

« Voyage au cœur
de l'organisme avec
le diabète »

> SOMMAIRE

Introduction	p. 2
[Une étape décisive] La menace identifiée	p. 3
[Où en est-on ?] Des origines à la connaissance de l'impact	p. 4
[Le prochain palier] Les traitements de demain	p. 5
Témoignages	p. 6
Les réponses à vos questions	p. 7

Propos recueillis à l'occasion d'un débat grand public organisé par la Fondation Recherche Médicale dans le cadre des Journées de la Fondation Recherche Médicale, le jeudi 16 septembre 2004, dans la salle Rameau de Lyon.

Débat animé par Laurent Romejko, animateur de France 2 et parrainé par Thierry Lhermitte.

Document disponible sur le site de la Fondation Recherche Médicale www.frm.org

Publication : octobre 2004

Crédits photos : Fondation Recherche Médicale

Avec la participation de :



> Pr Charles Thivolet,
Chef du Service endocrinologie - diabète - nutrition de l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon et responsable au sein de l'unité Inserm U 449 de l'équipe « auto-immunité et diabète de type 1 ».

> Pr Jean-Paul Riou,
Directeur de l'unité mixte de recherche Inserm 449, INRA 1235, « mécanismes moléculaires du diabète », Lyon.

> Dr Hubert Vidal,
Directeur de recherche, Responsable d'équipe de l'unité Inserm U 449 « mécanismes moléculaires du diabète » de Lyon et Président du Conseil scientifique de l'Alfediam.



Introduction

> **Éric Palluat de Besset,**

Directeur général de la Fondation Recherche Médicale

La Fondation Recherche Médicale (FRM) est un organisme privé qui ne reçoit aucune subvention du secteur public, mais qui finance



la recherche grâce aux seuls dons et legs des particuliers. Déduction faite des frais de collecte, l'intégralité de ces dons est reversée à la recherche. Les missions de la FRM sont d'une part de financer la recherche, et d'autre part d'informer le public sur les

avancées de la recherche médicale. Cette mission d'information repose sur une revue *Recherche & Santé*, un site internet (www.frm.org) et ces journées de la FRM, une occasion pour le public de poser directement ses questions aux chercheurs. C'est pour cette raison que la Fondation Recherche Médicale a décidé d'organiser pour la troisième année consécutive ses Journées. C'est aussi un excellent moyen de faire connaître les actions de la Fondation.

La Fondation a été créée en 1947, grâce à une dotation qui lui permet de payer ses charges de fonctionnement. Elle a mis en place un conseil

scientifique composé de 26 éminents spécialistes issus de domaines très variés. Elle finance en effet la recherche dans toutes les spécialités - de la psychiatrie aux maladies rares-, même si les trois pôles majeurs sont les neurosciences, les maladies cardiovasculaires et les cancers. Les 26 membres du conseil scientifique sont élus par leurs pairs, et renouvelés tous les deux ans ; ceci permet à ce conseil de bénéficier régulièrement de nouvelles compétences et de nouveaux éclairages sur la recherche. Le choix des dossiers soutenus est donc très pertinent. La FRM reçoit environ 1 500 demandes de financement par an, dont 700 sont finalement financées. La sélection reste difficile, car tous les dossiers sont excellents.

> **Sylvie Guillaume,**

Adjointe au Maire de Lyon, déléguée à la santé et au handicap

La valorisation de l'action de la recherche médicale, la recherche de dons et le soutien aux équipes de recherche sont des enjeux primordiaux, tout comme la qualité de l'échange qui peut s'instaurer dans des rencontres comme celles de ces journées de la Fondation Recherche Médicale. La ville de Lyon souhaite participer à son niveau à cette pédagogie, et elle a déjà traité de la question du diabète en 2003 avec son partenaire AG2R. La ville mène également des actions quotidiennes, notamment dans les écoles, où il est question de diabète, d'obésité, de prévention et de promotion de la santé.

[Une étape décisive]

La menace identifiée

Pr Charles Thivolet,

Chef du Service endocrinologie - diabète - nutrition de l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon et responsable au sein de l'unité Inserm U 449 de l'équipe « auto-immunité et diabète de type 1 ».

Qu'est ce que le diabète ?

Le titre de « menace identifiée » relève de l'épidémie de diabète que nous vivons actuellement et ceci pour toutes les formes de diabète. Le diabète se définit par l'élévation du sucre dans le sang. Hippocrate le connaissait déjà : diabète signifie « l'eau passe à travers », du fait que le malade



boit et urine beaucoup. Ceci résume bien les symptômes que connaissent les diabétiques. Plusieurs mécanismes

permettent de classer les différents diabètes. La fréquence du diabète de type 1 (anciennement appelé diabète insulino-dépendant - DID), qui caractérise essentiellement les sujets de moins de 40 ans, a doublé en 20 ans. La fréquence du diabète de type 2, qui concerne surtout les personnes plus âgées dans le cadre d'un surpoids, a également augmenté, en relation avec l'augmentation de l'excès pondéral. Nous attendons, dans les vingt prochaines années, 25 à 30 % de diabétiques en plus en Europe, et 40 à 60 % de plus en Asie ou dans les pays d'Amérique du Sud. Le problème de santé publique est donc réel, et la menace est liée au nombre, à notre capacité à assurer une bonne gestion et si possible la prévention de ces diabètes.

Pourquoi parle t'on de menace ?

Nous possédons quelques pistes sur les raisons de l'augmentation des fréquences de diabète. En ce qui concerne le diabète de type 1, il semble que l'amélioration du niveau de vie et les progrès de l'hygiène (vaccination, lavage fréquent des mains, alimentation contrôlée...) nous exposent plus tardivement aux agents pathogènes. Quant au diabète de type 2, c'est le problème de l'obésité,

apparaissant à présent chez les enfants avant la puberté, qui pourrait expliquer l'augmentation de sa fréquence. Aujourd'hui, la nourriture est plus accessible (supermarchés) et hypercalorique (*fast-food*).

