

2023-2024

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Rôle du microbiote intestinal dans le développement du diabète de type 2

CHEA Céline

Né le 16 avril 1997 à Laval (53)

Sous la direction de M. CLERE Nicolas

Membres du jury

Monsieur EVEILLARD Matthieu | Président

Monsieur CLERE Nicolas | Directeur

Monsieur MALEINE Bruno | Membre

Soutenue publiquement le :
15 juillet 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Madame CHEA Céline
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **06 / 06 / 2024**



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée , CHEA Céline déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

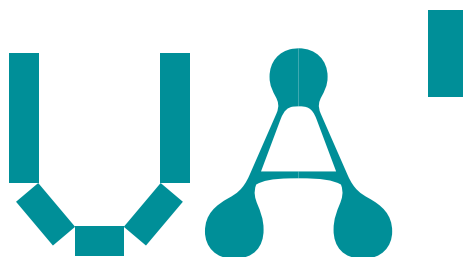
Signature :

Cet engagement de non plagiat doit être inséré en première page de tous les rapports, dossiers, mémoires.



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie

DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAL Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie

MARTIN Ludovic	DERMATO-VENERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine

MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie

RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER

ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie

ECER

PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
---------------	----------	-----------

HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALENIQUE ET PHYSICO-CHIMIE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	

PAST

BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIF MEDICAUX	Pharmacie

REMERCIEMENTS

A mon jury,

Monsieur Eveillard, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. J'en profite pour vous remercier d'avoir été un professeur intéressant, abordable et très sympathique pendant ces années d'études

Monsieur Clere, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse pour votre écoute attentive dès le premier jour et de votre investissement ainsi que votre bienveillance veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et mon profond respect

Monsieur Maleine, c'est un véritable honneur de vous avoir comme membre de mon jury de thèse. J'ai eu la chance d'avoir pu être votre étudiante de 6^{ème} année et ces six mois de stage auprès de vous et d'Audrey m'ont révélé la passion authentique avec laquelle vous exercez au quotidien. Vous vous battez inlassablement pour défendre nos droits. Un maître de stage exceptionnel et bienveillant, sur qui l'on peut compter en toutes circonstances. Malgré vos nombreuses responsabilités, vous avez toujours su être présent et accomplir toutes vos missions avec brio

A ma famille,

J'adresse cette thèse à tous les membres de ma famille qui n'ont pas eu accès à l'éducation et dont la guerre leur a privé un bout de leurs rêves, cette thèse est le fruit des sacrifices de cette famille.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers mes parents CHEA Leang et Nary pour leurs sacrifices immenses, leur soutien indéfectible et leur force inébranlable malgré leur parcours de vie éprouvant. Ils ont toujours réussi à nous offrir le meilleur. Leur détermination et leur résilience sont des sources d'inspiration inestimables, me poussant chaque jour à devenir la meilleure version de moi-même et à me surpasser constamment. Merci de m'avoir inculqué l'importance du travail acharné et d'avoir tout sacrifié pour que nous ne manquions de rien. Vous êtes et resterez à jamais mes modèles.

Je tiens à particulièrement remercier ma sœur TAN Morokort qui s'est sans cesse battu pour que chacun de mes rêves deviennent une réalité et m'a ouvert les voies de la passerelle et m'a toujours soutenu tout au long de ce parcours.

A toi Cédric, mon petit frère je te remercie et je m'en excuse des nombreuses soirées que tu as dû sacrifié pour me remplacer au restaurant et me permettre de réviser je t'en suis entièrement reconnaissante.

A mon grand-père, qui aurait voulu être présent aujourd'hui tu t'es toujours battu pour l'éducation et la place de la femme dans la société. Tu m'as inculquée l'importance de la scolarité, celle que tu aurais voulu et tu as toujours voulu qu'on devienne des femmes indépendantes. Voici akong j'y suis arrivée à ce titre que tu aimais tant et que tu as prononcé avant de partir ta petite fille est « docteur » aujourd'hui. Continue de veiller sur nous

REMERCIEMENTS

A ma famille

A ma marraine de cœur Jarry Denise, un vrai exemple de femme forte qui a su m'épauler et m'écouter dans tous les moments de doutes. Comme tu le disais tu tenais à la vie car tu tenais à me voir diplômée et nommée docteur, j'espère que tu assistes à cette cérémonie de la haut mamie Denise.

Je dédicace également cette thèse à ma tante Chantal qui aurait aimé être présente aujourd'hui un vrai exemple de réussite, de courage et de force

A mon fiancée,

A toi Christian, qui m'a d'abord fait découvrir ta passion et m'a ouverte les portes de cette voie. Tu m'as soutenue dès les premiers jours, aidée, épaulée à travers chaque moments. Je te remercierai jamais assez de ton amour et ton soutien quotidien.

Ton amour pour ta pharmacie et ta capacité de travail continue de m'impressionner chaque jour mais tu es un réel exemple de réussite, de résilience et de bienveillance.

A mes amis

A celles qui ont toujours été présentes depuis le collège Hortense et Solenne avec qui l'amitié frôle les frontières de famille

A mon cher ami Guillaume qui a toujours su me soutenir et être présent, à tous nos restaurants et nos soirées.

A ma team P1 : Tymothée, Mathilde, Charlotte, Réjane, Mathieu, Valentin, Mathilde Blanche avec qui ces 6 années aurait été si longues. Merci pour tous ces moment partagés, pour toutes ces soirées

A Audrey André qui m'a aidé et a été un soutien infailible de la P1 à la passerelle. Je te souhaite que le meilleur car tu le mérites

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

PARTIE I : LE DIABETE DE TYPE 2

1. Généralités

- 1.1. Définition
- 1.2. Diagnostic
- 1.3. Signes cliniques
- 1.4. Histoire naturelle du diabète de type 2

2. Epidémiologie

3. Facteurs de risque

4. Dépistage

5. Physiopathologie

- 5.1. L'insulinorésistance
 - 5.1.1. Inflammation et insulinorésistance
- 5.2. Mécanisme de l'altération de l'insulinosécrétion
 - 5.2.1. Stress oxydant
 - 5.2.2. Stress du réticulum endoplasmique
 - 5.2.3. Dépôts amyloïde
- 5.3. Augmentation de la sécrétion de glucagon
- 5.4. Diminution de l'action des hormones intestinales

6. Traitements

- 6.1. Objectif de la prise en charge
 - 6.2. La prise en charge non médicamenteuse
 - 6.2.1. ACTIVITÉ PHYSIQUE
 - 6.2.2. ALIMENTATION
 - 6.3. La prise en charge médicamenteuse
 - 6.3.1. Les biguanides
 - a) Mécanisme d'action :
 - b) Effets indésirables
 - 6.3.2. Les sulfamides
 - a) Mécanisme d'action :
 - b) Effets indésirables
 - 6.3.3. Les glinides
 - 6.4. Les régulateurs du système incrétine
 - a) Mécanisme d'action des incrétines
 - b) Effets indésirables
 - 6.4.2. Les incretino mimétiques
 - a) Mécanisme d'action :
 - b) Effets indésirables :
 - 6.4.3. Les inhibiteurs DPP4
 - a) Mécanisme d'action
 - b) Effets indésirables
 - 6.5. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase
 - a) Mécanisme d'action :
 - b) Effets indésirables
 - 6.6. Les glifozines
 - a) Mécanisme d'action :
 - b) Effets indésirables
 - 6.7. INSULINOTHÉRAPIE
- Figure 2

7. COMPLICATIONS

- 7.1. Complications métaboliques
 - 7.1.1. Acidocétose diabétique

- 7.1.2. Coma hyperosmolaire
- 7.1.3. Hypoglycémie
- 7.2. Complication microvasculaire
- 7.2.1. Rétinopathie diabétique
- 7.2.2. Néphropathie diabétique
- 7.2.3. Neuropathie diabétique
- 7.3. Complication macro vasculaire

PARTIE II : LE MICROBIOTE

- 1. Introduction**
- 2. Généralités**
- 3. Les différentes phases de développement du microbiote**
 - 3.1. Microbiote à la naissance
 - 3.1.1. Mode d'accouchement
 - 3.1.2. Mode d'alimentation
 - 3.1.3. Antibiothérapie
 - 3.1.4. Age gestationnel
 - 3.2. Microbiote infantile
 - 3.3. Le microbiote adulte
 - 3.4. Le microbiote chez les personnes âgés
- 4. Les différents facteurs influençant le microbiote intestinal**
 - 4.1. Patrimoine génétique
 - 4.2. L'alimentation
 - 4.3. Origine géographique
 - 4.4. Antibiotiques
- 5. Les rôles et fonctions du microbiote intestinal**
 - 5.1. Fonction barrière
 - 5.2. Fonctions immunitaires
 - 5.2.1. Le système immunitaire intestinal
 - 5.2.2. Maturation du système immunitaire par le microbiote intestinal
 - 5.3. Fonctions Métaboliques
 - 5.3.1. Métabolisme des glucides
 - 5.3.2. Métabolisme des gaz
 - 5.3.3. Métabolisme des protéines
 - 5.3.4. Métabolisme des lipides
 - 5.3.5. Production de vitamines

PARTIE III : IMPLICATION DU MICROBIOTE DANS LE DEVELOPPEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

- 1. Altération du microbiote dans le diabète de type 2**
 - 1.1. Dysbiose : altération de la composition et de la diversité du microbiote
 - 1.2. Implication des facteurs environnementaux et du mode de vie dans l'altération du microbiote
- 2. Modification fonctionnelle du microbiote dans le diabète de type 2**
 - 2.1. Influence de la dysbiose sur le métabolisme des nutriments
 - 2.2. Rôle du microbiote intestinal dans l'inflammation
 - 2.3. Altération de la perméabilité intestinale
 - 2.4. Impact du microbiote sur le tissu adipeux
- 3. Approches thérapeutiques ciblant le microbiote dans le diabète de type 2**
 - 3.1. Effets des antidiabétiques sur le microbiote
 - 3.1.1. Metformine
 - 3.1.2. Acarbose
 - 3.1.3. Agoniste du récepteur au Glucose like peptide 1 (GLP-1)
 - 3.1.4. Inhibiteurs DPP4
 - 3.2. La chirurgie bariatrique
 - 3.3. Régulation du microbiote
 - 3.3.1. Les probiotiques
 - 3.3.2. Les prébiotiques
 - 3.3.3. La transplantation fécale

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

ANNEXES

Liste des abréviations

[illegible]

INTRODUCTION

Le diabète de type 2, également appelé non insulino-dépendant, est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique. Cette condition résulte principalement de deux dysfonctionnements biologiques : la résistance à l'insuline et la déficience de sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Il s'agit d'une pathologie particulièrement silencieuse dans les premières années et généralement découverte de manière fortuite vers l'âge moyen de 65 ans.

Le diabète de type 2 représente un problème de santé publique majeur en raison de sa prévalence croissante et des nombreuses complications qu'il peut entraîner, telles que les maladies cardiovasculaires, les neuropathies et les néphropathies. Selon l'Organisation mondiale de la Santé, plus de 6 millions de diabétiques sont découverts chaque année dans le monde. Les facteurs de risque du diabète de type 2 comprennent l'âge, les prédispositions génétiques, un mode de vie sédentaire, l'obésité et une alimentation déséquilibrée.

Cependant, la part génétique n'explique qu'un faible pourcentage des diabétiques actuels, qui s'élèvent à environ 356 millions dans le monde selon l'Organisation mondiale de la Santé, ce chiffre pourrait doubler dans les dix prochaines années. Cette pathologie chronique gagne en ampleur à l'échelle mondiale, atteignant des proportions épidémiques, notamment en raison de l'évolution des habitudes alimentaires marquée par une augmentation de la consommation de graisses au détriment des fibres.

Des recherches récentes ont mis en évidence le rôle potentiel du microbiote intestinal dans le développement de cette maladie métabolique. En effet, le microbiote intestinal représente un vrai intermédiaire entre l'alimentation et son hôte. Le microbiote intestinal désigne un ensemble de micro-organismes qui réside dans le tractus gastro-intestinal humain. Il est composé de plus de 1000 milliards de bactéries. Considéré comme un organe à part entière, il joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie et participe à la digestion, la production de vitamines et à la modulation du système immunitaire. Ce microbiote transmis par nos parents et modulé par différents facteurs exogènes possède une forte capacité de renouvellement. Ainsi, sa diversité et son caractère évolutif ouvrent de nouvelles perspectives sur son impact sur le diabète de type 2.

Diverses études suggèrent que le microbiote pourrait influencer le métabolisme des glucides, lipides contribuant ainsi à la pathogenèse du diabète de type 2. De plus, la dysbiose pourrait être impliquée dans l'émergence de maladies inflammatoires dont le diabète de type 2.

Cette thèse vise à explorer les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal influence le développement du diabète de type 2. Dans un premier temps, nous passerons en revue les connaissances actuelles sur le diabète de type 2 en abordant la physiopathologie, les traitements et les complications possibles. Ensuite, nous détaillerons la composition et les différentes phases de développement du microbiote ainsi que les différents facteurs qui le modulent. Nous examinerons les mécanismes précis par lesquels le microbiote contribue au maintien de l'homéostasie générale. Nous discuterons des preuves actuelles concernant le microbiote et les voies

métaboliques. Enfin, nous détaillerons les approches thérapeutiques actuelles et leurs impacts sur le microbiote ainsi que les thérapeutiques potentielles ciblant le microbiote pour traiter le diabète de type 2.

PARTIE I : Le Diabète de type 2

1. Généralités

1.1. Définition

Le diabète est une maladie chronique qui se définit par un trouble d'assimilation et d'utilisation du glucose apporté par l'alimentation provoquant un excès de sucre dans le sang appelé hyperglycémie.

Le diabète de type 2 aussi communément appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète gras touche essentiellement les personnes de plus de 40 ans avec des facteurs de risques tels que le surpoids, l'obésité, la sédentarité.

1.2. Diagnostic

Le diagnostic repose sur une mesure de la glycémie. Afin d'affirmer le diagnostic de diabète, la glycémie à jeun doit être supérieure à 1,26 g/L à deux reprises ou supérieure à 2g/L à n'importe quel moment de la journée. [1] Depuis 2009, l'hémoglobine glyquée > 6,5% s'est ajoutée comme critère supplémentaire dans le diagnostic du diabète de type 2.[2]

1.3. Signes cliniques

Le diabète de type 2 est une pathologie essentiellement silencieuse dans les premières années ce qui peut entraîner des retards de diagnostic de l'ordre de 5 à 10 ans chez des sujets exposés.[3] La découverte du diabète se fait très régulièrement de manière fortuite ou suite à la prise de certains médicaments hyperglycémisants comme les corticoïdes, les thiazidiques, les antipsychotiques atypiques ou certains anti-rétroviraux.[4] Cependant lorsque la maladie progresse elle peut se manifester par différents signes cliniques comme un besoin fréquent d'uriner (polyurie), une polydipsie (augmentation de la soif) ; un amaigrissement, une vision floue, un prurit vulvaire chez la femme et balanite chez l'homme ou des troubles de l'érection. [5]

1.4. Histoire naturelle du diabète de type 2

Le diabète de type 2 s'installe progressivement et est précédé par la présence d'une phase de dérèglement glycémique notamment appelé le pré diabète.

Le stade pré diabétique est un état intermédiaire entre une tolérance au glucose normale et un diabète de type 2. Il se définit par l'un des deux critères d'après l'OMS [6] [7] :

- L'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ) : glycémie à jeun > 1,10 g/L mais < 1,26 g/L
- L'intolérance au glucose se définit par une glycémie après une charge orale de 75g de glucose > 1,40 g/L mais < 2g/L

Au départ, les sujets « pré diabétiques » vont présenter une intolérance au glucose c'est-à-dire que les tissus périphériques vont être résistants à l'action de l'insuline (=insulinorésistance). Par compensation l'organisme

augmentera sa production d'insuline afin de maintenir une glycémie à des valeurs normales puis avec l'âge l'organisme s'épuisera et produira de moins en moins d'insuline provoquant une insulino-pénie. [8] (Figure 1) [1]

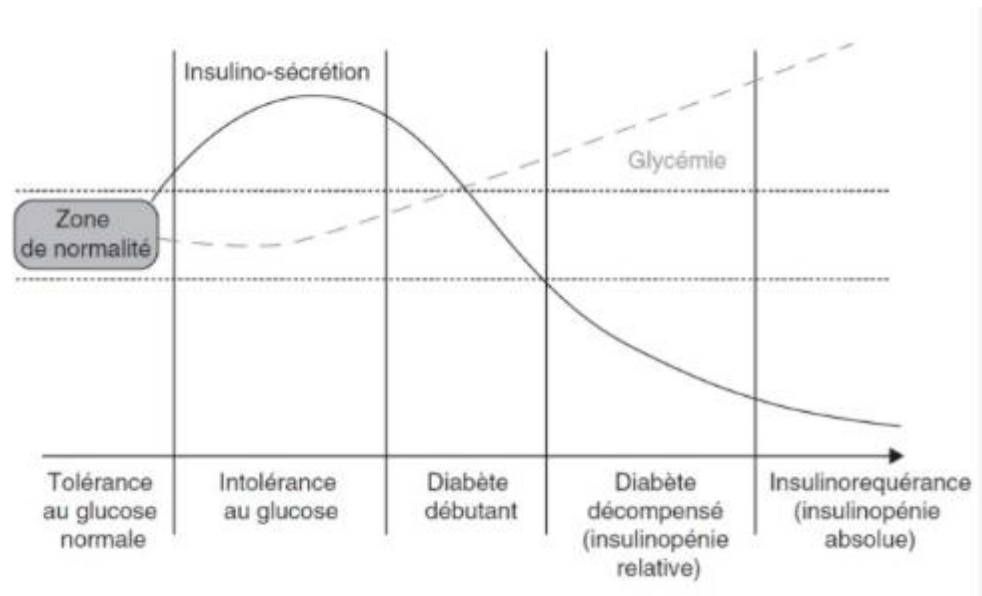


Figure 1 : Evolution du Diabète de type 2 au cours du temps [1]

Le stade de pré diabète expose à un risque accru de développer un diabète de type 2 mais il s'agit d'un stade réversible. Il a été démontré qu'une modification des habitudes alimentaires et une perte de 5 à 10% du poids corporel diminuerait de 60% le risque de développer un diabète de type 2. [9]

Ainsi, le dépistage des patients pré diabétiques représente un réel enjeu de santé publique. Plusieurs outils et scores peuvent être utilisés dans le cadre de la prévention et l'évaluation du risque de diabète de type 2 tels que le FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score). Bien qu'il ne soit pas spécifique à la France ce questionnaire prend en compte plusieurs facteurs de risque tels que les antécédents familiaux de diabète, les antécédents personnels d'HTA, activité physique, des éléments cliniques (âge, poids, tour de taille...) et la part de légumes verts dans l'alimentation. Par conséquent, plus le patient obtient un score élevé plus il présente un risque accru de développer un diabète de type 2 au cours des 10 prochaines années.

Toutefois, il est important de noter qu'il n'existe pas de score spécifique universellement reconnue pour prédire le risque de développer un diabète de type 2 et l'utilisation de cet outil peut varier selon les pratiques médicales. [10]

Tableau 1 : Evaluation du risque de diabète de type 2 selon le score FINDRISK [10]

Critère		Valeur du critère	Critère		Valeur du critère			
Âge	Moins de 45 ans	0	Indice de masse corporelle (kg/m²)	< 25	0			
	45-54 ans	2		25-30	1			
	55-64 ans	3		> 30	3			
	Plus de 64 ans	4						
Tour de taille (cm)* Hommes	< 94	0	Tour de taille (cm)* Femmes	< 80	0			
	94-102	3		80-88	3			
	> 102	4		>88	4			
Activités physique (30 min/j)	Oui	0	Part des légumes verts dans l'alimentation	Non	2			
	Non	2		Tous les jours	0			
Pas tous les jours				1				
ATCD de traitement anti-HTA	Non	0	ATCD de glycémie supérieure à la normale	Non	0			
	Oui	2						
ATCD familial de diabète	Non	0		Oui	5			
	Oui (grands parents, tante, oncle, cousins)	3						
Calcul du score de risque de diabète dans les 10 ans								
→ somme = 7 ; risque faible (= 1 %) → 1 personne sur 100 développera un diabète.								
→ somme = 7-11 ; risque légèrement élevé (= 4 %) → 1 personne sur 25 développera un diabète.								
→ somme = 12-14 ; risque modéré (= 17 %) → 1 personne sur 6 développera un diabète.								
→ somme = 15-20 ; risque élevé (= 33 %) → 1 personne sur 3 développera un diabète.								
→ somme > 20 ; risque très élevé (= 50 %) → 1 personne sur 2 développera un diabète.								
* mesuré sous les côtes, au niveau du nombril ; ATCD = Antécédent ; HTA = Hypertension artérielle.								

2. Epidémiologie

D'après le Centre européen d'étude du diabète (CEED), les diabètes de types 1 et 2 font partie des pandémies de maladie non contagieuses.

Selon l'international Diabetes federation (IDF), à l'échelle mondiale cette pathologie affecte 537 millions de personnes en 2021 (soit 1 personne sur 10) et ce chiffre n'a cessé d'augmenter au fur et à mesure des années. En effet, en 1980 elle touchait 108 millions de personnes puis en 2014 le nombre de personnes atteintes de diabète a été estimé à 422 millions.

