

Le diabète de type 2 : impact sur la neurogénèse

D'ici 2030, le diabète pourrait devenir la septième cause de décès dans le monde, selon l'OMS.

Le diabète constitue un problème majeur de santé public. Selon le Rapport Mondial Sur Le Diabète de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2016), le diabète est une maladie chronique qui progresse dans le monde entier, en particulier dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires. En effet, la prévalence mondiale était de 8,5% en 2014, soit presque deux fois plus qu'en 1980 où la prévalence était de 4,7%. Ce rapport précise qu'en 2014, le nombre de personnes adultes qui vivent avec le diabète est estimé à 422 millions. D'ici 2030, le diabète pourrait devenir la septième cause de décès dans le monde. Le diabète de type 2 est plus prévalent que le diabète de type 1 puisque 90% des individus diabétiques dans le monde sont atteints de diabète de type 2.

Le diabète de type 2

Autrefois appelé diabète adulte ou diabète non insulino-dépendant, le diabète de type 2 touche plus particulièrement les personnes adultes voire âgées. Selon la Fédération Internationale du Diabète (IDF), le diabète de type 2 correspond à une résistance à l'insuline et à une déficience relative à l'utilisation de l'insuline par l'organisme. En effet, les individus atteints de diabète de type 2 ont un dysfonctionnement dans la régulation de la glycémie : ils sont hyperglycémiques. Cette hyperglycémie est liée à une altération de la régulation de l'insuline. Chez les individus diabétiques de type 2, l'insuline, qui agit normalement par l'intermédiaire de récepteurs membranaires au niveau des cellules cibles du foie, des muscles et des tissus adipeux, ne peut plus activer la voie de signalisation des transporteurs de glucose. Par conséquent, le glucose n'est plus capté et l'hyperglycémie s'installe. D'autre part, une hypersécrétion d'insuline se met en place pour contrer l'insulino-résistance. Cependant, cette hypersécrétion provoque une désensibilisation des récepteurs à l'insuline. Enfin, il y a un épuisement du pancréas amenant à une diminution progressive de la sécrétion d'insuline. Par conséquent, l'hyperglycémie s'installe et s'accroît chez les individus atteints de diabète de type 2.

La prédisposition génétique, l'environnement et le comportement sont les facteurs à l'origine du développement du diabète de type 2. Combinés entre eux, ces facteurs augmentent significativement l'apparition du diabète de type 2 chez les adultes. En effet, l'expression de certains gènes de prédisposition dépendent de facteurs environnementaux tels qu'une alimentation trop riche en graisse ou en sucre.

Le diabète de type 2 entraîne de nombreuses conséquences à long terme et en particulier au niveau de la neurogénèse hippocampique. La neurogénèse hippocampique est un processus essentiel à la mémorisation et à l'apprentissage.

La neurogénèse

En 1913, Santiago Ramon y Cajal, un neuroscientifique espagnol, déclarait qu'il n'y avait aucune régénération possible dans le cerveau adulte car à ce stade toutes les voies nerveuses étaient fixées et immuables. Aujourd'hui, nous savons, grâce entre autres aux travaux de Joseph Altman dans les années 1960, que le cerveau adulte est plastique, c'est-à-dire que la neurogénèse se produit tout au long de la vie à partir de la naissance. De nouveaux neurones sont produits chaque jour à l'âge adulte dans des régions du cerveau bien spécifiques : la zone sous ventriculaire (SVZ) des ventricules

latéraux et la zone sous granulaire (SGZ) du gyrus denté de l'hippocampe. Ces deux régions sont qualifiées de neurogéniques. La neurogénèse est un processus complexe qui comprend plusieurs étapes : la prolifération, la migration et la différenciation neuronale jusqu'à l'intégration des réseaux neuronaux existants.

