

Mémoire métabolique : Comment l'expliquer ? Quelles sont les preuves ?

*Metabolic memory in diabetes: What are the proofs?
What are the putative mechanisms?*

E. Larger, A.-Y. Lemoine, P. Faucher

Service de diabétologie,
Groupe hospitalier Cochin-Hôtel Dieu, AP-HP,
Paris ; DHU « AUTHORS » ;
Université Paris Descartes ;
INSERM U 1016, Paris.

Résumé

Le suivi des études d'intervention glycémique dans le diabète a montré des trajectoires divergentes des patients, en terme de risque de complications, selon le groupe pour lequel ils étaient randomisés pendant l'étude d'intervention, et ce, alors même que les trajectoires glycémiques ultérieures ont été identiques. Cette rémanence d'effets glycémiques sur le long terme est appelée « mémoire métabolique ». Ce travail présente les résultats à long terme de l'essai *Diabetes control and complications trial* (DCCT), et expose les bases biochimiques de la mémoire métabolique, appuyées sur quelques modèles expérimentaux.

Mots-clés : Complications du diabète – rétinopathie diabétique – mémoire métabolique – produits de glycation avancée – modifications épigénétiques.

Summary

The long-term follow-up of the patients having participated to glucose trials in diabetes have shown diverging trajectories with regards to diabetes-specific complications, according to the intervention group patients had been randomized to during the intervention phases of the trials. Group-specific risk in the incidence of complication has been observed although blood glucose levels have been largely similar during the long-term follow-up. The long-term persistence of differences has been called metabolic memory. The present manuscript presents the long-term, 30 years, results of the Diabetes control and complications trial (DCCT) and the molecular basis of the metabolic memory, based on several experimental models.

Key-words: Diabetes complications – diabetic retinopathy – metabolic memory – advanced glycation endproducts – epigenetic modifications.

Introduction

Le concept de mémoire métabolique a été formulé au cours de l'étude épidémiologique *Epidemiology of diabetes complications* (EDIC) [1, 2] qui a suivi l'essai d'intervention thérapeutique *Diabetes control and complications trial* (DCCT) [3], mené chez des patients atteints de diabète de type 1 (DT1), lorsqu'il est apparu qu'à glycémie égale, le risque de rétinopathie diabétique différerait chez les patients initialement

randomisés pour le traitement insulinique conventionnel de l'époque (groupe « conventionnel ») et ceux initialement randomisés pour le traitement insulinique intensif par multi-injections ou pompe à insuline externe (groupe « intensif ») du DCCT. Cette observation a ainsi été résumée, en 2000, dans la conclusion de ce travail [1, 2] : « la réduction du risque de rétinopathie et de néphropathie résultant du traitement intensif du diabète de type 1 persiste pendant au moins 4 ans, malgré la ré-augmentation des

Correspondance

Etienne Larger
Service de diabétologie
Pavillon Copernic
Hôpital Cochin
24, rue Saint-Jacques
75679 Paris cedex 14
etienne.larger@cch.aphp.fr

glycémies ». Aujourd'hui, on écrirait peut être les choses autrement, par exemple « malgré la baisse de la glycémie, les années antérieures d'hyperglycémie majorent le risque de rétinopathie et de néphropathie ». La publication, au début de l'année 2014, des résultats à 30 ans de cette même étude DCCT/EDIC [4-6] est l'occasion de revisiter ce concept, maintenant mieux compris grâce à toute une série de résultats expérimentaux récents.

L'étude DCCT, la mémoire métabolique

- L'objet du DCCT était de montrer qu'une prise en charge intensive du DT1 permet la prévention de la rétinopathie diabétique (RD) : prévention primaire dans un premier groupe de patients ayant un diabète récent, prévention de son aggravation dans un autre groupe de patients ayant une RD simple ou non proliférante modérée. Le traitement de comparaison était celui qui se faisait à l'époque aux États-Unis : une à deux injections d'insuline, pas de cible glycémique, peu ou pas de surveillance des glycémies capillaires, et donc une HbA_{1c} moyenne à 9,0 %. Après un suivi médian de 6,5 ans, avec une HbA_{1c} moyenne à 7,2 % dans le groupe du traitement intensif, l'étude a été arrêtée prématurément en raison du bénéfice indiscutable de la prise en charge intensive du diabète sur le risque d'apparition et sur celui d'aggravation de la RD [3]. À l'issue du DCCT, tous les patients ont accepté de participer à une étude de suivi, l'EDIC, et tous ont souhaité poursuivre ou adopter la stratégie intensive de prise en charge du diabète. L'évolution de l'HbA_{1c} au cours de ces périodes est présentée sur la *figure 1* [6].
- La première analyse de l'étude EDIC a eu lieu 4 ans après la fin du DCCT [1, 2], avec des patients ayant eu une trajectoire différente pendant le DCCT, mais similaire après celui-ci. Cette analyse a montré une différence inattendue dans le risque de progression de la RD, qui restait moindre chez les patients du groupe intensif du DCCT, les autres paraissant ne pas bénéficier de la réduction de l'HbA_{1c} de 9 à 8 % (*figure 2*) [7]. Cet effet

