



## Rencontre

### Le Dr Hubert Vidal,

Directeur de Recherche Inserm, dirige le laboratoire CarMeN (Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie & Nutrition, Inserm U1060/Inra 1397/Université Lyon1/Insa de Lyon). Dans ce laboratoire, il anime une équipe d'une trentaine de personnes (cliniciens, chercheurs Inserm/Inra sur les modèles animaux et mécanistiques, post-doc et doctorants).

Ses travaux portent d'une part sur les mécanismes d'adaptation à l'environnement chez l'homme (nutrition, pollution, activité physique, rôle du microbiote intestinal) et d'autre part sur le mécanisme d'action de l'insuline et l'insulinorésistance, dans le contexte de l'obésité, du diabète de type 2.

# Microbiote intestinal

## Des probiotiques pour soigner le diabète de type 2 ?

Une formidable idée ! Née de l'observation d'un lien entre microbiote et maladies métaboliques, cette hypothèse est au cœur des travaux de l'équipe du Dr Vidal.

Dr Brigitte Blond



© Stéphane Audras

Amélie Bravard, post-doctorante financée par la bourse de la FFRD, prépare les cultures de bactéries probiotiques.

Le microbiote intestinal est, à l'évidence, un acteur clé du contrôle du métabolisme\* du glucose et de la sensibilité à l'insuline ; il est ainsi un facteur déterminant de diabète de type 2 et/ou d'obésité. Une somme, conséquente et toujours grandissante, de travaux de recherche en témoigne maintenant... qui met en évidence un appauvrissement de la flore intestinale des patients atteints de diabète de type 2, c'est-à-dire une dysbiose\*. « Pour la traiter, on peut donner de l'engrais, des prébiotiques (des fibres alimentaires principalement), ou semer des graines, c'est-à-dire des probiotiques qui, ingérés, ont des effets positifs sur la santé », propose le Dr Vidal.

## La metformine, l'antidiabétique de référence

**Son mode d'action ?** Ce « biguanide normoglycémiant » permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline dans le muscle et surtout de réduire la néoglucogénèse hépatique (la fabrication du glucose par le foie), au prix toutefois de quelques inconvénients... Des troubles gastro-intestinaux en particulier – comme une dyspepsie (nausée, perte d'appétit) et une diarrhée – dont l'éventualité incite, lors de l'initiation du traitement, à une augmentation progressive de la posologie pour atteindre la dose recommandée adaptée selon le fonctionnement du rein.



## Rencontre

### Microbiote et sensibilité à l'insuline

Dans ce contexte, moduler le microbiote, son activité biologique et sa composition en bactéries en consommant des probiotiques (des micro-organismes vivants) pourrait-il avoir un effet sur l'insulinorésistance et le contrôle de la glycémie d'une personne diabétique de type 2 ? Plusieurs tentatives ont été faites dans ce sens... L'une des grandes découvertes récentes a été que la metformine, l'antidiabétique oral le plus utilisé, est capable de modifier le microbiote. Ce que l'on sait encore, c'est que cette transformation est nécessaire pour que le médicament exerce son effet bénéfique sur les paramètres métaboliques\* du diabète.

« Nous nous sommes alors posé la question de l'identification des souches bactériennes

« **Le Diabète de type 2 est associé à une dysbiose, et ce déséquilibre de la flore porte à la fois sur la quantité et la qualité des bactéries intestinales.** »

Préparation pour l'analyse histologique de l'intestin de souris diabétiques traitées par les probiotiques.



© Stéphanie Audras

possiblement influencées par la metformine, souches qui pourraient être cultivées et proposées en tant que probiotiques », rapporte le Dr Vidal.

Quel mélange de probiotiques, de bactéries vivantes, pourrait-il être à même de traiter un diabète de type 2 ? Cette hypothèse de recherche est dans la droite ligne des travaux du laboratoire CarMeN que dirige le Dr Vidal, à l'affût de nouvelles stratégies thérapeutiques pour soigner les patients atteints de diabète de type 2. L'équipe a ainsi étudié, successivement ou simultanément, les déterminants du contrôle de l'inflammation, les effets sur le diabète d'une chirurgie bariatrique\*, le développement de nouvelles molécules... et naturellement le rôle du microbiote. Il s'agit, ici, d'identifier des souches bactériennes antidiabétiques que l'on pourrait donner en complément ou en synergie avec les médicaments de synthèse, chimiques, de référence.

### De la drosophile à la souris

« L'originalité de notre projet, *ProbioDiab*, qui vient d'être récompensé par une allocation de la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD<sup>1</sup>), est de proposer une stratégie expérimentale innovante pour démontrer que les souches d'intérêt que nous avons retenues ont un effet antidiabétique », détaille-t-il. Si l'on connaît bien les bactéries présentes dans le tube digestif, il n'existe pas de moyen à l'heure actuelle pour les qualifier et en particulier déterminer si telle ou telle souche est effectivement dotée de propriétés antidiabétiques...

