

Métabolisme et *risques pathologiques*

Le siècle dernier a vu s'opérer un changement de paradigme radical dans le domaine de la santé, les maladies aiguës cédant du terrain (grâce à l'antibiothérapie et à l'amélioration des conditions d'hygiène) et laissant la place aux maladies chroniques non transmissibles (MCNT) – maladies cardiovasculaires, diabète, cancers et maladies respiratoires chroniques. Ces dernières, responsables en France de 85 % de la mortalité et de plus de 70 % des dépenses de santé, se sont ainsi imposées comme priorité de santé au cours des dernières années.

Les MCNT sont le résultat d'interactions réciproques entre, d'une part, le terrain génétique et, d'autre part, l'environnement et le mode de vie – tabac, nutrition, sédentarité, pollution atmosphérique, etc. Elles sont aussi fortement liées au vieillissement ; leur fréquence et leur gravité sont en augmentation constante. Les effets de l'alimentation et du mode de vie sur leur incidence et leur évolution ont été mis en évidence dans les études de suivi prospectif de cohortes et dans des essais randomisés contrôlés. L'association entre aliments, nutriments ou profils alimentaires donnés et le risque de MCNT est ainsi bien établie. Cela passe souvent par un effet sur des facteurs intermédiaires (prise de poids, augmentation de la pression artérielle, hypercholestérolémie, insulino-résistance et hyperglycémie).

Les grands principes de base de « l'alimentation santé » sont également bien établis. On connaît aujourd'hui les bienfaits sur la santé de la diminution des apports en sel et en graisses saturées, de l'augmentation de la proportion de fruits, de légumes, de graines et noix diverses, de poisson, d'huile d'olive, mais aussi d'une activité physique régulière. Beaucoup de ces éléments font partie de l'alimentation dite « méditerranéenne » dont les bénéfices pour la santé sont connus de longue date. Paradoxalement, dans les sociétés occidentales, les apports en fruits et légumes tendent à s'amoinrir et l'activité physique à chuter alors que la consommation de sel, de sucres et de graisses saturées augmente fortement. Ce modèle d'alimentation occidentale, ou « *Western diet* », tend à s'étendre à l'ensemble de la planète, constituant le phénomène de « transition nutritionnelle ».

Ces changements dans notre alimentation, couplés à une sédentarité grandissante, jouent un rôle central dans l'épidémie d'obésité et, plus largement, de maladies chroniques, qui touche notre planète. Nos organismes se trouvent soumis à des apports énergétiques qui dépassent leurs besoins. Une partie de l'excédent énergétique va être mise en réserve dans le tissu adipeux alors qu'une autre partie est oxydée dans la mitochondrie, particulièrement au niveau du muscle squelettique. La sollicitation excessive des capacités oxydatives de cette dernière amène à des perturbations métaboliques et de la fonction de la cellule musculaire ; perturbations qui jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie des MCNT.

L'alimentation est donc un déterminant majeur de la santé et du bien-être. C'est pourquoi les recherches sur les liens — complexes — entre l'alimentation et la santé sont nécessaires pour permettre une approche intégrative de la santé allant de la prévention à la prise en charge des MCNT mais aussi des maladies du vieillissement qui y sont associées (sarcopénie, ostéoporose). De nombreuses compétences doivent alors être réunies — génétique, biochimie, biologie cellulaire et moléculaire, physiologie. Il est également nécessaire de développer une recherche translationnelle permettant d'aller de l'analyse de l'effet de nutriments au niveau moléculaire, cellulaire, chez l'animal, à leurs effets chez l'homme à travers des essais cliniques.

Les études menées par les équipes de la région sont au cœur de ces enjeux de santé. Elles visent, entre autres, à décrypter les réseaux de voies de signalisation contrôlant le développement, la plasticité et le métabolisme du muscle, à étudier le rôle d'aliments fonctionnels (polyphénols, acides gras oméga-3) sur le stress oxydant et l'insulino-résistance ou encore à l'identification et à la caractérisation de biomolécule pouvant jouer un rôle thérapeutique. Elles ont pour objectif de prévenir les MCNT et d'en améliorer leur thérapeutique. De telles connaissances sont essentielles à l'établissement des recommandations nutritionnelles préventives, un autre défi étant de faire passer ces dernières dans les pratiques quotidiennes des populations.

