

LE DIABETE : DE LA CONNAISSANCE CLINIQUE A LA PREOCCUPATION DE SANTE PUBLIQUE.

André J. SCHEEN

Professeur de Médecine, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques,
Département de Médecine, C.H.U. Sart Tilman, Liège, B-4000 Liège, Belgique.

Téléphone : 32-4-3667238

Télécopie : 32-4-3667068

Courriel : andre.scheen@chu.ulg.ac.be

RESUME

Le diabète sucré est une maladie chronique dont la prévalence est en constante augmentation. Il reste grevé d'un risque élevé de complications graves, essentiellement micro- et macro-vasculaires. Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui conduit à la disparition des cellules B sécrétrices d'insuline et exige, dès lors, un traitement insulinaire intensif optimisé. Le diabète de type 2 est une maladie polygénique dont l'expression clinique est favorisée par le mode de vie moderne, prédisposant à l'obésité. Il combine un déficit insulinosécrétoire relatif et une insulino-résistance, elle-même associée à divers facteurs de risque vasculaire. Le traitement consiste d'abord en une modification du style de vie, puis la prise de divers médicaments antidiabétiques oraux et enfin, si nécessaire, l'administration d'insuline. Une prise en charge multi-risques est indispensable pour améliorer le pronostic cardio-vasculaire. La prévention du diabète et de ses complications est un objectif majeur de santé publique.

Mots clés : Diabète sucré – Complications - Physiopathologie – Prévention - Thérapeutique – Santé publique

Diabetes mellitus : from clinical knowledge to public health preoccupation.

SUMMARY

Diabetes mellitus is a chronic disease whose prevalence is increasing worldwide. It remains associated with a high risk of severe complications, essentially micro- and macro-vascular complications. Type 1 diabetes is an auto-immune disease that leads to the destruction of insulin-secreting B cells and therefore requires an intensive optimised exogenous insulin therapy. Type 2 diabetes is a polygenic disease whose expression is favoured by inadequate lifestyle, leading to obesity. It combines a relative insulin secretory defect and insulin resistance, the latter being associated with various other cardiovascular risk factors. Treatment consists of lifestyle modifications first, then the prescription of various glucose-lowering oral drugs and finally, when requested, insulin therapy. A multi-risk intervention is mandatory to improve the cardiovascular prognosis. The prevention of diabetes and its complications is a major public health objective.

Key-words : Diabetes mellitus – Complications - Pathophysiology – Prevention - Therapy – Public health

INTRODUCTION

Le diabète sucré se définit par une augmentation de la concentration de glucose dans le plasma (Grimaldi, 2005). Cette hyperglycémie résulte d'un déficit de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. L'insuline est, en effet, la seule hormone hypoglycémisante, alors qu'il existe de nombreuses hormones hyperglycémisantes. Ces dernières (glucagon, catécholamines, cortisol, hormone de croissance, ...) sont aussi appelées hormones de la contre-régulation, en raison de leur capacité à corriger une hypoglycémie induite par l'insuline. L'action hypoglycémisante de l'insuline s'explique par deux effets combinés. D'une part, l'insuline inhibe la production hépatique du glucose : un déficit de l'action de l'insuline à ce niveau contribue à augmenter la glycémie à jeun, mais aussi l'hyperglycémie post-prandiale puisque celle-ci est normalement limitée par un effondrement rapide du débit glucosé hépatique, induit par la riposte en insuline, dans les 1 à 2 heures suivant le repas. D'autre part, l'insuline stimule l'utilisation du glucose par les tissus insulino-sensibles, en particulier les muscles squelettiques. Une insulino-résistance et/ou une concentration insuffisante d'insuline à ce niveau aboutit à une moindre captation du glucose par le muscle et donc contribue également à accroître l'hyperglycémie (Grimaldi, 2005).

