

Diabète et inflammation: après le feu, un gros refroidissement

Prof. Dr méd. Jacques Philippe

Département de l'Endocrinologie, Diabétologie, Hypertension et Nutrition, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève



Le lien étroit entre le processus inflammatoire subclinique et la survenue du diabète a stimulé la recherche clinique pour prévenir ou contrôler le diabète de type 2. Un déterminant d'efficacité secondaire de l'étude Cantos avait pour but d'évaluer l'impact du canakinumab sur la survenue du diabète et le contrôle glycémique.

Contexte

La prévalence du diabète de type 2 augmente continuellement depuis la fin des années 80' dans tous les pays du monde à cause de changements d'environnement et sociétaux qui favorisent l'inaction physique et la suralimentation. Aussi bien l'obésité que le diabète de type 2 sont caractérisés par une inflammation chronique subclinique, d'intensité variable, associée à une augmentation de biomarqueurs inflammatoires, dont la provenance est essentiellement le tissu adipeux. L'association d'un syndrome inflammatoire avec le diabète a déjà été rapportée au XIX^e siècle lorsque Epstein a démontré que l'administration de hautes doses de salicylates pouvait diminuer la glycosurie chez des patients diabétiques de type 2 suggérant ainsi qu'un traitement anti-inflammatoire pouvait améliorer le contrôle du diabète. Une observation similaire datant des années 50' décrivait des patients diabétiques insulino-traités recevant de hautes doses de salicylates pour une arthrite chronique.

Une source de cytokines inflammatoires

Le tissu adipeux blanc et particulièrement le tissu adipeux abdominal joue un rôle majeur dans le processus inflammatoire en produisant de multiples cytokines et d'autres substances impliquées dans l'inflammation; parmi ces substances, on peut mentionner le TNF- α , l'interleukine 1, l'interleukine 6, l'interleukine 10, la leptine, l'adiponectine, le MCP («monocyte chemoattractant protein»), la résistine, l'angiotensinogène, et bien d'autres. Le tissu adipeux est aussi la cible du processus inflammatoire dans le diabète. En effet, l'expansion du tissu adipeux dans l'obésité est caractérisée par une infiltration de macrophages et de cellules immunes. Ces

cellules contribuent à l'inflammation locale et aux sécrétions de chemokines et d'adipokines. Le tissu adipeux par son hypertrophie voit apparaître de zones d'hypoxie avec mort cellulaire et aggravation de l'inflammation.

Le pancréas endocrine lui-même subit aussi une attaque inflammatoire par l'infiltration de cellules immunes avec la présence de cytokines telles que l'interleukine 1, produites localement, mais aussi par les adipokines circulantes provenant du tissu adipeux et probablement par le phénomène de glucolipotoxicité.

Les liens qui unissent l'inflammation chronique subclinique au diabète sont d'origines multiples. L'obésité avec l'infiltration du tissu adipeux par les cellules inflammatoires et la production d'adipokines et de chemokines est déterminante dans la survenue du syndrome inflammatoire associé au diabète. Les adipokines sécrétées par le tissu adipeux en excès vont attirer les cellules inflammatoires entretenant ainsi l'inflammation. Le régime alimentaire tel que le régime riche en graisses saturées peut aussi favoriser l'inflammation notamment par un changement du microbiote en favorisant la translocation de bactéries au travers de la paroi intestinale et l'augmentation de productions de lipopolysaccharides.

L'inflammation observée dans le diabète se marque aussi par une augmentation du nombre de globules blancs, de la protéine C-réactive (CRP) et du fibrinogène. D'ailleurs la CRP est un facteur prédictif de la survenue du diabète chez les patients en surpoids ou obèses.

L'inflammation semble donc associée ou impliquée dans l'insulino-résistance mais aussi au niveau de la cellule β dont la fonction est altérée d'une manière indirecte par le processus inflammatoire et de manière directe par les chemokines et adipokines.



Jacques Philippe

Traitement de l'inflammation et diabète

Le lien étroit entre le processus inflammatoire subclinique et la survenue du diabète a stimulé la recherche clinique dans le but de moduler l'inflammation pour prévenir ou contrôler le diabète de type 2 et ses complications. Les interventions non pharmacologiques pour prévenir le diabète telles que la perte de poids sont accompagnées d'une diminution des marqueurs inflammatoires. En outre, certains traitements comme l'insuline et les glitazones peuvent diminuer les marqueurs de l'inflammation indépendamment de leur effet sur le contrôle glycémique. A l'inverse néanmoins, on peut citer l'effet des statines qui eux diminuent les biomarqueurs inflammatoires mais augmentent le risque de diabète.

Parmi les agents anti-inflammatoires, outre les salicylates à très hautes doses, aucun n'avait encore démontré d'effet majeur et reproductible ces dernières années. En effet, les études évaluant des anticorps anti-TNF α , anti-interleukine 6, anti-récepteurs de l'interleukine 1 ont résulté en une diminution minime de l'hémoglobine glyquée voire aucune diminution dans des études de relativement courte durée de moins d'un an.

Etude Cantos

L'étude Cantos avait pour but d'évaluer l'efficacité du canakinumab, un anticorps monoclonal humain contre l'interleukine 1 β , actuellement approuvé pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique, dans la prévention cardiovasculaire. De nombreuses études précliniques, ont démontré que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire et que le degré d'inflammation reflété par l'élévation de la CRP pouvait prédire la survenue d'événements cardiovasculaires.

