

Coordination : Dr Estelle Louiset (Rouen)

Un mélange de polluants à faibles doses est-il aussi métaboliquement toxique qu'un régime riche en graisses ?

Plusieurs arguments scientifiques et épidémiologiques suggèrent un rôle des perturbateurs endocriniens, notamment des polluants organiques persistants, dans le développement de l'obésité et du diabète de type 2. Néanmoins, les mécanismes d'action restent imparfaitement compris. L'équipe lyonnaise de Brigitte Lemaugueresse et al. a exposé sur le long terme des souris à un mélange de composés chimiques associant de la dioxine, du PCB53, du DEHP et du bisphénol A à de très faibles doses comme celles observées dans l'environnement. Ils ont pu mettre en évidence qu'une telle exposition chronique n'était pas responsable d'une modification du poids corporel, mais qu'elle était en revanche associée à une augmentation des taux circulants de triglycérides et à une diminution des taux plasmatiques d'insuline avec une augmentation significative de la charge hépatique en triglycérides, anomalies similaires à celles observées chez les souris exposées à un régime riche en graisses et en sucres. L'analyse du transcriptome du tissu hépatique a pu mettre en évidence que 4 grands groupes de gènes étaient régulés positivement, en particulier ceux impliqués dans la biosynthèse des stéroïdes et dans le métabolisme des acides gras. Néanmoins, l'analyse plus fine a montré que les gènes régulés positivement par une exposition aux polluants différaient de manière très significative par rapport à ceux régulés par le régime riche en graisses et en sucres, même si l'effet résultant est similaire. Cette étude apporte donc des éléments nouveaux et importants pour mieux cerner les mécanismes impliqués dans l'apparition de pathologies métaboliques liées aux perturbateurs endocriniens.

Nicolas Chevalier, CHU de Nice

• Labaronne E, Pinteur C, Vega N et al. Low-dose pollutant mixture triggers metabolic disturbances in female mice leading to common and specific features as compared to a high-fat diet. *J Nutr Biochem* 2017;45:83-93.

intra-hépatique d'îlots). Néanmoins, malgré un certain succès, les limites sont le volume assez faible d'îlots injectés, un saignement possible au moment de l'acte chirurgical, l'exposition des patients à un traitement immuno-suppresseur, et le déclenchement immédiat d'une réaction inflammatoire.

Il s'agit donc d'explorer de nouvelles possibilités chirurgicales. Dans cet essai clinique, les auteurs tentent de réaliser les greffes d'îlots au niveau de l'omentum. En effet, cette membrane qui enveloppe les intestins est richement vascularisée, se draine dans le système vasculaire porte, et est très facilement accessible.

L'essai est mené sur une femme de 43 ans avec un DT1 qui dure depuis 25 ans. Son poids est de 53,4 kg et son IMC de 21,5. Elle recevait des doses quotidiennes d'insuline de 32,9 unités. Chez cette patiente, des hypoglycémies sévères étaient fréquemment observées. Le niveau de peptide C après stimulation était inférieur à 0,3 ng/ml, et le niveau d'hémoglobine glyquée était de 6,8%. La greffe consiste en une injection au site de l'omentum de 602,395 îlots-équivalents provenant d'un seul donneur cadavérique. Les îlots sont mélangés à du plasma autologue et ils sont ensuite déposés sur l'omentum par laparoscopie. Le traitement par l'insuline est arrêté 17 jours après la transplantation. Chez cette patiente, la transplantation d'îlots dans l'omentum permet de rétablir une glycémie normale, indépendamment de tout traitement insulinaire. Après 12 mois, un léger déclin de la fonction du greffon est observé. En effet, la sensibilité à l'insuline est augmentée. Ceci paraît corrélé avec un changement du traitement immuno-suppresseur (passage du tacrolimus au sirolimus). Un suivi de cette patiente sur le long terme et un plus grand nombre de greffes dans l'omentum seront nécessaires pour évaluer la faisabilité de cette technique prometteuse.

Bertrand Duvillier, institut Curie, Inserm U1021

• Baidal DA, Ricordi C, Berman DM et al. Bioengineering of an intraabdominal endocrine pancreas. *N Engl J Med* 2017;376:1887-9.

Bio-ingénierie d'un pancréas endocrine intra-abdominal

Une approche thérapeutique moderne pour traiter le diabète de type 1 (DT1) est la greffe d'îlots de Langerhans. Cette technique permet de rétablir chez les patients greffés une glycémie normale, mais elle évite aussi les hypoglycémies sévères. En général, ces transplantations sont réalisées dans le foie (injection

Teprotumumab pour le traitement de l'orbitopathie basedowienne

L'orbitopathie basedowienne est classiquement traitée par bolus de corticoïdes mais les résultats restent insatisfaisants pour un certain nombre de patients. Des anticorps anti-IGF1-R ont été détectés chez certains patients, faisant suspecter un rôle de cette voie de signalisation. Un essai d'inhibition a été rapporté dans le NEJM de mai

Un mélange de polluants à faibles doses est-il aussi métaboliquement toxique qu'un régime riche en graisses ?

