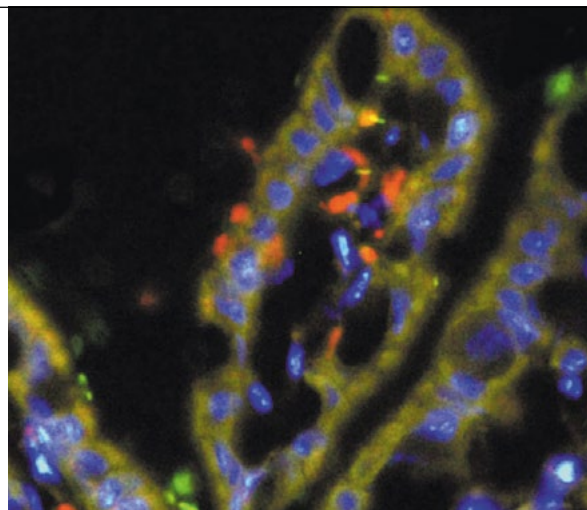


DIABÈTE

Quand les défenses intestinales baissent la garde

De nombreux diabétiques de type 2 ont un microbiote intestinal qui leur est propre. Et c'est justement lui qui est responsable de la maladie : il déclenche l'obésité et l'insulinorésistance en affaiblissant le système immunitaire de l'intestin.



© CHANTAL CHABO

Mise en évidence des bactéries (en vert) au sein de l'épithélium intestinal (en bleu). En rouge, les cellules immunitaires

Microbiote
Ensemble des microorganismes d'un milieu donné

Épithélium
Tissus de revêtement des surfaces externes et internes (plèvre, péritoine, paroi intestinale, etc.) du corps, composés de cellules étroitement juxtaposées

Tissu adipeux
Tissu contenant les adipocytes, cellules spécialisées dans le stockage des graisses

Insulino-résistance
Caractéristique des diabétiques, chez lesquels les récepteurs cellulaires deviennent insensibles à l'insuline, ce qui empêche la capture du glucose sanguin, nécessaire à la régulation de la glycémie.

Depuis moins de dix ans, les scientifiques savent qu'une importante proportion des sujets diabétiques possèdent un microbiote [?] différent de celui des sujets sains : l'écologie intestinale est donc déséquilibrée, on parle alors de dysbiose. Mieux, en 2006 et 2007, des travaux, dont certains proviennent de l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC) à Toulouse, ont montré que cette caractéristique est la cause du diabète : il est en effet possible de transférer le microbiote d'une souris diabétique à une de ses consœurs qui en est dépourvue, et provoquer, chez cette dernière, l'apparition de cette pathologie et de l'obésité associée. Mais si le lien de cause à effet était bel et bien établi, le mécanisme d'action restait à mettre en lumière.

C'est désormais chose faite grâce aux chercheurs toulousains. « Après six ans de recherche, nous avons montré avec Lucile Garidou (☛) et Céline Pomié (☛) que l'écologie microbienne propre aux diabétiques induit la maladie en dérégulant le système immunitaire intestinal », annonce Rémy Burcelin (☛), qui a dirigé les travaux. Une grande avancée pour la lutte contre le diabète.

« Ce microbiote a pour conséquence de réduire les défenses intestinales, poursuit le chercheur. Les cellules immunitaires sont comme "anesthésiées" : au lieu de détruire les bactéries, dont certaines se retrouvent en trop forte proportion du fait de la dysbiose, elles les transportent à travers l'épithélium [?] – un phénomène appelé translocation bactérienne – jusqu'aux organes : le foie, les muscles, le cœur et même le cerveau. Mais surtout le tissu adipeux [?], ce qui provoque son inflammation et donc la prolifération de ses cellules précurseurs, entraînant obésité, insulinorésistance [?] et hyperglycémie [?]. C'est la définition même du diabète. »

Grâce à une analyse moléculaire à large échelle visant à déterminer le rôle de nombreux gènes, les chercheurs ont, en outre, identifié une protéine clé dans ce mécanisme : il s'agit de la ROR γ t (pour *retinoid-related orphan*

receptor gamma t). Celle-ci contrôle l'expression des gènes codant pour certaines interleukines [?] qui donnent aux cellules immunitaires l'ordre de destruction des bactéries qui franchissent l'épithélium intestinal. La suppression du gène codant pour ROR γ t chez des souris entrave donc leurs défenses, ce qui déclenche l'apparition progressive du diabète. Résultat : les chercheurs disposent d'un modèle animal de qualité pour l'étude précise des mécanismes en jeu et la mise au point d'un traitement.

Sur ce dernier point, plusieurs solutions sont actuellement à l'étude dans le laboratoire de l'Inserm. « Nous avons identifié certaines fibres alimentaires capables de modifier le microbiote afin de permettre le fonctionnement correct de ROR γ t », indique Rémy Burcelin. Il faudra un délai de deux ou trois ans avant d'aboutir à l'utilisation de ces fibres. Des essais cliniques, permettant notamment de montrer un défaut de cette protéine ROR γ t chez l'homme, sont en cours. Autre piste de traitement : un vaccin thérapeutique permettant de rétablir l'équilibre du microbiote. Ce vaccin ne serait destiné qu'aux personnes dont le diabète est dû à une dysbiose, il faudra donc préalablement trouver un biomarqueur dans le sang qui permette de l'identifier. Enfin, des travaux menés en collaboration avec les laboratoires Servier et l'entreprise de biotechnologie VAIOMER visent à mettre au point une molécule chimique capable de mimer l'action de la ROR γ t. « Ce programme, qui a débuté il y a quatre ans, pourrait entrer dans une phase pharmacologique en 2016 », espère Rémy Burcelin, également l'un des fondateurs de la biotech. ■

Hyperglycémie
Taux anormalement élevé de glucose (sucre) dans le sang

Interleukine
Protéine du système immunitaire, servant de messagers entre les cellules qui le composent.

Bruno Scala

☛ Lucile Garidou, Céline Pomié, Rémy Burcelin : unité 1048 Inserm – Université Paul-Sabatier-Toulouse III, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires

☛ L. Garidou et al. *Cell Metabolism*, juillet 2015 ; 22 (1) : 100-112