

Diabète de type 2 et médicaments anti-inflammatoires: nouvelles perspectives thérapeutiques?



Rev Med Suisse 2011; 7: 1614-20

**N. Esser
N. Paquot
A. J. Scheen**

Nathalie Esser
Assistante, aspirant FRS-FNRS
Prs Nicolas Paquot et André J. Scheen
Service de diabétologie, nutrition
et maladies métaboliques
et Unité de pharmacologie clinique
Département de médecine
CHU Sart-Tilman
Université de Liège
4000 Liège, Belgique
nathalie.esser@student.ulg.ac.be
nicolas.paquot@chu.ulg.ac.be
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Type 2 diabetes and anti-inflammatory agents: new therapeutic prospects?

It is now well accepted that a chronic, low-grade inflammation is observed in abdominal obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, and that pro-inflammatory cytokines and oxidative stress play a role in the pathogenesis of type 2 diabetes. These new findings raise the question of whether anti-inflammatory strategies may have a place in the prevention and treatment of type 2 diabetes. This review article describes the results obtained in studies on patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes aiming to test the metabolic effect of anti-inflammatory (salicylates, antagonists of interleukine-1, antagonists of tumor necrosis factor-alpha) and anti-oxidants (succinobucol) drugs.

Il est maintenant bien admis qu'une inflammation chronique à bas bruit est observée dans l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2, et que des cytokines pro-inflammatoires et le stress oxydatif sont impliqués dans la pathogenèse du diabète de type 2. Ces données soulèvent la question de savoir si des approches pharmacologiques à visée anti-inflammatoire pourraient avoir une place dans la prévention et le traitement du diabète de type 2. Cet article de revue vise à décrire les résultats obtenus dans des études cliniques testant le bénéfice de l'utilisation de différents anti-inflammatoires (dérivés salicylés, antagonistes de l'interleukine 1 et agents anti-TNF α) et antioxydants (succinobucol) sur le contrôle métabolique de patients avec un syndrome métabolique ou un diabète de type 2.

INTRODUCTION

Tous les traitements actuels utilisés dans le diabète de type 2 (DT2) sont centrés sur deux types d'action: soit une augmentation de la sécrétion d'insuline, soit une diminution de la résistance périphérique à l'insuline. Cependant, ils n'empêchent pas la progression de la maladie et la haute morbidité cardio-vasculaire associée au diabète et à ses complications.

Il est bien connu qu'il existe un lien entre les maladies cardio-vasculaires et l'inflammation.¹ De façon intéressante, il a également été mis en évidence que l'obésité abdominale est accompagnée d'un état inflammatoire chronique à bas bruit qui

participe à la pathogenèse de la résistance à l'insuline et du DT2.² Ainsi, le syndrome métabolique et le développement d'un DT2 sont associés à une production anormale de cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine 1 bêta (IL-1 β), l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF α), une augmentation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, dont la protéine C réactive (CRP),^{3,4} et une activation des voies de signalisation de l'inflammation.⁵ Ces cytokines pro-inflammatoires, produites principalement par les macrophages infiltrés dans le tissu adipeux et le foie, ainsi que le stress oxydatif jouent un rôle majeur dans le développement d'une résistance à l'insuline associée à l'obésité et dans la progression de l'obésité vers le DT2.^{2,5-7} De plus, un processus inflammatoire pancréatique local, et notamment la production d'IL-1 β par les îlots pancréatiques en réponse à l'hyperglycémie chronique et aux acides gras libres, pourrait entraîner une dysfonction, voire l'apoptose, des cellules β du pancréas, entraînant une diminution de la production d'insuline.⁸

Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'un traitement anti-inflammatoire pourrait avoir une place dans le traitement et la prévention du DT2. L'objectif de cet article est de décrire les résultats obtenus dans des essais cliniques avec des médicaments anti-inflammatoires dans le but d'améliorer le contrôle métabolique et le profil de risque de patients DT2. Les données animales ne seront pas prises en considération ici, mais le lecteur intéressé pourra trouver des informations à ce sujet dans quelques revues récentes.⁹⁻¹⁴ Nous conclurons avec quelques pers-



pectives envisagées dans ce domaine nouveau qui suscite de plus en plus d'intérêt.

