

MICROBIOTE INTESTINAL ET DIABETE

Résumé de trois projets financés par la FFRD

La découverte du **rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie du diabète** a récemment ouvert des perspectives nouvelles. Au cours des dernières années, le conseil scientifique de **la FFRD - Fondation Francophone pour le Recherche sur le Diabète - a octroyé 3 allocations de 300.000 euros pour des projets de recherche sur cette thématique.**

1) Équipe du Pr Rémy BURCELIN (INSERM, Toulouse)

Une prise alimentaire excessive et déséquilibrée, associée la plupart du temps avec le risque de diabète de type 2, est souvent le reflet d'un microbiote intestinal déséquilibré, appelé dysbiose.

Les travaux réalisés par l'équipe de Toulouse montrent que l'altération de l'écologie microbienne intestinale (dysbiose) est une cause du diabète. Le transfert du microbiote intestinal d'un sujet diabétique vers une souris de laboratoire confère, dans une certaine mesure, la maladie diabétique à la souris. Il en va de même chez l'homme où le transfert fécal d'une personne saine vers un patient diabétique de type 2 réduit la résistance à l'insuline de ce dernier. Cette action n'est, hélas, pas prolongée dans le temps car la dysbiose revient progressivement. Cette approche ne peut donc être considérée comme un traitement durable du diabète.

Le Pr Rémy BURCELIN et son équipe ont mis en évidence une relation directe entre certaines bactéries intestinales et la réduction de la production d'interleukine 17 (IL17, une cytokine pro-inflammatoire) uniquement chez

les personnes diabétiques de type 2. Ils ont alors établi, pour la première fois chez l'homme, que la dysbiose du microbiote intestinal est la cause de la perte de défense intestinale induisant une perméabilité délétère pour l'équilibre de la glycémie. Il est alors envisageable de rééduquer le système de défense intestinale par des petites molécules chimiques ou des bactéries sous forme de probiotiques qui restaureraient ces fonctions.

Ces options thérapeutiques peuvent également être considérées comme des solutions préventives de l'apparition des diabètes.

2) Équipe du Pr Hubert VIDAL (INSERM, Lyon)

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, généralement des bactéries, qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé. Cependant, l'identification de souches bactériennes probiotiques possédant une véritable activité antidiabétique reste un véritable défi scientifique.

Le projet PROBIODIAB financé par la FFRD a pour objectif de lever ce verrou et découvrir de nouvelles souches bactériennes possédant des propriétés antidiabétiques.

En utilisant une approche innovante qui combine des tests chez la drosophile et chez la souris, ces chercheurs ont testé plusieurs dizaines de bactéries candidates sélectionnées par une analyse bio-informatique de 12 études publiées sur les effets de la metformine sur le microbiote intestinal. Ils ont découvert que la metformine, le médicament de première ligne utilisé pour le traitement du diabète de type 2, modifie la composition du microbiote intestinal, et que cette modification est nécessaire à son action antidiabétique. Ils ont fait l'hypothèse que la metformine devait augmenter l'abondance de souches bactériennes spécifiques qui pourraient être responsables des effets bénéfiques de la molécule.

Au total, 28 bactéries candidates ont été testées et une nouvelle espèce bactérienne capable d'améliorer les paramètres métaboliques dans un modèle de souris diabétique a été identifiée.

Cette bactérie, appelée BaFa, est une bactérie Gram négatif strictement anaérobie qui est naturellement présente dans le microbiote intestinal (bactérie commensale). Cette bactérie est désormais produite en grande quantité et le mode d'action de BaFa a été élucidé. BaFa améliore la tolérance au glucose en modulant la composition des acides biliaires dans l'intestin, ce qui conduit à augmenter la production d'hormones intestinales importantes pour le contrôle du métabolisme des glucides et des lipides ainsi que l'action de l'insuline.

Ce type de mécanisme a récemment été proposé pour expliquer l'effet de la metformine, ce qui laisse penser que BaFa serait capable de reproduire une partie des effets de la metformine dans l'intestin. Les expériences sont en cours pour vérifier cette hypothèse novatrice. Une étude clinique est en cours pour vérifier le bénéfice d'une prise journalière de BaFa comme probiotique chez des patients diabétiques de type 2 en monothérapie sous metformine.