Nous devons mener une importante réflexion quant à la gestion de ces différents facteurs, afin de tenter de réduire la fréquence du diabète. Ce problème concerne toute la population, les pouvoirs publics et les sociétés impliquées dans l'agro-alimentaire. Une réflexion doit être menée sur les notions simples de bonne hygiène de vie et de prévention (activité physique, par exemple). Des études ont ainsi montré qu'il était possible de réduire de 30 % l'apparition du diabète chez des sujets à risque par des moyens simples.

Les complications liées au diabète

La menace ne résulte pas seulement de l'élévation du taux de glucose (sucre) dans le sang ; elle concerne également les facteurs de risques cardiovasculaires. Nous avons identifié un certain nombre d'agents qui agressent notre corps : tension artérielle, poids, cholestérol, manque d'activité physique. Tous ces facteurs réunis menacent notre cœur. Le traitement du diabète ne se limite donc pas à celui de la glycémie ; un diabétique peut présenter d'autres problèmes de santé liés à son mode de vie, à son héritage génétique. Tout ceci doit être intégré dans la prévention des problèmes de santé. Le fait d'avoir un taux de sucre et d'hémoglobine (Hb) glyquée parfait ne signifie pas que tout va bien. La vision doit être beaucoup plus large et globale pour adopter une attitude de prévention, et ceci est d'autant plus vrai que l'on a pu identifier des états intermédiaires : un certain nombre de diabétiques s'ignorent, tout comme certaines personnes ignorent leur intolérance au sucre. Ces personnes sont d'autant plus menacées qu'elles ne sont pas conscientes de leurs problèmes, et qu'elles possèdent les autres facteurs de risque pour les vaisseaux (tension, cholestérol...). Elles peuvent ainsi présenter des complications avant même que leur diabète n'ait été détecté.

L'information sur les modes de prévention est donc indispensable. Pour que l'impact sur la santé publique fonctionne, il faut agir précocement ; l'information et l'hygiène de vie sont les meilleurs moyens de prévention des affections cardiovasculaires.

Laurent Romejko – « *Des actions communes sont-elles organisées en matière de prévention ?* »

Pr Charles Thivolet – La notion de prévention est associée aux problèmes d'obésité. La prise

en charge de l'obésité précoce chez l'adolescent a en ligne de mire la prévention des problèmes cardiovasculaires et du diabète. Les diabétologues, les nutritionnistes et les médecins scolaires mènent donc une action commune.

[Où en est-on ?]

Des origines à la connaissance de l'impact

Pr Jean-Paul Riou,
Directeur de l'unité mixte de recherche Inserm 449, INRA 1235, « mécanismes moléculaires du diabète », Lyon.

Les conséquences du diabète

Les menaces sont communes aux deux types de diabète : les diabétiques de type 1 et 2 ont trop de sucre (glucose) dans le sang. Les diabétiques ont en permanence ce problème à l'esprit alors que le diabète a longtemps été considéré comme une maladie honteuse. Le fait d'avoir trop de glucose dans le sang est toxique : pour le fœtus et la mère pendant la grossesse, pour les yeux (le diabète est la première cause de cécité des adultes dans les pays développés), pour les reins (le diabète devient la première cause de dialyse et d'insuffisance rénale). Le diabète est également une cause de polyneuropathies, d'atteinte des vaisseaux. La mortalité et la morbidité (yeux, reins et nerfs) liées à la teneur élevée de glucose dans le sang sont majeures.



Il ne faut cependant pas être catastrophiste : si le diabète tue, il ne le fait pas en trois jours, trois mois ou trois ans. Chaque petit profit réalisé sur son diabète est positif sur le bilan de santé. Le diabète est défini par un taux supérieur à 1,26 g de glucose par litre de sang (glycémie), sur deux prises de sang consécutives.

Un processus à déterminer

Si l'homme se demande « pourquoi ? », le chercheur se demande « comment ? » : il lui faut déterminer le mécanisme qui fait que l'excès de sucre dans le sang bouche les artères, abîme l'œil, en étant intimement persuadé que le fait d'avoir compris le fonctionnement permettrait de trouver des médicaments. Si l'on compare le processus du diabète à celui du caramel, le sucre dans le sang mettra plusieurs années pour se transformer en caramel dans les nerfs, les artères, la peau et parfois les os.

Des traitements qui existent

Si le taux de sucre dans le sang est ramené à la normale, grâce aux traitements actuels qui permettent de normaliser la glycémie par l'insuline ou par des médicaments, un diabétique a une espérance de vie identique à celle de la population ordinaire.

En résumé, le diabète est dangereux, mais son action nocive ne se fait pas sur une durée courte et les moyens d'agir existent.

[Le prochain palier]

Les traitements de demain

Dr Hubert Vidal,

Directeur de recherche, responsable d'équipe de l'unité Inserm U 449 « mécanismes moléculaires du diabète » de Lyon et Président du conseil scientifique de l'Alfediam.

L'importance de la recherche médicale

C'est en appréhendant les mécanismes et les causes du diabète que de nouveaux médicaments pourront être mis au point. Or, chacun sait que la recherche coûte extrêmement cher, aussi les fonds publics sont-ils nécessaires, de même que la recherche privée menée par l'industrie. Mais aussi, les fondations, telle la Fondation Recherche Médicale, permettent de recueillir et distribuer des fonds pour la recherche.



La recherche ne consiste pas seulement à trouver de nouveaux médicaments. Elle concerne également tout ce qui peut aider les malades à mieux se prendre en charge et à suivre leurs traitements plus facilement. Par exemple, les

diabétiques de type 1 ont besoin d'insuline. On sait à présent réaliser de l'insuline recombinante. Les actions de recherche consistent par exemple à améliorer le moyen de prendre l'insuline grâce aux évolutions technologiques : moins d'injections, des aiguilles plus fines, des pompes à insuline, des systèmes d'alarme nocturne pour détecter les hypoglycémies. Ces développements technologiques, qui impliquent des ingénieurs, des électroniciens et des personnes qui ne sont pas des professionnels de santé au sens strict, doit être pris en compte dans la notion de recherche sur cette maladie.