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'international Diabetes federation (IDF), la tendance va continuer d'augmenter avec les années, les prévisions pour 2030 serait de 643 millions de personnes dans le monde et 784 millions de personnes atteintes de diabète d'ici 2045. [11]

Le diabète de type 2 touche aujourd'hui autant les pays industrialisés que les pays en voie de développement. En effet, la figure 2 illustrant le nombre de patient diabétiques dans le monde met en exergue une prévalence plus élevée dans les pays d'Asie du Sud Est (90 millions), du Moyen orient et d'Afrique du nord (73 millions) que sur le continent Européen qui compte 61 millions de diabétiques (figure 2). Cela se confirme par les chiffres de l'international Diabetes federation puisqu'elle estime que 3 patient sur 4 vivrait dans les pays à faible et à moyen revenu.[12]

Cette tendance est liée au vieillissement de la population, à une augmentation de l'espérance de vie, en effet la prévalence augmente avec l'âge elle atteint un pic entre 80 et 84 ans chez la femme et 70 à 79 ans chez l'homme associant des facteurs sociaux environnementaux : des changements au niveau des habitudes alimentaires, un manque d'activité physique, le surpoids, l'obésité et la sédentarité. [13]

Diabetes around the world in 2021



Figure 2 : Prévalence du diabète à travers le monde [12]

Il existe également des disparités en termes de sexe, de répartition géographique et d'âge. En effet, à âge égal la prévalence serait plus élevée chez l'homme que la femme. En France en 2021, un homme sur 5 entre 70 à 85 ans aurait été touché par la pathologie contre 1 femme sur 7 âgée de 75 à 85 ans. [14]

En France, on estimait en 2019 le nombre de personnes atteintes de diabète à 4,5 millions dont 90% d'entre eux auraient un diabète de type 2. Ce chiffre pourrait être sous-estimé car le diabète de type 2 étant une maladie silencieuse dans les premières années pourrait être sous diagnostiqué. D'après l'INSERM il y aurait 20 à 30% de personnes atteintes de diabète non diagnostiqué soit environ 1 millions de personnes qui ignorent être porteur de la pathologie. [13]

D'après Santé Publique France, les disparités territoriales restent très marquées en 2020, la prévalence est plus élevée dans les régions de l'Est de la France comme l'Alsace, la Champagne Ardenne et le nord de la France ainsi que les départements d'outre-mer. Tandis que les prévalences les plus basses se trouveraient vers l'Ouest de la France tels que la Bretagne, les Pays de la Loire et l'Aquitaine. (figure 3) [15]

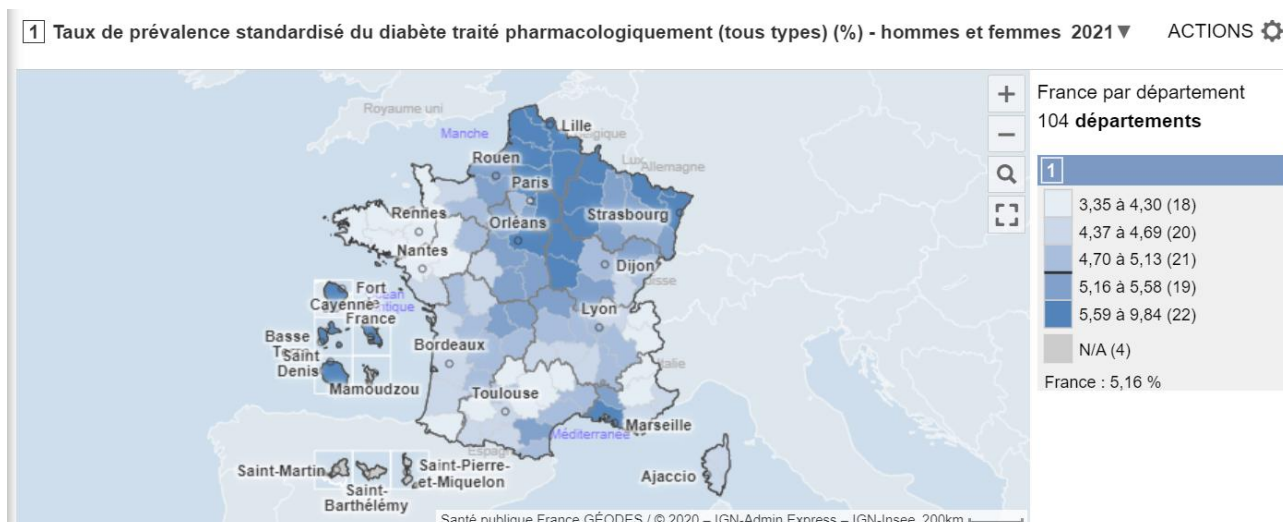


Figure 3 : Prévalence des patients
diabétiques traités en France [14]

En 2020, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France était de 5,3% soit plus de 3,5 millions de personnes. [14]

3. Facteurs de risque

Le diabète de type 2 se caractérise comme une maladie multifactorielle qui inclut à la fois des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux.

La survenue du diabète de type 2 est essentiellement liée à une hygiène de vie avec une alimentation non équilibrée, trop grasse et trop sucrée associée à une sédentarité. Ce qui mènera à un surpoids ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) voire une obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) qui constitue un facteur de risque majeur dans le diabète. Indépendamment de l'IMC, l'obésité abdominale présenterait un risque accru de développer un diabète de type 2. Une méta analyse menées sur 10 études ont montré que l'augmentation de 10 cm dans le périmètre abdominal était associée à une augmentation de 20% du risque de diabète de type 2. [16] Ainsi, il a été défini qu'un périmètre abdominal $> 94 \text{ cm}$ chez l'homme et $> 80 \text{ cm}$ chez la femme contribuent à l'augmentation du risque de maladie. [17] [18]

Il existe d'autres facteurs de risques non immuables comme un âge supérieur à 45 ans ou une origine ethnique. En effet il existe actuellement des preuves que l'origine ethnique est un facteur de risque important, par exemple une étude publiée dans la revue Diabetic medicine en 2018 a analysé les données de plus de 3 millions de personnes au Royaume Uni. Les chercheurs ont constaté que les personnes d'origine africaines et asiatiques avaient un risque plus élevée de développer un diabète de type 2 par rapport aux personnes européenne. [19]

Outre l'aspect comportemental, la prédisposition génétique et les antécédents familiaux peuvent jouer un rôle dans le développement du Diabète de type 2 non négligeable même s'il reste moins important que le Diabète de

Type 1. Cette transmission génétique serait en grande partie liée aux comportements favorisant le Diabète de Type 2 (alimentation, hygiène de vie) mais notamment dû aux prédispositions génétiques.

La figure ci-dessous témoigne de la place de la génétique dans la fréquence d'apparition du Diabète de type 2, en comparant avec la population générale française la présence d'un apparenté représente un risque de 10 à 30% de développer un diabète de type 2 et ce pourcentage double si les deux parents sont diabétiques. [8]

Population générale française	5 %
Vrais jumeaux	90 à 100 %
Deux parents diabétiques	30 à 60 %
Un apparenté au premier degré	10 à 30 %

Figure 4 : Fréquence de diabète de type 2 chez les apparentés de sujets diabétique de type 2 (Source : CEEDM 2019)

D'autres facteurs de risques ont été mis en cause mais à ce jour aucun lien de causalité n'a été démontré. Certaines pathologies pourraient favoriser l'apparition d'un DT2 comme l'hypertension artérielle ou une dyslipidémie. Par ailleurs, un antécédent de syndrome des ovaires polykystiques et des antécédents d'accouchement d'enfant de faible poids ou une grossesse avec un retard de croissance intra utérin pourraient également favoriser la survenue de cette pathologie, sans que l'on connaisse les mécanismes précis à leur origine. Enfin, un tabagisme chronique pourrait être néfaste car le tabac augmenterait l'insulinorésistance. [20] [21]

Pour conclure, les prédispositions génétiques ne suffisent pas à expliquer l'apparition d'un diabète de type 2. Il s'agit d'une pathologie qui résulte de l'interaction entre le patrimoine génétique, son mode de vie et son environnement.

4. Dépistage

La prise en charge et le dépistage précoce du diabète représente de nombreux avantages en termes d'efficacité des mesures hygiéno-diététique au stade primaire du diabète de type 2 et des meilleurs contrôles glycémiques qui s'accompagne d'une baisse des complications microvasculaire liés au diabète.

Les recommandations de l'HAS fixe un cadre de dépistage ciblés à tous les sujets de plus de 45 ans présentant au moins un facteur de risque : [22] [23]

- Une origine non caucasienne
- Patients présentant des signes cliniques évocateurs de diabète
- Un traitement pouvant induire une hyperglycémie (antipsychotiques atypiques, corticoïdes...)

Marqueurs de syndrome métabolique :

- Un surpoids ou une obésité ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$)
- Une hypertension artérielle (PAS $> 140 \text{ mmHg}$ et/ou PAD $> 90 \text{ mmHg}$ ou sous traitement)
- Une dyslipidémie (HDL- cholestérol $< 0.35 \text{ g/l}$ et/ou triglycérides $> 2 \text{ g/l}$ ou sous traitement)

Antécédents :

- Un antécédent de diabète familial au premier degré (père, mère, frère(s), soeur(s))
- Chez les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel ou de naissance d'un enfant pesant plus de 4 kg

En cas de résultat négatif, le test de glycémie veineuse est à réaliser tous les 3 ans. Un suivi plus rapproché est préconisé chez les sujets ayant plusieurs facteurs de risques ou en cas d'hypoglycémies modérées à jeun (suivi tous les ans).

5. Physiopathologie

Chez un individu sain il existe une certaine homéostasie hormonale qui contrôle le métabolisme glucidique. En effet, au cours de la digestion les glucides des aliments sont transformés en partie en glucose puis absorbés par la voie intestinale. Cette absorption permet le passage du glucose dans le sang ce qui est plus communément appelé glycémie. La glycémie normale est d'environ 1g/l de sang et peut fluctuer au cours de la journée.

A la suite d'une augmentation de la glycémie, l'organisme va tenter de maintenir la glycémie et le métabolisme des lipides. Un des organes clé dans cette régulation est le pancréas qui en réponse à une hyperglycémie va sécréter via les cellules bêta des îlots de Langerhans l'insuline. Cette dernière joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme des nutriments et de l'énergie dans l'organisme. L'insuline agit en se liant sur des récepteurs à activité tyrosine kinase membranaires situés au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux déclenchant une cascade enzymatique permettant à celle-ci d'exercer ses effets physiologiques.

Au niveau du foie, l'insuline stimule le stockage du glucose sous forme de glycogène en favorisant la captation du glucose sur les récepteurs de glucose (GLUT2) situés sur la membrane des hépatocytes, cette liaison va entraîner une cascade d'événement dont la stimulation de l'activité de la phosphatase protéique 1 (PP1) entraînant la déphosphorylation de l'enzyme glycogène synthase (GS) qui va également inhiber la production de glucose par le foie (glyconéogenèse).

Par ailleurs, l'insuline va également stimuler la synthèse de nombreuses protéines hépatiques et réguler la libération de graisse dans la circulation sanguine. (figure 5) [24] [25]

Au niveau du muscle, l'insuline va stimuler la captation du glucose par les cellules musculaires et le stockage sous forme de glycogène en se liant au niveau de la membrane des myocytes sur les récepteurs aux glucoses (GLUT 4) permettant aux cellules musculaires de produire de l'énergie pour l'exercice et les activités quotidiennes. De manière plus précise, la translocation des récepteurs GLUT4 est favorisée par la protéine kinase akt qui phosphoryle une série de protéine aboutissant à la translocation du transporteur de glucose 4 (GLUT4).

Enfin, l'insuline stimule également la synthèse des protéines musculaires en activant la voie de signalisation mTOR (mammalian Target of Rapamycin) favorisant la croissance et la réparation musculaire. (figure 5) [24] [25]

Au niveau du tissu adipeux, de la même manière l'insuline va stimuler la captation de glucose au niveau des récepteurs de glucose 4 (GLUT4) situés à la surface des adipocytes entraînant l'activation de la lipogenèse. Il

s'agit du processus de synthèse de graisse à partir du glucose qui se réalise via l'activation de la PDK (pyruvate déshydrogénase kinase) et l'inhibition de la PDH (Pyruvate déshydrogénase).

De plus, l'insuline stimule le stockage des graisses sous forme de triglycérides en activant la lipoprotéine lipase (LPL) et inhibe la lipolyse en inhibant l'hormone sensible lipase (HSL) permettant de réguler le stockage et l'utilisation des graisses en fonction des besoins énergétiques. (figure 5) [24] [25]

En résumé, l'insuline est une hormone clé qui régule la cascade enzymatique au sein de ses cellules cibles et permet une régulation fine du métabolisme du glucose, des lipides et des protéines.

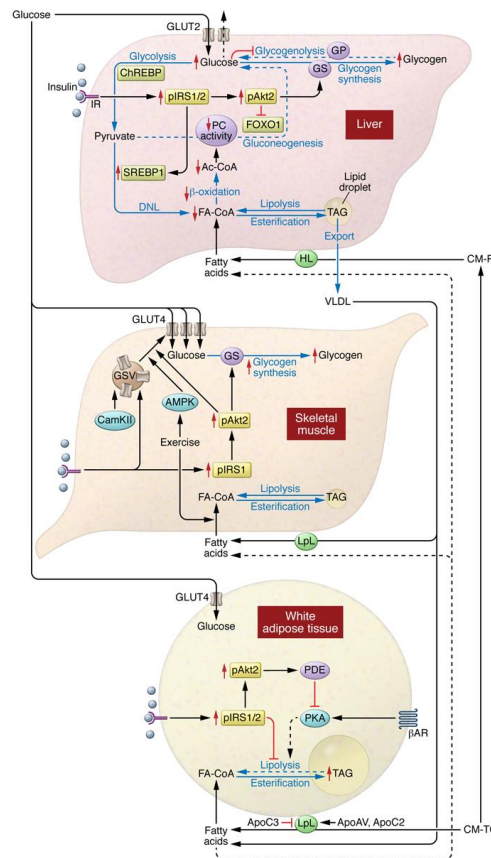


Figure 5 : Cascade enzymatique du glucose [24]

Dans le cas contraire où la glycémie diminuerait, le pancréas détecte cette chute et libère une autre hormone nommée glucagon qui stimule la libération de glucose par le foie.

Il existe deux formes de diabète de type 2, la forme monogénique qui est exclusivement liée à des facteurs génétiques provoquant une diminution de l'insulinosécrétion. Elle représente seulement 5 à 10% des DT2.

Tandis que la forme polygénique est la forme la plus présente parmi les diabétiques de type 2, elle représente 90 à 95% des cas. Elles conjuguent à la fois les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux tels que la sédentarité, l'obésité, l'alimentation et le vieillissement de la population.

Cette forme associe à la fois une anomalie au niveau de la sécrétion de l'insuline et une réduction de l'action périphérique de l'insuline. La combinaison de ces deux altérations mène au développement du diabète de type 2. [26]

En résumé, le diabète de type 2 est une maladie complexe qui résulte d'une combinaison d'hyperglycémie à jeun, de résistance à l'insuline, d'un dysfonctionnement des cellules bêta et d'autres facteurs. Ces différents mécanismes conduisent à une perturbation du métabolisme du glucose et à une augmentation du taux de glucose dans le sang qui pourront entraîner des complications graves si la maladie n'est pas bien contrôlée.

5.1. L'insulinorésistance

L'insulinorésistance correspond à la diminution de l'activité de l'insuline au niveau des tissus périphériques dont le muscle, le tissu adipeux et le foie.

Le développement de l'insulinorésistance peut être lié à des facteurs génétiques non déterminés à ce jour mais particulièrement lié au nouveau mode de vie. En effet, la sédentarité et la faible utilisation de nos différents muscles pourraient être une des causes de diminution de captage et de résistance à l'insuline. Par ailleurs l'obésité est un facteur important dans la majoration de l'insulinorésistance

Le muscle est le principal lieu de mise en réserve du glucose lors des repas. L'insulinorésistance au niveau musculaire est un trait commun retrouvé dans tous les types de diabète, il représente le site principal d'insulinorésistance et précède l'insulinorésistance hépatique.

Au niveau musculaire, l'altération de l'insulino sensibilité provoquera une diminution de la captation et de l'utilisation du glucose à ce niveau. Par conséquent, le glucose non utilisé par les muscles va entraîner une réduction de la synthèse de glycogène et un afflux excessif de glucose vers le foie. [27]

Deux facteurs peuvent expliquer l'insulinorésistance musculaire : le vieillissement en raison de la perte de masse musculaire avec l'âge et le manque d'activité physique.

Parallèlement, le même mécanisme va se manifester au niveau du tissu adipeux. En effet, la baisse de sensibilité à l'insuline va favoriser la lipolyse et va entraîner un relargage d'acides gras libres plus important.

L'augmentation sérique en acide gras libres aura de nombreux effets néfastes car ils vont augmenter le seuil de sécrétion de l'insuline et aggraver les anomalies de l'insulinosécrétion en stimulant la production de glucose par le foie et en inhibant la captation de glucose par les muscles. Ce phénomène est connu sous le nom de lipotoxicité. [27] [8]

Le foie joue un rôle fondamental dans la régulation du glucose, à la suite d'un repas il va stocker le glucose sous forme de glycogène ou les convertir en acide gras (lipogénèse). A distance des repas, le foie va transformer son stock de glycogène en glucose c'est ce qu'on appelle la néoglucogenèse.

Chez le sujet diabétique de nombreux mécanismes vont déréguler cette homéostasie et entraîner une insulino-résistance hépatique. [28]

D'une part, l'afflux excessif de glucose non utilisé par les muscles va activer une lipogenèse de novo intrahépatique. Cela entraîne une hypertriglycéridémie et une diminution du HDL cholestérol favorisant ainsi les dyslipidémies. [9]

D'autre part, l'augmentation plasmatique d'acide gras libres va entraîner une accumulation de graisse dans le foie. Ces différents mécanismes vont contribuer à l'altération de la signalisation de l'insuline au niveau hépatique. Ainsi l'insulino-résistance hépatique va provoquer une augmentation de la production de glucose responsable de l'hyperglycémie à jeun. Pour illustrer cette augmentation, l'étude menée par *De Fronzo et al* a mesuré les concentrations d'insuline et de glucose dans le sang afin d'estimer la production hépatique de glucose. Les résultats montrent une production excessive de glucose par le foie chez les sujets diabétiques de l'ordre de 2,5 mg/kg/min contrairement aux sujets sains où leur production hépatique est estimée à 2 mg/kg/min. [29]

D'autres facteurs ont été incriminés dans le développement du diabète de type 2 dont la dysfonction mitochondriale, le stress du réticulum endoplasmique ou des modifications du microbiome que nous aborderons dans la partie suivante. [30] [27] [9]

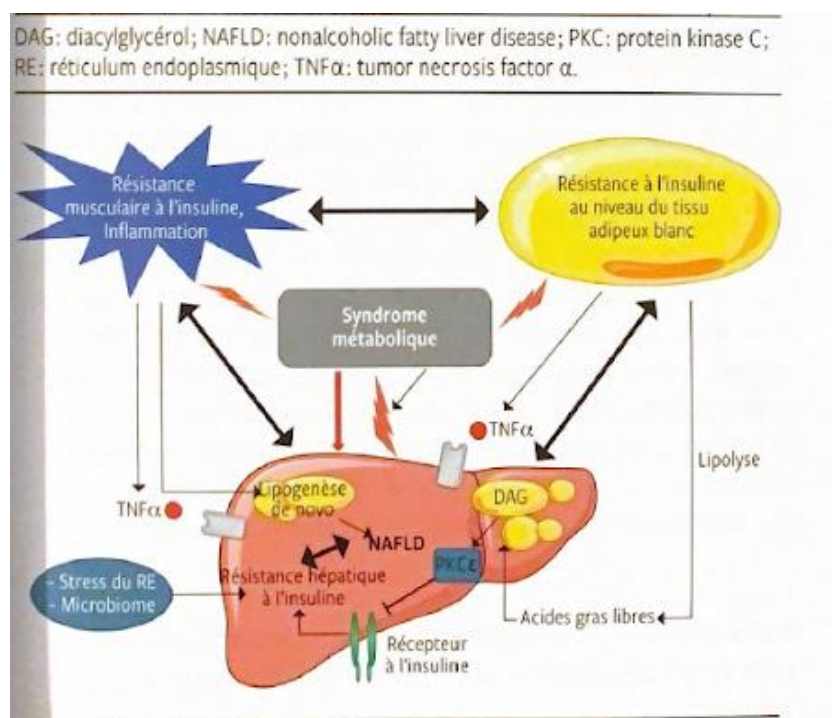


Figure 6 : Mécanisme de résistance hépatique à l'insuline [9]

5.1.1. Inflammation et insulino-résistance

L'inflammation est une réponse naturelle de notre organisme face à une agression, une blessure ou une infection. Toutefois, de nombreux facteurs exogènes tels que l'obésité, une alimentation riche en acide gras saturés, glucides raffinés ou la sédentarité vont participer au développement de l'inflammation chronique et contribuera à l'insulino-résistance.

L'obésité peut conduire à une inflammation chronique dans d'autres tissus tels que le foie et le muscle.

Premièrement, l'augmentation de la masse corporelle s'accompagne d'un accroissement du nombre et de la taille des adipocytes qui par conséquent va augmenter l'infiltration de macrophages et lymphocytes T au sein de ces cellules, augmentant ainsi le nombre de cytokines inflammatoires tels que les interleukine 6 (IL6) et facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha).

Le TNF alpha va contribuer à l'insulinorésistance notamment, en stimulant le nombre de gènes codant pour les interleukines 6 (IL6) et en diminuant les récepteurs au glucose (GLUT4) ainsi que l'adiponectine, une hormone qui habituellement peut inhiber la production de cytokines pro inflammatoires.[31]

L'alimentation joue également un rôle dans l'inflammation chronique. En particulier les acides gras saturés peuvent initier le processus inflammatoire en se liant sur des récepteurs tels que les TLR 2 et 4 (Toll Like Recepteur). Cette liaison conduit à la production de cytokine pro inflammatoire qui active différentes voies de signalisation :

- La voie NF kB (facteur nucléaire kappa B) : cette voie est activée aux niveaux des cellules adipeuses, hépatiques et musculaires, ce qui va entraîner la production de cytokine et chimiokine pro inflammatoires, de radicaux libres et de stress oxydatif ce qui altérera la signalisation de l'insuline.
- La voie JNK (c-Jun N-terminal kinase) : cette voie est impliquée dans la régulation de la mort cellulaire et de la résistance à l'insuline. L'activation de celle-ci va entraîner une altération de la signalisation à l'insuline et conduit à une insulinorésistance.
- La voie de signalisation mTOR (mammalian Target of Rapamycin) qui régule la croissance et la prolifération cellulaire. L'activation de cette voie peut causer une augmentation de la production de glucose par le foie et une diminution de l'utilisation du glucose par les cellules musculaires. [32] [31]

Il est important de noter que ces processus peuvent contribuer au développement de l'insulinorésistance, un facteur clé dans le développement du diabète de type 2. Une alimentation riche en acides gras saturés peut ainsi favoriser l'inflammation chronique et altérer la signalisation de l'insuline ce qui peut entraîner une dysrégulation de la glycémie et la progression de cette pathologie.

