**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2017 THESE 2017/TOU3/2044

# THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par :

MASIK Camille

## Le rôle des mesures hygiéno-diététiques dans la prévention et le traitement du diabète de type 2

Le 03 octobre 2017

**Directeur de thèse :** LEMARIÉ Anthony

**JURY**

Président : CUSSAC Daniel, Professeur des Universités
1er assesseur : LEMARIÉ Anthony, Maître de Conférences
2ème assesseur : CAMBON Sylvie, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

# PERSONNEL ENSEIGNANT
# de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
# au 17 février 2017

## Professeurs Emérites

| | |
|---|---|
| M. BENOIST H. | Immunologie |
| M. BERNADOU J | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie |
| M. CHAVANT L. | Mycologie |
| Mme FOURASTÉ I. | Pharmacognosie |
| M. MOULIS C. | Pharmacognosie |
| M. ROUGE P. | Biologie Cellulaire |
| M. SIÉ P. | Hématologie |

## Professeurs des Universités

### Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| M. CHATELUT E. | Pharmacologie |
| M. FAVRE G. | Biochimie |
| M. HOUIN G. | Pharmacologie |
| M. PARINI A. | Physiologie |
| M. PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A. | Pharmacologie |
| Mme SALLERIN B. | Pharmacie Clinique |
| M. VALENTIN A. | Parasitologie |

### Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme AYYOUB M. | Immunologie |
| Mme BARRE A. | Biologie |
| Mme BAZIARD G. | Chimie pharmaceutique |
| Mme BENDERBOUS S. | Mathématiques – Biostat. |
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique |
| Mme COUDERC B. | Biochimie |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie |
| Mme DOISNEAU-SIXOU S. | Biochimie |
| M. FABRE N. | Pharmacognosie |
| M. GAIRIN J-E. | Pharmacologie |
| Mme GIROD-FULLANA S. | Pharmacie Galénique |
| Mme MULLER-STAUMONT C. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique |
| M. SALLES B. | Toxicologie |
| M. SÉGUI B. | Biologie Cellulaire |
| M. SOUCHARD J-P. | Chimie analytique |
| Mme TABOULET F. | Droit Pharmaceutique |
| M. VERHAEGHE P. | Chimie Thérapeutique |

# Maîtres de Conférences des Universités

## Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| M. CESTAC P. | Pharmacie Clinique |
| Mme DE MAS MANSAT V. (*) | Hématologie |
| Mme GANDIA-MAILLY P. (*) | Pharmacologie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B. | Droit Pharmaceutique |
| M. PUISSET F. | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C. | Pharmacie Clinique |
| Mme SÉRONIE-VIVIEN S. | Biochimie |
| Mme THOMAS F. (*) | Pharmacologie |

## Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme ARÉLLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H. | Parasitologie |
| M. BERGÉ M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C. | Biophysique |
| M. BOUAJILA J. (*) | Chimie analytique |
| Mme BOUTET E. (*) | Toxicologie - Sémiologie |
| M. BROUILLET F. | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C. | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S. | Bactériologie - Virologie |
| Mme COLACIOS-VIATGE C. | Immunologie |
| Mme COSTE A. (*) | Parasitologie |
| M. DELCOURT N. | Biochimie |
| Mme DERAEVE C. | Chimie Thérapeutique |
| Mme ÉCHINARD-DOUIN V. | Physiologie |
| Mme EL GARAH F. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F. | Toxicologie |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A. | Toxicologie |
| Mme HALOVA-LAJOIE B. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme JOUANJUS E. | Pharmacologie |
| Mme LAJOIE-MAZENC I. | Biochimie |
| Mme LEFEVRE L. | Physiologie |
| Mme LE LAMER A-C. | Pharmacognosie |
| M. LEMARIE A. | Biochimie |
| M. MARTI G. | Pharmacognosie |
| Mme MIREY G. (*) | Toxicologie |
| Mme MONFERRAN S. | Biochimie |
| M. OLICHON A. | Biochimie |
| PEM. PERE D. | Pharmacognosie |
| Mme PORTHE G. | Immunologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*) | Chimie Analytique |
| M. SAINTE-MARIE Y. | Physiologie |
| M. STIGLIANI J-L. | Chimie Pharmaceutique |
| M. SUDOR J. (*) | Chimie Analytique |
| Mme TERRISSE A-D. | Hématologie |
| Mme TOURRETTE A. | Pharmacie Galénique |
| Mme VANSTEELANDT M. | Pharmacognosie |
| Mme WHITE-KONING M. (*) | Mathématiques |

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

# Enseignants non titulaires

## Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme COOL C. | Physiologie |
| Mme FONTAN C. | Biophysique |
| Mme KELLER L. | Biochimie |
| Mme PALUDETTO M.N. | Chimie thérapeutique |
| M. PÉRES M. | Immunologie |
| Mme ROUCH L. | Pharmacie Clinique |

# Remerciements

Je souhaite remercier toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de cette thèse et qui m'ont apporté leur aide et leur support.

Je présente tout d'abord mes plus sincères remerciements au professeur Lemarié Anthony pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je tiens à le remercier également pour l'encadrement et les nombreux conseils qu'il m'a apportés.

Je remercie le professeur Cussac Daniel d'avoir accepté de juger ce travail, qui signifie l'aboutissement de mes études.

Je remercie la pharmacienne Cambon Sylvie qui m'a fait découvrir la richesse du métier officinal et qui m'a apporté, durant toutes mes études, son appui ainsi que de précieuses recommandations.

Je souhaite également remercier le professeur Séronie-Vivien Sophie pour m'avoir initialement encadrée dans la préparation de cette thèse.

J'aimerais exprimer ma gratitude envers le professeur Doisneau-Sixou Sophie pour son aide, ses conseils et son soutien pendant le développement de cette thèse.

Je remercie profondément la pharmacie Cambon et tout son personnel pour leurs encouragements ainsi que pour toutes les informations et les formations que m'ont été très utiles. Je voudrais mentionner plus particulièrement la préparatrice et diététicienne Sabatier Marie qui m'a apporté de précieux conseils en diététique et en nutrition.

Je souhaite transmettre à mes parents toute ma reconnaissance pour leur soutien et leur contribution pendant mes études ainsi que lors de l'élaboration de cette thèse. Je voudrais remercier plus particulièrement ma mère qui a consacré énormément de temps pour m'aider à la correction et à la mise en page du document.

Mon frère m'a fait le plaisir de traverser toute la France pour assister à ma soutenance, je souhaite également lui dire merci ici.

J'ai aussi une pensée pour tous mes ami(e)s qui ont été ou qui sont dans la même situation que moi. Enfin, je pense à celles et ceux qui, par leur curiosité, ont attisé ma motivation dans l'écriture de cette thèse.

# *Sommaire*

Liste des abréviations....8
Liste des figures et tableaux....9
Introduction....10
I) Le métabolisme énergétique physiologique....14
I.1. Le métabolisme du glucose....14
I.2. Le pancréas, organe régulateur essentiel du métabolisme énergétique....16
I.2.1. Les cellules β et la sécrétion d'insuline....16
I.2.2. Les cellules α sécrétrices de glucagon....21
I.2.3. Les autres cellules sécrétrices du pancréas....22
I.3. Les mécanismes d'action de l'insuline....22
I.3.1. La voie de signalisation de l'insuline....22
I.3.2. Les rôles métaboliques de l'insuline....24
I.3.3. La régulation de l'action insulinique....26
I.4. Les rôles du glucagon....27
I.4.1. La voie de signalisation du glucagon....27
I.4.2. Les différents rôles du glucagon sur le métabolisme....27
I.5. L'implication du foie dans le métabolisme énergétique....28
I.6. Le métabolisme énergétique et le tissu adipeux....37
I.7. Le métabolisme énergétique et le tissu musculaire....41
I.7.1. La captation et l'oxydation du glucose musculaire....41
I.7.2. L'activité musculaire....42
I.7.3. Les fonctions métaboliques musculaires....43
I.7.4. Les systèmes de régulation....44
I.8. Les autres organes impliqués dans le métabolisme énergétique....45
I.8.1 Le cerveau....45
I.8.2. Les reins....46
I.8.3. Le système intestinal....46
II) Physiopathologie du diabète de type 2....46
II.1. Facteurs prédisposant au développement d'un DT2....47
II.1.1. Anomalies génétiques....47
II.1.2. Antécédents diabétiques personnels....49
II.1.3. Le syndrome métabolique....49
II.1.4. La sédentarité....50
II.1.5. L'alimentation....50
II.1.6. Autres facteurs....50
II.2. Anomalies de l'insulinosécrétion....52

II.2.1. Les différents types de déficits de la sécrétion d'insuline.....52
II.2.1.a. Anomalies fonctionnelles.....52
II.2.1.b. Diminution de la masse cellulaire β.....53
II.2.2. Mécanismes du déficit de la sécrétion d'insuline.....54
II.2.2.a. Influence génétique des anomalies de l'insulinosécrétion.....54
II.2.2.b. Influence environnementale des anomalies de l'insulinosécrétion.....55
II.2.3. Évolution de l'insulinosécrétion.....57
II.3. Anomalies de l'insulinosensibilité : l'insulino-résistance.....57
II.3.1. Initiation de l'insulinorésistance : de multiples hypothèses.....58
II.3.1.a. Les facteurs génétiques de l'insulinorésistance.....58
II.3.1.b. Rôle de la lipotoxicité.....59
II.3.1.c. Rôle de la glucotoxicité.....60
II.3.1.d. Altération des cellules β du pancréas .....61
II.3.1.e. Les rôles du tissu adipeux dans l'initiation de l'insulinorésistance.....62
II.3.1.f. Le tissu musculaire à l'origine de l'insulinorésistance.....67
II.3.1.g. La résistance hépatique à l'insuline.....69
II.3.1.h. L'influence cérébrale sur l'induction d'un diabète.....70
II.3.1.i. Les nouveaux rôles du microbiote intestinal.....72
II.3.2. L'aggravation du diabète.....74
III) Les mesures hygiéno-diététiques du diabète de type 2.....74
III.1. Présentation.....74
III.2. Une alimentation équilibrée : conduites à tenir.....74
III.2.1. Les besoins nutritionnels essentiels.....75
III.2.1.a. Les besoins glucidiques.....75
III.2.1.b. Les besoins protéiques.....77
III.2.1.c. Les besoins lipidiques.....77
III.2.1.d. Les autres besoins.....78
III.2.2. Les différentes conduites alimentaires pour le DT2.....81
III.2.2.a. Les recommandations pour les diabétiques.....81
III.2.2.b. Le régime végétarien.....86
III.2.2.c. Les régimes végétalien et vegan.....86
III.2.3. L'activité physique.....87
III.3. Les conduites à éviter.....92
III.3.1. Les conduites alimentaires.....92
III.3.2. Les régimes.....93
III.3.3. Autres habitudes quotidiennes.....94
III.3.4. Les médicaments et autres produits de santé.....95
IV) L'influence métabolique des MHD.....96

IV.1. Le rôle d'une mauvaise hygiène de vie sur l'initiation ou l'aggravation du DT2 ..... 97
IV.1.1. Une mauvaise alimentation.....97
IV.1.2. Le surpoids et l'obésité.....104
IV.1.3. La sédentarité.....108
IV.1.4. Les polluants chimiques dans l'alimentation et l'environnement.....108
IV.1.5. Facteurs liés au mode de vie.....114
IV.2. Influence métabolique des MHD.....115
IV.2.1. La perte de poids.....116
IV.2.2. L'alimentation.....121
IV.2.3. L'activité physique .....136
IV.2.4. L'association de l'alimentation et de l'activité physique.....142
V) Implication de ces MHD dans le DT2.....143
V.1. Place dans la stratégie thérapeutique.....143
V.2. Prévention de l'apparition du DT2.....144
V.3. Prévention de l'aggravation du DT2 et de ses complications.....146
V.3.1. Réduction de la détérioration du DT2.....146
V.3.2. Prévention et atténuation des complications du DT2.....146
V.4. L'action synergique des MHD et des médicaments.....148
V.5. Exemple de l'importance de ces MHD : la réversion du DT2.....149
V.4.1. La chirurgie bariatrique.....149
V.4.2. Le régime très pauvre en calories ou Very Low Calory Diet.....153
VI) Le rôle du pharmacien.....156
VI.1. Le rôle du pharmacien dans l'observance des MHD.....157
VI.2. L'initiation des MHD.....159
VI.3. Le suivi des MHD.....165
VI.4. Les produits conseils en pharmacie.....167
VI.5. Les autres partenaires dans le suivi.....169
Conclusion.....171
Bibliographie.....173
Annexes.....178

# Liste des abréviations

AA : acides aminés
ACC : acétyl-CoA carboxylase
ADO : antidiabétiques oraux
ADP : adénosine diphosphate
AG : acides gras
AGCC : acides gras à chaîne courte
AGE : produits finaux de glycation avancée
AGL : acides gras libres
AGNE : acide gras non estérifié
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
AMPK : AMP-activated protein kinase
ARNm : acide ribonucléique messager
ASP : acylation stimulating protein
ATP : adénosine triphosphate
BPA : bisphénol A
CG : charge glycémique
CRP : protéine C réactive
CTP-1: carnitine palmitoyl-transférase-1
DAG : diacylglycérol
DT1 : diabète de type 1
DT2 : diabète de type 2
F-1,6-P2 : fructose-1,6-biphosphate
F6P : fructose-6-phosphate
FAS : fatty acid synthase
FSV : fraction stroma-vasculaire
G6P : glucose-6-phosphate
G6Pase : glucose-6-phosphatase
GABA : acide gamma-aminobutyrique
GFPT : glutamine-fructose 6-phosphate amino-transférase
GH : hormone de croissance
GIP : glucose-dependant insulinotropic peptide
GLP-1 : glucagon-like peptide-1
GLUT-2 : glucose transporter 2
HbA1c : hémoglobine glyquée
HDL : lipoprotéine de haute densité
HISS : hepatic insulin sensitizing substance
HNF : hepatic nuclear factor
HOMA-IR : homeostatic assessment of insulin resistance
HTA : hypertension artérielle
IG : index glycémique
IGF-1 : insulin-like growth factor-1
IKK : IκB kinase
IL-6 : interleukine 6
IMC : indice de masse corporelle
IR : insulinorésistance
IRS : insulin receptor substrate
JNK : c-Jun N-terminal kinase
LDH : lactate deshydrogénase
LDL : lipoprotéine de basse densité
LPL : lipoprotéine lipase
LPS : lipopolysaccharide
MAPK : mitogen-activated protein kinases
MEC : matrice extra-cellulaire
MET : équivalent métabolique
MHD : mesures hygiéno-diététiques
MIDD : maternally inherited diabetes and deafness
MIP : macrophage inflammatory proteins
MIS : mono-insaturé
MODY : maturity onset diabetes of the young
mTOR : mechanistic target of rapamycin
NA : noradrénaline
NAD : nicotinamide adénine dinucléotide
NO : monoxyde d'azote
NPY : neuropeptide Y
OP : organophosphoré
PAI : inhibiteur de l'activateur du plasminogène
PCB : polychlorobiphényles
PDH : pyruvate déshydrogénase
PDK : pyruvate deshydrogénase kinase
PE : perturbateur endocrinien
PEP : phosphoénolpyruvate
PFK1 : phosphofructokinase 1
PI3K : phosphoinositide 3-kinase
PKA : protéine kinase A
PKC : protéine kinase C
PM : particules atmosphériques
POP : polluants organiques persistants
PPAR : peroxysome proliferator-activated receptor
RCPG : récepteur couplé aux protéines G
RE : réticulum endoplasmique
ROS : dérivés réactifs de l'oxygène
SN : système nerveux
SNA : système nerveux autonome
SNARE : soluble N-ethylameleimide sensitive factor attachment protein receptor
SNC : système nerveux central
SREBP : sterol regulatory element-binding protein
TA : tissu adipeux
TAsc : tissu adipeux sous-cutané
TAv : tissu adipeux viscéral
TG : triglycérides
TNFα : tumor necrosis factor
VLCD : very low calory diet
VLDL: very low density lipoprotein

# Liste des figures et tableaux

## *Figures*

*Figure 1 : Voie de la glycolyse, transformation du glucose en pyruvate. D'après [36]*.....15
*Figure 2 : Métabolisme anaérobie ou aérobie du pyruvate. D'après [36]*.....15
*Figure 3 : Le cycle de Krebs. D'après [36]*.....16
*Figure 4: Sécrétion insulinique. D'après [42]*.....16
*Figure 5 : La sécrétion d'insuline en réponse au glucose par la voie dépendante des canaux potassiques. D'après [42]*.....17
*Figure 6 : La sécrétion d'insuline en réponse au glucose par la voie indépendante des canaux potassiques. D'après [42]*.....18
*Figure 7 : La voie des MAP kinases. D'après [42]*.....23
*Figure 8 : La voie PI3K. D'après [42]*.....23
*Figure 9 : Les voies insuliniques responsables de l'externalisation du GLUT-4. D'après [42]*.....25
*Figure 10: La voie de signalisation du glucagon. D'après [42]*.....27
*Figure 11 : Comparaison des voies de la néoglucogenèse et de la glycolyse. D'après [36]*.....29
*Figure 12 : La régulation de l'étape de transformation du F6P en F-1,6-P2 et inversement. D'après [36]*.....30
*Figure 13: La glycogénolyse hépatique. D'après [36]*.....31
*Figure 14 : La glycogénogenèse hépatique. D'après [36]*.....33
*Figure 15 : La lipogenèse ou la synthèse de novo des AG. D'après [42]*.....36
*Figure 16 : L'oxydation du glucose. D'après [42]*.....38
*Figure 17 : La synthèse des TG. D'après [12]*.....38
*Figure 18 : La communication entre le SNC et le TA blanc. D'après [12]*.....40
*Figure 19 : Développement et interactions entre le déficit de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance dans l'évolution du DT2. D'après [63]*.....47
*Figure 20 : Résumé de l'influence du stress sur le métabolisme énergétique.* .....72

## *Tableaux*

*Tableau 1 : Phénotypes et gènes cibles dans les diabètes monogéniques [42]*.....48
*Tableau 2 : Contribution de l'hyperglycémie postprandiale et de l'hyperglycémie à jeun dans l'hyperglycémie chronique en fonction de l'HbA1c [63]*.....60
*Tableau 3 : Classement de certains produits selon leur teneur en lipides [47]*.....78
*Tableau 4 : La répartition des AG selon leurs bénéfices et des sources alimentaires [42, 47]*.....78
*Tableau 5 : Les quantités de MSG, IMP ou GMP contenus dans quelques aliments [55]*.....80
*Tableau 6 : Classification de différentes activités physiques selon leur intensité [47]*.....88
*Tableau 7 : Quelques exemples des différents types d'activité [47]*.....88
*Tableau 8 : Liste des principales stratégies pour ajouter des activités physiques dans le quotidien. D'après [28, 42, 47, 75, 79, 81]*.....89
*Tableau 9 : Caractéristiques de l'activité physique (VO2max et pouls maximum) en fonction de son intensité* .....164

# ***Introduction***

Avec l'expansion de l'industrialisation au niveau mondial, une maladie voit aussi le nombre de victimes augmenter de façon inquiétante : le diabète. Il touche aussi bien les pays développés que les pays en voie de développement et il devient actuellement un problème majeur de santé publique dans les pays occidentaux, d'autant plus qu'il n'existe aucun traitement curatif pour cette maladie.

- ***Définitions***

Le diabète est un terme général qui désigne de nombreux troubles métaboliques qui sont précisés par ce qui suit ce mot. Par exemple, le diabète sucré est caractérisé par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire un taux de glucose dans le sang trop élevé. Cette hyperglycémie peut être due soit à un défaut de la fonction de sécrétion d'insuline, soit à une anomalie liée à l'action de l'insuline, soit aux deux anomalies en même temps. Les diabètes sucrés les plus connus sont le diabète de type 1 (DT1) ou diabète insulino-dépendant et le diabète de type 2 (DT2) ou diabète non insulinodépendant. Ce qui différencie le DT1 du DT2, c'est la qualité initiale de l'insulinosécrétion et l'origine de la pathologie [13].

Le DT2 est une pathologie qui présente une forte composante liée au mode de vie. Il s'avère cependant que le DT2 est constitué par deux principaux éléments : l'insulinorésistance (IR) des organes périphériques [surtout du tissu musculaire et du tissu adipeux (TA)] et un défaut de la sécrétion d'insuline, en proportion variable selon les individus [26].

Cependant, le DT2 est aussi une maladie très hétérogène dont la définition est régulièrement remise en cause. En effet, selon les individus et les populations, des variations seront observées dans l'origine de la maladie (à la fois génétique et environnementale) ou encore dans les troubles métaboliques caractéristiques que sont l'hyperglycémie, le défaut de l'insulinosécrétion et de la qualité de l'insuline. Les diabètes MODY (maturity onset diabetes of the young), par exemple, sont caractérisés par une origine essentiellement génétique [42].

- ***Épidémiologie***

Le DT2, qui concerne 92% des diabètes traités, survient essentiellement chez les adultes d'âge mûr et les sujets âgés (avec un pic de prévalence entre 75 et 79 ans) mais actuellement cette maladie apparaît chez des patients de plus en plus jeunes, voire même chez les adolescents [26] et les enfants, ce qui pose un problème aux USA et au Japon. Le DT2 touche aussi plus les hommes que les femmes [63].

C'est une maladie chronique mondiale, en progression constante, qui comptait 173 millions de diabétiques en 2002 et, selon les prévisions, elle va concerner 366 millions de personnes en 2030 [63]. Elle commence d'ailleurs à toucher même les populations sous-alimentées dans les pays en voie de développement [24]. Mais les chiffres prévisionnels sous-estiment la maladie qui progresse plus vite que prévu [26].

Fait intéressant, les taux de prévalence du DT2 diffèrent selon les régions et les populations. Les prévalences basses, à moins de 3%, se trouvent dans les pays pauvres et les régions rurales. Elles augmentent entre 3 et 10% dans les pays européens ou à population de type européen et dans certaines ethnies (Inde, Malaisie, Polynésie, Mélanésie). Enfin, les prévalences augmentées entre 11 et 20% se trouvent dans les populations ethniques qui ont migré dans des régions plus favorisées. Quelques rares exceptions voient leur prévalence grimper à plus de 20% comme les indiens de l'île Fidji, les aborigènes d'Australie voire même atteindre un pic de 40 à 50% chez les indiens Pima d'Arizona et les habitants de l'archipel de Nauru [63].

En France, la prévalence est en augmentation de 5,7% par an entre 2006 et 2009 et, récemment, on observe un ralentissement à 2,3% par an depuis 2009 jusqu'en 2013. Elle atteint, en 2013, 4,7% de la population soit plus de 3 millions de diabétiques. Mais cette prévalence ne compte que les patients dont le diabète est diagnostiqué et traité. Il faut donc compter, parmi les 18-74 ans, 20% de diabétiques non diagnostiqués (dont la proportion diminue avec l'âge). De plus, l'hyperglycémie modérée à jeun, un des premiers stades du diabète, est présente chez 5,6% des 18-74 ans (et augmente avec l'âge) en 2007 et est plus élevée chez les hommes que chez les femmes [26].

La répartition de la prévalence du DT2 est inégale au sein du territoire français : elle est plus élevée en outre-mer, dans les régions du nord-est de la France, dans les communes et les populations défavorisées ainsi que chez les populations migrantes [26].

Au vu de l'ampleur que prend l'évolution du diabète, on parle d'épidémie et c'est devenu un problème majeur de santé publique. L'urgence est de trouver des solutions concrètes et efficaces pour traiter les patients et prévenir la pathologie [42].

- ***Facteurs de risque***

Pour pouvoir prévenir l'apparition du diabète et rechercher des individus à risque d'être malades, les facteurs de risque sont activement recherchés. En effet, ces facteurs de risque pourraient être liés à l'induction d'un DT2. On dénombre déjà plusieurs éléments en faveur du DT2 mais sans pour autant pouvoir déterminer avec certitude une responsabilité dans l'apparition du DT2 [24].

D'abord la génétique joue un rôle important, il faut tenir compte des antécédents familiaux du patient. Au fur et à mesure des recherches, la présence d'anomalies génétiques s'avère de plus en plus fréquente et inéluctable et les variants découverts sont de plus en plus nombreux.

D'autre part, les facteurs environnementaux ont aussi un rôle essentiel dans le DT2, que ce soit le genre, l'âge, les antécédents personnels de diabète, l'alimentation, la sédentarité, le rythme de vie, le stress ou encore la présence d'un syndrome métabolique [24]. L'augmentation de la prévalence du diabète est par exemple en partie liée au vieillissement de la population. L'obésité, dont la prévalence est aussi en forte augmentation et qui est devenue un marqueur de pauvreté dans les pays développés ou en voie de développement, serait aussi en relation avec le DT2 [63].

De plus en plus, on s'aperçoit que l'expansion du diabète - et de l'obésité - est liée à un changement du mode de vie dit traditionnel vers une vie plus moderne, plus citadine. Le mode de vie occidental apporte une alimentation plus riche et plus accessible ainsi qu'une mécanisation du travail et des déplacements. Ce changement de mode de vie aura une influence différente selon les populations et surtout selon leur patrimoine génétique [24, 63].

- ***Diagnostic***

Pour établir le diagnostic du DT2, la référence est la mesure de la glycémie à jeun qui doit être supérieure ou égale à 7,0 mmol/l ou 1,26 g/l et ce à deux prises de mesure séparées dans le temps. En présence de symptômes (soif importante, polyurie, somnolence), une seule mesure sera nécessaire au diagnostic [26]. Par ailleurs, l'intolérance au glucose sera établie lorsque la glycémie à jeun se situe entre 1,10 et 1,26 g/l [13]. Le diagnostic du DT2 pourra être établi, en cas de doute et sans facteurs de risque associés, grâce à l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) : la glycémie doit être supérieure à 2g/L au bout de deux heures après la prise de 75g de glucose [42].

- ***Traitements***

Le DT2 présente une grande variabilité de sa physiopathologie et de sa clinique selon les

individus. Par conséquent, les traitements mis en place seront différents selon les individus [42]. Mais l'objectif de ces traitements reste commun : diminuer l'hyperglycémie jusqu'à une valeur proche de la normale, évaluée par la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).

Le DT2 fait partie de la liste des affections de longue durée dont les frais médicaux sont pris en charge à 100% par l'Assurance maladie si le médecin en fait la demande [26].

Tout d'abord, la première étape dans le traitement est la mise en place de mesures hygiéno-diététiques (MHD) pour rétablir de façon permanente une alimentation saine et une bonne activité physique [94].

Si l'HbA1c reste supérieure à 7% malgré les MHD, un traitement médicamenteux sera débuté et sera régulièrement adapté jusqu'à ce que les objectifs glycémiques soient atteints et que la glycémie reste stable.

Le traitement commence en première intention par une monothérapie orale puis une bithérapie et une trithérapie avec des antidiabétiques oraux (ADO). En quatrième intention, l'insulinothérapie, associée ou non avec des ADO, sera envisagée avec le patient. L'ADO de référence est la metformine, seule ou associée à d'autres ADO comme les sulfamides hypoglycémiants, les inhibiteurs des α-glucosidases, les inhibiteurs de la DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*) et les analogues du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). En cas d'intolérance à la metformine, elle pourra être remplacée par un sulfamide hypoglycémiant, par un inhibiteur des α-glucosidases ou par un inhibiteur de la DPP-4 selon le stade du traitement et la tolérance du patient. De plus, l'insulinothérapie peut être envisagée sans passer par une trithérapie en cas d'intolérance à la metformine ou au sulfamide hypoglycémiant [94].

Malheureusement, les MHD et les traitements ne permettent pas d'arrêter la progression du diabète, seulement de ralentir la maladie et l'apparition de ses complications [24].

- ***Évolution du DT2***

L'évolution du DT2 est lente et elle se fait sur plusieurs années. Initialement, le DT2 est cliniquement présenté comme une IR des tissus périphériques avec une normoglycémie qui est contrôlée par une hypersécrétion compensatrice de l'insuline. C'est la phase de pré-diabète où sont retrouvés des troubles métaboliques inclus dans le syndrome métabolique. Dans un deuxième temps, l'insulinosécrétion du pancréas ne compense plus l'IR et la maladie évolue vers le diabète proprement dit [63]. Enfin, lorsque l'insulinosécrétion s'épuise, la maladie s'oriente vers un diabète insulino-requérant [24] où le traitement sous insuline devient nécessaire.

- ***Complications***

Les complications liées au diabète sont très nombreuses et la plupart d'entre elles sont très graves et peuvent entraîner un handicap voire le décès du patient.

Les complications peuvent toucher de multiples voies physiologiques ou métaboliques. On peut notamment citer une atteinte du réseau microvasculaire avec les ischémies, des microangiopathies diabétiques et une atteinte des organes. Le réseau macrovasculaire est aussi touché avec des risques d'ischémie cardiaque, d'angine de poitrine, d'accident vasculaire cérébral, d'hypertension artérielle (HTA) et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) [13]. Le pied d'un diabétique est notamment la cible de ces atteintes avec un risque de perte de sensibilité, d'ulcérations voire d'amputation.

Les organes touchés sont le rein avec une néphropathie à risque d'insuffisance rénale terminale et de dialyse, l'œil avec une rétinopathie diabétique comme première cause de cécité, de photocoagulation et de cataracte. Le système nerveux périphérique, en étant lésé, peut entraîner une neuropathie diabétique avec des polynévrites ou des multinévrites. La perte de sensibilité nerveuse est un facteur de risque du pied diabétique, première cause

d'amputation en France [63].

Dans les complications métaboliques, on retrouve le coma acido-cétosique, le coma hyperosmolaire ainsi que le coma hypo ou hyperglycémique qui peuvent aussi survenir si la glycémie est mal contrôlée [26, 63].

Toutes ces complications ont pour risque le décès du patient : sur 5 ans, le patient diabétique a 1,45 fois plus de risques de mourir par rapport à une personne non diabétique. En 2009 par exemple, 6,3% de l'ensemble des décès en France étaient liés plus ou moins directement au diabète, soit plus de 34 600 décès [26].

Pour éviter les conséquences graves d'un diabète et freiner l'évolution de ces complications, un dépistage régulier est fortement recommandé pour traiter précocement tout problème pouvant s'aggraver.

- ***Prévention***

Les objectifs de la prévention du DT2 sont d'éviter ou de retarder l'apparition de la maladie, mais aussi de repousser ou d'empêcher la survenue de complications. Cependant, la prévention et la lutte contre le diabète ne se fera que par un investissement individuel pour changer ses habitudes de vie [63].

La prévention primaire va cibler les personnes à risque, soit les personnes de plus de 45 ans avec des antécédents personnels ou familiaux, et recommande de modifier les habitudes alimentaires, l'activité physique et de perdre du poids en cas d'obésité [75]. Chez ces personnes à risque, il faut déjà lutter contre l'IR pour empêcher l'apparition du diabète. L'obésité par exemple, est une des causes de l'IR et le meilleur moyen de lutter contre l'obésité est de modifier ses habitudes alimentaires et sportives [63].

La prévention secondaire est recommandée tous les trois ans chez les personnes âgées de plus de 45 ans qui ont aussi au moins un de ces facteurs de risque de DT2 : origine non caucasienne, présence de signes du syndrome métabolique, des antécédents de diabète familial ou un antécédent de diabète personnel temporaire [26].

La prévention tertiaire, qui ralentit ou empêche l'apparition des complications, n'est possible que par une lutte multifactorielle contre l'IR, l'hyperglycémie mais aussi contre le surpoids, la sédentarité, l'hypertension et les dyslipidémies. La détection d'un début de complication permet aussi d'éviter son aggravation par la suite [63].

Par contre, des études ont montré que l'utilisation de médicaments (ADO, insuline) dans un but de prévention n'a pas prouvé d'efficacité et présente en plus des effets indésirables liés à ces médicaments [63, 75].

L'application et le maintien des MHD dans le cadre d'une étude diminue significativement l'incidence du DT2 d'environ 25 à 50% du fait d'un encadrement personnalisé avec la collaboration de différents professionnels de santé et de nutrition. La difficulté majeure est d'appliquer dans la vie réelle ces MHD avec ce type de prise en charge [63].

L'autre problème est que le système de soins actuel n'est pas adapté à la prise en charge pluridisciplinaire et prolongée d'une pathologie ou de ses complications. Le système actuel est adapté au traitement d'une maladie aiguë, souvent à la demande du patient (infections, douleur aiguë...). Le diabète étant une pathologie asymptomatique avant l'apparition des complications à un stade avancé de la maladie, la demande de soins ne viendra jamais du patient. Ce simple fait bloque déjà la prévention primaire, secondaire voire même tertiaire du DT2.

Pour finir sur une note positive, de nouvelles structures de soin commencent à se mettre en place dans les pays développés comme par exemple les réseaux de soins en France [63].

Dans cette thèse, l'objectif est de mettre en lumière le rôle des MHD dans l'histoire du DT2. En effet, que ce soit en prévention ou tout au long du traitement de la pathologie, la mise en place et le maintien des MHD sont recommandés par la Haute Autorité de Santé. Ces

MHD, souvent négligées par les patients eux-mêmes, doivent avoir une importance dans la physiopathologie du DT2. Dans ce document, le métabolisme énergétique physiologique, la physiopathologie du DT2, la description des MHD ainsi que leurs actions physiologiques et le rôle du professionnel de santé dans le conseil de ces MHD seront donc abordés.

# *I) Le métabolisme énergétique physiologique*

Le glucose est une source essentielle d'énergie pour l'organisme. C'est pourquoi le taux de glucose dans le sang, appelé glycémie, doit être maintenu à une valeur stable entre 0,8 et 1,2 g/L. En effet, en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, les conséquences sur l'organisme peuvent être très délétères à court ou à long terme. Pour stabiliser cette glycémie, l'organisme doit équilibrer les apports de glucose dans le sang et la consommation de glucose par les cellules et les organes [42].

Toutes les cellules, à quelques exceptions près, utilisent le glucose pour fonctionner. Cependant, les principaux organes consommateurs de glucose sont, par ordre décroissant, le cerveau, le muscle squelettique, les reins et les globules rouges. Parmi ces organes, le cerveau est prioritaire afin de maintenir intactes les fonctions cognitives.

Concernant maintenant l'apport de glucose, il se fera soit par l'alimentation, soit par une production endogène. En exprimant la glucose-6-phosphatase (G6Pase), le foie, les reins et les intestins sont les principaux organes producteurs de glucose.

Pour équilibrer les apports et la consommation de glucose, de nombreux facteurs contrôlent le métabolisme du glucose comme les hormones et le système nerveux végétatif. Il est intéressant de noter que seule l'insuline a un pouvoir hypoglycémiant majeur alors qu'il existe plusieurs facteurs hyperglycémiants, dont les catécholamines et le glucagon.

Dans cette partie, nous allons tout d'abord étudier comment le glucose est transformé en énergie par les cellules et les organes et nous verrons comment le métabolisme énergétique est modulé par différents facteurs [42].

## *I.1. Le métabolisme du glucose*

Pour pouvoir être utilisé dans les cellules, le glucose doit subir le processus de glycolyse (Figure 1). La glycolyse passe par plusieurs étapes [36].

- ***La transformation du glucose en pyruvate***

La première étape est la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate (G6P) par une hexokinase (tissus périphériques) ou une glucokinase (foie et pancréas uniquement) selon le tissu ciblé. L'hexokinase a une forte affinité pour le glucose et fonctionne idéalement avec de faibles concentrations de glucose tandis que la glucokinase a une faible affinité et fonctionne mieux pour de fortes concentrations de glucose.

L'étape suivante est l'isomérisation du G6P en fructose-6-phosphate (F6P). Cette réaction, réalisée par la phosphohexose isomérase, est réversible en fonction de la concentration en substrat et en produit.

Puis le F6P est transformé par la phosphofructokinase 1 (PFK1) en fructose-1,6-biphosphate (F-1,6-P2).

Le F-1,6-P2 est ensuite scindé par une aldolase pour donner le glycéraldéhyde-3-phosphate et la dihydroxyacétone-phosphate. Les quantités de ces deux trioses-phosphate sont aussi en équilibre grâce à la phosphotriose isomérase.

Par la suite, seul le glycéraldéhyde-3-phosphate est utilisé par une deshydrogénase pour donner le 1,3-biphosphoglycérate. Cette réaction est aussi réversible.

Ce 1,3-biphosphoglycérate, déphosphorylé par une phosphoglycérate kinase, permet en échange de phosphoryler un adénosine diphosphate (ADP) en adénosine triphosphate (ATP) et ainsi de produire de l'énergie. Le produit obtenu est le 3-phosphoglycérate.

L'étape suivante transforme le produit en 2-phosphoglycérate par la phosphoglycérate mutase.

Ensuite, une nouvelle liaison riche en énergie est formée par une énolase qui transforme le 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate (PEP). L'isomérisation du PEP en pyruvate par la pyruvate kinase permet le transfert d'énergie par phosphorylation de l'ADP en ATP.

En conclusion, une molécule de glucose permet la formation de deux pyruvates et de deux molécules d'ATP [36].

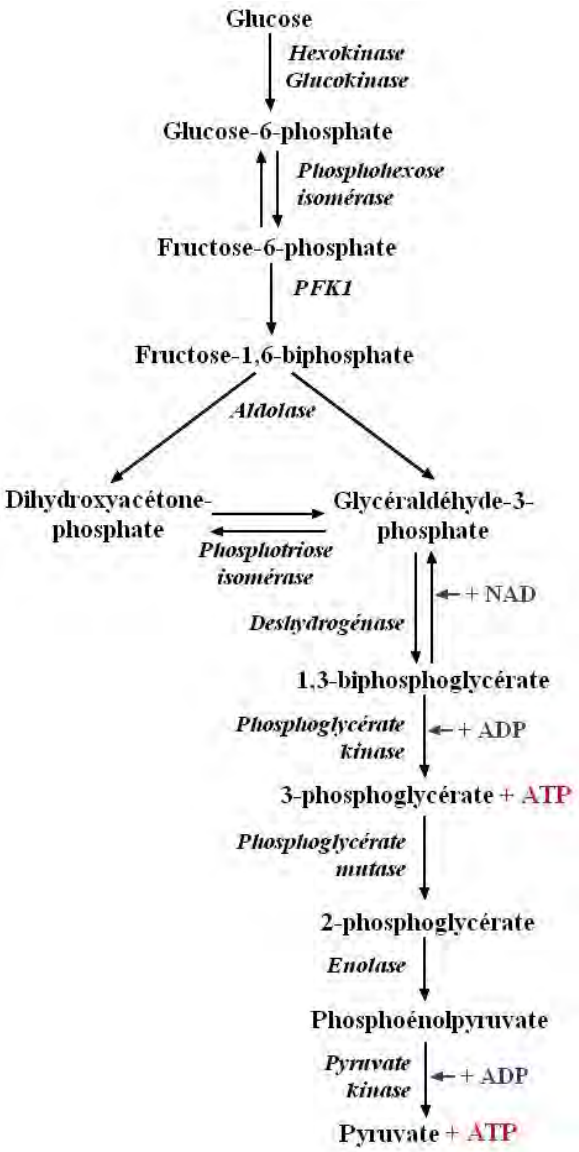



*Figure 1 : Voie de la glycolyse, transformation du glucose en pyruvate. D'après [36].*

### • *Le métabolisme du pyruvate*

Le pyruvate peut être orienté vers deux voies métaboliques différentes.

La première voie permet principalement de régénérer le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), facteur limitant de la glycolyse. La lactate deshydrogénase (LDH) induit une réduction du pyruvate pour donner le lactate. En parallèle, la LDH utilise le NADH et libère du NAD qui pourra être réutilisé dans la glycolyse (Figure 2) [36].

La deuxième voie, dite aérobie, augmente la rentabilité du métabolisme du glucose en termes d'apport d'énergie. L'apport d'oxygène permet à la mitochondrie de former du NAD à partir du NADH, en utilisant au départ le pyruvate comme substrat (Figure 3).

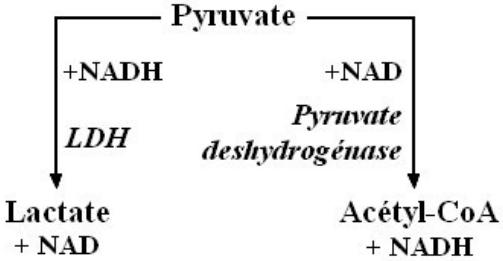



*Figure 2 : Métabolisme anaérobie ou aérobie du pyruvate. D'après [36].*

Le pyruvate issu de la glycolyse peut en effet subir une décarboxylation oxydative par la pyruvate deshydrogénase (PDH) dans la mitochondrie qui le transforme en acétylcoenzyme A (acétyl-CoA) et libère aussi un NADH.

Mais le pyruvate peut aussi être transformé en oxaloacétate grâce à la pyruvate carboxylase dans certaines conditions (néoglucogenèse par exemple).

L'acétyl-CoA va se dégrader en intégrant le cycle de Krebs, libèrant du NADH et $FADH_2$ (flavine adénine dinucléotide en forme réduite). Ces deux équivalents-réducteurs sont ensuite

oxydés par la chaîne respiratoire mitochondriale pour produire de l'ATP [36].

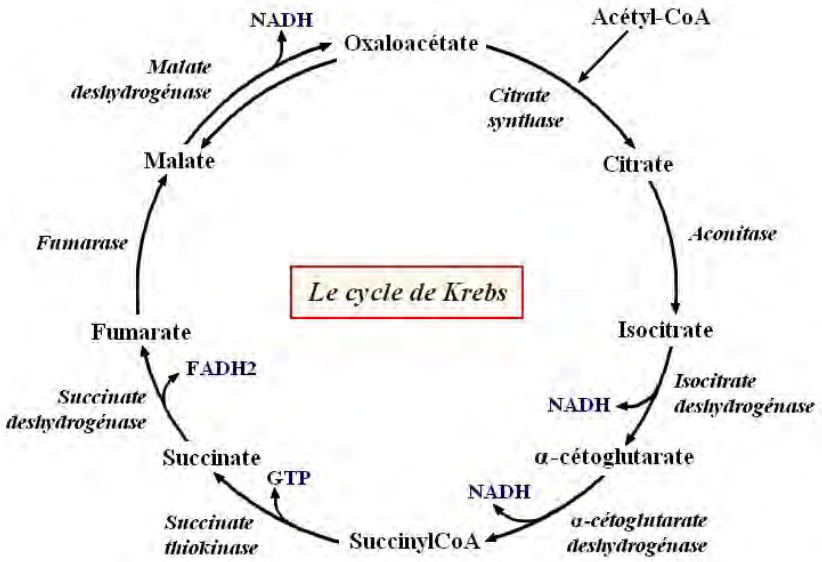



*Figure 3 : Le cycle de Krebs. D'après [36].*

## I.2. Le pancréas, organe régulateur essentiel du métabolisme énergétique

Le pancréas est un organe qui sécrète de nombreux facteurs de façon exocrine ou endocrine. Dans le cadre de la régulation du métabolisme énergétique, c'est le pancréas endocrine qui est concerné, soit 2% du pancréas total [42].

Le pancréas endocrine est constitué de cellules regroupées dans des îlots de Langerhans. On y retrouve notamment les cellules β, α, δ et les cellules PP, dont les sécrétions sont libérées vers la circulation sanguine.

### I.2.1. Les cellules β et la sécrétion d'insuline

Les cellules β représentent 80% des cellules des îlots de Langerhans. Ce sont des cellules qui sécrètent l'insuline, mais aussi l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC), et l'amyline (IAPP pour *islet amyloid polypeptid*), précurseur des dépôts amyloïdes.

L'insuline est essentielle dans le métabolisme du glucose puisqu'elle est la seule hormone hypoglycémiante.

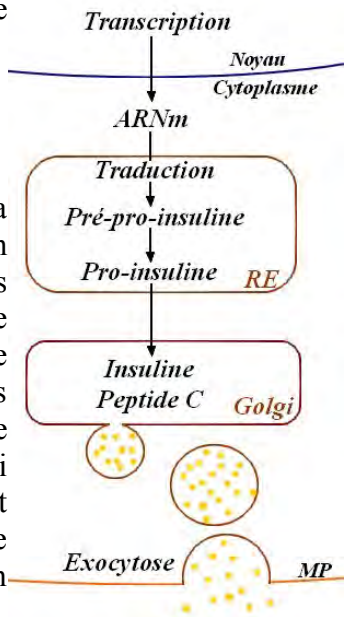



*Figure 4 : Sécrétion insulinique. D'après [42].*

- ***La synthèse et la sécrétion d'insuline***

La synthèse de l'insuline (Figure 4) commence par la transcription du gène de l'insuline puis par la traduction de son ARNm (acide ribonucléique messager). L'hormone est alors sous forme de pré-pro-insuline qui, dans le réticulum endoplasmique (RE), sera clivée en pro-insuline. Cette pro-insuline est ensuite convertie en insuline et peptide C dans l'appareil de Golgi. Une fois l'insuline synthétisée, celle-ci est stockée sous forme de microcristaux dans des vésicules de sécrétion. Et enfin, si nécessaire, les vésicules fusionnent avec la membrane plasmique et libèrent dans le sang l'insuline, le peptide C et un faible pourcentage de pro-insuline. L'insuline est libérée sous la forme d'un

hétérodimère composé de 2 chaînes polypeptidiques A et B reliées par un pont disulfure.

- ***Le cycle de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose***

Lorsque la glycémie augmente, la quantité d'insuline sécrétée doit être adaptée pour éviter une hyperglycémie trop prolongée.

Il existe deux voies de signalisation différentes pour induire une libération d'insuline en réponse au glucose. L'une implique des canaux potassium ATP-dépendants et l'autre est une voie secondaire dite amplificatrice qui n'utilise pas ces canaux potassium.

La voie majoritaire est celle dépendante des canaux potassium ATP dépendants (Figure 5). Tout d'abord, le glucose entre dans la cellule via le transporteur GLUT-2. Ce glucose, si sa concentration est importante, est métabolisé en G6P par la glucokinase, qui est ensuite oxydé dans les voies de la glycolyse et de la respiration oxydative pour produire, via la génération de pyruvate, de l'ATP. Cette augmentation d'ATP induit une fermeture des canaux potassiques ATP dépendants, entraînant une dépolarisation membranaire et une ouverture des canaux calciques voltage dépendants. Cela a pour conséquence une entrée massive de calcium dans le cytoplasme qui stimule l'exocytose des vésicules d'insuline. En parallèle, le pyruvate ainsi que le PEP mitochondrial, produits à partir d'oxaloacétate par une PEP carboxykinase mitochondriale, stimulent l'adénylate cyclase qui convertit l'ATP en AMPc (adénosine monophosphate cyclique). L'AMPc active la protéine kinase A (PKA) qui potentialise l'exocytose des vésicules d'insuline.

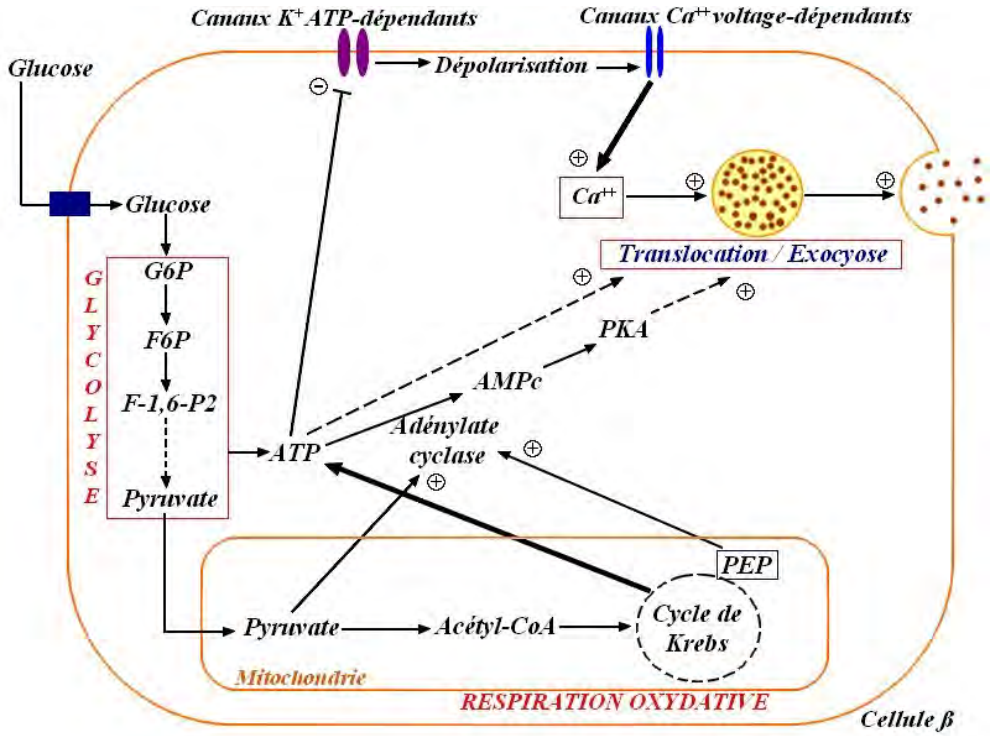



*Figure 5 : La sécrétion d'insuline en réponse au glucose par la voie dépendante des canaux potassiques. D'après [42].*

La seconde voie est la voie indépendante des canaux potassium (Figure 6). Le glucose, en stimulant la phospholipase C (PLC), induit la production d'inositol triphosphate (IP3) et de diacyglycérol (DAG). L'IP3 va favoriser la libération des réserves de calcium contenues dans le RE. Le DAG, quant à lui, active la protéine kinase C (PKC) qui favorise la sécrétion d'insuline.

Par ailleurs, le glutamate, produit par l'intermédiaire du cycle de Krebs, sensibilise les vésicules d'insuline au calcium.

On parle pour ce mécanisme de voie amplificatrice car il est impliqué dans la prolongation de la sécrétion d'insuline lorsque l'hyperglycémie reste trop élevée malgré un premier pic d'insuline.

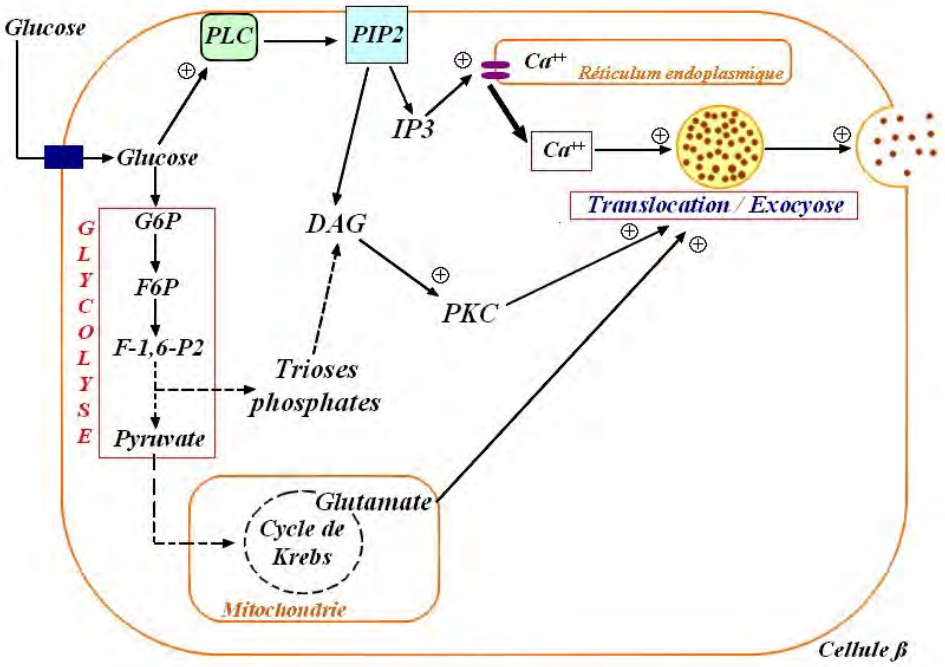



*Figure 6 : La sécrétion d'insuline en réponse au glucose par la voie indépendante des canaux potassiques. D'après [42].*

- ***Cinétique de l'insulinosécrétion***

La sécrétion d'insuline n'est pas constante et linéaire. Elle varie en fonction de la glycémie et donc de la prise de repas mais aussi en fonction de l'activité de l'individu. L'insulinosécrétion en réponse au glucose est proportionnelle à la glycémie et est aussi très sensible : tout changement, même minime, de la glycémie entraînera une modification de l'insulinosécrétion selon une courbe sigmoïdale.

À l'état basal, la sécrétion d'insuline est pulsatile, sous forme d'oscillations lentes sur un cycle de 2 à 3 heures et, en parallèle, des cycles d'oscillations rapides de 5 à 15 minutes.

Cependant, en situation d'hyperglycémie aiguë ou chronique, l'insulinosécrétion en réponse au glucose change de cinétique.

En cas d'hyperglycémie aiguë, la sécrétion d'insuline prend la forme d'un pic précoce en quelques minutes. La sécrétion précoce de l'insuline face à l'apport de glucides alimentaires commence même avant l'absorption des nutriments dans le tube digestif. La fonction de ce pic précoce est de sensibiliser les tissus cibles à l'insuline, de diminuer le risque d'apparition d'une hyperinsulinémie trop forte et d'une hypoglycémie en réaction à l'hyperinsulinémie.

Dans une hyperglycémie prolongée, le pic précoce est toujours présent initialement puis il disparaît rapidement. Une deuxième phase, ou pic tardif, se développe par la suite. L'insulinosécrétion du pic tardif est moins élevée que dans le pic précoce mais se prolonge dans le temps et reste stable tant que la glycémie ne revient pas à une valeur normale.

- ***La régulation de la sécrétion d'insuline***

Selon la valeur de la glycémie, l'insulinosécrétion doit être plus ou moins importante. Plusieurs facteurs vont moduler la sécrétion de l'insuline à différents niveaux.

Au niveau de la transcription du gène de l'insuline, le glucose, le GLP-1, l'hormone de

croissance (GH), la prolactine et l'hormone placentaire lactogène (HPL) stimulent la transcription du gène. Par ailleurs, l'insuline et le glucose, en agissant tous deux via la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), ont une action additive sur la transcription du gène de l'insuline.

Au niveau de l'ARNm, le glucose et le GLP-1 augmentent la stabilité de l'ARNm et seul le glucose stimule la traduction de l'ARNm en pré-pro-insuline. En agissant ainsi sur toutes les étapes de fabrication, le glucose contrôle fortement l'expression du gène de l'insuline.

C'est surtout au niveau de la sécrétion de l'insuline que les facteurs régulateurs sont nombreux. Il existe des facteurs déclencheurs, potentialisateurs ou inhibiteurs de la sécrétion insulinique.

Le déclencheur majeur de l'exocytose reste le glucose, même à une concentration physiologique : le glucose est la seule molécule capable d'activer, seule, la sécrétion d'insuline. C'est en fait une méthode de protection contre l'hypoglycémie. En effet, si la glycémie est trop basse, les autres facteurs potentialisateurs ou déclencheurs ne pourront pas influencer l'insulinosécrétion. D'autre part, le glucose a un effet amplificateur qui augmente l'amplitude de la sécrétion insulinique en réponse à d'autres stimuli [acides gras libres (AGL), acides aminés (AA)] et cette amplitude varie en fonction de la glycémie.

Le principe des facteurs potentialisateurs est qu'ils sont efficaces sur la sécrétion uniquement si un stimulus déclencheur est présent en parallèle. Les agents stimulants physiologiques, comme les substrats énergétiques, les hormones digestives et l'acétylcholine, font partie de cette catégorie.

◦ Les acides gras non estérifiés (AGNE), via leur mobilisation sous forme d'acyl-CoA via la β-oxydation, augmentent l'amplitude de la réponse insulinique au glucose. De plus, en se liant à leurs récepteurs, très présents à la surface des cellules β, ils augmentent la concentration intracytoplasmique en calcium.

◦ Les AA, principalement l'arginine, la leucine et la lysine, stimulent la sécrétion d'insuline et leurs effets sont augmentés en présence d'une hyperglycémie. Tandis que la leucine fournit de l'ATP lors de son métabolisme, l'arginine et la lysine provoquent une dépolarisation membranaire et une ouverture des canaux calciques voltage dépendants.

◦ Les incrétines GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*), GLP-1 et la cholecystokinine (CCK) ont un effet insulinotrope. Le GLP-1 a une influence à la fois sur la synthèse et la sécrétion d'insuline, comme le glucose. Il agit notamment en stimulant l'adénylate cyclase (AC) et augmente la concentration en AMPc. La CCK stimule la sécrétion d'insuline en activant la phospholipase C et la phospholipase A2 (PLA2).

◦ Les hormones thyroïdiennes stimulent aussi la sécrétion d'insuline.

Les agents atténuateurs ont pour fonction de diminuer l'insulinosécrétion en réponse au glucose. Sont présents dans ce groupe les neurotransmetteurs sympathiques comme l'adrénaline et la somatostatine.

◦ La somatostatine, par une action paracrine et endocrine, est un des inhibiteurs les plus puissants de la sécrétion d'insuline. Elle peut être sécrétée par les cellules δ des îlots de Langerhans, par les fibres nerveuses sympathiques ou par les cellules intestinales. La somatostatine inhibe l'adénylate cyclase, diminuant ainsi la concentration en AMPc.

◦ Le glucagon, sécrété notamment dans le cas d'un déficit cellulaire en glucose, stimule la sécrétion d'insuline par une action paracrine en se liant sur des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Il permet ainsi une hausse de l'entrée du glucose dans les cellules. Par contre, le miniglucagon est un inhibiteur puissant de la sécrétion d'insuline par fermeture des canaux calciques voltage dépendants. C'est un inhibiteur puissant des effets du glucagon.

◦ L'insuline elle-même a une action auto-inhibitrice de sa propre sécrétion en freinant l'entrée du calcium dans la cellule. Cette auto-régulation est essentielle pour stabiliser la

sécrétion insulinique sur le long terme.

◦ D'autres facteurs comme la GH et la prolactine ont aussi une action inhibitrice sur la sécrétion d'insuline.

◦ La leptine, une adipokine sécrétée par les adipocytes, inhibe l'insulinosécrétion et inhibe l'expression du gène de l'insuline par fixation sur ses récepteurs à la surface des cellules pancréatiques.

Le système nerveux (SN) végétatif influence aussi la sécrétion insulinique.

Le SN sympathique inhibe la sécrétion insulinique. Il agit principalement lors d'un stress ou d'une activité physique, via le nerf vague. Le neurotransmetteur principal, la noradrénaline, peut avoir deux influences différentes selon sa concentration et les récepteurs cellulaires impliqués. À la surface des cellules β se trouvent des récepteurs $\alpha_2$ et $\beta_2$. Les récepteurs $\beta_2$ ont plus d'affinité pour les catécholamines mais les récepteurs $\alpha_2$ sont plus nombreux. Donc si la concentration en catécholamines (adrénaline, noradrénaline) est faible, la conséquence sera une stimulation de l'insulinosécrétion via les récepteurs $\beta_2$. Mais si la concentration est élevée, la sécrétion d'insuline sera alors inhibée par la liaison aux récepteurs $\alpha_2$. C'est cet effet qui prédomine dans les conditions normales. Les catécholamines ont aussi une action directe sur les canaux calciques voltage dépendants. Le CGPR (*calcitonin gene-related peptide*), un autre neuromédiateur du SN sympathique, inhibe la sécrétion d'insuline, qu'elle soit basale ou stimulée par un facteur, en diminuant la concentration en AMPc. Le SN parasympathique, à l'opposé, s'active avant la prise alimentaire pour anticiper l'élévation postprandiale de la glycémie. La libération de ses neuromédiateurs (acétylcholine, VIP, PACAP, GRP) via le nerf splanchnique permet d'induire un faible pic précoce d'insuline. L'acétylcholine et le GRP (*gastrin releasing peptide*) stimulent l'activité de la PLC. Le VIP (*vasoactive intestinal peptide*) permet l'activation de l'adénylate cyclase. Le PACAP (*pituitary adenylate cyclase activating polypeptide*) induit une augmentation de la production d'AMPc.

- ***La régulation de la masse de cellules β***

Un autre moyen de réguler l'insulinosécrétion est aussi de moduler la masse des cellules β. Sa capacité à modifier le nombre de cellules β matures permet au pancréas de pouvoir s'adapter aux changements du métabolisme énergétique. Cette masse varie en fonction de l'équilibre entre la division des cellules différenciées présentes, la différenciation des précurseurs et l'apoptose des cellules β.

Bien que la division des cellules différenciées soit très faible, elle peut être stimulée par le glucose, certaines hormones (GH, *parathyroid-hormone-related protein* PTHrP, GLP-1) ou de nombreux facteurs de croissance, dont le TGF-β (*transforming growth factor*), l'activine A, le TGF-α, l'EGF, la β-celluline (BTC), l'HGF, la NGF, le VEGF, le KGF et le FGF.

Concernant le mécanisme de différenciation des précurseurs, ces derniers peuvent provenir soit des cellules progénitrices canalaires, soit de cellules matures pancréatiques ou hépatiques par transdifférenciation, ou encore de précurseurs présents à l'intérieur des îlots de Langerhans. Des hormones, des cytokines et des facteurs inflammatoires comme le TNFα (*tumor necrosis factor*), l'IL-6 (interleukine 6) et l'IFN-γ (interféron γ) activent aussi la différenciation en cellules β.

L'apoptose permet quant à elle de réguler l'excès de cellules β. Ce mécanisme de mort cellulaire serait inhibé par le glucose qui améliorerait ainsi la survie des cellules β. De même, l'adiponectine sécrétée par le TA, a un effet anti-apoptotique sur les cellules β.

D'autres facteurs apparaissent être impliqués dans le contrôle de la masse de cellules β. L'îlotropine, la famille de protéines Reg (*regenerating protein family*) avec l'INGAP (*Islet neogenesis-associated protein*) sont des facteurs de régulation de la masse de cellules. Les ligands des récepteurs à activité tyrosine kinase, comme l'insuline, l'IGF-1 (*insulin-like*

*growth factor-1*) et l'IGF-2, auraient aussi un rôle dans le contrôle de cette masse cellulaire.

### *I.2.2. Les cellules α sécrétrices de glucagon*

Les cellules α représentent 15 à 20% des cellules des îlots de Langerhans. Elles sécrètent le glucagon, le miniglucagon et l'activine A. À l'opposé de l'insuline, le glucagon est une hormone aux propriétés cataboliques et hyperglycémiantes.

- ***La synthèse et la sécrétion du glucagon***

Après la transcription du gène et la traduction de l'ARNm, le produit obtenu est le pré-pro-glucagon. Ce polypeptide est clivé dans le RE pour donner le pro-glucagon. Puis, dans l'appareil de Golgi, le pro-glucagon donne le glucagon grâce à la prohormone convertase 2. Le glucagon est ensuite stocké dans des vésicules de sécrétion et sera libéré dans la circulation par exocytose. Comme pour l'insuline, l'exocytose du glucagon est déclenchée par l'augmentation cytoplasmique de la concentration en calcium.

Comparées aux cellules β, les cellules α possèdent deux fois plus de vésicules de sécrétion et le renouvellement du stock de glucagon dans ces vésicules se fait deux fois plus rapidement que pour l'insuline. De plus, la translocation des vésicules vers la membrane plasmique est aussi plus rapide.

Le glucagon se présente sous forme d'un polypeptide à une hélice α. Le miniglucagon provient du fragment COOH clivé à partir du pro-glucagon. Remarquons que le pro-glucagon peut aussi donner d'autres facteurs comme la glicentine, l'oxyntomoduline, le GLP-1 et le GLP-2.

- ***Le contrôle de la synthèse et de la sécrétion***

Pour maintenir une glycémie normale, la sécrétion de glucagon doit être régulée, comme pour l'insuline.

Ainsi, la transcription du gène du glucagon peut être modulée par divers facteurs comme le glucose, les AA, la somatostatine, l'adrénaline, les neurotransmetteurs adrénergiques, cholinergiques et peptidergiques. Les AGL activent aussi la transcription et la traduction du pro-glucagon. L'insuline, elle, peut agir via les récepteurs à la surface des cellules α et inhiber la transcription du gène du glucagon.

Les catécholamines stimulent la transcription du gène du proglucagon en activant les récepteurs β-adrénergiques qui augmentent la concentration en AMPc.

Tout comme pour l'insuline, la sécrétion de glucagon dépend principalement de la glycémie. Quelques jours d'hypoglycémie par exemple induisent une augmentation de la transcription du gène du glucagon. En effet, le glucose a un effet inhibiteur puissant sur la sécrétion de glucagon. De plus, le glucose modifie la sécrétion de glucagon en réponse à d'autres facteurs. Donc l'hypoglycémie stimule la sécrétion et l'hyperglycémie a l'effet opposé. Cet effet direct de la glycémie est associé à un effet indirect car le glucose stimule la sécrétion de facteurs comme la sécrétine et la somatostatine, qui sont de puissants inhibiteurs du glucagon, ou comme l'insuline, inhibitrice de la libération de glucagon, suite à une hyperglycémie. Le glucose étant aussi un substrat pour la synthèse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), l'augmentation de la glycémie stimule la synthèse et la libération de GABA qui vont inhiber la synthèse de glucagon en se fixant sur leurs récepteurs $GABA_A$. Au contraire, les AA stimulent la sécrétion de glucagon : l'apport alimentaire de protéines induit la libération d'hormones digestives et de neurotransmetteurs qui vont agir sur les cellules α en stimulant la sécrétion de glucagon. L'arginine, par contre, agit directement sur les cellules α. Les AA font entrer le calcium dans les cellules α, ce qui stimule l'exocytose du glucagon.

Comme pour l'insuline, le glucagon modifie la glycémie mais est aussi régulé par celle-ci. Cette boucle de régulation est en parallèle modulée par des facteurs amplificateurs ou inhibiteurs d'origine hormonale ou nerveuse.

Les facteurs modulateurs sont l'insuline et la somatostatine qui induisent une diminution de la glucagonémie ainsi que l'adrénaline qui, elle, stimule la sécrétion de glucagon via les récepteurs β-adrénergiques. Le GLP-1, sécrété par les cellules intestinales, inhibe aussi la sécrétion de glucagon.

Le SN autonome (SNA) participe aussi au contrôle de la sécrétion de glucagon. Le SN sympathique (via le nerf splanchnique) et le SN parasympathique (via le nerf vague) vont plus ou moins influencer la sécrétion de glucagon selon la présence de récepteurs adrénergiques α et β. Les neurotransmetteurs sympathiques, la noradrénaline et l'adrénaline, augmentent l'AMPc qui induit une libération du calcium du RE et donc une exocytose du glucagon. Le SN sympathique libère aussi le NPY (neuropeptide Y) et la galanine qui induisent une augmentation de la sécrétion de glucagon. D'autres neurotransmetteurs du SN sympathique, le VIP et le GRP (*Gastrin Releasing Peptid*), augmentent aussi la libération de glucagon. Le SN parasympathique a pour neurotransmetteur majeur l'acétylcholine qui peut se lier sur les récepteurs muscariniques à la surface des cellules α, induisant ainsi une libération du calcium séquestré dans le RE.

En résumé, de nombreux facteurs facilitent la libération du glucagon pour permettre l'accès des cellules au glucose. Seuls l'insuline, la somatostatine et le GLP-1 inhibent sa sécrétion.

### *I.2.3. Les autres cellules sécrétrices du pancréas*

Hormis les cellules β et α, d'autres cellules font partie de ce groupe des cellules endocrines du pancréas.

Les cellules δ sont peu nombreuses puisqu'elles représentent 2 à 5% des cellules des îlots de Langerhans. Elles sécrètent la somatostatine, hormone inhibitrice des sécrétions d'insuline et de glucagon. Elles produisent également l'activine A, un facteur de croissance.

Les cellules PP sont encore moins nombreuses puisqu'elles constituent 1% des cellules endocrines du pancréas. Enfin, d'autres cellules, en très faibles quantités, sécrètent la substance P, la sérotonine, la gastrine, la cholecystokinine et le peptide vasoactif intestinal (VIP).

Toutes les cellules endocrines produisent et sécrètent le peptide YY.

## *I.3. Les mécanismes d'action de l'insuline*

L'insuline influence de nombreux métabolismes cellulaires, notamment dans des organes cibles comme le foie, le muscle squelettique, le pancréas et certaines zones du cerveau. Mais pour pouvoir agir, l'insuline doit d'abord activer sa propre voie de signalisation.

### *I.3.1. La voie de signalisation de l'insuline*

Tout d'abord, l'insuline doit pouvoir se fixer sur son récepteur spécifique. Ce récepteur est présent à la surface de la plupart des cellules. Le récepteur à l'insuline est un récepteur à activité tyrosine kinase qui possède, une fois activé et dimérisé, une structure hétérotétramérique. De nombreux résidus tyrosine sont présents dans sa partie intracellulaire. Lorsque l'insuline se lie à son récepteur, les résidus tyrosine sont au final transphosphorylés, ce qui active la fonction tyrosine kinase du récepteur.

Le récepteur à l'insuline, une fois activé, peut phosphoryler des résidus tyrosine de

nombreux substrats intracellulaires. Les protéines de la famille des IRS (*insulin Receptor substrate*) et de la famille Shc (*src homologous and collagen protein*) sont parmi les plus importantes. Les protéines IRS sont des intermédiaires pour des effecteurs de la signalisation. IRS-1 semble jouer un rôle majeur dans l'insulinosensibilité des muscles et dans le TA. Quant à IRS-2, il joue un rôle essentiel dans l'insulinosensibilité du foie et dans le développement des cellules du pancréas.

Une fois l'insuline fixée à son récepteur, deux voies de signalisation différentes conduisent aux effets de l'insuline : la voie des MAPK (*Mitogen-activated protein kinases*) ou de la PI3 kinase (PI3K).

La voie des MAP kinases (Figure 7) commence par la phosphorylation des protéines IRS ou Shc par le récepteur à l'insuline. Les protéines IRS ou Shc phosphorylées vont recruter la protéine adaptatrice Grb2 et la protéine SOS associée. SOS, une protéine GEF (*Guanine nucleotide exchange factor*), peut alors activer la protéine Ras en remplaçant son GDP par une guanosine triphosphate (GTP). Ras-GTP active alors sa protéine effectrice Raf. La protéine Raf est une MAPKKK (MAPK kinase Kinase) qui va phosphoryler une MAPKK, surtout les MEK. La MAPKK activée va phosphoryler à son tour les MAPK, les protéines ERK 1 et 2 plus spécifiquement. Les protéines ERK activées peuvent être transloquées dans le noyau et y phosphoryler des facteurs de transcription.

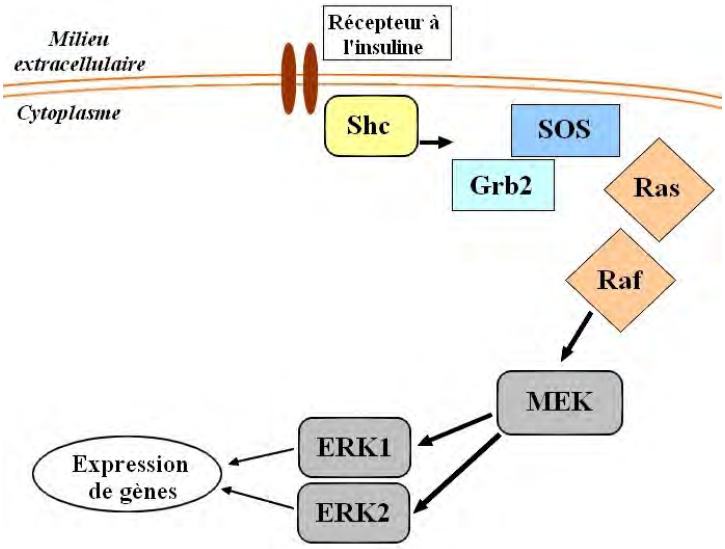



*Figure 7 : La voie des MAP kinases. D'après [42].*

Au final, l'activation de la voie des MAPK par l'insuline peut induire la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire ainsi que des effets mitogéniques.

La voie de la PI3K (Figure 8) débute par la phosphorylation des protéines IRS-1 et IRS-2. Ces protéines, une fois activées, vont recruter la PI3K qui va alors phosphoryler les phospho-inositides de la membrane plasmique. Par conséquent, la concentration en PIP3 va augmenter et ces derniers vont alors activer leurs effecteurs, dont certains ont une action catalytique. Un de ces effecteurs est d'ailleurs la protéine PDK-1 (pyruvate deshydrogénase kinase) qui active alors Akt (ou Protéine Kinase B, PKB). Celle-ci peut ensuite phosphoryler de nombreux substrats ou interagir avec des facteurs de transcription, induisant des effets métaboliques (Akt2) ou

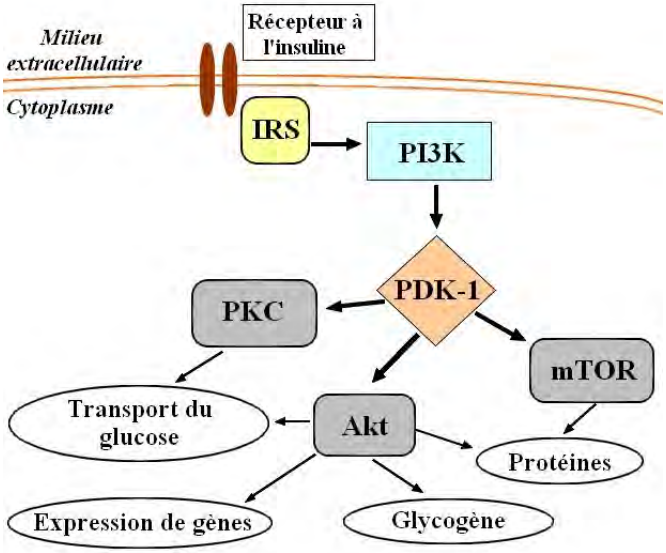



*Figure 8 : La voie PI3K. D'après [42].*

mitogéniques (Akt1). Ainsi, l'activation d'Akt peut augmenter l'activité de la glycogène synthase, peut stimuler la synthèse protéique et peut aussi diminuer la concentration en G6Pase.

L'activation de PDK-1, en activant d'autres kinases, peut modifier le transport du glucose stimulé par l'insuline (PKCζ), peut stimuler la synthèse protéique (S6K, mTOR) et la croissance cellulaire (mTOR).

Via la stimulation ou l'inhibition de facteurs de transcription, la voie de signalisation de l'insuline peut modifier l'expression de gènes.

L'insuline va ainsi, par l'activation du facteur de transcription SREBP-1c (*sterol regulatory element-binding protein*), agir sur l'expression de gènes hépatiques, adipeux et musculaires. La stimulation de SREBP-1c va augmenter l'expression de la glucokinase, de la pyruvate kinase, de la FAS (*fatty acid synthase*) hépatique, inhiber la PEP carboxykinase (enzyme de la néoglucogenèse) et modifier l'expression des gènes impliqués dans la glycolyse et de la lipogenèse hépatique. L'insuline module la glycolyse, favorise la glycogenèse et la lipogenèse hépatiques dans le but de réguler la glycémie.

En revanche, via l'inactivation du facteur de transcription Foxo par Akt, l'insuline inhibe l'expression des gènes de la G6Pase et induit une inhibition de la production hépatique de glucose. Elle stimule aussi la prolifération des cellules β et favorise la différenciation des adipocytes. En effet, les facteurs Foxo ont leur importance dans le développement du foie, du pancréas, dans la néoglucogenèse, dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose.

### *I.3.2. Les rôles métaboliques de l'insuline*

#### • *Le transport du glucose contrôlé par l'insuline*

La captation du glucose dans les cellules, basale et indépendante de l'insuline, est linéaire et dépend de la glycémie. Le glucose sanguin est capté par les cellules grâce à des transporteurs de la famille des GLUT, dont la localisation des différentes isoformes dépend des différents organes du corps. Au repos, les cellules présentent une faible quantité de transporteurs à leur surface.

Pour donner une vue d'ensemble de la répartition des transporteurs GLUT dans l'organisme, GLUT-1 est présent dans les globules rouges, le cerveau et le muscle au repos. GLUT-2 est retrouvé dans le foie, les reins, les intestins et les cellules β du pancréas. GLUT-3 est localisé sur les cellules neuronales tandis que GLUT-4 est exprimé dans le muscle squelettique, cardiaque et le TA. Enfin, GLUT-5 est sur le pôle apical du jujénum.

Le transport du glucose dépendant de l'insuline est une diffusion facilitée dont la vitesse est augmentée en fonction de la concentration en insuline. Ce transport s'effectue grâce aux transporteurs GLUT-4, présents dans les tissus insulino-dépendants que sont le muscle squelettique, le TA et le muscle cardiaque. Le transport du glucose induit par l'insuline participe à l'insulinosensibilité des organes cibles.

Les transporteurs GLUT-4 sont synthétisés et subissent une maturation dans le RE et l'appareil de Golgi. Une fois matures, les transporteurs GLUT-4 sont stockés dans des vésicules qui restent dans le cytoplasme.

L'insuline induit à la fois une externalisation de ces récepteurs, mais aussi une augmentation des capacités de transport du glucose par les GLUT-4. La voie de signalisation décrite par la suite, dépendante de la PI3K (Figure 9), est la voie la plus classique présente dans la majorité des cellules.

Quand l'insuline se lie à son récepteur, celui-ci va phosphoryler les protéines IRS. Ces protéines vont alors activer la voie PI3K/Akt qui est un des facteurs qui participe au processus de recrutement et de translocation des vésicules vers la membrane plasmique. D'autres

facteurs y participent aussi, comme les PKCζ et λ, le complexe SNARE (*soluble N-ethylameleimide-sensitive factor attachment protein receptor*) ainsi que les modifications du cytosquelette [42].

Les vésicules contenant GLUT-4 sont transportées vers la membrane plasmique par le réseau de microtubules et le cytosquelette d'actine. Une fois à proximité de la membrane plasmique, les vésicules passent par des processus d'attachement puis de fusion avec la membrane [12].

La fusion de la membrane plasmique avec les vésicules contenant GLUT-4 et le processus d'exocytose nécessitent tous deux l'existence du complexe SNARE. Ce complexe est réalisé par la liaison des v-SNARE dans les vésicules avec les t-SNARE de la membrane plasmique. Le complexe SNARE des adipocytes est constitué de VAMP-2 (v-SNARE), de la syntaxine 4 (t-SNARE) et de deux protéines SNAP-25. Les GTP-binding protéines de type Rab accélèrent le processus de complexation [42].

Suite à l'exocytose du transporteur GLUT-4, celui-ci se disperse à la surface de la cellule et le glucose entre dans la cellule. Lorsque l'insuline se sépare de son récepteur, les transporteurs à la surface de la cellule sont internalisés par endocytose et sont intégrés dans des endosomes. Les transporteurs GLUT-4 sont alors en partie recyclés par les puits de clathrine.

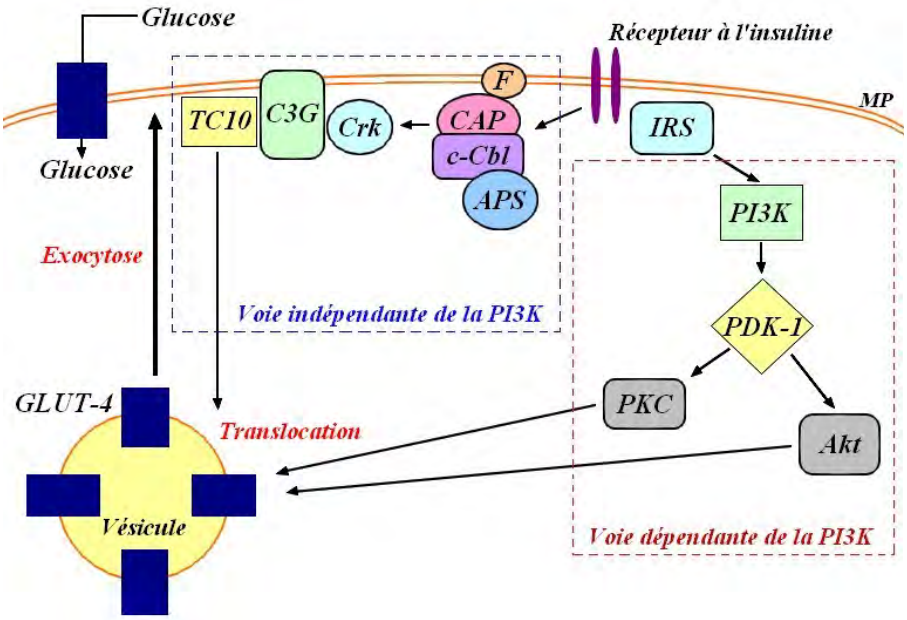



*Figure 9 : Les voies insuliniques responsables de l'externalisation du GLUT-4. D'après [42].*

Une deuxième voie alternative, ou voie indépendante de la PI3K, peut être utilisée si la voie principale est bloquée (Figure 9). L'insuline, en se fixant et en activant son récepteur, permet de phosphoryler la protéine Cbl. Cette protéine est liée aux adaptateurs APS et CAP et permet de recruter Crk et le facteur C3G. Ce recrutement active TC10 et entraîne ainsi une modification du cytosquelette qui va participer à la translocation du GLUT-4.

Cette deuxième voie sera surtout présente dans le TA mais il existe d'autres voies alternatives de la translocation de GLUT-4 dans les adipocytes et le muscle squelettique [42].

Le contrôle du transport du glucose induit par l'insuline peut être régulé à plusieurs niveaux. D'une part, l'insuline stimule le transport par GLUT-4 de plusieurs façons : elle augmente l'association des vésicules aux microtubules, elle permet le remodelage du cytosquelette d'actine pour aider dans la fusion des vésicules avec la membrane plasmique, elle facilite la translocation des transporteurs sur la membrane plasmique. Le récepteur à l'insuline, en phosphorylant des protéines intervenant dans la translocation du GLUT-4,

favorise le transport du glucose induit par l'insuline [12].

D'autre part, des molécules comme le glucagon, les catécholamines, les corticoïdes et la GH s'opposent aux effets de l'insuline. Par exemple, les agonistes β-adrénergiques empêchent le GLUT-4 d'accéder à ses ligands et donc ils inhibent l'activité de GLUT-4 [12].

- ***Autres rôles métaboliques de l'insuline***

L'insuline possède des récepteurs sur la majorité des cellules de l'organisme. Le premier rôle de l'insuline est de contrôler la glycémie pour qu'elle reste stable et éviter l'hyperglycémie. Mais de manière générale, l'insuline va favoriser la mise en réserve et le stockage de l'énergie en prévision d'un jeûne ou d'un stress à venir. Elle va aussi limiter les voies métaboliques consommatrices d'énergie.

► Rôle général dans le métabolisme glucidique

L'insuline favorise le captage et l'oxydation du glucose dans les tissus insulinosensibles, que ce soit dans le foie, le tissu musculaire, le tissu cardiaque et le TA. Elle augmente le stockage du glucose en stimulant la glycogénogenèse dans le tissu musculaire et le foie. D'autre part, l'insuline augmente également le stock de glycogène en inhibant la glycogénolyse [42].

De manière générale, cette hormone inhibe la production hépatique de glucose et va donc réduire la néoglucogenèse hépatique en inhibant aussi bien la synthèse des enzymes qui interviennent dans la voie métabolique qu'en diminuant l'apport des substrats nécessaires. En effet, l'insuline favorise la synthèse protéique et diminue la protéolyse [42].

► Rôle général dans le métabolisme lipidique

L'insuline va également favoriser le stockage des réserves lipidiques en stimulant la lipogenèse [activation de la pyruvate deshydrogénase (PDH), de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et de l'acide gras synthase (FAS)] ainsi que la synthèse de TG (triglycérides) et en inhibant la lipolyse (inhibition de la lipase hormono-sensible) dans les adipocytes et dans le tissu musculaire. Elle incite aussi les adipocytes à augmenter leurs capacités de stockage [12, 42].