SALICYLÉS

Les salicylés sont parmi les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens les plus utilisés. Le bénéfice des salicylés dans le traitement du diabète est déjà reconnu depuis longtemps et de nombreuses études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont démontré un effet bénéfique des salicylés sur le contrôle glycémique.¹⁰

Salicylate de sodium et acide acétylsalicylique (aspirine)

Il y a déjà plus d'un siècle, il a été rapporté que la prise de hautes doses de salicylate sodique (5-7,5 g/jour) diminuait la glycosurie de patients avec un DT2 modéré.¹⁵ Cet effet a été redécouvert en 1957 lorsqu'un patient diabétique insulinoréquierant, traité par d'importantes doses d'acide acétylsalicylique pour une arthrite, n'a plus eu besoin d'injections quotidiennes d'insuline.¹⁶ La même équipe a ensuite constaté qu'un traitement par hautes doses d'aspirine (5-8 g/jour) pendant deux semaines, chez sept patients avec un DT2, entraînait une amélioration nette de la glycémie à jeun.¹⁶ D'autres études anciennes ont mis en évidence les mêmes effets,^{17,18} sans cependant trouver d'explications mécanistiques.

Récemment, de nombreuses études ont montré l'implication de l'inflammation liée à l'obésité dans le développement d'une résistance à l'insuline et d'un DT2.⁹ En particulier, la kinase IkappaB-bêta (IKKb) semble altérer directement la signalisation de l'insuline, via une phosphorylation des substrats du récepteur de l'insuline (IRS) et/ou, indirectement, via l'induction de transcription de facteurs de l'inflammation par la voie de NFkappaB (NFkB).¹⁹ NFkB est un facteur de transcription qui stimule l'expression de nombreux gènes impliqués dans les phénomènes inflammatoires, et dont certains pourraient altérer l'action de l'insuline.² Ce facteur est maintenu dans le cytoplasme par une interaction avec une protéine inhibitrice, qui est rapidement dégradée par l'action de la kinase IKKb. Cette voie de IKKb/NFkB a été identifiée comme cible moléculaire des salicylés; ainsi, l'effet anti-inflammatoire des salicylés passerait par l'inhibition de l'activité d'IKKb,²⁰⁻²² plutôt que par l'inhibition de la cyclooxygénase (COX).

Une étude pilote chez l'homme a étudié les effets d'un traitement avec de l'aspirine à une dose d'environ 7 g par jour pendant deux semaines chez neufs patients adultes obèses (indice de masse corporelle ou IMC moyen de 37 kg/m²) avec un DT2. Elle a constaté une réduction significative de la glycémie à jeun de 24%, du taux de cholestérol plasmatique total de 50% et de la concentration des triglycérides de 48%, ainsi que de la valeur plasmatique de CRP de 15% et ce, en l'absence de toute modification pondérale. Elle a également mis en évidence une diminution significative de 30% de la clairance hépatique de l'insuline, associée à une diminution de la production de la néoglucogénèse hépatique de 22% et à une amélioration de 19% de la capture périphérique de glucose dépendant de l'insuline. Les effets sur la glycémie à jeun et la néoglucogénèse hé-

patique étaient semblables à ceux de la metformine chez les patients DT2 et sont survenus indépendamment de tout changement du taux d'insuline ou de peptide-C plasmatique. Ainsi, ce travail a permis de conclure que de hautes doses d'aspirine améliorent à la fois l'hyperglycémie à jeun et postprandiale chez les patients DT2, via une diminution de la néoglucogénèse hépatique, une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une diminution de la clairance de l'insuline.²³

Néanmoins, l'administration d'aspirine à haute dose, par son effet inhibiteur irréversible des COX, est associée à un risque hémorragique non négligeable, ce qui limite son utilisation en clinique. Le salicylate sodique inhibe les COX de façon réversible et n'a donc pas d'action antithrombotique, mais il irrite également le tractus gastro-intestinal.¹⁹

Salsalate

Le salsalate, une prodrogue du salicylate, est un puissant inhibiteur de IKKb/NFkB qui a montré une bonne tolérance et un profil sûr après plusieurs années d'utilisation dans le traitement antalgique des arthrites. Contrairement au salicylate et à l'aspirine, il n'entraîne aucun risque hémorragique ni d'irritation du tractus gastro-intestinal.¹⁹ La dose de salsalate est néanmoins limitée par l'apparition d'une ototoxicité réversible, se traduisant par des acouphènes.²⁴