Jacques Mercier & Antoine Avignon
(UR « Physiologie & médecine
expérimentale du Cœur et des Muscles »)

Alimentation, activité physique, mitochondries et muscle

Le tissu musculaire squelettique s'adapte constamment à la demande fonctionnelle et intègre un nombre important de signaux qui l'informent sur l'état physiologique de l'organisme. Chez un homme en bonne santé, il contient la plus grande quantité de protéines (environ 50 % des protéines totales) et d'acides aminés libres du corps, soit une réserve importante d'énergie et de nutriments utilisables par les tissus non musculaires en cas de besoin. Ainsi, les muscles squelettiques remplissent un rôle métabolique prépondérant et sont perpétuellement soumis à un gain et perte de masse se traduisant, au niveau moléculaire, par une fluctuation contrôlée de la synthèse et de la dégradation des protéines musculaires.

L'UMR « *Dynamique Musculaire et Métabolisme* » (UMR DMEM, Inra/UMI) mène des recherches fondamentales sur le développement et le maintien de la fonctionnalité de la masse musculaire chez les mammifères. Elles s'inscrivent dans une démarche cognitive de biologie intégrative. L'objectif général de ses recherches vise à identifier les réseaux de voies de signalisation et de gènes contrôlant le développement, la plasticité et le métabolisme du muscle. Leurs principales finalités s'inscrivent dans le domaine de l'agronomie pour la production de viande et produits carnés, mais aussi de la santé pour le traitement de pathologies et du sport pour la maîtrise de la performance physique.

L'UMR DMEM est constituée de deux équipes de recherche :

- Endocrinologie mitochondriale et nutrition (EMN) ;
- Remodelage musculaire et signalisation (RMS).

La mitochondrie est un senseur nutritionnel important dans la fonction cellulaire. Des modifications de la composition du régime alimentaire altèrent l'activité mitochondriale. Les recherches visent à comprendre comment l'activité mitochondriale s'adapte à l'alimentation et avec quelles conséquences sur la cellule, un tissu ou l'organisme. Ainsi, l'équipe EMN étudie l'impact de modifications de l'activité mitochondriale sur le développement et la physiologie du muscle à travers trois axes de recherche :

- ① Influence respective de la voie d'action mitochondriale et nucléaire des hormones thyroïdiennes sur le développement et dans la capacité de récupération de la masse musculaire.

- ② Rôle de la sirtuine mitochondriale Sirt3 — un senseur du métabolisme énergétique — dans le développement et le métabolisme du tissu musculaire, et dans la plasticité de ce tissu en fonction de différents statuts énergétiques.
- ③ Implication des mitochondries dans les pathologies liées à des déséquilibres nutritionnels : rôle sur le stress oxydant et effet protecteur des antioxydants, rôle des interactions mitochondries/méthylation de l'ADN, impact des nutriments sur la structure et la fonctionnalité des membranes mitochondriales.

L'équipe RMS étudie la régulation de l'homéostasie musculaire avec une attention particulière portée aux mécanismes intervenant dans le contrôle de la masse musculaire (atrophie *versus* hypertrophie) et leurs conséquences métaboliques et fonctionnelles. Les objectifs spécifiques de l'équipe sont de :

- caractériser les mécanismes cellulaires, intracellulaires (voies signalétiques) et les acteurs moléculaires qui contrôlent les synthèses et dégradations protéiques ;
- étudier les relations entre l'activité physique, la masse et la fonction musculaire.

L'unité possède une animalerie conventionnelle (rats et souris) qui fait partie de la plateforme RAM (Réseau des Animaleries Montpellieraines), un atelier transgène et plusieurs plateaux techniques : le plateau METAMUS rattaché au réseau RAM, le plateau d'histologie rattaché au réseau d'Histologie Expérimentale de Montpellier et le plateau de microscopie MRI-La Gaillarde rattaché à la plateforme Montpellier RIO imaging (MRI). ●●●

Les équipes principales

UMR DMEM
Dynamique Musculaire et Métabolisme
(Inra/UMI)
18 scientifiques

UMR IBMM
Institut des Biomolécules Max Mousseron
(CNRS/UMI/UM2)
260 scientifiques dont 4 sur la thématique

UR « Physiologie & médecine expérimentale du Cœur et des Muscles »
(Inserm/UMI/UM2)
52 scientifiques