L'interleukine 1 β , qui active la signalisation de l'interleukine 6 est une cytokine centrale dans la réponse inflammatoire. Il a déjà été démontré que le canakinumab a des effets anti-inflammatoires en réduisant l'interleukine 6 et la CRP sans changement du LDL cholestérol.

L'étude Cantos est donc une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo qui inclut 10 061 patients après un infarctus du myocarde et une CRP >2 mg/l ; quatre groupes ont été constitués recevant soit le placebo soit 50, 150 ou 300 mg de canakinumab. Le déterminant d'efficacité primaire était l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel et la mortalité cardiovasculaire. Le suivi médian était de 3,7 année et la CRP a pu être réduite de 26% avec 50 mg; de 37% avec 150 mg et de 41% avec 300 mg de canakinumab. Le déterminant primaire qui était de 4,5 événements

par 100 patients/année dans le groupe placebo a été réduit à 4,1 événements dans le groupe 50 mg, à 3,86 événements dans le groupe 150 mg et à 3,9 événements dans le groupe de 300 mg. La diminution était significative dans le seul groupe recevant 150 mg/j. La mortalité cardiovasculaire n'était pas affectée de même que la mortalité totale. Néanmoins la mortalité par infection sévère ou choc septique était augmentée alors que la mortalité par cancer était diminuée [1]. Cette étude a donc démontré qu'un traitement anti-inflammatoire pouvait diminuer le risque de survenue d'infarctus du myocarde essentiellement chez les patients en prévention secondaire déjà traités par statine avec une efficacité relativement modérée.

Etude Cantos et diabète

Une étude pilote dans le cadre de l'étude Cantos avait rapporté en 2012 que malgré une réduction de l'inflammation évaluée par les taux de CRP et d'interleukine 6, le canakinumab à des doses entre 5 et 150 mg/mois n'avait aucune influence sur l'hémoglobine glyquée de patients diabétiques évalués après 4 mois. De même, aucun effet n'a été remarqué sur les taux de glycémie, d'insulinémie et sur le degré de résistance à l'insuline [2]. Ce résultat était similaire à ceux d'une étude de phase 2 avec Xoma052, un autre anticorps anti-interleukine 1, qui n'avait montré aucun effet sur l'HbA_{1c} à 6 mois mais contraire à une étude évaluant un antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 qui avait permis une diminution d'HbA_{1c} de 0,46% sur 13 semaines chez un petit nombre de patients diabétiques [3].

Un déterminant d'efficacité secondaire de l'étude Cantos avait pour but d'évaluer l'impact du canakinumab sur la survenue du diabète et le contrôle glycémique. Des 10 061 participants 4057 (40,3%) avaient un diabète et 4960 (49,3%) avaient un prédiabète. Parmi les patients sans diabète, les taux de CRP les plus élevés étaient associés avec une augmentation du risque de développer un diabète pendant les 3,7 années de suivi médian. Si le canakinumab a été capable de diminuer l'inflammation évaluée par les taux de CRP et d'interleukine 6, il n'a pas diminué l'incidence de nouveaux cas de diabète ni améliorer le contrôle glycémique évalué par l'HbA_{1c} si ce n'est transitoirement entre 1 et 6 mois avec une amélioration entre 0,1 et 0,3%. Néanmoins comme chez les patients non diabétiques, l'effet de prévention cardiovasculaire par le canakinumab a aussi été observé chez les patients diabétiques [4].

Discussion

Cette étude de grande envergure et très bien conduite clôt le débat sur l'efficacité d'un éventuel traitement

contre l'interleukine 1 β dans la prévention ou le contrôle du diabète; en outre, il est probable que les effets secondaires, tels que l'augmentation de la mortalité par infection sévère ou sepsis, soient observés au moins autant chez les patients diabétiques que les non diabétiques.

Si une intervention anti-inflammatoire sur l'interleukine 1 β ne démontre aucun effet sur la prévention et l'évolution du diabète, on peut certainement conclure que l'interleukine 1 β n'est pas un facteur critique en cause ni dans la survenue ni dans l'évolution de la maladie.

Est-ce pour autant fini de la théorie impliquant l'inflammation dans la survenue du diabète? Certainement pas; d'autres médiateurs pourraient jouer un rôle plus important et être en cause dans la physiopathologie du diabète de type 2. Plusieurs études sont d'ailleurs en cours pour évaluer d'autres interventions anti-inflammatoires. Le futur proche nous informera donc de l'importance de l'inflammation dans la survenue du diabète et surtout si l'inflammation est en cause dans la physiopathologie ou si c'est un simple marqueur de risque. Au final, parmi l'ensemble des données disponibles en 2018, la perte de poids reste le meilleur traitement et la meilleure prévention du diabète de type 2.

Disclosure statement

L'auteur n'a déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- 1 Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119–31.
- 2 Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on HbA1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6 and fibrinogen. 2012;126:2739–48.
- 3 Larsen CM, Faulenbach M, Vaag G, et al. Interleukin-1 receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356:1517–26.
- 4 Everett BM, Donath M, Pradhan A, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2392–24.

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Jacques Philippe
Département de l'Endo-
crinologie, Diabétologie,
Hypertension et Nutrition
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève
jacques.philippe[at]hcuge.ch