En parallèle de la recherche menée par l'industrie pour améliorer les médicaments existants, des laboratoires comme le nôtre travaillent pour mieux comprendre les causes et les mécanismes de la maladie, afin de trouver de nouvelles cibles sur lesquelles de nouveaux médicaments pourront être mis au

point. L'échelle de temps est souvent mal perçue par le public. Certaines molécules fonctionnent chez l'animal, et sont actuellement en essai clinique chez l'homme. Plusieurs années seront encore nécessaires avant qu'elles soient utilisables chez l'homme. Il existe donc un important décalage (entre 15 et 20 ans) entre ce travail de recherche très en amont et le moment où il débouchera sur un médicament qui aura passé toutes les étapes de crible. Ce travail de longue haleine est très coûteux et requiert de nombreuses personnes. Le soutien des donateurs est indispensable.

Les traitements du futur et les évolutions de la recherche

La greffe des îlots de Langerhans (amas de cellules productrices d'insuline) représente une perspective de recherche très importante. Elle se heurte néanmoins aux problématiques communes à tous dons d'organe : la pénurie de donneurs et le risque de rejet.

De nombreux pays consacrent d'importants moyens à la recherche sur la différenciation des cellules souches du pancréas, afin de pouvoir produire suffisamment de cellules en vue d'une greffe. Cette procédure importante peut fonctionner, même si elle implique des volets contraignants (produits anti-rejets, etc.).

En ce qui concerne les technologies en développement, l'amélioration des conditions de vie et de traitement (perfectionnement des injections, remplacement des injections d'insuline par inhalation ou absorption) représente un axe de recherche très prometteur.

Laurent Romejko – « *A un moment donné de votre carrière, la Fondation Recherche Médicale vous a-t-elle apporté son aide pour mener vos travaux ?* »

Dr Hubert Vidal – Je ne suis ni clinicien ni médecin : je ne prends donc pas en charge les patients diabétiques. Je travaille dans un laboratoire qui essaie de comprendre les mécanismes et les causes du diabète. Et c'est là que la Fondation joue un rôle important. La Fondation Recherche Médicale est déjà intervenue pour soutenir l'activité de mon laboratoire, en aidant différents chercheurs de mon groupe.

Témoignages

Mme. X. « *Mon diabète a été découvert en 1956 : j'ai 48 années de diabète insulino-dépendant de type 1 à mon actif, avec différentes étapes. Enfant et adolescente, je ne me suis pas rendue compte de la situation. J'ai commencé à en prendre conscience au moment de l'orientation professionnelle, lorsque je me suis vue refusée l'orientation vers le métier de sage-femme, qui me tenait vraiment à cœur. J'ai donc commencé à cacher ma maladie. D'un autre côté, elle m'a donnée une certaine énergie : au lieu de me laisser porter par la maladie, j'ai essayé d'aller au-delà, jusqu'au jour où le diabète a vraiment pris le dessus. Mon objectif essentiel était de me sortir du diabète, et je m'informais régulièrement sur les nouveautés scientifiques. Un jour, j'ai lu un article sur la greffe des îlots de Langerhans, et j'ai estimé que c'était là le seul moyen de m'en sortir. J'en ai parlé à plusieurs reprises avec le Pr Thivolet, avant qu'il ne me propose de me poser un holter (système de mesure en continu), qui a confirmé ce que le suivi des glycémies indiquait : une succession anarchique et inexplicable d'hypo- et d'hyperglycémies. A ma plus grande joie, mon dossier a été accepté pour une transplantation d'îlots de Langerhans, et j'ai réussi à aller au bout de mes objectifs pour vivre un quotidien différent sans malaises hypoglycémiques. »*

Laurent Romejko – Comment allez-vous aujourd'hui ?

Mme. X. « *Je vais mieux, même si je ne sais pas si mon diabète restera bien dans les normes. J'ai été bien suivie, bien soignée, avec énormément d'humanité. »*

Laurent Romejko – Professeur Thivolet, cette détermination a-t-elle aidé votre patiente ?

Pr Charles Thivolet – Nous sommes aux frontières de la médecine. Dans le cas de la greffe d'îlots, on se trouve entre le rêve de remplacement des éléments qui ne fonctionnent plus, et la réalité. Cette réalité consiste à arriver dans des structures permettant, avec toute la législation actuelle de protection de la personne, de faire en sorte que les îlots soient purifiés dans les bonnes conditions. Le monde de la transplantation est totalement différent du monde médical classique, très technologique, avec des produits anti-rejets possédant leurs propres

inconvénients. Il faut se demander pour chaque malade, si la transplantation apportera réellement un bénéfice. Celui-ci n'est pas évident dans la mesure où il s'agit d'un essai expérimental devant être validé. Notre groupe, qui associe sept centres français et un centre à Genève, obéit à un certain nombre de critères auxquels toutes les personnes qui seraient candidates à la transplantation ne correspondent pas. Le bénéfice doit être nettement supérieur par rapport aux inconvénients. Ceci explique le temps assez long qui s'est écoulé entre la demande de Madame et l'intervention qu'elle a subie.

M. Y. « *Je m'occupe de l'Association des diabétiques du Lyonnais : la solidarité et l'entraide sont véritablement indispensables. J'ai à présent 30 ans de diabète derrière moi ; je ne l'avais pas pris en considération initialement, en égard à mes activités professionnelles et familiales. En mars 1996, j'ai souffert d'un problème cardiaque qui a nécessité un pontage coronaire. Il s'est avéré que mon diabète était extrêmement mal soigné, et le médecin responsable du service de diabétologie de l'hôpital dans lequel j'ai été opéré m'a immédiatement mis sous insuline. Depuis, mon diabète va bien mieux, d'autant plus que je suis sous pompe depuis trois ans – système qui remplace les cinq injections quotidiennes. Cette pompe produit la quantité d'insuline nécessaire en plus des apports à chaque repas.*

Si j'avais connu plus tôt l'existence de cette association, j'aurais certainement bien mieux vécu. J'aurais ainsi pu être prévenu plus précocement du caractère insidieux du diabète. On ne ressent rien, en dehors d'une importante soif. Ainsi, un jour, je suis allé consulter un médecin car j'avais une soif intense et des problèmes de vue. Le médecin a rapidement identifié la présence de sucre dans mes urines. Il m'a annoncé que j'étais diabétique et m'a prescrit des cachets. J'ai estimé que ce traitement suffisait. Si j'avais connu l'association à cette époque et si j'avais été immédiatement pris en charge comme je l'ai été en 1996, j'aurais appris que cette maladie traîtresse vous conduit inexorablement à de nombreuses complications si elle est mal soignée : pontage coronaire, micro-anévrismes oculaires, perte de sensibilité des extrémités. Depuis que je porte la pompe, les micro-anévrismes ont cessé d'augmenter. Par ailleurs, lorsque je pratique une activité

sportive, ce pontage m'oblige à porter un cardiofréquence-mètre. »

Laurent Romejko – L'information manque-t-elle pour certains malades ?