Bio-ingénierie d'un pancréas endocrine intra-abdominal

Teprotumumab pour le traitement de l'orbitopathie basedowienne

Conséquences de la famine et de la restriction

Lait et fertilité

2017. L'essai consistait à comparer un inhibiteur de l'IGF1-R, le teprotumumab, versus placebo chez des patients avec orbitopathie modérée à sévère évalués selon le score CAS. L'essai a été mené dans 15 centres à travers le monde, et était financé par River Visions, fabricant du produit. Dans cette étude, 88 patients ont été randomisés. Le critère principal était la réduction de 2 points du CAS et la diminution de 2 mm de l'exophtalmie à la semaine 24 de traitement. Un des critères secondaires était la qualité de vie.

Au total, 29 des 42 patients qui ont reçu le teprotumumab (69 %) et 9 des 45 patients recevant le placebo (20 %) se sont améliorés à la semaine 24 ($p < 0,001$). Les effets de l'inhibition de l'IGF1-R étaient significatifs sur le CAS (-3,45 versus -1,85), l'exophtalmie (-2,46 versus 0,15), la diplopie et la qualité de vie. Le principal effet indésirable du teprotumumab était une hyperglycémie. Cet essai est encourageant mais 30 % des patients environ ne répondent pas au traitement ; se pose la question de la prédiction de la réponse par la recherche des anticorps anti-IGF1-R mais aussi celle de l'association de ce traitement aux corticoïdes (avec un risque de diabète probable) ou à d'autres immunosuppresseurs.

Rachel Desaillood, CHU d'Amiens

• Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017;376(18):1748-61.

Conséquences de la famine et de la restriction

La première étude (1) est un travail réalisé chez le babouin avec une restriction maternelle modérée (70 % des apports spontanés ad libitum). Les mesures ont été faites à 0,5 et 0,9 de la gestation normale, notamment sur le métabolisme hépatique, le métabolisme glucidique, le métabolisme des acides aminés précurseurs de la néoglucogenèse hépatique mais aussi impliqués dans des voies de synthèse pour la croissance fœtale, et le métabolisme des acides gras libérés du placenta vers la circulation fœtale sous forme d'acides gras libres et estérifiés en phospholipides par le foie fœtal.

À 0,5 de la gestation, le niveau plasmatique fœtal des acylcarnitines de courte et moyenne chaîne est élevé, en cas de restriction maternelle sans modification supplémentaire à 0,9 de la gestation. À 0,9, les niveaux plasmatique et hépatique de méthionine et de thréonine sont diminués dans le groupe restreint. Cette diminution suggère un rétrocontrôle positif (une stimulation) de la néoglucogenèse en cas de restriction. Globalement, compte tenu des faibles différences observées, les auteurs estiment qu'il y a une bonne adaptation métabolique. Mais ils considèrent que l'altération, observée à 0,9 de gestation pour les acides aminés, témoigne d'un mécanisme de programmation d'origine épigénétique, pouvant rendre compte d'une intolérance au glucose ultérieure chez les enfants qui ont subi une restriction maternelle.

Deux études chinoises ont été publiées en 2017 sur les conséquences de la famine. La première (2) concerne 8 185 sujets nés entre 1947 et 1971, classés en : non exposés (1962-1971) ; fœtus et nouveau-nés exposés (1959-1961) ; enfants exposés (1949-1958) ; adolescents exposés (1947-1948) selon leur âge durant la grande famine chinoise de 1949-1961 dans la région de Qingdao. Le risque d'obésité (IMC > 28) est de 1,59 ($p < 0,001$) pour les fœtus et nouveau-nés exposés, 1,42 pour les enfants exposés ($p < 0,01$), et 1,86 pour les adolescents exposés ($p < 0,01$), comparativement aux non exposés. Si l'on considère leur poids maximum, les résultats sont proches pour les 3 catégories considérées (respectivement, OR de 1,49 ; 1,24 et 1,64) comparativement aux non exposés. Les résultats sont similaires pour les garçons et les filles. L'autre étude (3) concerne à nouveau la grande famine chinoise de 1959-1961. Elle a inclus 2 068 parents (F1) et 1 183 enfants issus (F2) de la région rurale de Suikna. Les participants nés entre le 1^{er} octobre 1959 et le 30 septembre 1961 sont considérés comme exposés, et ceux nés entre le 1^{er} septembre 1962 et le 30 septembre 1964 sont considérés comme non exposés. La génération F2 a été répartie en plusieurs catégories : aucun parent exposé ; la mère exposée ; le père exposé ; les 2 parents exposés. L'étude avait pour but de voir

l'effet de la sous-nutrition parentale sur le risque ultérieur de diabète chez les enfants, sur la base de l'existence d'un diabète, d'une glycémie à jeun élevée ou d'une altération de la tolérance au glucose après hyperglycémie provoquée par voie orale dans les 2 générations F1 et F2.

L'exposition à la famine est associée à un risque accru d'hyperglycémie (OR = 1,93) et de diabète de type 2 (OR = 1,75) chez les adultes de F1. De plus, en comparaison avec les enfants non exposés, ceux qui ont été exposés ont un risque accru d'hyperglycémie (OR = 2,02), surtout si les 2 parents ont été exposés.

