

Progrès de la recherche : quel rôle pour le microbiote intestinal ? 3 nouveaux projets récompensés par la FFRD

Pour la 2^{ème} fois en 6 ans d'existence, la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète attribue 3 allocations de 300 000 euros aux projets de recherche -expérimentale et clinique- prometteurs d'une meilleure prévention et prise en charge des diabètes. A travers ce financement, la Fondation soutient particulièrement la recherche sur le microbiote intestinal, qui ouvre de réelles perspectives d'avenir pour les patients. **Ainsi, parmi les projets récompensés, celui de l'équipe du Pr Hubert VIDAL a pour objectif d'identifier, d'isoler et d'administrer aux patients diabétiques de type 2 de nouvelles bactéries intestinales aux propriétés anti-diabétiques.**

Lien entre tube digestif, microbiote et diabète

La participation du tube digestif au diabète avait déjà été pressentie au XIX^e siècle. Claude Bernard avait, en effet, montré que l'administration de glucose par voie intestinale provoquait une hyperglycémie plus faible que la même quantité de glucose administrée par voie veineuse. Plus récemment, l'effet incrétine (stimulation de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose) a été mis en évidence avec la description des hormones gastro-intestinales, le GLP-1 (glucagon like peptide 1) et le GIP (glucose-dépendent insulintropic polypeptide), sécrétées par l'intestin en réponse à l'alimentation.

Ce thème a ensuite été développé au cours des dernières années, comme l'explique Jean Girard, Président du Conseil Scientifique de la FFRD, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier à l'Université Paris Descartes : « *On a découvert en 2004 que le microbiote intestinal jouait un grand rôle sur le métabolisme de l'hôte* ». Il existe, chez les patients diabétiques, un déséquilibre du microbiote qui ne se retrouve pas chez les personnes non-diabétiques. La transplantation du microbiote d'un individu sain chez une personne atteinte de diabète de type 2 pourrait permettre d'améliorer voire de guérir la maladie.

Autre observation importante concernant le tube digestif : la chirurgie bariatrique, indiquée dans le traitement de l'obésité, entraîne un amaigrissement et une potentielle rémission du diabète de type 2 chez les patients opérés.

« *A partir de ces observations, il était intéressant de rappeler que le tube digestif, qui était totalement ignoré sur le plan du métabolisme et de l'impact sur les anomalies métaboliques du diabète de type 2, revenait sur le devant de la scène* », indique Jean Girard. D'où les bourses de recherche allouées ces dernières années par la FFRD à des projets portant sur le microbiote, sur son influence sur le développement du diabète de type 1, mais aussi sur la chirurgie bariatrique. « *Il ne fait aucun doute qu'il existe un défaut de microbiote dans l'obésité et dans le diabète. Il s'agit d'une thématique nouvelle*

qui va forcément se développer dans les années à venir, et qui ouvre des grandes perspectives pour le traitement des patients diabétiques », conclut Jean Girard.

Les projets lauréats 2018

Interaction entre cellules MAIT, microbiote et muqueuse dans le développement du diabète de type 1 chez l'enfant

Agnès Lehuen, Directeur de recherche CNRS, INSERM 1016, Directeur du département « Endocrinologie, Métabolisme et Diabète », Institut Cochin, Paris

L'équipe dirigée par **Agnès Lehuen** a révélé l'apparition, avant le diagnostic de diabète de type 1 (DT1), d'altérations des cellules MAIT⁽¹⁾ (mucosal associated invariant T), cellules reconnaissant le microbiote et jouant un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité intestinale. D'après les chercheurs, il existe dans le DT1, une interaction entre les MAIT, la muqueuse intestinale et le microbiote. L'altération du microbiote et de la perméabilité intestinale chez les patients DT1 pourraient alors influencer l'activation des MAIT. Inversement, les MAIT pourraient réguler l'homéostasie intestinale et ainsi contrôler le développement du DT1 chez les patients. Toutefois, il n'existe pas de données quant aux modifications des MAIT en lien avec le microbiote intestinal au cours de la progression de la maladie. L'objectif du projet mené par la chercheuse est d'apporter de nouvelles connaissances sur la physiopathologie du DT1 afin **d'ouvrir des stratégies thérapeutiques basées sur la manipulation des MAIT par le microbiote**. Une approche qui pourrait permettre **de prévenir le développement du diabète**.

