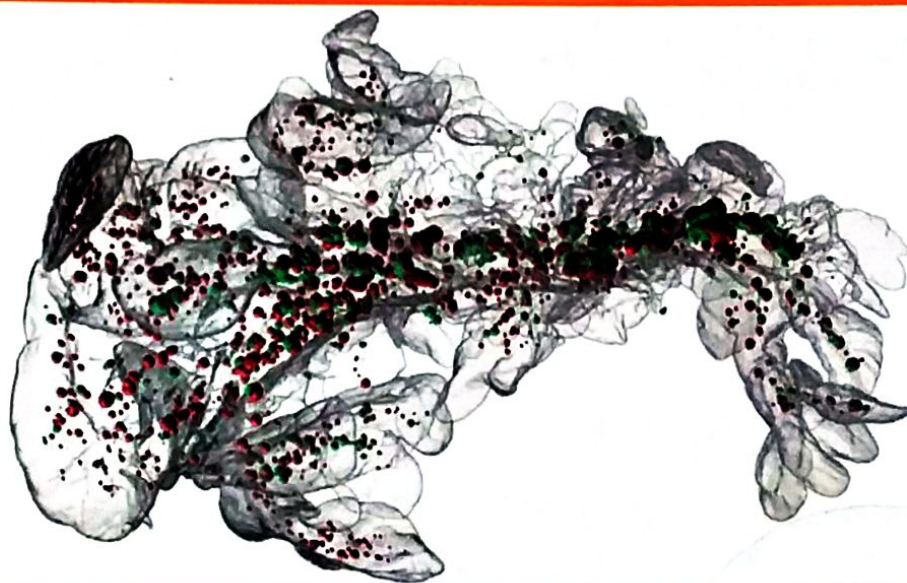


Bernard Portha

Physiopathologie du diabète

Mécanismes
d'une pandémie silencieuse



Préface du Professeur A. Grimaldi



Elsevier Masson



Table des matières

Table des zooms	XI
Préface	XIII
AvantPropos	XVII
Abréviations	XXI

Chapitre 1

C'est quoi le diabète aujourd'hui?	1
Comment diagnostiquer les diabètes?	1
Quel critère pour diagnostiquer une maladie le plus souvent asymptomatique?	2
La définition actuelle du diabète	2
Pourquoi 1,26 g/l?	3
Donc, pas de diabète si la glycémie à jeun est < 1,26 g/l? Pas forcément!	3
À quoi ça sert de faire aussi subtil?	4
La glycémie, pourquoi est-ce si important? .	4
Au nom du glucose : glycose, gleukose ou glucose?	4
Pourquoi maintenir la glycémie autour de sa valeur normale?	5
Comment maintenir la glycémie autour de sa valeur normale?	11
L'hémoglobine glyquée, mètre étalon du diabète	12
Classer les diabètes	13
Diabète de type 1	13
Diabète de type 2	14
Hyperglycémie pendant la grossesse	15
Autres types de diabètes.	16
Une inquiétante pandémie	21
Une pandémie (épidémie mondiale) de diabètes.	21
Épidémiologie du diabète de type 2	22
Épidémiologie du diabète de type 1	25
Un fardeau économique mondialisé	25
Comment évaluer le coût économique des diabètes?	26

Le diabète, une menace pour l'économie mondiale?	28
Que réserve l'avenir?	29

Chapitre 2

Trois mille ans d'histoire de diabète	31
De la diarrhée urinaire à l'urine sucrée	31
De l'urine sucrée au sucre sanguin	34
Du sucre sanguin à la production de glucose par le foie	34
Du sucre sanguin au pancréas	36
Du pancréas à l'insuline	37

Chapitre 3

Glycémie et énergie cellulaire, le cœur du sujet	45
Une pincée de thermodynamique pour comprendre	45
Coup de projecteur sur le travail et les besoins énergétiques de nos cellules	46
Comment fabriquer en permanence l'ATP? De l'intérêt du glucose!	47
ATP et respiration mitochondriale : gare au stress oxydant!	49
Les trois étapes clés pour faire de l'ATP à partir du glucose	50
Comment se déroule l'utilisation du glucose par les tissus en condition physiologique? .	53
Le cas des tissus insulino-indépendants	53
Le cas des tissus insulindépendants	53
Le glucose n'est pas le carburant exclusif	59
Le mix énergétique : oxydation du glucose ou des acides gras?	59
Comment fonctionne la flexibilité énergétique? .	60
Comment agit l'insuline sur les tissus insulindépendants?	62

