

# Congrès internationaux

par le Dr Elide Montesi • Médecin généraliste • 5060 Sambreville

CONGRÈS INTERNATIONAUX

## Journées Jubilaires de diabétologie de l'Hôtel Dieu

Paris, 10 et 11 mai 2007

Près de 500 participants pour ces Journées de diabétologie de l'Hôtel Dieu qualifiées de Jubilaires par les organisateurs, annoncées comme les dernières du genre et limitées à deux jours. Les trois symposiums présentés le premier jour étaient le fruit d'une collaboration avec l'industrie pharmaceutique. La deuxième journée a été marquée par les remises traditionnelles de prix et par des exposés originaux où se rejoignent science et philosophie.

### La metformine hier, aujourd'hui, demain...

À l'origine de la metformine, il y a un alcaloïde, la galéguine, extraite d'une plante, *Galega officinalis*. Monoguanidine hypoglycémiant chez l'animal, la galéguine est trop toxique chez l'homme. Les premières recherches mettent au point un premier biguanide, la synthaline, très vite abandonnée pour ses effets toxiques. En 1929, naît le diméthyl biguanide, plus connu sous le nom de metformine, qui souffrira trente ans durant du discrédit lié aux risques des diguanidines. Au début des années soixante, les premières publications confirment l'efficacité de la metformine commercialisée sous le nom très évocateur de Glucophage®. Elle n'est adoptée par les États-Unis que depuis 1990 et l'étude UKPDS<sup>(a)</sup> confirme sa place de référence dans le traitement du diabète de type II. La metformine est citée comme antidiabétique orale (ADO) de première intention dans les recommandations 2007 de l'ADA. La metformine est à l'heure actuelle le seul agent antidiabétique qui diminue le risque cardio-vasculaire. Son utilisation réduit le risque d'infarctus du myocarde et les décès par diabète toutes

causes confondues. Cela s'observe sans prise de poids voire avec une perte de poids et avec un taux d'hypoglycémies très faible. Des études confirment son excellent rapport efficacité/coût.

Les mécanismes d'action de la metformine ont été longtemps méconnus. La metformine diminue la glycémie et améliore l'insulinorésistance mais le mode d'action central ou périphérique reste débattu. Il s'agit d'un agent potentialisateur de l'AMP kinase, activateur du transport du glucose. Un consensus s'est établi autour d'un effet prépondérant sur la glycogénolyse et la gluconéogenèse hépatique par rapport à une action sur le muscle squelettique.

Elle a également une action favorable sur le profil lipidique.

L'absence de prise de poids a fait évoquer une intervention au niveau du rendement énergétique. L'acidose lactique survenant sous metformine dans certaines situations évoque la possibilité d'une action au niveau de la synthèse d'ATP. La metformine a un effet inhibiteur sur le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale. La metformine semble par ailleurs contrôler la mort cellulaire en rapport avec l'hyperglycémie par effet inhibiteur sur la production de radicaux libres (stress oxydant) au niveau de ce même complexe. À ce titre, elle exerce un effet protecteur de l'endothélium vasculaire et des cellules neuronales.

En l'absence de contre indications, il est donc justifié de recommander la metformine comme traitement de première intention du diabète de type 2. «En ces temps où la priorité est donnée à la médecine basée sur l'évidence, il importe pour les patients que la metformine occupe la place qui est la sienne avant peut-être des médicaments d'efficacité comparable, d'un coût supérieur et d'une sécurité d'emploi toujours à établir»<sup>(b)</sup>.

D'après le symposium «Metformine, hier, aujourd'hui et demain» par les Pr Pierre LEFÈVRE (CHU du Sart Tilman, Liège), Xavier LEVERVE (CHU de Grenoble – INSERM), Rury HOLMAN (Université d'Oxford, UK), Michel PUGEAT (CHU de Lyon).

