

Psammomys obesus

un modèle pour l'étude du diabète NID

et de ses complications vasculaires

UNE GERBILLE ORIGINNAIRE D'UN MILIEU DESERTIQUE

Dans son milieu naturel, les régions semi-désertiques du nord de l'Afrique, cette gerbille se nourrit de chenopodiacées halophiles pauvres en calories (0,4 Kcal/g pour *Salsola foetida* par exemple). Le *Psammomys* est un animal essentiellement diurne qui vit, seul ou en petits groupes, dans des terriers qui le protègent de la température extérieure et où l'humidité est importante (50 à 80%).

Les gerbillidae sont une famille où l'on trouve des animaux vivant dans des biotopes souvent comparables (régions semi-arides d'Afrique du nord et du sud de l'Asie). Parmi la vingtaine d'espèces bien représentées, on peut distinguer également *Meriones unguiculatus* (Mongolian jird) qui est un autre modèle d'étude du DNID, *Pachyuromys duprasi* (Fat-tailed gerbil) ainsi que le *Psammomys obesus* (parfois appelé aussi "rat des sables" bien que ce terme prête à confusion car il existe de multiples concurrents pour ce titre (*Psammomys vexillaris* entre autres).

Les gerbilles, outre leur intérêt dans l'étude du diabète, sont également utilisées pour l'étude des conséquences de l'ischémie cérébrale ainsi que pour des études portant sur la dégradation des disques intervertébraux et les mécanismes de l'audition.

UNE ALIMENTATION RARE INFLUENCANT FORTEMENT LA PHYSIOLOGIE DE L'ANIMAL

L'alimentation (salée !) de *Psammomys obesus* et son adaptation à son biotope ont une grande influence sur sa physiologie. Le *Psammomys obesus* est une gerbille adaptée à un environnement désertique, dont l'organisme réagit à la disponibilité variable de nourriture par des contrôles endocrines spécifiques. Ces changements physiologiques ne se retrouvent pas seulement au niveau pancréatique et plasmatique mais aussi au niveau intestinal, reproducteur ou central. Ainsi, la glycémie et l'insulinémie de cet animal sont sujettes à des variations saisonnières probablement liées aux modifications de son alimentation. La glycémie de cet animal augmente en automne et au printemps alors que son pancréas produit plus d'insuline au printemps et en hiver. L'insuline plasmatique varie comme la glycémie sauf pendant l'été où **un taux élevé d'insuline plasmatique est associée à une glycémie faible**. Cette hyperinsulinémie saisonnière ne varie pas si on réduit la quantité de nourriture disponible pour l'animal.

Au niveau pancréatique, on ne constate pas de variations dans le nombre de cellules à insuline, à glucagon ou à somatostatine. Cependant, la densité volumique de ces cellules indique que leur activité augmente respectivement de 50, 32 et 15 %.

La diurèse du *Psammomys* est réduite, ainsi que ses pertes en sodium: cet animal présente un faible taux de facteur natriurétique atrial (comparé à un rat *Rattus norvegicus*), retrouvé également chez *Meriones libycus*, une autre gerbille vivant dans un environnement

semblable. Par conséquent, toute étude utilisant cet animal doit prendre en compte sa physiologie particulière, à savoir son adaptation à un biotope où l'eau et la nourriture sont rares. On peut également noter que cet animal, surtout en Afrique de l'Est, est un vecteur de parasites et, éventuellement, de virus .

UN DIABETE NID INDUIT PAR UN REGIME ALIMENTAIRE HYPERCALORIQUE

Soumis à un régime standard pour rat de laboratoire, 40 % des animaux deviennent obèses et développent les symptômes d'un diabète non insulino-dépendant à partir du 3^{ème} mois de régime. Les 60 % d'animaux restants ne présentent pas de diabète mais restent obèses avec des taux élevés d'insuline plasmatique. Ce diabète d'origine "alimentaire" se retrouve chez des populations humaines qui sont passées d'un mode de vie où la nourriture était assez rare, ou peu énergétique, à un mode de vie "occidental" où les calories sont disponibles en abondance. C'est ainsi que 40 % également de la population des indiens Pima développent un diabète de type II.

Il a été montré qu'il existe deux souches génétiquement différentes de *Psammomys* qui ne présentent pas les mêmes réactions vis-à-vis d'une alimentation riche en énergie: certains animaux sont sensibles au diabète, alors que d'autres y "résistent". Au cours d'une capture, les deux types d'animaux sont présents, ce qui explique les pourcentages moyens précédents.

