adipeux de répartition gynoïde est résistant à la lipolyse (dégradation des lipides). Son développement serait favorisé par la progestérone et inhibé par les androgènes. Il n'est sensible à la lipolyse que lors de la lactation. Il apparaît ainsi comme un tissu de réserve essentiel à la survie de l'espèce.

Le tissu adipeux de répartition androïde est au contraire très enclin à la lipolyse et libère dans le sang de grandes quantités d'acides gras qui participent doublement à l'augmentation de la glycémie. Ils interviennent en effet dans l'aggravation de l'insulinorésistance, en inactivant les récepteurs de l'insuline, l'entrée du glucose dans les cellules, et l'action intracellulaire de l'insuline (figure 4 et 11). Leur trop

grande quantité aboutit à un excès d'Acetyl CoA inhibant la voie de dégradation du glucose dans la cellule musculaire (figure 10).

L'obésité androïde se définit par un rapport Tour de taille / Tour de hanches > 1 chez les hommes, et Tour de taille / Tour de hanches > 0.8 chez les femmes.

L'obésité mixte, comme son nom l'indique, regroupe les deux types d'obésités, androïde et gynoïde. Les obésités androïde et mixte ont ainsi, chez certains individus, un rôle déterminant dans l'apparition du DT2.

Les traitements du DT2

Si on ne peut pas encore guérir le DT2, cela ne signifie pas que les médecins sont impuissants devant lui, bien au contraire. La prise en charge des patients se fait aujourd'hui selon trois axes essentiels :

1. La modification de l'hygiène de vie.
2. Le traitement médicamenteux.
3. Des injections d'insuline si nécessaire.

Parallèlement, le médecin recherche et traite les éventuelles complications.

Le médicament idéal devrait simuler les actions de l'insuline au niveau du muscle et du foie, et des actions antagonistes de l'insuline au niveau du tissu adipeux. Ce médicament existe !!! Et il est bon marché ! C'est tout simplement l'exercice physique qu'aucun comprimé, aucune injection ne peuvent encore remplacer.

PRESSE SCIENTIFIQUE

**Les adipocytes :
des sécrétions nocives !**

Le rôle métabolique de l'adipocyte est bien plus important qu'on ne le pensait jusqu'à présent. Il est en effet désormais établi que cette cellule adipeuse sécrète diverses substances, appelées adipocytokines (TNF α , interleukines etc.) dont certaines diminuent tragiquement la sensibilité des cellules cibles à l'insuline lorsqu'elles sont produites en grande quantité.

Dernière minute...!

Fig. 11 : Les recherches continuent...

Le diabète de type 2 est une maladie chronique incurable, grave parce que diagnostiquée tardivement. Les actions menées visent à la dépister le plus précocement possible (« Journée du Diabète »), et aussi à éviter, par une meilleure hygiène de vie, les complications, dramatiques pour le malade (parce que souvent invalidantes), et très coûteuses pour la société. L'équipe médicale de « La Maison du Diabétique » (maisondiabetique@mail.pf - 83 62 92) accompagne les malades dans leur démarche pour vivre au mieux avec leur DT2.

QUESTIONS

Monsieur A., 28 ans, 1.70m, 85 Kg (IMC de 29.4) va consulter son médecin. La glycémie capillaire effectuée à l'occasion de la « Journée du Diabète » a montré un taux de glucose sanguin élevé (1.6 g/L). Le médecin fait pratiquer une glycémie à jeun. Le résultat est de 1.61 g/L. Une semaine plus tard, il demande une autre glycémie de contrôle, et un dosage d'Hb A1c. Les résultats sont les suivants :

Glycémie : 1.58 g/L Hb A1c : 8.4 %

Le diagnostic est posé. Le médecin demande les antécédents familiaux et apprend qu'un cas de DT2 est déclaré dans la famille (frère de M. A.).

La répartition des masses graisseuses de M. A. se fait essentiellement autour de sa taille. Bon vivant, il avoue ne pratiquer aucune activité physique régulière, ce que confirment les rondeurs de son abdomen...

Au vu des résultats, le médecin prescrit à Monsieur A un traitement hypoglycémiant et lui explique l'importance d'adapter son mode de vie, alimentaire et physique, à sa maladie. En outre, il sera nécessaire d'effectuer régulièrement des dosages d'HbA1c.

Mais Monsieur A ne tient pas du tout compte des directives de son médecin et ne vient pas faire son examen trois mois plus tard. Il se sent bien et continue de vivre selon ses habitudes...

...Six ans plus tard, il consulte son médecin pour une plaie persistante non douloureuse au pied. Le dossier médical porte la mention de sa maladie diagnostiquée quelques années auparavant. M. A pèse aujourd'hui 95 Kg (IMC = 32.9). Le médecin lui explique la gravité de la situation : un mal perforant plantaire s'installe. Le risque d'amputation existe. Il est urgent d'intervenir. Après avoir apporté les soins nécessaires à la plaie, il pratique aussitôt un test capillaire qui révèle une glycémie à 2.18 g/L. Il demande au laboratoire un bilan biologique complet et un dosage de l'HbA1c.