Pr Charles Thivolet – Quelqu'un qui ne se sent pas malade n'ira pas rechercher l'information. Je me demande parfois si mes patients m'entendent et si mes propos seront suivis d'effet : le diabétologue propose, le

diabétique dispose. Le médecin remporte un succès lorsque ses propos sont pris en compte. Si ce n'est pas le cas, soit le médecin a mal expliqué, soit le malade n'a pas voulu entendre parce qu'il n'avait pas de symptômes. Effectivement, le diabète n'est pas associé à des douleurs.

Les réponses à vos questions

« Y a-t-il davantage de diabétiques chez les hommes ou chez les femmes ? »

Pr Charles Thivolet – Les proportions sont les mêmes en ce qui concerne le diabète de type 1. Par contre, le diabète du sujet âgé concerne davantage les femmes, qui sont plus résistantes et qui ont une longévité plus importante que celle des hommes.

« Y a-t-il beaucoup de diabétiques qui s'ignorent et qui le découvrent à l'occasion de problèmes tels que ceux indiqués par les intervenants ? »

Pr Charles Thivolet – Il y a entre 500 000 et 700 000 diabétiques qui s'ignorent en France.

« Le diabète est-il héréditaire ? »

Pr Charles Thivolet – Le diabète est héréditaire à des degrés divers. L'hérédité n'explique cependant pas tout, quel que soit le type de diabète. A ce terrain génétique que l'on ne peut pas modifier, s'ajoutent des facteurs environnementaux aggravants. Ces facteurs, différents selon le type de diabète, sont toutefois nécessaires à l'apparition de la maladie. Le diabétique ne transmet pas le diabète comme une maladie contagieuse. La transmission du diabète de type 1 dans la famille n'est que de 3 %. Dans le diabète de type 2, le pourcentage est très dépendant de l'apparition de l'obésité. Cette dernière est peut-être liée à des facteurs génétiques, mais elle concerne essentiellement des facteurs d'habitudes alimentaires. Nous apprenons tôt à nos enfants à rythmer les prises alimentaires dans la journée, et ils calquent leurs habitudes sur celles de leurs parents. On peut influencer ces habitudes alimentaires.

« Les progrès relatifs à la maternité et au prolongement de la vie des diabétiques de type 1 n'ont-ils pas influencé la transmission d'un terrain « fragile » ? »

Pr Charles Thivolet – L'augmentation de la fréquence des diabètes concerne surtout des cas isolés de diabète, et non pas les enfants de diabétiques. La transmission maternelle ne joue

pas. Par contre, les diabètes chez les enfants de moins de 10 ans ont fortement augmenté en vingt ans. Et ceci constitue une piste de recherche sur l'exposition courte à de nouveaux agents.

« Y a-t-il un lien entre le diabète de type 1 et la consommation de lait de vache ? »

Pr Charles Thivolet – Des études finlandaises ont mis en évidence des corrélations à la limite de la significativité entre la durée de l'allaitement maternel et donc la précocité de l'introduction du lait de vache, et la fréquence d'apparition du diabète. A ce jour, aucune preuve ne permet d'établir une relation entre les deux, et il ne faut donc en aucun cas modifier les habitudes de prise en charge entre la durée de l'allaitement maternel et l'introduction précoce du lait de vache. Une étude de suivi menée sur 9 ans, qui s'achèvera d'ici quelques années, porte sur les modifications de la formule du lait maternisé des nouveau-nés et des jeunes enfants finlandais. A ce moment, nous saurons s'il s'agit d'une piste intéressante.

« Concernant l'hygiène, en quoi une exposition plus tardive à des microbes pourrait-elle favoriser l'apparition du diabète de type 1 ? »

Pr Charles Thivolet – Il s'agit d'une hypothèse en relation avec le rôle important du système immunitaire digestif pour l'éducation du système immunitaire général du corps. Le tube digestif voit passer des milliards de microbes et de particules qui, sans la protection existante, nous amèneraient de fréquentes maladies. Parfois, le système est imparfait et entraîne des diarrhées. Le système digestif est donc la plus importante barrière d'éducation du système immunitaire. Tout ce que « voit passer » le système digestif peut donc avoir une influence sur notre système immunitaire.

Si on réfléchit à ce qui a pu changer dans l'alimentation sur les cinquante dernières années, on voit que l'alimentation est stérilisée, et fait l'objet d'une paranoïa sur la propreté et l'hygiène. Ceci prévient l'apparition de certaines maladies, mais éduque moins bien et plus tardivement qu'auparavant le tube digestif et le système immunitaire. Cette relation a été également établie avec le contact précoce de l'enfant avec les animaux, et avec d'autres facteurs. On constate à présent, dans les ex-pays de l'Est, une augmentation du diabète qui était auparavant rare : l'incidence du diabète de

type 1 a doublé en cinq ans. Le niveau de vie a brutalement augmenté, et on dispose d'un précieux terrain d'analyse qui permettrait d'identifier les facteurs déclenchants.

