

système nerveux et diabète

L'implication du système nerveux dans le contrôle de la glycémie est due à son influence sur la maîtrise des comportements alimentaires et à sa réactivité aux modifications métaboliques d'origine nutritionnelle. Ainsi, les glucides sont connus pour leurs effets anti-dépresseurs et la quantité de sucres ingérée modifie, chez l'individu sain, l'activité de plusieurs zones cérébrales.

L'état diabétique, quant à lui, provoque des modifications du système nerveux au niveau central et périphérique.

Quant le diabète NID est dépisté, 8 % des sujets présentent déjà des complications nerveuses périphériques constituant la neuropathie diabétique. Ces affections se développent avec le temps, aggravées d'ailleurs par l'insulinopénie, et aboutissent à des complications invalidantes. La plupart des lésions se situent au niveau distal des nerfs des membres inférieurs et résultent à la fois de mécanismes d'origine ischémique, dus à la micro-angiopathie, et d'une "intoxication glucosée" des neurones et des cellules de Schwann constituant la fibre nerveuse.

Des lésions centrales, affectant particulièrement la conduction des influx somatosensoriels mais également les processus cognitifs, ont également été reportées. Elles sont localisées principalement, mais pas exclusivement, au niveau de l'hypothalamus. Les fonctions cognitives supérieures, en particulier les fonctions exécutives, prenant leur origine au niveau du lobe frontal, ne sont que légèrement altérées chez l'individu diabétique. Cependant, ces dysfonctionnements ne paraissent pas perceptibles dans la vie courante. Les fonctions mémorielles, en particulier, ne sont pas perturbées par l'état diabétique en tant que tel, du moins chez les sujets n'ayant pas soufferts par ailleurs de dégradations neurologiques majeures.

Cependant, ces différentes atteintes nerveuses ne sont pas généralisables et la moitié des diabétiques ne souffriront pas d'atteintes nerveuses sérieuses dues à leur maladie.

LES NEURONES ET LES CELLULES DE SCHWANN SUBISSENT DES PERTURBATIONS.

Outre les difficultés d'origine ischémiques causées par l'interruption de l'irrigation des nerfs (thromboses des vasa nervosum), le métabolisme des cellules composant les fibres nerveuses est modifié au cours de l'état diabétique, notamment par l'hyperglycémie qui exerce ses effets toxiques selon les modalités suivantes:

- **Activation de la voie des polyols**

L'hyperglycémie provoque une accumulation de glucose dans les neurones, où il pénètre à la fois par diffusion et par ses transporteurs. Cette "invasion" du glucose augmente l'activité d'une voie métabolique, accessoire chez l'individu sain, qui aboutit à la formation de sorbitol et de fructose qui s'accumulent dans la cellule:



Sous l'effet de la stimulation de l'activité de l'aldose réductase le sorbitol s'accumule dans la cellule. Cette voie métabolique inopinément suractivée conduit à des désordres intracellulaires variés:

- modification de la pression osmotique cellulaire
- consommation de NADPH favorisant le stress oxydatif
- perturbations des structures membranaires, le turnover des phospho-inositides étant modifié par la diminution du pool cellulaire de myoinositol. L'insulinopénie gêne également la synthèse de lipoprotéines par les neurones
- diminution de l'activité de l'enzyme Na⁺/K⁺ ATP ase
- dégradation des protéines par glycation facilitée par l'excès de fructose produit: l'altération des protéines par formation de produits de Maillard est supérieure à celle provoquée par le glucose seul.

Les fibres nerveuses non myélinisées sont donc les premières à être altérées, causant une perte de la sensibilité douloureuse et thermique.

Les cellules de Schwann présentent également une diminution de la synthèse de lipoprotéines, ce qui ne permet plus le maintien de la gaine de myéline qui dégénère. Les fibres deviennent amyéliniques. De plus, il est probable que la collaboration entre axone et cellule de Schwann est perturbée dans ce phénomène de démyélinisation. En temps normal, neurone et cellule gliale collaborent pour l'édification de la gaine isolante, le neurone synthétisant certaines protéines principalement alors que la cellule de Schwann fournit l'essentiel des composés lipidiques de la myéline.