► Autres rôles métaboliques

L'insuline peut aussi agir sur le SN. Elle peut augmenter la libération de noradrénaline dans la circulation sanguine par le SNA sympathique. Cette hormone a aussi une action de rétrocontrôle en agissant sur l'hypothalamus pour diminuer la prise alimentaire [42].

### *I.3.3. La régulation de l'action insulinique*

Pour éviter une hypoglycémie dangereuse pour la santé, des moyens de régulation existent pour bloquer l'action de l'insuline.

Tout d'abord, la captation de glucose induite par l'insuline sera limitée par le nombre de transporteurs actifs qui amènent le glucose de la circulation sanguine à la cellule. D'autre part, si l'entrée de glucose devient excessive, le G6P formé aura une action inhibitrice sur l'hexokinase et donc sur la voie de l'oxydation du glucose.

Pour limiter le signal insulinique, la cellule a plusieurs options. D'abord, elle peut internaliser et dégrader les récepteurs de l'insuline dans des endosomes. De plus, il existe des tyrosines phosphatases qui déphosphorylent et inactivent les substrats des récepteurs de l'insuline. En outre, la cellule dispose d'adaptateurs qui peuvent se fixer sur les récepteurs à l'insuline pour empêcher la fixation des molécules effectrices et/ou adaptatrices ou pour

inhiber leur activité catalytique. D'autre part, les lipides phosphatases (par exemple la phosphatase PTEN pour *phosphatase and tensin homologue on chromosome 10*) déphosphorylent le PIP3 et atténuent donc le signal insulinique.

Par ailleurs, le TA peut produire des cytokines qui stimulent la phosphorylation des IRS, ce qui inhibe leur activité. Ces cytokines diminuent donc l'activité de la voie de signalisation de l'insuline.

L'insuline a aussi une action de rétrocontrôle sur son propre signal puisqu'elle peut stimuler la dégradation des IRS par le protéasome.

Pour s'opposer aux effets métaboliques de l'insuline, des hormones de contre-régulation peuvent intervenir. Les glucocorticoïdes, les catécholamines, la GH et le glucagon sont sécrétées en cas de stress ou de jeûne et ont des actions métaboliques opposées à celles de l'insuline sur les tissus cibles.

## I.4. Les rôles du glucagon

Le principal objectif du glucagon est de maintenir la glycémie et d'éviter l'hypoglycémie, qui peut être néfaste sur le court terme. Pour cela, le glucagon peut mobiliser les réserves glucidiques et lipidiques ainsi qu'inciter les organes cibles à synthétiser des substrats énergétiques.

L'organisme aura surtout besoin du glucagon dans les situations de jeûne, d'activité physique ou de stress.

### I.4.1. La voie de signalisation du glucagon

Le glucagon se lie sur son récepteur, un RCPG. Cette liaison active la protéine Gs qui elle-même active l'adénylate cyclase. Cette enzyme permet d'augmenter la concentration cytoplasmique d'AMPc. L'AMPc va se lier à la PKA qui, activée, peut alors phosphoryler des protéines ou enzymes effectrices. Ainsi, cette cascade de signalisation peut agir soit à court terme sur l'activation ou l'inhibition d'enzymes soit sur le long terme en modifiant l'expression de gènes du métabolisme énergétique (Figure 10).

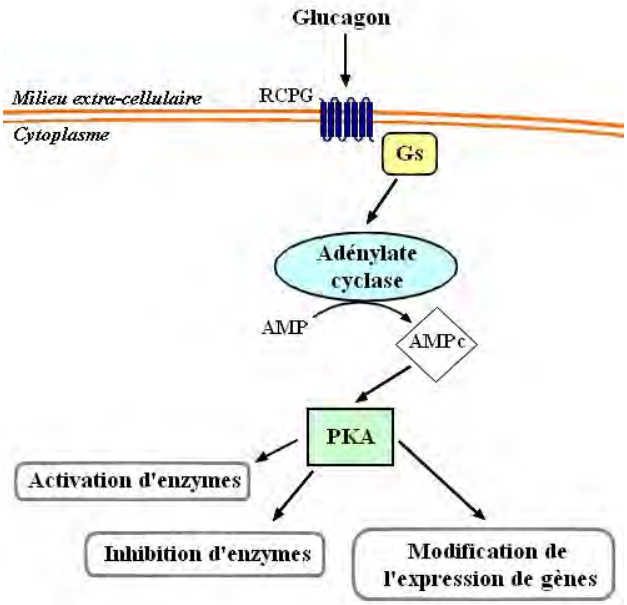



*Figure 10 : La voie de signalisation du glucagon. D'après [42].*

### I.4.2. Les différents rôles du glucagon sur le métabolisme

Le glucagon agit sur de nombreux organes, aussi bien au niveau du cerveau que dans le foie ou le TA. Son action sera d'autant plus efficace si sa sécrétion est pulsatile. Les différents effets du glucagon sont listés dans ce paragraphe et les métabolismes influencés par cette hormone seront détaillés dans les chapitres I.5, I.6 et I.7.

Le glucagon possède de nombreux rôles métaboliques. Sa fonction première est de s'opposer aux effets de l'insuline et, pour cela, une modification très faible de la glucagonémie

suffit à provoquer divers effets métaboliques.

Pour élever la glycémie et la garder stable lors d'une jeûne ou d'une activité physique, le glucagon augmente la libération de glucose dans la circulation sanguine.

Dans le foie, le glucagon va augmenter la production hépatique de glucose. Pour cela, il stimule la glycogénolyse hépatique ainsi que la néoglucogenèse et il diminue la glycolyse ainsi que la glycogénogenèse hépatique. L'hormone a une action aussi bien sur le court terme que sur le long terme en stimulant ou en inhibant la transcription de gènes.

L'augmentation de la néoglucogenèse par le glucagon se réalise par l'élévation de l'apport des substrats en augmentant la captation hépatique des AA, notamment l'alanine.

Le glucagon augmente aussi la disponibilité des AG et autres sources énergétiques lipidiques, afin d'épargner le glucose comme substrat énergétique. Ainsi, il stimule la lipolyse adipocytaire et inhibe la lipogenèse adipocytaire et hépatique qui stocke les lipides sous forme de TG. En outre, l'hormone stimule la cétogenèse hépatique.

Enfin, du fait que des récepteurs au glucagon sont présents au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, le glucagon peut préserver le cerveau en diminuant l'activité des neurones sensibles au glucose par une hyperpolarisation membranaire spécifique. Cela induit une diminution de la prise alimentaire et favorise l'hyperglycémie.

## *I.5. L'implication du foie dans le métabolisme énergétique*

Le foie est l'un des organes clés participant au métabolisme énergétique. En effet, il est notamment capable de produire le glucose nécessaire à l'organisme en période de carence et il est le seul organe pouvant stocker le glucose en excès sous forme de glycogène.

C'est aussi un organe barrière ou un organe filtrant puisqu'il est aussi le premier organe où passent tous les nutriments et molécules apportés par l'alimentation. Par conséquent, la veine porte amène au foie des monosaccharides, des AA et des TG absorbés par l'intestin. Cependant, la veine porte envoie aussi les produits sécrétés par le pancréas, dont l'insuline et le glucagon, qui vont donc passer d'abord dans le foie avant de circuler dans le reste de l'organisme. C'est pourquoi l'insuline et le glucagon ont une influence importante sur toutes les fonctions métaboliques hépatiques.

Le foie possède de nombreuses fonctions liées au métabolisme énergétique : la production hépatique de glucose, la glycolyse, la glycogénogenèse, la lipogenèse et la cétogenèse.

Le métabolisme énergétique hépatique sera régulé par de nombreux facteurs, notamment les sécrétions pancréatiques, les adipokines, la concentration plasmatique en nutriments et l'innervation. Le foie est innervé par le SNA avec des fibres sympathiques qui viennent du ganglion cœliaque et des fibres parasympathiques appartenant au nerf vague. En plus d'innerver le foie, le SNA innerve aussi les voies biliaires et la veine porte, ce qui permet de coordonner les informations. Il existe aussi un système afférent sensitif par le nerf vague et le nerf splanchnique. Enfin, la régulation sur le long terme passera par la modification de la transcription et de la traduction des enzymes hépatiques.

- ***La production hépatique de glucose***

La production hépatique de glucose, qui comprend la néoglucogenèse et la glycogénolyse, permet au foie de produire du glucose si les apports alimentaires ne sont pas suffisants pour couvrir les besoins de l'organisme.

► La néoglucogenèse

La néoglucogenèse permet la production de glucose à l'aide de substrats et d'enzymes spécifiques. Le foie est le seul organe en capacité de produire du glucose en grandes quantités.

Le rein est aussi capable d'effectuer la néoglucogenèse.

Tous les hépatocytes ne peuvent pas faire de la néoglucogenèse. Seuls ceux en périphérie des lobules hépatiques peuvent le faire parce qu'ils sont en contact avec du sang riche en oxygène et en substrats.

Les substrats nécessaires à la néoglucogenèse sont les AA glucoformateurs (provenant de la protéolyse musculaire), le pyruvate, les lactates (provenant de la glycolyse cellulaire) et le glycérol (issu de l'hydrolyse des TG dans le TA) [42].

La voie métabolique qui transforme le pyruvate en glucose est la même voie que celle de la glycolyse mais en sens inverse (Figure 11). Pour les étapes irréversibles, la glycolyse doit prendre d'autres voies plus spéciales [36] :

◦ Transformation du pyruvate en PEP : en entrant dans le cycle de Krebs, le pyruvate sera converti successivement en oxaloacétate, en malate et enfin en PEP.

◦ La fructose-1,6-biophosphatase, présente dans le foie, permet la métabolisation du F-1,6-P2 en F6P.

◦ La modification du G6P par la G6Pase permet de former le glucose.

À partir du glycérol, le foie peut produire du glycéraldéhyde-3-phosphate qui, via le cycle de Krebs, peut être transformé en PEP [42].

Les AA, qui ne sont utilisés qu'en dernier recours puisqu'ils proviennent du tissu musculaire lui-même, peuvent être transformés en intermédiaires du cycle de Krebs [42].

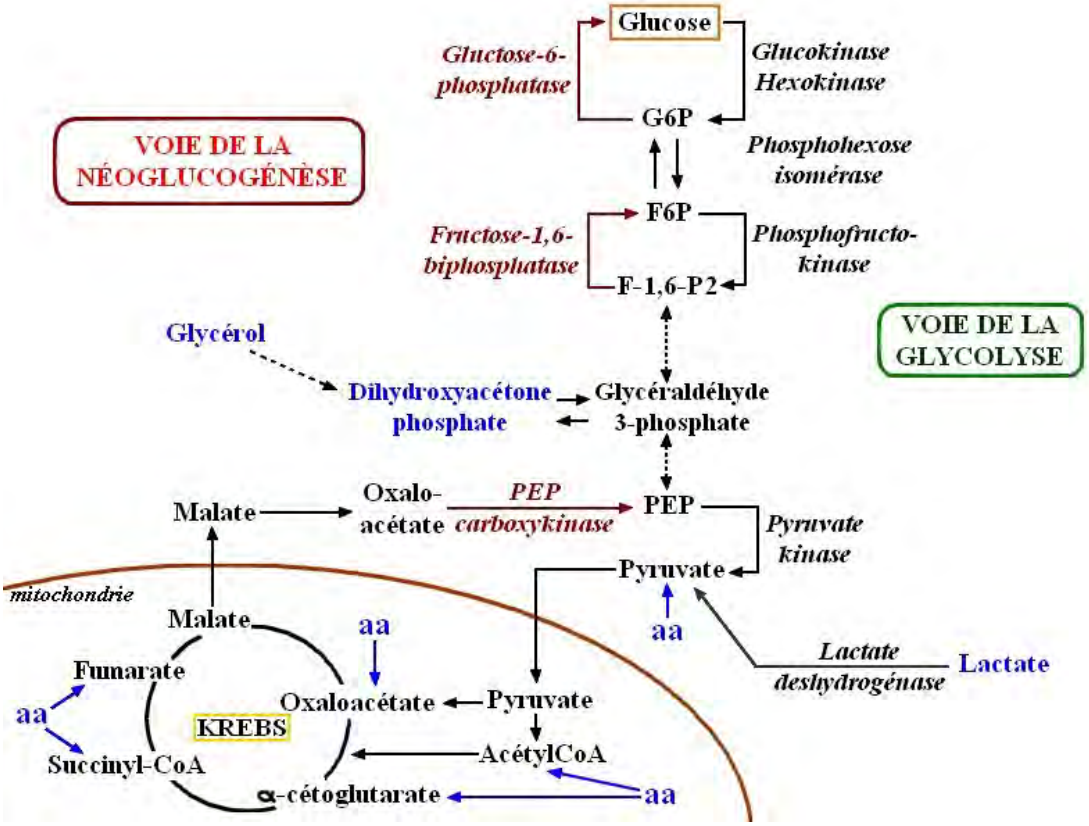



*Figure 11 : Comparaison des voies de la néoglucogenèse et de la glycolyse. D'après [36].*

Le bilan de la néoglucogenèse requiert beaucoup d'énergie pour produire du glucose [36] :

2 pyruvate + 4 ATP + 2 GTP + 2 NADH + H+ → Glucose + 4 ADP + 2 GDP + 6 Pi + 2 NAD

Les substrats nécessaires à la néoglucogenèse peuvent être récupérés à partir de plusieurs autres voies métaboliques, dont la β-oxydation des AG qui permet de former du NADH et des acétyl-CoA (transformés potentiellement en corps cétoniques). De plus, dans les muscles, le

glucose peut être converti en lactates suite à une glycolyse anaérobie. Le lactate, une fois transporté dans le foie, est converti par la LDH en pyruvate qui sera ensuite métabolisé en glucose. Ce système de recyclage des lactates musculaires en glucose hépatique se nomme cycle de Cori.

L'étape de la transformation du F6P en F-1,6-P2, et inversement, est contrôlée par plusieurs enzymes (Figure 12).

Le fructose-2,6-biphosphate est un activateur puissant de la PFK1 et un inhibiteur de la fructose-1,6-biphosphatase [36].

La transformation du F6P en F-2,6-P2 nécessite la PFK2 qui a la particularité d'avoir une activité différente selon son état de phosphorylation [42]. Ainsi, à l'état phosphorylé, la PFK2 a une activité phosphatase (fructose-2,6-biphosphatase activée) tandis qu'à l'état déphosphorylée, elle a une activité kinase (6-phosphofructo-2 kinase) [36].

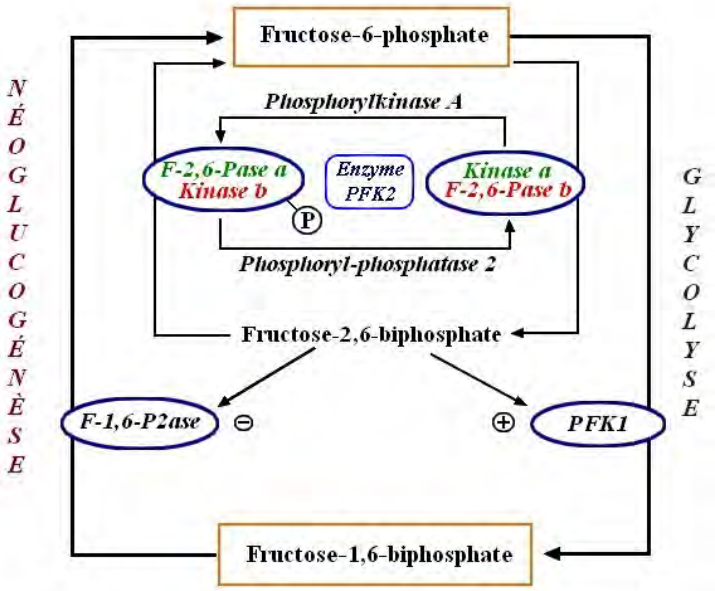



*Figure 12 : La régulation de l'étape de transformation du F6P en F-1,6-P2 et inversement. D'après [36].*

► La régulation de la néoglucogenèse

Cette régulation dépend de nombreux facteurs, dont la régulation hormonale, mais aussi la quantité disponible de substrats, d'ATP, du NADH, d'enzymes et de l'acétyl-CoA [36].

La régulation hormonale de la néoglucogenèse comprend les sécrétions en insuline et en glucagon. D'une part, le glucagon stimule la néoglucogenèse, que ce soit à court terme, ou sur le long terme. À court terme, le glucagon libéré dans le sang va activer la PKA qui va phosphoryler la PFK2, induisant son activité phosphatase et inhibant son activité kinase. Il en résulte une hydrolyse du F-2,6-P2 en F6P et donc une activation de la néoglucogenèse. Sur le long terme, le glucagon agit en stimulant la transcription des gènes de la PEP carboxykinase et de la G6Pase et en inhibant la transcription du gène de la LPK (L-pyruvate kinase) [42]. En plus de cela, le glucagon augmente la captation hépatique des AA et leur utilisation dans la néoglucogenèse.

L'insuline, de son côté, inhibe la protéolyse et stimule la protéosynthèse. L'insuline diminue donc la disponibilité des substrats de la néoglucogenèse. L'augmentation de l'insulinémie diminue aussi la concentration en AMPc et induit la déphosphorylation de la PFK2. Une augmentation de la concentration en F-2,6-P2 est observée, ce qui conduit à une activation de la PFK1 et une inhibition de la fructose-1,6-biphosphatase. De plus, l'insuline augmente la transcription du gène de la glucokinase et inhibe la néoglucogenèse, via notamment la voie PI3K/Akt, en inhibant la transcription de la PEP carboxykinase et de la G6Pase.

La diminution de l'insulinémie augmente la lipolyse et la protéolyse dans les tissus périphériques, libérant ainsi des lactates, des pyruvates, de l'alanine et de la glutamine, des précurseurs de la néoglucogenèse.

La diminution des apports en glucose avec en parallèle l'augmentation des acides gras (AG) entraîne une conservation des substrats pour la néoglucogenèse : le recyclage du pyruvate et des lactates issus de la glycolyse et l'utilisation des AA. De plus, une carence en

glucose induit l'augmentation de la sécrétion de glucagon et les effets décrits précédemment. À l'opposé, une hausse de la glycémie stimule la production de F-2,6-P2 qui, via l'inhibition de la fructose-1,6-biphosphatase, diminue la néoglucogenèse.

Les catécholamines et le cortisol stimulent la lipolyse au niveau du TA et la protéolyse dans les muscles. Il en résulte une augmentation de la concentration plasmatique en AG, en glycérol et en corps cétoniques, ce qui conduit à une diminution de l'oxydation tissulaire du glucose et enfin à une augmentation de la libération des lactates dans le sang. L'oxydation des AG apporte aussi l'énergie nécessaire pour la néoglucogenèse. De plus, l'acétyl-CoA mitochondrial est un activateur de la pyruvate carboxylase, un acteur important de la néoglucogenèse. Enfin, les glucocorticoïdes et les catécholamines stimulent aussi l'apport hépatique d'alanine [42].

Il faut noter cependant que les substrats et les enzymes mobilisés dans la voie de la néoglucogenèse et dans celle de la glycolyse sont presque identiques. Il existe donc une régulation coordonnée de la glycolyse et de la néoglucogenèse. En effet, quand l'insuline ou le glucagon agit sur la néoglucogenèse, ils agissent aussi sur la glycolyse. Et, fait important, c'est souvent l'inhibition de la glycolyse qui induit la stimulation de la négolucogenèse [36, 42].

► La glycogénolyse

La glycogénolyse permet de libérer du glucose à partir des stocks de glycogène. Elle prend part à la production hépatique de glucose à condition qu'il reste des réserves de glycogène dans le foie. Une fois ces réserves épuisées, la voie de la glycogénolyse ne fonctionne plus.

La voie métabolique de la glycogénolyse (Figure 13) commence par le clivage du glycogène par une glycogène phosphorylase. Ce clivage par phosphorolyse va réduire la chaîne d'un résidu glucidique en α1-4 et va libérer une molécule de glucose-1-phosphate (G1P). La libération de G1P à partir du glycogène ne consomme par d'ATP, l'énergie est donc conservée. D'autres enzymes participent dans l'hydrolyse des branches liées en α1-6 [36].

Ce G1P est isomérisé en G6P par la phosphoglucomutase. Cette réaction étant réversible, le sens sera déterminé en fonction de la concentration des substrats. Le G6P peut ensuite être utilisé dans la voie de la glycolyse pour apporter de l'énergie ou il peut être déphosphorylé et libéré dans la circulation sanguine [36].

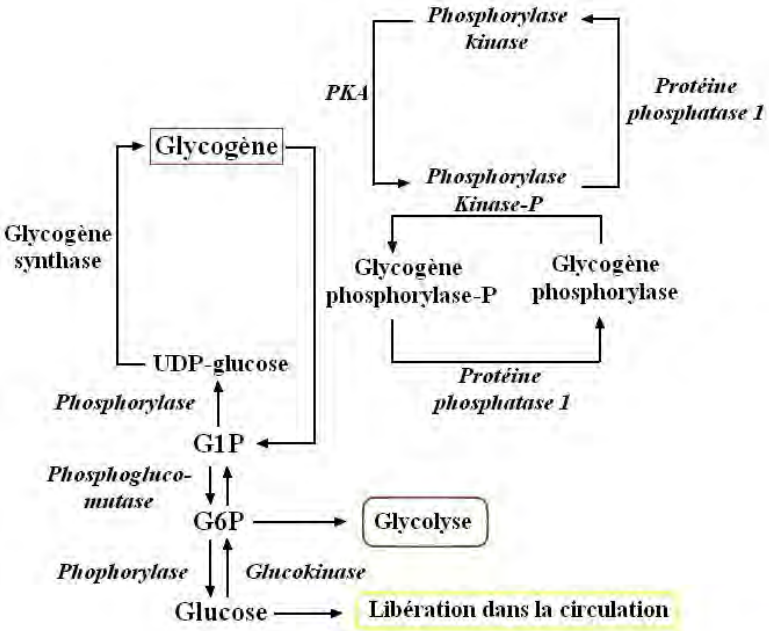



*Figure 13 : La glycogénolyse hépatique. D'après [36].*

La glycogène phosphorylase, essentielle à la glycogénolyse, est régulée par l'intervention de deux enzymes : la phosphorylase kinase et la protéine phosphatase 1 (PP1). La phosphorylation de la glycogène phosphorylase par une phosphorylase kinase permet son activation tandis que sa déphosphorylation par la PP1 va inhiber son activité. Ces deux enzymes qui modifient l'état de phosphorylation de la glycogène phosphorylase sont elles-

mêmes influencées par d'autres facteurs comme l'AMPc ou les facteurs hormonaux [42].

► Régulation de la glycogénolyse

Le glucagon et le miniglucagon se lient à leur récepteur et activent ainsi la PKA qui induit la phosphorylation de la phosphorylase kinase. Cette enzyme peut ainsi activer la glycogène phosphorylase qui va augmenter la libération de G1P. D'autre part, la PKA peut phosphoryler et inactiver la glycogène synthase. Le résultat final augmente la glycogénolyse et inhibe la glycogénogenèse. Au contraire, l'élévation de la glycémie et l'augmentation consécutive de l'insulinémie inhibent la glycogénolyse. De plus, le glucose inactive la glycogène phosphorylase et inhibe donc la glycogénolyse. Enfin, l'augmentation de la concentration en catécholamines, l'adrénaline et la noradrénaline, stimule aussi la glycogénolyse sur le court terme. Elles agissent en se liant sur les récepteurs α1-adrénergiques, activant ainsi la voie de l'adénylate cyclase et de la PKA, et aussi en augmentant la concentration en calcium.

► La régulation de la production hépatique de glucose

La production hépatique de glucose, qui comprend la néoglucogenèse et la glycogénolyse, doit aussi être considérée comme un ensemble pouvant être régulé par divers facteurs. Parfois, lorsque la production hépatique de glucose est diminuée ou augmentée, il n'est pas possible de distinguer quelle fonction y prend part entre la néoglucogenèse ou la glycogénolyse.

La régulation de la production hépatique de glucose permet de maintenir la glycémie à un taux normal et stable. Cette régulation regroupe l'action de l'insuline, du glucagon, la valeur de la glycémie, l'apport en substrats pour la néoglucogenèse, la quantité et l'activité des enzymes hépatiques, l'influence du SN sympathique et parasympathique ainsi que l'autorégulation de la production hépatique de glucose.

Le foie est capable de stocker ainsi que de libérer du glucose et l'auto-régulation permet de contrôler ces fonctions selon la glycémie. Bien que tous les facteurs contrôlant cette auto-régulation ne soient pas connus, le glucose et la glycémie en font partie.

Lors des repas, l'apport de glucose par l'alimentation incite le foie à refaire ses stocks en glycogène et induit une diminution de la production hépatique de glucose d'environ 60%.

L'insuline a une forte influence sur la production hépatique de glucose en favorisant une diminution de la production hépatique de glucose. De plus, le pic précoce d'insuline permet d'anticiper l'arrivée du glucose alimentaire en réduisant la production hépatique basale de glucose. Cependant, une faible concentration en insuline suffit à maintenir une inhibition sur la production hépatique de glucose. Ce tonus inhibiteur sert à éviter une mobilisation excessive des substrats de la néoglucogenèse. C'est pourquoi la diminution de l'insulinémie est importante pour stimuler la production hépatique de glucose.

L'association de l'augmentation de la glycémie et de l'insulinémie induit une activation de la glycogène synthase et donc une augmentation de la synthèse de glycogène. D'autre part, l'insuline et le glucose inhibent la glycogène phosphorylase et diminuent la glycogénolyse. Par ces deux actions, ils réduisent donc la production hépatique de glucose.

Pour s'opposer aux effets inhibiteurs de l'insuline, des hormones de contre-régulation peuvent intervenir : les glucocorticoïdes, les catécholamines, la GH et le glucagon. Ce dernier notamment a une forte influence sur la production hépatique de glucose. En effet, une élévation très faible de la glucagonémie suffit à modifier de façon significative la production hépatique de glucose en inhibant la synthèse de glycogène, en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

Les niveaux d'énergie régulent aussi ces deux voies. En effet, en cas de diminution de la concentration cellulaire en ATP ou d'augmentation de la concentration en AMPc, l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*) est activée et, via l'inhibition de la pyruvate kinase, de la PFK2

et l'activation de la fructose-2,6-biphosphatase, diminue la production hépatique de glucose. Cette AMPK est une kinase ayant un rôle important dans le métabolisme énergétique en agissant comme un détecteur dont la fonction se modifie selon l'environnement et peut influer notamment sur la lipogénèse, la glycolyse ou encore la synthèse de cholestérol.

Enfin, la glycémie portale a une influence sur la diminution de la production hépatique de glucose. Il s'agit du mécanisme de l'arc réflexe portal : l'afflux de glucose dans la veine porte et sa liaison sur ses récepteurs induit une diminution de l'activité des fibres afférentes hépatiques du nerf vague. Cela conduit à une levée d'inhibition du système sympathique au niveau de l'hypothalamus et donc à un changement de l'activité des fibres efférentes du nerf vague sur le foie et le pancréas. Au final, on obtient une augmentation de la sécrétion de l'insuline, une stimulation de l'utilisation du glucose par le foie et donc une diminution de la production hépatique de glucose.

- ***La glycogénogenèse***

La synthèse de glycogène permet de stocker le glucose dans certains organes comme le foie et les muscles. Cependant, alors que le muscle n'utilise le glycogène que pour son propre usage, le foie peut libérer du glucose à partir du glycogène pour tout l'organisme.

La glycogénogenèse n'est pas seulement un système de stockage, c'est aussi une sécurité contre les effets néfastes de l'hyperglycémie. En effet, en cas d'excès de glucose dans le sang, le foie va pouvoir diminuer la glycémie en augmentant ses stocks en glycogène. Ce sera d'autant plus efficace que la veine porte contient du sang très riche en glucose après un repas. 25 à 40% du glucose ingéré est capté par le foie.

L'absorption du glucose hépatique se fait grâce aux transporteurs GLUT-2 qui sont non insulinodépendants. Ce glucose sera ensuite soit utilisé par la voie de la glycolyse, soit stocké sous forme de glycogène.

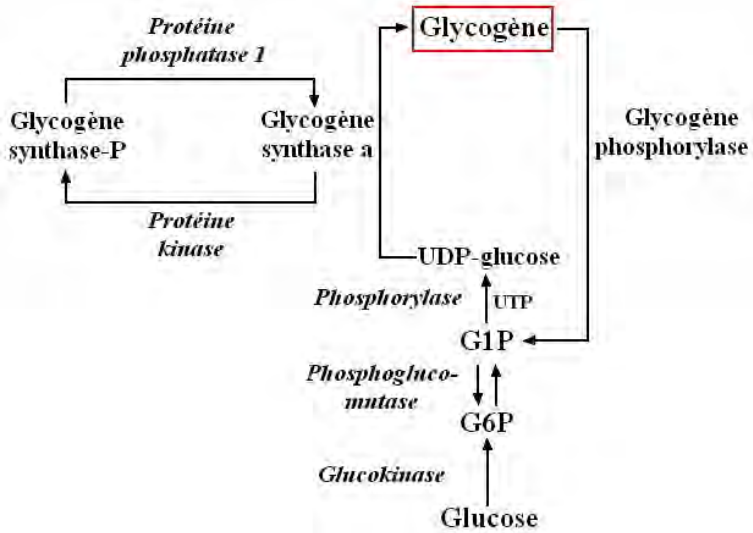



*Figure 14 : La glycogénogenèse hépatique. D'après [36].*

L'initiation de la synthèse de glycogène est particulière. Pour simplifier, elle implique une glycogénine, une protéine acceptrice de glucose, sur laquelle se fixe une chaîne glycosylée. La glycogénine est capable de transférer un glucose sous forme activé (UDP-glucose) sur la chaîne oligosaccharidique [42]. Une fois que le nombre de résidus de glucose accumulés est suffisant, la partie protéique est dissociée par hydrolyse [36].

La glycogénogenèse (Figure 14) débute par la métabolisation du glucose en G6P par la glucokinase, enzyme spécifique du foie qui ne subit pas l'action inhibitrice du G6P [42]. Ce G6P doit ensuite être isomérisé en glucose-1-phosphate grâce à la phosphoglucomutase. Ce G1P interagit avec l'UTP (Uridine triphosphate) et une phosphorylase pour former l'UDP-

glucose. Cette molécule interagit alors avec la chaîne de glycogène pour l'allonger. La glycogène synthase est l'enzyme principale de la synthèse de glycogène [36]. Elle est active lorsqu'elle est déphosphorylée, ce qui peut être réalisé par la phosphatase PP1 [42].

► La régulation de la glycogénogenèse

La glycogène synthase, enzyme essentielle dans la synthèse du glycogène, est régulée par de nombreuses phosphorylations, contrairement à la glycogène phosphorylase qui ne dépend que d'une seule phosphorylation. L'état phosphorylé de la glycogène synthase diminue son activité. De nombreuses enzymes peuvent être responsables de cette phosphorylation : la phosphorylase kinase, la CDPKII (*calmoduline-dependent protein kinase II*), la PKC, la glycogène synthase kinase 4, l'AMPK, la MAPKAP-kinase-2 (*mitogen activated protein kinase-activated protein kinase*) et le GSK-3 (*glycogen-synthase kinase-3*).

Le glucose est l'élément principal de la synthèse du glycogène dans le foie. D'une part, l'apport de glucose apporte du substrat pour synthétiser le glycogène et permet l'activation de la glycogène synthase. D'autre part, l'afflux de glucose inhiberait potentiellement la glycogène phosphorylase et donc la glycogénolyse.

Par ailleurs, la glycémie portale, via le mécanisme de l'arc réflexe portal, permet aussi une stimulation de la glycogénogenèse.

L'insuline augmente le stockage du glucose sous forme de glycogène en favorisant la glycogénogenèse. Cette hormone, via la voie PI3K/Akt, permet la stimulation de la PP1, ce qui permet la déphosphorylation et l'activation de la glycogène synthase. Elle induit aussi la déphosphorylation de nombreuses zones de la glycogène synthase, favorisant son activation. L'insuline inhibe aussi la glycogène phosphorylase, ce qui potentialise encore l'accumulation de glycogène.

Le glucagon, au contraire, inhibe la synthèse de glycogène et favorise la glycogénolyse. Les mécanismes d'action du glucagon nécessitent l'inhibition de la PP1, l'activation de la PKA et la diminution de l'expression des transporteurs GLUT-2 et de la glucokinase.

Les lactates et l'alanine, plutôt que de participer à la néoglucogenèse, peuvent aussi être impliqués dans la synthèse de glycogène, surtout suite à un repas. Il s'agit en fait d'une voie indirecte de la synthèse de glycogène, par la transformation du lactate en G6P.

- ***La glycolyse***

Les hépatocytes, comme toutes les cellules, ont besoin aussi du glucose pour fournir de l'énergie via la glycolyse, et ainsi fonctionner normalement. Cependant, à l'échelle du foie, les hépatocytes au centre des lobules hépatiques seront un peu plus spécialisés dans la glycolyse puisqu'ils sont moins en contact avec le sang riche en glucose.

À la différence des autres cellules, l'enzyme qui métabolise le glucose en G6P est la glucokinase, dont la faible affinité au glucose permet de dégrader le glucose sans l'influence de la glycémie et empêche l'action inhibitrice du G6P sur cette enzyme [42].

La voie de la glycolyse a déjà été traitée au chapitre I.1 [36].

► La régulation de la glycolyse

La voie de la glycolyse étant presque identique à celle de la néoglucogenèse, certains mécanismes régulateurs de la glycolyse seront coordonnés avec ceux de la néoglucogenèse. Ainsi, l'inhibition de la glycolyse induit l'activation de la néoglucogenèse [36].

De la même manière, les trois transformations irréversibles seront des étapes essentielles dans la régulation de la voie glycolytique [42].

Comme les autres fonctions hépatiques, la glycolyse dépend aussi des hormones pancréatiques, de l'apport en glucose et des ressources énergétiques (ATP, AMPc).

L'insuline est responsable d'une hausse de la glycolyse avec en parallèle une diminution de la néoglucogenèse. Pour cela, l'insuline induit une réduction de la concentration en AMPc et la déphosphorylation de la PFK2. Il en résulte une augmentation de l'activité de la PFK1.

À l'opposé, le glucagon inhibe la glycolyse et stimule la néoglucogenèse. Il agit via l'activation de la PKA qui va alors phosphoryler et inhiber la pyruvate kinase. La PKA va aussi phosphoryler la fructose-2,6-biphosphatase qui active la PFK1 et inhibe la fructose-1,6-biphosphatase [42].

Le glucose a aussi une influence sur la glycolyse. En cas d'apport excessif de glucose, celui-ci est transformé en F6P qui est un activateur de la PFK2. Cette enzyme induit, via la production de F-2,6-P2, l'activation de la PFK1, ce qui va activer au final la glycolyse. Le glucose active aussi la glycogène synthase [36].

- ***La cétogenèse***

Le foie est le seul organe capable de réaliser la cétogenèse, c'est à dire la transformation des AG en corps cétoniques. Ces derniers peuvent être utilisés à la place du glucose par les muscles et le cerveau en cas de carence glucidique.

Dans le foie, la cétogenèse est effectuée dans les hépatocytes localisés au centre des lobules hépatiques [42].

La synthèse des corps cétoniques est réalisée uniquement dans les mitochondries. Le substrat de départ est l'acétyl-CoA. Cet acétyl-CoA provient de la β-oxydation des AG. Par la suite, cet acétylCoA peut donner, par l'intermédiaire de la formation d'HMG-CoA, de l'acétoacétate, de l'acétone et du 3-hydroxybutyrate [36].

Ces corps cétoniques sont libérés dans le sang où ils pourront soit être éliminés, soit être utilisés par les organes périphériques. L'utilisation des corps cétoniques nécessite d'abord leur activation puis leur transformation en acétyl-CoA. Cet acétyl-CoA peut ensuite entrer dans le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative pour générer de l'ATP [36].

► La régulation de la cétogenèse

La cétogenèse va dépendre de la quantité d'AG dans les hépatocytes, de glucose dans le sang ainsi que le taux d'hormones pancréatiques.

Le glucagon stimule la cétogenèse dans le foie. En augmentant la concentration cellulaire en AMPc, il induit une diminution de la glycolyse associée à une diminution de l'activité de l'ACC et une baisse de la concentration en malonyl-CoA. La réduction de la quantité de malonyl-CoA conduit à une diminution de la synthèse d'AG, ce qui active la CPT-1 (*Carnitine palmitoyltransferase I*) qui va convertir les AG en corps cétoniques. Sur le long terme, le glucagon et l'AMPc augmentent la transcription du gène de la CPT-1 [42].

L'insuline aura l'effet inverse par rapport au glucagon.

- ***La lipogenèse***

La lipogenèse est la synthèse d'AG à partir du glucose. Cette synthèse *de novo* d'AG se fait majoritairement dans le foie, mais est aussi retrouvée dans les adipocytes.

La voie de la lipogenèse (Figure 15) commence par l'entrée du glucose dans le foie. Celui-ci va subir le processus de glycolyse pour devenir du pyruvate qui sera transformé en acétyl-CoA dans la mitochondrie grâce à la PDH. L'acétyl-CoA va retourner alors dans le cytoplasme où deux molécules seront transformées en malonyl-CoA par l'ACC. L'association d'un malonyl-CoA avec un autre acétyl-CoA permet à l'acide gras synthase (FAS) de former un butyril-CoA. Par la suite, des chaînons de 2 carbones sont ajoutés au fur et à mesure jusqu'à obtenir le palmitate (16 carbones). Au-delà de 16 carbones, l'ajout de chaînons doit se faire dans le RE. Cette voie nécessite du NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide

phosphate) qui provient notamment de la voie des pentoses phosphates.

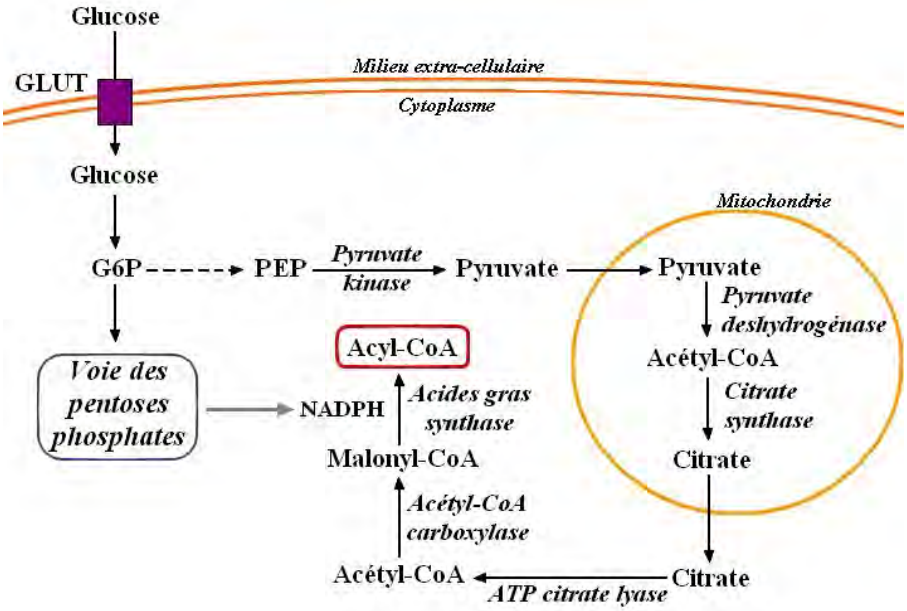



*Figure 15 : La lipogenèse ou la synthèse de novo des AG. D'après [42].*

► La régulation de la lipogenèse

La régulation de la lipogenèse dépend de nombreux facteurs comme l'insuline, le glucagon, le glucose et des effecteurs allostériques.

En augmentant la concentration intracellulaire en AMPc, le glucagon active la PKA qui va phosphoryler la L-pyruvate kinase, l'ACC, inhibant ainsi la lipogenèse hépatique à court terme. Le glucagon, sur le long terme, peut modifier la transcription de gènes d'enzymes impliquées dans la lipogenèse (SREBP-1c, la glucokinase, la LPK (L-pyruvate kinase), l'ACC et la FAS). Les catécholamines, en augmentant l'AMPc intracellulaire, induisent également l'activation de la PKA qui va modifier la phosphorylation de la LPK, de l'ACC et inhiber ainsi la lipogénèse [42]. De plus, elles inhibent la transcription et l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) [12].

L'insuline aura l'effet inverse de celui du glucagon. Par l'activation d'une phosphodiestérase, elle induit l'hydrolyse de l'AMPc et ainsi favorise la lipogenèse. La voie de l'insuline conduit aussi à la déphosphorylation et à l'activation de l'ACC qui stimule aussi la lipogenèse. L'insuline, sur le long terme, peut modifier la transcription de gènes d'enzymes impliquées dans la lipogenèse. L'hormone augmente notamment l'expression des gènes de la glucokinase, la L-PK, la FAS, l'ACC et augmente aussi l'expression du facteur de transcription SREBP-1c, qui induit notamment l'expression du gène de la FAS [42].

Concernant le glucose, l'élévation de la glycémie augmente la sécrétion d'insuline, responsable d'une stimulation de la lipogenèse. D'autre part, l'excès de glucose induit une augmentation de la transcription des enzymes de la lipogenèse comme la FAS, l'ACC ou la G6P déshydrogénase. Un excès de glucose favorise aussi la condensation de l'acétyl-CoA et de l'oxaloacétate. Il en résulte une synthèse de citrate dans la mitochondrie qui sera efflué dans le cytoplasme pour servir dans la synthèse de malonyl-CoA. Cette molécule peut alors servir de substrat dans la synthèse d'AG et donc dans la lipogénèse [42].

Cependant, le malonyl-CoA en excès peut inhiber l'activité de l'ACC. De plus, étant donné que l'ACC est un substrat de l'AMPK, cette dernière enzyme a un rôle majeur dans l'inhibition de l'activité de l'ACC [12].

## *I.6. Le métabolisme énergétique et le tissu adipeux*

Le TA est réparti dans plusieurs endroits de l'organisme et a pour fonction principale de stocker de l'énergie sous forme de lipides, et surtout sous forme de TG.

Il existe deux type de TA : le TA blanc et le TA brun. Tandis que le TA brun a surtout un rôle de régulation thermique chez le nouveau-né, le TA blanc, présent en grande majorité chez l'adulte, est responsable du stockage des lipides.

Mais le TA ne se résume pas à cette seule fonction. En plus du stockage des lipides, le TA protège mécaniquement les organes et les os de son entourage et il peut libérer les lipides stockés pour d'autres organes qui vont les utiliser comme source énergétique [42]. De plus, le TA est un tissu endocrine qui sécrète des substances qui peuvent influencer le métabolisme de certains organes. Il régule notamment l'homéostasie des AG non estérifiés (AGNE) [12].

Étant donné que le TA stocke et libère des lipides selon la prise alimentaire et les dépenses énergétiques, la masse de TA blanc révèle l'équilibre énergétique de l'organisme.

- ***Le transport du glucose***

Le TA possède les transporteurs GLUT-1 (en faible nombre), GLUT-2 et GLUT-4 dédiés au transport du glucose dans les adipocytes [12].

La captation du glucose se fera surtout par le transporteur GLUT-4 et sera donc insulino-dépendante. En réalité, les adipocytes captent très peu de glucose de la circulation et ne l'utilisent que pour un apport d'énergie ou pour la lipogenèse [42]. Le transport du glucose sera aussi dépendant du gradient de concentration entre la cellule et le sang [12].

La translocation du transporteur GLUT-4 vers la membrane plasmique peut passer par deux voies dépendantes de l'insuline, l'une sous le contrôle de la PI3K et l'autre indépendante de cette même kinase. Une autre voie alternative, aussi dépendante de l'insuline et qui implique les cavéoles, est présente dans l'adipocyte. Dans cette voie, l'insuline stimule la phosphorylation de c-Cbl via la protéine CAP (*c-Cbl-associated-protein*). Le complexe CAP-Cbl formé migre, se lie avec la flotilline des cavéoles, et induit l'externalisation de GLUT-4 à la surface de l'adipocyte [42].

Dans l'adipocyte, les t-SNAREs sont la syntaxine 4 et SNAP 23 tandis que le v-SNARE est VAMP2 [12].

Certains facteurs s'opposent aux effets de l'insuline sur le transport du glucose, comme le glucagon, la GH et le cortisol. En se fixant sur des récepteurs β-adrénergiques, l'adrénaline stimule le transport basal du glucose mais inhibe le transport induit par l'insuline.

D'autres facteurs potentialisent au contraire les effets de l'insuline. Ainsi, l'orexine A, l'adiponectine et l'adénosine augmentent le transport du glucose induit par l'insuline [12].

- ***L'oxydation du glucose***

L'oxydation du glucose (Figure 16) dépend de l'insuline.

Cette voie est en fait la transformation du glucose en acétyl-CoA, et elle nécessite plusieurs étapes. Le glucose passe par la voie de la glycolyse (via l'hexokinase) jusqu'à la formation du pyruvate. Ensuite, le pyruvate est transporté dans la mitochondrie où il est transformé en acétyl-CoA grâce à la PDH mitochondriale par décarboxylation oxydative [42]. Ce mécanisme a été précédemment décrit (chapitre I.1).

Dans ce processus, l'étape limitante est la décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl-CoA. Cette transformation relie la glycolyse et le cycle de Krebs.

Quand les apports alimentaires en glucides sont diminués et que ceux en lipides sont augmentés, l'activité de la PDH est inhibée et le pyruvate s'accumule pour stimuler la

néoglucogenèse.

L'activité de la PDH, que ce soit dans le TA ou ailleurs, est contrôlée par plusieurs facteurs : l'acétyl-CoA et le NADH, produits par l'oxydation des AG, inhibent l'activité de l'enzyme par allostérie. L'activité de la PDH, inactive sous forme phosphorylée, sera surtout modifiée par les cycles de phosphorylation/déphosphorylation de l'enzyme. La phosphorylation est réalisée par la PDK et la déphosphorylation par la pyruvate deshydrogénase phosphatase (PDP). Le pyruvate, en inactivant la PDK, peut activer la PDH [42]. L'insuline stimule l'activité de la PDP, ce qui permet l'activation de la PDH [12]. Sur le long terme, l'insuline inhibe l'expression du gène de la PDK tandis que le glucagon et les glucocorticoïdes stimulent l'expression de la PDK [42].

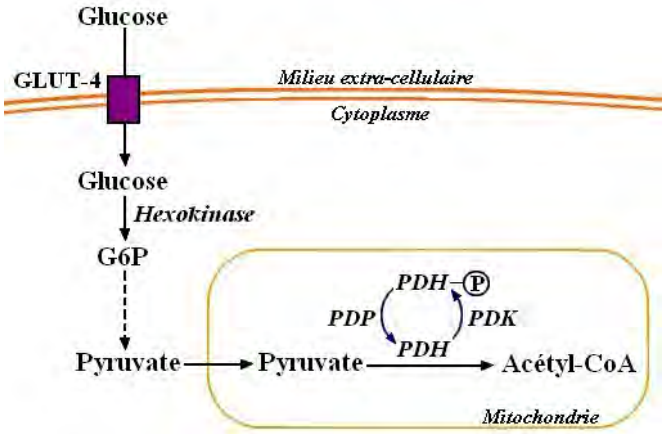



*Figure 16 : L'oxydation du glucose. D'après [42].*

- ***La lipogenèse***

La synthèse et le stockage de lipides sous forme de TG est la fonction principale des adipocytes. Les AG stockés peuvent provenir de trois sources différentes. Les AG proviennent surtout de l'alimentation grâce aux chylomicrons. Ils peuvent aussi être synthétisés par le foie et apportés via les VLDL (*very low density lipoprotein*) ou ils peuvent provenir de la synthèse *de novo* adipocytaire [12].

De même que pour le foie, le TA a une fonction de synthèse *de novo* des AG à partir du glucose. Cette lipogenèse est minoritaire dans les adipocytes mais elle peut avoir lieu si l'apport alimentaire en glucose est excessif [42].

Les étapes de la synthèse *de novo* des AG sont identiques à celles vues dans les hépatocytes. Le glucose est transformé en AG qui seront estérifiés en TG, molécules qui seront ensuite stockées dans la vésicule lipidique [12].

Les TG contenus dans les lipoprotéines sont captés par les récepteurs *fatty acid binding protein* (FABP) et hydrolysés par la LPL, située à la surface des adipocytes, en un AG avec un 2-monoacylglycérol. Ces deux molécules sont ensuite transférées dans l'adipocyte par des transporteurs spécifiques (FATP1, CD36, FABPpm). Dans le cytoplasme, le monoacylglycérol est dégradé en un glycérol et un AG par la monoacylglycérol lipase.

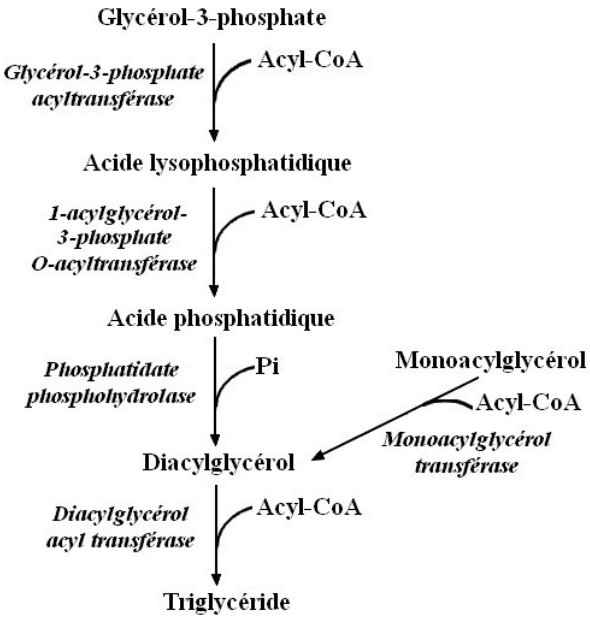



*Figure 17 : La synthèse des TG. D'après [12].*

Pour la synthèse des TG, les AG peuvent être activés sous forme d'acyl-CoA par les acyl-CoA synthases ou par les FATp (*fatty acid transporter protein*) dans une moindre mesure. À partir de là, deux voies existent pour la synthèse des TG. Le monoacylglycérol peut être utilisé comme molécule initiale (surtout dans les entérocytes), mais c'est le glycérol-3-

phosphate qui est le plus souvent impliqué (Figure 17). De façon intéressante, le glycérol-3-phosphate peut notamment provenir de la glycolyse par réduction de la dihydroxyacétone phosphate.

Les AG seront ensuite estérifiés sur le glycérol-3-phosphate pour former des TG, molécules qui seront ensuite stockées dans les vésicules lipidiques.

► La régulation de la lipogenèse adipocytaire :

La lipogenèse des adipocytes dépendra notamment de la taille de la cellule : plus un adipocyte est petit, plus la lipogenèse est élevée. Plus il grossit, plus la lipogenèse sera remplacée par le captage des AG sanguins [12]. Comme vu précédemment (partie I.5), l'insuline, le glucagon, les catécholamines ainsi que la concentration en glucose régulent ausssi bien la lipogenèse hépatocytaire qu'adipocytaire [12, 42].

Ainsi, l'insuline inhibe la lipolyse ainsi que l'efflux des AGNE. Elle augmente aussi les capacités de stockage et la synthèse des TG à partir des AGNE par ré-estérification. L'insuline stabilise également l'ARNm de la LPL et elle augmente la relocalisation des transporteurs des AG vers la membrane plasmique [12]. L'insuline permet ainsi d'augmenter la lipogenèse, tout en inhibant la lipolyse [42].

- ***La lipolyse***

Alors que la lipogenèse peut se réaliser dans différents organes, la lipolyse ne peut se faire que dans les adipocytes. Ainsi, l'adipocyte a une activité lipolytique qui lui permet, à partir des TG stockés dans les vésicules lipidiques, de libérer des AGNE, du DAG, du monoacylglycérol (MAG) et du glycérol dans le sang. Ces AGNE peuvent par la suite être ré-estérifiés en TG [12].

Le stockage des TG et la lipolyse ont lieu dans la gouttelette lipidique des adipocytes. Cette lipolyse implique des périlipines, la triglycéride lipase adipocytaire (ATGL) et la lipase hormono-sensible (LHS) et la monoglycéride lipase (MGL). L'activité de ces lipases se fera en fonction de l'équilibre entre les facteurs lipolytiques et antilipolytiques qui sont plus ou moins spécifiques des lipases en question.

La LHS, grâce à son activité acylglycérol hydrolase, est responsable de l'hydrolyse des TG en DG et surtout des DAG en MAG. Elle est activée par phosphorylation grâce à une PKA ou une protéine kinase G (PKG). Elle a un rôle important dans la lipolyse stimulée par des facteurs. L'ATGL est impliquée dans la lipolyse basale ou stimulée par des facteurs. C'est la lipase majeure des TG en DAG. Enfin la MGL permet surtout l'hydrolyse finale des MAG en glycérol mais elle peut aussi hydrolyser les TG.

Parmi les facteurs influençant la lipolyse et présents dans la gouttelette lipidique, se trouve la FABP4 qui facilite la captation et la lipolyse des AG, notamment en se couplant avec la LHS. Ensuite, la périlipine A, couvrant les gouttelettes lipidiques, interagit avec l'ATGL et stimule la lipolyse. Elle a un rôle dans la lipolyse basale ou stimulée.

► La régulation de la lipolyse :

L'insuline inhibe la lipolyse et la dégradation des TG. Par la voie PI3K/Akt, elle stimule la dégradation de l'AMPc via l'activation de la phosphodiestérase-3B et elle inhibe la LHS [42]. L'insuline empêche donc la sortie des AGNE des adipocytes vers la circulation sanguine. Cette hormone stimule aussi l'activité de la LPL, le captage du glucose et des AGNE par l'adipocyte. Elle induit aussi la phosphorylation des périlipines, ce qui inhibe aussi la lipolyse. L'insuline agit aussi sur le SNA sympathique pour avoir une action antilipolytique supplémentaire.

En plus de l'insuline, les catécholamines (noradrénaline et adrénaline) et les peptides

natriurétiques sont des régulateurs majeurs de la lipolyse. Ainsi, la noradrénaline et les catécholamines ont aussi un effet antilipolytique, par liaison sur les récepteurs $\alpha_2$-adrénergiques couplés à une protéine Gi, mais qui est faible par rapport à l'effet de l'insuline. Leur activité antilipolytique ne sera visible que lorsque l'insulinémie sera basse. En cas de forte concentration en catécholamines, l'activation des récepteurs β-adrénergiques couplés à une protéine Gs aura pour conséquence une stimulation de la lipolyse.

D'autres substrats ont un effet inhibiteur de la lipolyse en se fixant sur un RCPG couplé à une protéine Gi : l'adénosine, les lactates, la prostaglandine PGE2 (prostaglandine E2), les neuropeptides (neuropeptide Y et peptide YY), et d'autres métabolites. Les lactates, notamment, peuvent être issus de la glycolyse induite par l'insuline et diminuer en réponse l'hydrolyse des TG [12]. Enfin, le glucagon, lui, stimule la lipolyse adipocytaire via la PKA, qui phosphoryle et active la LHS [42].

- ***La communication entre le TA et le SNC***

Le TA entretient une relation particulière avec le SN. Les deux organes communiquent ensemble par plusieurs moyens (Figure 18). Le SNC communique vers le TA via le SNA sympathique et parasympathique. En retour, le TA informe le SNC par l'innervation sensorielle afférente ainsi que via les adipokines et AGL libérés dans la circulation sanguine [12].

D'autre part, le SNA sympathique module le développement du TA blanc par l'innervation des adipocytes et le contrôle de l'angiogenèse. Parmi les neurotransmetteurs libérés, les catécholamines régulent l'homéostasie énergétique. La noradrénaline (NA), plus particulièrement, inhibe le développement du TA tandis que le neuropeptide Y (NPY) stimule l'angiogenèse, la prolifération et différenciation des adipocytes. Les neurotransmetteurs du sympathique peuvent aussi contrôler la lipolyse. De plus, la stimulation des récepteurs β-adrénergiques diminue la sécrétion de leptine et d'adiponectine par le TA. En revanche, l'innervation sympathique augmente la libération de cytokines pro-inflammatoires dans le TA.

Les effets de la NA et de l'adrénaline dépendront de la quantité de récepteurs β1, β2 et α2-adrénergiques. En fait, la densité de l'innervation sympathique ainsi que le nombre et l'affinité de ces récepteurs adrénergiques changent selon la localisation des dépôts lipidiques et le genre de l'individu.

Le TA peut aussi être innervé par le SNA parasympathique car les adipocytes peuvent présenter des récepteurs nicotiniques à leur surface. L'innervation parasympathique du TA blanc augmenterait son insulinosensibilité.

En réponse aux signaux du SNA, le TA peut ainsi sécréter des molécules pouvant agir sur le SNC et avoir un rôle dans la régulation de l'équilibre énergétique. La leptine, sécrétée par les adipocytes, a des récepteurs présents dans le SNC. Elle induira ainsi une diminution de la prise alimentaire et une réduction du poids corporel. D'autre part, l'adiponectine peut se fixer sur des récepteurs hypothalamiques pour diminuer aussi la prise alimentaire. La nesfatine, en agissant au niveau hypothalamique et bulbaire, a un effet anorexigène. La visfatine, en revanche, a un effet orexigène. L'IL-6 et le TNFα, sécrétés par les macrophages du TA, sont responsables d'un effet anorexigène.

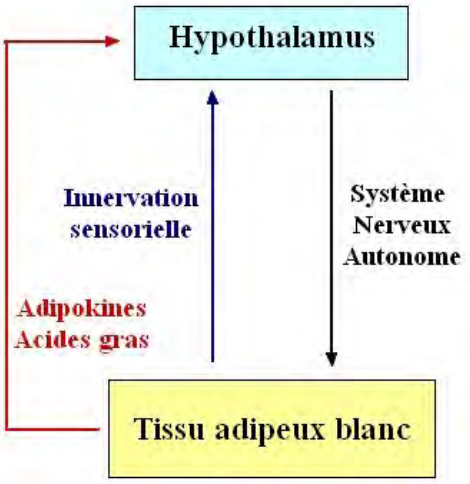



*Figure 18 : La communication entre le SNC et le TA blanc. D'après [12].*

D'autres facteurs influencent aussi le SNC, le premier étant l'insuline qui agit sur l'hypothalamus

pour diminuer la prise alimentaire. De plus, la quantité de glucose et d'AG dans la circulation peut être détectée par des neurones spécialisés pour moduler la réponse nerveuse vers les organes cibles.

Enfin, une innervation afférente, du TA vers le SNC, a été mise en évidence. Cette innervation peut informer le cerveau du niveau des stocks lipidiques et permet aussi d'équilibrer les réserves lipidiques dans tout l'organisme. Cependant, les ligands qui activent l'innervation afférente pour envoyer des informations au SN ne sont pas encore connus [12].

## *I.7. Le métabolisme énergétique et le tissu musculaire*

Lorsque le tissu musculaire est évoqué, on pense immédiatement à sa fonction principale, celle qui permet à l'organisme de se mouvoir. Cependant, le muscle est aussi capable de capter le glucose et de le stocker sous forme de glycogène et de stocker les AG sous forme de TG.

Cette capacité de stockage variée est notamment due au fait que le tissu musculaire peut utiliser des sources énergétiques très variées : le glucose, les AGL et les corps cétoniques [42].

Le tissu musculaire a donc un rôle très important dans le métabolisme énergétique.

### *I.7.1. La captation et l'oxydation du glucose musculaire*

Le glucose est transporté dans les myocytes grâce au transporteur GLUT-1 lorsque le muscle est au repos. À l'état basal, le muscle consomme peu de glucose. Le glucose capté est oxydé pour être ensuite utilisé ou stocké sous forme de glycogène.

La translocation de GLUT-4 vers la membrane plasmique, qui peut se faire sous l'influence de l'insuline ou de l'activité physique, peut faire intervenir la voie classique dépendante de l'insuline, la voie dépendante de la PI3K. Ce transporteur peut ainsi augmenter la quantité de glucose capté par le tissu musculaire. Cependant, pour que l'insuline augmente la captation du glucose à son maximum, il faut des concentrations très fortes (200mUI/l) ce qui montre le rôle très important des variations de l'insulinémie.

Mais le transport du glucose musculaire est particulier car la présence du récepteur à l'insuline n'est pas essentielle. En effet, l'absence de récepteur à l'insuline dans le transport du glucose musculaire peut être compensée par trois voies alternatives : la voie du récepteur à l'IGF-1, la voie de la contraction musculaire et la voie du SNA.

La voie induite par la contraction musculaire favorise le transport du glucose par une activation de l'AMPK. Cette voie, qui peut aussi être initiée par l'AICAR (5'-amino-imidazole-4-carboxamide ribonucléoside, analogue de l'AMP et activateur de l'AMP-kinase), la leptine ou l'adiponectine, ne fait intervenir ni la PI3K, ni les IRS. Enfin, en plus de favoriser le transport du glucose, cette voie augmente aussi l'utilisation du glucose et l'oxydation des AG.

Dans l'organisme, 55% du glucose disponible est oxydé. Dans le tissu musculaire, l'oxydation du glucose est une étape intermédiaire entre la captation et l'utilisation dans le stockage sous forme de glycogène ou dans la glycolyse et le cycle de Krebs.

L'oxydation du glucose passe par la même voie métabolique que dans les adipocytes. Cependant, la captation et l'oxydation du glucose peuvent être bloquées par l'oxydation musculaire des AG par compétition. Cet effet, qui s'appelle le cycle glucose-acide gras de Randle, dépend de la concentration des AG dans le sang.

L'oxydation des AG, qui passe par le système carnitine palmitoyl-transférase-1 (CTP-1) /malonyl-CoA, entraîne la production d'un excès de citrates qui inhibe la PFK1. Il en découle une augmentation de la concentration en G6P qui va inhiber l'hexokinase, ce qui va diminuer la captation du glucose. L'oxydation des AG augmente aussi la production d'acétyl-CoA,

molécule qui stimule l'activité de la PDK et qui inhibe la pyruvate deshydrogénase. Il en résulte une diminution de l'oxydation du glucose [42].

### *I.7.2. L'activité musculaire*

La fonction principale du muscle est celle de pouvoir mouvoir l'organisme grâce à un système d'actions de contraction-relâchement. Cependant, cette activité physique augmente les besoins du tissu musculaire en énergie et en oxygène. Cette énergie est fournie par la conversion de l'ATP en ADP. Pour régénérer les cellules en ATP, différents substrats alimentaires sont utilisés [63].

- ***Les fibres musculaires***

Les myocytes se regroupent sous forme de fibres musculaires. Trois types de fibres existent dans le tissu musculaire squelettique.

○ Les fibres de type I, ou fibres rouges, sont riches en myoglobine, en capillaires et en mitochondries. C'est un milieu propice à l'oxydation des substrats amenés par la circulation sanguine. De plus, le rythme des contractions est lent, ce sont des fibres adaptées pour les exercices modérés et de longue durée. Ce sont les fibres les plus sensibles à l'insuline [42].

○ Les fibres de type IIb, ou fibres blanches, sont pauvres en myoglobine et les cellules ont peu de mitochondries. C'est là que se fait la glycolyse anaérobie. Ce sont donc des fibres qui ciblent les exercices courts et intenses.

○ Les fibres de type IIa présentent elles un rythme de contraction plus lent que les fibres IIb [42].

- ***Les substrats énergétiques***

Plusieurs types de substrats énergétiques peuvent être utilisés : le stock d'ATP, le glucose plasmatique, le glycogène musculaire et hépatique, les AGL et les TG intramusculaires. Le total des réserves de glucides dans le muscle avoisine 1200 à 2400 kcal selon les individus. Selon la durée de l'exercice, l'intensité de l'effort, l'état nutritionnel et l'entraînement physique préalable, différentes substrats sont impliqués dans l'exercice physique [42, 63].

○ Au repos, le muscle oxyde les AGL majoritairement, libérés par la lipolyse des adipocytes. Les sources d'énergie proviennent à 70% des lipides et à 30% des glucides [42].

○ Au début d'un exercice, le stock très faible d'ATP dans les muscles est consommé en quelques secondes [63].

○ Pour maintenir l'exercice sur une courte durée (de quelques minutes), l'ATP est régénéré par la déphosphorylation de la phosphocréatine musculaire [42].

○ Pour un exercice modéré d'une durée de une à deux heures (voire trois si la personne prend un repas riche en glucides au préalable), le glucose est ensuite mobilisé. La source disponible directement est le glycogène musculaire. Lorsque le glycogène musculaire est épuisé, le muscle va puiser sur le glucose plasmatique qui sera renouvelé grâce à la glycogénolyse hépatique puis la néoglucogenèse hépatique pour maintenir une glycémie stable. La consommation du glucose plasmatique atteint un pic entre la première et la deuxième heure d'activité physique [63].

○ Ce glucose sera d'abord dégradé par glycolyse anaérobie. C'est une réaction incomplète à faible rendement énergétique (une molécule de glucose fournit trois molécules d'ATP) mais qui est disponible immédiatement pour les efforts courts et intenses. Le glucose est transformé en acide lactique par la LDH. Avec la prolongation de la durée de l'effort et une meilleure oxygénation des muscles, le glucose sera métabolisé par la voie aérobie où, grâce au cycle de Krebs et à la phosphorylation oxydative, il permet d'obtenir 32 molécules d'ATP [42, 63].

◦ Avec la prolongation de l'effort, l'organisme épuise ses réserves en glycogène. L'exercice augmente le débit sanguin musculaire et donc la disponibilité des substrats plasmatiques. Les derniers substrats à être consommés sont donc les AGL. Le pourcentage d'oxydation des AG dans le cycle de Krebs augmente au fur et à mesure que l'exercice se prolonge jusqu'à être supérieur à l'utilisation des glucides [42, 63].

◦ La fin de l'exercice physique est marquée normalement par une augmentation rapide de l'insulinémie qui inhibe alors la néoglucogenèse [42].

Le substrat utilisé peut aussi varier selon l'intensité de l'effort. Pour un effort de très faible intensité, l'énergie provient des AGL plasmatiques en majorité et du glucose plasmatique en moindre proportion. Lorsque l'exercice est d'intensité modérée, l'énergie fournie provient autant des glucides que des lipides (50/50). Pour les efforts de forte intensité, l'énergie provient aux 2/3 des glucides et pour le 1/3 restant des AGL et TG musculaires. Pour information, les activités de type ludiques récréatives se composent d'une alternance d'efforts d'intensité modérée et d'intensité submaximale. Donc plus l'effort est important, moins les AGL plasmatiques seront utilisés [42].

### *I.7.3. Les fonctions métaboliques musculaires*

La capacité de contraction et de relâchement des fibres musculaires est fortement liée aux fonctions métaboliques des myocytes. En effet, le substrat nécessaire à l'effort physique provient majoritairement des voies métaboliques du tissu musculaire.

- ***La glycolyse musculaire***

La glycolyse permet la production d'ATP, la source d'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Cette voie dépend de la disponibilité en glucose, que ce soit par la glycogénolyse musculaire ou par le glucose plasmatique. La glycogénolyse, liée à la contraction musculaire, produit du G6P qui active la voie de la glycolyse [36].

Le glucose plasmatique entre dans la cellule par diffusion facilitée grâce aux transporteurs GLUT.

La voie de la glycolyse est identique à celle des cellules périphériques, avec l'hexokinase pour transformer le glucose en G6P.

La PFK1, une enzyme clé du contrôle de la glycolyse, est activée par de fortes concentrations en ADP et inhibée par de fortes concentrations en ATP. De base, sans activité physique, l'ATP fourni par la mitochondrie suffit pour maintenir les fonctions cellulaires tout en inhibant la PFK1. Lorsque la contraction musculaire se produit, l'ATP est hydrolysé en ADP. L'augmentation de la concentration en ADP stimule l'activité de la PFK1 qui stimule la glycolyse anaérobie.

Au début de l'activité physique, la glycolyse est anaérobie, avec la production de lactates et un rendement faible. La contraction musculaire favorisant l'apport d'oxygène, la glycolyse aérobie peut être effectuée. L'ATP est produit en grande quantité à partir du pyruvate et la β-oxydation mitochondriale est activée dans le même temps.

Si l'apport d'oxygène vient à manquer, la glycolyse redevient anaérobie avec une forte production de lactates qui augmentent le risque de crampes et l'acidification sanguine.

- ***La glycogénogenèse musculaire***

Le muscle est capable de stocker et d'utiliser du glycogène, mais uniquement pour son usage personnel [36].

La voie de la glycogénogenèse est très similaire à celle de la glycogénogenèse hépatique, à quelques exceptions près. L'étape de l'oxydation du glucose donne l'énergie nécessaire à la

synthèse du glycogène [42].

L'étape limitante de la voie de la glycogénogenèse est celle du transport et de la phosphorylation du glucose. L'hexokinase phosphoryle le glucose en G6P et est inhibée par un excès de G6P, contrairement à la glucokinase hépatique.

À la différence de la glycogénogenèse hépatique, le tissu musculaire possède une isoforme particulière de la glycogène synthase. L'activité de cette enzyme est très peu modifiée par certaines phosphorylations mais elle peut être inhibée par l'adrénaline qui induit sa phosphorylation sur des sites particuliers.

Comme pour le foie, l'initiation de la synthèse du glycogène commence par la glycogénine, plus particulièrement l'isoforme 1 qui est spécifique du muscle.

La contraction musculaire consomme du glycogène, mais elle favorise aussi la glycogénogenèse musculaire. Pour cela, elle augmente la quantité de glycogénine et de glycogène synthase dans le cytoplasme, ces deux molécules devant être associées pour initier la formation de glycogène [42].

- ***La glycogénolyse***

La contraction musculaire induit une forte consommation d'ATP et la libération de calcium dans le cytoplasme. Cette augmentation de la concentration du calcium intracellulaire entraîne l'activation de la glycogénolyse qui produit du G6P [36].

La voie de la glycogénolyse musculaire est similaire à celle présente dans le foie à l'exception du fait que l'étape de la transformation du glucose en G6P ne peut pas être réversée.

- ***La lipogenèse***

Tout comme dans le foie et le TA, le tissu musculaire peut accumuler des TG dans ses cellules en cas d'excès de lipides plasmatiques. Les TG sont stockés dans le muscle sous forme de gouttelettes lipidiques [42].

L'ACC, présente dans les cellules musculaires, permet la formation de malonyl-CoA. Les acyl-CoA formés sont estérifiés en TG et sont ensuite stockés.

### *I.7.4. Les systèmes de régulation*

L'insuline augmente la synthèse et le stockage du glycogène musculaire. En se fixant sur son récepteur, l'insuline stimule la translocation du transporteur GLUT-4 pour augmenter la captation du glucose par le muscle. Cependant, l'insulinémie doit être très élevée (de l'ordre de 200 mUI/L) pour que la captation du glucose musculaire soit maximale. Donc les fortes variations de la glycémie sont très importantes pour le muscle. D'autre part, en augmentant la captation du glucose et en stimulant l'activité de la PDH, l'insuline favorise aussi l'oxydation cellulaire du glucose. Parallèlement, l'insuline augmente le stockage des AG sous forme de TG en stimulant l'activité de l'ACC. Sur le long terme, l'insuline inhibe l'expression du gène de la PDK tandis que le glucagon et les glucocorticoïdes stimulent l'expression des PDK.

Le glucose lui-même régule le métabolisme énergétique du tissu musculaire. Sans qu'il y ait d'action directe sur les enzymes, l'élévation de la glycémie seule augmente le captage et l'oxydation du glucose par les cellules musculaires et favorise la synthèse de glycogène. L'apport d'un excès de glucose favorise la condensation de l'acétyl-CoA et de l'oxalo-acétate. Il en résulte une synthèse de citrate dans la mitochondrie qui sera efflué dans le cytoplasme pour servir dans la synthèse de malonyl-CoA. Cette molécule, via l'inhibition de CTP-1, peut inhiber l'oxydation mitochondriale des AG à longue chaîne.

La leptine et l'adiponectine, sécrétées par les adipocytes, activent l'AMPK qui inhibe

l'ACC. Ces deux adipokines augmentent donc l'oxydation des lipides au détriment du glucose. L'adiponectine, en activant l'AMPK, augmente le transport du glucose et la production de lactates dans le muscle via la glycolyse anaérobie.

Les AG peuvent également intervenir sur l'oxydation du glucose en la bloquant par compétition. De plus, les acyl-CoA à longue chaîne inhibent directement l'hexokinase et réduisent le transport intramusculaire de glucose. Ils activent aussi la PKC pour qu'elle soit responsable d'une phosphorylation inactivatrice de l'IRS-1. L'accumulation de TG diminue la translocation de GLUT-4 et réduit la synthèse de glycogène. En cas d'excès de lipides, le malonyl-CoA est un inhibiteur puissant de la CTP-1 et peut donc inhiber l'oxydation en excès des lipides.

Le SNA contrôle aussi l'utilisation du glucose par les organes périphériques, et notamment par le tissu musculaire. Le SNA est régulé par divers facteurs, et plus particulièrement par la prise alimentaire, l'insuline et le glucose. L'insuline, via le NO (monoxyde d'azote), augmente la libération de NA dans le sang par le SNA sympathique. Le glucose peut agir sur le SNA grâce aux neurones senseurs du glucose situés dans l'hypothalamus, le locus cœruleus, le système limbique et les noyaux du tractus solitaire. Ainsi, le glucose stimule l'activité du SNA sympathique.

Concernant l'état nutritionnel, un effort à jeun conduit à une augmentation de sécrétion des catécholamines ce qui induit un effet hyperglycémiant [42].

## *I.8. Les autres organes impliqués dans le métabolisme énergétique*

D'autres organes participent aussi au métabolisme énergétique mais de manière plus minime. Les organes évoqués ici sont les reins, les intestins et le cerveau.

### *I.8.1 Le cerveau*

Nous avons déjà vu que le SN régule de nombreuses fonctions métaboliques citées ci-dessus. Le SNC et le SNA influencent le métabolisme énergétique dans le but de contrôler la prise alimentaire, la dépense et le stockage énergétique [12].

Le SNA régule les activités métaboliques, les activités de stockage et de sécrétion dans différents tissus (foie, pancréas, glandes surrénales, muscles...) ainsi que le métabolisme et la sécrétion des adipokines dans le TA. Pour cela, sont utilisés les signaux hormonaux, métaboliques et l'innervation sensorielle [12].

De plus, de par sa très forte activité métabolique, le cerveau est le plus gros consommateur d'énergie. Il utilise et oxyde 120g de glucose par jour. Cependant, il ne peut pas utiliser les lipides comme source énergétique à cause de la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière possède des transporteurs du glucose qui sont insulino-dépendants. L'autre source énergétique est le lactate produit par les astrocytes à partir de l'oxydation du glucose pour permettre le recyclage du glutamate. Ce lactate est transformé en pyruvate par les neurones puis est oxydé pour produire de l'énergie [42].

Le SN lui-même est aussi régulé par les sécrétions pancréatiques d'insuline et de glucagon. Des récepteurs du glucagon sont présents au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

Enfin, l'insuline agit à la fois sur l'hypothalamus pour induire une diminution de la prise alimentaire mais aussi au niveau cérébral, comme rétrocontrôle négatif postprandial sur l'alimentation et la prise de poids. Ainsi l'insuline participe au contrôle de l'insulinosécrétion et à la prévention de l'obésité.

### *I.8.2. Les reins*

La fonction la plus connue des reins est la fonction de filtre : ils éliminent les déchets de l'organisme tout en réabsorbant les molécules encore utiles, comme le glucose. Cette filtration sélective nécessite de l'ATP et donc, pour subvenir à ses besoins énergétiques, le rein est un grand consommateur de glucose. Cependant, bien que l'on puisse penser que seul le foie peut produire du glucose, les reins ont aussi cette fonction même si elle est plus réduite.

Ainsi, en dehors des repas, le rein est responsable de la production de 25% du glucose libéré dans le sang par néoglucogenèse. Cette néoglucogenèse peut être stimulée par un jeûne ou par une acidose métabolique pour rétablir l'équilibre acido-basique. La glutamine, utilisée lors de la néoglucogenèse, permet la fabrication d'ammoniac qui neutralise les protons.

Le glucagon a aussi une action indirecte sur le rein. Tout d'abord, il augmente la production hépatique d'AMPc, qui est libéré dans le sang. Le tube contourné proximal (TCP) possède à sa surface des récepteurs de l'AMPc. En s'y fixant, l'AMPc a un effet phosphaturique en diminuant la réabsorption des phosphates et il augmente aussi l'excrétion du sodium dans le TCP.

### *I.8.3. Le système intestinal*

Les intestins ont d'abord une fonction importante dans la digestion des sucres complexes en glucose. Ainsi, 97% du glucose absorbé lors des repas est transféré dans la veine porte [42]. Mais ses fonctions ne s'arrêtent pas là.

Du fait que les cellules intestinales présentent un fort taux de renouvellement, l'intestin consomme beaucoup d'énergie. Cependant, le peu de glucose consommé ne sert qu'à régénérer l'ATP ou est transformé en lactates. Les principales sources d'énergie des cellules intestinales sont la glutamine et les corps cétoniques.

L'épithélium intestinal possède aussi des cellules endocrines qui, à partir du proglucagon, peuvent sécréter du glucagon, de la somatostatine, de la glicentine, de l'oxytomoduline, le GLP-1 et le GLP-2. Les rôles du GLP-1 sont de stimuler la sécrétion d'insuline en réponse au glucose, d'inhiber la sécrétion de glucagon, de diminuer la sensation d'appétit et d'augmenter la sensation de satiété lors des repas. Cependant, le GLP-1 est rapidement dégradé après sa libération par la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4).

Enfin, en cas de jeûne prolongé, l'intestin grêle peut activer sa fonction de néoglucogenèse avec une forte expression de la G6Pase et de la PEP carboxykinase [42].

### *Conclusion du chapitre*

Le métabolisme énergétique est complexe car il dépend de plusieurs organes et de leurs métabolismes respectifs : le foie, le TA, le pancréas, le tissu musculaire et le SN pour ne citer que les plus importants. Non seulement chaque organe a des fonctions particulières, mais ils peuvent interagir entre eux pour modifier les voies métaboliques. On peut donc aisément comprendre que la moindre perturbation peut avoir de grandes conséquences sur le métabolisme énergétique, notamment celui associé au glucose.

## *II) Physiopathologie du diabète de type 2*

Le DT2 est une maladie qui comprend l'association de deux principales composantes : la résistance des tissus à l'action de l'insuline ou IR, généralement acquise par un mode de vie dit moderne, et une anomalie de l'insulinosécrétion, majoritairement acquise par hérédité, qui conduit *in fine* à l'incapacité des cellules β des îlots de Langerhans à compenser l'IR en

augmentant la production d'insuline [63].

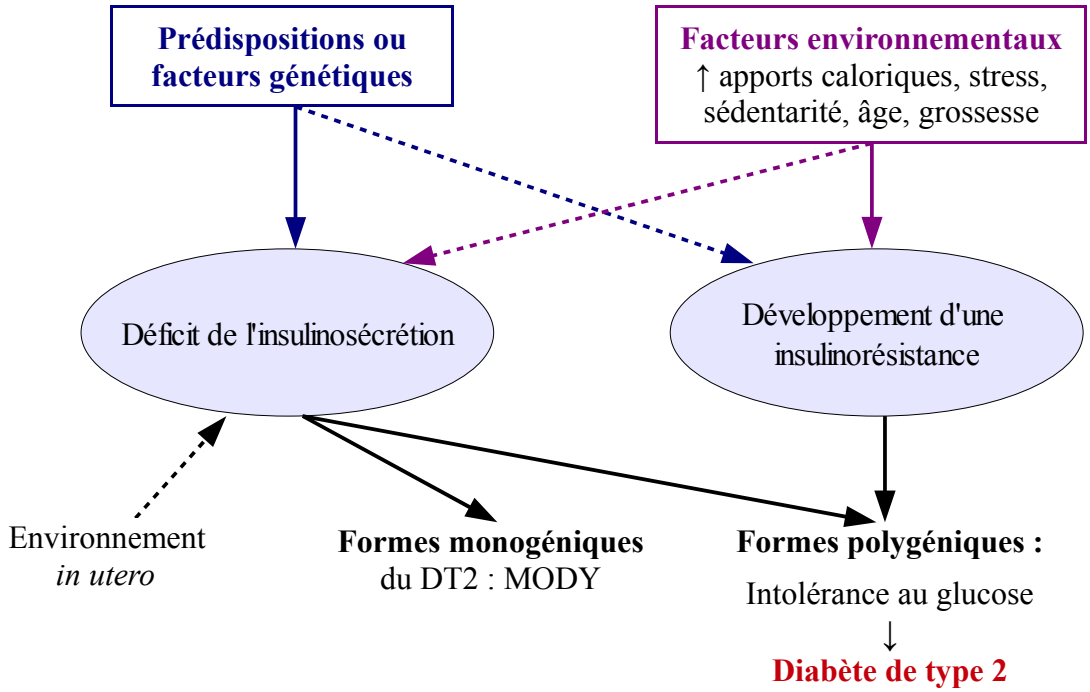



*Figure 19 : Développement et interactions entre le déficit de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance dans l'évolution du DT2. D'après [63].*

L'anomalie de l'insulinosécrétion et l'IR des tissus évoluent parallèlement, de façon plus ou moins indépendante l'une de l'autre et de façon continue durant la vie du patient diabétique. De nombreuses hypothèses sont émises pour déterminer lequel de ces deux éléments est le facteur initiateur du DT2, bien qu'il faille les deux pour que le DT2 se manifeste [42].

L'apparition d'un DT2 dépend cependant du seuil critique de compensation de l'IR par une hyperstimulation des cellules β. Ce seuil sera variable selon les individus, que ce soit au niveau de la capacité maximale des cellules β sous hyperstimulation, la tolérance à cette hyperstimulation sur la durée ou la présence de mutations génétiques au sein des îlots pancréatiques. C'est pourquoi, dans le contexte du vieillissement, du diabète gestationnel ou en cas de corticothérapie chez des sujets prédisposés, l'incapacité des cellules β à compenser l'augmentation des besoins de l'organisme peut entraîner des troubles du métabolisme énergétique [63].

Étudier la physiopathologie du DT2 chez l'homme est difficile car il existe de nombreux obstacles : les tissus sont particulièrement inaccessibles, les durées d'observation doivent être très longues puisque c'est une maladie d'évolution lente et des questions éthiques empêchent un certain nombre de recherches fondamentales. On se rabat donc le plus souvent sur des études sur les rongeurs avec le développement de cartes génétiques pour transposer les gènes atteints chez le rat sur les gènes candidats chez l'homme [42].

## *II.1. Facteurs prédisposant au développement d'un DT2*

### *II.1.1. Anomalies génétiques*

Les anomalies génétiques auraient un rôle important dans le développement du DT2, en association avec les facteurs de risque environnementaux, puisque l'altération de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité peuvent avoir une composante génétique [42]. Ces défauts génétiques sont des facteurs de prédisposition du DT2 [63].

De nombreux arguments, avec des données épidémiologiques, appuient cette affirmation.

○ Par exemple, une population ethnique homogène, où les familles restent entre elles et présentent souvent une consanguinité (exemple des indiens Pima), aura une prévalence du diabète plus grande qu'une population dont les individus proviennent de diverses origines [42].

○ Les antécédents diabétiques familiaux ont une forte influence sur l'apparition du diabète puisque de nombreuses anomalies génétiques peuvent être transmises héréditairement [63].

- Si deux parents sont atteints de diabète, leur enfant a 50% de risque de développer un DT2. Si un parent au premier degré est atteint sur les deux, le risque augmente de 25 à 30% par rapport à la population générale [63]. Le risque relatif de développer un diabète pour une personne apparentée à un patient atteint de DT2 est de 3,5. Ce risque relatif est le rapport de la prévalence des apparentés atteints de diabète (35%) sur la prévalence de la population générale (10%) [42].

