

Les modèles animaux disponibles pour l'étude du diabète

Afin d'étudier l'étiologie de ce diabète et en raison de la gravité de ses nombreuses répercussions métaboliques et dégénératives, l'utilisation de modèles expérimentaux représente autant de voies d'accès dans la compréhension de la genèse et des complications de cette pathologie.

Durant ces dernières années, les études entreprises visant à la mise au point de modèles adéquats de diabète chez l'animal, notamment dans le cas du diabète non insulino-dépendant (sans obésité associée) ont abouti à différents types de modèles obtenus essentiellement chez le rat. L'exploitation de ces modèles de diabète apporte des confirmations en faveur de l'idée selon laquelle les anomalies de l'insulino-sécrétion et de la sensibilité à l'insuline seraient secondaires à une réduction plus ou moins marquée de la population de cellules B.

L'installation du diabète chez les modèles animaux se fait soit spontanément soit par induction chirurgicale, chimique, endocrine, immunologique ou par sélection ou génie génétique.

Les modèles animaux de diabète induit par des substances chimiques

Ces substances sont toxiques pour la cellule B. Les plus utilisées sont:

- l'*alloxane* dont la toxicité est due à la production de radicaux libres de l'oxygène
- la *streptozotocine*. A forte dose, elle détruit les cellules B; à faible dose et répétée, elle induit une insulite suivie de la destruction des cellules B par un mécanisme immunitaire dépendant des cellules T.

Portha en 1974 a établi chez le rat, cliniquement par administration de streptozotocine durant la période péri-natale, un modèle diabétique servant de référence pour l'étude expérimentale du diabète de type 1 par d'autres scientifiques.

Les modèles animaux de diabète spontané

Chez le *rat BB* (rat Wistar Bio Breeding) et la souris NOD (Non Obese Diabetic Mice), l'étiologie est auto-immune et ces deux modèles présentent la plupart des caractéristiques de la pathologie humaine diabétique de type 1.

La plupart de ces modèles sont étudiés pour leur spontanéité à développer un diabète non insulino-dépendant. L'expression phénotypique du syndrome dépend de la souche et des facteurs environnementaux, notamment diététiques. Ces animaux sont génétiquement sélectionnés, Il s'agit de:

- la *souris ob/ob*: la maladie se transmet selon un mode autosomal récessif, l'hyperinsulinémie est provoquée par une déficience en leptine et l'hyperglycémie apparaît secondairement à l'insulinorésistance
- la *souris obèse "yellow mice"*: le mode autosomal de transmission est dominant, l'obésité et l'hyperinsulinémie sont liées à une hypertrophie des adipocytes; une intolérance au glucose induit une hyperglycémie et il apparaît une hyperplasie avec une hypertrophie des îlots de Langerhans

- la *souris NZO* (New Zealand Obese): la maladie est de type polygénique, l'animal est obèse et présente une légère hyperglycémie et une hyperinsulinémie
- la *souris KK* (japonaise) diabétique: le diabète est consécutif à une alimentation relativement hypercalorique, l'obésité modérée est associée à une hyperphagie, une glycosurie, une rétinopathie et une néphropathie

Les modèles animaux de diabète induit par inoculation de virus

Certaines infections virales peuvent engendrer un diabète aussi bien chez l'homme que chez l'animal. L'exemple le plus connu est l'infection de la souris par le virus EMC (Encephalomyocarditis). Ce virus entraîne un diabète en pénétrant dans la cellule B. L'ADN viral s'intégrant au génome de la cellule B hôte provoque une altération des fonctions de ces cellules et notamment de la synthèse et de la sécrétion d'insuline.

Les modèles animaux de diabète induit par pancréatectomie

La méthode de pancréatectomie chirurgicale induite chez le rat permet de réaliser une ablation de 90% du pancréas endocrine. Les animaux pancréatectomisés maintiennent un poids normal. La glycémie à jeun reste d'abord normale mais, 6 à 7 semaines après pancréatectomie, elle s'élève légèrement et il apparaît, chez ces animaux, une intolérance au glucose.

