FFRD : 2 nouveaux projets soutenus en 2020

Comme chaque année, la Fondation francophone pour la recherche sur le diabète a présenté les projets de recherche retenus : le projet de l'équipe du Dr Rémi Rabasa-Lhoret porte sur l'identification d'une élévation de la glycémie chez les patients atteints de mucovicidose ; celui de l'équipe du Dr Julien Diana vise à remodeler le microbiote intestinal avec des peptides antimicrobiens pour prévenir le diabète de type 1.

Mucoviscidose : prédire la survenue du diabète

En plus des complications pulmonaires (infections et déclin de la fonction respiratoire), la mucoviscidose peut se compliquer d'une forme très particulière de diabète (diabète associé à la mucoviscidose ou DAMv), en grande partie secondaire à l'atteinte du pancréas par la mucoviscidose. Le DAMv concerne environ la moitié des adultes âgés de 40 ans ayant une mucoviscidose. Dans les années précédant l'émergence du diabète, la perte de poids et la dégradation de la fonction pulmonaire ont tendance à s'accélérer, avec un risque de mortalité précoce. Le diagnostic requiert classiquement un test de charge en glucose.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale est à la fois longue, coûteuse et peu reproductible ; en outre les seuils diagnostiques sont basés sur le diabète de type 2. D'où l'idée de proposer la surveillance glycémique en continu (flash), modalité plus simple et peu invasive, pour dépister précocement les hyperglycémies. Les paramètres de surveillance du glucose (temps dans la cible, nombre et pourcentages d'hyperglycémies, moyenne et variabilité glycémique, etc.) pourront ainsi être corrélés aux paramètres cliniques (fonction pulmonaire, IMC, exacerbations pulmonaires, colonisation bactérienne, hospitalisations, survenue du diabète) sur une période de 3 ans. L'étude recherchera aussi à identifier les paramètres et seuils les plus pertinents pour le diagnostic.

Le projet réunit trois centres, Montréal, Lyon et Strasbourg, et devrait inclure 121 patients (à partir de l'âge de 10 ans) atteints de mucoviscidose sans diabète connu à l'entrée, soumis à une surveillance glycémique en continu 14 jours par an pendant 3 années consécutives. L'étude pourrait permettre de déterminer des seuils pertinents de glucose dans la mucoviscidose, en prélude à la mise en place de programmes de prévention du diabète et de la perte de poids et de fonction pulmonaire.

Diabète auto-immun : remodeler le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal participe largement à la santé. Le génome bactérien qu'il renferme code pour de très nombreuses molécules qui participent à diverses fonctions essentielles à l'organisme, dont la lutte contre les infections et l'éducation du système immunitaire. Une perturbation du microbiote favorise le développement de maladies auto-immunes impliquant le cerveau, les articulations, les poumons et le pancréas. À ce titre, le microbiote intestinal représente une cible intéressante pour prévenir le diabète auto-immun. Le remplacement de microbiote est déjà utilisé pour traiter les infections à *Clostridium difficile*. L'utilisation d'une procédure thérapeutique comparable dans le cadre du diabète poserait de nombreuses questions, en termes de donneur susceptible de protéger contre le diabète, d'effets secondaires et de timing de remplacement du microbiote.

Le projet développé par ici consiste à utiliser des outils spécifiques, les peptides antimicrobiens. Ces peptides naturellement produits par les cellules intestinales participent à l'élaboration et au maintien d'un microbiote équilibré, en harmonie avec le système immunitaire de l'hôte. Leur production est le gage d'une homéostasie intestinale, empêchant l'inflammation. L'étude vise à comprendre comment ces peptides pourraient être mal exprimés dans le cadre du diabète auto-immun et conduire au développement d'un microbiote favorisant l'inflammation intestinale, cette dernière participant au développement de la maladie auto-immune.

Un modèle de souris NOD de la maladie est utilisé et des échantillons intestinaux seront analysés. Cela permettra de tester, d'abord chez la souris, comment utiliser des peptides comme outils thérapeutiques. Quelques résultats préliminaires encourageants ont déjà été obtenus, notamment la souris NOD prédiabétique n'exprime pas le peptide antimicrobien CRAMP. Le défaut d'expression de ce peptide a été compensé en l'injectant à des souris NOD nouveau-nées. Il en a résulté l'apparition de nouvelles bactéries dans le microbiote intestinal, notamment *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, connues pour leur effet bénéfique pour l'homéostasie intestinale. Cette expérimentation se traduit par une diminution du développement de la maladie chez les souris.

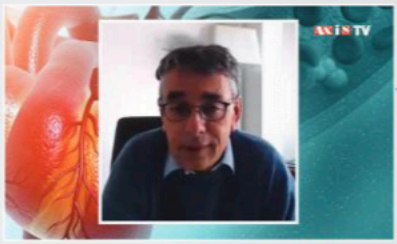
L'objectif à long terme étant de développer une thérapie applicable à l'homme, des probiotiques vont être administrés à des souris gestantes afin qu'ils soient transmis à la descendance au moment de la délivrance pour corriger très précocement le microbiote intestinal, dans l'espoir de prévenir le diabète auto-immun. On peut imaginer un schéma thérapeutique similaire chez la femme diabétique de type 1 pour prévenir le développement de la maladie.

Durant l'année 2020, la FFRD a promu et soutenu l'étude multicentrique de cohorte CORONADO. Près de 3 000 patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 ont été inclus avec la participation bénévole de très nombreux centres en France. Les analyses se poursuivent et l'ensemble des acteurs mobilisés par cette recherche est joignable *via* le site web https://www.diabetes-covid.org. ❖

M. DEKER
D'après une conférence de presse de la FFRD

AXIS TV NOUVEAU PROGRAMME

PLACE DU SCORE CALCIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES ASYMPTOMATIQUES



Philippe MOULIN, Lyon

Les diabétiques sont considérés comme à haut risque cardiovasculaire, en particulier s'ils ont un autre facteur de risque comme l'hypertension par exemple.
En réalisant des scores calciques chez ces patients, on peut réellement évaluer ce risque.

EFFICACITÉ DE LA SOTAGLIFLOZINE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Gabriel STEG, Paris

La sotagliflozine est un inhibiteur du SGLT2 mais aussi du SGLT1. Lors de l'AHA 2020, deux études — SOLOIST et SCORED — ont été présentées. Les résultats semblent encourageants, en particulier dans le sous-groupe à fraction d'éjection préservée.

INSUFFISANCE CORONAIRE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Philippe MOULIN, Lyon

La prise en charge des patients diabétiques ayant une insuffisance coronaire ne fait toujours pas consensus. Faut-il dépister les patients asymptomatiques ? Traitement médical ou revascularisation ? Si revascularisation, quelle technique ? Interview réalisée suite aux Journées Nicolas Guéritée.

Retrouvez toutes vos émissions sur diabetologie-pratique.com