- De plus, les jumeaux homozygotes ont 80 à 90% de risque d'avoir tous les deux un DT2 contre 40 à 50% chez les hétérozygotes [63]. Ces chiffres montrent qu'il existe un ou plusieurs facteurs génétiques voire épigénétiques (changement de l'ADN par l'environnement et transmis modifié aux descendants) [42].

○ Les diabètes monogéniques, qui représentent 2 à 5% des DT2, sont la preuve que la génétique peut influencer le développement d'un DT2 : l'anomalie d'un seul gène, à transmission dominante, suffit à développer un diabète précoce [42]. Dans ces formes monogéniques du diabète, comme MODY et MIDD (*maternally inherited diabetes and deafness*, décrits plus loin), c'est le déficit de la sécrétion d'insuline qui est majoritaire [63].

*Tableau 1 : Phénotypes et gènes cibles dans les diabètes monogéniques [42].*

| **Anomalies fonctionnelles des cellules β** | | **Insulino-résistance** | |
|---|---|---|---|
| **Phénotypes** | **Gènes cibles** | **Phénotypes** | **Gènes cibles** |
| MODY | Gène glucokinase, HNF-1α, HNF-4α, HNF-1β, IPF1 | Lipodystrophies | PPARG, LMNA, LMNB2, AKT2, AGPAT2, BSCL2 |
| MIDD | Mutation ADN mitochondrial, NEUROD1 | Lépréchaunisme | Gène du récepteur à l'insuline, GLUT-2, IRS1 |
| DEND syndrome | Gènes KCNJ11, ABCC8 | Hyperpro-insulinémie | Gène de l'insuline |
| Diabète néonatal | Gènes PLAG1 / HYMA1 | Syndrome d'Alstrom | Gène ALMS1 |
| Déficience en élastase | Gènes CEL | Syndrome de Bardet-Biedl | Gène BBS1-12 |

○ Sachant qu'un grand nombre de personnes à travers le monde est touché par le DT2, une des hypothèses sur l'origine génétique est qu'il existe, en dehors des anomalies monogéniques, de multiples facteurs génétiques qui pourraient être transmis. Ces diabètes polygéniques ou multigéniques sont donc aussi transmis par hérédité. Il existe deux théories : l'hérédité polygénique et l'hérédité multigénique [42].

- L'hérédité polygénique implique qu'il existe un grand nombre de variants géniques fréquents dans la population qui, seuls, ont très peu d'influence métabolique mais dont les multiples combinaisons, associées aux facteurs environnementaux, aboutissent au risque de développer un DT2.

- L'hérédité multigénique suppose l'existence d'un nombre limité de variants de gènes différents mais qui ont des effets métaboliques plus importants. L'expression de ces gènes altérés sera dépendante des facteurs environnementaux.

La recherche des variants géniques à l'origine du diabète se fait par l'analyse du génome des membres des familles atteintes de diabète. Par cette méthode, des variants communs entre différents patients sont recherchés. L'autre méthode est d'étudier les effets de mutations de gènes essentiels dans le métabolisme énergétique.

Les études sur les souris sont les meilleurs outils actuels pour étudier les mécanismes des maladies mono- et polygéniques et leurs interactions avec l'environnement. Ils nous permettent d'analyser les anomalies à l'origine de l'IR, du défaut de l'insulinosécrétion et le rôle des différents tissus dans la genèse du diabète.

### *II.1.2. Antécédents diabétiques personnels*

Des antécédents personnels de l'apparition d'une hyperglycémie, même transitoire, sont des facteurs de risque de développer un diabète sur le long terme. On retrouve dans ce cas l'hyperglycémie modérée ou l'intolérance au glucose ponctuelle, l'hyperglycémie à l'occasion d'un stress, d'une corticothérapie ou l'apparition d'un diabète gestationnel.

### *II.1.3. Le syndrome métabolique*

Le syndrome métabolique est une association de troubles métaboliques, ou critères, responsables de complications comme l'IR, le DT2 ou l'athérosclérose. Selon les organismes et les études, les critères constituant le syndrome métabolique diffèrent.

Le syndrome métabolique est considéré comme présent chez un sujet quand trois de ces critères sont trouvés chez le patient. Le syndrome métabolique est présent préférentiellement chez les hommes par rapport aux femmes [42].

Voici ci-dessous les principaux critères de ce syndrome métabolique [42, 63, 64a].

◦ L'hyperglycémie à jeun est un des facteurs du syndrome métabolique et un facteur de risque de développer un DT2. Il suffit que cette hyperglycémie soit supérieure à 1,10 g/L.

◦ Les dyslipidémies concernant les TG ou le HDL-cholestérol (HDL, lipoprotéine de haute densité) font aussi partie de ces critères. L'élévation des TG plasmatiques au-delà d'1,7 mmol/L est un facteur du syndrome métabolique et il en est de même pour le taux de HDL-cholestérol s'il est inférieur à 0,4g/L (1,04 mmol/L) pour l'homme ou à 0,45g/L (1,16 mmol/L) pour la femme.

◦ L'HTA : une tension supérieure à 140/90 est aussi un des facteurs de risque du syndrome métabolique.

◦ L'IMC (indice de masse corporelle) $\geq$ 30 ou une obésité abdominale : l'obésité abdominale est une accumulation de lipides au niveau de l'abdomen, les bras, des épaules et de la nuque. Cette obésité est mesurée par le tour de taille avec, comme valeur seuil, 102 cm pour l'homme et 88 cm pour la femme. On l'appelle aussi l'obésité viscérale car la graisse s'accumule autour des organes présents dans l'abdomen.

L'augmentation du tour de taille, causée par l'augmentation du volume du tissu adipeux viscéral (TAv), précède l'apparition d'anomalies métaboliques comme l'IR, l'intolérance au glucose et les dyslipidémies, avec une évolution possible vers le DT2 et les pathologies cardio-vasculaires.

◦ L'hyper-insulinisme ou l'IR est un critère diagnostique essentiel du syndrome métabolique, qui doit être associé à deux autres critères parmi ceux évoqués. Cependant, cette évaluation est rarement faite en clinique et est donc difficile à mettre en évidence.

### *II.1.4. La sédentarité*

La sédentarité est à elle seule un facteur de risque élevé de développer un DT2 et ce, pour plusieurs raisons. Le fait d'être sédentaire implique que l'individu fera peu ou pas d'activité physique quotidiennement.

La diminution de l'activité a pour conséquence une diminution de la consommation énergétique de l'organisme par rapport aux apports alimentaires, une modification du type de fibres musculaires ainsi que d'autres modifications métaboliques qui seront décrites au chapitre IV.1.3.

### *II.1.5. L'alimentation*

Une alimentation riche en lipides et en glucides, dite occidentale, est un facteur de risque environnemental qui permet de favoriser le développement du DT2. L'apport excessif de glucides et de lipides incite le corps à stocker l'énergie dans les adipocytes, favorise l'obésité et l'hyperglycémie chronique. L'influence de l'alimentation sur le métabolisme énergétique sera développée avec plus de précisions dans le chapitre IV.1.1.

### *II.1.6. Autres facteurs*

- ***L'âge***

L'âge est un facteur de risque de développer un diabète car avec l'âge, diverses fonctions métaboliques se modifient. Par exemple, avec l'âge :

◦ La prévalence du DT2 augmente de 5,7% par an à partir de 75 ans (en France) [63],

◦ Le tissu adipeux sous-cutané (TAsc) se sature plus rapidement et, en compensation, le TAv se développe et augmente de volume [42],

◦ Le risque de développer un syndrome métabolique augmente,

◦ L'expression d'enzymes ou de protéines participant au métabolisme énergétique peut être altérée [42],

◦ La flore intestinale est modifiée selon le vécu de la personne et peut influencer le risque de développer un DT2 [7].

- ***Le genre***

Tout d'abord, les hommes sont plus touchés par le DT2 que les femmes [63]. Il y a plusieurs raisons à cela, dont quelques-unes sont listées ci-dessous :

◦ Les hommes adultes accumulent les graisses surtout dans le TA abdominal et viscéral, facteurs de risque de syndrome métabolique et de diabète, tandis que chez la femme, c'est préférentiellement dans la région glutéale (zone du postérieur) et fémorale, moins sensibles à la lipolyse [12].

◦ De plus, la différenciation des préadipocytes sous-cutanés est plus élevée chez la femme que chez l'homme et, à l'inverse, l'activité de la LPL du TAv est moindre chez la femme par rapport à l'homme. Donc la répartition et l'activité de la masse adipeuse chez la femme est protectrice contre l'IR et le diabète.

◦ Par ailleurs, l'œstradiol, en plus grande quantité chez la femme, augmente la prolifération des précurseurs adipocytaires sous-cutanés et omentaux (dans l'omentum, tissu autour de l'estomac et des intestins) [12]. Ce stockage sous-cutané des lipides permet de réduire une éventuelle lipotoxicité.

• ***Les situations de stress***

Tout au long de la vie, de nombreuses situations de stress peuvent survenir : le sevrage prématuré, les traumatismes psychologiques ou physiques violents anciens ou récents, les infections, les intoxications, les efforts physiques et la préparation à l'effort, l'anoxie (manque bref d'oxygène comme dans l'apnée du sommeil ou la plongée en apnée), les angoisses, la dépression, un choc psychologique, le manque de sommeil, le stress inconscient (cauchemars récurrents avec plusieurs réveils nocturnes par nuit, une tachycardie, un épuisement et de la peur), les maladies chroniques ainsi que de nombreuses autres causes. Ainsi, tout changement de rythme de vie est aussi une source de stress, comme les décalages horaires, le travail de nuit et les insomnies. Un sommeil de moins de sept heures favorise le diabète et l'obésité. Enfin, un état chronique d'anxiété ou de dépression peut également être un facteur de prédisposition à des maladies métaboliques comme le diabète [24].

Le stress entraîne une réaction défensive de protection du cerveau par la libération d'hormones de stress (adrénaline, cortisol) qui vont favoriser la libération massive et prolongée de glucose dans le sang et induire une IR volontaire des organes périphériques pour prioriser le cerveau. L'hyperglycémie chronique qui en résulte est un facteur de risque de DT2.

Les changements de rythme, en plus de favoriser la libération d'hormones de stress, désorganisent le rythme circadien du métabolisme énergétique, ce qui est aussi un facteur de risque d'apparition du diabète [24]. L'obésité, en augmentant le risque de troubles du sommeil et d'apnée du sommeil, peut être un facteur aggravant. Enfin, les changements majeurs de mode de vie, par exemple l'exode rural ou les migrations pour raisons géopolitiques, sont responsables d'un stress important et donnent des éléments pour expliquer le fait que les populations migrantes dans les pays industrialisés sont particulièrement touchées par le diabète [42].

• ***Les polluants chimiques***

Les polluants chimiques sont ubiquitaires dans notre environnement. De plus en plus de propriétés néfastes leurs sont attribuées, dont des troubles métaboliques comme le DT2.

De plus amples informations sont présentées dans la partie IV.1.4.

► Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens (PE), présents de plus en plus dans notre environnement et dans notre alimentation, sont responsables principalement de déséquilibres hormonaux. Mais tous leurs mécanismes d'action ne sont pas encore connus et très peu de molécules sont identifiées comme PE. On citera le bisphénol A (BPA), les phtalates, certains organophosphorés (OP) et l'atrazine [22].

Ces troubles hormonaux peuvent être une des causes de l'apparition d'un DT2, notamment en activant des voies de signalisation pour la transcription de gènes ou en favorisant des dysfonctions cellulaires. Ils peuvent par exemple stimuler la production endogène de glucose par le foie et induire donc une hyperglycémie [22, 24].

► Les polluants organiques persistants ou xénobiotiques

Les polluants organiques persistants (POP) sont des substances très stables caractérisées par une longue persistance dans l'environnement, une capacité à s'accumuler dans les tissus et une aptitude à se déplacer à travers la planète grâce aux mouvements atmosphériques [12, 22].

Parmi ces POP, nous pouvons lister les organochlorés, les polychlorobiphényles (PCB) et les polybromés [22].

Les polluants sont captés et accumulés dans les adipocytes du TA afin de protéger

l'organisme. Cependant, cette accumulation peut avoir des effets néfastes à la fois pour l'organisme et pour le TA lui-même [12, 22].

D'abord, bien que le TA stocke les polluants en cas d'exposition aiguë, par la suite, il va les libérer dans le sang de façon chronique et à bas bruit (cette libération peut être augmentée en cas de perte de poids importante). Les polluants libérés vont alors se répartir dans des organes plus sensibles, et préférentiellement riches en lipides, comme le cerveau. L'accumulation des xénobiotiques dans le sang est notamment liée à l'état pré-diabétique ou diabétique de l'individu. En effet, l'accumulation des xénobiotiques dans le TA présente des effets métaboliques néfastes : les xénobiotiques ont une action anti-insulinique, un effet pro-inflammatoire et un effet inhibiteur de la différenciation cellulaire des adipocytes [12].

► Les autres polluants

Parmi les polluants de notre quotidien qui peuvent influer sur le métabolisme énergétique, nous trouvons entre autres les métaux, les polluants atmosphériques et le tabagisme [22].

Nous allons maintenant détailler les deux principaux troubles du DT2, leurs causes et leurs conséquences : l'anomalie de l'insulinosécrétion et la résistance à l'insuline périphérique.

## *II.2. Anomalies de l'insulinosécrétion*

Tout d'abord, tous les DT2 ont en commun un déficit de l'insulinosécrétion des cellules β du pancréas, qu'il soit d'origine génétique ou acquise [63]. Ce déficit d'insulinosécrétion a donc un rôle essentiel dans la physiopathologie du DT2. Il peut être causé soit par une dysfonction des cellules β, soit par une réduction du nombre de cellules β (dont la masse diminue d'environ 40 à 60% dans le DT2), soit le plus souvent par les deux à la fois [42].

Concrètement, ce défaut fonctionnel, dont l'origine n'est pas encore connue précisément, se manifeste, en cas d'hyperglycémie, par un retard de la réponse insulino-sécrétoire et une baisse de l'insulinémie pour compenser l'hyperglycémie suite à une IR périphérique [38, 42].

Les défauts de l'insulinosécrétion apparaissent très tôt dans l'histoire du diabète, dès l'hyperglycémie modérée à jeun ou l'intolérance au glucose [63]. Une hyperglycémie à jeun prouve l'existence d'un défaut de la fonction des cellules β car la sécrétion d'insuline ne permet pas de contrôler la glycémie et la production hépatique de glucose [42].

### *II.2.1. Les différents types de déficits de la sécrétion d'insuline*

#### *II.2.1.a. Anomalies fonctionnelles*

Les anomalies fonctionnelles des cellules β induisent une perte progressive de la reconnaissance du glucose et donc un défaut de l'insulinosécrétion adaptée à la glycémie [42].

- ***Altération de la pulsatilité de la sécrétion d'insuline***

Physiologiquement, l'insuline est sécrétée de façon pulsatile : les pics d'insuline sont sécrétés toutes les 10 à 15 minutes, parallèlement à des oscillations amples toutes les 60 à 120 minutes. Cette pulsatilité est en relation avec les oscillations de la glycémie [63].

Une diminution voire une disparition de l'amplitude des pics d'insuline peut être observée dès les premiers stades de la maladie chez les diabétiques de type 2 [63], voire même chez les apparentés normoglycémiques présentant cependant une intolérance au glucose [38].

La perte de cette pulsatilité entraîne une perte d'efficacité à contrôler la glycémie mais elle cause aussi une surcharge calcique chronique dans les cellules β, responsable de l'apoptose de ces cellules [63].

- ***Perte du pic précoce d'insulinosécrétion***

Le pic précoce de l'insulinosécrétion, bien que libérant un volume total d'insuline plus faible par rapport à la deuxième phase de l'insulinosécrétion, a un rôle important dans le contrôle de la glycémie : il apparaît en postprandial afin d'avertir le foie pour le préparer à l'hyperglycémie et il lui permet d'augmenter sa clairance du glucose.

Chez les diabétiques de type 2 ainsi que les parents au premier degré, même s'ils sont normoglycémiques, on observe une disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion après l'administration de glucose à jeun. Cette absence du pic précoce, observée dès le stade de l'intolérance au glucose, est visible lorsque la glycémie dépasse le seuil de 1,15 g/L [63].

Cette perte du pic précoce entraîne de nombreux effets [38] :

- une diminution de l'inhibition de la production hépatique de glucose après un repas. Donc, par le cumul de l'apport de glucose par l'alimentation et la production hépatique, la glycémie augmente.
- la détérioration progressive de l'action de l'insuline,
- une prise de poids progressive,
- une incapacité de compenser l'hyperglycémie en cas d'IR, ce qui peut induire un DT2.

- ***Anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion***

En opposition à la théorie d'un hyperinsulinisme dans le DT2, un déficit de l'insulinosécrétion a donc été mis en évidence chez les diabétiques, même à l'état basal [63].

Cependant, que ce soit à l'état basal ou en postprandial, le DT2 présente une augmentation anormale du rapport pro-insuline/insuline [42]. Ainsi, une hypersécrétion anormale de pro-insuline et de peptides immatures caractéristique du DT2 a été mise en évidence. Ces peptides immatures, qui ne représentent normalement que 5% des peptides sécrétés par les cellules β, sont libérés à 40% chez les diabétiques. Cette anomalie qualitative peut être retrouvée très tôt dans la genèse du diabète, car elle a été observée dans l'intolérance au glucose et dans le diabète gestationnel [42, 63].

Comme la quantité de ces peptides immatures est proportionnelle au degré d'hyperglycémie [42, 63], le mécanisme en cause serait que l'hyperglycémie chronique entraîne une souffrance et une défaillance fonctionnelle des cellules β qui conduisent à un trouble de la maturation de l'insuline et qui augmentent la sécrétion de pro-insuline [38]. Comme toute l'insuline ne peut pas être maturée, l'insulinosécrétion est logiquement diminuée.

La pro-insuline, si elle ne semble pas avoir d'effets sur l'insulinosécrétion ou sur d'autres fonctions de la cellule β, serait plutôt un marqueur de la souffrance de ces cellules [38].

#### *II.2.1.b. Diminution de la masse cellulaire β*

Une perte de la masse de cellules β est observée chez le diabétique de type 2. Le pancréas d'une personne diabétique ou intolérant au glucose présente une diminution de la masse relative des cellules β de 41 à 63% selon le poids du patient. Une réduction de la réplication des cellules β est aussi observée dans le DT2 [63]. Il s'avère que, dès le diagnostic, il y a déjà une perte de 50% de la fonction pancréatique, surtout à cause d'une perte de cellules β [42].

Cette diminution de la masse cellulaire est principalement expliquée par l'augmentation de l'apoptose des cellules β, trois fois plus élevée par rapport à un sujet sain [63]. L'apoptose de ces cellules peut être provoquée par diverses causes : par la malnutrition fœtale ou l'exposition au diabète maternel, par la glucotoxicité, par la lipotoxicité ou encore par la surexpression de gènes pro-apoptotiques [38]. Le mécanisme de ces processus apoptotiques passe par

l'activation de NF-κB (*nuclear factor-kappa B*), la surproduction de monoxyde d'azote (NO) et l'augmentation de la production de céramides [42].

Un des autres mécanismes de cette apoptose serait liée au métabolisme de l'amyline, une protéine co-sécrétée avec l'insuline et connue pour former des dépôts amyloïdes dans le pancréas [42]. Ces dépôts amyloïdes, ou IAPP (*Islet Amyloid Polypeptid*), seraient en partie responsables de la réduction de la masse cellulaire β. Selon les sources, la proportion de la population diabétique qui présente des dépôts amyloïdes varie de 10% [63] jusqu'à 90% [42] des patients diabétiques et intolérants au glucose.

Produits en excès, ces polypeptides, difficilement détectables, s'assemblent en fibrilles qui induisent l'expression de gènes pro-apoptotiques P53 et P21, stimulent le stress oxydatif de la cellule et augmentent la concentration en calcium intracellulaire. Ils favorisent ainsi l'apoptose de la cellule. Un retentissement de ces IAPP sur l'insulinosécrétion est donc logique. Plus la défaillance sécrétoire est élevée, plus le dépôt amyloïde est important [42]. Mais à part cette action indirecte, il semblerait que les dépôts amyloïdes n'ont pas d'action directe sur l'insulinosécrétion [38].

Selon l'importante de la perte en cellules β et la régénération cellulaire, la réaction métabolique sera différente. Une diminution modérée induit un défaut d'insulinosécrétion qui entraîne en réaction une hypersensibilité à l'insuline des organes cibles. Par contre, si la réduction cellulaire est plus importante, l'utilisation périphérique du glucose est très réduite et la production endogène de glucose est bloquée : le foie et les tissus périphériques présentent alors une IR et une intolérance au glucose [42].

### *II.2.2. Mécanismes du déficit de la sécrétion d'insuline*

Toutes les anomalies fonctionnelles responsables d'un défaut de l'insulinosécrétion ont deux origines potentielles, génétique ou acquise. Cependant, l'insulinosécrétion est aussi liée à de nombreux métabolismes qui peuvent présenter des anomalies.

Il est important de savoir quels mécanismes sont à l'origine du défaut de l'insulinosécrétion pour pouvoir agir en conséquence sur le patient et sur ses proches dans le cadre préventif.

#### *II.2.2.a. Influence génétique des anomalies de l'insulinosécrétion*

Les anomalies génétiques contribuent à l'insulinosécrétion mais les mécanismes prouvant l'influence de la génétique sur l'induction du DT2 sont difficiles à explorer : le diabète est une maladie multifactorielle avec une grande variabilité selon les populations. Donc, à l'heure actuelle, on ne peut ni inclure, ni exclure avec certitude une cause génétique.

Les gènes étudiés sont :

- ○ les gènes anormaux présents chez les personnes diabétiques,
- ○ les gènes candidats présents dans les voies métaboliques touchées par le diabète,
- ○ les gènes exprimés dans les tissus et dont l'expression va changer selon différents facteurs (insuline, hyperglycémie, AGL) et selon l'état physiopathologique (sain, hyperglycémie à jeun, intolérance au glucose ou diabète).

► Les gènes candidats potentiels influençant l'insulino-sécrétion :

Les principaux gènes sont GLUT-2, Glucokinase, PDX1 (ou IPF-1, *insulin promoter factor 1*), KCNJ11/ABCC8 (canaux potassiques ATP dépendants), insuline, récepteur du glucagon, HFN1A et B, HNF4A, TCF7L2, CDKAL1, KCNJ11, HHEX [42].

Selon des études de cohorte sur les anomalies génétiques des familles de diabétiques, les variants géniques de TCF7L2, KCNJ11, CDKAL1 et HHEX sont liés au développement d'un

DT2, en particulier le variant TCF7L2 qui est présent dans 20% des DT2 et est associé à une détérioration sévère de l'insulinosécrétion [63].

► Exemples de gènes impliqués dans l'insulinosécrétion et le développement pancréatique :

○ Le diabète MODY de type 1 : mutation du facteur de transcription **HNF-4α** [38].

○ Le diabète MODY de type 2 : invalidation hétérozygote de la **glucokinase**, diabète modéré chez des patients de moins de 30 ans avec un déficit de l'insulinosécrétion [42].

○ Le diabète MODY de type 3 : déficit du facteur de transcription **HNF-1α** [38], diabète avec un déficit insulino-sécrétoire pur, sans anomalie de la masse cellulaire β [42].

○ Le diabète MODY de type 4 : mutation du facteur de transcription **IPF-1**, diabète avec un déficit de l'insulinosécrétion avec une diminution du nombre de cellules β [42]. Certaines mutations du facteur de transcription IPF-1 peuvent aussi donner un DT2 typique si une IR acquise par l'environnement se rajoute [38].

○ Le diabète MODY de type 5 : mutation du facteur de transcription **HNF-1β** [38].

○ Le diabète MIDD : mutation de l'**ADN mitochondrial**, diabète évolutif avec d'abord des anomalies de l'insulinosécrétion en réponse au glucose puis la masse de cellules β se réduit et aggrave le déficit insulino-sécrétoire [42].

○ L'invalidation du **récepteur à l'insuline** dans les cellules β animales entraîne une intolérance au glucose progressive par la perte sélective de la phase précoce de l'insulinosécrétion en réponse au glucose [42].

○ L'hyperactivité de la **glucose-6-phosphatase** des cellules β pourrait conduire à une diminution de la sécrétion d'insuline par une dépense inutile de l'ATP dans la transformation constante du G6P en glucose et inversement [60].

### *II.2.2.b. Influence environnementale des anomalies de l'insulinosécrétion*

Certains facteurs non génétiques, comme les facteurs environnementaux, peuvent avoir un lien avec un déficit de l'insulinosécrétion à l'origine du DT2. Ces facteurs peuvent aussi amplifier les effets des anomalies génétiques à l'origine d'un défaut de l'insulinosécrétion [42].

- ***Dans la vie fœtale***

Lors de la grossesse, l'enfant à naître se développe. C'est là qu'il est le plus fragile et le plus sensible à toute perturbation de son environnement. Que ce soit par exemple un déficit en nutriments ou une exposition à diabète gestationnel, son métabolisme sera fortement affecté par ces changements et les retentissements se verront généralement à l'âge adulte.

Une hypothèse est que les nouveau-nés avec un faible poids de naissance ont plus de risque de développer un DT2 [63].

L'un des mécanismes pour expliquer cette hypothèse est qu'un déficit en nutriments et en AA lors de la vie fœtale et aux premières années de la vie pourrait conduire à un retard de croissance de la masse insulaire. Ce retard de croissance peut entraîner, à l'âge adulte, une réduction de la quantité de cellules β dans le pancréas, une altération des fonctions de ces cellules β (notamment un déficit de l'insulinosécrétion et un défaut de la compensation de l'hyperglycémie induite par une IR) ou les deux problèmes à la fois. Cependant, rien n'a encore été totalement prouvé [63].

Un autre mécanisme serait qu'un nouveau-né avec un faible poids de naissance développerait un métabolisme d'épargne qui serait plus favorable, dans un mode de vie à risque, à la constitution de troubles métaboliques à l'âge adulte comme l'intolérance au glucose ou le DT2 [42].

Une autre hypothèse concerne l'exposition du fœtus au diabète gestationnel qui augmenterait le risque qu'il développe, une fois adulte, un déficit de la phase précoce de l'insulinosécrétion ou encore un DT2 [38].

- ***Glucotoxicité***

Dans le cadre de la glucotoxicité, il ne faut pas confondre l'hyperglycémie aiguë et brève, stimulante de l'insulinosécrétion, et l'hyperglycémie chronique qui peut avoir un effet délétère sur l'insulinosécrétion induite par le glucose [42].

L'hyperglycémie chronique est déjà un signal d'une défaillance de l'organisme puisqu'elle indique que les cellules β sont incapables de compenser l'IR par une augmentation de l'insulinosécrétion [38]. De plus, les cellules β exposées à cette hyperglycémie chronique subissent une glucotoxicité car cette exposition chronique hyper-stimule les cellules β en permanence et perturbe au final des fonctions clés des cellules β [42].

► Le pic précoce de l'insulinosécrétion :

L'hyperglycémie chronique induit une dysfonction des cellules β et les désensibilise au glucose : elle induit une diminution du pic précoce de l'insulinosécrétion [38, 42].

► Le signal insulinique et la sécrétion de l'insuline :

○ L'augmentation de la glycémie diminue le nombre et l'affinité des récepteurs GLUT-2 du pancréas : la réponse insulinique au glucose se dégrade [42].

○ L'augmentation de la glycémie interférerait avec les phosphorylases β cellulaires. L'exocytose de l'insuline serait alors perturbée et diminuerait le signal insulinique.

○ L'hyperglycémie diminue la glycolyse des cellules β et entraîne une inhibition du signal d'induction de la sécrétion d'insuline [42].

○ L'hyperglycémie chronique induit une accumulation de dépôts de glycogène dans les cellules β qui peut altérer la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. En utilisant les stocks de glycogène, la cellule β peut stimuler la sécrétion d'insuline indépendamment de la glycémie sanguine. En outre, plus le stock en glycogène est important, plus le glucose exogène inhibe la sécrétion d'insuline [60].

○ L'hyperglycémie peut entraîner des anomalies de la transcription du gène de l'insuline qui induisent une diminution de l'insulinosécrétion [38, 63].

► La mort cellulaire :

○ L'hyperglycémie favorise l'expression de gènes pro-apoptotiques qui vont orienter la cellule β vers l'apoptose [42].

○ L'hyperglycémie incite les mitochondries des cellules β à produire en excès des radicaux libres, dont les ions superoxydes, qui agressent la cellule et entraînent l'apoptose [42]. Ces ions superoxydes induisent aussi l'activation et l'hyperexpression de l'UCP2 (*mitochondrial uncoupling protein 2*) au niveau de la mitochondrie des cellules β [63]. Cette protéine entraîne une diminution de l'insulinosécrétion en réaction au glucose [42, 63].

○ L'hyperglycémie entraîne une sur-stimulation des cellules β qui s'hypertrophient pour compenser l'hyperglycémie en augmentant leur production d'insuline. Au bout d'un certain temps, ces cellules s'épuisent et meurent par nécrose [24].

○ L'hyperglycémie favorise la glycosylation des peptides amyloïdes qui précipitent plus facilement et qui entraînent donc une augmentation de l'apoptose des cellules [42]. Cependant, il faut noter que la glycation des protéines intracellulaires n'aurait pas de rôle dans la glucotoxicité des cellules β [60].

• ***Lipotoxicité***

La lipotoxicité est l'accumulation de lipides, notamment les AGL et les TG, dans la cellule β et qui est responsable de la diminution de différentes fonctions qui induisent une réduction de l'insulinosécrétion voire une insulinopénie [38] :

○ Une exposition des îlots de Langerhans à un taux élevé d'AGL de façon prolongée est responsable d'une désensibilisation des cellules β au glucose. Une faible variation du taux des AGL peut modifier la sécrétion d'insuline. L'accumulation de lipides entraînerait une diminution de l'expression de GLUT-2 dans les cellules β et donc conduit à l'altération de l'insulinosécrétion en réponse au glucose. Chez une personne saine, les AGL diminuent l'insulinosécrétion de 21% [42].

○ Les AG, en activant différentes voies de signalisation, favorisent l'apoptose des cellules β. L'accumulation des AG est associée à un hypométabolisme du glucose dans l'îlot qui favorise l'apoptose. Les AG ont aussi un effet pro-apoptotique par la mise en jeu des caspases, enzymes impliquées dans l'apoptose et dont l'expression peut être modifiée par la liaison entre les AGL et les récepteurs PPAR (*peroxysome proliferator-activated receptor*) [42]. De plus, l'accumulation des TG et des AG à longue chaîne dans les îlots de Langerhans augmente la production de céramides qui activent la monooxygénase synthase qui va produire du NO en excès, responsable de l'apoptose des cellules β. Les céramides modulent aussi le gène anti-apoptotique Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) [38, 42].

### *II.2.3. Évolution de l'insulinosécrétion*

Dans l'histoire du DT2, le déficit de l'insulinosécrétion des cellules β apparaît très précocement et va se dégrader parallèlement à l'aggravation de la maladie (selon les changements de stades de gravité : hyperglycémie, intolérance au glucose et diabète) et probablement avec l'hyperglycémie. Une fois le stade du diabète atteint, cette perte de l'insulinosécrétion devient linéaire, continue et irréversible malgré les traitements mis en place. Cela explique que le DT2 soit une maladie évolutive tout au long de la vie et que les patients soient, au bout d'un certain nombre d'années de traitement, dans une situation similaire au diabète insulino-nécessitant [42, 63].

En résumé, l'histoire de l'insulinosécrétion est la suivante : un sujet sain, avec une capacité de sécrétion insulinique de 100%, commence à développer un déficit de l'insulinosécrétion. Pendant en moyenne 7,5 ans l'insulinosécrétion continue de se dégrader, jusqu'à la découverte du diabète. Suite au diagnostic, l'insulinosécrétion continue de diminuer pendant 10 à 12 ans jusqu'à atteindre l'insulinopénie [63].

## ***II.3. Anomalies de l'insulinosensibilité : l'insulino-résistance***

L'IR se définit comme une réduction de l'action de l'insuline sur les tissus insulinosensibles qu'elle cible, surtout le tissu musculaire, le tissu hépatique et le TA. Les anomalies à l'origine de l'IR touchent donc des organes et tissus qui ont des métabolismes différents. Les mécanismes de cette IR sont donc assez complexes à déterminer. Par exemple, bien que l'action de l'insuline soit diminuée dans l'IR, le nombre et le fonctionnement des récepteurs à l'insuline sont normaux ou légèrement diminués dans l'IR, ce qui est insuffisant pour expliquer la diminution de l'action de l'insuline [42, 99].

Cette IR s'accompagne d'un défaut de la captation tissulaire du glucose ainsi que d'un défaut de la signalisation intracellulaire de l'insuline, dans les voies métaboliques ou mitogènes de la cellule. Cependant, l'insuline agit sur les cellules via de nombreuses voies de signalisation distinctes qui peuvent être différemment affectées par l'IR : c'est l'hypothèse de l'« insulinorésistance sélective » [63, 99].

Enfin, cliniquement, une hyperinsulinémie compensatrice de l'IR est nécessaire dans les premiers temps pour maintenir la glycémie à un niveau normal et pour que le glucose soit utilisé par les tissus insulinosensibles [99].

Il faut cependant savoir que, sans déficit de l'insulinosécrétion se développant par la suite, une IR isolée ne peut pas être responsable d'un diabète. C'est pour cette raison que tous les sujets obèses ne sont pas diabétiques. Mais dans la forme la plus courante du diabète, c'est cette IR qui révèle l'hyperglycémie ou le diabète [63].

Deux situations physiologiques d'IR peuvent entraîner un risque élevé de diabète. Tout d'abord pendant la grossesse peut se développer une IR au deuxième trimestre de grossesse, ce qui peut induire un diabète gestationnel. La deuxième situation est la vieillesse, car la diminution de la masse musculaire avec l'âge entraîne une augmentation des besoins en insuline et donc une IR (la perte d'activité physique présente un lien avec l'existence d'une IR, sans que les mécanismes précis soient connus). Cette situation à risque est potentialisée par les conditions de vie dans les sociétés développées [63].

### *II.3.1. Initiation de l'insulinorésistance : de multiples hypothèses*

L'IR est l'anomalie principale du DT2. Quant aux causes de cette IR, les suspicions s'orientent vers les gènes de susceptibilité, les facteurs environnementaux, l'excès de graisses, de sucres rapides ou d'alcool, la sédentarité et le vieillissement, associés ou non [24].

Les anomalies génétiques ont un rôle essentiel dans l'initiation du DT2 mais ne se suffisent pas à elles seules à provoquer ce DT2, car elles ne peuvent induire qu'une intolérance au glucose [1].

Les différentes hypothèses pouvant contribuer à cette IR sont exposées ci-dessous mais la liste n'est pas exhaustive.

#### *II.3.1.a. Les facteurs génétiques de l'insulinorésistance*

Les anomalies génétiques qui contribuent à l'IR concernent les facteurs qui contrôlent le métabolisme énergétique ainsi que la cascade de signalisation de l'insuline et qui modulent donc la sensibilité des organes à l'insuline. Cependant, aucune altération génétique spécifique, commune aux DT2, n'a été découverte [42, 63].

La recherche de gènes candidats responsables de l'IR se base sur l'étude des mutations ou des polymorphismes de gènes associés à la transmission du DT2, bien que les facteurs génétiques mis en cause soient très hétérogènes selon les populations étudiées. En réalité, le DT2 pourrait être polygénique et associé à des mutations ou des polymorphismes génétiques dits « mineurs » [63]. En effet, les anomalies des gènes impliqués dans l'action et la sécrétion de l'insuline ne sont pas diabétogènes seules : le diabète sera induit si plusieurs altérations sont associées. De plus, il faut savoir que certains gènes favorisent l'apparition de la maladie tandis que d'autres sont protecteurs du diabète. Enfin, les mutations génétiques peuvent induire un diabète si elles sont associées à un mode de vie à risque [42].

► Quelques exemples des gènes candidats étudiés :

○ L'IRS-1 : la mutation d'IRS-1 concerne 10% des DT2. Un défaut ou l'absence du récepteur à l'insuline induit une IR à prédominance musculaire avec un retard de croissance sévère, des hyperglycémies postprandiales modérées et des hypoglycémies à jeun [42].

○ Sérine/thréonine kinases de l'IRS-1 : mTOR, S6K1, JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), IKKβ, PKCθ. L'excès de phosphorylation des sérines de l'IRS-1 réduit leur activation, accélère leur dégradation et peut avoir un effet délétère sur la signalisation insulinique, favorisant ainsi une IR [99]. De même, la protéine phosphatase 1, qui déphosphoryle les

sérines/thréonines, est également étudiée [42].

○ Les gènes de protéines impliqués dans le métabolisme lipidique : PPARγ (*Peroxysome Proliferator-Activated Receptor γ*), FABP2 (*fatty acid binding protein-2*), Apo-A1, Apo-CIII, Apo-AII, LIPC, LPL, CETP (*cholestéryl ester transfer protein plasma*), LDLR.

○ Le gène de la glycogène-synthase musculaire est également surveillé.

○ La diminution de l'activité de GLUT-4 perturberait le transport du glucose musculaire et adipocytaire dans le DT2.

○ L'invalidation du gène Akt-2 induirait une IR musculaire et hépatique puis un DT2.

○ L'invalidation de la glucokinase, que ce soit dans la cellule β ou dans toutes les cellules, induit un diabète insulinopénique sévère et précoce associé à une mort périnatale.

○ L'absence ou une mutation du gène de l'adiponectine est associée à un DT2 ou à un syndrome métabolique [42].

► Certaines des protéines ou enzymes précédemment citées peuvent voir leurs comportements influencés soit par la mutation de leurs gènes, soit par l'environnement ou le mode de vie du patient [99]. Par exemple :

○ L'activité des sérine/thréonine kinases (mTOR, JNK, IKK (IκB kinase), TNFα, PKCθ) sont influencées par le stress, la nutrition ou un état inflammatoire. De plus, la voie mTOR/S6K1 peut-être hyperactivée suite à une hyperglycémie ou à une hyperinsulinémie compensatrice.

○ L'augmentation du TNFα, cytokine pro-inflammatoire, stimule l'activité de la kinase qui phosphoryle l'IKKβ [99].

○ L'obésité ou le surpoids entraînent l'altération de l'activité de nombreuses protéines, comme GLUT-4 (détaillé dans le chapitre IV.1.2).

#### *II.3.1.b. Rôle de la lipotoxicité*

La libération d'un excès d'AGL et de TG dans le sang peut provenir d'une augmentation de la masse de TA, d'une IR du TA ou encore d'une saturation en AG du tissu musculaire. Ces lipides ont des effets métaboliques plus ou moins délétères selon les organes cibles et l'excès d'AGL sérique est un facteur d'IR.

Les organes cibles de l'insuline ont un seuil de tolérance, variable selon les individus, à l'accumulation de lipides. Au-delà de ce seuil, les AGL et les TG ont des effets néfastes sur ces organes. C'est pourquoi des troubles métaboliques, voire un DT2, peuvent apparaître chez une personne sans obésité ou surpoids.

Les AGL agissent négativement sur l'action de l'insuline à plusieurs étapes. Dans le pancréas, les AGL altèrent l'insulinosécrétion [42, 63]. Dans le foie, un apport excessif d'AGL augmente la production hépatique de glucose en stimulant la néoglucogénèse et accroît parallèlement la synthèse des TG [63]. Au niveau musculaire, l'accumulation d'acyl-CoA intramyocytaire peut inhiber la voie de signalisation de l'insuline. Au niveau de l'organisme, les AGL diminuent la clairance métabolique de l'insuline et l'accumulation des lipides dans ces tissus induit une lipotoxicité responsable d'une IR [42].

Le tissu musculaire entretient donc une relation importante avec le TA et les AGL. Lorsque le taux d'AGL augmente à l'excès, le muscle change de source énergétique et diminue l'utilisation du glucose. Le changement de source énergétique est un facteur majeur de l'IR musculaire, tout comme l'accumulation des lipides (AG saturés, TG) stockés à l'intérieur des myocytes [42, 63].

Les AG bloquent aussi le recrutement capillaire (l'augmentation du nombre de vaisseaux capillaires irrigués), notamment celui médié par l'insuline, aussi bien chez la personne saine

que chez le diabétique, ce qui aggrave chez ce dernier un recrutement capillaire déjà diminué. Le mécanisme précis n'est pas encore connu. C'est un cercle vicieux d'aggravation car la diminution du réseau capillaire empêche l'apport d'insuline aux tissus, favorisant l'IR [42].

L'excès de lipides plasmatiques joue donc un rôle aussi bien dans la détérioration de l'insulinosécrétion que dans l'IR périphérique, avec un rôle probablement essentiel aux niveaux musculaire et hépatique [63].

#### *II.3.1.c. Rôle de la glucotoxicité*

Lorsque la glycémie est anormalement élevée, l'organisme subit les effets glucotoxiques de cette hyperglycémie et va modifier son métabolisme pour ramener la glycémie à la normale.

La glucotoxicité peut provenir de deux phénomènes : les fluctuations aiguës de la glycémie et l'hyperglycémie chronique. Les fluctuations aiguës de la glycémie sont représentées par les pics hyperglycémiques à la suite d'un repas et la chute excessive de la glycémie à distance des repas, avec un risque d'hypoglycémie. L'hyperglycémie chronique, quant à elle, provient de la somme des effets hyperglycémiques dus aux excès glycémiques postprandiaux et de l'hyperglycémie à jeun. Si cette hyperglycémie est trop prolongée dans le temps, le sucre sanguin sera capté par l'hémoglobine, ce qui changera sa structure sous forme d'hémoglobine glyquée (HbA1c). Cette HbA1c peut d'ailleurs être mesurée dans les analyses sanguines et, selon sa valeur, la contribution de l'hyperglycémie postprandiale et à jeun dans l'hyperglycémie chronique varie (Tableau 2). Il faut savoir que durant l'évolution vers un DT2, les glycémies postprandiales se dégradent en premier puis la glycémie basale se détériore [63]. La glycémie postprandiale dépendant du pouvoir hyperglycémiant des repas, contrôler les apports qualitatifs et quantitatifs en glucides de chaque repas permet d'apporter des effets bénéfiques sur cette glycémie (Chapitre III.2.2.a). Par ailleurs, l'hyperglycémie peut provenir d'un excès des apports en glucides mais peut aussi dériver d'une altération de sa production endogène, de son utilisation et/ou de son stockage. C'est pourquoi l'IR périphérique du foie, du TA ou encore du tissu musculaire peut être à l'origine de l'hyperglycémie chronique [42].

*Tableau 2 : Contribution de l'hyperglycémie postprandiale et de l'hyperglycémie à jeun dans l'hyperglycémie chronique en fonction de l'HbA1c [63].*

| ***HbA1c*** | ***Hyperglycémie postprandiale*** | ***Hyperglycémie à jeun*** |
|---|---|---|
| > 10,2% | 30% | 70% |
| 7,3% < HbA1c < 10,2% | 50% | 50% |
| < 7,3% | 70% | 30% |

Selon le type de variation de la glycémie, les effets glucotoxiques sur l'organisme seront différents. Une liste non exhaustive de ces effets est rapportée ci-dessous :

◦ Les fluctuations aiguës de la glycémie et l'hyperglycémie chronique activent le stress oxydatif qui a une action nocive sur l'endothélium vasculaire [63].

◦ L'hyperglycémie chronique a d'autres effets nocifs : en plus d'induire un stress oxydatif [63], elle diminue l'insulinosécrétion en réduisant la sensibilité des cellules β à la glycémie. L'hyperglycémie entraîne aussi une glycation de l'insuline sécrétée, ce qui diminue son affinité avec les récepteurs et bloque donc son activité [42]. Enfin, en accélérant l'apoptose des cellules β du pancréas [63], l'hyperglycémie chronique peut à elle seule suffire à induire l'IR en réduisant le nombre de cellules β [42].

◦ L'hyperglycémie chronique augmente le flux intracellulaire de fructose 6-phosphate et élève la production de glucosamine-6-phosphate par la glutamine-fructose 6-phosphate amino-transférase (GFPT), dont l'activité augmente suite à un apport accru de ses propres substrats. La glucosamine 6-phosphate inhibe la translocation de GLUT-4 et inhibe la

glycogène synthase, bloquant ainsi l'action de l'insuline. Donc l'hyperglycémie augmente la production des glucosamines, responsables d'une IR [42].

○ Une autre hypothèse expliquant l'IR liée aux glucosamines est que la GFTP va bloquer la voie de signalisation de l'insuline en stimulant la PKC qui va phosphoryler des résidus sérine/thréonine de la sous-unité β du récepteur insulinique et diminuer son activité tyrosine kinase [1].

#### *II.3.1.d. Altération des cellules β du pancréas*

Il existe un phénomène physiologique qui lie l'insulinosécrétion au métabolisme énergétique : c'est le phénomène de compensation. Chez un sujet normal, obèse ou non, la cellule β adapte sa sécrétion d'insuline en fonction de l'IR périphérique. C'est le phénomène de compensation insulinique pour contrôler la glycémie [63].

Cependant, ce phénomène de compensation n'est pas illimité et, à un certain seuil d'hyperstimulation de la cellule β, des dérèglements peuvent apparaître : élévation de la glycémie avec la glucotoxicité qui en résulte, la destruction subséquente des cellules β et finalement l'apparition d'un DT2. Ce seuil sera plus ou moins haut selon les individus, que ce soit au niveau de la capacité maximale des cellules β sous hyperstimulation ou la tolérance de cette hyperstimulation sur la durée. Nous ne connaissons pas encore les facteurs qui déterminent la valeur de ce seuil. Plusieurs pistes sont émises comme l'activité limitée d'une ou plusieurs enzymes impliquées dans le signal de reconnaissance du glucose ou impliquées dans les mécanismes qui assurent les besoins énergétiques de la cellule β, ou encore un nombre de cellules β fonctionnelles limité, ou bien un défaut dans la réplication de ces cellules [63].

La décompensation insulinique est due à une altération de l'insulinosécrétion. Comme nous l'avons déjà vu, ce défaut de l'insulinosécrétion peut être quantitatif (effondrement de l'insulinosécrétion à partir d'une glycémie à 1,26 g/l) mais aussi qualitatif (perte de la réponse précoce, de la sécrétion oscillatoire rapide, augmentation de la pro-insuline) [1].

Une autre des causes de l'altération de l'insulinosécrétion peut être la présence de mutations génétiques qui bloquent le mécanisme compensatoire à partir d'un certain seuil. D'après de nombreuses études, ces mutations sont importantes dans l'apparition du DT2 mais ne sont pas suffisantes à elles seules : des modifications métaboliques dues à l'environnement sont à ajouter. Ainsi, des changements métaboliques peuvent altérer de façon plus ou moins réversible l'insulinosécrétion. Par exemple, la concentration plasmatique en insuline dépend non seulement de la glycémie, mais aussi de la quantité de lipides [1]. En effet, la lipotoxicité directe sur les îlots laisse supposer que la faible variation du taux des AGL peut modifier la sécrétion d'insuline. Chez une personne non diabétique, les AGL diminuent l'insulinosécrétion de 21% et peuvent aussi modifier l'action de l'insuline [42].

L'hyperglycémie est également très dangereuse pour les cellules β pancréatiques car c'est la première cause de destruction de ces cellules par surcharge [24]. On peut donc imaginer qu'une alimentation riche en glucides et en sucres rapides peut saturer rapidement les sites de stockage hépatiques et musculaires et infliger une stimulation chronique de l'insulinosécrétion. De plus, les cellules β ont des capacités limitées à inhiber la production hépatique de glucose, même sans anomalies de sécrétion [42].

Enfin, la destruction des cellules β risque d'exposer le contenu cellulaire au système immunitaire qui peut alors créer des auto-anticorps contre les cellules β restantes et induire le développement d'un diabète insulinonécessitant [24].

Ainsi, les cellules β doivent compenser l'hyperglycémie causée par l'IR périphérique et leur décompensation est à l'origine du DT2. Nous allons voir maintenant quelles sont les causes potentielles, pour chaque organe cible de l'insuline, de l'IR périphérique.

### *II.3.1.e. Les rôles du tissu adipeux dans l'initiation de l'insulinorésistance*

Le TA est un organe complexe qui a un rôle de plus en plus évident et essentiel dans la genèse du DT2 puisque l'obésité est retrouvée dans 80% des DT2 [1]. De plus, 10% du glucose sanguin est capté par le TA blanc [42].

L'IR du TA entraîne une perte du contrôle de la lipolyse et la libération excessive de médiateurs dans le sang qui influencent l'insulinosécrétion ainsi que l'IR du TA et des autres organes par de multiples voies possibles. Les AG libérés par le TA, notamment, influent énormément sur le métabolisme du glucose des organes insulinosensibles.

Dans la recherche des mécanismes à l'origine d'une IR causée par le TA, le métabolisme intrinsèque à la cellule adipeuse a été étudié, ainsi que l'interaction du TA avec l'organisme. Plusieurs hypothèses ont ainsi été émises comme l'hypothèse du syndrome de stockage de graisse ectopique, l'hypothèse portale, l'hypothèse d'une influence endocrine ou l'influence inflammatoire sur l'organisme.

- ***La cellule adipeuse***

Plusieurs mécanismes peuvent influencer l'IR de la cellule adipeuse, que ce soit des facteurs hormonaux, des anomalies de vascularisation ou encore le système de communication avec le SN. Voici quelques exemples ci-dessous.

◦ Au niveau **hormonal**, l'exemple le plus compréhensible est le fait que la diminution de l'insulinémie favorise la lipolyse adipocytaire. L'augmentation de la lipolyse induit la production et la libération d'AGL dans le sang, responsables d'une lipotoxicité dans l'organisme.

Un autre exemple concerne la 11-β-hydroxystéroïde deshydrogénase type 1. Elle permet la fabrication de cortisol actif qui, en grande quantité, peut induire un excès de production d'AGL. L'augmentation de la quantité de cette enzyme est très bien corrélée à l'IR du TA et est présente chez le patient intolérant au glucose ou avec une IR [42].

◦ Au niveau **vasculaire**, il ne faut pas négliger le rôle du lit vasculaire, du réseau microvasculaire et de l'angiogenèse sur les échanges métaboliques, sur le transfert de cellules immunitaires et sur l'IR du TA [12]. L'altération de la captation de glucose, du débit sanguin et du recrutement capillaire chez l'insulinorésistant est probablement due à des facteurs génétiques et/ou à des facteurs environnementaux [42].

La diminution du flux sanguin va perturber la clairance des TG et diminuer la quantité d'insuline qui atteint et active les récepteurs des adipocytes. Une altération des fonctions des cellules endothéliales, comme le fait d'effectuer une vasodilatation normale, est donc logiquement corrélée avec l'IR du TA [42].

De plus, le lit vasculaire et l'angiogenèse sont fortement impliqués dans l'extension du TA. Par exemple, une modification de l'angiogenèse dans le TA a une influence sur l'adipogenèse et pourrait aussi participer aux anomalies métaboliques présentes dans l'obésité [12].

En outre, l'endothélium microvasculaire produit aussi des facteurs de croissance et des facteurs pro-angiogéniques qui peuvent influencer le métabolisme [12].

Enfin, une IR directe de l'endothélium est possible, puisqu'il existe des récepteurs de l'insuline à la surface des cellules endothéliales [42].

◦ Le TA participe au **contrôle** de la masse corporelle, des besoins nutritifs et du métabolisme énergétique. Le contrôle de ces fonctions se fait grâce à une communication étroite avec le SN [24]. En cas d'augmentation du tonus du SNA sympathique ou d'augmentation de la concentration en catécholamines plasmatiques, la lipolyse est favorisée et augmente la libération d'AGL sériques en faveur d'une lipotoxicité accrue [42].

• ***Hypothèse du syndrome de stockage de graisse ectopique***

Le TAsc est un TA qui a pour fonction principale le stockage des graisses. Il a un rôle de protection métabolique et cardiovasculaire en emprisonnant les AGNE sous forme de TG et en maintenant les taux plasmatiques d'AGNE bas [12].

Cependant, les capacités de stockage et d'hypertrophie des adipocytes varient selon les individus et dépendent de deux facteurs : la génétique et les facteurs environnementaux. C'est pour cela que certaines personnes obèses, qui ont une capacité de stockage très élevée, sont protégées contre le syndrome métabolique et la lipotoxicité.

Une fois que les limites des capacités de stockage des AGNE dans le TAsc sont atteintes, les AGNE qui ne peuvent plus être oxydés sont redirigés vers d'autres lieux de stockage, que ce soit d'autres dépôts de TA (TAv, TA épicardique, TA péri-vasculaire) ou bien d'autres tissus comme le foie, le tissu musculaire, le pancréas, le rein ou encore autour des ganglions lymphatiques. L'hypothèse du syndrome de stockage de graisse ectopique consiste dans le fait que le stockage anormal de lipides dans des organes et tissus qui ne sont pas adaptés induit une lipotoxicité qui peut conduire à l'apparition d'une IR et d'un DT2.

► Plusieurs mécanismes peuvent survenir suite au stockage ectopique de graisses :

Dans tous les organes, l'apport d'AGNE va entraîner dans un premier temps leur stockage sous forme de TG et, en parallèle, peut entraîner une augmentation de la production de radicaux libres. L'excédent d'AGNE qui ne peut pas être stocké va être toxique pour la cellule, tout comme les radicaux libres : ils vont induire un stress oxydatif sur les organites, et notamment les mitochondries. Ce stress oxydatif entraînerait une diminution des capacités de phosphorylation oxydative des mitochondries et favoriserait la lipotoxicité cellulaire. Les tentatives d'adaptation mises en place par la suite peuvent aussi induire l'apoptose cellulaire ou l'IR.

Les dépôts lipidiques dans le tissu musculaire squelettique ou cardiaque sont associés à l'apparition du syndrome métabolique. La stéatose cardiaque qui en résulte conduit à des anomalies de la fonction cardiaque.

L'accumulation de lipides dans le foie est aussi associée au syndrome métabolique. La stéatose hépatique aggrave l'IR hépatique et augmente la production hépatique de glucose et de VLDL riches en TG. Enfin, le stockage ectopique pancréatique peut entraîner une stéatose pancréatique qui est associée à la diminution de la fonction β, induisant un diabète.

► Le cas particulier du tissu adipeux viscéral :

Le TAv, composé des dépôts omentaux et mésentériques, a une masse qui représente 10 à 20% de la graisse chez l'homme et 5 à 10% chez la femme. Cette masse peut être estimée par la mesure du tour de taille du patient. C'est un site de stockage des lipides au même titre que le foie, les reins, le pancréas, les muscles, etc... mais uniquement après que les autres TA soient remplis. Le TAv peut donc être considéré comme un marqueur du stockage de graisse ectopique et un marqueur du risque cardio-métabolique [12]. En effet, l'accumulation de la graisse viscérale, qui a une plus grande activité métabolique que le TAsc et qui libère des produits de sécrétion vers le foie, serait responsable de complications métaboliques, cardiovasculaires et aurait un rôle essentiel dans l'initiation de l'IR [42].

Pour expliquer l'effet négatif du TAv sur le métabolisme, il a été montré que, par rapport au TAsc, dans le TAv [12] :

◦ La lipolyse, le captage par l'acyl CoA-synthase et l'excrétion des AG sont augmentés.

◦ L'effet de l'insuline sur le captage du glucose est augmenté mais les adipocytes viscéraux sont plus résistants aux effets anti-lipolytiques et de ré-estérification des AGNE induits par l'insuline. Ainsi, contrairement au TAsc, le TAv renouvelle rapidement ses stocks en TG avec

sa forte activité lipolytique, préférant libérer des AG plutôt que de les stocker.

○ Les AGNE sont peu captés et un faible pourcentage est libéré par le TAv dans la veine porte.

○ Les adipocytes viscéraux sont de plus petite taille et les pré-adipocytes ont une capacité de réplication plus basse.

○ Les adipocytes viscéraux présentent peu de récepteurs $\alpha_{2A}$ adrénergiques antilipolytiques : ils ont une réponse $\alpha_{2A}$ diminuée avec une puissante activité lipolytique induite par les catécholamines.

○ Le TAv présente non seulement un défaut de vascularisation en ayant plus de difficultés à étendre son réseau capillaire, mais ses cellules endothéliales sont aussi dans un état pro-angiogénique et pro-inflammatoire plus marqué qui participe à l'hypoxie et à l'inflammation du TAv.

- ***Hypothèse portale ou viscérale***

L'accumulation de lipides dans le TAv serait responsable d'effets néfastes comme des complications cardiaques, métaboliques [12] et aurait un rôle majeur dans l'initiation de l'IR [42]. Une des hypothèses pour expliquer l'influence négative du TAv est l'hypothèse portale.

L'hypothèse portale ou viscérale suggère que, au travers du système de drainage par la veine porte, le TAv et les autres dépôts adipeux peuvent délivrer au foie les AGNE libérés en abondance par la lipolyse. Du fait que le TAv capte peu et libère peu d'AGNE dans la circulation et la veine porte par rapport aux autres dépôts lipidiques, on pourrait penser que le TAv a peu d'impact sur les AGNE libérés dans la circulation. Cependant, la quantité d'AGNE libérée par la graisse viscérale dans la veine porte dépend surtout de la masse du TAv et de la forte activité lipolytique des adipocytes du TAv, moins sensibles aux effets antilipolytiques de l'insuline que dans les autres TA. L'adipocyte viscéral produirait donc des AGNE qui induisent spécifiquement des effets délétères aux organes [12].

Le foie, qui a un rôle important dans l'initiation de l'IR et dans l'augmentation de la production de glucose, est le principal organe touché par l'augmentation du flux portal des AGNE. Ces AGNE sont oxydés dans le foie et sont associés à une augmentation de la production en espèces réactives de l'oxygène. Ces deux facteurs vont altérer les fonctions hépatiques et sont des facteurs d'initiation de l'IR hépatique.

Une nouvelle hypothèse, la théorie portale étendue, ne se limite plus seulement à l'action des AGNE mais prend aussi en compte les adipokines (la leptine, la résistine et l'adiponectine) et les cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, l'IL-1β, l'IL-6, l'IL-8) qui sont produites par le TAv et les autres TA et qui peuvent circuler par la veine porte. Le TAv est un lieu important pour la production d'IL-6, drainée par la veine porte. L'IL-6, associée aux effets des AGNE, aurait un rôle important dans l'induction d'une IR hépatique.

L'hypothèse portale et l'hypothèse portale étendue suggèrent donc que le TAv a une influence proportionnelle à sa masse sur la probabilité de développer une IR et un DT2 [12].

- ***Hypothèse de l'influence endocrine du tissu adipeux***

Le TA, et plus particulièrement le TA blanc, est un tissu endocrinien qui sécrète de nombreux facteurs capables de moduler le métabolisme énergétique et l'insulinosensibilité [42]. Le TA dispose de nombreuses cellules sécrétrices : les adipocytes, qui produisent des molécules à action hormonale, autocrine ou paracrine, mais aussi les cellules endothéliales, les cellules de la FSV (fraction stroma-vasculaire), les macrophages et probablement d'autres cellules [12].

Ces molécules peuvent influencer le remodelage et le développement du TA en modifiant la MEC (matrice extra-cellulaire), en contrôlant la prolifération des précurseurs adipocytaires

et en régulant l'activité des cellules endothéliales microvasculaires et l'angiogenèse. Elles peuvent aussi influencer l'activité neuronale pour réguler l'équilibre énergétique [12].

Parmi les molécules sécrétées par les adipocytes, les plus étudiées sont les AGL ainsi que la leptine, l'adiponectine et l'apeline qui ont des actions hormonales et de nombreux effets métaboliques.

○ Les **AGL** sont une source énergétique sécrétée par les adipocytes. L'excès d'AGL est un facteur d'IR et est souvent rencontré dans le DT2. Cet excès peut provenir d'une augmentation de la masse grasse, d'une lipolyse anormale ou de l'IR du TA [42]. Les effets lipotoxiques des AGL ont déjà été vus dans les chapitres II.3.1.b et II.2.2.b.

Voici cependant un résumé des effets des AGL sur l'organisme :

- Les AGL libérés en excès seront responsables d'une lipotoxicité systémique. Ils vont s'accumuler dans le pancréas et perturber le fonctionnement des cellules β, voire entraîner la mort cellulaire [38].

- Ils entrent également en compétition avec le transport et l'utilisation du glucose par le muscle squelettique, aggravant son IR [1].

- D'autre part, les AGL dans le foie stimulent la production hépatique de glucose et augmentent encore la glycémie [63].

○ **L'adiponectine** est une protéine antidiabétique qui est sécrétée spécifiquement et abondamment par l'adipocyte mature. Ses récepteurs sont retrouvés dans le muscle et dans le foie. En ciblant l'AMPK musculaire, l'adiponectine semble stimuler l'oxydation des AG et diminuer le taux d'acyl-CoA. En ciblant l'AMPK hépatique, cette molécule semble potentialiser l'effet inhibiteur de l'insuline sur la néoglucogenèse hépatique. Avec l'AMPK adipocytaire, elle semble stimuler la captation de glucose. Ensuite, l'activation de ses récepteurs hypothalamiques diminue la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique. L'adiponectine améliore donc l'insulinosensibilité et agit en défaveur de l'hyperglycémie. Elle aurait aussi des propriétés anti-inflammatoires et anti-athérogènes *in vitro* en empêchant la transformation des macrophages en cellules spumeuses [12]. La diminution de sa concentration réduit l'insulinosensibilité et est un facteur de risque d'apparition du DT2 [42].

○ La **leptine** est une hormone adipocytaire anorexigène dont la quantité sécrétée dans le sang est proportionnelle à la masse adipeuse. Les récepteurs de la leptine dans l'hypothalamus contrôlent la sensation de satiété en régulant la prise alimentaire, en stimulant la lipolyse, en diminuant la sécrétion de glucagon [24] et en augmentant la dépense énergétique [42]. Cette molécule, via le SNC, serait responsable de l'apoptose des adipocytes pour diminuer la masse adipeuse [12]. Au niveau périphérique, la leptine active l'AMPK et augmente l'oxydation des AG. En agissant sur l'homéostasie énergétique, la leptine a donc un rôle important dans le transport périphérique du glucose (augmentation de l'action de l'insuline dans le muscle et le foie), dans le rétrocontrôle négatif sur la prise alimentaire. De plus, la leptine protège l'organisme de l'obésité par une action anti-diabétique. Ainsi, un défaut d'activité ou un déficit en leptine entraîne une obésité morbide, une IR sévère et un diabète. La restauration des taux de leptine améliore l'insulinosensibilité, induit une régression du diabète et corrige les anomalies métaboliques associées [42].

Il est à noter que l'adiponectine et la leptine ont des effets additionnels sur l'amélioration de l'insulinosensibilité. En l'absence de TA (exemple du diabète lipoatrophique), l'IR peut être réversée entièrement avec une perfusion de leptine associée à l'adiponectine ou partiellement si seulement un des deux est perfusé [42].

○ D'autres **adipokines** sont sécrétées par les adipocytes. Parmi celles-ci, l'*Acylation Stimulating Protein* (ASP), une protéine produite à partir de l'adipsine, stimule la synthèse des TG et a un rôle dans la clairance postprandiale des TG. Un défaut en ASP protège contre l'obésité [12].

La nesfastine, elle, agit sur les noyaux cérébraux hypothalamiques et bulbaires et a un effet anorexigène important. La visfastine, qui a un effet orexigène, est surtout fabriquée par le TA viscéral, proportionnellement à la masse adipeuse.

○ Les adipocytes fabriquent aussi, en fonction du volume de masse grasse, des facteurs du système du **complément** comme l'adipsine et les facteurs B, C3 et D (qui participent à la production d'ASP). De plus, l'adipocyte produit aussi l'angiotensinogène et les enzymes productrices de l'angiotensine, l'haptoglobine, le sérum amyloïde A, la pentraxine-3, la lipocaline 24p3, l'α1-glycoprotéine acide et la cathepsine S [12].

○ À la surface de l'adipocyte, des **aromatases** peuvent transformer les stéroïdes sexuels et ainsi modifier l'équilibre hormonal qui est associé au métabolisme énergétique. Ces nouveaux facteurs adipocytaires sont actuellement très étudiés [42].

○ **D'autres facteurs**, produits par les adipocytes et les cellules de la FSV, ont récemment été identifiés, comme l'omentine, la visfatine, la chimérine, la vaspine et la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4, une nouvelle adipokine) et font l'objet de nombreuses recherches.

Donc l'augmentation de la masse adipeuse induit la libération de nombreuses molécules qui interagissent avec de nombreux mécanismes pour réguler l'action de l'insuline. Une altération de ces différentes sécrétions peut alors favoriser le diabète et l'IR [63]. Cependant, l'analyse du sécrétome des TA n'est pas complètement élucidée et doit être poursuivie. De plus, la majorité des études sur le sécrétome sont *in vitro* et donc il n'y a pas de données sur la biodisponibilité des molécules sécrétées [12].

- ***Hypothèse d'un état inflammatoire du TA***

L'hypothèse est qu'une relation entre l'IR, l'inflammation et les protéines inflammatoires existe dans la genèse du DT2 [42]. Dans le TA, les sources d'inflammation sont surtout les cellules adipeuses et les cellules immunitaires présentes dans ce tissu.

► Le tissu adipeux :

En l'absence de pathologie inflammatoire, le TA blanc produit des cytokines pro-inflammatoires (IL-1β , IL-6, IL-8, IL-18, TNFα, TGF-β (*transforming growth factor*), interféron γ), la chimiokine MIP-1α (*macrophage inflammatory protein*) ainsi que les métalloprotéinases matricielles et leurs inhibiteurs TIMPs (*tissue inhibitors of metalloproteinases*) [12]. L'IL-6 est produit en grande quantité par l'adipocyte et sa concentration dans le sang sera proportionnelle au poids corporel [42]. De manière générale, l'expression des cytokines pro-inflammatoires varie en fonction de l'étendue de la masse grasse [12].

► Les cellules immunitaires :

Les cellules immunitaires présentes dans le TA ont aussi un lien avec l'état inflammatoire et l'IR. Parmi celles-ci, on retrouve les macrophages (qui représentent normalement environ 15% des cellules du TA), les lymphocytes T (6 à 10%), les cellules NK (*natural killer*) et les mastocytes. Les macrophages de type M1 sont stimulés par l'interféron γ ainsi que le TNFα et produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-1 et le TNFα. Les macrophages de type M2 ont un effet anti-inflammatoire avec la production d'IL-10 et du TGF- β.

► Conséquences métaboliques :

Un environnement inflammatoire du TA favorise localement le recrutement des macrophages. L'augmentation de la proportion des macrophages dans le TA perturbe l'équilibre glycémique et a un lien avec les complications cardiovasculaires de l'obésité.

En présence de macrophages, les adipocytes aussi changent de comportement : ils sécrètent des facteurs pro-inflammatoires et développent une IR. Ces adipocytes insulinorésistants sécrètent des AG qui orientent les macrophages vers un phénotype M1. Les macrophages ont aussi d'autres effets : ils inhibent la différentiation des pré-adipocytes qui prolifèrent. Ils favorisent aussi un phénotype pro-fibrotique des pré-adipocytes. La présence de macrophages en excès dans le TA est donc responsable d'une aggravation de la fibrose et de stéatoses [12].

Nous avons vu que l'IL-6 peut être produit à la fois par les macrophages et par les adipocytes. Plus les quantités sériques d'IL-6 augmentent, plus l'insulinosensibilité systémique diminue, probablement à cause d'une inhibition de l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline, ce qui va notamment interférer dans la captation du glucose musculaire. De plus, le TNFα, produit en excès dans le TA, inhibe la différenciation des pré-adipocytes, a une action pro-inflammatoire et semble aussi participer à l'IR musculaire en altérant la captation du glucose, le débit sanguin et le recrutement capillaire musculaire [12, 42]. D'autre part, l'inflammation induit une augmentation du taux de TNFα, ce qui conduit à une cercle vicieux [99]. Le TNFα et l'IL-6 ont tous deux également un effet pro-apoptotique, un effet anorexigène et un effet stimulant de la lipolyse [12].

Les autres molécules inflammatoires produites par le TA semblent aussi influencer l'IR et l'induction d'un DT2 [42]. De plus, l'inflammation systémique augmente le taux de certaines sérines kinases, notamment JNK, IKK, PKCθ, ce qui va, associé à un excès de TNFα, accélérer la dégradation de l'IRS-1 et augmenter le risque d'IR [99]. Enfin, le fait qu'un taux élevé de protéines de l'inflammation (CRP, fibrinogène, inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène ou PAI) puisse prédire un DT2 sur cinq ans montre que l'inflammation et le DT2 peuvent être liés [42].

Ainsi, plus le TA est développé, plus il va se trouver dans un état inflammatoire important, ce qui a une influence non seulement sur l'IR du TA, mais aussi sur l'IR des autres organes cibles de l'insuline.

#### *II.3.1.f. Le tissu musculaire à l'origine de l'insulinorésistance*

Tout d'abord, l'IR musculaire, une caractéristique commune aux DT2, est un facteur prédictif du DT2 en l'absence d'intolérance au glucose. Certaines anomalies (notamment au niveau de la glycogène synthase musculaire) sont même retrouvées chez les personnes apparentées à des diabétiques. C'est pourquoi l'IR musculaire étant l'une des anomalies les plus précoces dans le développement du DT2. Le muscle est le principal utilisateur du glucose insulinodépendant, d'où l'importance de l'IR musculaire dans la genèse de l'IR générale.

L'IR du tissu musculaire peut être initiée de différentes manières. Le métabolisme glucidique musculaire peut être altéré en agissant sur les transporteurs du glucose ou sur la synthèse de glycogène. La signalisation insulinique peut aussi être touchée via une altération des récepteurs de l'insuline ou des enzymes des voies de signalisation. Le réseau vasculaire du tissu musculaire peut aussi influencer l'IR musculaire en modifiant le débit sanguin ou le recrutement capillaire. L'origine des anomalies peut être liée à des facteurs génétiques ou acquis ou bien aux deux à la fois.

- ***Les mécanismes interagissant avec le métabolisme glucidique***

L'inhibition de l'utilisation du glucose musculaire est un des facteurs majeurs de la résistance à l'insuline du tissu musculaire. Plusieurs voies peuvent être altérées.

► Les transporteurs du glucose

Le transport du glucose musculaire est particulier car le récepteur à l'insuline n'est pas essentiel : l'absence du récepteur à l'insuline dans le transport du glucose musculaire peut être

compensée. Cependant, le transport du glucose musculaire a un rôle essentiel dans le maintien de la glycémie puisque l'invalidation, au niveau du muscle, des récepteurs à l'insuline et de l'IGF-1 ou du récepteur GLUT-4 conduit au développement d'une IR et d'une intolérance au glucose voire d'un diabète. Ainsi, l'IR musculaire proviendra de préférence d'anomalies multiples des voies impliquées dans le transport du glucose plutôt que d'une seule anomalie dans la voie de l'insuline [42].

La diminution du transport et de la phosphorylation du glucose peut aussi être induite suite à l'inhibition de l'hexokinase musculaire par un excès d'apport en AGL. Par conséquent, le muscle va changer de source énergétique en diminuant l'utilisation du glucose [42, 63].

► La synthèse de glycogène et ses voies métaboliques

L'IR peut aussi être expliquée par l'interaction des AG dans le métabolisme glucidique soit par la compétition métabolique entre les AGL et le glucose ou bien par l'activation potentielle de certains systèmes enzymatiques par les lipides [42].

L'excès d'AG favorise une diminution de la glycogénogenèse musculaire et une réduction du glucose musculaire, incitant le muscle à utiliser les AG comme source d'énergie.

L'activation de différentes voies de signalisation par les AG, le diacylglycérol ou les céramides peut également conduire à une interférence avec la signalisation insulinique, une diminution de la translocation de GLUT-4 et une diminution de la synthèse du glycogène.

Enfin, l'inhibition de l'activation de la glycogène synthase musculaire est un des premiers mécanismes d'apparition du DT2 et il est parfaitement corrélé avec l'IR. Cette inhibition est retrouvée chez les diabétiques, chez les patients apparentés, sans qu'ils aient d'anomalies du métabolisme glucidique, et chez les intolérants au glucose.

Les hypothèses concernant l'origine du défaut d'activité de la glycogène synthase sont soit d'origine génétique (polymorphisme potentiel) ou acquise ou, probablement, l'association des deux causes ensemble [42]. Dans le détail, les causes peuvent être un déficit d'origine génétique de l'activation de l'enzyme, un défaut d'activation de cette enzyme par la voie de l'insuline, un défaut de l'activation de la phosphatase ou même un rétrocontrôle du glycogène sur l'enzyme. En effet, la diminution de l'oxydation du glucose entraîne celui-ci vers la synthèse de glycogène. Un excès de stock inhibe la glycogène synthase, par exemple lors des pics hyperglycémiques ou hyperinsuliniques où le tissu musculaire ne peut plus compenser en stockant plus de glucose [1].

► La régulation hormonale

La 11-β-hydroxystéroïde deshydrogénase type 1, exprimée dans le muscle, permet la fabrication de cortisol actif qui, en grande quantité, peut influencer le métabolisme glucidique par un mécanisme hormonal. Cette enzyme est augmentée chez le patient intolérant au glucose ou avec une IR et est très bien corrélée avec l'IR [42].

- ***Les mécanismes interagissant avec le métabolisme insulinique :***

► Récepteurs à l'insuline

Les récepteurs à l'insuline ne sont pas essentiels pour l'entrée du glucose dans la cellule puisqu'il existe d'autres voies d'entrée. L'invalidation du récepteur à l'insuline dans le tissu musculaire ne permet donc pas le développement du DT2 mais provoquera une obésité viscérale, une hypertriglycéridémie et une augmentation des AGL.

► Voie de signalisation insulinique

L'excès d'AG entraîne l'accumulation d'acyl-CoA intramyocytaire qui peut inhiber la voie de signalisation de l'insuline via la PKC. L'accumulation des lipides dans les cellules

musculaires est alors responsable d'une diminution de la captation cellulaire du glucose et peut donc être à l'origine d'une IR.

Tout comme la PKC, la tyrosine phosphatase 1B peut aussi bloquer la voie de signalisation de l'insuline.

- ***Les anomalies vasculaires***

L'altération de la vasodilatation au niveau des cellules endothéliales peut entraîner un défaut de vascularisation, retrouvé dans les situations d'IR et est aussi corrélée avec l'IR. La diminution du flux sanguin qui résulte de ces altérations diminue les apports et la captation de glucose dans les myocytes mais diminue aussi l'apport de l'insuline.

Par ailleurs, la présence de récepteurs à l'insuline à la surface des cellules endothéliales entraîne aussi une IR directe de l'endothélium [42].

Enfin, les cellules endothéliales peuvent aussi être lésées via l'activation de la NO-synthase endothéliale. La sur-stimulation d'IKKβ dans la cellule endothéliale, qui peut être provoquée par l'hyperglycémie, conduit à une altération de la voie IRS-1/PI3K de l'insuline dont dépend la production de NO. La surproduction de NO peut alors altérer les fonctions de la cellule endothéliale et avoir ainsi une incidence dans l'apparition de l'IR périphérique [99].

- ***Les mécanismes interagissant avec le métabolisme lipidique***

Il faut noter que l'accumulation excessive des lipides intramusculaires est le facteur qui corrèle le mieux à l'IR musculaire, plus d'ailleurs que l'augmentation de la masse du TAv. Plus important encore, ce sont les lipides, et surtout les AG saturés, contenus à l'intérieur des myocytes qui sont délétères pour le tissu musculaire. Ces anomalies du contenu en lipides dans le tissu musculaire sont présentes aussi bien chez les patients souffrant de DT2 que chez leurs apparentés. La surexpression de la LPL musculaire, l'enzyme qui oxyde les AG et/ou qui les stocke en TG, dans le tissu musculaire augmente la mise à disposition des AG dans le muscle et est associée à une hyperglycémie ainsi qu'à une IR [42].

#### *II.3.1.g. La résistance hépatique à l'insuline*

Le foie est le principal organe producteur mais aussi consommateur de glucose puisqu'il utilise 25% du glucose alimentaire. Il possède également un rôle de stockage puisqu'il concentre la majorité des réserves en glycogène. Le rôle et les effets du foie sur le diabète sont difficiles à isoler à cause des effets des autres organes cibles de l'insuline, de la présence d'éléments perturbateurs comme l'obésité, l'hyperglycémie et de la présence d'une autorégulation de la production hépatique de glucose qui peuvent interférer. Ainsi, l'IR hépatique ne proviendrait pas d'un seul facteur mais plutôt de la combinaison de plusieurs éléments perturbateurs.

▸ Comme pour les autres organes insulinosensibles, certaines mutations génétiques peuvent favoriser l'IR hépatique et le DT2 :

◦ La surexpression de la PEP carboxylase ou de la G6Pase, deux enzymes de la néoglucogénèse, induit une hyperproduction hépatique de glucose qui ne pourra pas être inhibée par une hyperinsulinémie.

◦ L'invalidation du récepteur à l'insuline dans le foie conduit à des anomalies de la tolérance au glucose avec une IR.

◦ L'invalidation de la glucokinase hépatique induit une hyperglycémie modérée avec des anomalies de l'insulinosécrétion en réponse au glucose.

► En dehors des facteurs de risque génétiques, une modification de l'environnement hépatique peut être un élément favorisant l'IR hépatique :

○ L'augmentation de la production hépatique de glucose est responsable du développement d'une hyperglycémie à jeun mais aussi d'une hyperglycémie postprandiale, ces deux facteurs composant l'hyperglycémie chronique. La production endogène de glucose est altérée très tôt dans la physiopathologie du DT2 puisqu'on la trouve augmentée chez les apparentés au premier degré de sujets diabétiques [42].

Cette augmentation proviendrait d'une néoglucogenèse accélérée. Dans le détail, les AGL sont oxydés dans le foie pour donner de l'acétyl-CoA, de l'ATP et du NADH nécessaires à la néoglucogenèse. La défaillance du rétrocontrôle est due à une diminution de l'action inhibitrice de l'insuline, à une surexpression de la G6Pase et à une sous-expression de la glucokinase. Le glucagon, dont la sécrétion n'est pas inhibée mais est plutôt stimulée par l'hyperglycémie, active la PEP kinase ainsi que d'autres enzymes de la néoglucogenèse [1].

○ Le pancréas peut aussi avoir une influence sur le foie. En cas d'hypersécrétion de glucagon, le foie synthétise du glucose même si une hyperglycémie est déjà présente [24].

○ Les lipides peuvent aussi influencer le métabolisme hépatique. En plus d'être un substrat stimulant de la néoglucogenèse, les AGL réduisent aussi la glycogénolyse hépatique par un mécanisme d'auto-régulation du foie. Cette auto-régulation nécessite par contre une insulinosécrétion normale pour fonctionner correctement. De plus, l'accumulation de graisses dans le foie diminue l'influence de l'insuline sur l'inhibition de la lipolyse et augmente l'IR du foie [42].

► Lorsqu'une IR hépatique est établie lors du DT2, une diminution de l'utilisation splanchnique du glucose exogène est constatée. Cette diminution de la consommation de glucose avant qu'il n'atteigne la circulation sanguine augmente encore l'hyperglycémie postprandiale [42]. Enfin, l'IR hépatique est associée à une diminution de la dégradation de l'apolipoprotéine B et à une production de lipoprotéines riches en TG, favorisant les dyslipidémies [12].

#### *II.3.1.h. L'influence cérébrale sur l'induction d'un diabète*

- ***Le système nerveux et le métabolisme énergétique***

Le SNC et le SNA dialoguent avec les organes impliqués dans le métabolisme énergétique pour contrôler la prise alimentaire, la dépense et le stockage énergétique.

Le SNA régule les activités métaboliques, les activités de stockage et sécrétrices dans différents tissus (foie, pancréas, glandes surrénales, muscles...) ainsi que le métabolisme et la sécrétion des adipokines dans le TA. Pour cela, les signaux hormonaux, métaboliques et l'innervation sensorielle sont utilisés. L'innervation sensorielle afférente informe le cerveau du niveau des stocks lipidiques du TA blanc (Figure 18, p.40).

D'une part, le SNA sympathique a pour rôle de moduler le développement du TA blanc par l'innervation des adipocytes et le contrôle de l'angiogenèse. Parmi les neurotransmetteurs libérés, la NA inhibe le développement du TA, les catécholamines régulent l'homéostasie énergétique et le neuropeptide Y (NPY) stimule l'angiogenèse, la prolifération et différenciation des adipocytes. Les neurotransmetteurs du sympathique peuvent aussi contrôler la lipolyse. En outre, l'innervation parasympathique du TA blanc augmenterait son insulinosensibilité [12].

Le pancréas interagit aussi avec le SN puisque l'insuline agit à la fois sur l'hypothalamus pour induire une diminution de la prise alimentaire mais aussi au niveau cérébral, comme un rétrocontrôle négatif postprandial sur l'alimentation et la prise de poids [42].

• ***Système nerveux et facteurs de risque du DT2***

La boucle de régulation entre le TA et le cerveau joue donc un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie énergétique et la régulation de la masse adipeuse. Cette boucle peut être altérée dans l'obésité et le DT2 [12].

○ L'invalidation du récepteur à l'insuline dans l'hypothalamus et l'hypophyse entraîne une hyperphagie avec l'augmentation du TA, de la leptinémie, de l'insulinémie et de la triglycéridémie. À terme, le développement d'une obésité et de l'IR sera observé [42].

○ Les îlots pancréatiques étant innervés par le SN sympathique, une anomalie dans les terminaisons nerveuses peut potentiellement induire un diabète [24].

○ La densité des fibres nerveuses, le nombre et l'affinité des récepteurs noradrénergiques ainsi que les fonctions du TA varient selon la localisation du TA, le genre et la nutrition de la personne. L'augmentation des récepteurs α2-adrénergiques inhibe la lipolyse tandis que la hausse des récepteurs β-adrénergiques active la lipolyse [12] : l'augmentation de ces derniers favorisera la libération d'AGL et donc sera un facteur de risque de diabète.

○ L'augmentation du tonus du sympathique, l'augmentation de la concentration en catécholamines plasmatiques et la diminution de l'insulinémie favorisent la lipolyse qui produit des AGL [42] qui sont des facteurs de risque de diabète.

• ***Le stress et le système nerveux***

Étant donné que le cerveau n'a pas de réserves de glucose, une situation de stress risque d'entraîner une carence. Ainsi, ⅓ des diabètes seraient liés au stress. Pour protéger le cerveau, l'organisme fait en sorte qu'il devienne prioritaire pour l'apport d'énergie et de glucose. Pour cela, le métabolisme énergétique est modifié, surtout le stockage et l'utilisation du glucose, en jouant sur le système endocrinien. L'adaptation physiologique de l'organisme face au stress évolue en trois phases [24].

► Un stress important entraîne au début une **réaction d'alarme** au niveau central (Figure 20). C'est une étape d'une durée très courte où le cerveau va rapidement activer les moyens de défense pour augmenter les apports de glucose dans le cerveau. Le SNC utilise les neuromédiateurs centraux (NPY) et périphériques (adipokines, cytokines qui agissent comme des hormones) tandis que le SN végétatif sympathique et parasympathique innerve directement les organes. Les neuromédiateurs impliqués vont alors induire une IR périphérique en diminuant l'utilisation périphérique de glucose et en induisant une hyperglycémie avec un effet diabétogène :

○ En agissant sur les îlots de Langerhans, le SN végétatif sous l'influence du stress induit une augmentation de la production de glucagon par les cellules α et une diminution de celle de l'insuline par les cellules β.

○ Via l'innervation du tube digestif, le transit et l'assimilation des nutriments et du glucose sont améliorés.