Il faut noter que dans son milieu, l'appartenance à une de ces deux souches différentes ne confère pas apparemment d'avantage évolutif: la nourriture étant peu énergétique, aucune pression de sélection ne s'exerce sur ces animaux sur la base de leur sensibilité au diabète. Dès lors, des mutations peuvent s'accumuler, formant des gènes adaptés à une alimentation peu énergétique, qui rendent certains animaux incapables de supporter une alimentation riche: muettes dans leur milieu d'origine, elles se révèlent en laboratoire et ont pour conséquence **une insulino résistance, une leptino - résistance et un diabète NID**. Ces composantes se retrouvent dans le "syndrome de surcharge métabolique" humain associant intolérance au glucose, obésité androïde, hypertension et hyperlipidémie et constituant une situation de risque d'accidents cardiovasculaires majeurs. Les facteurs primordiaux de ce syndrome semblent être l'hyperinsulinémie associées à la leptino- et l'insulino résistance, tous phénomènes renforçant encore l'intérêt de l'étude fondamentale du modèle *Psammomys* de diabète NID.

Il est possible d'augmenter le pourcentage des animaux développant un diabète en réalisant un élevage recevant une alimentation hypercalorique en permanence: les animaux nouveaux nés obtenus dans ces conditions développent quasiment tous un diabète.

Le rat des sables sensible répond à l'augmentation de l'énergie apportée par son alimentation provoquant une surcharge calorique par un accroissement de son poids corporel dû à une augmentation de la taille des adipocytes ou cellules graisseuses, une hyperinsulinémie et une intolérance au glucose à différents degrés. On peut distinguer 4 stades successifs lors du développement de cette pathologie diabétique:

1 - Stade silencieux. Animaux présentant une glycémie et une insulïnémie "normale" (< 100 mU/l). Pendant ce stade, l'insulinorésistance s'installe.

2 - Stade hyper insulïnémique (< 300 mU/l) ou l'insulinorésistance est installée: l'augmentation de la sécrétion insulïnique compense encore la perte d'efficacité de cette hormone.

3 - Stade "hyper GI" ou l'hyperinsulïnémie s'accompagne d'une hyperglycémie car l'insuline, même abondante, ne peut plus compenser l'élévation de la glycémie. L'insulinorésistance est bien installée. A ce stade, on peut encore revenir à la normale par une réduction drastique de l'apport calorique.

4 - Stade hyperglycémique, les cellules B pancréatique se suicident par apoptose et ne peuvent plus produire d'insuline: le taux de cette hormone s'effondre. L'apoptose des cellules B semble être causée par l'hyperglycémie. Ce fait a été confirmé par des études in vitro qui ont également montré que ces phénomènes apoptotiques ne sont pas dus ici à des produits terminaux de glycation où à la production de NO.

L'effet du régime hypercalorique sur l'installation du diabète est réversible jusqu'à un certain point. On peut ramener l'animal à une situation normale en diminuant fortement sa ration alimentaire, mais seulement dans l'intervalle de temps qui précède la destruction de ses cellules B par apoptose, dont le taux augmente vite (multiplié par 14 en 20 jours).

Au-delà de 6 mois de régime, quelques animaux qui ont développé un diabète présentent une forte chute pondérale, leurs 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. Certains peuvent alors tomber dans un mortel coma acido-cétosique.

Certains auteurs considèrent que l'existence d'une auto immunité confère des caractères particuliers au diabète développé chez *Psammomys*, qui serait alors de type "1,5", mêlant des caractères des types 1 et 2. Cette approche semble demander davantage d'investigations, car ce type mixte de diabète est observé surtout chez l'homme. Bien que le *Psammomys* puisse s'en rapprocher, au vu des éléments actuels, nous considérons cet animal développe bien un diabète majoritairement de type 2.

UN METABOLISME PROFONDEMENT MODIFIE PAR L'ETAT DIABETIQUE

Une insulino résistance potentielle

L'étude des mécanismes moléculaires de l'insulinorésistance a permis de mettre en évidence les particularités qui expliquent la sensibilité du *Psammomys* à son alimentation. Cet animal présente **une faible densité de récepteurs insulïniques** au niveau hépatique et musculaire. C'est là une conséquence logique de son adaptation à un milieu où la nourriture est peu abondante et pauvre en calories. C'est l'Hypothèse du "gène d'économie alimentaire" ("thrifty gene").

