

# LES RETOURS DU CONGRÈS DE L'EASD

(EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES)

## L'infection au Covid 19 : un facteur de risque de diabète de type 1 ?

Lors du récent congrès de l'EASD qui s'est déroulé en Suède du 19 au 23 septembre, les résultats contradictoires de deux études ont été présentés sur ce sujet. La première concerne un registre écossais, et la seconde une étude en Norvège.

### 1-L'incidence du DT1 a augmenté pendant le Covid en Écosse chez les moins de 14 ans, mais ce n'est pas lié au virus.

*D'après la communication : Relation of incident type 1 diabetes to recent COVID-19 infection : cohort study using e-health record linkage in Scotland - Helen Colhoun et al.*

Depuis le début de la pandémie à Covid-19, trois grandes études ont montré une augmentation de l'incidence du DT1 :

- en Allemagne, le DT1 était 1,18 fois plus fréquent en 2021 ;
- en Finlande, l'incidence annuelle a augmenté de 39/100.000 (2016-2019) à 56/100 000 entre avril et octobre 2020 ;
- en Roumanie, l'incidence annuelle a augmenté à 13/100.000 habitants pendant la pandémie, contre 11 à 12/100 000 (2015 et 2019).

Grâce à l'observatoire AJD, nous avons également montré une augmentation de l'incidence du DT1 en lien avec la période Covid.

Pour cette étude, ce sont les données des registres écossais qui ont été étudiées.

Il a été montré que l'incidence du diabète de type 1 en Écosse était marquée par deux pics, un en septembre et un en février entre 2015 et 2021.

Pour les patients âgés de 15 à 34 ans, il existe une augmentation linéaire de l'incidence du DT1, sans effet de la pandémie.

L'incidence du diabète était 1,2 fois plus importante pendant la pandémie pour les 0-14 ans.

L'association entre la découverte du diabète et l'infection par Covid-19 n'a été retrouvée que lorsque l'infection était récente (moins de 30 jours), mais il y avait plus de tests de dépistage réalisés autour du diagnostic du diabète, pouvant fausser ces résultats.

L'augmentation de l'incidence du diabète ne semble donc pas être reliée à la pandémie dans cette étude.

L'hypothèse de l'effet de saison, déjà bien connue depuis de nombreuses années, est retenue dans cette étude écossaise.

## 2-L'infection à SARS-CoV-2, un facteur de risque de diabète de type 1 chez l'enfant norvégien

*D'après la communication : SARS-CoV-2 infection and subsequent risk of type 1 diabetes in 1.2 million children - Hanne Gulseth et al.*

L'élément déclencheur de la réaction auto-immune dans le diabète de type 1 est toujours débattu. L'infection virale est une hypothèse de longue date, remise « à la une » à l'occasion de l'épidémie de Covid.

Grâce aux registres norvégiens, les chercheurs ont tenté de répondre à la question suivante : l'infection au SARS-CoV-2 est-elle associée à une augmentation du risque de développer un DT1 chez l'enfant ? Et qu'en est-il de la vaccination ?

Durant la période étudiée (du 1<sup>er</sup> janvier 2020 au 1<sup>er</sup> mars 2022), 999 enfants ont développé un DT1, 424 354 enfants ont eu une PCR positive au Covid dont la majorité (90%) entre septembre 2021 et janvier 2022.

Dans la cohorte PCR négative, le risque pour le diabète de type 1 survenu 31 jours après l'infection SARS-CoV-2, était légèrement plus important que dans la cohorte globale.

Il n'y avait pas de sur-risque de DT1 lorsque l'infection à SARS-CoV-2 datait de moins de 30 jours.

La vaccination n'augmentait pas le risque de survenue de DT1.

Dans cette cohorte pédiatrique, l'infection au Covid est donc associée à un risque accru de DT1 si elle date de plus de 30 jours, mais ce risque reste faible. La vaccination n'est pas associée à un risque accru de DT1.

D'autres études sont nécessaires avec un suivi plus long.

En effet, le pic d'infection est survenu à une période où il existe un pic d'incidence de DT1.

## Découverte de diabète à anticorps négatifs ou faiblement positifs chez l'enfant

**D'après la communication : Children with newly-diagnosed diabetes but no autoantibodies should be genetically tested - Minna Harsunen et al.**

Alors que la prévalence du DT1 chez l'enfant est élevée en Finlande, la prévalence des diabètes monogéniques n'est pas connue. Il est pourtant essentiel de bien diagnostiquer les diabètes monogéniques afin de les prendre en charge de façon optimale.

