

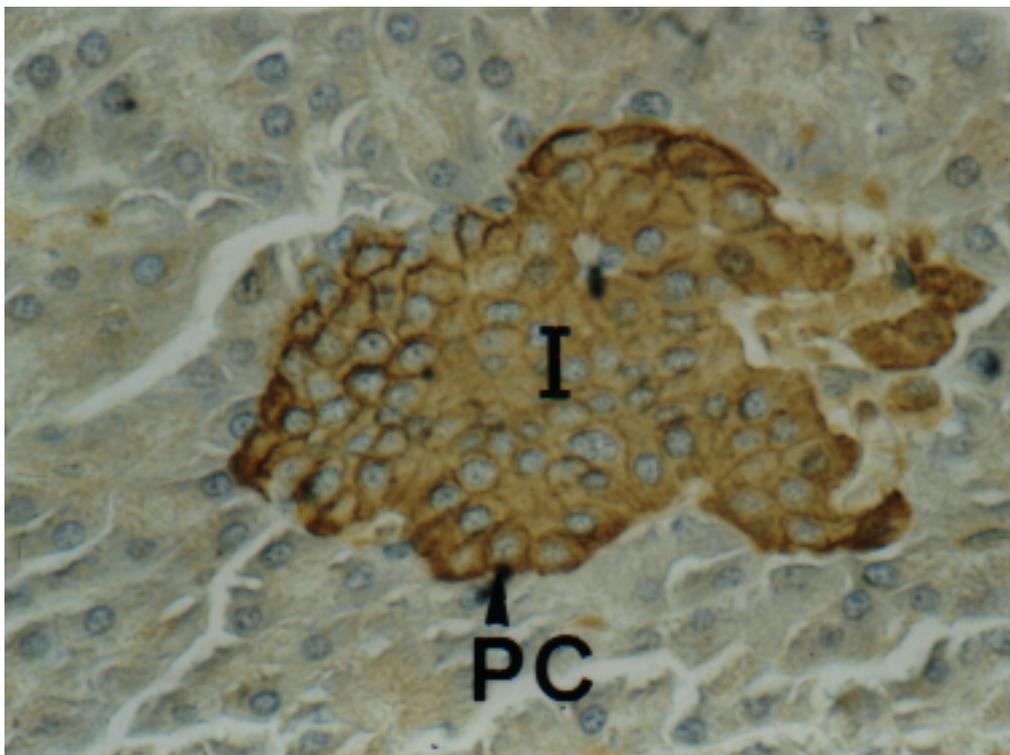
Le peptide - C

L'implication des dysfonctionnements majeurs des cellules B pancréatiques dans le diabète NID amène à considérer une troisième substance protéique à caractère hormonal sécrétée par ces cellules, après l'insuline et l'IAPP: le **peptide-C**. Ce dernier est un **indicateur** important des différents types cliniques de diabète.

UNE SECRETION LIEE A CELLE DE L'INSULINE

Dans les îlots de Langerhans, les sites antigéniques de l'insuline et du peptide-C ont les mêmes localisations au niveau des cellules B. Cependant, dans les granules de sécrétion, l'insuline est située dans le cœur alors que la peptide-C est distribué à la fois dans le cœur et dans le halo périphérique. Dans le cas de nésioblastose ou d'adénomatose focale, on trouve dans les tumeurs des cellules insulaires, des cellules polycrines contenant des granulations atypiques avec un mélange et .

La **proinsuline**, précurseur de l'insuline synthétisé dans les cellules B, est convertie en **insuline** et **peptide-C** par clivages protéolytiques des acides aminés en position 32/33 et 65/66. Puis ces deux peptides sont libérés dans la circulation à partir des granules sécrétoires matures, de façon équimoléculaire, avec une petite fraction de molécules de proinsuline intacte ou partiellement clivée. La demi vie du peptide-C est plus longue que celle de l'insuline. Dans certains modèles animaux du diabète NID, les dysfonctionnements de la cellule B amènent à une forte dégradation du clivage de la proinsuline, ce qui aboutit à la libération d'une grande quantité de cette molécule dans le sang en lieu et place du couple insuline/peptide-C. Ce phénomène existe également chez l'Homme, avec des variations liées à l'état sécrétoire des cellules B.



