

Paris, le 11 janvier 2008

**Information presse****Le stress oxydant, un nouveau rôle dans le diabète de type 2 ?**

Alors que les altérations mitochondriales dans le muscle squelettique de patients diabétiques étaient suspectées d'être à l'origine de la diminution des capacités oxydatives, de l'accumulation de lipides et du développement de l'insulino-résistance, les travaux dirigés par Jennifer Rieusset au sein de l'unité mixte de recherche Inserm 870/Inra 1235 « Régulations métaboliques, nutrition et diabète »<sup>1</sup> réfutent cette hypothèse. Les chercheurs ont en effet montré dans des modèles de souris diabétiques que ces dysfonctionnements mitochondriaux ne précédaient pas l'apparition de l'insulino-résistance et semblaient en fait la conséquence d'un stress oxydant musculaire associé à l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie. Ces résultats, confirmés *in vitro* dans les cellules musculaires humaines, font du stress oxydant une nouvelle cible pour améliorer les capacités oxydatives dans le muscle des patients obèses et diabétiques de type 2. Ces travaux sont publiés dans l'édition du 10 janvier du *Journal of Clinical Investigation*.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète est la première épidémie non-infectieuse qui touche l'humanité. Le diabète de type 2, la forme la plus répandue, se caractérise par une altération de la sécrétion de l'insuline par le pancréas et par une résistance à l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques, et notamment au niveau du muscle squelettique. Des anomalies du métabolisme lipidique ont été mises en évidence dans le muscle squelettique de patients diabétiques, notamment une diminution de l'oxydation des acides gras et une accumulation de lipides intramusculaire. Ces anomalies du métabolisme lipidique pourraient participer au développement de l'insulino-résistance, puisque l'accumulation de lipides est corrélée de manière négative avec la sensibilité à l'insuline.

Les mitochondries, organites intracellulaires fournissant l'énergie aux cellules, sont le siège de l'oxydation des lipides. Par conséquent, un dysfonctionnement mitochondrial pourrait contribuer aux altérations du métabolisme lipidique observées dans le muscle de patients diabétiques. En accord avec cette hypothèse, des altérations mitochondriales ont déjà été démontrées dans le muscle de patients diabétiques, ainsi que chez des apparentés de patients diabétiques, suggérant qu'il s'agit d'un défaut précoce qui pourrait jouer un rôle causal dans le développement de l'insulino-résistance. Néanmoins, aucune étude n'a à ce jour prouvé la relation de cause à effet entre les altérations mitochondriales et le développement de l'insulino-résistance.

Le groupe de recherche, animé par Jennifer Rieusset, a donc entrepris d'étudier la structure et les fonctions mitochondriales au cours du développement de l'insulino-résistance et de la progression vers le diabète de type 2, induits chez l'animal par une diète riche en lipides et en sucre.

Les chercheurs ont dans un premier temps montré que les altérations mitochondriales n'étaient pas un événement précoce dans la survenue d'un diabète de type 2 puisqu'une diète de 4 semaines riche en lipides et en sucre, suffisante pour induire une intolérance au glucose ou pré-diabète, ne produisait aucune altération mitochondriale dans le muscle squelettique des souris. Par contre, après 16 semaines de ce régime, les souris rendues diabétiques présentaient bien une altération de la biogénèse, de la structure et des fonctions mitochondriales.

---

<sup>1</sup> UMR Inserm U870/INRA U1235/INSA de Lyon/Université Lyon 1/ Hospices Civils de Lyon (Directeur Hubert Vidal)

L'équipe s'est alors penchée sur le rôle du stress oxydant dans ces altérations mitochondriales et a démontré que la production de radicaux libres (RL) était en effet augmentée dans le muscle de souris diabétiques.

Afin de confirmer l'implication des RL dans les altérations mitochondriales en situation de diabète, les chercheurs ont utilisé un autre modèle murin, la souris traitée à la streptozotocine, qui présente un fort stress oxydant associé à une hyperglycémie, mais pas d'obésité ni d'insulino-résistance. Dans ce modèle, la production de RL musculaire était également associée à des altérations mitochondriales, et ces altérations pouvaient être prévenues soit par un traitement à l'insuline ou la phlorizine (qui diminue l'hyperglycémie et donc le stress oxydant), soit par un traitement antioxydant. Ces données confirment l'absence de relation directe entre altérations mitochondriales et insulino-résistance, et démontrent l'implication des RL dans les altérations mitochondriales.

Enfin, l'induction *in vitro* de radicaux libres par du glucose ou des lipides altère la densité et les fonctions mitochondriales dans des cellules musculaires en culture, et ces effets sont restaurés par un traitement antioxydant.

L'ensemble de ces données suggère donc que les altérations mitochondriales ne précèdent pas le développement de l'insulino-résistance, mais sont plutôt la conséquence d'un stress oxydant musculaire associé à l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie des souris diabétiques.

Ces travaux permettent de cibler le stress oxydant musculaire comme un des éléments en cause dans les altérations mitochondriales en situation de diabète, suggérant que l'utilisation de stratégies basées sur les antioxydants pourrait constituer un traitement complémentaire aux thérapies conventionnelles, visant à normaliser les concentrations circulantes de glucose et lipides, afin d'améliorer les capacités oxydatives du muscle squelettique.

- **Pour en savoir plus**

« ***Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in skeletal muscle of diet-induced insulin resistant mice*** ».

Charlotte Bonnard<sup>1</sup>, Annie Durand<sup>1</sup>, Simone Peyrol<sup>2</sup>, Emilie Chanseaume<sup>3</sup>, Marie-Agnés Chauvin<sup>1</sup>, Béatrice Morio<sup>3</sup>, Hubert Vidal<sup>1</sup> and Jennifer Rieusset<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Unité Inserm U870.IFR62, Lyon, F-69008 ; INRA, UMR1235, Lyon, F-69008 ; INSA-Lyon, RMND, Villeurbanne, F-69621 ; Université Lyon 1, Lyon, F-69003 ; Hospices Civils de Lyon, Lyon, F-69008, France.

<sup>2</sup> IFR62, Centre Commun d'Imagerie de Laennec, Université Lyon 1, Lyon, F-69008, France.

<sup>3</sup> INRA, UMR 1019, Clermont-Ferrand, F-63000, France

***Journal of Clinical Investigation*** Publication avancée en ligne du 10 janvier

- **Contact chercheur**

**Jennifer Rieusset**

UMR Inserm U870/INRA U1235/INSA de Lyon/UCBL/HCL

Régulations Métaboliques, Nutrition et Diabètes

Faculté de Médecine Lyon-Sud

165 chemin du Grand Revoyet

69600 Oullins

Tel. 04 26 23 59 20

[jennifer.rieusset@univ-lyon1.fr](mailto:jennifer.rieusset@univ-lyon1.fr)