

Infections virales et diabète en Afrique

Viral infections and diabetes in Africa

J.-L. Nguewa^{1,2}, E. Lontchi-Yimagou⁴,
J.-P. Riveline^{1,2}, S.-P. Choukem⁵,
N. Baldé⁶, J.-C. Mbanya^{3,4},
E. Sobngwi^{3,4}, J.-F. Gautier^{1,2}

¹ INSERM UMRS 1138, pathogenèse du diabète de type 2 : aspects cellulaires et cliniques, Paris.

² Centre universitaire du diabète et de ses complications, Service d'endocrinologie et de diabétologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris.

³ Service d'endocrinologie et de diabétologie, Hôpital Central de Yaoundé, Faculté de médecine et des sciences biomédicales, Yaoundé, Cameroun.

⁴ Centre de biotechnologie, Université de Yaoundé 1, Yaoundé, Cameroun.

⁵ Service de médecine interne et d'endocrinologie, Hôpital Général de Douala ; Faculté de sciences médicales, Université de Buéa, Cameroun.

⁶ Département d'endocrinologie et de diabétologie, Hôpital universitaire de Donka, Conakry, Guinée.

Résumé

La majorité des diabètes résultent d'une interaction gène-environnement. Il est reconnu que les infections virales en tant que facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle dans l'apparition, le maintien, ou l'exacerbation, des désordres métaboliques observés au cours des diabètes. À côté des formes classiques de diabète, type 1 (DT1) et type 2 (DT2), le diabète atypique (*Ketosis-prone diabetes*, *KPD*), forme clinique intermédiaire aux deux précédents, est très fréquent chez les Africains. Certains virus ont été identifiés comme associés, ou décrits comme étiologies probables, dans ces trois formes de diabète, à savoir les entérovirus dans le DT1, le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le DT2, et le virus herpès humain de type 8 (HHV-8) pour le KPD.

Mots-clés : Diabète – diabète atypique (*Ketosis-prone diabetes*) – virus – Afrique.

Summary

It is nowadays well established that diabetes results from interplays between genetic and environmental factors. Viral infections can play a role in the onset, maintenance or exacerbation of metabolic disorders observed in diabetes. In addition to the two major forms of diabetes (type 1 [T1D], type 2 [T2D]), atypical diabetes (Ketosis-prone diabetes, KPD) has emerged as the third leading presentation of diabetes in sub-Saharan Africans. Some viral infections have been identified as risk or causal factors of metabolic disorders observed in these three diabetes phenotypes such as enteroviruses in T1D, hepatitis C virus and HIV in T2D, human herpes virus 8 in KPD.

Key-words: Diabetes – Ketosis-prone diabetes – virus – Africa.

Correspondance

Jean-François Gautier

Centre universitaire du diabète et de ses complications
Service d'endocrinologie et de diabétologie
Hôpital Lariboisière
2, rue Ambroise Paré
75475 Paris cedex 10
jean-francois.gautier@sls.aphp.fr

Contexte

- Le diabète touche 8,3 % de personnes dans le monde, et 5,1 % en Afrique. Le type 1 (DT1) et le type 2 (DT2) sont les deux formes majeures. Dans le DT1, il existe une auto-immunité spécifique, une inflammation et une infiltration à prédominance lymphocytaire et macrophagique des îlots β -pancréatiques, une destruction des cellules β conduisant à un déficit absolu de sécrétion d'insuline. Le DT2 associe des causes multifactorielles dont la résultante est une sécrétion d'insuline insuffisante en réponse au glucose et une insulino-résistance des tissus sensibles à l'action de l'insuline (foie, muscle, tissus adipeux). D'autres anomalies présentes dans le DT2 vont contribuer

à entretenir le désordre métabolique, à savoir la sécrétion inappropriée de glucagon, des anomalies de sécrétion et de l'action des incrétines (*glucagon-like peptide-1* [GLP-1] et *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* [GIP]), et une inflammation de bas grade [1-3].

- La symptomatologie du DT1 et DT2 chez le sujet africain est similaire à celle décrite dans d'autres populations. Toutefois, on retrouve chez les sujets originaires d'Afrique sub-saharienne les auto-anticorps spécifiques au DT1 chez moins de 50 % des DT1 nouvellement diagnostiqués, comparativement aux caucasiens chez qui ils sont présents chez 60 à 85 % des patients [4-8]. D'autre part, le génotype HLA de susceptibilité au DT1 (HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8) serait peu

associé au DT1 chez les patients d'Afrique sub-saharienne [4, 5, 9-14]. Une forme particulière de diabète observée chez les sujets d'origine afro-américaine est le « *diabète atypique* » (*Ketosis-prone diabetes*, KPD, diabète de type 1B). Le KPD est un phénotype de diabète intermédiaire entre DT1 et DT2. Il se déclare comme un DT1, avec une cétose, voire une acidocétose, un déficit absolu de sécrétion d'insuline sans facteur de décompensation évident, mais en l'absence de stigmates d'auto-immunité spécifique observés classiquement au cours du DT1, et nécessitant un traitement d'emblée à l'insuline. Par la suite, la majorité des KPD pourront arrêter l'insuline sur une période pouvant durer des années en maintenant un excellent contrôle métabolique avec un traitement oral et une alimentation équilibrée [15,16]. Le KPD présente toutes les anomalies métaboliques du DT2, à savoir l'insulinorésistance hépatique, musculaire et adipo-cytaire, une désensibilisation des cellules β et des cellules α au glucose, et une sécrétion inappropriée de glucagon [16, 17]. La cétose semble, jusqu'à ce jour, la seule anomalie commune avec le DT1.