L'accumulation de fructose intracellulaire augmente l'osmolarité de la cellule: de micro-oedèmes se produisent. Ce sont alors les fibres nerveuses de taille plus importantes qui sont touchées. Suite à la dégradation de la gaine de myéline, la vitesse de conduction de l'influx nerveux décroît. Ceci aboutit à une diminution de la sensibilité proprioceptive, tactile et à une altération des réflexes ostéo-tendineux.

- **Toxicité des produits terminaux de la glycation des protéines**

Un environnement hyperglucosé entraîne des modifications des protéines auxquelles n'échappent pas les cellules nerveuses. Les produits terminaux de ces glycations sont toxiques et peuvent contribuer à la dégénérescence des fibres nerveuses. En effet, l'oxydation de groupements sulfhydryl en ponts disulfures ainsi que la formation de liaisons covalentes entre produits de glycation sont responsables des défauts de polymérisation de la tubuline des axones, dus à la réticulation de cette protéine. La laminine de la matrice extracellulaire est également le siège de phénomènes de glycation qui aboutissent à la modification de sites par ailleurs nécessaires à la régénération d'axones lésés. L'aminoguanidine qui inhibe cette réticulation a montré chez l'animal des effets positifs sur la vitesse de conduction de l'influx nerveux.

- **Stress oxydatif**

L'activité des enzymes anti oxydantes telles que la superoxide dismutase, la catalase et la glutathion peroxidase est diminuée au niveau du tissu nerveux du diabétique. Cependant, l'expression des gènes de ces enzymes n'est pas diminuée, et les modifications constatées doivent donc être dues à des mécanismes post transcriptionnels ou s'installer de façon tardive. Un stress oxydatif existe cependant puisque l'expression de la catalase est augmentée dans une neuropathie diabétique expérimentale. Une augmentation du stress oxydatif au niveau de l'hypothalamus et de l'hippocampe a été révélée chez le rat par une production accrue de 4 hydroxy 2 noneral résultant de la peroxydation de lipides. Ce stress oxydatif a une influence sur le transporteur de glucose GLUT 3 dont la modification à la fois qualitative et quantitative pourrait expliquer la baisse de l'utilisation du glucose observée au niveau de ces structures cérébrales chez ce modèle animal. On constate également une augmentation de la production de radicaux libres O_2^- , H_2O_2 mais surtout OH^- ainsi qu'une réduction de leur dégradation due à la baisse de l'activité d'enzymes anti-oxydantes telles que la glutathion peroxydase et la glutathion réductase et la diminution du taux des formes réduites des vitamines E et C. Ces composés oxydants entraînent des lésions endothéliales et des modifications de l'hémostase.

- **Intervention de facteurs de croissance**

Au niveau des fibres nerveuses lésées, mais également dans les ganglions de la racine dorsale de la moelle, une production importante de facteur de croissance des cellules vasculaires endothéliales (VEGF) est à l'origine d'une angiogenèse rappelant les phénomènes prolifératifs observés au niveau de la rétine. Les capillaires néoformés, souvent perméables, peuvent être à l'origine de micro-oedèmes aggravant les lésions initiales.

- **Facteurs génétiques et nutritionnels**

L'existence de fortes différences dans la probabilité de développer des neuropathies en fonction de la situation géographique et sociale plaide en faveur de la présence de facteurs d'origine génétiques ou alimentaires jouant un rôle protecteur ou aggravant vis à vis de cette pathologie.

LA STRUCTURE DES NERFS EST ALTÉRÉE

- **L'irrigation sanguine est diminuée**

Les cellules endothéliales des capillaires sanguins irriguant les nerfs (vasa nervosum) ainsi que leur lame basale, endommagées par l'hyperglycémie, sont le siège de processus thrombotiques aboutissant à une hypoxie des cellules constituant le nerf.