« L'ablation de la tête et de la partie médiane du pancréas entraîne-t-elle systématiquement un diabète grave ? »

Pr Jean-Paul Riou – Par définition, si l'on n'a plus de pancréas, on devient diabétique, puisque c'est la seule glande qui fabrique de l'insuline. Le diabète qui suit l'ablation de tout ou partie du pancréas dépend directement de la quantité de pancréas enlevée. Un pancréas est enlevé parce qu'il est malade : personne ne sait quelle est la qualité de la partie restante. Si celle-ci est en très bon état, on peut supprimer la moitié du pancréas sans diagnostiquer aucun diabète. Au-delà, on devient diabétique.

« Quel pourrait être le rôle des chocs affectifs, de l'altitude, des pesticides dans l'apparition du diabète ? »

Pr Charles Thivolet – Les chocs affectifs ne sont pas des déclencheurs mais des révélateurs d'une disposition latente. Lorsque l'on ressent une émotion, on sécrète de l'adrénaline, qui est une hormone hyperglycémisante. Lorsque l'on surveille des enfants issus d'une famille comptant des diabétiques, et que l'on recherche la présence de marqueurs sanguins, on s'aperçoit qu'ils peuvent être normaux pendant 5 ou 20 ans, puis déclencher brutalement un diabète. Un terrain existant peut donc être dépisté, et la révélation a lieu lorsque la destruction des cellules qui fabriquent l'insuline a atteint un stade tel qu'un petit choc supplémentaire peut déséquilibrer une situation déjà instable.

En ce qui concerne les pesticides et l'altitude, je n'ai pas de réponse. Par ailleurs, quatre ou cinq études ont prouvé qu'il n'existait aucune relation entre la modification des pratiques de vaccination et l'apparition du diabète.

« En ce qui concerne les chocs affectifs, les rechutes sont-elles le baromètre de la santé du diabétique ? »

Pr Charles Thivolet – Il s'agit de facteurs qui ne déclenchent pas mais qui influent sur l'équilibre du diabète. La moindre contrariété fait monter la glycémie.

« L'alcoolisme déclenche ou favorise le diabète : qu'en est-il du sida ? »

Pr Jean-Paul Riou – La consommation d'alcool à jeun donne des hypoglycémies, et au contraire fait monter la glycémie lorsque l'on a mangé. L'alcool n'est une cause de diabète que s'il a détruit le pancréas. Ceci peut intervenir en cas de consommation durable et intense d'alcool. Le sida ne donne pas le diabète en tant que tel : il peut entraîner des troubles du métabolisme des graisses dans le sang.

« Pouvez-vous nous parler des problèmes de vision associés au diabète ? »

Pr Charles Thivolet – Les problèmes au niveau des yeux sont plus fréquents chez les diabétiques que dans la population normale. Ils ne sont pas spécifiques au diabète, comme la cataracte ou le glaucome. La complication la plus importante est la rétinopathie, qui touche cette petite membrane qui tapisse le fond de l'œil. La rétine concentre le signal lumineux et envoie un message au cerveau. Elle est riche en vaisseaux, et ces vaisseaux peuvent être modifiés. Or, l'élévation répétée du taux de sucre fragilise la paroi du vaisseau – ceci revient à un tuyau d'arrosage laissé trop longtemps au soleil et qui est craquelé. En cas de forte pression dans le tuyau (e.g. hypertension artérielle), le liquide peut fuir ou provoquer une déformation de la paroi. Ces complications peuvent être prévenues par le maintien de l'équilibre du diabète, afin que la paroi des vaisseaux soit la plus résistante possible, et par le traitement d'une éventuelle hypertension, afin que la pression exercée dans les vaisseaux soit la meilleure possible.

« Une personne souffrant d'une complication neuro-vasculaire depuis des années peut-elle avoir un diabète ? »

Pr Charles Thivolet – Un accident vasculaire cérébral est la manifestation d'un désordre de la tension artérielle ou du taux de cholestérol. On peut parfois découvrir un diabète à cette occasion dans 10 % des cas. Cet accident traduit donc un risque vasculaire, dont le diabète fait partie. Tout dépend de la façon dont le diabète est recherché. Dans la mesure où il s'agit d'un phénomène latent, on peut passer à côté. L'élévation du taux de sucre n'est que le sommet de l'iceberg : la face cachée de l'iceberg compte tous les facteurs prédisposant aux maladies cardiovasculaires même si le taux de sucre est normal.

« *Le diabète peut-il provoquer le cancer du pancréas ?* »

Pr Jean-Paul Riou – Non.

« *Les hypoglycémies nocturnes, qui ne sont pas ressenties, peuvent-elles avoir des conséquences graves ?* »

Pr Jean-Paul Riou – Une hypoglycémie peut être grave, si l'on n'a plus du tout de sucre dans le sang pendant plusieurs heures. Les comas hypoglycémiques peuvent être fatals. J'ai soigné la plus vieille diabétique de France, qui est morte à 93 ans et qui était diabétique depuis 1933. Elle avait fait entre 100 et 200 comas hypoglycémiques. Pour un coma diabétique grave, il y en aura 100 000 ou 1 million peu graves.

Pr Charles Thivolet – Il faut se méfier de ses sensations. La sensation évolue au cours du temps et avec la répétition des hypoglycémies. Plus on fait de crises d'hypoglycémie, moins on ressent les symptômes (sueurs, etc.) qui caractérisent le danger et qui permettent de réagir. Une des premières possibilités est d'analyser sur 15 jours s'il est possible de supprimer ces épisodes d'hypoglycémie et de stabiliser la situation, ce qui permet de retrouver les sensations. La seconde possibilité est d'adapter son traitement pour permettre une meilleure stabilisation. Enfin, la troisième option, qui arrivera prochainement, consistera à disposer d'une alarme sonore avec un enregistrement de la glycémie, qui se déclenchera dès que le taux de sucre est inférieur à une limite fixée.

« *Mon enfant diabétique fait beaucoup de cauchemars : y a-t-il un rapport avec la maladie ?* »

Pr Charles Thivolet – Le cauchemar est un phénomène tellement fréquent chez les enfants qu'il est difficile de le relier au diabète. Si le lien existe, il repose sur l'hypoglycémie. D'autres symptômes sont présents cependant : suées, agitation... Il est possible de réaliser des mesures. S'il n'y a pas de relation avérée, il faut cesser de penser que le diabète est à l'origine de tous les maux.