- Il est reconnu que la majorité des diabètes résultent d'une interaction gène-environnement. Les infections virales pourraient jouer un rôle dans l'apparition, le maintien, ou l'exacerbation, des désordres métaboliques observés au cours des diabètes. Certaines infections virales, telles les infections au virus de la rubéole et des oreillons, le cytomégalovirus, le virus Epstein-Barr, les rétrovirus, le rotavirus et les entérovirus, sont soupçonnés jouer un rôle dans le déclenchement de la réaction auto-immune dans le DT1 [18, 19]. L'infection au virus de l'hépatite C, l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le traitement antirétroviral augmentent le risque de DT2 [20]. L'infection au virus humain de l'herpès de type 8 (HHV-8) a été associée à la cétose observée au cours de la décompensation du KPD.

L'infection au VIH

- L'Afrique sub-Saharienne est la région du monde la plus touchée par le VIH. L'accès au traitement antirétroviral (TAR)

est de 30 à 56 %, le TAR étant basé sur les combinaisons faites d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), et d'inhibiteurs de la protéase (IP). L'efficacité du TAR a permis un meilleur contrôle de la charge virale, l'amélioration des CD4 et, consécutivement, l'allongement de l'espérance de vie de sujets porteurs du VIH. Mais aussi, on a observé au cours de l'infection au VIH et du TAR, l'apparition de dyslipidémies, de lipodystrophies, de troubles de la régulation du glucose, de déficit de sécrétion et d'action de l'insuline [21, 22]. Les études observationnelles décrivent une prévalence de 1,9 à 14,9 % de diabète au sein de patients porteurs du VIH [23-25]. En Afrique sub-saharienne, ce serait entre 2 et 26 % [26, 27]. En Afrique du Sud, Dave *et al.* ont rapporté 23,5 % de pré-diabète chez les sujets porteurs de VIH sous TAR, et 18,5 % chez ceux naïfs de TAR [26]. Mutimura *et al.*, au Kenya, ont retrouvé 16 % de diabète chez les patients atteints du VIH [28]. Un risque de diabète plus élevé est associé à la durée du TAR [26, 29-33]. Ce risque a été imputé aux molécules de 1^{re} génération utilisées jusque dans les années 2000 [29, 34], l'incidence du diabète étant de 4 à 6/1 000 personnes-année [23, 34-37]. Le risque a diminué avec l'arrivée des molécules de nouvelles générations, moins toxiques. En Afrique sub-saharienne, le risque est resté élevé. Les TAR de 1^{re} génération sont encore majoritairement présents dans les programmes de santé. Dans l'étude de Moyo *et al.*, réalisée en Afrique du Sud, le TAR à base de stavudine et d'efavirenz est associé à une incidence du diabète plus élevée [30]. Il a été aussi observé des dyslipidémies, souvent imputées au virus et aux TAR de 1^{re} génération (stavudine, zidovudine) [22]. La méta-analyse de Dillon *et al.* [38], regroupant un total de 29 755 sujets répartis sur 14 pays, suggère que l'infection virale elle-même est associée à une triglycéridémie plus élevée et un cholestérol HDL plus bas, alors que le TAR est associé à des concentrations de cholestérol HDL et de LDL plus élevées. Par ailleurs, des lipodystrophies

(lipoatrophies et hypertrophies) ont été décrites chez 10 à 40 % des personnes porteuses du VIH, principalement attribuées au TAR [39-43].

- Il est difficile de faire la part entre l'effet du virus lui-même de celle du TAR dans l'apparition du diabète. Il a été proposé que le virus, notamment la variation de la charge virale, induirait une inflammation chronique, une baisse des taux d'adiponectine sanguin, et une insulinorésistance [44]. Brown *et al.* ont rapporté que plus la concentration de CD4 est bas, plus le risque de DT2 est élevé [45]. Au sein du tissu adipeux (TA) et du foie, le virus serait responsable de dysfonctionnements qui contribueraient à l'insulinorésistance. Il induirait une hypertriglycéridémie. Au cours de l'infection au VIH, et même à charge virale indétectable, la protéine virale circulante Vpr induirait dans le TA une altération de l'activité transcriptionnelle des gènes régulés par le récepteur nucléaire *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ), une augmentation de l'expression des gènes codant pour les récepteurs aux glucocorticoïdes, et une infiltration macrophagique [46]. De plus, la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes matures serait bloquée. Dans le foie, Vpr serait responsable de l'altération de l'activité transcriptionnelle des gènes régulés par le PPAR- γ , de la stéatose avec diminution de l'activité AMP-kinase [46]. Les INRT (stavudine, zidovudine) induiraient une toxicité mitochondriale impliquée dans le développement de la résistance à l'insuline [45]. De plus, les INRT seraient responsables de lipodystrophies, facteurs d'insulinorésistance. Les INNRT (névirapine, efavirenz) seraient associés aux dyslipidémies. Les IP (indinavir, ritonavir, lopinavir) induiraient une *down-régulation* des récepteurs au glucose GLUT-4 dans les cellules adipeuses et musculaires [47], et une baisse de l'activité des PPAR- γ dans le TA [48]. Behrens *et al.* ont montré qu'au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie orale, les sujets sous IP ont un pic de sécrétion d'insuline retardé, une sécrétion de pro-insuline plus importante, ce qui serait un marqueur du dysfonctionnement de la cellule β [49]. Enfin, la prise du TAR associe chez les patients une amélioration de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274334>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274334>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)