L'insuline, chef d'orchestre du métabolisme énergétique	62	Le diabète de type 2 est une maladie du génome	133
Le signal insuline et sa transduction	63	Les formes communes de diabète de type 2 sont des maladies génétiques multifactorielles	133
Le décryptage de l'internet intracellulaire insulino-dépendant	64	Qu'apportent les études GWAS appliquées au diabète de type 2 ?	134
Le réseau insulino-activable (64). Le réseau insulino-activable est exposé à de nombreuses influences négatives (65).		L'environnement fœtal et le risque de diabète de type 2.	141
Indispensables cellules bêta	67	Influence de l'environnement maternel	141
Une société de cellules bêta	69	Influence de l'environnement paternel	143
La synthèse et le stockage de l'insuline	70	L'épigénome des diabétiques de type 2.	151
Le système effecteur de l'exocytose de l'insuline.	72	Le diabète de type 2 est aussi une maladie de l'épigénome	151
Les signaux extracellulaires : initiateurs et amplificateurs	73	Dans quel état se trouve l'épigénome des cellules bêta diabétiques ?	151
Comment agit le signal glucose ?	74	Méthylation de l'ADN (151). Modification des histones (152). Modifications des microARN (152).	
Le glucose initiateur de l'exocytose (74). Le glucose amplificateur de l'exocytose (76).		Qui est responsable de l'installation des marques épigénomiques diabétogènes ?	153
Comment agissent les autres signaux ?	76	L'environnement métabolique à l'âge adulte (153). L'environnement métabolique à l'âge fœtal et néonatal (153). L'impact de la santé métabolique de la mère (153). L'impact de la santé métabolique du père (155).	
En résumé !	78	Les marques épigénomiques diabétogènes sont-elles durables et transmissibles ?	157
Chapitre 4		Le sucre des aliments, nouveau grand satan. Vrai ou faux ?	159
Quelles sont les raisons de l'hyperglycémie chronique ?	87	Adulé jadis, diabolisé aujourd'hui	159
Diabète de type 1. Une panne majeure	87	Que conclure pour le moment ?	161
Trop de glucose dans le sang pour une raison unique : le génocide de la population bêta	87	Les édulcorants : le goût sucré sans les calories	162
Le diabète de type 1 est une maladie du système immunitaire et des cellules bêta	88	Présomption de culpabilité pour le microbiote intestinal.	168
Identifier l'agresseur	89	Suspicion envers les perturbateurs endocriniens et les polluants atmosphériques	171
Comment l'agresseur choisit sa victime ?	91	Une flopée de suspects présents dans l'alimentation	171
Comment l'agresseur exécute sa victime ?	91	Les PEE sont-ils tous toxiques ?	172
Une victime facile	93	Les PEE, facteurs de risque de diabète de type 2 ? Quels arguments épidémiologiques ?	173
Diabète de type 2. Des pannes multiples ...	93	Les PEE, facteurs de risque de diabète de type 2 ? Quels arguments expérimentaux ?	174
Trop de glucose et de lipides dans le sang pour de multiples raisons	93	Les polluants atmosphériques. Une triplée coupable : PM, NO ₂ et O ₃	175
Le grand chambardement du métabolisme énergétique et la perte d'influence de l'insuline	95	Le stress psychologique, facteur aggravant.	177
Des tissus adipeux bourrés de lipides et qui relarguent trop d'acides gras et des cytokines (95). Des muscles gavés de lipides et de cytokines et qui refusent de consommer du glucose (97). Un foie qui devient gras et produit trop de glucose (99). Un hypothalamus déboussolé (109). Des cellules bêta en burn out (116).		Un lien entre stress chronique et diabète de type 2	179
Chapitre 5		Un résumé de la pathogenèse du type 2. ...	180
Le diabète, c'est dû à quoi ?	131	Insulinorésistance et/ou déficit de l'insulinosécrétion : dans quel ordre ?	180
Le poids de l'inné, le choc de l'acquis	131		
Le génome des diabétiques de type 2.	133		