Le diagnostic de diabète est posé, de façon arbitraire, lorsque la glycémie à jeun (dosée dans le plasma veineux) est ≥ 125 mg/dl (7 mmol/l) ou lorsque la glycémie mesurée deux heures après une charge orale en glucose (hyperglycémie provoquée orale ou HPO) est ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), ou encore lorsqu'une glycémie mesurée de façon fortuite est ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (The Expert Committee, 2003). L'anomalie doit au moins être confirmée à une reprise pour affirmer le diagnostic de diabète sucré. Une glycémie modérément accrue, sans atteindre les valeurs seuil de diabète, ne doit pas être négligée. En effet, il a été montré qu'une glycémie à jeun comprise entre 100 et 125 mg/dl ou une glycémie à la deuxième heure d'une HPO comprise entre 140 et 199 mg/dl représentent un marqueur de risque important de progresser vers un diabète avéré dans les années suivantes. De plus, cette glycémie légèrement supra-normale fait partie du syndrome métabolique dont on connaît l'association avec les maladies cardio-vasculaires (Eckel et al., 2005).

Il existe plusieurs types de diabète sucré (Grimaldi, 2005). Ils se distinguent en fonction de leur étiopathogénie, de leur expression clinique et de leur prise en charge thérapeutique. Nous centrerons cet article sur les deux formes de diabète dit idiopathique, à savoir le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Les autres formes de diabètes (gestationnel, MODY, LADA, ...), les diabètes secondaires à une autre pathologie, pancréatique comme dans la pancréatite chronique ou endocrinienne comme dans la maladie de Cushing ou l'acromégalie, ou encore les diabètes secondaires à la prise de médicaments diabétogènes (par exemple, une corticothérapie à forte dose) ne seront pas abordés dans cet article (Grimaldi, 2005).

Nous décrirons d'abord les caractéristiques principales du diabète de type 1 et du diabète de type 2, deux entités fondamentalement différentes, même si certains recouvrements ont été mis en exergue récemment (Gale, 2006) (Tableau 1). Nous insisterons ensuite sur les défis posés par les deux types de diabète ainsi que sur l'important problème de santé publique qui en résulte.

DE LA CONNAISSANCE CLINIQUE ...

1) LE DIABETE DE TYPE 1

Le diabète de type 1 est, typiquement, une maladie auto-immune qui aboutit à la destruction sélective des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas (Eisenbarth, 1986). Il atteint surtout les sujets jeunes puisque la moitié environ des personnes atteintes ont développé la maladie avant l'âge de 20 ans et l'immense majorité avant l'âge de 40 ans. L'étiopathogénie du diabète de type 1 reste encore mal comprise (Daneman, 2006). Il est certain qu'il existe un terrain génétique de prédisposition lié au complexe HLA considéré comme responsable d'environ 50 % de la susceptibilité génétique. Ainsi, il existe des haplotypes aggravant le risque de diabète de type 1 (DQA1*0301-DQB1*302 et DQA1*0501-DQB1*0201) et d'autres haplotypes protecteurs contre la maladie (DQA1*0102-DQB1*0602). Sur ce terrain génétique, l'un ou l'autre facteurs extérieurs doivent probablement intervenir, et différents éléments plaident en faveur d'une contribution virale ou alimentaire dans la petite enfance. L'origine auto-immune est démontrée par la présence caractéristique d'anticorps circulants contre différents antigènes de la cellule B (ICA pour « Islet Cell Antibodies »). Ainsi, il existe des anticorps anti-insuline (AAI), anti-glutamate décarboxylase (GAD) et anti-tyrosine phosphatase (IA2). Ces différents anticorps ne semblent pas jouer de rôle pathogène *stricto sensu*, mais sont très intéressants comme marqueurs de la maladie. Ils contribuent à confirmer le diagnostic de diabète de type 1, dans les cas où la clinique n'est pas pathognomonique, et à dépister les sujets à risque de développer la maladie. En effet, ces anticorps peuvent être identifiés plusieurs années avant le diagnostic clinique de diabète de type 1. Il existe une relation positive entre, d'une part, le nombre d'auto-anticorps différents positifs et l'importance de leurs taux sériques et, d'autre part, le risque de voir apparaître la maladie rapidement. Ce délai autorise l'espoir de pouvoir mettre un jour en place des stratégies immunomodulatrices, capables de bloquer le processus auto-immun évolutif et ainsi de prévenir la maladie. La destruction des cellules B résulte de l'intervention de lymphocytes activés libérant diverses cytokines cytotoxiques. Il est classiquement admis que plus de 80 % des cellules B ont déjà été détruites lorsque l'hyperglycémie devient symptomatique et conduit au diagnostic de diabète dit inaugural (Eisenbarth, 1986). A ce stade d'évolution de la maladie, les cellules B résiduelles vont disparaître complètement dans les 1 à 2 années suivant le diagnostic, ce qui pourra être authentifié sur le plan biologique par un taux de peptide-C (normalement sécrété de façon équimolaire avec l'insuline) devenu indétectable.

