

FRANCO-ALLEMANDE

Unies contre le diabète



Christian Boitard prend la parole lors de l'ouverture de la conférence.

© DZD/BUODE

Les 11 et 12 décembre derniers, l'ambassade de France à Berlin accueillait la première conférence franco-allemande sur la recherche contre le diabète. L'occasion de mettre en place une Académie franco-allemande du diabète. Portée par Inserm/Aviesan et le Centre allemand de recherche sur le diabète (DZD), l'initiative va renforcer les échanges et les collaborations entre les équipes de part et d'autre du Rhin.

Combattre le diabète* est un enjeu de santé publique pour tous les pays. En Europe, il touche en effet 150 millions de personnes. Qu'il soit de type 1 ou de type 2, ce fléau est caractérisé par une déficience de production ou d'action de l'insuline, une hormone produite par le pancréas responsable de l'utilisation du glucose par les cellules musculaires, hépatiques ou grasses. Conséquence : une élévation du taux de glucose dans le sang - la glycémie. À long terme, l'hyperglycémie est une cause majeure d'hypertension artérielle, d'infarctus du myocarde, de cécité, d'atteinte rénale et est à l'origine de la moitié des amputations. Pour lutter plus efficacement, il est indispensable d'unir, par delà les frontières, les forces consacrées à ce sujet. Et c'est exactement ce qu'ont décidé de faire les Français et les Allemands en annonçant lors de la première conférence franco-allemande sur le diabète, en décembre 2014, la création d'une académie de recherche sur ce thème, alliant les deux pays. « L'objectif est de renforcer les échanges et les travaux collaboratifs pour faire avancer les connaissances

fondamentales et les applications auprès des malades bien sûr. Nous souhaitons aussi que cela soit un tremplin pour la recherche de financements, par exemple européens, en améliorant la visibilité respective des deux pays », explique Christian Boitard, diabétologue et directeur de l'institut thématique multi-organisme Physiopathologie, Métabolisme, Nutrition. En pratique, l'académie se traduira dans un premier temps par des échanges de post-docs entre les laboratoires Inserm/Aviesan et ceux du DZD. Un point positif : la complémentarité des recherches qui s'est manifestée à la conférence, lors de la présentation des différents travaux par les participants des deux pays. Ainsi, Patrick Collombat (☛), à l'Institut de biologie Valrose, à Nice, dirige l'équipe Génétique du diabète. Son but ? Régénérer des cellules β pancréatiques, productrices d'insuline, et détruites chez les patients atteints de diabète de type 1. À l'aide de souris génétiquement modifiées, son

« Faire avancer les connaissances fondamentales et les applications cliniques »

équipe a montré qu'en forçant l'expression du gène du facteur de transcription (☛) Pax4 dans les cellules α du pancréas - productrices de glucagon, une hormone à l'effet opposé à celui de l'insuline -, ces dernières

étaient régénérées puis converties en cellules β ! Surtout, elle a montré que cette régénération/conversion était inépuisable, et que chez des souris dont les cellules β étaient sélectivement détruites - pour mimer un diabète de type 1 - la glycémie se normalisait, preuve de la fonctionnalité des cellules β néo-formées. Reste à transposer ces résultats chez l'homme « Depuis 7-8 ans, nous travaillons en collaboration avec d'autres équipes (américaine,

