



Communiqué de presse
Conférence de presse 03.02.2021



Dépister le diabète au cours de la mucoviscidose et prévenir le diabète de type 1 en agissant sur le microbiote **2 nouveaux projets de recherche soutenus en 2020 par la FFRD**

La Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète a soutenu, sur l'année 2020, deux équipes de chercheurs en attribuant à chacune deux allocations d'un montant de 300 000 euros chacune. Le projet de l'équipe du Dr Rémi Rabasa-Lhoret (Montréal) porte sur l'identification d'une élévation de la glycémie chez les personnes atteintes de mucoviscidose grâce à la surveillance en continu du glucose. Quant à celui de l'équipe du Dr Julien Diana (Paris), il vise à remodeler le microbiote intestinal avec des peptides antimicrobiens pour prévenir le diabète de type 1. Comme chaque année, les projets primés par la FFRD sont prometteurs d'une meilleure prévention et prise en charge des patients.

Détecter les épisodes d'hyperglycémie chez les personnes atteintes de mucoviscidose grâce à la surveillance en continu du glucose - Rémi Rabasa-Lhoret, médecin endocrinologue et vice-président de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

Grâce aux avancées scientifiques et médicales, l'espérance de vie d'une personne atteinte de mucoviscidose (ou fibrose kystique) est passée de quelques mois dans les années 1950 à plus de 50 ans en 2020, au Canada et en France. Toutefois, cette augmentation est associée à l'apparition de complications secondaires. Il en est ainsi du diabète associé à la mucoviscidose (DAM), une complication importante développée par près de la moitié des personnes atteintes de fibrose kystique.

Le DAM est associé à une diminution de la fonction pulmonaire et du poids, les deux marqueurs cliniques clefs de la mucoviscidose. S'il augmente le fardeau médical de la maladie (injections d'insuline souvent requises), il accroît aussi les risques de complications et de mortalité précoce. D'où l'intérêt – et la recommandation - d'un dépistage rapide du DAM (chaque année et dès l'âge de 10 ans).

Pour mesurer la glycémie, les nouveaux appareils de surveillance en continu de la glycémie (SCG) apportent l'espoir d'un dépistage plus efficace du DAM et moins exigeant pour les patients, comparés au test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). **L'équipe de recherche du Dr Rémi Rabasa-Lhoret propose d'étudier l'utilité de la SCG pour, d'une part, détecter les hyperglycémies, d'autre part évaluer la relation avec l'évolution clinique de la mucoviscidose (en identifiant les paramètres qui correspondent le mieux à la perte de poids et de fonction pulmonaire).** L'étude mise en œuvre s'effectuera sur plusieurs années. Les patients-participants porteront un appareil de SCG pendant deux semaines et à 3 reprises (sur 3 ans). L'appareil sera installé en même temps que le test de dépistage annuel du DAM. Les données cliniques seront, pour leur part, collectées deux années avant le début de l'étude, pour pouvoir mieux comprendre le déclin clinique avant le diagnostic de DAM. Afin de permettre un meilleur recrutement et une étude à grande échelle, trois centres de recherche francophones, en France et au Canada, seront impliqués. Situés à Montréal, Lyon et Strasbourg, ces centres d'envergure sont reconnus pour leur grande expérience en recherche clinique axée sur le diabète et sur la mucoviscidose.

A travers cette étude multicentrique, l'équipe du Dr Rémi Rabasa-Lhoret espère trouver les paramètres de la SCG qui sont associés et qui prédisent les complications propres à la mucoviscidose. L'objectif des chercheurs est de **révolutionner la façon dont le DAM est dépisté, en simplifiant le dépistage avec la SCG et en sélectionnant des seuils qui affectent concrètement la vie des personnes vivant avec la mucoviscidose** (seuils annonçant le déclin clinique). Leur projet pourrait ainsi mener à **l'élaboration d'un outil pour identifier les patients à risque** (de déclin clinique et de développement d'un DAM) **qui devront être suivis étroitement, ainsi qu'à la mise en œuvre d'interventions précoces pour préserver la fonction pulmonaire et le poids.**

Pour leurs travaux, l'équipe vise à recruter 120 participants sur 3 ans, ce qui constitue **l'une des plus larges études au monde portant sur la détérioration clinique associée à l'hyperglycémie au cours de la mucoviscidose.**

Remodeler le microbiote intestinal avec des peptides antimicrobiens pour prévenir le diabète de type 1 - Julien Diana, directeur de recherche Inserm (U1151, Institut Necker Enfants Malades (INEM), Université Paris-Descartes)

Durant le dernier siècle, les pays développés ont connu une hausse de l'incidence des maladies auto-immunes. Cette augmentation s'explique pour partie par la modification de facteurs environnementaux, comme l'alimentation ou l'exposition aux antibiotiques. Or on sait que ces modifications de l'environnement impactent directement le microbiote intestinal, qui joue un rôle central dans le bon fonctionnement du système immunitaire.

