

INFO-CONGRÈS

Essai de prévention du diabète de type 1 par le nicotinamide : les leçons positives d'un essai clinique négatif (ENDIT)

J.C. PHILIPS (1), A.J. SCHEEN (2) ET LE REGISTRE BELGE DU DIABÈTE (3)

RÉSUMÉ : L'étude ENDIT ("European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial") est un vaste essai clinique contrôlé *versus* placebo visant à tester l'efficacité du nicotinamide dans la prévention du diabète de type 1 chez des sujets apparentés du premier degré de patients diabétiques de type 1 porteurs d'anticorps anti-îlots de Langerhans (ICA). Les résultats présentés au dernier congrès de l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD) à Budapest n'ont montré aucune différence significative dans le risque de développer un diabète avéré dans le groupe traité préventivement par nicotinamide (n = 274) par comparaison au groupe traité par placebo (n = 275) au bout de 5 années de suivi prospectif. Malgré ces résultats négatifs, l'étude ENDIT a fourni plusieurs messages positifs : 1) la possibilité de réaliser un grand essai multicentrique européen de longue durée dans un domaine de recherche difficile; 2) la place essentielle des vastes essais cliniques contrôlés randomisés pour apporter les preuves exigées par l'"Evidence-Based Medicine"; 3) le rôle déterminant de différents marqueurs de risque d'évoluer vers un diabète avéré chez les sujets apparentés de patients diabétiques de type 1, en particulier le nombre d'auto-anticorps positifs; et 4) l'impérieuse nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine important de la médecine préventive.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui aboutit plus ou moins rapidement à une destruction des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas (1, 2). Le dépistage des sujets à risque peut être effectué sur la base de caractéristiques génétiques, immunologiques et endocrino-métaboliques (3-5). Le Registre Belge du Diabète a entrepris, depuis quelques années, un dépistage chez les sujets apparentés du premier degré de patients diabétiques de type 1 (6, 7), suivant en cela l'exemple de plusieurs autres pays. La prévention du diabète de type 1 chez les sujets à risque est devenue un objectif majeur (4, 7-9). Deux stratégies peuvent être envisagées pour enrayer la progression de la maladie : soit bloquer le processus immunologique, soit protéger la cellule B contre l'agression auto-immune. Le recours à l'insuline à un stade précoce (immunotolérance) ou à des anticorps monoclonaux anti-CD3 (immunomodulation) s'inscrit dans la première stratégie (10, 11), tandis que l'administration de nicotinamide fait plutôt partie de la seconde (10, 12).

PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES WITH NICOTINAMIDE : POSITIVE LESSONS OF A NEGATIVE CLINICAL TRIAL (ENDIT)

SUMMARY : ENDIT ("European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial") is a large placebo-controlled randomised clinical trial that aimed at studying the efficacy of nicotinamide in the prevention of type 1 diabetes mellitus among first-degree relatives of type 1 diabetic patients with positive islet cell antibodies (ICA). The results presented at the last congress of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Budapest do not evidence any significant difference in the risk of developing overt diabetes mellitus in the patients treated with nicotinamide (n = 274) as compared to those receiving placebo (n = 275) after 5 years of follow-up. Despite these negative results, positive lessons could be drawn from ENDIT : 1) the feasibility of a large long-standing multicentre European trial in a difficult research area; 2) the importance of large randomised controlled clinical trials to bring the evidence requested by "Evidence-Based Medicine"; 3) the predictive value of various risk markers to progress toward type 1 diabetes in first-degree relatives, especially the number of positive auto-antibodies; and 4) the urgent need to continue intensive research in this important field of preventive medicine.

