



Lille, le 22/07/2015



Communication de presse

Glucose et diabète : une nouvelle voie d'action identifiée.

Le diabète affecte aujourd'hui plus de 300 millions de personnes et il est directement responsable de 4 millions de décès par an. Il se caractérise par une élévation anormale de la concentration de glucose dans le sang. Si le rôle du pancréas qui ne secrète pas suffisamment d'insuline est depuis longtemps identifié, d'autres mécanismes entrent également en jeu en particulier dans l'intestin. L'équipe lilloise de l'Unité Mixte de Recherche 1011 «Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète» dirigée par le Pr Bart Staels (Université de Lille, Inserm, Institut Pasteur de Lille) au sein du Labex EGID (European Genomic Institute for Diabetes) vient de mettre au jour l'action d'un récepteur nucléaire dans ce tissu. Une découverte qui permet de mieux comprendre le rôle de certains médicaments sur le contrôle de la glycémie mais aussi peut-être les mécanismes d'action de la chirurgie de l'obésité.

Les récepteurs nucléaires, protéines actives dans le noyau des cellules, ont la capacité de modifier l'expression des gènes. Plusieurs équipes de recherche, dont celles du Pr Bart Staels, ont déjà démontré que le récepteur nucléaire FXR, en fixant les acides biliaires, jouait un rôle important dans le contrôle de la balance énergétique : il modifie l'absorption intestinale du glucose et le métabolisme du foie et du tissu adipeux.

« Cette fois nous avons voulu comprendre quel rôle pouvait jouer FXR dans l'activité endocrine de l'intestin, c'est-à-dire dans ses fonctions de sécrétion d'hormones, explique le Pr Sophie Lestavel (EGID, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille). Nous avons trouvé FXR dans les cellules L qui représentent 1% des cellules de l'intestin et qui produisent l'incretine Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), essentiel à la sécrétion d'insuline après un repas. Nous avons démontré que l'activation de FXR dans ces cellules a un effet négatif à la fois sur la synthèse mais également sur la sécrétion de GLP-1. »

GLP-1 est déjà une cible thérapeutique du diabète : des analogues non dégradables de GLP-1 et des inhibiteurs de sa dégradation ont été développés récemment. La découverte des chercheurs lillois établit définitivement l'importance de la signalisation de FXR dans l'intestin.

« Si on couplait ces nouveaux médicaments à des antagonistes de FXR, on arriverait probablement à encore de meilleurs résultats » commente le Pr Sophie Lestavel.

Autre enseignement de cette découverte : cette nouvelle voie FXR/GLP-1 contribue à une meilleure compréhension des mécanismes responsables des effets bénéfiques sur le contrôle glycémique des séquestrants des acides biliaires, médicaments utilisés en France pour lutter contre l'hypercholestérolémie mais dont l'indication aux Etats-Unis est étendue également au diabète.

44 % des cas de diabète de type 2 sont imputables au surpoids et à l'obésité. L'obésité et le diabète de type 2 sont des maladies métaboliques qui atteignent des seuils pandémiques. Selon les chiffres de l'OMS, 20 % de la population mondiale est en surpoids et 7 % est obèse. A l'heure actuelle, seule la chirurgie gastro-intestinale a prouvé son efficacité pour contrôler la glycémie des patients obèses diabétiques, sans qu'on puisse pour autant en expliquer toutes les raisons. On savait déjà que la chirurgie augmentait la sécrétion de GLP-1 et modifiait parallèlement la composition du microbiote intestinal et la quantité des acides biliaires produits. On peut maintenant émettre l'hypothèse que la voie acides biliaires/FXR intestinal/GLP-1 pourrait être impliquée.

Cette découverte permet d'entrevoir des améliorations dans l'arsenal des outils thérapeutiques disponibles pour lutter contre le diabète de type 2.

L'article est paru dans la revue Nature Communications le 2 Juillet 2015.

Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells

Mohamed-Sami Trabelsi 1-4, Mehdi Daoudi 1-4, Janne Prawitt 1-4, Sarah Ducastel 1-4, Véronique Touche 1-4, Sama I. Sayin 5-6, Alessia Perino 7, Cheryl A. Brighton 8, Yasmine Sebti 1-4, Jérôme Kluza 2,9, Olivier Briand 1-4, Hélène Dehondt 1-4, Emmanuelle Vallez 1-4, Emilie Dorchies 1-4, Grégory Baud 1-2,10-11, Valeria Spinelli 1-4, Nathalie Hennuyer 1-4, Sandrine Caron 1-4, Kadiombo Bantubungi 1-4, Robert Caiazza 1-2,10-11, Frank Reimann 8, Philippe Marchetti 2,9, Philippe Lefebvre 1-4, Fredrik Bäckhed 5-6, Fiona M. Gribble 8, Kristina Schoonjans 7, François Pattou 1-2,10-11, Anne Tailleux 1-4, Bart Staels & Sophie Lestavel 1-4

