

Des pistes pour l'avenir

Il existe plusieurs voies d'attaque et de recherche pour parvenir à endiguer l'épidémie de diabète NID qui commence à poindre dans les pays industrialisés. Certaines thérapies sont générales, visant à corriger l'état diabétique dans son ensemble, alors que d'autres sont plus localisées aux soins de ses complications, souvent invalidantes. Les recherches récentes mettent en évidence le fait qu'il convient de **normaliser au plus tôt la glycémie** afin d'éviter les phénomènes induits par la glucotoxicité, en particulier au niveau des membranes basales de différents organes. Parmi les thérapies suivantes, nombreuses sont celles qui n'aboutiront pas, mais toutes auront permis d'avancer de quelques pas dans la compréhension du fonctionnement de l'organisme, et donneront des informations qui par la suite pourront se révéler déterminante pour contrer l'installation et le développement du diabète NID.

DE NOUVELLES MOLECULES

• Action du système nerveux central

Agir au niveau cérébral permet de lutter contre le diabète selon deux stratégies complémentaires:

- la modification du comportement alimentaire
- l'action sur le système endocrinien au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

A titre d'illustration de l'importance cette voie d'action, le **facteur neurotrophique cérébral**, une molécule de la famille des neurotrophines, provoque chez un modèle animal de diabète NID une régularisation du métabolisme glucosé. L'effet hypoglycémiant de cette molécule se maintient à long terme, même après arrêt du traitement, ce qui permet d'envisager une échéance hebdomadaire pour celui-ci.

• Intensification de la production de l'efficacité de l'insuline

La mise au point de **formes non injectables d'insuline** ou d'un dérivé actif de cette hormone se révèle ardue. Ainsi, bien que des modifications mineures de la séquence de l'insuline puisse lui permettre de mieux se dissoudre dans des solutions acides, ces analogues cristallisent lorsqu'ils atteignent la lymphe interstitielle. Cependant, des essais sont en cours afin de vérifier si une administration par voie nasale sous forme d'aérosol ne pourrait pas remplacer les injections périodiques auxquelles sont astreints non seulement les diabétiques insulino dépendant mais également les malades atteints de diabète NID insulino-réquant.

Il est également possible expérimentalement d'**agir directement sur les récepteurs insuliniques défectueux** afin de corriger leur morphologie et de rétablir ainsi leur affinité pour l'insuline. On pourrait également surexprimer ou exprimer *de novo* grâce à des plasmides les gènes codant pour le récepteur insulinique. Ceci permettrait de **restaurer l'insulino-compétence** des tissus diabétiques.

La sécrétion d'insuline par la population survivante de cellules B peut également être stimulée par des sécrétagogues. Le **repaglinide**, par exemple, agit en inhibant les canaux potassiques ATP dépendants, ce qui stimule l'insulino-sécrétion en agissant sur la polarisation de la membrane cellulaire et le taux intracytoplasmique de calcium. Cette molécule **renforce la sensibilité de la cellule B à d'autres substances, comme le glucose**, et augmente

également la production de somatostatine. Ses effets ont été caractérisés *in vitro* et *in vivo* chez le rat. On peut également agir sur l'adaptation temporelle de la sécrétion insulinaire: les inhibiteurs de la disaccharidase compensent la modestie du premier pic de sécrétion insulinaire par une diminution de la production de glucose.

• **Thérapie génique**

Il est possible de **faire produire de l'insuline par des cellules non pancréatiques** en leur transférant un plasmide contenant le gène de l'insuline (ou de ses précurseurs). Ainsi, une expression notable d'insuline efficace a été obtenue *in vivo* à partir de cellules musculaires squelettiques chez la souris. L'insuline produite a pu prendre le relais de celle qui n'était plus produite au niveau pancréatique. Cependant, des problèmes immunologiques restent à résoudre pour obtenir une sécrétion insulinaire non pancréatique à long terme chez un individu non immunodéprimé.

• **Contre l'insulino-résistance**

- **en modifiant les modes de vie :**

Une diminution de l'insulino-résistance peut être obtenue par un développement de l'activité physique, une nutrition adaptée et une réduction des facteurs de stress, incluant également l'arrêt du tabagisme. Certains sels minéraux (**magnésium**, potassium) ou des oligo-éléments peuvent diminuer l'insulino-résistance. Il en est de même pour des acides aminés ou certains lipides, ce qui laisse penser qu'un régime alimentaire bien défini, éventuellement complété, pourrait contribuer, en agissant de concert avec d'autres agents thérapeutiques, à lutter contre la perte de sensibilité périphérique à l'insuline.

- **avec de nouvelles molécules :**

Certaines plantes médicinales ont également un effet soit chez des modèles animaux (*Inula racemosa*) soit dans des diabètes NID humains compliqués d'atteintes hépatiques (silymarine). La recherche de l'origine moléculaire de leur action pourrait permettre d'obtenir de nouvelles molécules à l'activité plus intense.

Certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, comme le **captopril**, ont montré un effet positif sur la sensibilité à l'insuline des tissus.

