

Biomédecine

Des bactéries contre le diabète de type 1

Des bactéries de la flore intestinale stimulent la production, dans le pancréas, de molécules qui réfrènt son inflammation, responsable du diabète de type 1. Julien Diana, de l'institut Necker-Enfants Malades (INEM, Unité 1151, Inserm/CNRS/Université Paris-Descartes), qui a dirigé l'étude, nous explique ces résultats et leurs implications.

elle est caractérisée de façon assez fiable par ce type d'observations et d'expériences sur un modèle animal.

Restait à montrer que le mécanisme existe aussi chez l'homme. Les chercheurs ont alors analysé le gène qui code VGLUT3 chez des toxicomanes ayant développé de nombreuses addictions. Par rapport à des personnes non droguées, ce gène présentait 10 fois plus souvent des mutations. Les personnes ayant un transporteur VGLUT3 dysfonctionnel risqueraient donc davantage de développer une addiction.

C'est toutefois loin d'être le seul facteur de risque : seuls 5 % des patients polytoxicomanes présentaient une telle mutation. La dépendance peut donc avoir de multiples autres causes. En outre, précise Salah El Mestikawy, « ces mutations ne sont pas forcément une mauvaise chose. Si votre circuit de la récompense, qui assure votre motivation, est particulièrement actif et que vous décidez de faire du sport, de la musique ou des maths, c'est très bien. Cela ne devient néfaste que si vous basculez dans la drogue, la cigarette, les jeux d'argent, etc. ».

Quoi qu'il en soit, ces résultats fournissent une nouvelle piste pour développer des médicaments qui freineraient l'entrée dans l'addiction, en empêchant l'emballement du circuit de la récompense. Et même sans substance pharmacologique, insiste Salah El Mestikawy, « il pourrait être d'une grande aide de sensibiliser les jeunes qui ont cette vulnérabilité, en leur expliquant que ce talon d'Achille – une propension supérieure à tomber dans la dépendance – est aussi une force, à savoir une plus grande aptitude à la motivation ».

Guillaume Jacquemont

D. Y. Sakae et al., Molecular Psychiatry, en ligne le 4 août 2015

Quel a été le point de départ de vos travaux ?

Julien Diana : Nous avons montré qu'un peptide antimicrobien nommé CRAMP joue un rôle dans le déclenchement du diabète de type 1. Nous avons voulu savoir si ce peptide avait d'autres rôles dans cette maladie.

Que sont les peptides antimicrobiens ?

J. D. : Ces petites molécules sont produites dans divers organes par des cellules immunitaires, tels les neutrophiles, mais aussi des cellules non immunitaires, telles les cellules épithéliales. Elles permettent de détruire rapidement les micro-organismes pathogènes. Mais il a été montré qu'elles participent aussi à la régulation de la réponse immunitaire dans des maladies auto-immunes telles que le lupus et le psoriasis. Cela nous a fait penser qu'elles pouvaient influencer sur le développement du diabète auto-immun de type 1.

Quelle a été votre démarche ?

J. D. : Nous voulions savoir si des cellules du pancréas, les cellules β , pouvaient produire le peptide CRAMP et ainsi se défendre contre une attaque immunitaire. Nous avons montré, chez la souris et chez l'homme, qu'elles produisent bien le peptide. Et que CRAMP peut inhiber l'activité inflammatoire des cellules immunitaires qui infiltrèrent le pancréas au

cours du diabète. On a bien affaire ici à un mécanisme de protection des cellules β .

Alors que CRAMP participe au déclenchement de la maladie ?

J. D. : Oui. Le peptide a deux rôles ambivalents, on essaye de comprendre pourquoi. Mais ces deux rôles ont lieu à des phases très différentes de la maladie. Le rôle déclencheur a été montré chez des souris très jeunes. Des neutrophiles alors présents dans le pancréas produisent le peptide CRAMP, ce qui amorce la maladie. Chez les



Julien Diana, INEM, Inserm U1151, Paris

souris adultes, ce sont des cellules β qui produisent le peptide, lequel devient protecteur.

