

Diabétologie: Des souris et des hommes – et des monstres ...

La protection des cellules bêta, un rêve?

Barbara Felix

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

Introduction

De gros efforts ont été entrepris ces dernières années dans la prévention et le traitement du diabète. Malgré les très nombreuses possibilités thérapeutiques et la réduction des lésions des organes-cibles, le diabète de type 2 reste une maladie d'évolution progressive à la morbidité et à la mortalité élevées. Pouvoir retarder, ou même empêcher le début de la maladie, tel est l'objectif des démarches les plus diverses entreprises depuis de nombreuses années, aussi bien en ce qui concerne le mode de vie que sur le plan médicamenteux.

La «protection des cellules bêta» comme slogan

L'expression «protection des cellules bêta» réapparaît fréquemment, depuis des années, dès qu'un antidiabétique arrive sur le marché en voulant se démarquer des autres produits de la concurrence qui seraient «uniquement» capables d'abaisser la glycémie. La notion que ce n'est pas la fonction des cellules bêta mais bien leur masse qui joue un rôle essentiel dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose est relativement nouvelle. Ainsi, dans les années 1980, on pensait encore que jusqu'à la naissance, la masse des cellules bêta acquises jusqu'à la naissance était définitivement fixée et non modifiable. Le dogme en vigueur voulait que les cellules produisant l'insuline, en tant que tissu hautement différencié, n'étaient guère en mesure de se régénérer et qu'il n'existait aucun turn-over des cellules dans le pancréas endocrinien. Les troubles de la sécrétion d'insuline dans le cadre de l'évolution du diabète de type 2 ont simplement été attribués à un trouble fonctionnel des cellules bêta et non à une perte de celles-ci. Les études chez l'animal, cependant, ont pu montrer dès les années 90 déjà que la masse de cellules bêta peut s'adapter aux particularités physiologiques de façon dynamique. Cela signifie qu'en cas de besoins élevés en insuline, par ex. lors d'excès de poids, non seulement la sécrétion d'insuline peut augmenter sur le plan cellulaire mais encore la masse totale de cellules bêta produisant l'insuline augmente de manière dynami-

que. Des signaux importants concernant l'adaptation de la masse de cellules bêta sont transmis par les récepteurs à l'insuline et à l'IGF-1, qui représentent ainsi des facteurs de prolifération et de survie pour les cellules bêta.

Malgré l'aspect prometteur de ces travaux dans le cadre du diabète de type 2 également, il est important de souligner que cette forme de régénération des cellules bêta n'a été démontrée que chez la souris et qu'elle n'existe peut-être pas sous cette forme chez l'homme. Des études post-mortem indiquent toutefois que les patients avec diabète de type 2 (et non seulement de type 1) possèdent une masse de cellules bêta nettement réduite malgré leur excès de poids et leurs exigences métaboliques élevées. Il n'est donc pas étonnant que, ces dernières années, différentes études se soient concentrées sur la possibilité de prévenir le diabète et donc de protéger les cellules bêta afin de freiner la progression de la maladie due à la diminution croissante de la sécrétion d'insuline [1-5]. Certaines modifications du mode de vie entraînent des effets bénéfiques drastiques et durables; cependant, même une étude menée avec un investissement financier et personnel considérable [5] a montré un taux de drop-out atteignant 50%, et presque 80% à la fin de l'étude – une expérience que nous confirmons chaque jour au cabinet. La communauté des diabétiques a un beau rêve: disposer de la solution la plus simple possible sur le plan pharmacologique, et c'est avec de grands espoirs que les résultats de l'étude DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) [6] menée à Copenhague étaient attendus.

Prévention ou traitement?

Il est possible que l'utilisation de médicaments destinés à prévenir le diabète permette de retarder ou même de masquer la maladie sans toutefois exercer un réel effet préventif, notamment lorsque le produit utilisé est un hypoglycémiant, comme c'est le cas par exemple de la metformine ou du rosiglitazone. Une réduction du risque de plus de 50% est un chiffre très impressionnant, mais souvent, il équivaut simplement à une diminution de la glycémie de 0,5 mmol/L, ce qui ne permet pas d'atteindre les valeurs-cibles diag-

nostiques d'un diabète dans le cadre de l'étude. Pour pouvoir évaluer leur efficacité de manière concluante, il est nécessaire d'instaurer une phase de wash-out. Dans ce cas, trois choses peuvent se produire (fig. 1 [6]):

