



### Les quatre projets de recherche soutenus par la **FFRD**

La **Fondation francophone pour la recherche sur le diabète**, soutenue par la SFD, l'AFD et les laboratoires AstraZeneca, Lilly, MSD, Novo Nordisk et Sanofi, renforce son engagement pour soutenir la recherche en attribuant exceptionnellement en 2015 quatre allocations d'un montant total de 800 000 €.

Le premier projet de recherche fondamentale est celui présenté par le Dr Roberto Mallone et son équipe Inserm (Institut Cochin, Paris) : « *La vaccination orale à l'aide de la préproinsuline couplée au Fc pour l'immunothérapie du diabète de type 1* ». Le projet s'inspire de la voie physiologique de transfert des anticorps maternels présents dans le lait à travers l'intestin du nouveau-né, via les récepteurs Fc exprimés dans l'épithélium intestinal. Le couplage de la prépro-insuline à Fc devrait lui permettre de franchir la barrière intestinale pour rejoindre le thymus, là où les lymphocytes T régulateurs sont sélectionnés suite à la rencontre d'antigènes initiateurs qui déclenchent l'auto-immunité. L'idée est donc de développer un « contre-vaccin » capable de stimuler la sélection thymique. Ce travail devrait permettre de répondre à plusieurs questions : quels sont les marqueurs de l'efficacité thérapeutique pour guider les choix de traitement ? Quels sont les mécanismes en jeu ? La tolérance

induite vis-à-vis des cellules bêta est-elle sélective, autorisant le système immunitaire à répondre aux infections ? La fenêtre d'intervention est-elle limitée à la période néonatale ou peut-on administrer cette immunothérapie ultérieurement ? Sachant que les essais ne pourront pas être réalisés initialement chez les nouveau-nés à risque, c'est vers la population des sujets débutant un diabète de type 1 à la phase précoce que devraient se tourner les premiers essais. Le deuxième projet de recherche fondamentale est celui présenté par le Dr Daniela Cota et son équipe Inserm (centre Neuro-Centre Magendie, Bordeaux) : « *Le récepteur membranaire des acides biliaires TGR5 hypothalamique : un nouveau mécanisme pour le rôle des acides biliaires dans le contrôle métabolique* ». Les acides biliaires ont des effets connus sur le métabolisme des lipides et du glucose, ils sont capables de moduler la sécrétion d'insuline, la dépense énergétique et la thermogénèse au niveau du tissu adi-

peux brun et du muscle. Ils interagissent avec des récepteurs spécifiques de type nucléaire, tels FXR, et des récepteurs membranaires, dits TGR5. Les récepteurs TGR5 sont exprimés dans l'hypothalamus et des acides biliaires sont retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien. Chez les patients obèses et diabétiques ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique à visée métabolique, une rémission du diabète est observée dans la moitié des cas, laquelle s'accompagne d'une augmentation des taux circulants d'acides biliaires. Ce projet de recherche vise à comprendre les voies de signalisation des acides biliaires au niveau hypothalamique et leurs implications dans le contrôle métabolique. Le Pr François Pattou (CHU de Lille) a bénéficié d'une allocation de recherche pour un projet intitulé « *Rôle de l'intestin dans la rémission du diabète de type 2 après une chirurgie de gastric bypass* ». Non seulement ce type de chirurgie bariatrique améliore la glycémie et les complications du

diabète, mais elle prolonge la vie, réduisant environ de moitié le risque de mortalité des patients obèses, résultat spectaculaire mais encore inexpliqué. Le travail sélectionné s'intéresse aux mécanismes intestinaux qui sous-tendent les effets métaboliques observés après exclusion d'une partie de l'estomac et de l'intestin proximal. Une deuxième allocation de recherche clinique a été allouée au Pr Eugène Sobngwi (hôpital de Yaoundé, Cameroun) pour le projet « *Comprendre la physiopathologie de la comorbidité des maladies infectieuses et du diabète : l'étude CINDIA* ». Le concept de transition épidémiologique est basé sur l'observation que les populations souffrent initialement de maladies infectieuses avec une forte natalité et une mortalité précoce et qu'au fur et à mesure de leur développement économique, la mortalité par maladie infectieuse décroît parallèlement à l'augmentation de l'espérance de vie et des maladies chroniques, cardiovasculaires et métaboliques. C'est le modèle évolutif qu'ont suivi les populations occidentales sur une durée de plusieurs siècles, évolution qui s'avère beaucoup plus rapide dans certains pays émergents. Toutefois, en Afrique sub-saharienne, cette transition épidémiologique semble bloquée. Le diabète connaît une augmentation majeure ; sa prévalence devrait presque doubler dans les 20 prochaines années. De plus, hormis les formes classiques de

diabètes de types 1 et 2, il existe des diabètes atypiques, en particulier des diabètes de type 2 caractérisés par des phases aiguës d'insulinorequérance absolue suivies de rémission. L'obésité et les facteurs de risque classiques du diabète n'expliquent pas à eux seuls l'explosion des cas de diabète en Afrique. Par ailleurs, les maladies infectieuses gardent une prévalence élevée, en particulier les hépatites virales C, les infections à HSV8 (responsable de la maladie de Kaposi) et le HIV.

On sait que les hépatites peuvent modifier certains facteurs prédisposant au diabète, de même que le HIV et ses traitements. Le HSV8 a été récemment associé à des diabètes atypiques sur des populations africaines vivant en France. Cela conduit à s'interroger sur une possible origine physiopathologique commune entre les maladies métaboliques et infectieuses. Les maladies infectieuses chroniques pourraient favoriser ou prédisposer au développement du diabète, ce qui expliquerait le surcroît de diabètes en Afrique ? Les facteurs génétiques qui prédisposent aux infections chroniques seraient-ils, même partiellement, communs à ceux qui prédisposent aux maladies métaboliques ? ♦

M. DEKER  
D'après une conférence de presse de la FFRD avec la participation de M. Marre, R. Mallone, D. Cota, F. Pattou et E. Sobngwi