

LE DIABÈTE HIER, AUJOURD'HUI ET DEMAIN

L'action de la Fédération Internationale du Diabète (1)

P. LEFÈBVRE (2)

RÉSUMÉ : Le diabète est une maladie fréquente touchant les individus de tous âges. Chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte, ainsi que parfois à un âge plus avancé, le diabète dit de «Type 1» est dû à une carence en insuline résultant de la destruction des cellules produisant cette hormone dans les îlots de Langerhans du pancréas.

Chez l'adulte et la personne plus âgée (et plus rarement chez les individus jeunes), le diabète dit de «Type 2» survient sur un terrain génétiquement prédisposé et est favorisé par l'excès de poids et la sédentarité. Ce diabète est méconnu chez la moitié de ceux qui en sont atteints.

Cette brève revue aborde la situation passée, ce qu'il faut savoir du diabète aujourd'hui et les perspectives ouvertes en matière de prévention et de traitement de la maladie.

Elle décrit le rôle joué par la Fédération Internationale du Diabète, dont le siège est situé à Bruxelles, dans la lutte contre cette maladie qui touche aujourd'hui quelques 180 millions de personnes, chiffre qui pourrait atteindre 325 millions d'ici l'année 2025.

MOTS-CLÉS : *Diabète sucré - Histoire de la médecine - Perspective*

Nous nous proposons, dans cette brève revue, de rappeler brièvement les principales étapes de l'histoire du diabète, de situer cette maladie fréquente dans le monde d'aujourd'hui et d'esquisser quelques perspectives d'avenir en termes d'épidémiologie et de thérapeutique. Nous terminerons en mentionnant l'action de la Fédération internationale du diabète (IDF) dont le siège est établi en Belgique depuis une quinzaine d'années.

I. LE DIABÈTE HIER

Le diabète est connu depuis la plus haute antiquité (1). La maladie est mentionnée dans des écrits anciens de la médecine chinoise et égyptienne. Référence est souvent faite au papyrus datant de 1550 avant J.C. et découvert à Louxor par l'égyptologue allemand Ebers. Au 2^e siècle de notre ère, Arétée de Cappadoce donne une description saisissante de la maladie alors que Galien l'attribue à l'incapacité des reins à retenir l'eau. A la fin du premier millénaire de notre ère, Ibn Sinna, mieux connu sous le nom d'Avicenne, décrit l'affection de manière plus précise et

DIABETES YESTERDAY, TODAY AND TOMORROW.

THE ACTION OF THE INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION
SUMMARY : Diabetes mellitus is a frequent disorder affecting individuals of all ages. In children, adolescents and young adults, but also sometimes in older people, Type 1 diabetes is the consequence of insulin deficiency resulting from an autoimmune process destroying the insulin producing cells in the pancreatic islets of Langerhans.

In the adults and older persons (but sometimes also in young individuals), Type 2 diabetes (non-insulin dependent diabetes) occurs in genetically predisposed individuals and is favoured by weight excess and sedentarity. This form of diabetes is undiagnosed in about 50 % of those affected.

This concise review surveys the history of diabetes, the current situation and the expected changes in terms of epidemiology, prevention and treatment.

The role of the International Diabetes Federation (IDF) whose headquarters are located in Brussels is briefly described, particularly in the scope of its fight against a disease currently affecting 180 millions people worldwide, a figure likely to reach 325 millions at the 2025 horizon.

KEYWORDS : *Diabetes - Overview - History of medicine - Perspective*

signale qu'elle peut se compliquer de gangrène. Le «goût sucré» des urines, déjà signalé au 7^e siècle par les médecins chinois et indiens, est redécouvert en 1674 par Thomas Willis auquel on doit la distinction entre diabète sucré (*diabetes mellitus*) et diabète insipide (*diabetes insipidus*). C'est dans la seconde moitié du XIX^e siècle que Claude Bernard décrit à Paris les caractéristiques essentielles du métabolisme glucidique et le rôle joué dans celui-ci par le foie (2).