Autre équipe concernée par ce thème

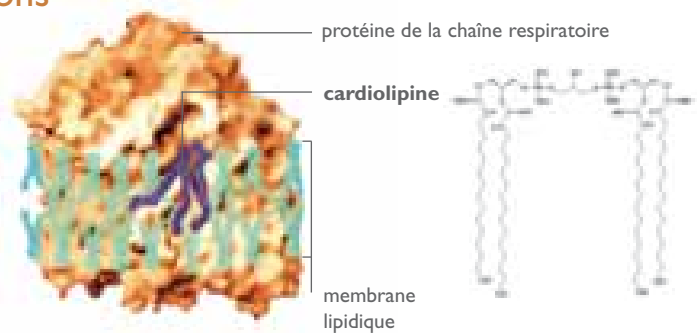
UMR NutriPass
Prévention des Malnutritions et des Pathologies Associées
(IRD/UM2/UMI)
30 scientifiques

La cardiolipine, un lipide majeur de la mitochondrie

Son rôle dans l'obésité et ses complications

La cardiolipine est un lipide spécifique de la mitochondrie. Elle est localisée dans la membrane interne de la mitochondrie et présente des caractéristiques structurales et chimiques intéressantes. Il s'agit d'un phospholipide dimérique dans lequel deux acides phosphatidiques sont unis par un pont commun, le glycérol. La quantité de cardiolipine au niveau de la membrane mitochondriale et sa composition en acides gras ne sont pas constantes et peuvent être modulées par différents facteurs.

Les résultats d'une étude menée par le laboratoire DMEM montrent qu'un régime enrichi en graisse, responsable d'une stéatose hépatique* et d'une insulino-résistance chez le rat, modifie la fluidité de la membrane mitochondriale, la teneur en cardiolipine et sa composition en acide gras. Ces changements de fluidité membranaire sont associés à un stress oxydant et corrélés avec des altérations des activités des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale.



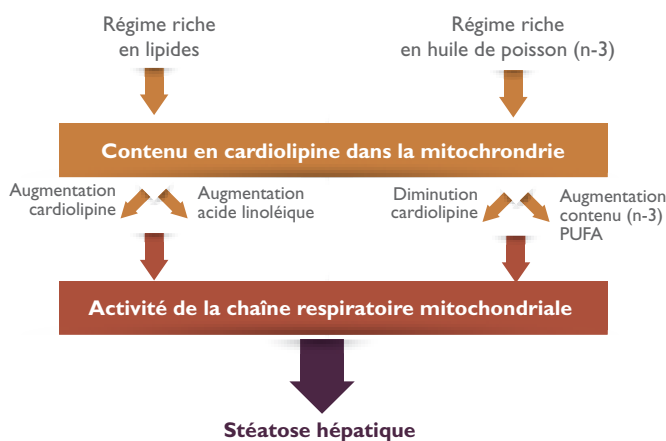
Le laboratoire mène ainsi des recherches pour déterminer si des altérations de la composition des membranes mitochondriales sont responsables du dysfonctionnement mitochondrial associé à l'insulino-résistance et à la stéatose hépatique.

Contact : Christine Feillet-Coudray, cfeillet@supagro.inra.fr

* Accumulation de graisse dans les cellules hépatiques.

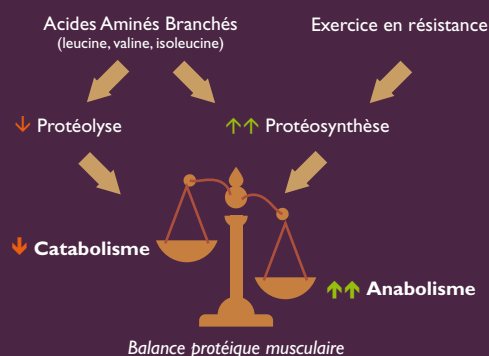
▲ *Structure de la membrane mitochondriale.*

◀ *Modulation de la teneur et de la composition en acide gras de la cardiolipine par les lipides du régime — impact sur l'activité de la mitochondrie.*



