

**LE DIABÈTE DE TYPE 2,  
juste un problème de périphérie ?**

Longtemps on a réduit le diabète insulino-dépendant à un problème d'îlots détruits, et le diabète de type 2 à la résistance périphérique à l'insuline. Depuis quelques années, les dogmes classiques du diabète sont sans cesse battus en brèche.

Pour débattre

Rendez-vous sur le forum d'Inserm.fr

[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

**L'OPINION DE...**

Stéphane Dalle est CR1 au département Neurobiologie de l'U661 "Institut de Neurogénomique Fonctionnelle" à Montpellier, IGF, CNRS UMR 5203 et lauréat Avenir 2003 "Physiopathologie de la cellule  $\beta$ -pancréatique"

**« Une hypothèse pas unanimement acceptée »**

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline et d'anomalies de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance). Les cellules  $\beta$  pancréatiques représentent chez les mammifères, l'unique type cellulaire capable de synthétiser et de sécréter l'insuline. Il est clairement reconnu que la masse des cellules  $\beta$  est soumise à des variations chez l'adulte, avec des implications évidentes pour le diabète de type 2. L'équilibre dynamique qui régit la masse des cellules  $\beta$  résulte de 3 processus : la réplication de cellules différenciées pré-existantes, la différenciation en cellules  $\beta$  de cellules précurseurs, la mort cellulaire programmée ou apoptose. Ces processus sont nécessaires chez l'adulte au maintien de la masse des cellules  $\beta$  et leur équilibre conditionne les propriétés de plasticité du pancréas. La rupture de cet équilibre induit une perte de la masse des cellules  $\beta$  et conduit à l'altération de la production et de la sécrétion d'insuline.

L'équipement en cellules  $\beta$  du pancréas endocrine adulte peut s'adapter aux modifications de la demande insulinaire pour garantir un contrôle optimal de l'homéostasie glucidique. Dans la grande majorité des cas, la demande accrue en insuline est liée à une diminution de l'efficacité de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles. Le sujet obèse est un bon exemple. Les individus obèses, qui ne développent pas de diabète, présentent une augmentation de la masse des cellules  $\beta$  qui compense les demandes de l'organisme en insuline et l'insulinorésistance périphérique induite par l'obésité. Ces individus parviennent à maintenir une homéostasie glucidique face à un degré d'insulinorésistance. Néanmoins, cette élévation compensatrice de la masse des cellules  $\beta$  s'altère chez certains individus obèses qui développent un diabète de type 2. Ainsi, face à une insulinorésistance, le pancréas endocrine peut compenser en augmentant la masse de cellules  $\beta$  et la sécrétion d'insuline. Sur un terrain génétique particulier qui prédispose à l'apparition du diabète, ces mécanismes compensatoires deviennent inopérants, la cellule  $\beta$  ne peut répondre à la demande accrue, aboutissant à une aggravation de l'hyperglycémie. Cette hypothèse n'est pas unanimement acceptée, mais elle a le mérite d'expliquer pourquoi certains individus parviennent à maintenir une homéostasie glucidique face à un degré d'insulinorésistance qui, chez d'autres individus, entraîne un diabète.

De nombreuses études mettent en évidence une activité apoptotique anormalement élevée, une réduction nette de la masse des cellules  $\beta$  et donc une réduction de la production et de la sécrétion d'insuline chez les diabétiques de type 2. Ces données non équivoques plaident en faveur d'une diminution de la masse des cellules  $\beta$  fonctionnelles et d'un défaut de plasticité du pancréas endocrine chez les diabétiques de type 2. Le glucose, en concentrations physiologiques, est un puissant stimulus de la sécrétion d'insuline, favorise la croissance des cellules  $\beta$ , et est un agent protecteur vis à vis de l'apoptose en permettant la survie des cellules  $\beta$  par inhibition de leur programme "suicide". Néanmoins, depuis quelques années, le concept de la « glucotoxicité » s'est développé. En effet, il est maintenant établi que l'hyperglycémie chronique représente un des éléments déterminants de la réduction de la masse par apoptose des cellules  $\beta$  fonctionnelles.

Ainsi de nombreux arguments forts font de l'équilibre dynamique de la masse des cellules  $\beta$  et de la plasticité du pancréas endocrine l'un des éléments clés du contrôle à long terme de l'homéostasie glucidique. Il est maintenant clairement établi que la masse des cellules  $\beta$  fonctionnelles est inférieure à la normale et se dégrade au cours de l'évolution de la maladie. Cette notion nouvelle renforce l'importance que l'on doit accorder aux études sur le maintien et/ou la restauration de la masse des cellules  $\beta$  pancréatiques fonctionnelles chez les diabétiques de type 2 dans la recherche de voies thérapeutiques nouvelles.

**OPINION DE...**



Martine Laville, PU–PH à l'Unité "Mécanismes moléculaires du diabète"  
Inserm U449/INRA 1235, et directrice du Centre de recherche en nutrition  
humaine de Lyon (CNRHL)

### « Trouver un terrain commun »

A mon sens, le diabète a certes une part de déficit d'insulinosecrétion, mais le phénomène de l'insulinorésistance reste majoritaire. On le met précocement en évidence chez l'homme à l'aide de clamps hyperinsuliniques et hyperglycémiques, et on observe également très tôt la résistance à l'insuline dans l'obésité et la diabésité androïde. Nous essayons de caractériser de façon dynamique ce qui module les mécanismes d'action de l'insuline dans les tissus périphériques, et les défauts d'expression de certains gènes (comme gluc4 ou pi3K) – même si les deux types de diabète peuvent présenter des défauts communs.

Au sein de notre unité, nous avons été les initiateurs de la mise en culture de myotubes squelettiques qui ont la caractéristique de présenter des défauts persistants dans l'action de l'insuline, bien qu'isolés de leur milieu environnant. Ainsi nous travaillons non seulement sur le diabète mais aussi sur l'obésité, où l'effet toxique des lipides est connu pour faire varier la sensibilité à l'insuline – une démarche originale qui nous permet de faire "bouger le système" avec des perfusions hypercaloriques ou hyperlipidiques.

Pour en revenir au problème des îlots, il est vrai que si une perte de 5–6 kg peut souvent restaurer, en partie, la sensibilité à l'insuline, d'autant plus que l'on s'y est pris tard, il peut arriver un stade d'irréversibilité où les îlots sont touchés. Mais il est sûr qu'il ne s'agit pas de ce seul problème, car au stade évolué, l'insulinorésistance se révèle sans conteste comme "la" composante majeure : on n'y arrive plus à lever la résistance à l'insuline. Une situation qu'à l'heure actuelle nous ne sommes toujours pas capable de traiter, même avec un traitement par insuline.

## Inserm–Actualités

Alors qui, des îlots ou de la périphérie, est le plus important ? Pour l'instant, je penche toujours pour la périphérie, mais l'avenir sera surtout à confronter nos données et à trouver un terrain commun...