Les adultes atteints de diabète de type 2 ont une altération de leur neurogénèse au niveau de l'hippocampe. En effet, l'hyperglycémie et la résistance à l'insuline sont à l'origine de ce dysfonctionnement de la neurogénèse hippocampique adulte. D'une part, les individus atteints de diabète de type 2 présentent une atrophie de l'hippocampe. Le volume de l'hippocampe est significativement plus faible chez les individus diabétiques comparativement aux individus non diabétiques (figure 1).

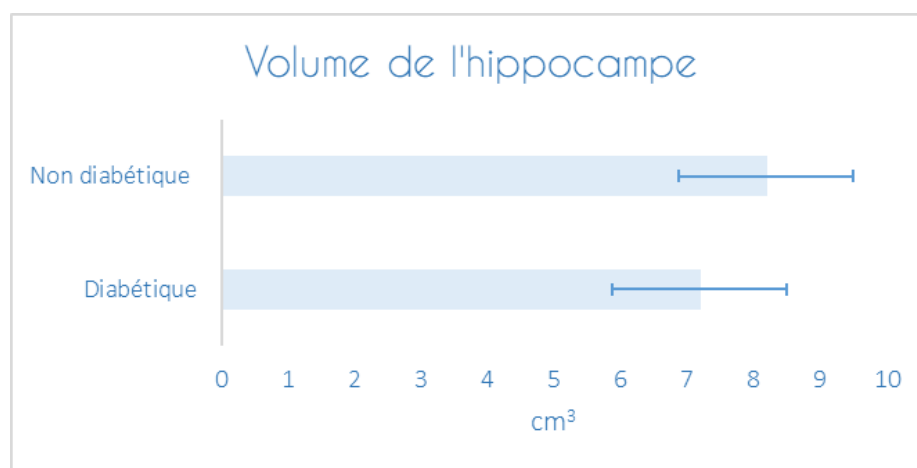


Figure 1 - Volume de l'hippocampe d'individus non diabétiques (n = 1139) et diabétiques (n = 112). L'hippocampe des individus diabétiques est atrophié d'où l'observation d'un volume significativement plus faible que chez des individus non diabétiques (D'après une étude réalisée par Schmidt et al., Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Diabetes : The Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study, 2004).

D'autre part, la survie des cellules progénitrices neuronales qui donnent naissance aux nouveaux neurones est réduite chez les individus atteints de diabète de type 2. Enfin, l'hyperglycémie et la résistance à l'insuline créent un état de stress général chez les individus atteints de diabète de type 2. En réponse à ce stress général, une cascade de complications se met en place : inflammation périphérique et centrale (ou neuro-inflammation) et stress oxydatif. Ces complications vont également être à l'origine de l'inhibition de la neurogénèse chez les individus diabétiques.

Cognition, démence et dépression

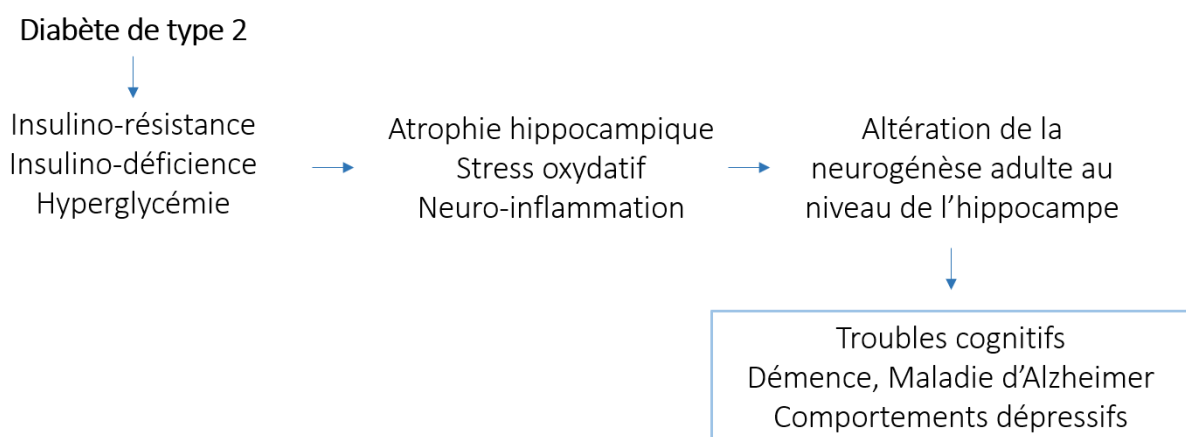
L'altération de la neurogénèse chez les individus atteints de diabète de type 2 peut entraîner des complications telles que des déficiences cognitives, de la démence et des comportements dépressifs.

