

Paris, le 5 mai 2015

## Information presse

---

### **IRF5, nouvel acteur dans la survenue des complications de l'obésité**

Les complications métaboliques de l'obésité et de la surcharge pondérale comme le diabète de type 2 représentent d'importants enjeux de santé publique. Les équipes de Nicolas Venteclef, chargé de recherche Inserm (Centre de Recherche des Cordeliers, Unité mixte de recherche Inserm, Université Pierre et Marie Curie 1138, Paris, France) et d'Irina Udalova (Institut de Rhumatologie, Université de Oxford, Royaume-Uni) en collaboration avec plusieurs équipes<sup>1</sup>, ont réussi à élucider une partie des mécanismes impliqués dans le développement de ces complications métaboliques associées à l'obésité. Les résultats de ces travaux sont publiés en ligne dans la revue [Nature Medicine](#).

Actuellement, plus d'un milliard et demi de personnes souffrent dans le monde de surcharge pondérale ou d'obésité. On sait depuis une dizaine d'années qu'un état inflammatoire chronique est présent chez les patients obèses. Cet état pourrait jouer un rôle fondamental dans le développement des pathologies métaboliques associées. Cette inflammation résulte d'une activité anormale du système immunitaire observée à la fois au niveau systémique (dans le sang) et locale (dans les organes métaboliques comme le foie, les muscles, le pancréas et surtout le tissu adipeux).

À la suite d'une prise de poids excessive, le tissu adipeux se développe de manière anormale dans la région intra-abdominale (obésité androïde) et devient une source importante de médiateurs pro-inflammatoires, ces « messagers chimiques » activant l'inflammation, aux conséquences métaboliques délétères. Ce phénomène est notamment provoqué par l'accumulation dans ce tissu de macrophages de type pro-inflammatoire. Paradoxalement, certains sujets obèses ne développent pas d'altérations métaboliques. En effet, lorsque l'expansion du tissu adipeux se situe au niveau des dépôts plus superficiels comme le tissu adipeux sous-cutané (obésité gynoïde), le risque de développer des complications métaboliques est réduit.

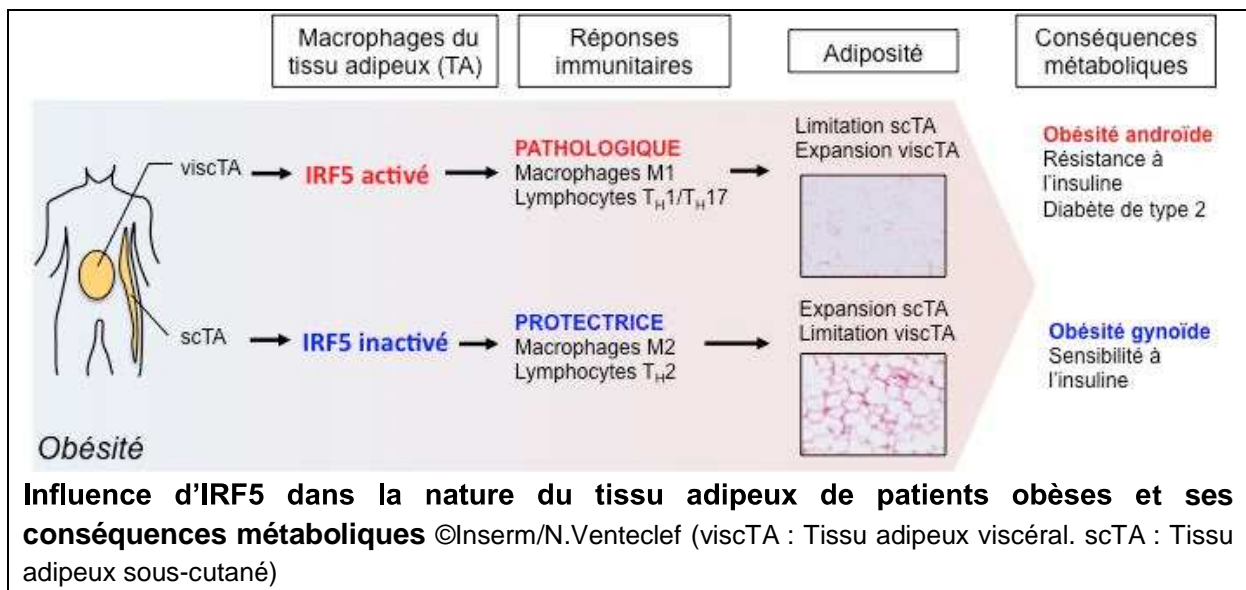
Dans une étude précédente (*Dalmas et al. Diabetes 2014*), l'équipe de Karine Clément (Guerre-Millo et coll., UMR\_S 1166, Paris, France) en collaboration avec Nicolas Venteclef avait observé l'importance d'un dialogue inflammatoire et pro-diabétogène entre macrophages et lymphocytes dans le tissu adipeux viscéral de patients obèses. La caractérisation de ces macrophages leur a permis d'identifier le facteur de transcription IRF5

---

<sup>1</sup> Cette étude a été effectuée en collaboration avec des chercheurs du CNRS, de l'Université Paris-Diderot, d'ICAN, de l'Université Paul Sabatier de Toulouse et de l'Université Charles de Prague (République Tchèque)

(Interferon Regulatory Factor 5) comme le chef d'orchestre de l'activation des macrophages du tissu adipeux dans l'obésité.