○ En agissant sur le TA, le SN végétatif va augmenter la lipolyse, diminuer ainsi les stocks de graisse et induire une perte de poids [24]. L'augmentation du tonus sympathique et des catécholamines induit l'activation des récepteurs β-adrénergiques. Ces récepteurs activés vont induire la libération de cytokines pro-inflammatoires (le TNF-α et l'IL-6) et l'inhibition de la sécrétion de leptine et d'adiponectine, favorisant ainsi l'IR [12].

○ En innervant le foie, le SN végétatif augmente la production hépatique de glucose [24].

○ D'autre part, les hormones de stress (hormones antagonistes de l'insuline : adrénaline, noradrénaline, somatotropine, glucocorticoïdes) vont s'opposer à l'action de l'insuline. Elles ont un effet diabétogène en augmentant la sécrétion de glucagon, la production de glucose et la sensation de faim.

Au final, l'augmentation de la production de glucose et la diminution de l'utilisation périphérique de glucose (par diminution de la sensibilité des organes) induit l'hyperglycémie, une prise de poids, une forte IR périphérique et l'augmentation des apports au SNC. Pour anticiper un éventuel autre stress, l'hyperglycémie perdure pendant une longue période.

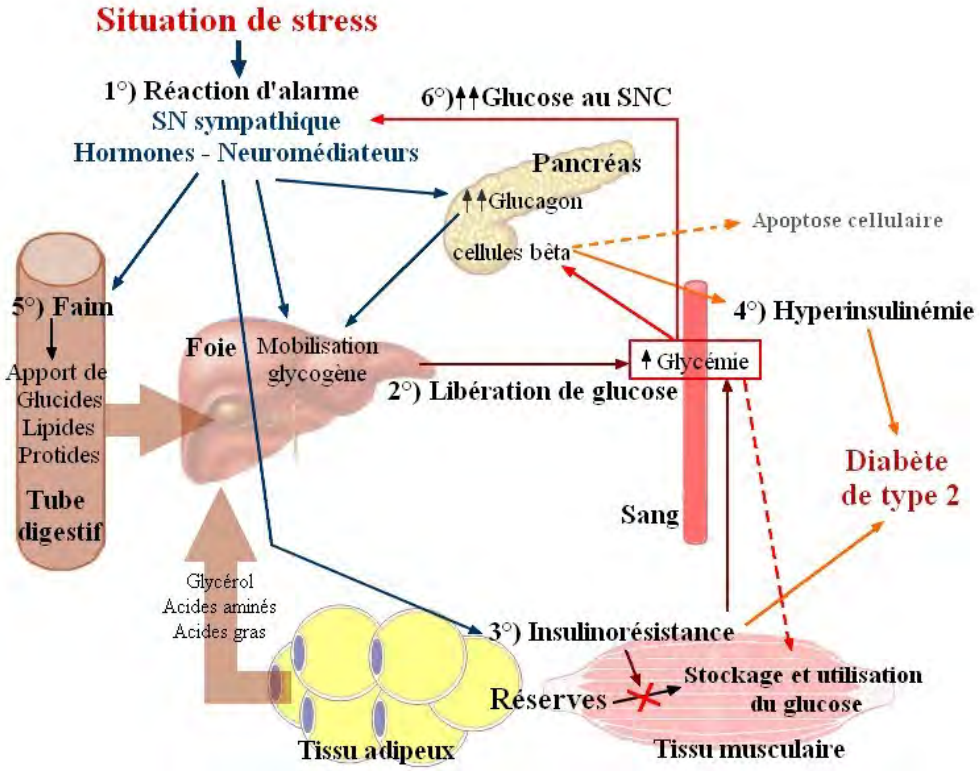



*Figure 20 : Résumé de l'influence du stress sur le métabolisme énergétique. D'après [24].*

► La deuxième phase est une **phase de résistance** ou d'adaptation où la consommation énergétique sera adaptée au stress. C'est une phase souvent asymptomatique, sans signes cliniques visibles, qui peut être considérée comme un pré-diabète. Il n'y a pas de signes cliniques visibles mais on peut retrouver une augmentation de la production de glucose, une augmentation de l'appétit, une prise de poids variable, une diminution de la résistance à l'effort soit en somme une IR et une augmentation de l'insuline.

► En cas de stress chronique, la **phase d'épuisement** fait suite à la phase de résistance avec l'apparition de perturbations au niveau de l'organisme. L'augmentation de la glycémie et de l'IR sur le long terme surcharge les cellules β et les épuise en insuline. La sécrétion d'insuline ne peut plus compenser l'hyperglycémie et cette décompensation peut être responsable de l'induction d'un diabète. Cet effet diabétogène peut aller jusqu'à la nécrose ou l'apoptose des cellules β à cause de la surcharge en glucose et l'induction d'un diabète insulinodépendant par carence en insuline [24].

### *II.3.1.i. Les nouveaux rôles du microbiote intestinal*

Le microbiote intestinal, ou population microbienne intestinale, semble avoir un rôle dans le développement du DT2. L'hypothèse suggère que le mode de vie (nutrition, activité physique, tabagisme, traitements médicamenteux) modifie la composition et les fonctions métaboliques du microbiote intestinal. Le métabolisme altéré du microbiote peut alors influencer le métabolisme de l'hôte et favoriser le développement de pathologies comme l'obésité, l'IR et le DT2 [7].

La composition et les capacités du microbiote sont influencées par de nombreux facteurs : l'ethnie de l'individu, la génétique, l'alimentation, l'âge, le sexe, l'activité physique, le tabagisme, l'alcool, les maladies infectieuses et la prise de médicaments comme les antidiabétiques et les antibiotiques. Les mécanismes mis en cause dans l'influence du microbiote dans les troubles métaboliques peuvent être l'induction d'un état inflammatoire, les altérations de l'homéostasie énergétique et du métabolisme du glucose.

- ***Les actions et les rôles du microbiote***

Le microbiote intestinal protège l'organisme contre les agents pathogènes et aide à l'éducation ainsi qu'à la maturation du système immunitaire. De plus, le microbiote régule la sécrétion hormonale au niveau intestinal et synthétise la vitamine K, plusieurs vitamines B, dont l'acide folique et la vitamine B12, ainsi que des acides gras à chaîne courte (AGCC).

Ces AGCC auraient des effets pléiotropiques bénéfiques sur le métabolisme en influençant le métabolisme glucidique et le métabolisme énergétique. Les AGCC agissent en se liant sur les RCPG des cellules immunitaires, de la muqueuse intestinale, du foie et du TA. Le butyrate, en augmentant la sécrétion de GLP-1, aurait un effet bénéfique sur l'insulinosensibilité et l'équilibre énergétique. Il ralentit aussi le transit intestinal pour augmenter le temps d'absorption des nutriments. L'acétate et le propionate sont aussi des substrats de la néoglucogenèse hépatique et de la lipogenèse hépatique. De plus, le butyrate et le propionate activent la néoglucogenèse intestinale.

Le microbiote peut aussi, par un mécanisme encore inconnu, modifier la perméabilité intestinale. Une hausse de la perméabilité peut augmenter l'absorption de macromolécules dans la lumière intestinale, influencer la réponse immunitaire, l'inflammation, le métabolisme lipidique et glucidique et peut donc conduire à une IR et au DT2 [7].

- ***Le cas de l'allaitement maternel***

Le lait maternel est un nutriment adapté au nouveau-né : il évolue selon la maturité du système digestif, il contient les cellules immunitaires pour compenser l'immaturité du système immunitaire du nouveau-né et contient tous les nutriments nécessaires au bon développement de l'organisme.

Le remplacement du lait maternel par un lait artificiel entraîne un stress physique du tractus digestif, un risque d'exposition aux infections multiples, un stress affectif du nouveau-né et perturbe de façon irréversible le métabolisme énergétique. Ces facteurs influencent la composition du microbiote qui se met en place aux premières années de la vie. C'est pourquoi l'absence d'allaitement chez le nouveau-né pourrait favoriser l'apparition d'obésité, de DT1 ou DT2 très précocement, voire même avant l'âge de 5 ans [24].

- ***Quelques caractéristiques selon le type de microbiote***

Le DT2 serait associé à une réduction de la diversité du microbiote. Les bactéries intestinales, et surtout les bactéries gram positif productrices de butyrate comme *Roseburia* ou *Faecalibacterium prausnitzii*, transforment les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires qui induisent l'activation du GLP-1, une voie protectrice contre l'obésité induite par l'alimentation. Une réduction de la quantité de ces bactéries entraîne une diminution de l'insulinosensibilité périphérique [7].

Une autre hypothèse est qu'une forte proportion en bactéries Gram négatives (*Escherichia coli* ou bactéries du phylum *Proteobacteria*), qui produisent des lipopolysaccharides (LPS) inflammatoires, favorisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, induirait un état pro-inflammatoire favorisant le DT2 et l'obésité.

Compte tenu de la très forte hétérogénéité de la population microbienne intestinale entre

les patients (on dit que chaque individu a un microbiote unique), des interférences avec l'environnement et du manque de moyens d'analyse, les rôles du microbiote dans l'apparition d'un DT2 sont difficiles à interpréter et de nombreux effets ainsi que leurs mécanismes sont encore inconnus. De plus on ignore encore si la modification du microbiote est une cause ou une conséquence du DT2. À l'heure actuelle, la création de traitements sous forme de cultures microbiennes encapsulées associées à une alimentation riche en prébiotiques est envisagée et pourrait amener des éléments de réponse [7].

### *II.3.2. L'aggravation du diabète*

Une fois l'IR périphérique et l'intolérance au glucose initiées, le métabolisme des organes insulinosensibles se modifie et conduit à une IR générale de l'organisme et vers un DT2. Une fois le DT2 atteint, il semble à l'origine d'un cercle vicieux d'auto-aggravation. L'hyperglycémie chronique, présente pour compenser la diminution de l'insulinosensibilité des tissus périphériques et maintenir une utilisation normale du glucose [1], a un effet toxique par hyperstimulation des cellules β, ce qui accélère leur apoptose, diminue l'insulinosécrétion et bloque l'action de l'insuline [42].

L'épuisement et l'apoptose des cellules β peut alors être responsable d'une insulinopénie et d'un diabète insulino-nécessitant.

#### *Conclusion du chapitre*

Bien que la physiopathologie du DT2 comprenne à la fois un déficit de l'insulinosécrétion et une IR périphérique, le facteur à prendre en compte principalement pour réduire l'incidence du diabète est l'insulinosécrétion. Protéger cette fonction sécrétoire des effets de l'IR hyperstimulante, et surtout de l'hyperglycémie, semble avoir un effet immédiat, mais aussi un effet prolongé même après l'arrêt de toute mesure préventive [42].

# *III) Les mesures hygiéno-diététiques du diabète de type 2*

## *III.1. Présentation*

Au même titre que le traitement médicamenteux, le mode de vie du patient diabétique est important pour contrôler au mieux le diabète. Ce mode de vie, qui comprend à la fois l'alimentation ainsi que l'activité physique, peut être amélioré par des MHD.

La mise en place d'une alimentation équilibrée et d'une activité physique adaptée au patient doit permettre de réguler notamment la glycémie pour éviter l'hypoglycémie et les pics hyperglycémiques [13].

Les MHD seront différentes selon si le patient est de poids normal ou en surpoids. En effet, pour un patient en surpoids ou obèse, les MHD auront aussi pour objectif de faire perdre du poids. À l'inverse, un patient de poids normal n'aura pas besoin de se restreindre en calories.

Les MHD que nous allons décrire dans ce chapitre sont recommandées aux patients diabétiques pour les aider à contrôler leur maladie et les complications qui en découlent. Il est intéressant de noter que ces MHD sont aussi conseillées à la population générale.

## *III.2. Une alimentation équilibrée : conduites à tenir*

L'élément le plus connu d'une bonne hygiène de vie est d'adopter une alimentation équilibrée. Dans ce chapitre, nous allons présenter les différents besoins alimentaires à équilibrer tous les jours puis nous allons détailler les recommandations alimentaires plus

spécifiques des sujets diabétiques.

### *III.2.1. Les besoins nutritionnels essentiels*

Les apports en glucides, lipides et protéines doivent être équilibrés dans l'alimentation. Par exemple, dans une ration calorique quotidienne, les apports en protéines sont de 15% et les 85% restants seront répartis entre les glucides et les lipides [42].

Un individu, qu'il soit diabétique ou non, aura toujours les mêmes besoins nutritionnels de base. Au minimum, une femme a besoin de 2.000 calories et un homme de 2.200 calories par jour. Si, en plus, la personne pratique une activité physique moyenne ou forte et/ou l'individu est plutôt jeune en âge, 200 calories doivent être ajoutées pour chaque critère [64a]. Ces calories seront réparties dans les différents repas et les éventuelles collations dans la journée.

Si les calories sont réparties en trois repas, les proportions sont les suivantes [13] :

Petit déjeuner : 25% Déjeuner : 35% Dîner : 40%

Si trois repas et deux collations sont pris pendant la journée, les calories seront réparties de la façon suivante [13] :

Petit déjeuner : 20% Déjeuner : 30% Dîner : 30%
Collation de 10h : 10% Collation de 16h : 10%

Mais la répartition des calories seule ne suffit pas à définir une alimentation équilibrée. Pour cela, il faut aussi que les différents nutriments soient harmonieusement répartis dans les différents repas pour éviter tout risque de carences.

#### *III.2.1.a. Les besoins glucidiques*

Quand des glucides (ou hydrates de carbone) sont consommés, ils apportent une certaine énergie. Comme ils doivent être généralement transformés pour être utilisés ou pour être stockés, 1g de glucides apporte seulement 4 kcal [47].

Les glucides doivent représenter 45 à 50% de l'apport calorique quotidien avec un minimum de 40%. Une base de 140g de glucides par jour est à apporter pour que les organes gluco-dépendants restent actifs [42, 63]. Alors que l'on pourrait penser que ces glucides sont consommés en trop grande quantité dans notre vie quotidienne, l'apport glucidique journalier en France est de 42% en moyenne. Il n'y a donc pas forcément besoin de se restreindre dans l'apport des glucides contenus dans le pain, les féculents ou les fruits, et ce même chez les diabétiques [75].

Concernant la **répartition** des glucides dans les différents repas, on recommandera 10 à 20% de glucides au petit déjeuner, 40 à 45% au déjeuner et au dîner [63]. Cette répartition quantitative des glucides doit être complémentée par un contrôle de la qualité du contenu glucidique des aliments pour que chacun puisse gérer correctement les apports glucidiques.

La qualité des glucides, ou le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment, est estimée par l'**index glycémique** (IG), qui est la méthode de référence. Plus l'IG d'un aliment est élevé, plus la biodisponibilité des glucides ainsi que la variation de la glycémie précoce seront élevées. Un IG bas sera inférieur à 50 (avec le glucose comme référence), un IG intermédiaire sera compris entre 50 et 70 tandis qu'un IG élevé sera supérieur à 70. L'IG dépendra non seulement de la nature de l'aliment mais aussi de la méthode de préparation avant de le consommer et de l'association éventuelle avec d'autres aliments [13, 42].

Concernant la préparation des aliments, toute détérioration d'un aliment, qu'elle soit mécanique ou thermique, augmente le potentiel hyperglycémiant et donc élève l'IG de cet aliment [42, 63]. Les aliments rôtis, frits, grillés, cuits à haute température, broyés, réduits ou transformés en purée ou en compote ont un IG plus élevé à cause de la prédigestion de

l'amidon et de la destruction des fibres [34, 42]. Par exemple, pour la pomme de terre, la cuisson par ébullition donne un IG de 58, un IG de 60 pour la cuisson au four, 65 pour la cuisson à la vapeur, 80 aux micro-ondes, la présentation sous forme de frites induit un IG de 75, un IG de 83 pour la purée « maison » et un IG de 85 pour les purées instantanées [37].

Enfin, plus l'aliment est absorbé lentement, plus l'IG sera abaissé. Cette vitesse d'absorption dépendra à la fois de la rapidité du transit digestif et de l'activité de dégradation par les enzymes digestives. Lorsque plusieurs aliments sont mangés ensemble, ils auront tous la même vitesse de transit. L'ajout de lipides (surtout les AG mono-insaturés ou MIS) ou de protéines (à raison de 30 à 50g par repas) avec des aliments riches en glucides va ralentir le transit et donc réduire la disponibilité de ces glucides. Donc il est préférable de manger un aliment avec un IG élevé au cours d'un repas, en association avec des lipides, des protides et des fibres. En outre, la digestion sera ralentie, voire diminuée, si l'aliment est solide, froid et si des fibres alimentaires (surtout les fibres insolubles qui sont peu digestibles) sont présentes [42, 47, 63].

Une table de l'IG des aliments les plus fréquemment rencontrés est présentée dans l'annexe 1. L'aliment de référence est le glucose qui possède sur cette table un IG de 100. Les viandes, les poissons, les œufs et fromages ne sont pas dans la table car ils ne contiennent pas de glucides [75]. En comparant les IG, on peut en déduire que les aliments à IG faible vont limiter les pics hyperglycémiques postprandiaux : les féculents (riz, pâtes, légumes secs, pomme de terre), le lait, les fruits et les légumes [63].

L'IG indique principalement si les glucides d'un aliment sont rapidement ou lentement absorbés. Ce qui nous intéresse en réalité, c'est comment évolue la glycémie sanguine quand une portion de ces aliments est consommée. Il s'agit de la **charge glycémique** (CG) qui va dépendre à la fois de la rapidité des carbohydrates à entrer dans la circulation sanguine mais aussi de la quantité de glucose présent dans l'aliment [41].

Cette CG, moins connue que l'IG, est pourtant une valeur qui permet de se faire une meilleure idée de l'impact réel d'un aliment sur la glycémie. L'exemple le plus frappant est la pastèque : alors qu'elle possède un IG d'environ 80, ce qui est très élevé, elle présente une CG de seulement 5 car une portion est très pauvre en glucides [41]. Ces CG sont aussi présentes dans la table de l'annexe 1. Le seul défaut de la CG est que, contrairement à l'IG qui a une valeur stable, sa valeur dépend de la quantité de l'aliment consommé ou de la taille de la portion consommée. En général, les index utilisent des portions de la vie courante : 250 ml pour les liquides, 30/50/100/250g pour les aliments solides selon leur taille ou leur taux de glucides [37]. Dans l'annexe 1, les portions sont uniformisées à 100g pour les solides ou 1L pour les liquides pour une meilleure comparaison des aliments entre eux.

Pour diminuer l'IG de certains plats ou aliments, l'industrie alimentaire a allégé certains de ses produits en enlevant le sucre ou en le remplaçant par des édulcorants qui reproduisent le goût sucré sans les effets hyperglycémiants [42, 63].

Les **édulcorants** sont classés selon deux catégories : les édulcorants intenses, dont font partie l'aspartame, la saccharine, l'acésulfame, le sucralose et les cyclamates qui ont un pouvoir hyperglycémiant faible voire nul et les édulcorants de charge, comprenant les sucres alcools comme le fructose et les polyols (xylose et sorbitol) qui ont un pouvoir hyperglycémiant presque similaire au saccharose [42, 63]. Ces édulcorants sont présents dans de nombreux plats industriels et sont disponibles sous forme de sucrettes pour sucrer les boissons chaudes ou froides. Il faut prendre garde à la présence des édulcorants de charge et à la quantité consommée qui ne doit pas dépasser un certain seuil quotidien.

La dose journalière admissible (DJA) des édulcorants est très réglementée et dépend du poids corporel du consommateur. Cette DJA correspond au seuil en dessous duquel la consommation des édulcorants est considérée comme sans danger pour la santé. Pour citer quelques exemples, la DJA de l'acésulfame est de 9mg/kg, l'aspartame est de 40mg/kg, la

saccharine est de 5mg/kg, le sucralose est de 15mg/kg. Les polyols n'ont pas de DJA, leur dosage dépend des bonnes pratiques de fabrication [78].

Le patient doit être vigilant vis-à-vis de ces produits et de ces appellations. Le terme « sans sucre » signifie que le produit ne contient pas de saccharose, mais il peut contenir d'autres glucides hyperglycémiants comme le fructose (dans les jus de fruits) ou les polyols dérivés du glucose (dans les bonbons). Le terme « allégé » signifie que l'aliment a au minimum 25% de moins du nutriment en question (graisses ou sucres) par rapport à l'aliment de base. Les produits « light », « ligne » ou « minceur » n'ont pas de définition claire : l'aliment peut effectivement être allégé en glucides, mais en contrepartie contenir plus de lipides et donc être plus calorique [47]. Le seul moyen d'être sûr que le produit est effectivement allégé en sucres ou en graisses est de vérifier la composition sur l'étiquette.

#### *III.2.1.b. Les besoins protéiques*

Les protéines doivent représenter environ 15% des apports caloriques quotidiens [63]. Pour être plus précis, l'apport protéique quotidien doit être compris entre 0,83 et 2,2 g/kg, soit entre 10 et 27% des apports caloriques quotidiens en fonction du genre, de la taille et de l'activité physique de la personne [33].

L'apport calorique des protéines est faible car leur utilisation par l'organisme nécessite des transformations qui utilisent de l'énergie : 1 g de protéines apporte 4 kcal [47].

Les protéines sont présentes dans les viandes (protéines animales) et les végétaux (protéines végétales). En général, les protéines animales sont mieux absorbées que les protéines végétales, surtout parce que les fibres qui réduisent l'assimilation digestive.

La présence de protéines mélangées avec des glucides dans un même repas permet de réduire la glycémie postprandiale par rapport aux glucides consommés seuls. La condition pour que cet effet ait lieu est que les apports protéiques soient compris entre 30 et 50g lors de la prise alimentaire. Par contre, aucun effet sur la glycémie ne sera visible si les apports protéiques sont inférieurs à 10 g [42, 63].

#### *III.2.1.c. Les besoins lipidiques*

Les aliments industriels d'aujourd'hui sont riches en lipides, et notamment en AG saturés, ce qui augmente excessivement les apports quotidiens au détriment des glucides et des protéines. Bien qu'il soit conseillé de limiter les apports en lipides, il faut qu'ils soient suffisants pour maintenir la palatabilité et le goût des plats.

Tout d'abord, entre les glucides, les protéines et les lipides, ces derniers apportent le plus de calories. En effet, 1 g de lipides induit un apport de 9 kcal [47].

Les apports lipidiques recommandés sont de 30 à 35% de l'apport calorique total et ces apports sont à limiter de préférence à moins de 30%. Les lipides sont répartis en trois catégories : les AG saturés, les AG MIS et les AG poly-insaturés. L'Association Américaine de Diététique (ADA) propose une répartition de ces apports lipidiques avec 7% (maximum 10%) de graisses saturées, 10% de graisses poly-insaturées et 10 à 15% (maximum 20%) de l'apport calorique total de graisses mono-insaturées [63].

Les graisses peuvent provenir de produits animaux, que ce soit à partir des graisses de lait (crème fraîche, beurre) ou de la viande (saindoux, graisse d'oie). Mais ces graisses peuvent aussi être d'origine végétale comme pour les huiles végétales, la margarine végétale et la Végétaline© (Tableau 3) [47].

Cependant, il ne faut pas se limiter à regarder la quantité de lipides contenue dans les aliments, il faut aussi évaluer la qualité de ces lipides, soit la présence d'AG saturés ou

insaturés. Selon leur nature et leur structure chimique, ces AG peuvent être bons ou mauvais pour la santé des individus (Tableau 4) [30, 47].

*Tableau 3 : Classement de certains produits selon leur teneur en lipides [47].*

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **0%** | Fromage blanc à 0% | **20%-25%** | Pont-l'évèque, brie, édam, camembert, chaource... | **40%** | Beurre, margarine, pâte à tartiner, mayonnaise allégées |
| **5%** | Fromage blanc à 20% | **25%-30%** | Roquefort, bleu, raclette, tomme, reblochon, comté, emmental, cantal, gouda... | **65%** | Margarine allégée à 65% |
| **10%** | Fromage blanc à 40% | **30%** | Crème fraîche | **80%** | Beurre, margarine, Végétaline© |
| **15%** | Crème allégée à 15% Fromages allégés | **35%-40%** | Boursin, Caprice des Dieux | **100%** | Huiles végétales, mayonnaise |

*Tableau 4 : La répartition des AG selon leurs bénéfices et des sources alimentaires [42, 47].*

| Les AG saturés | Les AG mono-insaturés | Les AG poly-insaturés |
|---|---|---|
| Neutres | Groupe ω9 (très bons) | Groupe ω6 (bons) |
| Beurre, crème fraîche, fromages gras | Huiles d'olive, d'arachide, de colza et de sésame, graisse d'oie et graisse de canard, saindoux, amandes, noix de cajou, avocat | Huiles de tournesol, de maïs, de noix, de soja, de carthame, de pépins de raisin, de bourrache, d'onagre, oeufs, abats |
| Mauvais | | Groupe ω3 (très bons) |
| Saindoux, margarines ordinaires, Végétaline©, huiles de palme, huile de coprah, gras des viandes, charcuteries | | Huile de colza, de soja, de noix de germe de blé, poissons gras (anchois, thon blanc, saumon, maquereau, hareng) |

Ces matières grasses seront utilisées différemment selon leur constitution en AG. Pour citer quelques exemples, la crème fraîche et le beurre ne peuvent être utilisés que crus ou fondus lors d'une recette. Les huiles de colza, de noix et de soja ne peuvent pas être utilisées dans les fritures ou être chauffées à des températures équivalentes (180° maximum). Pour ce qui est des fritures profondes, seules l'huile d'olive, l'huile d'arachide, la Végétaline© et la margarine non allégée peuvent être employées [47]. Si les conditions ne sont pas respectées, l'huile ou la graisse utilisée risque de se détériorer et de perdre ses qualités nutritives (colza) voire de devenir nocive pour la santé (beurre).

La méthode de cuisson peut influencer non seulement l'IG d'un aliment, mais peut aussi modifier la teneur en graisses d'un plat. Plus la quantité de graisse utilisée pour la cuisson est importante, plus l'aliment va absorber ces graisses dans sa chair. C'est le cas par exemple pour les fritures plates ou profondes : les aliments frits sont plus riches en graisses qu'un même aliment cuit au four ou à la vapeur.

Il existe de nombreux modes de cuisson pour utiliser le moins de graisses possible. On peut citer la cuisson à l'eau, à la vapeur, au four, aux micro-ondes, à la poêle (si elle a un revêtement anti-adhésif), au bain-marie, à l'étouffée et en papillote [47].

#### *III.2.1.d. Les autres besoins*

- ***Les fibres***

Les fibres sont présentes dans les produits issus de végétaux (fruits, légumes, céréales). Elles comprennent les fibres solubles qui composent la chair des fruits ainsi que des légumes et qui sont digérées par le système digestif. Elles sont dégradées par fermentation et

permettent ainsi la formation d'un gel visqueux dans la lumière intestinale. D'autre part, les fibres insolubles, qui composent les peaux et enveloppes des fruits et des légumes, sont très peu dégradées et accélèrent le transit [17]. Ces fibres insolubles, présentes dans les céréales complètes et les produits en contenant, forment un réseau qui empêche les glucides d'être accessibles pour leur hydrolyse et leur assimilation dans l'organisme [63].

La consommation des végétaux dans les pays développés n'apporte que 10 à 20g de fibres par jour. Cependant, les recommandations des apports en fibres sont de l'ordre de 20 à 30g par jour. Cette quantité recommandée serait suffisante pour que les fibres aient un effet sur la tolérance glucidique par la diminution de l'absorption des glucides et de l'hyperglycémie postprandiale. En dessous de ce seuil, il n'y a pas d'effets sur la glycémie et, à partir de 40 à 50g par jour, des problèmes digestifs surviennent (ballonnements, diarrhées, douleurs intestinales...).

Les fibres peuvent aussi être apportées directement dans les plats grâce à des préparations diététiques où ces fibres sont sous forme de poudre ou de granulés. Le réseau fibreux est alors plus fragmenté et sera moins efficace. Cependant il est préférable d'apporter les fibres par des aliments naturels.

- ***Les saveurs et arômes***

Dans le cadre d'une alimentation contrôlée, il est important de connaître les moyens de rendre un plat plus agréable à consommer. Les composantes gustatives à prendre en compte sont appelées l'onctuosité, les saveurs et les arômes.

**L'onctuosité**, appelée aussi la sensation en bouche, est surtout permise grâce à la présence de matières grasses dans le plat.

Les saveurs ou **goûts** sont le sucré, le salé, l'aigreur, l'amer et l'umami. Le sucré est dû à la présence de saccharose. La saveur salée est causée par le chlorure de sodium [63]. L'aigreur est un signal pour un aliment très acide ou périmé. L'amertume est en général un signe d'alarme pour de la nourriture qui peut être dangereuse pour la santé. Enfin, l'umami indique la présence de protéines et de nucléotides particuliers [96].

Nous allons développer ce dernier goût, très récemment mis en évidence, et qui peut avoir une certaine utilité dans l'alimentation ainsi que dans les régimes. L'umami, qui signifie « délicieux », est considéré comme un exhausteur de goût et un moyen d'harmoniser toutes les saveurs présentes, indépendamment des 4 autres goûts cités ci-dessus [55]. On sait maintenant que l'umami peut provenir d'un des trois nucléotides : le monosodium glutamate (MSG), l'inosine-5'-monophosphate (IMP) et le guanylo-5'-monophosphate (GMP) [96].

Fait intéressant, si on associe dans un même plat le MSG avec l'IMP ou avec le GMP, l'umami résultant s'en trouve potentialisé par un effet d'addition. C'est le cas par exemple du kombu et de la bonite séchée (Dashi), du bœuf ou poulet avec des oignons ou des tomates ou des carottes ou des champignons séchés ou du céleri (bœuf bourguignon, blanquette de veau...) (Tableau 5)[55]. Ceci explique pourquoi certains plats sont particulièrement appréciés.

Enfin, les **arômes** sont des molécules volatiles qui sont perçues à la fois par le goût et par l'odorat. Ces arômes sont présents en grande quantité dans les fruits, les légumes, l'huile d'olive et l'huile de noix. Plus une huile sera raffinée, moins elle contiendra d'arômes. Par exemple, les huiles végétales courantes (tournesol, maïs, arachide...) sont le plus souvent raffinées et ne contiennent pas d'arômes. Les arômes peuvent aussi être produits par la fermentation ou par le brunissement. Par exemple, la fermentation du jus de raisin permet la production de polyphénols, les arômes du vin. D'autre part, les arômes des fromages (roquefort, camembert, bleu) sont aussi produits par fermentation à l'aide de levures. Voici une liste non exhaustive d'aliments qui apportent des arômes dans un plat [63] :

○ les herbes odorantes : thym, laurier, ail, oignon, échalote, ciboulette, estragon, basilic, persil, fenouil, aneth, menthe, romarin, sarriette, sauge...

○ les huiles végétales aromatiques : l'huile d'olive, riche en AG MIS, et l'huile de noix, riche en AG poly-insaturés.

○ les fromages aromatiques : fromages fermentés et qui n'ont pas été stérilisés.

Une méthode de cuisson peut aussi apporter des arômes : la grillade, par la dégradation des acides nucléiques, l'oxydation des AG poly-insaturés des aliments et par la combustion du bois, apporte le goût « grillé » à un aliment. Par contre, l'exposition de ces aliments à une haute température produit des composés cycliques aromatiques qui peuvent être néfastes pour la santé [63].

*Tableau 5 : Les quantités de MSG, IMP ou GMP contenus dans quelques aliments [55].*

| ***MSG*** | | ***IMP*** | | ***GMP*** | |
|---|---|---|---|---|---|
| Aliments | mg/100g | Aliments | mg/100g | Aliments | mg/100g |
| *Algue kombu** | 1200-3400 | *Bonite séchée** | 470-800 | *Shiitake séché** | 150 |
| *Algue nori** | 1380 | Limande | 410-470 | Morilles séchées | 40 |
| Parmesan | 1300 | Sardine | 420 | Cèpes séchés | 10 |
| Anchois | 630-1140 | Dorade | 180-400 | | |
| Sauce soja | 410-1260 | Thon | 250-360 | | |
| Thé vert | 220-670 | Poulet | 230 | | |
| Emmental | 308 | Porc | 230 | | |
| Tomates | 150-250 | Bœuf | 80 | | |
| Cheddar | 182 | | | | |
| Pétoncles | 140 | | | | |
| Crevettes | 120 | | | | |
| Ail, petits pois | 110 | | | | |
| Oursin | 100 | | | | |
| Pomme de terre | 30-100 | | | | |
| Palourdes | 90 | | | | |
| Carottes | 40-80 | | | | |
| Crabe | 20-80 | | | | |
| Jaune d'œuf, chou | 50 | | | | |
| Oignon | 20-50 | | | | |
| Épinards | 48 | | | | |

** Ces aliments ont été utilisés pour découvrir les trois nucléotides.*

- ***Les anti-oxydants***

Les besoins en anti-oxydants sont normalement couverts si le patient a une alimentation équilibrée [42]. Cependant, il peut être intéressant de lister ici les aliments usuels les plus riches en anti-oxydants.

Étonnamment, les plus riches sont les herbes et les épices avec, par exemple, le clou de girofle, la menthe, la cannelle, l'origan, le thym, le romarin, la sauge, le laurier, la noix de muscade... Si ces herbes et épices sont sous forme séchée et en poudre, le taux d'anti-oxydants est beaucoup plus élevé [18].

On peut aussi citer certains fruits, légumes et graines comme les cynorhodons, les myrtilles, les noix, les noix de pécan, les graines de tournesol, les châtaignes, les pommes séchées, les artichauts, les prunes séchées, les abricots secs, les choux, les cacahuètes, les grenades... Ici aussi, la forme séchée est préférable. De plus, pour les noix et les fruits secs, il semble que la pellicule ou « peau » à la surface du fruit soit très riche en anti-oxydants [18]. Dans les boissons, on citera le café, le vin rouge, le jus de grenade, le thé vert ou noir, les infusions, le jus de raisin et le jus de cranberry [18, 76].

Enfin il faut citer le chocolat noir, très riche en anti-oxydants et les fromages fermentés (brie, roquefort, gorgonzola) [18].

- ***Les vitamines, acides aminés et minéraux***

Les apports alimentaires de ces composés sont normalement suffisants à condition que l'alimentation soit équilibrée [42]. Les vitamines et minéraux sont retrouvés dans les fruits et légumes [81]. Pour des informations plus détaillées, on pourra consulter l'ouvrage de P. Bargis et L. Levy-Dutel, *Nutriments, Vitamines et éléments minéraux*, publié par Eyrolles en 2015.

### *III.2.2. Les différentes conduites alimentaires pour le DT2*

À partir de ces principales recommandations alimentaires, différents régimes ont été établis en fonction des pathologies qui touchent les personnes ou en fonction de l'objectif à atteindre. Nous allons aborder ici les différentes recommandations et les nombreux conseils qui peuvent être apportés aux diabétiques de type 2.

Le DT2 est souvent associé à une autre pathologie, l'obésité. En effet, environ 80% des diabétiques de type 2 sont obèses [1, 63]. C'est pourquoi les MHD du DT2 sont souvent associées à une restriction calorique pour perdre du poids. Par contre une personne diabétique n'a pas à se soumettre à une restriction calorique si elle est de poids normal [13]. D'autre part, du fait que le diabétique présente un haut risque de troubles et d'accidents cardiovasculaires, les MHD doivent aussi participer à la prévention de ces risques [42].

Ces recommandations diététiques sont en constante évolution car les études diététiques sont plus difficiles à réaliser comparativement à celles sur les médicaments [42].

Fait intéressant, les recommandations que nous allons citer pour les diabétiques sont aussi valables pour l'ensemble de la population. Cet argument pourrait peut-être inciter les proches des malades à adopter aussi les mêmes MHD pour leur propre santé.

#### *III.2.2.a. Les recommandations pour les diabétiques*

Les principales recommandations alimentaires pour un patient diabétique ont de nombreux points communs avec un régime alimentaire particulier : le régime méditerranéen. Des conseils supplémentaires ont été ajoutés afin de s'adapter au DT2 et aux éventuelles complications qui seraient présentes.

- ***Le régime méditerranéen***

Le régime méditerranéen est non seulement recommandé pour les personnes souffrant de diabète et les personnes à risque de développer un diabète, mais il peut être appliqué à l'ensemble de la population. Ce régime sera aussi recommandé chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires ou qui sont à risque d'accidents cardiovasculaires [15].

Ce régime consiste d'abord à remplacer les lipides saturés (beurre, saindoux, graisse de canard ou d'oie, crème fraîche, fromages, charcuteries, viande ovine, huile de coprah ou de palme dans les margarines, les gâteaux et les plats cuisinés industriels) par les lipides insaturés riches en AG ω3 (huile d'olive ou de colza, poissons, volailles, noix, noisettes, amandes). L'huile d'olive est particulièrement conseillée comme substitut [28, 75].

Ce type d'alimentation accorde aussi une place importante aux fruits frais et secs, aux légumes (surtout les tubercules et racines comme la pomme de terre, les carottes, navets, betteraves...), aux légumineuses (haricots, fèves...) et aux céréales complètes (pain, pâtes, riz, semoule...). On conseillera au minimum deux légumes ainsi que deux à trois fruits par jour [15, 27, 28, 75].

Chaque repas doit contenir des féculents ou du pain [27, 75].

De manière générale, ce type d'alimentation limite les apports en protéines. Il faut modérer la consommation de viandes non grasses comme les volailles ainsi que certains poissons et éviter de manger les viandes grasses comme la viande rouge. Le poisson est conseillé à une fréquence de deux fois par semaine [15, 27, 75].

Manger un produit laitier à chaque repas (lait, fromages frais ou affinés, yaourts) est recommandé mais les fromages et yaourts sont à consommer avec modération [15, 75].

- ***Les autres recommandations spécifiques pour les diabétiques***

Chez les diabétiques et les sujets à risque de développer un diabète, des recommandations s'ajoutent au régime méditerranéen. Ce sont souvent des précisions supplémentaires qui détaillent le régime en question.

► Les glucides :

Les recommandations des apports en glucides sont entre 40 et 50% des apports caloriques journaliers. Un apport entre 50 et 60% sera recommandé en cas de risque de complications cardiovasculaires [63]. Mais les glucides doivent être contrôlés au niveau quantitatif et qualitatif. Les apports doivent être répartis entre les repas de la journée et la personne diabétique doit choisir préférentiellement des aliments glucidiques à IG faible ou modéré pour manger le moins possible d'aliments à IG élevé (pâtisseries, pain, confiture, confiseries...) [42, 63].

Enfin, les aliments à IG élevés ne doivent surtout pas être pris au petit déjeuner. Il vaut mieux les manger au déjeuner ou au dîner [63].

► Les lipides :

En général, le diabétique doit limiter sa consommation de matières grasses : préférer une cuisson sans graisses (au four, à la vapeur, à l'auto-cuiseur, à l'eau...), éviter les plats cuisinés industriels et les biscuits [80].

Les apports lipidiques recommandés pour les diabétiques sont les mêmes que ceux pour la population générale [63]. Le patient doit chercher à remplacer les graisses saturées par des lipides MIS surtout et, dans une moindre mesure, certains poly-insaturés. Cependant, tous ces aliments restent des lipides malgré tout et donc il faut les consommer en petites quantités [30].

Les aliments riches en AG *trans* doivent être évités. On les trouve dans les produits laitiers, les viandes et les graisses de ruminants et les margarines hydrogénées [30, 63].

Les patients diabétiques doivent aussi limiter leurs apports en cholestérol à moins de 200mg par jour [63].

► Les protéines :

L'organisme ayant besoin d'énergie pour dégrader les protéines, les aliments qui en sont riches peuvent être utiles pour les diabétiques [81].

Les quantités recommandées restent à 15% des apports caloriques journaliers [42, 63]. Cela équivaut à 2 à 3 portions de 60 à 90g par jour de viande ou équivalents selon le genre et la corpulence de la personne [75, 80]. Il faut éviter de consommer trop souvent des viandes rouges. Manger de préférence du poisson (deux fois par semaine), les viandes maigres (volailles) et enlever un maximum de graisses (peau du poulet, graisse du lard...) [75, 80, 81].

Les légumes secs contiennent aussi des protéines et peuvent remplacer la viande dans les apports protéiques [75, 80].

► Les fruits et légumes :

Pour les diabétiques, il leur sera recommandé de manger 3 à 5 portions de légumes (une portion correspond à un bol de légumes crus ou une louche de légumes cuits) et 2 à 4 portions de fruits par jour [47, 75, 80]. Les légumineuses et les haricots, quelle que soit la quantité, comptent pour une seule portion par jour. De plus, les jus de fruits peuvent compter aussi pour une seule portion par jour, à condition qu'ils soient à 100% pur jus et sans sucres ajoutés. Ces fruits et légumes peuvent être frais, secs, congelés ou en conserve [30].

Les légumes et fruits contenant aussi des glucides, il vaut mieux choisir ceux qui ont un IG et surtout une CG faible [81].

► Les céréales :

On recommande de consommer 6 à 11 portions de produits céréaliers par jour (une portion de céréales correspond à 20 à 30g de riz cru ou encore 30g de pain). Cela comprend le blé, le riz, l'avoine, l'orge et leurs dérivés comme le pain, les pâtes, etc... Il vaut mieux manger les céréales en grains entiers (riz complet par exemple) ou choisir les dérivés contenant les céréales complètes (pain complet, pâtes au blé complet...) car ces aliments contiennent plus de fibres qui bloquent l'absorption des glucides [75, 80, 81].

► Produits laitiers :

Les personnes souffrant de DT2 doivent maintenir les 2 à 3 portions de produits laitiers par jour, mais en privilégiant plutôt le lait, les produits écrémés ou les produits peu gras. Il est préférable de manger le moins possible les fromages affinés, riches en AG saturés [75, 80].

► Autres aliments :

L'apport en sel doit être diminué, comme pour la population générale. La quantité de sel recommandée est de 6g par jour maximum [63].

Les fibres alimentaires, contenues dans les fruits, les légumes et les céréales, doivent être consommées à hauteur de 20 à 30g par jour [63].

Les herbes et les épices peuvent être ajoutées aux plats pour pallier le manque de sel ou de graisses. Elles sont aussi riches en fibres et en vitamines [81].

Les noix, amandes, noix de macadamia, noix de cajou, etc... sont de bons aliments riches en fibres et en vitamines. Cependant, elles ne doivent pas être salées et il faut modérer leur consommation car elles sont très caloriques [81].

Il sera conseillé à la personne diabétique d'augmenter la consommation d'anti-oxydants naturels, présents dans certains fruits, légumes et épices [18, 63].

- ***Les conseils généraux alimentaires pour les diabétiques***

Le changement d'alimentation vers un régime de type méditerranéen ne doit pas se faire brutalement mais plutôt progressivement, en changeant ses habitudes à long terme. Ces modifications auront également une action sur la perte de poids [80].

Pour obtenir une alimentation équilibrée, il est utile de savoir répartir les aliments dans les différents groupes alimentaires : les aliments riches en glucides (pain, riz, pomme de terre, pâtes), les céréales, les fruits, les légumes, les sources de protéines (viandes, poissons, œufs...), les produits laitiers, les aliments riches en graisses et/ou en sucres [30].

En cas de diabète, le plan alimentaire général recommandé se compose de pain ou féculents à chaque repas, d'au moins deux légumes par jour, deux à trois portions de fruits par jour, un produit laitier à chaque repas, du poisson deux fois par semaine et deux à trois portions de viandes (blanche de préférence) par jour [27, 80]. Ce qu'il faut retenir, c'est que le diabétique et les personnes à risque de développer un diabète doivent favoriser la

consommation d'aliments à faible IG, des viandes maigres, des poissons, des légumes, des fruits et autres aliments riches en fibres qui ont une densité d'énergie (c'est le nombre de calories par gramme d'aliment) plus faible [30, 63, 80, 81].

Changer de mode d'alimentation n'est pas facile, surtout à cause de la perte de certains aliments « plaisir » qui seront souvent moins consommés. Pour aider le diabétique à rester observant sur le long terme, il est possible d'utiliser des substituts ou des produits pour améliorer le goût des plats comme les **épices** et les **aliments aromatiques** (herbes aromatiques, fromages aromatiques). Concernant les fromages aromatiques, il vaut mieux les utiliser en petites quantités (parmesan, bleu, roquefort...) plutôt que choisir des fromages sans arômes en grandes quantités (emmental, gruyère). D'autre part, la combinaison de certains aliments riches en umami peut aussi augmenter le goût d'un plat. Enfin, la cuisson par grillade ou la cuisson braisée permettent d'ajouter des arômes sur une viande qui a peu de goût [63]. Beaucoup d'options sont disponibles pour rendre les plats plus agréables à manger malgré le manque de sucre, de sel ou de graisses.

La sensation d'**onctuosité**, produite par la présence de **graisses**, est la plus difficile à imiter. À défaut de supprimer les graisses, il vaut mieux en diminuer les quantités et les remplacer par des huiles végétales aromatiques comme l'huile d'olive ou l'huile de noix plutôt que de grandes quantités d'huiles sans arômes comme l'huile de maïs, de colza et de soja [42, 63].

Le **chlorure de sodium**, qui doit être diminué, est présent dans de nombreux produits : les bouillons cubes, les biscuits apéritifs, les charcuteries, le beurre salé, la sauce soja, le nuoc-mâm (sauce à base de poisson fermenté dans une saumure)... La réduction du sel commence par la suppression du sel de table. Remplacer le chlorure de sodium par du chlorure de potassium est possible mais cela donne de l'amertume aux plats [63].

Les **édulcorants et les aliments allégés** peuvent aider le diabétique à mieux supporter le changement d'alimentation tout en diminuant la consommation de saccharose. Les produits alimentaires allégés en sucres ou en graisses peuvent être utilisés sous plusieurs conditions. Tout d'abord, l'édulcorant utilisé ne doit pas être calorique (éviter le sorbitol, le xylitol, le mannitol et le fructose). Ensuite, une perte en sucres ne doit pas être compensée par un ajout de graisses ou d'un autre produit calorique. Le bon compromis entre la qualité et les risques est de choisir des aliments qui, de base, ne contiennent pas de glucides comme certaines boissons et les laitages. Pour les autres aliments, il faudra bien lire la composition et la quantité de calories sur l'étiquette. Enfin, l'utilisation des édulcorants et des aliments allégés n'exempte pas le patient de connaître la quantité de glucides et de calories dans le produit modifié : le consommateur ne doit pas abuser de ces produits car cela reviendrait à regagner au niveau quantitatif ce qui avait été économisé au niveau qualitatif [42, 47, 63].

La bonne attitude est de manger de tout, de façon modérée, c'est-à-dire sans restrictions ou excès d'aliments particuliers. Le patient doit contrôler son alimentation pour garder le bon équilibre entre les apports des différents groupes alimentaires [30]. En fait, tant que le sujet respecte la même quantité totale de calories par jour, il n'est pas nécessaire qu'il se restreigne sur la quantité ou la qualité des aliments glucidiques [75].

Le patient ne doit surtout pas se priver ou s'interdire certains aliments, que ce soit pour perdre du poids ou pour améliorer son état de santé. Cela concerne surtout les aliments sucrés. Se faire des petits plaisirs de temps en temps n'est pas interdit, il suffit de les prévoir pour adapter son alimentation. Dans cette situation, le patient doit faire des compromis : s'il ajoute ce genre d'aliments lors d'un repas ou d'une collation (par exemple un dessert sucré), il doit faire en sorte de compenser ce nouvel apport calorique en enlevant de son alimentation une quantité équivalente de calories (enlever du pain, des fruits, des féculents...) [30, 75, 80].

Il existe cependant quelques astuces pour manger moins et augmenter la satiété. Par exemple, il est conseillé de manger lentement, de faire des pauses entre deux plats, de mastiquer plus longtemps et de manger de préférence de aliments riches en eau et en fibres

comme les céréales, les légumes et les fruits. Dans l'idéal, ces aliments doivent aussi avoir un goût agréable pour le consommateur [27].

Le diabétique doit par contre éviter les collations pendant la matinée [42, 63, 75].

Dernier conseil pour les personnes diabétiques : préparer des plats soi-même permet de connaître exactement quels aliments sont consommés et de pouvoir modifier les quantités, voire les ingrédients eux-mêmes. Il existe par exemple la possibilité de remplacer le beurre des gâteaux par des courgettes (incorporées crues, rapées ou bien cuites, égoutées et mixées) pour rendre les desserts moins caloriques et moins gras ou encore d'utiliser des édulcorants spécifiquement non caloriques dans ses desserts.

- ***Les conseils spécifiques en cas de facteurs de risque associés***

Ainsi, la diététique d'une personne diabétique, sans facteurs de risque associés, est un régime normoglucidique et faiblement hypocalorique du fait qu'elle doit limiter l'apport d'alcool et de graisses [47]. De plus, elle n'a pas besoin de prendre des compléments alimentaires riches en vitamines ou minéraux si son alimentation est équilibrée. En outre, la complémentation peut même être néfaste sur le court et le long terme, en provoquant notamment des hypervitaminoses [15, 42].

Quelques adaptations diététiques peuvent cependant être nécessaires, en plus des traitements médicamenteux, si le patient présente des pathologies associées à son diabète comme par exemple une HTA, une dyslipidémie, une diminution de la fibrinolyse ou encore un état inflammatoire [42].

En cas d'**HTA** associée, l'apport de sel doit être réduit. Donc un régime hypocalorique et hyposodé sera conseillé, avant les traitements médicamenteux, pour un patient diabétique et hypertendu. L'objectif est de ramener la tension artérielle en dessous de 130/80 [42].

Lorsque les **triglycérides** sont excessivement augmentés chez un patient diabétique, les apports en glucides doivent être à environ 50% des apports caloriques quotidiens tandis que les lipides MIS seront à 15% des apports caloriques quotidiens. Pour comparer, si la triglycéridémie est normale, ces apports seront respectivement de 55% et de 10% [63].

En cas d'**atteinte rénale**, l'alimentation devra être aussi modifiée. Si le patient présente une néphropathie diabétique ou bien une micro- ou une macro-protéinurie, l'apport en protéines doit être réduit. En général, il est recommandé que cet apport soit compris entre 0,6 et 0,8g par kg de poids corporel idéal par jour pour ralentir une aggravation vers une insuffisance rénale chronique. Si une insuffisance rénale chronique se développe chez un sujet diabétique, les apports alimentaires en potassium doivent être alors limités [42].

Si le patient présente un **risque d'accident cardiovasculaire**, la prise en charge des facteurs de risque comme l'HTA, le tabac, le surpoids ou encore les dyslipidémies peut se faire par l'alimentation ou par un traitement pharmacologique. Cependant, le risque lui-même ne sera pas influencé par la prise de compléments alimentaires riches en vitamines, en minéraux ou en huiles de poisson. Attention, les capsules avec des huiles de poisson riches en ω3 ont comme effets indésirables à court terme des nausées, des vomissements et un risque de saignements. Sur le long terme, les effets des polluants présents dans ces huiles ne sont pas encore déterminés [15, 28].

Si le diabétique est en **surpoids ou obèse** et souhaite perdre du poids, le régime sera modérément hypocalorique avec une restriction calorique. Cette restriction, selon l'apport calorique initial, aura pour objectif entre 2000 et maximum 1500 kcal par jour. Les aliments ciblés pour faciliter cette restriction sont l'alcool ainsi que les lipides présents dans les aliments (viande rouge, charcuteries, fromages gras, amuse-gueules, pâtisseries, chocolat..), dans les plats (huiles, beurre, margarine) ou pendant la cuisson (fritures, sauces). Après l'alcool et les graisses, le patient peut limiter au maximum les apports en aliments à fort IG et

favoriser les féculents à faible IG (légumes secs, pâtes) ainsi que certains fruits (pommes, oranges). L'habitude du grignotage sera aussi ciblée dans la restriction calorique en limitant le patient aux trois repas et à une éventuelle collation vers 16 heures. En outre, avec la restriction calorique, les apports en protéines doivent être augmentés de 15% à 20% des apports caloriques journaliers [42, 47, 56, 75].

En cas de **léger surpoids** mais sans facteurs de risque cardiovasculaires associés, il est possible de proposer un compromis pour éviter une restriction calorique. On peut suggérer au patient de changer légèrement son alimentation au niveau qualitatif en favorisant les glucides à IG bas et en utilisant les édulcorants plutôt que le saccharose [63].

Si le patient diabétique est de **poids normal**, le régime doit être normocalorique et calculé en fonction de l'âge, du sexe, de la taille et de l'activité physique. L'IMC d'un poids normal se trouvant en dessous de 25-27 kg/m², le contrôle du poids pourra souvent être évoqué dans le suivi du régime, que le patient soit en surpoids ou non. Mais même si le patient diabétique est de poids normal, il doit toujours respecter l'équilibre alimentaire évoqué auparavant [42, 63].

#### *III.2.2.b. Le régime végétarien*

Le régime végétarien se définit comme une alimentation qui exclut tout produit contenant des protéines d'origine animale en comprenant les viandes (bœuf, porc, veau, agneau, lapin, mouton...), les poissons, les crustacés et les volailles [97]. Leurs produits dérivés (surimi, nuggets de poulet, saucisson...) sont aussi exclus. Ce type de régime se base initialement sur le principe de ne pas nuire à l'animal. De ce fait, les produits animaux (lait, beurre, fromages, miel, œufs) sont plus ou moins tolérés à la condition que l'animal ne soit pas lésé.

En conséquence, le régime végétarien modifie l'équilibre entre les différents apports, comparativement à une alimentation standard. Tout d'abord, l'apport énergétique quotidien est réduit (-140 kcal). Ensuite, la consommation en glucides et en fibres augmente tandis que les apports en protéines, en lipides et en cholestérol diminuent plus ou moins fortement [67, 97].

#### *III.2.2.c. Les régimes végétalien et vegan*

À première vue, le régime végétalien semble similaire au régime végétarien. En réalité, le régime végétalien est beaucoup plus drastique. Il part du principe d'éviter tout produit animal en se basant sur le fait que tout prélèvement sur l'animal lui sera nuisible d'une manière ou d'une autre. Donc en plus des viandes, le régime végétalien exclut aussi le lait, le beurre, la crème, les fromages, les œufs, le miel, les bonbons à base de gélatine de porc etc... [97]. Pour les adhérents les plus extrêmes, on parle de régime vegan, un mode de vie qui rejette non seulement tous les aliments, mais aussi tous les objets qui contiennent des produits animaux (les objets en cuir, les fourrures, les vêtements en laines animales, les cosmétiques, etc...).

Le régime végétalien se limite donc aux céréales, aux légumes, aux fruits, aux graines et aux autres végétaux. Comme ce régime est pauvre en graisses et riche en fibres, l'apport énergétique quotidien sera plus faible, comme pour le régime végétarien. La répartition des apports se fait avec 10 à 15% de calories protéiques, moins de 10% d'apports lipidiques et le reste des apports correspond aux glucides (75 à 80%). L'apport de cholestérol est proche de zéro et tous les nutriments (vitamines et minéraux) sont présents sauf la vitamine B12, contenue dans les viandes et les abats. En cas de régime végétalien, il est donc fortement recommandé de prévoir une supplémentation en vitamine B12 [11, 67].

Ce type de régime présente l'avantage de ne pas imposer de restrictions en matière de quantités. En effet, une augmentation de la prise alimentaire ne pourra pas compenser la diminution générale de l'apport calorique total [11].

### *III.2.3. L'activité physique*

Au même titre que les recommandations alimentaires ou le traitement pharmacologique, l'activité physique fait pleinement partie de la prise en charge du DT2 [63].

Cependant, cet élément des MHD est particulièrement difficile à mettre en application : la majorité des diabétiques de type 2 sont des adultes sédentaires et en surpoids. Ils ne font plus de sport depuis longtemps et tentent même de limiter aussi les activités quotidiennes qui sont physiquement contraignantes [79].

Si un patient diabétique n'est pas correctement encadré et informé, il sera très difficile de l'inciter à reprendre des activités physiques et sportives.

- ***Définition et présentation***

L'activité physique est définie par tous les mouvements du corps qui sont produits par la contraction des muscles squelettiques. Ces mouvements doivent conduire à une dépense énergétique supérieure à celle de repos pour la même période [47, 63].

Bien que la plupart de la population associe l'activité physique à une activité sportive, très peu pensent aussi que l'activité quotidienne peut aussi être considérée comme une activité physique. Au domicile, au travail, dans les transports ou au cours des loisirs quotidiens, beaucoup d'actions peuvent être considérées comme des activités physiques, à condition que leur durée soit suffisamment longue et qu'elles soient régulièrement effectuées. On peut citer par exemple monter les escaliers, promener le chien, faire du vélo, accomplir des tâches ménagères, jardiner ou encore simplement marcher [47].

Dans la prise en charge du diabète et de l'obésité, le but de l'activité physique est notamment de lutter contre la sédentarité et de rendre des personnes inactives un peu plus actives [47]. Toutes les activités physiques sont considérées comme faisant partie de la thérapeutique du DT2 [63].

- ***Classifications***

Pour déterminer la valeur d'une activité physique par rapport à une autre, on la caractérise par son **intensité**, son **type**, sa **durée** et sa **fréquence**.

◦ **L'intensité** d'une activité physique sera déterminée par la dépense énergétique, exprimée en MET (ou équivalent métabolique) (Tableau 6). Un MET correspond à la dépense énergétique d'une personne au repos pendant une heure et équivaut à 1 kcal par kg de poids corporel. Donc la dépense énergétique en MET est calculée en fonction de la dépense énergétique basale [63]. Une activité inférieure à trois MET correspond à une activité de faible intensité. Entre trois et six MET, l'activité est dite d'intensité moyenne. Entre six et neuf MET, l'activité est considérée comme de forte intensité [47].

◦ Le **type** d'activité physique peut se classer en 3 groupes : les exercices d'endurance, ceux de résistance et enfin les activités de contre-résistance (appelé aussi exercice de force ou de musculation-renforcement musculaire) (Tableau 7).

L'entraînement en endurance consiste en une activité physique d'intensité faible à modérée pendant plus de 20 min. Les exercices de résistance ont pour principe de réaliser un effort d'intensité la plus proche possible des capacités maximales pendant un temps très court (entre 20 sec et 3 min). Enfin, les activités de contre-résistance consistent à appliquer une surcharge à laquelle le muscle va s'opposer. Il existe deux types d'entraînements de contre-résistance : statique ou dynamique. La contre-résistance statique impose au muscle une contraction constante sans pour autant changer la longueur du muscle tandis que dans la contre-résistance dynamique, le muscle réalise une répétition de mouvements contre une charge (la charge maximale n'étant soulevée qu'une seule fois) [47].

*Tableau 6 : Classification de différentes activités physiques selon leur intensité [47].*

| Activités légères | Activités modérées | Activités intenses |
|---|---|---|
| < 3 MET | 3 à 6 MET | > 6 MET |
| - Marche lente<br>- Nage lente<br>- Jardiner<br>- Pédaler à vélo sans efforts<br>- Dépoussiérer, nettoyer les meubles | - Marcher rapidement (6 km/h)<br>- Jouer au golf en portant ses clubs<br>- Nage normale<br>- Tondre la pelouse<br>- Jouer au tennis en double<br>- Vélo à 8-14 km/h sur terrain plat ou un peu pentu<br>- Step, gymnastique ou autres exercices aérobies | - Course<br>- Marche sportive<br>- Nage de compétition<br>- Faucher<br>- Jouer au tennis en simple<br>- Vélo à plus de 15 km/h ou en montée |

*Tableau 7 : Quelques exemples des différents types d'activité [47].*

| Endurance | Résistance | Contre résistance | |
|---|---|---|---|
| | | ***Statique*** | ***Dynamique*** |
| - Marche rapide<br>- Course à pied<br>- Vélo<br>- Gymnastique douce | - Sprint<br>- Course de 400 m | - Haltérophilie | - Petites haltères, bracelets lestés, bandes élastiques, bancs de musculation spécifiques... |

○ La **durée** recommandée pour la population générale est d'au minimum 30 minutes par jour, en une seule fois ou en plusieurs séquences de 10 min minimum. En effet, l'activité physique peut se cumuler au cours d'une même journée [42, 47, 79].

○ La **fréquence** recommandée aussi pour la population générale est de réaliser cette activité physique au moins 5 jours par semaine [42].

- ***Recommandations et conseils liés à l'activité physique***

L'activité physique recommandée dans la population générale est une activité d'intensité modérée, d'une durée de 30 minutes et d'une fréquence de 5 jours sur 7 au minimum soit une dépense énergétique de 1000 kcal par semaine. Toute activité équivalente à de la marche rapide est considérée comme une activité physique [42].

Dans le DT2, 30 minutes d'exercice physique sont recommandés, que ce soit d'une seule traite ou en plusieurs fois, et à une fréquence minimale de 5 jours/semaine. L'idéal étant d'en faire tous les jours en sachant que toute activité supplémentaire s'ajoute au total de l'activité physique [81].

Par contre, si la personne diabétique est obèse ou en surpoids et souhaite perdre du poids, les recommandations ci-dessus ne suffiront pas pour maintenir le poids obtenu après une perte de poids. Il semblerait que la dépense énergétique hebdomadaire doive atteindre 2500 à 2800 kcal mais on ne connaît pas encore précisément l'intensité, la durée, la fréquence et le type d'activité à utiliser [42].

Deux manières de pratiquer une activité physique peuvent être distingués. D'une part, l'activité physique non structurée concerne les activités du quotidien tandis que l'activité physique structurée et encadrée se rapporte plutôt à l'activité sportive en elle-même [79].

Transformer les activités quotidiennes en activités physiques peut permettre au patient d'augmenter son activité physique quotidienne pour atteindre les recommandations minimales voire plus. Le tableau 8 regroupe les principales stratégies à mettre en place pour transformer les activités quotidiennes en activités physiques.

Les activités physiques encadrées et structurées sont recommandées par la Société Francophone du Diabète dans le DT2. En outre, une prise en charge par un professionnel de santé sera obligatoire chez le diabétique qui débute une activité sportive. Avant toute mise en pratique sportive, le patient diabétique devra passer un bilan médical complet pour évaluer s'il est apte à faire du sport et s'il ne présente pas de contre-indications.

*Tableau 8 : Liste des principales stratégies pour ajouter des activités physiques dans le quotidien. D'après [28, 42, 47, 75, 79, 81].*

| ***Activités*** | ***Stratégies physiques*** |
|---|---|
| ***1. Marcher le plus possible en se déplaçant à pied*** | |
| Se rendre au travail en voiture | Faire tout ou une partie du trajet à pied, se garer un peu plus loin |
| Usage des transports en commun | Descendre un arrêt avant la destination |
| Faire les courses en voiture | Aller à pied dans des magasins de proximité |
| Shopping sur internet | Aller faire les magasins à pied |
| ***2. Rompre les moments de sédentarité*** | |
| Longues périodes assis ou allongé | Faire de temps en temps une activité de faible intensité (comme passer en position debout) pendant au moins une minute. |
| Travail au bureau | Se lever régulièrement pour aller voir un collègue, sortir marcher un peu, pour monter ou descendre d'un étage. |
| Télévision, ordinateur | Faire des exercices d'étirement avec les jambes |
| ***3. Augmenter le nombre d'activités quotidiennes*** | |
| Présence d'un jardin | Consacrer plus de temps au jardinage |
| Présence d'un chien | Aller promener le chien plus souvent et plus longtemps |
| Présence d'enfants | Participer aux jeux, les accompagner à pied à l'école |
| Amis vivant à proximité | Visiter des amis à pied ou à vélo |
| Tâches ménagères | S'impliquer dans les travaux ménagers, les courses, le bricolage... |
| Loisirs actifs | Faire de la danse, yoga, gymnastique douce, tai chi, randonnée ou des sports plus actifs... |
| ***4. Augmenter l'intensité des activités physiques quotidiennes*** | |
| Ascenseurs, escaliers mécaniques | Monter ou descendre plutôt les escaliers à pied |
| Marche à pied | Accélérer le rythme jusqu'à atteindre une marche soutenue |
| Ajouter une charge | Porter les sacs de courses en marchant, porter un sac à dos avec du poids, prendre le sac d'école des enfants sur le chemin... |
| Choisir le trajet de marche | S'orienter vers des trajets avec dénivelés (passer par des montées ou escaliers) |
| Tâches ménagères | Faire des flexions en rangeant ou en nettoyant les pièces du domicile |
| Activités quotidiennes | Avoir une attitude générale plus active et dynamique |

Le reconditionnement physique, ou le fait de se remettre au sport, doit être effectué progressivement, au rythme du patient. Il ne faut surtout pas rebuter le malade pour qu'il prenne plaisir à faire une activité physique régulière et qu'il l'intègre dans une routine à maintenir sur le long terme [79].

Tout d'abord, en cas de surpoids, il faut remobiliser les muscles affaiblis par le poids du corps grâce à l'intervention d'un kinésithérapeute ou d'un psychomotricien [42].

Le programme de reconditionnement physique se déroule pendant 2 à 3 semaines à raison de 3 séances par semaine. Le patient doit commencer par des exercices d'intensité plutôt modérée et de courte durée, d'environ 15 minutes. Par la suite, ces deux paramètres peuvent être augmentés progressivement tous les 15 jours. Par exemple, 30 minutes de marche correspondent à 10 000 pas. Le patient peut progresser en augmentant de 10% de nombre de ses pas tous les 15 jours. S'il commence trop durement, il pourrait subir des points de côté ou une fatigue musculaire qui peuvent le décourager [42, 47, 79].

Avant l'activité physique en elle-même, une période de réchauffement musculaire d'une durée de 5 à 10 minutes est obligatoire pour éviter les crampes et les blessures pendant l'effort [42]. L'échauffement est réalisé en deux temps pour préparer l'organisme à l'effort qui va suivre. D'abord, il faut débuter par un échauffement du corps en général qui cible le système cardiovasculaire et respiratoire. Cette première étape est suivie par un échauffement des muscles et des articulations par des exercices de contraction-relâchement et des mouvements de souplesse [79].

Parmi les trois types d'activités précédemment décrits, ce sont les entraînements d'endurance et de contre-résistance qui seront recommandés chez les diabétiques de type 2, le mieux étant d'associer ces deux types dans une même activité [47]. Certains loisirs comme des jeux de ballon ou la danse seront conseillés pour les diabétiques car ils sont des activités intermittents composés de périodes d'endurance qui sont coupées par des phases de résistance intense ainsi que des périodes de repos [42].

Les exercices d'**endurance** sont à conseiller en priorité pendant au moins 30 minutes par jour, trois fois par semaine au minimum ou au mieux tous les jours. Ces exercices doivent durer au minimum 10 minutes et le cumul hebdomadaire doit être supérieur ou égal à 150 minutes. Par contre, il est recommandé de ne pas rester deux jours de suite sans activité physique. L'intensité des exercices doit être modérée à intense, il convient de l'augmenter au fur et à mesure pour atteindre *in fine* l'objectif souhaité [42, 47, 79].

Les exercices de **contre-résistance** doivent être effectués à une fréquence de deux fois par semaine minimum. Cependant, la personne ne doit pas pratiquer deux jours de suite. L'intensité sera aussi située entre modérée et élevée. Une séance complète comprend 5 à 10 exercices qui font travailler les différents groupes musculaires (ceinture scapulaire, membres supérieurs, membres inférieurs, paroi abdominale et paroi dorsale) et chaque exercice est défini par trois séries de dix à quinze répétitions pour une charge modérée ou huit à dix répétitions en cas de charge élevée. Le poids de la charge correspond à l'intensité de l'exercice et peut être augmenté très progressivement [47, 79].

Concernant les exercices de **résistance**, ils peuvent être envisagés pour les patients diabétiques s'ils ont reçu une réadaptation cardiorespiratoire à l'effort. Enfin il faut noter que, pour les sujets obèses, les activités qui portent une partie du poids du corps, comme la natation, seront conseillées pour décharger les articulations et les muscles du poids supplémentaire [42].

Après l'activité physique, tout sportif doit passer par une période de récupération d'une durée de 5 à 10 minutes pour à la fois diminuer les douleurs articulaires et musculaires, mais aussi pour diminuer le risque d'hypotension orthostatique qui peut survenir si la personne arrête subitement un effort prolongé [42]. La période de récupération est réalisée en faisant les mêmes mouvements que pendant l'effort, mais à une très faible intensité, comme par exemple marcher après une course ou bien pédaler lentement après un exercice en vélo [79].

Un des éléments importants de l'activité physique est l'implication du patient dans l'auto-surveillance et l'auto-évaluation de son activité quotidienne. Cela peut passer par l'utilisation d'appareils (podomètre, fréquence-mètre, tensiomètre) ou par la tenue d'un journal.

La marche étant l'activité physique la plus simple et la plus courante, l'utilisation d'un podomètre peut être utile pour compter le nombre de pas effectués pendant les temps de marche ou de course. Cet appareil peut aussi servir pour que le patient mette en place des objectifs progressifs et réalisables, l'idéal étant d'arriver à 10 000 pas par jour [42, 81]. Le fréquence-mètre permet d'évaluer l'intensité d'un exercice en mesurant la fréquence cardiaque pendant l'effort. Par exemple, une fréquence cardiaque entre 80 et 85 battements par minutes traduit que l'organisme est à 50% de ses capacités physiques et donc l'intensité est modérée. La limite de l'intensité physique à ne pas dépasser correspond à une fréquence cardiaque individuelle qui se calcule en fonction de l'âge du patient selon la formule 220 - âge [42].

- ***La nutrition associée à l'activité physique***

► Les apports en glucides :

En général, l'activité physique doit être pratiquée de préférence en période postprandiale, quand les substrats sont disponibles et que les réserves d'énergie sont au maximum [63].

Les apports en glucides supplémentaires ont pour but d'éviter l'hypoglycémie. Mais une activité physique normale, d'intensité modérée, n'aura pas besoin d'apports supplémentaires en glucides pendant l'effort [42]. En réalité, l'hypoglycémie est surtout causée par une mauvaise gestion de l'activité physique, que ce soit par l'évaluation de l'effort à fournir, par la gestion des collations ou par une surestimation de ses capacités physiques [63].

Par contre, pour une activité physique d'intensité élevée, un protocole avant, pendant et après l'effort doit être respecté pour éviter l'hypoglycémie.

○ La veille d'un effort physique intense, il faut apporter des glucides lents dans les repas pour augmenter les réserves énergétiques. Le matin avant l'effort, la personne doit prendre des fruits au petit déjeuner car leurs glucides sont facilement métabolisés en glycogène [63].

○ Pendant l'effort, un apport régulier en glucides par des collations peut être nécessaire. Si l'effort dure moins de deux heures, les réserves en glycogène couvrent les besoins énergétiques. Par contre, si l'activité dure plus de deux heures, des collations doivent être apportées. La quantité de ces collations va varier en fonction de l'intensité et de la durée de l'exercice physique. Ces apports glucidiques correspondent à 7g de glucides (soit une biscotte ou équivalent) par heure pour une intensité proche de 6 MET (par exemple une marche soutenue) ou 15g de glucides par heure pour une intensité plus élevée (par exemple un sport de loisir intense) [42, 63].

○ Après l'exercice physique, le repas qui va suivre – et plus particulièrement le dîner – doit contenir au minimum 70 à 80% de glucides et doit être riche en féculents. Il faut rapidement reconstituer les réserves en glycogène pour éviter une hypoglycémie nocturne [63].

En cas de situation d'hypoglycémie pendant ou après un effort physique intense et prolongé, le recours au glucagon sera inutile puisque les réserves en glycogène risquent d'être épuisées. La seule solution reste alors l'administration orale de glucose, avec d'abord 20 à 40g de sucres rapides puis 40g de sucres lents (par exemple du pain). Si le malade n'est pas assez conscient pour prendre le glucose par voie orale, le glucose devra être administré par voie parentérale sous forme de sérum glucosé.

► Les apports hydriques :

L'organisme perd beaucoup d'eau pendant l'effort : surtout par la production de sueur mais aussi par la respiration. Cette perte d'eau peut atteindre des volumes importants : un athlète en compétition peut perdre jusqu'à deux litres par heure [63].

Pendant une activité physique modérée, la recommandation est d'apporter 200 mL d'eau par heure. Ces apports doivent se faire en plusieurs fois, par petites quantités pour faciliter l'absorption digestive. Il ne faut pas utiliser une eau trop froide car elle peut causer des

crampes d'estomac, un ralentissement du transit et des diarrhées [79].

Pendant une activité physique intense, 250 à 500 mL d'eau par heure seront recommandés. En cas d'activité sportive prolongée, il est conseillé d'utiliser des eaux bicarbonatées pour reconstituer les réserves alcalines qui ont été perdues dans la production de la sueur [63].

La sensation de soif doit être prise au sérieux par le patient car c'est un des signes de la déshydratation. Ce besoin de boire apparaît lorsque la perte en eau dépasse 2 à 3% de l'eau contenue dans l'organisme, donc le patient doit boire avant de ressentir la soif [63].

Le patient diabétique doit toujours avoir de l'eau sur lui quand il va effectuer une activité physique. Il doit aussi s'imposer une routine pour boire régulièrement pendant l'effort avant que la sensation de soif n'apparaisse.

## III.3. Les conduites à éviter

En dehors des recommandations sur l'alimentation et l'activité physique au quotidien, certaines attitudes alimentaires ou comportementales sont aussi déconseillées pour les diabétiques.

### III.3.1. Les conduites alimentaires

- ***Les aliments à éviter***

Certains aliments ou comportements alimentaires sont déconseillés chez les diabétiques ou chez les personnes à risque de développer un diabète.

Ils doivent éviter une alimentation typiquement occidentale comportant de nombreux aliments souvent riches en graisses saturées, en sucre et en sel. Il n'est toutefois pas nécessaire d'éviter complètement ces aliments, si on les consomme en quantité raisonnable [81]. Ces aliments, très denses en énergie, sont pour la plupart listés ci-dessous [27, 30, 75] :

○ Les apéritifs : chips, biscuits, amandes, cacahuètes, pistaches, olives noires...

○ Les hors d'œuvre : charcuteries (sauf le jambon blanc), friands, feuilletés, quiches, tartes salées, beignets salés, tarama, avocat, guacamole...

○ Les aliments de restauration rapide : hot-dogs, croque-monsieur, hamburgers, merguez, frites...

○ Les viandes grasses : bœuf, mouton, agneau, viandes transformées ou frites...

○ Les produits laitiers gras : fromages et surtout fromages affinés, crèmes desserts, laitages entiers sucrés...

○ Les produits riches en graisses saturées : graisses animales, beurre, graisse de canard ou d'oie, saindoux, crème fraîche, fromages affinés, margarines, charcuteries, viande ovine, plats industriels, huile de coprah, huile de palme...

○ Les desserts et boissons sucrées : glaces, chocolat, pâtes à tartiner, pâtisseries, sucreries, biscuits, viennoiseries, sodas, jus de fruits...

○ Autres : céréales raffinées pour le petit déjeuner, plats cuisinés industriels, nourriture à emporter...

De manière générale, le patient doit réduire les matières grasses ajoutées (pendant la cuisson ou en mangeant : beurre, vinaigrette, peau de poulet...) [75]. Concernant les glucides, les aliments à IG élevé doivent aussi être limités. Il s'agit surtout du pain blanc, des pâtes, du riz blanc et des pâtisseries [81].

• ***Manger à l'extérieur***

Manger à l'extérieur peut sembler difficile pour un diabétique qui souhaite contrôler son alimentation. En effet, les restaurants proposent aujourd'hui de grosses portions d'aliments, qui apportent un supplément calorique dont l'organisme n'a pas besoin. Dans le cas où la personne est invitée ou invite au restaurant, elle peut s'imposer certaines règles [30] :

◦ Éviter de se servir aux fontaines de boissons. Elles proposent souvent des boissons sucrées qui apportent des calories supplémentaires.

◦ Choisir une taille de plat standard et éviter les « grandes tailles », notamment dans les fast-foods et les pizzerias.

◦ Faire attention aux buffets ou aux systèmes de libre-service : on ne se rend pas compte des quantités consommées au fur et à mesure du repas. La bonne attitude dans cette situation est de remplir une seule fois l'assiette (pour chaque partie de repas) et de ne plus en reprendre. Si la personne a peur d'être tentée, on lui conseillera de s'installer loin du buffet pour ne pas voir la nourriture.

◦ Être vigilant dans les offres et les menus : un sandwich est valide mais si on ajoute un paquet de chips et un soda pour un prix de menu, tout le bénéfice initial du sandwich sera perdu à cause des calories ajoutées.

### *III.3.2. Les régimes*

Comme de nombreux diabétiques présentent des problèmes de poids, l'application d'une restriction des apports caloriques est souvent conseillée dans les MHD. C'est à partir de ce constat que de nombreux régimes à visée amaigrissante ont été promus auprès des malades et sont maintenant très recherchés [56, 63].

Parmi les régimes drastiques, on trouve :

◦ Les monorégimes, qui ont pour principe que la personne ne se nourrit que d'un seul ou de quelques aliments peu caloriques. Cette restriction, très forte, a pour effet indésirable spécifique une carence protéique et une fonte musculaire [70].

◦ Les régimes hyperprotéinés sont aussi très populaires. Le principe est un apport riche à très riche en protéines avec une réduction forte des apports lipidiques et glucidiques. Dans cette situation, une complémentation en macronutriments est nécessaire. Mais l'efficacité de ce genre de régime est encore controversée. D'une part, l'augmentation des apports protéiques induit une augmentation de l'utilisation du stock de lipides et une diminution des lipides sanguins. D'autre part, l'augmentation des apports en AA stimule la néoglucogenèse hépatique, aggravant ainsi l'IR et l'état diabétique [33].

◦ Les régimes hypolipidiques ou pauvres en graisses sont aussi présents. Ils sont aussi représentés par les régimes hyperglucidiques puisque ceux-ci ont aussi pour objectif de diminuer les apports lipidiques [42].

Les régimes avec des apports de glucides supérieurs à 75% de la ration calorique quotidienne semblent améliorer la glycémie mais ils sont en général très mal supportés par les patients à cause du manque de goût et d'onctuosité, apportés par les lipides. De plus, ce type de régime augmente le nombre de LDL (lipoprotéine de basse densité) denses dans le sang, augmentant ainsi le risque de troubles cardiovasculaires.

◦ À l'opposé, on trouve les restrictions caloriques strictes ou hypoglucidiques, avec 35 à 40% des apports caloriques sous forme de glucides, qui ont pour objectif de diminuer l'hyperglycémie en diminuant l'apport de glucides. Ce genre de régime semble fonctionner à condition que les apports en AG MIS soient majoritaires. Cependant, le foie peut réaliser une néoglucogenèse compensatoire sous le contrôle des lipides [42]. D'autre part, le risque de ce genre de régime est de carencer les organes gluco-dépendants comme le cerveau.

○ Les cures de jeûne sont aussi très prisées. C'est une pratique dangereuse puisque faire des jeûnes à répétition incite le corps à faire des réserves pour anticiper la prochaine cure de jeûne. Donc au lieu de perdre du poids, l'organisme augmente ses stocks lipidiques en prévision des prochaines cures.

○ Les régimes dissociés ont pour principe général de ne pas associer les principaux nutriments (glucides, lipides, protéines) au cours d'un même repas [70].

○ Le régime cru se base sur la consommation d'aliments uniquement crus : les légumes, les fruits, les graines. Ce type de régime est très pauvre en lipides, riche en fibres, en vitamines, en minéraux et contient des aliments ayant en général un IG bas. Théoriquement, ce type d'alimentation semble bénéfique pour les diabétiques. Cependant, le régime cru entraîne des carences en protéines, en lipides, en fer, en calcium et en vitamine D [81].

Tous ces régimes plus ou moins drastiques n'ont pas une meilleure efficacité sur la perte de poids par rapport à une restriction calorique modérée et équilibrée [56, 70]. À l'heure actuelle, aucune solution miracle n'a encore été découverte [63].

Cependant, contrairement à la restriction modérée, les régimes agressifs ont une balance bénéfices-risques défavorable [70] et sont donc dangereux pour la santé [27]. En effet, ces régimes ont des effets indésirables graves qui peuvent se développer sur le long terme. On y retrouve des carences, de la dénutrition, des lithiases biliaires, des hypouricémies, des hypotensions orthostatiques et une diminution de la densité osseuse [56].

Donc ces régimes extrêmes ne sont pas nécessaires pour perdre du poids quand il suffit simplement de modifier l'alimentation et d'augmenter l'activité physique pour avoir des résultats favorables, sans effets indésirables [70].

### *III.3.3. Autres habitudes quotidiennes*

- ***L'alcool***

Les reconmmandations concernant la consommation d'alcool sont assez ambiguës. De manière générale, les recommandations françaises ne déconseillent pas la consommation d'alcool à faible dose mais la limitent à un ou deux verres de vin ou équivalents par jour [63, 80]. Bien que l'alcool semble avoir des effets bénéfiques sur la santé, sa consommation a aussi de nombreux effets indésirables, détaillés dans la partie IV.1.1.

En Angleterre, l'alcool est vu comme un agent aggravant du DT2. Bien que les recommandations soient identiques en termes de quantités limites, ils conseillent de réduire la prise d'alcool voire de s'en passer [81]. Il est d'ailleurs conseillé de ne pas boire de l'alcool plusieurs jours de suite et de laisser un délai de quelques jours entre deux consommations.

Concernant les apports glucidiques et caloriques, seules quelques boissons alcooliques contiennent des glucides et influencent la glycémie. La plupart des vins et des alcools forts ne contiennent pas de glucides [75]. Par contre, l'alcool apporte aussi des calories, à raison de 7kcal par gramme d'alcool et un verre d'alcool standard contient 10g d'alcool, soit 70 calories. Ainsi, une bouteille de vin à 11° contient 460 calories, un verre de vin apporte 70 calories, un verre de porto 150 calories et une dose de whisky 70 calories [47].

L'alcool, et surtout le vin, fait partie des repas du quotidien. À cause de ses nombreux effets indésirables et du potentiel effet aggravant du DT2, il serait préférable ne consommer de l'alcool qu'occasionnellement voire pas du tout [75]. Quand à l'effet positif cardiovasculaire, une alimentation saine et une activité physique régulière ont aussi cet effet bénéfique [30].

- ***La caféine***

La caféine peut surtout provenir du café, du thé, du maté ou du guarana. Le café n'est pas

déconseillé dans l'alimentation du diabétique [56, 70].

- ***Le tabac***

En général, fumer est déconseillé pour tout individu à cause des risques de maladies, et notamment de cancers. Pour les personnes diabétiques, le risque cardiovasculaire lié au tabac est aussi connu. Cependant, le tabac est déconseillé aux diabétiques et aux personnes à risque de diabète pour d'autres raisons, développées au chapitre IV.1.5 [2].

Lors de la mise en place des MHD, le patient doit chercher à arrêter de fumer afin d'adopter d'emblée un comportement alimentaire et physique plus sain.

- ***La sédentarité***

La sédentarité, ou le fait de rester dans une position assise ou couchée pendant une longue période, est une attitude de plus en plus courante dans la société moderne. Travailler devant un bureau, lire un livre, regarder la télévision, utiliser un ordinateur, jouer à des jeux-vidéo, faire de longs trajets en avion ou encore conduire un véhicule sont quelques exemples de situations sédentaires à risque de nombreuses maladies et complications.

Pour comparer avec l'activité physique, la dépense énergétique en situation de sédentarité est aux alentours de 1 à 1,5 MET [47].

L'objectif des MHD est que la personne ne reste pas trop longtemps dans une position assise ou allongée sans activité physique, de préférence moins de sept heures cumulées par jour. Pour éviter ce genre de situation, il faut entrecouper les longues périodes d'immobilisation en faisant travailler les muscles (se lever, marcher un peu...) et aussi faire de l'activité physique régulièrement [47, 79].

### *III.3.4. Les médicaments et autres produits de santé*

De nombreuses demandes parmi les patients et les personnes à risque se sont fait entendre afin de perdre du poids ou de prévenir le DT2 par la simple prise d'un médicament ou d'un complément alimentaire, sans changer son alimentation ou son activité physique.

