

LES DIABÈTES ET LEURS TRAITEMENTS

Point trop n'en faut : l'indispensable et dangereux glucose	2
La foire aux diabètes	3
Rencontre des autres types	4
Le pancréas, un chef d'orchestre schizophrène	5
Dépôts amyloïdes chez les diabétiques : Alzheimer et Parkinson au pays du pancréas	5
Les traitements des diabètes	6
<i>Des traitements variés à l'efficacité elle aussi variable</i>	<i>7</i>
<i>Empêcher les sucres de rentrer dans le sang.</i>	<i>7</i>
<i>Stimuler la production d'insuline :</i>	<i>8</i>
<i>Rendre les muscles et d'autres organes plus sensibles à l'insuline</i>	<i>8</i>
<i>Risques et bénéfices</i>	<i>9</i>
Des pistes pour l'avenir	10
<i>Intensifier la production et l'efficacité de l'insuline</i>	<i>11</i>
• <i>Le Glucagon Like Peptide-1</i>	<i>12</i>
• <i>Greffes de cellules B et pancréas artificiel.</i>	<i>13</i>
Alimentation et diabète : les liaisons dangereuses	13
<i>Intérêt des vitamines, minéraux et oligo-éléments</i>	<i>16</i>
Références	18

Dès l'antiquité, que ce soit en Chine, en Inde ou en Europe, les premiers médecins furent confrontés à une étrange maladie : les malades, bien que nourris en abondance, étaient pris d'une soif intense, urinaient abondamment et maigrissaient très vite, avant de mourir. Il semblait que l'eau et la nourriture ne faisaient que passer *au travers* de leur corps, constatation qui donna son nom à la maladie, le diabète (1).

Vers l'an -400 le célèbre Hippocrate de Cos, véritable «Dr House» de l'époque, reconnaissait les malades, sur l'agora, à la seule vue du grand nombre d'insectes volants attirés par les toges souillées par les urines riches en sucre. Toutefois, le rapport entre sucre et diabète ne fut pas aisé à établir : il faudra plus de 20 siècles avant que T Willis, puis M. Dobson ne «redécouvrent» clairement la présence de sucre dans l'urine des malades, et bien plus longtemps pour que les causes de cet ensemble de maladies ne soient découvertes, permettant la mise au point de traitements d'une efficacité variable que nous allons examiner.

Au cours de l'histoire, quasiment tous les organes furent accusés d'être responsables des diabètes : estomac, rein, sang, foie, système nerveux... ont été tour à tour, ou conjointement, impliqués. En fait, les recherches des plus talentueux des physiologistes, tels que Magendie ou Bernard, achoppaient sur l'absence d'un concept indispensable à la compréhension de la maladie, celui d'hormone. Ce sont certains de ces messagers chimiques qui maintiennent stable la quantité de sucre sanguin, et toutes les perturbations de leur métabolisme peuvent aboutir au développement d'un diabète. C'est pour cela aussi que l'on ne peut considérer qu'il n'existe pas «un» diabète, mais des diabètes, dont les origines et les traitements ne sauraient être identiques.

Point trop n'en faut : l'indispensable et dangereux glucose

Malgré la variété de notre alimentation, l'approvisionnement en énergie de nos cellules est quasiment toujours réalisé à partir d'un sucre, le glucose, transporté par le sang. Ce sucre provient de nos aliments, et c'est là tout le problème : nos cellules doivent être alimentées en permanence, même en dehors des repas. Le sang doit donc toujours leur apporter ce qu'il faut de glucose.

Un excès de sucre dans le sang va avoir, à la longue, des conséquences néfastes : le sang trop sucré accroche dans les artères comme le caramel s'incruste dans la poêle, il détruit ainsi lentement les petits vaisseaux sanguins, comme ceux de l'œil (les diabètes sont la première cause de cécité) ou des reins. L'excès de sucre attaque aussi les nerfs ; particulièrement ceux des membres inférieurs (favorisant des gangrènes amenant à

débiter le malade petit bout par petit bout...), où provoquant un vieillissement accéléré des tissus, y compris les plus gros vaisseaux sanguins. Ces effets délétères du sucre sont regroupés sur le terme «glucotoxicité».

Si par contre les cellules ne reçoivent pas leur ration de glucose, elles se mettent à «s'autodétruire», ce qui ne peut pas durer très longtemps, et aboutit à la mort du malade.

Pour nourrir les cellules même quand on ne mange pas, il faut un stock de sucre que l'on distribuera selon les besoins. Ce stock, c'est le foie (et la graisse). Cependant, il ne faut pas trop de sucre... alors qui va contrôler cela ? Sous l'estomac, un organe, le pancréas, fabrique, entre autres, deux hormones qui règlent la disponibilité du sucre : l'**insuline**, fabriquée par les cellules B (2), fait rentrer le sucre dans les cellules. Il y en a donc moins dans le sang (QED). Une autre hormone, le **glucagon**, fabriqué par les cellules A, fait sortir le stock de sucre du foie, il y en a donc davantage dans le sang. Les cellules A et B sont regroupées (avec quelques autres) dans le pancréas sous forme d'îlots.

Lorsque l'on mange, de l'insuline est produite (et le sucre rentre, entre autres, dans le foie qui va le stocker sous plusieurs formes) et lorsqu'on ne mange pas, du glucagon est produit. À elles deux, ces hormones maintiennent le sucre dans le sang à une valeur comprise entre 0,8 et 1,1 g/l.

La foire aux diabètes

Toute perturbation élevant durablement la quantité de sucre dans le sang va pouvoir être baptisée diabète. La forme la plus fréquente de la maladie n'est toutefois pas celle qui est le plus souvent médiatisée.