Cette équipe de recherche espère, à terme, pouvoir proposer ce probiotique en supplément au traitement antidiabétique dans l'objectif d'un effet synergique. Si tel est le cas, cela permettrait éventuellement d'envisager de diminuer la dose de metformine qui peut être mal tolérée par les patients.

3) Équipe du Pr Agnès LEHUEN (Institut Cochin, Paris)

Contrairement aux deux premiers projets qui ciblent le diabète de type 2, ce troisième projet porte sur le diabète de type 1.

Le diabète de type 1 est une maladie dite « auto-immune », au cours de laquelle certaines cellules du système immunitaire détruisent les cellules bêta pancréatiques, responsables de la production d'insuline et essentielles dans le contrôle de la glycémie. Pour le moment, le principal traitement du diabète de type 1 réside dans l'injection d'insuline, plusieurs fois par jour ou à l'aide d'une pompe, en vue de maintenir une concentration de glucose

aussi normale que possible dans le sang. Les chercheurs étudient les mécanismes impliqués dans la pathologie afin d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques.

Cette équipe a exploré un aspect particulier de la pathologie : ses retentissements sur le système digestif. Les personnes atteintes de diabète de type 1 présentent, en effet, plusieurs altérations au niveau intestinal. Tout d'abord, des perturbations de leur microbiote, les microorganismes qui colonisent les intestins et vivent en symbiose avec l'organisme. Ensuite, il existe également une altération de la « perméabilité intestinale », c'est-à-dire des dysfonctionnements de l'intestin dans son rôle de barrière et de modulation de l'absorption des nutriments.

Jusqu'à présent, les mécanismes reliant diabète de type 1 et atteintes intestinales étaient méconnus. L'équipe du Pr Agnès LEHUEN s'est penchée sur ces aspects au sein de modèles animaux mimant le diabète de type 1. La concentration de certaines molécules produites par le système immunitaire et impliquées dans le renforcement de la barrière intestinale était inférieure à la normale dans l'intestin des animaux diabétiques. Parallèlement, la composition du microbiote intestinal des animaux diabétiques est altérée. Ainsi, la concentration d'une espèce bactérienne, les bactéries filamenteuses segmentées, diminue au cours du développement de la maladie. Ces deux événements sont liés : ces bactéries sont, en effet, connues pour favoriser la production de molécules bénéfiques pour la barrière intestinale par les cellules immunitaires.

Des expériences complémentaires ont permis d'établir que ces phénomènes étaient directement associés aux réactions immunitaires anormales impliquées dans le diabète de type 1. Forts de ces observations, ces chercheurs ont testé, au sein de leurs modèles animaux, l'administration d'anti-inflammatoires en vue de réduire les anomalies observées. Il en résultait une restauration de la perméabilité intestinale et une réduction du développement de la maladie. Un traitement par des anti-inflammatoires pourrait donc s'avérer pertinent pour réduire les altérations intestinales associées au diabète de type 1. Le contenu fécal en bactéries

filamenteuses segmentées pourrait aussi constituer un biomarqueur potentiel de la progression du diabète de type 1 chez les personnes à risque.

Conclusion

Comme en témoignent **ces trois projets de recherche financés par la FFRD**, les relations entre microbiote intestinal et diabète sucré suscitent un intérêt croissant, que ce soit pour le diabète de type 2 mais aussi pour le diabète de type 1. Il est essentiel de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de façon à pouvoir développer des thérapies novatrices ciblées. A l'évidence des troubles de la perméabilité intestinale et une libération de molécules pro-inflammatoires jouent un rôle dans la physiopathologie complexe de ces pathologies.

A terme, des traitements de type nutritionnel ou pharmacologique sont envisagés, mais doivent encore apporter leur preuve d'efficacité dans des études cliniques.

Il est essentiel que des projets de recherche d'envergure puissent être financés pour améliorer à terme la qualité de vie et le devenir des personnes qui sont **à risque de développer un diabète** ou qui présentent déjà la maladie.

C'est l'objectif prioritaire de la FFRD.