L'hippocampe joue un rôle essentiel dans l'apprentissage et la mémoire. Cependant, ce dernier est atrophié chez les individus diabétiques. Cette atrophie hippocampique amène à des déficiences cognitives, en particulier dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. De plus, la neuro-inflammation et le stress oxydatif perturbent la plasticité synaptique. De ce fait, les connexions entre les neurones ne sont plus réalisées correctement ce qui entraîne des déficiences cognitives.

Les individus atteints de diabète de type 2 sont également sujets à la démence. Le risque de développer une démence est lié à l'atrophie hippocampique observée chez les individus diabétiques. De plus, les individus atteints de diabète de type 2 et de démences sont plus enclins à développer la maladie d'Alzheimer, maladie en partie modulée par l'insuline. Cela s'explique par le fait que les individus atteints de diabète de type 2 présentent une résistance à l'insuline. De ce fait, l'insuline n'est plus correctement sécrétée.

Enfin, de nombreux individus atteints de diabète de type 2 présentent des comportements dépressifs. De nombreuses études ont mis en évidence une relation bidirectionnelle entre le diabète de type 2 et la dépression. Effectivement, le risque de développer une dépression chez les individus atteints du diabète de type 2 est aussi élevé que le risque de développer le diabète de type 2 chez les individus atteints de dépression. Chez les individus atteints de diabète de type 2, l'état inflammatoire favorise le développement de la dépression car c'est une maladie inflammatoire. En effet, les médiateurs de l'inflammation, tels que les cytokines, sont à l'origine du déclenchement de la dépression.

Résumé



Pour en savoir plus

1. HO N., M.S. SOMMERS, et I. LUCKI, « Effects of Diabetes on Hippocampal Neurogenesis: Links to Cognition and Depression », *Neuroscience and biobehavioral reviews*, septembre 2013, vol. 37, no 8, p. 1346-1362.
2. LANG B.T., Y. YAN, R.J. DEMPSEY, et R. VEMUGANTI, « Impaired neurogenesis in adult type-2 diabetic rats », *Brain Research*, 3 mars 2009, vol. 1258, p. 25-33.
3. OLOKOBA A.B., O.A. OBATERU, et L.B. OLOKOBA, « Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends », *Oman Medical Journal*, juillet 2012, vol. 27, no 4, p. 269-273.
4. RAMOS-RODRIGUEZ J.J., S. MOLINA-GIL, O. ORTIZ-BARAJAS, M. JIMENEZ-PALOMARES, G. PERDOMO, I. COZAR-CASTELLANO, A.M. LECHUGA-SANCHO, et M. GARCIA-ALLOZA, « Central Proliferation and Neurogenesis Is Impaired in Type 2 Diabetes and Prediabetes Animal Models », *PLOS ONE*, 20 février 2014, vol. 9, no 2, p. e89229.
5. ZHENG H., Y. ZHENG, L. ZHAO, M. CHEN, G. BAI, Y. HU, W. HU, Z. YAN, et H. GAO, « Cognitive decline in type 2 diabetic db/db mice may be associated with brain region-specific metabolic disorders », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1 janvier 2017, vol. 1863, no 1, p. 266-273.

A propos de l'auteur

Marie Duclos

Contacté par e-mail : mariedorine.duclos@gmail.com

Synthèse encadrée par Elisabeth Pellegrini