- **La constitution du tissu conjonctif est modifiée**

Tout comme pour les vaisseaux sanguins, la lame basale des nerfs subit un épaissement. L'endonèvre est enrichie en collagène de types 1 et 3. A ce niveau, du collagène de type 6 se trouve associé en grande quantité à des groupes de cellules de Schwann, ce qui est spécifique de la neuropathie diabétique. Ce type de collagène, ainsi que

des types 4 et 5, se déposent également autour des capillaires de L'endonèvre. Le diamètre de ces différentes fibres est d'ailleurs supérieur à celui observé au niveau d'un nerf sain. Cependant, les fibres de collagène observées dans l'environnement de fibres myélinisées dégénérées sont d'un diamètre normal. Comme dans d'autres neuropathies, la laminine est exprimée au sein des bandes de Bungner. Ces bandes sont des figures tubulaires formées par les cellules de Schwann, enveloppées de fibrilles de collagène, lorsqu'elles coopèrent avec une région axonale lésée afin de favoriser sa régénération. Ces cellules expriment alors des molécules de surface permettant le guidage de l'axone.

Dans la périnèvre, le taux de collagène de types 4 et 5 augmente, ce dernier étant plus spécialement rencontré dans les lamelles les plus internes, en concordance avec une augmentation de la quantité de laminine. Cependant, l'augmentation du dépôt de collagène de type 4 n'est pas à l'origine des premières modifications de la lame basale des nerfs.

ATTEINTE DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Les fibres nerveuses du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) subissent des altérations tardives. Bien que mise en évidence expérimentalement au niveau de nombreux organes tels que les ganglions et les troncs nerveux sympathiques ainsi que du nerf pneumogastrique, elles sont surtout caractéristiques et extrêmement fréquentes au niveau du myocarde où l'on observe des altérations des terminaisons nerveuses non myélinisées: les mitochondries sont condensées, les membranes fragmentées et des corps lamellaires sont visibles au niveau des axones, lesquels émettent parfois des prolongements permettant leur jonction. Cette dégénérescence tardive contribue à la dégradation du contrôle nerveux autonome du cœur observée chez le diabétique.

LES NEUROTRANSMETTEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL SONT MODIFIES

La production de différents neurotransmetteurs et de leurs métabolites est perturbée par l'état diabétique. Surtout étudiés chez l'animal, ces changements sont observés principalement au niveau hypothalamique mais aussi dans d'autres structures cérébrales. Les implications de ces modifications sont souvent liées au comportement alimentaire.

Bien que des variations des taux de dopamine, sérotonine et noradrénaline aient été mises en évidence, il ressort surtout de résultats, parfois contradictoires selon les modèles animaux utilisés, les faits suivants:

- le système dopaminergique paraît largement sous exprimé, car outre la dopamine, les taux de ses métabolites comme l'acide homovanillique et l'acide 3-, 4- dihydroxyphénylacétique chutent également. Cette déplétion dopaminergique est également observé dans la plupart des structures cérébrales.

- la quantité de sérotonine présente dans de nombreuses zones de l'encéphale diminue légèrement. Or, la sérotonine est un neuromédiateur provoquant une réduction quantitative de la prise alimentaire et une modification qualitative de celle ci, inhibant la consommation de glucides et protéines. La sérotonine se forme à partir du tryptophane sanguin. L'insuline permettant l'entrée des acides aminés dans les cellules musculaires, la

proportion relative de tryptophane sanguin augmente après les repas. Cet acide aminé pénètre dans les neurones du raphé où il est transformé en sérotonine et libéré, inhibant la consommation de glucides et modifiant l'attention et l'humeur. De plus, l'activation centrale du système sérotoninergique augmente la glycémie et inhibe la sécrétion d'insuline.

- le taux de noradrénaline augmente au niveau de l'hypothalamus et de l'hippocampe. Cette molécule est également liée à des modifications du comportement alimentaire, car on a pu montrer expérimentalement qu'elle stimulait la consommation de glucides.

La composition du liquide céphalo rachidien est également modifiée, celui-ci s'enrichissant en protéines.

L'UTILISATION DU GLUCOSE PAR LE CERVEAU EST PERTURBÉE

Au niveau de l'hippocampe et de l'hypothalamus, on constate une diminution de l'utilisation du glucose. Ceci peut être relié à une altération des récepteurs GLUT3 caractéristiques des neurones.