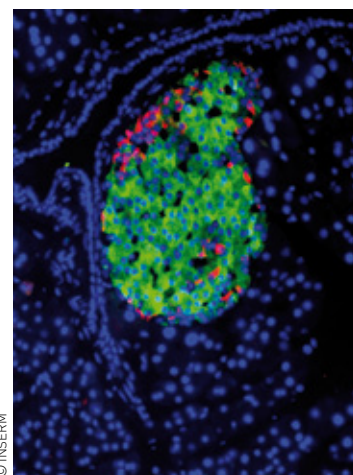
Facteur de transcription

Protéine qui régule l'expression des gènes

* Voir S&S n° 12, Grand Angle « Diabète, des thérapies d'avenir », p. 22-33

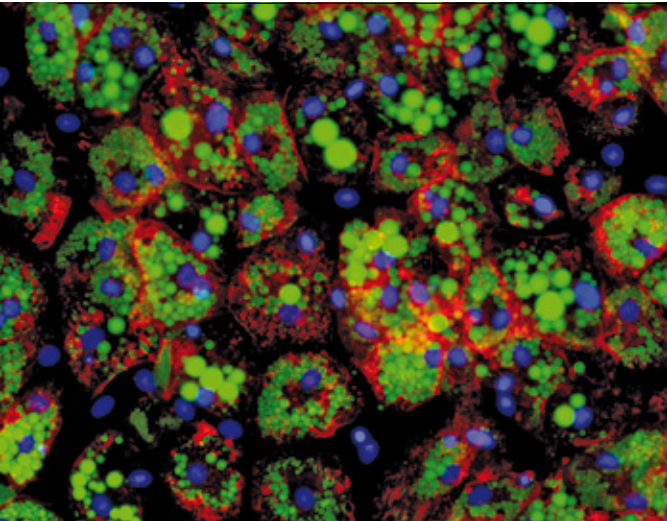
☛ Patrick Collombat : unité 1091 Inserm/ CNRS - Université Nice Sophia Antipolis

☛ K. Al-Hasani et al. *Developmental Cell*, 15 juillet 2013 ; 26 (1) : 86-100



Ilot de Langerhans de souris exprimant Pax4 de façon forcée dans les cellules α pancréatiques : celles sécrétant l'insuline sont marquées en vert, celles produisant le glucagon sont en rouge.

© INSERM



© DAVID ESTÈVE

Les cellules progénitrices issues de tissu adipeux humain sont différenciées in vitro en adipocytes beiges. Lors de ce processus les cellules accumulent des lipides (vert) et expriment la protéine UCP1 (rouge) qui permet de « brûler » les graisses.

responsable du département de Diabétologie expérimentale, à l'Institut allemand de nutrition humaine de Potsdam, a justement montré qu'il y avait une correspondance entre les gènes murins et humains de susceptibilité au diabète. »

Enfin, pour Serge Luquet (☞), l'étude du diabète s'inscrit dans une thématique plus large, celle de la régulation de la balance énergétique et son contrôle par le cerveau. Avec son équipe Contrôle central du comportement alimentaire

Adipocytes

Cellules de stockage de la graisse

Cellules endothéliales

Elles constituent la couche interne des vaisseaux sanguins.

Cellules progénitrices

Capables de se différencier en d'autres types cellulaires

allemande, danoise, autrichienne) et nous venons de trouver une molécule qui permet d'induire l'expression de Pax4 à volonté. » Les résultats ne sont pas encore publiés, mais Patrick Collombat précise qu'ils l'ont testée sur des pancréas prélevés sur des donneurs en mort cérébrale et que les premiers résultats sont très encourageants ! « Au Centre Helmholtz de Munich, les recherches de Heiko Lickert ont la même optique de génération de cellules. Mais ses travaux concernent principalement le développement embryonnaire du pancréas », souligne Patrick Collombat. Le chercheur allemand s'intéresse à des marqueurs très précoces, tel le gène Fax17, qui semble intervenir très tôt puisque sa mutation affecte tout le pancréas.

De son côté, Anne Bouloumié-Diehl (☞), à Toulouse, explore, chez l'homme, le tissu adipeux. « On y trouve bien sûr des adipocytes (☞), mais aussi d'autres types cellulaires : des cellules endothéliales (☞), immunes (lymphocytes et macrophages) et progénitrices (☞) », précise la chercheuse, responsable de l'équipe Cellules du stroma-vasculaire du tissu adipeux, à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires. Les cellules progénitrices peuvent se différencier en adipocytes. Les plus nombreux, les blancs, stockent la graisse. Récemment découverts, les bruns, eux, l'utilisent pour maintenir la température corporelle. Mais ceux qui intriguent le plus, ce sont les « Brown-in-white », abrégés en « brite » ou beiges. Traduire, des adipocytes « bruns dans la graisse blanche ». Eux aussi brûlent la graisse plus qu'ils ne la stockent. D'où l'idée de forcer les cellules progénitrices à se différencier en adipocytes beiges. « In vitro, on sait que c'est possible. Mais il semble qu'in vivo, les cellules immunes empêchent ce processus. » Or, l'obésité est justement associée à une augmentation du nombre de cellules immunes. Si l'on pouvait augmenter le nombre de brite, la chercheuse espère que l'on pourrait faire maigrir les patients obèses « ou du moins améliorer leurs paramètres métaboliques ».