Dans les cas les plus fréquents, l'insuline produite par l'organisme va devenir inefficace (et donc ne sera pas utilisée comme médicament). Cette insulino-résistance se développe lentement (et sournoisement) dans l'organisme : tout d'abord, le sucre rentre plus mal dans les cellules et reste un peu plus longtemps dans le sang après les repas. On appelle cela l'**intolérance au glucose**. Comme souvent, l'intolérance conduit à la fermeture des frontières : l'insuline est de moins en moins acceptée dans les cellules, devient moins active... En réaction à ce trop plein d'insuline inutile qui reste dans le sang, les cellules fabricantes d'insuline du pancréas finissent par se suicider : le taux d'insuline chute alors... Et le sucre s'accumule dans le sang... Il s'agit là des diabètes de type II, aussi appelés diabète NID (Non Insulino Dépendant), car comme l'insuline ne rentre plus dans les cellules, en injecter davantage ne sert à rien (3).

Dans les cas les plus rares, mais les plus médiatisés, détectés dès l'enfance, les cellules du pancréas qui fabriquent l'insuline sont détruites, le plus souvent par le système immunitaire du malade. Du coup, plus d'insuline, le sucre ne rentre plus dans les cellules qui se mettent à se nourrir à partir d'autres molécules, perdent leur eau et mènent tout droit l'organisme au coma par déshydratation. Heureusement, avant d'être transformé en momie, l'organisme émet divers signaux d'alarme, les symptômes. Ce diabète, dit de type I, où DID est le plus facile à soigner : il suffit de fournir l'insuline que le corps ne fabrique plus. Deux problèmes cependant :

- l'insuline est détruite par les sucs digestifs : on ne peut donc pas la prendre en comprimés, par la bouche, elle doit être injectée dans l'organisme.

- Le pancréas contrôle le taux de sucre en continu, alors que l'on se contente de quelques mesures par jour du taux de sucre sanguin et d'envoyer un stock d'insuline (qui sera d'abord trop élevé, puis convenable, puis insuffisant, etc.). Bref, ne nous leurrions pas, le contrôle artificiel de la quantité de sucre dans le sang est de mauvaise qualité, mais il suffit à éviter de gros problèmes et assure une qualité de vie acceptable aux malades... malgré les injections quotidiennes.

Rencontre des autres types

Il existe également un diabète dit «du troisième type» (où 1,5, ou «africain», selon l'humeur des auteurs). Il ressemble à un diabète de type I (pas assez d'insuline), mais les cellules productrices d'insuline n'y sont pas détruites (comme dans le type II), et la maladie devient chronique, avec des phases de normalités et des périodes d'hyperglycémie, que l'on peut traiter par l'insuline (comme le diabète de type I) ou par des médicaments typiques du diabète de type II (que nous retrouverons bientôt).

Beaucoup plus rares sont les diabètes d'origine génétique (4) : il existe ainsi 6 types de mutations, transmises de façon héréditaire, qui aboutissent à des changements moléculaires au niveau de la fabrication de l'insuline, de son métabolisme ou dans l'utilisation des sucres, qui débouchent sur un diabète semblant être NID.

D'autres diabètes, dits secondaires, sont causés par des facteurs variés : des maladies hormonales, comme l'hyperthyroïdie, ou de l'assimilation des nutriments, comme l'hémochromatose; des médicaments comme les corticoïdes qui provoquent une surproduction de glucose par le foie puis une insulino-résistance, ou les anti protéases, qui rendent les muscles insulino-résistants.

Pendant une grossesse, la sécrétion de l'hormone de croissance placentaire et de la prolactine peut aussi provoquer une insulino-résistance et, partant, un diabète transitoire dit «gestationnel».

Enfin, les atteintes directes du pancréas en tant qu'organe peuvent aussi déboucher sur des situations diabétiques.

Le pancréas, un chef d'orchestre schizophrène

Le pancréas est un organe à double compétence : il fabrique une grande variété des enzymes digestifs libérés dans le suc pancréatique au début de l'intestin, et il contient des cellules fabriquant des hormones groupées en îlots dans la masse de l'organe. Si le pancréas lui-même est malade, la sécrétion des hormones comme l'insuline et le glucagon sera modifiée, causant les diabètes. Certains chercheurs vont même jusqu'à affirmer que le diabète DNID est principalement causé non par l'insulino-résistance des organes comme les muscles, gros consommateurs de sucre, mais par une maladie des cellules sécrétrices d'insuline.

Ainsi, un cancer du pancréas, ou une pancréatite chronique (souvent liée à l'alcoolisme) peuvent provoquer un diabète par destruction du pancréas ou prolifération d'un type de cellules productrice d'hormone (dites cellules endocrines) ou d'un autre. Si le canal de sécrétion du pancréas est bouché à la suite d'une pancréatite ou d'une maladie comme la mucoviscidose (qui épaissit toutes les sécrétions, dont celles du pancréas), une situation diabétique semblable à un diabète de type II peut être observée (5), avec une particularité qui a été assez peu étudiée : la formation de fibres amyloïdes comparables à celles se formant au niveau cérébral dans des maladies dégénératives comme Alzheimer, ce qui peut amener à s'interroger à un parallèle entre les atteintes cérébrales débouchant sur ces maladies et les possibles atteintes pancréatiques qui pourraient être à l'origine de certains diabètes NID.

Dépôts amyloïdes chez les diabétiques : Alzheimer et Parkinson au pays du pancréas

Les cellules endocrines du pancréas fabriquent une molécule, l'IAPP (6) qui peut former des fibres amyloïdes au cours du diabète NID. Ces fibres sont des produits de type dégénératif et forment des dépôts diversement localisés selon les espèces, mais qui sont toxiques pour les cellules B pancréatiques. Ces fibres amyloïdes formées dans le

pancréas ont une structure comparable, de forme fibrillaire, à celles impliquées dans de nombreuses maladies dégénératives (7).