Quel est le rapport avec la flore intestinale ?

J. D. : Les peptides antimicrobiens sont très étudiés. Les bactériologistes essayent de s'en servir comme alternative aux antibiotiques. Ils ont ainsi trouvé que les principaux inducteurs de leur production sont des acides gras à chaîne courte produits par des bactéries de la flore intestinale. Nous avons étudié cette possibilité

dans notre cas. Chez des souris modifiées qui développent spontanément le diabète de type 1 en vieillissant, nous avons montré un défaut de ces acides gras et du peptide CRAMP, dû à une sous-représentation des bactéries de la flore qui les produisent. Des patients atteints de la maladie ont aussi ce défaut.

Est-ce la première fois qu'on montre un effet de la flore sur l'environnement immunitaire du pancréas ?

J. D. : C'est la première fois que l'on montre un mécanisme complet et direct de composés produits par la flore et qui préviennent l'auto-immunité dans le pancréas. Ce pourrait être un mécanisme général de maintien de la tolérance dans les organes périphériques. Nous allons lancer des études sur d'autres maladies auto-immunes, telle la sclérose en plaques, et sur d'autres peptides antimicrobiens, pour voir s'il peut être généralisé.

Ces travaux ouvrent-ils des pistes thérapeutiques contre le diabète de type 1 ?

J. D. : On pourrait imaginer une thérapie par transfert de la flore intestinale d'individus sains. Une alimentation riche en fibres pourrait aussi être bénéfique, car les acides gras à chaîne courte sont le produit de leur fermentation.