Par ailleurs, l'inflammation chronique peut avoir un impact sur la fonction des cellules bêta du pancréas en entraînant la destruction des cellules bêta par les cytokines pro inflammatoires ce qui réduit la production d'insuline.

5.2. Mécanisme de l'altération de l'insulinosécrétion

Outre la résistance à l'insuline par les tissus périphériques détaillée précédemment, le diabète de type 2 se caractérise également par une perte de fonction des cellules bêta du pancréas qui débute dès le stade d'hyperglycémie modérée et de l'intolérance au glucose. Elle se traduit par une incapacité des cellules à ajuster la sécrétion d'insuline selon les besoins de l'organisme qui augmente en raison de l'insulinorésistance. Ce mécanisme est lié à une baisse quantitative des cellules bêta qui est évalué à 40% chez les sujets au stade de pré-diabète et atteint les 60% chez les diabétiques.

L'altération de l'insulinosécrétion se manifeste de trois façons différentes :

- Chez les patients non diabétiques, l'insuline est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile avec des pics entre 10 et 15 minutes et des oscillations plus amples et plus lentes comprises en 60 et 120 minutes. Dans le cas des patients atteints de diabète de type 2 nous remarquons une baisse ou une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline. [26]
- Par ailleurs un autre phénomène est retrouvé au stade précoce de la maladie, habituellement l'insuline est sécrétée en phase précoce pour préparer le foie à stocker le glucose et empêcher une hyperglycémie. Chez les patients atteints de diabète de type 2 nous remarquons que la phase précoce de sécrétion d'insuline n'existe plus, l'insuline est sécrétée seulement lorsque la glycémie à jeun dépasse le seuil de 1,15 g/L. [26]
- La méthode de dosage spécifique de l'insuline et de ses précurseurs par la méthode immunoradiométrique a permis de mettre en évidence une insulinopénie chez les patients atteints de diabète de type 2 mais également une hypersécrétion de la pro insuline, le précurseur de l'insuline. Un patient atteint de DT2 secrèterait 40% de pro insuline contre 5% chez un individu sain. [26]

5.2.1. Stress oxydant

Le glucose joue un rôle essentiel dans la phase de déclenchement de la sécrétion d'insuline, en effet lorsque le glucose se fixe sur son transporteur situé sur la cellule bêta s'ensuit une phosphorylation de celle-ci en glucose 6 phosphate par la glucokinase. Ensuite un phénomène de glycolyse se réalise afin de fournir du pyruvate, du NADH et de l'ATP.

Le pyruvate va pénétrer dans les mitochondries puis sera métabolisé par le cycle de l'acide citrique afin de fournir de l'ATP et des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Cette augmentation d'ATP entrainera la fermeture des canaux K/ATP qui conduit à une dépolarisation membranaire et à l'entrée des ions Ca^{2+} ainsi qu'à l'exocytose d'insuline.

Cependant, lorsque la cellule bêta est exposée de manière chronique à un apport excessif de glucose et de lipides les mitochondries vont subir une surcharge métabolique entrainant une diminution de la sécrétion d'insuline. En effet, la surcharge métabolique va de pair avec une augmentation de la production intracellulaire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) induisant une diminution de la sécrétion d'insuline et l'apoptose des cellules bêta. Dans les modèles murins, l'exposition prolongée en lipides altère la sécrétion d'insuline en modifiant l'expression génique des cellules bêta et induisent l'apoptose de celle-ci. Ces phénomènes sont notamment communément appelés glucotoxicité et lipotoxicité. [32] [33]

5.2.2. Stress du réticulum endoplasmique

L'exposition chronique et excessive en glucose et lipide va entrainer une augmentation des espèces réactives de l'oxygène qui vont augmenter le stress au niveau du réticulum endoplasmique. [34]

Dans un contexte physiologique le réticulum endoplasmique permet de replier correctement le précurseur de l'insuline : la pro insuline ou dégrader des protéines mal repliées via différentes protéines chaperonne (UPR, PERK, IRE 1, ATF6 et VBP1).

Toutefois, la demande excessive d'insuline et la présence d'espèce réactive de l'oxygène vont entraîner un stress du réticulum endoplasmique. Ainsi, l'activation prolongée de la protéine chaperonne UPR va entraîner une baisse de son efficacité et activer le facteur de transcription CHOP, une protéine impliquée dans l'apoptose cellulaire. [32] [34]

Ce phénomène serait à l'origine de l'hypersécrétion de la pro insuline chez les sujets diabétiques. De plus, différentes données sur les modèles murins ou des patients diabétiques suggèrent que le taux de pro insuline augmenterait le stress du réticulum endoplasmique et accentuerait la déficience en insuline ce qui contribuerait à l'aggravation du diabète de type 2.[34]

5.2.3. Dépôts amyloïde

Un constat frappant entre les modèles murins et humains diabétiques est la présence de dépôt d'amyloïde dans les îlots pancréatiques uniquement chez les humains. [35]

L'amyloïde est une protéine dont le constituant principal est connu sous le nom d'amyline ou IAPP, elle joue un rôle dans la régulation glycémique en favorisant la satiété et ralentit la vidange gastrique. Celle-ci est stockée dans les granules de sécrétion des cellules bêta et est co-sécrétée avec l'insuline en réponse aux nutriments, glucose ou lipides. [34]

Au stade précoce de diabète de type 2, l'augmentation de la co-sécrétion d'insuline et d'amyloïde est observée en raison de l'hyperglycémie entraînant une agrégation des protéines d'amyloïdes autour des cellules insulaires. Ces fibrilles d'amyloïdes agissent comme des agents pro apoptotiques sur les cellules bêta puisqu'elles induisent la production de cytokine pro inflammatoires (IL1), le recrutement de macrophages et augmente l'inflammation au sein des îlots de Langerhans. [36]

Au plus avancée du diabète de type 2, ces dépôts d'amyloïde ne seront plus cytotoxiques envers les cellules bêta restantes mais la formation de ces agrégats va contribuer à maintenir une hyperglycémie chronique en obstruant le transport et la sécrétion d'insuline. [36]

Pour conclure le diabète est lié à la production insuffisante d'insuline par rapport aux besoins de l'organisme. Dans les premières années, la sécrétion d'insuline sera augmentée pour compenser les besoins de l'organisme. Cependant, cette sécrétion semble diminuer dû à différents mécanismes vu précédemment tels que l'apoptose des cellules bêta liée à l'augmentation des acides gras libres, la glucotoxicité... Dans certains cas le pancréas ne sera plus capable de produire de l'insuline ainsi un patient non insulino dépendant peut devenir insulino dépendant.

5.3. Augmentation de la sécrétion de glucagon

Dans des conditions physiologiques, à la suite d'une prise orale de glucose les cellules bêta des îlots de Langerhans situées dans le pancréas vont libérer de l'insuline pour permettre aux cellules de capter le glucose et de réduire ainsi la glycémie. En parallèle, les cellules alpha des îlots de Langerhans vont inhiber la sécrétion de glucagon pour éviter une élévation excessive de la glycémie. Cette diminution n'est pas directement liée à l'hyperglycémie mais le résultat de mécanismes hormonaux et paracrine.

En réponse à l'hyperglycémie les cellules bêta des îlots de Langerhans sécrètent de l'insuline et différentes molécules contenues dans les granules d'insuline, telles que zinc et le GABA qui se lient à ses récepteurs sur les cellules alpha afin d'inhiber la sécrétion de glucagon. De la même manière la somatostatine est libérée par les cellules δ des îlots de Langerhans en réponse à l'hyperglycémie et va agir de façon paracrine sur les cellules alpha en inhibant la sécrétion de glucagon.

D'autre part, les cellules L présentes dans l'intestin sécrètent en période post prandiale le glucagon like peptide 1 (GLP1) qui inhibe directement la sécrétion de glucagon en se liant sur les récepteurs situés sur les cellules alpha ou indirectement en favorisant la sécrétion d'insuline et/ou de somatostatine. [37], [38]

Ces mécanismes de régulation hormonale et paracrine assurent un équilibre fin entre l'insuline et le glucagon dans le but de maintenir la glycémie dans des limites normales. Cependant, dans le diabète de type 2 il y a une dysrégulation à la fois de l'insuline et du glucagon.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, il a été décrit une hyperglucagonémie persistante en période post prandiale. Cette surproduction de glucagon dans le sang pourrait être liée d'une part à la réponse insulinaire retardée et au défaut de sécrétion d'insuline dans la physiopathologie du diabète de type 2 ne permettant pas d'inhiber suffisamment la production de glucagon. D'autres hypothèses ont été formulées dont la résistance des cellules alpha à l'insuline et/ ou la perte de fonction des cellules alpha.[37], [38]

L'excès de glucagon entraîne de nombreux effets néfastes. Effectivement le glucagon favorise la production de glucose par le foie (néoglucogénèse) mais également la dégradation des réserves de glucose stockées dans le foie sous forme de glycogène. Ces deux mécanismes contribuent à l'hyperglycémie caractéristique du diabète de type 2.[37], [38]

5.4. Diminution de l'action des hormones intestinales

Les incrétines sont des hormones intestinales sécrétées par les cellules L entéroendocrines en réponse à la prise alimentaire et jouent différents rôles au niveau de la sécrétion de glucagon, d'insuline, la prise alimentaire et la perte de poids.

Les deux principales incrétines sont le Glucagon Like peptide (GLP-1) et le *glucose dependent insulintropic peptide* (GIP). Lorsque qu'elles sont déversées au niveau intestinal, en particulier le Glucagon Like peptide (GLP-1) augmente la libération d'insuline et inhibe en parallèle la sécrétion de glucagon. De plus, les incrétines régulent la vidange gastrique en retardant l'absorption des nutriments en particulier les glucides dans l'intestin. Cela aide à prévenir les pics de glucose postprandiaux et à maintenir une glycémie plus stable. [39]

Dans le diabète de type 2, il y a très souvent une altération de la fonction des incrétines notamment une diminution de leurs sécrétions et une résistance aux effets des incrétines. Ceci peut être corrélé à la sévérité du diabète et à l'indice de masse corporelle. [40]

6. Traitements

6.1. Objectif de la prise en charge

Le suivi du patient diabétique repose sur la mesure de l'hémoglobine glyquée qui permet d'obtenir une évaluation du contrôle de la glycémie sur une période prolongée contrairement à la glycémie à jeun qui correspond à une mesure ponctuelle.

Lorsque le glucose circule dans le sang une petite quantité se lie de manière irréversible à l'hémoglobine, cette réaction est appelée glycation. La quantité d'hémoglobine glyquée formée dépend de la concentration de glucose dans le sang et reflète la glycémie moyenne sur les 2 à 3 derniers mois.

D'après la HAS, la valeur cible d'hémoglobine glyquée pour la majorité des patients diabétiques est d'une HbA1c < 7%. Mais cette valeur peut varier selon les antécédents et le profil des patients. Ci-dessous nous retrouverons en détail les valeurs cibles HbA1c selon le profil du patient. (figure 7) [41]

Tableau 2 : Objectif glycémique en fonction du profil patient [36]

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ou avec des complications macrovasculaires évoluées ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritonculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

6.2. La prise en charge non médicamenteuse

Les conseils hygiéno diététiques constituent la première mesure face à un patient souffrant de diabète de type 2. En effet, la modification des comportements alimentaires et l'activité physique sont des mesures qui ont prouvé leur efficacité dans le maintien du taux de sucre dans le sang.

Bien que certains patients atteints de diabète de type 2 soient minces, l'enquête Obépi de 2012 a montré que 43% de ces patients étaient obèses. [42] Ainsi, la combinaison pour les personnes en surpoids (IMC>25) d'une perte de 5-10% de leur poids initial en l'espace de 6 à 12 mois et une activité physique quotidienne de 30 minutes suffirait à contrôler le taux de sucre dans le sang.

6.2.1. ACTIVITÉ PHYSIQUE

L'activité physique peut être considérée comme une action préventive au développement du diabète. En effet une méta analyse de 2016 a montré une réduction du risque de développer un diabète avec une activité physique régulière soit 2,30h par semaine. [43] D'autre part, l'activité physique va induire des effets favorables sur le métabolisme du glucose grâce à l'amélioration du transport et d'utilisation du glucose musculaire et une modification de la sensibilité à l'insuline.

Cette pratique va également contribuer à contrôler les facteurs de risque cardio-vasculaire (dyslipidémie, HTA, surpoids, obésité) et la prévention des complications du diabète.

L'activité physique doit s'adapter en fonction de l'état clinique de la personne et ne se limite pas seulement au sport elle comprend également l'activité physique dans la vie quotidienne (activités ménagères, jardinage...).

Les recommandations de santé publique définie au Plan National Nutrition Santé 4 (PNNS) de 2019- 2023 sont les suivantes [44]:

- Adultes : minimum 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée au moins 5 jours par semaine ou 25 minutes 3 jours par semaine d'activité physique intense

En conclusion, l'activité physique fait partie intégrante de la prise en charge des patients diabétiques de type 2. Cependant, leur compliance et la régularité de l'activité physique est un facteur essentiel à la réussite de cette action.

6.2.2. ALIMENTATION

Dans le contexte actuel d'une augmentation de la densité calorique de l'alimentation, l'omniprésence des plats industriels, la diminution de la consommation des glucides complexes et la déstructuration des rythmes alimentaires sont des facteurs susceptibles de déséquilibrer nos métabolismes énergétiques.[27] A cela, s'ajoutent des facteurs psychophysiologiques où l'alimentation est déclenchée par la vue, l'odorat ou pour calmer certaines émotions (stress, plaisir...) provoquant des troubles du comportement alimentaires. [9]

L'alimentation joue un rôle primordial dans la prévention du diabète, les conseils visent à améliorer l'équilibre alimentaire voire un régime hypocalorique chez les sujets en surpoids et une correction des troubles du comportement alimentaire (grignotages...)

Le patient diabétique doit être sensibilisé à la notion d'équilibre nutritionnel :

- Glucides (50-55%) : Il existe deux types de sucres : les sucres dits "simples" et "complexes". Les sucres simples sont apportés par la plupart des aliments (pâtisserie, miel, boissons sucrées...) leur consommation entraîne une augmentation rapide de la glycémie. Cette élévation rapide va se traduire par une sensation de faim beaucoup plus rapide et va favoriser le grignotage. Ainsi, il est fortement conseillé de limiter les sucres d'absorption rapide et les aliments d'index glycémique élevé. Tandis que les sucres complexes vont essentiellement se retrouver dans les féculents (riz, pâtes...) leur absorption étant plus lente l'élévation de la glycémie est progressive et entraîne un effet satiétogène.
- Lipides (30-35%) : les lipides sont essentiels pour l'apport énergétique, la production d'acides gras essentiels et sont vecteurs des vitamines liposolubles. Toutefois il est recommandé de réduire sa consommation d'aliments gras issus par exemple des graisses d'origine animale pour lutter contre le surpoids et les troubles lipidiques. La consommation des acides gras insaturés (poissons gras, huile d'olive, colza) est à privilégier et va contribuer à la prévention des maladies cardiovasculaires et des complications du diabète. [45] [9]
- Protéines (15-20%) : A noter que les protéines n'ont aucun impact sur la glycémie.

Par ailleurs, un patient diabétique pourra augmenter sa consommation d'aliments riches en fibres (fruits et légumes) car ces derniers ralentissent l'absorption des sucres par le système digestif ce qui facilite le contrôle de la glycémie.

Concernant, les boissons alcoolisées elle n'est pas à bannir mais une consommation limitée à moins de deux verres par jour sans dépasser 10 verres par semaine est recommandé par le PNNS 4 (programme national nutrition santé). A noter, qu'une précaution particulière devra être portée sur les patients prenant des sulfamides hypoglycémiantes ou de l'insuline car l'alcool peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

Pour conclure, le traitement préventif et curatif de base du diabète repose sur deux facteurs essentiels : l'adoption d'une activité physique régulière et l'amélioration de l'alimentation. La combinaison de ces deux mesures hygiéno-diététiques a démontré leur efficacité dans la prévention du diabète et les risques de complications cardiovasculaires. [46]

L'étude DPP (*Diabetes prevention program*) a suivi près de 3000 personnes atteintes de pré diabète et a comparé l'intervention sur le mode de vie (changement de régime alimentaire, augmentation de l'activité physique et perte de poids) à un groupe prenant de la metformine. Les résultats ont montré que l'intervention sur le mode de vie réduisait le risque de développer un diabète de type 2 de 58% par rapport au placebo tandis que la metformine réduisait le risque de 31% par rapport au placebo [47]

A noter, que ces mesures sont très efficaces au stade précoce du diabète non compliqué c'est -à -dire pendant les six premiers mois suivant le diagnostic. [48]

6.3. La prise en charge médicamenteuse

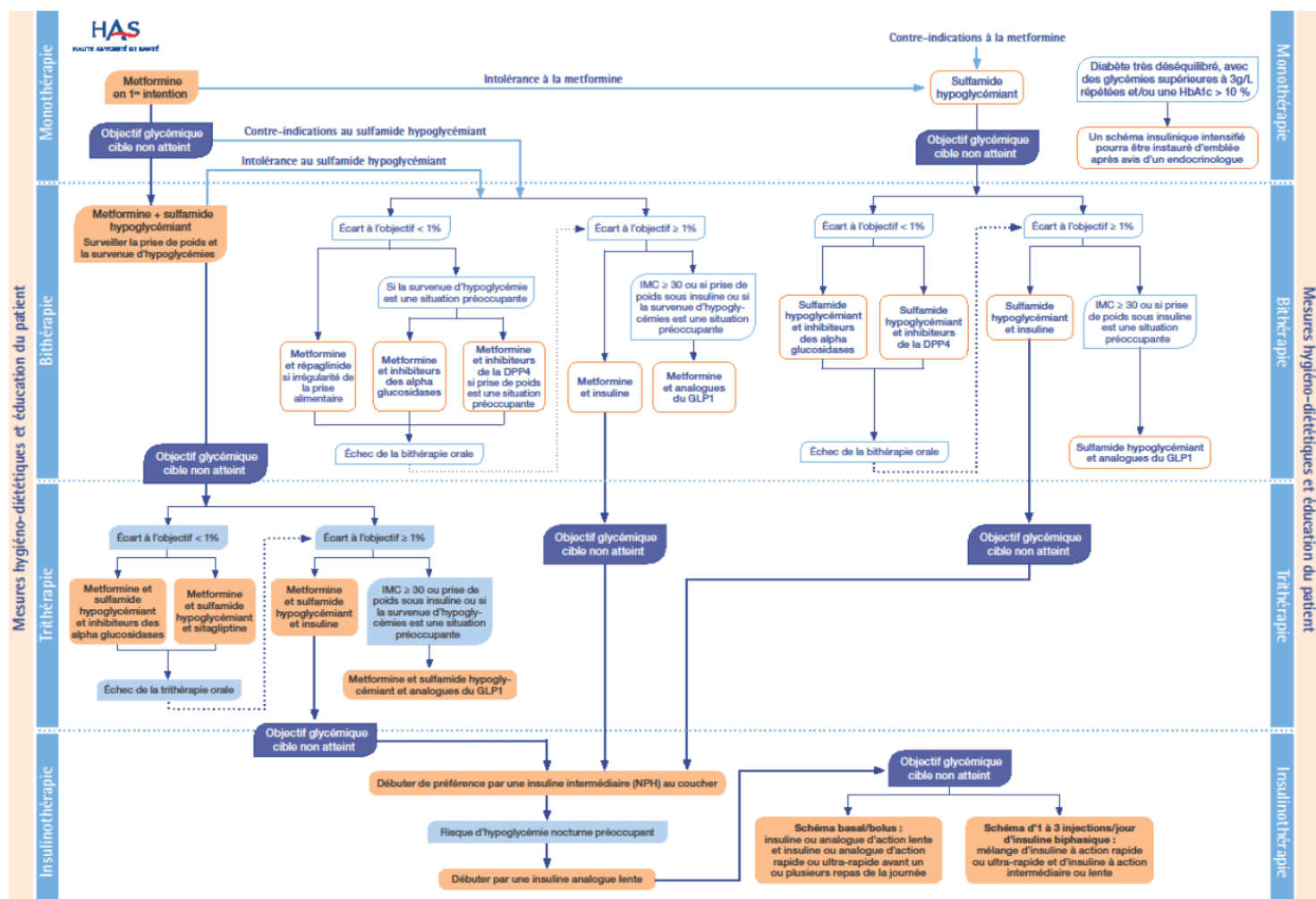


Figure 7 : Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 [49]

6.3.1. Les biguanides

La metformine constitue le traitement de première intention chez un patient atteint de diabète de type 2. L'avantage de cette molécule repose essentiellement sur le fait qu'elle agit sur l'insulinorésistance sans risque d'hypoglycémie.

a) Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de la metformine n'est pas encore entièrement élucidé. Cependant, des études démontrent que son action résiderait essentiellement au niveau du foie en diminuant la néoglucogenèse hépatique.

La metformine serait absorbée au niveau des hépatocytes via le transporteur Organic Cation Transporter 1 (OCT1) puis elle inhiberait le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Par conséquent le taux ATP/AMP diminuerait ce qui entraînerait une activation de l'Activated Protein kinase (AMPK).

L'Activated Protein kinase (AMPK) est un senseur métabolique qui est sensible au niveau énergétique de la cellule et répond aux besoins de l'organisme. L'Activated Protein kinase (AMPK) peut être activée soit par une diminution du rapport intracellulaire d'ATP/AMP dû à un stress métabolique comme le jeûne, l'exercice physique ou l'hypoxie

ou par les adipokines sécrétées par le tissu adipeux. Une fois activé, l' Activated Protein kinase (AMPK) va inhiber les voies métaboliques consommatrices d'ATP et active les voies cataboliques productrices d'ATP afin de restaurer le rapport ATP/AMP.