KEYWORDS : Auto-immune disease - Nicotinamide - Prevention - Randomised Clinical Trial - Type 1 diabetes

Le nicotinamide, appelé aussi vitamine B3, est le dérivé amide de l'acide nicotinique. Son mécanisme d'action de protection éventuelle de la cellule B apparaît complexe et encore imparfaitement connu (13). Il a été proposé que la cible principale du nicotinamide est une enzyme appelée poly (ADP-ribose) polymérase (PARP). Dans une moindre mesure, le nicotinamide exerce également une action sur des (mono) ADP-ribosyl transférases (ADPRTs), ce qui pourrait lui conférer des propriétés immunorégulatrices. La suppression de l'activité de la PARP par le nicotinamide diminue la consommation de NAD⁺, le substrat de la PARP, ce qui contribue à réduire le stress oxydatif de la cellule B; elle aboutit aussi à des effets de régulation sur l'expression génique, en particulier au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. De plus, l'activité de la PARP contrôle des étapes initiales de l'apoptose (13). Il a été montré que le nicotinamide à hautes doses prévient ou retarde la carence insulinaire *in vivo* dans différents modèles animaux de diabète de type 1 et protège les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas contre diverses actions cytotoxiques *in vitro* (12). Plusieurs essais pilotes chez l'homme ont suggéré que

(1) Assistant, (2) Professeur, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.
(3) Belgian Diabetes Registry, VUB, Bruxelles.

l'administration de nicotinamide pouvait diminuer le risque de survenue d'un diabète de type 1 chez les sujets à risque (14) ou protéger la capacité insulinosécrétoire à la phase inaugurale d'un diabète de type 1 (15). Tous les essais ne se sont cependant pas révélés positifs, en particulier chez les patients diabétiques de type 1 avérés à la phase initiale de leur maladie (16, 17).

Devant ces résultats discordants, la seule façon d'obtenir une réponse définitive quant à l'efficacité du nicotinamide était de planifier un grand essai clinique multicentrique contrôlé randomisé *versus* placebo. C'est le mérite d'E.A. Gale d'avoir mis sur pied l'étude ENDIT pour "European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial" (10). Les résultats ont été présentés en premier lors du 39^{ème} congrès de l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète (EASD) à Budapest le 3 septembre 2002 (fig. 1).

L'objectif principal de l'étude ENDIT était de vérifier si l'administration de nicotinamide *per os* pouvait entraîner une réduction significative du risque de progression vers un diabète de type 1 avéré lors d'un suivi prospectif de 5 années chez des sujets apparentés du premier degré de patients diabétiques de type 1. Pour être inclus dans l'essai, les sujets devaient avoir un taux d'anticorps anti-îlots (ICA) supérieur ou égal à 20 U JDF ("Juvenile Diabetes Foundation"), taux pour lequel un risque élevé de progression vers un diabète de type 1 a été démontré dans des études préalables (4-7). Le risque escompté dans le groupe placebo était estimé à 40 %, l'effet

pressenti de réduction du risque relatif sous traitement par nicotinamide a été fixé à 35 % et le degré de certitude statistique de démontrer l'efficacité du traitement a été défini à 90 %. Compte tenu de ces différents critères, le nombre de sujets à analyser devait être d'au moins 211 dans chaque groupe, tout en tenant compte d'un taux d'abandons en cours d'étude estimé à 20 %. Plus de 30.000 sujets apparentés du premier degré ont été évalués pour finalement inclure dans l'essai 552 individus répondant à tous les critères sus-mentionnés. Le Registre Belge du Diabète a eu l'honneur de participer à cet important essai multicentrique européen. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes, l'un recevant une forme à libération modifiée de nicotinamide (Niatrim[®], Ferrosan), à la dose de 1,2 g par m² de surface corporelle et par jour (n = 274), soit un placebo (n = 275). Les caractéristiques démographiques (sexe ratio, âge, poids, taille), cliniques (type d'appareillement du premier degré), endocrino-métaboliques (tolérance au glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO, réponse insulinosécrétoire précoce lors d'une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse ou HGPIV), immunologiques (répartition des différents types d'anticorps anti-îlots) et génétiques (haplotypes HLA DQ) étaient comparables dans les deux sous-groupes à l'entrée dans l'étude.

