

Nouvelles vues sur le diabète de type II

Pierre POTIER *

Pour réussir dans la recherche, en particulier de nouveaux médicaments, il faut une incitation forte : la découverte des deux médicaments antitumoraux que sont la *Navelbine* et le *Taxotère* trouve son origine dans mon engagement à la recherche de nouveaux médicaments antitumoraux à la suite du décès de ma femme, en 1968, à l'âge de 35 ans, terrassée par un cancer du sein très évolutif.

En ce qui concerne le diabète, l'incitation vint de la découverte, il y a une dizaine d'années, de ce que j'étais diabétique. Pris en mains par le corps médical, je me transformais en rat (qui pense) afin d'essayer de faire avancer la connaissance de cette terrible maladie qui touche actuellement 200 millions de personnes dans le Monde et autant qui s'ignorent. En France, on estime à 17 % le poids du traitement du diabète dans les comptes de la Sécurité sociale !

Comment se lancer dans cette affaire ? On avait le diabétique et ses médecins ; ce diabétique a été poussé à la retraite en 2000 et devenait donc "émérite". Un émérite ne peut travailler dans nos domaines que s'il a des collaborateurs et des moyens. Les collaborateurs forment ma "légion étrangère" ; quant aux moyens, ils viennent des redevances que le CNRS perçoit à la suite de l'invention de nos médicaments antitumoraux (environ 50 M€ par an).

On distingue, depuis la fin du XIX^e siècle, deux types de diabète : le diabète maigre, maintenant appelé diabète de type I, insulino-dépendant, et le diabète gras, appelé maintenant diabète de type II, non-insulino-dépendant ou insulino-requérant. Il semble que cette maladie existe depuis des millénaires. Diabète signifie, en grec, "qui passe au travers", résumé par les deux caractéristiques essentielles de cette maladie : polydipsie (soif fréquente) et polyurie (mictions répétées), amaigrissement, somnolence, etc.

Le diabète de type I résulte de l'insuffisance ou même de l'absence de production de l'hormone qui contrôle la glycémie : l'insuline. Les travaux qui ont conduit à l'isolement de l'insuline à London (Ontario, Canada) au début des années 1920, par Banting, Best, Collip et McLeod et leurs collaborateurs, avaient débuté précisément à Paris vers 1870 avec Magendie, puis Claude Bernard. Le rôle du pancréas fut précisé par Langerhans qui décrivit des îlots cellulaires et Sir William Lane qui décrivit les cellules α et β des îlots appelés de Langerhans. Ce sont les cellules β qui sont productrices de l'insuline (pancréas endocrine).

* De l'Académie des sciences, de l'Académie nationale de pharmacie, de l'Académie nationale de chirurgie dentaire

Les phénomènes biologiques résultent souvent, sinon toujours, de deux mécanismes qui s'équilibrent, comme dans les automobiles où l'on ne peut descendre en dessous de deux pédales : une pour avancer, l'autre pour arrêter ou freiner.

Claude Bernard découvrit la fonction glycogénique du foie, élément essentiel de l'équilibre du glucose dans notre organisme.

Le glucose est un "carburant" universel. Il provient essentiellement du monde végétal et son utilisation dans l'alimentation, son absorption font que l'on peut s'attendre à ce que notre flore intestinale joue un rôle considérable dans la maladie diabétique. La vache en vit avec la flore de son rumen et, nous, nous vivons de la vache, entre autres.

Claude Bernard est connu pour être le père de la "médecine expérimentale". Il fut le préparateur de Magendie qui s'était illustré dans cette nouvelle discipline, et l'on parle, en physiologie, de "loi" de Bell-Magendie (les Français étaient souvent en concurrence avec les anglais : Mariette et Boyle, par exemple). On peut résumer cette avancée de la physiologie expérimentale ainsi : on enlève (ou court-circuite) un organe pour voir à quoi il sert. C'est ce que l'on fit avec le pancréas : un chien dépancréaté meurt de diabète. Si on le met en "circulation croisée" avec un chien normal ou qu'on lui greffe un pancréas sain, le dépancréaté peut être sauvé. L'animal sain faisant profiter l'autre de l'insuline (et autres produits) présents dans son sang. On pourrait d'ailleurs aussi appliquer cette approche pour traiter certains états sociologiques afin de démontrer si une structure sert à quelque chose ou pas ! On préfère souvent en créer qui sont inutiles. Par exemple dans l'Administration en général, au CNRS et dans l'Enseignement supérieur en particulier.

À l'époque de Claude Bernard, on parlait de "sucre" dans les urines. Ce fut Auguste Chevreul, qui fut directeur du Muséum national d'Histoire naturelle (à deux pas du Collège de France, pourquoi ne les a-t-on jamais rapprochés ?), qui montra que le "sucre" était, en fait, le "sucre de raisin", le glucose.