Le traitement impose l'administration d'insuline exogène, rapidement indispensable pour assurer la survie de l'individu (raison pour laquelle ce diabète de type 1 a longtemps été appelé diabète insulino-dépendant au sens premier du terme) (Daneman, 2006). Le schéma insulinique le plus performant vise à reproduire au mieux la sécrétion physiologique d'insuline (« insulinothérapie fonctionnelle »), avec l'injection d'une insuline à action retard, mimant la sécrétion basale, et l'injection d'une insuline à action rapide avant les repas, mimant la réponse insulinique post-prandiale. De nouveaux analogues de l'insuline, dotés d'une action ultra-rapide ou assurant une meilleure couverture basale, sont désormais disponibles et sont de plus en plus utilisés en remplacement de l'insuline humaine (Hirsch, 2005). Chez certains patients sélectionnés, un traitement par pompe portable à perfusion continue sous-cutanée d'insuline peut être proposé (Radermecker & Scheen, 2004). Dans tous les cas de figure, les doses d'insuline doivent être adaptées en fonction de divers facteurs, dont l'importance du repas (notamment la charge en glucides), la pratique d'une activité physique et les résultats de l'autosurveillance glycémique. Le traitement reste cependant très imparfait puisque l'insuline n'est pas libérée dans la veine porte ni ajustée immédiatement et automatiquement en fonction de la glycémie, comme c'est le cas chez le sujet normal. Chez le patient diabétique de type 1, la mesure glycémique n'est pas continue, mais itérative (souvent 4 fois par jour), l'insuline, injectée dans le tissu sous-cutané, atteint la circulation systémique avant la circulation porte et les doses d'insuline doivent être ajustées par le patient lui-même, ce qui reste souvent un pari risqué. Le défi à relever par le patient diabétique de type 1, au jour le jour, est de maintenir sa glycémie aussi proche que possible des valeurs normales : d'une part, éviter l'hyperglycémie qui, de façon chronique,

conduit inévitablement à des complications potentiellement graves (voir ci-dessous), d'autre part, éviter la survenue d'hypoglycémies (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993). En effet, celles-ci peuvent être accompagnées de signes d'activation orthosympathique désagréables et, pire encore lorsque le resucrage n'est pas fait à ce stade, conduire à des signes de neuroglucopénie invalidants pouvant aller jusqu'aux troubles de conscience et au coma hypoglycémique.

