

# Diabète : le rôle du méthylglyoxal mis à jour

## Rencontre avec Pierre Potier

Émérence Marcoux

Le diabète touche plus de 170 millions de personnes à travers le monde. Le 6 février 2005 au Collège de France, puis le 21 avril 2005 à l'Académie nationale de pharmacie, Pierre Potier et son équipe de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN/CNRS, Gif-sur-Yvette) ont présenté pour la première fois les résultats de leurs recherches sur le diabète de type 2. Ces découvertes concernent les causes de la maladie, son traitement, mais aussi son évaluation en terme de santé publique. Médaille d'or du CNRS, ancien directeur de l'ICSN et actuel président de la Fondation Internationale de la Maison de la Chimie, le professeur Potier – déjà à l'origine de deux médicaments majeurs dans le traitement du cancer : la Navelbine®, développée par les Laboratoires Pierre Fabre, et le Taxotère®, médicament phare développé par Sanofi-Aventis – répond aux questions d'Émérence Marcoux.



Depuis 15 ans, Pierre Potier étudie les mécanismes du diabète de type 2.

« Quand on est diabétique, c'est un cercle vicieux. On fabrique du méthylglyoxal en excédent, et celui-ci neutralise l'insuline. Moins on traite la maladie, plus on est malade. »

### **Pourquoi avoir entamé des recherches sur le diabète ?**

Parce que je me suis découvert diabétique il y a 15 ans ! Je me suis retrouvé à l'hôpital. J'ai alors profité de l'occasion pour constituer un excellent « rat d'expérience » ; un rat qui pense et qui parle. Ce n'était pas une première pour moi. J'ai découvert les deux antitumoraux mondialement utilisés [NDLR : voir ci-dessus] à la suite de la perte d'un de mes proches en 1968, et je n'ai pas trop mal réussi de ce côté-là. Quand je me suis retrouvé affublé d'un diabète, j'ai décidé d'essayer de découvrir moi-même ce qu'il se passait.

### **Quand avez-vous constitué votre équipe et pourquoi ? Quand vos recherches ont-elles débuté ?**

Mon équipe s'est constituée petit à petit, mais assez rapidement. C'est ma « légion étrangère » ! Issue des quatre coins du globe, elle est d'une efficacité extraordinaire et a réalisé tout le travail. Sa diversité est l'une de ses originalités.

### **Vous avez confirmé et renforcé le rôle important du méthylglyoxal<sup>(1)</sup> dans le diabète de type 2. Avant toute chose, qu'est-ce que c'est ?**

Partons du début. L'univers entier consomme du glucose. Ce carburant universel nous vient de la photosynthèse (organismes autotrophes) et nous est transmis par l'alimentation (organismes hétérotrophes). On le transforme en un certain nombre de produits de dégradation, dont des dérivés  $\alpha$ -dicarbonylés, des  $\alpha$ -oxo-aldéhydes (figure 1). Le méthylglyoxal (comme le glyoxal<sup>(2)</sup>, sa molécule-sœur) en fait partie. Derrière cette substance se cache un poison redoutable, probablement le toxique le plus violent du monde vivant. Il réagit avec tout : les groupes aminés, les protéines, et peut-être même d'autres cibles. Quand l'organisme tourne à plein rendement, le glucose est utilisé pour fabriquer de l'ATP – on en crée tous les jours l'équivalent de son poids – et un système de glyoxalases détruit le peu de méthylglyoxal synthétisé. Mais dans certaines circonstances (âge, mode de vie, façon de se nourrir...), on fabrique davantage de méthylglyoxal qu'en temps normal. Il est d'ailleurs possible qu'il provienne de la voie métabolique des micro-organismes anaérobies qui peuplent notre organisme, notamment les intestins. Dans tous les cas, il faut bien garder à l'esprit que ce n'est pas le glucose qui est toxique, mais certains de ses produits de dégradation.

### **« Pour traiter le diabète, il faut non seulement mesurer la glycémie, mais aussi doser les glyoxalases et le glutathion. »**

### **Quel est le lien entre le méthylglyoxal et le diabète ?**

Comme cette molécule réagit sur tout, je me suis demandé pendant mon séjour à l'hôpital quelle pouvait être son action sur l'insuline. Les expériences se sont déroulées à l'ICSN. Mon équipe était toute joyeuse quand elle m'a apporté les résultats : non seulement le méthylglyoxal réagit avec l'insuline, mais le produit de transformation perd 60 % de l'activité hypoglycémiante. Cela permettrait d'expliquer ce que les diabétologues appellent « la résistance à l'insuline ». Le malade ne « résiste » pas à l'insuline, mais celle-ci est partiellement

désactivée. Et comme elle ne peut pas transformer le glucose restant, on fabrique encore plus de méthylglyoxal.