Le rôle du microbiote intestinal dans la régulation du développement des maladies auto-immunes est aujourd'hui bien établi. Des altérations du microbiote ont ainsi été associées à de nombreuses maladies auto-immunes ; elles jouent notamment un rôle fondamental dans le développement du diabète de type 1 (T1D). Cependant, les mécanismes précis reliant le déséquilibre du microbiote intestinal et le T1D restent mal-définis, tandis que l'origine des altérations demeure indéterminée.

En raison de son lien prouvé avec les maladies auto-immunes, le microbiote intestinal apparaît comme une cible thérapeutique pertinente contre le diabète. Toutefois, le remplacer *via* une transplantation fécale pose de nombreuses questions telles que le choix du donneur d'un microbiote protecteur ou la présence d'effets indésirables. Une approche alternative serait d'utiliser des molécules naturelles capables de remodeler le microbiote intestinal et de restaurer l'homéostasie intestinale¹, prévenant ainsi le développement du diabète. Ces molécules appartiennent à la famille des peptides antimicrobiens, qui font partie du système immunitaire inné de presque tous les organismes vivants. Sécrétés par les cellules épithéliales intestinales pour la défense contre les agents pathogènes, ces peptides jouent aussi un rôle majeur dans l'édification et le maintien d'un microbiote intestinal bénéfique pour l'hôte.

Le projet de l'équipe de recherche du Dr Julien Diana part de l'hypothèse qu'un défaut d'expression de ces peptides pourrait induire une altération du microbiote intestinal (processus inflammatoire) favorisant le développement de l'auto-immunité. Il vise à déterminer, à l'aide d'un modèle murin de la maladie (souris NOD, *Non Obese Diabetic*) et d'échantillons de patients diabétiques, **les mécanismes reliant la dérégulation de l'expression des peptides antimicrobiens intestinaux et le développement du diabète auto-immun.** **Utiliser ces peptides *via* une modulation de leur expression, afin de corriger le microbiote intestinal, pourrait alors être une approche thérapeutique pertinente pour prévenir le TD1.**

¹ Capacité d'un système à maintenir l'équilibre de son milieu intérieur, quelles que soient les contraintes externes

Etude Coronado : la moitié des patients diabétiques hospitalisés pour COVID a quitté l'hôpital au 28ème jour de l'hospitalisation

Caractéristiques et pronostic des patients présentant un diabète et nécessitant une hospitalisation pour Covid-19 : 2 points d'interrogation en cette période de crise sanitaire pour lesquels les acteurs de la diabétologie française dont la FFRD se sont mobilisés en lançant, dès la mi-mars 2020, l'étude multicentrique française Coronado (**CORONA**virus SARS-Cov2 & **Diabetes Outcomes**). Cette initiative, qui bénéficie également du soutien de l'association des patients diabétiques (FFD), a sollicité 68 centres de diabétologie, publics et privés, en métropole et en outre-mer. Toutes les régions françaises ont été impliquées dans ce projet, des plus touchées par l'épidémie, à celles moins impactées. Au total près de 3000 patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 ont été inclus, dont l'âge moyen est $69,7 \pm 13,2$ ans, l'IMC médian de 28,4 kg/m² et comportant de 63,7% d'hommes.

Lors du suivi sur 28 jours, plus de 50 % des patients sont sortis de l'hôpital après une durée médiane d'hospitalisation de 9 jours. Sur les 20,6 % participants décédés, 11,2 % le sont sur la période des 7 premiers jours et 9,5 % sur la période du 8ème au 28ème jour, alors qu'une intubation trachéale a été réalisée dans la presque totalité des cas (95,6%) dans la première semaine suivant l'admission.