### Glitazones : actualités cliniques

Deux glitazones sont actuellement disponibles la rosiglitazone<sup>(c)</sup> et la pioglitazone<sup>(d)</sup>. Elles sont indiquées en bithérapie orale du diabète de type 2 (avec la metformine ou des insulinosécrétagogues) mais aussi en monothérapie<sup>(e)</sup> en cas de contre-indications ou d'intolérance à la metformine, ou en trithérapie comme alternative à l'insulinothérapie mixte. L'association avec l'insuline est contre-indiquée à ce jour en Europe mais utilisée aux USA.

Les glitazones diminuent significativement la glycémie à jeun ainsi que l'HbA1c (de l'ordre de 1 à 1.5%), de manière dose dépendante, que ce soit en mono, bi ou trithérapie. La comparaison de l'insuline vs glitazone (ajoutée au traitement antérieur) chez des patients diabétiques de type 2 en échec d'association d'ADO à doses maximales, montre une diminution comparable de la glycémie et de l'HbA1c dans les deux groupes. Cependant chez les patients avec une HbA1c > 9.5%, l'insuline exerce un meilleur contrôle glycémique. Le choix des deux stratégies est donc conditionné par le niveau d'HbA1c initial : l'insuline est à préférer pour un diabète très déséquilibré.

La réponse glycémique au traitement dépend de facteurs prédictifs tels que la sécrétion d'insuline préservée, le surpoids ou l'obésité androïde.

Il existe une relation étroite entre la prise de poids sous glitazone et l'amélioration de l'équilibre glycémique. La rosiglitazone diminue les excursions glycémiques postprandiales.

Les effets sur les lipides sont plus controversés. L'effet sur les triglycérides est

(c) Avandia®, Avandamet®

(d) Actos®

(e) en Belgique ne sont remboursées qu'en bithérapie après échec d'une mono ou bithérapie avec metformine.

(a) United Kingdom Prospective Diabetes Study

(b) Pr P Lefèvre, CHU Sart Tilman, Liège

variable selon les études et le type de glitazone. ADOPT montre sous glitazone (vs metformine) une augmentation significative du LDL cholestérol qui conduit à prescrire plus souvent un hypolipémiant. Mais les LDL seraient moins athérogènes avec une amélioration du rapport LDL/HDL. Les glitazones auraient un effet stabilisateur de la plaque athéromateuse et diminueraient le risque de resténose en cas d'angioplastie. Selon l'étude QUARTET, après deux ans de traitement, les concentrations de LDL reviennent à leur niveau de départ.

Les glitazones auraient aussi des effets potentiellement néphroprotecteurs par modulation de l'action hypertrophique de l'angiotensine II sur les fibroblastes et les cellules musculaires lisses mais aussi par effet anti-inflammatoire et réducteur du stress oxydatif lié à l'hyperglycémie. Mais cet effet néphroprotecteur chez le diabétique protéinurique ou avec néphropathie reste à démontrer, de même que l'effet sur la progression des lésions rénales et l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique.

Les glitazones préviendraient la progression vers le diabète de type II chez les sujets à très haut risque. L'étude DREAM<sup>(f)</sup> montre une diminution de 60 % du risque relatif de la survenue d'un diabète ou de décès chez les patients insulino-résistants recevant 8 mg de rosiglitazone. Les mécanismes ne sont pas élucidés. On pense que l'action passe par une stabilisation du déclin de l'insulinosécrétion. Cette réduction du risque (relatif) dépasse toutes les stratégies préventives précédentes. Néanmoins on peut s'interroger sur la pertinence d'une stratégie de prévention par glitazones... (rapport coût/bénéfices et balance bénéfices/risques...).

Selon ADOPT, la rosiglitazone est le traitement le plus efficace en termes de durabilité de la monothérapie. Ceci est intéressant lorsqu'on sait que l'échappement aux ADO est inéluctable.

Mais ces résultats ne remettent pas en cause les recommandations : les effets secondaires et le coût des glitazones n'en font pas un traitement de première intention.