Si l'alimentation de l'animal devient plus énergétique, ses rares récepteurs insuliniques deviennent moins efficaces, des protéines kinases fortement exprimées phosphorylent les acides aminés sérine et thréonine de la sous unité du récepteur, ce qui **diminue fortement son activité tyrosine kinase** et donc l'influence de l'insuline fixée sur son récepteur: l'animal devient insulino- résistant.

Un système nerveux central dont le fonctionnement est modifié par l'état diabétique

L'animal diabétique présente des perturbations au niveau des amines biogènes, molécules jouant le rôle de neuromédiateurs au niveau du cerveau. On constate une augmentation de la sécrétion de noradrénaline au niveau de l'hypothalamus alors que les quantités de dopamine et de sérotonine sont inférieures à la normale dans la plupart des autres structures cérébrales. Les conséquences de ces modifications s'exercent sur le comportement alimentaire: elles provoquent une augmentation de la prise alimentaire.

Un pancréas particulier

L'étude du pancréas de *Psammomys* a révélé certaines particularités. Ainsi, les cellules des îlots de Langerhans des animaux hyperinsulinémiques et hyperglycémiques (stade 3) présentent une faible immunoréactivité pour l'IAPP et pour l'insuline. Elle est cependant plus forte si l'animal est alimenté avec une nourriture faiblement calorique. Les immunoréactivités à l'insuline et à l'IAPP sont liées et évoluent de concert en fonction de la richesse calorique de l'alimentation des animaux. La concentration plasmatique en IAPP n'est pas modifiée chez le *Psammomys* diabétique, mais après traitement au vanadyl sulfate, elle augmente fortement alors même que la glycémie et l'insulinémie de ces animaux sont normalisées, peut-être par un effet de feedback négatif de l'IAPP influant sur la libération de l'insuline. De plus, chez le *Psammomys* hyperinsulinémique, une large fraction de l'insuline circulante est constituée essentiellement de proinsuline. Cependant, la structure moléculaire de l'insuline sécrétée et de ses dérivés ne permet pas d'expliquer la pro-insulinémie et l'hyperglycémie des animaux diabétiques. Ces produits proviendraient d'une **superstimulation pancréatique** qui affecterait alors les cellules B incapables de répondre à la demande en insuline induite par les taux circulants de glucose. Cette réaction des cellules B serait due à un défaut de ces cellules, éventuellement d'origine génétique. Cet effet glucotoxique a été obtenu et vérifié in vitro sur des îlots isolés de *Psammomys* alors qu'il n'apparaît pas sur des îlots isolés de rats. L'importance d'une insuline circulante efficace est montrée par l'administration régulière de doses modérées d'insuline à des patients souffrant de diabète NID, ce qui restaure une normoglycémie.

Il semble qu'il existe deux souches génétiquement différenciées de *Psammomys*, dont l'une est sensible au diabète alors que l'autre y reste résistante. L'étude de la souche sensible montre que **le métabolisme du glucose est fortement modifié au niveau des cellules endocrines pancréatiques**: la phosphorylation du glucose y est multipliée par 4 ainsi que l'activité de l'hexokinase et de la glucokinase. Cette souche présente donc une incapacité génétique à ajuster son métabolisme du glucose et sa sécrétion insuliniq ue en qualité (proinsuline sécrétée) et en quantité (insulinopénie), à une alimentation énergétiquement abondante.

Le diabète de type II observé tirerait son origine d'une incompetence des cellules B à répondre à une demande accrue de sécrétion d'insuline qui, conjuguée à l'effet toxique de fortes concentrations plasmatiques en glucose puis à l'influence de l'accumulation de fibres amyloïdes autour des cellules, entraînerait la mort des cellules B et/ou la subsistance d'une population incompetente de cellules B.

UN METABOLISME "ALIMENTAIRE" ET LIPIDIQUE MODIFIÉ

Intensification de la lipogénèse

La lipogénèse dans le tissu adipeux blanc augmente chez les animaux hyperinsulinémiques et normoglycémiques, celle du tissu hépatique n'étant pas alors modifiée. Les animaux hyperglycémiques montrent une augmentation de la lipogénèse hépatique. Le tissu adipeux brun ne réagit pas à l'hyperinsulinémie ou à l'hyperglycémie par une lipogénèse modifiée. Cependant, la lipogénèse n'est pas la cause première de l'obésité de l'animal, mais n'en est qu'une conséquence: son augmentation suit l'obésité mais ne la précède pas.

Leptinorésistance

Le gène de la leptine (gène ob) s'exprime chez le Psammomys au niveau des adipocytes, il est d'ailleurs bien conservé puisque sa séquence est homologue à 90 % au même gène murin et à 79 % au gène ob humain.