La formation des fibres amyloïdes implique une transition entre un état soluble inoffensif de l'IAPP et sa forme fibrillaire, insoluble, toxique. Cependant, l'absence de formation de fibres amyloïdes dans des lignées de cellules B pancréatiques humaines, sécrétant par ailleurs normalement de l'IAPP, semble indiquer que la polymérisation demande un facteur déclenchant encore inconnu à ce jour. Des études mettent cependant en évidence un lien entre la polymérisation de l'IAPP et les diverses sécrétions des cellules B.

On peut alors supposer que le glucose pourrait jouer un rôle direct dans le changement de conformation à l'origine de la polymérisation de l'IAPP. Comme il peut modifier la structure secondaire des peptides, ce processus pourrait se reproduire au niveau du pancréas.

Chez les diabétiques, l'IAPP induit la mort des cellules B (8). La mort de ces cellules ne se fait pas par nécrose, mais par **apoptose**, ou «suicide cellulaire». Dans le cas du diabète de type 2, la formation de dépôts amyloïdes peut être associée à une hypersécrétion de proinsuline. Cette surproduction entraîne la sécrétion accrue d'IAPP, déclenchant ainsi le suicide indu des cellules B. En retour, les dysfonctionnements de la cellule B provoquent la production de dépôts amyloïdes insulaires qui augmentent le volume des îlots de Langerhans et détruisent les membranes plasmiques des cellules B encore intactes (9), aggravant ainsi l'état diabétique. Cette voie de recherche n'est malheureusement quasiment pas explorée, alors même qu'elle permet d'envisager des rapports étroits entre maladies neurodégénératives (10) et un état «amyloïdo-dégénératif» du pancréas qui pourrait être à l'origine du diabète, ou de son aggravation.

Les traitements des diabètes

Fort logiquement, les traitements du diabète essaient de rétablir une glycémie normale, ou du moins d'une dangerosité modérée. Toutefois, ces traitements ne s'attaquent souvent aux symptômes, et non à la cause du mal. Ainsi, le diabète de type I se traite par injection d'insuline (ce qui corrige le symptôme), mais un traitement «de fond» reviendrait à favoriser l'installation et la croissance d'un «nouveau pancréas endocrine» : des expériences de pancréas artificiels, qu'ils soient mécaniques (sous forme de pompes implantables) ou organiques (des cellules B intégrées dans des fibres protectrices) sont ainsi à l'étude.

Les traitements du diabète se concentrent toutefois sur sa forme la plus répandue, le DNID, qui représente à lui seul les 3/4 des diabètes.

Des traitements variés à l'efficacité elle aussi variable

On va chercher à rétablir une glycémie à jeun < 1,20 g/l (11). Il y a 26 siècles, Hippocrate ne disposant quasiment d'aucun médicament efficace préconisait de traiter la plupart des maladies d'abord par l'alimentation. C'est toujours la voie royale suivie pour soigner le diabète NID, avec des fortunes diverses.

Une modification du comportement alimentaire, utilisant un régime basse calorie comportant 40 à 50 % de glucides, 10 à 20 % de protides et des lipides insaturés comme l'huile d'olive associée à des exercices physiques réguliers (les muscles travaillant «brulent» des sucres) peut permettre de régulariser le taux de glucose sanguin. C'est également la seule méthode «préventive» de lutte contre le DNID qui est souvent, mais pas toujours, associé à l'obésité de type masculine (gros ventre).

Si la glycémie n'est pas revenue à des valeurs acceptables, on utilise des molécules à effet hypoglycémiant, souvent associées entre elles, car elles agissent à différents niveaux. Ces associations diffèrent selon la présence ou l'absence d'obésité. Un des problèmes rencontrés provient alors de la toxicité éventuelle de ces produits qui devront être consommés «à vie», pendant de longues années. Le risque d'une hypoglycémie potentiellement mortelle n'est pas non plus à minimiser (12).

Schématiquement, on peut agir en diminuant le passage des glucides dans le sang au niveau intestinal ou hépatique, en stimulant la sécrétion d'insuline et en diminuant l'insuino-résistance des muscles et des autres organes.

Si toutes ces approches sont inefficaces, on peut alors «inonder» l'organisme d'insuline : le diabète non insulino-dépendant devient alors «insulino requérant», mais les effets secondaires à craindre sont nombreux, en particulier... l'obésité et les maladies qui y sont liées... dont le diabète NID ! (13)

Empêcher les sucres de rentrer dans le sang.

Pour traverser la paroi intestinale et atteindre les vaisseaux sanguins, les longues molécules des glucides alimentaires doivent être découpées par les enzymes intestinaux comme la maltase, lactase, saccharase ou invertase. Des molécules comme l'acarbose ou le miglitol inhibent l'activité de ces enzymes, permettant aux glucides de parcourir l'intestin grêle sans être absorbés (14).

Stimuler la production d'insuline :

On utilise pour cela des Sulfamides comme le gliclazide (Diamicron ®) ou le glibenclamide (Daonil ®), ou des glinides (Novonorm®) qui se lient à un récepteur membranaire des cellules B pancréatiques. Ces molécules provoquent la libération de l'insuline déjà stockée dans la cellule : elles n'augmentent donc pas la fabrication, mais la libération de l'insuline déjà synthétisée, ainsi que la sensibilité des cellules B au glucose.

Après quelques mois d'utilisation, ces molécules développent aussi une action au niveau hépatique et musculaire (favorisant dans ces organes le stockage du sucre sous forme de glycogène).

Toutefois, ces molécules, actives, présentent des effets secondaires notables au niveau hépatique (la modification du fonctionnement du foie pouvant entraîner des difficultés) et au niveau rénal.

