

## L'ère du gros

Philippe Froguel

---



### Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/histoire-cnrs/9063>

DOI : [10.4000/histoire-cnrs.9063](https://doi.org/10.4000/histoire-cnrs.9063)

ISSN : 1955-2408

### Éditeur

CNRS Éditions

### Édition imprimée

Date de publication : 5 octobre 2009

ISSN : 1298-9800

### Référence électronique

Philippe Froguel, « L'ère du gros », *La revue pour l'histoire du CNRS* [En ligne], 24 | 2009, mis en ligne le 05 octobre 2009, consulté le 20 mai 2021. URL : <http://journals.openedition.org/histoire-cnrs/9063> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/histoire-cnrs.9063>

---

Ce document a été généré automatiquement le 20 mai 2021.

Comité pour l'histoire du CNRS

---

# L'ère du gros

Philippe Froguel

---

- 1 Contrairement à l'obésité, le diabète fait depuis longtemps l'objet de nombreux travaux de recherche grâce notamment aux études de Claude Bernard<sup>1</sup> dès le XIX<sup>e</sup> siècle, portant sur la glycémie animale et la production du sucre par le foie. L'obésité, quant à elle est devenue objet de science il y a seulement 13 ans par la découverte d'une hormone régulatrice de l'appétit appelée leptine. Si à l'origine, les travaux de recherche étaient davantage axés sur les sciences exactes comme la physique ou la chimie, ou sur des statistiques en recherche médicale pure, il faudra attendre le lendemain de la seconde guerre mondiale pour que les études dans ce domaine prennent leur envol en France avec l'Inserm<sup>2</sup>, le CNRS et les centres hospitaliers universitaires. Pour ce qui est du diabète, deux découvertes vont légitimer la diabétologie en tant que science : l'insuline en 1920 et la découverte des méthodes pour la mesurer. À partir de là, toute une science biologique se développera distinguant deux types de diabète : diabète de type 1 et de type 2. Le premier concerne des sujets jeunes dont le pancréas se détruit peu à peu. Le deuxième frappe plutôt les adultes et se traduit aussi par une perte de sensibilité de l'hormone secrétée par le pancréas : l'insuline. Encore aujourd'hui, les origines du diabète de type 2 font débat entre les chercheurs. Certains pensent qu'il s'agit d'une maladie pancréatique et d'autres penchent plutôt pour un rapport aux tissus graisseux, au muscle.
- 2 Selon Philippe Froguel, médecin endocrinologue, la génétique a montré que cette forme de diabète était surtout d'origine pancréatique mais les deux hypothèses restent valables puisqu'elles sont liées. Quand P. Froguel a débuté ses recherches sur le diabète il y a 15 ans, le combat faisait rage. Pour lui, il est d'autant plus important en thérapeutique qu'il induit la question du traitement des obèses. Pendant son internat à l'Hôtel Dieu à partir de 1985, il s'intéresse à la question du diabète de type 2, appelé auparavant non insulino-dépendant. Il était considéré comme une « punition » par le corps médical et ne semblait guère susciter d'intérêt. Ce désintérêt et le manque de réponse à propos de cette maladie ont certainement provoqué sa vocation de chercheur : « *Nous étions au début des études sur la génétique et j'étais certain qu'elle devait avoir un rôle à jouer en matière de diabète. Puis, je n'étais pas satisfait par les réponses qu'on*

*m'apportait. Je voyais bien qu'il s'agissait de maladies héréditaires. Aussi, j'ai essayé de faire de la recherche à l'hôpital », se souvient-il.*

- 3 P. Froguel rejoint Jean Dausset au Centre d'étude du polymorphisme humain, créé en 1983 par ce professeur, prix Nobel de médecine en 1980. Jean Dausset avait découvert des groupes tissulaires permettant la transplantation. Il a fondé ce centre en dehors de l'Inserm et du CNRS car, à l'époque, très peu de chercheurs pensaient que la génétique pouvait jouer un rôle sur le diabète et par la suite sur l'obésité. Ce centre contribuera ensuite à cartographier le génome humain pour localiser les gènes de susceptibilité et de résistance aux maladies.
- 4 P. Froguel travaillera ensuite avec le professeur Daniel Cohen<sup>3</sup>, biologiste et proposera un projet scientifique<sup>4</sup>: *« Entre 1990-95, les scientifiques qui ont commencé à décrypter le génome humain, ont reçu des financements de fonds privés. En 1995, le CNRS m'a proposé un poste dans le cadre de la délocalisation par la création d'une unité à Lille. J'ai découvert alors le CNRS et ses paradoxes. On est censé faire de la recherche fondamentale et ne pas travailler sur les maladies car c'est l'apanage de l'Inserm. Quand je suis arrivé à Lille, j'avais déjà débuté mes études sur l'obésité que je poursuis aujourd'hui car l'obésité est la cause principale du diabète. Une personne obèse multiplie par dix le risque de devenir diabétique », explique-t-il.*
- 5 En 1992, P. Froguel et son équipe découvrent qu'une sous-forme familiale du diabète de type 2 apparaissait par des mutations de gènes codés par une enzyme, la glucokinase. P. Froguel a essayé de démontrer que la génétique a le pouvoir de donner des résultats définitifs. Grâce à la génétique et aux découvertes des chercheurs, un consensus sur le diabète a vu le jour. Dès 1990, P. Froguel lance la première campagne de collecte des familles dans le métro parisien, intitulée : « 200 familles pour vaincre le diabète » avec comme slogan : « Ne laissez pas le diabète en héritage ». Puis en 1994-95, il va travailler sur l'obésité de l'adulte et s'intéresse en 1997 à celle de l'enfant. C'était la première fois qu'un chercheur demandait au grand public de participer à la recherche. Grâce à ces études sur les familles originelles, des gènes importants liés à l'obésité ont été trouvés. En matière de diabète, une dizaine de gènes ont été découverts grâce au travail sur le génome en entier. Pour P. Froguel, son métier de chercheur a beaucoup évolué car il a eu la possibilité de travailler avec des informaticiens, des ingénieurs, des biologistes...
- 6 Cette multidisciplinarité que lui apporte le CNRS lui permet d'avancer dans la recherche. Aujourd'hui, l'obésité est la première cause de diabète mais tous les obèses ne sont pas diabétiques. L'obésité est selon lui, à la fois un facteur environnemental et modulé par la génétique. Quant au diabète, il est très fortement modulé par la génétique. Pour les enfants nés entre 1980 et 1985 ans, on a constaté qu'à partir de 5 ans, leur poids s'était modifié par rapport à la demi génération précédente. En fait en 1990, 5 % d'enfants étaient en surpoids contre 13 % en 2000. Il y a naturellement des populations qui sont plus touchées que d'autres comme les minorités aux États-Unis et les classes sociales défavorisées...
- 7 Selon P. Froguel, on commence à avoir des mécanismes du diabète et de l'obésité : *« Il existe des médicaments qui sont en voie d'études cliniques chez l'homme depuis nos découvertes. Concernant le diabète, le cerveau semblerait jouer un rôle indirect par rapport à la résistance de l'insuline. Des chercheurs travaillent à l'heure actuelle pour trouver des médicaments pour le cerveau et le pancréas. On pense notamment à une relation entre le cancer du pancréas et le diabète. Selon des études en cours, certains gènes du diabète sembleraient être liés à certains cancers. Ils ont des fonctions multiples et variables selon les organes. Une chose est sûre c'est que sans le CNRS en France, je n'aurais pas pu avancer si loin dans mes travaux sur ces maladies.*