La supplémentation en acides aminés branchés couplée à l'exercice en résistance

Une contre-mesure de la perte de masse musculaire



Le vieillissement physiologique et certaines pathologies s'accompagnent d'une fonte musculaire, parfois exacerbée dans certains cas, pouvant engager le pronostic vital. La perte de force associée à cette fonte musculaire est un paramètre déterminant de la qualité de vie quotidienne des sujets. Les mécanismes à l'origine de cette fonte musculaire accélérée sont peu à peu élucidés. Les composantes principales sont la stimulation de la synthèse protéique et de la protéolyse au sein des muscles

squelettiques. Or il a été récemment montré que d'une part, les acides aminés branchés — la L-leucine en particulier — sont des activateurs de la machinerie de synthèse protéique musculaire et que, d'autre part, à doses plus élevées, la leucine seule a des propriétés anti-cataboliques réprimant l'action de certaines composantes des systèmes protéolytiques. À côté de cet effet des acides aminés branchés, l'exercice en résistance est connu depuis longtemps pour mener à la croissance musculaire (hypertrophie). Cette croissance musculaire en réponse à l'exercice passe notamment par la stimulation de la synthèse protéique.

L'UMR DMEM s'efforce de vérifier, dans des contextes de fonte musculaire (cachexie cancéreuse, traitement au long court aux glucocorticoïdes, etc.), si la supplémentation en acides aminés branchés couplée à l'exercice en résistance peut limiter cette fonte, voire restaurer la masse musculaire. Les mécanismes cellulaires sous-jacents sont recherchés, à savoir dans quelles mesures ces deux stimuli sont capables d'activer la synthèse protéique et inhiber la protéolyse, en essayant d'identifier les différents acteurs.

Contact : Guillaume Py, guillaume.py@univ-montp1.fr

Projet PolyOxResist Suralimentation, stress oxydant et insulino-résistance : effet préventif des polyphénols de raisin

Ce projet (2007-2010), financé par l'ANR et labellisé par le pôle Qualiméditerranée, a été réalisé en partenariat avec les distilleries de la région Languedoc-Roussillon. Il avait pour objectif d'étudier les effets d'un apport en polyphénols (PP) de raisin rouge sur les conséquences métaboliques de la surcharge alimentaire. Pour cela, l'UR « Physiologie & médecine expérimentale du Cœur et des Muscles » a étudié les effets des PP de raisin sur les relations entre sensibilité à l'insuline, stress oxydatif et inflammation de bas grade chez des volontaires en surcharge pondérale, apparentés au 1^{er} degré à des diabétiques de type 2 (DT2) et soumis à une charge alimentaire en fructose (glucide simple couramment utilisé par l'industrie agro-alimentaire).



© Inra

Il s'agissait d'un essai prospectif randomisé contre placebo (PCB). Des volontaires ont reçu une supplémentation de 2 grammes par jour de PP de raisin rouge ou d'un PCB sur une durée de 9 semaines. Les volontaires étaient étudiés en début d'étude puis après 8 et 9 semaines de supplémentation en PP/PCB avec prise de fructose (2g/kg de masse maigre/jour) au cours de la

dernière semaine. Les analyses comprenaient une mesure de la sensibilité à l'insuline par clamp hyperinsulinique euglycémique, une biopsie musculaire au niveau du quadriceps et des prélèvements sanguins et urinaires à l'inclusion à 8 et à 9 semaines.

Dans les conditions d'alimentation habituelles, la supplémentation en PP a peu ou pas modifié les paramètres du stress oxydant plasmatique ou musculaire. La charge en fructose a par contre entraîné une augmentation des marqueurs du stress oxydant au niveau urinaire (isoprostanes) et musculaire (protéines carbonylées) dans le groupe PCB associée à une altération de la sensibilité à l'insuline. La prise de PP au cours des 9 semaines de l'étude a protégé contre ces effets métaboliques délétères induits par le fructose.

Cette étude montre que les PP de raisin pourraient protéger contre les effets métaboliques délétères d'une surcharge en fructose.

Contacts : Jacques Mercier, jacques-mercier@univ-montpl.fr & Antoine Avignon, a-avignon@chu-montpellier.fr

Pathologies chroniques et recherche translationnelle en nutrition

L'unité de recherche (UR) « *Physiologie & médecine expérimentale du Cœur et des Muscles* » (Inserm/UM1/UM2), créée en janvier 2011, a pour objectif principal de rassembler des chercheurs et des cliniciens afin de développer une recherche translationnelle* forte.