Afin de démontrer l'importance d'IRF5 dans l'obésité et le diabète de type 2, les auteurs ont généré des souris déficientes pour ce facteur puis les ont soumises à un régime riche en graisses qui provoque habituellement une obésité et un diabète de type 2. De manière surprenante, les souris déficientes pour IRF5 ont bien développé une obésité mais sans complications métaboliques, contrairement aux souris sauvages exprimant IRF5. Cette adaptation bénéfique des souris déficientes pour IRF5 s'explique notamment par un stockage préférentiel des graisses dans la région sous-cutanée (protectrice) et non intra-abdominale (délétère). Le décodage des mécanismes moléculaires et cellulaires a permis de révéler une importante reprogrammation de l'inflammation du tissu adipeux intra-abdominal en l'absence d'IRF5 contribuant à limiter son expansion. En effet, en l'absence d'IRF5, l'obésité induit une réponse immunitaire caractérisée par la présence de macrophages anti-inflammatoires et une diminution de l'activation de la réponse immunitaire. Cette modification induit un remodelage tissulaire limitant l'expansion du tissu adipeux intra-abdominal. Ceci permet la redistribution des lipides de la cavité intra-abdominale vers les dépôts sous-cutanés, un stockage moins délétère pour l'organisme.



Les données obtenues sur la souris ont été confirmées chez des patients en surpoids, obèses ou massivement obèses, en montrant que l'expression d'IRF5 dans le tissu adipeux intra-abdominal est significativement corrélée aux dysfonctions métaboliques associées à l'obésité.

Cette étude pionnière suggère que le système immunitaire (ici les macrophages du tissu adipeux) influence directement l'accumulation de la masse grasse dans la région viscérale, susceptible d'être ciblée dans la prévention du diabète de type 2. Pour les chercheurs, « *il est donc crucial de déchiffrer les différentes facettes de l'inflammation pour mieux appréhender les pathologies multifactorielles associées à l'obésité comme le diabète de type-2* ».

La démarche mise en œuvre dans cette étude est emblématique de la recherche translationnelle dont l'objectif est d'accélérer la mise au point de thérapies efficaces pour les patients en instaurant un dialogue fécond entre cliniciens et chercheurs, afin de produire des résultats robustes, à la fois approfondis grâce aux modèles murins et pertinents chez l'homme.

*Ces travaux ont bénéficié du soutien financier de l'ANR, de l'Inserm, de l'UPMC, de la FRM, d'ICAN et de la Région Ile-de-France (CORDDIM).*

## Sources

### **Irf5 deficiency in macrophages promotes beneficial adipose tissue expansion and insulin sensitivity during obesity**

Elise Dalmas<sup>1,2,13</sup>, Amine Toubal<sup>1–3,13</sup>, Fawaz Alzaid<sup>2,3,13</sup>, Katrina Blazek<sup>4</sup>, Hayley L Eames<sup>4</sup>, Kristell Lebozec<sup>2,3</sup>, Maria Pini<sup>1,2</sup>, Isabelle Hainault<sup>2,3</sup>, Emilie Montastier<sup>5–7</sup>, Raphaël G P Denis<sup>8</sup>, Patricia Ancel<sup>1,2</sup>, Amélie Lacombe<sup>2</sup>, Yin Ling<sup>1,2</sup>, Omran Allatif<sup>1,2</sup>, Céline Cruciani-Guglielmacci<sup>8</sup>, Sébastien André<sup>1,2</sup>, Nathalie Viguerie<sup>6,7</sup>, Christine Poitou<sup>1,2,9</sup>, Vladimir Stich<sup>10,11</sup>, Alexandra Torcivia<sup>12</sup>, Fabienne Foufelle<sup>2,3</sup>, Serge Luquet<sup>8</sup>, Judith Aron-Wisniewsky<sup>1,2,9</sup>, Dominique Langin<sup>9,10</sup>, Karine Clément<sup>1,2,9</sup>, Irina A Udalova<sup>4</sup> & Nicolas Venteclef <sup>2,3</sup>

1 Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie-Curie; INSERM UMR\_S 1166-ICAN, Nutriomics, Paris, France.

2 Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Paris, France.

3 Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie-Curie, INSERM, UMR\_S 1138 Cordeliers Research, Paris, France.

4 Kennedy Institute Trust of Rheumatology, University of Oxford, Oxford, UK.

5 INSERM, University of Toulouse, Paul Sabatier University, UMR 1048, Toulouse, France.

6 Department of Clinical Biochemistry, Toulouse University Hospitals, Toulouse, France.

7 Department of Nutrition, Toulouse University Hospitals, Toulouse, France.

8 Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Unité de Biologie Fonctionnelle et Adaptative, CNRS UMR 8251, Paris, France.

9 Heart and Metabolism Division, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

10 Department of Sports Medicine, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic.

11 Franco-Czech Laboratory for Clinical Research on Obesity, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic.

12 Visceral Surgery Division, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

13 These authors contributed equally to this work.

[Nature Medicine](#), 4 mai 2015

## Contact chercheur

### **Nicolas Venteclef**

Chargé de recherche Inserm

Unité mixte de recherche 1138,

Équipe Pathogénèse du diabète de type-2 (Équipe F. Foufelle)

Centre de recherche des Cordeliers, Paris

Tél. : +33 (0)1 44 27 24 67

Mail : [nicolas.venteclef@upmc.fr](mailto:nicolas.venteclef@upmc.fr)

**Contact presse**  
[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)