Dans le cas de la metformine, l'activation de l' Activated Protein kinase (AMPK) au niveau hépatique va induire une inhibition de la néoglucogénèse à court terme et à long terme en inhibant l'expression des gènes de la gluconéogénèse. [50]

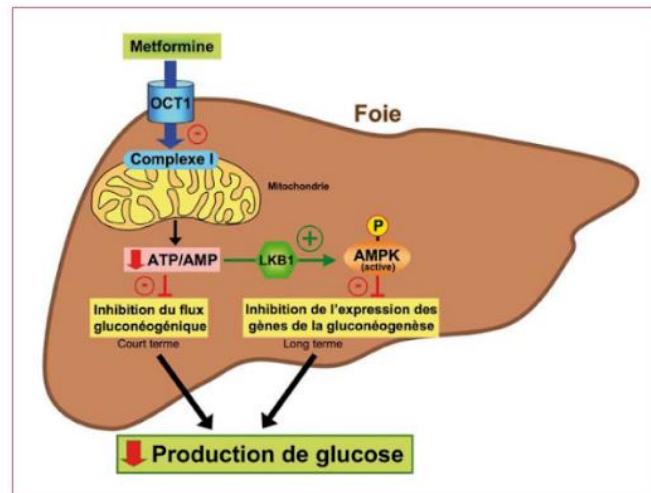


Figure 8 : Mécanisme d'inhibition de la gluconéogénèse par la metformine [50]

Outre son action sur la glycémie, les biguanides agissent également au niveau des lipides. L'activation indirecte de l' Activated Protein kinase (AMPK) par la metformine va inhiber la lipogenèse hépatique et stimuler l'oxydation des acides gras provoquant une concentration plasmatique en LDL et VLDL et un taux d'acides gras libres moins élevé. De plus, la diminution du contenu lipidique dans le foie va limiter le phénomène de lipotoxicité et va contribuer à améliorer la transduction du signal de l'insuline. (figure 10) [50]

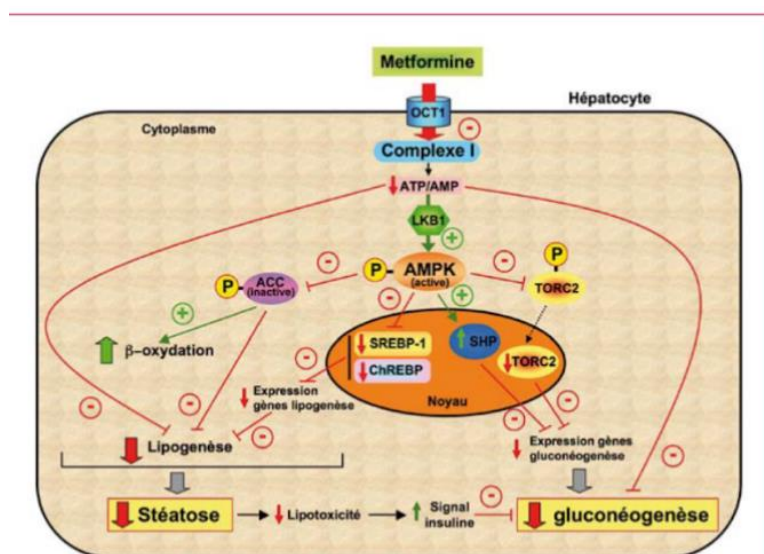


Figure 9 : mécanisme d'action de la metformine [45]

La metformine agirait notamment auprès d'autres organes tels que le muscle où l'activation de l' Activated Protein kinase (AMPK) augmenterait le nombre de récepteurs aux glucoses : GLUT ce qui augmenterait la captation de glucose.

Enfin, une partie de l'effet de la metformine pourrait être lié à la diminution de l'absorption intestinale du glucose.

b) Effets indésirables

Troubles digestifs

Les troubles digestifs sont les plus fréquemment retrouvés après administration de cette molécule (pesanteur épigastrique, ballonnement, nausées, vomissement, diarrhée, dysgueusie). La prévention de ces troubles repose sur l'augmentation progressive de la posologie et la prise au milieu des repas. Certains de ces troubles peuvent également être atténués par le changement de la préparation pharmaceutique. [27]

Acidose lactique

Il s'agit d'une complication rare mais grave ainsi son utilisation nécessite des précautions particulières.

La metformine est formellement contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale (clairance < 60mL/min) car la capacité du rein à éliminer la metformine est réduite ce qui pourrait entraîner une accumulation de celle-ci dans l'organisme augmentant le risque d'acidose lactique. De plus, elle est contre indiquée en cas d'insuffisances hépatique, cardiaque ou respiratoire sévères et également en cas de situations susceptibles d'entraîner des insuffisances rénales aiguës.

Ainsi, il est recommandé d'arrêter 48 heures la metformine avant toute anesthésie générale ou avant une radio comportant une injection de produits iodés. En effet, en cas d'insuffisance rénale aiguë la metformine pourrait s'accumuler et provoquer une acidose lactique. [27]

Carences en vitamines B12 :

Suite à la prise des biguanides certains patients présentent une diminution de l'absorption de la cobalamine qui est réversibles à l'arrêt du traitement ou par une supplémentation orale en vitamine B12. [27]

6.3.2. Les sulfamides

Cette famille de molécule peut être utilisée en bithérapie avec la metformine ou en monothérapie en cas de contre-indication à la metformine. Cependant, les sulfamides sont hypoglycémiants et sont à utiliser avec précaution

a) Mécanisme d'action :

Le mode d'action principal de ces sulfamides repose sur la stimulation de l'insulinosécrétion.

A la surface des cellules bêta de Langerhans du pancréas sont exprimées des canaux potassique ATP dépendant. Les sulfamides bloquent ces canaux potassiques qui empêchent la sortie de potassium de la cellule entraînant une dépolarisation. Par conséquent, les canaux calciques voltage dépendant sont activés et provoquent une entrée

de calcium au sein de la cellule. L'augmentation de calcium intracellulaire induirait une sortie d'insuline de la cellule bêta de Langerhans. [51]

b) Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent associé au traitement est l'hypoglycémie. La prévention de ces baisses de glycémies repose sur la reconnaissance des signes d'hypoglycémies par le patient tels que la transpiration, les tremblements, l'irritabilité et la vision trouble, ainsi que sur la sensibilisation à la réduction des facteurs favorisants tels que la consommation d'alcool, le jeûne prolongé, une insuffisance rénale ou hépatique.

Le pharmacien d'officine joue un rôle notamment dans la surveillance des interactions médicamenteuses qui risque de potentialiser les effets hypoglycémisants comme le miconazole, les fibrates, les bêta bloquants, l'allopurinol... [27] [51]

Les sulfamides peuvent également s'accompagner d'une prise de poids généralement de 2 à 3 kg. [51]

6.3.3. Les glinides

Cette famille est composée d'une molécule le répaglinide, elle a le même mécanisme d'action que les sulfamides. L'avantage de cette molécule repose sur le fait qu'elle peut être indiqué en cas d'insuffisance rénale

6.4. Les régulateurs du système incrétine

a) Mécanisme d'action des incrétines

Lors d'un repas, les aliments poursuivent leur chemin le long du tractus digestif puis sont absorbés au niveau intestinal. Suite à cette absorption l'intestin va sécréter deux peptides nommés les incrétines : le glucose dépendant insulino tropic polypeptide (GIP) et le glucagon like peptide (GLP1).

Ce GLP1 a un rôle fondamental dans la régulation du glucose. En effet, ce peptide va agir au niveau de différents organes tels que le foie, le pancréas, les muscles et les adipocytes. Or, Chez les diabétiques de type 2, il a été retrouvé une diminution de la sécrétion de GLP1. [40]

En réponse à une situation d'hyperglycémie, le GLP1 va agir au niveau pancréatique en augmentant et stimulant la sécrétion d'insuline parallèlement la production de glucagon sera inhibée. D'autre part, le GLP1 va augmenter la prolifération et empêcher l'apoptose des cellules bêta de Langerhans.

Par ailleurs, ce peptide va également jouer un rôle extra pancréatique intéressant en ralentissant la vidange gastrique permettant de réduire l'hyperglycémie et un effet satiétogène central qui va s'accompagner d'une réduction du poids corporels (figure 10). [52]

Enfin au niveau des muscles et des adipocytes, le GLP 1 joue un rôle fondamental car il augmentera la sensibilisation et la captation du glucose par ces sites. [53] [27]

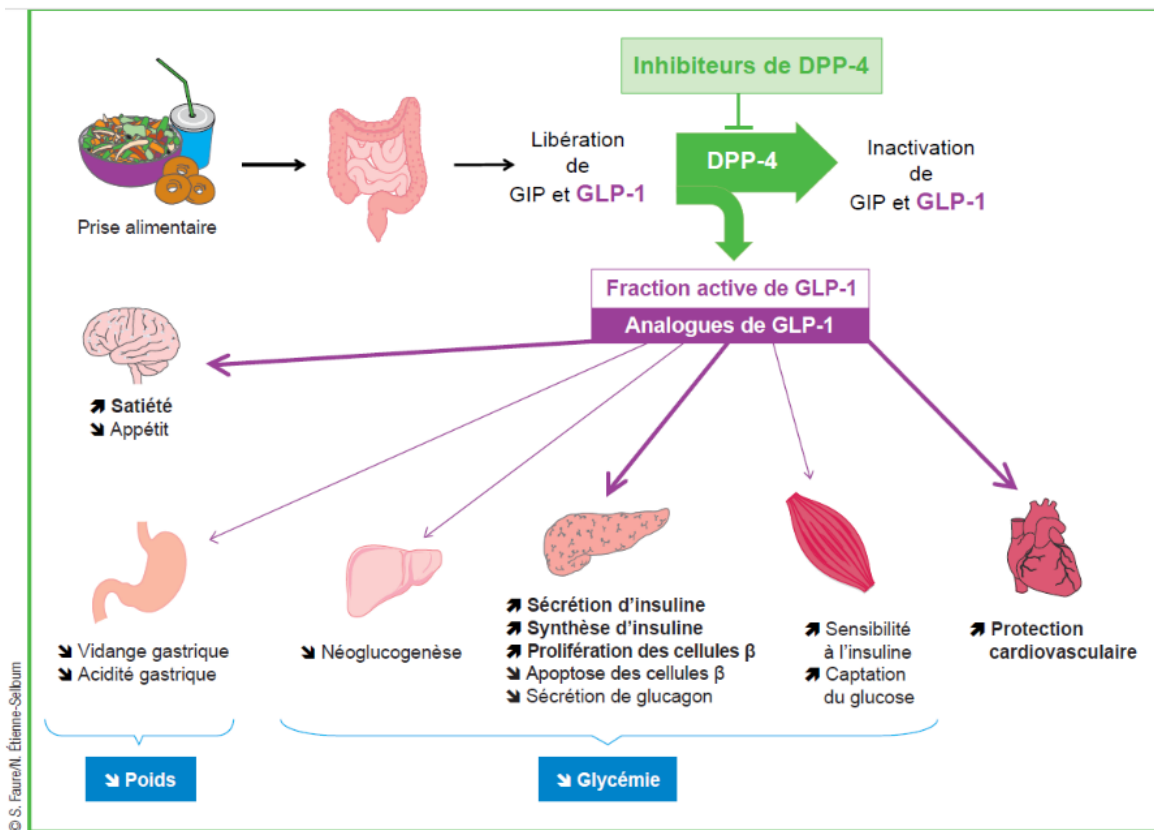


Figure 10 : Mode d'action des incrétines [51]

b) Effets indésirables

Les régulateurs du système incrétine peuvent présenter de nombreux effets indésirables qui sont parfois recherchés tels que la diminution de l'appétit et la perte de poids. D'autres effets plus généraux sont également retrouvés tels que des troubles gastro intestinaux comme les nausées et vomissements qui sont les plus fréquents parfois accompagnée de diarrhée ou constipation. Aussi, des affections du système nerveux peuvent apparaître tels que la somnolence, les céphales, étourdissements sensations vertigineuse ou de la nervosité.

6.4.2. Les incretino mimétiques

Cette famille comprend différentes molécules tels que l'exénatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide et lixisénaglutide.

a) Mécanisme d'action :

Ces molécules sont aussi appelées analogues de GLP1 par leur mécanisme d'action. Ce sont des molécules qui vont imiter le GLP 1 entraînant une augmentation de la sécrétion d'insuline, une baisse de la sécrétion de glucagon, de la vidange gastrique et de la prise alimentaire.

Ces molécules sont des candidats particulièrement intéressants par leurs effets qui ne s'expriment seulement en situation d'hyperglycémie, elles n'entraînent donc pas d'hypoglycémie. [27]

b) Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus retrouvés sont d'ordre digestif tel que des nausées au cours des premières semaines de traitement mais elles s'atténuent généralement par la suite. Par ailleurs un des effets indésirables les plus retrouvés au sein de cette famille est la perte de poids.

6.4.3. Les inhibiteurs DPP4

Nous retrouvons les molécules tels que la sitagliptine, la vildagliptine, la saxagliptine

a) Mécanisme d'action

Le GLP 1 est inactivé par une enzyme prénommée Dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV). Ainsi, les inhibiteurs de la Dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV) visent à augmenter les concentrations circulantes de GLP-1 et favoriser leurs actions auprès du pancréas, de la satiété, la vidange gastrique.

b) Effets indésirables

Au sein de cette famille de molécule on peut retrouver un risque infectieux tels que des infections des voies respiratoires supérieures, urinaires ou encore des sinusites particulièrement avec la saxagliptine. A cela peut s'ajouter des douleurs articulaires ou de l'arthrose.

6.5. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase

Cette catégorie comprend également l'acarbose et le miglitol.

a) Mécanisme d'action :

Les glucides absorbés sont dégradés à plusieurs niveaux dans l'organisme par des enzymes. Premièrement l'amylase salivaire et pancréatique va dégrader les polysaccharides en disaccharides. Puis les alpha glucosidases vont les hydrolyser en monosaccharides afin que ces glucides puissent franchir la barrière intestinale.

Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase vont empêcher le dernier stade de digestion des sucres et vont ainsi empêcher leur absorption. Les glucides non hydrolysés subiront alors une fermentation colique bactérienne qui les convertira soit en acide gras volatiles ou seront éliminés par les selles. [51]

Cette inhibition enzymatique va entraîner un retard d'absorption des glucides alimentaire et une réduction du pic hyperglycémique post prandiale. [27]

b) Effets indésirables

Les troubles digestifs à type de flatulences, douleurs digestives et de diarrhées sont les plus fréquents en raison de la fermentation des glucides non absorbés. Il est possible de limiter ces effets en augmentant progressivement la dose et en limitant les apports glucidiques.

6.6. Les glifozines

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique sur le marché des traitements anti diabétique, elle est composée de deux molécules : le dapaglifozine et le canaglifozine.

a) Mécanisme d'action :

Cette classe thérapeutique va stimuler l'excrétion urinaire de glucose en inhibant des transporteurs au niveau rénale. L'action principale de ces molécules va résider auprès des transporteurs SGLT2 au niveau rénal qui physiologiquement vont permettre la réabsorption simultanée de sodium et de glucose de type 2. Ainsi en inhibant ces transporteurs SGLT2, nous remarquons que 90% du glucose n'est pas réabsorbé au niveau du tube contourné proximal soit environ 50g de glucose par jour n'est pas réintégré dans l'organisme. [8]

b) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables retrouvés sont les infections génitales favorisées par la fuite urinaire de glucose et le risque de déshydratation et d'hypovolémie. [8]

Nous retrouvons dans le tableau ci-dessous une synthèse des différentes caractéristiques des anti-diabétiques. [54]








	 Efficacité sur la baisse de la glycémie	 Risque d'hypoglycémie	 Effet sur le poids	 Modalité d'administration	 Bénéfices cardio-vasculaires en cas de maladie CV avérée		 Progression de la maladie rénale	 Principaux effets secondaires
					IDM, AVC, ou décès CV	Insuffisance cardiaque		
Sulfamides hypoglycémisants et glitazides	★ ★	Oui ++ (glibenzclamide ++)	↑	1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour le glimépiride		Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs des α-glucosidases	★	Non	↔	3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose		Absence de données	Effets digestifs fréquents (flatulences)
Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)	★ ★	Non	↔	1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	• Sécurité démontrée pour sitagliptine • Risque potentiel pour saxagliptine	Effet neutre	Risque rare de pancréatite aiguë et de douleurs articulaires
Agonistes des récepteurs du GLP-1	★ ★ ★	Non	↓↓	sous-cutanées 1 inj./jour à 1 inj./semaine	Bénéfices démontrés pour liraglutide, dulaglutide et semaglutide	• Sécurité démontrée si insuffisance cardiaque NYHA I à II • Doute sur la sécurité si fraction d'éjection du VG < 40 %	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour liraglutide, dulaglutide et semaglutide	• Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées, lithiases biliaires) • Risque de pancréatite aiguë ? *
Analogues lents de l'insuline	★ ★ ★ ★	Oui +++	↑ ↑	sous-cutanées 1 inj./jour	Sécurité démontrée pour glargine U100 et dégludec		Effet neutre	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs de SGLT2 (glifozines)	★ ★	Non	↓↓	1 prise/jour	Bénéfices démontrés pour empaglifozine et canaglifozine	Bénéfices démontrés pour empaglifozine, canaglifozine et dapaglifozine	Bénéfices sur la fonction rénale démontrés pour empaglifozine, canaglifozine et dapaglifozine	• Mycoses génitales • Risque d'hypotension • Risque rare d'acido-cétose • Risque rare d'amputation ? * (canaglifozine) • Risque rare de fractures ? * (canaglifozine) • Risque exceptionnel de gangrène de l'ourlet ?

Figure 11 : Caractéristiques des anti-diabétiques
Source : Société Francophone du Diabète (SFD)

6.7. INSULINOTHÉRAPIE

L'évolution naturelle du diabète de type 2 est marquée par un déclin progressif de l'insulinosécrétion entraînant parfois un mauvais contrôle de la glycémie malgré la prise des antidiabétiques oraux à leurs doses maximales. Ce phénomène marque très souvent la nécessité d'introduire une insulinothérapie.

Insulines retard (type NPH) Temps d'action de ces insulines : <ul style="list-style-type: none"> • Début : environ 2 heures • Maximum : environ 6 à 10 heures • Fin : environ 18 heures Laboratoire Lilly : Huminsulin® Basal Laboratoire Novo : Insulatard®	Extra-rapides (analogues rapides) Temps d'action de ces insulines : <ul style="list-style-type: none"> • Début : environ 10 minutes → il faut piquer et manger tout de suite • Maximum : environ 40 minutes • Fin : environ 2 heures Laboratoire Lilly : Humalog® Laboratoire Novo : Novorapid® Laboratoire Sanofi-Aventis : Apidra®
Insulines rapides Temps d'action de ces insulines : <ul style="list-style-type: none"> • Début : environ 30 minutes • Maximum : environ 2 à 4 heures • Fin : environ 6 heures Laboratoire Lilly : Huminsulin® Normal Laboratoire Novo : Actrapid®	Mélanges avec analogues rapides Temps d'action de ces insulines : <ul style="list-style-type: none"> • Début : environ 10 minutes → il faut piquer et manger tout de suite • Maximum : environ 40 minutes puis 6 à 10 heures • Fin : environ 18 heures Laboratoire Lilly : Humalog® Mix 25 ou 50 = Huminsulin® Basal + Humalog® Laboratoire Novo : Novomix® 30 = Insulatard® + Novorapid®
Mélanges Temps d'action de ces insulines : <ul style="list-style-type: none"> • Début : environ 30 minutes • Maximum : environ 2 à 4 heures puis 6 à 10 heures • Fin : environ 18 heures Laboratoire Lilly : Huminsulin® Profil = Huminsulin® Basal + Normal Laboratoire Novo : Mixtard® = Insulatard® + Actrapid® Il existe différents pourcentages : Mixtard® 10, 20, 30, 40, 50%	Analogues lents Laboratoire Novo : Levemir® Temps d'action de cette insuline : <ul style="list-style-type: none"> • Début : environ 1 heure puis profil plus ou moins plat pendant environ 18 heures Laboratoire Sanofi-Aventis : Lantus® Temps d'action de cette insuline : <ul style="list-style-type: none"> • Début : environ 1 heure puis profil quasiment plat pendant 23-24 heures

Figure 12 : Les insulines couramment utilisées chez les patients diabétiques [51]

Dans le diabète de type 2, la démarche thérapeutique est bien codifiée par les sociétés savantes dont l'American Diabetes Association(ADA) qui recommande dans un premier temps l'instauration d'une insuline retard (NPH) (Insulatard, Humuline, Insuman) ou d'un analogue à longue durée d'action (Lantus, Abasagar, Levemir) à une dose initiale faible de 6 à 10 UI qui sera augmentée ou diminuée de 1 à 2 UI tous les 24 à 72 heures afin d'atteindre l'objectif glycémique compris entre 4,5 et 6 mmol/L. [55] [56]

Il est préconisé d'utiliser les insulines retard (NPH) au coucher compte tenu de leur délai d'action compris entre 6 à 10 heures, ainsi il faudra éviter la prise au moment du repas du soir car leurs pics d'action risqueraient de provoquer une hypoglycémie nocturne. De ce fait, les analogues d'insuline lentes seront préférés si le risque d'hypoglycémie nocturne est préoccupant. [57]

L'adjonction d'une insulinothérapie à une thérapie per os telle que la metformine a prouvé une meilleure efficacité dans la prise en charge du diabète de type 2. Cette co-administration permet un meilleur contrôle glycémique, moins d'hypoglycémies et une prise de poids plus régulée par rapport à un traitement par insuline seul. [55]

Toutefois la posologie des sulfamides ou du répaglinide devra être réadaptée voir diminuée une fois la glycémie à jeun sera normalisée afin de réduire les hypoglycémies. [57]

Lorsque la glycémie n'est pas normalisée malgré l'instauration de l'insulinothérapie, l'ajout d'un agoniste GLP-1 peut être réalisée.