Rendre les muscles et d'autres organes plus sensibles à l'insuline

Il s'agit ici de diminuer l'insulino-résistance. Pour cela, plusieurs familles de molécules ont été étudiées et utilisées, mais malheureusement il apparaît de plus en plus nettement que leurs effets secondaires sont tels que leur usage devra être très surveillé, limité ou simplement aboli. Leur plus grand inconvénient est leur dangerosité au niveau cardiaque ou vasculaire.

La première famille moléculaire utilisée est celle des biguanides (Glucophage, Stagid).

Ils sont utilisés dans le traitement du diabète depuis les années 1960. Parmi les 300 biguanides connus, seuls deux sont actuellement utilisés chez les humains; la metformine, principalement, et la buformine.

L'origine de leur action n'est pas entièrement connue. Toutefois, la metformine provoque :

- une augmentation du nombre des récepteurs à l'insuline et de l'affinité insuline-récepteur, ce qui permet, pour une quantité fixe d'insuline, d'avoir des tissus qui sont plus sensibles à cette hormone.
- L'augmentation de l'utilisation du glucose par les cellules musculaires, adipeuses et hépatiques.
- l'inhibition du transport du glucose au niveau des cellules de l'intestin, ce qui freine donc l'entrée du glucose dans l'organisme.

Cette molécule agit également au niveau hépatique et au niveau de l'utilisation des graisses. Cette activité a donné l'idée à plusieurs groupes pharmaceutiques de tester l'activité antidiabétique de produits connus pour avoir un effet «hypolipémiant» (diminuant

donc la quantité de lipides dans le sang), et protégeant ainsi les vaisseaux sanguins. Malheureusement, l'utilisation de ces produits allait être à l'origine de nombreux problèmes, voire de drames retentissants.

Risques et bénéfiques

Connues depuis les années 1970, des molécules aux effets «coupe faim» ou «anti obésité», comme la fenfluramine, se révélèrent posséder des effets antidiabétiques (15). Ainsi, la fenfluramine, administrée chroniquement à des souris obèses hyperinsuliniques provoque une diminution de la glycémie et du niveau d'insuline sanguin. Même à faible dose, elle améliorait la tolérance au glucose et provoquait une diminution de la glycémie et de l'insulinémie. Toutefois, il fallut vite déchanter : cette molécule pouvait provoquer une hypertension artérielle pulmonaire et des maladies des valves cardiaques, ce qui n'avait pas été détecté sur les modèles animaux utilisés pour son étude. Un dérivé de la fenfluramine, dénommée isoméride, était censé ne pas posséder ces effets secondaires mortifères. Malheureusement, ce n'était pas le cas, les deux molécules furent retirées du marché en 1997. La prudence aurait voulu que l'on procède alors à des études complémentaires des molécules de la même famille, de formule proche, partageant probablement le même mode d'action et donc susceptibles de posséder la même dangerosité. Ce ne fut pas le cas : en 1997, mes recherches personnelles (16) m'ont amené à collaborer avec une équipe universitaire travaillant pour les laboratoires Servier, détenteurs des brevets de la fenfluramine et de l'isoméride. Ces laboratoires étaient engagés dans l'étude des effets antidiabétiques d'un produit connu par ailleurs depuis 1976 pour ses effets anti-obésité, le benfluorex, qui deviendrait célèbre sous le nom de médiateur®. Ce produit montra, chez l'animal, une réelle efficacité contre l'athérosclérose, mais aussi dans la diminution de l'insulinorésistance. Malheureusement, les animaux utilisés, des rats de sables, ne possédaient pas une durée de vie suffisante pour que se manifestent des effets délétères comme l'insuffisance cardiaque, effets toutefois prévisibles dès 1997 et qui auraient du être détectés bien plus tôt chez l'Homme, ce qui amena à retirer du marché les préparations contenant du benfluorex en 2009 (17).

Une autre famille de molécules, agissant différemment, susceptibles de diminuer l'insulinorésistance, a été étudiée et a débouché sur la mise au point de médicaments (Avandia®, Actos®) qui, eux aussi, se sont avérés présenter plus de risques que de bénéfiques : les thiazolidine-diones.

Ces molécules augmentent indirectement la sensibilité musculaire et hépatique à l'insuline en agissant sur le tissu adipeux (la graisse). Elles stimulent la synthèse de transporteurs du glucose, facilitant son entrée dans les cellules, ou bien d'enzymes qui activent le stockage des sucres sous forme de graisses au niveau des adipocytes (la lipogenèse). De plus, elles ont une action protectrice sur les cellules B.

Ceux qui ont lu attentivement (y en a-t-il d'autres ?) les paragraphes précédents doivent déjà avoir une petite alarme intérieure qui leur dit «action anti obésité = danger !», et ils ont raison : des deux médicaments appartenant à cette famille le premier, la rosiglitazone, a été désigné pour être retirée du marché en septembre 2010 par l'agence européenne du médicament, et le second, la pioglitazone, vient d'être suspendu à l'heure où j'écris ces lignes (18). Alors que la rosiglitazone faisait courir aux malades des risques cardiovasculaires inacceptables, la pioglitazone se voit, quant à elle, impliquée dans le déclenchement de cancers de la vessie. La toxicité de ce type de molécule semble être générale : j'ai moi-même (19) testé en 1997 une molécule de cette famille chez l'animal, mais bien qu'elle présentait des effets antidiabétiques indéniables, elle fut recalée par la suite, se révélant toxique pour le foie.

Il ne semble donc pas possible pour le moment d'agir sur l'insulinorésistance pour lutter contre le diabète. Les seules voies d'accès médicamenteuses possibles se révèlent être celles qui diminuent la vitesse d'entrée du glucose dans l'organisme ou qui augmentent la sécrétion d'insuline. Tout espoir d'amélioration n'est cependant pas perdu.