« Nous avons alors mis au point des tests de criblage fonctionnel pour étudier plusieurs centaines de souches en parallèle en utilisant des larves de drosophiles\* rendues "diabétiques" parce que cultivées dans un

Le microbiote intestinal est composé de plus de **100 000 milliards** de bactéries

Un supraorganisme détenteur de **150 fois plus de gènes** que l'homme !



© Stéphane Audras

Murielle Godet, chercheur INRA, congèle les échantillons de tissu dans l'azote liquide.

Préparation d'une biopsie d'intestin pour l'extraction des protéines.



© Stéphane Audras

## 4 équipes pour un projet

Pour mener à bien ce projet, les forces et l'expertise de 4 équipes ont été réunies : celle d'Hubert Vidal (Inserm) du **laboratoire CarMeN** Lyon, spécialiste du diabète et de la nutrition ; celle de François Leulier (CRNS) à l'**Institut de Génomique Fonctionnelle** de Lyon (IGFL), expert des interactions fonctionnelles entre le microbiote et son hôte ; l'équipe d'Annick Bernalier-Donadille (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), qui dispose d'une plateforme d'investigation experte pour la réalisation d'études cliniques dans le diabète et les maladies métaboliques.



milieu richement sucré. Et nous observons ensuite si l'ingestion de souches possible-ment antidiabétiques améliore leur statut », décrit le Dr Vidal. Pourquoi cet insecte ? Parce que son intestin, très simple par rapport aux mammifères, permet d'évaluer, souche à souche, les effets des probiotiques et donc de les sélectionner lors de cette première étape sur les « traits » diabétiques de la mouche.

### De la souris à l'Homme

Deuxième étape, la validation des souches qualifiées sur des espèces plus proches de l'homme, telles des souris diabétiques, modèles habituels employés en laboratoire de recherche. « En leur donnant chaque jour ces bactéries probiotiques, nous en mesurons après quelques semaines leur impact sur les paramètres métaboliques, comme la sensibilité à l'insuline et la glycémie », poursuit-il.

Troisième étage de cette fusée, la vérification que les bactéries sélectionnées sont aussi bénéfiques chez l'homme. « Nous espérons, grâce au soutien de la FFRD, réaliser un essai clinique en 2020 avec les bactéries les plus intéressantes pour les personnes diabétiques de type 2, qui seront données en complément de leur traitement habituel (la metformine) quand celui-ci les équilibre "moyennement". Pour produire ces bactéries aux normes d'utilisation en clinique, nous nous appuyons sur un partenaire industriel régional qui peut cultiver en quantités importantes les probiotiques selon les bonnes pratiques de fabrication », annonce Hubert Vidal.

Sur la trentaine de souches actuellement à l'étude, 3 à 6 pourraient se révéler particulièrement intéressantes pour rééquilibrer la flore intestinale et alors améliorer un diabète de type 2 par le biais de la modulation du microbiote de l'hôte, devenu plus fonctionnel. Les probiotiques sélectionnés, des « pharmabiotiques », ne remplaceraient pas le médicament, mais en renforceraient l'effet, ce qui permettrait de les utiliser à des doses moindres (voir encadré). ●

\* Voir lexique.

† FFRD, [www.ffrdiabete.org](http://www.ffrdiabete.org)



© Stéphanie Audras

L'équipe « PROBIODIAB » au sein du laboratoire CarMeN.

Comptage de colonies bactériennes sous microscope.



© Stéphanie Audras



« La drosophile est un excellent modèle pour sélectionner les souches probiotiques d'intérêt chez l'homme. »

## Le microbiote s'expose

L'exposition sur le « Microbiote, d'après le charme discret de l'intestin » à la Cité des Sciences et de l'Industrie à Paris (jusqu'au 4 août 2019) vous permettra de percer ses secrets de manière ludique et pédagogique.

[www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/expos-temporaires/microbiote/](http://www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/expos-temporaires/microbiote/)

À lire aussi un reportage sur l'expo en page 34 dans la rubrique « On en parle ».

## Lexique

### Métabolisme

Ensemble des réactions chimiques au sein d'un organisme qui lui permet de fonctionner.

### Dysbiose

État du microbiote modifié dans sa composition et sa fonction.

### Paramètres métaboliques

Sensibilité à l'insuline ou glycémie, propres au diabète.

### Chirurgie bariatrique

Intervention qui associe une réduction du volume de l'estomac et, de façon optionnelle, un court-circuit de la seconde partie de cet estomac.

### Drosophile

Insecte de l'ordre des diptères, surnommée « mouche du vinaigre ».