D'après les exposés « Glitazones, nouvelles données cliniques » par le Pr Bruno GUERCY (CHU de Nancy) et « Les glitazones peuvent-elles apporter une néphroprotection » par le Pr François BONNET (CHU de Rennes)

## Glitazones : les risques

Différents effets secondaires ont été mis en évidence chez les diabétiques sous glitazones.

La prise de poids est dose dépendante, elle est de 0,5 à 4 kg surtout au cours des 6 premiers mois de traitement. Elle est moindre en association avec la metformine. Elle résulte de la stimulation de l'adipogenèse du tissu adipeux sous cutané avec cependant diminution de la graisse abdominale. Mais la stimulation de cette adipogenèse irait aussi de pair avec une production accrue d'adiponectine, qui participe à l'effet insulino sensibilisateur des glitazones.

L'incidence des œdèmes des membres inférieurs est de 3 à 5 % dans les études utilisant les glitazones en monothérapie et un peu plus élevée en cas d'association avec metformine ou sulfonurée ou avec l'insuline<sup>(g)</sup>. La spironolactone en est le traitement le plus efficace. Ces œdèmes ne sont cependant pas prédictifs d'insuffisance cardiaque.

En monothérapie, le risque d'hypoglycémie sous glitazones est nul. Il est de 2 à 3 % en association avec d'autres ADO.

Aucune donnée ne confirme à ce jour une toxicité hépatique : l'élévation des transaminases observée est semblable à celle observée lors de l'administration d'un placebo.

Le risque d'insuffisance cardiaque est augmenté de 1,6 % avec une fréquence d'hospitalisation significativement plus élevée mais sans augmentation du nombre de décès imputable à l'insuffisance cardiaque. Avant toute prescription de glitazone, on doit donc tenir compte des contre-indications des glitazones (patients avec insuffisance cardiaque ou antécédents, médicaments entraînant une rétention hydrosodée) et faire évaluer la fonction cardiaque<sup>(h)</sup>. Attention à l'apparition de la triade : prise de poids > 3 kg, OMI, dyspnée chez un patient diabétique type 2 traité par glitazone.

On constate aussi un taux de fractures plus élevé sous rosiglitazone surtout chez les femmes (1 fracture supplémentaire/100 femmes/an), principalement au niveau du membre supérieur et non lié à l'ostéoporose. Les mécanismes en cause ne sont pas élucidés.

D'après l'exposé « Glitazones : nouvelles données cliniques » par le Pr Bruno GUERCY (CHU de Nancy)

(g) Cette dernière association est interdite en France.

(h) En ce qui concerne les risques cardiaques des glitazones, voir aussi la controverse lancée par le NEJM concernant le risque d'infarctus sous rosiglitazone (RMG 245, p. 293) et qui fait couler beaucoup d'encre pour le moment

## Quand patients et médecins sont insulino-résistants

Le diabète de type 2 est une maladie progressive dont il faut prévenir les complications dégénératives par des objectifs précis (treat to target) et les plus exigeants possibles mais dont chaque élément de prise en charge peut faire l'objet de non observance. Et cette non-observance est autant le fait du patient que du médecin. Malgré l'EBM et les recommandations de prise en charge, les cibles définies pour le contrôle du diabète sont trop peu atteintes. Les ADO sont prescrits à dose ou en nombre insuffisant, l'insuline est prescrite trop tard et/ou à doses insuffisantes. On constate que les patients ne s'injectent que 77 % de la dose prescrite...

L'échec thérapeutique (chiffres cibles non atteints) peut être lié à quatre causes : inefficacité de la substance, absence de titration, refus de traitement par le patient, non prescription par le médecin.

La non observance thérapeutique par le patient a pour pendant chez les médecins, l'inertie clinique. Celle-ci se définit comme l'absence de mise en œuvre d'un traitement approprié chez des patients asymptomatiques chez qui les anomalies biologiques sont suffisantes pour justifier le traitement. Le médecin connaît les recommandations et reconnaît le problème mais ne passe pas à l'acte thérapeutique.