Plusieurs petites études ont initialement montré que le salsalate améliore l'équilibre glycémique et lipidique des sujets avec un syndrome métabolique, en l'absence de perte de poids.²⁴⁻²⁶ Ainsi, une étude en double aveugle avec un groupe placebo, réalisée sur vingt jeunes adultes (< 30 ans) obèses (IMC ≥ 30 kg/m²) non diabétiques, a évalué les effets d'un traitement par 4 g par jour de salsalate durant quatre semaines sur le métabolisme glucidique. Cette étude a montré que le salsalate améliore la sensibilité à l'insuline et l'équilibre glycémique, diminue la clairance de l'insuline et réduit les marqueurs inflammatoires chez les sujets avec un syndrome métabolique. Ainsi, après quatre semaines de traitement, en comparaison avec un placebo, le salsalate réduit significativement la glycémie à jeun de 13%, la glycémie postprandiale de 20%, l'albumine glyquée de 17% et augmente significativement le taux d'adiponectine plasmatique de 57%. De plus, dans le groupe traité par salsalate en comparaison avec le groupe placebo, le taux de CRP plasmatique est réduit de 34% de façon significative.²⁵

Une autre étude américaine randomisée en double aveugle, avec un contrôle placebo, a été menée sur 40 adultes obèses non diabétiques, âgés de 18 à 45 ans. Elle a montré que le traitement par 3 g de salsalate par jour pendant sept jours entraînait une réduction significative d'environ 5% de la glycémie à jeun, en comparaison avec l'administration d'un placebo, ainsi que la glycémie durant une hyperglycémie provoquée orale (HGPO), mais pas la concentration plasmatique d'insuline. Le salsalate semble améliorer la sensibilité à l'insuline mesurée par la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique, mais cet effet est entièrement dû à une augmentation de la concentration d'insuline plasmatique durant le clamp (sans doute par diminution



de la clairance hépatique de l'insuline, comme décrit ci-dessus avec les autres salicylés).²⁶

Enfin, une dernière étude préliminaire a mis en évidence qu'un traitement de deux semaines avec des doses élevées (4,5 g/jour) et standard (3 g/jour) de salsalate réduit significativement les glycémies à jeun et postprandiales ainsi que la clairance de l'insuline, augmente la sensibilité à l'insuline mesurée lors de la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique et diminue le taux de triglycérides plasmatiques. Seule la dose de 4,5 g/jour a permis une diminution significative des concentrations de cholestérol total et d'acides gras libres.²⁴

Une vaste étude américaine multicentrique, randomisée en double aveugle, la Targeting Inflammation with Salsalate in Type 2 Diabetes (TINSAL-T2D), publiée récemment, a conclu que le salsalate réduit le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et améliore le contrôle glycémique des patients diabétiques.²⁷ Elle a été menée sur 108 patients DT2, âgés de 18 à 75 ans, avec un taux d'HbA1c entre 7 et 9,5%. Ces patients ont été divisés, de façon aléatoire, en quatre groupes, dont l'un a reçu un placebo et les autres des doses croissantes de salsalate (3 g/jour ou 3,5 g/jour ou 4 g/jour). Après quatorze semaines, elle a mis en évidence une plus grande proportion de patients obtenant une diminution significative du taux d'HbA1c de 0,5% ou plus par rapport au niveau de base dans les trois groupes traités par salsalate en comparaison avec le groupe placebo ($p=0,009$). Les diminutions moyennes du taux d'HbA1c étaient de -0,36% ($p=0,02$) pour 3 g de salsalate par jour, de -0,34% ($p=0,02$) pour 3,5 g/jour et de -0,49% ($p=0,001$) pour 4 g/jour, en comparaison aux changements observés sous placebo. D'autres paramètres du contrôle glycémique ont également été améliorés dans les trois groupes traités par salsalate en comparaison avec le groupe placebo, notamment une diminution significative de la glycémie à jeun, du taux d'albumine glyquée et des triglycérides circulants, et une augmentation significative des concentrations d'adiponectine plasmatique. Par contre, ce travail n'a pas mis en évidence de modifications significatives du poids corporel, des concentrations de peptide-C, de CRP, de cholestérol total et HDL et des acides gras libres dans les différents groupes. Il faut cependant signaler, comme manifestation indésirable, que la concentration en albumine urinaire a augmenté dans les trois groupes recevant le salsalate.²⁷ Par rapport aux études précédentes, ce travail, avec un effectif plus élevé et une durée plus longue, a l'avantage de montrer une réduction du taux d'HbA1c, le gold standard dans le suivi du diabète, après administration de salsalate.