2) LE DIABETE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 a une prévalence dix fois plus forte que celle du diabète de type 1. Il s'agit d'une maladie dont l'étiopathogénie et la physiopathologie sont complexes (Stumvoll et al., 2005). Il survient incontestablement sur un terrain génétique de prédisposition, ainsi qu'en témoigne communément l'histoire familiale positive (maladie polygénique), et est favorisé par un style de vie inapproprié, avec alimentation trop riche et trop grasse et sédentarité excessive. Il existe une relation extrêmement forte entre l'obésité, particulièrement à distribution abdominale, et le diabète de type 2. Celui-ci est une maladie bipolaire, avec une combinaison de deux anomalies : d'une part, un déficit, au moins relatif, de l'insulinosécrétion, d'autre part, une insulino-résistance touchant différents organes, dont le muscle squelettique et le foie (Kahn, 2003 ; Stumvoll et al., 2005) (Figure 1). L'histoire naturelle du diabète de type 2 a bien été décrite (Scheen & Lefèbvre, 2000 ; Khan, 2003). Dans un premier temps, l'insulino-résistance est compensée par une augmentation compensatoire de l'insulinosécrétion : ce stade est celui habituellement rencontré dans le syndrome métabolique où coexiste souvent un hyperinsulinisme (Eckel et al., 2005). Il existe déjà, à ce stade, divers facteurs de risque associés à l'obésité abdominale et l'insulino-résistance, dont notamment une hypertension artérielle et une dyslipidémie (hypertriglycéridémie et abaissement du taux de cholestérol HDL), prédisposant aux maladies cardio-vasculaires. Dans un second temps, l'insulinosécrétion défaille progressivement, ce qui conduit à une augmentation de la glycémie, d'abord en période post-prandiale (ou lors d'une HPO), puis à jeun. On estime qu'il se passe, en moyenne, une dizaine d'années entre le début de l'augmentation de la glycémie, asymptomatique, et la pose du diagnostic de diabète de type 2, au moment où apparaissent les premiers symptômes évocateurs. Cette histoire explique que la plupart des patients sont diagnostiqués assez tardivement, après la quarantaine, même si l'obésité rencontrée de plus en plus fréquemment chez les jeunes a tendance à accélérer l'apparition de la maladie. A partir du moment du diagnostic, la maladie va inévitablement continuer à progresser, sans doute programmée génétiquement, mais aussi accélérée par les phénomènes de lipotoxicité et de glucotoxicité, conduisant à un véritable cercle vicieux (Stumvoll et al., 2005). La perte inéluctable de la capacité insulinosécrétoire (reflétée par la diminution progressive des taux de peptide-C) s'accompagne d'une élévation progressive de l'hyperglycémie, ce qui va exiger des adaptations successives de la stratégie thérapeutique (Kahn, 2003).

Le traitement du diabète de type 2 se base, d'abord, sur des mesures hygiéno-diététiques (Scheen, 2003 ; Nathan et al, 2006). Comme il existe au moins un excès pondéral (et souvent une obésité) dans 80 % des cas, il convient de restreindre les apports caloriques et d'augmenter l'activité physique, de façon à favoriser l'amaigrissement et, si possible, restaurer un poids proche de la normale. De nombreuses études ont montré qu'une perte pondérale relativement modérée, de 5 à 10 % du poids de départ, peut ralentir la progression d'une diminution de la tolérance au glucose vers un diabète avéré. Lorsque celui-ci est déjà présent, pareil amaigrissement est capable d'abaisser de façon substantielle l'hyperglycémie, sans doute en diminuant l'insulino-résistance, tout en exerçant des effets favorables sur d'autres facteurs de risque, dont l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. Hélas, ces mesures sont rarement appliquées parfaitement dans la pratique et s'avèrent souvent insuffisantes (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). Il convient alors d'avoir recours à des approches