L'obstacle majeur à l'instauration précoce de l'insulinothérapie est l'insulino-résistance psychologique.

Un patient sur deux est anxieux à l'idée de commencer l'insuline et 28 % des patients déclarent qu'ils la refuseraient (dans le bras insuline de l'étude UKDPS, 27 % des patients ont refusé l'insuline). L'angoisse du patient rejoint celle du médecin. Les médecins en effet retardent l'insulinothérapie par crainte des hypoglycémies ou d'une prise de poids. On attend en moyenne 4 à 5 dosages d'HbA1c > 8 mg % avant d'instaurer l'insuline. La même inertie s'observe pour l'intensification de l'insulinothérapie.

Au-delà des effets secondaires, différents motifs expliquent cette inertie clinique. Tout d'abord, la difficulté de changer de paradigme : la démarche thérapeutique dans le diabète de type II doit considérer des valeurs chiffrées à atteindre et non des symptômes cliniques à soulager. Les médecins surestiment leur observance aux recommandations et celle de leurs patients au traitement.

Les mauvaises « bonnes raisons » abondent : « le contrôle est en train de s'améliorer », « le patient devrait mieux respecter les conseils hygiéno-diététiques »... Les objec-

(f) Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication

tifs cibles semblent utopiques et les recommandations pas adaptées au terrain. L'insulinothérapie est dès lors reportée à une fois prochaine et le patient, soulagé, s'entend demander de faire encore un effort. L'insulinorésistance psychologique correspond donc à un contrat non exprimé de continuer les ADO le plus longtemps possible avec entretien réciproque d'un déni, responsable in fine de frustrations tant dans le chef du médecin que du patient.

Lutter contre l'inertie clinique nécessite la prise de conscience du phénomène, la formation à la titration des traitements, l'utilisation organisée de modes de rappel des principaux éléments de surveillance et l'évaluation des pratiques. Il ne faut pas motiver un patient en agitant la crainte de l'insuline mais au contraire, la présenter très tôt comme une possibilité thérapeutique normale à envisager.

Cependant, rien n'est jamais simple en médecine. L'insistance rigide pour l'application des recommandations peut aussi entraîner des interventions inappropriées. Vouloir améliorer l'observance à tout prix peut traduire une incompréhension profonde de la relation thérapeutique. C'est l'art du clinicien expérimenté de faire la part des choses...

D'après l'exposé "Diabète de type 2 : obstacles à l'observance et éléments de réponse" par le Pr Gérard REACH (Hopital Avicenne Bobigny).

## Manger moins pour vivre plus longtemps

Deux phénomènes marquent notre temps : le vieillissement de la population et l'obésité. La recherche actuelle contre le vieillissement poursuit la quête de la fontaine de jouvence.

La longévité moyenne et maximale chez l'animal augmente avec la restriction calorique mais pas avec l'exercice. Les effets ne sont pas connus chez l'homme, mais on observe une haute fréquence de centenaires dans certaines régions du globe caractérisées par une ration calorique plus faible (Okinawa, Sardaigne, ...). Une étude de l'effet d'une restriction calorique sur des sujets en bonne santé non obèses a considéré les marqueurs de longévité : température corporelle basse, insulinosécrétion basse et DHEAS élevée. On constate que c'est le cas chez les sujets en restriction calorique indépendamment de l'exercice physique. La restriction calorique entraîne des adaptations métaboliques par lesquelles augmente la sensibilité à l'insuline, diminuent la sécrétion d'insuline, les triglycérides et le LDLcholestérol et augmente le HDL cholestérol. Le risque cardio-vasculaire est

diminué de 30% (or les sujets de l'étude n'étaient pas à risque). Une des théories de la longévité dit que celle-ci est inversement corrélée au métabolisme par unité de poids. La restriction calorique augmente la stabilité de l'ADN, ses capacités de réparation de défense et donc améliore la réponse au stress.