L'unité se consacre à l'étude de pathologies chroniques, que celles-ci soient liées à une interaction « gènes-environnement » ou d'origine génétique, affectant les trois types de muscles : cardiaque (insuffisance cardiaque, arythmies), squelettique (diabète de type 2, broncho-pneumopathie, dystrophie musculaire de Duchenne, dystrophie facio-scapulo-humérale) et lisse (pseudo-obstruction intestinale chronique) ainsi qu'au

développement de thérapies et à la prise en charge des patients atteints de ces maladies.

Pour cela, l'unité collabore avec de nombreuses associations de patients : Association Française contre les Myopathies, association « Pseudo-Obstruction Intestinale Chronique », Amis FSH Europe, Association Française des Diabétiques, Association des Malades Respiratoires et des centres de réhabilitation (Groupe Fontalvie).

L'unité est constituée de quatre équipes :

- ❶ Canaux ioniques et homéostasie calcique dans le muscle cardiaque et les muscles vasculaires ;
- ❷ Signalisation calcique et fonctions du sarcomère dans le muscle cardiaque et squelettique ;
- ❸ Dysfonction du muscle squelettique dans les maladies acquises et héréditaires ;
- ❹ Développement du muscle lisse viscéral et pathologies associées.

L'équipe 3 collabore étroitement avec l'équipe « Nutrition Diabète » et le Département de Physiologie Clinique du Centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Montpellier qui présentent une expertise en nutrition et en explorations nutritionnelles et métaboliques.

Cette collaboration permet de développer des projets de recherche translationnelle en nutrition dont les principaux sont :

- Évaluation du rôle des polyphénols de raisin sur le stress oxydant et l'insulino-résistance induits par une surcharge alimentaire en fructose chez l'homme (*cf. ci-dessus*) ;
- Évaluation du rôle de l'endoribonuclease L (RNase L) dans l'adipogénèse (régulateur essentiel de l'adipogénèse *via* la régulation de l'ARNm de la protéine CHOP-10, *cf. ci-contre*) ;
- Étude des mécanismes inducteurs de l'inflammation de « bas grade** » rencontrée dans les situations d'obésité.

Des travaux portant sur la nutrition sont également développés au sein des autres équipes du laboratoire. On citera notamment les études portant sur les relations entre le stress du réticulum endoplasmique, le calcium, la mitochondrie et l'insulino-résistance (équipe 2) sur les effets anti-arythmiques des acides gras oméga-3 (équipe 1).

Le laboratoire est situé sur le site de l'hôpital Arnaud de Villeneuve (Montpellier) à proximité de plusieurs services cliniques (physiologie clinique, nutrition-

diabète, pneumologie, cardiologie, chirurgie cardiothoracique), de grands instituts de recherche (Institut de Génomique Fonctionnelle, Institut de Génétique Humaine) et d'équipements pour l'imagerie cellulaire, la protéomique, etc. Cela permet des interactions étroites entre chercheurs et cliniciens et offre la possibilité d'utiliser des échantillons de tissus humains normaux et pathologiques. D'autre part, l'unité développe des partenariats avec plusieurs industriels :

SERVIER, Chiesi, CERB, *Innovative Concept of Drug Development*, GrapSud. ●●●

* Transfert de l'innovation scientifique vers les soins des patients.

** Inflammation non symptomatique.



Immunité innée et différenciation adipocytaire

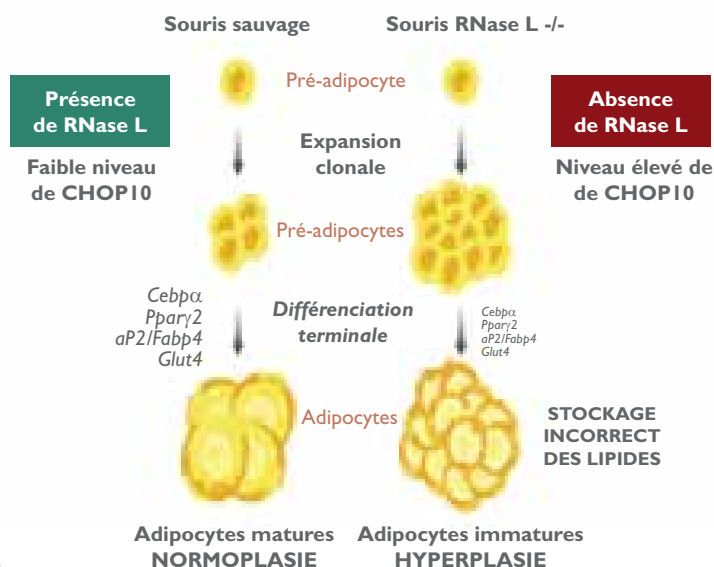
L'obésité ou un régime riche en graisses sont associés à l'activation des voies de l'immunité innée et de l'inflammation, conduisant à un dysfonctionnement métabolique et à des perturbations dans la réponse à l'insuline des tissus insulino-sensibles (tissu adipeux, foie, muscles squelettiques, pancréas).