pharmacologiques spécifiques (Scheen, 2003 ; Krentz & Bailey, 2005). Celles-ci visent à corriger les deux anomalies de base de la maladie. Les insulinosensibilisateurs ont pour but de corriger l'insulinorésistance, quasi toujours présente en cas de diabète de type 2 : la metformine, en exerçant des effets divers et en diminuant la production hépatique de glucose, doit être considérée comme un épargnant des besoins insuliniques plutôt que comme un insulinosensibilisateur stricto sensu; cette propriété est plutôt l'apanage des thiazolidinediones, appelées également glitazones, qui agissent comme agonistes des récepteurs nucléaires PPAR-gamma. Les insulinosécrétagogues sont prescrits pour corriger le déficit insulinosécrétoire (Krentz & Bailey, 2005) : les sulfamides hypoglycémifiants, découverts à Montpellier par Janbon et Loubatières, restent très utilisés, même s'ils ont à faire face, depuis peu, à une concurrence croissante de la part des glinides et des nouveaux incrétinomimétiques comme les analogues (exénatide) du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ou les inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl-peptidase IV (DDP-IV) dégradant ce GLP-1 (Drucker & Nauck, 2006). La metformine est toujours considérée comme le premier choix médicamenteux après l'échec des mesures hygiéno-diététiques seules, compte tenu de son efficacité, de son profil de tolérance et surtout de son faible coût (Nathan et al., 2006). En cas d'échec de la monothérapie, une combinaison avec soit un sulfamide, soit une glitazone doit être envisagée. En cas de succès insuffisant dans le contrôle de la glycémie, il conviendra d'envisager une triple association ou, probablement mieux encore, un passage à l'insuline. Il est dit alors que le patient est devenu insulino-requérant ou insulino-nécessitant. L'insulinothérapie est devenue indispensable pour normaliser la glycémie, mais pas pour assurer la survie à court terme, contrairement avec ce qui a été décrit ci-dessus chez le patient diabétique de type 1. Compte tenu de l'insulinorésistance, le besoin en insuline est souvent plus élevé que dans le diabète de type 1 (sauf si l'insulinothérapie est combinée aux antidiabétiques oraux, notamment la metformine, ce qui est de plus en plus conseillé) (Nathan et al., 2006). Par contre, le patient diabétique de type 2 est beaucoup moins exposé au risque d'une hypoglycémie grave. Son problème sera surtout d'éviter de prendre excessivement du poids sous insuline, évolution qui lui ferait perdre le bénéfice, non seulement en terme de contrôle glycémique, mais aussi en ce qui concerne les autres facteurs de risque cardio-vasculaire (Scheen, 2003). Ainsi, si la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 est tout à fait différente de celle du diabète de type 1, et apparemment plus aisée, elle représente souvent un défi tout aussi difficile à relever.

... A LA PREOCCUPATION DE SANTE PUBLIQUE

Le diabète sucré est devenu une maladie au centre des préoccupations de santé publique (WHO, 1994 ; Zimmet et al., 2001). Il représente, encore et toujours, la première cause de cécité acquise chez l'adulte, la première cause d'insuffisance rénale terminale et la première cause d'amputation non traumatique. Il multiplie le risque de mortalité cardio-vasculaire par 2 à 4, réduit l'espérance de vie de 5 à 10 ans et constitue une des premières causes de mortalité dans les pays industrialisés. Si le diabète de type 1 a longtemps fait l'objet du plus de sollicitudes, en raison de sa survenue dramatique chez des enfants et adolescents, du traitement insulinique indispensable pour la survie et du défi quotidien de devoir progresser entre hyperglycémie, voire acidocétose, et hypoglycémie grave, force est de reconnaître que c'est maintenant le diabète de type 2 qui monopolise le plus d'attention, face à la véritable épidémie mondiale annoncée et l'importance des comorbidités associées (Zimmet et al., 2001).

Le diabète de type 1 est, certes, de mieux en mieux traité, en faisant appel à des technologies de plus en plus performantes (Radermecker & Scheen, 2004 ; Hirsch, 2005). Il exige, cependant, la mise en place d'un traitement contraignant et fastidieux au quotidien, si le patient veut maintenir sa glycémie dans des limites raisonnables, de façon à garder les taux

d'hémoglobine glyquée (HbA1c) en dessous de 7 %, et si possible 6,5 %, valeurs garantes d'un risque minime de complications à long terme (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993 ; Daneman, 2006). Dans le cas contraire, le patient diabétique de type 1 est surtout exposé à un risque de microangiopathie (rétinopathie et néphropathie), de neuropathie (périphérique et autonome) et de pied diabétique (pouvant conduire à l'amputation). Comme le diabète de type 1 survient une fois sur deux avant l'âge de 20 ans et que les complications peuvent déjà apparaître après 10-20 ans d'un diabète mal équilibré, les patients diabétiques de type 1 peuvent être confrontés à des handicaps graves en pleine force de l'âge. La prise en charge d'un patient diabétique de type 1 pourrait être à l'avenir être radicalement améliorée par l'implantation d'un mini-pancréas artificiel ou de cellules capables de sécréter l'insuline en fonction des besoins. Ces progrès, qui pourraient être décisifs, se font cependant attendre en raison de problèmes techniques plus difficiles à maîtriser que prévu initialement. Enfin, de grands espoirs sont placés dans le développement de stratégies de prévention chez les sujets à risque de déclencher le processus auto-immun (prévention primaire), de progresser vers l'insulinodépendance (prévention secondaire) ou encore de développer des complications graves (prévention tertiaire) (Figure 2).