En effet, l'est important de souligner que l'état général des malades peut être fortement amélioré par une meilleure hygiène de vie. Au-delà de leurs vertus curatives certaines, l'amélioration et l'adaptation du régime alimentaire ainsi que l'exercice physique régulier constituent à ce jour la seule voie permettant probablement d'éviter l'installation de l'état diabétique. De plus, le traitement efficace et précoce du diabète permettrait une forte réduction des maladies connexes constituant ses complications, ce qui reviendrait à traiter en une fois, par l'amont, des pathologies aussi variées que l'insuffisance rénale, la cécité ou l'athérosclérose; toutes maladies dont la gravité reste élevée.

Des pistes pour l'avenir

Il existe plusieurs voies d'attaque et de recherche pour parvenir à endiguer l'épidémie de diabète NID qui commence à poindre dans les pays industrialisés. Certaines thérapies sont générales, visant à corriger l'état diabétique dans son ensemble, alors de

d'autres sont plus localisées aux soins de ses complications, souvent invalidantes. Les recherches récentes mettent en évidence le fait qu'il convient de **normaliser au plus tôt la glycémie** afin d'éviter les phénomènes induits par la glucotoxicité, en particulier au niveau des membranes basales des différents organes, structures qui influencent fortement le devenir des cellules de chaque organe.

Parmi les pistes suivantes, nombreuses sont celles qui n'aboutiront pas, mais toutes auront permis d'avancer de quelques pas dans la compréhension du fonctionnement de l'organisme, et donneront des informations qui par la suite pourront se révéler déterminante pour contrer l'installation et le développement du diabète NID

Agir au niveau cérébral permettrait de lutter contre le diabète selon deux stratégies complémentaires : la modification du comportement alimentaire et l'action sur le système hormonal cérébral. Ainsi, le **facteur neurotrophique cérébral**, une molécule de la famille des neurotrophines, provoque chez l'animal une baisse de la glycémie. Cet effet se maintient à long terme après arrêt du traitement, ce qui permettrait d'envisager une échéance hebdomadaire pour celui-ci.

Intensifier la production et l'efficacité de l'insuline

La mise au point de formes non injectables d'insuline se révèle difficile. Des essais sont en cours afin de vérifier si une administration par voie nasale sous forme d'aérosol ne pourrait pas remplacer les injections périodiques.

Il est également possible expérimentalement d'agir directement par voie génétique sur les récepteurs insuliniques défectueux afin de corriger leur morphologie et de rétablir ainsi leur affinité pour l'insuline. Cette thérapie génique est encore expérimentale.

Il serait aussi possible de faire produire de l'insuline par des cellules non pancréatiques en leur transférant le gène de l'insuline (ou de ses précurseurs). Ainsi, une expression notable d'insuline efficace a été obtenue *in vivo* à partir de cellules musculaires squelettiques chez la souris. L'insuline produite a pu prendre le relais de celle qui n'était plus produite au niveau pancréatique, ce qui permettrait de soigner le diabète ID

Contrer l'insulino-résistance, stratégie qui actuellement n'est plus possible de par la toxicité des molécules employées jusqu'ici.

Un développement de l'activité physique, une nutrition adaptée et une réduction du stress, l'arrêt du tabagisme, diminuent l'insulino-résistance. Certains sels minéraux (**magnésium**, potassium), métaux (vanadium) ou oligoéléments peuvent avoir le même

effet, tout comme certains acides aminés ou lipides, ce qui laisse penser qu'un régime alimentaire bien défini, éventuellement complétement, pourrait contribuer, en agissant de concert avec d'autres agents thérapeutiques, à lutter efficacement contre la perte de sensibilité à l'insuline. Certaines plantes médicinales ont également un effet soit chez des modèles animaux (*Inula racemosa*) soit dans des diabètes NID humains compliqués d'atteintes hépatiques (silymarine). La recherche de l'origine de leurs effets pourrait permettre d'obtenir de nouvelles voies de lutte contre l'insulinorésistance.

•Le Glucagon Like Peptide-1

Le GLP-1 est une hormone d'origine intestinale qui stimule la biosynthèse et la sécrétion d'insuline lorsque de la nourriture arrive dans l'intestin inférieur (20). Cette molécule diminue la prise alimentaire et joue un rôle important dans la sensation de satiété. Elle agit sur les cellules B pancréatiques, mais également sur les neurones hypothalamiques, ce qui explique ses effets sur la prise alimentaire et ceux, plus discrets, qu'elle possède au niveau de la pression artérielle et du cœur (effet hypertenseur, donc créant a priori un risque).

À des doses de 3 à 4 fois supérieures aux doses physiologiques, cette hormone permet de normaliser la glycémie en cours d'alimentation et de diminuer l'élévation post prandiale de la glycémie. Administrée pendant deux jours à des diabétiques, cette molécule montre d'intéressants effets antidiabétiques par réduction de l'appétit et de la glycémie, qui ont l'avantage d'être obtenus sans conséquence secondaire sur la pression artérielle. Cependant, elle est dégradée rapidement dans l'organisme, et la recherche s'oriente surtout vers la mise au point de molécules aux effets analogues, mais plus stables. Ainsi l'exendine-4 (21) a montré des effets bénéfiques sur la sécrétion d'insuline et accroît chez le rat la néogenèse de cellules B pancréatique à partir de cellules souches pancréatiques, effet également obtenu avec le GLP-1. La production de cette molécule pourrait être obtenue par des lignées cellulaires sélectionnées, intégrées dans un support inerte (des fibres creuses par exemple) puis implantées dans l'organisme du patient. *In situ*, cette production continue de GLP1 ou d'un de ses analogues permettrait d'installer une stimulation permanente qui lutterait contre l'insulino-résistance. On éviterait ainsi l'écueil constitué par la faible demi-vie de ce peptide. Un médicament, l'exénatide, dérivé du GLP1, est disponible depuis 2008 et semble efficace, ne possédant pas les effets secondaires des surdoses d'insuline.

