

« Le diabète est héréditaire. »

*L'avenir n'est pas écrit.*

Axel Kahn, généticien, interviewé par *Futura Sciences*, 2002

Le poids de l'hérédité diffère selon qu'il s'agisse du diabète de type 1 ou 2. Ainsi, lorsque l'un des deux parents est diabétique de type 2, le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 30 %, alors qu'il n'est que de 5 % dans le diabète de type 1, plus précisément 6 % si le père est diabétique, 3 % si c'est la mère (mais 30 % si les 2 parents le sont). Cette différence entre risque paternel et maternel ne serait pas d'origine génétique, mais probablement liée à des facteurs protecteurs maternels, comme la transmission d'anticorps à travers le placenta ou dans le lait, en cas d'allaitement.

Les études sur les jumeaux confirment ce phénomène : en cas de jumeaux monozygotes (un seul « œuf », pour de vrais jumeaux), c'est-à-dire avec les mêmes gènes, si l'un des deux est diabétique de type 2, l'autre le sera dans plus de 90 % des cas. Dans le cas du diabète de type 1, ce risque chute à 30 %. On ne peut retenir l'argument d'un environnement commun aux deux jumeaux, qui interférerait avec le risque de déclenchement du diabète, puisqu'en cas de jumeaux dizygotes (faux jumeaux), le risque d'apparition d'un diabète de type 1 dans la fratrie n'est plus que de 5 %.

Qu'apporte l'étude de la distribution géographique du diabète ? Dans le diabète de type 2, la répartition mondiale très hétérogène plaide en faveur

d'un déterminant ethnique : inférieure à 3 % de la population en Chine continentale, entre 10 et 20 % à l'île Maurice, plus de 20 % dans certaines populations micronésiennes du Pacifique.

Ce sont surtout les analyses de migrations de populations qui sont informatives. D'une manière générale, les populations rurales sont moins exposées que ces mêmes populations devenues urbaines. Ainsi, le suivi migratoire de populations japonaises transplantées aux États-Unis, a mis en évidence une augmentation significative du nombre de personnes diabétiques, en rapport avec les modifications de l'alimentation devenue plus calorique, et qualitativement plus pauvre en fibres et plus riche en graisses saturées (beurre, charcuterie, fromage, etc.)

Une autre illustration de ce phénomène est fournie par les Indiens Pimas, originaires du continent asiatique. Implantés dans les régions montagneuses du Mexique, gardant une alimentation traditionnelle, ils comptent une proportion de diabétiques de l'ordre de 10 %. Ce taux élevé témoigne d'une prédisposition génétique. Ces mêmes Indiens Pimas, qui ont stoppé leur migration en Arizona aux États-Unis, adoptant un mode de vie occidentalisé, développent un diabète dans presque 50 % des cas, record mondial. Le génome ne s'est pas modifié sur ces quelques dizaines d'années, mais leurs habitudes de type cueilleur/chasseur ont été transformées par la « coca-colonisation ». Cette population indienne, extrêmement performante en période de disette, s'est ainsi exposée au diabète en situation d'abondance et de sédentarité.

Les gènes impliqués dans le diabète de type 2 ne sont pas des mauvais gènes, mais plutôt des gènes mal adaptés à l'évolution de nos sociétés industriali-

sées. Pour devenir diabétique de type 2, il faut donc cumuler à la fois des gènes qui favorisent le stockage (un « génome économe »), et avoir un mode de vie caractérisé par une alimentation trop riche et une faible activité physique.

En ce qui concerne la prévalence du diabète de type 1, maladie relativement rare, on note un gradient croissant du Sud au Nord de l'Europe, les pays scandinaves étant les plus touchés, en particulier la Finlande. À signaler une exception, la Sardaigne. L'incidence (nombre de nouveaux cas par an) y est presque 4 fois plus élevée qu'en France. Mais ce constat ne permet pas de faire la part entre l'influence de l'environnement et la responsabilité de la génétique.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune\*, c'est-à-dire qu'elle est provoquée par un dérèglement des défenses immunitaires, responsable d'une « auto-destruction » des cellules  $\beta^*$  qui fabriquent l'insuline\*. Ce processus débute plusieurs années avant le déclenchement de la maladie. Un des marqueurs de cette réaction auto-immune est la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre les îlots de Langerhans\*, amas de cellules  $\beta$ . Ce dysfonctionnement n'est pas induit par la présence d'un gène pathologique. Ce qui est transmis d'une génération à l'autre, c'est une susceptibilité de développer la maladie, portée par plusieurs gènes. D'ailleurs, comme on l'a vu, l'hérédité familiale reste faible dans le diabète de type 1, puisqu'on ne la retrouve qu'une fois sur dix chez un nouveau diabétique. Le rôle de l'environnement, qui va moduler l'expression de ces gènes, est déterminant. Des hypothèses en faveur d'un facteur alimentaire ont été explorées. Celle de la responsabilité des protéines du lait de vache, consommées précocement chez le nourrisson, n'a jamais été démontrée de manière convaincante,

même si l'allaitement maternel semble bien constituer un facteur protecteur. L'influence d'infections virales, peut-être contractées très tôt dans la vie, est une piste plausible, toujours à l'étude.