Cependant, la Haute Autorité de Santé recommande l'interruption des inhibiteurs de la DPP-4 et des inhibiteurs des alphasglucosidases lorsque l'insulinothérapie sera instaurée.[56]

Au regard du déclin progressif des cellules bêta, une intensification du traitement insulinique s'impose pour maintenir un contrôle glycémique adéquat. Dans un premier temps, la dose d'insuline retard (NPH) peut être répartie en 2 injections dont une le matin (2/3) et une le soir (1/3). D'autres schémas (figure 13) [55] sont possibles dont le schéma basal-bolus qui correspond à une insuline ou analogue d'action lente combinée à un analogue d'action rapide (Humalog, Novorapid, Apidra) ou ultrarapide (Fiasp) avant un ou plusieurs repas de la journée. L'autre stratégie alternative repose sur l'utilisation d'insuline prémélangée (mélange d'insuline à action rapide ou ultrarapide et une insuline à action intermédiaire ou lente) tels que Novomix ou Humalog mix, Humuline 2 à 3 fois par jour. [55]

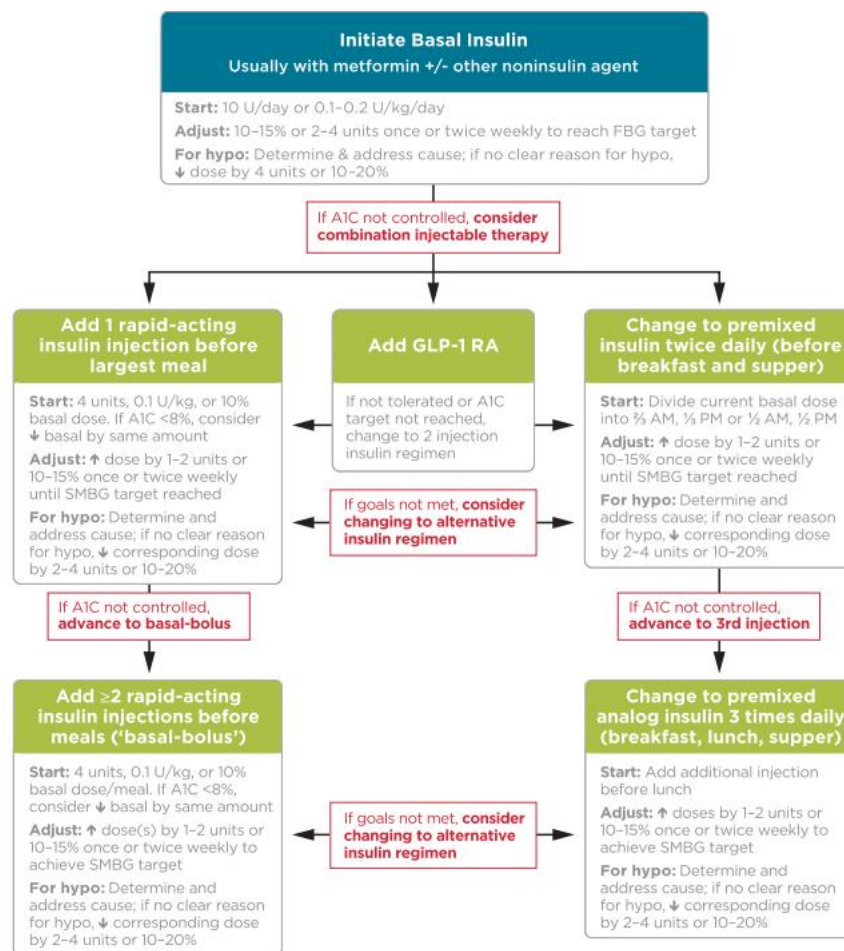


Figure 13 : Les recommandations pour l'insulinothérapie chez le diabétique de type 2
(2015) American Diabetes Association [50]

A l'instauration de l'insulinothérapie, l'éducation du patient à l'autocontrôle glycémique est essentielle afin d'ajuster au mieux les doses d'insuline. Par la suite, lorsque le patient sera équilibré on recommande un contrôle glycémique matin et soir.

De même que l'éventualité d'une hypoglycémie induite par les insulines devra être expliquée aux patients ce qui implique que le patient soit capable de reconnaître les signes d'hypoglycémie et la prise immédiate de 4 morceaux de sucre si besoin. [57]

Le patient devra également être sensibilisé à la possible prise de poids à la suite de ce traitement qui est en moyenne de 6kg et peut aller jusqu'à 15kg en 3 à 12 mois selon la dose d'insuline. Cette prise de poids est très marquée dans les premiers mois mais se ralentit par la suite. [58]

Pour conclure, le type de schéma repose essentiellement sur une personnalisation qui intégrera différents paramètres dont l'autonomie du patient, son profil glycémique, l'intensité de l'autocontrôle, environnement personnel, la motivation...

7. COMPLICATIONS

7.1. Complications métaboliques

7.1.1. Acidocétose diabétique

L'acidocétose est un désordre métabolique caractérisé par une carence insulinaire (relative ou totale) qui associe une hypersécrétion des hormones hyperglycémiantes comme le glucagon, le cortisol... Ces perturbations vont majorer l'hyperglycémie, la lipolyse et une protéolyse qui libère des corps cétoniques responsables de l'acidose.

En terme biologique, l'acidocétose se définit par une cétonurie et une cétonémie $> 3\text{mmol/L}$. les bicarbonates sont inférieurs à 15 mmol/L et le $\text{pH} < 7,30$.

Bien que la fréquence d'acidocétose chez le diabétique de type 2 est faible, elle peut se manifester dans certaines conditions (traitements avec des inhibiteurs SGLT 2, évolution du diabète de type 2). [27] [8] [9]

7.1.2. Coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire constitue un état grave de décompensation du diabète. Elle associe à la fois une hyperglycémie ($> 6\text{g/L}$) et une déshydratation majeure (osmolalité plasmatique $> 320\text{ mOsm/kg}$) sans cétose.

Cet état se caractérise par une hyperglycémie sévère sur une période de quelques jours à quelques semaines, cette hyperglycémie prolongée va provoquer une diurèse osmotique ce qui signifie que les reins vont tenter d'éliminer l'excès de glucose dans l'urine. Ce phénomène va entraîner une perte importante d'eau et de sels minéraux essentiels. Cependant la diminution d'apport en liquide causé par l'hyperglycémie ainsi que la déshydratation vont aggraver l'équilibre électrolytique au sein de différents organes dont le cerveau, les reins, le foie et le cœur.

Le coma hyperosmolaire est généralement retrouvé chez les personnes âgées qui ont du mal à ressentir la soif ou à satisfaire leur soif ou déclenché par des facteurs extérieurs comme une infection, une maladie concomitante

ou des traitements pouvant altérer la tolérance au glucose (glucocorticoïdes, beta bloquant...) ou ceux qui augmente les pertes de liquides (diurétiques). [9] [8] [27]

7.1.3. Hypoglycémie

L'hypoglycémie se définit par une glycémie < 3,9 mmol/L. Un deuxième seuil a été définie < 3 mmol/L qui correspond à un stade d'hypoglycémie sévère et nécessite de recourir au glucagon.

A noter qu'un état d'hypoglycémie n'est pas mortelle mais répétées elle peut entraîner des complications traumatiques (accident au volant), cardiaques ou cérébrales qui peuvent mener au décès.

Ce déséquilibre glycémique peut fréquemment s'observer chez les patients traités par les sulfamides ou les glinides. Ainsi, il est primordial d'apprendre au patient à reconnaître les premiers signes d'hypoglycémie (sueurs, agressivité, faim, pâleur, tachycardie, palpitations, troubles visuels et difficultés de concentration) et la nécessité de corriger cet état par la prise immédiate de 4 morceaux de sucre. [9] [8] [27] [57]

7.2. Complication microvasculaire

D'après l'étude UKPDS, l'hyperglycémie chronique (supérieur à 5 ans) provoque un état de souffrance vasculaire. On distingue les lésions des petits vaisseaux connues sous le nom de complications microvasculaires et les complications macrovasculaires qui caractérisent les lésions des gros vaisseaux. [9]

La prévention de ces complications est un réel enjeu de santé publique et est possible par un dépistage précoce du diabète et par le maintien d'un équilibre glycémique correct avec une hémoglobine glyquée aux alentours de 7%. [59]

7.2.1. Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique demeure la première cause de cécité dans les pays industrialisés pour les patients de moins de 50 ans. [9]

Au moment du diagnostic, 20% des diabétiques de type 2 ont des signes de rétinopathie, ces symptômes témoignent du retard de diagnostic de l'hyperglycémie.

L'atteinte de la microcirculation rétinienne se présente sous deux formes. Une première voie qui va conduire à l'occlusion des capillaires rétiniens et une deuxième voie qui consiste en une altération de la perméabilité des capillaires aboutissant à un œdème et responsable d'une baisse de l'acuité visuelle.

La lutte de la progression de la rétinopathie réside sur un bon équilibre glycémique et tensionnel et un examen du fond d'œil régulier. [8]

7.2.2. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une atteinte du glomérule causé par un état d'hyperglycémie prolongée associant une hypertension artérielle, une excrétion urinaire d'albumine et un déclin de la filtration glomérulaire. Cette glomérulopathie secondaire au diabète représente la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe.

La prévention de la néphropathie est d'autant plus importante car elle entraîne un risque cardiovasculaire plus élevé. Cette prévention repose sur un bon équilibre glycémique, tensionnel et un régime alimentaire pauvre en sel et en protéine. Par ailleurs, l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'antagonistes des récepteurs à l'angiotensine permettent de ralentir la progression de la néphropathie.

7.2.3. Neuropathie diabétique

L'atteinte neuropathique est la complication la plus fréquente du diabète. Nous pouvons distinguer deux types d'atteintes : la neuropathie sensorimotrice et la neuropathie autonome.

Elle se manifeste généralement par une perte de sensibilité thermique et douloureuse au niveau des pieds puis cette perte de sensibilité peut remonter au niveau des membres inférieurs. Par la suite, cette dégénérescence peut atteindre les membres supérieurs, à partir des doigts elle s'étend progressivement le long des avant-bras. La complication la plus redoutée de cette atteinte est le mal perforant qui se caractérise par la formation d'ulcères chroniques au niveau des pieds et plus particulièrement au niveau de la plante ou des bords latéraux du pied. Elle est souvent précédée par des callosités ou des cors liés à des pressions ou frottement excessives sur certaines parties du pied et en raison de la perte de la sensibilité chez le patient diabétique, ces blessures peuvent passer inaperçues et entraîner la formation d'un ulcère. Ces ulcères sont préoccupants puisqu'elles peuvent infecter les tissus environnant voir l'os qui peut nécessiter l'amputation du membre inférieur. Ainsi, il est important que les personnes atteintes de diabète prennent des mesures préventives comme maintenir une bonne hygiène des pieds, porter des chaussures adéquates, le port d'orthèse et avoir un suivi annuel chez le podologue afin de réduire le risque de mal perforant. [60] [61]

La neuropathie autonome est la complication d'un diabète ancien et mal équilibré, il s'agit d'une atteinte des nerfs vague du système nerveux sympathique. Elle atteint différents systèmes tels que le système cardio vasculaire provoquant une tachycardie, un allongement du QT, hypotension orthostatique. Par ailleurs, elle peut toucher le système digestif et se manifeste au niveau clinique par une alternance diarrhée/constipation, une incontinence fécale, des gastroparésie (satiété rapide, pesanteur abdominale) causant une instabilité glycémique.

Enfin, la dysautonomie diabétique affecte également la fonction érectile qui se manifeste par une difficulté à initier l'érection, à la maintenir, une anéjaculation ou une éjaculation rétrograde. [9] [8] [27]

7.3. Complication macro vasculaire

La macroangiopathie se définit par l'atteinte des artères musculaires de calibre $> 200 \mu\text{m}$. Elle représente la première cause de mortalité chez les diabétiques de type 2.

En effet, il est rapporté une atteinte plus précoce, plus diffuse avec des plaques d'athérome plus importante chez les sujets atteints de diabète de type 2. Cette évolution peut aboutir à des complications cardiovasculaires. L'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires ischémiques sont deux fois plus importants au sein de cette population.

La prévention de cette complication repose sur le contrôle glycémique, lipidique et tensionnel. [9] [8] [27]

PARTIE II : Le microbiote

1. Introduction

Le XIXème siècle est marqué par les avancées dans le domaine de la microbiologie et la découverte du rôle des bactéries dans la propagation des maladies infectieuses. Par la suite la découverte des milieux de culture anaérobies (sans oxygène) a permis d'étudier d'autres microorganismes et notamment celle de notre organisme. [62]

Les prémices des études de ce qu'on appelait à l'époque "flore intestinale" sont dus au microbiologiste et pédiatre Theodor Escherich qui suppose un rôle de la flore intestinale dans la santé des enfants. [63]

Ainsi, dès le début du XXème siècle, un des élèves de Pasteur : Elie Metchnikoff s'intéresse à cette flore et remet en question la conception des bactéries en tant que cause des pathologies infectieuses. Grâce à ses nombreux travaux, il met en évidence un possible rôle positif des bactéries sur la santé et développe également la théorie des effets bénéfiques des ferments lactiques. [64] [63] Cependant, la mise en culture permet d'étudier seulement 20% de ces microorganismes car la plupart vivent dans des conditions physico-chimiques difficile à reproduire. [64]

Dans les années 90, un américain Carl Woese a permis de s'affranchir des limites de la culture grâce à la mise au point du séquençage ARN 16S. Cette découverte a permis une nouvelle classification du règne vivant, les bactéries ne sont plus considérés comme des végétaux ce qui rend le terme "flore" inapproprié et seront plutôt qualifié de "microbiote". [63]

A partir de 2005, les progrès technologiques et le séquençage haut débit ont permis de donner un élan dans l'étude du microbiote. Actuellement, les études associent la métagénomique (étude du génome) et des analyses métabolomique qui permettent d'étudier les substances produites par ces micro-organismes afin de mieux comprendre les interactions entre notre organisme et ces microorganismes qu'on peut considérer comme un organe à part entière. [65]

De nombreux projets métagénomiques ont été lancés afin de décrire les différents microbes humains au niveau européen (MetaHIT : Metagenomics of the Human Intestinal tract) et américain (HMP : Human microbiome project). [66]

Ainsi, l'avènement de la microbiologie et les avancées technologiques ont conduit à la compréhension des relations symbiotiques entre le microbiote et son hôte.

2. Généralités

Le microbiote est un ensemble de microorganismes (virus, bactéries, champignons, parasites) dits commensaux vivant en symbiose avec notre organisme. [65]

Aujourd'hui considéré comme un organe à part entière en raison de sa diversité et de sa quantité, en effet le corps humain posséderait plus de germes que de cellules, on estime que chaque individu hébergerait environ 10 000 milliards de micro-organismes ce qui représente environ 1 kg de notre poids corporel. [67]

Le microbiote se retrouve au niveau de différentes parties du corps tels que la peau, la sphère oropharyngée (nez, bouche, pharynx), les poumons, le système digestif et le vagin. [68]

Cependant, la répartition des différents microorganismes varie considérablement selon les sites en raison des conditions physico-chimiques. Cette disparité est particulièrement notable le long du tube digestif, en raison de son pH acide, la présence d'enzymes digestives et d'oxygène, l'estomac est très peu colonisé par les micro-organismes (environ 10 à 1000 bactéries/m²), ce qui empêche le développement des bactéries anaérobies. Par la suite, la concentration de bactéries ne cesse d'augmenter le long du tractus gastro-intestinal pour atteindre une concentration maximale au niveau du côlon (10 milliards à 10 000 milliards de bactéries/m²) pour de multiples raisons : baisse de la vitesse de transit, un pH basique, abondance des substrats énergétiques pour les bactéries. [65]

Plusieurs phénomènes pourraient expliquer la différence de gradient entre l'intestin grêle (10 à 10 000 millions de bactéries/m²) et le côlon. Dans un premier temps la présence d'oxygène et d'acidité au début de l'intestin grêle ne sont pas favorable à la colonisation bactérienne. Ces deux conditions se raréfient progressivement toutefois la présence d'acide biliaires permettant de faciliter la digestion des graisses alimentaires agit également comme un antiseptique empêchant ainsi la colonisation massive. Enfin, la vitesse de transit au niveau de l'intestin grêle est supérieure à celle du côlon, on peut penser que les bactéries sont chassées mécaniquement par les péristaltismes. [65] (Figure 14 [65])

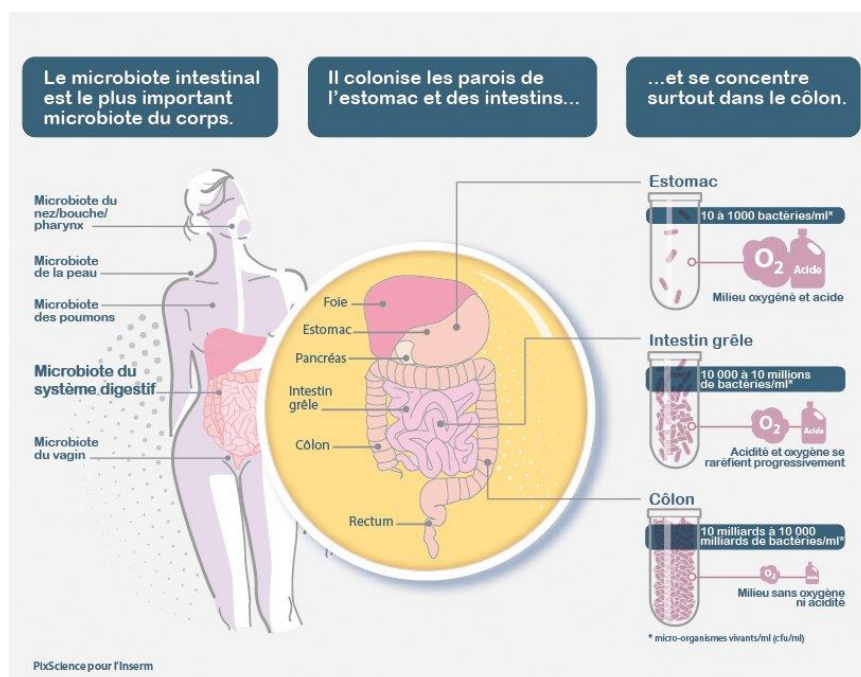


Figure 14 : Répartition du microbiote dans le tube digestif [65]

Les différents microorganismes sont regroupés par *des groupes* notamment appelés « phylas ».

Dans les études nous retrouvons trois phylas dominants :

- Firmicutes (60-75%) où nous pouvons trouver les genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *rumminococcus*, *Butyvirbio*, *Lactobacillus* dont les espèces les plus représentés sont les suivantes : *faecalibacterium prausnitzii*, *clostridium leptum*, *enterococcus faecalis*, *roseburia intestinalis* [69] [70]
- Bacteroidetes (30-40%) il est représenté par des bactéries de genre *Prevotella*, *Bacteroides* (par exemple : *bacteroides thetaiotaomicron*, *bacteroides vulgatus*)
- Actinobactérie (5%) : Il comprend les *bifidobactéries* (0,7-10%) et les bactéries du groupe collinsella-*Atopobium* (0,3%-3,7%) [69] [70]

Puis nous retrouvons des phylas « sous dominant » des espèces qui peuvent varier selon notre mode de vie [69]:

- Proteobacteria (5%) : *Escherichia coli*, *enterobacteria*
- Fusobacteria
- Verrucomicrobia
- Levure fongiques : *candida albicans*

A ce jour, les bactéries sont les plus abondantes et font l'objet de nombreuses études tandis que les levures représentent moins de 0.5% du microbiote intestinal.

Tableau 3 : Phyla et genres dominants dans le tube digestif de l'Homme [69]

Phyla	Genres
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcus</i>
	<i>Clostridium</i>
	<i>Peptostreptococcus</i>
	<i>Lactobacillus</i> , etc.
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Escherichia</i>
	<i>Desulfovibrio</i>
	<i>Helicobacter</i> , etc.
<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i> , etc.

Parmi ces différents genres bactériens, un individu sain loge environ 160 espèces bactériens au sein de son tractus digestif. Le microbiote est sous l'influence de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques que nous développerons dans les prochaines parties, il diffère d'un individu à l'autre toutefois de nombreuses données prouve qu'il existerait un socle commun à tous les individus de 15 à 20 espèces.[65]

La figure ci-dessous témoigne de la différence de répartition des phylas bactériens au sein de notre organisme. (figure 15) [71]

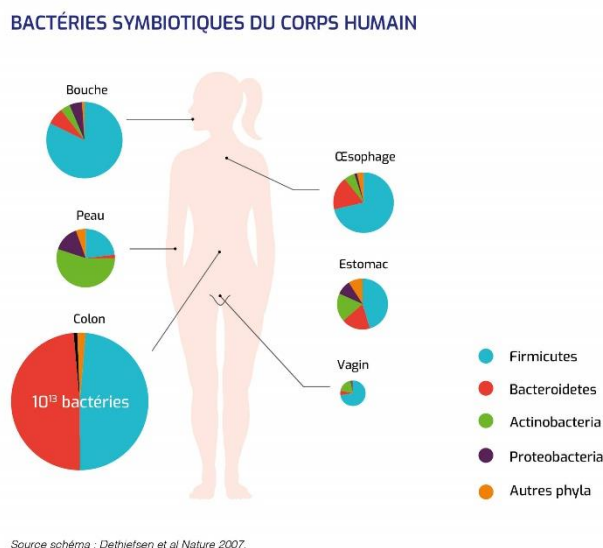


Figure 15 : Répartition des phylas bactériens au sein de l'organisme [71]

3. Les différentes phases de développement du microbiote

3.1. Microbiote à la naissance

Avant la naissance, l'organisme est considéré comme exempt de microorganismes. La colonisation bactérienne va commencer lors de l'accouchement selon des facteurs exogènes qui incluent l'exposition aux microorganismes d'origine maternelle et environnementale. Malgré les variations interindividuelles au niveau du microbiote, la colonisation suit un schéma organisé : les premières bactéries à s'implanter sont des bactéries aérobie - anaérobies facultatives (staphylocoques, entérocoques, entérobactéries) elles vont diminuer le taux d'oxygène et vont ainsi favoriser le développement des bactéries anaérobies stricts tels que les germes des genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*. Bien qu'un schéma d'implantation ait été décrit, la cinétique et la proportion de ces bactéries diffèrent selon les facteurs périnataux. [65] [72]

3.1.1. Mode d'accouchement

Lors d'un accouchement par voie basse, la colonisation bactérienne s'effectue dès la rupture des membranes fœtales grâce au contact avec la flore vaginale et fécale de la mère.