Cellules B immunoréactives vis-à-vis d'un anticorps anti peptide-C (**PC**) dans un îlot de Langerhans (**I**). Le marquage apparaît dans la majorité de l'îlot. (x 480).

Pour comprendre l'importance du peptide-C et de l'insuline dans la régulation métabolique et dans la pathogenèse de la maladie diabétique, en particulier dans le **contrôle du fonctionnement des cellules B**, il est nécessaire d'avoir **une méthode de dosage sensible et spécifique** de chaque substance. La radio-immunologie nous permet d'établir un parallèle précis entre ces deux peptides et d'en corrélérer les données.

EVOLUTION ET INTERET CHEZ LE DIABETIQUE

Dans le cas d'un diabète NID, la **C-peptidémie**, tout comme la proinsulinémie, diminue fortement alors que l'insulinémie peut être soit plus basse que chez un sujet sain, soit proche des valeurs normales. Dans ce deuxième cas, si la réserve pancréatique en peptide-C augmente tandis que celle en insuline diminue, la dérégulation du fonctionnement de la cellule B est confirmée et s'accompagne d'une intolérance au glucose. Ces phénomènes ont été également observés dans le cadre du modèle expérimental de diabète induit chez le lapin après ligature du canal pancréatique. Par contre, **la clairance du peptide-C** urinaire est plus élevée chez un sujet diabétique que chez un sujet sain. Des différences peuvent exister dans la traversée rénale du peptide-C chez les diabétiques mais il est plutôt hasardeux d'utiliser le paramètre peptide-C urinaire comme témoin de la fonction de la cellule B chez ces patients.

• Action sur le métabolisme des cellules cibles

Le peptide-C est une hormone et, en tant que tel, possède une activité biologique spécifique. Il n'est donc pas inerte mais au contraire, à une concentration supraphysiologique, il se lie à la surface de cellules cibles (fibroblastes, cellules endothéliales ou tubulaires rénales). Ce sont les 5 peptides C terminaux de la molécule de peptide-C qui assurent cette liaison à un récepteur membranaire couplé à la protéine G. Celle-ci active des canaux calciques. Il en résulte une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium et une activation de la NO synthase endothéliale (e NOS) et de la protéine phosphatase 2B calmoduline dépendante (PP2B). Cette dernière convertit la forme Na/K ATP ase phosphorylée en une forme déphosphorylée active. La liaison du peptide-C à son récepteur est stéréospécifique, mais celui-ci reste encore à caractériser de façon plus précise. Le peptide-C n'agit pas en synergie avec d'autres hormones et ne présente pas de réactions croisées avec l'insuline, la proinsuline, les facteurs de croissance insuliniques (IGF 1 et 2) ou le neuropeptide Y.

• Administration de peptide-C

Les effets de l'administration de peptide-C ont été étudiés principalement dans le cadre d'un diabète de type 1. On constate alors une augmentation du flux sanguin du muscle squelettique et de la peau, une meilleure prise d'oxygène et un transport du glucose amélioré. Au niveau rénal, l'hyperfiltration glomérulaire est diminuée et l'excrétion urinaire d'albumine réduite. Le peptide-C provoque également une amélioration de la fonction nerveuse autonome et sensorielle.

Un traitement combiné peptide-C / insuline peut prévenir le développement ou retarder la progression des complications du diabète à long terme.

Les **effets bénéfiques du peptide-C** revêtent une importance pour le diabète en améliorant les fonctions circulatoires rénales et nerveuses qui sont les cibles principales des dégénérescences liées à cette maladie. Dans le cas d'un diabète NID, la réversibilité des atteintes sécrétoires affectant les cellules B est variable. Cette variabilité individuelle est liée à la population de cellules B sécrétant insuline et peptide-C et explique pourquoi l'amélioration dues à ces effets n'est pas toujours ressentie.

