



Chez les patients souffrant de diabète de type 1 (DT1), l'insulinothérapie provoque comme effet indésirable majeur des hypoglycémies dites iatrogéniques. La fréquence importante des accidents hypoglycémiques chez les patients DT1 est d'autant plus néfaste que la réponse contre-régulatrice de celle-ci est altérée à la suite d'épisodes d'hypoglycémies dits récurrents.

Grâce à la présence de neurones particuliers dits sensibles au glucose, le cerveau est le principal organe ayant la capacité de détecter l'hypoglycémie et déclencher les réponses neuro-endocrines adaptées (réponse dite contre-régulatrice). L'objectif général de ce projet est de mettre en évidence des réseaux neuronaux impliqués dans la détection cérébrale des hypoglycémies et de déterminer si l'activation de ceux-ci améliore la réponse contre-régulatrice de patients DT1 assujettis à des épisodes récurrents d'hypoglycémies.

A la lumière de données préliminaires obtenues au laboratoire et d'autres de la littérature, nous émettons l'hypothèse que les neurones sérotoninergiques (5-HT) du Raphé dorsal sont sensibles au glucose et que la modulation pharmacologique du système sérotoninergique améliore la contre-régulation à la suite de d'hypoglycémies récurrentes. Ainsi, les objectifs de ce projet de recherche seront de :

1. déterminer que les neurones 5-HT du Raphé dorsal sont sensibles au glucose et impliqués dans la régulation de la contre-régulation,
2. identifier les récepteurs sérotoninergiques impliqués dans la régulation de la contre-régulation afin d'améliorer celle-ci après hypoglycémies récurrentes.

Grâce à l'utilisation de techniques innovantes et de pointe telles que l'électrophysiologie, la pharmacogénétique, les clamps hypoglycémiques et l'analyse transcriptomique, ce projet de recherche pré-clinique réalisé sur des modèles rongeurs permettra de proposer une nouvelle stratégie thérapeutique potentiellement transférable à l'Homme afin d'améliorer la contre-régulation de patients DT1 assujettis à des épisodes récurrents d'hypoglycémie. L'avantage de focaliser notre travail sur le réseau sérotoninergique est qu'il est relativement bien caractérisé pharmacologiquement et qu'il offre de multiples possibilités de modulation par des agents déjà utilisés chez l'Homme.