Le diabète de type 2, longtemps considéré comme un « petit diabète », suscite à présent un intérêt considérable. Les modifications de style de vie inhérente à la vie moderne ont conduit à une forte progression de l'obésité, surtout chez les jeunes, et à une augmentation de la prévalence du diabète de type 2 (Zimmet et al., 2001). Cette progression se rencontre dans toutes les régions du monde de telle sorte que le nombre de patients diabétiques, essentiellement de type 2, devrait passer de 150 millions en 2005 à plus de 350 millions en 2025. Si le diabète de type 2 est diagnostiqué plus tard que le diabète de type 1, son association à d'autres facteurs de risque, comme l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, expose le sujet à un risque majeur de maladies cardio-vasculaires. Environ deux tiers des patients diabétiques de type 2 vont décéder d'une maladie cardio-vasculaire et près de la moitié d'une maladie coronarienne. Pour contrecarrer ce phénomène, il convient, non seulement de contrôler au mieux la glycémie (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998), mais aussi de développer des stratégies de prévention multi-risques (Scheen, 2003; Task Force, 2007). La meilleure espérance de vie des patients diabétiques de type 2 les expose à un risque de complications microangiopathiques, directement liées à l'importance et la durée de l'hyperglycémie chronique, comme dans le diabète de type 1. C'est ainsi que le nombre de patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale terminale va croissant, de même que celui des patients avec une rétinopathie diabétique sévère, ou encore une problématique de pied diabétique conduisant à des amputations plus ou moins larges. La forte prévalence du diabète de type 2 et l'importance des complications associées en font un objectif prioritaire de santé publique, reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO, 1994).

La prévention du diabète de type 2 est théoriquement assez facile à mettre en œuvre (Lindstrom et al., 2006). Les paramètres permettant de dépister les sujets à risque sont bien connus : antécédents familiaux de diabète de type 2, obésité abdominale, syndrome métabolique, ... Les moyens permettant de ralentir, voire d'éviter, la progression vers un diabète de type 2 sont tout aussi connus : alimentation équilibrée, pratique régulière d'une activité physique, amaigrissement en cas d'excès pondéral, ... (Lindstrom et al., 2006). Ces objectifs doivent être développés non seulement à une échelle individuelle, mais aussi à un niveau collectif, ce qui demande une mobilisation de l'ensemble de la société, des pouvoirs politiques aux structures éducationnelles (Zimmet et al., 2001). La prévention primaire doit concerner surtout les sujets jeunes, en promotionnant une bonne hygiène de vie (Lindstrom et al., 2006), la prévention secondaire doit cibler les sujets plus particulièrement à risque, en fonction des critères susmentionnés, en faisant appel éventuellement à des approches pharmacologiques (Scheen, 2007),

et la prévention tertiaire doit se concentrer sur l'évitement des complications, principalement vasculaires, par une approche agressive multi-risques (Task Force, 2007) (Figure 3).