### Comment agissent les glyoxalases I et II sur le méthylglyoxal ?

S'il n'existait que les processus de fabrication du méthylglyoxal, ce serait une catastrophe, il n'y aurait plus d'êtres vivants ! Mais heureusement, ce système enzymatique détoxifie le méthylglyoxal (figure 2). Un troisième élément entre ici en jeu : le glutathion. Ce tripeptide soufré (une cystéine) intervient dans le système des glyoxalases. Le soufre de ce co-facteur s'additionne sur l'un des deux carbonyles du méthylglyoxal pour former un composé d'addition qui est ensuite dégradé par la glyoxalase II en acide D-lactique<sup>(3)</sup>. Chez les personnes en bonne santé, le glutathion stabilise le méthylglyoxal et le livre en pâture à la glyoxalase I puis II. Le diabète de type 2 peut, lui, provenir d'un défaut de glutathion. Dans ce cas, le méthylglyoxal attaque les glyoxalases et les inactive comme tout autre peptide. Pour traiter l'ensemble de la maladie diabétique, il faut donc non seulement mesurer la glycémie, mais aussi doser les glyoxalases, ce que quasiment personne ne fait, et en tout cas pas en routine.

### « Le méthylglyoxal joue un rôle primordial dans les maladies neurodégénératives. »

#### Des applications vont-elles découler de vos recherches ?

Nous avons mis au point un « kit » de dosage des glyoxalases, actuellement développé par bioMérieux. D'autre part, d'autres applications sont en cours avec les laboratoires Servier, et pas uniquement pour le diabète.

#### Pour quelles autres maladies ?

Le rôle du méthylglyoxal se révèle prépondérant dans les causes du déclenchement de maladies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou l'autisme. Le rapport ? Il est simple : 3 % des maladies d'Alzheimer sont d'origine génétique ; les 97 % restants proviennent de maladies dues au vieillissement. Dans ce cas, on retrouve le méthylglyoxal réticulant la structure des protéines. La maladie commence là et progresse ensuite. Il faut donc essayer de trouver un traitement préventif.

#### Où en est votre équipe aujourd'hui ?

De nouveaux produits sont à l'heure actuelle en cours d'évaluation pharmacologique. A l'issue de celle-ci, nous saurons si nous avons découvert la panacée. D'autres recherches sont encore à mener : déterminer le rôle de la flore intestinale et des bactéries qu'elle contient dans la production du méthylglyoxal et des glyoxalases. Il sera sûrement primordial. Encore plus loin, ces mécanismes pourraient intervenir dans la survenue de cancers. Un jeune étudiant australien a découvert une bactérie dans la paroi du pylore<sup>(4)</sup>. Le traitement par antibiotiques des infections à *Helicobacter pylori*<sup>(5)</sup> a entraîné la disparition d'ulcères à

l'estomac et même de cancers. Je fais actuellement vérifier la fabrication de méthylglyoxal par cette bactérie. Cela signifierait que des bactéries fabriquent le dérivé dicarbonylé dans le restant du tractus gastro-intestinal, et même buccal. Et si celui-ci n'est pas désactivé, c'est la porte ouverte à toutes les maladies, y compris le cancer.

### Une pommade de metformine favorisant la cicatrisation, applicable à tous et bon marché

#### La metformine<sup>(6)</sup> est une substance bien connue dans le traitement oral du diabète. Comment avez-vous eu l'idée de l'appliquer localement sur des plaies ?

La metformine est le premier médicament antidiabétique oral utilisé dans le monde. Des pharmaciens russes l'ont découvert par hasard et ont utilisé un composé voisin comme médicament pour le cœur. Ils se sont aperçus de son action hypoglycémiant. Le principe a alors été repris en France pour un traitement contre le diabète et a donné naissance au Glucophage® il y a une quarantaine d'années. A l'époque de mes découvertes, j'ai moi-même développé des lésions du pied diabétique<sup>(7)</sup>. Malgré le passage en revue de tous les dermatologues de Paris, elles ne se soignaient pas.