Le 18 février 1869, Paul Langerhans défend sa thèse pour l'obtention du titre de Docteur en Médecine à l'Université Friedrich-Wilhelm de Berlin. Il y décrit, pour la première fois, la présence dans la glande pancréatique de petits amas cellulaires se différenciant de l'histologie globale de l'organe. Ces amas cellulaires sont connus depuis sous le nom d'îlots de Langerhans. Les travaux du XX^e siècle démontreront plus tard que les cellules des îlots sont de nature endocrine et sécrètent diverses hormones dont l'insuline et le glucagon. Vingt ans plus tard, à Strasbourg, qui à l'époque fait partie de l'empire germanique, Von Mehring et Minkowski reproduisent expérimentalement le diabète chez le chien en pratiquant une pancréatectomie totale (3). Rapidement se développe la notion que le pancréas fabrique une substance qui empêche la survenue du diabète. Cette substance, encore hypothétique, est baptisée «insuline» par De

(1) Mise à jour d'un article extrait du Bull. Acad. Méd. Belg, 2004, 157, 455-463 et reproduit avec l'aimable autorisation de l'Académie royale de Médecine de Belgique.

(2) Président de la Fédération Internationale du Diabète. Professeur émérite, Consultant, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques (Prof. A. SCHEEN), Département de Médecine, CHU Sart Tilman, B-4000 LIEGE 1.

Meyer à Bruxelles avant même d'être isolée. Le nom d'insuline indique qu'elle trouve son origine dans les îlots («insulae») décrits par Langerhans. Peu après les travaux de précurseur réalisés par Paulesco et publiés à Liège dans les Archives internationales de Physiologie de Léon Frédéricq (4), les auteurs canadiens, Banting, Best, Collip et MacLeod, en 1921, rapportent l'isolement de l'insuline à partir du pancréas et, dès 1922, le traitement avec succès par insuline d'un premier patient atteint de diabète, le jeune Léonard Thompson (5).

Dans un raisonnement d'une logique cartésienne, l'étiopathogénie du diabète se met en place : 1) l'enlèvement du pancréas cause le diabète; 2) le pancréas synthétise et libère de l'insuline; 3) l'insuline permet de traiter avec succès le diabète, dès lors 4) le diabète résulte d'une carence en insuline pancréatique. C'est dans les années qui suivirent la découverte de l'insuline qu'un patient adresse à Charles Best le poème suivant, que celui-ci lira dans son discours d'ouverture au 1er Congrès de la Fédération internationale du diabète à Leyden en 1952 :

*«Same day, success will crown research,
The cause made plain will be
Why the islets of Langerhans were lost
In the pancreatic sea»*

La découverte en 1965 par notre compatriote Willy Gepts (3) de l'inflammation des îlots de Langerhans dans le diabète d'apparition récente apportait un début de réponse à la question du poète sus-mentionné : le diabète, ou tout au moins dans certains cas, est dû à la destruction par un processus d'autoimmunité des cellules β produisant l'insuline dans les îlots de Langerhans. Et le poème se poursuit :

*«Oh ! for the isles of Langerhans
In the pancreatic sea
Would I had the Midas touch
To bring them back to me...»*

Ce rêve est aujourd'hui devenu réalité : quelques dizaines de patients diabétiques sont aujourd'hui guéris de leur maladie par une transplantation intrahépatique d'îlots de Langerhans obtenus à partir d'un pancréas de donneur (7).

Ce bref survol de l'histoire du diabète ne s'arrête pas ici. De longue date, les cliniciens avaient observé que certains patients atteints de diabète, surtout chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes souffraient d'une forme sévère de la maladie, laquelle était mortelle en l'absence d'un traitement par insuline. Longtemps appelé diabète «maigre», diabète «consomptif» ou encore diabète «insulinodé-

pendant», cette forme de la maladie, qui touche en fait une minorité de patients, est aujourd'hui appelé «diabète de type 1».