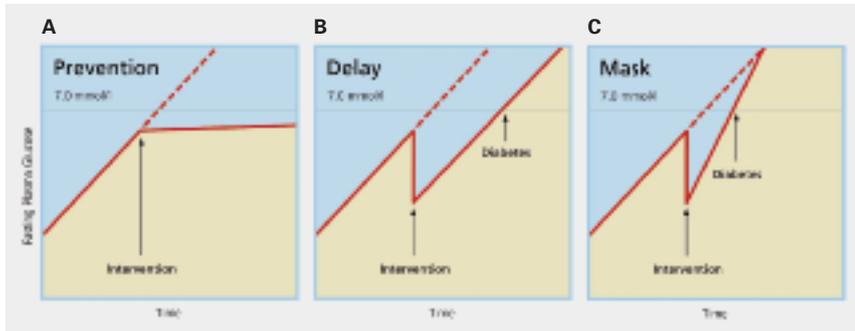


Figure 1 (modifiée selon Anderson [7])

- A) Malgré la fin du traitement médicamenteux, les taux de glycémie restent bas ou n'augmentent qu'avec un certain retard.
 B) Après l'interruption du traitement médicamenteux, on assiste à une élévation parallèle mais retardée de l'incidence du diabète, le médicament exerce un effet de freinage mais il ne peut empêcher le processus pathologique (troglitazone dans l'étude TRIPOD [3]).
 C) Après la disparition de l'effet hypoglycémiant, on observe une augmentation rapide de la glycémie et une accélération des taux de conversion entraînant rapidement des valeurs équivalentes au placebo. Il s'agit donc simplement d'un masquage dû à l'effet hypoglycémiant connu de la substance utilisée (par ex. metformine dans le Diabetes Prevention Program [5]).

Il s'agirait là d'une réelle prévention et d'un effet protecteur que nous n'avons pu observer, jusqu'ici, qu'en cas de modifications du mode de vie [1, 5]. Ainsi, il nous faut encore un peu de patience avant de savoir si ce songe d'une nuit d'été provenant de Copenhague sera exaucé pour les patients (et l'industrie pharmaceutique). Les résultats présentés le 7 décembre 2006 à Cap Town montrent, trois mois après l'arrêt de la rosiglitazone dans une phase de wash-out (DREAM)

un comportement moyen correspondant à la figure 1B.

Perspective – le monstre de Gila

Toutefois, au cours de ces prochains mois, de nouveaux «sauveteurs des cellules bêta» vont faire leur entrée sur le marché pharmaceutique, dont un figurant spectaculaire: le monstre de Gila (*Heloderma suspectum*), une espèce de lézard sud des Etats-Unis. Là encore, nous savons à partir d'études chez la souris que le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP 1), une hormone protéique (incrétine) sécrétée par la muqueuse intestinale, exerce un effet modulateur sur la diminution programmée des cellules bêta et qu'il régularise l'apoptose. En outre, le GLP 1 stimule la sécrétion d'insuline des cellules bêta en fonction de la glycémie et abaisse ainsi la glycémie sans risque d'hypoglycémie ni de prise de poids. Puisque le GLP 1 endogène n'a qu'une très brève demi-vie, on a dû recourir aux sécrétions du monstre de Gila mentionné plus haut, qui produit un agoniste GLP 1 à longue durée d'action. Un inconvénient majeur de cette substance est son administration parentérale, de sorte qu'il serait nécessaire de retirer un avantage supplémentaire de cette substance, outre son effet hypoglycémiant (abaissement du HbA_{1c} environ 1%), afin de pallier à cet inconvénient et ne pas devoir passer tout de suite à l'insuline. Son administration orale est possible avec les antagonistes de la DPP IV (dipeptidylpeptidase IV), qui ralentissent la dégradation du GLP 1 mais entraînent une diminution nettement plus faible de la glycémie, leur effet positif concernant le poids et la protection des cellules bêta restant encore à prouver. So, let's DREAM on!

Références

- Pan XR, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537–44.
- Tuomilehto J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343–50.
- Buchanan TA, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002;51:2796–803.
- Chiasson JL, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002; 359:2072–7.
- Knowler WC, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346: 393–403.
- DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096–105.
- Anderson DC Jr. Pharmacologic prevention or delay of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2005;39:102–9.

Correspondance:
 Dr Barbara Felix
 Medizinische Universitätsklinik
 Kantonsspital
 CH-4101 Bruderholz
barbara.felix@ksbh.ch