Il faut diminuer la glycémie et tenter d'équilibrer le diabète. Le médecin propose un régime alimentaire réduisant le plus possible les apports en sucre, et appauvri en graisses. Il suggère en outre à Monsieur A de faire de l'exercice. Sans attendre les résultats des analyses, il met en place un traitement médicamenteux hypoglycémiant.

L'objectif est simple : faire descendre le plus rapidement possible le taux d'HbA1c vers les valeurs normales. Ce taux sera contrôlé tous les trois mois.

Quelques jours plus tard, les résultats de laboratoire sont disponibles.

Le chromatogramme de la figure A2 présente les résultats de ce 2^{ème} dosage d'HbA1c. Le taux d'HbA1c est obtenu en deux étapes :

on calcule d'abord le rapport $r = \frac{\text{Surface pic Hb A1c}}{\text{Surface totale}} \times 100$ qu'il faut ensuite

corriger en fonction de la machine de laboratoire pour obtenir le taux de l'Hb A1c.

Dans notre cas, la formule à appliquer est : %A1c = 1.1 r + 0.8

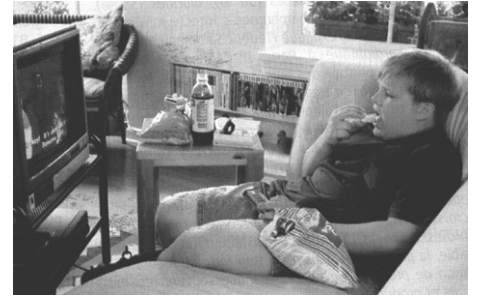
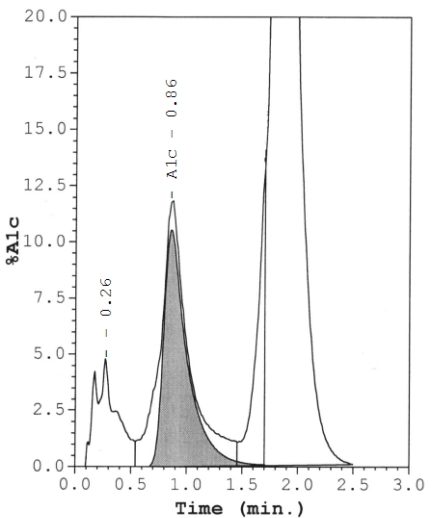


Fig. A1 : Modifions notre hygiène de vie !



Surface Pic A1c : 239 184
Surface totale : 2 391 842

Figure A2 : Résultat du dosage de l'HbA1c de Monsieur A.

1. Dans quelle catégorie de charge pondérale classez-vous Monsieur A à 28 ans ? A 34 ans ? Ont-elles une incidence sur sa maladie ? Justifiez vos réponses.
2. Quel diagnostic le médecin pose-t-il lors de la toute première consultation ? Pourquoi ?

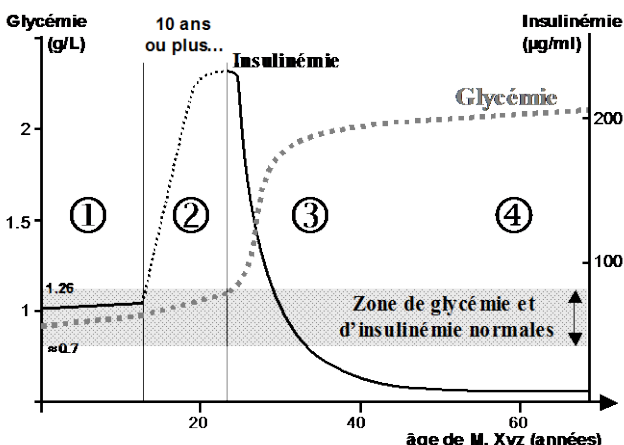


Fig. A3 : Le cas fictif de M. B. chez qui un DT2 a été diagnostiqué vers 40 ans. Evolution de sa glycémie et son insulinémie au cours de sa vie.

3. Calculer le taux (en %) d'Hb A1c de Monsieur A lors du 2^{ème} dosage.
4. Pourquoi le dosage de l'hémoglobine glyquée est-il plus intéressant que la glycémie ?
5. Dans le cas de M. A., quels renseignements apporte au médecin chacun des deux premiers dosages d'HbA1c ?
6. Quelle est l'importance du suivi régulier du taux d'HbA1c ?
7. Expliquez le bien fondé du régime alimentaire proposé.
8. Décrivez et commentez la figure A3.
9. En vous aidant de la figure 4, expliquez à quels niveaux, selon vous, des anomalies génétiques peuvent induire une insulino-résistance des cellules cibles de l'insuline.
10. Faites un schéma synthétisant la succession logique des différentes étapes de l'apparition d'un DT2.
11. Citez les intérêts des actions de dépistage de masse.