Ainsi, les travaux de Barker sont, une fois de plus, confirmés. Il faut donc veiller à ne pas induire une trop forte restriction sous prétexte de ne pas avoir de prise de poids excessive chez la mère pendant la grossesse (et peut-être aussi chez le père au moment de la conception!).

La première étude chinoise met aussi en garde contre l'excès de restriction chez les enfants, sous prétexte de réduire l'obésité ; c'est l'effet inverse qui pourrait arriver. Or, on voit de plus en plus de mères qui imposent des restrictions à leurs nourrissons!

Jean-Michel Lecerf, institut Pasteur, Lille

1. Hellmuth C, Uhl O, Kirchberg FF et al. Influence of moderate maternal nutrition restriction on the fetal baboon metabolome at 0.5 and 0.9 gestation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26(9):786-96.

2. Liu L, Pang ZC, Sun JP et al. Exposure to famine in early life and the risk of obesity in adulthood in Qingdao: evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(2):154-60.

3. Li J, Liu S, Li S et al. Prenatal exposure to famine and the development of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood across consecutive generations: a population-based cohort study of families in Suihua, China. *Am J Clin Nutr* 2017;105(1):221-7.

Lait et fertilité

Pourquoi pas ? Tout est bon aujourd'hui contre le lait ! L'idée part du fait que des études chez l'animal ont montré qu'un apport élevé en galactose exerce une toxicité ovarienne. De plus, les femmes ayant une galactosémie ont un risque prématuré de défaillance ovarienne. Une étude écologique a montré une relation inverse entre consommation moyenne de lait par habi-

tant et fertilité. Mais on connaît le peu de valeur des études écologiques. À l'inverse, une petite étude cas-témoin a montré que la consommation de lait est associée à une diminution de l'infertilité! Dans l'étude des infirmières américaines (1), l'infertilité ovarienne est associée à un apport en produits laitiers allégés et, inversement, à des apports élevés en produits laitiers entiers, mais pas à l'apport en lactose. Enfin, une petite étude dans une clinique de l'infertilité montre une relation inverse entre apport total et produits laitiers totaux et taux de naissances vivantes mais seulement après 35 ans!

Bref, il faut clarifier cela. C'est le but de cette publication avec 2 études, l'une danoise et

l'autre nord-américaine (PRESTO). L'analyse a porté sur 2426 femmes en désir de grossesse depuis 6 cycles à l'entrée dans l'étude. La mesure est le FR ou *Fecundability Ratio*. Le FR, pour l'apport laitier total (≥ 18 portions/semaine/ < 7 portions/semaine), montre une augmentation de la fécondabilité de 1,37 (IC₉₅: 1,05-1,78) dans l'étude danoise (1 126 femmes) et 1,04 (IC₉₅: -0,78; 1,38) dans l'étude PRESTO (1 300 femmes), et de 1,11 (IC₉₅: 0,94-1,31) pour les 2 études poolées, c'est-à-dire non significative. Dans l'étude danoise, la relation entre consommation de lait et fécondabilité était observée seulement chez les femmes de moins de 30 ans. Il n'y avait pas de relation claire pour les produits

laitiers allégés ou entiers. Il n'y avait pas de relation évidente entre les apports en calcium, potassium, magnésium et vitamine D et fécondabilité, mais une plus grande consommation de phosphore et de lactose était associée à une fécondabilité un peu plus élevée dans les 2 cohortes.

Au total, cette étude ne retient pas du tout l'hypothèse d'une relation inverse entre consommation de produits laitiers et fertilité, ni du rôle de la teneur en lipides des produits laitiers, ni du rôle du lactose.

Jean-Michel Lecerf, institut Pasteur, Lille

1. Wise LA, Wesselink AK, Mikkelsen EM et al. Dairy intake and fecundability in 2 preconception cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2017;105(1):100-10.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

CORRESPONDANCES
EN
MHDN
Métabolismes Hormones Diabètes & Nutrition

Lisbonne
11-15 septembre 2017



E-journal en direct
de l'EASD 2017
European Association for the Study of Diabetes

Coordonnateur:
Pr Ariane Sultan (Montpellier)

Rédacteurs:
Dr Michael Joubert (Caen)
Dr Jean-Philippe Madiou (Paris)
Dr Louis Potier (Paris)

RETROUVEZ-NOUS À PARTIR DU **12 SEPTEMBRE** SUR:
www.edimark.fr/ejournaux/EASD/2017
Site réservé aux professionnels de santé

MARDI
12 SEPT.

MERCREDI
13 SEPT.

JEUDI
14 SEPT.

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité. Sous l'égide de *Correspondances en MHDN* - Directeur de la publication: Claudie Damour-Terrasson - Rédacteur en chef: Pr Pierre Gourdy (Toulouse)
Cet e-journal est édité par Edimark SAS, 2, rue Sainte-Marie - 92418 Courbevoie Cedex - Tél.: 01 46 67 63 00 - Fax: 01 46 67 63 10

Avec le soutien institutionnel de