Insulinorésistance et déficit d'insulinosécrétion : réversibles ou non ?	181
Tous les diabétiques de type 2 sont-ils insulinorésistants ?	181
Le diabète de type 2 apparaît quand la cellule bêta lâche prise	181
Faire un diabète de type 2, c'est tirer une des innombrables combinaisons perdantes à la grande loterie des facteurs de risques	183
Un résumé de la pathogenèse du type 1....	184
La susceptibilité génétique : quelle importance ?	185
La pression de certains facteurs d'environnement : quels suspects ? Quelle importance ?	185
Des agents infectieux viraux	186
Et le SARS-CoV-2 ?	187
Les vaccins	188
Certains facteurs d'origine alimentaire	188
L'apport en vitamine D	190
La composition du microbiote intestinal	190
Le gain de poids dans les premiers mois postnataux	190
Le stress des cellules bêta	191
En guise de bilan ? Hétérogénéité et complexité ..	191

Chapitre 6

Le diabète, c'est dangereux. Pourquoi? 205

Morbidité et mortalité. Le cortège des complications chroniques	205
Le cortège morbide associé au diabète	206
Et en prime, quelques comorbidités supplémentaires	208
Diabète et santé bucco-dentaire (208). Diabète et cancer (208). Diabète et dépression (209).	
Mortalité associée au diabète	209
Le danger pour les artères	209
La paroi des gros vaisseaux	210
Les lésions de la paroi artérielle	212
Le danger pour les capillaires	217
Des lésions de la paroi des microvaisseaux ...	217
Les cellules endothéliales sont intoxiquées par l'hyperglycémie chronique	217
Quelles sont les conséquences fonctionnelles de ces lésions vasculaires ?	224
Risque accru d'ischémie (224). Perte de contrôle de la vasomotricité (224). Perte de contrôle de l'angiogenèse (224). Mise à mal de la survie des cellules endothéliales (225).	
Peut-on corriger les lésions vasculaires ?	225

Chapitre 7

Riposter à la maladie : comment ? 227

Médiquer, mais pas guérir	227
Enthousiasmant tout ça, mais l'insuline ne guérit pas le diabète	227
Avec l'arrivée de l'insuline, le diabète change de faciès : il prend les traits d'une maladie chronique et complexe	227
Le diabète chronique est beaucoup plus discret, mais tout aussi dangereux	228
Le diabète devient une maladie complexe, avec des costumes différents	228
Contrôler l'alimentation. Un équilibre scabreux.	229
Histoire des recommandations alimentaires pour les diabétiques	229
Le risque de diabète de type 2 est lié aux changements alimentaires	232
Que recommander : combien de calories ? ...	233
La balance glucides/lipides : un équilibre difficile à trouver pour limiter la prise de poids	234
Les recommandations glucidiques : il faut limiter l'hyperglycémie	235
Les apports en fibres alimentaires : quelle quantité et sous quelle forme ?	235
Les recommandations protéiques : limiter la néphropathie	235
Les recommandations lipidiques : prévenir les complications cardiovasculaires	236
Les graisses alimentaires	236
De la lipophobie dure, à la liporéhabilitation tranquille	237
Entre diabolisation du gras et béatification des oméga-3, où en est-on aujourd'hui ?	240
Quid des effets des régimes tendance ?	242
Les régimes de jeûne (242). Les régimes hypoglucidiques (243). Les régimes hyperprotéinés (245). Les régimes dissociés (245). Les régimes avec coaching (246).	
Lutter contre la sédentarité et promouvoir l'exercice	247
L'insuline médicament	250
De la découverte au médicament en 2 ans. ...	250
Industrialiser la production	250
Concevoir des essais cliniques	252
Une réussite éclair, malgré le choc des egos, des économies et des nationalismes	253
Au choix, pilule ou piqûre ?	254
L'arrivée des antidiabétiques oraux, ou quand la pilule concurrence la piqûre	254

