

Endocrinologie-diabétologie : quoi de neuf ?



→ R. COUTANT

Service Endocrinologie pédiatrique,
CHU, ANGERS.

Chaque année, de nouvelles connaissances scientifiques et médicales émergent qui, certainement, influenceront notre pratique à plus ou moins long terme. Vous trouverez ici une sélection de travaux relatifs à l'endocrinologie-diabétologie pédiatrique publiés à la fin 2012 ou durant l'année 2013. Ils ont été classés par thèmes et appartiennent aussi bien au champ de la clinique qu'à celui de la recherche expérimentale [1].

Neuroendocrinologie

● Les horloges biologiques et les maladies métaboliques : de nouvelles pistes thérapeutiques

Les rythmes biologiques font partie des propriétés fondamentales du vivant. Ils peuvent être ajustés à 24 heures par divers facteurs, l'un des plus importants étant l'alternance jour/nuit. Toutefois, en l'absence de repère temporel, les rythmes perdurent avec une très grande précision, indiquant que l'organisme possède un système endogène de mesure du temps. Chez les mammifères, l'horloge centrale est située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. Mais les tissus périphériques et organes ont également leurs propres horloges, soumises en partie à l'horloge centrale. Les repas représentent également un synchronisateur des rythmes biologiques.

Plusieurs gènes ont été identifiés comme oscillateurs centraux et/ou

périphériques contrôlant les rythmes biologiques :

- les gènes CLOCK et BMAL1 figurent parmi les plus étudiés. L'altération des rythmes biologiques favorisent les perturbations métaboliques conduisant à l'obésité et au diabète de type 2 [1] ;
- les gènes Rev-erb- α et Rev-erb- β sont des régulateurs importants des oscillateurs, codant pour des récepteurs nucléaires.

La synthèse d'agonistes de ces récepteurs et leur administration chez la souris a entraîné une altération de l'horloge centrale, se traduisant par une augmentation de la dépense énergétique et une perte de poids. On savait déjà que les altérations du temps de sommeil favorisaient l'obésité. On sait maintenant que des molécules ciblant le contrôle des horloges représentent de nouvelles pistes thérapeutiques [2].

Pour la pratique :

Les altérations des horloges biologiques favorisent obésité, diabète de type 2 et syndrome métabolique. Des molécules ciblant le contrôle des horloges pourraient représenter de nouvelles pistes thérapeutiques pour ces maladies.

Thyroïde

1. Un nouveau gène pour les déficits thyroïdiques liés à l'X

Les déficits thyroïdiques isolés sont rares, estimé à 1/50 000 naissances. Ils ont été

ENDOCRINOLOGIE-DIABÉTOLOGIE

associés à des mutations de la TSH, ou du récepteur de la TRH. Des études par *exome sequencing* ont identifié, dans plusieurs familles, des mutations dans le gène *IGSF1*, responsables chez le garçon de l'association d'une hypothyroïdie centrale et d'une macro-orchidie [3].

2. Les gènes contrôlant la fonction thyroïdienne à la lumière de la méta-analyse

La fonction thyroïdienne d'un individu donné, apprécié par ses concentrations circulantes de T4 libre et TSH, varie peu lors de prélèvements répétés, beaucoup moins que l'intervalle des valeurs normales de T4 libre et TSH: ceci indique que le *set-point*, ou point de régulation de la TSH pour un individu, est probablement contrôlé en grande partie génétiquement. Des études chez des jumeaux monozygotes ont permis d'apprécier l'héritabilité de TSH et de la T4 libre, à 65 % et 40 %, respectivement. Les méta-analyses des études d'association pangénomique avec la fonction thyroïdienne permettent d'identifier de nouveaux loci impliqués dans la fonction thyroïdienne. 26 loci ont ainsi pu être associés à la concentration circulante de T4 libre (6 loci) ou de TSH (20 loci). Ces loci n'expliquent cependant qu'environ 6 % et 2 % de la variance de la TSH et de la T4 libre [4]. Bien que plusieurs loci aient été impliqués dans des maladies de transmission mendélienne, la route est encore longue avant de comprendre le contrôle génétique de la fonction thyroïdienne.