« *Quelle est l'influence du diabète sur la libido masculine et féminine ?* »

Pr Charles Thivolet – La libido est très complexe. Elle implique des facteurs psychologiques très subjectifs (la culture, les soucis...) et des facteurs organiques (l'âge, l'équilibre, la prise de médicaments qui peut interférer). Des problèmes vasculaires (fuites veineuses) peuvent également intervenir : il est parfois nécessaire que des spécialistes explorent localement la dynamique des processus.

« *Des personnes très âgées (90 ans) peuvent-elles tolérer 2 g/l de sucre dans le sang ?* »

Pr Jean-Paul Riou – Je vous ai parlé du temps nécessaire pour qu'un diabète donne des complications. Le cas d'une femme enceinte de 20 ans ayant 2 g/l et celui d'une personne âgée présentant le même taux sont très différents. J'ai déjà mis des personnes de 85 ou 90 ans qui présentaient 3 ou 4 g/l sous insuline, qui étaient « transformées par l'insuline ». Si la personne âgée présente 2 g/l pendant trois jours, cela peut aller. Mais si elle est systématiquement à 3 g/l et qu'elle se lève six fois par nuit pour uriner, la situation n'est pas bonne.

« *Je suis très bien soignée, mais malgré tous mes efforts et ceux de l'équipe soignante, j'ai toujours un taux très élevé dû à des complications malgré les injections, et ce depuis des années. Que se passera-t-il ?* »

Pr Jean-Paul Riou – Lorsque le sucre est élevé dans le sang pendant plusieurs années, ceci provoque très fréquemment des complications. Le diabète est la première cause de cécité des adultes en France. Plusieurs pays dont la France se battent pour mettre en place une surveillance annuelle des yeux dans la population. Les atteintes oculaires peuvent se soigner. Le rein est également concerné par le taux élevé de sucre dans le sang : le patient diabétique peut souffrir de néphropathies diabétiques. Nous avons aujourd'hui des moyens de traiter cela. Les progrès ont été majeurs dans les années 1975 pour l'œil, et dans les années 1990 pour le rein. C'est la raison pour laquelle les dépistages sont importants pour les personnes diabétiques. Même si les progrès sont formidables, la médecine ne guérit malheureusement pas tout le monde.

« Un diabète peut-il apparaître à la suite de la présence d'urée dans le sang et d'albumine dans les urines ? »

Pr Jean-Paul Riou – Le diabète est une cause fréquente de dysfonctionnement des reins, qui peut entraîner trop d'urée dans le sang et de l'albumine dans les urines après de longues années de diabète. Cependant, le fait d'avoir trop d'urée ou trop d'albumine dans le sang n'est pas une cause de diabète.

« Les médias se sont fait l'écho d'une pilule encore en gestation qui pourrait régler le problème de l'obésité. Avez-vous des espoirs sérieux, ou au contraire est-ce un effet d'annonce ? »

Pr Jean-Paul Riou – Il n'y a pas d'effet d'annonce. Des publications dans des revues scientifiques valables soutiennent bien une réalité scientifique de l'efficacité de cette molécule... chez l'animal ! Les résultats préliminaires permettent de penser que ce traitement fonctionnera chez l'homme, mais certainement pas chez tous les sujets obèses. L'obésité a doublé dans les trente dernières années, sans que le profil génétique des Français ait changé : elle est donc essentiellement liée à des changements d'habitudes alimentaires. Cette molécule ne transformera pas cela.

« Dans le cadre de votre travail, êtes-vous régulièrement confrontés à des patients qui sont de plus en plus informés ? Cela vous stimule-t-il ou au contraire vous gêne-t-il ? »

Pr Charles Thivolet – Certains patients arrivent avec des feuilles imprimées sur un site internet, et souhaitent avoir des informations sur des éléments de traitement dont leur médecin ne leur a pas encore parlé. Ce n'est pas gênant, mais c'est une nouvelle façon de travailler.

« Le traitement des diabétiques peut-il avoir une incidence sur le poids, la sensibilité à la chaleur et les triglycérides ? »

Dr Hubert Vidal – En ce qui concerne le traitement du diabète de type 2, insulino-résistant, l'insuline est une hormone qui favorise la prise de poids. Le fait d'améliorer l'insulino-résistance provoque donc une prise de poids. Il est donc impératif d'associer le

traitement avec une hygiène de vie et une hygiène nutritionnelle correctes. Ceci évitera d'avoir des apports nutritionnels trop importants. En plus du médicament, l'hygiène de vie, l'alimentation, et l'exercice physique sont indissociables du traitement de la maladie.

Pr Jean-Paul Riou – En ce qui concerne la sensibilité à la chaleur, à moins d'avoir une grande neuropathie végétative – ce qui est exceptionnel –, la chaleur n'a pas un effet significatif. En état d'hypoglycémie, on transpire beaucoup, mais entre 1 et 2 g/l, la sensibilité à la chaleur n'est pas modifiée. Quel est le lien entre les triglycérides, le diabète et l'insuline ? Le diabète de type 2 est dans plus de 80 % des cas associé à trop de triglycérides dans le sang. Dans le diabète de type 2, l'insuline n'est donc pas en cause dans l'augmentation des triglycérides, c'est plutôt le contraire.

« J'ai 45 ans de diabète de type 2 derrière moi. Plusieurs personnes m'ont fait remarquer que j'aurais déjà dû passer à l'insuline. Est-ce une obligation alors que je supporte bien le traitement actuel ? Peut-on revenir en arrière par la suite ? »

Pr Jean-Paul Riou – Non, ce n'est pas une obligation. Le diabétique de type 1 n'a plus d'insuline. Le diabétique de type 2 a toujours de l'insuline, mais qui fonctionne mal. Dans ces deux maladies différentes, on trouve un stade où le patient a trop de sucre dans le sang. Quelle qu'en soit la cause, et si les médicaments en comprimés ne font pas d'effet, le patient prend de l'insuline : soit parce qu'il n'en a plus (type 1) soit parce que son insuline ne fonctionne pas suffisamment (type 2). Les diabétiques de type 2 sont donc mis à l'insuline afin de faire baisser le taux de sucre, et non parce que le patient ne produit plus d'insuline. D'une manière générale, une fois qu'un diabétique de type 2 prend de l'insuline, il peut rarement arrêter.