Une diminution calorique de 40% est la limite sous laquelle on ne peut descendre chez le rat. Plus l'âge est jeune et plus cette restriction calorique semble efficace. Chez l'être humain, il semble raisonnable de commencer après la puberté. Chez l'animal, c'est la restriction calorique quantitative qui améliore la longévité, indépendamment du type d'aliments. On n'observe par ailleurs pas de différence significative de la longévité lorsque la restriction calorique est associée à l'exercice physique.

D'après l'exposé "Caloric restriction and longevity" par le Pr E. RAVUSSIN (Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, Louisiane, USA).

## La saga des cellules bêtas

La progression vers le diabète non insulino-dépendant (DNID) est menée par une défaillance progressive de la cellule bêta face à une résistance à l'insuline inchangée.

La masse des cellules bêta est diminuée d'environ 50% dans le DNID. La diminution de la masse des cellules bêta et leur défaillance participent à la pathophysiologie de manière inégale et variable en fonction des patients. L'environnement hyperglycémique et hyperlipémique serait le signal déclenchant l'apoptose des cellules bêta.

Une hypothèse évoquée est l'induction de la production de cytokines IL-1 (par l'exposition prolongée des cellules bêta à l'hyperglycémie, exacerbée par l'augmentation des acides gras. La vulnérabilité de la cellule bêta au stress métabolique serait liée à son importante différenciation et son métabolisme particulier du glucose et des lipides.

La prévention des lésions de ces cellules bêta et l'arrêt de la progression du DNID dépendront de traitements agissant directement ou indirectement sur la masse des cellules bêta.

D'après l'exposé « Comment faire renaître la cellule bêta du sacrifice en sauveur » par le Pr A. HALBAN (Centre médical universitaire Genève Suisse)

## Dialogues entre la vie et la mort

« Rien n'a de sens en biologie si ce n'est à la lumière de l'évolution (Theodosius Dobzhansky)<sup>(i)</sup> ».

La continuité du vivant n'est qu'une succession de fins du monde d'où sont nés des mondes nouveaux. Des origines de la vie sur terre à nos jours, on estime que 99% des espèces ont disparu. De même depuis la conception de l'embryon jusqu'au vieillissement et à la mort, se succèdent des changements nous amenant à notre mort. On a pensé longtemps que la mort des cellules n'était due qu'à des accidents ou à des agressions par l'environnement. Actuellement émerge la notion que toute cellule contient les informations génétiques capables de produire des exécuteurs cellulaires et des protecteurs pour neutraliser ces derniers. La survie de la cellule dépend de sa capacité à percevoir dans son environnement les signaux envoyés par les autres cellules permettant de réprimer le processus d'autodestruction. La vie serait donc le résultat de la répression de ce processus.

Chaque cellule d'un organisme vit en surris et aucune ne peut vivre seule : le destin cellulaire est déterminé par les liens tissés entre la cellule et son environnement. Ce « suicide » cellulaire joue un rôle essentiel dans notre développement, à l'image du sculpteur qui crée son œuvre

en taillant dans le matériau. Cette capacité d'autodestruction détermine la plasticité cellulaire qui permet l'adaptation à un environnement en perpétuel changement. De nombreuses maladies aiguës ou chroniques (dont le diabète type II) sont caractérisées par la disparition anormale ou exagérée de certaines populations cellulaires. Des traitements expérimentaux bloquant l'activité des exécuteurs ou activant les protecteurs ont fait preuve de leur efficacité dans certaines maladies neurodégénératives.

Le blocage du suicide cellulaire est aussi à l'origine du développement du processus cancéreux avec prolifération des cellules et capacité de celles-ci à se développer dans un milieu cellulaire différent (métastases). Mais les cellules cancéreuses conservent leurs capacités à s'autodétruire dont la chimiothérapie ou la radiothérapie sont des activateurs.

