

# Le diabète à travers les âges

## D'où vient tout ce sucre ?

L.M.Wolf 16/10/2020

### Pourquoi le diabète ?

Un état identifié depuis l'Antiquité, du moins dans sa forme grave, et dès cette époque nommé diabète. Qui a la particularité (à la différence p.ex. de la Lèpre) d'avoir fait l'objet de nombreuses étapes de progrès dans sa connaissance et son traitement au cours des derniers siècles. Et qui a d'autre part pris les proportions d'une véritable épidémie depuis quelques décennies, posant désormais de sérieux problèmes socio-économiques.

### De quoi parlons-nous ?

**Les sucres** : comprennent des **sucres « simples »** : celui qui nous intéresse est le **glucose**, carburant énergétique essentiel de nos cellules.

(Le sucre du commerce ou saccharose, est constitué par la combinaison de deux sucres simples, dont une molécule de glucose).

Et des **sucres complexes**, composés d'enchaînements de centaines de molécules de sucres simples. Ce sont des formes de réserve pour les différents organismes, amidons pour les végétaux, glycogène pour les animaux. Ils n'ont pas de goût sucré, mais tous, au terme de la digestion, sont réduits en sucres simples, généralement en glucose.

### **Les diabètes** : Comment est défini, aujourd'hui, le diabète ?

Anticipant l'Histoire que nous allons survoler, la définition contemporaine des états diabétiques est celle d'états comportant, de façon **durable**, un taux excessif de glucose dans le sang, c'est-à-dire une **hyperglycémie**.

Ces états correspondent à un **groupe de maladies** dont *certaines formes*, en l'absence de traitement efficace, évoluent vers une aggravation conduisant à la mort en quelques mois ou peu d'années (**type 1 ou D1**). Bien plus souvent, il s'agit d'une *forme moins sévère*, dont les symptômes avaient aussi été repérés dès l'Antiquité. Mais on sait maintenant reconnaître, bien avant l'apparition de symptômes, cette maladie sournoise, longtemps silencieuse et donc **méconnue**, qui, non traitée, entraînera cependant, au fil des années, des complications redoutables (**type 2 ou D2**).

### Connaître et comprendre

Notre rapide panorama historique nous donnera un aperçu des modes de progression de la connaissance : le sens aigu de l'observation des Anciens, et leur souci de faire connaître leurs constatations (Arétée). Le hasard (sérendipité pour les anglophones), qui a favorisé certaines découvertes (Willis). Le souci des expérimentateurs de provoquer un événement ou une situation pour établir un fait (Cl. Bernard). Puis celui de vérifier un concept (Banting & Best), de comprendre un mécanisme (Berson & Yalow).

## Le temps des légendes

Cinq siècles avant notre ère, en Inde, le traité Sushruta de l'Ayur Veda mentionnait déjà des « urines de miel », et des observateurs avaient signalé l'intérêt porté par des mouches et des fourmis à ces urines de miel. Certains auteurs ont même voulu voir une allusion au diabète dans un traité médical beaucoup plus ancien, le Papyrus Ebers datant du XVI<sup>e</sup> siècle avant notre ère. Cependant l'interprétation en est contestée. En tous cas, ces remarquables notions ne sont jamais parvenues en Occident avant le XIX<sup>e</sup>.

## L'Empire romain.

Le diabète était sans doute rare. Hippocrate et ses disciples n'en ont pas parlé.

Celsus (I<sup>er</sup> siècle) et surtout **Arétée de Cappadoce** (fin du I<sup>er</sup>) ont repéré, outre la polyurie et la soif inextinguible (qu'il pense **d'origine gastrique**), l'émaciation et le marasme que ce dernier attribue à une « diarrhée d'urines » liée à la liquéfaction des chairs. Il crée ou reprend à Démétrios ou à Apollonius le **nom de diabète** (« ce qui passe à travers »). **Galien** (II<sup>e</sup> siècle) qui n'a observé que deux cas de diabète, en donne cependant une description précise dans son œuvre qui sera assez aveuglément suivie pendant quinze siècles. Et il incrimine l'appareil urinaire (**reins et vessie**).

## Le Moyen âge.

Le *Canon de la médecine* rédigé en arabe par le médecin persan **Avicenne** (Ibn Sina) au XI<sup>e</sup> aura une influence durable en Occident. Disciple et propagateur de la pensée d'Aristote, il complète la description du diabète en notant l'augmentation anormale de l'appétit, la fréquence de complications telles que furoncles, gangrène, impuissance sexuelle. Pour lui, le **foie** est responsable.