Cette étude CORONADO a permis d'établir les facteurs permettant de prévoir le risque de décès mais aussi d'évaluer les chances de sortie de l'hôpital des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19. Ces différents paramètres de gravité, cliniques ou biologiques témoignent de la fragilité des malades, de l'ancienneté du diabète ou de la sévérité de l'infection.

La participation bénévole de tous les centres dans l'inclusion et le recueil de données, illustre l'engagement de la recherche clinique en diabétologie pour améliorer la prise en charge des personnes diabétiques et répondre à leur besoin d'information. Sur le plan réglementaire, CORONADO est une étude observationnelle, essentiellement rétrospective, sur les données des dossiers médicaux des patients. Elle a obtenu l'accord de la CNIL et d'un comité d'éthique.

Les analyses se poursuivent et l'ensemble des acteurs mobilisés par cette recherche est joignable via le site web : <https://www.diabetes-covid.org>

Présentation des lauréats de 2020

Le Docteur Rémi Rabasa-Lhoret



Rémi Rabasa-Lhoret est médecin endocrinologue (MD; PhD) à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) et au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Vice-président Clinique et Recherche Clinique, directeur de la clinique de diabète et de l'unité de recherche sur les maladies métaboliques à l'IRCM et professeur titulaire à l'Université de Montréal (département de nutrition). Il est titulaire de la chaire de recherche en diabète J-A De Sève et Lamarre-Gosselin. Il a publié plus de 300 articles et chapitres de livre (Indice H : 63) et a reçu de nombreux prix et bourses. Il détient du financement de plusieurs organismes, dont des fonds du NIH, IRSC-fondation, Diabète Canada et IRSC-FRDJ-SPOR.

Les principaux domaines de recherche de son groupe sont :

- Réduire la fréquence et les conséquences des hypoglycémies pour les patients atteints de diabète de type 1 (Dt1) : 1) Tester différentes stratégies pour prévenir l'hypoglycémie induite par l'exercice; 2) Tester l'efficacité du pancréas artificiel externe; 3) Étudier les conséquences de l'hypoglycémie sur le coeur; 4) Évaluer les recommandations actuelles de traitement; 5) Établir un registre des personnes vivant avec le Dt1 au Québec et optimiser l'utilisation des nouvelles technologies et thérapies pour prévenir l'hypoglycémie (Projet BETTER-SUPPORT).
- Le diabète secondaire à la fibrose kystique est la principale complication après les complications pulmonaires. L'équipe teste de nouvelles stratégies de dépistage, étudie ce qui prédispose les patients au diabète et étudie des modalités de contrôle de la glycémie.
- Les patients obèses mais sans complications métaboliques. Son équipe a établi l'existence de ce groupe de patients, proposé une définition largement utilisée et exploré le rôle des polluants sur le risque de complications cardiométaboliques.

Le Docteur Julien Diana



Après avoir obtenu mon doctorat en immunologie et parasitologie à l'Université Claude Bernard de Lyon, en 2004, j'ai effectué ma formation post-doctorale de 2006 à 2011 sous la direction d'Agnes Lehuen dans l'unité Inserm dirigée par le Pr. Christian Boitard à l'hôpital Saint-Vincent de Paul à Paris. Notre projet de recherche s'est intéressé au rôle des infections virales dans le développement du diabète auto-immun. Nous avons notamment démontré le rôle protecteur de certains entérovirus via l'activation de cellules dendritiques régulatrices (Diana et al. Immunity 2009 ; J. Exp. Med. 2011).

En 2011, j'ai été nommé Chargé de recherche à l'Inserm et j'ai initié un projet innovant sur le rôle des cellules immunitaires innées dans l'initiation du diabète auto-immun. Nous avons notamment démontré pour la première fois le rôle délétère des neutrophiles dans l'initiation de la maladie (Diana et al. Nat. Med.2013).

En 2013, j'ai créé mon groupe de recherche à l'Institut Necker Enfants Malades (INEM) et initié en collaboration avec des équipes en Suède et en Chine, un projet de recherche original s'intéressant au rôle des peptides antimicrobiens dans le diabète auto-immun. Nous avons démontré pour la première fois que les cellules bêta pancréatiques sous le contrôle du microbiote intestinal, exprimaient des peptides antimicrobiens préservant ainsi la tolérance immunitaire dans l'îlot pancréatique (Sun et al. Immunity 2015 ; Miani et al. Cell Metab. 2018).