Dans ces domaines, le CNRS a joué un rôle important dans la compréhension des mécanismes du diabète. On a pu faire de la recherche appliquée et de la recherche fondamentale en biologie par exemple », explique-t-il.

- 8 Selon P. Froguel, la génétique est primordiale et la fin du séquençage du génome humain en 2003 permettant d'y avoir accès a été une révolution pour des chercheurs comme lui. P. Froguel tire la sonnette d'alarme : « Aujourd'hui, la vraie question est celle de la prévention. Quand on devient diabétique, on le reste à vie. D'ici quinze ans, le nombre de diabétiques aura doublé. Aussi, faudra-t-il empêcher les personnes de grossir, voire de devenir obèses.
- 9 De nouveaux médicaments doivent être mis au point, grâce à une imbrication forte et indispensable de la recherche fondamentale et de la recherche appliquée », conclut-il.

« En avril 2008, un équipement IRM d'un genre nouveau a été inauguré à l'hôpital Louis-Mourier de Colombes (Hauts-de-Seine). Il peut accueillir des patients obèses (jusqu'à 250 kg), des personnes claustrophobes, des nouveau-nés en couveuses ou tenus dans les bras de leur maman. Cette IRM sera partagée avec l'hôpital Max-Fourestier de Nanterre et deux cabinets privés. »

### Un gène d'obésité

Une équipe de chercheurs européens, (CNRS, université de Lille 2, institut Pasteur de Lille) dirigée par le professeur Philippe Froguel, associée à l'université britannique, l'*Imperial College*, à des équipes de l'Inserm et à des collaborateurs danois, suisses et allemands a identifié un gène qui serait facteur d'obésité\*. Ces équipes se sont donc intéressées au gène PCSK1 qui fabrique une enzyme appelée proconvertase 1 qui rend opérationnelles plusieurs hormones intervenant notamment dans le contrôle de l'appétit. C'est le cas de l'insuline qui permet le passage du glucose du sang vers les cellules. Mais également du glugacon, qui a l'effet inverse, et de la proopiomelanocortine, qui provoque la satiété. Les mutations fréquentes du gène PCSK1 modifient la structure de proconvertase 1. Elles entraînent le risque de devenir obèse et ont un impact positif sur l'évolution du poids dans les populations française, suisse et danoise\*\*. Précédemment, les chercheurs de l'équipe franco-britannique avaient identifié des mutations du gène PCSK1 chez trois patients obèses et chez qui l'absence de cette enzyme avait été démontrée. Cette découverte montre que des anomalies apparemment mineures d'une enzyme clé augmenteraient de façon significative le risque d'obésité sévère et entraîneraient un surpoids dans la population générale. Selon ces chercheurs, l'obésité sévère et la banale prise de poids auraient une base génétique commune. C'est un pas de plus pouvant servir dans le traitement de l'obésité commune.

\* Article publié par la revue *Nature Genetics* du 6 juillet 2008.

\*\* Études lancées par P. Froguel en France sur 150 familles françaises, étendues ensuite à une large population en France, au Danemark, en Suisse et en Allemagne.

---

## NOTES

1. Médecin, physiologiste français (1813-1878).
2. Institut national de la santé et de la recherche médicale.
3. Cofondateur du CEPH.

4. Qui sera financé par ce centre devenu fondation, grâce au don d'un Van Gogh à J. Dausset, à une large population en France, au Danemark, en Suisse et en Allemagne.

---

AUTEUR

**PHILIPPE FROGUEL**

Philippe Froguel est chercheur à l'institut Pasteur de Lille et professeur à l'*Imperial College* de Londres.