Le taux de progression vers un diabète de type 1 avéré selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé a été de 30 % pour l'ensemble

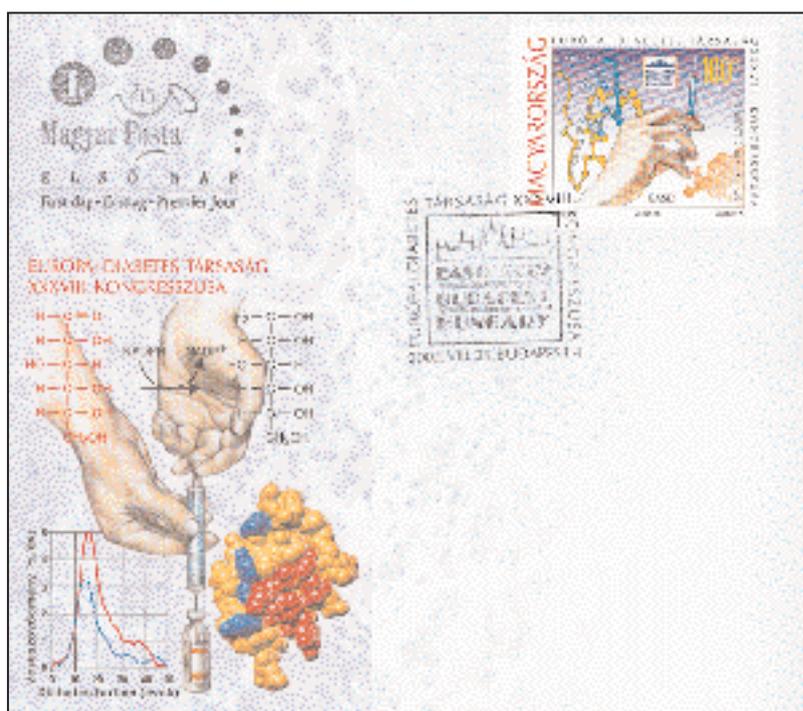


Fig. 1. Timbre et enveloppe "1^{er} jour" émis à l'occasion du 39^e Congrès de l'EASD à Budapest : la prévention du diabète de type 1 permet-elle un jour de supprimer les injections d'insuline ?

de la population étudiée avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 26 et 34 %. Parmi les sujets ayant progressé vers un diabète, 130 avaient moins de 20 ans et 29 étaient âgés de 20 ans ou plus. Le risque est apparu plus élevé chez les enfants de parents diabétiques que chez les frères et sœurs, et plus marqué chez les descendants de père diabétique que chez ceux de mère diabétique. Le risque de diabète dépend de façon critique du nombre d'anticorps positifs parmi les anticorps ICA, anti-insuline, anti-GAD (glutamate décarboxylase) et anti-IA2 (anti-tyrosine phosphatase). Ainsi, parmi les sujets présentant uniquement des ICA positifs, seuls 3 ont progressé vers le diabète (risque < 5 %). Le risque augmente progressivement si, en plus des ICA, un (n = 11; risque d'environ 15 %), deux (n = 40; risque d'environ 40 %) ou trois (n = 105; risque d'environ 75 %) sont présents. Parmi les 159 sujets ayant développé un diabète de type 1 lors du suivi, 124 avaient une tolérance au glucose normale à l'HGPO et 35 une diminution de la tolérance au glucose à l'entrée dans l'essai, démontrant que ce critère n'est pas discriminant contrairement à ce qui est décrit pour le diabète de type 2. L'étude de l'insulinosécrétion précoce lors d'une HGPIV paraît avoir une meilleure valeur prédictive puisque 91 sujets ayant évolué vers le diabète avaient une réponse insulinosécrétoire en-dessous du percentile 10 (alors que 51 avaient une réponse au-dessus de ce 10^{ème} percentile). Enfin, les marqueurs génétiques jouent également un rôle puisque les sujets avec l'haplotype de susceptibilité DQ 8 (DQA1*0301 – DQB1* 0302) ont eu un risque élevé estimé à 45 % de développer un diabète de type 1 dans les 5 ans alors que ceux avec l'haplotype protecteur DQ6 (DQB1*0602) avaient seulement un risque estimé à 10 %, malgré la présence d'anticorps ICA.