Aujourd'hui, directeur de recherche Inserm, je continue d'étudier le rôle des peptides antimicrobiens et du microbiote intestinal dans différentes maladies auto-immunes. Plus particulièrement, nous espérons démontrer les capacités thérapeutiques des peptides antimicrobiens contre les maladies auto-immunes par leur capacité à réguler le microbiote intestinal et la réponse immunitaire (Liang et al. Front. Immunol. 2020).

Présentation des projets

Identifier les dysglycémies en fibrose kystique (mucoviscidose) avec la lecture en continu de la glycémie : associations avec l'évolution clinique

La mucoviscidose (MV) ou fibrose kystique est une maladie héréditaire rare touchant environ une personne sur 3600. Les avancées scientifiques et médicales majeures ont permis à l'espérance de vie de passer de quelques mois dans les années 1950 à plus de 50 ans au Canada et en France en 2020. Toutefois, l'augmentation de l'espérance de vie est associée à l'apparition d'autres complications secondaires, le diabète associé à la mucoviscidose (DAM) étant l'une des plus importantes. Le risque de diabète augmente avec l'âge, passant d'environ 10% à 10 ans, à près de 50% à 50 ans. Une partie importante de la population sans DAM présente une anomalie de la tolérance au glucose (pré-diabète), signifiant qu'une grande majorité de la population adulte est touchée par un problème de tolérance au glucose. Le DAM augmente le fardeau médical de la maladie (injections d'insuline souvent requises), mais augmente aussi les risques de complications et de mortalité précoce. Le diagnostic de DAM et les années qui le précèdent sont associés à une perte marquée de fonction pulmonaire et du poids, les deux marqueurs cliniques clefs en mucoviscidose. Ainsi, il est recommandé de dépister annuellement toutes les personnes atteintes de mucoviscidose dès l'âge de 10 ans. Bien qu'il soit essentiel de dépister rapidement le DAM, le test de dépistage, l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), est largement critiqué tant par les patients que par les équipes de soins. Ce test qui consiste à boire rapidement une grande quantité de jus sucré à jeun et mesurer la glycémie deux heures plus tard est basé sur le risque de complications du diabète du type 2, et non sur les paramètres cliniques de la MV. Il est long, requiert un accès veineux et un jeûne de 8 heures. Plus récemment, de nouvelles technologies pour mesurer la glycémie ont fait leur apparition sur le marché, dont les appareils de surveillance en continu de la glycémie (SCG). Ces appareils indolores permettent de lire la glycémie chaque 10 à 15 minutes dans le liquide interstitiel (entre la peau et le sang) pendant plus d'une semaine. Notre équipe de recherche propose d'étudier l'utilité de la SCG pour trouver les hyperglycémies diabétiques (en comparaison avec l'HGPO), mais aussi pour trouver les paramètres qui correspondent le mieux à la perte de poids et de fonction pulmonaire propre à la MV. Cette étude s'effectuera sur plusieurs années. Les participants porteront un appareil de SCG à 3 reprises (3 ans) pendant deux semaines. L'appareil sera installé en même temps que le test de dépistage annuel du DAM.

Les données cliniques seront également collectées 2 années avant le début de l'étude, permettant de mieux comprendre le déclin clinique avant le diagnostic de DAM. Pour permettre un meilleur recrutement et une étude à grande échelle, 3 centres de recherches francophones en France et au Canada seront impliqués : Montréal, Lyon et Strasbourg. Ces trois centres d'envergure ont une grande expérience en recherche clinique axée sur le diabète et sur la MV. Nous espérons ainsi trouver les paramètres de la SCG qui sont associés et qui prédisent les complications propres à la MV. Cette étude a le potentiel de révolutionner la façon dont nous dépistons le DAM. Il serait alors possible de simplifier le dépistage avec la SCG et de sélectionner des seuils qui affectent concrètement la vie des personnes vivant avec la MV.

Nous visons à recruter 120 participants sur 3 ans, ce qui constitue l'une des plus larges études sur le sujet au monde.

Remodeler le microbiote intestinal à l'aide des peptides antimicrobiens pour prévenir le diabète auto-immun.