Dans l'ensemble, les médecins du Moyen-âge ne parlent pas du diabète. Certes, à côté du pouls et de l'aspect de la langue, ils s'intéressent beaucoup aux urines de leurs patients, les observent avec soin (uroscopie). Il n'est pas évident qu'ils les goûtent. Leurs discussions portent surtout sur la reproduction humaine : comment éviter de faire des enfants, ou en choisir le sexe, par exemple en fonction de la position des géniteurs au moment des rapports.

Homme du début du XVI<sup>e</sup>, contemporain de Rabelais, **Paracelse** garde un côté médiéval par son profil d'alchimiste. Mais cela le conduit à être le premier expérimentateur : il évapore les urines diabétiques et démontre un résidu cristallin, qu'il croit être du sel. Pour lui, le diabète est une **maladie générale**.

## Les temps modernes (au sens des historiens). I. La médecine anglaise en pointe.

En 1628, William Harvey a décrit la circulation sanguine. Un demi-siècle plus tard, la réactionnaire Faculté de médecine de Paris, qui ne l'admet toujours pas, est ridiculisée par la société intellectuelle (Boileau, Arrêt burlesque pour interdire au sang d'errer et vagabonder...).

En 1660, Th.**Willis**, médecin et anatomiste signale que les urines de la « pissing evil » ont **une saveur sucrée**. Il incrimine la **mélancolie**. Curieusement, 10 ans plus tôt, Molière avait fait goûter l'urine par son Médecin volant. Pratique déjà en vogue ?

En 1775, Matthew **Dobson**, comme Paracelse, évapore l'urine de diabétique. Cette fois, il montre que le résidu est du sucre (par fermentation). Puis il montre que le **sang diabétique contient du sucre** et en déduit qu'il est **la source du sucre urinaire**.

On parlera désormais de « **diabète sucré** » (diabetes mellitus), le distinguant des autres polyuries.

En 1797, John **Rollo** qui a obtenu d'un de ses patients la tenue d'un agenda alimentaire précis, met en évidence la corrélation entre alimentation sucrée et glycosurie. Il préconise dès lors un **régime gras et carné**, prescription qui sera vite popularisée, recommandée jusqu'à la découverte de l'insuline, et même au-delà.

Pendant ce temps à Montpellier, Théophile **de Bordeu** émet l'idée génialement novatrice que **le sang véhicule des produits de sécrétion** de divers organes dont l'action bénéficie à tout l'organisme. Il faudra près d'un siècle pour que cette idée s'avère prophétique.

### **Parenthèse régionaliste.**

Dès lors, le diabète intéresse médecins et chimistes, comme le montre le travail commun de Nicolas et Gueudeville **à Caen**, qui s'interrogent sur l'éventuel rôle de la consommation de cidre (1803).

### **Les temps modernes. II.**

La Révolution a donné une forte impulsion à la Science et à la Médecine en France.

1815 : Chevreul : Ce sucre urinaire, c'est du **glucose** !

1849 sq : **Claude Bernard**. La présence de sucre dans le sang n'est pas une caractéristique du diabète. Même à jeun, il y a normalement du glucose dans le sang. Mais Bernard souligne qu'il est nécessaire de disposer de méthodes de dosage suffisamment sensibles pour le détecter et le mesurer. Il y a été aidé par le chimiste Barreswil. Le foie stocke ce glucose sous forme de glycogène (« amidon animal »), puis le libère selon les besoins. C'est une « sécrétion interne ».

1850 : Hermann von Fehling met au point une méthode de dosage qui va s'imposer pour évaluer la quantité de sucre dans les urines. Dès lors, la **glycosurie devenue signe cardinal** va être l'élément essentiel du diagnostic de diabète sucré, et le rester jusqu'à la 2e guerre mondiale, quand se généraliseront des procédés de mesure simple et rapide du glucose dans le sang.

### **Parenthèse flaubertienne.**

Gustave Flaubert ne fait aucune allusion au diabète dans ses romans.

Mais ses deux héros aussi enthousiastes que nigauds, Bouvard et Pécuchet, essaient de comprendre les résultats de leur contemporain Claude Bernard : d'où vient ce sucre dans le sang ? Et, « ne comprenant pas la physiologie, ils n'y croient pas ».