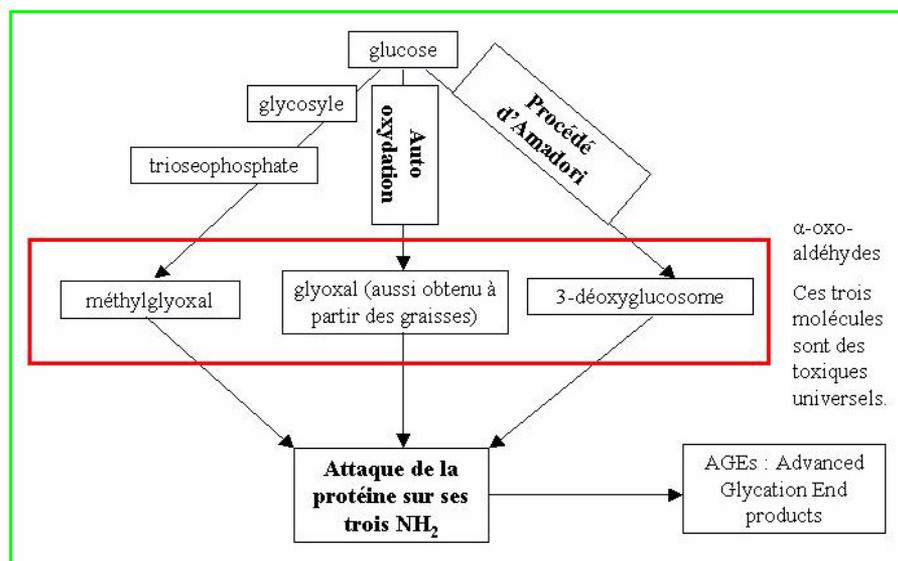


Figure 1 - Produits de dégradation du glucose.

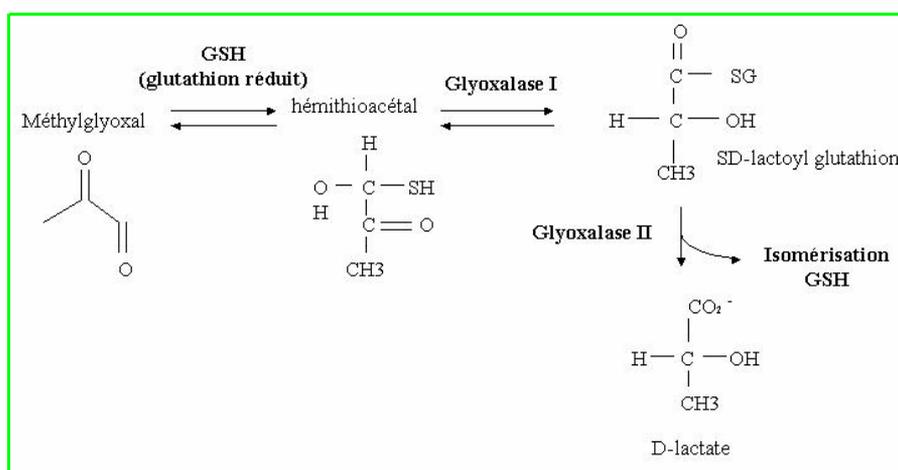


Figure 2 - Système des glyoxalases.

### Le diabète, c'est quoi ?

Il existe deux sortes de diabètes : le diabète immunodépendant, dit de type 1, et le diabète non immunodépendant, dit de type 2. Le diabète de type 2 (ou type II), non insulinodépendant (DNID) est aussi décrit sous le nom de diabète « gras » ou diabète de la maturité. Il survient classiquement chez l'adulte de plus de 40 ans présentant dans la majorité des cas une obésité ou un excès pondéral. On le traite au départ par des régimes amaigrissants. L'étape suivante, si nécessaire, est un traitement avec des antidiabétiques oraux : les sulfonylurées, la metformine, ou (si ceux-ci s'avèrent insuffisants) des thiazolidinediones. Si tout ceci échoue, une insulinothérapie peut s'avérer nécessaire pour maintenir une glycémie normale.

Le diabète de type 1 est quant à lui une maladie auto-immune aboutissant à une destruction totale des cellules bêta des îlots de Langerhans. Ces cellules sont sensibles au taux de glucose dans le sang et produisent plus ou moins d'insuline en fonction de la glycémie. Ainsi, en cas d'hyperglycémie, l'insuline est produite en plus forte quantité. Situées dans le pancréas, leur destruction entraîne une absence d'insuline dans le sang. Les diabétiques de type 1 doivent donc s'injecter de l'insuline plusieurs fois par jour tout au long de leur vie et manger de manière équilibrée. Un dosage de la glycémie à jeun supérieur ou égale à 1,26 g/L (mesurée à deux reprises) signe l'existence d'un diabète. Une glycémie réalisée à un moment quelconque de la journée supérieure à 2 g/L permet aussi de porter ce diagnostic.

A l'hôpital, j'ai émis l'hypothèse suivante : si le méthylglyoxal est présent dans le sang, il l'est tout autant dans les plaies et réagit avec les facteurs de cicatrisation pour empêcher celle-ci. J'ai donc décidé d'utiliser de la metformine, car celle-ci réagit avec le poison pour créer un composé d'addition éliminable. Elle joue en quelque sorte le même rôle que les glyoxalases I et II. Le problème de ce traitement vient de sa biodisponibilité : la metformine ne passe quasiment pas dans le plasma sanguin ; elle reste à 60 % dans les globules rouges. Mais « si tu ne viens pas à Largardère, Lagardère viendra à toi » ! En bon pharmacien, j'ai décidé d'appliquer sur ces plaies une pommade de metformine à 1 %. A la première application, j'ai obtenu une cicatrisation en quatre jours. Cette action remarquable est contrecarrée par la présence d'une infection, qu'il faut donc traiter !