- 1 European Genomic Institute for Diabetes (EGID), FR 3508, Lille, France
- 2 Université de Lille, Lille, France
- 3 INSERM UMR 1011, Lille, France
- 4 Institut Pasteur de Lille, Lille, France
- 5 Wallenberg Laboratory/Sahlgrenska Center for Cardiovascular and Metabolic Research, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden
- 6 Department of Molecular and Clinical Medicine, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden
- 7 Institute of Bioengineering, School of Life Sciences, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Switzerland
- 8 Cambridge Institute for Medical Research and Institute of Metabolic Sciences, Addenbrooke's Hospital, Hills Road, Cambridge UK
- 9 INSERM U 837, Lille Cedex, France
- 10 Centre de Bio-Pathologie, Plate-forme de Biothérapie, Banque de Tissus, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille, France
- 11 INSERM UMR 859, Lille, France





La Fédération de Recherche «Egid» FR 3508 - European Genomic Institute for Diabetes
La mission principale de la Fédération de Recherche Egid (Université de Lille / CNRS / CHRU Lille / Institut Pasteur de Lille), Institut européen de génomique sur le diabète, qui a obtenu un Labex dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir, est d'identifier les facteurs de risque du diabète et de l'obésité et de mieux comprendre les mécanismes d'apparition de leurs complications afin de prévenir plus efficacement leur survenue et de mieux traiter les patients.
Cette Fédération de Recherche Egid est constituée de trois équipes fondatrices:
. l'UMR 1011 « Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète » dirigée par le Pr Bart Staels (Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, Inserm),
. l'UMR 1190 « Recherche translationnelle sur le diabète » dirigée par le Pr François Pattou (Université de Lille, Inserm, CHRU Lille),
. et l'UMR 8199 « Génomique intégrative et modélisation des maladies métaboliques » dirigée par le Pr Philippe Froguel (Université de Lille, CNRS, Institut Pasteur de Lille).

Le groupement constitué de l'Université de Lille (les trois universités lilloises, dont la fusion interviendra d'ici 2018), des trois grands organismes de recherche (CNRS, Inria et Inserm) et des huit Grandes Ecoles (Ecole Centrale de Lille, Ecole Nationale Supérieure des Arts et Industries Textiles, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, Sciences Po Lille, Ecole Supérieure de Journalisme de Lille, Telecom Lille, Ecole Nationale Supérieure d'Architecture et de Paysage de Lille et Ecole des Mines de Douai), avec leurs partenaires, dont la Région Nord-Pas de Calais et la Métropole Européenne de Lille, est candidat à l'obtention d'une « IDEX » (Initiative d'excellence) : après évaluation d'un jury international, ce label sera décerné en janvier 2016 par l'Etat à des pôles universitaires d'excellence à ambition mondiale.
Le groupement IDEX-Université de Lille fait partie des trois sites qualifiés à l'issue de la phase de présélection qui s'est déroulée en avril 2015, aux côtés de Grenoble et Nice.



Le site internet d'E.G.I.D.
«European Genomic Institute for Diabetes»
<http://egid.fr>

Contacts chercheurs
Pr Bart Staels
Directeur de l'UMR 1011 «Récepteurs nucléaires maladies cardiovasculaires et diabète»
Pr Sophie Lestavel - UMR 1011
Tél.: +33 (0)3 20 97 42 13 et +33 (0)3 20 96 40 35
Courriel : bart.staels@pasteur-lille.fr
Courriel : sophie.lestavel@univ-lille2.fr

Contacts presse
Stéphanie Piquet
Coordinatrice des relations presse
Université de Lille
Tél. : +33 (0)3 20 96 43 35
Port : +33 (0)6 12 58 84 99
Courriel : stephanie.piquet@univ-lille2.fr
Vincent Voisin
Chargé de communication et de médiation scientifique
Université de Lille - Droit et Santé
Tél. : +33 (0)3 20 96 52 66
Courriel : vincent.voisin@univ-lille2.fr
Marie-José Hermant / Emmanuelle Deleplace
Service communication - Institut Pasteur de Lille
Tél. : +33 (0)3 20 87 78 08
Courriel : service.communication@pasteur-lille.fr

Communication de presse