L'une des conséquences de l'inflammation est une inhibition de la différenciation adipocytaire ; ce qui peut diminuer la capacité du tissu adipeux à stocker l'excédant de lipides en cas d'apports nutritionnels excessifs. Ces lipides s'accumulent alors de façon ectopique notamment dans le foie et les muscles ; ce qui affecte de façon importante leur fonction. D'autre part, l'immunité innée et l'inflammation sont des processus contrôlés par l'induction de régulateurs négatifs afin d'éviter des réactions immunitaires délétères. L'interféron-alpha/beta (IFN α/β) joue un

rôle important dans l'équilibre entre l'activation et l'inhibition de la réponse immune. La signalisation de l'IFN α/β conduit à la production et à la libération de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10.

Ce projet mené par l'UR « Physiologie & médecine expérimentale du Cœur et des Muscles » a étudié le rôle d'une enzyme activée par les IFN, l'endoribonucléase L (RNase L), dans le développement du tissu adipeux et sa sensibilité à l'insuline. Il a été démontré que la RNase L régule la phase d'expansion des pré-adipocytes et que son activation permet leur différenciation, un meilleur stockage des lipides et une meilleure réponse à l'insuline.

Contact : Catherine Bisbal, catherine.bisbal@inserm.fr



◀ L'absence de RNase L provoque une surexpression de la protéine CHOP10, une inhibition du facteur de transcription C/EBP β avec comme conséquence une expansion importante des pré-adipocytes — la souris RNase L-/- est obèse — et une inhibition de la différenciation terminale. Ces adipocytes présentent alors une altération du stockage des lipides et de la réponse à l'insuline.

Pharmacologie des biomolécules d'origine alimentaire (micronutriments)

L'Institut des Biomolécules Max Mousseron (UMR IBMM, CNRS/UM1/UM2) est constitué de six départements subdivisés en 14 équipes de recherche. L'IBMM est un des quatre instituts fondateurs du Pôle chimie Balard qui structure l'ensemble de la chimie montpelliéraine et qui inclut également la Fédération de Recherche Chimie Balard (CNRS) depuis juin 2009*.

La politique scientifique de l'IBMM est structurée à l'interface de la chimie et de la biologie. Les projets scientifiques se situent dans les axes « Médicaments » et « Biotechnologies » et visent des méthodologies de synthèse organique, de biomolécules (lipides, sucres, nucléosides et oligonucléotides, peptides et protéines, molécules prébiotiques) et de biomatériaux (biopolymères).

L'ambition de l'IBMM est de :

- 1 synthétiser, avec un souci de « chimie propre », les outils permettant d'étudier les mécanismes d'action des biomolécules ;
- 2 mettre au point de nouvelles technologies permettant la synthèse rapide, l'analyse et la caractérisation de ces biomolécules et biomatériaux ;
- 3 étudier la pharmacologie *in vitro* de ces biomolécules et d'entreprendre les études *in vivo* en collaboration pour les composés sélectionnés ;
- 4 développer les composés les plus prometteurs issus de la recherche sur les biomolécules et les biomatériaux, dans les domaines de la santé humaine, de la cosmétologie, de l'agro-chimie et de l'agro-alimentaire.

La thématique « alimentation-nutrition-santé » est portée par des enseignants-chercheurs en pharmacologie du groupe « Diabète Ghréline » (au sein de l'équipe de « Pharmacologie cellulaire ») qui ont pour objectif d'identifier les biomolécules d'origine alimentaire

