

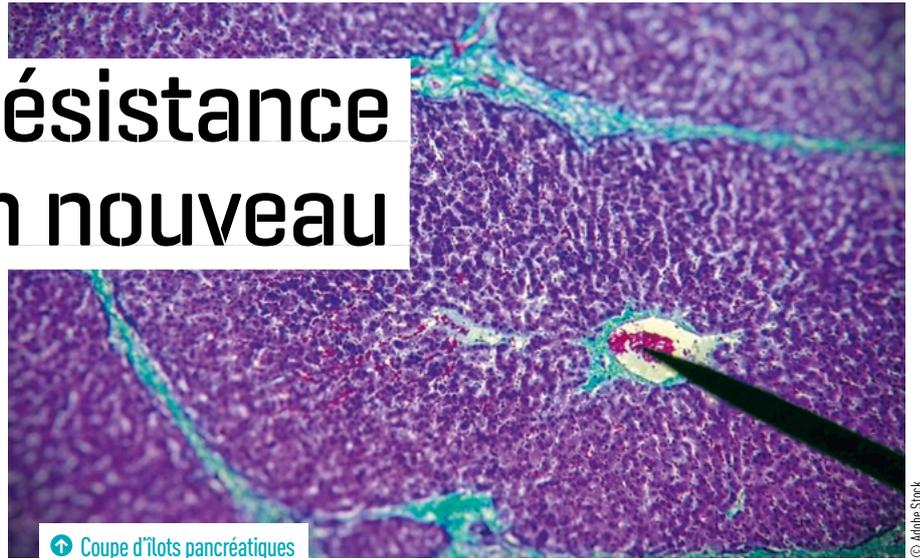
DIABÈTE

L'insulino-résistance
vue sous un nouveau
jour ?

En travaillant sur le syndrome de Noonan, une maladie rare, une équipe Inserm de Toulouse a découvert un nouveau mécanisme d'apparition de l'insulino-résistance, à l'origine du diabète de type 2. Ces travaux ouvrent la voie à une nouvelle cible thérapeutique contre la maladie.

Avec 425 millions de cas dans le monde en 2017, le diabète de type 2 sévit sous la forme d'une véritable épidémie, étroitement corrélée à l'obésité. Un événement majeur de l'évolution de la maladie est l'insulino-résistance : les cellules de certains tissus comme le foie, le muscle ou le tissu adipeux perdent leur capacité à stocker ou à utiliser le glucose, qui s'accumule dans le sang malgré la présence d'insuline ❖. Les mécanismes d'apparition de cette insulino-résistance sont mal compris, bien qu'une inflammation et des anomalies du tissu adipeux semblent en partie responsables. En travaillant sur une maladie génétique rare, le syndrome de Noonan, des chercheurs ont découvert un nouveau mécanisme associé à cette insulino-résistance.

Le syndrome de Noonan qui se traduit par l'association de signes faciaux caractéristiques, de malformations cardiaques, d'un retard de croissance et d'une prédisposition à développer des tumeurs. Son origine ? Des mutations sur le gène codant la tyrosine phosphatase SHP2, une protéine qui assure de nombreuses fonctions dans l'organisme. « Avec Thomas Édouard, de l'unité d'endocrinologie pédiatrique du CHU de Toulouse, nous avons mis en évidence une caractéristique nouvelle chez les personnes touchées par ce syndrome : une insulino-résistance



➔ Coupe d'îlots pancréatiques

similaire à celle de sujets obèses, malgré un indice de masse corporelle plus bas que la moyenne, expliquent **Armelle Yart** et **Jean-Philippe Pradère**, tous deux chercheurs Inserm de l'institut Restore à Toulouse et responsables de ces travaux. Outre, l'impact direct sur la prise en charge des patients, pour lesquels de telles anomalies métaboliques n'étaient pas connues, ces observations suggèrent que l'hyperactivation de SHP2 peut provoquer directement une insulino-résistance, indépendamment des anomalies du tissu adipeux retrouvées en cas d'obésité. » Les chercheurs ont alors entrepris d'explorer l'association entre hyperactivation de SHP2 et insulino-résistance, grâce à un modèle de souris qui reproduit le syndrome de Noonan. Ils ont découvert qu'une activité anormale de SHP2 provoque une inflammation de certains tissus, dont ceux du foie, des muscles, du tissu adipeux, en modifiant le fonctionnement d'une population de cellules immunitaires, appelées macrophages, capables d'absorber et de digérer des corps étrangers. « Nous nous sommes ensuite demandé si des

mécanismes équivalents pouvaient promouvoir l'insulino-résistance dans un contexte d'obésité », racontent les chercheurs. Et de fait, en bloquant SHP2 chez des souris obèses diabétiques, l'équipe a réduit la résistance à l'insuline avec une efficacité similaire aux antidiabétiques actuellement utilisés. « Il y a donc un vrai intérêt thérapeutique à explorer cette voie, qui permettrait de cibler un nouveau mécanisme. À terme, nous pourrions peut-être proposer un médicament que l'on pourrait associer aux autres, pour un effet synergique », concluent Armelle Yart et Jean-Philippe Pradère. Ces perspectives ont en outre donné lieu, avec l'appui d'Inserm Transfert, au dépôt d'un brevet en 2019 pour l'utilisation d'inhibiteurs de SHP2 dans le traitement de l'insulino-résistance.

Aude Rambaud

❖ **Insuline.** Hormone sécrétée par le pancréas, qui permet au glucose (sucre) d'être absorbé par les cellules

Armelle Yart, Jean-Philippe Pradère : unité 1048 Inserm/Université Toulouse III-Paul Sabatier

✍ R. Paccoud et al. *Sci Transl Med.*, 28 avril 2021 ; doi : 10.1126/scitranslmed.abe2587

➔ Coupes de foies de souris obèses diabétiques contrôles (gauche) ou traitées par un inhibiteur de SHP2 (droite) : le traitement entraîne une amélioration de l'insulino-résistance et une diminution de la stéatose hépatique.