De nouveaux antidiabétiques améliorent l'offre	263
La piqûre fait de la résistance : 100 ans plus tard, l'insuline reste une star	270
Traiter le diabète de type 2 par la chirurgie (bariatrique)	271
Remplacer le pancréas défaillant. Greffer un pancréas, des îlots ou des cellules bêta ?	274
Greffer un pancréas humain ou un million d'îlots humains ?	275
Greffer des îlots non-humains	276
Encapsuler le greffon	277
Greffer des cellules bêta humaines neuves fabriquées au laboratoire	278
 Chapitre 8	
Les nouvelles armes pour le diabétique du futur	283
Le pancréas artificiel, ou quand la high tech permet de singer le vivant	283
Maîtriser la régénération des cellules bêta	285
La population de cellules bêta est physiologiquement plastique	286
Induire la multiplication d'une cellule bêta déjà différenciée chez un adulte diabétique ?	287
Induire une néogenèse bêta chez un adulte diabétique ?	288
Induire la transdifférenciation (reprogrammation) de cellules non-bêta en bêta chez un adulte diabétique ?	290

Inventer les antidiabétiques de demain	291
Comment alimenter le pipeline des antidiabétiques ?	291
La galaxie des pistes de recherche	292
Diminuer l'absorption intestinale des glucides	292
Revitaliser le fonctionnement des cellules bêta	293
Les activateurs de la glucokinase (293). Les agonistes des récepteurs des acides gras (293). Des agonistes du récepteur de GLP1, plus performants (295).	
Ralentir la sécrétion et/ou l'action du glucagon	295
Contrefaire l'action biologique de l'insuline	295
Booster l'action biologique de l'insuline	296
Ralentir la production hépatique de glucose	297
Activer directement l'utilisation tissulaire (foie, muscles) du glucose	297
Activer pharmacologiquement le gaspillage des calories	298
Dompter l'inflammation tissulaire	299
Éteindre l'activation auto-immune et l'inflammation bêta cellulaire dans le diabète de type 1	300
Créer une insuline intelligente	301

Index	327
--------------	------------

La collection « Elsevier Monographies » permet aux praticiens d'approfondir et d'actualiser leurs connaissances, en exposant les données fondamentales actuelles et leurs applications dans la pratique clinique.

Avec cinq millions de personnes souffrant de diabète en France, et 1 personne sur 11 à l'échelle mondiale, le diabète est passé en quelques années au rang de pandémie. Initialement une maladie qui touchait les enfants (diabète de type 1), le diabète est devenu une maladie de l'adulte, avec l'augmentation de la prévalence du type 2, qui devrait continuer à croître dans les prochaines décennies. Si la découverte de l'insuline il y a cent ans a constitué une révolution dans la prise en charge, le diabète s'accompagne toujours de nombreuses complications, parfois graves (insuffisance rénale, atteinte rétinienne, neuropathie des membres inférieurs, stéatohépatite, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, dépression, maladie d'Alzheimer, surpoids et cancer) et constitue depuis longtemps le prototype des maladies chroniques.

Cet ouvrage, richement illustré par la main de l'auteur, expose les mécanismes physiopathologiques à l'origine du diabète, mais aussi de son évolution et de la survenue des différentes complications. En effet, leur compréhension fine est essentielle :

- pour le développement de nouveaux traitements efficaces, et donc la recherche ;
- mais aussi en pratique clinique pour surveiller, dépister voire prévenir les complications, assurer les traitements les plus adaptés car bien ciblés ;
- et également pour éduquer le patient sur sa maladie car celui-ci peut jouer un rôle actif et important dans l'évolution de sa maladie.

Articulé autour de grandes questions, cet ouvrage réussit à rendre accessibles et claires les **connaissances fondamentales actuelles** sur la physiologie humaine et le diabète. Elles sont utiles et nécessaires à tous ceux qui travaillent sur le diabète ou prennent en charge les patients diabétiques.

Cet ouvrage s'adresse aux diabétologues et endocrinologues, ainsi qu'aux étudiants dans ces spécialités et en biologie et physiologie (niveau L2-L3-M1). Il s'adresse également aux professionnels prenant en charge les complications du diabète : cardiologues, néphrologues, neurologues et ophtalmologistes.

POINTS CLÉS

- La physiopathologie du diabète et de ses complications.
- Les connaissances fondamentales actuelles appliquées à la pratique clinique.
- Les traitements actuels et les perspectives thérapeutiques.

Le Professeur **Bernard Portha** est professeur émérite de physiologie à l'université Paris Cité.



www.elsevier-masson.fr
www.elsevier.com/fr-fr/connect



SNV-B-H

1222209

PHYSIOPATHO DIABETE CAMPUS



9 782294 783067