A l'inverse, d'autres patients, beaucoup plus nombreux, souffrent aussi de diabète mais survivent de très longues années sans nécessiter d'injections d'insuline. Ces patients, souvent plus âgés, étaient dits atteints de diabète «gras», de diabète «pléthorique» ou encore de diabète «de la maturité». On dit aujourd'hui «diabète de type 2». La découverte essentielle fut ici la mise au point par Yalow et Berson entre 1956 et 1960 d'un dosage sensible et spécifique de l'insuline dans le plasma (17). Cet outil irremplaçable a permis de montrer que, de fait, le diabète de type 1 est bien dû à une carence en insuline, alors que, dans le diabète de type 2, l'insuline est encore longtemps présente, voire même en quantité excessive. On sait, aujourd'hui, qu'une résistance à l'action de l'insuline est une des caractéristiques essentielles de ce type de diabète.

II. LE DIABÈTE AUJOURD'HUI

En dehors des diabètes secondaires (pancréatectomie, pancréatite, hémochromatose, diverses maladies endocriniennes et prise de certains médicaments), du diabète gestationnel et d'une série de maladies génétiques rares associant des déficits divers à un diabète, on distingue essentiellement aujourd'hui deux grandes formes de diabète idiopathique (9).

Le diabète de type 1 frappe surtout les enfants, les adolescents et les adultes jeunes, mais peut survenir à tout âge. Dans l'immense majorité des cas, il s'agit d'une maladie auto-immune survenant chez des individus génétiquement prédisposés. Le caractère auto-immun de la maladie se démontre aisément par la présence dans le plasma, au moment de la découverte du diabète (et dans les mois ou années qui précèdent le diagnostic) de différents auto-anticorps (islet cell antibodies dirigés contre les îlots de Langerhans, anticorps anti-insuline, anticorps dirigés contre la decarboxylase de l'acide glutamique etc...). La maladie est caractérisée par une disparition progressive des cellules β productrices d'insuline dans les îlots de Langerhans. Les taux circulants d'insuline (ou de son marqueur de sécrétion, le peptide C) diminuent progressivement. L'hyperglycémie s'installe et, lorsque la carence insulinaire devient sévère surviennent une lipolyse accélérée et une cétogenèse accrue qui, en l'absence de traitement par insuline, conduisent inéluctablement au coma acido-cétosique et à la mort. Le traitement du diabète de type 1 exige l'insulinothérapie. Dans la majorité des cas, l'in-

suline est administrée par le patient lui-même par voie sous-cutanée, plusieurs fois par jour et ce, à l'aide de seringues «disposables» ou mieux de «stylo-piqueurs». Une minorité de patients reçoivent leur insuline à l'aide d'une mini-pompe portable, voire implantable. L'efficacité au jour le jour du traitement est vérifiée par autocontrôle de la glycémie. Le patient lui-même est le maître d'œuvre de la surveillance glycémique et de l'adaptation des doses d'insuline, ce qui nécessite bien entendu un effort éducatif très poussé. A ce jour, l'insuline utilisée est quasi exclusivement une insuline biosynthétique obtenue par génie génétique et programmation du génome de bactéries ou de levures pour produire une insuline en tous points identique à l'insuline humaine. Quelques centaines de patients de par le monde sont devenus indépendants de l'insuline grâce à une greffe de pancréas (10). La tendance actuelle est de privilégier la greffe des îlots de Langerhans ou de cellules β isolées et cultivées à partir d'îlots (7). Pour des raisons évidentes, ce genre de traitement n'est applicable aujourd'hui qu'à un très petit nombre de patients (voir ci-après).