La sécrétion d'hormone de croissance (GH) est diminuée au niveau hypophysaire quand le diabète est d'installation ancienne. Cependant, les diverses proportions des trois sous types de cellules à GH restent stables, et ce sont la taille et le nombre de vésicules de sécrétion de GH qui diminuent. Ceci est relié à une diminution de l'expression de la somatolibérine (GHRH) et de la somatostatine. Cette réduction dépend du contrôle de la glycémie (les taux redeviennent normaux chez l'animal diabétique normoglycémique) et reste localisée dans des zones bien particulières de l'encéphale: l'expression de la somatostatine est ainsi réduite uniquement au niveau de la zone centrale des noyaux périventriculaires. Dans d'autres régions cérébrales, les taux de cette amine peuvent croître: au niveau ventro-médian de l'hypothalamus, la concentration en somatostatine et noradrénaline est augmentée chez les animaux insulino-résistants hyperinsulinémiques. Si l'on augmente expérimentalement la teneur de ces deux hormones à ce niveau, on constate alors une diminution de la réponse des cellules B pancréatiques au glucose ainsi qu'à l'acétylcholine. Par conséquent, **l'état des cellules B pancréatiques est relié au taux de monoamines hypothalamiques**. Le bon fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (quantifié par le taux de cortisol sanguin) est d'ailleurs impliqué non seulement dans la maladie diabétique proprement dite mais également dans l'obésité qui lui est souvent associée (obésité viscérale, abdominale ou androïde). De façon inverse, l'insuline peut, à haute dose, influencer sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui réagit en augmentant la sécrétion d'ACTH sanguin. Signalons également que des lésions expérimentales au niveau ventromédian de l'hypothalamus aboutissent à une hyperinsulinémie chez le rat. Au niveau de l'hypophyse antérieure, l'expression du récepteur de l'hormone de croissance est diminuée chez cet animal diabétique indépendamment de l'état glycémique.

L'importance du système nerveux central dans le syndrome diabétique est également démontré par les effets d'une molécule de la famille des neurotrophines, le **facteur neurotrophique cérébral (BDNF)**. Les neurotrophines sont des peptides qui possèdent des récepteurs spécifiques et qui protègent les neurones de l'apoptose, en particulier pendant le développement embryonnaire. Ces molécules activent également la croissance des neurones, en particulier au niveau des arborescences dendritiques et de la formation de synapses. Le BDNF est la molécule qui protège les neurones du système auditif, surtout au

niveau du ganglion vestibulaire, et active leur croissance. La transcription du gène du BDNF est sous le contrôle du taux de calcium intracellulaire.

Cette molécule manifeste chez l'animal une forte potentialité hypoglycémique. Ce facteur diminue également la prise alimentaire chez les souris obèses diabétiques et augmente l'action hypoglycémisante de l'insuline. Chez ce modèle de diabète NID, le contenu pancréatique en insuline et glucagon est équilibré par le BDNF, celui-ci augmentant la sécrétion d'insuline au niveau des cellules B. Cette molécule agit sur le métabolisme énergétique en diminuant la température corporelle et la consommation d'oxygène. L'action hypoglycémisante de cette neurotrophine est obtenue après injection dans les ventricules cérébraux, montrant bien l'implication du système nerveux central dans le contrôle de la glycémie. Des régions cérébrales (putamen et noyaux caudés du striatum) déficitaires en BDNF sont impliquées dans une pathologie dégénérative nerveuse, la chorée de Huntington.

LA RETINE EST LE SIEGE DE MODIFICATIONS STRUCTURALES ET DE PROCESSUS PROLIFERATIFS

La pathologie rétinienne est la complication la plus répandue du diabète, et elle peut mener à la cécité. Environ la moitié des diabétiques auront à souffrir, à des degrés divers, de cette affection.

• Une croissance anarchique de capillaires imparfaits

L'excès de glucose dans le sang modifie la viscosité de celui-ci: il devient plus visqueux, tout comme un sirop, et exerce des forces plus grandes sur les parois des vaisseaux capillaires. Les cellules sanguines voient leur métabolisme modifié: déformabilité réduite, adhésion accrue, production de radicaux oxygénés par les leucocytes.

L'intérieur des capillaires rétiens est endommagé, devient moins élastique. Les relations entre les cellules endothéliales et leur matrice extracellulaire sont perturbées, la synthèse de fibronectines est augmentée.