En revanche, les enfants nés par césarienne vont majoritairement rencontrer des bactéries de l'environnement. De nombreuses études ont révélé un microbiote enrichi en bactéries environnementales comme le clostridium ou cutanés (staphylocoques) chez ces enfants. Par ailleurs, il a été observé un retard de colonisation par les bactéries anaérobies strictes du genre *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. [73] [74]

3.1.2. Mode d'alimentation

D'après l'OMS, l'allaitement maternel est fortement recommandé dans les six premiers mois en raison de son bénéfice sur la mortalité et morbidité infantile. Ce bénéfice en terme de santé est lié à sa richesse en macro et micronutriments ainsi qu'aux composants bioactifs tels que les enzymes, facteurs de croissance, composés antimicrobiens, cytokines, immunoglobulines, leucocytes.

La prédominance par le genre *Bifidobacterium* chez les nouveaux-nés allaités s'explique principalement par la présence d'oligosaccharides, constituant ainsi un facteur essentiel.

Dans les 2 à 3 premiers jours de l'allaitement, le lait pas encore mature est appelé "le colostrum" celui-ci a des concentrations d'oligosaccharides atteignant 20-25 g/L par la suite la concentration va diminuer dans le lait mature pour atteindre des taux aux alentours de 10 g/L. Ces composés non digestibles sont essentiels pour le développement du microbiote car ils vont servir de substrat aux micro-organismes favorisant ainsi la croissance des bactéries. Aussi, les oligosaccharides posséderaient des activités antimicrobiennes empêchant l'adhésion des pathogènes grâce à leur structure qui mime des récepteurs cellulaires.

En comparaison aux laits infantiles, qui sont également enrichis en oligosaccharides notamment en fructo et galacto oligosaccharides, leur structure moins complexe que ceux présents dans le lait maternel ne leur confèrent pas les mêmes propriétés. Cependant, il a été montré que les nouveaux-nés nourris au lait maternelisé possédait certes moins de *bifidobactéries* mais une population bactérienne plus diversifiée que les enfants allaités. [73] [74]

Les principales bactéries retrouvées au niveau de l'alimentation à base de lait sont les *bifidobactéries* et les *lactobacilles*. (cf Figure 16 [75]) [72] [71]

DÉVELOPPEMENT DU MICROBIOTE INTESTINAL APRÈS LA NAISSANCE

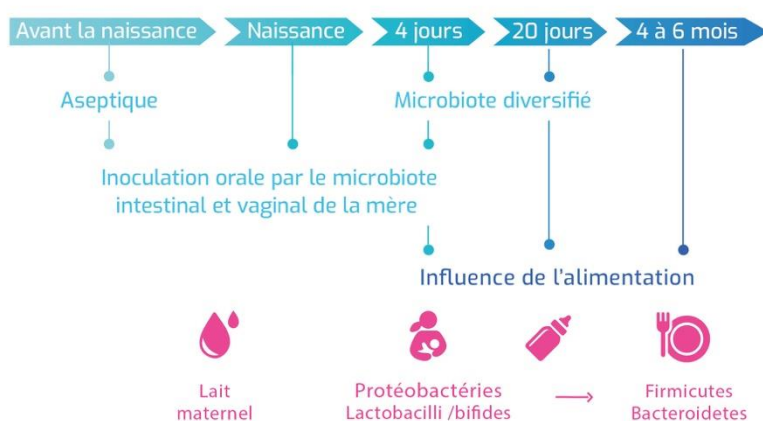


Figure 16 : Evolution du microbiote intestinal après la naissance [75]

3.1.3. Antibiothérapie

Les antibiotiques de par leur mécanisme d'action vont perturber la composition du microbiote intestinal. L'impact de ces molécules sera d'autant plus important si elle a lieu dans les premières années de vie car il s'agit d'une période critique où le microbiote est en plein développement.

Premièrement, il a été démontré qu'une antibioprophylaxie per partum chez la mère dans le cadre de la prévention de l'infection à streptocoque du groupe B impactait la composition du microbiote de l'enfant.

L'étude de Bokulich et al qui a suivi et analysé le microbiote de 43 nouveau nés jusqu'à l'âge de 2 ans, a dévoilé une diminution non seulement de la diversité microbienne mais aussi de l'abondance des *clotridium*. [76]

A cela s'ajoute l'étude de Foushy et al, qui a montré une diminution de deux genres bactériens considérés comme bénéfiques dont les *bifidobactéries* ou *lactobacilles* lorsque l'administration d'une antibiothérapie a eu lieu dans les 48h suivant la naissance. [77]

Tandis que les enfants non exposés aux antibiotiques présentent un pourcentage plus élevé de *bifidobactéries*, *streptocoques*, *lactobacilles* et moins d'*entérobactéries*. [73] [78]

3.1.4. Age gestationnel

La prématurité peut impacter la colonisation bactérienne par diverses raisons. D'une part, ces enfants sont plus fréquemment nés par césarienne, puis placé dans un environnement aseptique et dans certains cas sont soumis à une antibiothérapie ce qui explique un retard important d'implantation des bactéries par rapport aux enfants nés à terme. D'autres part, leur immaturité intestinale pourrait empêcher l'implantation de certaines bactéries. [73], [74]

Pour conclure, la colonisation bactérienne débute dès les premières minutes de la vie du nouveau-né selon un schéma structuré qui peut être modulé selon différents facteurs.

En comparaison à un microbiote adulte, le microbiote du nouveau-né a une diversité plus faible et une grande variabilité inter-individuelle selon les facteurs périnataux.

Les nouveaux nés présentent également une particularité dans la répartition des phylums, ils comprennent principalement des *Firmicutes*, *Proteobacteria* et *Actinobacteria* et un niveau plus bas de *Bacteroidetes*.

3.2. Microbiote infantile

L'établissement du microbiote dans les 1000 premiers jours paraît crucial car elle va subir de nombreuses fluctuations et permettre à chaque individu de constituer son microbiote mature.

L'alimentation est un facteur important de développement du microbiote, le sevrage est une étape qui va induire de nombreux changements dans la composition du microbiote par l'introduction de nombreux aliments. [73] En effet, la diversification alimentaire va permettre à d'autres genres bactériens de s'y installer notamment les bactéries du genre *Bacteroides* et *Eubacterium*. [71]

Ainsi, l'établissement du microbiote va s'installer progressivement et se construire pendant les premières années selon son mode de vie afin d'atteindre un état de stabilité vers l'âge de 2 à 3 ans.

3.3. Le microbiote adulte

Le microbiote adulte est relativement stable mais peut évoluer sous l'influence de différents facteurs tels que la fluctuation des hormones comme la puberté, la grossesse, l'alimentation ou des traitements médicaux (par exemple : les antibiotiques)

Ces perturbations peuvent altérer la composition du microbiote toutefois celui-ci a la capacité de retrouver sa composition initiale après un événement stressant ce phénomène est connu sous le nom de résilience. [69]

D'un individu à un autre, la proportion de bactéries peut varier mais la composition d'un microbiote adulte sain est principalement composée de *Firmicutes* en majorité et de *Bacteroidetes*. De nombreuses perturbations peuvent moduler l'homéostasie du microbiote adulte mais sa capacité à récupérer sa constitution initiale suite à des événements suggère que le microbiote du jeune adulte est relativement stable dans le temps. [73]

Le schéma suivant montre l'évolution des phylas bactériens selon les âges (figure 17) [79]

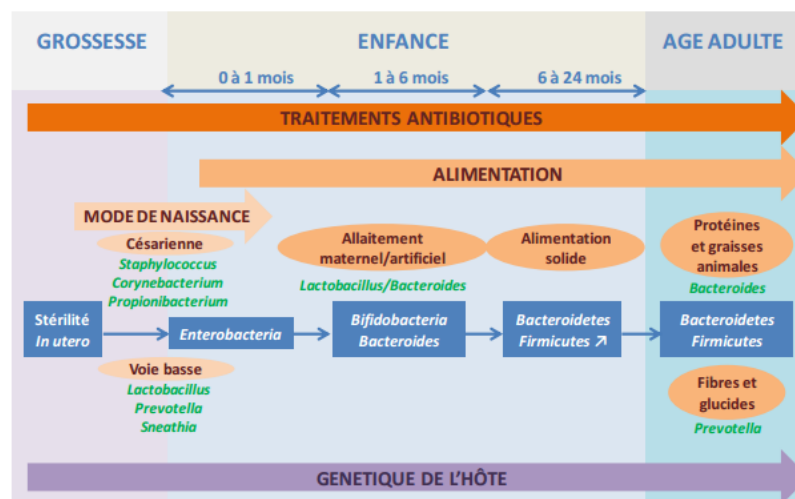


Figure 17 : Evolution de la composition du microbiote à travers les âges [79]

3.4. Le microbiote chez les personnes âgées

Le microbiote chez une personne âgée (>65 ans) diffère de celle d'un jeune adulte en raison des changements physiologiques liés à l'âge, les choix alimentaires, la malnutrition, l'état de santé général et l'usage des nombreux médicaments dont les antibiotiques. [73]

Dans l'ensemble, on remarque une diminution de la diversité microbienne et des changements dans sa composition. Selon l'étude de Claesson et al comparant le microbiote de sujets âgés à celui de jeune adulte a montré que les personnes âgées présente un rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* modifié avec une prédominance des *Bacteroidetes* (57%) et une baisse de *Firmicutes* (40%) comparé au microbiote des jeunes adultes. [80]

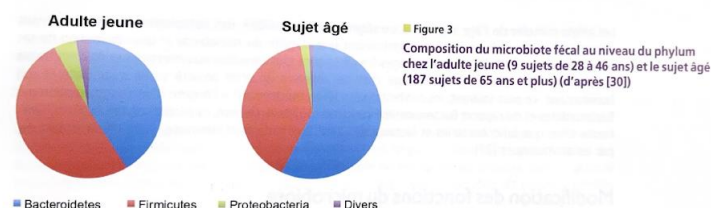


Figure 18 : Répartition des phylums chez le jeune adulte et le sujet âgé [80]

Outre la modification de composition du microbiote, la baisse de diversité impacte les fonctions du microbiote. Étant en quantité plus faible les bactéries vont moins produire d'acide gras à chaîne courte et par conséquent accumuler différents métabolites génotoxiques tels que le phénols, le sulfure d'hydrogène qui sont des facteurs de risque potentiel vers diverses pathologies. [73]

4. Les différents facteurs influençant le microbiote intestinal

La répartition des différents phyla entre individus est assez homogène mais la composition en espèces est très variable d'un individu à un autre, conférant ainsi au microbiote une caractéristique semblable à une empreinte digitale. Le développement du microbiome peut être modulé par des facteurs intrinsèques (patrimoine génétique, localisation géographique) ou extrinsèques (alimentation, traitements..)

4.1. Patrimoine génétique

Il semblerait que la génétique pourrait jouer un rôle dans la composition du microbiote intestinal. Des études menées chez des jumeaux monozygotes ont montré une forte similarité sur la composition microbienne en comparaison à des jumeaux dizygotes. [73]

4.2. L'alimentation

Dès les premiers jours de la vie, l'alimentation joue un rôle majeur dans l'établissement du microbiote. A l'âge adulte, l'effet de l'alimentation est moindre mais on estime que 5% de la variabilité inter individuelle serait lié à notre alimentation. [73] En effet, les bactéries de notre tractus digestif se nourrissent essentiellement des résidus alimentaires non absorbés, ainsi notre régime alimentaire va conditionner le développement du microbiote intestinal.

Ainsi, une alimentation riche en protéines va favoriser la prolifération des bactéries du genre *Bacteroidetes* et *Alistipes putredinis* qui ont la capacité de dégrader les protéines. Néanmoins, la source d'énergie principale sont les fibres alimentaires, ces polysaccharides vont favoriser la croissance des bactéries des *bifidobactéries*, *Lactobacillus* et augmentent le rapport *bacteriobactéries* et *firmicutes*. [73], [74]

4.3. Origine géographique

De nombreuses études comparant le microbiote d'individus sains dans des zones géographiques plus ou moins éloignées ont montré l'impact des habitudes alimentaires sur la composition du microbiote intestinal.

Premièrement, De filippo et al a mis en évidence que le microbiote des enfants africains d'un village du Burkino faso où le régime alimentaire est principalement basé de fibres présente une composition microbienne riche en *Prevotella* et une diminution de *Firmicutes* par rapport à des enfants européens dont le régime est riche en protéines et graisses animales. [81]

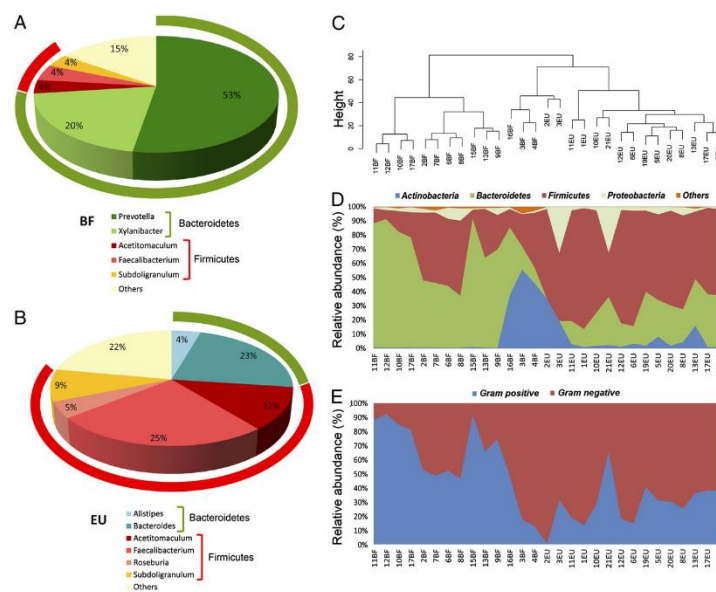


Figure 19 : Différence de répartition des phylas bactériens entre les enfants du Burkina Faso et des enfants d'Europe []

Par ailleurs, Lin et al ont également montré une flore enrichie en *Prevotella* chez des enfants bangladais tandis que les enfants américains avaient une flore dominée par *Bacteroides* et *Firmicutes*. [82]

A l'échelle de l'Europe, Fallani et al s'est intéressée à la composition microbienne de 6 pays européens. Ils ont mis en évidence un gradient Nord-Sud qui se caractérise par une prédominance de *bifidobacterium* et *clostridium* dans les pays d'Europe du Nord. Tandis que les pays du Sud auraient une proportion de *Bacteroides*, *entérobactérie* et *lactobacillus* plus élevées. [83]

Pour conclure, d'après les études de Fillipo et Lin il semblerait que les pays en développement seraient majoritairement colonisés par *Prevotella* en raison de leur régime alimentaire riche en fibres tandis que les pays développés auraient une flore dominée par *Bacteroides* et *firmicutes*. De plus, l'étude de Fallani témoigne des disparités même au sein de l'Europe. Ces différences témoignent de l'impact des habitudes alimentaires sur la composition du microbiote intestinal.

4.4. Antibiotiques

Chez l'adulte, l'antibiothérapie va entraîner temporairement des modifications du microbiote intestinal mais un retour à l'état antérieur est retrouvée au bout de quelques semaines c'est ce qu'on appelle la résilience. [74]

Toutefois, cette perte de diversité bactérienne précoce ou une défaillance du phénomène de résilience pourrait être à l'origine de dysbiose pouvant être associée à des pathologies ou une perte de résistance à la colonisation et la prolifération de bactéries pathogènes comme *Clostridium difficile*. [73]

5. Les rôles et fonctions du microbiote intestinal

5.1. Fonction barrière

Le microbiote intestinal contribue à la protection de l'hôte contre l'invasion des agents pathogènes et à la prévention de leur renouvellement excessive qui pourrait être délétère.

Premièrement, de par leur localisation au sein de la lumière intestinale il existe une compétition entre les bactéries pathogènes et commensales sur les sites d'adhérence épithéliaux. Les bactéries commensales étant plus adaptées à l'écosystème intestinal vont occuper les sites d'adhérence, pour qu'une bactérie exogène s'y implante elle devra présenter un avantage écologique pour coloniser l'intestin. C'est le cas par exemple de l'infection par le *clostridium difficile*. Suite à une antibiothérapie, le microbiote intestinal est altéré ce qui va favoriser la colonisation par le *Clostridium difficile*. [73]

Par ailleurs, la production par les cellules épithéliales de peptides antimicrobiens et la stimulation de l'immunité innée et d'immunoglobulines A par le microbiote joue un rôle fondamental dans la protection contre les agents pathogènes. De plus, le microbiote intestinal est capable de produire des toxines antimicrobiennes appelées bactériocines et des acides gras qui diminuent le pH local et empêchent la prolifération de certaines bactéries. Enfin, le microbiote renforce cet effet barrière par le bon maintien du mucus, des jonctions serrées et la réparation épithéliale limitant le contact entre les micro-organismes et les cellules épithéliales. [73] [84]

5.2. Fonctions immunitaires

Le bon développement du microbiote intestinal durant la petite enfance va jouer un rôle fondamental dans le bon développement du système immunitaire intestinal et systémique. De nombreux dialogues vont s'installer entre l'hôte et son microbiote essentiel à la maturation et au maintien d'une bonne fonction immunitaire.

5.2.1. Le système immunitaire intestinal

Le système immunitaire intestinal joue un rôle de protection via leur réponse cellulaire et humorale.

L'immunité innée, repose sur les cellules présentatrices d'antigène et l'épithélium intestinal qui constitue à la fois une barrière physique via la couche de mucus, les jonctions serrées et chimique par la sécrétion de peptides antimicrobiens suite à l'activation des récepteurs PPR (pattern recognition receptor) qui reconnaissent les motifs associés aux pathogènes.

L'immunité adaptative est activée par la capture des antigènes par les cellules M ou par les cellules dendritiques. Cette activation entraîne une activation des lymphocytes B et T qui sont produits au sein de la plaque de Peyer

ou un ganglion mésentérique. Les lymphocytes B activés vont produire des immunoglobuline A. Les lymphocytes T vont se différencier en lymphocytes T effecteurs (Th1,Th2 ou Th17) ou régulateurs (Treg, Tr1) selon l'environnement inflammatoire. [84] [85]

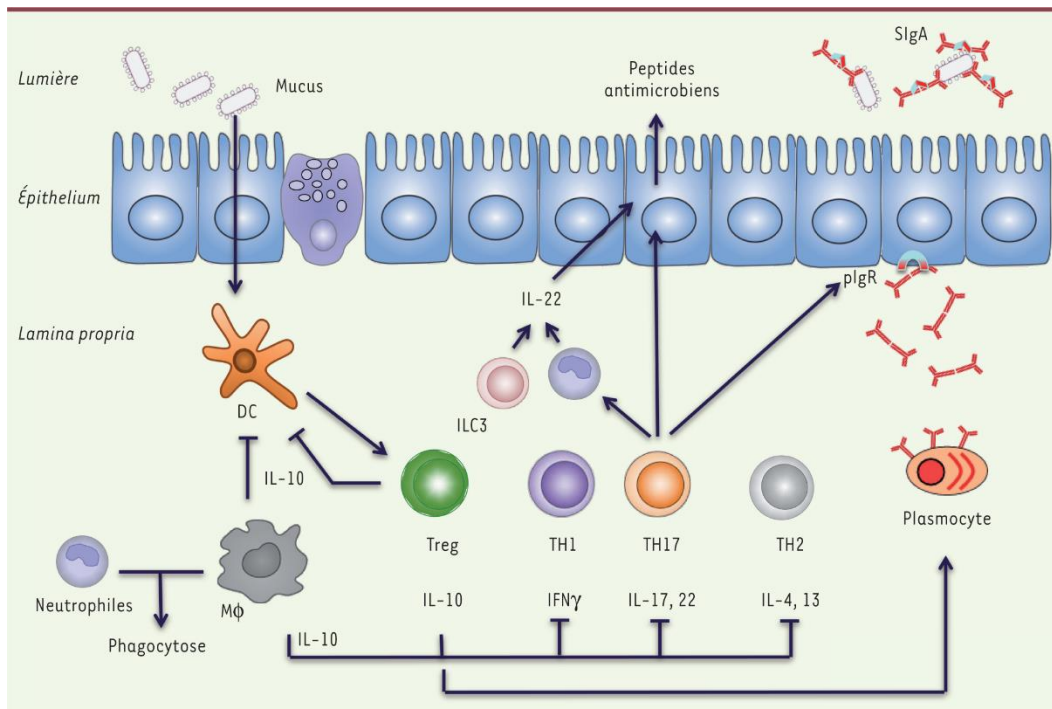


Figure 20 : Organisation du système immunitaire dans le tractus gastro intestinal [85]

5.2.2. Maturation du système immunitaire par le microbiote intestinal

Les bactéries du microbiote intestinal jouent un rôle dans le développement et la maturation du système immunitaire.

La présence de bactéries commensales contribue au système immunitaire innée par différents mécanismes tels que le renouvellement du mucus, des cellules épithéliales, le renforcement des jonctions serrées et la stimulation des peptides antimicrobiens permettant de maintenir une bonne intégrité de la barrière intestinale.

Par ailleurs, il a été démontré dans les études comparatives entre souris élevées en animalerie et souris axénique que l'absence de microbiote entraînait un développement insuffisant des sites immunitaires.

En effet, chez les souris axéniques il a été retrouvé une hypoplasie des plaques de Peyer, une réduction des lymphocytes et de la production de cytokines. Ces anomalies ne se cantonnent pas seulement au niveau intestinal car on a remarqué également des zones lymphocytaires atrophiées au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques. L'ensemble de ces anomalies sont réversibles suite à l'inoculation d'un microbiote à ces souris axéniques. [86]

En outre, le microbiote joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie intestinale, en effet les bactéries jouent un rôle primordial dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes T effecteurs, des lymphocytes régulateurs (Treg), de lymphocytes B sécrétant d'IgA ou d'IgG.