Le métabolisme du Psammomys insulino-résistant présente des réactions anormales vis-à-vis de cette hormone en cas de jeûne. Après un jeûne de 24 h, le taux plasmatique de leptine reste non seulement élevé chez le Psammomys insulino-résistant et obèse mais augmente de 18 % alors que chez l'animal normal ce taux décroît fortement (- 44 %). Pendant ce jeûne, la glycémie, l'insulinémie et le poids corporel ne varient pas. Ce comportement surprenant vis-à-vis de la leptine se retrouve chez l'animal normal: celui-ci n'est sensible qu'à de fortes doses de cette molécule, laquelle se révèle n'exercer aucun effet sur les animaux obèses diabétiques chez lesquels une sécrétion accrue demeure sans effets.

La Psammomys paraît donc posséder une tendance à la "leptinorésistance", ce qui peut être relié à l'hypothèse du "gène économe en énergie": dans son biotope, la pauvreté de l'alimentation de l'animal rend inutile une forte sensibilité à une molécule qui a pour principal effet de limiter la prise alimentaire.

UNE ATTEINTE GENERALISEE DES VAISSEaux SANGUINS

Les vaisseaux sanguins de Psammomys montrent un ensemble d'affection variées caractéristiques d'une atteinte vasculaire d'origine diabétique. Les atteintes des capillaires sont obtenues uniquement par un régime hypercalorique chez les animaux développant alors un syndrome diabétique. Par contre, la mise en évidence et l'étude de l'athérosclérose d'origine en partie diabétique chez cet animal nécessite une complémentation du régime alimentaire de 1 % en cholestérol, voire l'utilisation transitoire d'un anti-thyroïdien tel que le mercaptométhylimidazole.

Micro-angiopathie

Ces affections se développent à long terme, chez des animaux obèses, hyperinsuliniques. La lame basale des capillaires cutanés s'épaissit. Les animaux devenant par la suite insulino-requérants, les muscles squelettiques et le myocarde sont également affectés. Les capillaires sont lésés, des fibroses ischémiques se développent. Au niveau rénal, la capsule de Bowman et les capillaires glomérulaires voient leur membrane basale épaissie, puis des lésions tubulaires et une nécrose glomérulaire se développe. Enfin, bien que le *Psammomys* ne montre pas trace de rétinopathie diabétique, la cataracte affecte la plupart des animaux.

Macro-angiopathie

Les lésions athéromateuses ne sont obtenues chez le *Psammomys* au niveau du tronc aortique qu'après de longs mois de régime. Bien qu'une hypercholestérolémie soit obtenue en un mois et demi, aucun dépôt lipidique artériel significatif n'est décelable au troisième mois de régime. Trois mois plus tard, des lésions athéromateuses sont plus nettes mais il faut 9 mois de régime pour obtenir des altérations caractéristiques avec fibrose, foyers surinfectés et adventices fortement infiltrées. On observe alors des zones fissurées avec anévrysmes et diffusions hémorragiques. Cependant, la nature et l'étendue des lésions observées varient beaucoup avec les individus, et l'on ne peut relier hypercholestérolémie et gravité des atteintes qu'après 6 mois de régime. Ces lésions fibro-athéromateuses obtenues tardivement sont en tout point comparables à celles observées chez l'homme diabétique, et dont le potentiel de morbidité est très élevé.

Questions ouvertes:

Toutes les gerbilles adaptées à un environnement désertique présentent-elles les mêmes caractéristiques métaboliques que *Psammomys*, comme par exemple la gerbille de Mongolie qui est un autre modèle animal de diabète NID ?

Puisque le métabolisme de cet animal subit des variations saisonnières, les captures en milieu naturel à une seule époque ne constituent-elles pas une source d'instabilité des résultats obtenus ? Un élevage donnerait alors des résultats sinon plus précis, du moins plus reproductibles. Des résultats satisfaisants ont été obtenus en ce sens. La capture des animaux sauvages doit donc être considérée comme un pis aller.

Qu'en est-il de la variabilité génétique de l'insulinorésistance caractéristique de *Psammomys*? Peut-on observer des transmissions héréditaires à ce niveau? Peut-on développer et fixer une souche particulièrement intéressante? Deux souches différentes de *Psammomys* qui ne présentent pas la même réponse pancréatique au glucose ont déjà été caractérisées. Il serait intéressant d'étudier les différences entre ces deux souches à l'échelon moléculaire.

Le milieu de vie du *Psammomys* explique sa sensibilité aux apports caloriques et le développement d'un syndrome diabétique chez certains animaux.