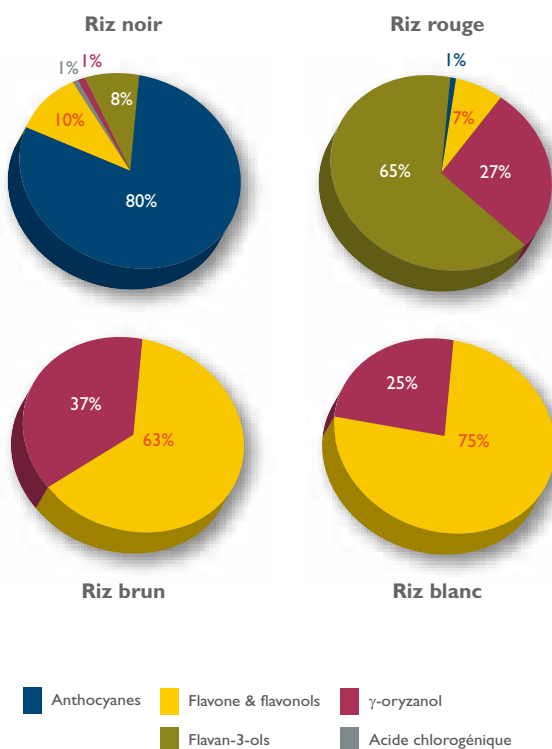
les plus actives et d'analyser leur mécanisme dans un objectif de traitement / prévention du syndrome métabolique et du diabète de type 2 (voir ci-dessous). Ces différentes études sont réalisées en collaboration avec des groupes de recherche locaux, nationaux (Bordeaux) et internationaux (universités de Glasgow et Parme).

Divers enseignements sont également dispensés par les enseignants-chercheurs portant cette thématique sur la pharmacologie de ces biomolécules, abordant notamment les bases scientifiques de leur mécanisme et de leur utilisation clinique ainsi que les interactions possibles avec les médicaments.

Un membre du groupe fait partie du comité d'experts spécialisés (CES) en nutrition de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). ■

*Laboratoire d'Excellence CheMISyst : www.polechimie-balard.fr/actualites/27/labex-chemisyst.htm
Institut Carnot « Chimie, Environnement et Développement Durable » (CED2) : <http://ced2.enscm.fr>

Effets nutritionnels de régimes à base de riz complets et colorés de Camargue sur le syndrome métabolique



Le syndrome métabolique (SM) désigne la présence, chez un même individu, d'un ensemble de signes physiopathologiques qui accroissent le risque de diabète de type 2 (DT2), de maladie cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. Il y a SM (ou pré-diabète) lorsque trois ou plus des facteurs de risques suivants sont présents : obésité abdominale, hypertension artérielle, triglycérides plasmatiques élevés, HDL cholestérol plasmatique abaissé, glycémie modérément élevée. Expérimentalement, il est possible de reproduire le syndrome métabolique chez le rat par l'administration d'une alimentation enrichie en fructose.

Dans le cadre global d'un projet sur l'amélioration variétale et les « propriétés santé » des riz de Camargue, les enseignants-chercheurs du groupe « Diabète Ghréline » (équipe « Pharmacologie cellulaire » de l'UMR IBMM) étudient, en collaboration avec l'université de Glasgow*, les effets d'une alimentation enrichie en différents types de riz sur le syndrome métabolique expérimental induit par le fructose chez le rat. Il a été ainsi démontré que certains riz colorés possédaient une capacité particulière à abaisser la pression artérielle.

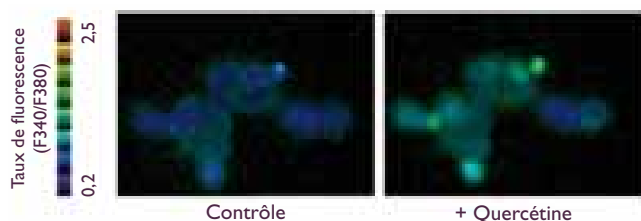
Les programmes en cours visent à déterminer la nature des molécules présentes dans le riz, mais également de leurs métabolites circulants au niveau sanguin après consommation de riz, afin de déterminer les molécules les plus actives et leur mécanisme d'action pour moduler la pression artérielle. Dans cette optique, la détermination du contenu en micronutriments des différents riz étudiés a déjà été établie (cf. figure ci-contre).

Contact : Gérard Cros, gerard.cros@univ-montp1.fr

* Pr Alan Crozier ; programme soutenu par le Centre Français du Riz et FranceAgriMer.