Au-delà de leur fonction protectrice, les bactéries intestinales dotées de LPS (motifs bactériens) vont également éduquer notre système immunitaire à reconnaître les aliments présents dans le tube digestif ainsi que les

bactéries commensales comme des élément de "soi", évitant ainsi une activation anormale du système immunitaire qui susceptible de conduire à une réaction auto-immune. Ce phénomène est connu sous le nom de tolérance orale. [73], [74], [84]

5.3. Fonctions Métaboliques

Le microbiote intestinal contribue à transformer les composés alimentaires non digérés dans la partie supérieure du tractus digestif en composés assimilables par l'hôte. La plupart de ces composés seront bénéfiques comme les acides gras à courte chaîne qui permettent de répondre aux besoins énergétiques des bactéries intestinales et de l'hôte. La nature et la quantité de ces substrats seront dépendantes du régime alimentaire de l'hôte, ce qui témoigne encore une fois le rôle central de l'alimentation dans l'équilibre du microbiote intestinal.

5.3.1. Métabolisme des glucides

Les glucides non digestibles sont principalement des polysides retrouvés dans les céréales, les fruits et légumes qu'on appelle également fibres alimentaires ou dans la paroi des végétaux (cellulose, hémicellulose, pectines...). Chaque jour la quantité de glucides fermentescibles varie de 10 à 60 g par jour, elle dépend du régime alimentaire.

La dégradation anaérobie de ces composés fait intervenir plusieurs groupes bactériens.

Dans un premier temps, les espèces fibrolytiques tels que les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* vont hydrolyser les polymères en fragment de petites tailles (oses, oligosides...)

Puis dans un second temps, certaines espèces glycolytiques vont convertir les glucides en produits terminaux de fermentation qui sont les acides gras à chaîne courte (acétate, butyrate, propionate) et en gaz (hydrogène, dioxyde de carbone et méthane chez certains sujet). A noter que certaines espèces bactériennes vont produire des métabolites intermédiaires (lactate, formate, succinate) qui seront transformés par d'autres espèces en acides gras à courte chaîne (AGCC). [73] [87]

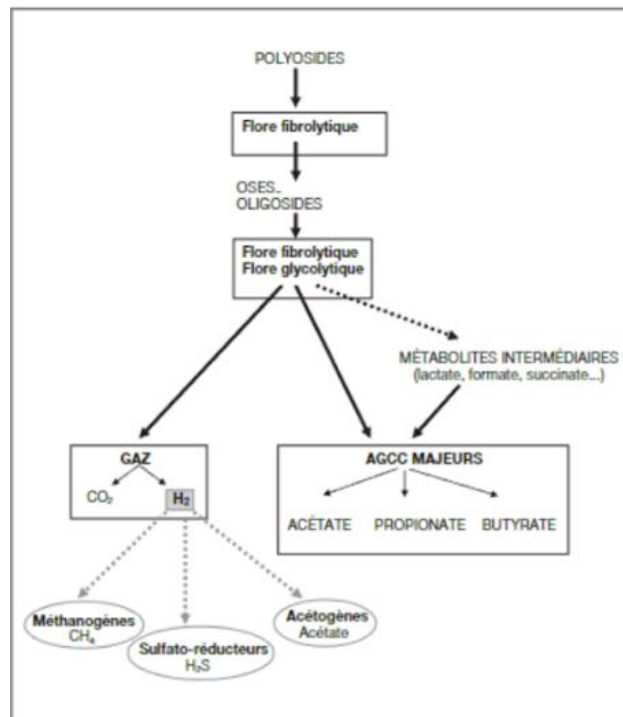


Figure 21 : La biotransformation
des glucides par le microbiote
intestinal [84]

La majorité des AGCC (95%) sont absorbés par l'épithélium intestinal puis métabolisés localement et dans différents organes (épithélium colique, foie, muscle, cœur...).

Ces produits terminaux sont une source essentielle d'énergie mais agissent également sur de nombreuses fonctions dont la croissance des colonocytes, la barrière intestinale et du système immunitaire.

Néanmoins, les AGCC possèdent également des propriétés spécifiques par exemple l'acétate et le propionate vont subir un métabolisme dans le foie où ils vont moduler la production hépatique de cholestérol. Le butyrate quant à lui est considéré comme le principal nutriment des colonocytes et exerce des propriétés d'immunomodulation locale. [88] [84] [89] [73]

5.3.2. Métabolisme des gaz

Comme nous l'avons vu précédemment la fermentation s'accompagne généralement d'une production de gaz particulièrement de l'hydrogène. On estime qu'environ 300mL d'hydrogène est produit par gramme de substrat fermenté. Cependant, l'élimination de l'hydrogène est primordiale pour maintenir l'efficacité de la fermentation. Ainsi, son excrétion peut se faire soit par les émissions de gaz rectaux ou par voie pulmonaire. Toutefois son élimination se fait majoritairement grâce à des bactéries hydrogénotrophes. [84] [73]

Il existe trois types de transformations :

- Les archaea méthanogènes vont produire du méthane à partir de l'hydrogène
- L'acétogénèse qui permet de synthétiser de l'acétate
- La sulfato-réduction pour former des sulfures.

5.3.3. Métabolisme des protéines

La biotransformation des protéines est quantitativement moins importante puisque la proportion de protéines parvenant au colon est estimée entre 12 à 18 g/jour. Elles sont essentiellement issues de protéines alimentaires résiduelles ou de protéines d'origine endogène (enzymes, mucines...). La dégradation de ces composés font intervenir des bactéries des genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus*... ayant une activité protéolytiques c'est à dire capable d'hydrolyser les polymères en peptides ou acides aminés. Cette hydrolyse a pour objectif principal de disposer de carbone mais particulièrement de l'azote qui représente un composé essentiel pour le microbiote intestinal. [87]

Ainsi, la fermentation des acides aminés implique différentes voies réductrices comme la désamination qui conduit à la formation AGCC et d'ammoniac et de nombreux autres composés comme les phénols, les acides dicarboxylique et des acides gras ramifiés (isobutyrate, isovalérate...). Une autre voie de réduction est possible, il s'agit de la décarboxylation qui aboutit à la formation de phénols et d'amines. [89]

L'ammoniac est un substrat essentiel pour la croissance bactérienne, il sera absorbé par la muqueuse puis transporté jusqu'au foie où il sera converti en urée puis éliminé dans les urines. Les autres composés comme les phénols et les acides gras ramifiés seront détoxifiés puis absorbés par la muqueuse intestinale et éliminés par voie urinaire

A l'instar de la fermentation glucidique, la dégradation protéique génère de nombreux métabolites potentiellement toxiques (ammoniac, phénols, amines...).

Néanmoins, la fermentation glucidique utilise de l'ammoniac en stimulant la protéosynthèse bactérienne, contribuant ainsi à diminuer la concentration de composés toxiques dans la lumière intestinale. [73]

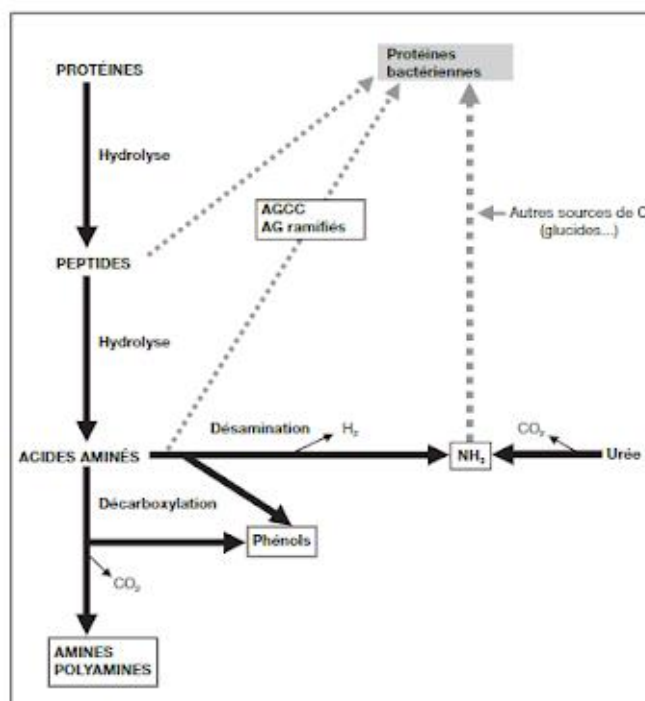


Figure 22 : La biotransformation des protéines par le microbiote intestinal [84]

5.3.4. Métabolisme des lipides

Les lipides sont majoritairement absorbés au niveau de l'intestin grêle, la fraction atteignant le colon est estimée à 5-8g/jour et peut varier selon les habitudes alimentaires. Ces acides gras non absorbés vont subir des transformations (hydrolyse, oxydation, hydroxylation..) par les bactéries de l'intestin. [73]

Le côlon reçoit également 1g de cholestérol par jour qui provient de la bile (70%), des aliments non absorbés (20%) et de la desquamation des cellules intestinales (10%). Depuis longtemps il a été mis en évidence que le microbiote intestinal a la capacité de convertir le cholestérol en coprostanol, un composé qui sera ensuite éliminé dans les fèces.

Les acides biliaires sont des produits de transformation du cholestérol par le foie, 95% des acides biliaires sécrétés dans la bile sont absorbés au niveau de l'iléon puis retournent au niveau du foie c'est ce qu'on appelle le cycle entéro hépatique. Les 5% soit 0,2 à 0,3 g par jour d'acides biliaires non absorbés vont parvenir au colon et seront métabolisés par les bactéries en acides biliaires secondaires. Une grande diversité d'acides biliaires secondaires a été identifiée, parmi lesquels les principaux sont l'acide desoxycholique et lithocholique. [84]

Le microbiote intestinal participe également au métabolisme des hormones stéroïdiennes, principalement par le biais d'une déconjugaison.

5.3.5. Production de vitamines

Le microbiote intestinal produit en quantité non négligeable un certain nombre de vitamines c'est le cas de la ménaquinone (vitamine K2), la cobalamine (vitamine B12) et la biotine (B8).

D'autres vitamines B seraient synthétisées par ce microbiote mais en quantité trop faible pour subvenir aux besoins de l'organisme. [73]

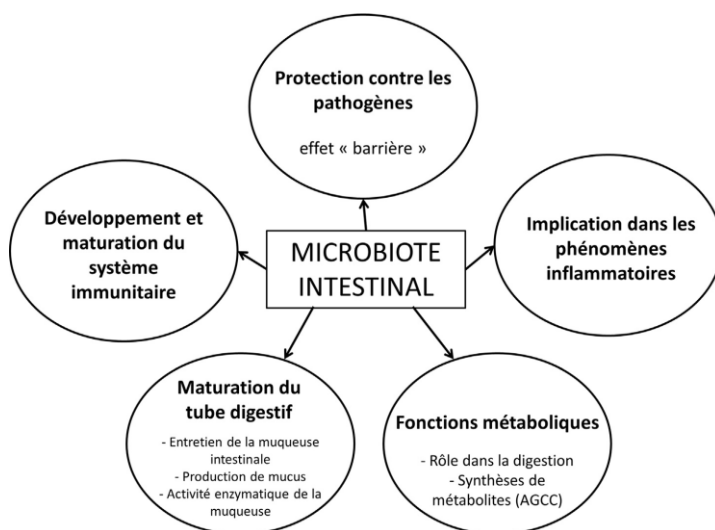


Figure 23 : Les principales fonctions du microbiote intestinal [90]

PARTIE III : Implication du microbiote dans le développement du diabète de type 2

1. Altération du microbiote dans le diabète de type 2

1.1. Dysbiose : altération de la composition et de la diversité du microbiote

L'intestin abrite une grande variété de microorganismes bénéfiques y compris des bactéries qui aident à la digestion, l'absorption des nutriments et interagissent également avec le système immunitaire intestinal afin de maintenir l'équilibre et la santé globale de l'organisme.

Cependant, de nombreux facteurs (antibiotiques, régime alimentaires, stress...) ou maladies métaboliques dont le diabète de type 2 peuvent perturber cet équilibre, entraînant un état de déséquilibre de la flore microbienne appelé "dysbiose".

Les modifications au sein du microbiote intestinal s'instaurent dès le stade de prédiabète. En effet, une étude danoise menée auprès de 277 individus non diabétiques a montré que les personnes présentant une résistance à l'insuline avaient un microbiote avec une capacité accrue de production d'acides aminés ramifiés, notamment *via* des espèces telles que *Prevotella copri* et *bacteroidetes*, tandis que *les clostridiales* et *akkermansia muciniphila* étaient fortement abaissées. [91]

Chez les patients atteints de diabète de type 2, les études ont montré des altérations au niveau de la composition du microbiote. Ces changements incluent une diminution de la diversité bactérienne avec une augmentation de certaines espèces bactériennes opportunistes comme *Escherichia coli* et *Clostridium symbiosum* ainsi qu'une diminution de certaines bactéries bénéfiques, telles que les *Bifidobactéries*, les *Bacteroides* et les *lactobacilles* qui jouent un rôle dans la digestion des fibres alimentaires, la production de vitamines et le maintien de l'équilibre du système immunitaire. [92] [91] De plus, Zhang et al ont mis en évidence une diminution importante d'*Akkermansia muciniphila* chez des patients diabétiques, une bactérie connue pour maintenir l'intégrité intestinale, améliorer la sensibilité à l'insuline et réduire l'inflammation qui pourrait atténuer les processus inflammatoires associés au diabète. [93]

D'autre part, deux méta-analyses menées en Chine et en Suède ont mis en évidence une différence dans la composition du microbiote entre les patients atteints de diabète de type 2 et les individus sains. Le microbiome des patients diabétiques se caractérise par une diminution des bactéries productrices de butyrate incluant les genre *Clostridium* et *Roseburia*. Par ailleurs, le phylum *Firmicutes* et en particulier l'espèce *Faecalibacterium Prausnitzii* ayant des effets anti inflammatoires sont également réduits chez les patients diabétiques. [91] [92]

Pour conclure, il est difficile d'identifier un microbiome chez le sujet diabétique car chaque microbiote est propre à chaque individu et est en lien avec des facteurs multifactoriels. Toutefois, les différentes études ont démontré que le microbiote des patients atteints de diabète de type 2 présente de manière générale une baisse de la diversité microbienne et des bactéries bénéfiques. Ainsi, on peut penser que ces altérations dans la composition

du microbiote peuvent potentiellement contribuer aux perturbations métaboliques et à l'hyperglycémie caractéristique du diabète de type 2.

1.2. Implication des facteurs environnementaux et du mode de vie dans l'altération du microbiote

Nous pouvons penser que la différence au niveau de la composition du microbiote intestinal entre les individus obèses et minces peut entraîner des altérations de certaines fonctions digestives, métaboliques de l'hôte comme l'extraction énergétique de l'alimentation, la perméabilité intestinale et l'immunité. Ce qui pourrait affecter l'absorption des nutriments tels que les glucides et contribuer à l'hyperglycémie caractéristique du diabète de type 2.

Les équipes de L.I. Gordon ont soumis deux hypothèses sur le rôle de cette dysbiose dans le développement du diabète de type 2. D'une part, le microbiote intestinal des sujets obèses aurait une meilleure capacité d'extraction et de récupération d'énergie à partir des substrats non digestibles ce qui favoriserait la prise de poids. Ce postulat fut confirmé *via* des études sur des souris axéniques c'est-à-dire dépourvues de microorganismes, ces dernières résistent au développement de l'obésité malgré un régime hyperlipidique. Par ailleurs, au cours d'une autre étude une souris axénique a reçu par transfert le microbiote d'une souris génétiquement obèse cela s'est accompagné d'une prise de poids excessive et d'une résistance à l'insuline. [94] [95]

Ainsi, ces études menées sur des souris ont permis d'affirmer que le microbiote intestinal pourrait être un facteur environnemental qui régule le stockage des graisses.

De plus, cette meilleure capacité à extraire de l'énergie pourrait également être liée à un défaut de régulation de l'appétit. En effet, chez des souris génétiquement obèses (ob/ob) il a été observé une déficience en leptine, une hormone produite par les cellules adipeuses dont le rôle principal est de réguler l'appétit. [96]

Par ailleurs, l'état inflammatoire serait étroitement lié à une alimentation riche en lipides. Ainsi, les changements au niveau de la composition du microbiote chez les sujets obèses pourraient induire une inflammation métabolique ce qui favoriserait l'insulinorésistance et le développement du tissu adipeux. [94]

Des études épidémiologiques ont en effet mis en évidence une augmentation de la prévalence de bactéries GRAM négatif comme les *Bacteroides* au sein de ces populations ce qui pourrait contribuer à une augmentation des fragments de bactéries tels que les lipopolysaccharides (LPS). [94] [96] Il est important de noter que ces fragments bactériens sont de puissants stimulateurs de l'inflammation et que des niveaux élevés de LPS circulants sont souvent associés à des maladies métaboliques telles que le diabète de type 2 ou l'obésité.

Les déséquilibres dans la composition du microbiote intestinal et les dysfonctionnements de la barrière intestinale peuvent entraîner une augmentation de la perméabilité intestinale permettant ainsi un meilleur passage du LPS dans la circulation sanguine ce qui peut contribuer à un état inflammatoire de bas grade observé dans certaines maladies métaboliques dont le diabète de type 2.

Par ailleurs, le microbiote des sujets diabétiques est souvent associé à une diminution des bactéries aux propriétés anti inflammatoires dont *Faecalibacterium prausnitzii* et des *Bifidobactéries*. [95]

De plus, une étude menée sur des souris alimentées avec un régime riche en graisses (>40%) a révélé une augmentation de la sécrétion de cytokines inflammatoires et chimiokines par les tissus adipeux, le système immunitaire, les muscles et le foie par rapport aux souris suivant un régime contenant 10 à 15% de graisses. Cette observation suggère une association entre l'apport élevé en graisses et l'activation du système immunitaire et de l'inflammation dans divers tissus. [94]

Enfin, l'impact d'un régime enrichi en acide gras poly-insaturés chez des truies a montré une augmentation de l'expression intestinale des transporteurs de glucose tels que GLUT-2 et SGLT 1. Cette élévation pourrait avoir un impact sur l'absorption intestinale de glucose et contribuer à l'hyperglycémie observée chez les individus atteints de diabète de type 2. [97]

2. Modification fonctionnelle du microbiote dans le diabète de type 2

2.1. Influence de la dysbiose sur le métabolisme des nutriments

Les bactéries de l'intestin produisent des métabolites tels que les acides gras à chaîne courte (AGCC) en fermentant les nutriments non digestibles. Ces métabolites constituent 5 à 10% d'énergie chez les individus sains et peuvent également jouer un rôle clé dans la régulation du glucose. En effet, des acides gras à chaînes courtes comme le butyrate, le propionate ou l'acétate ont la capacité de se lier à des récepteurs spécifiques, tels que GPR41 et GPR43, exprimés sur les cellules épithéliales de l'intestin entraînant ainsi une augmentation des niveaux plasmatiques de la concentration de glucagon like peptide 1 (GLP1) et du peptide YY qui ont la capacité de réguler l'appétit et l'homéostasie glucidique. (figure 8)[93] [98]

Le butyrate est un substrat préférentiel des cellules de la paroi intestinale, active l'expression de certains gènes impliqués dans la néoglucogenèse intestinale. Cela permet au glucose produit d'être détecté par le système nerveux gastro-intestinal, envoyant ainsi des signaux au cerveau pour réguler l'appétit et la glycémie *via* un mécanisme dépendant de l'AMPc. [99]

Tandis que le propionate agit sur différents organes puisqu'une petite quantité atteint la circulation générale *via* la veine porte. Une supplémentation en propionate permet de réduire la glycémie, d'améliorer la sensibilité à l'insuline et modifier le métabolisme lipidique. Des études sur des rats obèses ont montré qu'une dose élevée de propionate entraînait une réduction de l'accumulation de lipides dans le foie. [99]

Outre son action *via* les récepteurs couplés aux protéines G situés sur les colonocytes, le propionate se lie également sur des récepteurs couplés aux protéines G situés au niveau des adipocytes et hépatocytes. Cette affinité notamment au niveau des hépatocytes, inhibe la néoglucogenèse hépatique *via* la libération du calcium et l'activation du CaMKKB et de l'AMPK (figure 7). [100]

De plus, le propionate agit comme un substrat du récepteur FFAR3 (fatty acid receptor) qui permettra l'expression des gènes impliqués dans la néoglucogénèse intestinale. [99]

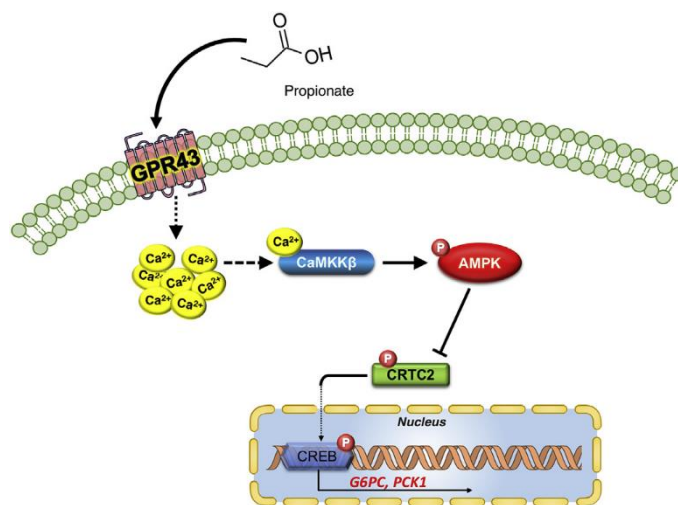


Figure 7 : Mécanisme d'action du propionate au niveau des hépatocytes [99]

Enfin, le butyrate et le propionate *via* leurs mécanismes d'action sont impliqués dans la régulation de la glycémie et ont également montré leurs bienfaits sur la prise de poids, comme observé chez les souris soumises à des régimes alimentaires riches en fibres, qui ont montré une prise de poids moins importante sur une période donnée par rapport à celles soumises à un régime standard [99]

Quant à l'acétate, bien qu'il atteigne également la circulation sanguine, son rôle semble être davantage lié à la régulation de l'apport alimentaire. (figure 8) [93]

En résumé, les métabolites produits par les bactéries intestinales, tels que le butyrate, le propionate et l'acétate, exercent divers effets bénéfiques sur la régulation du métabolisme glucidique et la prise de poids, en agissant sur différents récepteurs et mécanismes cellulaires dans l'organisme.