### **Cliniciens et expérimentateurs.**

Apollinaire **Bouchardat**, dès 1850, souligne l'importance de l'*activité physique* pour les diabétiques. 20 ans plus tard, lors du siège de Paris, il souligne l'amélioration de diabétiques à l'occasion de la sévère *pénurie alimentaire* sévissant dans la ville.

Étienne **Lancereaux** est le premier à parler de **diabète pancréatique**, suggéré par ses constatations autopsiques. A la suite de Bouchardat, il distingue clairement les deux grandes catégories de diabète, qu'il définit comme **diabète maigre** et **diabète gras**, avec leurs évolutions bien différentes.

## **Parenthèse anatomique.**

Le pancréas (schéma) est un organe profond, en arrière de l'estomac, qui de ce fait, a été longtemps méconnu. Puis on a constaté l'importance pour la digestion des sucs digestifs qu'il sécrète dans l'intestin. Restait à comprendre par quel mécanisme il semblait jouer un rôle dans le diabète.

## **Sus au pancréas !**

Lancereaux (1877) avait lancé l'idée. Dès lors de nombreux expérimentateurs essaient de mettre en évidence le rôle du pancréas.

**Oscar Minkowski**, collaborateur de J.Von Mering, parvient en 1889 à pancréatectomiser des chiens avec succès, constate leur diabète, et le guérit par la greffe de fragments du pancréas qui avait été enlevé. La preuve est faite : le pancréas sécrète une substance qui régule la glycémie.

Laguesse se rappelle la thèse (1869) d'un étudiant allemand, Paul Langerhans, qui décrivait des îlots cellulaires particuliers dans le pancréas. Il donne à ces îlots le nom de Langerhans et suggère leur rôle dans la sécrétion de la substance « antidiabétique » pour laquelle le nom d'insuline sera bientôt proposé, alors même qu'elle n'est pas isolée.

## **La course à l'insuline : gagnée en Amérique du nord, après la 1e guerre mondiale.**

1905 : Eugène Gley : Envoie en 1905 ses résultats sous scellés à la Société de Biologie ! Donne la consigne de n'ouvrir que lorsqu'il le demandera. Ne le fait que bien trop tard. Quel dommage...

1909 : De Meyer : Il faudra baptiser cette substance **Insuline**.

1912-1921 : A Bucarest, Nicolas Paulesco : Pas de chance, c'est la guerre... Sa publication de la « pancréine » en français à la Société de biologie passe inaperçue.

1921 : À Toronto, **McLeod** accueille Frederick **Banting**, chirurgien et enseignant à mi-temps, qui veut essayer d'extraire l'insuline. L'étudiant Charles **Best** devra l'aider. Le chimiste **Collip** est là, Clowes patron de Lilly Co, arrive à point nommé...

Leonard Thomson, 14 ans, sera sauvé, puis d'autres patients, très vite ce sera le Nobel 1923... Mais pour qui ?

## **Banting et Best (photo).**

Finalement, Banting partagera son prix avec Best, et McLeod avec Collip.

Par souci humanitaire, il n'y aura **pas eu de prise de brevet sur l'insuline.**

## **L'Ère thérapeutique.**

L'insulinothérapie évolue.

A Boston, Elliott **Joslin** fonde le premier grand centre de prise en charge du diabète, qui reste le plus important au monde. Il fonde la spécialité de diabétologie, comprend l'importance de la participation active du diabétique à son traitement et la met en œuvre.

A Copenhague en 1936, Hans C. Hagedorn met au point la première insuline retard, qui sera suivie par de nombreuses autres insulines toutes d'origine extractive, à partir de pancréas animaux. Une amélioration considérable en 1982 sera la production d'insulines non extractives, issues du génie génétique, obtenues à partir de cultures de colibacilles ou de levures, et identiques à l'insuline humaine.

Mais l'insuline, détruite par voie digestive, ne peut être administrée que par injection.

Des médications antidiabétiques utilisables par voie orale sont successivement proposées après la seconde guerre mondiale : Sulfamides, Metformine, puis glinides, gliptines, incrétines...Sauf la metformine, toutes agissent en stimulant l'insulinosécrétion et sont donc totalement inefficaces en cas de carence insulinique (c'est à dire dans le Diabète type 1).

### **L'Insuline, molécule modèle.**

L'insuline est d'abord un remède salvateur. Mais il s'avère vite que cette petite protéine

(51 acides aminés), est un remarquable modèle pour la recherche.