« Augmenter le nombre d'adipocytes « beiges » pour améliorer le métabolisme des obèses ? »

« Or, l'obésité est justement associée à une augmentation du nombre de cellules immunes. Si l'on pouvait augmenter le nombre de brite, la chercheuse espère que l'on pourrait faire maigrir les patients obèses « ou du moins améliorer leurs paramètres métaboliques ». Même si cela reste hypothétique chez l'homme, cela a déjà été prouvé chez les souris. « Or, Annette Schürmann,

et de la dépense énergétique, il s'interroge sur la façon dont le cerveau intègre les signaux envoyés par les tissus périphériques (muscles, tissus adipeux) pour renseigner sur l'état nutritionnel de l'organisme. « Ainsi, quand la glycémie s'effondre, le cerveau le sait immédiatement », donne en exemple le neurophysiologiste. En lien avec cette coordination centrale, se dessinent les deux extrêmes des troubles du comportement alimentaire : l'anorexie et l'obésité. « L'obésité se caractérise par une extension de la masse adipeuse accompagnée de troubles (hypertension, anomalies lipidiques) qui définissent un syndrome métabolique. » Or,

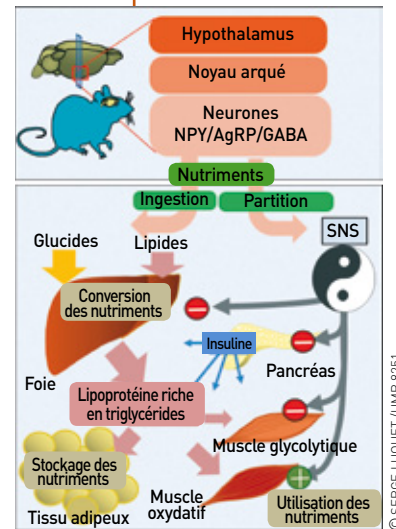
« Quand la glycémie s'effondre, le cerveau le sait immédiatement »

un défaut central qui se répercute à plusieurs endroits. » D'un point de vue pharmacologique, cela permet d'envisager de « cibler le cerveau et pas les organes ».

Quant à la complémentarité franco-allemande, Serge Luquet n'a pas attendu le lancement de l'académie pour la mettre en œuvre. Déjà, plusieurs de ses publications sont cosignées par Matthias Tschöp, le directeur de l'Institut de recherche sur le diabète et l'obésité (IDO) du Centre Helmholtz de Munich. Les deux chercheurs codirigent ainsi une étudiante en thèse, Chloé Berland, sur un sujet en lien avec la détection des lipides et la régulation de l'homéostasie (☞) énergétique. « En tant que médecin, Matthias a une approche plus clinique du sujet, associée à des approches pharmacologiques innovantes, tandis que j'apporte mon expérience dans la maîtrise des outils génétiques, par exemple. »

Les chercheurs allemands et français coopèrent déjà pour lutter contre le diabète. Prochainement, l'Académie pourrait s'ouvrir à des partenaires privés pour augmenter ses moyens. ■ **Julie Coquart**

L'élimination des neurones AgRP entraîne la transformation accrue des carbohydrates en lipides et l'utilisation préférentielle des lipides comme substrats énergétiques.



© SERGE LUQUET/UMR 8251

Homéostasie

Équilibre dynamique

☞ Anne Bouloumié-Diehl : unité 1048 Inserm - Université Toulouse III-Paul-Sabatier

☞ Serge Luquet : UMR 8251 CNRS - Université Paris-Diderot, Biologie fonctionnelle et adaptative

☞ D. Estève et al. *Stem Cells*, 18 décembre 2014 (en ligne) doi: 10.1002/stem.1916

☞ A. Joly-Amado et al. *EMBO Journal*, 14 novembre 2012 : 31 (22) : 4276-88