Cette étude a évalué la prévalence des diabètes monogéniques pour des enfants ayant des auto-anticorps négatifs ou avec un faible titre d'anticorps anti îlot (ICA) isolé au diagnostic.

Tous les patients inclus dans le registre danois « Finnish Pediatric Diabetes Register » couvrant plus de 90% des découvertes de diabète chez des enfants danois de moins de 16 ans ont bénéficié d'un dosage des 5 autoanticorps (anti GAD, anti îlots, anti-insuline, anti tyrosine phosphatase et ZnT8A) et d'un typage HLA de classe II, d'une étude NGS (Next generation sequencing) incluant un panel de 42 gènes.

6482 patients ont été inclus dans l'étude, 152 (2,3%) étaient négatifs pour tous les anticorps dont 19 (12,5%) ont eu un diagnostic de diabète monogénique. 49 (0,8%) avaient un taux d'ICA isolé considéré comme faible, dont 2 (4%) ont eu un diagnostic de diabète monogénique.

Aucun de ces patients n'avait une acidocétose au diagnostic et aucun n'avait un HLA à risque.

L'implication clinique a été importante pour les patients ayant un variant dans certains gènes, qui ne nécessite pas de traitement par insuline, mais un traitement par antidiabétiques oraux permettant une amélioration du contrôle glycémique et de la qualité de vie.

Cette étude a donc montré qu'en Finlande, plus de 10% des enfants ayant un diagnostic de diabète dans l'enfance avec des auto-anticorps négatifs ont un diagnostic de diabète monogénique. Etant donné l'implication thérapeutique potentielle, un dépistage du diabète monogénique est indiqué chez ces patients.

## La reprogrammation des cellules gastro-intestinales en cellules productrices d'insuline

**Mme Chaima Ayachi (Institut de Biologie Valrose - Nice)**

Les premiers résultats avaient été montrés en 2019 par des chercheurs de l'Université de Columbia qui étaient parvenus en laboratoire, à transformer des cellules gastro-intestinales humaines en cellules productrices d'insuline. C'était une première preuve de concept de la possibilité de recycler ou rééduquer, avec un médicament, les cellules du système gastro-intestinal pour produire de l'insuline. Cette équipe avait fait la preuve de concept sur la souris, puis sur des cellules humaines, de façon très expérimentale.

Plus récemment, dans le cadre de son travail de thèse dans l'Institut de Biologie Valrose à Nice, Chaima Ayachi a réalisé une reprogrammation des cellules gastro-intestinales en cellules productrices d'insuline. Son équipe s'applique à chercher des stratégies pour régénérer des cellules bêta à partir d'autres types cellulaires.

Ils ont pu montrer que l'expression forcée d'un gène (le gène X) dans les cellules alpha pancréatiques productrices de glucagon, permettait de les convertir en cellules bêta productrice d'insuline.

Or, il existe d'autres cellules productrices de glucagon : les cellules de l'épithélium gastro-intestinal. Ces cellules L qui sécrètent de l'antéro-glucagon, précurseur du glucagon et similaires aux cellules alpha pancréatiques.

La question était donc : peut-on transformer les cellules L gastro-intestinales en cellules productrices d'insuline (comme cela a été possible avec les cellules alpha).

Un modèle de souris a été développé dans lequel il y a une sur-expression du gène X spécifiquement dans les cellules productrices de glucagon de l'épithélium gastro-intestinal, et un traçage de ces cellules afin d'évaluer leur devenir au cours du temps.

Il a alors été montré que la sur-expression du gène X dans les cellules productrices de glucagon permettait une diminution de la production du glucagon dans les tissus gastro-intestinaux, et une augmentation de la production des cellules productrices d'insuline dans ce même tissu gastro-intestinal.

La sur-expression du gène X permet donc la transformation des cellules L en cellules bêta productrices d'insuline.

L'étape suivante a été de démontrer que ces cellules transformées étaient fonctionnelles chez la souris grâce à un test de tolérance au glucose, en comparaison à des souris contrôles.

Enfin, des études ex-vivo ont été réalisées afin d'étudier la fonctionnalité de ces cellules L transformées.

La encore, dans ces conditions in vitro, il a été montré que lorsque les cellules L sont en présence d'une sur-expression de gène X, elles sont capables de se transformer en cellules productrices d'insuline.

L'épithélium gastro-intestinal, hautement régénératoire, pourrait donc constituer une source de cellules bêta, ce qui constituerait une voie intéressante de recherche pour une thérapie cellulaire dans le diabète de type 1.

D'autres études à plus grande échelle devront être réalisées avant d'éventuels tests chez l'être humain.