Le diabète de type 2 est le plus souvent reconnu à l'âge adulte, mais, depuis quelques années, est aussi observé chez les enfants et adolescents obèses. Survenant dans un contexte génétique, la maladie associe une «paresse» de la sécrétion insulinaire et une résistance à l'insuline, les deux phénomènes étant liés dans un cercle vicieux (11). Le diabète de type 2 est favorisé par l'excès pondéral et la sédentarité, deux facteurs diminuant la sensibilité à l'insuline. L'affection prédispose aux maladies cardiovasculaires (12). Les taux circulants d'insuline sont longtemps normaux, voire élevés. Le diabète de type 2 se traite d'abord par des mesures hygiéno-diététiques, régime alimentaire pour perdre du poids et augmentation de l'activité physique (13). Si ces mesures sont insuffisantes, il est indiqué de recourir à des médicaments antidiabétiques actifs par voie orale : sulfonylurées ou glinides pour stimuler la sécrétion insulinaire, metformine ou thiazolidinediones pour augmenter la sensibilité à l'insuline, inhibiteurs des α -glucosidases pour réduire l'hyperglycémie post-prandiale. Lorsque ces mesures ne permettent pas d'obtenir l'équilibre métabolique, on est parfois obligé de recourir à l'insuline; le diabète de type 2 est devenu «insulinorequérant».

Les études épidémiologiques les plus récentes (14) indiquent qu'il y a aujourd'hui dans le monde (Figure 1) quelque 189 millions de personnes souffrant de diabète, dont 10 % environ de diabète de type 1. En Belgique, le nombre de personnes atteintes serait de l'ordre de 400.000.

Il faut remarquer que la moitié environ des cas de diabète de type 2 sont méconnus.

III. LE DIABÈTE DEMAIN

Ainsi que l'indique la Figure 1, les projections réalisées par les épidémiologistes indiquent qu'en l'an 2025, plus de 30 millions de personnes souffriront de diabète de par le monde. L'augmentation sera particulièrement spectaculaire dans de nombreux pays en voie de développement où un doublement du nombre de patients diabétiques est attendu. Il s'agit essentiellement de diabète de type 2 et le phénomène est attribué, en grande partie, à une modification des habitudes alimentaires associée à une sédentarité croissante (mécanisation du travail et des transports, remplacement des activités physiques de loisir par des activités sédentaires...). Consciente du phénomène, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a lancé, en octobre 2001, un vaste programme mondial de prévention (15) préconisant une consommation accrue de fruits et de légumes, une stimulation des activités physiques, une diminution de la consommation d'alcool et une lutte contre le tabagisme. La Fédération Internationale du Diabète s'inscrit dans cette démarche (voir ci-après).

En ce qui concerne l'avenir pour le diabète de type 1, la recherche, très active de par le monde, devrait permettre de mieux comprendre l'étiopathogénie de l'affection afin de mieux la combattre, voire de la prévenir. Au cœur du débat, se pose la question de savoir quel est le mécanisme initiateur du phénomène d'autoimmunité chez des individus génétiquement prédisposés. L'hypothèse de facteurs viraux ou chimiques jouant un rôle déclenchant ou favorisant est posée. Une meilleure connaissance des mécanismes en cause devrait permettre d'identifier les individus à risque et de tenter de prévenir l'apparition de la maladie : vaccination (16), induction de tolérance (17), inhibition précoce du phénomène autoimmun...). Pour ceux chez lesquels la maladie est installée, l'avenir devrait permettre d'améliorer encore la thérapeutique substitutive. Nous ne croyons guère en l'avenir de voies exotiques d'administration de l'insuline (voie orale, nasale, pulmonaire ou rectale ...) ni dans celui d'un pancréas artificiel mécanico-électronique tentant de reproduire la perfection du fonctionnement de la cellule β des îlots de Langerhans, fruit d'une longue évolution. Les perspectives sont plus encourageantes pour la transplantation de l'organe déficient. La greffe du pancréas dans son ensemble a atteint ses limites pour des raisons techniques et pragmatiques dont la plus impor-

