



Diabète : le rôle du microbiote intestinal

Diabetes: the role of the gut microbiota

Le rôle du microbiote intestinal récemment mis à jour a changé la donne thérapeutique du diabète et permis d'envisager de nouvelles pistes pour mieux contrôler la glycémie des patients, en les soulageant des effets secondaires souvent constatés avec les traitements actuels. Pour soutenir la recherche expérimentale et clinique prometteurs d'une meilleure prise en charge des patients diabétiques, la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète a accordé trois allocations de 300 000 euros à des projets.

• Le Dr Vidal (directeur de recherche Inserm – laboratoire CarMeN) porte le projet Probiodiab, qui a pour ambition d'ouvrir la voie à l'utilisation de nouvelles souches bactériennes probiotiques pour améliorer la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Une trentaine de souches ont d'ores et déjà été identifiées – elles sont régulées en réponse au traitement par la metformine chez la souris et l'homme et qui pourraient posséder des propriétés anti-diabétiques. Ce projet est articulé autour de quatre axes complémentaires : isolement et culture des espèces candidates pour les caractériser au niveau moléculaire et les produire en conditions GMP pour des essais cliniques ; qualification des souches

aux propriétés anti-diabétiques via un criblage fonctionnel chez la drosophile et production des souches améliorées par évolution conditionnée *in vivo* ; validation des « meilleures » souches *in vivo* chez la souris et vérification sur l'homéostasie du glucose ; évaluation dans un essai de preuve de concept (traitement 12 semaines chez des diabétiques moyennement équilibrés sous metformine).

• Le Dr Agnès Lehuen (Institut Cochin) a pour projet d'apporter de nouvelles connaissances sur la physiopathologie du diabète de type 1 (diabète juvénile, maladie auto-immune par destruction des cellules bêta-pancréatiques et impliquant le système immunitaire inné et adaptatif) qui est associé à des modifications du microbiote intestinal dont la muqueuse est riche en cellules MAIT (*Mucosal associated invariant T* - cellules T innées). Hypothèse proposée : l'existence d'une interaction entre les MAIT, la muqueuse intestinale et le microbiote intestinal, dont l'altération et celle de la perméabilité intestinale chez les patients diabétiques pourraient influencer l'activation des cellules T.

De fait, l'étude prospective des modifications des cellules MAIT en lien avec le microbiote intestinal et l'intégrité de la muqueuse intestinale devrait permettre la mise en place

des stratégies interventionnelles pour restaurer des fonctions « normales » et « protectrices » des cellules MAIT.

Recently available data on the role of the gut microbiota has changed the therapeutic approach to diabetes and opened up new pathways to better controlling patients' blood sugar levels by eliminating the side effects often experienced with current treatments. In order to support experimental and clinical research, which is likely to allow for a better management of diabetic patients, the Francophone Foundation for Diabetes Research has granted €300,000 to various projects.

• Dr. Vidal (Inserm Research Director - CarMeN Laboratory) is leading the Probiodiab project, whose objective is to pave the way for the use of new probiotic bacterial strains to improve the therapeutic management of type 2 diabetes. Nearly 30 strains have already been identified - they are regulated in response to treatment with metformin in mice and humans and could have anti-diabetic properties. The project is articulated around four complementary axes: isolation and culture of candidate species for their characterization at molecular level and production under GMP conditions for clinical trials; the qualification of strains with anti-diabetic

properties via functional screening in Drosophila and the production of strains improved by conditioned in vivo evolution; validation of the "best" strains in vivo in mice and verification of glucose homeostasis; evaluation in a proof-of-concept trial (12-week treatment in moderately balanced diabetics under treatment with metformin).

• Dr. Agnès Lehuen (Cochin Institute) aims to provide new knowledge on the pathophysiology of type 1 diabetes (juvenile diabetes, autoimmune disease resulting from the destruction of pancreatic beta cells involving the innate and adaptive immune system) which is associated with modifications of the gut microbiota, whose mucosa is rich in MAIT cells (*Mucosal-associated invariant T* - innate T cells). The proposed hypothesis: the existence of an interaction between MAIT, the intestinal mucosa and the gut microbiota, whose alteration as well as that of intestinal permeability in diabetic patients could influence T cells activation.

In fact, the prospective study of the changes undergone by MAIT cells in relation to the gut microbiota and the integrity of the gut mucosa should allow for the establishment of interventional strategies to restore the "normal" and "protective" functions of MAIT cells.