



LABORATOIRE
BIOLOGIE DE
L'EXERCICE POUR
LA PERFORMANCE
ET LA SANTÉ



université
PARIS-SACLAY

Projet de thèse de science (Physiopathologie Sport santé, Diabetologie, Physiologie de l'exercice)

Impact de la pratique de l'activité physique modérée sur l'activation sur la neuropathie autonome, extracellulaire et sur le système Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/Osteoprotegerine (RANKL/OPG)
chez les patients vivant avec un diabète de type II

Directeur de la thèse Pr Claire THOMAS-JUNIUS (garante HDR)

Co-encadrant Dr Philippe LOPES PhD

Co-encadrant Dr Dured Dardari MD-PhD

Liste d'abréviation

Neuropathie induite par le traitement du diabète : NITD

Neuroarthropathie de Charcot : CN

Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand: RANKL

Osteoprotegerine: OPG

Activité physique : AP

Justification

Il a déjà été observé chez l'Homme que la normalisation rapide d'une hyperglycémie peut provoquer une neuropathie nommée la neuropathie induite par le traitement du diabète (NITD) touchant les petites fibres périphériques (1). Cette neuropathie se manifeste par des douleurs caractéristiques (décharges électriques, sensations de brûlures) et des troubles liés à l'atteinte des fibres sympathiques et parasympathiques (hypotension orthostatique, tachycardie, diarrhée motrice). La physiopathologie de ce phénomène n'est pas claire, mais une étude a permis d'observer la présence d'une hypervascularisation et d'inflammation au contact des extrémités nerveuses, avec ouverture de shunt artério-veineux contemporaine des symptômes (2). Dans un autre registre chez les patients vivant avec un diabète, il a été observé une apparition d'une complication rare et dévastatrice pour les articulations, nommée la neuroarthropathie dite de Charcot (CN) (3), dans des circonstances proches de l'apparition de la NITD induite par la correction rapide de l'hyperglycémie sans validation complète de cette théorie (4) (5).

La physiopathologie de la CN n'est pas complètement connue, mais on note une activation des marqueurs d'inflammation et de remodelage osseux (6), un bouleversement du système ostéoblaste et ostéoclaste (7), une activation du système RANKL (Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) et de son antagoniste l'ostéoprotégérine (OPG) (8) (9), et souvent une fracture de fatigue due à l'activité physique (10). L'inflammation et l'hypervascularisation périphérique semblent donc être un lien commun entre les deux pathologies citées (la

NITD et la CN). Une récente étude rétrospective que nous avons publiée (12) a montré une baisse significative du taux de l'HbA1c dans les 6 mois avant l'apparition d'une phase active de la CN, toutefois dans la vie de nos patients une correction rapide du taux de l'HbA1c ne s'accompagne pas systématiquement d'une présentation de CN.

Si nous avons la confirmation que la correction rapide d'une hyperglycémie chronique peut déclencher (pas systématiquement) une NITD mais quid donc de l'influence de cette correction rapide sur l'apparition d'une CN et du système nerveux central via la pratique de Sudoscan (13). Par ailleurs, l'activité physique (AP) et l'exercice sont reconnus depuis longtemps comme les pierres angulaires de la prévention et de la gestion des maladies chroniques en raison de leurs effets bénéfiques sur les paramètres cliniques de diverses maladies (14). La pratique de l'activité physique, en tant que thérapie non médicamenteuse, a un effet préventif et thérapeutique contre l'ostéoporose (15) maladie où le taux de RANKL est particulièrement élevé (16). Le taux élevé de RANKL se retrouve dans l'ostéoporose et dans la CN, il y a donc en théorie un effet préventif de la pratique de l'activité physique sur le développement de la CN (17,18).

Objectifs de la recherche : Déterminer si la pratique de l'activité physique régulière pendant la normalisation rapide d'une hyperglycémie peut 1) empêcher une augmentation de taux sérique de RANKL, 2) modifier les paramètres neuroendocriniens, physiologiques, métaboliques, et cellulaires, et 3) permettre ainsi une meilleure qualité de vie du patient.