Au cours des dernières décennies, il a été établi que la modification de facteurs environnementaux, comme l'alimentation ou l'exposition aux antibiotiques, explique l'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes, observée dans les pays développés durant le dernier siècle. Ces modifications de notre environnement impactent directement le microbiote intestinal qui joue un rôle central dans le bon fonctionnement de notre système immunitaire. Des altérations du microbiote intestinal ont été associées à de nombreuses maladies auto-immunes, et notamment le diabète de type 1. Le microbiote intestinal apparaît donc comme une cible thérapeutique pertinente contre le diabète, mais remplacer le microbiote intestinal à l'aide d'une transplantation fécale pose de nombreuses questions telle que le choix du donneur d'un microbiote protecteur ou la présence d'effets indésirables. Une approche alternative serait l'utilisation de molécules naturelles capables de remodeler le microbiote intestinal et de restaurer l'homéostasie intestinale, prévenant ainsi le développement du diabète. Ces molécules appartiennent à la famille des peptides antimicrobiens. Ces peptides sont sécrétés par les cellules épithéliales intestinales et jouent un rôle majeur dans l'édification d'un microbiote intestinal bénéfique pour l'hôte. Notre projet vise donc à déterminer à l'aide d'un modèle murin de la maladie et d'échantillons de patients si les peptides antimicrobiens intestinaux jouent un rôle dans le développement du diabète auto-immun. Notre hypothèse est qu'un défaut d'expression de ces peptides aboutirait à un microbiote intestinal inflammatoire favorisant le développement de la maladie. L'utilisation de ces peptides pour corriger le microbiote intestinal pourrait donc être une approche thérapeutique pertinente contre le diabète auto-immun.

Présentation de l'étude Coronado

Face au constat des premières données épidémiologiques, majoritairement issues d'études chinoises, indiquant que le diabète est l'une des comorbidités les plus fréquemment observées, avec l'hypertension artérielle, chez les patients atteints de COVID-19, et à l'inquiétude grandissante des patients diabétiques, la Fédération Francophone pour la Recherche sur le Diabète a pris la décision de lancer l'étude CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes). Cette étude observationnelle rétrospective et prospective bénéficie du soutien de la Société Francophone du Diabète, de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, de la Société Française d'Endocrinologie, de la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète et de la Fédération Française des Diabétiques.

CORONADO est une étude multicentrique se déroule sur le territoire français, métropole et outre-mer, dans 68 centres rassemblant des centres hospitaliers de toutes tailles. Elle a inclus 2796 patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19 du 10 mars au 10 avril 2020 dans 68 centres participants. Cette cohorte dont l'âge moyen est $69,7 \pm 13,2$ ans, l'IMC médian de $28,4 \text{ kg/m}^2$, est constituée de 63,7% d'hommes.

Au cours des 28 jours de suivi, 1404 patients (50,2%) sont sortis de l'hôpital après une durée médiane d'hospitalisation de 9 jours, tandis que 577 participants sont décédés (20,6%). Le nombre des décès était également réparti entre la période des 7 premiers jours (11,2%) et celle du 8ème au 28ème jour (9,5%) alors qu'une intubation trachéale a été réalisée dans la presque totalité des cas (95,6%) dans la première semaine suivant l'admission.

Des complications microvasculaires et macrovasculaires ont été retrouvées respectivement chez 44,2% et 38,6% des participants.

L'étude CORONADO a permis d'établir les facteurs permettant de prévoir le risque de décès mais aussi d'évaluer les chances de sortie de l'hôpital des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19. Ces différents paramètres de gravité, cliniques ou biologiques témoignent de la fragilité des malades, de l'ancienneté du diabète ou de la sévérité de l'infection.

Toutes les informations sont disponibles sur le lien suivant : <https://www.diabetes-covid.org/letude/>

Soutiens

La Fondation est soutenue par la SFD, la FFD et par des laboratoires pharmaceutiques impliqués dans la prise en charge du diabète.



Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète

60 rue Saint-Lazare 75009 Paris

Tél. : +33 (0)1 85 08 48 08

E-mail : secretariat@ffrdiabete.org

<http://www.ffrdiabete.org>

Contacts presse

Omnicom PR Groups

Morgane Donot & Marion Pouchain

Tél : 06.27.91.65.13

E-mail : morgane.donot@omnicomprgroup.com



Fondation Francophone — diabète
pour la Recherche sur le