« Quel est le lien entre diabète et grossesse ? Faire un diabète pendant ses grossesses signifie-t-il que la femme est diabétique et que son taux a augmenté, ou bien cet épisode peut-il se présenter uniquement pendant la grossesse ? »

Pr Charles Thivolet – Vous décrivez ce que l'on appelle le diabète gestationnel, qui apparaît en général au deuxième trimestre de grossesse et qui disparaît après l'accouchement. Environ 2 à 3 % des femmes connaissent ce type

d'évènement pendant la grossesse, d'où une tendance à évaluer de plus en plus par des hyperglycémies provoquées l'état de glycémie à partir de la 23^e ou de la 24^e semaine de grossesse. Pendant la grossesse, le fœtus croît avec l'aide de certaines hormones de croissance qui gênent l'action de l'insuline. Le fait d'avoir un terrain prédisposant (e.g. surpoids), ajoute une gêne supplémentaire à l'action de l'insuline et provoque la montée de la glycémie. La glycémie revient à la normale dès l'accouchement. Cependant, s'il y a des facteurs de risques comme l'obésité, dans 40 % des cas, les femmes développent un authentique diabète dans les 10 ans. Faire un diabète gestationnel est un risque de développer un diabète de type 2 : il faut donc engager une réflexion sur son hygiène de vie.

« Quelles sont les conséquences pour l'enfant ? »

Pr Charles Thivolet – Pendant la grossesse, l'enfant ne court pas le risque d'être diabétique mais d'avoir une croissance excessive en profitant du carburant fourni par l'élévation du sucre dans le sang maternel. Il se développe trop, ce qui gêne son passage par les voies naturelles. Ce diabète le fragilise. C'est la raison pour laquelle on essaie d'éviter l'élévation trop importante du taux de sucre chez la mère.

« Peut-on donner son sang lorsque l'on est diabétique ? »

Pr Charles Thivolet – Non : tous les diabétiques sont exclus du Centre de Transfusion sanguine (CTS).

« Ma mère a été diabétique à l'âge de 40 ans, et elle a maintenant 82 ans. Elle a donné son sang toute sa vie et s'est vue attribué la médaille des donateurs de sang. »

Pr Jean-Paul Riou – Je pensais que seuls les diabètes associés à l'hémochromatose (trop de fer dans le sang) en étaient exclus. Le Pr Thivolet a pourtant indiqué que le don de sang était interdit à tous les diabétiques. Mais ce n'est pas une loi. Il est probable que chaque CTS se fixe ses propres règles, peut-être de manière peu scientifique.

« Les CTS m'ont indiqué que les personnes diabétiques ne pouvaient pas donner leur sang

en cas d'hypoglycémie. Ils préfèrent donc refuser. »

« Est-il dangereux que les personnes ne sachant pas diabétiques donnent leur sang ? »

Pr Jean-Paul Riou – Nous n'avons pas dit que les diabétiques ne devaient pas donner leur sang. Il n'y a pas de loi et de base scientifique interdisant aux diabétiques de donner leur sang : le diabète n'est ni le sida, ni l'hépatite C. Aucun virus n'est transmis.

« On a parlé de l'insuline, mais qu'en est-il de l'alimentation ? Les recommandations ont beaucoup changé en quelques années : auparavant, on supprimait tous les féculents, ce qui n'est plus aussi strict aujourd'hui. »

Pr Charles Thivolet – Tant que l'on n'avait pas de moyens médicamenteux efficaces (comprimés ou insuline), on travaillait sur l'aspect nutritionnel. Moins la personne consommait de sucres, moins le taux de sucre sanguin était élevé. La recommandation était de ne pas dépasser 140 g d'hydrates de carbone : la conséquence en a été que les gens consommaient de la graisse et des protéines, et l'on a vu apparaître des diabétiques victimes d'infarctus ou d'accidents vasculaires cérébraux. Lorsque l'on a bien su manier les médicaments en comprimé et l'insuline (entre les années 1970 et 1980), on s'est rendu compte que le diabétique de type 1 (qui n'a plus d'insuline) devait manger comme et même mieux que tout le monde, notamment beaucoup d'hydrates de carbone complexes (pas de sucres purs mais des pommes de terre, des pâtes, du riz, du pain) et très peu de gras. L'alimentation française dérive, du fait que nous mangeons trop de graisses et de sucres simples, et pas suffisamment de sucres complexes. Le public pense que les pâtes sont néfastes au diabète : c'est faux. Le taux de sucre s'élève le premier jour, mais si l'on mange de moins en moins gras, les diabètes de type 1 et 2 vont mieux.

« J'ai un terrain diabétique avec un surpoids actuellement en traitement : je suis allergique à l'amidon de maïs, qui fait partie de la composition de nombreux médicaments. Le contrôle de l'alimentation et l'hygiène de vie seront-ils suffisants pour éviter la déclaration de la maladie ? »

Pr Jean-Paul Riou – Je ne peux pas répondre à la question dans votre cas particulier. Dans les diabètes où la composante génétique est importante, le fait de conserver un poids normal et d'avoir une activité physique régulière permet de retarder l'apparition du diabète de 20 ans.

« Qu'en est-il des lecteurs de la glycémie ? Ma fille de neuf ans souffre déjà des doigts du fait des piqûres. »

Pr Charles Thivolet – Deux étapes vont arriver. La première génération de lecteurs consiste à conserver la technique d'effraction minime de la peau, en mettant au point une génération de bandelettes qui seront auto-alimentées avec le liquide interstitiel situé sous la peau, et pas par le sang. La bandelette serait glissée sur la pulpe du doigt afin de récupérer ce liquide. L'échéance de cette technique est prévue dans un ou deux ans. Cette première génération sera associée à des générations de capteurs qui seront posés. La première génération de ces capteurs nécessite une ponction avec une aiguille assez importante. La taille de cette aiguille va diminuer, et plusieurs modèles sont développés, notamment avec des systèmes qui seront posés directement sur la peau et qui communiqueront avec de petits appareils. Ces appareils liront la glycémie. Le problème consiste à gérer le flux de valeurs qui s'afficheront de manière répétée. Le problème revient à comparer une photo et un film pris à la sortie du TGV. Le comptage des personnes est possible avec la photo, mais très difficile sur le film. Il sera donc nécessaire de travailler sur les outils d'interprétation des mesures. Tout ceci est à une échéance de deux ou trois ans.