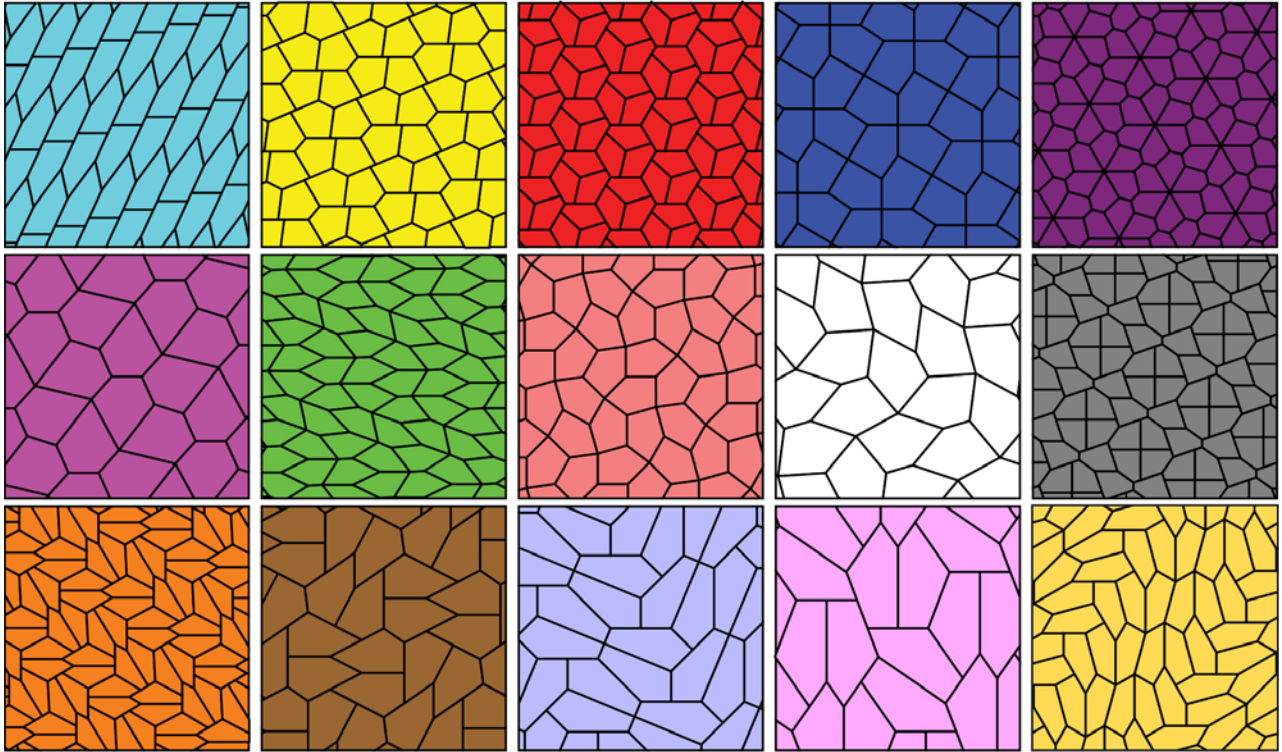
Marie-Neige Cordonnier

J. Sun et al., Immunity, vol. 43, 2015

Mathématiques

Un nouveau pentagone pave le plan

Recouvrir une surface plane avec un motif unique est un problème mathématique ancien et abondamment traité. Mais surprise : une nouvelle solution a été découverte !



Le dernier en date des 15 pavages pentagonaux (en bas à droite) a été identifié grâce à un programme informatique.

15
classes de
pentagones convexes
irréguliers peuvent
paver le plan.

Vous voulez carrelers le sol de votre salle de bains avec des carreaux tous identiques ? Rien de plus simple. Vous pouvez utiliser des carreaux rectangulaires ou encore des tomettes hexagonales. Mais bien d'autres formes sont possibles ! Les mathématiciens cherchent depuis longtemps à recenser tous les motifs qui pavent le plan (infini) sans se chevaucher ni laisser de trous. On sait que n'importe quel triangle ou quadrilatère convient. Trois types d'hexagones convexes fonctionnent également (un polygone est convexe lorsque n'importe quel couple de ses points intérieurs peut être relié par un segment qui reste à l'intérieur). Et tous les polygones convexes ayant plus de six côtés échouent à carrelers le sol.

Qu'en est-il des pentagones convexes ? Les chercheurs en connaissaient jusqu'ici 14 types qui pavent le plan, sans parvenir

à prouver que cette liste était exhaustive. Et pour cause : une quinzième forme vient d'être découverte par Casey Mann, de l'université de Washington à Bothell, et ses collègues.

Jean-Paul Delahaye avait exposé en 2013, dans sa chronique (*Pour la Science* n° 432), une classification des pavages pentagonaux. Le pentagone régulier, aux cinq côtés de même longueur et aux cinq angles égaux, est rapidement écarté. En effet, comme chacun de ses angles mesure 108° , il est impossible d'obtenir 360° en accolant ces pentagones autour d'un sommet.

Cependant, il existe une infinité de pentagones irréguliers susceptibles de paver le plan. En 1918, le mathématicien allemand Karl Reinhardt en découvrit cinq classes. Chacune est définie par des relations entre certains angles ou entre les longueurs de certaines arêtes. Trois

nouvelles classes sont trouvées en 1968, puis une autre en 1975. Les quatre motifs suivants sont identifiés par une amatrice de mathématiques, Marjorie Rice. Enfin, une quatorzième forme est mise au jour en 1985.

Mais depuis trente ans, aucun autre type de pentagone convexe pavant le plan n'avait été découvert. La liste était-elle complète ? Pour le savoir, l'équipe de Casey Mann a utilisé un programme informatique qui teste de façon exhaustive un ensemble très vaste de configurations pentagonales. Et c'est avec un peu de surprise qu'elle a trouvé cette nouvelle classe de pentagones qui pave le plan (le dernier en bas à droite ci-dessus). Il est encore trop tôt pour dire si d'autres solutions seront débusquées grâce à cette approche informatique, mais la traque aux pentagones est relancée.

Sean Baillly