Finalement, ce n'est pas le diabète, de type 1 ou de type 2, qui est transmis génétiquement, mais plus une prédisposition à déclarer la maladie. Ce risque héréditaire est bien plus important pour le diabète de type 2. Faute de pouvoir infléchir cette part du risque, c'est donc sur les facteurs d'environnement qu'il faut agir, en l'occurrence en luttant contre l'installation d'un surpoids, et en pratiquant une activité physique régulière.

Une forme très rare de diabète, le diabète MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), mérite l'appellation de diabète génétique, car il est secondaire à une anomalie portée par un seul gène. Ont été identifiées différentes mutations responsables de la maladie, qui se transmet sur un mode « autosomal dominant », c'est-à-dire qu'une personne sur deux est statistiquement atteinte dans la famille. Ce diagnostic peut être établi à partir d'une prise de sang, et doit être évoqué en cas de diabète non dépendant de l'insuline, survenant avant l'âge de 25 ans, dans un contexte de diabète familial.

**Le diabète peut être transmis à l'enfant  
pendant la grossesse**

La survenue d'un diabète pendant la grossesse amène inmanquablement la mère à s'interroger sur le risque de transmission du diabète à son enfant (souvent avec un sentiment de culpabilité). Un diabète préexiste parfois à la grossesse, pas toujours diagnostiqué, mais se révélant lors

d'un examen systématique. Il peut s'agir d'un diabète de type 2 comme d'un diabète de type 1 d'évolution lente, dont les risques de transmission héréditaire sont bien établis. Lorsque le diabète est préalablement connu, il est particulièrement important d'obtenir un bon équilibre des glycémies\* lors de la période de la conception, un mauvais équilibre augmentant le risque de malformation foetale. C'est pour cela qu'il faut planifier la grossesse environ 3 mois à l'avance, pour optimiser l'équilibre du diabète en intensifiant le traitement. Ce qui fait souvent dire qu'une grossesse de femme diabétique dure 12 mois !

Une autre forme de diabète peut apparaître pendant la grossesse chez des femmes jusque-là sans antécédent, ce qui correspond au concept de diabète gestationnel\*. Tout se passe comme si la grossesse, à partir de la fin du second trimestre, représentait une « épreuve d'effort » pour le pancréas\*, induisant ainsi un diabète transitoire, qui disparaît à l'accouchement. La fréquence d'un tel dérèglement est relativement élevée, puisqu'il concerne environ 5 % des grossesses. Ce risque est en fait variable selon l'existence de facteurs favorisants : antécédent familial de diabète, antécédent de gros bébé (supérieur à 4 kg de poids de naissance), surpoids préalable à la grossesse ou prise de poids importante durant celle-ci, certaines ethnies (Asie, Antilles, Afrique du Nord) enfin, étant plus prédisposées. Un dépistage doit donc être réalisé dans cette population, voire de façon systématique chez toutes les femmes au 6<sup>e</sup> mois de grossesse. Les modalités consistent le plus souvent à mesurer le taux de glycémie après la prise d'une charge en glucose\* (50 g), ou à mesurer la glycémie avant et après un petit déjeuner ordinaire. Le risque majeur d'un diabète gestationnel est la survenue d'une macrosomie (gros bébé), qui expose à un recours plus fréquent à une césarienne, ou à un traumatisme obstétrical à l'accouchement. De plus, le nouveau-né peut être sujet à des épisodes d'hypoglycémie\* dans ses premières heures de vie. Le traitement repose essentiellement sur les mesures diététiques dont le principe consiste à limiter,

sans être trop restrictif, les apports en glucides, en les répartissant de façon fractionnée sur la journée. Lorsque le régime se révèle insuffisant, il faut alors recourir à des injections d'insuline. Le recours à des médicaments par voie orale est pour le moment contre-indiqué, mais pourrait être une alternative en cours d'évaluation. Par la suite, les femmes qui ont développé un diabète gestationnel ont un risque plus élevé de devenir diabétiques (de façon définitive), dans environ 1/3 des cas, parfois plusieurs années après l'accouchement. Ce risque diminue après l'accouchement si l'activité physique est régulière et s'il ne s'installe pas de surpoids. Des interventions médicamenteuses préventives ont également montré une efficacité.

En ce qui concerne la descendance, le risque pour l'enfant de développer un diabète de type 2 à l'âge adulte sera plus élevé si la mère devient diabétique par la suite. Alors qu'un poids de naissance élevé, lors d'une grossesse, constitue un facteur de risque pour la mère de devenir diabétique de type 2 dans le futur, il semble, à l'inverse, que c'est un petit poids de naissance chez un nouveau-né qui l'expose à développer un surpoids et/ou un diabète à l'âge adulte. L'importance de la qualité de la nutrition fœto-maternelle semble impliquée, indépendamment des facteurs génétiques.

L'essentiel, pour une femme chez laquelle on découvre un diabète gestationnel, est de maintenir un bon équilibre de ce diabète pendant la grossesse, ce qui permettra d'éviter les risques de problèmes à l'accouchement, et le développement de troubles métaboliques pour son enfant par la suite.