Squelette et croissance

1. Les horloges biologiques sont aussi impliquées dans la croissance du squelette

Dans les chondrocytes aussi, on trouve que des gènes d'horloge sont exprimés comme le gène *Per1* et *BMAL1*. La parathormone a été capable, en expérimentation cellulaire, de modifier l'expression de *Per1*. Enfin,

l'inactivation de *BMAL1* chez la souris a été responsable d'une petite taille et d'un défaut de croissance en longueur des os. Plus particulièrement, ces souris avaient une altération de l'expression de *Indian hedgehog* (*Ihh*), le chef d'orchestre de la chondrogenèse. On peut ainsi penser que certains défauts de croissance seraient secondaires à une perturbation des horloges biologiques des chondrocytes [5].

2. Une piste thérapeutique pour l'hypochondroplasie ?

L'hypochondroplasie et l'achondroplasie sont deux maladies squelettiques conduisant à une taille anormalement petite. Elles sont dues l'une et l'autre à des mutations activatrices de *FGFR3*. Le peptide natriurétique de type C (*CNP*) s'oppose à la signalisation d'aval de *FGFR3* (et a également été impliqué dans une dysplasie osseuse, la dysplasie acromésomélique de Maroteaux). Deux études ont montré qu'il était possible d'inhiber la signalisation de la voie *FGFR3*: la première en utilisant un agoniste du *CNP*, la seconde en utilisant un antagoniste de *FGFR3*. Les deux peptides ont inhibé la signalisation de *FGFR3*, et pourraient donc représenter des pistes thérapeutiques pour le traitement de l'hypochondroplasie et de l'achondroplasie [6, 7].

Pour la pratique :

Les altérations des horloges biologiques pourraient également être impliquées dans la petite taille. Des nouvelles molécules ciblant la voie de signalisation de *FGFR3* pourraient représenter des espoirs thérapeutiques dans l'hypo ou l'achondroplasie.

Surrénales

• Les effets de l'exposition *in utero* à de fortes doses de glucocorticoïdes

Les effets sur le comportement de l'exposition *in utero* à de fortes doses de gluco-

corticoïdes sont difficiles à évaluer, car l'hospitalisation maternelle et la prématurité sont des facteurs confondants. Dans une étude, les auteurs ont évalué la production de cortisol en réponse à un stress social standardisé (une intervention orale publique et un calcul arithmétique devant audience). Trois groupes d'enfants, nés à terme et âgés de 6 à 12 ans, ont été étudiés: ceux dont la mère a reçu des glucocorticoïdes (dexaméthasone ou bétaméthasone) et a été hospitalisée pendant la grossesse, ceux dont la mère n'a pas reçu de glucocorticoïdes et a été hospitalisée pendant la grossesse et ceux dont la mère n'a pas reçu de glucocorticoïdes et n'a pas été hospitalisée pendant la grossesse. Le premier groupe avait une réponse significativement plus élevée du cortisol, suggérant une programmation *in utero* de l'axe corticotrope par les glucocorticoïdes [8].

Dans une étude expérimentale, l'exposition d'ovaires humains (à partir de produit d'IVG entre 8 et 11 semaines) à des glucocorticoïdes a entraîné une apoptose accrue des cellules germinales. Il n'y a pas, à ce jour, d'étude de la fertilité des femmes ayant reçu des glucocorticoïdes *in utero* [9].

Pour la pratique :

Les conséquences à long terme de l'exposition anténatale à des glucocorticoïdes commencent à être mieux connues, puisqu'on a mis en évidence des altérations persistantes de la réactivité au stress et peut-être des anomalies des cellules germinales ovariennes. Nous ne savons pas encore si ces altérations entraînent des conséquences cliniquement significatives

Diabète de type 1 (insulinodépendant)

1. Le microbiote intestinal et le diabète de type 1

Le microbiote intestinal pourrait contribuer à la survenue du diabète de type 1.