Ces mêmes mécanismes de contrôle du « suicide » cellulaire interviennent dans les capacités de renouvellement des cellules souches, le contrôle du vieillissement et de la longévité. Ce qui nous fait vieillir et disparaître est aussi ce qui nous a fait naître.

« Nous naissons, vivons et mourons selon les règles d'un jeu qui s'est perpétué, modifié, raffiné depuis des milliards d'années. Depuis son origine, l'univers du vivant a réalisé des variations sur un thème : la construction de sociétés dont nos civilisations ne représentent qu'une manifestation les plus sophistiquées de cette propension fondamentale des êtres vivants à créer des communautés et s'y intégrer. »

« La vie est l'ensemble des fonctions capables d'utiliser la mort »<sup>(j)</sup>.

D'après l'exposé « Dialogues entre la vie et la mort » par le Pr J.C. AMEISEN, (Faculté de médecine Xavier Bichat, Paris)

## Un funeste et suave désir

Parler de diabète, c'est parler de comportements alimentaires. Mais ces comportements liés à la faim et à la satiété ne peuvent se comprendre sans aborder les concepts de souffrance, de désir ou de plaisir.

Le désir exprime la force qui soutient le mouvement de l'être vers l'objet (que ce soit les reptations d'une amibe vers sa proie ou les mouvements d'un groupe d'humains vers un buffet). Le désir est lié à un état de manque. Il existe des désirs naturels et nécessaires (la faim, la soif) permettant le maintien de l'homeostasie,

des désirs non nécessaires consistant dans l'amélioration des premiers (gastronomie, mode, ...) et des désirs non naturels impossibles à satisfaire menant vers l'addiction et la dépendance. Le plaisir est le moteur de nos désirs : c'est l'état de conscience induit par l'anticipation de ce que l'on considère comme bon qui nous pousse à réaliser l'action destinée à satisfaire le désir. Le sens donné à un objet change cependant avec l'état du corps : en état d'hypoglycémie un aliment déclenche l'appétit, mais suscite le rejet ou le dégoût lorsque la satiété est atteinte et le sang « saturé » en glucose. Au-delà d'un certain seuil de satiété, le désir de manger devient de la boulimie, désir non naturel. Par ailleurs, le plaisir s'épuise avec le temps et la répétition.

Des facteurs post-ingestifs interviennent dans le goût, une solution trop riche freine sa propre ingestion et change le plaisir en déplaisir. Un même stimulus hédonique pour des valeurs naturelles devient aversif pour des valeurs excessives. Une étude récente portant sur les relations entre le « tonus hédonique », la prise alimentaire et l'indice de masse corporelle montre que chez les obèses boulimiques, on observe une anhédonie qui s'accompagne de la transformation de la nourriture en drogue dure. Une autre étude montre que les sujets anhédoniques avec un faible taux de récepteurs dopaminergiques dans le striatum basal ont une appétence accrue pour les drogues dures à fort pouvoir renforçateur. Les systèmes « désirants » sont comparables chez le rat, le singe et l'homme. Au centre de ces systèmes, la dopamine joue un rôle central. La dopamine intervient aussi dans l'apprentissage conditionné grâce à son pouvoir amplificateur sur le caractère motivant d'un stimulus. Sa présence dans le cortex préfrontal montre son implication dans l'attribution de valeurs aux événements de la vie. La répétition d'une expérience entraîne l'apparition de processus opposants dans le système dopaminergique (un effet de tolérance pour l'effet primaire mais la persistance des effets seconds de cette même expérience). L'addiction est le versant sombre du désir. Elle intervient dans tous les types de stimulation censés apporter du plaisir ou son contraire comme les drogues mais aussi les aliments.

D'après l'exposé « Un funeste et suave désir » du Pr J.D. VINCENT (CNRS, Institut de neurologie, Paris)

(i) Theodosius Dobzhansky, généticien russe

(j) Henri Atlan