Les probiotiques comme nouveau traitement du diabète de type 2

Hubert Vial, Directeur de recherche INSERM, Chef du Laboratoire CarMeN « Cardio-Métabolisme, Diabète et Nutrition » (U1060), Université de Lyon

Le projet PROBIODIAB⁽²⁾ conduit par **Hubert Vidal**, a pour objectif **d'identifier de nouvelles souches bactériennes possédant des propriétés antidiabétiques qui pourront être utilisées comme probiotiques**. Ce projet s'appuie sur une stratégie innovante permettant de sélectionner des bactéries commensales sur la base de leurs propriétés fonctionnelles dans le modèle de la drosophile. Cette stratégie a permis récemment d'identifier une trentaine de souches bactériennes intestinales, qui sont régulées en réponse au traitement par la metformine chez la souris et l'Homme, et qui pourraient posséder des propriétés antidiabétiques. Ce projet novateur vise à ouvrir la voie à l'utilisation de nouvelles souches bactériennes probiotiques (ou pharmabiotiques, en association avec des médicaments déjà commercialisés) afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2.

Dihydrocéramides : nouveaux acteurs impliqués dans la progression vers la stéatohépatite non alcoolique et le diabète de type 2

Fabienne FOUFELLE, Chef de l'équipe « pathogénèse cellulaire et clinique du diabète de type 2 », Centre de Recherche des Cordeliers, Paris

Les stéatopathies métaboliques, ou NAFLD⁽³⁾, sont très communes parmi les patients atteints de diabète de type 2 (DT2). Parmi les molécules lipidiques qui s'accumulent au niveau hépatique, les

céramides sont connues pour induire une insulino-résistance et une inflammation au sein des tissus. Elles pourraient être un élément commun à ces deux pathologies. Récemment, une corrélation entre les concentrations circulantes des précurseurs des céramides appelés dihydrocéramides (DHCer), l'insulino-résistance et l'apparition a posteriori d'un DT2, a été mise en évidence. L'objectif du projet piloté par **Fabienne Fougelle** est de prouver que les DHCer ont des effets (inflammation, insulino-résistance...) qui participent à la progression de la NAFLD et à l'apparition du DT2. Et ainsi **de valider les DHCer en tant que nouveaux acteurs et biomarqueurs de la progression vers la NAFLD – et notamment la stéatohépatite non alcoolique (NASH) - et le DT2.**

A propos de la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD)

Créée en 2013 à l'initiative de la Société Francophone du Diabète (SFD) avec le soutien de la Fédération Française des Diabétiques (FFD), la FFRD a pour objectif de promouvoir et soutenir la recherche sur le diabète et les maladies métaboliques notamment par le biais de collaborations publiques et privées. Ainsi, les projets de recherche soutenus par la Fondation visent à mieux comprendre l'épidémiologie et la physiopathologie du diabète et de ses complications, évaluer l'apport du traitement, développer la recherche fondamentale et la recherche clinique sur la maladie pour aboutir à une meilleure prise en charge des patients diabétiques. Fondation reconnue d'utilité publique, la FFRD œuvre pour améliorer la connaissance du diabète et limiter l'impact de ses complications, à travers l'ensemble de ses projets. La FFRD est soutenue par la SFD, la FFD et par les laboratoires Abbott, AstraZeneca, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche et Sanofi.

www.ffrdiabete.org

(1) Cellules T innées reconnaissant des dérivés de la synthèse de la riboflavine produits par les bactéries.

(2) Le projet Probiodiab regroupe quatre équipes reconnues : l'équipe d'Hubert Vidal (DR INSERM) du laboratoire CarMeN à Lyon, spécialiste du diabète et de la nutrition, l'équipe de François Leulier (DR CRNS) à l'Institut de Génétique Fonctionnelle de Lyon (IGFL), expert des interactions fonctionnelles entre le microbiote et son hôte, l'équipe d'Annick Bernalier-Donadille (DR INRA) de l'UMR MEDIS à Clermont-Ferrand, spécialiste de la microbiologie de la flore intestinale, et l'équipe de Julie-Anne Nazare et Martine Laville du Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes (CRNH-RA).

(3) La NAFLD englobe un spectre de troubles hépatiques, allant de la stéatose hépatique simple à la stéatohépatite non alcoolique (NASH), qui se caractérise par l'accumulation de lipides, une inflammation et l'activation des voies fibrogéniques pouvant conduire à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire.

Contact presse :

OmnicomPRGroup

Marion POUCHAIN - 06 07 04 01 69

Marion.pouchain@omnicomprgroup.com