La quercétine, un polyphénol, amplifie la sécrétion d'insuline et protège la cellule β contre le stress oxydant

Le diabète de type 2 (DT2), caractérisé par une hyperglycémie chronique, est une maladie lentement évolutive. En effet, chez les patients en phase de pré-diabète, l'insulino-résistance (défaut d'action de l'insuline au niveau de ses tissus cibles) est tout d'abord compensée par une augmentation de sécrétion d'insuline par la cellule β pancréatique. Toutefois, chez certains patients, au bout de quelques années, la cellule β , qui subit les effets néfastes du stress oxydant et de l'inflammation, « s'épuise » : l'hyperglycémie apparaît.



▲ La quercétine augmente le calcium dans des cellules β isolées de rats.

La cellule β joue donc un rôle prépondérant dans l'apparition du DT2. Le maintien de sa fonctionnalité et de sa survie représente un enjeu majeur en recherche afin de prévenir l'apparition du diabète ou de ralentir son aggravation.

Les polyphénols, molécules organiques largement présentes dans l'alimentation (fruits, légumes, thé, café, etc.), suscitent de plus en plus d'intérêt pour prévenir ou traiter des maladies chroniques comme le DT2. Un des objectifs des travaux du groupe « Diabète Ghréline » de l'UMR IBMM vise à étudier, au niveau de la cellule β pancréatique, l'activité pharmacologique et le mécanisme d'action de différentes classes de polyphénols purs ou de leurs métabolites susceptibles d'être retrouvés dans la circulation générale chez l'homme.

À titre d'exemple, l'équipe a récemment démontré que la quercétine (un polyphénol qui présente des effets antidiabétiques *in vivo* chez le rat) protège la cellule β des effets néfastes induits par le stress oxydant et amplifie la sécrétion d'insuline induite par une concentration élevée de glucose. La quercétine augmente l'entrée de calcium dans la cellule β et active une protéine (appelée ERK1/2), deux paramètres importants pour sa survie et dans le mécanisme de la sécrétion d'insuline.

Contact: Catherine Oiry-Cuq, catherine.cuq@univ-montpl.fr

Prise en charge du diabète au Sud

La « transition nutritionnelle », phénomène mondial qui associe d'importants changements des habitudes alimentaires à une diminution notable des dépenses physiques quotidiennes, entraîne une augmentation rapide des maladies chroniques liées à l'obésité dans les pays dits « du Sud ». Parmi elles, le diabète est emblématique des menaces que ces maladies font peser sur les systèmes de santé souvent précaires dans ces pays. C'est en effet une maladie qui s'étend sur des années sans perspective de guérison. Ses complications à long terme sont graves et coûteuses, aussi bien en termes financiers qu'en retentissement sur la qualité de vie des personnes concernées. Il est possible de les prévenir, mais pour cela il faut repenser la façon d'accéder aux soins, les réponses des professionnels, l'implication du patient dans la promotion de sa santé (changement théorisé sous le concept de « Chronic Care Model »).

Le programme de santé de la famille brésilien (PSF), dont le fonctionnement « proactif » paraît bien adapté à ces nouvelles exigences, pourrait être un bon modèle à proposer pour obtenir ces changements dans des pays à ressources limitées. Pour le savoir, l'étude SERVIDIAH*, menée par l'UMR NutriPass en collaboration avec la Fondation Oswaldo Cruz de Recife entre 2009 et 2011, a évalué la prise en charge des diabétiques dans le cadre du PSF dans l'État de Pernambuco (Nord-Est du Brésil). Un échantillon aléatoire de 823 diabétiques, usagers du PSF, a été interrogé et examiné. Les résultats montrent que, malgré des aspects positifs — notamment la réalisation d'actions éducatives et un bon accès aux médicaments — le contrôle des indicateurs pronostiques des complications n'est pas meilleur que pour d'autres systèmes de santé. De plus, l'approche des patients reste très traditionnelle, mettant en évidence les difficultés



▲ Poste de santé de la famille de Parnamirim, État de Pernambuco, Brésil.

des professionnels, au Brésil comme ailleurs dans le monde, à changer leurs pratiques pour s'adapter à un modèle de soins essentiellement préventif.

Contact : Annick Fontbonne, annick.fontbonne@ird.fr

Pour plus d'informations :

www.bresil.ird.fr/les-activites/projets-de-recherche/sante/servidiah

www.bresil.ird.fr/les-activites/projets-de-recherche/sante/interdia

* Évaluation des SERVICES de prise en charge des DIAbétiques et des Hypertendus dans le cadre du Programme de Santé de la Famille, dans l'État de Pernambuco, Nord-Est du Brésil.