Les résultats de l'étude ENDIT sont sans ambiguïté. Lors d'une analyse en intention de traiter (ITT), le risque relatif de développer un diabète de type 1 sous nicotinamide a été calculé à 1,07 (IC 95 % : 0,78-1,45) sans ajustement préalable et à 1,01 (IC 95 % : 0,73-1,38) après ajustement pour différents facteurs indépendants (âge, insulinosécrétion précoce, tolérance au glucose, ICA), par comparaison au groupe placebo. Aucune différence significative n'a été rapportée entre les deux sous-groupes, que les résultats soient analysés en intention de traiter ou par protocole (c'est-à-dire chez les sujets ayant terminé l'étude, le nombre d'abandons étant par ailleurs comparable dans les deux conditions thérapeutiques, de l'ordre de 30 % au terme des 5 ans). Des sous-analyses par sous-

groupes n'ont réussi à mettre aucun effet significatif du nicotinamide en évidence. Enfin, d'un point de vue sécurité, aucun effet indésirable n'a été rapporté dans le groupe nicotinamide, en particulier en ce qui concerne l'évolution staturale et l'insulinosécrétion, en accord avec d'autres études (18).

Les résultats de l'étude ENDIT sont donc négatifs. Plusieurs leçons positives peuvent cependant être tirées de cette investigation. La première a été la démonstration de la possibilité de mener un grand essai clinique multicentrique européen dans un domaine particulièrement difficile. Cet essai est de qualité comparable et donne les mêmes résultats négatifs que le "Diabetes Prevention Program-1" réalisé récemment aux Etats-Unis avec l'insuline (10, 11, 19). La deuxième leçon est la démonstration de la place irremplaçable d'un grand essai contrôlé randomisé, avec une puissance statistique suffisante, dans l'optique de la démarche "Evidence-based Medicine" ou médecine factuelle (20). En effet, ce type d'essai est le seul à pouvoir apporter une réponse sans ambiguïté et s'oppose en cela aux nombreux essais antérieurs de moindre qualité méthodologique, effectués avec le nicotinamide sur des échantillons beaucoup plus limités. Il s'avère également supérieur aux méta-analyses pour lesquelles il est toujours difficile d'éliminer le piège d'un biais de publication des essais positifs aux dépens des essais négatifs (19). Si l'étude ENDIT ne confirme malheureusement pas les résultats positifs qui avaient suscité énormément d'espoirs de l'étude néo-zélandaise (14) ou ceux d'une méta-analyse d'essais cliniques de taille limitée (15), elle est en accord avec les résultats négatifs d'autres études européennes récentes chez des patients diabétiques de type 1 nouvellement diagnostiqués (16, 17). L'équipe de la Vrije Universiteit Brussel (VUB) dirigée par le Professeur D. Pipeleers a démontré récemment que le nicotinamide protège les cellules B humaines contre la nécrose induite par des agents chimiques, mais pas contre l'apoptose induite par des cytokines, molécules jouant un rôle-clé dans la destruction auto-immune des cellules B dans le diabète de type 1 (21). Troisièmement, l'étude ENDIT a apporté des informations très précieuses sur l'histoire naturelle, en particulier, la phase préclinique, du diabète de type 1. Ainsi, par exemple, elle a clairement démontré que le seul fait de présenter des anticorps anti-îlots (ICA), à l'exclusion des autres anticorps contre la cellule B, confère un risque relativement faible de développer un diabète de type 1. Par contre, ce risque augmente de façon dramatique au fur et à mesure de la présence des

autres anticorps que sont les anticorps anti-insuline, les anticorps anti-GAD et les anticorps anti-IA2. Enfin, quatrième, l'absence d'efficacité du nicotinamide pour prévenir le diabète de type 1 souligne l'intérêt de poursuivre les recherches dans ce domaine. Rappelons les deux études multicentriques actuellement en cours, coordonnées par le Registre Belge du Diabète, l'une utilisant l'insuline à action rapide chez les apparentés du premier degré de patients diabétiques de type 1 à haut risque au vu de leurs caractéristiques immunologiques (anticorps anti-IA2 positifs), l'autre utilisant un anticorps monoclonal anti-CD3 chez des patients diabétiques au stade clinique inaugural de leur maladie (11). Ces études peuvent être poursuivies *versus* placebo puisque le nicotinamide, autre comparateur possible, ne s'est pas révélé supérieur au placebo dans l'étude ENDIT.