Formule de l'insuline (Sanger 1955), découverte de la pro-insuline (Steiner 1967).

Première protéine dont la structure aura été élucidée (F.SANGER, D.HODGKIN).  
Première synthétisée.

Première produite par génie génétique. Son étude a mené au dosage radio-immunologique et au rôle de l'auto-immunité dans le diabète (Rosalyn YALOW, Deborah DONIACH).

Chimie des protéines, mécanisme d'action des hormones → avalanche de prix Nobel !

### **Une maladie sournoise : les complications du diabète.**

Hors certaines complications aiguës, en particulier l'**acidocétose**, complication du diabète type 1 surtout,

**Le diabète frappe à bas bruit**, quel que soit son type :

Fragilisant vis à vis des infections, et des pieds, cible spécialement vulnérable ;

« entartrant » les vaisseaux:

Artères (cœur, membres inférieurs...)

Capillaires (rétine, reins) et nerfs.

A part : l'**Hypoglycémie, qui est une complication liée aux traitements.**

### **Pourquoi ces complications ?**

Dès les années 1930, vives controverses :

**Le degré d'hyperglycémie est-il le coupable ?** (ce qui implique de le contrôler le mieux possible). Mais pour certains américains, un épaissement génétique de la membrane capillaire est à l'origine des complications.

Réponses en Europe (Pirart) et finalement aux USA (années 1990) par de vastes enquêtes longitudinales de populations diabétiques.

**C'est bien l'hyperglycémie qui est responsable !**

### **L'ère thérapeutique (suite).**

Pourrait-on se passer d'insuline ?

**Elle est vitale pour le D1**, au cours duquel sa production est effondrée.

Elle est parfois nécessaire pour le **D2** lors duquel son action rencontre une **résistance**.

Rappelons que les autres médicaments (sulfamides, glinides, gliptines) agissent en stimulant la sécrétion d'insuline, et **sont donc inefficaces pour le D1**.

Une exception : la metformine (réduisant notamment la résistance à l'action de l'insuline).

## A quoi sert donc l'insuline ?

Elle est la clé qui permet l'entrée du glucose dans les cellules (par l'intermédiaire de transporteurs du glucose) où il va servir d'indispensable carburant énergétique, ou être mis en réserve après transformation en graisses.

## Qui devient diabétique ?

Les diabètes sont multifactoriels :

### Diabète 1 :

- prédisposition DR3-DR4
- *Auto-immunité (anticorps)*
- Environnement (virus ?)

### Diabète 2 :

- Antécédents familiaux
- (*surpoids, sédentarité*)
- *Résistance à l'insuline*

**Diabètes secondaires** à causes diverses (pancréatites, désordres hormonaux...).

## Le diabète aujourd'hui.

Moyennant des contraintes (discipline de vie), les diabétiques peuvent mener aujourd'hui **une vie normale**.

Éducation thérapeutique indispensable en vue d'**autonomisation** du patient.

Amélioration des outils thérapeutiques (insulines modernes, aiguilles, stylos et pompes)

Certains traitements « héroïques » restent exceptionnels (transplantation pancréatique)

Outils d'**autosurveillance**. 1969 : doseurs de glycémie.

1969 Rahbar : **Hémoglobine glyquée (A1c)**. 2018 : Patchs transcutanés.

## Mesures médico-sociales.

Scolarisation ++, orientation professionnelle,

Grâce aux associations : accès à la plupart des métiers et à la conduite (avec des limitations). Prise en charge à 100 % par l'assurance maladie.

Sports, à l'exception de quelques situations à risques (plongée, escalade en tête, sports mécaniques).

Problèmes particuliers (travail de nuit ou dangereux, situations de jeûne)

Risque hypoglycémique à **anticiper**.

## Le diabète dans le Monde (I)

Progression rapide de la prévalence dans le Monde (D2 ++ évidemment du fait du mode de vie (sédentarité, surcharge pondérale) et du vieillissement, mais aussi D1). 425 Millions de diabétiques dans le Monde en 2017. Sans doute 5 millions en France, dont 3 millions traités. (graphique).

## **Le diabète dans le Monde (II)**

Problème socio-économique : En France, en 2013, coût total du diabète type 2 évalué à 8,5 milliards €, soit environ 5 % des dépenses de santé selon B. Charbonnel & al.

**Reste que des mesures simples : une alimentation équilibrée et une activité physique adaptée sont à encourager dans tous les types de diabète...**