Dans le cas du traitement de l'obésité, plusieurs médicaments ont été mis sur le marché avec l'objectif d'aider à stabiliser le poids du patient après qu'il ait perdu du poids. Les médicaments actuellement en phase R&D doivent aussi améliorer les paramètres métaboliques et le risque cardiovasculaire, indépendamment de la perte de poids [12]. Les médicaments mis en vente pour aider à la perte de poids, cités ci-dessous, sont peu nombreux. Cependant, du fait de l'efficacité minime de ces médicaments comparée à leurs nombreux effets indésirables, il est préférable de ne pas les utiliser.

- Des médicaments à visée amaigrissante comme le benfluorex (Mediator®), l'orlistat, le rimonabant, la sibutramine, la lorcasérine et le topiramate associé à la phentermine ont été retirés plus ou moins rapidement du marché du médicament à cause de leurs effets indésirables ou de leur manque d'efficacité [12, 63, 70].
- Les analogues du GLP-1 (exénatide, liraglutide), indiqués pour traiter le DT2, induisent et maintiennent une perte de poids sur au moins 2 ans mais c'est la durée de recul la plus longue qui soit disponible pour ces molécules [12]. Mais ils ont de nombreux effets indésirables, qui peuvent être graves, comme des troubles digestifs, des vertiges, des pancréatites et des troubles thyroïdiens [95].
- D'autres médicaments peuvent être utilisés en dehors de leurs indications par les malades pour perdre du poids comme les hormones thyroïdiennes et les diurétiques. Mais ces utilisations sont non seulement inefficaces, mais elles entraînent des effets indésirables qui peuvent être graves [56, 70].

Des molécules thérapeutiques ont également été recherchées afin de prévenir l'apparition du DT2. Les chercheurs se sont surtout penchés sur l'utilisation potentielle des ADO qui servent de traitement du DT2 : l'acarbose, l'orlistat, la metformine, le ramipril, le sélénium et l'aspirine ont été étudiés dans cet objectif [75]. Cependant, il s'avère qu'aucun médicament n'a une balance bénéfices-risques favorable et aucun n'a prouvé son efficacité pour prévenir ou retarder l'apparition du DT2 [75, 80].

Enfin, concernant les compléments alimentaires, la supplémentation par des anti-oxydants, des vitamines et des minéraux (calcium, magnésium, sélénium et vanadium) n'a pas d'effets bénéfiques au niveau cardiovasculaire, au niveau de l'insulinosécrétion, de la glycémie et de l'insulinosensibilité. Ces compléments n'ont pas non plus d'efficacité sur la prévention des accidents cardiaques. Cependant, certaines hypervitaminoses peuvent être dangereuses pour la santé et ce type de supplémentation dans le DT2 peut donc être néfaste sur le court et le long terme. Enfin, il faut signaler qu'une alimentation équilibrée de type méditerranéenne apporte tous les nutriments nécessaires à l'organisme [15, 42].

### *Conclusion du chapitre*

Les MHD consistent en une modification de l'alimentation vers un équilibre des apports glucidiques, lipidiques et protéiques ainsi qu'une augmentation de l'activité physique (sportive ou non) dans le quotidien des individus. Ces MHD comprennent aussi la correction de certains comportements néfastes tels que le tabagisme ou l'alcoolisme. Pour les personnes diabétiques, il est recommandé d'adopter un régime méditerranéen et de pratiquer une activité physique modérée. Ces recommandations sont également valables pour la population générale. Les principales modifications préconisées sont de contrôler les prises alimentaires (éviter les grignotages compulsifs ou un excès de repas festifs par exemple), d'augmenter l'apport de fibres, de remplacer les aliments à IG élevé par d'autres, d'un IG modéré ou faible et de favoriser les AG MIS par rapport aux AG saturés. Pour l'activité physique, le patient peut adapter ses activités quotidiennes ou y intégrer une activité sportive. Quand on parle de MHD, il ne s'agit surtout pas de mettre en place un régime restrictif ou un entraînement physique contraignant pendant un temps déterminé mais une modification des habitudes du patient pour obtenir des effets bénéfiques sur le court et le long terme. L'important est de modifier progressivement les habitudes du patient, selon ses capacités, et de l'encadrer de près pour faciliter son observance.

## *IV) L'influence métabolique des MHD*

La plupart des livres et publications scientifiques insistent sur le fait que les MHD sont essentielles dans le traitement du DT2. Cependant, ni les patients, ni les professionnels de santé ne savent exactement pourquoi ces MHD sont si importantes. À savoir : ont-elles une action précise sur l'organisme et le métabolisme ? Sont-elles réellement efficaces ?

Ce chapitre va mettre en évidence les éventuels effets physiologiques, métaboliques et cellulaires des différents comportements quotidiens, alimentaires ou physiques, qu'ils soient bons ou mauvais.

Cependant, il faut souligner que les résultats présentés ici peuvent ne pas être définitifs. Les recherches sur le sujet sont très récentes et différents paramètres, comme les interactions des différents éléments entre eux, une durée d'observation parfois insuffisante et le peu d'études sur les populations humaines, rendent ces données provisoires.

## *IV.1. Le rôle d'une mauvaise hygiène de vie sur l'initiation ou l'aggravation du DT2*

De l'état de bonne santé au stade du diabète compliqué, la physiopathologie du DT2 d'un individu s'aggrave par paliers. Hormis les facteurs génétiques, l'alimentation occidentale, l'obésité et la sédentarité sont les facteurs les plus impliqués dans l'initiation et l'aggravation de la pathologie [22, 42].

En effet, un changement de mode de vie chez des personnes génétiquement prédisposées, surtout concernant l'alimentation et la sédentarité, peut provoquer une IR qui, sur le long terme, est capable de dégrader l'insulinosécrétion et d'augmenter le risque de DT2 [42].

Cependant, avec l'évolution constante de la prévalence de l'obésité et du DT2, d'autres facteurs impliqués dans la physiopathologie de ces maladies métaboliques sont recherchés et étudiés. On citera, entre autres, le mode de vie citadin, les polluants chimiques et le tabagisme, les facteurs socio-économiques (comme le stress, le niveau de revenu et d'éducation) et la microflore intestinale [22, 24, 34].

### *IV.1.1. Une mauvaise alimentation*

À l'heure actuelle, l'alimentation dite « occidentale » est considérée comme le mauvais régime alimentaire de référence. Elle est définie comme une alimentation déséquilibrée, trop riche en calories, en graisses et en sucres, mais appauvrie en vitamines, en minéraux et en d'autres micronutriments bénéfiques pour la santé [22].

Le problème majeur de l'alimentation d'aujourd'hui est qu'elle n'est pas adaptée au « génotype économe » prévu pour survivre aux conditions de vie difficiles vécues par les anciennes générations [22].

La nutrition est un élément important qui influence de nombreux facteurs physiopathologiques essentiels dans le DT2. Une mauvaise alimentation peut par exemple modifier l'état inflammatoire systémique, augmenter l'accumulation de graisses, influencer l'expression de protéines ou d'enzymes, détériorer certaines fonctions cellulaires, remodeler la composition et les fonctions du microbiote intestinal et même modifier l'innervation du TA [7, 42, 87]. Cette alimentation déséquilibrée induit même des modifications épigénétiques pendant la période fœtale et post-natale, mais aussi pendant toute la vie d'un individu [22].

- ***L'excès de graisses alimentaires***

Les lipides ont l'avantage d'apporter du goût aux plats. Cependant, cette propriété est très utilisée dans l'industrie alimentaire au point que l'alimentation occidentale est trop riche en graisses. Or, une alimentation riche en graisses possède de nombreux effets indésirables.

Tout d'abord, les lipides peuvent être stockés facilement dans le TA : ils sont très lipogènes. Cependant, ils sont moins satiétogènes que les glucides ou les protéines, bien qu'ils apportent beaucoup de calories [42]. Une alimentation hypercalorique et hyperlipidique induit, en seulement 3 jours, une augmentation de la graisse ectopique hépatique [87]. De ce fait, la consommation de graisses en excès fait prendre du poids [27]. De plus, chez un patient présentant une hyperinsulinémie, la LPL adipocytaire est stimulée, et le rendement du stockage des lipides est amélioré : la prise de poids sera alors plus élevée [47]. D'autre part, la lipogenèse, qui transforme le glucose en AG, est augmentée dans le cadre d'une alimentation riche en lipides [12].

Ensuite, l'excès de graisses alimentaires altère la fonction oxydative mitochondriale si la fonction d'oxydation des lipides ne peut pas suivre l'apport excessif en AGL, notamment en cas de sédentarité [87]. Ainsi, par l'accumulation de lipides dans la cellule, on peut obtenir une

régulation négative des gènes qui participent à la phosphorylation oxydative mitochondriale dans le muscle squelettique [11]. Une alimentation riche en graisses chez des souris va également induire un stress du RE et un stress oxydatif hépatique qui ont pour conséquence une activation de JNK et IKKβ par les AGL avec une augmentation de l'IR et du risque d'obésité [46, 99].

De plus, l'excès de lipides diminue aussi l'expression des protéines des jonctions étroites des cellules intestinales, ce qui conduit à une augmentation de la perméabilité intestinale [66].

En lien avec cette action intestinale, il est bien connu que l'alimentation occidentale peut modifier le microbiote intestinal en seulement une journée. L'excès de graisses diminue ainsi la population des *Bifidobacteria* spp, du phylum *Bacteroidetes* et des *Eubacteria* spp alors que les *Enterobacteriaceae* et les *Actinobactéries* augmentent. L'augmentation des Actinobactéries est également associée à une élévation de la glycémie postprandiale. La réduction des bactéries productrices de butyrate (*Eubacteria* spp, *Lactobacillus* spp et *Bifidobacteria* spp) et l'élévation des bactéries gram -, associées à l'augmentation de la perméabilité intestinale, entraînent la hausse des LPS sanguins circulants (deux à trois fois plus que la normale) jusqu'à atteindre une endotoxémie métabolique aiguë. La concentration sanguine en LPS est liée à l'aggravation de l'IR et l'endotoxémie créée peut activer les monocytes chez l'Homme [65, 66, 98].

Une alimentation riche en lipides entraîne une réponse inflammatoire et active notamment les macrophages hépatiques résidents chez des souris, ce qui favorise l'IR et l'intolérance au glucose [66]. Sur le modèle murin, une nutrition hyperlipidique recrute les macrophages du TA qui surexpriment alors des gènes qui participent à la migration des macrophages, à la phagocytose et à l'inflammation du TA [IL-6, iNOS (synthase inductible de l'oxyde nitrique) et CCR2 (*C-C chemokine receptor type 2*)]. Ces macrophages recrutés ont plus de capacités inflammatoires et présentent un métabolisme lipidique, un stockage du cholestérol et des lipides augmentés [59].

Une alimentation hyperlipidique peut aussi modifier l'expression de divers gènes. Dans le modèle murin, elle peut augmenter l'expression de gènes inflammatoires dans les macrophages résidents et recrutés du TA [59]. Ce type d'alimentation peut également activer et surexprimer l'AG synthase dans le colon [32]. Elle peut aussi entraîner la surexpression de UCP-2 (*mitochondrial uncoupling protein 2*), ce qui dégrade la sécrétion insulinique [42]. Enfin, elle élève l'activité de la S6K1 kinase et la phosphorylation de IRS-1 qui, associées à une alimentation hypercalorique, inhibent la signalisation insulinique et la sensiblité à l'insuline [99].

Si on considère les classes de lipides impliqués, les AG saturés et les AG *trans*, des lipides particuliers très présents dans l'alimentation occidentale, sont très lipotoxiques pour l'organisme [12]. De plus, les AG *trans* peuvent aussi augmenter la quantité de cholestérol dans la circulation sanguine [30].

D'autre part, l'apport excessif de graisses saturées a un effet athérogène et augmente la cholestérolémie sanguine. Elles sont donc associées à une élévation du risque de maladie coronarienne ainsi que du risque d'apparition ou d'aggravation des complications cardiovasculaires liées au diabète [27, 30]. Ce pouvoir athérogène sera différent selon la nature de l'AG. Par exemple, l'acide palmitique, qui est plus présent dans les aliments, est plus athérogène que l'acide stéarique [42]. Une consommation élevée en AG saturés augmente aussi le risque d'incidence et d'aggravation de l'IR, du syndrome métabolique et du DT2 [47, 62]. De plus, ils élèvent le risque de mortalité cardiovasculaire et même de mortalité totale [75]. En outre, ces graisses saturées peuvent entraîner une interaction de type gène-aliment : ainsi, un apport riche en ces lipides (> 22 g/j) chez des personnes possédant un phénotype particulier du gène de l'ApoA2 (apolipoprotéine A2) augmente fortement le risque d'augmenter leur IMC, voire de développer une obésité [23, 85].

- ***L'alimentation riche en glucides***

Deux types de glucides sont à distinguer : les glucides rapides et les glucides lents. L'alimentation occidentale est très riche en glucides rapides, que ce soit sous forme de saccharose ou sous forme d'amidon.

Les glucides apportent du glucose à l'organisme, favorisant une hyperglycémie plus ou moins importante qui est estimée par l'IG et la CG. L'alimentation occidentale présente le défaut d'être riche en aliments avec des IG élevés, ce qui est mauvais pour l'organisme. Nous pouvons citer le saccharose, qui apporte la saveur sucrée dans de nombreux plats, mais aussi l'amidon rapidement digestible qui est retrouvé dans les féculents cuits à la chaleur humide (pain, pommes de terre) [27, 34, 63].

Tout d'abord, le saccharose fournit beaucoup de calories à l'organisme mais apporte très peu de satiété. Donc une personne qui mange beaucoup d'aliments sucrés aura faim peu de temps après. Du fait de l'IG élevé du saccharose, le risque d'une hyperglycémie postprandiale augmente chez le diabétique [27, 63, 75].

Cet apport élevé en calories et en glucose induit physiologiquement une activation de l'insuline qui stimule la LPL adipocytaire. Il en résulte une augmentation de la lipogenèse et du stockage de ces AG dans les adipocytes. Le saccharose élève donc le risque d'une prise de poids. Cet effet s'intensifie chez les diabétiques avec un hyperinsulinisme [27, 47].

Ensuite, nous avons cité vu que le régime occidental est riche en aliments à IG et CG élevés. De nombreuses études ont cherché à démontrer les effets des aliments selon leurs IG ou CG. Tout d'abord, les aliments à IG élevé augmentent rapidement la glycémie ainsi que l'insulinémie et diminuent la glucagonémie pour stimuler la lipogenèse et la synthèse de glycogène, favorisant ainsi la prise de poids. Les glucides, pour activer la lipogenèse, vont augmenter la transcription des gènes des enzymes de la lipogenèse et de l'estérification des AG comme l'ACC, la FAS, la DAG acyltransférase ainsi que la glycérol-3-phosphate acyltransférase. L'hyperglycémie produite par les glucides, qui hausse le risque de lésions tissulaires et cellulaires, est ensuite suivie par une période d'hypoglycémie [12, 34, 77, 83].

Une alimentation hyperglucidique avec des aliments à IG élevé réduit également les taux de HDL-cholestérol et augmente le taux des LDL denses et de petite taille, qui sont associés à une hausse du risque de troubles cardiovasculaires et de complications diabétiques [42, 77].

Ce type d'alimentation augmente également la production hépatique de VLDL et diminue le catabolisme des TG plasmatiques. Il en résulte une dégradation du métabolisme des TG et une hypertriglycéridémie [42]. Cette hausse du taux des TG est surtout visible pour les glucides raffinés qui ont des IG plus élevés que les mêmes aliments non raffinés [11].

Enfin, un apport riche en glucides possède d'autres effets : il influence la composition du microbiote en augmentant la quantité de *Firmicutes* au détriment des *Bacteroidetes*. Ce changement du microbiote a pour objectif de multiplier les gènes qui participent dans la récupération de l'énergie des aliments [66].

En résumé, plus la valeur de l'IG d'un aliment augmente, plus le risque d'IR et la prévalence du syndrome métabolique sont élevés. Par exemple, la consommation d'aliments dont l'IG est supérieur à 84 augmente le risque de développer un syndrome métabolique de 41%. D'autre part, l'IR s'élève au fur et à mesure que l'IG augmente dans l'alimentation [77]. L'augmentation de l'IG est aussi associée au risque de DT2, de maladies cardiovasculaires et coronariennes, avec des effets plus marqués en cas d'obésité ou de surpoids. Sur le long terme, la consommation d'aliments à IG élevé induit une augmentation de la demande de l'organisme en insuline, ce qui contribue à l'IR périphérique et à la dégradation des fonctions des cellules β et peut donc conduire au DT2 [34, 77, 83].

• ***La consommation de produits animaux***

L'alimentation occidentale est aussi caractérisée par la présence de viandes rouges et de viandes transformées (saucisson, pâté, rillettes, boudin …). Les abats, les graisses d'origine animale, les viandes grasses et les produits laitiers sont des aliments riches en cholestérol et en AG saturés [42].

Une forte consommation de ce type de produits, riches en protéines et en lipides, inhibe l'action de l'insuline en agissant sur mTOR (*mechanistic target of rapamycin*), en augmentant les intermédiaires lipidiques cytotoxiques ou en augmentant le stress oxydatif. Cette inhibition de l'action de l'insuline diminue l'insulinosensibilité mais cet effet sera dans un premier temps compensé par l'action des AA et des AG qui peuvent stimuler l'insulinosécrétion [69].

Une alimentation riche en produits issus des animaux va changer aussi le microbiote. Les bactéries tolérantes à la bile vont augmenter (par exemple *Alistipes* spp., *Bilophila* spp., et *Bacteroides* spp.) ainsi que l'entérotype *Bacteroides* tandis que les *Firmicutes*, qui sont capables de métaboliser les polysaccharides végétaux (comme *Roseburia* spp., *Eubacterium rectale* et *Ruminococcus bromii*), vont au contraire diminuer. Ce type de régime alimentaire augmente l'expression des gènes de la biosynthèse de vitamines et des gènes de la dégradation des hydrocarbures polycycliques aromatiques (produits cancérigènes issus notamment de la combustion de la viande). Cette alimentation augmente aussi la prolifération et l'activité de *Bilophila wadsworthia* qui aurait un rôle dans l'induction de maladies inflammatoires de l'intestin associée à une consommation de graisses [7, 25].

• ***Les micronutriments***

► Le sel

Le sel est un exhausteur de goût très utilisé dans l'alimentation actuelle, que ce soit dans la préparation de plats ou par l'ajout de sel de table pendant le repas.

Un excès de sel peut augmenter le risque d'HTA et de maladie coronarienne [30].

De plus, que ce soit chez l'individu sain ou diabétique, le sel présent dans l'alimentation a une influence sur l'absorption intestinale des glucides et augmente la glycémie postprandiale. Le sodium endogène est en effet excrété dans la bile et dans les sécrétions digestives qui sont responsables de la majorité de l'absorption digestive du glucose. De plus, le sodium est nécessaire pour le fonctionnement du co-transporteur sodium-glucose 1 qui participe aussi à l'absorption du glucose [14].

► Le fer

Le fer, présent dans certains produits animaux ainsi que dans certains végétaux, est nécessaire pour la production de cellules sanguines. Cependant, il semble que la quantité stockée dans l'organisme ait une influence sur l'incidence d'un DT2.

Le risque de développer un DT2 en fonction des stocks en fer se présence sous forme d'une courbe en U : une carence ou un excès de fer augmentent le risque d'apparition d'un DT2 ainsi que de maladies cardiovasculaires. De plus, une augmentation du taux de ferritine est associée à une élévation de l'IR et de l'indice HOMA-IR (*homeostasis model accessment of insuline resistance,* développé dans la partie VI.2). Cette augmentation de la ferritine est d'ailleurs retrouvée chez les patients diabétiques [8].

La relation entre un excès de fer et le DT2 s'expliquerait par le fait que le fer est un catalyseur des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et peut favoriser un stress oxydatif qui entraînerait une IR et des dysfonctions des cellules β [8].

► Les phytohormones

Les aliments contenant des phytohormones sont actuellement prisés pour améliorer santé et

bien-être ainsi que pour prévenir certaines pathologies comme l'obésité. Les phytœstrogènes, contenus par exemple dans le lait de soja ou les plats avec du soja, sont des molécules particulièrement mises en avant, surtout celles qui ont une activité œstrogénique. La génistéine, phytœstrogène très abondante dans l'alimentation, peut d'ailleurs moduler l'homéostasie des lipides et des glucides [22].

Cependant, il semble que ces phytœstrogènes ont des effets néfastes à certaines doses. Par exemple, la génistéine, à des doses de 200 mg/kg/j, inhibe le stockage de lipides dans le TA. Par contre, à une dose de 50 µg/kg/j, qui est l'apport moyen dans l'alimentation occidentale, elle augmente le stockage des lipides dans le TA, plus chez les hommes que chez les femmes. L'augmentation du volume du TA sera en plus associée à une légère IR. La dose et la durée d'exposition à ces phytohormones pourraient donc avoir une importance [22].

- ***La consommation d'alcool***

La consommation d'alcool présenterait, comme pour le fer, une relation en U entre la quantité et les effets délétères sur l'organisme. Une consommation excessive (> 30 g/jour) et une consommation trop faible (< 5 g/jour) voire une abstinence totale possèdent de nombreux effets qui peuvent être négatifs vis à vis du DT2 [54].

Tout d'abord, l'alcool apporte 7 kcal par gramme d'alcool consommé [47]. Cet apport de calories augmente l'adiposité, participe à la prise de poids, à l'obésité ainsi qu'à l'aggravation de l'IR du DT2 [19, 42, 53, 81]. En ce sens, l'alcool est aussi un facteur de risque d'induction ou d'aggravation de dyslipidémies, et notamment de l'hypertriglycéridémie, chez les sujets prédisposés, comme par exemple le diabétique. Ensuite, l'excès d'alcool (> 30 g/jour) hausse le risque cardiovasculaire et chaque palier de 10g d'alcool par jour augmente la pression artérielle de un à deux mmHg [42]. Des anomalies du rythme cardiaque, des altérations du muscle cardiaque et des troubles hépatiques peuvent aussi apparaître [30].

L'alcool aura des effets différents sur la sensibilité à l'insuline selon la durée d'exposition et la quantité consommée [53, 54]. En cas de consommation trop faible ou trop élevée, le risque d'intolérance au glucose et de DT2 seraient augmentés par rapport à une consommation modérée. L'alcool augmente ce risque en altérant le métabolisme du glucose et en favorisant l'IR périphérique. Les femmes maigres ou de poids normal sont plus à risque que les hommes [19, 53].

Effet majeur concernant le DT2, l'alcool induit une IR systémique par plusieurs mécanismes. L'exposition à de fortes doses d'alcool perturbe le métabolisme en inhibant la liaison de l'insuline à son récepteur et en inhibant aussi ses voies de signalisation intracellulaires : l'éthanol diminue notamment la phosphorylation sur la tyrosine de l'IRS-1 et réduit ainsi les activités de la voie PI3K/Akt hépatique et de la voie Cbl/TC10. L'alcool altère l'expression du transporteur GLUT-4, inhibant ainsi l'absorption du glucose induite par l'insuline. Ces effets ont pour conséquence une augmentation de l'IR hépatique et musculaire [53, 54].

Au niveau hépatique, l'exposition chronique à l'alcool altère la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Cette double inhibition entraîne un défaut du contrôle de la glycémie et augmente le risque d'hypoglycémie sévère [53]. Ce risque d'hypoglycémie est plus élevé si la personne pratique un jeûne ou une activité physique [28, 42, 75]. L'alcoolisme peut aussi induire, via une toxicité directe sur les hépatocytes, une hépatite chronique, qui peut être responsable d'une IR hépatique. Ceci multiplie par quatre l'incidence du DT2 [19, 53]. Enfin, un apport aigu d'alcool entraîne ponctuellement une augmentation de la production de ROS et diminue le taux de glutathion hépatique, qui participe à la libération de HISS (*hepatic insulin sensitizing substance*) [19, 54], une substance qui augmente la sensibilité musculaire à l'action de l'insuline, et favorise ainsi une IR systémique.

L'alcool a également une influence sur l'insulinosécrétion et les fonctions pancréatiques.

L'alcool à forte dose entraîne des troubles des fonctions pancréatiques, en inhibant surtout la sécrétion basale d'insuline par les cellules β. Cette inhibition entraîne dans un premier temps un mécanisme de défense des cellules β qui vont alors augmenter leur insulinosécrétion. De plus, l'excès d'alcool élève la production de ROS qui sont responsables d'un stress oxydatif. Or les cellules β sont très sensibles au stress oxydatif, qui induit une dysfonction mitochondriale. Au final, l'alcool augmente le taux d'apoptose des cellules β [53, 54]. D'autre part, la diminution de la sécrétion d'insuline induite par l'alcool peut conduire à une acidocétose alcoolique pour compenser les besoins énergétiques des cellules [42].

La consommation régulière d'alcool influence les taux des peptides qui régulent l'appétit, plus particulièrement la leptine et la ghreline. Ces peptides participent d'ailleurs à la régulation du besoin d'alcool. L'alcool semble produire une résistance à la leptine, peptide qui aurait un rôle dans l'incidence du DT2. La dérégulation de l'appétit par la leptine et la ghréline pourrait induire des altérations de la production hépatique de glucose, de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline [53, 54].

Enfin, l'alcool a un effet désinhibiteur connu qui peut être une barrière à une bonne alimentation. En effet, si une personne qui se restreint pour perdre du poids ou améliorer sa santé est désinhibée, il lui sera plus difficile de continuer une alimentation contraignante [30].

D'autre part, le type de consommation de l'alcool a une forte influence sur les maladies métaboliques. Le « *binge drinking* », une consommation très élevée d'alcool pendant une très courte période, influence fortement l'équilibre glucidique et multiplie l'incidence du DT2 par deux. Il augmente même le risque de DT2 par rapport aux personnes qui ne boivent pas du tout [19, 54].

Il faut aussi considérer le fait que les forts consommateurs d'alcool sont aussi très souvent fumeurs et sédentaires [19] et que cela peut potentialiser l'effet de l'alcool.

Une méta-analyse récente sur les effets de l'alcool suggère une courbe linéaire proportionnelle plutôt qu'une courbe en J dans la relation entre la consommation d'alcool et ses effets sur la santé : une consommation faible d'alcool aurait donc un effet plus néfaste que l'absence de consommation [92].

Par contre, certaines études suggèrent de façon étonnante que la consommation d'alcool n'aurait pas d'effets métaboliques, notamment chez l'homme [19, 53].

- ***La consommation de café***

Il est à noter que certaines personnes consomment le café en grande quantité en espérant perdre du poids, mais la caféine n'a aucun effet dans cet objectif. De plus, cette consommation excessive peut avoir des effets indésirables comme des insomnies, de l'anxiété, des tremblements, des palpitations et un risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal de la prise [56, 70].

Chez une personne diabétique ou non, la consommation quotidienne d'une tasse de café ne semble pas aggraver la glycémie postprandiale. Cet effet est probablement causé par la libération d'adrénaline et l'inhibition du récepteur de l'adénosine puis par une altération de l'insulinosensibilité [69].

- ***Le mésusage des édulcorants***

Les édulcorants ont pour but de diminuer l'apport calorique, mais des études épidémiologiques mettent cependant en doute l'action même de ces édulcorants [22].

En effet, l'utilisation régulière d'édulcorants semble être associée à une prise de poids significative pour 2,7 à 7,1% des cas selon les études. Beaucoup d'autres études ont aussi mis en évidence une relation entre la consommation de boissons avec des édulcorants et l'obésité de l'enfant.

Des études de cohorte ont également mis en avant une relation entre la consommation d'édulcorants chez l'adulte et l'augmentation des facteurs du syndrome métabolique, l'élévation de l'IR et l'incidence du DT2. Certaines études ont aussi montré que ces édulcorants pouvaient altérer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques. En revanche, quelques études n'ont montré aucune différence de poids chez l'enfant et aucune association avec le risque de diabète ou le contrôle glycémique chez l'adulte.

Des hypothèses existent pour expliquer ces effets causés par les édulcorants [22] :

◦ La perte du goût sucré lors d'un apport de calories pourrait augmenter l'appétit et donc augmenter la consommation alimentaire et la prise de poids.

◦ Les édulcorants n'activent pas les récepteurs du glucose et n'apportent donc pas de signal de satiété au cerveau. La consommation alimentaire augmente donc par rapport à l'absence d'édulcorants. Cette surconsommation causée par une absence de signalisation semble être l'hypothèse la plus plausible.

◦ Les édulcorants auraient le potentiel de modifier la sensation de faim et la sécrétion d'insuline.

◦ Les édulcorants, associés à des boissons ou des aliments sucrés, pourraient faciliter l'absorption rapide du glucose ainsi que la sécrétion d'insuline et de GLP-1. Ces modifications affectent la prise de poids, l'appétence et le contrôle glycémique.

Enfin, il faut ajouter que le fructose, qui peut être utilisé comme édulcorant dans les confitures ou certaines boissons fruitées allégées, serait plus dangereux que le glucose vis à vis des adipocytes et du développement du TAv. Par rapport au glucose, l'excès de fructose, s'il dépasse 25% des apports totaux, augmente le volume du TAv, la lipémie postprandiale et la lipogenèse *de novo* hépatique en cas de surpoids ou d'obésité [12].

- ***La synergie d'une alimentation occidentale***

L'alimentation actuelle est un mélange de tous les aliments cités ci-dessus (sucres, graisses saturées, aliments raffinés, viandes transformées) avec un excès d'apport calorique.

L'alimentation occidentale et ses excès hypercaloriques induit tout d'abord des dyslipidémies avec hypertriglycéridémie (VLDL) et diminution du HDL-cholestérol [42]. Ensuite, une alimentation hypercalorique provoque une hypertrophie adipocytaire et un stress du RE, ce qui active les voies de signalisation du stress et de l'inflammation. Cette situation va déclencher aussi la production de cytokines et de chimiokines qui vont interférer avec les voies de signalisation de l'insuline [87]. Dans le même sens, une alimentation riche en lipides et en glucides augmente la formation de ROS. Il en résulte une élévation du stress oxydatif et de la glycémie postprandiale, ainsi que l'altération de la lipidémie [90]. Cette alimentation élève aussi l'expression du facteur NF-κB (*nuclear factor-kappa B*), des facteurs TNF et IL-1 [66].

Un excès d'apports caloriques peut aussi induire une hyperinsulinémie compensatrice, qui va hyperactiver la voie mTOR/S6K1. Cette voie permet la phosphorylation des sérines de l'IRS-1 et provoque, si suractivation, une IR. Si la sérine kinase mTOR est stimulée par une alimentation occidentale, la sérine kinase JNK est stimulée par l'excès de lipides et la PKCθ par l'excès de glucides [99].

Le régime occidental semble être associé à des altérations du microbiote intestinal et à l'obésité. En effet, un changement d'alimentation serait lié à une variation de 57% du microbiote alors que les facteurs génétiques n'influencent que 12% du microbiote. Un repas hyperlipidique et hyperglucidique inhibe le développement de l'entérotype *Bacteroides* et augmente les taux de LPS plasmatiques, responsables d'une élévation du risque d'obésité ou d'un état inflammatoire [65, 66]. De plus, l'alimentation occidentale réduit la diversité microbienne dans le microbiote et limite donc le potentiel d'adaptation du microbiote aux

modifications alimentaires [7].

Parmi les changements de microbiote suite à une alimentation de type occidentale, les *Bifidobacterium adolescentis* seront augmentées, ce qui sera associé à une hausse du poids. Les bactéries *Roseburia inulinivoran*s, *Eubacterium eligens* et *Bacteroides vulgatus*, elles, seront diminuées, ce qui est associé à un risque augmenté de DT2. Enfin, les bactéries *Anaerostipes* seront plus nombreuses et seront liées à une intolérance au glucose ainsi qu'à une hypertriglycéridémie [98].

En conclusion, ce type d'alimentation hypercalorique favorise l'apparition de l'obésité, de l'inflammation et du DT2 [42].

### *IV.1.2. Le surpoids et l'obésité*

Étant donné que 80% des diabétiques de type 2 sont obèses, l'obésité et le surpoids sont des facteurs importants à considérer dans l'évolution de la physiopathologie du DT2 [63, 77].

Parmi les facteurs de risque qui conduisent à une obésité, beaucoup sont communs avec le DT2. On retrouve des facteurs environnementaux, avec la sédentarité et l'alimentation, les facteurs génétiques, psychologiques, sociaux, médicamenteux et hormonaux [56, 71, 77].

Pour rappel, le surpoids se définit par un IMC compris entre 25 et 30 kg/m², l'obésité modérée est entre 30 et 35 kg/m², l'obésité sévère entre 35 et 40 kg/m² et l'obésité morbide est supérieure à 40 kg/m² [12, 56].

Le tour de taille est aussi utile pour estimer la graisse intra-abdominale et le risque d'obésité associé. Un tour de taille ≥ 80 cm pour les femmes et ≥ 94 cm pour les hommes est associé à un risque de niveau 1. Un tour de taille ≥ 88 cm pour les femmes et ≥ 102 cm pour les hommes est associé à un risque de niveau 2. Ce tour de taille est particulièrement utile pour les IMC entre 25 et 35 kg/m² [12].

- ***Effets métaboliques liés à l'obésité***

Une prise de poids trop élevée va influencer l'initiation et l'aggravation du DT2 ainsi que des maladies métaboliques associées par de nombreux mécanismes.

► Augmentation du TA, fibrose et vascularisation

Le TA blanc est le premier organe à présenter des dérégulations. Dans l'obésité, l'excès de nutrition induit d'abord une hypertrophie des adipocytes jusqu'à atteindre une taille critique puis une hyperplasie adipocytaire [87]. Ainsi, le volume du TA est multiplié par cinq à dix par rapport à la normale. Pour que ce TA soit délétère, il doit développer une fibrose, une inflammation, une résistance à la leptine et des adipocytes hypertrophiques. Ainsi, le TA obèse présente une accumulation de la MEC, par une diminution de sa dégradation et une élévation de la quantité de collagène. Cette MEC aura aussi une structure modifiée avec une augmentation de la fibrose, responsable de la rigidification de la MEC et donc d'un stress mécanique. Cette fibrose tend à limiter l'expansion du TA, réduire le stockage des lipides et activer les voies de signalisation du stress cellulaire, qui vont stimuler l'inflammation et l'IR adipocytaire [12].

De plus, les adipocytes hypertrophiques jouent un rôle dans les dépôts ectopiques de lipides. En effet, la limitation des capacités de stockage des adipocytes du TAsc induit la libération dans la circulation des AG qui vont être stockés dans d'autres sites comme le foie, le muscle squelettique, le pancréas ainsi que le TAv. Le stockage ectopique lipotoxique favorise notamment l'IR, le syndrome métabolique, les maladies cardiovasculaires et le DT2 [12, 87].

Dans l'obésité, les adipocytes montrent également une modification de l'expression de certains de leurs gènes. Ils présentent notamment une réduction de l'expression des gènes

participant à la lipolyse adipocytaire et à l'oxydation lipidique alors que les gènes participant au stockage des TG sont augmentés. Par conséquent, les adipocytes stockent plus les graisses et libèrent moins les lipides stockés. La lipogenèse, augmentée en cas d'obésité, est cependant plus limitée dans le TAv que dans le TAsc. Par contre, la lipolyse est plus inhibée dans les adipocytes hypertrophiques sous-cutanés que dans le TAv, car ces derniers répondent moins bien aux catécholamines que les adipocytes viscéraux [12].

Dans un TA trop développé avec des adipocytes hypertrophiés, la vascularisation devient insuffisante et induit une hypoxie. La diminution de la circulation sanguine près des adipocytes est un autre facteur, en plus de la fibrose, qui va tendre à empêcher l'expansion supplémentaire du TA et la libération des AG dans le sang. La modification de l'irrigation sanguine du TA pourrait d'ailleurs participer à l'induction des anomalies métaboliques de l'obésité. De plus, plus l'IR du TA sera élevé, plus sa vascularisation sera altérée. En effet, les adipocytes hypertrophiques, stressés par le manque d'oxygène ou l'excès de nutrition, activent les voies de signalisation du stress et de l'inflammation [12, 87], ce qui augmente l'IR. À noter, les apnées du sommeil, qui sont des complications de l'obésité, sont sources d'hypoxie et donc de stress métabolique [56].

► TA, sécrétome et inflammation en cas d'obésité

Le TA possède une activité sécrétoire proportionnelle à sa masse et qui devient inadaptée lors de l'obésité [12]. Le sécrétome du TA, qui comprend notamment la leptine, l'IL-6, le TNF-α et l'adipsine, dépend de l'IMC de l'individu. Par contre, la sécrétion de l'adiponectine est diminuée dans l'obésité et peut, associée à une prédisposition génétique, entraîner une IR [42, 54]. Les adipocytes soumis au stress vont aussi sécréter plus de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires qui vont favoriser les dysfonctions des adipocytes, l'infiltration des cellules immunitaires, les dépôts de graisses ectopiques et qui vont également interférer avec la voie de signalisation de l'insuline [12, 87].

Tous ces signaux de stress et inflammatoires vont recruter les macrophages M1 et M2 dans le stroma vasculaire (FSV). Mais les adipocytes peuvent aussi induire la différenciation des monocytes en macrophages *in situ* [87]. Les macrophages activés et assemblés en couronne stimulent le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires dans le TA. Ils participent également à la fibrose de la MEC et ils diminuent la taille critique des adipocytes hypertrophiques du TAsc, favorisant les dépôts ectopiques (TAv notamment). Plus le nombre de macrophages augmente dans le TA, plus l'expression de gènes inflammatoires s'élève et plus l'équilibre glycémique est dérégulé. La hausse du nombre de macrophages peut atteindre 30% maximum et ils ont une préférence pour le TAv. Ces macrophages ont un rôle dans l'inflammation, dans l'IR du TA et dans l'aggravation de l'obésité ainsi que de ses complications métaboliques [12].

Ainsi, l'obésité est une pathologie qui va induire un état inflammatoire chronique de bas grade, non seulement dans le TA mais aussi au niveau systémique. Les adipocytes y participent en diminuant fortement la sécrétion d'adiponectine et en surexprimant des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-α, l'IL-6, le CRP et la résistine [42, 77, 86]. Les macrophages présents dans le TA y contribuent aussi en augmentant la proportion des macrophages M1 pro-inflammatoires au détriment des macrophages M2 anti-inflammatoires [12, 65].

Dans l'obésité, les organes qui interviennent dans le métabolisme énergétique comme le foie et le muscle squelettique présentent aussi une inflammation de bas grade [65]. Le foie y prend part notamment en fabriquant des molécules inflammatoires (comme le CRP, le SAA (sérum amyloïde A), l'orosomucoïde, la ferritine). De plus, un état de stéatose hépatique induit une élévation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-α, l'IL-6 et l'IL-1β [12]. L'inflammation, qui est caractérisée notamment par des taux plasmatiques de CRP,

IL-6 et TNF-α élevés, s'aggrave en fonction de la prise de poids. Elle active de manière constante et à bas bruit le système immunitaire. Elle peut être responsable de complications hépatiques et vasculaires. Elle dégrade aussi les voies de signalisation de l'insuline, contribue à l'IR systémique et au DT2. La gravité de l'IR est notamment liée aux taux plasmatiques de CRP, d'IL-6 et de TNF-α [12, 65].

► TA, obésité et aggravation de l'IR périphérique

L'augmentation de la masse grasse, et surtout de l'obésité viscérale, est un facteur d'aggravation de l'IR périphérique qui peut conduire à un DT2 [42, 63]. L'état de surpoids peut également être responsable d'une IR, étant donné qu'environ 80% des diabétiques sont en surpoids [22, 42, 63].

L'IR peut être causée par une hypertriglycéridémie et une carence plasmatique en HDL-cholestérol. Par contre, les changements du taux de LDL-cholestérol ne sont pas associés à l'IR et à une hyperinsulinémie [42].

En réponse à l'IR chez le sujet obèse, le **pancréas** va connaître plusieurs altérations de ses fonctions cellulaires. En effet, l'IR périphérique est compensée chez le sujet obèse par une hausse de la néogenèse qui augmente la masse des cellules β et l'insulinosécrétion. Cependant, si la sécrétion d'insuline présente des défauts, l'élévation de la glycémie va alors conduire à une hyperglycémie à jeun puis à une intolérance au glucose et à un DT2 [42, 63].

Par contre, chez une personne déjà diabétique, les cellules β subissent un taux d'apoptose trois fois plus élevé que chez une personne normale. En cas de surpoids, le facteur d'apoptose s'élève à dix et ne peut pas être compensé par le phénomène de néogenèse. Donc l'excès de poids diminue la masse des cellules β de 63% chez les sujets obèses diabétiques par rapport aux 41% d'une personne diabétique ou intolérante au glucose et de poids normal [63].

Enfin, l'obésité semble induire un stress du RE qui va activer la voie de signalisation inflammatoire qui participe à l'IR des cellules β [46]. De plus, le dépôt de graisses ectopiques dans le pancréas est responsable d'une dégradation des fonctions des cellules β [12].

Le **foie**, un des organes majeurs de la régulation du métabolisme énergétique, est aussi fortement atteint lors d'une prise de poids.

Tout d'abord, en cas de surpoids ou obésité, et surtout avec une obésité viscérale, l'accumulation de graisses hépatiques augmente le risque de développer des lésions hépatiques comme une stéatose ou une stéatohépatite non alcoolique. Par exemple, un individu obèse a quatre fois plus de risques de manifester une stéatose hépatique par rapport à une personne de poids normal. Le risque de lésions hépatiques s'élève avec l'aggravation de l'obésité et de l'IR [42, 87].

Concernant ensuite le glycogène hépatique, l'obésité induit une augmentation des stocks de ce glycogène alors qu'ils sont diminués chez le diabétique [42].

D'autre part, la production hépatique de glucose est normalement inhibée par l'hyperglycémie ou l'hyperinsulinémie. Chez le sujet diabétique, l'hyperglycémie n'a plus son effet inhibiteur sur cette production et, en cas d'ajout d'une obésité, l'insuline n'a plus d'effet inhibiteur sur cette production à cause d'une résistance à l'effet suppresseur de l'insuline [42].

Au niveau du **tissu musculaire**, toute augmentation de masse grasse s'accompagne d'une élévation parallèle de la masse maigre. Donc toute prise de poids est associée à une hausse de la dépense énergétique de repos. Lorsque le poids se stabilise, cela signifie que les dépenses sont en équilibre avec les apports énergétiques [12].

Chez le patient obèse, le tissu musculaire présente une augmentation forte de l'oxydation des lipides tandis qu'en parallèle, l'activité de la PDH est réduite [1]. Les cellules musculaires ont aussi une diminution du transport du glucose médié par l'insuline à cause d'une diminution de l'activité de GLUT-4 [42]. Ces deux effets favorisent donc une IR musculaire.

Chez le sujet obèse, la saturation du TAsc favorise le stockage dans le tissu musculaire de grandes quantités de TG. L'abondance des TG musculaires est associée à une IR musculaire et à une altération des fonctions des cellules musculaires [1, 12].

En cas d'obésité, l'accumulation de graisse ectopique au niveau abdominal augmente le cumul des lipides dans la graisse **épicardique**, **péricardique** et dans le **myocarde**. La concentration des AG dans le myocarde est associée à un risque de stéatose myocardique et de troubles de la fonction du myocarde. De plus, les graisses péricardiques libèrent des cytokines inflammatoires qui participent aux maladies coronariennes. L'augmentation des dépôts ectopiques élève également le risque cardiaque, le risque d'évènements cardiovasculaires et de troubles métaboliques [12, 87].

► TA, obésité et microbiote

L'obésité appauvrit la diversité du microbiote, notamment en diminuant de moitié environ les *Bacteroidetes* et en augmentant dans la même proportion les *Firmicutes* (surtout pour *Lactobacillus* spp et *Lactobacillus reuteri*) et *Actinobacteria* [65, 66]. En particulier, la présence des bactéries *Parabacteroides distasonis*, *Bacteroides thetaiotaomicron* et *Alistipes putredinis* est associée à une obésité [98].

Le microbiote, ainsi modifié, permet de récupérer plus l'énergie à partir des aliments, entraînant ainsi une prise de poids supplémentaire et une IR [65, 66].

En effet, le microbiote intestinal d'un sujet obèse est plus riche en hydrolases glycosidiques qui coupent les polysaccharides alimentaires, normalement indigestibles. Il est aussi plus riche en phosphotransférases, qui aident à l'importation des sucres simples (glucose, fructose et N-acétylgalactosamine), et en fructosidases, des enzymes qui dégradent les glucides contenant du fructose (saccharose). Le microbiote est aussi enrichi en diverses protéines de transport et en enzymes de fermentation pour traiter les produits de dégradation [12, 66].

Ces enzymes augmentent la production de monosaccharides et d'AGCC. Ces derniers peuvent ralentir le transit intestinal, augmenter l'absorption alimentaire et être transformés en TG hépatiques. De plus, en inhibant l'activité de la LPL, le microbiote peut augmenter le stockage des TG dans le foie. Toutes ces activités favorisent l'apparition de troubles métaboliques [65].

Parmi les mécanismes physiopathologiques induits par le microbiote intestinal d'un sujet obèse, celui-ci est capable de transformer la choline en méthylamines hépatotoxiques. Cette conversion augmente le risque de stéatose hépatique, d'IR et de lipoperoxydation [66].

Il est également capable de changer la structure et les propriétés des acides biliaires. Ces changements vont altérer le stockage hépatique des lipides et la lipoperoxydation [66].

La modification du microbiote intestinal est aussi associée à une inflammation de bas grade, surtout en présence de *Staphylococcus aureus*, ou une endotoxémie à bas bruit [65, 66].

Bien que la relation de cause à effet entre le microbiote et l'obésité doive encore être affirmée chez l'Homme, le rétablissement d'un bon microbiote dans les études animales permet de stabiliser le poids et de corriger une IR ou une obésité [12, 65].

### • *Effets généraux de l'obésité sur le DT2 et sur la santé*

L'obésité est considérée comme une maladie chronique évolutive qui s'aggrave et devient, avec le temps et les échecs répétés de régimes, plus difficile à soigner par la perte de poids ou les traitements médicamenteux [12, 24].

De plus, le surpoids est associé à une augmentation du risque de l'HTA, de l'hypercholestérolémie et du DT2 [57].

D'autre part, l'obésité conduit à de nombreuses complications. Elle augmente l'IR, le risque d'HTA, d'insuffisance cardiaque, d'accidents cardiovasculaires (angine de poitrine, infarctus

du myocarde, accident vasculaire cérébral), d'hypercholestérolémie et elle augmente l'incidence du DT2. Par ailleurs, un IMC supérieur à 25 kg/m² augmente le risque relatif du DT2. De plus, 80% des personnes souffrant de DT2 sont en surpoids, dont 40% dont obèses. Toutes ces complications augmentent en fonction de l'IMC et en fonction de l'ancienneté de l'obésité [12, 22, 42, 56, 57, 86].

L'obésité et le surpoids ont aussi un effet sur la santé mentale : l'excès de poids a un fort impact psychologique et social avec une discrimination sociale et professionnelle, un rejet de la société et un rejet de soi [12, 24].

L'obésité semble également diminuer l'espérance de vie : la valeur de l'IMC et l'ancienneté de l'obésité sont associées à une mortalité précoce et à une morbidité augmentée [56, 57, 71].

Il faut cependant noter que l'obésité ne signifie pas systématiquement que le métabolisme est altéré. En effet, 10 à 25% des personnes obèses sont métaboliquement saines, c'est-à-dire que l'expansion du TAsc est très peu limitée et qu'ils ne développent pas de graisse ectopique. À l'opposé, 10 à 25% des personnes de poids normal ont des troubles métaboliques à cause de l'expansion du TAsc qui sera très limitée [12, 87].

### *IV.1.3. La sédentarité*

Un mode de vie sédentaire est défini par une réduction voire l'absence d'activité physique dans la vie quotidienne d'un individu. La position assise ou couchée est associée à un mode de vie sédentaire. De nombreux éléments de la vie citadine favorisent cette sédentarité comme l'urbanisation, la mécanisation du travail et les transports des sociétés modernes comme la voiture ou les transports en commun [63, 75].

Le passage à un état sédentaire avec une diminution de l'activité physique entraîne une réduction de la captation du glucose par les muscles et donc une IR [63].

La sédentarité favorise la prise de poids, diminue la vascularisation capillaire et modifie le tissu musculaire. En effet, l'absence d'activité physique induit une diminution du nombre de fibres musculaires de type I sensibles à l'insuline et utilisatrices des AGL. En échange, les fibres musculaires IIb, peu sensibles à l'insuline et peu utilisatrices des AGL, sont augmentées. Ces effets ont pour conséquence d'empêcher la diffusion et l'action de l'insuline et donc de favoriser l'IR [42].

Lorsqu'une personne présente des anomalies métaboliques (par exemple une prédisposition génétique ou une IR pré-existante) qui réduit la flexibilité du métabolisme pour compenser une perte d'activité physique, les lipides intramyocellulaires vont s'accumuler et avoir des effets délétères. L'excès de lipides intramyocellulaires est associé à une élévation des intermédiaires lipidiques intramyocellulaires qui vont interférer avec la signalisation de l'insuline ainsi qu'avec d'autres voies de signalisation [87].

Un état sédentaire peut donc aggraver une IR pré-existante [42].

La sédentarité a donc une influence sur le risque d'obésité et/ou de diabète. L'exemple le plus frappant est que pour chaque période de deux heures passées au repos – par exemple devant la télévision, l'ordinateur et même à lire un livre –, le risque d'obésité augmente de 23% tandis que le risque de diabète s'élève de 14% [63].

### *IV.1.4. Les polluants chimiques dans l'alimentation et l'environnement*

Parmi les facteurs responsables de maladies métaboliques, la pollution chimique, et surtout les perturbateurs endocriniens (PE), sont maintenant à prendre en compte. En effet, de plus en plus d'études montrent que de nombreux polluants chimiques, à usage domestique ou professionnel, potentialisent l'action de l'alimentation et de la sédentarité dans l'incidence de

maladies métaboliques [22, 24]. Certains de ces polluants ont été ou sont encore utilisés à l'échelle mondiale. Certains d'entre eux, malgré une interdiction d'usage, contaminent encore largement l'environnement à cause de leur longue rémanence. Pour ceux qui ont une durée de vie brève, les quantités utilisées sont telles qu'ils sont en permanence dans l'écosystème et contaminent la chaîne alimentaire [22].

Certains PE dégradent l'action des hormones qui régulent le fonctionnement des organes impliqués dans le métabolisme énergétique, comme le foie, le TA, le pancréas, l'intestin et le cerveau. Ils peuvent notamment perturber la fonction endocrine du TA. Ils agissent en activant des voies de signalisation impliquées dans la transcription de gènes et en induisant des dysfonctions cellulaires pour accélérer ou aggraver les maladies métaboliques. En perturbant le métabolisme glucido-lipidique, les PE ont des propriétés obésogènes ainsi que diabétogènes et ils peuvent influencer l'insulinosécrétion ainsi que l'IR systémique.

Des notions inhabituelles sont à relever avec les polluants chimiques. Tout d'abord, ils peuvent avoir un effet totalement différent selon la dose d'exposition, avec souvent des effets plus forts à faible dose. De plus, il faut prendre en compte la notion de durée : c'est une exposition sur la durée qui va déterminer aussi l'effet sur l'organisme. En outre, leurs effets peuvent être transmis d'une génération à l'autre par des modifications épigénétiques sur les cellules germinales. Enfin, il faut ajouter la notion de co-exposition entre les polluants, mais aussi avec le tabagisme ou l'alimentation qui potentialisent leur effets sur le métabolisme.

- ***Bisphénol A (BPA)***

Le BPA est un composé ubiquitaire qui imprègne la quasi-totalité des populations. Il est utilisé dans la fabrication du polycarbonate, présent entre autres dans les contenants plastiques alimentaires, le matériel médical et dans les appareils électroniques (téléphone cellulaire, ordinateurs...). Il sert aussi à la confection des résines polyépoxydes employées dans les revêtements intérieurs des contenants alimentaires. Le BPA permet la production de plastiques comme le polychlorure de vinyle (PVC) et le polystyrène (PS). Il est également présent dans les tickets de caisse.

Le problème majeur du BPA est qu'il peut se dépolymériser en forme libre sous certaines conditions comme les fortes températures, l'acidité ou le vieillissement des matériaux et contaminer les aliments contenus dans les emballages ou se disperser sous forme de poussière dans le milieu domestique ou professionnel.

L'estimation des valeurs d'exposition au BPA en Europe sont : 1,5 µg/kg/j pour les adultes, 5,3 µg/kg/j pour les enfants, 8,3 à 13 µg/kg/j pour les nourrissons de 6 à 12 mois, 0,2 µg/kg/j pour les nourrissons nourris au sein et 4 à 11 µg/kg/j pour ceux nourris au biberon en polycarbonate. La contamination peut passer par les aliments ou par le contact cutané.

Le pancréas semble particulièrement sensible au BPA : une exposition aiguë au BPA chez la souris induit dans l'immédiat une hyperinsulinémie avec une hypoglycémie ultérieure puis, plus tardivement, une IR et une intolérance au glucose. Ce phénomène est expliqué par la liaison du BPA au récepteur à l'œstrogène ERα qui va induire une activation de la voie des MAPK et la transcription du gène de l'insuline. L'exposition au BPA sur le long terme pourrait donc être nuisible pour les cellules β et participer à l'initiation d'un DT2.

Le BPA perturbe aussi les fonctions cellulaires du TA murin en modifiant la production d'adiponectine, en accélérant la différenciation adipocytaire de fibroblastes et en augmentant la lipogenèse dépendante du glucose par une hausse de l'expression du GLUT-4.

Le BPA est également capable d'altérer les fonctions hépatiques, mais aussi de modifier la programmation épigénétique des cellules germinales.

L'imprégnation en BPA chez l'Homme, évaluée par la concentration urinaire, est liée à un risque augmenté de maladies cardio-vasculaires (33%), de diabète (39%) et d'obésité. En cas

d'imprégnation élevée, le risque d'obésité est multiplié par 1,85 et, si une obésité abdominale est présente, le risque de diabète est multiplié par 1,62. Cependant, quel que soit le poids du sujet, le BPA, seul, est un inducteur d'une IR et du diabète.

- ***Les phtalates***

Tout comme le BPA, les phtalates sont présents dans tout notre environnement, conduisant à une exposition constante de l'organisme. Le groupe des phtalates comprend le diéthyl phthalate (DEP), le dibutyl phthalate (DBP), et le di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP). Ils sont notamment utilisés comme plastifiants surtout dans le PVC souple, dans les revêtements des planchers et des murs, dans les isolants des câbles, dans le matériel médical, dans les peintures, les laques, les encres d'imprimante et dans les emballages alimentaires. On trouve énormément de phtalates dans les cosmétiques et plus rarement parmi les excipients médicamenteux.

Selon un rapport de 2011, l'exposition au DEHP des adultes est d'environ 2 µg/kg/j tandis que les enfants de moins de 3 ans reçoivent entre 6 et 10 µg/kg/j. La contamination est surtout d'origine alimentaire : les contenants alimentaires, la volaille pour le DEHP et les légumes pour le DEP.

D'après les études réalisées, les personnes diabétiques ont des concentrations plasmatiques plus élevée en métabolites du DEHP par rapport aux personnes non diabétiques. D'autre part, un lien existerait, au niveau de la population générale, entre l'imprégnation par les phtalates et leurs métabolites d'une part, et l'obésité abdominale et l'IR d'autre part. Enfin, les phtalates augmentent l'IR suite à une exposition à faible dose chez des animaux (*in utéro* et nouveaux-nés) [22].

- ***Les polluants organiques persistants ou POP***

Du fait de leur grande stabilité et de leur rémanence dans l'environnement, les POP se bioaccumulent tout au long de la chaîne alimentaire [12, 22].

Pour de nombreux POP, l'usage est maintenant interdit ou restreint (exemple du DDT). Les substances halogénées et les composés chlorés sont interdits. Les perfluorés ont une utilisation maintenant limitée mais beaucoup d'autres n'ont pas de limitations d'usage [22].

Les organochlorés sont présents dans les pesticides et les substances ignifugeantes. Certains sont présents dans les plastiques des appareils électroniques ainsi que dans les tissus synthétiques et le rembourrage des meubles. Les composés perfluorés ou PFC composent les anti-adhésifs et les anti-tâche dans les ustensiles de cuisine, les vêtements, les tapis ou les emballages alimentaires. Très peu sont réglementés sur leur utilisation. C'est la combustion des composés halogénés (incinération de produits ménagers, industrie métallurgique, sidérurgie ou encore le débroussaillage par le feu) qui est dangereuse car elle produit des dioxines et des furanes.

Les polychlorobiphényles (PCB) sont des polychlorés, interdits en France mais dont la contamination de l'environnement et de l'alimentation persiste tout en diminuant lentement. La contamination concerne surtout les sources d'eau et les poissons d'eau douce. Les individus sont surtout contaminés par l'alimentation : les poissons gras, les viandes grasses, les produits laitiers et les œufs.

Les polybromés contaminent via l'alimentation : lait, viandes, poissons. La contamination par les perfluorés passe elle par l'eau de boisson. Ils sont présents dans l'eau de surface et l'eau des nappes phréatiques avec une contamination quasi-totale de l'environnement et donc des individus également [22].

Les POP se stockent dans le TA blanc et y exercent un effet toxique. Ils ont des effets anti-insuliniques dans le TA et semblent influencer l'adipogenèse ainsi que d'autres fonctions

cellulaires. Ils pourraient également modifier l'insulinosécrétion par un mécanisme de perturbation endocrinienne. L'exposition alimentaire à des POP élève le risque de développer une IR, une obésité viscérale, une intolérance au glucose et un diabète. La prévalence du diabète augmente avec la concentration sérique des POP, surtout pour les PCB de type dioxine et les organochlorés. En outre, plus le nombre de différents POP accumulés augmente, plus le risque de diabète s'élève par un effet de co-exposition. De faibles doses similaires à celles recensées dans la population générale suffisent à augmenter le risque de diabète [12, 22]. Pour les pesticides organochlorés, le risque de développer un syndrome métabolique est multiplié par un facteur 4,4 à 6 selon le composé organochloré contaminant. Par exemple, l'exposition pendant 100 jours au chlordane ou à l'heptachlore augmente le risque de diabète de 63% et de 94% respectivement. Une étude récente montre qu'il existe une association non linéaire (courbe en cloche) entre la contamination avec les organochlorés et les valeurs des TG sériques, de l'IMC et la tolérance à l'insuline [22].

Les POP semblent aussi être pro-inflammatoires en augmentant l'expression de gènes de l'inflammation et en amplifiant l'invasion tissulaire des macrophages et des lymphocytes. Ils semblent agir également sur les adipocytes et pré-adipocytes en perturbant certaines voies de signalisation, de différenciation et d'inflammation [12].

Les POP peuvent être aussi des inducteurs d'enzymes métaboliques, comme le cytochrome P450 sans qu'ils soient métabolisés. Ils peuvent également se lier et activer les récepteurs des xénobiotiques [12].

Les **PCB** modifient l'expression de gènes participant à la gluconéogenèse, à la lipogenèse et aux voies métaboliques de l'insuline et des lipides. Ils induisent aussi un stress oxydatif et un état inflammatoire. Par ces mécanismes, les PCB sont donc capables d'augmenter le risque de syndrome métabolique et l'incidence du diabète. Des contaminations accidentelles de l'environnement par le PCB semblent élever l'incidence du diabète dans la population locale sur quelques années après l'accident. Enfin, chez les diabétiques, les taux de PCB sont 7,6 fois plus élevés que dans la population non diabétique [22].

Concernant les **dioxines**, elles ont potentiellement un effet inhibiteur sur l'expression de GLUT-4 et de la LPL. Dans le foie, elles inhiberaient la néoglucogenèse en agissant sur le gène de la PEPCK (PEP carboxykinase) [12]. Les personnes diabétiques ont une contamination aux dioxines 5 fois plus élevée que les sujets non diabétiques [22].

Les **polybromés**, qui sont des produits de substitution des organochlorés, ont les même propriétés que ces derniers. Les concentrations en polybromés sont associées avec la prévalence du syndrome métabolique.

Concernant les **perfluorés**, un lien existe entre l'exposition à ces produits et l'hyperuricémie. Par exemple, un taux plasmatique élevé de l'acide perfluorooctane sulfonique (PFOA) est corrélé avec l'importance de l'hyperuricémie. Or, l'augmentation de l'uricémie est impliquée dans le développement du diabète, de l'hypertension ainsi que des maladies cardio-vasculaires.

- ***Les pesticides et herbicides***

Parmi les pesticides, on s'intéressera surtout aux organophosphorés (OP) et aux triazines. Les OP représentent 50% des pesticides utilisés dans le monde en usage professionnel (agriculteur, fleuriste, jardinier...) ou domestique (traitement des animaux ou des plantes). Les OP sont dans de nombreux produits comme les shampoings anti-poux, qui contiennent du malathion, les produits vétérinaires anti-puces ou tiques ainsi que les insecticides. La plus grande cause de contamination est l'alimentation, suivie par la contamination des environnements à proximité des jardins ou des champs traités. Les OP sont moins persistants dans le corps que les organochlorés. La famille des triazines comprend surtout l'atrazine qui est un des herbicides les plus utilisés dans le monde. C'est un PE dont l'utilisation est

actuellement interdite en France et dans l'Union Européenne mais il est encore persistant dans le sol, dans l'eau de surface et dans les nappes phréatiques.

Tout d'abord, certains OP sont des PE comme le fenitrothion, le malathion, le parathion et le chlorpyrifos. L'utilisation chronique d'insecticides (dont les OP) et d'herbicides (y compris l'atrazine) pendant le premier trimestre de la grossesse est associée à un risque augmenté de diabète gestationnel.

Les OP sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, ce qui induit une accumulation d'acétylcholine avec pour conséquence une diminution de la production d'insuline et une hyperglycémie. Face à ces toxiques, l'organisme active un état inflammatoire, comme mécanisme de défense, avec un risque d'obésité. Enfin, ces OP agissent sur le métabolisme glucido-lipidique.

Pour ne citer que quelques exemples de leurs effets, chez l'adulte, une alimentation hyperlipidique associée à l'exposition aux OP entraîne une aggravation des troubles métaboliques avec un gain de poids. Ainsi, le dianizon testé chez des souris adultes diabétiques induit une hyperglycémie et dégrade la tolérance au glucose. D'autre part, l'exposition chronique, chez le rat, à du malathion à des doses similaires à l'exposition humaine peut induire un diabète avec une augmentation de la néoglucogenèse hépatique et de la glycogénolyse. En outre, une hausse des cas de diabète a été observée dans les populations exposées professionnellement à certains pesticides OP. Ainsi, sur 10 OP étudiés, 7 (chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, phorate, terbufos, et trichlorfon) sont liés à une élévation du taux de diabète, dont 3 (chlorpyrifos, diazinon et trichlorfon) sont dose-dépendants.

Trois triazines (cyanazine, atrazine et métribuzine) induisent quant à elles une augmentation du taux de diabète en fonction de la dose. Par exemple, l'exposition à de faibles concentrations d'atrazine chez le rat sur une longue durée, sans modifier l'alimentation ou l'activité physique, induit une augmentation de poids, de la graisse viscérale et de l'IR. En outre, l'ajout d'un régime hypercalorique aggrave l'obésité et l'IR.

- ***Les métaux et les composés organométalliques***

Les métaux sont présents naturellement dans l'air, l'eau, le sol et sont également utilisés dans des procédés industriels, ainsi que dans des dispositifs médicaux. Ils sont présents dans tous les organismes humains.

Ils peuvent favoriser l'obésité en modifiant le métabolisme, notamment en se substituant à des micronutriments et à des métaux d'importance vitale, ou encore en entraînant un stress oxydatif.

Pour certains métaux, une relation existe entre leur taux plasmatique et la présence d'une obésité. Les quantités d'imprégnation favorisant cette obésité sont plus faibles que celles nécessaires pour un effet toxique. Certains métaux comme le **baryum** et le **thallium** induisent un gain de poids.

Les **organoétains** augmentent l'IR suite à une exposition à faible dose. Le tributylétain accélère *in vitro* la différenciation des adipocytes et, *in vivo*, il induit une élévation de la masse de TA.

Le **cadmium**, le **mercure**, le **nickel**, l'**arsenic** et les **particules fines** semblent avoir un effet cytotoxique sur les cellules β surtout grâce à un stress oxydant accru ainsi qu'à l'activation de voies pro-apoptotiques et pro-inflammatoires. Ainsi, ils peuvent perturber le métabolisme glucido-lipidique, altérer l'insulino-sécrétion et induire un diabète :

- Une imprégnation élevée en **cadmium** peut induire une hyperglycémie, une diminution de l'insulinémie et une augmentation du risque de diabète. Le taux de diabète est proportionnel à la concentration en cadmium urinaire.

◦ Le **mercure** favorise le diabète et aura des mécanismes différents selon qu'il est sous forme minérale ou organique. Le mercure organique altère plusieurs fonctions des cellules β : il modifie l'insulinosécrétion, le transport du glucose et son oxydation, la perméabilité de la membrane plasmique et la structure cellulaire. Le chlorure mercurique agit plutôt sur le potentiel de membrane ainsi que sur la concentration en calcium cellulaire des cellules β.

◦ L'**arsenic** peut dérégler le métabolisme du glucose par l'altération de l'insulinosécrétion des cellules β. L'augmentation de la prévalence du DT2 a été associée à la présence d'arsenic dans l'eau de boisson ou dans les produits de la mer ou à une concentration urinaire élevée de diméthylarsinite ou bien d'arsenic total. L'arsenic possède en plus un effet dose-dépendant : plus l'accumulation d'arsenic est élevée, plus la prévalence du DT2 augmente. De plus, l'arsenic peut aussi être un facteur de diabète gestationnel. De manière générale, l'exposition à de faibles concentrations en arsenic dans l'eau de boisson, ce qui est le cas actuellement dans certaines parties du monde, peut avoir un rôle dans la prévalence du DT2.

◦ La relation du **nickel** avec l'induction d'un diabète est encore controversée puisque ce métal semble induire une dérégulation de la glycémie au travers d'un stress oxydant tandis que d'autres données prouvent qu'il peut aussi avoir un effet protecteur contre le stress oxydant.

- ***La pollution de l'air***

Les polluants de l'air sont nombreux et variés. On citera surtout ceux qui sont sources de problèmes comme le $SO_2$, le $NO_2$, les composés organiques volatils tels que le benzène et les hydrocarbures aromatiques polycyliques, l'ozone et enfin les particules atmosphériques (PM). Ces polluants sont créés par divers domaines d'activité comme le trafic automobile (PM, $NO_2$), les incinérateurs, la sidérurgie, etc.

La toxicité des PM dépendra à la fois de leur taille – plus elles sont petites, plus elles sont toxiques – mais aussi de leur composition chimique. Les PM les plus fines peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires où elles induisent une réaction immuno-inflammatoire qui va faciliter l'entrée des PM dans la circulation sanguine et conduire aussi à la mise en place d'une inflammation systémique. De cette manière, les PM peuvent atteindre tous les organes internes. De plus, les métaux lourds de transition transportés par les PM vont produire des radicaux libres. Le stress oxydant généré, chez la souris exposée aux PM, augmente l'IR, le volume de TA et l'inflammation viscérale.

Les PM et le $NO_2$ sont associés à une hausse du risque de diabète de 15%. D'autre part, une augmentation de la pollution des PM de + 4 $\mu g/m^3$ induit une élévation de 4% des cas de diabète dans une population. Le risque sera plus élevé pour les personnes habitant près des axes routiers.

Enfin, la pollution aggrave les troubles cardiovasculaires chez les sujets à risque comme les diabétiques, les personnes obèses ou souffrant de syndrome métabolique.

- ***Le tabagisme***

Dans cette partie est abordé un comportement qui est nocif à la fois pour la personne, mais aussi pour tout son entourage : le tabagisme. Le tabac possède des composants, dont le cadmium [22], qui influenceraient la régulation de la glycémie et les voies du métabolisme du glucose. C'est pour cette raison qu'un diabétique fumeur aurait plus de difficultés à contrôler son diabète. En effet, par rapport aux diabétiques non-fumeurs, le tabagisme chez les diabétiques aggrave leur pathologie, favorise une hausse du nombre de traitements anti-diabétiques, augmente les besoins en insuline ainsi que le risque de manifester des complications diabétiques sévères telles que les complications cardiaques et hépatiques, les neuropathies périphériques (amputations) et la cécité [2, 3, 4]. L'exposition chronique du fumeur et de son entourage aux différents polluants contenus dans le tabac augmente leur

influence dans le développement de maladies métaboliques. Une association a été d'ailleurs démontrée entre le développement de l'obésité ou du surpoids d'un enfant et le tabagisme des parents [22]. En conséquence, le tabagisme peut provoquer un DT2 : les fumeurs ont un risque 30 à 40% plus élevé de manifester un DT2 par rapport aux non fumeurs. De plus, le nombre de cigarettes fumées par jour est lié au risque de développer un DT2 [2, 3, 4]. D'autre part, le tabagisme augmente le risque de diabète gestationnel chez la femme enceinte [4]. Enfin, l'action d'arrêter de fumer permet aux patients diabétiques d'améliorer le contrôle de leur glycémie [2, 3]. L'arrêt du tabac induit également un gain de poids assez connu, mais il s'agit simplement du poids perdu quand la personne avait commencé à fumer [22].

- ***Autres propriétés des polluants chimiques***

En plus d'avoir des effets isolément, les polluants peuvent avoir des interactions avec d'autres facteurs pour potentialiser leurs effets. On parle alors de l'effet cocktail : plusieurs polluants, à des doses où ils sont sans danger seuls, deviennent nocifs lorsqu'ils sont mélangés ensemble. L'alimentation déséquilibrée ou encore l'obésité sont d'autres facteurs qui peuvent favoriser un effet cocktail avec les polluants chimiques.

Par exemple, l'arsenic, le BPA et l'atrazine ont des effets synergiques avec l'alimentation hypercalorique ou hyperlipidique, dite « occidentale ». La mise en place d'un régime hyperlipidique sur des rats adultes qui ont été exposés en période prénatale à des doses faibles de BPA semble induire un risque plus élevé de développer un syndrome métabolique. L'atrazine, associée avec une alimentation hypercalorique, amplifie ses effets sur l'obésité et l'IR.

Autre exemple : en présence d'une obésité induite par un régime hyperlipidique, l'exposition à l'arsenic à n'importe quelle dose amplifie l'intolérance au glucose [22].

Enfin, il existe une autre interaction entre les polluants et le TA. En effet, le TA est un site de stockage et une cible privilégiée des polluants. Tout polluant sera stocké dans le TA pour protéger les organes sensibles d'une exposition aiguë. Cependant, sur le long terme, le TA va libérer ces toxines à bas bruit, avec des effets néfastes sur les organes sensibles [12].

### *IV.1.5. Facteurs liés au mode de vie*

D'autres facteurs, en dehors de l'alimentation, de la sédentarité, du surpoids ou du tabagisme, affectent le métabolisme énergétique et augmentent le risque de syndrome métabolique et de DT2. Ces facteurs, très nombreux et variés, sont regroupés dans la catégorie du mode de vie des individus.

Le métabolisme que nous avons est celui qui a été construit au fil des générations pour mieux survivre aux conditions de vie difficiles (famines, guerres, vie rurale). Ce métabolisme permet de mieux supporter la pénurie alimentaire ou les efforts physiques prolongés. C'est un métabolisme de réserve et de stockage de l'énergie [24]. Mais ce métabolisme n'est pas adapté au mode de vie actuel.

De nombreuses études ont montré qu'un mode de vie urbain augmente le risque de développer des troubles métaboliques. En effet, ce mode de vie comprend une meilleure accessibilité à une grande variété de nourritures, une diminution de l'activité physique par l'aménagement des transports individuels ou en commun et l'utilisation de machines dans le travail [63]. Il faut ajouter aussi l'amélioration du confort quotidien avec des loisirs qui nécessitent peu d'efforts et avec la multiplication des transports et des zones de restauration. Tous ces éléments, qui amènent du bien-être et du confort aux individus, altèrent la santé des populations car tout est donné en abondance sans que la personne ait besoin de faire le moindre effort [24]. De plus, vivre en ville signifie aussi être soumis à un stress chronique important : la pollution ambiante, la nuisance sonore, les pressions au travail, le manque de

sommeil (insomnie, travail de nuit, cauchemars récurrents) apportent un stress actif ou passif sur l'individu. Le stress, en augmentant la faim, la production endogène de glucose, le stockage d'énergie et le développement du TA, favorise la prise de poids [12, 24]. Le stress peut aussi, en activant la JNK, augmenter à l'excès la phosphorylation de IRS-1, altérer la signalisation insulinique et provoquer une IR [99]. Ce mode de vie inadapté ne touche pas seulement les adultes, mais aussi les enfants et les adolescents dont la prévalence de l'obésité et du DT2 est en augmentation [24].

Le changement du mode de vie, en passant d'une vie rurale basée sur la culture, l'élevage, la chasse, la pêche ou la cueillette, à une vie citadine, est aussi un facteur de risque majeur de perturbations métaboliques, d'obésité et de diabète [63]. De plus, le changement d'habitudes de vie induit aussi un stress qui va augmenter le risque d'obésité et de DT2. D'ailleurs, l'incidence du diabète augmente fortement dans les populations qui migrent vers les grandes villes ou qui adoptent les coutumes des villes. L'exemple le plus connu est celui des habitants de l'île Nauru dont le passage au mode de vie occidental a induit un DT2 pour 40% de la population. Nous pouvons citer aussi la Chine qui a vu la prévalence de l'obésité et du DT2 de la population bondir après l'industrialisation du pays [24].

Cette situation crée un contexte ambigu dans les pays en voie de développement : la sous-alimentation conduit à une dénutrition mais ces pays présentent en parallèle une augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète [24].

C'est pourquoi les facteurs économiques et sociaux augmentent le risque de DT2 et d'obésité [12]. Cependant, l'activité professionnelle, le niveau d'éducation et le niveau économique, qui reflètent le niveau de vie, sont à prendre également en compte. Les personnes peu éduquées ont un risque plus élevé de développer un diabète ou une obésité par rapport aux personnes très éduquées. Le niveau d'éducation est mesuré en évaluant la capacité d'un individu à ne pas céder aux publicités poussant à la consommation et à savoir ce qu'est une bonne alimentation. Et plus un pays est riche, plus l'écart entre les personnes peu éduquées et celles très éduquées augmente [22].

## *IV.2. Influence métabolique des MHD*

Le traitement du DT2, qu'il soit nutritionnel ou médicamenteux, a pour objectifs de normaliser la glycémie d'une part, et d'autre part de réduire le risque de complications via une action sur l'hyperglycémie et sur les facteurs de risques associés au diabète (HTA, dyslipidémies, troubles de la coagulation) [42]. Les MHD sont indispensables dans ce traitement car, en luttant contre la glycémie, l'HTA, les dyslipidémies et l'inflammation, elles permettent une prise en charge complète [63].

Une modification simple de l'alimentation et l'insertion d'une activité physique régulière, testées dans des études d'intervention, réduisent l'IR [63]. Ces études sont difficiles à réaliser, si l'on compare aux essais thérapeutiques médicamenteux, d'où la remise en question constante des effets de ces mesures diététiques et leurs changements au cours du temps [42].

La difficulté de ces études réside notamment dans le fait que chaque individu aura une réponse propre aux repas consommés. Une étude multi-paramétrique a notamment cherché à estimer la réponse glycémique postprandiale des repas en fonction des habitudes alimentaires, de l'activité physique, de l'IMC, du tour de hanches, de l'âge, des prédispositions génétiques, du microbiote intestinal, de la composition qualitative et quantitative en glucides des repas, du moment de la prise des repas, de la qualité du sommeil, des antécédents médicaux, des valeurs de l'HbA1c, du HDL-cholestérol, de la glycémie à jeun, de la sensibilité à l'insuline et de l'activité pancréatique [98]. Cette étude a prouvé que les MHD peuvent être efficaces à condition de les adapter à chaque individu.

### *IV.2.1. La perte de poids*

Lorsqu'une personne, diabétique ou non, présente un surpoids ou une obésité, la première action est de corriger cet excès de poids. Le meilleur moyen est la restriction calorique qui est la principale mesure des MHD. Pour ne pas surcharger le patient obèse d'informations, la modification qualitative de son alimentation sera recommandée plus tard [42].

La grande difficulté est que le métabolisme d'une personne obèse est fait pour réduire au maximum les pertes caloriques et optimiser l'absorption ainsi que le stockage d'énergie même si les apports alimentaires sont faibles [24].

Cependant, si le patient diabétique ne présente qu'un léger surpoids, sans troubles métaboliques, il n'est pas utile d'imposer une restriction calorique. Les recommandations porteront alors de préférence sur la qualité de l'alimentation [42].

- ***Les régimes alimentaires***

Les effets des régimes restrictifs se basent sur un principe de thermodynamique : un excès ou un manque d'énergie dépendra de la différence entre les apports et les dépenses caloriques. Donc pour perdre du poids, les apports énergétiques doivent être inférieurs aux dépenses. Notons au passage que la perte de 1 kg de poids correspond à un manque de 7 700 kcal entre les apports et les dépenses énergétiques [63]. D'autre part, pour prévenir la fonte musculaire pendant la restriction calorique et la perte de poids, les apports protéiques doivent être augmentés à 20% des apports caloriques journaliers [42].

Il existe de nombreux régimes qui sont proposés à la population par des sources plus ou moins fiables. Nous allons citer ici les plus connus et leurs effets métaboliques sur l'organisme.

► Régimes hypocaloriques

Le principe de la restriction calorique est de réduire les apports pour qu'ils deviennent inférieurs aux dépenses énergétiques [12].

Selon la valeur des apports caloriques journaliers, les régimes sont plus ou moins restrictifs avec des effets variables. Les régimes hypocaloriques entraînent rapidement une amélioration du poids, du contrôle de la glycémie et de l'insulinosensibilité [12, 77]. Ces effets seront plus importants si le diabète est récemment diagnostiqué [87]. Concernant la glycémie, elle doit être ré-évaluée dès que la perte de poids s'arrête ou devient stable [42]. En général, les patients doivent éviter les régimes très restrictifs car ils ont de nombreux effets indésirables [56]. Cependant, il faut noter que les régimes restrictifs ne sont pas des remèdes miracles qui résolvent tous les problèmes et qu'ils ne sont pas efficaces sur le long terme [63]. Parmi ces régimes, on peut citer les régimes hypocaloriques modérés, les régimes très pauvres en calories (VLCD) et le jeûne.

○ Les **régimes hypocaloriques modérés** sont caractérisés par un apport calorique de 800 à 1200 kcal par jour avec un maintien de l'équilibre nutritionnel [77]. Ces régimes seront généralement recommandés pour les patients en surpoids ou obèses souffrant de DT2 [42].

Un régime hypocalorique suivi pendant 14 semaines facilite, selon les individus, une perte de poids entre 7 et 13 kg ainsi que 10 cm de tour de taille, ce qui permet de s'approcher du poids optimal [42, 77]. La restriction calorique modérée correspond également à une perte de poids moyenne de 1 à 2 kg par mois pendant environ 6 mois [12]. Ces régimes modérés diminuent la glycémie progressivement mais de façon constante. Ils ont aussi l'avantage de préserver la masse musculaire et d'éviter l'apparition de fatigue pendant le régime [42].

Enfin, il faut faire attention avec ce type de régime appliqué sur les personnes obèses. En effet, il faut adapter la carence énergétique en fonction du poids de départ. Appliquer par

exemple un régime adapté pour une personne de poids normal à une personne très obèse revient à lui imposer une restriction calorique drastique [12].

◦ Les **régimes VLCD** se définissent par un apport de 400 à 800 kcal par jour [77]. Le but est de perdre beaucoup de masse grasse, et ce, très rapidement. Les patients diabétiques ont recours à ce régime lorsque des pathologies ou des complications apparaissent ou bien quand les autres moyens de traitement ont échoué [70].

L'alimentation est généralement basée sur les préparations diététiques liquides ou en poudre avec quelques repas solides [77].

La structure du régime VLCD est composée de différentes phases. Tout d'abord, la période initiale (une à quatre semaines) est caractérisée par un régime hypocalorique équilibré avec 1200 à 1500 kcal par jour. Cette période est suivie par la VLCD proprement dite qui peut durer entre 4 et 12 semaines, selon les études, avec un apport entre 400 et 800 kcal par jour. La troisième période est une étape de réalimentation de quatre à cinq semaines à environ 1000 kcal par jour avec la réintroduction des aliments solides. Enfin, la dernière étape est la période de stabilisation avec un retour à une alimentation équilibrée de 1200 à 1500 kcal par jour [63].

Le régime VLCD en lui-même ne peut pas être appliqué pendant une trop longue durée et les études sur ce type de régime sont très encadrées médicalement à cause des risques encourus par les patients [42, 77].

Sur un très court délai, des changements drastiques sont observés. Selon les patients, en deux semaines, la perte de poids se situe entre 4 et 5 kg et la glycémie à jeun diminue de 1,6 à 3 g/L [42, 77]. Sur des études plus longues, un régime de 8 semaines a entraîné une perte de poids de 15 kg en moyenne sur des patients modérément obèses tandis qu'un régime de 16 semaines conduit à une perte de poids de 27 kg en moyenne. Dans ces dernières études, le VLCD a entraîné une diminution de la teneur en lipides hépatiques et une amélioration de l'insulinosensibilité hépatique. Si le régime s'étend sur la durée, l'insuline sera plus efficace sur l'utilisation périphérique du glucose. L'insulinosensibilité hépatique et périphérique seront notamment améliorés. De plus, les lipides intramusculaires et hépatiques seront diminués de 85% et 38% respectivement. La graisse viscérale est fortement diminuée (-60%) comparée à la graisse sous-cutanée (-45%) [87].

Au-delà de 10 jours de VLCD, les effets diminuent et toute amélioration prendra beaucoup plus de temps pour être obtenue [42].

Cependant, les effets indésirables de ce type de régime sont nombreux. Si le régime est trop prolongé, on peut voir apparaître des carences en minéraux et en vitamines, de la dénutrition, des lithiases biliaires, des troubles du comportement alimentaire (grignotage, boulimie) et des hyperuricémies allant jusqu'à la crise de goutte. Une perte de poids trop importante et trop rapide induit aussi une fonte musculaire. De plus, du fait des contraintes alimentaires, le patient ne peut pas avoir une vie sociale ou des activités physiques normales. Enfin, des morts subites seraient associées à des régimes comportant moins de 600 kcal par jour [70].

◦ Le **jeûne** consiste à ne manger aucun aliment pendant une courte période tout en continuant ses activités quotidiennes. Le but est de forcer l'organisme à puiser dans ses réserves de graisses.

Ses effets métaboliques ont été étudiés et il a été montré que le jeûne diminue l'insulinémie plasmatique et augmente les concentrations en catécholamines. Ces dernières vont réduire l'hydrolyse des TG et empêchent donc une élévation des AGNE plasmatiques, qui servent notamment de soutien à la néoglucogenèse hépatique. Il est intéressant de noter que chez la personne diabétique, dix heures de jeûne permettent de normaliser la production endogène de glucose [12, 42].

Le jeûne induit aussi une réduction de la leptinémie et de la lipogenèse hépatique et

adipocytaire [12, 42].

Cependant, aucun bénéfice à long terme sur la santé n'a été prouvé. Par contre, l'utilisation du jeûne à répétition favorise la fonte musculaire, les carences nutritionnelles, l'effet yo-yo avec une reprise de poids et de graisses plus importante à la réalimentation [56a].