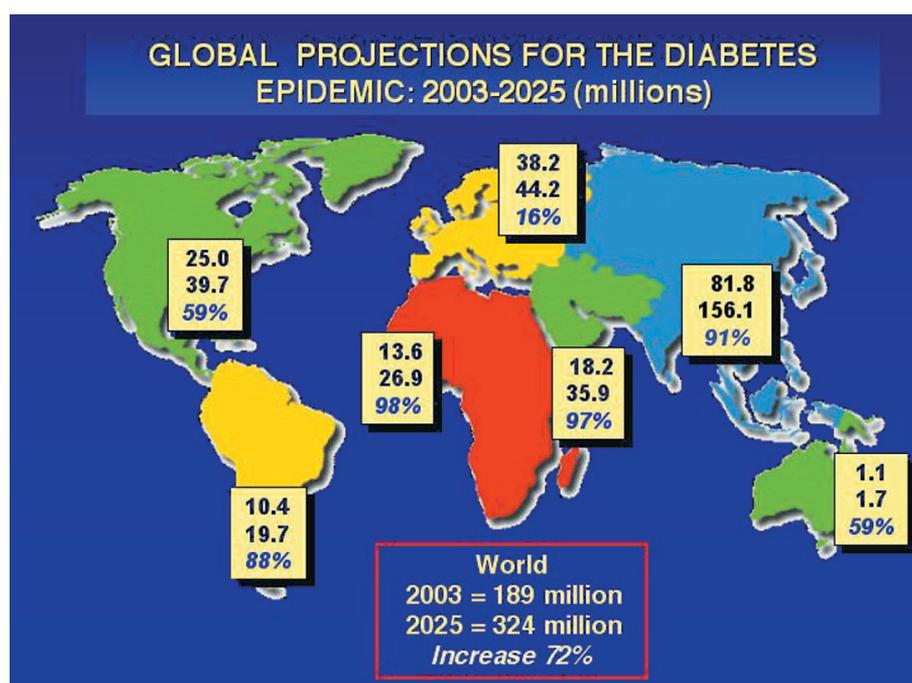


Figure 1. Estimation du nombre de personnes touchées par le diabète dans le monde en 2003 et évaluation du nombre attendu en 2025 [Chiffres de la Fédération Internationale du Diabète communiqués par l'International Diabetes Institute (IDI) de Melbourne, Australie]

tante réside dans l'inutilité de transplanter les 99 % de la glande représentant la partie exocrine dont le fonctionnement n'est pas atteint (10). La transplantation d'îlots de Langerhans humain a connu récemment de grands progrès (7), mais restera limitée par le nombre de pancréas disponibles. L'isolement et la culture *in vitro* de cellules β représente une voie d'avenir poursuivie avec succès dans notre pays par Pipeleers et ses collaborateurs, lesquels s'intéressent en outre activement à la xénotransplantation de cellules β .

Les progrès de la biologie moléculaire laissent entrevoir la possibilité d'une thérapie génique du diabète de type 1. Ainsi donc, demain existe la possibilité réelle sinon de prévenir, du moins de guérir le diabète de type 1. C'est le rêve de millions de patients de par le monde dont la survie dépend aujourd'hui d'injections multi-quotidiennes d'insuline, comme joliment décrit dans le poème sus-mentionné.

L'avenir en matière de diabète de type 2 est plus sombre. L'explosion actuelle du nombre de patients atteints ne peut s'expliquer par le seul mécanisme génétique car rien ne donne à penser que le pool des gènes se soit rapidement modifié ces dernières années. La cause de l'explosion de la maladie est à rechercher dans une modification profonde et rapide du mode de vie. Dans de nombreuses régions du globe, l'évolution a favorisé la survie des populations aptes à affronter des périodes de famine dans un contexte de

vie rude. La civilisation industrielle a apporté la mécanisation de la vie et des loisirs, la mondialisation a bouleversé les habitudes alimentaires, le chasseur-pêcheur-cueilleur est devenu un télé-spectateur consommateur de fast food. Les autorités de santé publique, au niveau national et international, ne disposent pas des outils de promotion dont disposent les multinationales de l'alimentation, du tabac et de l'automobile. Seul un effort gigantesque de sensibilisation et d'éducation pourrait renverser la tendance... Il y a à parier que l'avenir est prometteur pour ceux qui, dans l'industrie pharmaceutique, développeront les médicaments tentant de ralentir le cours et d'éviter les conséquences d'une maladie que la civilisation économique-industrielle a créé au niveau mondial !