perdure, même s'il tend à s'atténuer, et reste visible 18 ans après la fin du DCCT, chez des patients qui ont maintenant 30 ans de diabète derrière eux (*figure 2*), quoique la dernière publication de l'EDIC indique que, 18 ans après la fin du DCCT, l'incidence de la RD est maintenant similaire dans les deux groupes du DCCT, et les différences de prévalence sont uniquement expliquées par le passé [8]. La conclusion de l'EDIC est donc « *le passé laisse des traces* », et on peut en avoir deux lectures :

- la période de bon contrôle pendant le temps du DCCT réduit le risque à long terme, même après des années de contrôle moins optimal ;

- mais on peut aussi interpréter cela comme une séquelle des années d'hyperglycémie qui ne s'efface pas complètement, malgré la réduction de l'HbA_{1c} de 9 à 8 %. Cette manière de voir les choses, en apparence contradiction avec les résultats de la prévention secondaire de la RD pendant le DCCT, paraît devoir être retenue, tant sur les résultats du DCCT (voir ci-dessous), que sur les arguments expérimentaux qui seront présentés plus loin.

- Chez les individus ayant participé au DCCT, on a peu parlé de ce qui a précédé l'inclusion dans l'étude, et une analyse des données faite par le groupe de Pierre Lefèbre [9] a pris en compte les années ayant précédé le DCCT et l'HbA_{1c} à l'entrée de l'étude. La *figure 3* [9] présente le risque de RD dans le groupe de traitement intensif du DCCT, en fonction de l'HbA_{1c} initiale et de la durée de diabète avant le début du DCCT : on voit clairement que les années antérieures ont pesé lourd dans le DCCT, et que le produit durée x sévérité de l'hyperglycémie est important dans le déterminisme du risque de RD, même après « normalisation » des glycémies.

Une autre analyse des données du DCCT aboutit à une conclusion assez similaire, et suggère que c'est l'HbA_{1c} des 2 ou 3 années ayant précédé le DCCT qui a l'impact le plus fort sur le risque de progression de la RD [10].

On aurait aimé en avoir confirmation pendant l'EDIC par une analyse séparée des cohortes de prévention primaire et secondaire du DCCT. Cependant, pour

des raisons assez incompréhensibles (probablement par peur de manque de puissance dans l'analyse statistique), les analyses de l'étude EDIC n'ont concerné que deux groupes : intensif pendant le DCCT, et conventionnel pendant le DCCT, sans prendre en compte la période ayant précédé le DCCT ; ainsi, les patients qui étaient en prévention primaire à l'entrée du DCCT ont été regroupés avec ceux qui étaient en prévention secondaire, dont le diabète était plus ancien.

On serait tenté de conclure le DCCT et l'EDIC ainsi : on n'efface pas complètement les effets d'années d'hyperglycémie, mais la réduction de l'HbA_{1c} à 7 % est plus efficace que la réduction à 8 %. Nous reviendrons sur ce point un peu plus loin, à propos de l'évolution des complications après transplantation de pancréas.

La suite de l'UKPDS

Une analyse similaire à celle de l'EDIC a été faite pour les patients diabétiques de type 2 (DT2) ayant participé à l'étude britannique *United Kingdom prospective diabetes study* (UKPDS). Cette étude avait des objectifs similaires à ceux du DCCT : montrer que l'on peut, par un contrôle glycémique amélioré, prévenir les complications spécifiques du diabète et réduire la maladie cardiovasculaire [11]. Les patients ont été suivis après la fin de l'étude d'intervention [12], et les résultats publiés en 2008 sont concordants avec ceux de l'EDIC : 10 ans après la fin de l'étude qui comprenait deux groupes dont l'HbA_{1c} différait de 0,9 % durant la période d'intervention, la morbidité spécifique et cardiovasculaire diffère entre les groupes « intensif » et « conventionnel », bien que les glycémies aient été similaires pendant la période d'observation de 10 ans ayant suivi la période d'intervention [12]. À une moindre échelle, c'est aussi ce qui a été observé dans l'étude d'intervention danoise STENO-2 [13].

Par contre, une analyse toute récente du suivi de l'étude *Action to control cardiovascular risk in diabetes* (ACCORD) ne conduit pas aux mêmes conclusions : il n'y a pas de différence, 10 ans après

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274605>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274605>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)