Il est fort possible que de nombreuses molécules d'origine intestinale possèdent une action sur l'insulinosécrétion, car 50% de la production d'insuline est liée à l'action des hormones et molécules d'origine intestinale. C'est une voie de recherche à considérer.

•Greffes de cellules B et pancréas artificiel.

Le manque de greffons comparé au nombre important et croissant de diabétiques exclut un traitement d'envergure basé sur la greffe de pancréas entier. Les recherches menées visent plutôt à établir une population de cellules B fonctionnelles dans l'organisme, population obtenue après culture *in vitro*. Cependant, les premiers essais effectués chez le singe ont montré une forte mortalité de ces cellules (perte de 60% après quelques mois d'implantation !). Il est possible d'améliorer fortement les résultats en cultivant les cellules avec leur «support» physiologique (la matrice extracellulaire) et en incorporant aux cellules B cultivées un gène «anti suicide». La réalisation d'un pancréas "artificiel" organique à partir de cellules génétiquement modifiées est donc une possibilité de soin à envisager avec le plus grand intérêt.

Mais ne pourrait-on pas, en suivant Hippocrate, essayer de trouver non seulement le remède, mais aussi des causes du diabète dans l'alimentation ?

Alimentation et diabète : les liaisons dangereuses

Les rapports entre diabète et alimentation demeurent d'une grande complexité, car si l'on peut provoquer un diabète NID par l'alimentation chez plusieurs modèles animaux et si cette affection se développe dans les pays où la nourriture est disponible en abondance, il n'a pas été possible d'établir chez l'être humain un lien de causalité direct entre un type d'alimentation et le développement du diabète NID. Tordons donc le cou à une légende urbaine qui pollue nombre d'esprits : on ne devient pas diabétique en mangeant trop de sucre ! Plus que l'alimentation seule, c'est le mode de vie qui favorise le diabète NID, mais ne le provoque pas directement.

Fondamentalement, l'être humain reste un singe qui doit aujourd'hui s'adapter à l'environnement alimentaire qu'il a créé, et qui se caractérise par une large disponibilité de substances autrefois rares. L'organisme humain a évolué physiologiquement dans le cadre d'une nutrition essentiellement végétale, où la viande est présente, mais rare. L'essentiel des aliments était fourni par les fruits pulpeux des plantes à fleurs contenant

fructose, glucose et saccharose dont le seuil de gustation chez l'Homme est proche de celui des autres primates. L'apport protéique était fourni par des feuilles, des graines ou de la matière animale. Malgré la grande plasticité nutritionnelle de l'organisme humain, celui-ci s'adapte parfois difficilement à une nourriture abondante, riche en sucres raffinés et en lipides. Notre métabolisme est donc plus adapté à une alimentation essentiellement protidique avec de faibles proportions de glucides et de lipides qu'à notre alimentation moderne à laquelle il s'accommode avec plus ou moins de bonheur, mais qui a permis jusqu'ici une fantastique élévation de la population mondiale et de notre longévité. Il faut aussi souligner le rôle de la plasticité du métabolisme : le diabète NID est bien plus fréquent chez les individus qui ont vu "brusquement" varier leur alimentation et leur mode de vie (Amérindiens, aborigènes, autochtones canadiens...) que chez ceux qui connaissent de telles conditions depuis plus longtemps !

L'alimentation fournit néanmoins un moyen simple de lutter contre les affections qui y sont liées : de simples mesures nutritionnelles conjointes à une activité physique accrue améliorent l'état de bien des diabétiques ! Des compléments alimentaires à base de plantes ont montré chez l'animal une réelle efficacité. Ainsi, le pancréas-tonic, un de ces compléments, induit une réduction de la glycémie, une diminution des effets de glucotoxicité et un accroissement du nombre de cellules endocrines pancréatiques chez des rats diabétiques. Cependant, l'alimentation est devenue chez l'être humain davantage un rituel social qu'une nécessité biologique : elle génère des peurs irraisonnées, des comportements préjudiciables et des réactions passionnelles qui limitent la portée des découvertes effectuées en sciences de la nutrition.

La nutrition du diabétique a fait couler beaucoup d'encre. Il s'agit principalement de pallier à l'insuffisance régulatrice de l'activité pancréatique par l'utilisation d'aliments qui ne provoqueront pas une brusque montée de la glycémie, donc qui seront lentement absorbés au niveau intestinal. Cette capacité est représentée par l'index glycémique des différents aliments. Ainsi, les produits riches en fibres solubles (haricots, lentilles, pois...) ont un faible index glycémique, car leurs fibres freinent le passage du glucose dans le sang. La consommation de fruits, légumes, légumineuses et céréales n'ayant pas subi de traitements renforçant leur index glycémique (raffinage) exerce ainsi une bonne incidence sur l'état diabétique.

Dans de nombreux produits alimentaires, les lipides sont associés aux glucides. Or, une surcharge lipidique alimentaire est dangereuse pour les cellules B. La sensibilité de ces cellules aux lipides est illustrée par les réactions d'un modèle animal du diabète NID,

la souris Spiny, soumise à deux types de régimes alimentaires hypercaloriques, l'un à base de graisses et l'autre de sucres : les îlots pancréatiques dégénèrent dans le régime gras alors qu'ils demeurent majoritairement fonctionnels dans l'autre régime. Cet exemple fournit une raison supplémentaire pour tendre à réduire l'apport alimentaire de lipides visibles et invisibles, associés ou non aux sucres. Une adiposité excessive peut être fermement corrigée par des apports alimentaires lipidiques choisis visant à prévenir les complications cardiovasculaires particulièrement importantes chez le diabétique NID. Les lipides devraient ainsi contribuer pour moins de 30% à l'apport calorique du diabétique. Dans la réalité, un apport réduit à 1/3 est bien plus facile à obtenir, avec pour les graisses saturées, dangereuses, moins de 10% des calories totales, limitant ainsi l'apport alimentaire en cholestérol. Pratiquement, cela est réalisable en consommant moins de charcuterie, moins de viande et davantage de poisson et de produits laitiers dégraissés. Une importante voie d'action est d'utiliser en cuisine des corps gras végétaux riches en acides gras insaturés comme l'huile d'olive. L'acide oléique qu'elle contient, comme les autres acides gras mono-insaturés, présente l'avantage de diminuer le taux global de cholestérol sans pour autant altérer le taux de HDL circulant. D'autres acides gras alimentaires présentent un grand intérêt :