À partir de là, beaucoup de choses évoluèrent très vite dans l'étude du diabète. Le siège de Paris de 1870-1871 par les Prussiens permit aux diabétologues de l'Hôtel-Dieu de s'apercevoir que leurs malades à la fin du siège (qui fut levé à la suite du paiement d'une "indemnité" de cinq milliards de francs or à l'Allemagne, qui venait d'être proclamée à Versailles le 18 janvier 1871) étaient quasiment guéris : rien à manger, froid, etc. Mais cet état favorable cessa dès que l'on célébra, comme il se devait, la levée du siège de Paris. Tous les patients firent bombance et redevinrent rapidement diabétiques !

Mes nombreuses conversations avec mon confrère François Chast, pharmacien-chef de l'Hôtel Dieu m'ont été très utiles.

Par où commencer ? Voyons ce qui se dit du métabolisme du glucose. Le glucose est un carburant universel. Il est dégradé de différentes manières : dégradation enzymatique ou dégradation non enzymatique (Fig. 1).

Mais il est un type de produit que l'on retrouve constamment à la fin de la métabolisation du glucose : c'est le **méthyl-glyoxal** (et le **glyoxal**). Ce sont deux poisons extrêmement puissants et, très largement, universels. Cette toxicité est due à la structure chimique de ces composés qui sont des dérivés α dicarbonylés excellemment conjugués et prêts à réagir avec une rapidité extrême avec de nombreuses substances essentielles de notre organisme. Le formol (qui tue les "microbes") est une douceur à côté des glyoxals.

Si l'on en restait là, il est clair que nous ne serions pas réunis ici aujourd'hui : nous aurions disparu tels de vulgaires dinosaures ! Heureusement, le Père Bon Dieu dans sa grande munificence nous a dotés d'un système enzymatique qui "détoxifie" le méthyl-glyoxal et le transforme en acide D-lactique (pas L). D'où une explication possible de la survenue des crampes lors de contractions musculaires fortes et prolongées (Roland Garros). Le muscle consomme le glycogène qui est dépolymérisé en glucose et ce glucose est dégradé par la voie d'Embden-Meyerhof qui conduit au méthyl-glyoxal. Celui-ci est pris en charge par le système des glyoxalases I et II. La glyoxalase I catalyse l'addition sur le triose-phosphate du glutathion (cofacteur) et le tout est dégradé par la glyoxalase II en acide D-lactique. Il est possible que l'addition du glutathion soit non enzymatique.

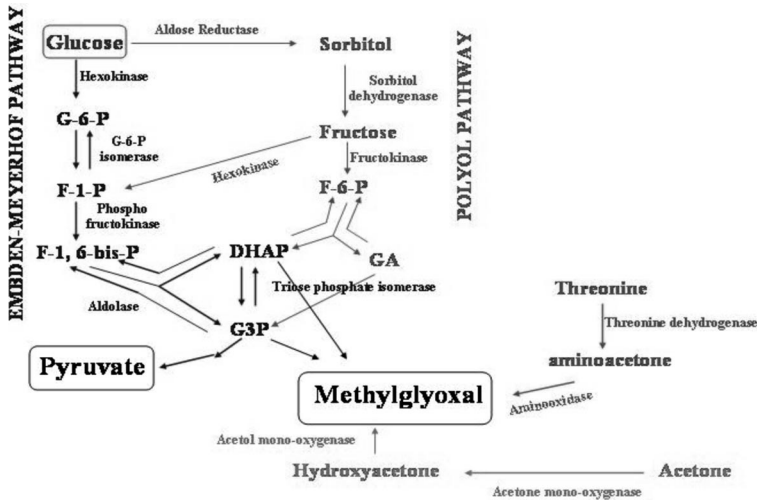


Fig. 1. – Métabolisme du glucose.

On voit immédiatement l'origine d'un défaut majeur dans l'appréciation de la maladie diabétique. En effet, la "sélection" des patients se fait sur la base de la glycémie observée : 1 g, 1,20 g, 1,30 g/litre de sang et c'est, alors, le retour à la

maison avec le conseil : "Tout va bien mais surveillez-vous" ; au-dessus de 1,40 g le patient est pris en mains par les diabétologues et c'est une autre histoire qui commence.

Or, ceux que l'on a renvoyés chez eux peuvent très bien avoir un système glyoxalase déficient, associé ou non à un déficit intracellulaire en glutathion. Alors, on peut avoir, chez ces patients, des troubles qui caractérisent un "diabète franc" : angiopathies, néphrites, rétinites, cataractes, et infarctus !

Chacun connaît la scène du "banquet républicain" qui dure plusieurs heures à déjeuner (ou à dîner) et à boire (pas de l'eau !). À la fin, les organisateurs vont trouver la sommité de la réunion : ministre, sénateur, député, et lui demandent d'adresser quelques mots à l'assistance. Cette sommité se lève alors, lève son verre et... s'écroule victime d'une "attaque". Le SAMU fait alors son travail. Une explication plausible est que la victime devait avoir un pic important de glycémie (post-prandiale), donc du glyoxal et du méthyl-glyoxal qui ont fait leur œuvre funeste !

Nous allons voir, maintenant, tout cela en détail.