« En quoi consiste l'interprétation des mesures ? »

Pr Charles Thivolet – Il s'agit d'un développement informatique de systèmes intelligents qui intégreraient les vitesses de chute ou de montée de la glycémie, et qui décèleraient des tendances. Des systèmes sont actuellement d'assez petite taille (timbres) pour analyser la glycémie. La génération actuelle des lecteurs est tout à fait différente de celle prévue dans cinq ans.

« Quelles sont les modalités de fabrication de l'insuline ? »

Dr Hubert Vidal – Il ne faut pas avoir d'inquiétudes à ce sujet. Les processus sont

industriels, et suivent des normes strictes. Des bactéries fabriquent l'insuline recombinante qui est extrêmement bien purifiée. Autrefois, il existait un risque lié à la préparation d'insuline purifiée produite par le pancréas de porc. Actuellement, ce risque n'existe plus. Par ailleurs, une importante activité de recherche est menée sur des molécules analogues à l'insuline.

« Les injections d'insuline peuvent-elles faire disparaître les anticorps contre les îlots de Langerhans ? Pouvez-vous expliquer ce qu'est une maladie auto-immune : un patient diabétique risque-t-il de développer d'autres maladies auto-immunes ? »

Pr Charles Thivolet – Une maladie auto-immune est un dépassement de mission du globule blanc. Cela revient à ce qu'un policier (lymphocyte) chargé d'une mission devienne un gangster qui entre dans la maison qu'il est censé protéger et qu'il la détruit. Ceci résulte du fait que l'information détenue par le lymphocyte a « dérapé » ; il était prédisposé à le faire, mais nous ne le savions pas. Le lymphocyte a une prédilection pour se loger dans les îlots de Langerhans du pancréas. Avec les années, il les détruit. Nous possédons dans le sang des anticorps anti-îlots de Langerhans. Ces anticorps disparaissent au bout de plusieurs années de diabète, non pas du fait de l'insuline, mais parce qu'il n'y a plus d'îlots à détruire : l'auto-immunité se calme alors. Toutefois, dès que l'on réintroduit les cellules qui sont leurs cibles, dans le cadre d'une greffe d'îlots, les lymphocytes se réactivent et le taux d'anticorps remonte. Si aucun traitement anti-rejet n'est appliqué, la greffe est rejetée en trois semaines. L'auto-immunité est donc un système dévoyé de sa mission initiale, et qui peut se réactiver dès que l'on ré-introduit sa source d'excitation. On peut développer d'autres maladies auto-immunes parce que les facteurs de pré-disposition génétique sont les mêmes. Les diabétiques de type 1 peuvent éventuellement connaître des problèmes thyroïdiens.

« Dans quels délais peut-on espérer avoir des systèmes d'alerte pour signaler les hypoglycémies ? »

Dr Hubert Vidal – Cela sera peut-être disponible dans les deux ans. Le système existe, mais tout dépend ensuite de la logique industrielle (production en nombre, affichage d'un prix, remboursement).

« Il y a quelque temps, j'ai été convoqué par les laboratoires Pfizer pour tester un système distribuant l'insuline par inhalation. Où en est-on ? »

Pr Charles Thivolet – Ce système est expérimental et a passé différentes étapes d'essais cliniques. Grâce à une petite pastille, il permet d'envoyer dans les alvéoles du poumon une quantité définie d'insuline ordinaire. Environ 8 à 10 % de l'insuline administrée est absorbée. L'absorption présente des taux variables chez des fumeurs, ce qui contre-indique chez eux l'utilisation de ce système. Le véritable problème n'est pas tant l'efficacité de ce système que les conséquences au niveau de l'alvéole pulmonaire. Cette alvéole n'est initialement pas prévue pour recevoir de l'insuline, qui est un facteur de croissance. Le point de surveillance actuel est le retentissement à long terme sur la fonction du poumon, afin de ne pas mettre en danger la fonction respiratoire des diabétiques qui souhaiteraient utiliser ce système.

« L'organisme s'habitue-t-il aux cachets, ou bien faut-il modifier le type de cachet, voire passer à un autre mode d'administration ? »

Pr Jean-Paul Riou – On peut continuer à prendre des cachets tant que ceux-ci

fonctionnent. Si votre traitement fonctionne par cachet, surtout gardez-le !

« Le Pr Thivolet a indiqué qu'il fallait se méfier de ses impressions : faut-il alors mesurer son taux de glycémie plusieurs fois par jour ? C'est précisément au moment où le diabète connaît une importante croissance que le ministre de la Santé vient de limiter le remboursement des bandelettes, des aiguilles, et des lecteurs. »

Pr Charles Thivolet – Cette question alarme beaucoup les malades. La santé a un coût, et il n'est pas possible de faire porter aux patients ces coûts supplémentaires. La réflexion est menée sous la haute vigilance des associations de patients et des sociétés savantes. Le problème porte sur une diminution du prix remboursé au laboratoire pharmaceutique qui produit l'appareil. Il a bien été souligné qu'il n'y avait pas de surcroît de charge pour le patient. La réflexion prend donc la forme d'une négociation entre le système de santé publique (le remboursement par la Sécurité sociale) et les laboratoires qui fournissent les appareils de lecture. Ceci permettra de renégocier le prix unitaire de ces appareils qui sera remboursé à 100 %.

Les Journées de la Fondation Recherche Médicale 2004 ont été organisées avec le précieux soutien de l'AG2R, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, la Matmut, Femme Actuelle, France 5, France Inter, Pleine Vie, Top Santé et La Vie.
