

## Effet du vérapamil sur le fonctionnement des cellules bêta pancréatiques des enfants vivant avec un diabète de type 1 nouvellement diagnostiqué

par Sopio Tatulashvili

Forlenza GP, et al. Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 28 mars 2023;329(12):990-90.

La surexpression de la protéine TRXIP (protéine d'interaction avec la thiorédoxine) chez les souris induit l'apoptose des cellules bêta et est impliquée dans la mort de ces dernières *via* un mécanisme de glucotoxicité [1]. Le vérapamil, inhibiteur calcique, diminue l'expression de TRXIP et l'apoptose des cellules bêta du pancréas [2,3] et pourrait être bénéfique pour la préservation de ces dernières après le diagnostic d'un diabète de type 1 (DT1).

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du vérapamil concernant la préservation des cellules bêta fonctionnelles à 12 mois du diagnostic de DT1 chez les enfants et adolescents âgés de 7 à 17 ans.

Cette étude contrôlée, multicentrique (six centres), randomisée, en double aveugle a été conduite de juillet 2020 à septembre 2022 aux États-Unis. Les critères d'inclusion étaient : DT1 diagnostiqué depuis moins de 31 jours au moment de la randomisation, présence d'au moins un anticorps positif, poids minimal de 30kg, absence de contre-indication au vérapamil. Les participants étaient randomisés en deux groupes : groupe vérapamil (n=47) et groupe placebo (n=41). Le vérapamil était introduit avec des doses progressivement croissantes, adaptées au poids, en une prise journalière. Le critère principal était l'aire sous la courbe (AUC) de peptide C stimulé par un repas (représentant la fonction des cellules bêta du pancréas) à 52 semaines du diagnostic de DT1.

L'âge moyen des 88 participants était de 12,7 (Déviation Standard [DS] 2,4 ans) ans, 47% étaient de sexe féminin, le temps moyen entre le diagnostic du diabète et la randomisation était de 24 (DS + 4 jours) jours. Dans le groupe Vérapamil, l'AUC moyen était de 0,66pmol/mL à l'inclusion et de 0,65 pmol/mL à 52 semaines, comparée à 0,60pmol/mL à l'inclusion et 0,44pmol/mL à 52 semaines pour le groupe placebo. La différence ajustée entre les groupes était de 0,14 pmol/mL [IC95%, 0,01 – 0,27 pmol/mL],  $p = 0,04$ , signifiant que la concentration sanguine de peptide C est plus élevée de 30% dans le groupe vérapamil à 52 semaines comparé au groupe placebo. L'HbA<sub>1c</sub> était de 6,6% dans le groupe Vérapamil comparée à 6,9% dans le groupe placebo à 52 semaines. La différence ajustée entre les groupes était de -0.3% [IC95%, -1,0% - 0,4%]. Un cas d'hypoglycémie sévère est survenu dans chaque groupe. Un cas d'acidocétose est survenu dans le groupe placebo. Au total, 8 participants (17%) du groupe vérapamil et 8 participants (20%) du groupe placebo ont présenté des effets indésirables non significatifs attribués au traitement.

Des résultats similaires ont été démontrés dans une étude de Ovalle et al. chez les adultes. Dans le groupe vérapamil la concentration plasmatique de peptide C était plus élevée à la fin de l'étude avec la différence ajustée entre les groupes (vérapamil n=11 vs. placebo n=14) de l'AUC de peptide C de 35% à 12 mois de traitement [4]. D'autres études de plus longue durée et sur un plus grand nombre de participants sont nécessaire afin de s'assurer de la sécurité et de l'efficacité à long terme du vérapamil dans cette situation.

Pour conclure, le vérapamil a permis de préserver partiellement la sécrétion de peptide C dans une population pédiatrique atteinte de DT1 nouvellement diagnostiqué. Ces résultats, s'ils sont confirmés, ouvrent de nouvelles perspectives dans la prise en charge des DT1 nouvellement diagnostiqués.

## Références

---

- [1] Chen J, Saxena G, Mungrue IN, Lusic AJ, Shalev A. Thioredoxin-interacting protein: a critical link between glucose toxicity and beta-cell apoptosis. *Diabetes*. 2008 Apr;57(4):938–44.
- [2] Xu G, Chen J, Jing G, Shalev A. Preventing  $\beta$ -cell loss and diabetes with calcium channel blockers. *Diabetes*. 2012 Apr;61(4):848–56.
- [3] Borowiec AM, Właszczuk A, Olakowska E, Lewin-Kowalik J. TXNIP inhibition in the treatment of diabetes. Verapamil as a novel therapeutic modality in diabetic patients. *Med Pharm Rep*. 2022 Jul;95(3):243–50.
- [4] Ovalle F, Grimes T, Xu G, Patel AJ, Grayson TB, Thielen LA, et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med*. 2018 Aug;24(8):1108–12.

## Mots-clés

---

Diabète de type 1, Vérapamil, Cellules Bêta, Peptide C.