► Régimes déséquilibrés normocaloriques

Ce sont des régimes qui vont modifier l'équilibre alimentaire dans le but de bloquer certaines voies du métabolisme énergétique. L'objectif est toujours de perdre du poids.

○ Le **régime hyperprotéique** se définit par un apport en protéines à hauteur de 30% de la ration calorique journalière [77]. Le principe est d'apporter plus de viandes et de protéines pour remplacer les lipides et glucides, plus caloriques et moins satiétogènes.

Ce régime, suivi pendant 12 semaines, permet de perdre 7 à 9,5 kg et 8 à 9 cm de tour de taille selon les individus [77]. D'autre part, l'excès de protéines augmente l'oxydation des lipides et diminue la lipogenèse ainsi que la triglycéridémie [33]. Sur le long terme, ce régime modifie le microbiote en augmentant le phylum *Bacteroidetes* et en réduisant le phylum *Firmicutes* [68].

Cependant, ce régime alimentaire aurait de nombreux effets indésirables. En premier lieu, l'excès de protéines stimule la néoglucogenèse hépatique qui convertit les AA en glucose, augmentant ainsi potentiellement la production hépatique de glucose et conduisant à un risque de surpoids, d'IR et d'intolérance au glucose. Cependant, des études montrent qu'au contraire, un régime hyperprotéique ne modifie pas, voire même réduit, la glycémie et l'insulinémie et rapportent une amélioration de l'insulinosensibilité et de la tolérance au glucose [33, 42]. Ensuite, toujours concernant les effets indésirables, étant donné que les AA ne sont pas stockés dans l'organisme, l'apport excessif de protéines est aussi une source de substrats pour le cycle de l'urée qui peut augmenter la production d'urée, d'acide urique et d'ammoniaque avec un risque de troubles rénaux et de crises de goutte.

○ Le **régime hypolipidique**, avec seulement 20% de l'apport calorique total constitué par les lipides, est aussi considéré comme un régime hyperglucidique [77]. La diminution des lipides, aliments les plus énergétiques, a pour but d'empêcher l'accumulation de ces derniers dans le TA.

Ce type de régime, appliqué pendant 24 semaines, permet de perdre 5 à 6,5 kg et 6 à 7 cm de tour de taille [77]. C'est aussi un régime qui permet la satiété car il n'est pas limité en glucides et en fibres [39].

Ce régime diminue également les marqueurs de l'inflammation comme le CRP, le TNF-α et l'IL-6 et a un effet bénéfique sur l'athérosclérose [77].

Paradoxalement, une alimentation très riche en glucides semble participer à l'amélioration de l'équilibre glycémique chez un diabétique [42]. Elle induirait également une diminution de la triglycéridémie, des LDL et des HDL, ce qui réduit le risque de DT2 et d'obésité [39]. D'autres études montrent que l'apport riche en glucides possède néanmoins des effets néfastes par la diminution des taux de HDL-cholestérol ainsi que l'augmentation des VLDL et des LDL, élevant donc le risque cardiovasculaire. Il réduit aussi le catabolisme des TG et augmente donc la triglycéridémie. La modification des TG, des LDL et des HDL favorise le syndrome métabolique [42, 62]. L'augmentation des glucides augmente aussi la lipogenèse *de novo* dans le TA et donc apporte malgré tout des lipides [12].

○ Le **régime hyperlipidique**, ou **hypoglucidique**, est à l'opposé du précédent modèle. Il a pour but d'aider les patients diabétiques obèses à contrôler leur glycémie et de ne pas apporter de glucose pour puiser rapidement dans les réserves de graisses lors des activités physiques.

Ce régime est composé d'environ 51% de lipides et de 37% de glucides. Parmi les lipides, les AG MIS sont les plus recommandés [42].

Ce type de régime induit aussi une perte de poids rapide, probablement due à la diminution des glucides, à l'augmentation des taux de β-hydroxybutyrate qui réduit l'appétit et éventuellement à une élévation légère des protéines (pour compenser la diminution des glucides) qui favorise la satiété [77]. Si les lipides apportés sont surtout des AG MIS, la perte de poids est similaire à celle obtenue avec le régime hyperglucidique [42].

Effectivement, avec un régime riche en graisses, la lipogenèse adipocytaire à partir des glucides est inhibée et la β-oxydation des lipides est activée. La diminution des apports en glucides améliore aussi l'insulinosensibilité, la triglycéridémie et la perte de poids chez les patients obèses diabétiques. L'effet est également bénéfique sur le HDL-cholestérol et le LDL-cholestérol. De plus, la diminution de la glycémie améliore l'insulinémie et la glucagonémie. Et, tout comme le régime hypolipidique, le régime hypoglucidique réduit les marqueurs de l'inflammation [12, 42, 77].

Cependant, il semblerait aussi que l'excès de lipides inhibe l'expression des gènes participant à la phosphorylation oxydative mitochondriale dans le muscle squelettique et induise par ce mécanisme une augmentation de la concentration en lipides intramyocellulaires. Cela peut conduire à l'augmentation d'intermédiaires lipidiques néfastes et à une aggravation de l'insulinosensibilité musculaire [97].

De plus, une carence en glucides épuise les réserves en glycogène et a un effet cétogène. Cette carence en glycogène a aussi pour conséquence une reprise de poids si le régime est arrêté. En effet, chaque gramme de glycogène est stocké avec trois grammes d'eau. Il se peut donc que la perte de poids corresponde en fait à une perte des réserves de glycogène et de l'eau associée [77]. En outre, l'organisme peut compenser la diminution des glucides avec la néoglucogenèse hépatique à partir des lipides et des AA et induire une hyperproduction hépatique de glucose ainsi qu'une hyperglycémie [24, 42]. Enfin, sur le long terme, le régime hyperlipidique et hypoglucidique augmente les AGL plasmatiques et altère l'insulinosensibilité systémique [77].

○ Les **régimes à base d'aliments à faible IG** ont pour but de perdre du poids en limitant les lipides, mais aussi de limiter les effets indésirables des glucides en choisissant des IG faibles.

Ces régimes induisent des pertes de poids rapides et une amélioration de la pression artérielle. Ils corrigent le profil métabolique en diminuant la glycémie à jeun, l'insulinémie, la triglycéridémie et les rebonds postprandiaux des AGL plasmatiques. Ils améliorent également l'insulinosensibilité et les fonctions des cellules β du pancréas. Tous ces effets contribuent à réduire le risque de syndrome métabolique.

De plus, ce type de régime a une influence sur le stress oxydatif, les facteurs de la coagulation (diminution de l'activité de facteurs pro-thrombotiques comme PAI-1), l'inflammation, la fonction endothéliale et la thrombolyse. Par conséquent, le régime avec des aliments à faible IG réduit également le risque cardiovasculaire [77].

Cependant, les résultats de ce genre de régime sur la perte de poids, le risque de diabète et sur les facteurs de risque cardiovasculaires sont mitigés [98]. De plus, l'effet sur le long terme n'est pas connu [77].

► En conclusion

Pour obtenir une perte de poids, aucun régime n'est plus efficace qu'une restriction calorique modérée et équilibrée [70]. C'est la restriction calorique en elle-même qui permet la perte de poids et l'amélioration de l'insulinosensibilité [69].

Par contre, aucun des régimes cités dans ce chapitre n'a montré une efficacité réelle à long terme sur la perte de poids et cela est surtout dû à une mauvaise observance de ces régimes [42, 77].

• ***Les effets de la perte de poids***

Lors d'un amaigrissement, le poids optimal à atteindre est celui où les marqueurs biologiques d'une IR, comme par exemple la tension artérielle, les TG, le HDL et le LDL cholestérol plasmatiques, se normalisent ou du moins se rapprochent de la normale [42].

Le perte de poids en elle-même a des effets propres sur le métabolisme. Par exemple, sur le court terme, l'**effet hypoglycémiant** d'un régime hypocalorique est divisé entre la restriction calorique pour 40% de l'effet et la perte de poids pour les 60% restants. Par contre, sur plusieurs mois, l'effet sera en grande partie dû à la perte de poids, et ce pour tous les modèles de régime [42, 63]. La perte de poids a un effet hypoglycémiant en améliorant la glycémie à jeun et la glycémie pré-prandiale, ce qui influence positivement la glycémie postprandiale et favorise ainsi un meilleur contrôle glycémique [42, 63, 75, 89]. Ainsi, une perte de poids rapide de 4 kg en quelques jours permet de diviser par deux la glycémie à jeun [63].

De plus, l'amélioration des taux d'HbA1c varie en fonction de la perte de poids. Une perte de poids de plus de 10% entraîne une diminution de 1,6% de l'HbA1c. Si cette perte est entre 5 et 10% du poids initial, la réduction sera de 0,6%. Aucune modification significative n'est constatée avec une perte de poids de moins de 5% [11, 28, 75].

Au niveau du **foie**, la perte de poids modérée a plusieurs effets. Elle peut être responsable d'une diminution forte et précoce du taux hépatique de TG chez les sujets obèses et les sujets diabétiques. C'est en effet le premier site de graisse ectopique à être mobilisé lors d'une perte de poids, avant même le TAv. Une réduction de l'IMC de 3 à 6% est associée à une suppression de 34 à 40% des TG hépatiques. De plus, pour une même perte de poids, plus la quantité initiale de TG hépatiques est élevée, plus la baisse de ces lipides sera forte. La diminution de la graisse ectopique hépatique entraîne en plus une amélioration de la sensibilité à l'insuline hépatique et une réduction de la production hépatique de glucose. D'autre part, en cas de stéatose hépatique, son amélioration dépendra de la quantité de poids perdu [42, 63, 87].

De même, au niveau du **TA**, la perte de poids améliore l'insulinosensibilité adipocytaire. Elle peut aussi réduire la taille des adipocytes hypertrophiques, mais elle ne pourra pas influencer le nombre d'adipocytes présents dans le TA. Donc un patient gardera toujours un minimum de graisse en fonction du nombre d'adipocytes et de leur taille minimale. Par ailleurs, la perte de poids diminue également la fibrose de la MEC du TA [12]. Enfin, la perte de poids a un **effet anti-inflammatoire** en changeant le phénotype des macrophages du TA du M1 vers le M2 et en diminuant leur infiltration dans le TA. Elle inhibe également l'expression des gènes inflammatoires du TA et en augmente l'expression de facteurs anti-inflammatoires. Avec une perte de poids, les concentrations plasmatiques en IL-6 et du récepteur soluble du TNF-α sont diminuées. En cas de perte de poids supérieure à 10% du poids initial, les taux d'adiponectine, de CRP et de fibrinogène sont améliorés. Si la perte de poids est maintenue, l'expression des gènes de l'inflammation est modifiée et l'insulinosensiblité continue alors de s'améliorer [12, 56].

Au **niveau cardiaque**, la perte de poids diminue les TG et la graisse épicardique induisant une amélioration de la masse ventriculaire et de la fonction cardiaque diastolique. Par exemple, dans une obésité modérée, une perte de poids de 11% du poids corporel initial diminue la graisse épicardique de 17% tandis que dans une obésité sévère, une perte de poids de 20% entraîne une réduction de 32% de la graisse épicardique [87]. Il est en outre à noter que, pour agir sur une hypertension chez un sujet obèse, une perte de poids de seulement 10 kg a 75% de chances de normaliser la pression artérielle [42].

**L'insulinosensibilité périphérique** est améliorée dès qu'une petite perte de poids est constatée. Cela s'explique par le fait que la graisse viscérale (rôle dans l'IR au chapitre II.3.1.e) est utilisée en premier lors d'une perte de poids et que l'utilisation du glucose médiée par l'insuline est aussi améliorée [12, 42, 63, 89]. Différents effets seront également observés

selon l'importance de la perte de poids. Contrairement à une perte de poids modérée (entre 3 à 11 kg) qui ne modifie pas la teneur en lipides intramyocellulaires chez les patients obèses normotolérants, une perte de poids élevée, supérieure à 20 kg, améliore chez les patients diabétiques sous insuline l'insulinosensibilité périphérique et réduit les lipides intramyocellulaires. Cette diminution de la graisse ectopique musculaire améliore l'utilisation du glucose par l'insuline [87].

Au **niveau pancréatique**, la perte de poids, avec un contrôle métabolique, augmente la sécrétion de l'hormone insulinotrope GIP par les cellules duodénales. Elle améliore aussi la sensibilité au glucose et la fonction sécrétoire des cellules β, ce qui permet, conjointement avec l'amélioration de l'hyperglycémie et de l'insulinosensibilité, d'améliorer l'insulinosécrétion et la pulsatilité de sa production. C'est pourquoi chez les patients obèses IR ou normotolérants, la perte de poids réduit l'hyperinsulinémie tandis que chez un patient diabétique, l'insulinémie sera plutôt augmentée grâce à une amélioration des fonctions des cellules β [38, 89].

La perte de poids permet donc d'améliorer, chez les patients obèses, diabétiques ou non, le profil métabolique, les comorbidités ainsi que les complications de la pathologie [12, 42, 56]. Une perte de poids modérée peut aussi diminuer le risque de diabète [42].

Cependant, chez les personnes en surpoids, les études manquent pour prouver que la perte de poids améliore l'état de santé [56]. De plus, lors d'une perte de poids, il faut signaler que des **effets indésirables** peuvent survenir. Nous pouvons citer les calculs biliaires, les troubles digestifs, l'hypotension orthostatique, une diminution de la densité osseuse, des douleurs articulaires ou musculaires transitoires, des troubles psychiques comme de l'anxiété ou une dépression, des comportements alimentaires compulsifs comme le grignotage ou la boulimie et une perte de confiance en soi. D'autre part, dans les régimes intensifs, le risque de crise de goutte est augmenté [28, 70, 75].

Le risque majeur des régimes répétés est l'effet yoyo avec une perte et une reprise de poids répétées. Ces modifications régulières et importantes du poids corporel augmentent les complications métaboliques ainsi que la mortalité [56].

En **conclusion**, différentes méthodes existent pour perdre du poids, mais le meilleur moyen reste la restriction calorique modérée avec des aliments à faible IG. C'est le régime qui présente le moins de risques et l'efficacité reste la même par rapport aux autres régimes [28, 75]. Malheureusement, et ce pour tous les régimes, la perte de poids réelle est souvent plus faible que les valeurs théoriques, probablement à cause d'un manque d'observance. Concernant les effets sur le long terme, tous les régimes semblent équivalents, mais cela est difficile à évaluer car l'observance est de plus en plus altérée avec le temps [12, 42, 63]. Cependant, pour certains patients obèses, la situation est plus délicate. Entre les régimes à répétition et l'évolution de l'obésité vers une résistance aux traitements, la perte de poids sera de plus en plus difficile à obtenir avec l'ancienneté de la pathologie [12]. De même, les patients diabétiques ont une baisse de l'efficacité des régimes avec l'ancienneté du DT2. L'échec de la perte de poids est souvent dû au fait que les patients n'arrivent pas à garder stable le nouveau poids obtenu. Ce sont les modifications qualitatives de l'alimentation ainsi que l'activité physique qui ont un rôle dans la stabilisation du poids [63].

### *IV.2.2. L'alimentation*

Une alimentation équilibrée est importante pour la bonne santé de l'organisme. Si sa composition est bien adaptée, elle peut agir non seulement sur la stabilisation du poids mais aussi sur le métabolisme lui-même [12].

Il n'existe pas de règles définies sur la composition idéale d'un régime alimentaire. Tout dépendra de l'individu, de ses envies, de sa situation sociale et culturelle.

Le régime méditerranéen, très souvent cité comme le régime alimentaire de référence, a l'avantage d'être efficace, facile à suivre et est riche en aliments sains, à faible IG et palatables [12]. Beaucoup d'informations proviennent de l'étude PREDIMED, qui est une étude nutritionnelle randomisée sur le long terme s'intéressant aux effets du régime méditerranéen.

Ce chapitre développe les propriétés des macro- et des micronutriments qui composent les régimes alimentaires recommandés, dont le régime méditerranéen, ainsi que les effets globaux des régimes complets.

- ***Les glucides***

Les glucides sont nécessaires pour apporter de l'énergie aux cellules [62]. Ils ont la propriété d'être plus satiétogènes que les lipides et leur stockage nécessite plus d'énergie que les lipides : ils sont moins lipogènes. Les glucides doivent composer plus de 40% de l'apport calorique journalier pour avoir un effet inhibiteur sur la néoglucogenèse hépatique [42] mais un apport en glucides inférieur à 45% réduit le taux d'HbA1c. Cependant, les effets indésirables ne sont pas encore connus [75]. Plus la glycémie est proche des taux normaux, plus l'insulinosensibilité périphérique et l'insulinosécrétion seront améliorés. Le contrôle de la glycémie permet aussi de limiter en partie l'HTA, les dyslipidémies, la fibrinolyse ainsi que l'inflammation et donc de réduire le risque de complications cardiovasculaires dans le DT2 [1, 42]. Ainsi, chez les personnes diabétiques ou à risque de développer un DT2, ou encore en cas de syndrome métabolique, il est préférable de limiter la consommation de glucides [42, 62]. Il est possible de minimiser l'augmentation de la glycémie en prenant en compte la composition glucidique des aliments et des caractéristiques des glucides.

► Les amidons

L'amidon est un glucide très fréquent dans les végétaux et peut se présenter sous 3 formes dont deux intéressantes pour une alimentation saine. L'**amidon lentement digestible**, présent dans les céréales complètes, permet de prolonger et d'affaiblir l'absorption du glucose et est donc utile dans le contrôle de la glycémie. D'autre part, l'**amidon résistant**, présent dans les graines, les légumineuses et certains féculents, n'est pas digéré, ralentit le transit et est fermenté par le microbiote intestinal pour produire des AGCC. Cet amidon résistant améliore l'insulinosensibilité et la glycémie des diabétiques. Il a également un effet hypocholestérolémiant, un effet inhibiteur du stockage des lipides et il augmente l'absorption des minéraux [34, 77].

► Les aliments à faible IG ou CG

Le contrôle de la quantité et de la qualité des glucides sert d'abord à limiter les troubles glycémiques comme l'hyperglycémie postprandiale et les hypoglycémies. Les aliments qui apportent moins de glucides ou qui étalent l'absorption dans le temps doivent être privilégiés, notamment ceux avec un IG faible ou modéré [42, 63]. L'IG d'un aliment sera considéré comme faible si sa valeur est inférieure ou égale à 70 [77]. La CG est considérée comme faible si la valeur est inférieure à 10, intermédiaire si elle est entre 11 et 19 et élevée si elle est supérieure à 20 [34].

Les aliments à faible IG retardent le transit ainsi que l'absorption des glucides et réduisent donc l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie postprandiales. Ces aliments diminuent également les rebonds postprandiaux tardifs des AGNE plasmatiques [75, 83].

Ces aliments, souvent riches en fibres, retardent de plus la survenue de la sensation de faim [77]. De fait, l'utilisation d'aliments à faible IG ou CG sur le long terme favorise la prévention ainsi que la réduction de l'incidence et de la prévalence de obésité, du DT2 et des maladies cardiaques [34, 77, 83].

Concernant les aliments à faible IG, il manque néanmoins des données pour les ajouter

dans les recommandations alimentaires [83]. Ils peuvent être difficilement conseillés car il existe une grande variabilité inter-individuelle de la glycémie postprandiale vis-à-vis d'un même aliment : les valeurs des IG et CG vont changer selon les individus (en fonction des antécédents médicaux, de l'éthnie, du genre, de l'IR...). Par conséquent, il n'existe pas de valeurs de l'IG ou de la CG standardisées et donc, dans ces conditions, un aliment sera difficile à classer comme bon ou mauvais [34, 98].

À noter, certaines préparations modifient la disponibilité des glucides. Par exemple, le refroidissement de certains aliments cuits, comme la pomme de terre ou le riz, transforme les amidons digestibles en amidons résistants. La cuisson à la vapeur favorise aussi la formation d'amidon résistant dans un aliment où il est normalement absent comme par exemple les légumineuses crues [34].

- ***Les lipides***

Les lipides apportant du goût aux plats, un régime pauvre en graisses sera très difficile à tenir car les plats seront très fades [42]. De plus, les graisses peuvent réduire plus ou moins la glycémie postprandiale des repas en ralentissant la durée de la digestion du bol alimentaire [34, 98]. En outre, les lipides sont capables d'améliorer l'insulinosensibilité si les AG saturés sont remplacés par des AG insaturés [11]. L'ajout de graisses dans l'alimentation améliore les réponses insuliniques. De manière générale, si 50% des apports caloriques journaliers sont des lipides, ils induisent une diminution de la phase précoce de l'insulinosécrétion [34, 38]. Les AG peuvent également avoir une action anti-inflammatoire en agissant sur la production d'eicosanoïdes, de prostaglandines et de leucotriènes par les cyclooxygénases et les lipoxygénases [32]. Grâce à l'activation de voies de signalisation cellulaires, les AG peuvent avoir des effets bénéfiques sur l'obésité, l'IR et le DT2 [68]. Par exemple, l'augmentation des taux plasmatiques d'acide oléique, d'acide linoléique et d'acide α-linolénique réduisent l'incidence ou augmentent la possibilité de réversion du syndrome métabolique [62].

Les AG ne sont pas seulement destinés à être stockés dans le TA, ce sont aussi des molécules actives avec de nombreuses propriétés qui vont changer selon leur structure. Il s'avère que les graisses insaturées sont meilleures pour la santé métabolique et cardiovasculaire. Une alimentation riche en AG insaturés aura même plus de bénéfices qu'une alimentation appauvrie en graisses [30, 85]. Plus particulièrement chez le sujet diabétique, qui doit limiter les apports de glucides, l'augmentation des graisses MIS peut être un bon compromis pour sa santé [42]. Ainsi, parmi les lipides à privilégier, on peut citer les AG MIS ω9 et les AG poly-insaturés ω6 et ω3.

► <u>Les lipides mono-insaturés</u>

Les AG MIS ω9 sont les lipides avec les meilleurs bénéfices pour l'organisme. Ils sont retrouvés dans l'huile d'olive, l'huile de colza, l'huile d'arachide et dans les huiles végétales enrichies en oléisol comme l'huile de tournesol [42, 47].

Ces lipides donnent énormément de goût aux plats et sont donc très palatables [42, 63].

Ensuite, les AG MIS ont d'autres actions comme diminuer l'hyperglycémie induite par les glucides alimentaires en ralentissant le transit global [42], réduire les taux de prostaglandine E2 pro-inflammatoire et inhiber l'expression de l'AG synthase. Ils améliorent l'insulinosensibilité, diminuant ainsi le risque de DT2 [32, 47].

Ils abaissent aussi le taux de LDL cholestérol et ne modifient pas, voire augmentent le taux de HDL-cholestérol. De plus, ces lipides sont difficilement oxydables par les ROS, ce qui réduit la production de LDL oxydés. En résumé, les lipides MIS ont un pouvoir anti-athérogène, anti-thrombogène et diminuent le stress oxydatif, baissant ainsi le risque d'athérosclérose et de complications cardiovasculaires [42, 47, 63].

► Le cas particulier de l'huile d'olive

L'huile d'olive, et plus particulièrement l'huile d'olive vierge extra, est un des éléments majeurs du régime méditerranéen. Elle compose la majorité des apports lipidiques dans ce régime (70 à 80%), que ce soit dans les plats ou comme graisse de cuisson [40, 62].

Cette huile contient de nombreuses molécules actives avec une majorité d'acide oléique (70 à 80%), un AG MIS, et des composés phénoliques anti-oxydants comme l'hydroxydyrosol, le squalène, le tocophérol, des stérols et d'autres phénols [62, 86].

Le goût apporté par l'huile d'olive est dû aux polyphénols qui amènent des arômes et rendent les plats plus agréables à consommer. L'acide oléique, lui, induit plutôt une sensation d'onctuosité [63].

L'hydroxydyrosol et l'acide oléique ont des activités communes anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-athérogènes. Ils peuvent aussi atténuer, de façon additive et concentration-dépendante, l'action négative du TNF-α sur l'expression de l'adiponectine pour rétablir sa sécrétion [86].

Plus spécifiquement, l'hydroxytyrosol possède en plus une importante activité anti-thrombotique. Cette molécule peut améliorer les dysfonctions des cellules endothéliales, le profil hémostatique et lipidique. Elle diminue également le stress oxydatif et inactive les cellules inflammatoires. Elle peut par exemple inhiber la formation de leucotriène B4. L'hydroxytyrosol est également efficace contre l'hyperglycémie, l'IR et le syndrome métabolique. Enfin, l'hydroxytyrosol aurait une action protectrice contre l'obésité [32, 86].

L'acide oléique, en plus des propriétés communes à l'hydroxytyrosol, améliore quant à lui l'insulinosensibilité et le DT2 [86].

Par sa composition riche en AG MIS et pauvre en AG saturés, l'huile d'olive a un effet protecteur sur le métabolisme et améliore le profil lipidique [25, 62, 86]. En effet, l'augmentation des concentrations plasmatiques en acide oléique et la diminution des concentrations plasmatiques en acide margarique et stéarique, réduisent le risque de syndrome métabolique [62]. De plus, l'huile d'olive diminue les lipoprotéines en faveur du HDL-cholestérol et diminue le taux des LDL oxydées [25].

L'huile d'olive possède de fait des effets bénéfiques cardiovasculaires et améliore la tension artérielle [62, 86]. Cette huile présente également une forte activité anti-oxydante plasmatique qui réduit par exemple le stress oxydatif postprandial [21, 40]. Grâce à ses composants, l'huile d'olive améliore la dysfonction endothéliale, l'inflammation et les troubles de la coagulation [62].

Enfin, on peut noter que les régimes méditerranéens enrichis en huile d'olive utilisés dans les études n'ont pas induit de prise de poids malgré l'apport de lipides via cette huile [85]. Par contre, cette huile apporte également de l'acide palmitique, un AG saturé, qui explique qu'il ne faut pas non plus abuser de l'utilisation de cette huile [62].

► Les lipides poly-insaturés

Les lipides poly-insaturés sont divisés entre les AG ω3, présents dans les poissons gras et l'huile de colza ou de soja, et les AG ω6, avec l'huile de tournesol, l'huile de maïs ou de pépins de raisin. Les AG ω3 sont plus recommandés à la consommation que les ω6 qui doivent plutôt être limités [42, 47, 68].

Les AG poly-insaturés sont recommandés car ils ont des effets bénéfiques sur le syndrome métabolique et sur le risque athérogène [42, 62].

Concernant les AG ω3, les huiles végétales de colza et de soja sont riches en acide acide α-linolénique tandis que les huiles et les chairs de poissons gras sont riches en acide éicosapentaénoique et docosahexaénoïque [42].

Au niveau métabolique, les ω3-polyinsaturés inhibent l'expression de l'AG synthase,

diminuent l'inflammation, notamment en diminuant les taux de PGE2, de leucotriène B4 et en élevant les leucotriènes de la série 5. Ils améliorent aussi l'insulinosensibilité [32, 47]. Ils augmentent également la sécrétion de GLP-1 ainsi que la fonction des cellules β, ce qui accroît l'insulinosécrétion. Cependant, l'effet de ces AG sur le risque de diabète semble varier énormément, suggérant des interactions gènes-alimentation [68].

Au niveau cardiovasculaire, ces AG conduisent notamment à une augmentation du HDL-cholestérol et une diminution de la triglycéridémie. De plus, les acides éicosapentaénoique et docosahexaénoïque peuvent réguler les facteurs hémostatiques et avoir une action protectrice contre les arythmies cardiaques et l'hypertension artérielle. Enfin, ils ont un effet antithrombogène, ils réduisent le risque de décès par cardiopathie coronarienne et atténuent le risque de mort cardiaque subite [25, 42, 47, 68].

Par ailleurs, les AG ω3 influenceraient le microbiote intestinal en augmentant les bactéries productrices de butyrate et en diminuant les populations de *Bacteroidetes*, *d'Actinobateria* et des *Akkermansia spp*. Ils ne semblent pas changer les phyla prédominants mais seulement certains genres ou espèces de bactéries. Ces altérations du microbiote peuvent avoir une influence sur les effets bénéfiques de ces AG [68].

Pour les AG ω6, leur usage doit être plus modéré [63]. En effet, bien qu'ils aient un effet hypocholestérolémiant assez modéré et qu'ils réduisent la peroxydation lipidique, ils augmentent par contre les taux de PGE2, favorisant l'inflammation [32, 42].

- ***Les produits issus des plantes : végétaux, fruits, légumes...***

Les aliments issus des plantes sont souvent négligés par la population occidentale, préférant les plats industriels ou des préparations faciles à réaliser. Pourtant, ces aliments ont de nombreuses propriétés bénéfiques et sont fortement recommandés dans notre alimentation pour prévenir les pathologies chroniques comme le diabète [74].

► Les végétaux

Les légumes, les fruits et les végétaux sont très importants dans l'alimentation et ont une place prépondérante dans le régime méditerranéen.

Tout d'abord, ces aliments sont riches en phytostérols, en flavonoïdes, en phénols, en terpènes, en vitamines C et E, en folates, en caroténoïdes, en minéraux et en oligoéléments. Varier les végétaux consommés donne un apport plus complet de tous ces éléments [25].

Les végétaux ont des effets protecteurs sur le métabolisme. Par exemple, les fruits ont un effet protecteur sur les TG plasmatiques tandis que les céréales protègent contre l'IR [83].

Une alimentation riche en végétaux, en légumineuses, en céréales complètes et en d'autres aliments complets (pain, riz, pâtes...) augmente non seulement les apports en fibres, mais améliore également l'adiposité, l'insulinosensibilité et lutte encore l'oxydation, ce qui diminue le risque de maladies cardiovasculaires et de DT2 [25, 34, 75, 83].

Une consommation élevée de fruits et légumes apporte aussi beaucoup d'AG MIS. Bien que cela augmente les taux de LDL-cholestérol plasmatique, ce type d'alimentation a aussi une plus forte activité protectrice et préventive vis-à-vis de l'oxydation lipidique. Ainsi, de nombreux composés présents dans les fruits et les légumes ont une activité inhibitrice de l'oxydation des LDL [10].

► Les fibres

Les fibres sont d'abord peu caloriques et très satiétogènes. Elles apportent du volume, une sensation de plénitude et retardent l'arrivée de la sensation de faim [39]. Elles agissent notamment en élargissant le tractus gastro-intestinal, qui va en réaction augmenter sa sécrétion de peptides intestinaux comme la ghréline, le glucagon, le GLP-1 et le GIP qui sont

des facteurs favorisant la satiété [77].

Les fibres alimentaires, lorsqu'elles sont ajoutées à un repas, peuvent avoir une forte influence sur la glycémie postprandiale et améliorer la tolérance glucidique [42, 63].

D'une part, ces fibres forment un réseau qui emprisonne les glucides alimentaires. La libération et l'absorption de ces glucides sera ralentie car la destruction préalable du réseau fibreux est nécessaire [42]. Le retardement de l'absorption a pour effet d'abaisser l'IG, la CG et la glycémie postprandiale des repas [34, 47, 83]. Par exemple, le pain complet présente un IG et une CG quatre fois plus faibles par rapport au pain blanc [83].

D'autre part, il semble que la consommation importante de fibres affecte non seulement la glycémie postprandiale du repas, mais également celle des repas suivants [98]. Ainsi, une alimentation riche en fibres réduit la glycémie pré-prandiale quotidienne [97].

Les fibres améliorent aussi la glycémie, le taux d'HbA1c et atténuent les hypoglycémies. Une alimentation riche en fibres favorise d'ailleurs le contrôle glycémique chez les patients diabétiques et protège contre le DT2 chez les personnes à risque [34, 39].

De plus, les fibres améliorent l'insulinosensibilité chez les patients en surpoids. Elles favorisent aussi l'insulinosécrétion en modifiant le profil des AA et en améliorant l'état inflammatoire [69].

Parmi leurs autres effets, certaines fibres réduisent la réabsorption iléale des acides biliaires et du cholestérol, ce qui peut ainsi réduire la synthèse hépatique de cholestérol [77]. D'autre part, cette fuite intestinale des acides biliaires conduit à une augmentation de la sécrétion de l'incrétine GLP-1 et donc à un meilleur contrôle glycémique [97]. Les aliments riches en fibres diminuent également le taux plasmatique de TG [11].

Enfin, certaines fibres sont fermentées par les bactéries du microbiote intestinal pour produire des AGCC, AG bénéfiques pour le métabolisme énergétique [97].

► Les propriétés anti-oxydantes

De nombreuses molécules présentes dans les légumes, les fruits et les végétaux, possèdent une activité anti-oxydante qui peut participer à la prévention et à la gestion du DT2 et de ses complications cardiovasculaires [45, 72]. Ainsi, les polyphénols (anthocyanes, flavanols, catéchines, procyanidines et proanthocyanidines), les flavonoïdes (anthocyanidines, flavan-3-ols, flavanones, flavones, flavonols et isoflavones), les tanins, la vitamine C, les vitamines E (α et γ tocophérols, tocotriénols), les AG MIS, les fibres, l'α-carotène, le β-carotène et le sélénium sont des anti-oxydants naturels [25, 29, 42, 45, 46, 48].

Les polyphénols sont contenus dans les fruits colorés comme le raisin (surtout la peau et les pépins), la myrtille, le cassis, dans les agrumes, l'ail ainsi que dans le thé et le vin rouge [42, 48, 50, 73].

Les flavonoïdes sont présents dans de nombreux aliments, comme les fruits rouges, dont le raisin, les agrumes, les baies, le cacao, les légumes, les légumineuses, les herbes aromatiques, l'ail, l'huile d'olive, le vin rouge et le thé [46]. La peau des fruits, des fruits à coque et des légumes en est particulièrement riche [18, 48, 50]. Il est à noter que selon les variétés et les conditions de culture, la teneur en anti-oxydants de différents végétaux, notamment des baies, varie énormément. Par contre, toute transformation nécessitant un chauffage – comme la préparation des baies en confiture – réduit la teneur en anti-oxydants. Généralement, les produits frais et crus seront les plus riches en anti-oxydants [18].

L'effet anti-oxydant des aliments passe par de nombreux mécanismes. Tout d'abord, les anti-oxydants, surtout les phénols et les flavonoïdes, sont capables de piéger et de neutraliser les radicaux libres [29, 45, 46].

Ils peuvent aussi limiter la formation des ROS et inhiber les réactions en chaîne de peroxydation [29, 45, 48]. Cette méthode permet de prévenir les dommages oxydatifs induits

par les ROS et les espèces réactives de l'azote envers les protéines et les cellules, empêchant ainsi par exemple la destruction des cellules β [25, 45, 50]. En inhibant le stress oxydatif, les anti-oxydants auront aussi une action anti-inflammatoire. Plus les taux en anti-oxydants sont élevés, plus l'aliment aura une activité anti-oxydante et anti-inflammatoire importante [29].

Les molécules anti-oxydantes ont également un effet anti-athérosclérotique en diminuant les taux de LDL-cholestérol, du fibrinogène, la triglycéridémie et l'oxydation des lipides [25].

En résumé, en bloquant l'action des ROS, les anti-oxydants atténuent les pathologies chroniques causées par le stress oxydatif comme le DT2 et les maladies cardiovasculaires [18, 29, 48]. Ainsi, ils réduisent l'incidence du DT2 et préviennent le développement de complications diabétiques, dont les troubles cardiovasculaires [46, 76].

► Anti-oxydants et inhibition enzymatique

Certains composés anti-oxydants ont d'autres propriétés : ils peuvent inhiber les enzymes digestives qui hydrolysent les glucides et les graisses alimentaires et ainsi diminuer à la fois l'hyperglycémie postprandiale, l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie [48, 90].

Ces effets peuvent être obtenus en inhibant l'α-amylase pancréatique, les α-glucosidases (maltase et sucrase), la lipase pancréatique, la cholestérol estérase pancréatique et en réduisant la formation de micelles de cholestérol et la liaison aux acides biliaires [90]. Biologiquement, l'inhibition intestinale des α-glucosidases et de l'α-amylase affaiblit la digestion des oligo- et polysaccharides, retarde l'absorption du glucose alimentaire et atténue donc l'hyperglycémie postprandiale [72, 73, 74]. L'inhibition de la lipase pancréatique entraîne un retard de l'hydrolyse des TG alimentaires et l'inhibition de la cholestérol estérase pancréatique conduit à un ralentissement de l'hydrolyse des esters de cholestérol [90]. Ainsi, en réduisant l'hyperglycémie postprandiale, l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie, l'incidence, l'aggravation ainsi que les complications des maladies cardiovasculaires et du diabète sont diminuées [73, 90].

Les composés phénoliques sont les principaux anti-oxydants qui inhibent l'α-amylase pancréatique, l'α-glucosidase, l'activité de la lipase pancréatique et de la cholestérol estérase pancréatique. Ils réduisent aussi la formation de micelles de cholestérol ainsi que la liaison aux acides biliaires. Plus une plante est riche en composés phénoliques, plus son activité inhibitrice de ces enzymes sera élevée [48, 74, 90].

Pour citer quelques exemples d'aliments, les thés possèdent des effets inhibiteurs dose-dépendants de l'α-glucosidase et de l'α-amylase [48, 73, 74]. La peau du raisin inhibe les activités de l'α-amylase pancréatique et de l'α-glucosidase intestinale [50]. L'huile essentielle contenue dans le poivre noir inhibe les activités de l'α-amylase et de l'α-glucosidase [72]. Enfin, le clou de girofle est l'un des plus puissants inhibiteur des α-glucosidases, de l'α-amylase pancréatique, de la lipase pancréatique et de la cholestérol estérase pancréatique [90].

Biologiquement, l'inhibition intestinale des α-glucosidases et de l'α-amylase affaiblit la digestion des oligo- et polysaccharides, retarde l'absorption du glucose alimentaire et atténue donc l'hyperglycémie postprandiale [72, 73, 74]. L'inhibition de la lipase pancréatique entraîne un retard de l'hydrolyse des TG alimentaires et l'inhibition de la cholestérol estérase pancréatique conduit à un ralentissement de l'hydrolyse des esters de cholestérol [90].

► Les autres activités anti-diabétiques des anti-oxydants

Tout d'abord, de nombreux fruits et légumes ont des propriétés d'anti-glycation. Cette activité est réalisée, surtout par les phénols et flavonoïdes, par piégeage des molécules productrices de produits finaux de glycation avancée (AGE) comme le méthylglyoxal ou le fructose ou encore par inhibition de la formation de ces AGE [50, 91].

Les composés capables de retenir le méthylglyoxal sont présents notamment dans les baies

(myrtilles, fraises, canneberges, framboises et mûres), la cannelle, le cassis et le raisin [91].

D'autres plantes inhibent la glycation produite par le fructose comme le clou de girofle, la stevia, le ginkgo, le séné ou le carthame. Par ailleurs, plus la teneur en phénols d'un aliment sera élevé, plus ses capacités d'anti-glycation seront fortes [91].

L'inhibition de la glycation et de la formation d'AGE permet de lutter contre certaines complications diabétiques [50, 91].

D'autres activités anti-diabétiques peuvent être associées à certaines plantes qui contiennent des flavonoïdes, des alcaloïdes et des triterpénoïdes [45].

Parmi les flavonoïdes dont les activités anti-diabétiques ont été étudiées, on citera l'épicatéchine, le gallate d'épigallocatéchine, la quercétine, l'hespéridine, la naringine, la berbérine et la kaempferitrine. Ainsi, les flavonoïdes, en plus des activités précédemment citées, peuvent réguler certaines enzymes et avoir une influence positive sur l'insulinosécrétion, l'insulinosensibilité périphérique et sur le métabolisme du glucose [46].

L'action la plus importante des flavonoïdes est l'élévation de l'expression et de la translocation du transporteur GLUT-4 et du transporteur GLUT-2 des cellules β en agissant sur les voies de signalisation PI3K/AKT, CAP/Cb1/TC10 et AMPK.

De plus, les flavonoïdes diminuent l'apoptose des cellules β et stimulent leur multiplication cellulaire.

Enfin, les flavonoïdes améliorent l'absorption du glucose dans tous les tissus, qu'ils soient sensibles ou non à l'insuline [46].

Plus anecdotique, la vitamine C, présente dans de nombreux agrumes, améliore l'action de l'incrétine GLP-1, favorisant ainsi la sécrétion d'insuline [21]. À noter, la peau de raisin, riche en phénols, en flavonoïdes, en anthocyanes, en procyanidines, en resvératrol et en dérivés du stilbène, renferme des propriétés anti-diabétiques, anti-obésité, anti-agrégation plaquettaire et anti-hypertensives, en plus des activités anti-oxydantes et anti-glycation [50].

► Le cas particulier des fruits à coque

Les fruits à coque, énormément étudiés pendant l'étude Predimed, présentent de nombreuses propriétés bénéfiques. Ce sont des aliments très présents dans le régime méditerranéen, tout comme l'huile d'olive.

Les fruits à coque comprennent entres-autres les noix (fruits du noyer), les noix de pécan, les noix de cajou, les amandes, les noisettes, etc...

Ils sont caractérisés par une forte proportion en AG mono- et poly-insaturés avec très peu d'AG saturés. Ils contiennent également des protéines végétales, de la L-arginine, des fibres, de l'acide folique, des minéraux (potassium, calcium et magnésium), du cuivre, des phytostérols ainsi que de nombreux anti-oxydants comme les flavonoïdes, des polyphénols et des tocophérols [25, 43, 62].

Plus particulièrement, les noix sont plus riches en polyphénols que les autres fruits à coque et elles possèdent une forte activité anti-oxydante si elles sont consommées crues [43].

Les fruits à coque améliorent le profil lipidique sanguin en améliorant la cholestérolémie et en augmentant les taux d'acide linoléique et d'acide α-linolénique et en réduisant les taux des AG saturés, sauf pour l'acide palmitique, ce qui suggère de modérer leur consommation [43, 62, 81].

Les fruits à coque semblent avoir d'autres effets comme une diminution de l'IR, un effet anti-inflammatoire et la modulation de la fonction endothéliale [43].

Une consommation élevée et fréquente de fruits à coque diminue la prévalence du DT2, de l'hyperlipidémie, de l'HTA, de l'obésité, du syndrome métabolique et des maladies coronariennes [43].

Pour finir, il est intéressant de noter que, malgré une forte proportion en AG insaturés, la consommation de fruits à coque n'induit pas de prise de poids [85].

- ***Les aliments du goût***

Certains aliments peuvent être utiles pour ajouter du goût à un plat et surtout pour pallier le manque d'un aliment comme les lipides ou le sel. Mais, en plus d'ajouter de la saveur ou un arôme, ces aliments peuvent avoir des propriétés utiles dans le cadre de la prévention ou du traitement du diabète.

► Les saveurs

Le **sel** est un exhausteur de goût très apprécié. Cependant, pour favoriser une bonne santé, il faut limiter son utilisation.

La diminution des apports de sel entre 5 et 6 g par jour suffit pour normaliser une HTA chez les personnes de poids normal [42].

Il est recommandé d'éviter de manger en même temps des aliments riches en glucides et du sel pour réguler l'absorption du glucose et agir sur la prévention ou l'atténuation du DT2 [14].

L'ajout de la **saveur acide** à l'aide d'un citron ou d'un fruit acide ralentit la digestion, diminue la digestion des glucides et donc abaisse la glycémie postprandiale [34, 77].

Concernant l'**umami**, c'est une saveur qui amène une palatabilité et du goût aux plats. Il stimule la salivation et l'appétit mais, paradoxalement, il augmente la satiété, diminue la prise alimentaire et retarde le retour de la sensation de faim après un repas [96].

L'umami favorise l'insulinosécrétion en stimulant la fonction sécrétoire du pancréas exocrine et en facilitant la libération d'insuline [96].

Le **glutamate**, dont dérive un des composants de l'umami, est à la fois utilisé comme carburant intestinal et comme précurseur de molécules actives comme le glutathion [55]. Même si le glutamate stimule la digestion, il augmente la satiété et prolonge le temps entre le repas et le regain de faim. De plus, sa consommation chez des rats induit une perte de poids, une perte de masse grasse abdominale et réduit la leptinémie [96].

► Les épices et aromates

Il existe de très nombreuses épices et herbes qui peuvent être utilisées en cuisine pour ajouter du goût à un plat. Certaines d'entre elles ont également des propriétés anti-oxydantes, anti-diabétiques ou encore inhibitrices de la glycation.

Nous avons déjà vu que les herbes aromatiques et les épices, fraîches ou séchées, sont très riches en anti-oxydants [18].

Le **giroflier** (*Syzygium aromaticum*), dont le clou de girofle est utilisé en cuisine, est une plante riche en phénols qui est très étudiée pour ses puissantes propriétés anti-oxydantes, ses activités inhibitrices de la glycation et de diverses enzymes [90].

Dans le détail, le giroflier inhibe la création des produits de glycation avancée et il a une capacité concentration-dépendante de piégeage du méthylglyoxal qui peut induire une glycation [91]. Il est également capable d'inhiber la glycation et l'oxydation des molécules causées par le fructose [90].

De plus, grâce aux composés phénoliques, le giroflier inhibe également l'α-amylase pancréatique, l'α-glucosidase, l'activité de la lipase pancréatique et la cholestérol estérase pancréatique. Il a cependant une action plus forte, dépendante de la concentration, sur la maltase intestinale et la lipase pancréatique.

D'autre part, le giroflier peut se fixer aux acides biliaires, ce qui augmente leur élimination et diminue la formation de micelles de cholestérol. Le clou de girofle peut ainsi baisser la

cholestérolémie [90].

Donc le clou de girofle possède des effets anti-hyperglycémiques, anti-hyperlipidémiques et anti-diabétiques puissants [90].

Concernant les autres épices, la **cannelle** possède des procyanidines qui piègent le méthylglyoxal [91]. Enfin, le **poivre noir** contient une huile essentielle qui inhibe, en fonction de la concentration, l'α-glucosidase, l'α-amylase et l'enzyme de conversion de l'angiotensine-1 *in vitro*. Grâce à ses phénols, elle est anti-oxydante et est capable de piéger les radicaux libres [72].

Comme pour le poivre noir, il est hautement probable que les épices aromatiques contiennent des **huiles essentielles** riches en phénols et en anti-oxydants. C'est le cas de l'huile essentielle du thym qui peut piéger également les radicaux libres ou encore de la sauge officinale qui est plus riche que le thé en acide ascorbique et en phénols [72, 73].

- ***Les boissons : alcools, café, thé***

► L'alcool

Une consommation modérée d'alcool, soit 1 à 2 verres standards ou entre 5 et 15 g par jour, augmenterait l'insulinosensibilité systémique et le HDL-cholestérol [19, 42]. L'apport modéré d'alcool semble également induire une hausse des taux d'adiponectine, de glutathion hépatique et de la libération de HISS [54].

Une consommation modéré diminuerait ainsi le risque de manifester un DT2 et réduirait le risque d'accident cardiovasculaire. Elle aurait aussi des effets bénéfiques sur les complications cardiovasculaires du DT2 [27, 42, 75]. Il semble notamment que ce sont les femmes et les hommes en surpoids qui sont plus sensibles aux effets bénéfiques de l'alcool [19, 54].

Cependant, une méta-analyse récente a étudié les résultats de 87 études sur les effets de l'alcool et a trouvé des biais dans 74 d'entre elles, notamment chez les patients abstinents qui étaient, pour 65 études, des anciens buveurs. Il est supposé que ceux qui ont arrêté de boire ont dû le faire à cause de problèmes de santé et auraient donc une santé plus fragile. En corrigeant les biais, cette méta-analyse prouve ainsi que la consommation modérée d'alcool n'aurait aucun avantage sur la mortalité globale par rapport à l'abstention et que la relation entre la consommation d'alcool et la mortalité évolue selon une courbe linéaire [92]. On peut suggérer à partir de ces résultats que les effets bénéfiques de l'alcool sur le DT2 sont faussés.

Le vin rouge contient, lui, des polyphénols et des AG poly-insaturés et a donc une activité anti-oxydante, cytoprotectrice et cardioprotectrice [25]. Certaines études ont d'ailleurs montré que le vin est plus protecteur sur le DT2 par rapport aux autres alcools. Cependant, d'autres études ne montrent pas de différence entre l'effet des alcools sur le DT2 [54].

En conclusion, au vu de la méta-analyse sur l'effet de l'alcool, il est plutôt conseillé de ne pas se forcer à boire de l'alcool, et notamment du vin rouge, juste pour avoir des effets bénéfiques, étant donné les risques associés à une consommation chronique d'alcool [92].

► Le café

La café est riche en anti-oxydants comme la caféine, les polyphénols, les composés aromatiques et les composés hétérocycliques. Le café aurait donc des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, mais n'influencerait pas sur l'équilibre glycémique [18, 69]. Concernant les recommandations sur la consommation de café, certains l'associent à une réduction du risque de diabète [75] tandis que d'autres conseillent plutôt de diminuer l'usage du café pour avoir un effet protecteur [69].

► Les thés

Le thé vert, le thé oolong et le thé noir sont riches en polyphénols, en flavonoïdes et en

acide ascorbique qui sont responsables d'une activité anti-oxydante. La présence des catéchines (flavonoïdes) entraîne notamment une inhibition dose-dépendante de l'α-glucosidase, de la sucrase, et de l'α-amylase. Ils ont aussi une activité de piégeage des ROS et peuvent neutraliser les radicaux OH et NO. Le thé vert, qui est le moins fermenté, est celui qui a les teneurs en polyphénols les plus élevées et donc les meilleures activités précitées [18, 48, 73, 74].

La présence des polyphénols permet une activité hypocholestérolémiante du thé [73]. De plus, la consommation régulière de thé améliore la sensibilité à l'insuline [74].

L'inhibition de l'α-amylase et de l'α-glucosidase retarde également la décomposition des polysaccharides, bloque l'absorption du glucose et donc peut réduire significativement l'hyperglycémie postprandiale et ses complications associées [73].

D'autre part, la consommation fréquente de thé pourrait influencer la glycémie à jeun. Chez des rats diabétiques, la consommation régulière de thé réduit de 54% la glycémie à jeun [48].

Grâce à tous ces effets, le thé possède une activité anti-diabétique et plus la consommation de thé augmente, plus l'hyperglycémie et l'incidence du DT2 diminuent [73, 74].

- ***Le microbiote***

L'alimentation a une influence importante sur le microbiote puisqu'elle est responsable de 57% des modifications de la flore, contre seulement 12% pour les facteurs génétiques [25]. Le microbiote peut être modifié en 2 à 4 jours sous l'influence d'une bonne alimentation [7]. D'autres facteurs peuvent influencer le microbiote, comme l'activité physique, l'usage de médicaments ou les infections [25, 68]. Tous ces facteurs peuvent moduler le microbiote sur le court terme ou le long terme, mais, après l'arrêt d'un régime alimentaire, le microbiote revient à son état initial en deux semaines [7, 66, 68].

Un bon régime alimentaire, riche en fibres et pauvre en graisses, favorise les bactéries bénéfiques qui peuvent utiliser ces substrats et il augmente également la diversité du microbiote [7]. Un tel régime permet donc de [98] :

- diminuer les *Bifidobacterium adolescentis*, ce qui induit une perte de poids importante.
- augmenter les bactéries *Roseburia inulinivorans*, E*ubacterium eligens* et *Bacteroides vulgatus*, dont les faibles quantités sont associées à un risque de DT2.
- réduire les *Anaerostipes*, ce qui est lié à une meilleure tolérance au glucose et une réduction de la triglycérigémie.
- enrichir en *Alistipes putredinis*, dont les quantités sont inversement corrélées à un risque d'obésité.

Un bon régime alimentaire favorise certaines bactéries surtout grâce à la présence de prébiotiques dans certains aliments. Ces prébiotiques sont des fibres ou des oligosaccharides qui ne sont pas digérés par l'organisme et qui servent de substrats pour les bonnes bactéries qui fabriquent des AGCC (acétate, butyrate et propionate) [6, 66, 68].

La liste des prébiotiques comprend principalement l'inuline, l'amidon résistant, le lactulose, les galactooligosaccharides, les fructooligosaccharides et les maltooligosaccharides [6, 34].

Ces prébiotiques sont présents surtout dans les asperges, les betteraves, la chicorée, l'ail, l'oignon, le topinambour, la tomate, les pousses de bambou, les légumineuses, le soja, le blé, l'orge, le seigle, les fruits, la banane, le lait et le miel [6].

Les bactéries qui sont stimulées par une alimentation riche en fibres et en prébiotiques sont surtout celles qui prennent un maximum de calories à partir des végétaux [65].

Les prébiotiques favorisent ainsi la colonisation des bactéries bénéfiques comme *Bifidobacterium, Lactobacillus spp, Ruminococcus bromii*, *Oscillibacter, Collinsella aerofaciens* et aussi des bactéries voisines d'*Eubacterium rectale* [25, 66].

Par cette relation entre l'alimentation et le microbiote, des effets sont apportés sur le métabolisme. D'abord, l'apport de prébiotiques augmente la satiété et diminue l'apport calorique global [66]. Il réduit aussi la cholestérolémie et la triglycéridémie chez le diabétique. Par contre, aucune modification de la lipémie n'a été constatée chez les individus sains [6].

Ensuite, la fermentation des prébiotiques par les bactéries améliore la réponse du GLP-1 et du GLP-2 aux repas. L'augmentation du GLP-2 favorise l'intégrité de la barrière intestinale, réduit le risque d'endotoxémie, diminue les concentrations des cytokines plasmatiques ainsi que des LPS et donc réduit le stress oxydatif [65, 66]. Par exemple, l'ajout de jus d'orange à un repas riche en lipides empêche l'augmentation des concentrations sanguines des LPS, du TNF et de l'IL-6 notamment [66].

Les AGCC, produits par les bactéries des phyla *Bacteroidetes* et *Firmicutes*, ont des propriétés anti-inflammatoires. Par exemple, le butyrate, retrouvé diminué dans le microbiote des patients souffrant de DT2, est un régulateur des gènes de l'inflammation, de la différenciation et de l'apoptose cellulaire [68]. Ainsi, l'utilisation de prébiotiques et la modification du microbiote associée peut protéger l'organisme contre l'inflammation, améliorer l'insulinosensibilité et influencer la glycémie postprandiale. Par ailleurs, une alimentation correcte peut participer à la prévention et à l'atténuation du syndrome métabolique [25, 69, 98].

- ***Les effets du régime méditerranéen***

Le régime méditerranéen est le régime de référence à la fois pour les patients diabétiques et à risque de diabète mais aussi pour la population générale. Il est caractérisé par une alimentation riche en légumes et végétaux, en AG MIS et poly-insaturés, en aliments à faible IG ou CG, en protéines végétales et appauvri en graisses saturées, en AG ω6 et en viande rouge. Ce sont les interactions et la synergie des aliments composant ce régime, qui induisent les effets du régime méditerranéen [25, 32, 40].

Ce dernier a l'avantage d'être facilement rassasiant, surtout grâce aux féculents, aux fibres et à la viande blanche. Il a également pour atout de retarder l'arrivée de la faim, d'avoir un goût agréable et une bonne palatabilité. C'est un régime qui favorise l'adhésion et l'observance. De plus, il n'induit pas de gain de poids, même en cas de forte consommation d'huile d'olive ou de fruits à coque [47, 62, 83]. C'est pourquoi c'est un des régimes qui respecte le mieux la qualité de vie [84].

L'important dans un régime recommandé pour les personnes diabétiques est le **contrôle de la glycémie**. L'utilisation d'aliments à IG faible et le mélange équilibré des glucides, des lipides, des protéines et des fibres uniformise le transit digestif, ralentit l'absorption des glucides et diminue la glycémie postprandiale [42, 47, 63, 77]. Le régime méditerranéen permet ainsi de diminuer l'HbA1c et d'améliorer le contrôle glycémique [27, 75]. L'HbA1c peut même être encore plus réduite si la mise en place du régime alimentaire se fait peu de temps après le diagnostic du DT2 [40]. De surcroît, le régime méditerranéen peut rétablir l'insulinosensibilité périphérique [25, 32, 84] et, d'autre part, il peut régulariser l'insulinémie. En effet, les protéines présentes, végétales ou animales, élèvent l'insulinosécrétion [34, 83].

De plus, ce régime, riche en aliments aux propriétés anti-oxydantes, diminue le **stress oxydatif**, augmente l'oxydation postprandiale des graisses, ce qui participe à la diminution des dyslipidémies [21, 62, 84]. Par ailleurs, il a un effet **anti-inflammatoire** par la diminution des indicateurs de l'inflammation et notamment le TNF-α, la CRP, l'IL-6 et l'IL-18. Il diminue donc l'inflammation chronique [25, 40, 69, 83, 84, 87]. En plus, les taux d'adiponectine sont augmentés [40].

Les **dyslipidémies** sont aussi corrigées par l'amélioration du profil des lipoprotéines plasmatiques en diminuant les sous-fractions athérogènes (LDL, IDL et VLDL). D'autre part,

les TG plasmatiques, le LDL cholestérol ainsi que la cholestérolémie totale sont diminuées tandis que le taux de HDL-cholestérol est augmenté. Le régime méditerranéen baisse également l'expression de HMG-CoA réductase. En plus de corriger les dyslipidémies, ce régime améliore l'adiposité ainsi que le contrôle lipidique [83, 84, 85, 87]. Ce régime possède également des effets bénéfiques sur le processus de coagulation, sur l'athérosclérose et sur l'expression de gènes pro-athérogènes [84, 85].

Aux niveaux intestinal et pancréatique, le régime méditerranéen améliore l'action de l'incrétine GLP-1. Cela a pour effet d'améliorer la sécrétion d'insuline induite par le GLP-1, de préserver la masse β-cellulaire, d'inhiber la sécrétion de glucagon, de ralentir la vidange gastrique, d'augmenter la satiété et d'améliorer la fonction endothéliale [21]. Toujours au niveau du tube digestif, il possède une influence positive en augmentant les populations de *Bacteroidetes* et de *Clostridium* et en diminuant les *Proteobacteria* et les *Bacillaceae* [25].

Parmi ses autres effets, l'alimentation méditerranéenne augmente la thermogenèse et la dépense énergétique totale, notamment via la présence d'aliments plus difficiles à digérer [62]. En outre, ce régime a une bonne influence sur la vasodilatation de l'endothélium, sur les fonction endothéliales basales et sur la pression artérielle [40, 83, 84]. Enfin, de nombreux éléments du régime méditerranéen comme les graines, les fruits, les végétaux, les produits frais, le thé ou le lait, améliorent les troubles hépatiques [25].

De surcroît, le régime méditerranéen peut rétablir l'insulinosensibilité périphérique [25, 32, 84] et, d'autre part, il peut régulariser l'insulinémie. En effet, les protéines présentes, végétales ou animales, élèvent l'insulinosécrétion [34, 83].

Comme toute alimentation, le régime méditerranéen peut avoir des interactions de type gène-aliment. Pour citer quelques exemples, il peut influencer la transcription de certains gènes associés au risque cardiovasculaire. Il peut également interagir avec certains polymorphismes des gènes de la cyclooxygénase-2 (COX-2), de l'IL-6, de l'apolipoprotéine A2 (ApoA2) et de la cholestéryl ester transfer protein plasma (CETP) [85].

En résumé, le régime méditerranéen a des effets bénéfiques sur l'incidence et la prévalence du risque de plusieurs pathologies comme le **syndrome métabolique**, les **maladies cardiovasculaires**, la mortalité cardiovasculaire ainsi que la mortalité globale [25, 40, 75, 84]. De plus, si le régime est enrichi en fruits à coque, il protège aussi contre les maladies coronariennes [85]. D'autre part, il diminue l'incidence du **DT2** mais aussi les complications liées au DT2 et plus particulièrement les complications cardiovasculaires [27, 32, 83].

► Les effets de l'adhésion au régime méditerranéen

Une forte adhésion à ce régime apporte beaucoup d'effets bénéfiques, et ce quel que soit l'âge, l'apport calorique quotidien ou les activités physiques du patient [25].

Elle favorise une perte de poids, du tour de taille et améliore le surpoids ou l'obésité. La forte adhésion améliore également la glycémie, l'HbA1c, les taux d'adiponectine plasmatiques, ce qui améliore le contrôle glucidique [25, 62, 83, 84]. Une meilleure pression sanguine est aussi constatée [40].

Une adhésion supérieure ou égale à six sur l'échelle de Trichopoulou (comparable au questionnaire présenté en annexe 9) augmente les taux plasmatiques de carténoïdes, de vitamine A, de vitamine E ou tocophérols et d'anti-oxydants, ce qui induit une meilleure protection contre le stress oxydatif. Ce score conduit aussi à des taux élevés de cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 [10].

La vitamine A, notamment, aura un meilleur effet protecteur contre l'inflammation chronique si l'adhésion au régime méditerranéen est forte, via la réduction de la production des cytokines pro-inflammatoires et l'activation des lymphocytes anti-inflammatoires.

En revanche, en cas de score d'adhésion inférieur à trois, les taux plasmatiques de TNF-α

sont augmentés [10].

- ***Les régimes végétariens et végétaliens***

Les régimes végétariens et végétaliens, très proches du régime méditerranéen, ont des propriétés intéressantes.

Le principal problème des recommandations alimentaires officielles est qu'elles se basent sur la limitation des aliments dit nocifs comme la viande rouge ou les aliments contenant des sucres rapides comme les gâteaux. Cependant, il est facile pour le patient de se laisser tenter et de dépasser les limites proposées, augmentant ainsi l'apport calorique et la consommation de graisses saturées [11].

Les deux régimes qui seront abordés ici ont l'avantage d'interdire la consommation de certains aliments, posant ainsi une limite claire entre ce que peut ou ne peut pas manger la personne [11].

Les effets obtenus sont majoritairement plus forts qu'avec un régime anti-diabétique classique et sont acquis sans l'ajout supplémentaire d'une activité physique, ni de restrictions alimentaires [51, 67].

► Le régime végétarien

Le régime végétarien diminue l'apport calorique (-139,8 kcal), l'apport en lipides (-11,6%), en protéines (-6,4%) et en cholestérol (-172,25 mg). En revanche, les glucides (+13,8%) et les fibres (+7 g) sont augmentées. L'absence des viandes doit être compensé par des protéines végétales pour rester à 15% des apports totaux. Les effets bénéfiques sont dus à l'augmentation des fibres, des graisses insaturées, du fer non hémique, des anti-oxydants et des stérols avec une réduction des graisses saturées [51].

La baisse de l'apport calorique, même sans limites alimentaires, induit une perte de poids et une diminution du tour de taille [97].

Tout comme le régime méditerranéen, le régime végétarien améliore la lipémie et a des effets anti-oxydants [51].

Le régime végétarien augmente les taux d'adiponectine et diminue les concentrations plasmatiques en leptine et résistine.

Ce régime diminue le cholestérol LDL de 8% et augmente le HDL de 5% (mais certaines études n'observent aucun changement dans le HDL, voire même une diminution) [51].

Le régime végétarien hypolipidique facilite la diminution des concentrations des lipides intra-myocellulaires et améliore l'insulinosensibilité musculaire [51, 97]. D'ailleurs, la sensibilité à l'insuline périphérique est augmentée de 30% [51]. De plus, il entraîne une diminution supplémentaire de la pression artérielle [25].

Enfin, le microbiote des sujets végétariens a significativement moins de *Bacteroides* spp, *Bifidobacterium* spp, *E. Coli* et *Enterobacteriaceae* spp [65].

Concernant le DT2, les études réalisées sur le régime végétarien ont montré des effets favorables sur la glycémie à jeun, sur l'hyperglycémie et l'HbA1c. Il favorise un meilleur contrôle de la glycémie et il présente un effet protecteur sur la prévalence du DT2 ainsi que des maladies cardiovasculaires et sur les complications diabétiques [11, 51, 67, 97]. D'ailleurs, chez les personnes végétariennes, la prévalence du DT2 est plus faible que chez les personnes suivant un régime omnivore [11, 25, 97].

De plus, par rapport à un régime anti-diabétique de référence, le régime végétarien réduit un peu plus les stocks de graisse sous-cutanée et viscérale. Il améliore aussi la qualité de vie et l'observance des patients au régime associé à une activité physique (plus 10% d'adhésion des patients à un entraînement physique) [51].

► Le régime végétalien

Par rapport au régime végétarien, le régime végétalien exclut tout les produits dérivés des animaux [97]. Cette interdiction a l'avantage de faciliter la compréhension générale du patient par rapport aux régimes qui limitent seulement les quantités [11].

Comme le régime végétarien, le régime végétalien apporte des aliments à faible densité énergétique qui vont diminuer l'apport calorique journalier qui ne pourra pas être compensé par une hausse des apports alimentaires, même si la personne mange à satiété [11, 67]. Cependant, étant donné qu'il y a une carence en vitamine B12, une supplémentation sera nécessaire.

Le régime végétalien s'accompagne de nombreuses améliorations cliniques et biologiques sur l'HbA1c, le poids, la lipidémie, l'albuminurie et l'insulinosensibilité [11]. Il provoque également des bénéfices sur le contrôle glycémique, sur la tension artérielle et sur les troubles cardiovasculaires [97].

Comme pour le régime végétarien, le microbiote est modifié de façon similaire [65].

Ce régime est souvent comparé dans les études à d'autres régimes anti-diabétiques :

○ Par rapport à un régime omnivore, ce régime réduit les concentrations en lipides intra-myocellulaires [11].

○ Par rapport à un régime hypolipidique, ce régime diminue la glycémie à jeun (-28%) ainsi que le poids (-7,2 kg) [67].

○ Par rapport au régime végétarien, ce régime a une meilleure efficacité sur le contrôle de la glycémie ainsi que de la lipémie, sur le poids corporel, sur l'amélioration de l'insulinosensibilité, sur la prévalence du DT2 et les complications cardiovasculaires diabétiques [11].

○ Comparé à un régime anti-diabétique recommandé, le régime végétalien conduit à une baisse deux fois plus forte de la glycémie à jeun, du poids (-7,2 kg), de l'HbA1c (-0,96%), du LDL-cholestérol (-21,2%), du HDL-cholestérol (-11%), du cholestérol total (-17,6%) et une hypoglycémie qui incite deux fois plus de patients à diminuer les posologies des traitements anti-diabétiques (43%) voire même à en arrêter certains. La réduction des HDL n'est pas liée à une augmentation du risque d'athérosclérose. Ce régime entraîne également une hypotension qui peut avoir la même conséquence sur les traitements anti-hypertenseurs. Enfin, le régime végétalien, comme le régime végétarien, bénéficie d'une meilleure adhésion des patients [11, 67].

- ***Chronobiologie alimentaire***

Le métabolisme se modifie en fonction de la journée, pour apporter constamment de l'énergie au corps. C'est pourquoi certains aliments doivent être évités à certains moments de la journée. Le simple fait de respecter ces règles améliore significativement le contrôle glycémique chez les intolérants au glucose ou les diabétiques [63].

Le **matin**, l'organisme sort d'une longue période de jeûne pendant la nuit. Pour garder un apport énergétique, l'organisme sécrète des hormones pour augmenter la glycémie. C'est le phénomène de l'aube (puisque cela a lieu à l'approche du lever de la personne) qui peut être prolongée une grande partie de la matinée. Les glucides à IG faibles sont privilégiés à ce moment-là et de préférence avec des fibres ou d'autres nutriments comme les lipides ou les protéines. Dans la même logique, le petit déjeuner français typique doit être évité (céréales industrielles, pain et confiture, viennoiseries, pâtisseries) pour éviter une augmentation de l'hyperglycémie [42, 63]. Par contre, le petit déjeuner est fortement conseillé car, même si l'apport calorique quotidien est augmenté, il semble avoir un effet protecteur contre la prise de poids, surtout s'il est riche en protéines [52].

Les aliments à IG élevé seront plutôt réservés pour le **déjeuner** ou éventuellement le dîner,

où les glycémies postprandiales sont plus faibles. Les **collations** peuvent être utiles pour éviter une hypoglycémie ou pour limiter l'hyperglycémie en divisant les apports alimentaires en quatre repas. Cependant, il ne faut pas que ces collations deviennent un ajout de calories dans l'apport énergétique quotidien ou induisent une hyperglycémie [42, 63].

Le **soir**, en l'absence d'activité physique, un excès d'apport calorique va inciter l'organisme à le stocker sous forme de graisses [42, 63]. En effet, la fonction de stockage des lipides augmente au fur et à mesure de la journée et est à son maximum au dîner [52]. Les lipides seront à éviter à ce moment-là. De plus, un excès de glucides peut induire une hyperglycémie qui sera prolongée pendant la soirée [42, 63]. Cet excès glucidique doit donc également être évité au dîner.

### *IV.2.3. L'activité physique*

L'activité physique est l'autre composante des MHD, en association avec l'alimentation. Le type d'exercice recommandé est plutôt l'exercice d'endurance, d'une intensité modérée à élevée, plus de 30 min/jour, tous les jours ou un jour sur deux [42, 63]. L'exercice de résistance peut être utile pour les personnes obèses ou d'un certain âge [35].

Alors que l'alimentation contrôle les apports en calories, l'activité physique va augmenter les dépenses énergétiques [63]. L'activité physique va également entraîner des modifications physiologiques et métaboliques, à condition d'effectuer plus de 30 min/jour d'exercice [42].

#### • *Les effets de l'activité physique*

► La perte de poids

Malgré le fait que l'activité physique augmente l'utilisation de calories, celle-ci peut favoriser seulement une légère perte de poids de un à deux kg [28, 42, 63, 75, 87] mais n'induit généralement pas de perte de poids significative. En effet, la dépense énergétique produite par l'activité physique est minime comparée à la dépense journalière [47, 79].

De plus, cette légère perte de poids apparaîtra de préférence chez les personnes obèses normotolérantes ou intolérantes au glucose. Par contre, chez les diabétiques, que ce soit avec des exercices endurance seuls ou avec l'association d'exercices d'endurance et de résistance, le poids corporel n'est pas modifié [87].

Par contre, un effet sur le poids peut être obtenu en augmentant l'intensité, la fréquence et la durée de l'exercice. Toutes les conditions doivent être réunies pour avoir un effet : par exemple, un exercice d'endurance modéré et prolongé dans le temps ne suffira pas. Il faudra un exercice intense et prolongé sur plusieurs heures par jour pour réduire le poids corporel [42], ce qui est difficilement applicable au quotidien.

En réalité, l'activité physique est surtout utile pour stabiliser le nouveau poids obtenu après une perte de poids, notamment grâce à un régime [12, 28, 42, 75].

► La glycémie

Le principe de l'activité physique est d'augmenter les besoins cellulaires en énergie et en oxygène. Tout effort physique va augmenter l'utilisation cellulaire du glucose et donc avoir une influence sur le métabolisme du glucose [42]. Cependant, les différents exercices, leur intensité, leur durée et leur fréquence donnent des résultats différents sur la glycémie postprandiale, la glycémie à jeun et sur l'HbA1c.

Il est important de noter que l'effet de l'activité physique sur le contrôle glycémique est dépendant de chaque séance de pratique, d'où l'intérêt de la régularité de l'activité physique.

Le **moment de la pratique** est déterminant sur l'influence à court terme de la glycémie. Les exercices modérés pratiqués en postprandial diminuent la glycémie postprandiale grâce à

un effet hypoglycémiant et à l'hyperinsulinémie induite par le repas, qui bloque les hormones contre-régulatrices hyperglycémiantes. De plus, la réduction de la glycémie postprandiale suite à un exercice après le repas correspond à la dépense calorique de l'effort et ne dépend pas de l'intensité de l'exercice : une intensité modérée suffit. À l'opposé, les exercices effectués à jeun augmentent la glycémie par stimulation de la production hépatique de glucose. Chez le patient diabétique en hyperinsulinémie, un exercice physique intense à jeun peut même accentuer une hypoglycémie.

Ainsi, l'exercice modéré à jeun et l'exercice modéré ou intense en postprandial peuvent aider au contrôle de la glycémie dans le DT2 [42]. Concernant l'influence de l'exercice sur la glycémie à jeun, les entraînements de résistance la diminuent, alors que les exercices d'endurance ne la modifient pas [35].

En ce qui concerne l'équilibre glycémique et l'hémoglobine glyquée, ces paramètres peuvent également varier selon le type d'exercice pratiqué. Un entraînement en endurance de soixante minutes, trois fois par semaine, diminue significativement l'HbA1c de 0,6% [47]. De plus, un programme comprenant à la fois des activités d'endurance et des efforts sub-maximaux peut diminuer l'HbA1c de plus de 1% [42]. À noter, les exercices de résistance et d'endurance ont les mêmes effets sur l'HbA1c [35].

Par contre, certaines études montrent au contraire que l'exercice physique n'a aucun effet sur l'HbA1c, ce qui peut être compréhensible vu les faibles améliorations de l'HbA1c décrites précédemment [79].

Même sans induire une perte de poids, l'exercice physique améliore le métabolisme du glucose, et ce même en présence d'une IR [12]. Que ce soient les exercices de résistance ou les entraînements en endurance, ils améliorent tous le métabolisme du glucose et le contrôle glycémique. Par contre, les activités de résistance sont plus efficaces et améliorent le contrôle glycémique même à une intensité modérée. L'hypothèse biochimique serait que ces exercices augmentent le stockage du glucose dans le tissu musculaire [35, 42].

► Les lipides plasmatiques

L'exercice physique peut également modifier la lipémie et avoir une influence sur les dyslipidémies [42].

Une activité physique régulière peut ainsi diminuer la triglycéridémie, la cholestérolémie et augmenter le taux de HDL-cholestérol de 20 à 30% [28, 47, 63, 75, 79]. De plus, chez les personnes ayant une dyslipidémie, l'activité physique diminue les TG de 0,8 mmol/L, réduit le LDL-cholestérol de 0,1 mmol/L et augmente le HDL-cholestérol de 0,05 mmol/L [79].

Concernant le type d'exercice, les entraînements de résistance ont des effets bénéfiques sur le profil lipidique mais les exercices d'endurance ne montrent aucun effet [35].

► Le tissu adipeux

Parmi les substrats qui peuvent être utilisés lors d'un effort physique, les lipides sont ceux qui nous intéressent le plus. L'activité physique augmente en effet la lipolyse pour mettre à disposition des AGL comme source d'énergie pour les muscles [47].

Nous avons vu que ce sont les exercices d'endurance et d'intensité faible qui favorisent une β-oxydation des AG prédominante par rapport à l'utilisation des glucides, avec une prolongation de l'effet plusieurs heures après l'arrêt de l'effort [79]. En théorie, l'exploitation optimale des lipides est observée pour des exercices en endurance modérés à 50-60% de la $VO_2^{max}$ (volume maximal d'oxygène utilisé en une minute) [47].

Étant donné que ces AG sont stockés dans le TAsc et dans les éventuels sites de stockage ectopiques, les effets métaboliques peuvent être bénéfiques pour le patient.

Une activité physique régulière réduit la masse de TAv chez les patients présentant une

obésité viscérale. Par exemple, un exercice d'endurance chez des hommes obèses diminue le TAv de 15%. Par contre, les lipides du TAsc seront très difficilement mobilisés en situation d'obésité [12, 42, 87]. Cependant, il n'a pas été prouvé que la diminution du TAv n'est pas associée à une perte de la masse grasse globale [42].

La diminution du TAv, marqueur du stockage ectopique de lipides, sera associée à une diminution des graisses dans les autres sites de stockage ectopique comme le TA épicardique, et éventuellement les lipides intra-myocellulaires [87].

À noter, les entraînements de résistance semblent diminuer le TAv et le TAsc [35].

► Le tissu musculaire

Le muscle est l'organe le plus concerné par l'activité physique. C'est là que le plus grand nombre de modifications physiologiques est retrouvé.

Tout d'abord, la mise en place d'une activité physique avec un régime alimentaire permet de freiner la perte de masse maigre pendant une perte de poids. Cette masse maigre est essentielle à la fois pour la dépense énergétique à l'effort, mais c'est également la cause de la dépense énergétique au repos [42]. L'activité physique peut même augmenter la masse musculaire [47], qui est d'ailleurs associée à une diminution de l'HbA1c [35].

D'autre part, la contraction musculaire et l'hypoxie haussent la captation du glucose en augmentant, via l'AMPK, la translocation membranaire de GLUT-4, et ce par une voie indépendante de l'insuline. Un exercice régulier, chez un diabétique ou un sujet intolérant au glucose, peut d'ailleurs augmenter de 40 à 80% l'expression du GLUT-4 musculaire [42, 47, 87].

Ensuite, les contractions musculaires favorisent, sur le court terme, le débit sanguin et l'apport d'insuline ainsi que de glucose dans les cellules musculaires, améliorant l'insulinosensibilité musculaire. Cet effet dure plusieurs heures après l'exercice, permettant au muscle de reconstituer ses réserves de glycogène sous l'action de l'insuline [42, 47]. Un entraînement régulier chez le diabétique favorise la glycogénogenèse musculaire [63] et augmente la densité capillaire du tissu musculaire [47, 63].

De plus, pratiquer une activité physique augmente la proportion des fibres musculaires de type I, fibres lentes qui sont plus sensibles à l'insuline et qui utilisent de préférence les lipides comme source énergétique [42, 79]. En outre, l'activité physique améliore la densité mitochondriale et l'activité enzymatique, favorisant aussi l'utilisation des lipides comme substrat par la β-oxydation mitochondriale [79].

L'exercice entraîne une légère diminution des intermédiaires lipidiques intracellulaires (céramides, DAG) mais a des effets variables sur les lipides intramyocellulaires. Chez les sujets obèses sains ou intolérants au glucose, une hausse des lipides intramyocellulaires peut être constatée. Cela s'explique par le fait que les sportifs ont des stocks élevés de ces lipides comme source énergétique musculaire aisément disponibles. Associés à une capacité d'oxydation lipidique plus élevée, ces stocks ne sont pas nocifs pour les sportifs [87].

Tout comme pour les autres effets métaboliques, le type d'activité physique va avoir plus ou moins d'influence sur le tissu musculaire. Par exemple, les exercices de résistance et de contre-résistance font participer plutôt la voie anaérobie lactique [47]. Par contre, les exercices de contre-résistance augmentent la masse musculaire et sa capillarisation [79].

En résumé, l'entraînement physique a de nombreux effets : il augmente l'utilisation des AGL, le stockage des lipides intramyocellulaires et du glycogène [47, 87]. Un sportif entraîné utilisera plus facilement les lipides et le glucose ingéré pendant l'effort plutôt que de puiser dans les réserves de glycogène [42, 63].

► L'insulinosensibilité

L'exercice physique, par plusieurs mécanismes sur différents organes, améliore la sensibilité à l'insuline périphérique chez le sujet diabétique, et également chez le sujet sain. Dans le tissu musculaire, la diminution des intermédiaires lipidiques intracellulaires, l'augmentation de l'expression de GLUT-4, du flux sanguin et de la β-oxydation des lipides participent à l'amélioration de l'insulinosensibilité [87].

Dans les tissus où la graisse ectopique peut se stocker, la diminution de cette graisse entraîne une amélioration de l'insulinosensibilité, notamment au niveau du TAv [35].

En améliorant l'insulinosensibilité musculaire et lipidique, l'insulinosensibilité périphérique globale est également améliorée [42].

Juste après l'effort, l'insulinosensibilité périphérique est augmentée et persiste pendant plusieurs heures jusqu'à ce que les stocks de glycogène soient à nouveau pleins. Pour prolonger cette insulinosensibilité, on peut prolonger l'effort physique ou diminuer les apports de glucose pendant et après l'effort [42, 63].

L'exercice d'endurance améliore la sensibilité à l'insuline périphérique aussi bien chez le sujet sain que chez l'intolérant au glucose ou le patient diabétique [35, 42, 79, 87].

Ainsi, les entraînements physiques améliorent l'insulinosensibilité mais cet effet disparaît dans les 7 à 10 jours après le dernier entraînement, d'où la nécessité d'une pratique régulière [42].

► L'insulinosécrétion

L'exercice physique va moduler l'insulinosécrétion en fonction des besoins de l'organisme.

Pendant l'effort, la stimulation du système adrénergique va réduire l'insulinosécrétion et augmenter la libération des hormones de contre-régulation glycémique pour libérer plus d'AGL et ainsi soutenir sur la durée l'activité physique [47]. Par contre, en dehors de l'exercice physique en lui-même, la réponse insulinique à l'apport de glucose est améliorée [63].

► Systèmes rénal et hépatique

Dans le rein, l'effort physique peut aider à la restauration de la clairance glomérulaire [63].

Au niveau du foie, l'exercice physique inhibe la lipogenèse hépatique. De plus, en cas d'obésité, la mise en place d'un programme physique diminue la stéatose hépatique si elle est présente [12].

► Système cardiovasculaire et respiratoire

L'augmentation de l'activité physique quotidienne participe à la réduction de la pression artérielle au repos et à l'effort chez le sujet normotendu, diabétique ou non [42, 75]. La transformation des activités courantes en activités physiques suffit pour obtenir un effet [28]. Pour ce qui est de l'exercice physique régulier, il induit une diminution de la pression artérielle systolique de 4% et de la diastolique de 5% pour les sujets normotendus non diabétiques. Chez les patients hypertendus, l'exercice physique réduit la pression artérielle de 8 à 11 mmHg pour les trois quarts des individus. Cependant, cet effet seul ne permet pas de normaliser une hypertension [42, 79].

Alors que l'activité physique diminue la pression artérielle chez le sujet diabétique normotendu, les informations ne sont pas suffisantes pour affirmer un effet similaire chez les personnes diabétiques hypertendues [42].

Sur le plan vasculaire, l'activité physique a un effet anti-thrombotique quel que soit l'état physiologique du patient (obésité, surpoids, diabète) [42]. De plus, il a été montré que les exercices d'endurance améliorent la rigidité artérielle et les fonctions endothéliales [35].

Au niveau cardiaque, l'association d'exercices de résistance et d'exercices d'endurance améliore la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Cependant, il existe certaines différences entre les patients obèses diabétiques et non diabétiques. Chez les personnes en surpoids sans diabète, l'exercice diminue la teneur myocardique en TG en réduisant notamment l'accumulation de lipides dans le septum cardiaque et dans la graisse épicardique. Par contre, chez le patient diabétique, la teneur lipidique myocardique n'est pas modifiée [87].

L'effort physique participe également à une amélioration de la capacité cardio-respiratoire, estimée par la $VO_2^{max}$ [47]. Par exemple, un exercice aérobie modéré pendant 60 minutes et trois fois par semaine augmente, au bout de trois mois, la $VO_2^{max}$ de 20% [87].

► Le microbiote

Après la perte de poids et l'alimentation, il est logique de penser que l'activité physique peut également influencer le microbiote intestinal [7].

Une étude récente sur des souris actives ou sédentaires a permis de déterminer de nombreuses interactions entre le microbiote, l'activité physique, les cellules musculaires et le SN. Ces interactions ont été confirmées dans une première étude chez l'homme [20].

Tout d'abord, la pratique d'un exercice physique exerce une pression de sélection microbienne par la création d'un stress physique, une modification de la sécrétion biliaire, un ralentissement du transit et une production intestinale d'IgA. De plus, la perte de poids ainsi que les cytokines produites par les muscles lors d'une activité physique modulent également le microbiote. De manière générale, l'activité physique augmente le phylum *Bacteroidetes* et diminue le phylum *Firmicutes*. D'ailleurs, les sportifs de haut niveau ont un microbiote beaucoup plus diversifié que les individus témoins [20].

L'exercice physique incite également les bactéries à produire des AGCC, réduit la concentration plasmatique en LPS et bloque l'induction par cette endotoxine d'un stress oxydatif et de lésions tissulaires.

Par contre, si l'exercice est trop intense (plus de 60% de la $VO_2^{max}$) ou trop long (plus de 90 minutes), l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénal est activé et va libérer des hormones telles que le cortisol, la noradrénaline, l'adrénaline ou la dopamine. Ces hormones peuvent modifier également la composition du microbiote.

Il est à noter que, la composition du microbiote influence également le métabolisme, notamment au niveau des muscles et du SN.