Enfin, une étude expérimentale récente a montré que le salsalate, à la dose de 50 mg/kg/jour pendant quatre jours, est capable de prévenir, en partie tout au moins, l'insulino-résistance (mesurée lors d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique) induite par une augmentation aiguë du taux des acides gras libres (suite à une perfusion d'Intralipid) chez des sujets volontaires sains.²⁸ L'explication pourrait être une correction sous salsalate des anomalies dans le recrutement de la microcirculation musculaire induit par l'insuline, anomalies provoquées par la perfusion de lipides. Selon les auteurs, ces données confirment qu'un traitement visant à atténuer la réponse inflammatoire est capable de

réduire l'insulino-résistance à composante vasculaire, ce qui devrait contribuer à améliorer le contrôle glycémique des patients DT2.

Ainsi, l'administration de 3 à 4,5 g de salsalate quotidiennement chez des sujets en surpoids ou diabétiques améliore la sensibilité à l'insuline (mesurée par l'index HOMA ou par un clamp euglycémique hyperinsulinémique), augmente le niveau d'adiponectine plasmatique, améliore l'équilibre lipidique et réduit le niveau de CRP plasmatique.²⁴⁻²⁷ L'amélioration du contrôle glycémique semble s'expliquer plus par une diminution de la clairance hépatique de l'insuline que par une amélioration directe de l'action de l'insuline,^{19,26} bien que des études expérimentales récentes plaident également pour un effet vasculaire sur la résistance à l'insuline.²⁸ Ces données supportent l'hypothèse que la voie d'IKK β /NF κ B représente une nouvelle cible thérapeutique et que les dérivés des salicylés, tels que le salsalate, pourraient être utilisés pour la prévention et le traitement du DT2 et, potentiellement, du syndrome métabolique.

AGENTS ANTI-INTERLEUKINE I

De nombreuses études ont mis en évidence les effets cytotoxiques de l'IL-1 β , une cytokine pro-inflammatoire, sur la production d'insuline par les cellules β du pancréas.^{13,29-31} En réponse à l'hyperglycémie chronique et aux acides gras libres, les îlots pancréatiques produiraient de l'IL-1 β , menant à une diminution de la prolifération des cellules β , à leur dysfonction, voire leur apoptose, et dès lors, à un déficit de sécrétion d'insuline.⁸ De plus, la production d'IL-1 β par les macrophages des tissus sensibles à l'insuline mène à la progression de l'inflammation et l'induction d'une résistance à l'insuline dans l'obésité.¹³ Par ailleurs, il a également été mis en évidence que l'expression de l'antagoniste naturel du récepteur de l'IL-1, un inhibiteur naturel compétitif de l'IL-1, est réduite dans les cellules β des patients avec un DT2 et que son taux diminue déjà plusieurs années avant l'apparition de ce diabète.^{30,32} Enfin, il a été rapporté récemment, dans une analyse post hoc de deux grandes études observationnelles, que le taux de l'antagoniste naturel du récepteur de l'IL-1 prédict la progression d'un syndrome métabolique vers un DT2 et qu'une variation génétique du polymorphisme du locus codant pour cet antagoniste naturel est associée au risque de développer un DT2.³³

Ainsi, l'IL-1 β pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique pour la préservation de la masse et de la fonction des cellules β du pancréas des patients DT2 et pour l'amélioration de leur sensibilité à l'insuline.

Anakinra

L'anakinra est une forme recombinante de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 humaine. Une étude clinique en double aveugle a été réalisée chez 70 patients avec un DT2, recevant quotidiennement soit une injection sous-cutanée de 100 mg d'anakinra, soit un placebo. Après treize semaines, le taux d'HbA1c était significativement plus bas (0,46%; $p=0,03$) dans le groupe traité par anakinra par rapport au groupe placebo. La fonction sécrétoire des cellules β était



également significativement augmentée chez les patients traités par anakinra, se traduisant par une augmentation de la sécrétion de peptide-C ($p=0,05$) et une réduction du rapport proinsuline sur insuline ($p=0,005$). Enfin, les taux d'IL-6 ($p<0,001$) et de CRP ($p=0,002$) étaient également significativement diminués dans le groupe traité par anakinra par rapport au groupe contrôle.³² Par contre, la résistance à l'insuline, l'expression de gènes régulée par l'insuline dans les muscles striés squelettiques, le taux d'adiponectine plasmatique et l'IMC étaient similaires dans les deux groupes. Aucune hypoglycémie n'a été observée et l'anakinra n'a pas entraîné de manifestation indésirable majeure. Cette étude a permis de conclure que le blocage de l'IL-1 par l'anakinra améliore le contrôle glycémique, via une amélioration de la fonction sécrétoire des cellules β , et réduit les marqueurs de l'inflammation systémique.³²

Récemment le même groupe a rapporté que les effets bénéfiques de l'anakinra persistent après l'arrêt du traitement. En effet, 39 semaines après l'arrêt de l'étude, les patients DT2 traités auparavant par anakinra pendant treize semaines gardent une amélioration significative de la fonction des cellules β avec un rapport proinsuline sur insuline restant amélioré en comparaison avec les patients traités par placebo. De même, les marqueurs de l'inflammation (IL-6 et CRP) restent diminués.³⁴

Ces données sur l'anakinra dans le traitement du DT2 ont été confirmées dans des travaux préliminaires avec le canakinumab ou le gevokizumab, ainsi qu'avec d'autres anticorps neutralisant l'IL-1 β . Ainsi, Xoma 052, un anticorps monoclonal anti-IL-1 β , a montré une réduction persistante du taux d'HbA1c trois mois après une injection unique chez des sujets avec un DT2.^{13,31} Même si la courte durée de ces études empêche de tirer des conclusions définitives, les données suggèrent que l'antagonisme de l'IL-1 β , même pour une courte période, améliore le contrôle glycémique des patients diabétiques en améliorant la fonction des cellules β et permettrait même une régénération partielle de celles-ci.³¹

AGENTS ANTI-TNF α

Le TNF α a été le premier des marqueurs de l'inflammation pour lequel une implication dans la pathogenèse de la résistance à l'insuline a été mise en évidence. De nombreuses données suggèrent que le TNF α est surexprimé dans le tissu adipeux et le muscle strié squelettique des sujets obèses avec une résistance à l'insuline et que la production cellulaire de TNF α et son taux plasmatique sont accrus dans l'obésité et le DT2.^{12,35} Cette cytokine pro-inflammatoire détériore l'action de l'insuline dans les tissus sensibles, tels que le foie, le muscle strié squelettique et le tissu adipeux.¹² Même si des études ont montré que la neutralisation de l'activité du TNF α chez les rongeurs obèses améliore leur sensibilité à l'insuline,^{35,36} cet effet reste controversé chez l'homme.

Une série d'études de courte durée (quatre semaines) n'ont pas montré d'amélioration du contrôle glycémique et de la sensibilité à l'insuline chez des patients avec un syndrome métabolique^{37,38} ou DT2^{39,40} traités par un antagoniste du TNF α . Une réduction significative du taux de CRP

plasmatique a pu cependant être observée dans certaines études.^{38,40} Par contre, d'autres études ont mis en évidence que le traitement par un anti-TNF α de patients non diabétiques dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde améliore leur sensibilité à l'insuline.^{12,41-48} Une revue récente s'est intéressée aux études centrées sur la relation entre le DT2 et la résistance à l'insuline chez les patients avec une polyarthrite rhumatoïde, ainsi que sur les effets de l'infliximab sur la sensibilité à l'insuline.¹⁴ Les patients avec une polyarthrite rhumatoïde ont des caractéristiques qui les placent à haut risque de développer une résistance à l'insuline et un DT2. La prévalence et l'incidence du DT2 dans cette population ne sont pas clairement augmentées par rapport à la population générale, mais des études suggèrent que ces patients sont plus susceptibles de développer une résistance à l'insuline et ont un risque accru de pathologies cardiovasculaires. Les agents anti-TNF- α permettent un contrôle rapide et efficace de l'inflammation associée à la polyarthrite rhumatoïde. De nombreuses données semblent également indiquer que l'utilisation des antagonistes du TNF- α dans la polyarthrite rhumatoïde pourrait fournir un bénéfice supplémentaire en améliorant la sensibilité à l'insuline. Ainsi, ce traitement devrait contribuer à une diminution globale du risque de DT2 et de pathologie cardiovasculaire chez les patients avec une polyarthrite rhumatoïde.¹⁴

AGENTS ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTIOXYDANTS

Succinobucol

Il est établi que le stress oxydatif joue également un rôle dans la pathogenèse du DT2 et il existe des relations étroites entre l'inflammation et le stress oxydatif.^{2,47} Le succinobucol est un dérivé du probucol doté de propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires.⁴⁸ Une vaste étude randomisée, en double aveugle, avec un groupe contrôle placebo, a étudié les effets du succinobucol chez 6144 patients dans les suites d'un syndrome coronarien aigu. De façon intéressante, et ce malgré l'absence d'effet bénéfique au niveau cardiological, elle a mis en évidence que le traitement par succinobucol à la dose journalière de 300 mg durant 24 mois en moyenne (de 12 à 36 mois) diminue le risque de développement d'un DT2 et améliore le contrôle glycémique des patients diabétiques connus. En effet, les patients non diabétiques traités par succinobucol développent significativement moins de DT2 que ceux ayant reçu un placebo, avec un risque absolu de -2,6% (IC 95% : -3,7 --1,6). Parmi les patients avec un DT2 au début de l'étude, en comparaison avec le placebo, le succinobucol réduit significativement le taux d'HbA1c après douze mois de traitement (de 7,22 à 6,91% pour le groupe traité par succinobucol vs une augmentation de 7,17 à 7,35% pour le groupe placebo) et ce, sans modification du poids ou du tour de taille. Néanmoins, le succinobucol augmente le taux de cholestérol LDL et la pression artérielle systolique, et diminue le taux de cholestérol HDL et ce, de façon significative ($p<0,0001$ pour tous).⁴⁹ Cette étude est en accord avec d'autres réalisées chez l'animal ayant montré que le probucol prévenait le développement d'un diabète en préservant la fonction des cellules β du pancréas.⁵⁰



Ainsi, le développement de dérivés du probucol et du succinobucol, qui sont connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, pourrait s'ajouter à l'arsenal des agents actuels utilisés dans le traitement et la prévention du DT2, à condition de trouver des molécules dépourvues d'effets métaboliques (lipidiques notamment) délétères.⁵¹

AUTRES PERSPECTIVES

Il apparaît de plus en plus que cibler l'inflammation pourrait constituer une nouvelle stratégie dans la prévention et le traitement du DT2.^{52,53} D'autres approches peuvent cependant être envisagées que celles déjà décrites dans cet article qui ont déjà fait l'objet d'études cliniques chez l'homme. Ainsi, par exemple, il a été montré récemment que certains récepteurs couplés à la protéine G (GPR120) agissent comme récepteurs physiologiques pour les acides gras omega 3 dans les macrophages et les adipocytes.⁵⁴ L'activation de ces GPR120 exerce des effets anti-inflammatoires et insulino-sensibilisateurs. Dès lors, le rôle important joué par ces GPR120 offre la possibilité de les cibler sur le plan thérapeutique pour améliorer des maladies avec une composante inflammatoire et une insulinorésistance dont l'obésité et le DT2.⁵⁴ Il n'est donc pas étonnant que des ligands spécifiques pour ce type de récepteurs soient actuellement développés par l'industrie pharmaceutique dans l'espoir d'améliorer la prise en charge de ces maladies métaboliques.⁵⁵

Enfin, il est probable que les progrès récents dans les connaissances à propos de l'inflammasome, et notamment le rôle du NLRP3 inflammasome dans la production d'IL1- β dans le pancréas, d'une part,^{8,56} et dans l'inflammation et l'insulinorésistance induite par l'obésité, d'autre part,⁵⁷ aboutissent, à moyen terme, à de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge pharmacologique du DT2.

CONCLUSION

L'inflammation silencieuse joue un rôle majeur dans la pathogénie du syndrome métabolique, du DT2 et des pathologies cardiovasculaires associées. Il existe une relation étroite entre l'inflammation et le stress oxydatif. De nouvelles thérapeutiques ciblant cette inflammation pourraient intervenir dans la prévention, voire le traitement, du DT2. Des études précliniques et des essais cliniques ont confirmé les effets bénéfiques de certains anti-inflammatoires et antioxydants sur le contrôle métabolique des patients diabétiques ou à risque de développer un DT2. Ainsi, les dérivés salicylés, dont le salsalate, améliorent le contrôle glycémique principalement en diminuant la clairance hépatique de l'insuline tandis que les agents interleukine 1 agissent en préservant la production d'insuline par les cellules β du

pancréas. L'effet des médicaments anti-TNF α sur le contrôle glycémique reste discuté bien que de nombreuses études récentes ont montré une amélioration de la sensibilité à l'insuline quand ils sont administrés chez des patients non DT2 pour traiter une polyarthrite rhumatoïde. Les antioxydants, tels que le probucol et le succinobucol, malgré un effet néfaste sur le profil lipidique, ont des propriétés anti-diabétiques intéressantes puisqu'ils améliorent l'équilibre glycémique des patients DT2 et qu'ils diminuent le risque de développer cette maladie chez les sujets à risque.

Même si ces résultats sont encourageants, plus d'études sont nécessaires pour confirmer si les effets de ces agents persistent à long terme. Une meilleure connaissance des mécanismes liant «processus inflammatoires – insulinorésistance – dysfonction (apoptose) des cellules β » pourrait conduire au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives chez les sujets avec un syndrome métabolique à haut risque de développer un DT2. ■

Conflit d'intérêt

La préparation et la rédaction de ce manuscrit n'ont bénéficié d aucun soutien financier. Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer concernant le contenu de cet article. A.J. Scheen a reçu des honoraires comme conférencier et/ou conseiller scientifique des firmes pharmaceutiques suivantes: Astra Zeneca/Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi-Aventis, Servier et Takeda.

Implications pratiques

- L'obésité abdominale est associée à un état inflammatoire chronique de bas grade qui entraîne le développement d'une résistance à l'insuline et d'un diabète de type 2 (DT2). L'utilisation d'anti-inflammatoires pourrait, dès lors, représenter une nouvelle stratégie dans la prévention et le traitement du DT2
- Les dérivés salicylés, dont le salsalate, inhibent la voie de IKK β /NF κ B et améliorent le contrôle glycémique des patients diabétiques, principalement en réduisant la clairance de l'insuline
- Les antagonistes de l'interleukine 1 β , dont l'anakinra, améliorent la production pancréatique d'insuline et, ainsi, l'équilibre glycémique des patients diabétiques
- Le rôle des anti-TNF α dans la prévention et le traitement du syndrome métabolique et du DT2 reste controversé. Une amélioration de la sensibilité à l'insuline a cependant été rapportée chez des patients non diabétiques traités par ce type de médicaments pour une polyarthrite rhumatoïde
- Par ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, le succinobucol, un dérivé apparenté au probucol, exerce des effets favorables sur la régulation de la glycémie et ce type d'approche pourrait être utilisé à l'avenir dans la prévention et le traitement du DT2

Bibliographie

- 1** Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- 2** Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801.
- 3** Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.
- 4** Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Inflammatory



- cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: Results of the prospective population-based European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetes* 2003;52:812-7.
- 5 * Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7.
- 6 Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
- 7 Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010;72:219-46.
- 8 Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: A sensor for metabolic danger? *Science* 2010;327:296-300.
- 9 * Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:98-107.
- 10 * Rumore MM, Kim KS. Potential role of salicylates in type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2010;44:1207-21.
- 11 Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKK β . *Science* 2001;293:1673-7.
- 12 Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Infliximab and insulin resistance. *Autoimmun Rev* 2010;9:536-9.
- 13 Maedler K, Dharmadhikari G, Schumann DM, Störzing J. Interleukin-targeted therapy for metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Handb Exp Pharmacol* 2011;203:257-78.
- 14 Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: Risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res* 2011;63:512-21.
- 15 Williamson RT. On the treatment of glycosuria and diabetes mellitus with sodium salicylate. *BMJ* 1901;I:760-2.
- 16 Reid J, Macdougall AI, Andrews MM. Aspirin and diabetes mellitus. *BMJ* 1957;2:1071-4.
- 17 Hecht A, Goldner MG. Reappraisal of the hypoglycemic action of acetylsalicylate. *Metabolism* 1959;8:418-28.
- 18 Gilgore SG. The influence of salicylate on hyperglycemia. *Diabetes* 1960;9:392-3.
- 19 McCarty MF. Salsalate may have broad utility in the prevention and treatment of vascular disorders and the metabolic syndrome. *Med Hypotheses* 2010;75:276-81.
- 20 Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF- κ B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994;265:956-9.
- 21 Pierce JW, Read MA, Ding H, et al. Salicylates inhibit I κ B- α phosphorylation, endothelial-leukocyt adhesion molecule expression, and neutrophil transmigration. *J Immunol* 1996;156:3961-9.
- 22 Yin MJ, Yamamoto Y, Gaynor RB. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I κ B kinase- β . *Nature* 1998;396:77-80.
- 23 Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2002;109:1321-6.
- 24 Goldfine AB, Silver R, Aldhahi W, et al. Use of salsalate to target inflammation in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Clin Transl Sci* 2008;1:36-43.
- 25 Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, Goldfine AB. Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults. *Diabetes Care* 2008;31:289-94.
- 26 Koska J, Ortega E, Bunt JC, et al. The effect of salsalate on insulin action and glucose tolerance in obese non-diabetic patients: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia* 2009;52:385-93.
- 27 * Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, et al. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:346-57.
- 28 Chai W, Liu J, Jahn LA, et al. Salsalate attenuates free fatty acid-induced microvascular and metabolic insulin resistance in humans. *Diabetes Care* 2011;34:1634-8.
- 29 Ehses JA, Böni-Schnetzler M, Faulenbach M, Donath MY. Macrophages, cytokines and beta-cell death in type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans* 2008;36:340-2.
- 30 Carstensen M, Herder C, Kivimäki M, et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes* 2010;59:1222-7.
- 31 Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011;117:3720-32.
- 32 * Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517-26.
- 33 Luotola K, Pietilä A, Zeller T, et al. Associations between interleukin-1 (IL-1) gene variations or IL-1 receptor antagonist levels and the development of type 2 diabetes. *J Intern Med* 2011;269:322-32.
- 34 Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1663-8.
- 35 Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
- 36 Araujo EP, De Souza CT, Ueno M, et al. Infliximab restores glucose homeostasis in an animal model of diet-induced obesity and diabetes. *Endocrinology* 2007;148:5991-7.
- 37 Paquot N, Castillo MJ, Lefebvre PJ, Scheen AJ. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulin-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1316-9.
- 38 Bernstein LE, Berry J, Kim S, et al. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2006;166:902-8.
- 39 Ofei F, Hurel S, Newkirk J, et al. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996;45:881-5.
- 40 Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C, et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res* 2005;42:517-25.
- 41 Yazdani-Biuki B, Stelzl H, Brezinschek HP, et al. Improvement of insulin sensitivity in insulin resistant subjects during prolonged treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Eur J Clin Invest* 2004;34:641-2.
- 42 Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosis spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:765-6.
- 43 Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, et al. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:83-6.
- 44 Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1495-8.
- 45 Oguz FM, Oguz A, Unzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Clin Belg* 2007;62:218-22.
- 46 Seriolo B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: Relationship between insulin resistance and disease activity. *J Rheumatol* 2008;35:355-7.
- 47 Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signalling pathways: An unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrinol Rev* 2002;23:599-622.
- 48 Muldrew KM, Franks AM. Succinobucol: Review of the metabolic, antiplatelet and cardiovascular effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:531-9.
- 49 * Tardif JC, McMurray JJ, Klug E, et al. Aggressive reduction of inflammation stops events (ARISE) trial investigators. Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:1761-8.
- 50 Gorogawa S, Kajimoto Y, Umayahara Y, et al. Probuco preserves pancreatic beta-cell function through reduction oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57:I-10.
- 51 Stocker R. Molecular mechanism underlying the antithrombotic and antidiabetic effects of probucol, succinobucol, and other probucol analogues. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:227-35.
- 52 Sathyapalan T, Atkin SL. Is there a role for immune and anti-inflammation therapy in type 2 diabetes? *Mitochondr Endocrinol* 2011;36:147-56.
- 53 * Goldfine AB, Fonseca V, Shoelson SE. Therapeutic approaches to target inflammation in type 2 diabetes. *Clin Chem* 2011;57:162-7.
- 54 Talukdar S, Olefsky JM, Osborn O. Targeting GPR120 and other fatty acid-sensing GPCRs ameliorates insulin resistance and inflammatory diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:543-50.
- 55 Hara T, Hirasawa A, Ichimura A, Kimura I, Tsujimoto M. Free fatty acid receptors FFARI and GPR120 as novel therapeutic targets for metabolic disorders. *J Pharm Sci* 2011;100:3594-601.
- 56 Mitroulis I, Skendros P, Ritis K. Targeting IL-1 β in disease: The expanding role of NLRP3 inflammasome. *Eur J Intern Med* 2010;21:157-61.
- 57 Vandamansgar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011;17:179-88.

* à lire

** à lire absolument