Au premier stade (**rétinopathie non proliférative**), qui est aussi le plus fréquent, les capillaires endommagés laissent fuir du plasma, voire du sang, dans la rétine. Ces liquides gênent le fonctionnement de la rétine et la vue commence à décliner légèrement. Le parenchyme neuronal sécrète des facteurs de croissance qui favorisent l'augmentation de la perméabilité vasculaire. De plus, les neurones rétiens ainsi que les cellules endothéliales diminuent fortement leur expression du transporteur de glucose GLUT 1. Localement, le glucose rentrant moins dans les cellules voit sa concentration sanguine croître encore. Cette hyperglycémie réduit la production d'endothéline dans les cellules des capillaires rétiens, ce qui provoque une vasodilatation locale.

In vitro, l'hyperglycémie provoque une suractivation de la protéine Kinase C liée à une augmentation de la synthèse de di-acyl-glycérol à partir des voies de la glycolyse, ce qui a pour conséquence d'augmenter la perméabilité capillaire. Le rôle physiologique de ce phénomène n'est cependant pas encore clairement établi.

Au stade suivant (**rétinopathie pré proliférative**), des capillaires se bouchent tandis que de nouveaux se forment. La lame basale endommagée par le glucose en excès voit sa

laminine et son collagène glyqués, ce qui induit une prolifération des cellules endothéliales. Cette angiogenèse est également favorisée par l'expression de nombreuses molécules d'intégrines de type $\alpha_3\beta_1$ par les cellules endothéliales. Cependant, les nouveaux vaisseaux ne sont pas étanches et les pertes plasmatiques ou sanguines dans la rétine s'intensifient: du liquide s'accumule à l'intérieur de l'oeil, dans l'humeur vitrée, qui s'enrichit en produit terminaux de glycation, et sur la rétine.

Le stade ultime (**rétinopathie proliférative**) se caractérise par une généralisation des événements précédents: de nombreux capillaires se bouchent, du sang s'accumule dans l'humeur vitrée et coagule sur la rétine. Cette situation d'ischémie générale provoque la synthèse de nombreux facteurs de croissance (IGF1, bFGF, TGF β , PDGF et VEGF) qui stimulent fortement le développement des vaisseaux résiduels. L'IGF1 et le VEGF se retrouvent d'ailleurs dans l'humeur vitrée et renforcent, surtout pour ce dernier, l'angiogenèse rétinienne. Ajoutons que la cicatrisation des tissus est à l'origine de forces de traction qui s'exercent sur la rétine et peuvent la décoller de son support, provoquant la cécité.

- **Des conséquences gravement invalidantes**

L'intensité des symptômes dépend beaucoup de la localisation des lésions sur la rétine: des lésions centrales seront bien plus handicapantes que des lésions périphériques, car les images des objets que nous regardons volontairement se forment au centre de la rétine et non pas sur les bords!

- **Un traitement essentiellement préventif**

Il n'existe pas de traitement curatif de cette pathologie. On peut seulement essayer de la prévenir quand le diabète est dépisté, ralentir ou stopper son évolution et rééduquer les personnes atteintes afin qu'elles restent valides.

La principale difficulté vient du fait que, souvent, c'est la pathologie rétinienne qui permet de dépister un diabète, particulièrement celui de type I: les patients se plaignent d'une baisse de leur vision, et l'ophtalmologiste constate l'état de la rétine lors de l'examen du fond de l'oeil.

Pour dépister cette maladie, outre l'examen du fond de l'oeil (technique assez peu efficace aux stades précoces, mais simple, facile à appliquer, peu onéreuse et indolore), on peut réaliser une angiographie qui renseigne davantage sur l'état des vaisseaux sanguins rétiens.

Ainsi, le diabète apparaît comme une des maladies les plus invalidantes sur le plan nerveux et visuel. Ses effets, si ils sont décelés trop tardivement, sont délétères avec de graves conséquences sur l'autonomie de l'individu.

L'état diabétique entraîne de nombreuses perturbations du système nerveux

Région		GH	dopamine	sérotonine	somatostatine	noradrénaline	stress oxydatif
Cortex			↑	↓			
Hypothalamus		↓	↓	↓	↓	↑ ↓ ↓	↑
Hippocampe			↓	↓		↑	↑
Hypophyse		↓			↓		
Raphé			↓	↓			
Striatum			↓	↓		↓	