CONCLUSION

Il existe non pas un diabète sucré, mais des diabètes sucrés. Ceux-ci ont en commun une hyperglycémie chronique, responsable de complications spécifiques (microangiopathie notamment), mais se distingue par des étiologies, des cliniques et des thérapeutiques différentes. L'incidence et la prévalence des diabètes de type 1 et de type 2 sont en augmentation, surtout celles du diabète de type 2. Le diabète de type 1 a longtemps monopolisé l'attention, par le fait qu'il atteint fréquemment les enfants et adolescents et qu'il exige d'emblée, et pour la vie, un traitement par multiples injections quotidiennes d'insuline. Pourtant, c'est maintenant le diabète de type 2 qui suscite le plus d'intérêt, en raison de sa prévalence 10 fois plus élevée que celle du diabète de type 1, de sa forte progression en relation avec celle de l'obésité, de son aggravation inéluctable, même sous traitement pharmacologique, et de ses nombreux facteurs de risque et comorbidités associés. Dans les deux types de diabète, les traitements sont contraignants et largement imparfaits. Aussi, les stratégies de prévention génèrent un intérêt grandissant. Si celles-ci restent largement hypothétiques dans le diabète de type 1, en raison d'une étiopathogénie elle-même encore obscure, elles sont apparemment plus accessibles dans le diabète de type 2. Néanmoins, la prévention du diabète de type 2 est tout aussi problématique et se heurte à bien des échecs. En effet, elle repose essentiellement sur un profond changement du style de vie, avec une alimentation plus saine, une pratique régulière d'une activité physique et le maintien d'un poids normal, stratégie qui impose une prise de conscience non seulement des individus atteints mais aussi de l'ensemble de la société. A vu des nombreuses complications graves liées au diabète, qui hypothèquent à la fois la qualité et l'espérance de vie, il convient de rassembler toutes les forces vives pour essayer d'enrayer l'épidémie annoncée et proposer les meilleurs traitements aux personnes atteintes par la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Daneman D., Type 1 diabetes, *Lancet*, 2006, 367, 847-858.
2. Drucker D.J., Nauck M.A., The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes, *Lancet*, 2006, 368, 1696-1705.
3. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005, 365, 1415-1428.
4. Eisenbarth G.S., Type 1 diabetes. A chronic autoimmune disease, *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 1360-1368.
5. Gale E.A.M., Declassifying diabetes, *Diabetologia*, 2006, 49, 1989-1995.
6. Grimaldi A., Editeur, *Traité de Diabétologie*, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, France, 2005.
7. Hirsch I.B., Insulin analogues, *New Engl. J. Med.*, 2005, 352, 174-183.
8. Kahn S.E., The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to

- the pathophysiology of Type 2 diabetes, *Diabetologia*, 2003, 46, 3-19.
9. Krentz A.J., Bailey C.J., Oral antidiabetic agents : current role in type 2 diabetes mellitus, *Drugs*, 2005, 65, 385-411.
 10. Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M., et al., Finnish Diabetes Prevention Study Group, Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study, *Lancet*, 2006, 368, 1673 -1679.
 11. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., et al, Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, *Diabetes Care*, 2006, 29, 1963-1972 et *Diabetologia*, 2006, 49, 1711-1721.
 12. Radermecker R.P., Scheen A.J., Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin : efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness, *Diabetes/Metab. Res. Rev.*, 2004, 20, 178-188.
 13. Scheen A.J., Current management of coexisting obesity and type 2 diabetes, *Drugs*, 2003, 63, 1165-1184.
 14. Scheen A.J., Antidiabetic agents in patients with mild dysglycaemia : prevention or early treatment of type 2 diabetes ?, *Diabetes Metab.*, 2007, 33, 3-12.
 15. Scheen A.J., Lefèbvre P.J., Insulin resistance vs. insulin deficiency : which comes first ? The old question revisited, *In : Diabetes in the New Millennium* (Eds : Di Mario U., Leonetti F., Pugliese G., Sbraccia P. and Signore A.), J. Wiley & Sons, New York, 2000, 101-113.
 16. Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haeften T.W., Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy, *Lancet*, 2005, 365, 1333-1346.
 17. Task Force on Diabetes and cardiovascular Diseases of the European Society of cardiology (ESC) and the European Society for the Study of Diabetes (EASD), Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases: executive summary, *Eur. Heart J.*, 2007, 28, 88-136.
 18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 977-986.
 19. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,

Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 2003, 26, 3160-3167.

20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS 33), *Lancet*, 1998, 352, 837- 853.
21. WHO Study Group, Prevention of diabetes mellitus : report of WHO study group. WHO Tech Rep Ser, 1994, 844, 1-100.
22. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J., Global and societal implications of the diabetes epidemic, *Nature*, 2001, 414, 782-787.

Tableau 1 : Comparaison des principales caractéristiques du diabète de type 1 et du diabète de type 2.

Figure 1 : Illustration de la physiopathologie complexe du diabète de type 2

Figure 2 : Stratégies de prévention, primaire, secondaire et tertiaire du diabète de type 1.

Figure 3 : Stratégies de prévention, primaire, secondaire et tertiaire du diabète de type 2.