Description de la population à étudier et justification de son choix

Deux groupes de patients diabétiques de type 2 seront observés et comparés :

G1 : Patients vivant avec un DT 2 déséquilibré (taux de l'HbA1c > 8.5% depuis plus de 6 mois), les patients pratiqueront une activité physique modérée pendant une période de 3 mois.

G2 Patients vivant avec un DT 2 déséquilibré (taux de l'HbA1c > 8.5% depuis plus de 6 mois) sans pratique de l'activité physique pendant une période de 3 mois.

A noter que le renforcement thérapeutique dans les deux groupes permettra d'obtenir le même niveau de correction de taux de l'HbA1c à 3 mois

Critère d'évaluation principale : Taux de RANKL entre T0 et T 3mois.

Bibliographie :

1. Gibbons CH1, Freeman R.. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol*. 2010 Apr;67(4):534-41.
2. Tesfaye S1, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, Ward JD.Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis).*Diabetologia*. 1996 Mar;39(3):329-35.
3. Charcot J-M, Féré C. Affections osseuses et articulaires du pied chez les tabétiques (pied tabétique) *Archives de Neurologie*.
4. Dardari D, Penfornis A, Amadou C, et al., Multifocal (tarsus and knee) activation of neuroarthropathy following rapid glycaemic correction. *J Diabetes Complications* 2019;Available online 12 September 2019, 107438.
5. Murchison R, Gooday C, Dhatariya K. . J Am The development of a Charcot foot after significant weight loss in people with diabetes *Podiatr Med Assoc* 2014;104(5):522-525.
6. Caldara R, Grisogni C, la Rocca E et al. Acute Charcot's arthropathy despite 11years of normoglycemia after successful kidney and pancreas transplantation. *Diabetes Care* 2001; 24(9):1690.
7. Edmonds ME.The diabetic foot: pathophysiology and treatment. *Clin Endocrinol Metab*. 1986 Nov;15(4):889-916.
8. Petrova NL, Petrov PK, Edmonds ME, Shanahan CM Inhibition of TNF- α Reverses the Pathological Resorption Pit Profile of Osteoclasts from Patients with Acute Charcot Osteoarthropathy. *J Diabetes Res*. 2015;2015:917945.

9. Mabileau G, Petrova NL, Edmonds ME, Sabokbar A Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. . Diabetologia 2008 Jun;51(6):1035-40
10. Folestad A, Ålund M, Asteberg S, Fowelin J, Aurell Y, Göthlin J, Cassuto J Role of Wnt/ β -catenin and RANKL/OPG in bone healing of diabetic Charcot arthropathy patients. Acta Orthop. 2015;86(4):415-25.
11. Tesfaye et al Sudoscan for screening diabetic neuropathy. PLoS ONE. 2015; 10(10): e0138224.
12. Dured Dardari , Georges Ha Van , Jocelyne M'Bemba , Francois-Xavier Laborne , Olivier Bourron , Jean Michel Davaine , Franck Phan , Fabienne Foufelle , Frédéric Jaisser , Alfred Penfornis , Agnes Hartemann Rapid Glycemic Regulation in Poorly Controlled Patients Living With Diabetes, a New Associated Factor in the Pathophysiology of Charcot's Acute Neuroarthropathy PLoS On 2020 May 21;15(5)
13. Tesfaye et al Sudoscan for screening diabetic neuropathy PLoS ONE. 2015; 10(10): e0138224.
14. Sallis, R. Exercise is medicine: A call to action for physicians to assess and prescribe exercise. Phys. Sportsmed. 2015, 43, 22–26
15. McMillan LB, Zengin A, Ebeling PR, Scott D Prescribing Physical Activity for the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Older Adults. Healthcare (Basel). 2017 Nov 6;5(4):85
16. Midori Nakamura 1, Nobuyuki Udagawa [Osteoporosis and RANKL signal] Review Clin Calcium .2011 Aug;21(8):1149-55.
17. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. J Intern Med. 2019 Apr;285(4):381-394.
18. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, Douni E, Ferrari S. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. J Clin Invest. 2019 May 23;129(8):3214-3223

Contact :

dured.dardari@gmail.com

philippe.lobes@univ-evry.fr

claire.thomas@univ-evry.fr

Deadline pour inscription de la candidature sur le site de l'Ecole Doctorale 566 de l'université Paris Saclay :

12 Mai 2022