

Le BCG réduit-il l'HbA1c du DT1 ?

Administré de façon répétée le BCG réduirait durablement l'HbA_{1c} de DT1 anciens. Une confirmation de l'hypothèse hygiéniste, un effet épigénétique du bacille, induit un métabolisme différent du glucose ?

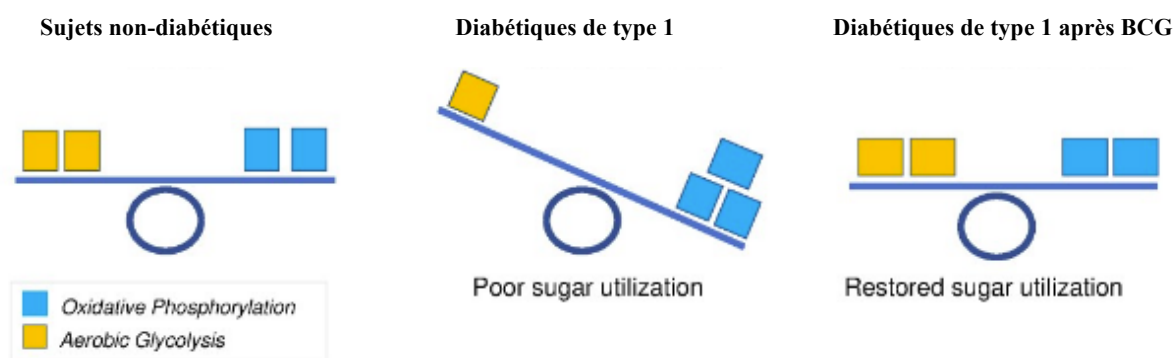
Objectifs

Étudier les possibles bénéfices d'une vaccination par le BCG (bacille de Calmette et Guérin) sur l'équilibre glycémique chez des sujets atteints de diabète de type 1 (DT1). Développé à l'origine pour vacciner contre la tuberculose, le vaccin BCG est maintenant impliqué dans des essais mondiaux en cancérologie et pour de nouvelles indications immunitaires. Une étude de phase 1 a été présentée au 54^e congrès de l'EASD (Association Européenne pour l'Étude du Diabète) en septembre 2018 à Berlin, Allemagne.

Résultats

Le vaccin BCG produit en effet une réduction stable et à long terme de l'HbA_{1c} chez les patients atteints de DT1, ceci a été précédemment montré dans une étude pilote. Cette fois, il s'agit d'une étude randomisée et contrôlée contre placebo qui a porté sur les effets de la vaccination BCG chez 282 DT1 (52 avec suivi *in vivo* et 230 avec étude mécanistiques *in vitro*) avec un suivi de 8 années pour les participants à l'étude initiale et d'un suivi de 5 ans pour les nouveaux

participants à l'étude. Le vaccin a été administré 2 fois à 4 semaines d'intervalle, puis des mesures de différents paramètres sanguins ont été effectuées. D'une part, des analyses *in vitro* à visée mécanistique (n = 230) : séquençage de l'ARN, métabolomique et épigénétique afin d'observer les effets systémiques et mécanistiques du vaccin sur le contrôle glycémique. D'autre part, après la troisième année, les participants vaccinés présentaient des taux d'HbA_{1c} inférieurs (6,18% ± 0,34) par rapport au groupe placebo (7,07 % ± 0,41). Lors du suivi à plus long terme, le groupe vacciné a maintenu ses taux d'HbA_{1c} inférieurs à 8 ans par rapport au groupe placebo (6,65 % ± 0,26 vs 7,22 % ± 0,38, respectivement ; p = 0,0002). La réduction stable de l'HbA_{1c} sans hypoglycémies, un moindre besoin en insuline mais sans recours à de nouvelles technologies (même nombre sous pompes, pas de CGMS) et semblait être le fruit d'un changement du métabolisme du glucose et de la tolérance des lymphocytes T régulateurs dans le système immunitaire.



Explication

L'environnement moderne plus « hygiéniste » est supposé jouer un rôle dans le développement de plus de DT1 aujourd'hui. L'administration de BCG rétablirait une plus grande exposition à des agents microbiens perdue dans nos sociétés modernes. Chez les sujets ayant un DT1 il y aurait trop de lymphocytes cytotoxiques (CTLs) et pas suffisamment de lymphocytes régulateurs (Treg). Le BCG accroît le TNF, favorise plus de Treg et détruit les CTLs, restaurant une balance plus naturelle, ceci serait dû à des modifications épigénétiques. Les lymphocytes CTLs utilisent la voie de la phosphorylation oxydative et peu le glucose comme substrat énergétique. Avec plus de Treg et peu de CTLs, il se produit une augmentation de la voie de la glycolyse aérobie et 32 fois plus d'utilisation de glucose (voie des pentoses) et de production de métabolites des purines par les lymphocytes et moins d'énergie par le cycle de Krebs. Ceci rétablit la situation des sujets non DT1 grâce à la vaccination par le BCG.

Conclusion

Les chercheurs ont conclu que la vaccination répétée contre le bacille Calmette-Guérin avait un effet sur la glycémie chez les patients atteints de DT1 en provoquant un changement systémique du métabolisme du glucose d'une phosphorylation oxydative vers la glycolyse aérobie. « Ceci ouvre la porte à de futurs essais sur le diabète de type 1 et de type 2 avec une approche sûre, nouvelle et abordable », ont ajouté les auteurs du travail.

Commentaires et critiques

Lors de l'EASD 2018, le Pr Jay Skler de l'université de Miami, invité à donner une conférence sur le sujet « Espoir et effets d'annonce » sur le DT1, a vivement critiqué de nombreux travaux sur la prévention, la régénération des cellules bêta, etc., annoncées depuis des années et n'ayant jamais abouti chez l'homme, qui ont donné de faux espoirs aux patients et à leur famille. Parmi

toutes les innombrables voies supposées prometteuses, il a cité les travaux portant sur les bénéfices de la vaccination par le BCG rappelant que, selon lui, ces données portent sur top peu de sujets pour en tirer des conclusions. Affaire à suivre.

Références antérieures publiées sur le thème

1. Faustman DL, et al. Proof-of-concept, randomized, controlled clinical trial of Bacillus-Calmette-Guerin for treatment of long-term type 1 diabetes. PLoS One 2012;7:e41756.
2. Leong I. BCG vaccination for type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2018;14:503.
3. Stienstra R, Netea MG. Firing up glycolysis: BCG vaccination effects on type 1 diabetes mellitus. Trends Endocrinol Metab 2018 (in press).
4. Kühnreiter WM, et al. Long-term reduction in hyperglycemia in advanced type 1 diabetes: the value of induced aerobic glycolysis with BCG vaccinations. NPJ Vaccines 2018;3:23.

Auteur

Serge Halimi

Références

Faustman DL, Kühnreiter WM, Tran L, et al. Repeat BCG vaccination create lasting HbA1c reductions in adult subjects with long standing type 1 diabetes. EASD Annual Meeting; 2018, e-poster 426.

Lien vers l'article

<https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/repeat-bcg-vaccination-creates-lasting-hba1c-reductions-in-adult-subjects-with-longstanding-type-1-diabetes>