Par exemple, les AGCC, produits par le « bon » microbiote, peuvent activer l'AMPK dans les cellules musculaires, favorisant ainsi la régulation de la cholestérolémie et du métabolisme musculaire glucidique et lipidique. De plus, le microbiote peut produire des acides biliaires secondaires qui agissent sur les cellules musculaires et hépatiques pour induire un effet protecteur vis-à-vis de la prise de poids et du dépôt ectopique de lipides dans le foie et le muscle.

Enfin, les LPS libérés par les « mauvaises » bactéries peuvent se fixer sur les récepteurs TLR-4 (*toll-like receptor type 4*) des cellules musculaires et favoriser la production de cytokines inflammatoires [20].

► L'influence psychologique

La pratique d'une activité physique a également des effets positifs sur le mental ainsi que sur la qualité de vie des individus [35, 42].

Tout d'abord, pratiquer une activité physique régulière permet de détourner les pensées du patient qui sont souvent centrées sur l'alimentation ainsi que sur le contrôle des calories et qui peuvent même devenir obsessionnelles [47].

De plus, la mise en place d'une activité physique favorise une meilleure motivation du

patient vis-à-vis du régime alimentaire [42].

En outre, pratiquer un sport en extérieur, dans un club ou dans un centre spécialisé permet au patient de se sociabiliser et d'éviter l'isolement, qui est souvent une cause d'abandon des MHD [47].

Enfin, l'activité physique entraîne une amélioration de la condition physique et mentale [25] : le patient se sent mieux dans sa peau, se réapproprie son corps et peut prendre plaisir à faire une activité physique. C'est pourquoi l'activité physique est considérée comme un anti-dépresseur naturel [47].

- ***Les risques de l'activité physique***

► Les risques liés au diabète

Chez les diabétiques, la plus grande crainte vis-à-vis de l'activité physique est le risque d'**hypoglycémie** pendant la pratique. Chez ces patients, l'hypoglycémie est due à un décalage augmenté entre l'utilisation du glucose et la production endogène. Mais cette hypoglycémie n'apparaît que pour des efforts durant plus de 2 heures. Si c'est le cas, un apport de glucides pendant l'activité et une adaptation des traitements anti-diabétiques est recommandée [63].

Par contre, un risque d'hypoglycémie nocturne après l'activité physique peut survenir. Un dîner un peu plus riche en glucides peut alors être recommandé en prévention.

Curieusement, les patients diabétiques en hyperglycémie chronique risquent par contre une **hyperglycémie prolongée** suite à une activité physique. Cela peut être dû à une stimulation excessive de la néoglucogenèse par un effort prolongé ou un à défaut de l'activité inhibitrice de l'insuline (par un défaut d'insulinosécrétion ou par une IR) sur la production hépatique de glucose après l'effort.

De plus, chez les personnes diabétiques, le risque de **déséquilibrer le DT2** survient si elles consomment des repas hyperglucidiques, en prévision d'un exercice physique trop prolongé ou trop intense. On recommandera plutôt des activités courtes et d'intensité modérée [63].

Enfin, la déshydratation associée à une activité physique augmente le risque d'**acidocétose** ou de **coma hyperosmolaire** chez le diabétique. Pour prévenir ce risque, il est conseillé de boire régulièrement pendant et après l'effort [79].

► Les risques liés à l'activité physique

Les activités physiques peuvent présenter des risques de traumatismes, de douleurs musculaires, ostéo-articulaires et d'hypotension orthostatique pendant ou après un exercice [42]. Sur le long terme, des traumatismes et des lésions ostéo-articulaires chroniques peuvent survenir, notamment avec les activités de loisir [28, 70, 75]. Pour réduire ce risque, les périodes d'échauffement et de récupération avant et après l'activité sont conseillées [42].

Chez **les personnes obèses**, l'activité physique induira un risque encore plus élevé de problèmes ostéo-articulaires et musculaires à cause du surpoids.

Spécifiquement pour **les diabétiques**, l'activité physique peut également induire ou aggraver une insuffisance coronarienne latente, une lésion du pied, un décollement de rétine ou une hémorragie intraoculaire du vitré.

► Les contre-indications

Les contre-indications de l'activité physique ne concernent que les **efforts intenses**. Ces contre-indications sont l'insuffisance coronarienne, l'HTA d'effort, la rétinopathie proliférante et la macroprotéinurie [42]. De plus, un effort physique intense peut révéler ces pathologies si elles sont latentes chez le patient [79].

En revanche, une source récente écarte la rétinopathie modérée et la rétinopathie

proliférative des contre-indications. L'activité physique serait plutôt bénéfique sur l'induction et le développement des complications rétiniennes. Cette source recommande également l'activité physique en cas d'antécédent coronarien [63].

- ***Effets généraux de l'exercice physique sur les troubles métaboliques et conclusion***

En résumé, l'activité physique réduit l'hyperglycémie, le volume du TAv, l'IR, améliore les dyslipidémies, l'insulinosécrétion, la tension artérielle, la fonction endothéliale, cardiaque et respiratoire. Par ailleurs, l'activité physique permet de lutter contre la sédentarité. En conséquence, l'activité physique réduit le risque et l'aggravation du syndrome métabolique, de l'intolérance au glucose et du DT2 [42]. Chez les sujets prédisposés au diabète, l'activité physique peut empêcher ou retarder l'apparition des premiers signes [63]. De plus, l'activité physique diminue le risque d'HTA, de troubles cardiovasculaires et de maladies coronariennes chez le patient diabétique mais également chez le sujet normo-tolérant [42]. L'activité physique peut éviter certaines complications diabétiques comme les atteintes macroangiopathiques, les neuropathies ainsi que les complications rétiniennes [63]. Enfin, l'activité physique diminue le risque de mortalité globale, y compris la mortalité cardiovasculaire [42, 75].

Pour que ces effets métaboliques surviennent, un effort supérieur à 30 minutes par jour est nécessaire, d'où cette durée dans les recommandations générales [42]. Il n'est pas nécessaire de pratiquer une activité intensive, souvent de la marche rapide ou l'intensification des activités quotidiennes peuvent suffire pour avoir un effet [28].

Les différents types d'activité physique ont chacun des propriétés différentes. L'idéal est donc de les combiner pour obtenir tous les effets, par exemple en alternant dans une semaine deux jours d'exercices de résistance et cinq jours d'exercices d'endurance modérée [35].

Mais attention, la régularité de l'activité physique est plus importante que l'intensité de l'effort [63] : elle permet d'améliorer constamment et de maintenir certains paramètres comme le contrôle glycémique, l'utilisation musculaire des lipides et l'insulinosensibilité systémique.

Étant donné les risques et les contre-indications de l'activité physique, il est important que le patient diabétique fasse un bilan de santé avant de débuter un programme d'entraînement : une épreuve cardiologique d'effort, un examen ophtalmologique, une analyse de protéinurie et un examen des membres inférieurs et des pieds [42].

Il existe aussi un certain nombre de problèmes liés à cette pratique. D'une part, l'activité physique est souvent refusée par les patients obèses ou âgés qui souffrent de l'état physique de leur corps [47]. D'autre part, l'obésité est un obstacle à la mise en place d'une activité physique et nécessite une remobilisation progressive par un professionnel [42]. Enfin, les études qui analysent les effets de l'activité physique chez les diabétiques encadrent les patients individuellement, apportent du matériel (exercice de résistance et contre-résistance) ou des locaux spécifiques et donnent des conseils adaptés. Dans la vie réelle, il sera difficile d'appliquer ces protocoles à l'échelle d'une population entière de patients diabétiques ou qui sont à risque de le devenir [35].

### *IV.2.4. L'association de l'alimentation et de l'activité physique*

La diététique et l'activité physique, prises séparément, ont beaucoup d'effets bénéfiques sur l'organisme. Cependant, lorsqu'elles sont associées dans un même programme, leurs actions s'additionnent et apportent plus de bienfaits [42, 70]. L'exercice physique amplifie notamment les effets de l'alimentation [51].

Ainsi, l'association des deux mesures présente des effets qui seront communs pour tous les **patients obèses** (diabétiques ou normo-tolérants) :

◦ La perte de poids est plus importante, d'environ 5% [42, 56, 75].

◦ Une réduction plus élevée de la masse grasse totale, de la graisse viscérale et de la teneur hépatique en TG. Par conséquent, la stéatose hépatique est également réduite [12, 87, 89].

◦ Une amélioration de l'insulinosensibilité, de la sécrétion d'insuline et de la fonction des cellules β [87, 89].

◦ L'absorption cellulaire du glucose par l'insuline est augmentée [89].

◦ Une diminution de la leptinémie, de la triglycéridémie et de la cholestérolémie [89].

◦ L'inflammation générale est réduite par la diminution des facteurs de l'inflammation et l'augmentation de l'adiponectinémie [12].

De plus, pour les **personnes obèses normo-tolérantes** en particulier, les deux MHD entraînent une diminution plus importante d'une éventuelle IR et de l'hyperinsulinémie compensatoire de cette IR. En cas d'intolérance au glucose, l'insulinémie est aussi diminuée. Les concentrations en LDL-cholestérol et en CRP sont également réduites. Enfin, la tension artérielle, les troubles respiratoires et le risque de diabète sont atténués [56, 89].

Chez les **diabétiques obèses**, la combinaison de ces deux MHD a un effet plus important sur la diminution de la glycémie à jeun et postprandiale. Elle peut inverser la dysfonction des cellules β pancréatiques et améliorer la sécrétion intestinale de GIP en réponse au glucose. Tous ces effets peuvent ainsi augmenter l'insulinosécrétion en réponse au glucose [89].

Enfin, dans une étude, l'association du régime végétarien avec une activité physique aérobie a été comparée au modèle classique, vu ci-dessus. Le régime végétarien avec l'exercice induit une réduction du poids corporel, de la graisse viscérale et de l'IR plus importante. D'autre part, une élévation plus forte du HDL-cholestérol est observée [51].

***Conclusion du chapitre***

Le but central des MHD est à la fois de corriger l'hyperglycémie et un excès de masse grasse s'il existe. Il est important de normaliser l'hyperglycémie pour améliorer l'insulinosensibilité périphérique [42].

Les MHD ont cependant des effets bénéfiques variables en fonction de l'historique du diabète. Plus la mise en place des MHD est précoce, plus ses effets peuvent être importants sur l'hyperglycémie [75]. Par contre, plusieurs années après le diagnostic du diabète, ces MHD agiront plutôt sur les facteurs responsables des complications de la pathologie.

Concernant les différents régimes alimentaires (régimes équilibrés, hypolipidiques, hypocaloriques modérés ou VLCD), ils donnent tous les mêmes résultats sur la glycémie ou la perte de poids [28].

De manière générale, les études sur les effets des MHD sont de courte durée. Pour pouvoir évaluer le plein potentiel de ces mesures, il faudrait mettre en place des études plus longues, sur plusieurs années, voire plusieurs décennies [89].

# *V) Implication de ces MHD dans le DT2*

Maintenant que nous avons décrit les rôles biologiques et métaboliques de ces MHD, il est logique de se demander si elles ont une réelle efficacité. Effectivement, elles réduisent le risque d'induction et d'aggravation du DT2 mais dans quelles proportions ? Est-ce négligeable avec quelques pourcents d'amélioration ou cela peut-il avoir un impact majeur ?

## *V.1. Place dans la stratégie thérapeutique*

Les MHD sont à mettre en place à tous les stades de l'histoire du DT2, du pré-diabète au

diabète compliqué. Elles sont même considérées comme les fondements du traitement du DT2. En effet, ces MHD ont pour but de retarder ou d'empêcher la maladie de passer d'un stade au suivant [42, 63, 75]. La mise en place des MHD permet notamment de prévenir la transition entre l'intolérance au glucose et le DT2 patent. De plus, au diagnostic du diabète, ces MHD permettent de réduire les désordres métaboliques liés à la pathologie [42].

Selon les études, elles devraient même être suggérées aux patients qui risquent de développer un diabète ainsi qu'à la population générale pour améliorer l'état de santé global.

Souvent, les patients pensent que ces MHD ne sont que la première étape du traitement du DT2, avant la prescription de médicaments anti-diabétiques. Or ces MHD sont effectivement à mettre en place avant le traitement médicamenteux, mais elles doivent être poursuivies après la mise en place de ce traitement.

Même au stade où le diabète est ancien et où le risque de complications augmente, ajouter ces MHD permet à la fois de diminuer le risque ou la gravité des complications mais également d'amplifier l'action des médicaments et donc de pouvoir diminuer les posologies ou le nombre de médicaments dans le traitement [42].

## *V.2. Prévention de l'apparition du DT2*

La prévention du DT2 concerne prioritairement un certain nombre de personnes :

○ Les individus présentant des facteurs de risque du diabète : une obésité, une sédentarité ou encore des antécédents personnels ou familiaux de DT2.

○ Les individus ayant les premiers signes métaboliques associés au DT2 : un syndrome métabolique, une intolérance au glucose ou encore une IR périphérique, tout en sachant qu'un pré-diabète est le cumul d'une IR avec une intolérance au glucose [63].

Sachant que le risque de conversion d'une intolérance au glucose à un DT2 chaque année se situe entre 6% et 15% [63], il est capital de prendre en charge ces personnes à risque au plus tôt.

Les MHD, qui comprennent une modification de l'alimentation, une augmentation de l'activité physique et éventuellement une perte de poids, jouent un rôle important dans la prévention du DT2, mais aussi sur le pré-diabète et le syndrome métabolique [63, 85, 98]. Tout d'abord, l'application d'un régime méditerranéen apporte un effet protecteur contre l'incidence et la prévalence du syndrome métabolique [62, 86]. Par exemple, dans l'étude Predimed, le régime associé à des fruits à coque pendant un an permet de réduire la prévalence du syndrome métabolique de 14% [83, 85]. Le même régime, supplémenté en huile d'olive, diminue aussi la prévalence du syndrome métabolique de 6,7% [85]. D'après une autre source, le risque de syndrome métabolique est abaissé de 31% avec le régime méditerranéen [12]. D'autre part, la perte de poids peut également avoir un rôle contre le syndrome métabolique puisqu'une diminution de 10% du poids corporel réduit la prévalence du syndrome métabolique de plus de 50% [62].

Ensuite, pour les individus présentant une IR seule, l'application des MHD permet d'empêcher la progression vers une intolérance au glucose et un stade de pré-diabète [89].

Chez les personnes intolérantes au glucose, les MHD peuvent aussi ralentir la dégradation de l'insulinosécrétion [42].

Concernant enfin le **risque de développer un diabète**, les MHD ont également une influence positive, prouvée par de nombreuses études et sources.

► Le risque

Les études sur les sujets à risque de développer un DT2 montrent qu'il est possible, selon les méthodes appliquées, de réduire ce risque de 30 à 60% ou d'au moins retarder la survenue

du DT2 [42].

Dans l'étude Predimed, l'adhésion au régime méditerranéen diminue le risque de DT2 de 18% [83]. Une autre étude réduit ce risque de 23% avec ce même régime [40]. L'application des MHD pendant 3 à 6 ans le réduit de 30 à 50% [47] tandis qu'un régime méditerranéen suivi pendant 20 ans le diminue de 51% [25].

Le risque de DT2 diminue aussi en fonction de l'intensité et de la durée de l'activité physique pratiquée. La simple mise en place de deux heures de tâches ménagères par semaine diminue le risque de DT2 de 12% [63]. Pour chaque heure de marche supplémentaire par jour, le risque est diminué de 34% [47]. Enfin, deux heures et demie de marche par semaine, ou toute activité équivalente, induit une diminution de 65% du risque de DT2 [79].

Une perte de poids de quelques kilos, environ 5 kg, diminue le risque de diabète (de 33% à 58% selon les études) [42, 63]. La perte de 5% du poids du corps permet déjà de diminuer le risque de DT2 (risque relatif de 0,3). Et même chez ceux qui ne réussissent pas à perdre du poids, le simple fait de pratiquer une activité physique diminue également ce risque de DT2 par rapport à une personne sédentaire (*odds ratio* de 0,3) [42].

La mise en place d'une alimentation adaptée (une restriction calorique si besoin) et d'une activité physique diminue le risque de DT2 de 50% [80], surtout si une perte de poids de 5 kg est associée [63]. De plus, chez les patients à risque qui ont rempli tous les objectifs des recommandations (perte de poids, équilibre alimentaire, activité physique), aucun diabète n'a été constaté sur quatre ans [42].

Dernier détail, boire plus de trois tasses de thé par jour diminuerait le risque de DT2 de 20% [73, 74].

► L'incidence

Une relation inverse entre la réalisation des objectifs des recommandations alimentaires et physiques et l'incidence du diabète a été montrée [42].

Le régime méditerranéen sur quatre ans diminue de 50% l'incidence du DT2 [85]. Sur vingt ans, le régime méditerranéen réduit l'incidence de 25% [25]. Dans une autre étude, le risque relatif de l'incidence du DT2 est de 0,6 pour un régime méditerranéen supplémenté avec de l'huile d'olive et de 0,82 avec des fruits à coque [85].

Concernant l'activité physique, vingt minutes d'activité quotidienne sur plusieurs années réduit l'incidence du DT2 de 30 à 55% dans les populations à risque, avec une perte de poids de 5 à 10% [75]. Et, sur une étude de 6 ans, l'exercice physique réduit de 46% l'incidence du diabète chez les intolérants au glucose, à condition qu'il y ait une perte de poids [42].

En cas d'amélioration de l'alimentation ou bien de l'activité physique chez des personnes intolérantes au glucose, l'incidence du DT2 est réduite d'environ 30% [42].

De manière générale, la mise en place et l'observance des MHD (sur l'alimentation, l'activité physique et une perte de poids légère) sur au moins 3 ans diminue l'incidence du DT2 d'environ 50%, et ce même chez des patients à haut risque de diabète [42, 63, 75].

Enfin, même des années après la fin des études, les MHD ont encore des bénéfices sur la santé. Par exemple, trois ans après la fin d'une étude, l'incidence du DT2 est réduite de 36% chez les patients qui ont été observants [42]. D'autre part, quatre ans après la fin d'une étude sur l'activité physique, les patients concernés ont une baisse de 43% du risque de DT2 [79]. Les données présentées montrent donc que les MHD peuvent avoir une influence très importante sur la prévention du DT2, mais également sur d'autres pathologies. Plus l'adhésion aux MHD est importante, plus l'incidence des maladies chroniques métaboliques est diminuée [25, 88].

► La prévalence

Concernant l'influence des MHD sur la prévalence du DT2, les modifications alimentaires la réduisent de 31% et l'activité physique seule de 46% [63].

Les données présentées montrent donc que les MHD peuvent avoir une influence très importante sur la prévention du DT2, mais également sur d'autres pathologies. Plus l'adhésion aux MHD est importante, plus l'incidence et la prévalence des maladies chroniques métaboliques sont diminuées [25, 88].

La limite la plus importante de l'efficacité de ces MHD est l'insulinosécrétion. En effet, c'est la dégradation progressive de cette dernière qui est la cause majeure de l'apparition d'un DT2. Et pour l'instant, aucune étude n'a prouvé l'efficience des MHD sur le long terme au sujet de l'amélioration de l'insulinosécrétion. C'est pourquoi le patient doit modifier son hygiène de vie au plus tôt, pour empêcher ou ralentir cette altération [42].

## *V.3. Prévention de l'aggravation du DT2 et de ses complications*

Lorsque le patient est diabétique, les MHD sont toujours utiles à mettre en place ou à maintenir. En effet, en agissant sur le poids corporel, la glycémie, sur l'IR et, plus faiblement, sur l'insulinosécrétion, elles permettent de ralentir la progression de la pathologie [63].

D'autre part, les MHD peuvent également diminuer le risque de complications liées au diabète, et surtout les complications cardiovasculaires, en agissant sur les facteurs de risque comme l'HTA et les dyslipidémies [63].

### *V.3.1. Réduction de la détérioration du DT2*

Si le régime méditerranéen est mis en place peu après le diagnostic du DT2, le taux d'HbA1c est amélioré, l'aggravation du diabète est freinée et le début du traitement médicamenteux anti-diabétique est repoussé [25, 40, 80]. De plus, l'instauration de MHD ou d'une restriction calorique à ce moment-là peut garder les glycémies et l'HbA1c normales pendant les trois à six premiers mois après le diagnostic. Mais les MHD ne suffisent pas toujours, surtout sur le long terme [28, 42].

La modification de l'alimentation associée à une activité physique diminue la glycémie de 0,84 mmol/L [75, 79]. La glycémie est également améliorée par la perte de poids et la restriction calorique [42].

D'autre part, une restriction calorique, associée à une perte de poids, et suivie pendant trois mois induit une baisse de 2% de l'HbA1c [63], ce qui permet un meilleur contrôle glycémique et une amélioration du diabète [27]. De même, l'activité physique seule présente un effet similaire aux traitements antidiabétiques en diminuant l'HbA1c de 0,6% en moyenne [47].

En outre, l'IR peut être réduite par la mise en place d'un régime alimentaire et l'ajout d'un exercice physique. Par exemple, plusieurs heures après la fin d'un exercice, une hausse de l'insulinosensibilité périphérique de 30 à 40% est présente chez les patients diabétiques [63].

Tant que les patients contrôlent leur glycémie, les complications peuvent être évitées [34]. Le problème majeur associé au DT2 est que c'est une maladie évolutive qui présente une dégradation graduelle de la fonction des cellules β. Et, sur le long terme, plus le diabète devient ancien, plus l'efficacité des MHD sur l'équilibre glycémique diminue [28, 42, 63].

### *V.3.2. Prévention et atténuation des complications du DT2*

Les recommandations diététiques ont également pour enjeu la prévention des troubles

cardiovasculaires et des autres complications liées au diabète [42]. Les MHD, comme précisé plus haut, peuvent effectivement prévenir ou réduire ces complications en agissant sur les facteurs de risque (hyperglycémie, HTA, dyslipidémie et troubles de l'hémostase) [63].

Tout d'abord, les **complications hépatiques** telles que la fibrose ou la stéatose peuvent être influencées par les MHD. Par exemple, une restriction calorique responsable d'une perte de plus de 10% du poids permet de normaliser les tests hépatiques chez 76% des patients. La mise en place d'une activité physique améliore également les troubles hépatiques [42].

Ensuite, concernant l'**HTA**, la restriction alimentaire chez les sujets obèses permet de normaliser la tension artérielle dans 75% des cas avec une perte de 10% du poids du corps. Chez les patients de poids normal, une limite sodée de 5 à 6 g de sel par jour peut suffire.

Cependant, l'influence des MHD a surtout été étudiée sur les **complications cardiovasculaires**, grâce à ses actions anti-athérogènes et anti-thrombogènes [42].

Les MHD et le régime méditerranéen peuvent en effet réduire l'incidence et la gravité des complications cardiovasculaires [27, 42, 84]. Par exemple, un suivi rigoureux du régime méditerranéen diminue de 10% le risque de troubles cardiovasculaires [25]. De plus, ce régime, supplémenté avec de l'huile d'olive ou des fruits à coque, réduit de 30% l'incidence des principaux troubles cardiovasculaires et diminue leur risque relatif de 50% [83, 85]. D'autre part, une augmentation de l'adhésion au régime de deux points sur le score Predimed induit une baisse de 10% de l'incidence des atteintes cardiovasculaires [85].

Une forte adhésion au régime méditerranéen diminue de 40% le risque d'infarctus cérébral [25] et ce régime peut également réduire le risque de récidives des accidents cardiaques et coronariens [15, 75].

L'activité physique régulière a également un rôle important : si elle augmente d'une unité MET, l'incidence des maladies cardiovasculaires est diminuée de 7,9% [63]. Il ne faut pas oublier que le contrôle de la glycémie est capital pour lutter contre les complications. Chaque réduction de 1% de l'HbA1c permet de diminuer de 14% le risque d'infarctus du myocarde et de 30 à 37% le risque de complications microvasculaires [47, 63].

Autre détail, les fruits à coque semblent avoir un rôle bénéfique important contre les complications cardiovasculaires. Par exemple, chez les hommes, la consommation de fruits à coque plus de deux fois par semaine diminue de 35% le risque de maladie coronarienne. Chez les femmes, le risque de maladie coronarienne sera abaissé de 30% avec une fréquence d'apport supérieure ou égale à cinq fois par semaine [43].

L'autre action forte des MHD, et surtout du régime méditerranéen, est la diminution de la **mortalité** et un allongement de l'**espérance de vie**, autant chez les diabétiques que chez les personnes sans pathologies [84].

Une forte adhésion des diabétiques au régime méditerranéen diminue la mortalité totale ainsi que la morbidité et la mortalité cardiovasculaire [15, 25, 86]. Par exemple, une hausse de l'adhésion au régime méditerranéen réduit la mortalité globale et cardiovasculaire de 9%. D'autre part, l'augmentation d'un ou deux points au score d'adhésion de Trichopoulou induit, selon les études, une diminution de la mortalité totale de 17 à 30% ou de 25% respectivement [84]. En cas de surpoids, la perte de poids diminue de 15 à 25% le risque de décès dans les dix années à venir [27, 75]. En général, une perte de poids de 5 à 10% suffit pour augmenter l'espérance de vie [28].

L'activité physique a aussi un rôle protecteur majeur dans la mortalité et notamment la mortalité cardiovasculaire [42, 75]. En effet, chaque MET ajouté dans la pratique physique diminue la mortalité globale de 12% et la mortalité cardiovasculaire de 9,5% [63].

Tout comme pour les complications cardiovasculaires, la fréquence de l'apport de fruits à coque influence également la mortalité. Par exemple, un apport deux fois par semaine diminue le risque de mortalité globale de 14% alors que ce chiffre passe à 40% si l'apport est

de trois fois par semaine et peut atteindre 63% pour une consommation encore plus fréquente (avec une diminution de 55% du risque de mortalité cardiovasculaire). D'autre part, l'apport de noix plus de deux fois par semaine chez les hommes diminue le risque de mort subite cardiaque de 47% [43].

L'adhésion aux MHD présente des effets bénéfiques vis-à-vis des complications du DT2, dont certains d'entre eux ont été étudiés. Cependant, tous ne sont pas encore connus. Les effets à long terme sont plus difficiles à évaluer car les patients ont beaucoup de difficultés à maintenir un contrôle alimentaire constant [42].

## *V.4. L'action synergique des MHD et des médicaments*

Les MHD n'ont pas des effets totalement indépendants des médicaments. Souvent, la modification de l'alimentation ou l'augmentation de l'activité physique vont avoir soit une action complémentaire à celle des médicaments, soit un impact sur la prise médicamenteuse.

► Actions sur la prévention du DT2

Beaucoup d'études ont été réalisées sur l'efficacité de médicaments dans la prévention du DT2 au stade de pré-diabète. Néanmoins, soit aucun effet n'a été prouvé (ramipril, statines), soit la balance bénéfice-risque ne s'est pas montrée favorable (metformine, thiazolidinediones, acarbose, orlistat, traitements substitutifs de la ménopause) pour une recommandation dans la prévention ou le retardement du DT2 [42, 75, 80].

Mais d'autres études se sont intéressées à évaluer l'efficacité des médicaments en association avec des MHD dans la prévention du DT2 [42]. Cependant, ces MHD seules sont deux fois plus efficaces qu'un traitement médicamenteux (metformine, acarbose) dans la prévention du DT2 chez les intolérants au glucose [42, 63, 75], mais sans les effets indésirables responsables d'une diminution de l'observance [85].

► Actions sur le traitement du DT2

Tout d'abord, au moment du diagnostic du diabète, la mise en place de MHD peut améliorer le contrôle glycémique à tel point que le traitement par ADO peut ne pas être nécessaire dès le départ [28, 75].

Si les recommandations diététiques ne sont pas correctement suivies, un traitement hypoglycémiant sera prescrit pour compenser le manque d'observance [42].

Ensuite, une fois les traitements anti-diabétiques en place, l'association avec des MHD permet de diminuer la glycémie et de renforcer le contrôle glycémique. Il a d'ailleurs été montré que les patients diabétiques qui ne respectent pas les MHD sont rarement équilibrés, même avec les traitements médicamenteux [63].

De plus, la mise en place des MHD pendant le traitement antidiabétique permet également d'éviter de cumuler plusieurs médicaments anti-diabétiques voire même de diminuer les posologies des traitements en cours [42]. Par exemple, un régime végétarien diminue les traitements hypoglycémiants pour 40% des patients [51, 67]. En cas d'instauration d'une activité physique régulière, certains ADO hypoglycémiants comme les sulfonylurées, les sulfamides hypoglycémiants et éventuellement les glinides doivent être réduits ou arrêtés [42, 63, 79].

D'autre part, les MHD n'ont pas qu'un simple effet hypoglycémiant. Elles peuvent avoir les mêmes activités que certains médicaments antidiabétiques. Par exemple, l'acarbose est un inhibiteur de l'α-amylase et de l'α-glucosidase [72]. Nous avons vu plus tôt que certaines plantes, notamment le clou de girofle, ont des activités inhibitrices similaires, bien que moins puissantes, mais sans les effets indésirables de l'acarbose [48, 74, 90].

Enfin, le traitement insulinique, traitement anti-diabétique de dernier recours, peut également être influencé par les MHD. Les posologies d'insuline doivent être adaptées avant et après une activité physique pour éviter l'hypoglycémie [42]. Par ailleurs, les MHD deviennent essentielles sous insulinothérapie pour éviter la prise de poids induite par l'insuline exogène : une diminution de 1% de l'HbA1c par l'insuline induit une prise de 2 kg. Or, sans MHD, le patient risque de tomber dans un cercle vicieux où l'apport d'insuline élève le poids corporel qui lui-même augmente l'IR, conduisant à une hausse des posologies en insuline et ainsi de suite. La mise en place de MHD permet ainsi de prévenir la prise de plusieurs dizaines de kilogrammes [47, 63].

► Actions sur le traitement des complications du DT2

Dans le traitement médicamenteux des complications, les MHD ont également de nombreux rôles, en plus des actions préventives déjà citées.

Les MHD agissent sur l'état général en modifiant l'hyperglycémie, l'inflammation, la lipémie..., permettant la réduction des facteurs de risque cardiovasculaire, en association avec les médicaments qui corrigent directement et symptomatiquement ces facteurs de risque [42]. Parmi ces médicaments, l'acarbose, qui non seulement réduit l'hyperglycémie, mais abaisse également le risque de neuropathie et de rétinopathie [74].

Comme dit précédemment, certaines plantes peuvent avoir des actions similaires aux médicaments. Par exemple, le poivre noir inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine-1, cible des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, pour diminuer l'HTA [72] et améliorer l'insulinosensibilité [12].

Ainsi, les MHD, en potentialisant les effets des médicaments utilisés pour réduire le risque cardiovasculaire, permettent de diminuer leur nombre et leur posologie, notamment avec les anti-hypertenseurs et les hypolipémiants [42, 75].

En conclusion, les MHD peuvent agir sur la prévention ou le traitement du DT2 et de ses complications, que ce soit seules ou en association avec les médicaments.

## *V.5. Exemple de l'importance de ces MHD : la réversion du DT2*

Jusqu'ici, nous avons montré que le DT2 est une maladie évolutive qui progresse inexorablement vers un diabète insulinorequérant associé à plus ou moins de complications. Or, il existe des situations où ce diabète a pu être reversé : la chirurgie bariatrique et le régime à basses calories ou VLCD. Dans les deux cas, les MHD semblent avoir un rôle important sur la réversion de ce diabète.

### *V.4.1. La chirurgie bariatrique*

La chirurgie bariatrique est indiquée aux personnes sévèrement obèses avec soit un IMC > 35 kg/m² associé à des complications ou comorbidités, soit avec un IMC > 40 kg/m² sans comorbidités [12, 42, 56, 63].

C'est une option thérapeutique de dernier recours, si le patient échoue à perdre du poids avec les traitements conventionnels (diététique, médicaments) après au moins un an de suivi ou si le patient obèse a un risque élevé de développer des complications graves [42, 63].

Le but de la chirurgie bariatrique est de réduire les apports alimentaires ou de réduire à la fois les apports et l'absorption intestinale des aliments [42].

► Les types de chirurgie

La chirurgie bariatrique est divisée en deux groupes selon les techniques utilisées [63].

La **technique restrictive** est une opération qui comprend deux modèles, l'anneau gastrique et la gastroplastie verticale. Le but est de créer une petite poche gastrique (15 à 50 ml) avec une restriction de la sortie des aliments vers le reste du système digestif. Cette méthode est choisie de préférence car la pose de l'anneau gastrique peut être réversible en l'enlevant [42].

La **technique restrictive et malabsortive** est une opération irréversible qui réduit le volume gastrique, mais qui limite également le contact du bol alimentaire avec l'intestin. On y retrouve le *bypass* gastrique, ou pontage gastrique, qui réduit le volume de l'estomac et qui produit également un court-circuit en reliant l'estomac à l'anse intestinale ascendante pour empêcher l'absorption des nutriments [42, 63]. C'est une opération qui sera réservée aux cas les plus graves [42].

► Les résultats obtenus

La chirurgie bariatrique est prescrite initialement pour perdre une grande quantité de poids, entre 35 et 70% du poids initial selon la technique, la période de suivi et le patient lui-même [42]. La perte de poids peut atteindre plusieurs dizaines de kilogrammes et jusqu'à 120 kg la première année [42, 70]. En parallèle de la perte de poids, il y a une perte de masse grasse sur les six premiers mois. Au delà de cette période, la perte de masse grasse continue sans perte de masse maigre en parallèle [12].

La chirurgie bariatrique et la perte de poids réduisent voire suppriment les complications liées à l'obésité comme l'hyperglycémie, l'IR, l'inflammation systémique, le syndrome métabolique, le DT2, l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnée du sommeil [42, 56] et les complications associées au DT2 comme les complications cardiovasculaires. De plus, que le patient soit diabétique ou non, l'insulinosensibilité et l'insulinosécrétion sont également améliorées, surtout après un *bypass*. En général, la qualité de vie ainsi que l'espérance de vie sont améliorées en fonction de la perte de poids [42].

L'effet de la chirurgie bariatrique qui nous intéresse est la **rémission du diabète**, chez environ 45 à 90% des patients avec une moyenne de 78% dans les deux ans après la chirurgie [16, 42]. Les taux varient énormément en fonction du type de chirurgie et de l'ampleur de la perte de poids. Par exemple, une perte du poids corporel de 20% est associée à une rémission de 73% avec l'anneau gastrique [93]. Le *bypass* présente cependant les meilleurs taux, entre 80 et 90% de rémission [28, 42, 63]. Sur le long terme, le taux de rémission complète est de 24%, le taux de rémission partielle est d'environ 26% et 34% des patients améliorent leur contrôle glycémique [16]. La glycémie peut être normalisée chez 83% des patients [89] et, en moyenne, 77% des patients réduisent ou arrêtent les médicaments anti-diabétiques [63].

Le *bypass* montre les meilleurs résultats dans tous les domaines, suivi par la gastroplastie puis enfin l'anneau gastrique [42, 63]. Il y a un taux d'échec plus important avec la gastroplastie verticale et l'anneau gastrique sur le long terme [42].

Cependant, concernant cet effet à long terme, une reprise de poids plus ou moins importante est souvent constatée ainsi qu'une légère détérioration de tous les paramètres améliorés auparavant [42]. Après une réversion du diabète, les études ont montré une absence de retour de la pathologie sur au moins dix ans, à moins qu'une prise de poids ne survienne [93]. En effet, le retour du diabète après une rémission initiale survient chez 19% des patients, souvent chez ceux ayant un diabète ancien et une perte de poids plus faible. Par contre, parmi ces patients présentant une récidive, 75% ont un meilleur contrôle glycémique et une amélioration de la santé cardiovasculaire suite à la chirurgie [16].

► Les complications de la chirurgie bariatrique

Face à tous ces effets relativement spectaculaires, la chirurgie bariatrique présente cependant des complications graves qui ne sont pas à négliger. Ces complications atteignent 10% des patients opérés et peuvent conduire à des ré-interventions dans 7% des cas [63, 75].

En période péri-opératoire, les risques de complications thromboemboliques, comme l'embolie pulmonaire, et des problèmes de la paroi abdominale sont à prendre en compte [42].

Sur le **court terme**, le patient peut subir des accidents liés à l'anesthésie, des plaies viscérales, des perforations gastriques et des infections [56]. Ces complications surviennent chez 5% des patients opérés [70].

Sur le **long terme** et selon les techniques, 55 à 70% des patients peuvent présenter des effets indésirables digestifs comme des vomissements, des diarrhées et un reflux gastro-œsophagien. Des complications au niveau de la paroi abdominale apparaissent dans 30 à 90% des cas [56, 70]. Les patients peuvent également développer des carences alimentaires, des intolérances alimentaires ou au contraire des troubles du comportement alimentaire à cause des contraintes diététiques liées à la chirurgie et aux effets indésirables [42, 75].

La mortalité liée à la chirurgie bariatrique n'est pas non plus à ignorer. D'abord, il existe un risque de décès lors de l'opération, qui est de 0,1 à 1% (le plus élevé pour le *bypass*) si le personnel de santé est correctement formé [42, 75]. Le risque de mortalité suite aux complications n'est pas à écarter puisqu'il se situe entre 0,1 et 0,33% selon le type d'opération, et au maximum 0,5% avec le *bypass* gastrique [63]. Le risque de mortalité sur le court ou le long terme augmente avec l'âge des patients [56, 70].

Enfin, du fait de la nature de l'intervention et des complications possibles, la chirurgie bariatrique est contre-indiquée dans certains cas comme des troubles psychologiques non stabilisés, une dépression sévère, des tendances suicidaires, des troubles du comportement alimentaire, un alcoolisme, une toxicomanie, une contre-indication à l'anesthésie ou encore une pathologie menaçant le pronostic vital à court terme [63].

► Les mécanismes en cause

Les effets bénéfiques de la chirurgie bariatrique, et surtout du *bypass*, sur la rémission du diabète, sont expliqués par plusieurs hypothèses.

Tout d'abord, on suppose que c'est **l'importante perte de poids** qui est responsable de cet effet. En effet, une forte perte de poids permet de diminuer la lipotoxicité et d'améliorer l'insulinosensibilité, l'insulinosécrétion ainsi que la lipémie [42, 63]. De plus, plus la perte de poids est importante, plus le diabète a des chances de régresser [42].

Ensuite, une **hypothèse hormonale** suggère que les chirurgies ayant recours à un pontage ou à un court-circuit modifient la sécrétion de molécules intestinales, améliorant ainsi l'équilibre glycémique. Le *bypass* induit notamment une diminution de la sécrétion de ghréline et une augmentation du GLP-1 et du peptide YY [42, 63]. L'altération de la sécrétion des incrétines, GIP et GLP-1 par cette chirurgie aurait également des effets protecteurs, notamment sur l'insulinosécrétion [58, 89]. Cependant, les opérations avec l'anneau gastrique induisent aussi une réversion du diabète sans l'intervention des incrétines [93].

Une autre étude montre que la glycémie est améliorée grâce à la réduction de la mise en contact des sécrétions biliaires et digestives avec le bol alimentaire, diminuant ainsi la capacité du co-transporteur sodium-glucose 1 à absorber le glucose alimentaire. Cela aurait également une influence sur la sécrétion de GLP-1 et sur l'insulinosécrétion. Il a d'ailleurs été montré que cet effet pourrait être mimé par la diététique en évitant la consommation simultanée de sucre et de sel [14].

L'hypothèse qui nous intéresse est que la chirurgie bariatrique force le patient à fortement **modifier son alimentation**, surtout en diminuant drastiquement les quantités et en changeant la consistance des aliments [56, 75]. Il est d'ailleurs suggéré que l'amélioration du métabolisme du glucose et de l'insulinosécrétion serait principalement due à la restriction calorique sur le court terme et la perte de poids sur le moyen et le long terme [42, 61, 93]. Suite à la chirurgie bariatrique, le patient doit à la fois réduire très fortement ses apports

caloriques et augmenter son activité physique [75].

◦ La **prise en charge diététique** est effectuée par un professionnel de santé avec un suivi sur le long terme. Cette nutrition est fortement associée à la perte de poids et permet également de maintenir l'effet de la chirurgie sur la perte de poids ainsi que le métabolisme [5].

Suite à la chirurgie, la réalimentation doit éviter d'apporter un volume alimentaire trop important à l'estomac. Le premier jour, le patient n'est nourri qu'avec des aliments liquides (eau, thé, bouillon). Les jours suivants, les produits laitiers et les compotes peuvent être ajoutés. Puis, pendant un mois, est conseillée une alimentation mixée, séparée en six prises de 250 ml maximum par prise. Par la suite, le patient peut progressivement reprendre une alimentation solide [5].

Pendant cette dernière étape, le patient devra prendre une alimentation équilibrée, manger lentement dans une ambiance calme, mastiquer correctement et éviter les grignotages. Il est recommandé de boire un litre par jour, plutôt en dehors des repas, et d'éviter les boissons gazeuses sucrées. Il est aussi conseillé de fractionner les repas en cinq à six prises, d'apporter au minimum 0,8 g/kg de protéines et d'augmenter progressivement les apports en fibres. Il est préférable que le patient consigne sa diététique journalière dans un carnet.

◦ **L'activité physique** est également recommandée pour préserver la masse maigre et favoriser la perte de poids. On conseillera plutôt de transformer les activités quotidiennes en effort physique ou d'effectuer une activité d'intensité légère ou modérée, 30 minutes par jour, sous l'encadrement d'un professionnel [5].

Le fait que la rémission est également possible, avec un plus faible pourcentage (45 à 65% sur le court terme [42] et 24% sur le long terme, contre 31% avec le *bypass* [16]), dans les chirurgies restrictives montre que la restriction calorique peut avoir un effet important. Les échecs, les reprises de poids et les altérations métaboliques sont principalement dues soit à une complication chirurgicale, soit à une modification ou un rejet des MHD [42]. Parmi les causes diététiques, on retrouve l'altération de la structure des repas, l'apparition de troubles du comportement alimentaire ou encore des grignotages. Ces facteurs peuvent être aggravés par une sédentarité du patient [5]. Enfin, le nombre plus élevé d'échecs par les chirurgies restrictives peut être dû en partie au fait que les contraintes alimentaires sont plus sévères par rapport aux chirurgies de dérivation [42].

► Conclusion

Les améliorations métaboliques suite à la chirurgie seront plus élevées si la chirurgie est effectuée le plus tôt possible dans l'histoire du DT2. L'idéal se situe au moment où l'insulinosécrétion est encore fonctionnelle [42], soit dans les cinq ans après le diagnostic du DT2. Par exemple, un patient avec un DT2 inférieur à 5 ans a 76% de chances de rémission sur le long terme, contre 21% pour les patients avec un diabète ancien. Ces améliorations dépendent également de la quantité de poids perdue. Plus la perte de poids est importante, plus les chances de rémission seront élevées [16].

Selon les patients, les résultats de la chirurgie bariatrique seront très variés, que ce soit un succès ou un échec. Par ailleurs, la chirurgie bariatrique est une opération qui comporte de nombreux risques. Le type de chirurgie sera choisi avec le professionnel de santé, le patient et en fonction de la balance bénéfices-risques de chaque technique. Les professionnels de santé doivent être très spécialisés et expérimentés pour réduire les risques au maximum, afin d'améliorer les bénéfices et assurer une prise en charge efficace et prolongée [42, 70].

L'efficacité de la chirurgie bariatrique est fortement dépendante de l'observance des MHD qui suivent l'opération. Or, ce type de chirurgie est très souvent appliqué aux patients qui n'ont pas réussi à perdre du poids par la restriction alimentaire. La majorité des échecs sur le long terme est probablement causée par une augmentation progressive de leur alimentation, avec

en parallèle une adaptation de l'organisme à la hausse des apports alimentaires, qui va leur faire reprendre du poids. Cet effet sera moins fréquent dans les chirurgies de type *bypass* puisqu'il existe une malabsorption qui va limiter les apports, indépendamment du patient.

### *V.4.2. Le régime très pauvre en calories ou Very Low Calory Diet*

Les effets de la chirurgie bariatrique sur le métabolisme et sur la réversion du DT2 ont convaincu beaucoup de chercheurs sur l'implication de la restriction calorique après l'opération [93]. De plus, les régimes hypocaloriques modérés ont montré des résultats plutôt décevants sur la perte de poids et la glycémie principalement chez les patients diabétiques obèses [64].

C'est dans ces conditions que sont apparus aux États-Unis les régimes à très basses calories, aussi appelés *very low calory diet* (VLCD), qui poussent donc à l'extrême la restriction calorique des MHD [63], notamment celles appliquées suite à la chirurgie bariatrique [93]. Ce type de régime est conçu pour apporter des résultats rapides et considérables chez des patients qui préfèrent la facilité en faisant des efforts intenses sur une courte durée plutôt que de subir des contraintes sur le long terme [64].

Ces VLCD se caractérisent par des apports caloriques journaliers de 400 à 800 kcal, pendant 4 à 12 semaines. Les aliments privilégiés sont soit des aliments riches en protéines et pauvres en graisses (viandes maigres, poisson, blanc d'œuf...) soit des formules pré-préparées. L'alimentation peut mélanger ces différents produits pour augmenter la variété et améliorer l'observance [63].

► Les résultats obtenus

La forte restriction calorique avec une perte de poids rapide et importante induisent de nombreux effets métaboliques sur le court terme comme une amélioration de la glycémie et de la sécrétion d'insuline, et ce même chez les patients présentant une obésité morbide [61]. Ces effets vont varier en fonction de la durée du VLCD.

**En une semaine**, de nombreux effets surviennent : une perte de poids d'environ 4 kg, une diminution de moitié, voire une normalisation, de la glycémie à jeun [63, 93], une amélioration de la sensibilité glucidique des cellules β, de l'insulinosécrétion ainsi que de l'insulinosensibilité hépatique, une réduction de 30 à 50% des TG hépatiques et une diminution de la production hépatique de glucose [58, 61, 93]. Les TG intramyocellulaires sont également abaissés [87]. Par contre, l'augmentation ponctuelle des AGNE plasmatiques pendant cette période empêche l'amélioration de l'insulinosensibilité périphérique [58].

○ L'amélioration de la glycémie est surtout due à la perte de poids précoce [63, 64], ainsi qu'à l'amélioration de la teneur en TG hépatiques, de l'insulinosensibilité hépatique, de l'insulinosécrétion et de la sensibilité glucidique des cellules β [58, 61, 93].

L'amélioration de la fonction et de la sensibilité au glucose des cellules β conduit à une restauration du pic précoce et de la phase tardive de l'insulinosécrétion. On observe donc une diminution de l'insulinémie et de la concentration plasmatique du peptide C [58, 61].

○ La perte de poids induite par le VLCD diminue les stocks de graisses et de TG. Les lipides seront extraits préférentiellement du foie et des sites de stockage ectopiques, puis du TAv et du TAsc en dernier [12, 61, 93]. La réduction des stocks de lipides améliore la sensibilité à l'insuline périphérique [61].

Avec le VLCD, la triglycéridémie et la cholestérolémie totale sont diminués tandis que le HDL-cholestérol plasmatique est augmenté. Concernant les AGNE, ils sont légèrement augmentés lors de la première semaine puis, si le VLCD est prolongé, ils diminuent progressivement [58, 64].

Cette perte de poids semble nécessaire pour reverser le DT2. Le VLCD améliore non seulement trois fois plus la perte de poids par rapport à un régime classique, mais il augmente aussi le contrôle glycémique selon la perte de poids, contrairement à un régime hypocalorique modéré qui n'influence que très peu la glycémie [64, 93].

Au-delà de dix jours de régime très hypocalorique, une perte de poids de 5 kg sera étalée sur un mois et l'effet sur la glycémie sera donc plus faible [63].

La **prolongation du VLCD durant plus de six semaines** conduit aux premiers effets sur les graisses myocardiques, sans qu'ils soient significatifs. Par contre, une diminution de 7% de la masse myocardique et de 26% du travail du myocarde est constatée [87].

Le maintien du VLCD pendant huit semaines ou plus inhibe la production hépatique de glucose jusqu'à sa normalisation [58]. De même, les valeurs de l'insulinosécrétion et du taux de TG pancréatiques sont semblables à celles des personnes non diabétiques. L'HbA1c et la réponse insulinique au glucose des cellules β sont aussi proches de la normale [58, 93]. Cette période est aussi nécessaire pour une amélioration supplémentaire de l'insulinosensibilité hépatique malgré une absence d'influence sur l'insulinosensibilité musculaire ou périphérique [58, 87]. Ces effets, sur seulement huit semaines, élèvent les chances de rémission du diabète, et ce quelle que soit la gravité de l'obésité [58, 61]. Une perte de poids de 15 kg favorise la réversion du DT2, surtout si sa découverte est récente [93].

Au bout de douze semaines, la perte de poids atteint 15 à 20 kg, contre 5 à 10 kg avec un régime classique [64]. Une perte de poids de plus de 20 kg est nécessaire pour favoriser l'utilisation périphérique du glucose sous la stimulation de l'insuline et pour diminuer la teneur en lipides intramyocellulaires. Après seize semaines, une réduction significative de la graisse péricardique est constatée. La teneur en TG myocardiques est diminuée significativement, ce qui améliore la fonction cardiaque. Concernant les stocks lipidiques, à ce moment-là le foie a perdu 85% de ses TG, 38% des lipides intramyocellulaires ont quitté le muscle squelettique et la graisse viscérale a perdu 60% de sa masse contre 45% pour la graisse sous-cutanée. De plus, l'insulinosensibilité hépatique et périphérique sont fortement améliorées. À terme, la structure hépatique peut même revenir à la normale chez 50% des patients [87].

Après la fin du VLCD, des effets résiduels sont encore visibles, comme une diminution du taux de TG pancréatiques et des AGNE plasmatiques. Les TG hépatiques, l'HbA1c et l'insulinémie ne sont pas modifiées. Mais une légère prise de poids et une augmentation de la glycémie à jeun sont constatées [58].

► Les complications

Malheureusement, une restriction calorique si drastique induit de nombreux effets indésirables et la balance bénéfice/risque peut devenir très rapidement défavorable sans un suivi médical. Des carences en vitamines, minéraux et AG essentiels peuvent survenir. Pour éviter ces carences, une supplémentation est souvent recommandée [42, 63]. Une dénutrition peut également survenir [70].

Un apport calorique aussi faible peut induire également une forte fatigue chez les patients [63] et ne permet donc pas une activité physique normale [70]. D'autre part, une perte de poids trop rapide, soit supérieure à 4 kg par mois, est responsable d'une perte de masse musculaire associée à la perte de la masse grasse. Pour limiter la réduction de la masse maigre, un apport protéique entre 0,8 et 1,5g par kg de poids idéal est alors conseillé [42, 63].

Une perte de poids trop importante peut également conduire à des effets néfastes comme une augmentation des AGL plasmatiques. Cette perte de poids rapide touche certains organes comme le foie en induisant des lésions inflammatoires, une fibrose voire une insuffisance hépatique [42, 87]. De plus, la forte fonte de la masse grasse induit la libération massive des éventuels polluants contenus dans les adipocytes et induit une toxicité dans les organes sensibles qui seront exposés [12].

De plus, ces régimes très restrictifs peuvent induire des lithiases biliaires, des hyperuricémies, des crises de goutte ainsi que des comportements alimentaires paradoxaux comme le grignotage et la boulimie [70].

Le défaut majeur de ce régime est que les effets sont inconnus voire décevants sur le long terme. En effet, sur le moyen ou le long terme, un échappement thérapeutique systématique est constaté sous certaines conditions. Au bout de quelques mois à quelques années, une reprise de poids se manifeste dès la phase de réalimentation après le VLCD, ainsi qu'une élévation de la glycémie, de la triglycéridémie et de la cholestérolémie qui surviennent suite à l'arrêt de la perte de poids. Cet échappement peut également survenir dès l'arrêt du régime restrictif. À la fin, les résultats obtenus avec l'échappement thérapeutique sont comparables aux résultats des régimes plus standards [42, 63, 64]. De plus, ce régime très restrictif est très contraignant et peu palatable pour les patients [64]. La qualité de vie et la vie sociale des patients soumis à un VLCD sont d'ailleurs très peu évaluées. Tous ces facteurs incitent à un abandon ou à un manque d'observance qui font augmenter l'échappement thérapeutique et peuvent induire un effet yoyo en alternant les régimes et les abandons [42, 63].

Cependant, le risque le plus grave avec la restriction calorique à moins de 600 kcal par jour est celui de la mort subite [70].

Pour réduire ces effets indésirables, certaines études ont suggéré de réaliser ces VLCD par intermittence, en alternant avec des régimes hypocaloriques modérés. Les deux exemples cités sont un jour de VLCD par semaine ou bien cinq jours de suite de VLCD toutes les cinq semaines. Les résultats obtenus soutiennent l'effet positif de ces méthodes mais plus d'études sont nécessaires pour en confirmer les effets [64].

► Conclusion

Le VLCD, par sa forte restriction calorique, présente des effets impressionnants. Une modification alimentaire, chez des personnes motivées et dont le diabète est récent, peut tout à fait induire une perte de poids importante et reverser un DT2. Mais même chez les patients avec un diabète ancien, il semble qu'un nombre minimum de cellules β soient encore présentes, inhibées par les anomalies métaboliques. La correction de ces troubles conduirait au rétablissement d'un nombre normal de cellules β, même pour un diabète ancien [93]. Cependant, sur le long terme, ces effets (notamment sur la glycémie et la perte de poids) deviennent similaires à ceux des autres régimes en comparaison. Un régime plus modéré induira par exemple une diminution plus lente de la glycémie mais avec le même résultat que le VLCD à la fin. L'effet des différents régimes sur le long terme dépend en fait de la perte de poids obtenue et peut nous interroger sur la pertinence des VLCD [63].

D'autre part, le VLCD présente des effets indésirables graves et une modification potentielle de la qualité de vie qui impliquent sa prescription et sa surveillance régulière par un professionnel de santé. Il est recommandé que le patient ne débute pas ce type de régime de sa propre initiative et qu'il soit plutôt commencé en milieu hospitalier [42, 63].

Au contraire, les restrictions alimentaires plus modérées présentent moins d'effets indésirables et sont plus tolérées par les patients sur le long terme [63]. Elles diminuent la glycémie et le poids plus progressivement, tout en sauvegardant la masse maigre. Ces régimes peuvent à terme réduire voire faire disparaître les facteurs de risque associés au diabète [42]. Enfin, tout comme les VLCD, un régime méditerranéen peut induire une rémission du diabète [40], probablement dans une moins forte proportion.

Dans la pratique, ces VLCD pourraient n'être appliqués que pendant une courte durée, au moment de l'initiation d'une perte de poids par un régime diététique. Le VLCD serait alors une méthode pour montrer aux patients que la modification de l'alimentation a une réelle efficacité sur l'amélioration du métabolisme [42, 63, 64]. Ce régime pourrait être un tremplin afin de mettre en place un régime plus modéré sur le long terme, car c'est sur la durée que les

modifications alimentaires sont efficaces [64].

### *Conclusion du chapitre*

L'application des MHD, comprenant l'alimentation et l'activité physique, permet de protéger l'insulinosécrétion, de réactiver les cellules β et de réduire l'IR, ce qui est essentiel dans la prévention de l'évolution et de l'aggravation du DT2 [42, 58, 82]. Ces changements se font très lentement et peuvent être accomplis par la seule modification de l'alimentation, surtout grâce à la normalisation de la glycémie et des stocks de graisses [58, 93].

Plus ces MHD sont mises en pratique tôt dans l'histoire du DT2, plus elles seront efficaces sur le long terme dans la prévention et la réversion de la pathologie.

Tous les effets listés dans ce chapitre montrent que les MHD ont un place réelle et active dans la prise en charge du DT2. Cependant, les professionnels de santé, tout comme les patients, renoncent à mettre en application ces MHD en estimant que c'est trop difficile à expliquer ou que ce n'est pas efficace. Le traitement pharmacologique, plus simple et dont l'efficacité a été prouvée par de nombreuses études, est alors plutôt envisagé [63].

Lorsque ces MHD sont prescrites, leur efficacité dépend énormément de l'observance des patients à l'initiation des MHD et dans la durée. Mais l'explication claire et simple de ces MHD, avec un encadrement du praticien, peut améliorer cette observance, plus particulièrement chez les patients motivés pour enrayer la progression du DT2 [42, 63]. Malgré cela, pour certaines personnes, modifier son alimentation peut être un trop grand sacrifice par rapport aux bénéfices que cela peut engendrer [93].

L'autre biais possible est que les études sur les MHD ont réalisé un suivi personnalisé et régulier des patients. Or, dans la réalité, il n'existe pas de structures de soins qui soient adaptées pour recevoir un nombre de personnes suffisant (diabétiques, pré-diabétiques ou sujets à risque) dans l'objectif d'appliquer ces MHD aux patients et d'assurer leur suivi [42].

## *VI) Le rôle du pharmacien*

Les MHD sont essentielles dans la thérapeutique du DT2, au même titre que le traitement médicamenteux. Elles permettent de prévenir l'aggravation du diabète et l'apparition de complications en réduisant les facteurs de risque. Mais la mise en place de ces MHD est souvent difficile à initier ainsi qu'à maintenir et très peu de patients respectent les recommandations. Il existe pourtant une forte demande d'informations à ce sujet, aussi bien de la part des patients que des professionnels de santé [42].

Suggérer ces MHD est encore plus difficile dans le cadre de la prévention du diabète, chez les personnes avec des facteurs de risque avérés, comme une prédisposition génétique, une obésité androïde, une sédentarité, une glycémie à jeun anormale, une intolérance au glucose ou un syndrome métabolique. Et ceci d'autant plus qu'il n'existe pas de méthodes de référence pour dépister ces personnes à risque ni de recommandations sur la prévention du DT2 par les MHD. Pourtant, ces dernières sont le moyen le plus efficace pour retarder l'apparition d'un DT2. Pour rappel, au stade de pré-diabète, le risque de développer un DT2 est de 6 à 15% par an [42].

Le pharmacien d'officine possède les capacités de délivrer des conseils sur la diététique et l'activité physique pour des personnes à risque de diabète ou des diabétiques, même s'il est préférable que le patient soit suivi par un professionnel de santé spécialisé (médecin généraliste, endocrinologue, diététicienne, médecin du sport...) [79].

Parmi les professionnels de santé, le pharmacien d'officine entretient cependant une relation particulière avec les patients. Étant donné sa présence sur tout le territoire, sa disponibilité sur de larges plages horaires, les conseils qu'il apporte et la possibilité pour le

patient de pouvoir venir sans rendez-vous, il est un interlocuteur privilégié des patients. Cette situation peut être mise à profit dans la mise en place des MHD.

## *VI.1. Le rôle du pharmacien dans l'observance des MHD*

C'est connu, les patients souffrant de pathologies chroniques sont peu observants, que ce soit pour la prise médicamenteuse (30 à 70% des patients ne les respectent pas entièrement [63]), les examens médicaux ou pour les MHD [42].

De nombreux facteurs sont impliqués dans l'observance du traitement préventif ou symptomatique du DT2.

► Facteurs négatifs :

○ Au diagnostic du diabète, le patient peut avoir des réactions psychologiques différentes. La majorité cherchera des solutions au problème, mais certains patients peuvent avoir une réaction d'angoisse, de stress voire de déni ou de mise à distance comme mécanisme de défense. Ce déni de la maladie entraîne un refus du traitement [42].

○ Le DT2 est une pathologie particulière car elle est asymptomatique avant l'apparition de complications [63]. Demander au patient de suivre un traitement et de modifier ses habitudes de vie, alors qu'il n'a pas d'effets indésirables, est donc difficile à accepter pour lui [42, 75].

○ La situation de prévention est encore plus délicate car le patient ne voit pas pourquoi il appliquerait les MHD restrictives du diabète quand il n'est même pas encore malade [63, 75].

○ Le patient diabétique a de nombreuses consignes à respecter : changer son alimentation, augmenter son activité physique, arrêter de fumer, prendre plusieurs médicaments, suivre sa glycémie, tenir un journal diététique... tout en ayant une vie normale. Il est compréhensible que le patient ne soit pas strictement observant dans tous les domaines [42].

○ L'observance du patient est aussi associée à la motivation de ce dernier. Les priorités du patient vont dépendre de la balance entre ses désirs et ses plaisirs contre les contraintes et les inconvénients. Souvent, le patient ne veut pas renoncer à ses habitudes, au plaisir de manger à sa guise et de pratiquer des activités sédentaires. Le patient peut donc favoriser ses désirs et ses plaisirs malgré la connaissance du danger et des risques encourus [42, 63]. Le patient peut suivre le raisonnement suivant : soit il change ses habitudes de vie et prend les traitements médicamenteux pour avoir des effets bénéfiques hypothétiques sur le long terme, soit il bénéficie dans l'immédiat du bien-être de ses vieilles habitudes, sans changer de comportement. Et, le plus souvent, il choisit la seconde option [42].

○ L'observance du patient dépend de l'attitude du soignant. Une mauvaise attitude peut réduire la motivation et donc l'observance du patient. Les attitudes de résignation face à un manque d'observance, la répétition des mêmes prescriptions, la menace de complications ou une attitude moralisatrice pour augmenter l'observance ont une mauvaise influence. De même, minimiser les changements ou ne pas tenir compte de la personnalité du patient incite à ne pas suivre les recommandations.

○ Les idées du patient, ou ses croyances sur la maladie, sur les causes, sur l'influence de la pathologie et des traitements dans le quotidien peuvent être différentes de celles des soignants et peuvent influencer sur l'observance [42]. Ce sera surtout le cas si le patient rejette toutes les informations et les conseils qui ne vont pas dans le sens de ses idées ou qui ne lui font pas plaisir [63].

○ Le patient peut également ressentir un sentiment d'injustice en se comparant avec d'autres personnes qui ont les mêmes habitudes de vie, mais qui ne sont pas malades. Cette frustration peut leur faire refuser les traitements [42].

○ L'expérience d'échecs répétés dans des régimes pour perdre du poids ou pour diminuer la

glycémie peut être responsable d'une perte de motivation et donc d'une réduction de l'observance des MHD [63].

○ Enfin, pour tout traitement, le patient souhaite très souvent une méthode rapide et efficace, ce qui n'existe pas dans le DT2, ni dans le traitement de l'obésité [42].

Le manque d'observance est donc très courant chez les patients qui ont des maladies chroniques. Ils avouent difficilement le fait qu'ils ne suivent pas les recommandations, par crainte de la déception du médecin ou pour ne pas sentir de culpabilité devant le fait accompli. Pourtant, au vu des nombreuses responsabilités qu'ils doivent assumer suite au diagnostic, il est normal que les patients aient du mal à toutes les respecter.

► Facteurs positifs :

○ Tout d'abord, la motivation du professionnel de santé est primordiale [42]. L'attitude positive des soignants, leur capacité d'écoute et de conviction, favorisent l'observance [63].

○ La motivation à se faire soigner sera plus élevée si le patient a une bonne estime de lui-même, a confiance en ses capacités et a confiance dans le personnel de santé [42].

○ La compréhension de sa maladie et de la physiopathologie par l'apport de connaissances augmente la motivation. Il est aussi utile d'expliquer les bénéfices des changements proposés [63]. L'utilisation de schémas, d'images ou d'activités interactives peut aider pour faciliter le travail du professionnel [42]. L'important est de stimuler la curiosité du patient sur sa pathologie et les effets des traitements [63].

○ Si le patient prend conscience qu'il peut influencer sa pathologie, contrôler sa santé pour éviter de se sentir malade, pour devenir plus autonome et pour éviter les complications, il sera plus compliant [42, 63].

○ En étant observant, il se fait plaisir en étant raisonnable avec sa santé, il fait plaisir aux professionnels de santé en étant un patient modèle et il fait plaisir à sa famille ainsi qu'à ses proches en se soignant pour vivre plus longtemps avec eux [42].

○ Plus le patient sera impliqué dans la mise en place du traitement de sa maladie, plus sa motivation et sa compliance seront fortes [63].

○ À l'opposé des échecs, les réussites, aussi minimes soient-elles, augmentent la motivation et l'observance du patient.

○ De nombreux autres facteurs peuvent influencer la motivation et l'observance du patient, aussi bien positivement que négativement, comme l'influence de la société, des médias et de la culture [63].

Au final, il faut augmenter l'observance en proposant un encadrement personnalisé. Pour cela, l'idéal serait d'avoir la participation de nombreux professionnels de santé dans le suivi du patient : le médecin généraliste, l'endocrinologue, un infirmier, un diététicien, un kinésithérapeute, un psychiatre, un pharmacien, etc... mais c'est rarement le cas [42].

Le pharmacien est au final le professionnel de santé de proximité, celui que le patient peut aller consulter gratuitement et sans rendez-vous. Très souvent, le pharmacien connaît bien les patients qui viennent à son officine et qui lui confient leurs doutes, leurs problèmes et leurs frustrations. La majorité des patients ont confiance envers leur pharmacien et c'est un point fort qu'il faut exploiter.

Il peut apporter ses connaissances pour que le patient comprenne sa pathologie, les complications qu'il risque et l'importance de la prévention sur lui et ses proches. Il peut accompagner le patient dans sa démarche du changement progessif des MHD. Les facteurs positifs et négatifs cités ci-dessus sont des aides pour améliorer l'observance, très difficile à obtenir en général.

• ***L'entretien personnalisé***

Pour sensibiliser et informer au mieux le patient sur la gestion du changement de diététique et l'augmentation de l'activité physique, il faut adapter l'entretien au cas par cas et le perfectionner progressivement. Cet entretien personnalisé favorise la mise en place des MHD et l'observance du patient sur le long terme. Ce type d'entretien, qui nécessite des compétences dans l'éducation thérapeutique, doit aborder la pathologie, les traitements médicamenteux et les MHD [42, 63, 75]. Concernant ce dernier point, l'entretien personnalisé passe par plusieurs étapes :

○ Tout d'abord, il faut **informer le patient au sujet de ces MHD**, comment elles fonctionnent, quels sont les bénéfices apportés et leurs répercussions dans la vie quotidienne [42]. L'utilisation de flyers ou de fiches explicatives peuvent être des outils utiles pour aider le patient à retenir toutes les informations (Annexes 5 et 7) [63].

○ Il est primordial de **connaître le patient** que l'on va conseiller, comment il réagit, ce qu'il comprend et ressent face à son état de santé. Le patient doit s'exprimer sur ses connaissances, ses croyances et son expérience concernant sa pathologie et les traitements. Il faut aussi l'interroger sur son historique de vie et son mode de vie. Il est important également de découvrir son niveau de motivation et la confiance qu'il a en lui-même. On interroge sa compréhension, ses préférences et ses émotions liées aux nouvelles informations. On lui demande enfin ses besoins, ses attentes et les projets qui pourraient l'intéresser à mettre en pratique. En résumé, le but est de trouver les facteurs qui vont faciliter ou faire obstacle à l'observance des changements du mode de vie et de les noter sur une fiche (Annexe 2) [42, 63].

○ Ensuite le professionnel doit **reformuler et résumer ce qu'a énoncé le patient**, pour montrer qu'il est à l'écoute et comprend ses besoins. Au lieu de s'opposer à ses idées et croyances, il doit utiliser les informations obtenues, positives comme négatives, pour changer les pensées et les opinions qui vont faire obstacle au changement de comportement. C'est une **étape de discussion** où le patient développe ses connaissances. Cependant, changer les croyances du patient n'est pas facile et se fera progressivement, au rythme du malade. La citation de contre-exemples ou des limites de ces croyances peut aider le soignant (Annexe 3) [42, 63].

C'est à ce moment-là que le soignant va aider le patient, en apportant un point de vue différent, à trouver les causes des problèmes dont il souffre, les raisons des précédents échecs pour qu'il ne les reproduise pas et les solutions adaptées à son cas. Il faut inciter le patient à enrichir ses connaissances au quotidien. Il faut aussi mettre en avant et exploiter les réussites antérieures [63].

○ La dernière étape est de déterminer, avec le patient, des recommandations adaptées à la combinaison des nouvelles informations et des besoins du patient. La **négociation d'objectifs clairs** avec le patient est essentielle pour augmenter l'observance. Ce peut être un objectif idéal ou des objectifs intermédiaires, le mieux étant de procéder par étapes réalisables et pouvant être évaluées, avec de nouveaux projets à chaque entretien [42, 63].

## *VI.2. L'initiation des MHD*

Théoriquement, les MHD doivent être mises en place **dès le diagnostic** du diabète pour qu'elles aient un maximum d'efficacité. Dans la pratique, le patient peut réagir différemment à ce diagnostic mais, en général, il doit faire un deuil de sa bonne santé et intégrer sa maladie avant d'envisager tout traitement. C'est pourquoi un délai existe entre le diagnostic du diabète et l'adhésion aux MHD [42].

Ces MHD peuvent également être sugérées en **prévention** si une IR est détectée chez un

patient présentant des facteurs de risque de DT2. Cette IR peut être quantifiée par l'indice HOMA-IR, qui nécessite une analyse biologique sanguine spécifique [64a].

$$HOMA-IR=\frac{insulinémie\,à\,jeun(\mu U/ml)\times glycémie\,à\,jeun(mmol/l)}{22{,}5}$$

Selon la méthode de dosage de l'insulinémie, et donc selon les laboratoires, le seuil entre l'absence d'IR et un IR légère se situe à un HOMA-IR entre 2 et 4. L'indice HOMA-IR est très utilisé dans les études pour évaluer l'IR mais près peu à des fins diagnostiques [64a]. Cependant, en cas de doute de l'existence d'un pré-diabète ou de certains facteurs de risque, le calcul de l'HOMA-IR peut être demandé auprès d'un laboratoire d'analyse, avec l'aval du médecin traitant.

Avant tout, le déroulement de la première consultation dépendra de la demande du patient. Selon ses besoins, ses croyances sur sa maladie et les conséquences qu'elle peut avoir, la prise en charge sera différente [42].

L'objectif de ce premier entretien est de montrer au patient que les changements de la diététique et de l'activité physique sont importants pour le contrôle de son diabète [63]. Par contre, il faut le prévenir que ces changements sont plus efficaces s'ils sont maintenus sur le long terme [42].

La peur de l'inconnu et des risques sont des facteurs qui induisent une résistance des patients aux changement des MHD. Pourtant, c'est dans la majorité des cas sans danger. Il faut progresser lentement, apprendre au patient à repérer les signes annonciateurs et comment y remédier. Il faudra que le patient mesure sa glycémie, de préférence toutes les deux heures, au début pour estimer s'il faut une adaptation des posologies. Il deviendra plus à l'aise avec le temps et l'expérience [42, 63].

Dans la grande majorité des cas, la **recommandation de MHD se fait lorsque le patient présente un surpoids ou une obésité**. Dans ce cas, le premier objectif est de perdre du poids pour, à terme, atteindre un IMC normal [42].

Pour traiter une obésité, il faut rechercher pendant l'entretien les facteurs de cause et de persistance de cet excès pondéral. Il faut déterminer si certains de ces facteurs provoquent des troubles du comportement alimentaire pour compenser, par exemple un état dépressif, l'incapacité d'exprimer ses émotions ou une agressivité. Ces facteurs peuvent être souvent perçus par les patients comme une conséquence de la prise de poids alors que ce n'est pas le cas. Si cela est nécessaire, la consultation avec un psychothérapeute peut être suggérée au patient. D'autres facteurs potentiellement responsables d'une obésité peuvent être recherchés : l'abondance, la variété et l'accessibilité alimentaire, les échecs répétés de régimes antérieurs, les habitudes familiales, l'environnement social, économique et professionnel [42].

Il convient de tenir compte des deux types d'obésité qui se prennent en charge différemment.

- D'une part, nous avons **le patient diabétique** qui a pris du poids à cause de situations précises et connues dans sa vie. Pour ce patient, les conseils généraux seront efficaces [42, 47].
- D'autre part, pour **le patient obèse** qui présente un historique avec de nombreux régimes qui ont échoué sur le long terme, il est fortement probable que des troubles du comportement alimentaire existent et ils vont alors nécessiter une prise en charge psychologique [42, 47].

Par contre, seulement 15% des personnes obèses arrivent à perdre suffisamment de poids pour atteindre un poids normal. De même, très peu de patients parviennent à obtenir une glycémie normale malgré les changements des habitudes et les traitements [42].

C'est pourquoi il ne faut pas fixer comme premier objectif d'arriver à un poids normal. Le soignant peut commencer par conseiller, selon le patient, de perdre 5 à 15% de son poids initial (en 3 à 6 mois) ou alors de ne pas prendre plus de poids.

Enfin, il faudra être vigilant envers les attentes des patients qui peuvent être trop élevées ou dangereuses pour sa santé, notamment vouloir un amaigrissement rapide, des solutions miracles, des régimes sévères mais, au final, inefficaces sur le long terme [42].

► La diététique

L'initiation des MHD concerne en premier lieu **les mesures alimentaires**, qui sont difficiles à mettre en place car complexes, puisque l'alimentation doit être diversifiée et équilibrée [42].

Pour augmenter l'observance du patient, avant toute prise en charge, il est préférable de commencer par réaliser une enquête alimentaire soit avec un questionnaire rapide sur l'alimentation, soit en complétant un journal diététique (Annexe 4) sur une semaine. Le journal donne souvent plus d'informations, qui peuvent être complétées lors de l'entretien [13, 42].

Le but du journal ou du questionnaire est de trouver en priorité des comportements alimentaires à risque, surtout avec des aliments riches en calories, et qui sont à corriger : les prises en dehors des repas, les compulsions, la boulimie ou le grignotage, l'abus d'apéritifs salés, de desserts sucrés et gras et de boissons caloriques. Ces apports correspondent à environ 440 kcal/j chez la femme et 540 kcal/j chez l'homme, la quantité de calories à enlever (500 kcal) pour obtenir un régime hypocalorique. Les repas festifs ne sont pas à négliger : ils apportent 1 400 kcal de plus qu'un repas normal. Le journal aide à analyser le contexte de l'alimentation, c'est-à-dire le nombre de repas, le lieu et les horaires ainsi que les habitudes du patient. Ce journal pourra également permettre de détecter les situations qui déclenchent la prise alimentaire comme la faim, l'anxiété, les troubles de l'humeur, le stress ou l'environnement social et familial. Mais le patient doit prendre conscience, avec l'aide du soignant, de ses mauvaises attitudes diététiques [42, 47, 63].

Il faut aussi évaluer la qualité des aliments consommés (IG faible ou élevé, Annexe 1) et la diversité de l'alimentation. Les quantités signalées par le patient, surtout s'il est obèse, sont souvent sous-estimées. Mais certaines personnes peuvent prendre du poids sans excès de nutrition [42].

Si le patient, diabétique ou non, souhaite perdre du poids, une restriction calorique sera d'abord conseillée. Il faut éviter les cures d'amaigrissement ou des régimes hypocaloriques sévères qui sont difficilement supportables et qui peuvent conduire à des troubles du comportement alimentaire avec une faim insupportable en fin de journée à laquelle cède le patient, entraînant une culpabilité et une perte de motivation [42, 47, 63].

Cette restriction calorique se fera surtout via la correction des troubles alimentaires comme le grignotage et les prises hors repas. Ensuite, le patient peut se restreindre en lipides puis en glucides, sachant que perdre un kilogramme de poids corporel correspond à un déficit calorique de 7 700 kcal, que ce soit sur une semaine ou sur un mois ou plus [47, 63].

Par contre, en cas de poids normal (IMC $\leq$ 25 kg/m²), ou une fois que la perte de poids est acquise, l'apport alimentaire énergétique doit être stable en introduisant la notion d'alimentation équilibrée [42].

Au niveau qualitatif, le but est de rétablir le rythme des repas et d'éduquer le patient à choisir les aliments avec une bonne densité calorique tout en y incluant les envies, les habitudes et les ressources du patient [42]. De la même manière que pour la restriction calorique, il est conseillé de diminuer les apports en lipides et surtout en AG saturés (présents dans les préparations industrielles), d'augmenter l'apport en AG insaturés, en fruits, en légumes et en fibres [63]. Il n'y a pas besoin d'interdire le pain, les féculents ou les fruits, même chez une personne diabétique [47].

Le soignant doit rappeler au patient ce qu'est un repas équilibré (30-35% de lipides, 50-

55% de glucides et 15% de protides) et le comparer avec ce qu'il mange habituellement. Il doit l'aider à constituer de nouveaux repas plus sains et satiétogènes mais moins caloriques. Pour rappel, sans compter l'entrée, les laitages et le dessert, une assiette équilibrée contient 50% de légumes, 25% de protéines et 25% de féculents [47, 63].

Il faut aussi évoquer les sept groupes alimentaires et leur place dans l'alimentation : les liquides (non caloriques, à volonté), les féculents (pauvres en calories et en graisses, privilégier les légumineuses), les légumes (peu caloriques, pauvres en graisses, à volonté), les fruits (5 à 20% de glucides, trois fois par jour), les produits laitiers (riches en calories et en lipides, éviter les fromages affinés), les viandes (quantité de calories variable, préférer les viandes maigres ; deux à trois fois par jour), les poissons (deux fois par semaine) et les matières grasses (très caloriques, préférer les huiles végétales et les varier) (Annexe 5) [47].

Le patient doit apprendre à reconnaître les aliments contenant des glucides et en quelle quantité. Il doit savoir lesquels sont à privilégier par leurs nutriments associés (féculents, fruits, légumes, produits laitiers), lesquels sont à éviter (sucres ajoutés ou produits sucrés) et leurs effets respectifs sur la santé.

Lors d'un changement qualitatif d'alimentation, le soignant ne doit pas conseiller de « régime » au patient mais lui parler d'une transformation de son alimentation dans sa globalité au moyen de changements ponctuels à mettre en place pour diminuer les apports caloriques et ainsi améliorer sa santé [47].

C'est pourquoi il vaut mieux ne pas donner de feuille de régime pré-établi à un patient et préférer faire des modifications à partir de la nutrition propre du patient. Par contre, il est possible de s'inspirer de certains modèles (Annexe 6) pour appliquer quelques conseils. Par exemple, le petit déjeuner doit être composé d'aliments à IG faible et pauvre en glucides. Les lipides et les protéines seront privilégiées à ce moment-là. Les glucides à fort IG doivent être pris avec d'autres aliments, par exemple à la fin d'un repas. Les lipides doivent être évités le soir à cause du métabolisme lipidique qui est plus actif en fin de journée. Par contre, les glucides lents seront recommandés au dîner pour les diabétiques afin d'éviter l'hypoglycémie nocturne [42, 47].

On doit notamment conseiller au patient de se méfier des édulcorants : bien chercher le type d'édulcorant utilisé, ne pas profiter de la baisse des calories pour consommer plus, ne les utiliser que très ponctuellement, de préférence dans des aliments qui ne contiennent pas de glucides comme les boissons et les laitages. Cela peut être une occasion pour apprendre au patient à lire une liste d'ingrédients. Enfin, la diminution des lipides entraînant une perte de palatabilité, il peut être intéressant d'ajouter des épices et des aromates ou de jouer avec l'association d'aliments riches en umami pour augmenter le goût [47].

En cas de traitement insulinique, la dose d'insuline est adaptée au taux de glucides dans le repas [42], que ce soit sous forme de féculents, de légumineuses, de fruits, de produits transformés ou de sucres ajoutés. C'est pourquoi la diminution des produits sucrés, des sucres ajoutés et le contrôle de la quantité de féculents par repas aide à normaliser la glycémie [47].

Enfin les patients en surpoids sont souvent obnubilés par les aliments, la faim et la quantité de calories. On peut leur conseiller des activités pour se distraire comme pratiquer une activité physique, de la relaxation, aller au cinéma... En cas d'excès, le patient peut compenser en pratiquant une activité physique un peu plus importante dans les heures qui suivent [47, 63].

► L'activité physique

L'activité physique est associée avec les conseils diététiques, que ce soit pour la prévention ou le traitement du diabète et de l'obésité [42, 63].

Avant le début de la mise en place d'une activité physique, les patients diabétiques doivent réaliser au préalable un bilan médical ostéo-articulaire, cardiologique, ophtalmologique,

podologique, un électrocardiogramme de repos ou d'effort et un bilan biologique (lipides et protéinurie) pour déceler une complication diabétique contre-indiquée avec le **sport** [63, 79]. Le pharmacien peut vérifier que les patients ont réalisé un bilan médical complet et qu'ils sont aptes à pratiquer une activité physique.

Tout comme pour la diététique, l'évaluation initiale de l'activité physique du patient pourra être déterminée soit par un questionnaire (Annexe 8), soit en lui demandant de tenir un journal pendant une semaine (Annexe 4). L'activité professionnelle, les déplacements, les activités de loisirs, les sports pratiqués et leur intensité doivent être pris en compte. L'inactivité doit également être quantifiée (nombre d'heures assis ou allongé dans la journée). Cette évaluation doit permettre de savoir si le patient est sédentaire, un peu actif ou très actif [42, 47].

La recommandation d'une augmentation de l'activité physique doit être adaptée à chaque patient, selon son activité initiale, sa motivation, ses croyances et ses capacités. L'observance dépendra de nombreux facteurs comme les facteurs psychologiques (honte de son corps, peur du regard des autres, se sentir inférieur, peur de se faire mal, peur de ne pas obtenir d'effets, peur de l'hypoglycémie, perte de confiance en soi, manque d'expérience), le soutien de l'entourage (présent, indifférent ou décourageant), le manque de temps, les autres problèmes de santé, les facteurs économiques, les structures à proximité et les croyances sur l'activité physique [42, 47]. La question pour aborder le sujet peut être de demander les obstacles à la pratique d'une activité physique chez le patient.

Lors de l'entretien avec le patient, il faut préciser ce qui définit physiquement ou cliniquement une activité physique (respiration, pression sanguine, transpiration), lister certaines de ces activités et les bénéfices pour la santé physique et psychologique. En somme, évaluer avec le patient le pour et le contre de la pratique d'une activité physique. En complément, on peut donner un document résumant les avantages de l'activité physique (Annexe 7) [63].

L'important est que cette activité physique soit régulière et constante sur le long terme. Une activité modérée régulière sera beaucoup plus efficace qu'une activité intense ponctuelle. Une activité physique intense sera d'ailleurs déconseillée à cause des complications possibles [42].

De cet entretien doit ressortir un **objectif de pratique physique personnalisé** et adapté au patient. Les patients diabétiques ou obèses peuvent également avoir besoin d'un reconditionnement physique avant la pratique d'un entraînement. Ce reconditionnement consiste souvent à rendre certaines situations de la vie quotidienne plus actives [79].

Concernant le type d'activité physique, tous les moyens sont bons pour lutter contre la sédentarité et surtout pour garder la motivation du patient. Il faut surtout que le patient prenne plaisir à pratiquer une activité physique. Les activités considérées comme physiques passent du sport typique aux activités de la vie quotidiennes plus intenses (sports individuels ou collectifs, randonnée, golf en portant les clubs, jardinage, vélo d'appartement, marche, monter des escaliers). Pour les personnes obèses, préférer les sports sans chocs comme la marche soutenue, le vélo, la nage ou le rameur. Pour intégrer ou augmenter l'activité physique, il faudra de toute manière ajouter progressivement l'activité dans les habitudes quotidiennes du patient. L'idéal est que le patient pratique à une même heure tous les jours pour en faire une habitude. Le soignant peut l'aider à trouver des clubs, des centres sportifs ou des lieux adaptés pour pratiquer l'activité physique de son choix [47, 63].

L'entraînement idéal consiste à cumuler différentes activités physiques : celles d'endurance modérée (minimum 150 minutes par semaine, répartis sur 3 à 5 jours), de contre-résistance ou de renforcement musculaire modérés (minimum 2 fois par semaine, jamais 2 jours de suite : élastibandes, bracelets lestés ou petites haltères) et éventuellement des exercices de souplesse en complément (le jour de repos). Les exercices de contre-résistance nécessitent du matériel adapté ou un club spécialisé. Les sports de balle (football, basket, handball, tennis, badminton...) ont l'avantage de combiner de l'exercice faible à modéré avec des pics de forte

intensité. Pour toute activité physique recommandée, le type d'activité, sa fréquence, sa durée de pratique et son intensité doivent être précisés [47, 79]. Lors de toute activité sportive, il est important de rappeler au patient d'effectuer un échauffement avant l'effort et une activité de récupération après l'effort pour éviter certains effets indésirables. Ces deux étapes durent de 5 à 10 minutes, pour ne pas commencer ou finir brutalement une activité physique et permettre à l'organisme de s'adapter [79]. Le professionnel de santé ne doit pas non plus oublier de recommander au patient de s'hydrater régulièrement pendant une activité physique.

