

Avvertissement: Notes prises au vol. Erreurs possibles. Prudence

Mardi 11 janvier 2011
Hôpital cantonal de Genève

Le Glucagon: une nouvelle cible dans le traitement du diabète de type II

Prof. J. Philippe

Comme il y a le chaud et le froid, le frein et l'accélérateur, le Ying et le Yang, il y a dans le diabète l'insuline et le glucagon.

Chaque fois que nous mangeons des hydrates de carbone, nous sécrétons un pic insulinique rapide afin d'éviter l'hyperglycémie postprandiale.

Avec le Glucagon c'est le contraire, parallèlement au pic insulinique il y a «dip» de son taux.

Ce sont les 1ères altérations que l'on observe chez le diabétique de type II, des glycémies post prandiale trop élevées, bien avant les glycémies à jeun trop élevées. Ce sont d'abord les glycémies postprandiales qui s'élèvent progressivement, et ça provient d'une insuffisance de la cellule bêta qui ne «répond» pas bien à la glycémie qui s'élève, ainsi qu'à un excès d'activité de la cellule alpha productrice de glucagon.

Car l'ilôt de Langerhans qui occupe environ 2% de la surface du pancréas est composé de cellules alpha productrices de glucagon et de cellules bêta productrices d'insuline.

Dans un ilôt normal, il y a environ 35% de cellules alpha (glucagon) et 65% de cellules bêta (insuline).

Lors de diabète de type II, il y a mort cellulaire et les cellules bêta passent de 65 à 48%, et le rapport avec les cellules alpha s'inverse soit 52% de cellules alpha au lieu de 35%. Donc plus de glucagon que d'insuline en quelques sorte.

Le gène qui produit le glucagon est aussi celui qui produit le proglucagon qui est une grosse molécule qui, selon les endroits où elle va être clivée enzymatiquement va produire soit du glucagon, soit du GLP1 ou du GLP2 (glucagon like peptide 1 et 2). Ces «hormones» produites dans le tube digestif on les appellera «Incrétines».

Du proglucagon, on en trouve surtout dans les cellules bêta des ilôts, mais aussi dans le tube digestif et même dans le système nerveux central.

L'insolite, c'est que le glucagon a un effet hyperglycémiant, via neoglucogénèse et glycogénolyse hépatiques, alors que le GLP1 a un effet hypoglycémiant en stimulant la cellule bêta et en freinant la cellule alpha.

Accessoirement, on peut signaler que le GLP1 au niveau de l'hypothalamus va avoir un effet sur la satiété, c'est un coupe faim en quelques sorte....

Dans le diabète de type II, l'hyperglycémie est secondaire à une insensibilité de la cellule bêta au glucose, d'un manque de cellules bêta en absolu, et d'un excès de

cellules alpha. Pas assez d'insuline, trop de glucagon, pas assez d'utilisation périphérique du glucose, trop de gluconeogenèse et de glycogénolyse et en plus une insuffisance d'incrétines de la part du tube digestif, et un manque de récepteur au GLP1 sur la cellule bêta rendant celle-ci moins sensible à une potentielle stimulation .

Donc voilà le nouveau concept...

Avec le diabète de type II, c'est la quadrature du cercle, on met les patients sous insuline et on les fait grossir, et on augmente leur résistance à l'insuline et on augmente les doses, et c'est la spirale infernale.

Avec les incrétines, qui font maigrir (rappelez vous l'effet sur l'hypothalamus) on a peut-être une solution (transitoire comme toutes les solutions dans le diabète...).

L'industrie nous a mis à disposition 2 substances injectables, analogues du GLP1 : l'Exenatide (Byetta®) et le Liraglutide (Victoza®).

Ils ont des effets secondaires: nausées, vomissements et ballonnements, mais ça devrait se tasser après 3 semaines...

Le nouveau schéma (pour ne pas dire paradigme qui m'agace), c'est toujours la Metformine en 1^{ère} intention puis les analogues du GLP1.

(il y a aussi théoriquement les inhibiteurs de la DPP IV pour dipeptylpeptidase 4, qui est l'enzyme qui dégrade le GLP1, donc qui permet d'augmenter le taux circulant de ce dernier...mais on en parle pas trop aujourd'hui, les taux obtenus sont sans doute pas assez élevé et l'effet thérapeutique moins bon??).

Donc pour conclure on nous dit que Lelio Orci avait raison lorsqu'il nous disait que le diabète était une maladie bihormonale, affectant l'insuline et le glucagon, que les analogues du GLP1 ont le vent en poupe et que l'on risque fort de voir leur prescription supplanter celle de l'insuline dans le diabète de type II ces prochaines années, et que l'on attend encore les essais cliniques avec le antagonistes du récepteur au glucagon.

Un truc fou c'est la chirurgie bariatrique...donc celle qui, par des courts circuits et des rétrécissements digestifs divers empêche les obèses de s'alimenter comme ils voudraient...lorsque les obèses sont diabétiques on voit plus de 90% de guérison et même lorsque le diabète a une évolution de plus de 10 ans, il y a une récupération à plus de 80%...

Le rôle des incrétines là dedans??? pas clair....

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
transmis par le laboratoire MGD

ericbdh@hin.ch
colloque@labomgd.ch