- acides gras polyinsaturés tels que l'acide linoléique (huile de pépin de raisin, maïs, tournesol) possédant un effet hyper-cholestérolémiant mais pouvant conduire en cas d'excès à la formation de lipoperoxydes
- -acides gras polyinsaturés tels que l'acide α linoléique (huile de noix, colza ou soja) ou l'acide eicopentaénoïque (chair de poissons gras) possédant un effet hypotriglycéridémiant

De façon pratique, on doit tenir compte de la balance calorique glucide/lipide afin d'obtenir des repas qui soient convenables au point de vue gustatif ! On peut soit privilégier les calories d'origine glucidiques soient celles apportées par les lipides, à condition toutefois d'augmenter alors la proportion d'acides gras mono-insaturés. Ces diverses précautions nutritionnelles permettent de ralentir les complications vasculaires du diabète NID qui sont la cause principale de sa morbidité.

Une faible diminution des apports protéiques avec un accroissement de la proportion des protéines végétales devrait contribuer à la prévention de la dégradation du filtre rénal. En effet, un régime sévèrement hypoprotéiné a montré son efficacité dans l'insuffisance rénale sévère résultant d'un diabète NID.

Plusieurs acides aminés comme la L-carnitine, la taurine ou la L-arginine ont montré une influence positive sur l'insulino-résistance. De même, des minéraux comme le calcium, le potassium, le chrome, le vanadium, le potassium, le magnésium ou le zinc peuvent contribuer à améliorer l'insulinocompétence des tissus. C'est également le cas d'autres nutriments comme l'acide lipoïque, le glutathion et le coenzyme Q10. L'absorption d'aliments à index glycémique élevé associée à une insulino-résistance même modérée tend à favoriser, outre l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie et un faible taux de HDL (le «bon» cholestérol).

Des expériences de restriction calorique chronique à long terme conduite chez des rongeurs et des primates ont montré des effets bénéfiques sur la durée moyenne de la vie liés surtout à la prévention de l'obésité, mais aussi du diabète NID et de ses complications. Ils sont obtenus quand la masse grasse est inférieure de 10 à 22 % à la normale. On constate un maintien de la sensibilité à l'insuline, dont la dégradation liée à l'âge est prévenue. La tolérance au glucose de ces animaux est améliorée. La restriction calorique semble agir par le biais d'une modification adaptative de l'action de l'insuline sur le métabolisme du glycogène, particulièrement au niveau hépatique.

Alors que dans le diabète NID la stimulation par l'insuline de la formation de glycogène est fortement réduite, l'activité de cette enzyme est fortement augmentée par la restriction calorique. Au niveau musculaire, l'activité minimale de fabrication de glycogène est également augmentée, mais avec des variations individuelles importantes en ce qui concerne l'effet de l'insuline. En effet, le régime hypo-calorique met en évidence chez la moitié des animaux une tendance à l'insulino-résistance : il s'agit là de l'effet de gènes diabétogènes qui sont mis en lumière par l'état de restriction calorique, mais n'entraînant pas ici de conséquences pathologiques. On constate aussi une augmentation de l'efficacité énergétique globale de l'organisme, qui est peut-être liée, par des moyens encore inconnus, aux modifications du métabolisme énergétique de ces animaux.

Intérêt des vitamines, minéraux et oligo-éléments

Croire qu'un apport alimentaire varié et équilibré suffit à apporter à l'organisme l'intégralité des éléments dont il a besoin relève davantage de la tautologie que de la certitude scientifique : dans le cadre d'une diminution souvent souhaitable de l'apport calorique alimentaire, un risque réel de déficience en oligo-éléments et vitamines existe dont les effets délétères ne se feront sentir qu'à long terme. On considère qu'il n'est pas possible d'atteindre les apports recommandés en minéraux et vitamines avec moins de

2500 cal/j alors qu'en France l'apport moyen est de 2400 cal/j chez l'homme et 1750 cal/j chez la femme. Ainsi, une déficience vitaminique marginale peut être largement répandue dans la population des pays industrialisés. C'est le cas, par exemple, pour la vitamine D.

Le calcium est un des éléments dont l'apport alimentaire peut être insuffisant, même dans les pays industrialisés. Paradoxalement, un manque de calcium alimentaire peut conduire à une surcharge cellulaire de cet ion : les os rejettent du calcium dans le sang, et celui-ci est capté par les autres tissus. Ce phénomène est impliqué dans plusieurs maladies dont la fréquence croît avec l'âge, telles que le diabète, l'hypertension, l'athérosclérose, les cancers et les maladies neurodégénératives.

L'absorption du calcium en quantité adéquate présente un autre avantage : en liaison avec un apport approprié de potassium, ces deux minéraux ont un effet hypotenseur marqué.

De même, plus que la restriction en sodium, c'est la complémentation en potassium, magnésium et calcium qui semble améliorer le mieux la tension artérielle, souvent trop élevée chez le diabétique. Un déficit en magnésium peut également favoriser la production de radicaux libres, or, l'apport alimentaire de ce sel minéral est en moyenne inférieure de 30% à ce qu'elle devrait être. Le chrome présente aussi un grand intérêt du fait de son rôle de cofacteur insulinique. Son effet reste cependant à caractériser chez le diabétique malgré la disponibilité de compléments alimentaires comme le picolinate de chrome.