L'évaluation de l'activité physique est difficile car les questionnaires en français pour estimer le niveau d'activité du patient sont rares (Annexe 8). De plus, l'auto-évaluation de l'activité physique, qui peut être conseillée, en utilisant un podomètre (10 000 pas équivalent à 30 minutes), en mesurant la fréquence cardiaque (tensiomètre, cardiofréquencemètre, applications mobiles), ou en utilisant un accéléromètre (vélo, canoë) peut être trop onéreuse ou trop compliquée pour certains patients. Tenir un carnet d'activité physique ou bien compléter le carnet de glycémie peut être une solution [42, 63]. Le patient note le type d'exercice, la durée, l'intensité, la période (à jeun ou postprandiale), la fréquence cardiaque (éventuellement) et la glycémie capillaire (si le patient est diabétique) avant et après l'exercice [79]. Les activités quotidiennes peuvent également être ajoutées.

Pour estimer une intensité d'entraînement physique correcte, le patient doit pouvoir parler ou respirer normalement pendant l'effort et il doit le ressentir comme étant un peu difficile. La fréquence cardiaque (FC) idéale peut être calculée pour une activité d'entraînement [42, 47].

$$FC\ d'entraînement = FC\ de\ repos + 0{,}6 \times [(220 - âge) - FC\ de\ repos]$$

La mesure du pouls, qui correspond à la fréquence cardiaque, peut également être utilisée pour mesurer l'intensité de l'activité physique. La $VO_2^{max}$ correspondante à l'intensité voulue est utilisée comme cœfficient multiplicateur (Tableau 9) [63, 79].

*Tableau 9 : Caractéristiques de l'activité physique ($VO_2^{max}$ et pouls maximum) en fonction de son intensité*

| **Intensité de l'activité** | **Légère** | **Modérée** | **Intense** |
|---|---|---|---|
| **$VO_2^{max}$** | 25 à 30% | 40 à 50% | 70 à 80% |
| **Calcul du pouls maximum** | 0,3 x (220 – âge) | 0,5 x (220 – âge) | 0,8 x (220 – âge) |

Le premier but de l'activité physique est de lutter contre la sédentarité en diminuant sa durée à moins de 7 heures par jour et en la fractionnant par de courtes activités légères. Elle augmente aussi la motivation des patients envers la diététique ainsi que les conseils donnés par le professionnel de santé et apporte un bien-être psychologique au patient. Elle aide au maintien sur le long terme de la perte de poids ou du nouveau poids acquis. Elle protège également contre la perte de masse musculaire pendant une perte de poids et elle améliore le risque cardiovasculaire [42, 47, 63].

Le **risque d'hypoglycémie** est la plus grande peur des diabétiques qui souhaitent débuter une activité physique. Elle va dépendre de la prise de certains hypoglycémiants, de l'intensité et de la durée de l'effort, de la quantité de glucides consommés ainsi que du délai entre l'effort et le dernier repas [63].

La modification de l'alimentation en prévision d'un effort ne se fera que pour ceux qui durent plusieurs heures. À cette occasion, le patient augmente la quantité de glucides aux repas avant l'effort et au dîner la veille de l'effort. Dans ce cas, les diabétiques insulino-nécessitants doivent adapter les posologies d'insuline en fonction des repas. En plus de ces repas, le sportif doit prendre quinze à vingt grammes de sucres rapides toutes les heures au-delà de deux heures d'effort [79].

En cas de traitement sous insuline, les posologies doivent être adaptées avant et après

l'effort pour ne pas risquer l'hypoglycémie. Si l'effort est court ou modéré, l'insuline rapide sera uniquement réduite (de 15 à 30%). Si l'activité doit être intense et prolongée, l'insuline lente devra être réduite (de 30 à 50%). De plus, la zone d'injection de l'insuline ne doit pas être un muscle sollicité pendant l'effort à venir (pas le bras pour le tennis, la cuisse avant un jogging, l'épaule pour la rame ou l'abdomen pour l'aviron), en privilégiant l'abdomen. Cette recommandation vaut également pour les analogues du GLP-1 comme Byetta® ou Victoza®. Pour une dose d'insuline supérieure à 40 UI, il est préférable de la fractionner et de l'injecter à différents endroits. Le patient doit vérifier la glycémie avant, pendant et après l'effort pour adapter les doses d'insuline. L'activité physique sera déconseillée si la glycémie est inférieure à 1,30g/L (7,22 mmol/L) ou supérieure à 3g/L (16,6 mmol/L) avant l'effort [63, 79].

En cas de traitement sous sulfamides hypoglycémiants et glinides, les posologies peuvent être vues à la baisse (divisées par deux voire supprimées) avec le médecin. Par contre, les glinides n'ont pas besoin d'être modifiés [42, 47].

L'idéal est de débuter avec une faible activité physique et de l'augmenter progressivement (toutes les deux semaines). Les premières fois, le patient peut vérifier sa glycémie toutes les deux heures. Il existe des holters glycémiques qui mesurent la glycémie en temps réel, pendant l'activité physique (prescription obligatoire, non remboursé). Le lecteur de glycémie Freestyle® libre sorti récemment peut lire la glycémie interstitielle à tout moment. Si la glycémie est inférieure à 1,30g/L pendant ou après l'effort, un resucrage avec 20 à 30g de sucres rapides sera nécessaire, sous forme de pâte de fruit, de barre de céréales ou de morceaux de sucre [63, 79].

Enfin, chez tous les sportifs mais surtout chez les diabétiques, l'hygiène des pieds est très importante. La personne sportive doit surveiller l'état de ses pieds avant et après l'effort. Le pharmacien doit conseiller le patient pour éviter ou pour traiter la sécheresse, les mycoses, les ampoules, les cors, les durillons, l'hyperkératose, les frottements et les plaies. Si besoin, le patient à risque peut consulter un pédicure-podologue (quatre séances par an remboursées pour les patients à risque de grade deux, six pour le grade trois). De plus, il faudra leur recommander d'utiliser des chaussures adaptées et d'avoir donc une hygiène rigoureuse des pieds pour éviter des complications graves comme l'ulcère ou le mal perforant [42, 63, 79].

À la fin de l'entretien, le patient peut établir avec le professionnel de santé un programme nutritionnel qui comprend tous les objectifs des MDH établis pendant l'entretien et qui doit avoir une importance similaire à un traitement médicamenteux [42].

## *VI.3. Le suivi des MHD*

Les intérêts et les bénéfices des MHD sont plus importants s'ils sont pratiqués sur une longue période, sur plusieurs années voire sur toute la vie. La difficulté majeure est de **maintenir l'observance et la motivation du patient envers ces MHD**, ce qui peut être favorisé par une fréquence des entretiens tous les un à deux mois [75]. Un suivi du patient sur le long terme est donc nécessaire, que ce soit pour renforcer la motivation ou pour ajouter de nouvelles connaissances et le pharmacien peut jouer un rôle primordial dans ce domaine [42].

À chaque nouveau rendez-vous, le pharmacien peut interroger le patient sur les **changements ou les progrès réalisés**. Il existe des questionnaires qui permettent d'évaluer les changements des MHD comme l'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) et le questionnaire Baecke pour l'activité physique (Annexe 8), des questionnaires sur l'amélioration de la qualité de vie, sur la perte de poids ou encore sur le respect des conseils de diététique. Sur ce dernier point, il existe surtout des questionnaires sur l'observance du régime méditerranéen comme les questionnaire Predimed (Annexe 9), le score Kidmed pour les enfants et l'échelle de Tripopoulou [25].

En plus de ces questionnaires, le soignant peut interroger le patient sur la présence

d'éventuelles complications à traiter, sur la tolérance du patient aux MHD, sur les modifications psychologiques et sociales qui en résultent [42].

Ces rendez-vous sont aussi l'occasion de mettre à jour, toujours avec le patient, les objectifs et les projets en fonction des progrès, des connaissances acquises et des objectifs réalisés. Le changement des habitudes est très déstabilisant pour le patient. Ce suivi pas à pas permet de l'aider à faire les bons choix et à changer progressivement [42, 63].

Le sujet de discussion de chaque entretien dépendra de la demande du patient. Cela peut concerner les méthodes d'auto-contrôle, l'augmentation de l'activité physique, l'adaptation posologique de l'insuline, le rappel des examens annuels à faire et leur commentaire [42]. À ce sujet, le bilan médical complet pour le patient diabétique est à renouveler tous les ans. Les entretiens sont l'occasion de rappeler la nécessité de ces examens et de surveiller que le patient les a bien effectués [42, 75, 79].

Le suivi de la pratique d'une **activité physique** est important pour maintenir la motivation du patient. La tenue d'un journal, l'utilisation d'un podomètre, d'un accéléromètre ou d'un appareil de mesure de la fréquence cardiaque permet de souligner l'évolution de l'activité du patient [63]. Le podomètre, notamment, peut aider le patient à déceler les situations où le nombre de pas augmente, pour pouvoir les exploiter. L'utilisation du podomètre peut également aider à la mise en place d'objectifs évolutifs, comme par exemple une hausse de 10% du score du podomètre toutes les deux semaines [47]. L'élévation de l'activité physique d'endurance ou de résistance sera toujours faite au rythme du patient [79]. Progressivement, l'augmentation de l'activité physique doit induire en parallèle une diminution de la sédentarité du patient. L'objectif à terme est une sédentarité quotidienne fractionnée et de moins de sept heures [47].

Remplir un journal complet contenant l'activité physique, l'alimentation, les glycémies mesurées et les problèmes rencontrés permet aux soignants de voir si une adaptation de la posologie des traitements médicamenteux est nécessaire. Cela permet aussi au patient de s'auto-surveiller, de constater les effets de ces changements, par exemple l'influence de la composition des repas sur la glycémie ou ses effets en cas d'effort et cela incite à améliorer les performances [79]. Il existe également des applications mobiles, analysées par des médecins, qui peuvent aider le patient diabétique à contrôler sa maladie et son quotidien. On peut citer DiabetCare/VeryDiab (pompe à insuline), Diabète gourmand (composition en glucides des repas), Diabète Passeport (carnet glycémique électronique), DiabetoPartner (carnet, conseils, agenda médical), GluciCheck/Mon Glucocompteur (quantité de glucides dans les aliments et repas), mySugr (suivi des glycémies) [56b].

Par ailleurs, il peut arriver que le patient, quand il est observant vis-à-vis des MHD, présente des **hypoglycémies** à distance des repas, surtout s'il est sous insuline, sulfonylurées ou glinides. Avant d'ajouter des collations pour éviter ces hypoglycémies, il serait préférable d'envisager avec le prescripteur de baisser d'abord les posologies des médicaments anti-hyperglycémiants. Par contre, l'ajout éventuel de collations par la suite ne doit pas ajouter un apport calorique supplémentaire par rapport à l'apport total quotidien [42, 63].

La **prise en charge des échecs** du patient fait partie du suivi sur le long terme. C'est le cas surtout pour la perte de poids et la diminution de la glycémie qui sont très difficiles à obtenir. Des résultats médiocres peuvent être mal vécus par le patient s'il n'arrive pas à atteindre ses objectifs. Le rôle du soignant est de l'aider à relativiser et à ne pas considérer tout objectif non atteint comme un échec. Étant donné que l'obésité et le diabète sont des maladies évolutives, très peu de personnes parviennent à terme à obtenir un poids idéal (15% des patients) ou une glycémie normale [42]. Dans tous les cas, la perte de poids chez les patients sera en pratique plus faible que celle présentée en théorie [63].

En cas d'échec, le soignant doit rechercher, avec le patient, les obstacles présents comme les prédispositions génétiques, les facteurs médicamenteux, biologiques, psychologiques,

sociaux ainsi que les troubles du comportement alimentaire. Le manque d'observance des mesures diététiques ou physiques ainsi que des traitements médicamenteux est également un facteur à considérer. Le soignant doit également prendre en compte les conséquences des MHD précédemment mises en place. Identifier ces obstacles à la réussite permet d'empêcher la répétition des échecs et de proposer des mesures plus utiles et adaptées pour le patient [42].

La moindre évolution positive, même si elle n'atteint pas l'objectif initial du patient, doit être considérée comme un succès et valorisée. Par exemple, perdre seulement 5% du poids initial sur trois ans améliore énormément les risques métaboliques du patient et doit être considéré comme un succès [42, 47, 63].

C'est par ces échecs que va se construire l'expérience et le traitement du patient. Ces échecs doivent inciter et motiver le soignant et le patient à rechercher et à tenter des solutions alternatives ou à adapter les objectifs en cours [42, 63].

Toutes ces raisons expliquent pourquoi le soignant doit dédramatiser les échecs et les erreurs du patient [63]. Faire culpabiliser le patient ne servira qu'à le démotiver et l'incitera à moins se confier aux entretiens suivants.

L'évolution de la perte de poids, si elle existe, est très lente mais a des effets métaboliques considérables. Perdre seulement 5% du poids initial présente déjà des effets. Il est possible d'accentuer cette perte de poids pour atteindre une perte de 10 à 20% du poids initial, mais ce sera possible à condition que la santé du patient ne soit pas lésée. La mesure du poids par le patient ou à chaque entretien permet d'évaluer cette perte de poids (Annexe 2). Par contre, le soignant doit surveiller que le patient ne devienne pas obsessionnel sur cette perte de poids. Généralement, la perte de poids s'arrête au bout de trois à six mois, quand la perte de masse maigre compense la diminution des apports caloriques. D'autre part, le poids optimal, celui que cherchent à atteindre le soignant et le patient, est le poids à partir duquel les symptômes cliniques et biologiques de l'IR (HTA, dyslipidémies...) sont réduits ou disparaissent [42].

Une fois la perte de poids obtenue, l'étape suivante est de la maintenir. Pour la stabiliser, il est conseillé de manger moins, de choisir des aliments faibles en calories, de maintenir une activité physique quotidienne et de compenser les excès alimentaires (en mangeant moins, en faisant un effort postprandial). C'est une période difficile car il faut établir un équilibre entre les contraintes nutritionnelles et physiques et l'acceptation de ces contraintes par le patient [42, 82].

Pour renforcer l'effet des entretiens individuels, des réunions de groupe (cinq à huit personnes idéalement) peuvent être organisées. Les échanges entre les patients permettent de s'exprimer, de raisonner et de confronter les idées ainsi que les informations, de s'entraider, d'échanger des connaissances, des expériences du quotidien, des idées et d'avoir de nouveaux points de vue. Ces réunions montrent au patient qu'il n'est pas le seul cas, qu'il existe d'autres malades dans la même condition. Il est préférable de réunir des personnes intéressées ou motivées à agir sur leur maladie et ayant les mêmes problèmes à régler. L'animateur (un professionnel de santé de préférence) doit être formé pour diriger les sessions [42, 63].

Sur le très long terme, des réajustements ponctuels et l'apport de nouveaux conseils sur les MHD peuvent être donnés en cas de risque ou à la suite d'un incident lié au diabète, si le patient révèle un manque d'information sur certains points, si de nouvelles informations apparaissent ou tout simplement si le patient a une demande particulière [42].

## *VI.4. Les produits conseils en pharmacie*

En plus des conseils oraux sur les MHD et le traitement médicamenteux, le pharmacien peut également renforcer ses préconisations à l'aide de produits conseils présents dans la pharmacie. Le patient est d'ailleurs souvent en demande de ces produits pour faciliter son observance ou obtenir plus de résultats.

► Les compléments alimentaires

Concernant les compléments alimentaires, nous avons déjà précisé que dans le cas où le patient suit un régime équilibré ou un régime méditerranéen, il n'a pas besoin de supplémentation en vitamines, en minéraux ou en AG essentiels. Il risque même des hypervitaminoses dangereuses pour la santé [15, 42, 47]. Cependant, le respect de la diététique par le patient ne concerne pas la majorité des cas. Souvent, les patients peuvent préférer une solution plus facile que de changer leur alimentation, par exemple par l'apport de compléments alimentaires. Mais il faut rappeler aux patients que la prise de ces compléments doit être associée à des MHD.

Le pharmacien peut proposer toute une variété de compléments alimentaires selon les effets recherchés, pour diminuer une hypercholestérolémie (Ergystérol®, Lipivance®), diminuer une hypertriglycéridémie (Reglucid®), pour perdre du poids (Oligovance®, Lipo F+®), pour contrôler son poids (Ergyslim®, Lipo H+®, Lipo act®, CLA+®), pour réguler la glycémie (Vecti-pur®, Ergyslim®, Reglucid®), pour réduire une IR (Chromium®) ou réduire le risque cardiovasculaire (Ergy 3®, Vecti-pur®, Nutriomega®, Lipivance®). Selon les comportements, le conseil peut également être adapté, par exemple en cas de consommation trop élevée de sucres raffinés (Candi 5®), de féculents (Lipo H+®) ou de graisses (Lipo act®, Lipo F+®, Lipo H+®).

Si le patient présente une baisse de la motivation ou des envies soudaines de sucre, le pharmacien peut conseiller également des compléments alimentaires (Serotone®, Dynatone®).

Chez le diabétique pratiquant un entraînement physique, il est possible de conseiller des produits sans sucre pour favoriser la préparation ou la récupération sportive. La gamme Ergysport® (de Nutergia) comprend les produits Ergysport® Stim (contre le stress oxydatif) et Ergysport® Récup (élimination des acides créés par le sport). La gamme Isoxan (de Menarini) comprend des produits pour préparer à un effort avec Isoxan® Force (exercice intense) et Isoxan® Endurance (exercice d'endurance) [79]. Ysonut dispose également de produits pour favoriser l'activité physique (Oligovance®), la récupération après l'effort (Flexivance®, Q10 oméga 3®), le renforcement musculaire (Protivance®) ou la perte de poids associée à une activité physique (Lipo act®).

En cas de douleurs articulaires à cause de la surcharge pondérale, le produit Omega 3 EPA® (Ysonut) peut être conseillé.

► Les substituts alimentaires

Pour les personnes obèses, diabétiques ou non, qui souhaitent maigrir, il se vend librement en pharmacie des substituts alimentaires. Ils remplacent le plat principal de l'un des trois repas de la journée ou bien la collation de l'après-midi [47].

De nombreuses gammes sont disponibles, avec des produits souvent hyperprotéinés : Milical®, Gerlinéa®, Slim-fast®, Protifast®, Portéifine®, Ergynutril® et Substi 500® [47].

D'autre part, la pharmacie dispose également de produits de resucrage rapide : Glucopulse® (un sachet correspond à trois morceaux de sucre) ou encore la solution énergétique rapide Marque Verte® (un sachet liquide correspond à 15g de sucres rapides).

► Les pré- et probiotiques

Nous avons vu que le métabolisme et le microbiote intestinal interagissent énormément. Un microbiote en bonne santé participera au contrôle du poids et de la glycémie.

L'utilisation des probiotiques ou de prébiotiques présente plusieurs effets intéressants. Ils augmentent la satiété, la sécrétion d'incrétines et atténuent les hyperglycémies. Ils sont efficaces sur la prévention ou le traitement de troubles métaboliques comme le syndrome métabolique, l'IR, l'inflammation et l'intolérance au glucose [25, 65, 66].

Il existe des produits à base de probiotiques ou de prébiotiques qui permettent de reconstituer une flore saine. On peut citer Ergyphilus® confort et Ergyphilus® plus (pré- et probiotiques), Ergyprotect® plus (prébiotique), Inulivance® (prébiotique), Lactibiane® (probiotique), Probiovance® premium (probiotique) et Candi 5® (probiotique).

► Les produits d'hygiène

Il existe de nombreux produits cosmétiques pour favoriser le confort du patient. Le laboratoire Marque Verte, par exemple, propose des crèmes corporelles et des roll-on pour les jambes et pour les doigts lésés à cause des piqûres pour le contrôle glycémique.

Certains produits permettent de traiter ou prévenir la sécheresse des pieds comme par exemple les crèmes hydratantes Akiléine®, Neutrogéna®, Lipikar®, Dexeryl® [79] ainsi que la crème mousse (Marque Verte).

Pour éviter une macération ou un excès de transpiration, on peut conseiller du talc ou un déodorant doux sans alcool (Akiléine®).

Pour les autres maux des pieds, des produits conseils peuvent être mis en avant comme par exemple pour les problèmes de crevasses (crème mousse® de la Marque Verte, Urgo® crevasses, Cicaléïne®, Xérial®), de rougeurs ou de plaies (Akiléine® nok, Cicalfate®, Cicaplast®). De manière générale, les gammes Akiléine®, Epitact® et Scholl® sont très complètes. Par contre, il est conseillé d'éviter d'utiliser les produits Compeed® qui peuvent masquer d'éventuelles lésions [79].

► Autres produits

La pharmacie dispose également de tensiomètres pour mesurer la tension au poignet ou au bras.

L'utilisation de chaussettes de contention peut être conseillée avant et après un effort (Sigvaris® Recovery, Thuasne® Sport UP) pour limiter la dilatation des veines et la stase veineuse. Dans certains sports comme la course à pied ou la randonnée, la contention pourra même être recommandée pendant l'effort (Sigvaris® Pulse) [79].

## *VI.5. Les autres partenaires dans le suivi*

Nous avons précédemment cité les professionnels de santé qui participent au suivi du patient diabétique : le médecin généraliste, le diabétologue, le diététicien, le cardiologue, l'ophtalmologiste, le kinésithérapeute, le médecin du sport, le psychiatre, le psychothérapeute, le pédicure-podologue, les infirmiers, le coach sportif... Mais d'autres personnes ou structures peuvent participer dans le suivi du patient diabétique ou à risque de le devenir.

Le patient diabétique peut être orienté vers des associations de patients qui donnent de nombreuses informations sur le diabète, des conseils sur les adaptations au quotidien, proposent des rencontres avec d'autres malades, voire donnent des formations pour les professionnels de santé. Parmi ces associations, la plus connue est l'AFD (Association Française des Diabétiques) dont le nom est aussi la Fédération Française des Diabétiques (https://www.federationdesdiabetiques.org/). L'association nationale de coordination des réseaux diabète (www.ancred.fr) propose également ce type de services. Joindre une association aide souvent le patient à maintenir sa motivation sur le long terme par un effet de groupe [47, 79].

Le pharmacien peut également renseigner le patient sur des centres de pratique d'activité physique à proximité du domicile [47].

Il existe des fédérations sportives qui comportent une prise en charge spécifique pour les diabétiques : la dispositif Coach Athlé Santé (Fédération Française d'athlétisme), la Fédération française de randonnée pédestre, de natation, les fédérations multisport (Fédération Française

Sports pour Tous), la Fédération française d'éducation physique et gymnastique volontaire (FFEPGV), etc...

Si le patient présente une pathologie cardiovasculaire, la mise en route d'une activité physique nécessitera une réadaptation cardiovasculaire par des structures spécialisées, que le pharmacien pourra recommander.

Chez les patients âgés ou sévèrement obèses qui ont été longtemps immobilisés, l'augmentation de l'activité physique débutera seulement après une remobilisation effectuée par des séances de kinésithérapie pendant plusieurs mois [47].

### *Conclusion du chapitre*

Parmi les professionnels de santé, le pharmacien a un rôle important de conseil et de suivi des patients malades. Pour la mise en place et le maintien des MHD, la procédure est centrée sur un fil conducteur : l'entretien et les recommandations seront adaptés en fonction du patient, de ses besoins, de ses connaissances et de son environnement. Le pharmacien est en capacité d'encadrer ces patients, aussi bien par l'apport de conseils que par les produits dont il dispose, pour les aider à contrôler leur poids ou leur diabète.

Cependant, en cas de doutes ou de complications, le pharmacien a pour devoir d'orienter le patient vers son médecin généraliste ou vers le spécialiste approprié.

# ***Conclusion***

Le DT2 est une maladie en constante progression, aussi bien dans les pays occidentaux que dans ceux en voie de développement. L'incidence et la prévalence augmentent d'année en année et touchent des adultes de plus en plus jeunes, voire même des adolescents. Si la situation actuelle persiste, d'ici 2030 le nombre de diabétiques dans le monde sera doublé [42].

Le DT2 évolue sur le long terme par étapes : l'intolérance au glucose, le pré-diabète, le diabète non compliqué et le diabète avec des complications qui peuvent devenir invalidantes (infarctus, cécité, insuffisance rénale...). À partir du moment où le diagnostic du DT2 est établi, l'évolution de la pathologie est inévitable.

L'apparition et l'aggravation d'un DT2 seraient causées par de nombreux facteurs : l'obésité, le syndrome métabolique, les prédispositions génétiques, la sédentarité, la mauvaise alimentation, le tabagisme, l'alcoolisme, l'âge, la pollution, le stress... Tous les facteurs responsables de cette pathologie ne sont pas encore connus. Mais il s'avère dès à présent que c'est l'association de facteurs génétiques et environnementaux qui induisent un DT2. L'obésité semble tout de même avoir une place importante puisque 80% des diabétiques sont également en surpoids ou obèses.

Physiologiquement, le DT2 est issu à la fois d'un défaut de la sécrétion d'insuline et d'une IR. L'insulinosécrétion se détériore au fur et à mesure de l'ancienneté de la pathologie. La perte de contrôle de la production hépatique de glucose qui en résulte est également un facteur d'apparition du DT2. Cependant, les facteurs responsables de ces troubles sont encore hypothétiques. Parmi eux, nous pouvons évoquer la lipotoxicité, la glucotoxicité, l'inflammation, les facteurs hormonaux, l'IR des organes, les facteurs nerveux ou encore le microbiote.

Pour prévenir l'apparition du DT2 ou pour réduire sa progression et ses complications, des MHD sont recommandées. Pour l'alimentation, une restriction calorique sera nécessaire pour perdre du poids. Au niveau qualitatif, le patient doit équilibrer ses apports en glucides, en lipides et en protéines. L'important est de réduire les graisses saturées, les sucres raffinés et d'augmenter l'apport en légumes, céréales, légumineuses et fruits. Le modèle de référence est le régime méditerranéen, riche en légumes, en végétaux, en huiles végétales et en AG insaturés. Le patient doit également avoir une bonne hygiène de vie : éviter les comportements sédentaires, pratiquer une activité physique régulière et ne pas fumer.

Nous avons vu que les végétaux, les graisses insaturées, les aliments à IG faible et l'activité physique ont d'importantes propriétés en agissant sur le poids, l'inflammation, le stress oxydatif, les dyslipidémies, la glycémie, la glycation, l'IR périphérique et sur l'insulinosécrétion pancréatique. De plus, les effets de l'alimentation et de l'activité physique s'additionnent. Ces propriétés confortent le fait que la mise en place des MHD sur le long terme peut réduire de 30 à 50% l'incidence, la prévalence et le risque d'apparition du DT2 chez des personnes à risque. De plus, l'application de ces MHD permet également de retarder l'évolution du DT2 et l'apparition de complications.

Ces MHD pourraient même avoir plus d'effets qu'envisagé puisque des cas de réversion d'un DT2 récent ont été rapportés après des chirurgies bariatriques (restrictives ou malabsorptives) [16, 63] et avec des VLCD [58, 93] qui miment le régime alimentaire qui suit la chirurgie. Un suivi sur le long terme est cependant nécessaire pour confirmer cette propriété.

La mise en place de ces MHD nécessite un entretien personnalisé qui tient compte de la motivation, des capacités, de l'histoire, des habitudes (bonnes ou mauvaises), des croyances,

des connaissances, des besoins et des projets du patient. L'intégration des MHD doit se faire progressivement et le suivi sur le long terme permet de maintenir la motivation du patient. Le pharmacien a une place importante dans cette prise en charge par sa forte disponibilité et sa présence sur tout le territoire français. L'idéal restant une prise en charge pluridisciplinaire avec tous les personnels de santé impliqués dans le traitement du patient diabétique.

Au vu des effets des MHD, le mieux serait d'agir au stade de la prévention, le plus tôt possible, chez les personnes à risque de développer un DT2 (surpoids, obésité, intolérance au glucose, syndrome métabolique, antécédents familiaux ou personnels) ou du moins de les informer de cette possibilité. Mais aucune recommandation officielle n'existe à ce sujet. Cependant, des mesures de prévention existent, par l'éducation et l'information des populations, une alimentation collective plus saine, l'interdiction des distributeurs de sodas dans les écoles, le contrôle des publicités, etc... mais le manque de coopération de la grande distribution est un obstacle important [42]. De plus, la société actuelle n'est pas adaptée pour la prévention et le traitement du diabète et de l'obésité. La société occidentale est, en partie, une société de consommation où la nourriture est abondante, abordable, riche en sucre ainsi qu'en graisses et prête à être consommée. La mise en place de promotions ou de prix bas et la vision positive de la nourriture, et surtout des produits sucrés, grâce aux publicités n'aide pas dans cette lutte. On peut aussi constater que la plupart des individus ont une très faible tolérance à la sensation de la faim, et qu'ils éprouvent le besoin de manger rapidement pour apaiser cette faim.

D'autre part, les chercheurs mettent en évidence que l'obésité et le DT2 se développent même avec un apport calorique faible. En réalité, il semblerait que ce soit le mode de vie dans son intégralité qui favorise l'incidence de ces maladies. Ce mode de vie occidental, qui comprend la sédentarité, la malnutrition, le stress psychologique, la pollution, etc... induit d'ailleurs une situation paradoxale dans les pays en voie de développement où l'on peut diagnostiquer dans une même communauté des cas de dénutrition et d'obésité [24].

L'un des problèmes majeurs liés à ce mode de vie est en réalité que les individus résistent de moins en moins aux influences de la société occidentale. C'est pourquoi beaucoup de mesures préventives se concentrent sur une action qui ne nécessite pas l'intervention et la décision des individus, par exemple par l'ajout de fluor dans l'eau de boisson et dans le sel pour prévenir les caries ou encore par la diminution de la ration alimentaire dans les cantines collectives [42].

Mais, avec l'augmentation du nombre de personnes souffrant de DT2 et le développement du rôle informatif du pharmacien, la mise en place de ces MHD peut avoir un effet boule de neige : elles pourraient être proposées d'abord aux patients, mais également à leurs proches et amis, que ce soit pour la prévention ou par solidarité. En effet, il semble que petit à petit, la population s'informe et prend conscience de la nécessité de passer à une meilleure alimentation et hygiène de vie, ce qui peut nous permettre d'espérer une amélioration future non seulement de la prévention et du traitement du DT2, mais aussi de la santé globale de la population.

# *Bibliographie*


1. « Diabètete de type II (1) : Physiopathologie ». *Cahiers de Nutrition et de diététique.* Décembre 2001. Vol. 36, n°HS 1, p. 2S73-2S77. [En ligne]. Disponible sur : http://bit.ly/2pStrFN

2. *A report of the Surgeon General: How Tobacco Smoke Causes Disease : What It Means to You.* U.S. Departement of Health and Human Services.[En ligne]. 2010. Disponible sur : https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/pdfs/consumer.pdf

3. *A report of the Surgeon General: How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease.* U.S. Departement of Health and Human Services.[En ligne]. 2010. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017

4. *A report of the Surgeon General:The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress.* U.S. Departement of Health and Human Services.[En ligne]. 2014. Disponible sur : https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/index.html

5. Agnetti R. et al. « Quel soin diététique dans le cadre de la chirurgie bariatrique ? Recommandations de pratique clinique ». *Cahiers de Nutrition et de diététique*. Septembre 2011. Vol. 4. p. 178-186.

6. Al-Sheraji S. H. et al. « Prebiotics as functional foods: A review ». *Journal of Functional Foods*. Octobre 2013. Vol. 5, n°4, p. 1542-1553.

7. Allin K. H. et al. « Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus ». *European Journal of Endocrinology*. Avril 2015. Vol. 172, n°4, p. R167-177.

8. Arija V. et al. « Excess body iron and the risk of type 2 diabetes mellitus: a nested case-control in the PREDIMED (PREvention with MEDiterranean Diet) study ». *British Journal of Nutrition*. 14 décembre 2014. Vol. 112, n°11, p. 1896-1904.

9. Atkinson F. S. et al. *Table A1. Glycemic index (GI) and glycemic load (GL) values determined in subjects with normal glucose tolerance: 2008.* In « International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008 ». *Diabetes Care* [En ligne]. Décembre 2008. Disponible sur : http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2008/09/18/dc08-1239.DC1/TableA1_1.pdf

10. Azzini E. et al. « Mediterranean Diet Effect: an Italian picture ». *Nutrition Journal*. 16 novembre 2011. Vol. 10, p. 125.

11. Barnard N. D. et al. « A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes ». *Diabetes Care*. Août 2006. Vol. 29, n°8, p. 1777-1783.

12. Bastard J.-P., Fève B. *Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux*. Springer Science & Business Media, 2013. 431 p. ISBN : 978-2-8178-0332-6.

13. Bastide R. , Lemarié A. (coord.). *Pharmacie 3e année ECI 3.1 : Sémiopathologie, Biologie Clinique, Médicaments des Affections Métaboliques et Nutritionnelles.* Faculté de Pharmacie de Toulouse, 2011-2012.

14. Baud G. et al.« Bile Diversion in Roux-en-Y Gastric Bypass Modulates Sodium-Dependent Glucose Intestinal Uptake ». *Cell Metabolism*. 8 mars 2016. Vol. 23, n°3, p. 547-553.

15. *Bien s'alimenter pour éviter les accidents cardiaques*. Infos-patients Prescrire. Avril 2014.

16. Brethauer S. A. et al. « Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus ». *Annals of Surgery.* Octobre 2013. Vol. 258, n°4, p. 628-636-637.

17. Cabou C. *Cours de nutrition de 6e année*. Faculté de Pharmacie de Toulouse. 2015.

18. Carlsen M. H. et al. « The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide ». *Nutrition Journal.* 22 janvier 2010. Vol. 9, p. 3.

19. Carlsson S. et al. « Alcohol consumption and the incidence of type 2 diabetes: a 20-year follow-up of the Finnish twin cohort study ». *Diabetes Care*. Octobre 2003. Vol. 26, n°10, p. 2785-2790.

20. Cerdá B. et al. « Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? ». *Frontiers in Physiology*. 2016. Vol. 7, p. 51.

21. Ceriello A. et al. « The protective effect of the Mediterranean diet on endothelial resistance to GLP-1 in type 2 diabetes: a preliminary report ». *Cardiovascular Diabetology*. 19 novembre 2014. Vol. 13, p. 140.

22. Cicolella A. et al. *Evaluation du lien entre environnement chimique, obésité et diabète*. Réseau environnement Santé. [En ligne]. Mars 2012. 131 p. Disponible sur : http://bit.ly/2nngJyu

23. Corella D. et al. « APOA2, Dietary Fat and Body Mass Index: Replication of a Gene-Diet Interaction in Three Independent Populations ». *Archives of Internal Medicine* . 9 novembre 2009. Vol. 169, n°20, p. 1897-1906.

24. Crabbé J.-M. *Tempête sur le diabète: autopsie d'une épidémie planétaire*. Louvain-la-Neuve, Belgique : Academia-L'Harmattan, 2015. 145 p. ISBN : 978-2-8061-0194-5.

25. Del Chierico F. et al. « Mediterranean Diet and Health: Food Effects on Gut Microbiota and Disease Control ». *Interantional Journal of Molecular Sciences*. 1 juillet 2014. Vol. 15, n°7, p. 11678-11699.

26. *Diabète*. Santé publique France. [En ligne].8 novembre 2016. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete

27. *Diabète de type 2 : la bonne alimentation*. Infos-patients Prescrire. Avril 2015.

28. *Diabète de type 2 : traitement non médicamenteux*. Idées-Forces Prescrire. Octobre 2014.

29. Diaz P. et al. « Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants and fungi containing phenolic and flavonoid compounds ». *Chinese Medicine*. 24 novembre 2012. Vol. 7, n°1, p. 26.

30. *Diet and diabetes*. Heart matters magazine. British Heart Foundation. Mars 2017. Disponible sur : https://www.bhf.org.uk/heart-matters-magazine/medical/diabetes/diet-and-diabetes

31. *Dieta Mediterránea*. Predimed-es [En ligne]. Mars 2017. Disponible sur : http://predimed-es.weebly.com/dieta-mediterraacutenea.html

32. Djuric Z. « The Mediterranean diet: Effects on proteins that mediate fatty acid metabolism in the colon ». *Nutrition Reviews*. Décembre 2011. Vol. 69, n°12, p. 730-744.

33. Dumas C. *Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations*. Afssa. [En ligne]. 2007. 461p. Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Proteines.pdf

34. Eleazu C. O. « The concept of low glycemic index and glycemic load foods as panacea for type 2 diabetes mellitus; prospects, challenges and solutions ». *African Health Sciences*. Juin 2016. Vol. 16, n°2, p. 468-479.

35. Eves N. D., Plotnikoff R. C. « Resistance training and type 2 diabetes: Considerations for implementation at the population level ». *Diabetes Care*. Août 2006. Vol. 29, n°8, p. 1933-1941.

36. Favre G. *Biochimie métabolique 2e année : recueil des planches de cours*. Faculté de Pharmacie de Toulouse. 2011-2012.

37. Foster-Powell K. et al. « International table of glycemic index and glycemic load values: 2002 ». *The American Journal of Clinical Nutrition.* Juillet 2002. Vol. 76, n°1, p. 5-56.

38. Gautier J.-F. *Insulinosécrétion: du fondamental à la clinique*. Paris, France : Phase 5, 2005. 24 p. ISBN : 978-2-915439-20-5.

39. Gerhard G. T. et al. « Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes ». *The American Journal of Clinical Nutrition.* Septembre 2004. Vol. 80, n°3, p. 668-673.

40. Ginter E., Simko V. « Recent data on Mediterranean diet, cardiovascular disease, cancer, diabetes and life expectancy ». *Bratislavske Lekarske Listy*. 2015. Vol. 116, n°6, p. 346-348.

41. *Glycemic index and glycemic load for 100+ foods*. Harvard Health Publications. [En ligne]. Mars 2017. Disponible sur : http://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/glycemic_index_and_glycemic_load_for_100_foods

42. Grimaldi A. (éd.). *Traité de diabétologie*. Paris, France : Flammarion, 2009. xxix+1044 p. ISBN : 978-2-257-00028-6.

43. Guasch-Ferré M. et al. « Frequency of nut consumption and mortality risk in the PREDIMED nutrition intervention trial ». *BMC Medicine*. 16 juillet 2013. Vol. 11, p. 164.

44. *Guidelines for Data Porocessing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire*. IPAQ. [En ligne]. 2005. Disponible sur : http://bit.ly/2o2ytTH

45. Gulati V. et al. « Enzyme inhibitory and antioxidant activities of traditional medicinal plants: potential application in the management of hyperglycemia ». *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 19 juin 2012. Vol. 12, p. 77.

46. Hajiaghaalipour F. et al. « Modulation of Glucose Transporter Protein by Dietary Flavonoids in Type 2 Diabetes Mellitus ». *International Journal of Biological Sciences*. 19 mars 2015. Vol. 11, n°5, p. 508-524.

47. Hartemann-Heurtier A. et al. *Guide pratique du diabète*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2013. xx+285 p. ISBN : 978-2-294-71433-7.

48. Hogan S. et al. « Antioxidant rich grape pomace extract suppresses postprandial hyperglycemia in diabetic mice by specifically inhibiting alpha-glucosidase ». *Nutrition & Metabolism (Lond)*. 27 août 2010. Vol. 7, p. 71.

49. *IPAQ : International Physical Activity questionnaire*. Pralimap. [En ligne]. 2007. Disponible sur : http://bit.ly/2pA3bDz

50. Jariyapamornkoon N. et al. « Inhibition of advanced glycation end products by red grape skin extract and its antioxidant activity ». *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 12 juillet 2013. Vol. 13, p. 171.

51. Kahleova H. et al. « Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes ». *Diabetic Medicine*. Mai 2011. Vol. 28, n°5, p. 549-559.

52. Kahleova H. et al.« Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study ». *Diabetologia*. 2014. Vol. 57, n°8, p. 1552-1560.

53. Kim S.-J., Kim D.-J. « Alcoholism and Diabetes Mellitus ». *Diabetes & Metabolism Journal.* Avril 2012. Vol. 36, n°2, p. 108-115.

54. Kim S.-J., Kim D.-J. « Chapter 7. The Relationship Between Chronic Alcohol Use and Type 2 Diabetes Mellitus: New Insights into Mechanisms of Appetite-Regulating Peptides ». In *Glucose Tolerance*/ed. by Sureka Chackrewarthy. Décembre 2012. 254 p. ISBN 978-953-51-0891-7.

55. Kurihara K. « Umami the Fifth Basic Taste: History of Studies on Receptor Mechanisms and Role as a Food Flavor ». *BioMed Research International*. 16 juin 2015.

56. *L'obésité*. Premiers choix Prescrire. Mise à jour de décembre 2015.

56a. Lecerf J.-M. « Déboussolés ».*Pratiques en nutrition.*Juillet-septembre 2017. p. 1.

56b. Lecrubier, A. *Diabète : le top 10 des applications mobiles.* Medscape. [En ligne]. 10 avril 2017. Disponible sur : http://francais.medscape.com/voirarticle/3603154

57. *Les risques de l'obésité*. Infos-patients Prescrire. Avril 2014.

58. Lim E. L. et al. « Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol ». *Diabetologia*. Octobre 2011. Vol. 54, n°10, p. 2506-2514.

59. Lumeng C. N. et al. « Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited

during diet-induced obesity ». *Diabetes*. Janvier 2007. Vol. 56, n°1, p. 16-23.

60. Malaisse W., *La cellule bêta, responsable du diabète sucré: Essai sur les sciences médicales*. EME éditions, 2015. 94 p. ISBN : 978-2-8066-3321-7.

61. Malandrucco I.et al. « Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve β cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes ». *The American Joutnal of Clinical Nutrition.* 1 mars 2012. Vol. 95, n°3, p. 609-613.

62. Mayneris-Perxachs J. et al. « Effects of 1-Year Intervention with a Mediterranean Diet on Plasma Fatty Acid Composition and Metabolic Syndrome in a Population at High Cardiovascular Risk ». *PLoS One*. 20 mars 2014. Vol. 9, n°3.

63. Monnier L. *Diabétologie*. 2e édition. Elsevier Masson. 2014. 432 p. ISBN : 978-2-294-73954-5.

64. Monnier L. et al. « Les "very-low-calorie-diets" ont-elles une place dans la prise en charge du diabétique obèse ? ». *Diabetes & Metabolism*. 2000. 26. 46-51.

64a. Monnier L. et al. *Diabétologie : 55 démarches cliniques en pratique médicale courante.* Elsevier Masson. 2017. 535 p. + annexes. ISBN : 978-2-294-74648-8

65. Moreno-Indias I. et al. « Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus ». *Frontiers in Microbiology*. 2014. Vol. 5, p. 190.

66. Musso G. et al. « Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? ». *Diabetes Care*. Octobre 2010. Vol. 33, n°10, p. 2277-2284.

67. Nicholson A. S. et al. « Toward improved management of NIDDM: A randomized, controlled, pilot intervention using a lowfat, vegetarian diet ». *Preventive Medicine.* Août 1999. Vol. 29, n°2, p. 87-91.

68. Noriega B. S. et al. « Understanding the Impact of Omega-3 Rich Diet on the Gut Microbiota ». *Case Reports in Medicine*. 14 mars 2016. Vol. 2016, p. e3089303.

69. Nowotny B. et al. « Low-energy diets differing in fibre, red meat and coffee intake equally improve insulin sensitivity in type 2 diabetes: a randomised feasibility trial ». *Diabetologia*. Février 2015. Vol. 58, n°2, p. 255-264.

70. *Obésité : prévention des complications cliniques*. Archives des Idées-Forces Prescrire. Août 2013.

71. *Obésité, en bref.* Prescrire archive. Juin 2012.

72. Oboh G. et al. « Antioxidative properties and inhibition of key enzymes relevant to type-2 diabetes and hypertension by essential oils from black pepper ». *Advances in Pharmacological Sciences*. 2013. Vol. 2013, p. 926047.*)*

73. Oboh G. et al. « Interaction of Some Commercial Teas with Some Carbohydrate Metabolizing Enzymes Linked with Type-2 Diabetes: A Dietary Intervention in the Prevention of Type-2 Diabetes ». *Advances in Preventive Medicine*. 2014. Vol. 2014, p. e534082.

74. Oh J. et al. « Selected tea and tea pomace extracts inhibit intestinal α-glucosidase activity in vitro and postprandial hyperglycemia in vivo ». *International Journal of Molecular Sciences*. 21 avril 2015. Vol. 16, n°4, p. 8811-8825.

75. *Prévenir le diabète de type 2 et ses complications: Support documentaire de la formation*. Les Thématiques Prescrire. Mai-août 2015. 51 p.

76. Qureshi S. A. et al. « Food items contributing most to variation in antioxidant intake; a cross-sectional study among Norwegian women ». *BMC Public Health*. 16 janvier 2014. Vol. 14, p. 45.

77. Radulian G. et al.« Metabolic effects of low glycaemic index diets ». *Nutrition Journal*. 29 janvier 2009. Vol. 8, p. 5.

78. *Rapport du groupe de travail PNNS sur les glucides Etapes 1 et 2 du mandat* . Ministère de l'agriculture et de la pêche. [En ligne]. Mars 2007. Disponible sur : http://agriculture.gouv.fr/telecharger/44188?token=7501fb8106ab5800d4f4de33d72d59eb

79. Recouderc J. *Diabète et sport, conseils à l'officine*. 146 p. Th : Pharm. Toulouse. 2014; 2013.

80. *Retarder la survenue du diabète de type 2*. Infos-patients Prescrire. Avril 2015.

81. *Reversing Type 2 Diabetes*. Diabetes.co.uk : The global diabetes community. [En ligne]. Mars 2017. Disponible sur : http://www.diabetes.co.uk/reversing-diabetes.html

82. *Reversing Type 2 Diabetes.* Newcastle Magnetic Resonance Centre. Newcastle University. [En ligne]. 2017. Disponible sur : http://www.ncl.ac.uk/magres/research/diabetes/reversal/#overview

83. Rodríguez-Rejón A. I. et al. « Effect of a Mediterranean Diet Intervention on Dietary Glycemic Load and Dietary Glycemic Index: The PREDIMED Study ». *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2014. Vol. 2014, p. 985373.

84. Roman B. et al. « Effectiveness of the Mediterranean diet in the elderly ». *Clinical Interventions in Aging*. Mars 2008. Vol. 3, n°1, p. 97-109.

85. Ros E. et al. « Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: Teachings of the PREDIMED Study ». *Advances in Nutrition*. 5 janvier 2014. Vol. 5, n°3, p. 330S-336S.

86. Scoditti E. et al. « Additive regulation of adiponectin expression by the mediterranean diet olive oil components oleic Acid and hydroxytyrosol in human adipocytes ». *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, n°6, p. e0128218.

87. Snel M. et al. « Ectopic Fat and Insulin Resistance: Pathophysiology and Effect of Diet and Lifestyle Interventions ». *International Journal of Endocrinology*. 24 mai 2012. Vol. 2012, p. e983814.

88. Sofi F. et al. « Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis ». *The American Journal of Clinical Nutrition*. Novembre 2010. Vol. 92, n°5, p. 1189-1196.

89. Solomon T. P. J. et al. « Improved Pancreatic β-Cell Function in Type 2 Diabetic Patients After Lifestyle-Induced Weight Loss Is Related to Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide ». *Diabetes Care*. Juillet 2010. Vol. 33, n°7, p. 1561-1566.

90. Sompong W. et al. « The inhibitory activity of herbal medicines on the keys enzymes and steps related to carbohydrate and lipid digestion ». *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 4 novembre 2016. Vol. 16, n°1, p. 439.

91. Sompong W., Adisakwattana S. « Inhibitory effect of herbal medicines and their trapping abilities against methylglyoxal-derived advanced glycation end-products ». *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 31 octobre 2015. Vol. 15, p. 394.

92. Stockwell T. et al. « Do “Moderate” Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality ». *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. Mars 2016. Vol. 77, n°2, p. 185-198.

93. Taylor R. « Type 2 diabetes: etiology and reversibility ». *Diabetes Care*. Avril 2013. Vol. 36, n°4, p. 1047-1055.

94. *Vidal recos. Recommandations en pratique. 2012 : 165 conduites à tenir.* 4e édition. Issy-les-Moulineaux : VIDAL, 2011. 2220 p. ISBN : 978-2-85091-200-9.

95. Vital Durand D. et al. *Guide pratique des médicaments*. Maloine, 2014. 1908 p. ISBN : 978-2-224-0343-9.

96. Yamaguchi S. , Ninomiya K. « The Use and Utility of Glutamates as Flavoring Agents in Food : Umami and Food Palatability » *The Journal of Nutrition*. 2000.

97. Yokoyama Y. et al. « Vegetarian diets and glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis ». *Cardiovascular Diagnosis & Therapy*. Octobre 2014. Vol. 4, n°5, p. 373-382.

98. Zeevi D. et al. « Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses ». *Cell*. 19 novembre 2015. Vol. 163, n°5, p. 1079-1094.

99. Zeitler P. S., Nadeau K. J. *Insulin Resistance: Childhood Precursors and Adult Disease*. Humana Press, 2008. 340 p. ISBN : 978-1-58829-875-1.

# Annexes

Annexe 1: Table des Index glycémiques (IG) et de la Charge glycémique (CG) des aliments les plus courants
*(D'après la source [9])*

Annexe 2 : Fiche de suivi du patient obèse

Annexe 3 : Fiche d'arguments contre les croyances ou les fausses idées
*(D'après les sources [42, 47, 63, 85])*

Annexe 4 : Journal diététique

Annexe 5 : Les conseils diététiques pour les patients diabétiques ou non
*(D'après les sources [47, 70])*

Annexe 6 : Exemple de régime alimentaire pour une personne diabétique
*(D'après la source [47])*

Annexe 7 : Les avantages et conseils sur l'activité physique
*(D'après les sources [47,63])*

Annexe 8 : Questionnaire de l'activité physique sur une semaine
*(D'après les sources [44, 47, 49])*

Annexe 9 : Évaluation de l'adhésion au régime méditerranéen
*(D'après les sources [31, 83])*

## *Annexe 1: Table des Index glycémiques (IG) et de la Charge glycémique (CG) des aliments les plus courants*

*Charge glycémique (CG) : portions rapportées à 100g (solides) ou à 1L (liquides)*

| Aliments | IG | CG | Aliments | IG | CG | Aliments | IG | CG |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Céréales et dérivés*** | | | ***Fruits*** | | | ***Légumes et légumineuses*** | | |
| Pain blanc | 75 | 37 | Pommes | 39 | 5 | Citrouille | 64 | 8 |
| Pain complet | 74 | 30 | Bananes | 70 | 13 | Carottes râpées crues | 39 | 3 |
| Riz brun | 66 | 14 | Orange | 33 | 3 | Carottes cuites | 39 | 3 |
| Riz long grain 20min | 75 | 19 | Raisins | 59 | 9 | Pommes de terre bouillies | 82 | 14 |
| Maïs | 52 | 11 | Abricots | 34 | 3 | Frites | 64 | 14 |
| Spaghetti | 46 | 12 | Abricots secs | 31 | 12 | Petits pois | 54 | 5 |
| Vermicelle | 35 | 9 | Cerises | 63 | 8 | Haricots blancs | 40 | 4 |
| Couscous | 65 | 6 | Dattes | 42 | 30 | Haricots rouges | 36 | 6 |
| Blé précuit (Ébly) | 50 | 11 | Figues sèches | 61 | 27 | Lentilles | 29 | 3 |
| Nouilles de riz | 61 | 13 | Raisins secs | 64 | 47 | Pois chiches | 36 | 7 |
| Quinoa | 53 | 9 | Kiwi | 58 | 6 | Patate douce | 70 | 15 |
| | | | Pêches en boîte | 40 | 4 | Haricot mungo germés | 25 | 3 |
| | | | Poires en boîte | 43 | 4 | | | |
| | | | Ananas | 66 | 5 | | | |
| | | | Mangue | 51 | 7 | | | |
| | | | Fraise | 40 | 1 | | | |
| | | | Pastèque | 72 | 3 | | | |
| | | | Melon | 65 | 3 | | | |
| ***Petit déjeuner*** | | | ***Plats cuisinés*** | | | ***En-cas*** | | |
| Muesli | 55 | 37 | Nuggets de poulet | 46 | 7 | Cacahuètes | 7 | 0 |
| Céréales All-Bran© | 44 | 30 | Hamburger moyen | 66 | 18 | Popcorn | 65 | 35 |
| Special K© (riz) | 84 | 67 | Sushis au saumon | 48 | 17 | Chips | 56 | 24 |
| Chocapic© | 76 | 67 | Pizza classique | 36 | 9 | Barres Mars© | 68 | 45 |
| Coco Pops© | 77 | 67 | Spaghetti bolognaise | 52 | 7 | Barres Snickers© | 51 | 30 |
| Cornflakes | 81 | 67 | Lasagnes | 47 | 6 | Petit beurre Lu | 54 | 40 |
| Confiture de fraises | 51 | 33 | Ravioli | 39 | 8 | Chocolat noir | 23 | 12 |
| Confiture d'abricots | 51 | 27 | Nouilles instantanées | 50 | 7 | Chocolat au lait | 43 | 24 |
| Tartine de pain beurrée et confiture de fraises | 62 | 37 | Saucisse purée | 61 | 8 | Nutella | 29 | 15 |
| Pain au lait | 63 | 33 | Gnocchi | 68 | 18 | | | |
| | | | Minestrone | 47 | 6 | | | |
| | | | Soupe de légumes | 60 | 4 | | | |
| | | | Houmous | 6 | 0 | | | |

| Aliments | IG | CG | Aliments | IG | CG | Aliments | IG | CG |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Produits laitiers*** | | | ***Boissons*** | | | ***Sucres*** | | |
| Yaourt ½ écrémé | 35 | 6 | Jus d'orange | 50 | 48 | Glucose | 100 | 100 |
| Lait entier | 31 | 16 | Jus de pomme | 44 | 52 | Fructose | 15 | 20 |
| | | | Jus de carotte | 43 | 40 | Maltose | 105 | 110 |
| Lait de soja | 44 | 32 | Boisson de canneberge | 59 | 76 | Saccharose | 65 | 70 |
| Crème glacée | 57 | 12 | Jus de tomate | 31 | 8 | Lactose | 48 | 50 |
| | | | Coca-Cola© | 63 | 64 | Miel | 87 | 72 |
| | | | Fanta© orange | 68 | 92 | | | |
| | | | Smoothies | 35 | 44 | | | |
| | | | Gatorade© | 78 | 48 | | | |
| | | | Isostar© | 70 | 52 | | | |
| | | | | | | | | |

## *Annexe 2 :* Fiche de suivi du patient obèse

Date de la première consultation :

Nom :
Prénom :
Date de naissance :

| | |
|---|---|
| Profession(s) | |
| Pathologies associées | |
| Antécédents familiaux *(DT1, DT2, cancers hormonaux, thyroïde)* | |
| État hormonal Grossesses ? | |
| Traitements médicamenteux | |
| Fréquence de diurèse | □ > 5 fois / jour □ < 5 fois / jour |
| Transit | □ Normal □ Constipation □ Diarrhées |
| Sommeil | |
| État psychologique | □ Normal □ Stress □ Anxiété □ Autre : ..... |
| Origine(s) de la prise de poids | |
| Type d'obésité | □ androïde □ gynoïde |

| Objectifs de perte de poids | **Poids (kg)** | **Taille (m)** | **IMC** | **Tour de taille (cm)** | **Tour de hanche (cm)** | **Tour de cuisse (cm)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Initiale | | | | | | |
| Idéale | | | | | | |

**Mise au point diététique :**

| | |
|---|---|
| Apports hydriques journaliers | |
| Sucré / salé | |
| Troubles alimentaires *(Grignotages,repas festifs)* | |
| Matières grasses utilisées | |
| Activités physiques et sportives | |
| Régimes antérieurs ? | |
| Plaisir non négociable | |
| Projets souhaités | |

Patient :

| Remarques : |
|---|
| |

| Dates/ heure | Poids | IMC | Tour de hanche | Tour de cuisse | Rééquilibrages conseillés | Produits conseils |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

## *Annexe 3 : Fiche d'arguments contre les croyances ou les fausses idées*

***Les fausses idées***

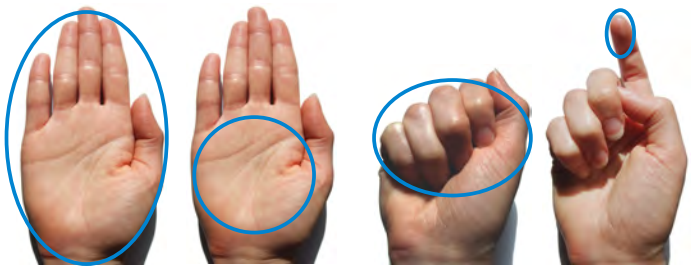
- *"Dans cette étude, j'ai lu qu'ils réussissent à obtenir tel effet en peu de temps"* : Les études encadrent les participants d'une manière très stricte, avec beaucoup de ressources matérielles et individuelles ainsi que de structures adaptées. Les effets dans la vie réelle sont actuellement plus faibles par manque de moyens.
- *"Je suis trop âgé maintenant, ces changements ne me feront rien"* : Au contraire ! Le changement des MHD, quel que soit l'âge, a des effets qui ont été prouvés. Je peux vous citer par exemple l'étude Predimed qui comprenait des patients entre 55 et 80 ans qui ont amélioré leur santé cardiovasculaire.
- *"Les régimes me font grossir"*: Plus un régime est restrictif, plus le patient aura des difficultés à le respecter et risque de développer des troubles du comportement alimentaire, surtout des prises alimentaires compulsives et des grignotages. Penser aussi aux repas festifs ou encore aux boissons sucrées qui apportent des calories supplémentaires. Un ou deux repas festifs par semaine suffisent à compenser un régime hypocalorique strict.
- *"J'ai tout le temps faim"* : Le patient peut confondre la sensation de faim avec l'anxiété liée à son état de santé. En effet, la nourriture inhibe l'anxiété et les angoisses sur le court terme. La solution est alors d'analyser et de trouver des solutions aux situations qui provoquent la "faim". Si l'angoisse est forte, il peut être utile que le patient consulte un psychiatre et pratique de la relaxation.
- *"J'ai à nouveau faim peu de temps après un repas"* : Les repas sont mal équilibrés ! Les féculents (céréales et légumineuses) ainsi que les viandes sont les aliments les plus satiétogènes, contrairement aux aliments riches en sucres et en graisses.
- *"Plus l'activité physique est intense, plus elle est efficace"* : Faux ! C'est la régularité qui est le facteur le plus important. Un exercice modéré mais effectué quotidiennement sera beaucoup plus efficace. Pratiquer une activité trop intense risque d'augmenter les échecs et les effets indésirables liés au sport.
- *"Je ne fais pas d'activité physique, je ne veux pas risquer une hypoglycémie"* : Ce risque est réel sous sulfamides hypoglycémiants et sous insuline. Dans ce cas, il faut diminuer la posologie avant voire après l'effort. En cas de grande crainte, le patient peut mesurer régulièrement sa glycémie les premières fois ou utiliser un holter glycémique et garder à portée de main des produits de resucrage.
- *"Je ne dois pas consommer des huiles végétales, ce sont des graisses"* : C'est vrai, les huiles végétales restent avant tout des produits gras. Cependant, il contiennent également des acides gras mono- et poly-insaturés qui sont bénéfiques pour la santé cardiovasculaire.
- *"Pendant mon régime, je ne mange que du gruyère comme produit laitier"* : Surtout pas ! Le gruyère est le fromage utilisé pour enrichir en calories les repas des personnes en dénutrition. De plus, il a très peu d'arômes.
- *"Je ne me rationne pas sur le pain, je ne prends que du pain complet"* : C'est bien ! Mais malheureusement, le pain, quelle que soit sa composition, contiendra toujours au moins 50% de glucides. L'avantage du pain complet ou aux céréales est la présence de fibres qui vont légèrement diminuer l'index glycémique.

*Annexe 4 :* **Journal diététique**

| | Alimentation | Activité physique |
|---|---|---|
| **LUNDI** | | |
| Petit déjeuner | | |
| Collation | | |
| Déjeuner | | |
| Goûter | | |
| Dîner | | |
| Collation | | |
| **MARDI** | | |
| Petit déjeuner | | |
| Collation | | |
| Déjeuner | | |
| Goûter | | |
| Dîner | | |
| Collation | | |
| **MERCREDI** | | |
| Petit déjeuner | | |
| Collation | | |
| Déjeuner | | |
| Goûter | | |
| Dîner | | |
| Collation | | |
| **JEUDI** | | |
| Petit déjeuner | | |
| Collation | | |
| Déjeuner | | |
| Goûter | | |
| Dîner | | |
| Collation | | |

| | Alimentation | Activité physique |
|---|---|---|
| **VENDREDI** | | |
| Petit déjeuner | | |
| Collation | | |
| Déjeuner | | |
| Goûter | | |
| Dîner | | |
| Collation | | |
| **SAMEDI** | | |
| Petit déjeuner | | |
| Collation | | |
| Déjeuner | | |
| Goûter | | |
| Dîner | | |
| Collation | | |
| **DIMANCHE** | | |
| Petit déjeuner | | |
| Collation | | |
| Déjeuner | | |
| Goûter | | |
| Dîner | | |
| Collation | | |

*Légende des quantités :*



| main entière | paume | poignée | doigt |
|---|---|---|---|
| **1** | **2** | **3** | **4** |

*Tampon de la pharmacie*

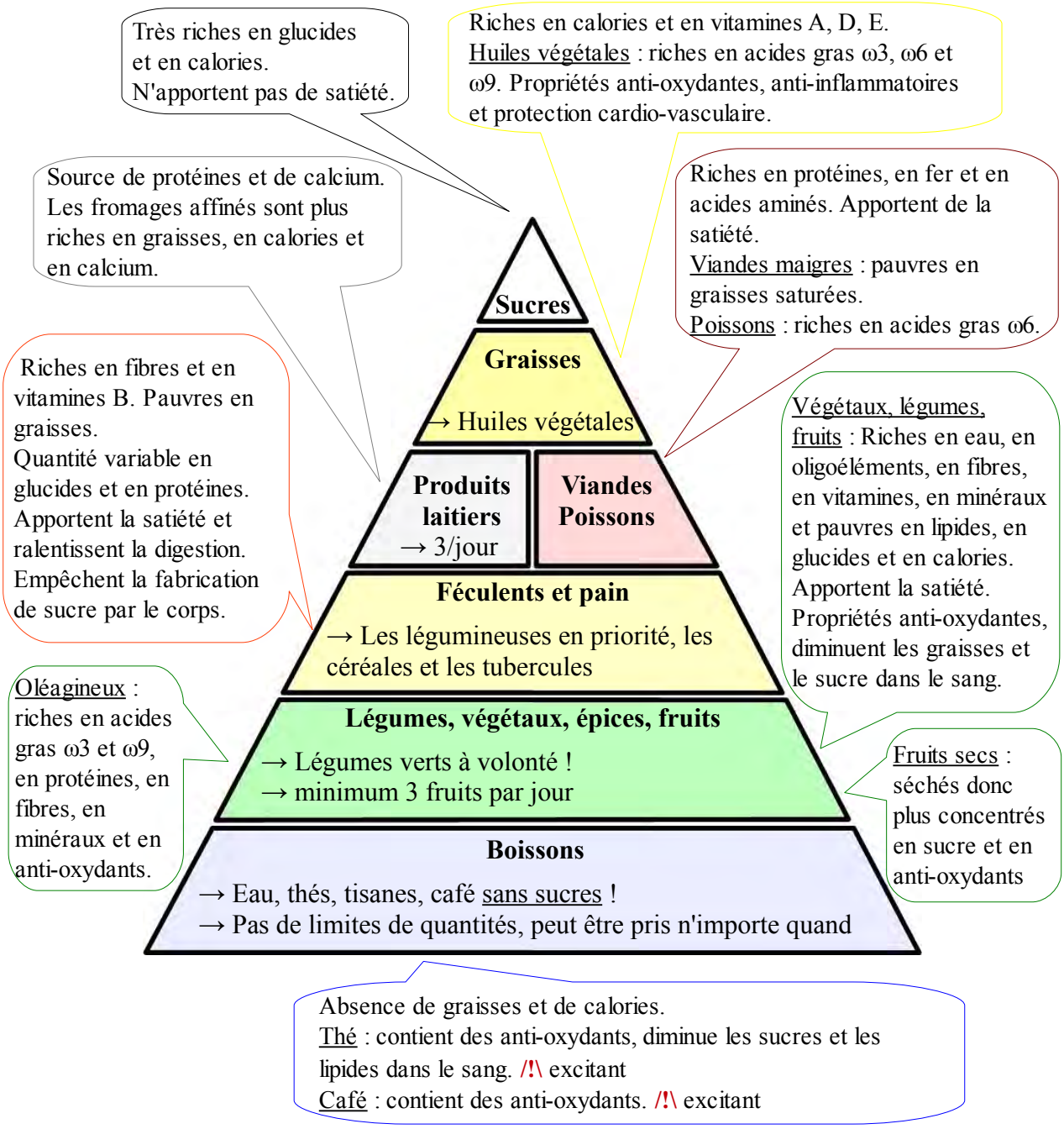
## *Annexe 5 : Les conseils diététiques pour les patients diabétiques ou non*

### *Quelques conseils diététiques*

- Le plat principal de chaque repas doit contenir 50% de légumes, 25% de féculents et 25% de protéines. Les légumes verts peuvent être consommés à volonté.
- Il est recommandé de manger du poisson ou des fruits de mer deux fois par semaine mais pas plus.
- Parmi les viandes, privilégier les viandes maigres (vollailles, porc) plutôt que les viandes grasses (bœuf, mouton).
- Dans les féculents, consommer en priorité des légumineuses qui sont pauvres en glucides, riches en fibres, en protéines, en fer végétal et en amidon difficilement digérable.
- Varier les produits laitiers entre les trois repas : alterner entre le fromage affiné, le yaourt ou le fromage blanc et le lait.
- Pour diminuer l'index glycémique des aliments, cuire à la vapeur ou au four (sans graisses ajoutées) ou refroidir certains aliments (riz, pomme de terre) après la cuisson. Choisir également des aliments complets ou contenant des céréales (pain aux céréales, pâtes complètes...). Enfin, le mélange d'aliments de différentes catégories (glucides, lipides, protéines) diminue l'index glycémique des glucides.
- Avant le repas, prévoir la quantité de certains aliments : 1 verre de vin, 1 ou 2 morceaux de pain, 1 morceau de fromage... Se forcer à toujours utiliser une assiette, des couverts et à s'asseoir pour manger. Éviter d'utiliser des assiettes de grande taille. Manger lentement, bien mâcher, faire des pauses (10 à 20 minutes) et boire entre les plats.
- Éviter les tentations en ne mettant pas de sel, de sucre ou de beurre sur la table : les remplacer par des épices ou des herbes aromatiques.
- Limiter l'apport de sel à 5-6 grammes par jour maximum.
- Ne pas se porter volontaire pour finir les restes : laisser une autre personne le faire, cuisiner une moindre quantité ou utiliser les restes pour un autre plat.
- Finir le repas avec le fruit ou le dessert pour diminuer son impact sur la glycémie et le poids.
- Au petit déjeuner, choisir des aliments à index glycémique faible et les associer avec des lipides (beurre de baratte) et des protéines (œuf, jambon...).
- Au dîner, éviter de consommer des graisses et privilégier plutôt les sucres lents.
- Faire les courses alimentaires après un repas, préparer une liste de courses, vérifier les étiquettes des aliments pour regarder la composition. Repêrer aux édulcorants caloriques : le fructose, le maltitol et le xylitol.
- Choisir des huiles végétales non raffinées : prendre par exemple de l'huile d'olive vierge extra ou de première pression à froid, qui contient plus de molécules bénéfiques pour la santé qu'une huile raffinée. Il est conseillé de varier les huiles végétales consommées car chacune a ses propres molécules et propriétés.
- Éviter de consommer des produits raffinés ou transformés : céréales de petit déjeuner, purée instantanée, pain blanc, gâteaux industriels, plats prêts à l'emploi... dont les glucides sont rapidement absorbés.
- Lors d'un repas à extérieur, choisissez des plats de taille normale, ne demandez pas de corbeille de pain et évitez les suppléments (apéritifs, frites...).

## *Annexe 5 : Les conseils diététiques pour les patients diabétiques ou non*

### *Pyramide alimentaire et propriétés des aliments*



## *Annexe 6 :* Exemple de régime alimentaire pour une personne diabétique

Régime équilibré normoglycémique à 2000 calories par jour :

***Matin :***

- du café ou du thé, sans sucre
- du lait demi-écrémé
  ou un œuf
  ou du fromage à pâte molle (chèvre ou brebis)
- 1 petit pain (pain complet)
  ou 4 biscottes beurrées (pain complet)

} ou un substitut alimentaire (barres et biscuits)

- 1 fruit ou jus de fruit

***Midi :***

- crudités + vinaigrette (1 càc d'huile)
- de la viande
  ou un équivalent protéique
- des légumes verts à volonté
- 150g de féculents complets

} ou un substitut alimentaire (plat)

- du fromage
  ou un laitage sucré (10g)
- 1 fruit
- 50g de pain complet

+ 10g de matières grasses pour la cuisson (huiles végétales : olive, colza...)

***Goûter (16h) :***

- du café ou du thé, sans sucre
- le fruit ou le laitage du déjeuner peuvent être déplacés au goûter

ou

- une portion d'oléagineux

ou

- un carré de chocolat noir avec du pain complet

ou

- un substitut alimentaire (barres et biscuits)

***Soir :***

- du potage
  ou des crudités avec une vinaigrette (1 càc d'huile)
- de la viande viande
  ou un équivalent protéique
- des légumes verts à volonté
- 150g de féculents complets

} ou un substitut alimentaire (plat)

- du fromage
  ou un laitage sucré (10g)
- 1 fruit
- 50g de pain complet

+ 10g de matières grasses pour la cuisson (huiles végétales : olive, colza...)

Régime équilibré normoglycémique à 1500 calories par jour :

***Matin :***

- du café ou du thé, sans sucre
- du lait demi-écrémé
  ou un œuf
  ou du fromage à pâte molle (chèvre ou brebis)
- 1 petit pain (pain complet)
  ou 4 biscottes beurrées (pain complet)
- une coupelle de beurre de baratte

} ou un substitut alimentaire (barres et biscuits)

- 1 fruit ou jus de fruit

***Midi :***

- crudités + vinaigrette (1 càc d'huile)
- de la viande viande
  ou un équivalent protéique
- des légumes verts à volonté
- 150g de féculents
  ou 50g de pain complet

} ou un substitut alimentaire (plat)

- du fromage
  ou un laitage, sans sucre
- 1 fruit

+ 5 g de matières grasses pour la cuisson (huiles végétales : olive, colza...)

***Goûter (16h) :***

- du café ou du thé, sans sucre
- le fruit ou le laitage du déjeuner peuvent être déplacés au goûter

ou

- une portion d'oléagineux

ou

- un carré de chocolat noir avec du pain complet

ou

- un substitut alimentaire (barres et biscuits)

***Soir :***

- une soupe avec des légumes en morceaux
  ou des crudités avec une vinaigrette (1 càc d'huile)
- de la viande viande
  ou un équivalent protéique
- des légumes verts à volonté
- 150g de féculents complets
  ou 50g de pain complet

} ou un substitut alimentaire (plat)

- du fromage
  ou un laitage, sans sucre
- 1 fruit

+ 5g de matières grasses pour la cuisson (huiles végétales : olive, colza...)

## *Annexe 7 : Les avantages et conseils sur l'activité physique*

### *L'activité physique - Conseils*

- Les personnes avec un risque d'accidents cardio-vasculaires doivent effectuer un bilan médical avant de débuter une activité physique.
- Certaines activités quotidiennes (monter les escaliers au lieu de l'ascenseur, faire de la marche rapide, jardiner, faire le ménage) sont déjà considérées comme des activités physiques.
- Si vous n'avez jamais pratiqué de sport, des séances de réadaptation à l'effort peuvent être nécessaires.
- Le sport recommandé est l'activité d'endurance : le cyclisme, la natation, la marche à rythme soutenu, la marche nordique, la randonnée, le rameur...
- Le jogging est à éviter car cela cause des chocs qui abîment les articulations.
- L'activité d'endurance peut être associée à des exercice de contre-résistance : soulever des poids ou des petites haltères, porter des bracelets lestés, utiliser des bandes élastiques ou des bancs de musculation spécifiques... Cette activité doit être encadrée par des spécialistes.
- Avec toute activité sportive, n'oubliez pas les périodes d'échauffement et de récupération (5-10 minutes).
- L'intensité de l'effort ne doit pas être trop élevée : vous devez être capables de respirer normalement, de parler et de ne pas avoir de gêne pendant l'effort.
- Bien s'hydrater pendant l'effort. En cas d'effort de plus de 2 heures, prévoir des en-cas pour apporter de l'énergie au corps.
- Pratiquer de préférence après les repas plutôt qu'à jeun.

### *L'activité physique – Les effets*

- L'activité améliore :
  - le taux de sucre dans le sang,
  - le taux de lipides dans le sang (triglycérides, cholestérol),
  - le développement des muscles,
  - le fonctionnement du cœur,
  - la fonction respiratoire,
  - la pression artérielle,
  - l'action de l'insuline sur les organes,
  - sensation de bien être pendant et après le sport.
- Les effets positifs de l'activité physique ne sont valables que sur le court terme, pendant et quelques heures après l'effort.
- Plus une activité physique sera effectuée régulièrement et longtemps, plus le muscle va choisir les lipides stockés dans le corps comme source d'énergie plutôt que les sucres.
- Elle ne fait pas perdre de poids mais elle empêche le regain de poids après un régime.
- Chez le diabétique, la pratique d'une activité physique améliore le contrôle glycémique, la sécrétion d'insuline en fonction des besoins et diminue les traitements médicamenteux.

## *Annexe 8 :* Questionnaire de l'activité physique sur une semaine

***Au cours de la dernière semaine :***
*Que ce soit au travail, à domicile, dans les loisirs, les déplacements et les sports pratiqués.*

**I. Activités légères :**

**1)** Avez-vous eu des activités légères d'au moins 10 minutes ou plus d'affilée ?
*Cela comprend la marche lente au travail, lors de déplacements, lors d'activités de loisir ou de détente, le dépoussiérage, la nage lente, le jardinage et le vélo sans effort.*

□ Oui □ Non

**2)** Si oui, combien de temps environ (en minutes) pour chaque jour ?

| Lundi | Mardi | Mercredi | Jeudi | Vendredi | Samedi | Dimanche |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |

**II. Activités modérées :**

**1)** Avez-vous eu des périodes d'activité modérée d'au moins 10 minutes ou plus d'affilée ?
*Ces activités vous font respirer un peu plus difficilement que la normale ou augmentent légèrement la fréquence cardiaque. Cela comprend la marche rapide, la nage rapide, les autres tâches ménagères, tondre le gazon, porter des charges légères, faire du vélo ou faire une activité de loisir statique comme le volley-ball, le step ou la gymnastique.*

□ Oui □ Non

**2)** Si oui, combien de temps environ (en minutes) pour chaque jour ?

| Lundi | Mardi | Mercredi | Jeudi | Vendredi | Samedi | Dimanche |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |

**III. Activités intenses :**

**1)** Avez-vous eu des périodes d'activité intenses d'au moins 10 minutes ou plus d'affilée ?
*Ces activités vous font transpirer ou haleter. Cela comprend bêcher au jardin, porter des charges lourdes, faire du VTT, la marche rapide, la natation compétitive, la course à pied ou faire un loisir de déplacement comme le football.*

□ Oui □ Non

**2)** Si oui, combien de temps environ (en minutes) pour chaque jour ?

| Lundi | Mardi | Mercredi | Jeudi | Vendredi | Samedi | Dimanche |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |

**IV. Temps assis ou allongé :**

En moyenne, sur la dernière semaine, combien de temps restez-vous assis (au travail, à l'école, à la maison, dans la voiture ou les transports) ou allongé ?

__ __ heures __ __ minutes

## *Annexe 8 :* Évaluation physique sur une semaine

| **Type d'activité** | **Quantité**<br>*(nombre de minutes pour chaque jour)*<br>*Ne compter que les périodes de plus de 10 minutes d'affilée* | **Calcul**<br>*(évalué en MET-minutes/semaine)* |
|---|---|---|
| Activité légère *(marche ou nage lente, vélo sans effort, jardinage)* | | 3,3 x minutes d'activité légère sur la semaine = |
| Activité modérée *(travail, travaux domestiques, vélo, loisirs)* | | 4 x minutes d'activité modérée sur la semaine = |
| Activité élevée *(lors du travail, au domicile, aux loisirs)* | | 8 x minutes d'activité intense sur la semaine = |
| **Activité physique totale** : somme des trois types d'activité | | |
| *Conversion en kcalories :* $Kcalories = \frac{MET.minutes \times Poids(en\ kg)}{60\,kg}$ | | |
| Activité modérée : ≥ 600 MET-minutes / semaine | | |
| Activité élevée : ≥ 3000 MET-minutes / semaine<br>ou ≥ 1500 MET-minutes / semaine en activités élevées sur au minimum 3 jours | | |
| Activité faible : < 600 MET-minutes / semaine | | |

## *Annexe 9 :* Questionnaire d'adhésion au régime méditerranéen

**1-** Utilisez-vous l'huile d'olive comme principale graisse de cuisson ?
□ Oui □ Non

**2-** Combien de cuillères à soupe d'huile d'olive consommez-vous au total par jour *(y compris celle utilisée pour la friture, les repas loin de la maison, des salades, etc.)* ?
□ < 1 □ 1 à 2 □ 3 à 4 □ > 4

**3-** Combien de portions (200 g) de légumes consommez-vous par jour? *(Les garnitures ou accompagnements sont équivalents à la moitié d'une ration)*
□ 0 □ 1 □ ≥ 2

**4-** Combien de portions de fruits consommez-vous par jour ? *(les jus de fruits 100% pur jus comptent pour 1 portion)*
□ 0 □ 1 □ 2 □ ≥ 3

**5-** Combien de portions (100 à 150 g) de viande rouge, dont les charcuteries, consommez-vous par jour ?
□ < 1 □ ≥ 1

**6-** Combien de portions (12g) de beurre, de margarine ou de crème mangez-vous par jour ?
□ < 1 □ ≥ 1

**7-** Combien de boissons gazeuses et / ou sucrées buvez-vous par jour ?
□ < 1 □ ≥ 1

**8-** Combien de verres standards de vin buvez-vous par jour ?
□ < 1 verre □ 1 à 2 verres □ > 2 verres

**9-** Combien de portions (150 g) de légumineuses consommez-vous par semaine ?
□ < 2 □ ≥ 3

**10-** Combien de portions de poisson ou de crustacés consommez-vous par semaine ? *(1 portion : 100 à 150 g de poisson ou 200 g de crustacés)*
□ < 2 □ ≥ 3

**11-** Combien de fois consommez-vous des bonbons ou des pâtisseries industrielles (non faits maison) comme les biscuits, desserts, pâtisseries sucrées par semaine ?
□ < 2 □ ≥ 2

**12-** Combien de rations (30 g) consommez-vous des fruits à coque (noix) par semaine ?
□ < 2 □ 2 □ ≥ 3

**13-** Préférez-vous manger de la viande blanche (poulet, dinde et lapin) ou bien de la viande rouge (bœuf, porc, charcuteries) ?
□ Viande blanche □ Viande rouge

**14-** Combien de fois par semaine utilisez-vous un assaisonnement à base d'ail, d'oignon frit, de persil avec de l'huile d'olive (ex : persillade) ?
□ 0 □ 1 ou 2 fois □ > 2 fois

## *Annexe 9 :* Évaluation de l'adhésion au régime méditerranéen

Chaque bonne réponse vaut 1 point :

1- Utilisez-vous l'huile d'olive ? **Oui**

2- Combien de cuillères à soupe d'huile d'olive consommée au total par jour ? **> 4**

3- Combien de portions de légumes consommez-vous par jour ? **≥ 2**

4- Combien de portions de fruits consommez-vous par jour ? **≥ 3**

5- Combien de portions de viande rouge consommez-vous par jour ? **< 1**

6- Combien de portions de beurre, de margarine ou de crème consommez-vous par jour ? **< 1**

7- Combien de boissons gazeuses et / ou sucrées buvez-vous par jour ? **< 1**

8- Combien de verres standards de vin buvez-vous par semaine ? **1 à 2 verres**

9- Combien de portions de légumineuses consommez-vous par semaine ? **≥ 3**

10- Combien de portions de poisson ou de fruits de mer consommez-vous par semaine ? **≥ 3**

11- Combien de fois consommez-vous de bonbons ou de pâtisseries industrielles par semaine ? **< 2**

12- Combien de fois consommez-vous des fruits à coque (noix) une semaine ? **≥ 3**

13- Préférez-vous manger de la viande blanche ou bien de la viande rouge ? **Viande blanche**

14- Combien de fois par semaine utilisez-vous un assaisonnement à base d'ail, d'oignon frit, de persil avec de l'huile d'olive ? **> 2 fois**

| Type d'adhésion | Score associé |
|---|---|
| Faible adhésion | ≤ 5 sur les 14 items |
| Adhésion moyenne | entre 6 et 9 |
| Forte adhésion | ≥ 10 |

**Title :**

**The role of lifestyle modifications in the prevention and treatment of type 2 diabetes.**

**Abstract :**

**Type 2 diabetes (T2D) is an active chronic disease which associates a deficiency of insulin secretion and insulin resistance. Despite the drug treatment, this disease inevitably worsens towards insulin-dependent diabetes. Only lifestyle modifications (LM), including diet and physical activity, can prevent T2D to people at risk. They are also recommended to slow the development of T2D and prevent the occurrence of diabetic complications. This thesis focuses on the mechanisms and biological effects of LM to understand their effectiveness in the prevention and treatment of T2D. It means, the physiology of energy metabolism as well as the pathophysiology of T2D will be first covered to understand the processes involved. The role of the pharmacist in the implementation of LM is also mentioned.**

**MASIK Camille**

**Le rôle des mesures hygiéno-diététiques dans la prévention et le traitement du diabète de type 2.**

---

**Résumé en français**

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie chronique évolutive qui associe un défaut de l'insulinosécrétion et une insulinorésistance. Malgré le traitement médicamenteux, cette maladie s'aggrave inéluctablement vers un diabète insulinonécessitant. Seules les mesures hygiéno-diététiques (MHD), comprenant l'alimentation et l'activité physique, peuvent prévenir le DT2 chez les personnes à risque. Elles sont également recommandées pour ralentir l'évolution du DT2 et éviter la survenue de complications diabétiques. Cette thèse est centrée sur les mécanismes et les effets biologiques des MHD pour comprendre leur efficacité en prévention et en traitement du DT2. Pour cela, la physiologie du métabolisme énergétique ainsi que la physiopathologie du DT2 seront d'abord abordées pour comprendre les processus impliqués. Le rôle du pharmacien dans la mise en place des MHD est également évoqué.

---

**Titre et résumé en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie – Biologie – Nutrition**

---

**MOTS-CLÉS : Diabète, insulinorésistance, diététique, alimentation, activité, prévention, traitement.**

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

**Université Toulouse III Paul Sabatier**
**Faculté des Sciences Pharmaceutiques**
**35, Chemin des Maraîchers**
**31062 TOULOUSE CEDEX 9**

**Directeur de thèse : LEMARIÉ Anthony**