



Médecine & Santé publique

Éclairer le rôle du microbiote Trois projets de recherche pour mieux comprendre le diabète

La Fondation francophone pour la recherche sur le diabète vient d'attribuer trois allocations à des projets de recherche, dont deux portant sur l'implication du microbiote intestinal dans le diabète de type 1 et 2.

● La mise en évidence du rôle du microbiote intestinal dans le diabète ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques pour la prise en charge des malades. Pour la 2^e fois en six ans d'existence, la Fondation francophone pour la recherche sur le diabète (FFRD) vient de verser trois allocations de 300 000 euros chacune à de nouveaux projets de recherche. Deux d'entre eux portent sur le microbiote intestinal.

Le projet PROBIOLAB, piloté par le Dr Hubert Vidal de l'Université de Lyon, vise à identifier des souches bactériennes aux propriétés antidiabétiques et de vérifier s'il serait pertinent de les utiliser comme probiotiques, en association avec des médicaments déjà commercialisés pour le traitement du diabète de type 2 (DT2). Cela pourrait créer un effet synergique avec le médicament permettant de diminuer la dose administrée au patient.

Drosophiles axéniques

Le projet, qui a déjà commencé, repose sur une méthodologie originale : l'emploi de drosophiles rendues diabétiques pour identifier des souches de bactéries « antidiabétiques » à l'aide d'un criblage fonctionnel. « L'intestin de ces insectes contient peu de bactéries. Il est donc facile de donner une seule souche bactérienne à ingérer

à des drosophiles axéniques pour déterminer si cette souche a un effet potentiel sur le diabète », précise le Dr Vidal qui a fait breveter le procédé. 24 souches ont d'ores et déjà été identifiées. Mais il faut s'assurer de leur effet antidiabétique et caractériser leur mécanisme d'action sur des souris modèles du diabète. Puis cultiver les souches bactériennes les plus pertinentes et, évaluer l'efficacité de la meilleure souche identifiée dans un essai clinique mené chez des patients diabétiques moyennement équilibrés sous metformine.

Le Dr Agnès Lehuen, de l'Institut Cochin à Paris, s'intéresse quant à elle aux cellules MAIT (mucosal-associated invariant T), des cellules T innées présentes en grande quantité dans la muqueuse intestinale et qui reconnaissent les bactéries du microbiote intestinal. En 2017, son équipe a mis en évidence des altérations de ces cellules chez l'homme et la souris NOD (non obese diabetic) avant le diagnostic du diabète de type 1 (DT1).

Microbiote de l'enfant

Elle a démontré que des souris NOD dépourvues de cellules MAIT perdaient l'intégrité de leur muqueuse intestinale, avaient une augmentation des réponses immunitaires anti-îlots pancréatiques et développaient plus rapidement un DT1. Or, le microbiote est altéré dans le DT1. Le nouveau projet de recherche s'intéresse aux modifications des cellules MAIT en lien avec le microbiote intestinal, à l'intégrité de la muqueuse intestinale et à la présence d'un virus (Coxsackie B) dans le microbiote chez des enfants

à risque de développer la maladie et au moment du diagnostic.

Le projet du Dr Fabienne Foufelle, du Centre de recherche des Cordeliers à Paris, s'intéresse enfin au lien entre les concentrations circulantes de dihydrocéramides (DHCer, un précurseur des céramides), la progression du DT2 et les stéatopathies métaboliques (NAFLD, fréquente chez les patients DT2). Deux études récentes ont démontré, d'une part une corrélation entre concentrations circulantes de DHCer, insulino-résistance et apparition a posteriori d'un DT2 et, d'autre part, que la concentration plasmatique de DHCer était augmentée chez les patients atteints de DT2.

Par ailleurs, la lipogenèse hépatique, qui produit le palmitate nécessaire à la synthèse des DHCer, est stimulée chez les patients présentant une NAFLD. Les travaux du Dr Foufelle visent à identifier l'origine de ces DHCer (activation de la lipogenèse dans le foie ?), comprendre comment elles sont transportées jusqu'aux tissus insulino-sensibles et aux cellules immunitaires circulantes (lipoprotéines, microvésicules ?) et quels effets provoqués (inflammation, insulino-résistance, etc.). L'objectif final est de déterminer si les DHCer ont un rôle dans l'insulino-résistance hépatique et périphérique et si elles peuvent servir de biomarqueurs de la stéatose hépatique et de l'évolution de la stéatohépatite non alcoolique.

Stephany Moquery

D'après une conférence de presse de la FFRD
(1) O. Rouxel et al., Nat Immunol., DOI: 10.1038/ni.3854, 2017