### La commercialisation pourrait commencer dans trois ans

#### Pourquoi ?

Parce que c'est le tonneau des Danaïdes ! Les bactéries présentes dans la plaie sécrètent continuellement du méthylglyoxal, metformine ou pas. Celui-ci réagit sans cesse avec les facteurs de cicatrisation malgré la peau sans cesse régénérée. Un cycle sans fin.

#### Vous allez développer un médicament à partir de ces découvertes ?

Le développement et la commercialisation de ce traitement sont en cours de discussion. Il est d'autant plus intéressant que sa production est peu chère, et donc utilisable dans les pays les plus pauvres. Cela va sans doute marcher au Brésil. J'ai lancé le processus en Chine et ce sera peut-être bientôt le cas en Inde. Ensuite, nous verrons en France, en Europe et sur les marchés pharmaceutiques classiques. Selon moi, la commercialisation de cette pommade devrait débiter dans deux ou trois ans.

#### On peut l'appliquer à des personnes non diabétiques ?

Nous sommes tous diabétiques ! Avec 0,90 g de sucre dans le sang, on n'est pas considéré comme tel, mais on peut très bien sortir de chez son médecin et faire un infarctus conséquence de la maladie ! Même si le taux de glucose est correct, celui des glyoxalases ne l'est peut-être pas. Ce traitement est applicable à toutes les plaies.

#### Vos recherches portent aussi sur les piègeurs d' $\alpha$ -oxoaldéhydes, appelés CX. Qu'en est-il ?

Ils piègent le méthylglyoxal. On utilise des analogues des piègeurs naturels connus comme l'aminoguanidine, la cystéine, la lysine, la metformine, la carnosine, la pénicillamine ou l'arginine. Soit ils posent des problèmes de toxicité, soit ils présentent un pouvoir limité. Nous nous sommes donc tournés vers des molécules proches, avec le même genre d'activité. Je n'ai pas encore déterminé la plus efficace. Le traitement sera préventif et nous vérifions son action contre le cancer.

#### Comment avez-vous hiérarchisé les différents CX entre eux ?

On prend les meilleurs, tout simplement. Ce qui m'intéresse, ce n'est pas l'activité, puisque je la connais, mais de savoir s'ils pénètrent comme il faut. C'est le rôle de la galénique.

#### Selon vous, à quelle fréquence devrait être appliquée cette méthode pour obtenir des résultats significatifs en terme de santé publique ?

Le dosage des glyoxalases deviendra à mon avis un examen systématique de biologie. La mise en place de cette stratégie thérapeutique est en cours.

#### Comment voyez-vous l'avenir à la lumière de ces découvertes ?

Si jamais ça marche, les retombées en terme de santé publique devraient être énormes. Ça pourrait faire plus de bruit que la découverte des antibiotiques !

#### Notes

- (1) Le méthylglyoxal :  $\text{CH}_3\text{-CO-CHO}$ .
- (2) Le glyoxal :  $\text{OHC-CHO}$ .
- (3) On connaît mieux son énantiomère, l'acide L-lactique, métabolisé dans le corps et issu du catabolisme anaérobie du glucose présent dans les tissus glucoconsommateurs. En clair, il est produit par les muscles lors de la consommation du glucose.
- (4) Le pylore : orifice inférieur de l'estomac en forme d'entonnoir, par lequel celui-ci s'ouvre dans le duodénum.
- (5) *Helicobacter pylori* : bactérie infectant la paroi stomacale humaine. De nombreux ulcères sont causés par cette infection, même si la majorité des personnes infectées n'en développent pas. De forme hélicoïdale, elle se visse littéralement dans la paroi de l'estomac pour mieux le coloniser. Sa découverte en 1982 par les australiens Marshall et Warren a été récompensée par le prix Nobel de médecine 2005.
- (6) La metformine : médicament de la classe des biguanides utilisé dans le traitement oral du diabète de type 2. La metformine ne stimule pas la libération d'insuline, mais augmente l'utilisation du glucose périphérique, diminue la libération du glucose par le foie et, bien sûr, neutralise les glyoxals.
- (7) Lésion du pied diabétique : troubles de la sensibilité des pieds chez le diabétique conduisant à une mauvaise nutrition des tissus et à des ulcérations plantaires.



#### Émérance Marcoux

est journaliste scientifique à *L'Actualité Chimique*\*.

\* 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.  
Tél. : 01 40 46 71 64. Fax : 01 40 46 71 61.  
Courriel : marcoux@sfc.fr