Les "souris" transgéniques

Les techniques de génie génétique ont permis d'obtenir des animaux permettant l'étude du diabète. Le modèle le plus utilisé est le *rat Zucker*. Il présente une obésité, une insulino-résistance, une hyperinsulinémie, une hyperlipidémie mais une glycémie normale. Son pancréas est hypertrophique, hyperplasique et hypersécrétoire. On peut également inactiver certains gènes codant pour des molécules intervenant dans le métabolisme insulinaire, et observer les résultats obtenus concernant:

- la réduction de l'activité de la glucokinase dans les cellules B
- la suppression du transporteur de glucose "knock out GLUT4 mice"
- l'expression de l'insuline humaine
- l'expression de l'amyline humaine
- l'expression de l'aldose réductase humaine
- la surexpression de l'IGF (Insulin-like Growth Factor)
- la production d'interleukine-10

Les modèles in vitro

Ils permettent d'aborder le dysfonctionnement de l'insulino-sécrétion dans le cas d'un diabète de type 2. Trois méthodes d'expérimentation *in vitro* existent:

- à partir d'îlots de Langerhans isolés. L'exploration de plusieurs voies de l'insulino-sécrétion se fait en réponse à plusieurs sécrétagogues tels que le D-glucose et la L-arginine en concentrations croissantes, un agoniste et un antagoniste de la voie β adrénergique stimulatrice (isoprotérénol associé ou non au propranolol) et un agoniste α_2 adrénergique inhibiteur (clonidine). Quelle que soit la voie stimulée il apparaît une diminution de l'insulino-sécrétion.
- à partir d'un pancréas isolé et perfusé. L'exploration de la libération d'insuline est dynamique.
- à partir d'îlots de Langerhans périfusés. Cette approche concerne l'étude de la mémoire de la cellule B.

Les modèles animaux de diabète induit par le régime alimentaire

Ils ont permis de mettre en évidence le rôle de la consommation hypercalorique et de l'âge associés à un manque d'activité physique.

La souris Spiny (Acomys chirinus)

Cet animal vit dans les régions désertiques et semi-désertiques autour du bassin méditerranéen. Un régime de laboratoire riche en sucrose provoque chez cette souris une réduction des enzymes de la glycolyse qui est une des voies de dégradation métabolique du glucose s'effectuant en présence ou en absence d'oxygène, une réduction de la lipogénèse qui entraîne une hyperlipidémie c'est-à-dire une augmentation des lipides dans le sang, une intolérance au glucose, une hyperinsulinémie, mais ne provoque pas d'hyperglycémie ni d'obésité. Un régime riche en lipides induit une obésité, une intolérance au glucose, une hyperinsulinémie, une augmentation du glucagon plasmatique avec une hyperglycémie mais sans changement dans le contenu pancréatique en insuline.

Le rat des sables (Psammomys obesus)

Dans son milieu naturel, cet animal se nourrit de plantes salées pauvres en calories, alors que soumis à un régime standard de laboratoire, 40% des animaux deviennent obèses et développent un diabète non insulino-dépendant à partir du 3^e mois. Les 60% restants ne présentent pas de diabète mais restent obèses avec des taux élevés d'insuline plasmatique.

Le rat des sables répond à l'augmentation alimentaire provoquant une surcharge calorique par un accroissement du poids corporel dû à une augmentation de la taille des adipocytes ou cellules graisseuses, une hyperinsulinémie et une intolérance au glucose à différents degrés. L'effet du régime sur l'installation du diabète est réversible. Par contre, au-delà de 6 mois de régime, quelques animaux qui ont développé le diabète présentent une chute pondérale considérable, les taux d'insuline plasmatique diminuent fortement et celui du glucose plasmatique augmente. Ces rats des sables développent un diabète insulino-dépendant constituant la dernière phase de la maladie.

Un modèle de DNID induit par chirurgie: le lapin (Cuniculus oryctolagus)

Le lapin, après ligature du canal pancréatique, développe sans régime adapté un diabète qui reproduit relativement bien un diabète humain consécutif à une pancréatite (inflammation du pancréas), se démarquant ainsi des autres modèles cytotoxiques de diabète induit.

Les principales caractéristiques de ce modèle de diabète sont:

- une hyperglycémie précoce et tardive
- une hypo-insulinémie et une hyperglucagonémie
- une hypo c-peptidémie chronique
- une intolérance au glucose
- une fibrose typique d'une pancréatite chronique obstructive
- la présence de dépôts amyloïdes à long terme
- une transformation des acini exocrine en ductules
- une dissociation progressive des îlots de Langerhans
- une nésioblastose (régénérescence de cellules endocrines) en faveur des cellules A

Toutes ces dérégulations sont le signe d'un dysfonctionnement des cellules B et d'une aggravation progressive de l'état diabétique.

Ce modèle présente donc une dérégulation irréversible de la glycémie lors de l'évolution du diabète non insulino-dépendant.

Tous ces modèles expérimentaux de diabète démontrent bien que cette maladie possède des traits pathologiques complexes et diversifiés. Cependant, chaque modèle permet d'en étudier un aspect particulier, que ce soit au niveau cellulaire, moléculaire, biochimique ou génétique, en référence à ce qui est observé chez l'être humain. La mise au point de ces modèles a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'évolution naturelle du diabète, notamment non insulino-dépendant, dans le but unique d'une thérapie antidiabétique.

***Tableau récapitulatif des différents
modèles animaux du diabète NID***