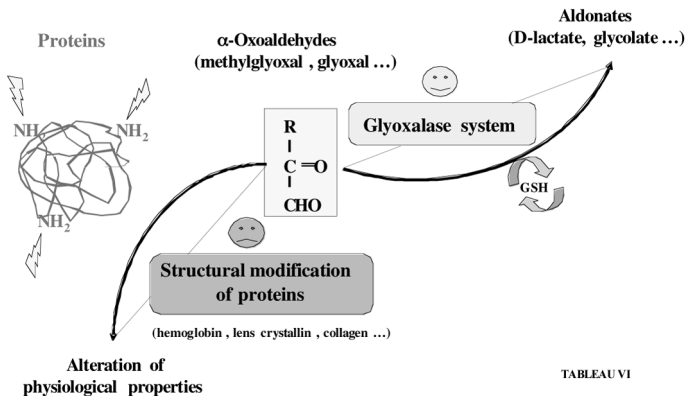


Fig. 2. – La voie de détoxication glyoxalase.

Que se passe-t-il alors lorsque le méthyl-glyoxal (ou le glyoxal) sont produits. Ils attaquent tout ce qui se présente à eux notamment les composés aminés : peptides, protéines, etc (Fig. 2). Et, dans le domaine qui nous concerne, nous avons découvert que les glyoxals réagissent avec l'insuline qu'ils inactivent fortement. Est-ce l'explication ou une partie seulement de l'insulino-résistance ? On pourrait, en effet, imaginer que le diabète s'installe chez un individu en surpoids, qui ne fait pratiquement aucun exercice physique, ce qui est souvent le cas. Le méthyl-glyoxal devient en surplus : il attaque, en particulier, l'insuline qui ne suffit plus à sa tâche et le cercle

vicieux se développe. Bien sûr, dans les cas aigus d'hyperglycémie, on a recours à l'insuline (à cause de l'insulino-résistance) et, en fait, elle sert de substrat au méthyl-glyoxal. Nous avons pu identifier le produit majoritaire qui se forme au cours de cette réaction entre le méthyl-glyoxal et l'insuline.

En dehors de l'insuline, de très nombreux médicaments antidiabétiques sont utilisés. Le premier d'entre eux est le *Glucophage*, découvert par hasard (ou plutôt sa série chimique, les biguanides). C'est un composé universellement utilisé. On ne connaît pas avec certitude, depuis plus de cinquante ans qu'on l'utilise, son mode d'action ! Il n'est pas hypoglycémiant (comme l'est l'insuline) et il agit surtout sur les glycémies élevées. Sa biodisponibilité est très faible. Alors, comment agit-il ? Une hypothèse que nous avons avancée serait que le *Glucophage*[®] (Metformine) se combine au méthyl-glyoxal produit par notre flore intestinale (la plupart des bactéries produisent du méthyl-glyoxal et, notamment, le fameux *Helicobacter pylori* à l'origine des cancers du pylore et de l'estomac (Prix Nobel de Médecine 2005). Cette réaction a été étudiée et publiée par Gérard Moinet et est probablement l'explication de l'activité du *Glucophage*.

L'une des conséquences les plus douloureuses de la maladie diabétique est ce que le corps médical appelle "le pied du diabétique". Ce sont des ulcères extrêmement mauvais, très difficiles à guérir. J'ai souffert de ce type d'affection et j'ai réfléchi à un moyen de guérir ces affaires-là qui, sans cela, traînent et conduisent à des amputations. J'ai préparé une pommade à 1 % de *Glucophage* à appliquer sur la plaie. Eh bien, cela marche et conduit, en général, à une guérison rapide. Il semble bien que cette pommade, à base de Metformine, constitue un cicatrisant universel. En effet, on peut facilement s'imaginer que le méthyl-glyoxal (ou composés dicarbonylés voisins) réagisse sur les facteurs tissulaires impliqués dans le cours de la cicatrisation d'une plaie ou au niveau de la coagulation sanguine (infarctus). Or, tout le monde a du méthyl-glyoxal.

Mais l'action de cette pommade est entravée si la plaie est infectée, ce qui est souvent le cas, et il est impératif d'identifier le micro organisme, de pratiquer un antibiogramme et de traiter le patient avec l'antibiotique *ad hoc*, quand c'est possible, car beaucoup d'hôpitaux et de cliniques sont de véritables conservatoires à micro-organismes (maladies nosocomiales dues à des microorganismes résistants aux traitements antibiotiques).

Cette observation, jointe à l'hypothèse de l'action possible de la Metformine sur la flore intestinale nous a menés à essayer d'estimer le rôle joué par la flore de notre tractus bucco-œsophago-stomaco-intestinal dans l'apparition du diabète ou d'autres maladies (cancers).

En résumé, ce qu'il nous faut pour faire avancer la thérapeutique du diabète (et d'autres maladies : Alzheimer, Parkinson, vieillissement, etc.) est un moyen de neutraliser le méthylglyoxal et composés apparentés. Nous sommes sur cette voie.

En conclusion, je suis heureux d'avoir été invité à venir ici et à vous montrer ce qu'une équipe restreinte peut arriver à faire. La chimie y a sa place, une grande place. Je dis bien que la biologie est à la chimie ce que le solfège est à la musique.