RÉFÉRENCES

1. Geenen V.— Le diabète insulino-dépendant. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 684-694.
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS.— Type 1 diabetes : new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*, 2001, **358**, 221-229.
3. Philips JC, Letiexhe MR, Paquot N, et al.— Comment j'explore ... Un patient avec diabète de type 1 inaugural ou à risque de développer la maladie. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 363-366.
4. Sanjeevi CB (Ed).— Immunology of diabetes. Autoimmune mechanisms and the prevention and cure of type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci*, 2002, **958**, 1-440.
5. Williams AJ, Bingley PJ, Moore WP, Gale EA.— Islet autoantibodies, nationality and gender : a multinational screening study in first-degree relatives of patients with Type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2002, **45**, 217-223.
6. Gorus FK and the Belgian Diabetes Registry.— Diabetes registries and early biological markers of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/Metab Rev*, 1997, **13**, 247-274.
7. Gorus FK, Pipeleers DG, Belgian Diabetes Registry.— Prospects for predicting and stopping the development of type 1 diabetes. *Baillière's Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2001, **15**, 371-389.
8. Gardner SG, Gale EAM, Williams AJK, et al.— Progression to diabetes in relatives with islet autoantibodies: is it inevitable ? *Diabetes Care*, 1999, **22**, 2049-2054.
9. American Diabetes Association.— Prevention of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2002, **25** (Suppl 1), S131.
10. Schatz DA, Bingley PJ.— Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus : the American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, **14** (Suppl 1), 619-622.
11. Philips J-C, Scheen AJ et le Registre Belge du Diabète.— Essais de préservation des cellules B à la phase initiale du diabète de type 1 : résultats négatifs avec l'insuline retard, mais prometteurs avec un anticorps monoclonal anti-CD3. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 413-417.
12. Mandrup-Poulsen T, Remers JI, Andersen HU, et al.— Nicotinamide treatment in the prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*, 1993, **9**, 295-309.
13. Kolb H, Burkart V.— Nicotinamide in type 1 diabetes. Mechanisms of action revisited. *Diabetes Care*, 1999, **22** (Suppl 2), B16-B20.
14. Elliott RB, Pilcher CC, Fergusson DM, Stewart AW. — A population based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1996, **9**, 501-509.
15. Pozzilli P, Browne PD, Kolb H and the Nicotinamide Trialists.— Meta-analysis of nicotinamide treatment in patients with recent onset insulin dependent diabetes. *Diabetes Care*, 1996, **19**, 1357-1363.
16. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, et al.— The Deutsche Nicotinamide Intervention Study : an attempt to prevent type 1 diabetes. DENNIS Group. *Diabetes*, 1998, **47**, 980-984.
17. Vidal J, Fernandez-Balsells M, Sesmilo G, et al.— Effects of nicotinamide and intravenous insulin therapy in newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, **23**, 360-364.
18. Knip M, Douek IF, Moore WPT, et al for the ENDIT Group.— Safety of high-dose nicotinamide : a review. *Diabetologia*, 2000, **43**, 1337-1345.
19. Pozzilli P.— The DPT-1 trial : a negative result with lessons for future type 1 diabetes prevention. *Diabetes Metab Res Rev*, 2002, **18**, 257-259.
20. Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.
21. Hoorens A, Pipeleers D.— Nicotinamide protects human beta cells against chemically-induced necrosis, but not against cytokine-induced apoptosis. *Diabetologia*, 1999, **42**, 55-59.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.