Le nécessaire équilibre de l'alimentation apparaît donc particulièrement indispensable au diabétique NID, mais n'est pas suffisant à assurer un bon contrôle de la maladie. La nutrition doit être intégrée dans une approche globale de modification des modes de vie.

Cependant, la grande disponibilité des produits alimentaires variés, la puissance de l'industrie agroalimentaire ainsi que la croissance de la population diabétique laissent augurer de la mise au point de nutriments ou de compléments spécialement adaptés. Nul doute que de nombreuses recherches restent à mener sur l'effet à long terme des oligo-éléments contenus dans l'alimentation en quantités parfois trop faibles.

La nutrition quotidienne, qui participe de l'installation du diabète NID, pourrait également nous fournir son premier traitement préventif et, à terme, curatif.

R Raynal

Références

- 1) Du grec διαβαίνω «passer à travers», et qui se prononce diabetes.
- 2) 2) et non bêta : ce sont les granulations de sécrétions de ces cellules qui sont dites β , les cellules fabricantes d'insuline sont souvent ainsi nommées par une erreur tellement répandue qu'elle en devient vérité.
- 3) Du moins dans un premier temps...
- 4) Les 5 types de diabète MODY, ressemblants à un diabète NID touchant de jeunes individus, et le diabète mitochondrial
- 5) Cortie C. et coll. Localisation de substances amyloïdes dans le pancréas de lapins présentant un diabète non insulino-dépendant. ALFEDIAM - Paris, 20-21 octobre 1989. Diabète et métabolisme, 1989, 15, IV.
- 6) Islet Amyloid Poly Peptide, ou polypeptide amyloïde des îlots
- 7) Telles que maladie d'Alzheimer, amyloïdoses, encéphalopathies spongiformes, polyneuropathies, angiopathie amyloïde cérébrale héréditaire, carcinome médullaire de la thyroïde ainsi qu'une dizaine d'amyloïdoses.
- 8) Ce fait ne cesse d'être mis en évidence depuis les années 90 sans avoir motivé de recherches intenses voir par exemple dès 1993, C. Cortie : Évolution a long terme du syndrome diabétique non insulino-dépendant chez le lapin : biochimie et histopathophysiologie - Thèse de Institut National Polytechnique - Toulouse, 14/04/1993; et très récemment Jurgens & al. β -Cell Loss and β -Cell Apoptosis in Human Type 2 Diabetes Are Related to Islet Amyloid Deposition. *Am J Pathol.* 2011 Jun;17 8(6) : 2632-40.
- 9) Last NB et coll. Islet amyloid polypeptide demonstrates a persistent capacity to disrupt membrane integrity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 23/05/2011.
- 10) Phénomène là aussi connu depuis 1990 et sur lequel on insiste en vain, peu d'équipes s'y intéressant dans le monde et les chercheurs français spécialistes de ces domaines étant au chômage. Récemment, voir Ristow M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. *J Mol Med.* 2004 Aug; 82(8):510-29. 3/06/2004.
- 11) Sauf si le médecin considère qu'il vous reste moins de dix ans à vivre, et que dans ce cas une glycémie < 2,5 g/l sera bien suffisante, les risques étant davantage l'hypoglycémie, mortelle, que ceux liés aux complications du diabète que de toute façon vous ne sauriez ressentir avant de vous retrouver ad patres. Bien entendu, le malade est dans ce cas prié de respecter l'échéance funeste envisagée par le praticien....
- 12) Les cinéphiles et amateurs de faits divers auront en mémoire l'affaire Von Bulow
- 13) On impose donc au malade un régime strict à côté duquel les menus des centres de thalassothérapie ressemblent à des festins pantagruéliques.
- 14) Ils arrivent donc intacts dans le colon, où les bactéries présentes se font une joie de les dégrader par fermentation, causant des effets secondaires sonores et olfactifs d'un intérêt musical douteux.
- 15) Pourtant, de nombreuses affaires ont prouvé amplement qu'il faut être d'une extrême prudence envers les molécules anorexigènes, autrement dit les coupes faims, qui se révèlent souvent toxiques au niveau cardiaque et rénal.

- 16) Marquié G.; El madani T., Raynal R., Pieraggi M T., Solera M.L., Hadjiisky P., Ravel N., Bennani N. Anti atherogenic effects of long term benfluorex treatment in insulino resistant sand rats (*Psammomys obesus*). 11th international symposium on atherosclerosis, Paris, 10/97 - atherosclerosis 134, vol 1,2; 39
- 17) Par une extraordinaire coïncidence, ce retrait du marché coïncida presque avec la possibilité, depuis 2009, de concurrencer le benfluorex de Servier par des médicaments génériques. Seuls des esprits chagrins pourraient être amenés à conclure que cette entreprise aurait pu tenter de conserver la commercialisation de sa molécule jusqu'à l'expiration de l'exclusivité de ses brevets, cette question étant impliquée dans le célèbre imbroglio juridique dit «affaire médiator» dans lequel nous nous garderons bien de prendre parti.
- 18) 11 Juin 2011, 23 55 - il n'y a pas d'heure pour les braves !
- 19) R. Raynal. Étude d'un nouvel agent antidiabétique (S-18277-1) chez le rat des sables *psammomys obesus*, modèle de diabète NID» 19/03/1997 - Thèse de l'université de Toulouse.
- 20) http://www.diabetesvoice.org/files/attachments/article_281_fr.pdf
- 21) Découverte accidentellement dans la salive d'un lézard répondant au doux nom de monstre de Gila (*Heloderma suspectum*), ce qui montre l'intérêt de protéger des espèces exotiques...