

Du bénéfice du recyclage: la bromocriptine comme antidiabétique oral?

Gérard Waeber



La bromocriptine est un alcaloïde dérivé de l'ergot de seigle qui est un stimulant dopaminergique utilisé depuis plus de 30 ans comme inhibiteur de la sécrétion de prolactine. Le médicament déploie également une activité sympatholytique et son utilisation principale est le traitement de l'hyperprolactinémie et plus rarement aujourd'hui de la maladie de Parkinson. Depuis plus d'une année, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé une forme particulière de la bromocriptine à libération accélérée (Cycloset®). Une nouvelle indication de ce médicament bien ancien serait le traitement du diabète de type 2!

Le mécanisme par lequel la bromocriptine aurait un effet bénéfique sur l'homéostasie du glucose a été découvert de manière étonnante. Les mammifères qui vivent un rythme saisonnier marqué avec une hibernation ont été étudiés avec attention. Durant l'hiver, les mammifères hibernants présentent un état d'insulino-résistance, une production hépatique de glucose augmentée et une stimulation de la lipolyse. A l'inverse, lorsque revient le printemps, l'activité de néoglucogenèse, glyco-génolyse et lipolyse est inhibée et l'insulino-sensibilité améliorée. Ces mécanismes sont régulés par un *pacemaker* situé dans l'hypothalamus ventromédial et dépendants de son contenu en dopamine et en noradrénaline. Lorsque l'état d'insulino-sensibilité est amélioré durant le printemps et l'été, l'activité sympathicotonique est réduite et les taux de dopamine hypothalamique sont élevés. Ces conclusions ont été confortées par des modèles expérimentaux où la destruction des neurones dopaminergiques hypothalamiques chez l'animal conduit à un état d'insulino-résistance. Des modèles génétiquement déterminés spontanément obèses, tels que les souris *ob/ob* ou le rat Zucker ont également des taux réduits de dopamine au niveau hypothalamique. En outre, l'administration de dopamine au niveau du SNC conduit à une amélioration de l'insulino-sensibilité périphérique, situation finalement reproduite par l'administration de bromocriptine chez un animal.

Existe-t-il un mécanisme analogue d'altération du *pacemaker* hypothalamique chez l'homme? Un déficit relatif en dopamine hypothalamique devrait conduire à une modification du rythme circadien de production de prolactine. Il semble en effet qu'une hyperprolactinémie relative est retrouvée chez les patients obèses insulino-résistants et l'idée d'une correction de ces taux de prolactine par l'administration de bromocriptine fut donc proposée pour améliorer l'homéostasie du glucose.

Ainsi, une forme galénique particulière de bromocriptine a été utilisée pour assurer une ascension rapide de dopamine lors d'administration matinale. Plus de 3000 patients diabétiques ont été traités par cette bromocriptine à libération accélérée en monothérapie ou en combinaison avec des sulfonyles ou d'autres antidiabétiques oraux. Globalement, l'amélioration de l'HbA1c par rapport à un traitement placebo serait de l'ordre de 0,5 à 0,9%. Le médicament n'a aucun effet sur la sécrétion d'insuline, mais réduit la production hépatique de glucose et améliore l'insulino-sensibilité. En termes d'effets secondaires, a été décrite la survenue de nausées qui semblent être transitoires. Une réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires sous traitement de bromocriptine a même été signalée.

Quel message peut-on tirer de telles observations? Premièrement, il paraît extrêmement important de poursuivre des recherches expérimentales *in vitro* et *in vivo* chez l'animal pour bien cerner la physiologie de l'homéostasie du glucose. Ces études sur le métabolisme en cours d'hibernation ont conduit de manière étonnante à découvrir un *pacemaker* hypothalamique responsable d'un état d'insulino-résistance analogue à celui qui est présent chez l'obèse ou le patient diabétique. En second lieu, il faut s'assurer de la validation des concepts physiopathologiques chez l'animal en particulier par l'administration de molécules ou de médicaments susceptibles de corriger un déficit. L'exemple de la bromocriptine l'a bien démontré. Troisièmement, il faut évidemment appliquer ces concepts expérimentaux observés chez l'animal à l'homme avec prudence et en l'occurrence dans l'exemple décrit en assurant le «recyclage» d'un ancien médicament bien connu.

Ce traitement ne sera jamais la pilule miracle susceptible de traiter tous les patients diabétiques, mais il a tout de même le mérite d'avoir un mécanisme d'action intéressant basé sur une physiopathologie identifiée. En outre, il s'agit d'un médicament connu de longue date, notamment au niveau de ses effets secondaires à moyen ou long terme. Il s'agira bien sûr de valider les observations faites en phase 2 et en phase 3 chez l'homme. Il me paraît également intéressant de relever que si le Cycloset® a été approuvé par la FDA il y a plus d'une année, il reste à peu près inconnu en Europe. Comme quoi l'information scientifique circule parfois plus lentement qu'une rumeur sur Facebook...

Référence

1 DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):789-94.