• **Le Glucagon Like Peptide-1**

Le GLP-1 est une hormone d'origine intestinale qui stimule la biosynthèse et la sécrétion de proinsuline (et donc d'insuline) lorsque de la nourriture arrive dans l'intestin inférieur. Cette molécule diminue la prise alimentaire et joue un rôle important dans la sensation de satiété. Elle agit sur les cellules B pancréatiques, sur lesquelles elle se fixe grâce à un récepteur AMP cyclique dépendant, mais également sur les neurones hypothalamiques, ce qui explique ses effets sur la prise alimentaire et ceux, plus discrets, qu'elle possède au niveau de la pression artérielle et de la pompe cardiaque (effet hypertenseur).

A des doses de 3 à 4 fois supérieures aux doses physiologiques, cette hormone permet de normaliser la glycémie en cours d'alimentation et de diminuer l'élévation post prandiale de la glycémie. Administrée en infusion pendant deux jours (2.4 pmol.kg⁻¹.min⁻¹) à des diabétiques, cette molécule montre d'**intéressants effets antidiabétiques** par réduction de l'appétit et de la glycémie, qui ont l'avantage d'être obtenus **sans conséquences secondaires sur la pression artérielle** (sans influence également sur les

acides gras libres ou les triglycérides). On peut également administrer cette molécule par voie sublinguale.

Cependant, cette hormone peptidique est dégradée rapidement dans l'organisme par la dipeptidyl peptidase-4, et la recherche s'oriente vers l'inhibition conjointe de cette enzyme mais surtout vers la mise au point de molécules aux effets analogues mais plus stables. On a ainsi constitué l'**exendine-4** qui a montré des effets bénéfiques sur la sécrétion d'insuline mais qui de plus accroît chez le rat la néogenèse de cellules B pancréatique à partir de cellules souches ductales, effet également obtenu avec le GLP-1. La production de cette molécule pourraient être obtenue par des lignées cellulaires sélectionnées, intégrées dans un support inerte (des fibres creuses par exemple) puis implantées dans l'organisme du patient. *In situ*, cette production continue de GLP1 ou d'un de ses analogues permettrait d'installer une stimulation permanente qui lutterait contre l'insulino-résistance. On éviterait ainsi l'écueil constitué par la faible demi-vie de ce peptide.

Il est fort possible que de nombreuses molécules d'origine intestinale possèdent une action sur l'insulinosécrétion. Ainsi, outre le GLP1, un autre peptide d'origine intestinale, la NK lysine, mise en évidence chez le porc est capable de stimuler l'insulinosécrétion chez le rat et sur une lignée de cellules B pancréatiques humaines.

• **substances anti-obésité ou s'opposant aux effets délétères des lipides**

Une réduction de la masse grasse améliore le contrôle de la glycémie. Outre les substances déjà utilisées, d'autres sont à l'étude:

- l'IAPP sous la forme de son analogue le pramlintide
- la bromocriptine qui est un agoniste du récepteur D2 de la dopamine
- les agonistes du récepteur β_3 adrénergique stimulent lipolyse et thermogénèse
- la leptine
- le neuropeptide YY

On cherche également à s'opposer aux effets nocifs dus à l'accumulation de lipides dans des cellules non adipocytaires. Ainsi, les inhibiteurs de la carnitine palmitoyl transférase préviennent l'oxydation des acides gras. Au niveau hépatique, ils s'opposent fortement à la gluconeogenèse et améliorent l'utilisation du glucose. La principale difficulté est de gérer temporellement leur utilisation pour éviter des périodes d'hypoglycémie!

DE NOUVEAUX MODES D'ACTION

• **Chirurgie de l'intestin grêle**

Des résultats intéressants ont été obtenus sur des patients obèses à l'avenir compromis: en court circuitant par chirurgie leur estomac ainsi qu'une partie de leur intestin grêle (jéjunum), on constate une forte amélioration de l'état des malades, supérieure à celle obtenue en utilisant, chez eux, des traitements médicamenteux. Cette étude signale d'ailleurs que, bien que cette opération provoque une importante baisse de poids, ce n'est pas ce facteur qui explique son efficacité: des signaux inadéquats en provenance de l'intestin semblent également impliqués dans le diabète NID.

• Greffes de cellules B

Le manque de greffons comparé au nombre important et croissant de diabétiques exclut un traitement d'envergure basé sur la greffe de pancréas entier. Les recherches menées visent plutôt à établir une population de cellules B fonctionnelles dans l'organisme, population obtenue après culture *in vitro*. Cependant, les premiers essais effectués chez le singe ont montré une forte mortalité de ces cellules (perte de 60% après quelques mois d'implantation!). Il est possible d'améliorer fortement les résultats en cultivant les cellules avec leur matrice extracellulaire et en transfectant les cellules B cultivées avec le gène Bcl2. La réalisation d'un pancréas "artificiel" organique à partir de cellules génétiquement modifiées est donc une possibilité de soin à envisager avec le plus grand intérêt.

TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DU DIABETE NID

Parmi les complications du diabète, les plus graves proviennent des atteintes de la membrane basale dans les petits vaisseaux sanguins. La lutte contre l'installation et le développement de la micro-angiopathie permet d'améliorer à la fois l'espérance de vie des diabétiques mais également de mieux contrôler leur maladie.

• Eviter les produits terminaux de glycation

Afin d'éviter l'apparition et l'accumulation des produits terminaux de glycation, on doit intervenir pour empêcher les phénomènes de réticulation des protéines. L'**aminoguanidine** se lie aux composés intermédiaires de la glycation pour former un complexe qui bloque toute réticulation ultérieure. Elle s'oppose ainsi à la dégradation des collagènes et de la laminine. Cette protection des membranes basales lui permet *in vivo* d'avoir des effets positifs aux niveaux non seulement vasculaire mais aussi rénal, rétinien et nerveux. Cette molécule bloque également les composés dicarbonyl provenant de l'oxydation du glucose et possède des dérivés ou analogues structuraux qui inhibent également les réactions de glycation. Il en est ainsi de la méthylguanidine ou de la guanabenzine (cette dernière étant utilisée dans le traitement de l'hypertension).

• S'opposer à l'hypertension artérielle

L'hypertension associée au diabète aggrave les dommages vasculaires causés par cette pathologie, et ce en particulier au niveau du rein où l'hypertension aggrave l'insuffisance rénale, laquelle à son tour favorise l'élévation de la tension artérielle. Les traitements classiques de l'hypertension (-bloquants et diurétiques) tendent à aggraver l'état diabétique. Deux types de molécules peuvent être utilisées pour contrer l'action destructrice d'une tension artérielle trop élevée chez le diabétique: les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACEI) et les antagonistes du calcium (AC), dont l'usage a fait l'objet de nombreux rapports. En effet, des études épidémiologiques ont semblé montrer que les AC augmentaient le risque de crise cardiaque, d'hémorragies, voire de cancer. Des études plus poussées des données recueillies montrent cependant que ces molécules peuvent être utilisées sans danger si besoin est chez le diabétique NID. Bien que les ACEI montrent une efficacité supérieure à celle des AC, c'est l'usage simultané de ces deux types de médicaments qui a donné les meilleurs résultats chez le diabétique.

Au niveau du rein, les AC agissent en réduisant la vasoconstriction préglomérulaire. Ils pourraient également atténuer les effets des nombreux facteurs de croissances mitogènes et diminuer les atteintes structurales de la matrice extracellulaire. Les ACEI possèdent également une capacité à augmenter le transport du glucose et la **sensibilité à l'insuline**. Il en est de même pour un agoniste du récepteur de l'imidazoline-1 (moxonidine) qui, outre ses effets hypotenseurs, diminue l'insulino-résistance chez le diabétique NID.

- **Inhiber l'angiogenèse pathologique associée à l'état diabétique**

L'angiogenèse est un processus qui se retrouve impliqué dans de nombreuses pathologies (alimentation des tumeurs...) et surtout pour le diabétique au niveau de la rétine. Des molécules s'opposant à la migration des cellules endothéliales et possédant peu d'effets secondaires ont été étudiées essentiellement dans le cadre de la lutte anticancéreuse. C'est le cas des **analogues de la fumagilline** (angio-inhibines) étudiés chez l'animal.

Les différents procédés et molécules à l'étude visent à corriger quelques-uns des aspects de la pathologie diabétique. Cependant, aucun ne prétend pouvoir à lui seul corriger les différents aspects de cette maladie. **Nous manquons actuellement à la fois d'une méthode de détection précoce du diabète NID, d'une voie de prévention de cette maladie mais surtout de connaissances fondamentales sur les processus moléculaires et cellulaires de l'étiologie diabétique.** La prise en compte des phénomènes de **communication** cellulaire, de **transdifférenciation** de cellules différenciées à l'état adulte et d'**interaction** entre les cellules et leur support physiologique, la matrice extracellulaire, nous permettra de progresser dans la compréhension de l'état diabétique. Ceci ne se fera que **si les efforts de recherche nécessaires sont réalisés.**

Des approches non pharmacologiques doivent également retenir l'attention: **l'alimentation** en particulier pourrait constituer une voie d'accès vers l'amélioration du diabète. D'autres hypothèses peuvent également être avancées: le diabète NID peut-il découler d'une atteinte virale ou infectieuse inconnue à ce jour? Cette pathologie peut-elle être déclenchée par une anomalie moléculaire de type prion? Dans ce cas, l'expression incorrecte de gènes de la cellule B aboutirait à son autodestruction au terme d'un procédé autocatalytique qui pourrait, pourquoi pas, être exporté par voie sanguine au niveau d'autres organes...

Plus que le traitement de ses symptômes, la compréhension du diabète NID nous permettra à l'avenir d'**éviter la maladie.**

Voies de recherche dans la lutte contre le diabète NID