La comparaison du microbiote d'enfants avec auto-immunité contre les cellules bêta (mais non diabétiques) avec celui d'enfants sans auto-immunité a montré des différences dans les proportions de *Bifidobacterium*, diminuées, et de *Bacteroides*, augmentées. Le lien entre ces proportions différentes et le diabète de type 1 n'est pas établi, mais pourrait passer par une altération de la perméabilité de l'intestin. Des traitements ciblant le microbiote intestinal pourraient peut-être contribuer à prévenir la survenue du DT1 chez des sujets à risque [10].

Dans le même ordre d'idée, le transfert du microbiote de la souris NOD male (la souris NOD est un modèle animal de diabète auto-immun où les mâles sont beaucoup moins sujets au diabète que les femelles) à la souris NOD femelle a prévenu la survenue du diabète chez cette dernière (tout en augmentant les taux de testostérone) [11].

2. La boucle fermée pour le contrôle des glycémies nocturnes

Dans une étude randomisée chez des enfants diabétiques en camp de vacances, le couplage d'un capteur de glycémies transcutanées avec une pompe à insuline, associée à un logiciel adaptant automatiquement la perfusion sous-cutanée d'insuline à la glycémie, a permis une réduction des glycémies

moyennes et des hypoglycémies par comparaison à la pompe à insuline + capteur (sans logiciel d'adaptation), lors d'une utilisation nocturne [12]. C'est un premier pas, proche de la vie réelle, vers un pancréas artificiel.

Pour la pratique :

Le microbiote intestinal, impliqué dans les altérations métaboliques de l'obésité et du diabète de type 2, pourrait être également impliqué dans la survenue du diabète de type 1 : des médicaments ciblant le microbiote pourrait contribuer à la prévention du DT1.

Le pancréas artificiel, associant un capteur de glycémies transcutanées, une pompe à insuline et un logiciel de calcul des doses d'insuline intégré à la pompe est en bonne voie, représentant ainsi un espoir concret de simplification de traitement du diabète à moyen terme.

Bibliographie

1. ONG K, HOCHBERG ZE'EV. 2013 Yearbook of pediatric endocrinology. Karger.
2. RICHARDS J, GUMZ ML. Mechanism of the circadian clock in physiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013;304:R1053-R1064.
3. SOLT LA, WANG Y, BANERJEE S *et al.* 2012. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature*, doi:10.1038/nature11030.
4. PORCU E, MEDICI M, PISTIS G *et al.* A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regu-

lation of thyroid function. *PLoS Genetics*, 2013;9:e1003266.

5. TAKARADA T, KODAMA A, HOTTA S *et al.* Clock genes influence gene expression in growth plate and endochondral ossification in mice. *J Biol Chem*, 2012;287:36081-36095.
6. LORGET F, KACI N, PENG J *et al.* Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet*, 2012;91:1108-1114.
7. JIN M, YU Y, QI H *et al.* A novel FGFR3-binding peptide inhibits FGFR3 signaling and reverses the lethal phenotype of mice mimicking human thanatophoric dysplasia. *Hum Mol Genet*, 2012;21:5443-5455.
8. ALEXANDER N, ROSENLOCHER F, STALDER T *et al.* Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012;97:3538-3544.
9. POULAIN M, FRYDMAN N, DUQUENNE C *et al.* Dexamethasone induces germ cell apoptosis in the human fetal ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012;97:E1890-E1897.
10. DE GOFFAU MC, LUOPAJARVI K, KNIP M *et al.* Fecal microbiota composition differs between children with beta-cell autoimmunity and those without. *Diabetes*, 2013;62:1238-1244.
11. MARKLE JG, FRANK DN, MORTIN-TOTH S *et al.* Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*, 2013;339:1084-1088.
12. PHILLIP M, BATTELINO T, ATLAS E *et al.* Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*, 2013;368:824-833.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.