IV. L'ACTION DE LA FÉDÉRATION INTERNATIONALE DU DIABÈTE

Fondée en 1950, la Fédération Internationale du Diabète regroupe, à ce jour, 185 Associations de Diabétiques dans 145 pays. Elle s'est donnée pour mission de travailler avec ses Associations-membres pour améliorer la vie de tous ceux qui doivent vivre avec le diabète. Ses programmes sont nombreux : organisation des activités au travers de ses 7 régions de par le monde, sensibilisation aux problèmes liés au diabète, solidarité entre les Associations par la promotion de jumelages, défense des personnes atteintes de

diabète aux niveaux national, régional et international, aide à la formation des professionnels de santé aux problèmes du diabète, évaluation des coûts liés au diabète, publication régulière d'un Atlas du diabète (14), diffusion d'informations sur le diabète par sa lettre électronique bimensuelle, son périodique «Diabetes Voice», son site web et ses congrès triennaux. En 2002, la Fédération Internationale du Diabète a estimé devoir s'investir dans une campagne de prévention de la maladie. Grâce à l'aide de la World Diabetes Foundation, elle vient de mettre en place en collaboration avec l'OMS un ambitieux programme intitulé «Diabetes Action Now».

Toute information sur les activités de la FID peuvent être obtenues à l'adresse suivante : Fédération Internationale du Diabète, Avenue Emile De Mot, 19 à B – 1000 Bruxelles (téléphone : 32-(0)2-53855, télécopie 32-(0)2-5385114, www.idf.org).

BIBLIOGRAPHIE

1. von Engelhardt D (Ed).— *Diabetes*. Ist Medical and Cultural History. Springer Verlag, Berlin 491 p (1989).
2. Lefèbvre PJ, Paquot N, Scheen AJ.— *Rôle du foie dans l'homéostasie glucidique : une relecture des travaux de Claude Bernard*. J Ann Diabetol Hôtel-Dieu, Flammarion, Paris, pp 1-9 (1996).
3. Luft R.— Oskar Minkowski : Discovery of the pancreatic origin of diabetes, 1889. *Diabetologia*, 1989, **32**, 399-401.
4. Paulesco NC.— Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Internat Physiol*, 1921, **17**, 85-103.
5. Lefèbvre P.— L'insuline : 1921-1996. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 88-89.
6. Gepts W.— Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*, 1965, **14**, 619-633.
7. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al.— Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 230-238.
8. Yalow RS, Berson SA.— Assay of plasma insulin in man by immunological methods. *Nature*, 1959, **184**, 1648-1649.
9. Lefèbvre PJ.— Clinical forms of diabetes mellitus. In : Lefèbvre P.J. et D. Pipeleers (Eds). *The Pathology of the Endocrine Pancreas in Diabetes*. Springer Verlag, Heidelberg PP 1-6 (1988).
10. Lefèbvre PJ.— Pancreatic transplantation : why, when and who ? *Diabetologia*, 1992, **35**, 494-497.
11. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Insulin resistance vs insulin deficiency : which comes first ? The old question revisited. In : Di Mario U., F. Leonetti, G. Pugliese, P. Sbraccia, Signore A. (eds) "*Diabetes in the New Millennium*", Wiley, Chap. 10, pp. 101-113 (2000).
12. Hancu N (Ed) — *Cardiovascular risk in Type 2 diabetes mellitus. Assessment and control*. Springer, Berlin, 286 p (2002).
13. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Treatment of Diabetes Mellitus. In : Sirtori C. (ed) "*Clinical Pharmacology*", McGraw Hill, London pp 685-698 (2000).
14. Diabetes Atlas (2nd ed).— *International Diabetes Federation*, Brussels 2003, 360 pages.
15. World Health Organization.— *The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life*. WHO publications, Geneva (2002).
16. Cohen IR — Peptide therapy for Type 1 diabetes : the immunological homunculus and the rationale for vaccination. *Diabetologia*, 2002, **45**, 1468-1474.
17. Geenen V, Kecha O, Brilot F, et al.— Le rôle du thymus dans la physiopathologie du diabète auto-immun de type 1. *Bull Mém Acad Royale Méd Belgique*, 2000, **155**, 237-244.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. P. Lefèbvre, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège