

# Sécrétion résiduelle en insuline et traitement du diabète de type 1

## Intérêt des nouveaux dosages du peptide-C

Dre CAROLINE COUNE<sup>a</sup> et Pr NICOLAS PAQUOT<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2022; 18: 1556-9 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.792.1556

Le peptide-C plasmatique constitue une mesure directe de la sécrétion endogène d'insuline. Le développement de nouveaux dosages du peptide-C a permis de démontrer qu'il persiste chez 30 à 80% des sujets diabétiques de type 1 (DT1) une faible sécrétion d'insuline, même sur le long terme. Plusieurs études ont établi que la persistance de la fonction B des îlots de Langerhans était associée à une protection contre le développement des complications microvasculaires et engendrait une réduction significative de la prévalence des hypoglycémies sévères chez les personnes DT1. Mais des études complémentaires sont encore nécessaires afin de préciser les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et les stratégies thérapeutiques qui permettraient de maintenir la fonction de la cellule B et d'améliorer ainsi la qualité de vie des sujets avec un DT1.

### Residual insulin secretion and management of type 1 diabetes: Interest of new C-peptide assays

*Plasma C-peptide represents a direct measure of endogenous insulin secretion. The development of new assays for measuring C-peptide have made it possible to demonstrate that a low insulin secretion persists in 30 to 80% of subjects with type 1 diabetes (T1D), even among those with long-standing disease. Several studies have established that the persistence of B cell function of the islets of Langerhans is associated with a protection against the development of microvascular complications and resulted in a significant reduction in the prevalence of severe hypoglycaemia in people with T1D. Further studies are needed to clarify the underlying pathophysiological mechanisms and the therapeutic strategies that would maintain B-cell function and thus improve the quality of life of patients with T1D.*

### INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DT1) est une pathologie qui résulte d'une atteinte auto-immunitaire des cellules B produisant l'insuline au niveau du pancréas endocrine. Après une période de plusieurs mois, voire plusieurs années, généralement silencieuse au niveau clinique, de destruction auto-immune, le diagnostic du diabète survient lorsque la capacité sécrétoire du pancréas est très réduite (> 80%). Cela correspond à une réduction considérable du volume et de la fonction des cellules B.<sup>1</sup> Le dosage du peptide-C est largement accepté comme étant la mesure la plus appropriée de la fonction

résiduelle de la cellule B puisqu'il est sécrété en quantité équimolaire avec l'insuline et que, contrairement à cette dernière, il n'est pas éliminé lors de son premier passage au niveau du foie.<sup>2</sup> Il est généralement admis que la majorité des sujets diabétiques DT1 évolue rapidement vers une insulino-dépendance totale, même si un petit pourcentage d'individus conserve sur le long terme une faible sécrétion résiduelle. Différentes études ont montré la relation entre la fonction résiduelle de la cellule B et l'âge au moment du diagnostic, les marqueurs de l'auto-immunité ou encore le contrôle glycémique.<sup>3</sup> La grande étude interventionnelle DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) menée dans le DT1 a révélé les bénéfices du maintien d'un niveau plus élevé et persistant de la sécrétion du peptide-C. En effet, même une sécrétion résiduelle modeste était associée à une incidence moindre de complications microvasculaires et d'hypoglycémies.<sup>4</sup> Plusieurs travaux ont confirmé l'importance de la sécrétion résiduelle en insuline chez les patients DT1 et son importance clinique, une sécrétion persistante étant associée à une meilleure évolution et à moins de complications.<sup>5-7</sup>

L'amélioration de la sensibilité analytique des techniques actuelles mesurant les concentrations plasmatiques de peptide-C permet de détecter des niveaux beaucoup plus faibles considérés jusqu'à présent comme indosables (peptide-C dit négatif). Ces nouvelles méthodes ont permis, entre autres, de mesurer les concentrations plasmatiques de peptide-C de patients inclus dans l'étude DCCT puis enrôlés dans l'étude de suivi EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications). Cette nouvelle analyse a permis de démontrer qu'un certain nombre de patients conservaient une sécrétion résiduelle en insuline même après une très longue période d'évolution de la maladie et que l'état clinique de ces patients était plus favorable, notamment en termes de risque de complications microvasculaires.<sup>8</sup>

Le but de cet article est de préciser les nouvelles possibilités relatives aux mesures de la sécrétion résiduelle en insuline par le dosage du peptide-C. Ensuite, nous analyserons les données cliniques qui découlent de l'utilisation des méthodes actuelles de mesure du peptide-C et, enfin, nous envisagerons les perspectives cliniques pour la prise en charge des patients DT1.

### DOSAGE DU PEPTIDE-C

Le dosage du peptide-C représente le marqueur clinique de premier choix pour évaluer la sécrétion résiduelle en insuline

<sup>a</sup>Service de diabétologie, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire de Liège, 4000 Liège, Belgique  
caroline.coune@chuliege.be | nicolas.paquot@chuliege.be

chez le patient DT1. La limite de détection, à partir de laquelle le peptide-C peut être mesuré, a évolué ces dernières années, permettant de mettre en évidence des taux résiduels d'insuline très faibles chez des patients DT1.

En effet, une partie des personnes atteintes d'un DT1 semble maintenir un quota de cellules B capables d'échapper à la détection immunitaire. Il est désormais possible de détecter un taux résiduel de peptide-C chez la majorité des personnes durant leurs 10 premières années de DT1 (et chez une minorité avec une durée d'évolution du diabète de 20 à 30 ans).<sup>6</sup>

Un grand nombre de tests pour la mesure du peptide-C sont commercialisés, mais tous ne fournissent pas des résultats consistants, en particulier pour les concentrations les plus basses. Or, force est de constater que, dans de nombreuses publications, les données concernant les détails techniques relatifs au type de méthode utilisé ne sont pas mentionnées. Dans à peine plus de la moitié des publications, le test utilisé est spécifié. Les caractéristiques précises (limites de détection, variabilité analytique) ne le sont que dans seulement 12% des publications. Cela pose, bien entendu, un problème, en particulier dans les travaux de recherche concernant le DT1, lorsque les résultats doivent être confrontés entre les études.<sup>9</sup> Il existe également des aspects précis quant à la façon de prélever le plasma pour doser le peptide-C de manière à conserver sa stabilité, mais ces considérations dépassent le cadre de cet article.<sup>10</sup>

Dans l'étude DCCT, la limite maximale de peptide-C plasmatique pour être inclus dans le protocole (au début des années 80) était de 500 pmol/l après stimulation. En dessous de cette valeur, le patient était considéré comme n'ayant plus de sécrétion résiduelle en insuline. Par la suite, la limite conventionnelle de détection du peptide-C a été portée à environ 50 pmol/l. Actuellement, le dosage ultrasensible de peptide-C peut mesurer des concentrations pouvant aller jusqu'à 1,5 à 2,5 pmol/l,<sup>5</sup> soit une valeur 30 fois inférieure! Une étude récente a comparé 2 méthodes cliniques utilisées en routine clinique (Beckman IRMA et Mercodia ELISA ultrasensible), et il semblerait que le dosage Beckman IRMA présente une performance analytique supérieure pour les taux bas de peptide-C.<sup>11</sup>

Lorsqu'on souhaite évaluer la production d'insuline, le peptide-C peut être mesuré à jeun, non à jeun (prélèvement au hasard) ou encore au cours d'un test de stimulation standardisé (test au glucagon ou repas-test). Si cette dernière modalité apparaît comme étant la plus précise et la plus reproductible dans le cadre d'une recherche, un prélèvement à jeun ou au hasard est habituellement suffisant en pratique clinique. Le dosage non à jeun du peptide-C est plus facile à obtenir dans les conditions cliniques et apparaît même supérieur par rapport à une mesure à jeun ou après stimulation par le glucagon.<sup>10</sup> À noter qu'un dosage du peptide-C est également possible au niveau urinaire. On retrouve en effet 5% du peptide-C sécrété dans les urines, versus seulement 0,1% de l'insuline sécrétée, mais le dosage urinaire du peptide-C n'offre pas d'avantage notable par rapport aux autres méthodes rapportées ci-dessus.

Enfin, d'autres facteurs peuvent faire varier la mesure du peptide-C, telle que l'insuffisance rénale, puisque le peptide-C est dégradé par le rein et éliminé par les voies urinaires. En

cas d'insuffisance rénale, les valeurs de peptide-C peuvent être majorées et sont donc à interpréter avec précaution.

## IMPLICATIONS CLINIQUES

La sécrétion d'insuline décline chez la majorité des sujets DT1 au fur et à mesure que la durée du diabète augmente, même si une sécrétion résiduelle, détectée par la mesure du peptide-C circulant, a été établie chez des individus avec un diabète de longue durée. Plus précisément, dans des cohortes de patients DT1 avec une durée de diabète de 30 à 50 ans, une réponse du peptide-C après simulation a été retrouvée chez 10 à 30% des sujets.<sup>8,12-14</sup> L'étude DCCT,<sup>15</sup> dans laquelle les participants présentaient à l'inclusion une durée de diabète d'environ 10 ans, a démontré précédemment que les participants inclus dans le groupe intensif et qui gardaient une sécrétion résiduelle après stimulation par un repas-test, avaient un niveau d'hémoglobine glyquée (HbA1c) significativement inférieure, avec un risque d'hypoglycémie sévère réduit de 65% et une progression de la rétinopathie diminuée de 50%, si on les comparait aux patients sans augmentation du peptide-C après stimulation.<sup>2,16</sup> Un travail conduit chez 471 patients DT1 (durée d'évolution du diabète: 16 ± 10 ans) arrive à des conclusions assez similaires.<sup>3</sup> Les sujets qui ont la sécrétion d'insuline la plus élevée ont la plus faible prévalence de complications microvasculaires, indépendamment de la durée d'évolution du diabète, du niveau d'HbA1c et des autres facteurs de risque, alors qu'une association comparable n'est pas observée avec les complications macrovasculaires.

Une étude récente, conduite dans une cohorte britannique de patients DT1 au minimum 5 ans après le diagnostic de la maladie, a évalué la sécrétion d'insuline avec un test hautement sensible pour le dosage du peptide-C plasmatique (limite de détection de 3,3 pmol/l), en séparant les sujets en 2 groupes après un repas-test (réponse après stimulation préservée (> 20 pmol/l) ou faible (< 10 pmol/l)). Ce travail a démontré dans le groupe avec sécrétion préservée un besoin en insuline moins élevé pour le traitement du diabète et une fréquence d'hypoglycémie rapportée plus faible, le niveau d'HbA1c étant comparable entre les 2 groupes.<sup>17</sup> Ces résultats ont été confirmés dans une étude conduite sur une large cohorte représentative de patients DT1. Elle démontre que même une sécrétion résiduelle minime pourrait être cliniquement bénéfique dans le DT1 pour réduire le risque d'hypoglycémie ou d'aggravation de la rétinopathie diabétique.<sup>7</sup> Néanmoins, ces résultats sont en relative contradiction avec ceux obtenus dans le suivi de la cohorte des patients inclus dans l'étude DCCT, qui indiquaient que l'effet favorable sur la réduction de l'hypoglycémie était seulement observé pour des taux de peptide-C égaux ou supérieurs à 130 pmol/l. Toujours dans ce domaine, l'hypoglycémie mal ressentie (HMR), définie par l'incapacité pour le patient de détecter la survenue d'une hypoglycémie, constitue une complication extrêmement invalidante du DT1, puisque associée à un risque accru d'hypoglycémie sévère mais également à un impact négatif sur la qualité de vie du patient. L'HMR se rencontre chez 20 à 40% des patients DT1 et augmente avec la durée d'évolution du diabète.<sup>18</sup> Dans un travail portant sur 129 patients DT1 (durée de la maladie entre 5 et 65 ans), la survenue d'HMR était rapportée par 15% d'entre eux et une sécrétion résiduelle en insuline, appréciée par

mesure de peptide-C ultrasensible (limite de détection de 3,8 pmol/l), était retrouvée chez 2% des sujets. Dans une analyse de régression multivariée, on démontre une association très forte entre la réduction du risque d'HMR et la sécrétion résiduelle en peptide-C.<sup>19</sup>

Depuis la fin de l'étude DCCT, la sensibilité analytique des tests mesurant le peptide-C a donc considérablement progressé, permettant une détection de concentrations de peptide-C 10 à 30 fois plus faibles. En utilisant ces nouvelles méthodes plus sensibles, il a, dès lors, été possible d'étudier des patients issus de la cohorte DCCT/EDIC avec une durée d'évolution moyenne du diabète de 35 ans, d'évaluer la prévalence d'une fonction résiduelle de la cellule B et de caractériser les individus qui présentent une sécrétion résiduelle persistante.<sup>20</sup> Dans cette étude, 12,4% des patients avaient une fonction de la cellule B préservée, définie par un peptide-C stimulé, avec une valeur supérieure à 3 pmol/l. Cette persistance prolongée d'une sécrétion de peptide-C est associée avec des caractéristiques cliniques spécifiques lors de l'entrée de ces patients dans l'étude DCCT, à savoir une bonne équilibration du diabète antérieure à l'étude démontrée par une valeur d'HbA1c basse, des concentrations élevées de peptide-C lors de la stimulation et un moindre besoin en insuline en début de traitement. Il est, de plus, important de noter que les concentrations de peptide-C > 3 pmol/l restent significativement associées avec une prévalence réduite d'hypoglycémies sévères tout au long de l'étude DCCT/EDIC. Ces données démontrent clairement qu'un des facteurs importants qui protège contre la survenue ou la récurrence d'hypoglycémies sévères est la sécrétion résiduelle en peptide-C. D'autres études ont établi qu'un âge plus avancé au diagnostic du diabète (à partir de la 2<sup>e</sup> décennie ou plus tard dans la vie) est associé à un niveau plus élevé de sécrétion du peptide-C au diagnostic et un déclin plus lent avec le temps.<sup>21</sup> De manière intéressante, il a également été démontré que les sujets dont la réponse des hormones de la contre-régulation à l'hypoglycémie est la plus importante sont ceux chez lesquels les concentrations en peptide-C sont les plus élevées lors d'une stimulation par un repas-test, offrant, dès lors, une meilleure protection par rapport au risque d'hypoglycémies sévères.<sup>6</sup>

### Que sait-on des facteurs de préservation de la fonction des cellules B?

Identifier les facteurs qui influencent la préservation de la fonction de la cellule B a fait l'objet de recherches intenses. Au niveau génétique, l'haplotype, associé fortement au risque de DT1 (HLA-DR3/DR4-DQ8), n'influence pas la sécrétion de la cellule B.<sup>20</sup> Si une implication génétique est probable dans le maintien à long terme de la fonction de la cellule B, des études complémentaires sont actuellement indispensables pour en comprendre les mécanismes sous-jacents.<sup>20</sup> Le niveau des anticorps impliqués dans la pathogénie du DT1 n'est pas associé avec la fonction résiduelle de la cellule B dans l'étude de suivi à très long terme des patients inclus dans l'étude DCCT/EDIC.<sup>20</sup> Contrairement à ce qui était rapporté dans les travaux antérieurs concernant la cohorte des patients DCCT/EDIC, la sécrétion résiduelle en insuline après plus de 3 décennies d'évolution de la maladie n'est pas influencée par l'assignation initiale dans le groupe traitement intensif versus conventionnel. Au cours du suivi

initial de la cohorte de patients DCCT/EDIC, la meilleure persistance de la fonction résiduelle de la fonction B était également associée à une valeur inférieure d'HbA1c et à une réduction de la progression de la rétinopathie diabétique et de la microalbuminurie. Avec une durée d'évolution plus longue, la progression vers une microangiopathie modérée, incluant la rétinopathie diabétique non proliférative et la microalbuminurie, devient similaire chez les répondeurs et les non-répondeurs.<sup>20</sup> Compte tenu du rôle central de la glycémie dans la pathogénie des complications microvasculaires, l'absence d'effet de la sécrétion résiduelle associée des niveaux moyens d'HbA1c comparables était prévisible; en effet, la durée du diabète et l'exposition sur le long terme à l'hyperglycémie aboutissent finalement à une progression des complications.

### Impact sur la prise en charge des patients

Les résultats rapportés ci-dessus ont clairement un impact clinique potentiel dans la prise en charge des patients DT1. En effet, ils démontrent que les sujets chez lesquels une sécrétion d'insuline est préservée ont moins de risque de présenter certaines complications importantes du diabète, telles que la survenue d'hypoglycémies sévères et la progression d'une rétinopathie diabétique. A contrario, les patients qui ne présentent plus aucune sécrétion détectable d'insuline constituent un groupe de patients à risque particulièrement intéressant à identifier. Une mesure plus systématique du peptide-C chez les patients DT1, même avec une évolution prolongée de la maladie, devrait donc progressivement entrer dans la pratique clinique diabétologique. Actuellement, il n'existe aucune recommandation à ce niveau, mais, compte tenu du bénéfice potentiel, il est probable que ces mesures soient progressivement implémentées dans les recommandations de suivi des patients DT1, dans le but d'améliorer leur qualité de vie.

### CONCLUSION

Le développement récent de méthodes ultrasensibles de dosage du peptide-C plasmatique a permis de démontrer que la fonction de la cellule B demeure présente (peptide-C dit positif) chez un pourcentage significatif de patients DT1, même après une longue évolution de la maladie. Cette sécrétion résiduelle est associée, dans un premier temps tout ou moins, à un meilleur contrôle du diabète, à des complications microangiopathiques plus rares et, sur le très long terme, à une réduction du risque d'hypoglycémies sévères. Les modalités de dosage en routine du peptide-C à appliquer chez des patients DT1 ne font pas encore l'objet d'un consensus. De même, les stratégies thérapeutiques pour essayer de maintenir le plus longtemps possible cette sécrétion persistante, compte tenu de son bénéfice, restent à évaluer.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Des méthodes ultrasensibles de dosage du peptide-C plasmatique, récemment développées, détectent des concentrations de peptide-C 10 à 30 fois plus faibles par rapport aux premiers tests radio-immunologiques communément utilisés en clinique
- Ces dosages indiquent qu'une sécrétion résiduelle en insuline est présente chez un pourcentage significatif de patients DT1, même après une longue évolution de la maladie, et est associée à moins de complications microangiopathiques et à un risque réduit d'hypoglycémies sévères
- Le dosage de peptide-C plasmatique devrait être réalisé plus systématiquement dans le suivi des patients DT1, afin d'identifier les patients les plus à risque

1 Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2:a007641.

2 Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. Diabetes. 2004;53:250-64.

3 \*Panero F, Novelli G, Zucco C, et al. Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. Diabetes Care. 2009;32:301-5.

4 Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control

and complications trial. Diabetes Care. 2003;26:832-6.

5 Kuhlreiter WM, Washer SLL, Hsu E, et al. Low levels of C-peptide have clinical significance for established Type 1 diabetes. Diabet Med. 2015;32:1346-53.

6 \*Rickels MR, Evans-Molina C, Bahnson HT, et al. High residual C-peptide likely contributes to glycemic control in type 1 diabetes. J Clin Invest. 2020;130:1850-62.

7 Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications. Diabetes Care. 2020;44:390-8.

8 \*McGee P, Steffes M, Nowicki M, et al. Insulin secretion measured by stimulated C-peptide in long esta-

blished Type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) cohort: a pilot study. Diabet Med. 2014;31:1264-8.

9 Dekker P, de Vries M, Aanstoet HJ, Groen J. Which C-peptide assay do you use? Increasing need for describing C-peptide assay performance. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2022;28:101-3.

10 Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. Diabet Med. 2013;30:803-17.

11 Leur K, Vollenbrock C, Dekker P, et al. How low is really low? Comparison of two C-peptide assays to establish residual C-peptide production in type 1 diabetes. Diabet Med. 2022;39: e14785.

12 Oram RA, Jones AG, Besser REJ, et al. The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells. Diabetologia. 2014;57:187-91.

13 Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic  $\beta$ -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. Diabetes. 2010;59:2846-53.

14 Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide Assay. Diabetes Care. 2012;35:465-70.

15 \*The DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized,

controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ann Intern Med. 1998;128:517-23.

16 Lachin JM, McGee P, Palmer JP, DCCT/EDIC Research Group. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes. 2014;63:739-48.

17 Marren SM, Hammersley S, McDonald TJ, et al. Persistent C-peptide is associated with reduced hypoglycaemia but not HbA 1c in adults with longstanding Type 1 diabetes : evidence for lack of intensive treatment in UK clinical practice? Diabet Med. 2019;36:1092-9.

18 Olsen SE, Asvold BO, Frier BM, et al. Hypoglycaemia symptoms and impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes: the association with diabetes duration. Diabet Med. 2014;31:1210-7.

19 Wellens MJ, Vollenbrock E, Dekker P, et al. Residual C-peptide secretion and hypoglycemia awareness in people with type 1 diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9:e002288.

20 \*\*Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S, et al. Residual  $\beta$  cell function in long-term type 1 diabetes associates with reduced incidence of hypoglycemia. J Clin Invest. 2021;131:e143011.

21 Davis AK, DuBose SN, Haller NJ, et al. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. Diabetes Care. 2015;38:476-81.

\* à lire

\*\* à lire absolument