



## Cécile Julier, le diabète à fleur de gène

En me serrant la main, son visage s'illumine, son oeil se fait rieur : elle s'épanouit comme une fleur. Et c'est l'œil brillant qu'elle raconte son travail, une véritable passion pour le diabète et la génétique. Pas de doute, cette femme aux boucles brunes épaisses a le diabète à fleur de peau... à fleur de gène, en somme : mon titre est tout trouvé.

Piquée par le "virus" du diabète au début des années 90, Cécile Julier a une double casquette Inserm (U730 "Génétique des maladies infectieuses et auto-immunes") et Institut Pasteur, menant de front ses recherches à la fois sur la génétique de la prédisposition au diabète de type 1 et celles de formes monogéniques rares de diabète, mais aussi sur la génétique des maladies infectieuses tropicales, la dengue et le paludisme notamment.

Le grand écart ? *« Non, car finalement ces pathologies ont en commun d'être complexes, impliquant des facteurs génétiques multiples et des facteurs d'environnement ; dans les deux cas le système immunitaire joue un rôle important et il y a des phénomènes d'inflammation, et donc très probablement des gènes en commun, comme le Complexe Majeur d'Histocompatibilité. Et puis il semble que des facteurs infectieux soient aussi en cause dans le diabète de type 1, comme facteurs déclenchants – on incrimine certains virus – mais aussi comme facteurs protecteurs.*

*« Ce rôle protecteur des pathogènes est souvent méconnu, poursuit-elle, mais très net par exemple dans les études chez les animaux de laboratoire, où les animaux génétiquement prédisposés au diabète (souris NOD) élevés en milieu exempt de pathogènes ont un risque de diabète beaucoup plus élevé que les animaux élevés dans un milieu avec pathogènes. Cette hypothèse "hygiénique" pourrait expliquer en partie le gradient Nord-Sud de risque de diabète de type 1 en Europe, où le risque est plus élevé au Nord, qu'au Sud. Bien sûr, les pathogènes ne sont pas les seuls facteurs d'environnement qui présentent un gradient Nord-Sud, et certainement pas les seuls non plus à jouer un rôle dans le risque de diabète... »*

Cette femme d'une douceur et d'une simplicité extrême, aux prises avec l'un des défis les plus arides et les plus complexes de la recherche... Dans les deux cas, elle recherche les autres gènes impliqués que ceux que l'on connaît déjà : trois gènes de prédisposition au diabète de type 1 sont déjà connus, le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), l'insuline (INS) et PTPN22. *« Nos recherches visent principalement à identifier les autres gènes, dont nous avons dans certains cas établi la localisation chromosomique, mais aussi à étudier comment ces différents gènes interagissent entre eux pour déterminer le risque de diabète ».*

Les études antérieures de l'équipe de Cécile Julier réalisées sur des familles d'origine française, nord-américaine et scandinave comportant au moins deux enfants atteints de diabète de type 1 leur ont permis d'identifier et confirmer la liaison génétique dans plusieurs régions chromosomiques, dont 11q13 (locus IDDM4) et 6q21 (locus IDDM15), selon des critères statistiques stringents.

Ces régions, ainsi que de nouvelles détectées au cours de leur dernier criblage de génome dans des familles scandinaves, font l'objet d'études détaillées dans leur laboratoire, en vue de l'identification des gènes et variants responsables. Ces études sont basées essentiellement sur des analyses systématiques d'association dans ces régions, et bénéficient maintenant des approches technologiques à haut débit qui sont implémentées au CNG, avec lequel le laboratoire de Cécile Julier collabore étroitement.

*« Elles sont complétées par des approches alternatives, dont l'étude génétique de formes monogéniques de diabète (diabètes atypiques et syndromiques). Extrêmement rares, elles ne concernent que quelques familles au monde, mais ce sont des trésors d'information pour les études génétiques ».* Car à côté du diabète de type 1 "classique" multifactoriel, certaines formes atypiques rares de diabète à déterminisme monogénique ont été décrites. L'équipe de Cécile Julier a précédemment identifié les gènes responsables de plusieurs syndromes :

- en 2000, EIF2AK3 (*translation initiation factor 2- $\pm$  kinase 3*) dans le syndrome de Wolcott Rallison, un syndrome très rare associant un diabète insulino-dépendant néonatal et une dysplasie spondylo-épiphysaire;
- en 2004, PTHR1 (*PTH/PTH-rP receptor 1*) dans le syndrome de Eiken, une autre forme très rare de chondrodysplasie (une seule famille décrite au monde), associée à un DT1 chez l'un des quatre patients étudiés; Dans ce cas, il est cependant probable que l'association avec le DT1 est fortuite.
- tout récemment, un gène responsable d'une autre forme syndromique de diabète néonatal, des résultats non encore publiés.

*« Même s'il s'agit de maladies extrêmement rares, l'identification des gènes responsables de ces syndromes permet de mieux comprendre le développement et la fonction de la cellule  $\beta$  pancréatique, ce qui peut avoir*

*des conséquences importantes en termes de prévention et de thérapie. Ces gènes représentent également des candidats pour jouer un rôle dans la prédisposition aux diabètes fréquents (type 1 et type 2) », explique cette normalienne de 45 ans, passée notamment par Oxford et Salt Lake City.*

*« L'accès à des cohortes de qualité est actuellement l'un des facteurs limitants de nos recherches. Nous avons besoin de faire un recrutement massif et de qualité pour bien étudier le DT1 – qualité du recrutement clinique, et qualité de l'ADN. Il est critique que ces patients soient cliniquement très bien caractérisés, de façon à travailler sur des groupes aussi homogènes que possible. Pour atteindre la puissance nécessaire pour nos études génétiques et génomiques, il faudrait de l'ordre de 10 000 patients, soit à peu près 5 à 10 fois plus que ce dont nous disposons actuellement. » D'où son intérêt pour la mise en place du projet "Cohortes nationales du diabète" (voir encadré écrit par Pierre Bougnères)*

Par ailleurs, Cécile Julier est membre du comité d'organisation du T1DGC (*Type 1 Diabetes Genetic Consortium*), un consortium international dont le but est d'organiser à grande échelle les études génétiques sur le diabète de type 1, un projet soutenu par le NIH (*National Institute of Health*) et la JDRF (*Juvenile Diabetes Research Foundation*). Ce consortium recrute actuellement au niveau international un grand nombre de familles présentant au moins deux enfants atteints de diabète de type 1, ainsi que des "trios" (un diabétique et ses deux parents), et effectue un premier criblage génétique de ces familles. Les ADNs des ces familles, ainsi que toutes les données générées par le consortium, sont mis à la disposition des chercheurs, ce qui permettra d'accélérer les études génétiques du diabète de type 1.

Sébastien Le Jeune

## Dédicace

*"Les hommes, dit le petit prince,  
ils s'enfourment dans les rapides, mais  
ils ne savent plus ce qu'ils cherchent.  
Alors ils s'agitent et tournent en rond..."*  
*Antoine de Saint-Exupéry*

"Les hommes, dit le petit prince, ils s'enfourment dans les rapides, mais ils ne savent plus ce qu'ils cherchent. Alors ils s'agitent et tournent en rond..."

(Antoine de Saint-Exupéry)

Cécile Julier

Ils/elles disent de lui

## Inserm-Actualités

« C'est une originale : il lui a fallu de gros efforts pour recruter dans ces familles à diabète très particulier, au Liban notamment. Il fallait le faire... »  
Lucienne Chatenoud, U580, Necker