Il convient de souligner que les mécanismes exacts de ces interactions entre les métabolites des bactéries intestinales, les récepteurs GPR41 et GPR43, l'insuline et d'autres hormones métaboliques ne sont pas entièrement élucidés et font encore l'objet de recherches approfondies. Néanmoins, ces découvertes suggèrent un lien potentiel entre la dysbiose intestinale, la production d'AGCC déséquilibrée et les altérations métaboliques observées dans le diabète de type 2.

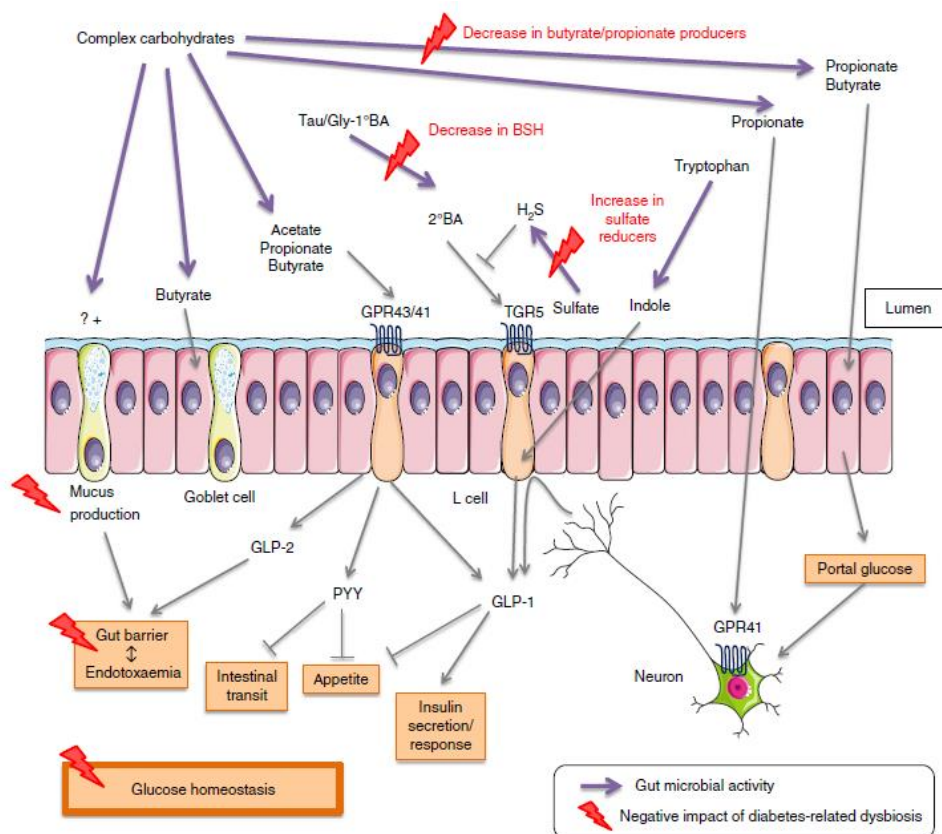


Figure 8: Mécanisme d'action des acides gras à chaînes courtes au niveau des colonocytes [93]

2.2. Rôle du microbiote intestinal dans l'inflammation

Le diabète de type 2 se caractérise par une inflammation de faible intensité, le microbiote joue un rôle clé dans le développement de celle-ci. En effet, la dysbiose associée au diabète de type 2 met en avant la prévalence de certaines souches de bactéries intestinales particulièrement les bactéries à gram négatif qui sont capables de produire des composés inflammatoires tels que les lipopolysaccharides (LPS). [101]

Les lipopolysaccharides (LPS) également connus sous le nom d'endotoxines sont des composants de la paroi cellulaire des bactéries de l'intestin qui peuvent traverser la barrière intestinale et pénétrer la circulation sanguine afin d'atteindre certains organes clés du métabolisme tels que le foie, les muscles, le tissu adipeux *via* les lipoprotéines. [94]

Les LPS mettent en évidence le lien entre le microbiote et le développement du diabète de type 2, en effet les sujets diabétiques présentent des concentrations plasmatiques de LPS aussi communément appelée "endotoxémie" en concentration plus élevées (+76%) que les individus sains. [102]

De plus, les LPS ont la capacité de déclencher une inflammation métabolique en se liant aux récepteurs Toll like (TLR), qui reconnaissent les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes. En particulier, le complexe CD14/TLR4, présent à la surface des cellules immunitaires, est activé par ces endotoxines, ce qui entraîne la production de cytokines inflammatoires telles que le TNF-alpha (tumor necrosis factor alpha), IL6 (interleukine 6), IL 1 (interleukine 1). [101] [94]

La relation causale entre l'endotoxémie (présence élevée d'endotoxines telles que les LPS) et le développement des maladies métaboliques a été confirmée *via* l'étude menée par Cani et al. Dans cette étude, les chercheurs ont reproduit l'augmentation de LPS en administrant une perfusion sous cutanée de LPS pendant 4 semaines. Les résultats de cette expérience ont révélé qu'une endotoxémie élevée était associée à plusieurs altérations métaboliques, notamment une intolérance au glucose, une insulino-résistance hépatique, une prise de poids et une augmentation du nombre d'adipocytes. Alors que les souris dépourvues du CD14 résistent à ces variations métaboliques. [103] [94] [93]

L'inflammation chronique induite par le microbiote peut entraîner une résistance à l'insuline en altérant la signalisation de l'insuline au niveau des cellules de l'organisme. Cette altération réduit la capacité des cellules à utiliser l'insuline et réguler la glycémie. L'élévation du taux de cytokines pro-inflammatoires et particulièrement le TNF-alpha (tumor necrosis factor alpha), peut interférer avec la voie de signalisation de l'insuline entraînant une diminution de l'absorption du glucose par les cellules hépatiques et adipeuses.

Normalement, l'insuline se fixe sur son récepteur IRS (insulin receptor substrate), celui-ci est activée par une phosphorylation intracellulaire d'une tyrosine kinase. Cependant, dans le contexte de l'inflammation l'activation du récepteur TNF alpha inhibe cette phosphorylation.

Par conséquent le message de l'insuline est bloqué ce qui crée une insulino-résistance et favorise l'hyperinsulinisme et l'hyperglycémie. [94]

D'autre part, cette inflammation métabolique contribue à inhiber l'adipolyse, c'est-à-dire la libération des acides gras à partir des triglycérides dans les adipocytes.

A ce jour, il existe peu d'étude qui ont spécifiquement examiné le lien de causalité entre l'exposition aux LPS et l'adipolyse.

Toutefois, il est suggéré que l'activation de la voie inflammatoire induite par les LPS interfère avec la signalisation de l'insuline dans les adipocytes, ce qui entraîne une diminution de l'effet de l'insuline sur la lipolyse et une accumulation des triglycérides dans les adipocytes. [94]

En outre, l'inflammation chronique peut perturber les voies de signalisation impliquées dans le maintien de l'équilibre glycémique.

Toutefois, il convient de noter que l'altération de la composition microbienne et l'inflammation de bas grade contribue à augmenter la perméabilité intestinale favorisant l'inflammation généralisée que nous détaillerons dans la partie suivante.

2.3. Altération de la perméabilité intestinale

La perméabilité intestinale fait référence à l'altération de l'intégrité de la barrière intestinale qui est observée chez les patients atteints de diabète de type 2.

Lorsque cette barrière intestinale est compromise cela peut entraîner une fuite de substances indésirables de l'intestin vers la circulation sanguine tels que les bactéries pathogènes, de toxines et d'autres composés potentiellement inflammatoires. Cette altération de la perméabilité intestinale peut expliquer la présence d'une

endotoxémie élevée observée chez les sujets diabétiques. En effet, une perméabilité intestinale accrue permet aux endotoxines telles que les LPS provenant de bactéries intestinales de pénétrer dans la circulation sanguine et déclencher une réponse inflammatoire systémique. [104] [105]

Cette fuite intestinale peut s'expliquer par plusieurs mécanismes dont l'altération des jonctions serrées. Les cellules épithéliales de la paroi intestinale sont maintenues étroitement par des jonctions serrées comme les occludines ou zonula occludens-1. Toutefois, diverses causes à la fois exogènes et endogènes peuvent altérer les jonctions serrées comme un stress oxydatif, des dommages aux cellules épithéliales, l'inflammation ou une alimentation hyperlipidique. Une étude auprès de souris nourries avec un régime riche en matières grasses a démontré une diminution des protéines des jonctions serrées comme les occludines dans la paroi intestinale. Cette altération des jonctions serrées a permis le passage de molécules comme le LPS dans le sang, favorisant ainsi l'installation de l'insulinorésistance. [104] [101] [106]

Cette étude met en évidence l'importance de l'intégrité de la barrière intestinale dans la régulation de l'homéostasie métabolique. Or, il convient de noter que cette étude a été menée sur des souris et des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats chez l'Homme.

Par ailleurs, l'implication du système endocannabinoïde dans la régulation de la perméabilité intestinale a également été mise en avant.

Le système endocannabinoïde est un système de signalisation cellulaire complexe, activé *via* des substances chimiques produites naturellement par l'organisme. Les deux endocannabinoïdes les plus étudiés sont l'anandamide (AEA) et le 2 arachidonoylglycérol (2-AG). Ces endocannabinoïdes se lient à leurs récepteurs spécifiques, les plus connus sont les récepteur CB1 et CB2 présents au niveau du système nerveux central et également au niveau des tissus périphériques tels que le pancréas, les muscles, le tractus gastro intestinal, le foie, le tissu adipeux. [101], [104], [105]

Ce système est impliqué dans de nombreux processus biologiques dont le contrôle de l'appétit, de l'inflammation, de l'immunité et des jonctions serrées.

Le microbiote intestinal est capable de moduler l'expression des récepteurs aux endocannabinoïdes et également de leurs substrats tels que l'AEA dans l'intestin et dans le tissu adipeux. En effet, l'étude de Muccioli et al menée auprès de souris génétiquement diabétiques a mis en avant une élévation d'AEA et de l'expression des récepteurs CB1. [107]

Cette suractivation du récepteur CB1 par rapport à des sujets minces va altérer la distribution des protéines de jonctions serrées au sein des cellules épithéliales de l'intestin. De plus, différentes études sur les souris et l'Homme ont établi une corrélation entre la stimulation du système endocannabinoïde et la perméabilité intestinale ainsi que la prise de poids. Lorsque les sujets sont traités avec un antagoniste du récepteur CB1, on observe une diminution de l'appétit, de la masse corporelle et une meilleure distribution des jonctions serrées. [105] [108]

La suractivation de ce système est renforcée par les endotoxines comme le LPS qui ont la capacité de synthétiser des substrats dans les macrophages, tissu adipeux et le foie amplifiant ainsi les désordres métaboliques. [101]

2.4. Impact du microbiote sur le tissu adipeux

Différentes études ont démontré un lien entre le microbiote et le tissu adipeux. [109] [105] Précédemment, nous avons montré l'impact du régime alimentaire sur la composition et la diversité du microbiote. De plus, des expériences menées sur des souris ont révélé que celles avec un microbiote développent 40% plus de graisse que les souris sans microbiote. [101]

En outre, des expériences de transplantation de microbiote ont été réalisées à partir de microbiote d'une souris obèse transmis à une souris axénique. Les résultats ont montré que la souris recevant le microbiote « obèse » devenait à son tour obèse. Cela suggère que le microbiote peut jouer un rôle dans l'accumulation de graisse et le développement du tissu adipeux. [101]

Effectivement, la flore intestinale inhibe le FIAF (fasting induced adipocyte factor) qui est une protéine produite par le tissu adipeux et le foie après un jeûne ou une restriction calorique et joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme et le stockage des graisses. [94], [101]

En inhibant cette protéine, cela active la lipoprotéine lipase qui assure la libération des acides gras à partir des triglycérides et des lipoprotéines. En outre, cette dernière va contribuer à la lipogenèse hépatique *de novo* en augmentant l'expression du carbohydrate regulated binding protein (ChREBP), un facteur de transcription impliqué dans la lipogenèse. [94]

Dans la partie précédente, nous avons émis l'hypothèse du rôle du système endocannabinoïde dans la perméabilité intestinale, celui-ci semble également influencer les tissus adipeux. En effet, la surstimulation du récepteur CB1, qui est également présent au niveau des tissus adipeux, entraîne une augmentation de l'adipogenèse. [105]

3. Approches thérapeutiques ciblant le microbiote dans le diabète de type 2

3.1. Effets des antidiabétiques sur le microbiote

3.1.1. Metformine

Après l'adoption d'un régime alimentaire sain et d'une activité physique, la metformine est indiquée en première intention dans le traitement du diabète de type 2. Bien qu'elle soit utilisée depuis plusieurs décennies, son mécanisme d'action demeure peu connu.

Néanmoins, des données récentes suggèrent que le tractus gastro-intestinal pourrait jouer un rôle essentiel dans l'efficacité thérapeutique de la metformine.

Les recherches sur le microbiome des patients atteints de diabète de type 2 révèlent une diminution de la diversité microbienne, en particulier des bactéries productrices d'acides gras à courtes chaînes (AGCC,) associée à une augmentation des bactéries opportunistes. [110]

Plusieurs études indiquent que l'utilisation de la metformine a un impact positif sur la composition microbienne, contribuant ainsi à atténuer la dysbiose retrouvée chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Par exemple, l'étude en double aveugle menée par Wu & al sur des patients traités par la metformine par rapport à des patients non traités a montré que la metformine augmente la diversité bactérienne dans le microbiote intestinal, affectant 80 souches bactériennes dont *Akkermansia*, *E.coli*, *Intestinibacter* et les phylum *Bacteroides* et *Firmicutes*. [111] A cela, s'ajoute l'étude de Shin et al qui a observé des différences significatives au sein de deux groupes bactériens : les *Firmicutes* et les *Bacteroides*. Par la suite, Lee et al a complété cette étude en démontrant une augmentation des *Bacteroides* et une diminution des *Firmicutes*. [112] [113]

Cette modification augmenterait le potentiel de production de butyrate et propionate et contribuerait à abaisser le taux d'hémoglobine glyquée. [114]

Des méta analyses comme celle de Forslund et al ont mis en avant une diminution des *Intestinibacter* et une augmentation *Escherichia coli*, qui pourrait être à l'origine de certains effets indésirables de la metformine dont la diarrhée et/ou les douleurs abdominales. [110] [115]

Enfin, l'observation la plus courante et la plus étudiée est l'augmentation de la bactérie *Akkermansia* dans le microbiome des patients traités par metformine. En effet, la metformine favoriserait son développement en agissant sur les cellules en gobelet produisant des mucines, molécules nécessaires à la croissance de cette lignée bactérienne. Cette augmentation de l'*Akkermansia* serait à l'origine de l'amélioration de la tolérance glucidique. Selon Lee et al il existerait une corrélation négative entre la quantité d'*akkermansia* et la glycémie. De plus, il a été montré que l'administration d'*Akkermansia* favorisait une meilleure homéostasie glucidique chez des souris soumises à un régime riche en graisses. [116]

Sur le plan fonctionnel, il est suggéré que cette bactérie pourrait stimuler l'augmentation des cellules gobelet dans l'intestin améliorant ainsi les jonctions serrées. De plus, elle pourrait également stimuler les lymphocytes Treg et réduire la production de cytokines pro inflammatoires telles que l'IL 6 l'IL1 contribuant ainsi à réduire la perméabilité intestinale et l'inflammation de bas grade. (figure 9) [117]

La metformine améliore la sensibilité à l'insuline notamment *via* l'augmentation de l'expression des co transporteur SGLT1 (sodium glucose de type 1) qui pourrait être médiée par cette modification de microbiome.

En outre, la metformine améliore l'homéostasie glucidique en favorisant la sécrétion de l'hormone hypoglycémiante GLP1 *via* l'activation de l'AMPK. Aussi, la metformine agit comme antagoniste des récepteurs FXR (farnesoid X receptor) et ASBT (Apical sodium-dependent bile acid transporter). Par conséquent, la concentration en acides biliaires dans l'iléon et le colon augmente, provoquant une stimulation des récepteurs aux acides biliaires les TGR5 (Takeda G protein coupled receptor 5) augmentant ainsi la sécrétion de GLP1. (figure 9) [118]

En résumé, la metformine améliore l'homéostasie glucidique dans l'intestin en favorisant la sécrétion de l'hormone hypoglycémiante GLP1 par les cellules L, à la fois par des mécanismes directs et indirects. De plus, elle renforce la sensibilité à l'insuline en réduisant l'inflammation tissulaire et en améliorant le transport du glucose. [117]

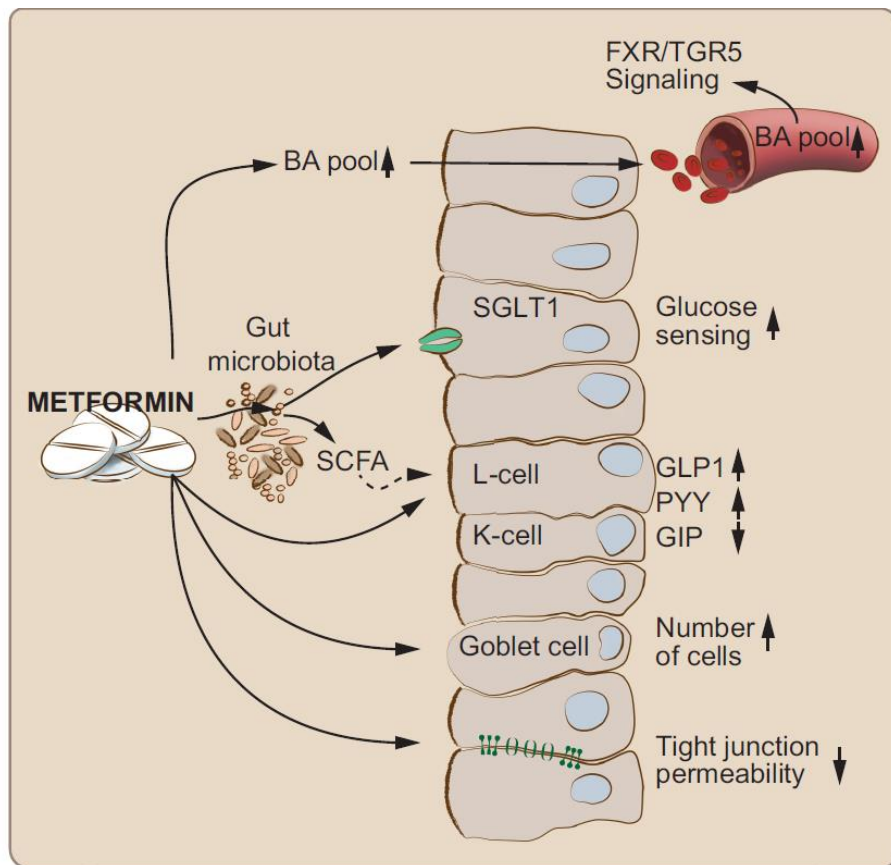


Figure 9 : Mécanisme d'action de la metformine sur le microbiote intestinal [117]

3.1.2. Acarbose

L'acarbose est un antidiabétique qui agit en inhibant les alpha glucosidases, empêchant ainsi la dégradation des polysaccharides en monosaccharides absorbables. Cela réduit l'hyperglycémie postprandiale.

Chez les patients diabétiques, l'administration d'acarbose a été associée à des modifications du microbiome intestinal. Une étude menée par Gu Y et al a révélé une augmentation des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, ainsi qu'une diminution des populations de *Bacteroides* et *Clostridium*. [119] Aussi, l'acarbose semble favoriser la prolifération de bactéries produisant des acides gras à chaîne courte, telles que les *faecalibacterium* et *Prevotella*. [116] [120] [121]

Par ailleurs, l'étude de Zhang et al a montré une élévation du genre *Dialister*, qui pourrait avoir un impact sur la glycémie puisqu'elle serait négativement corrélée au taux d'hémoglobine glyquée. [122]

Cependant, une étude menée par Liao et al a comparé la tolérance au glucose entre des souris colonisées par un microbiote de patients diabétiques ayant reçu un traitement par acarbose et un microbiote placebo. Les modifications du microbiote intestinal ne semblent pas contribuer à l'effet hypoglycémiant de l'acarbose. [123] Néanmoins, l'effet de l'acarbose pourrait dépendre du phénotype bactérien de chaque individu. En effet, l'étude de Gu y et al a révélé une amélioration plus importante des paramètres métaboliques chez les patients ayant une plus grande abondance de *Bacteroides* que chez ceux dominés par *Prevotella*. [119]

3.1.3. Agoniste du récepteur au Glucose like peptide 1 (GLP-1)

Les agonistes de GLP-1 ont des effets multiples puisqu'ils favorisent l'insulinosécrétion, ralentissent la vidange gastrique et réduisent la prise alimentaire en diminuant la sécrétion de glucagon.

Le liraglutide a largement été étudié; des recherches ont montré qu'il entraînait une réduction de la diversité microbienne au sein des populations de *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* et *Actinobacteria* chez des souris. [120]

Des études, comme celle de Wang et al ont identifié des phylotypes associés à l'obésité étaient réduits suite au traitement au liraglutide telles que *Erysipelotrichaceae*, *incertae sedis*, *Marvinbryantia*, *Roseburia*, *Candidatus Arthromitus* and *Parabacteroides*. Tandis que des familles de bactéries comme les *Lactobacillus*, *trucibacter*, *blautia* et *coprococcus* voyaient leur production stimulée. [121] [124]

Par ailleurs, le liraglutide a été associé à une augmentation d'*Akkermansia* et une diminution des genres *Dorea* et *sutterella* chez des souris diabétiques et les patients humains. [125] [126]

Ces modifications pourraient être à l'origine des effets thérapeutiques de cette classe médicamenteuse car le transfert du contenu intestinal des souris diabétique traités par liraglutide induit une meilleure tolérance au glucose et réponse à l'insuline que chez les souris traitées avec un placebo. [127] [128]

Toutefois, une étude randomisée menée par Smits et al suggère que les effets bénéfiques du liraglutide ne sont pas en lien avec la modification de la composition microbienne lorsque ce traitement est associé à la metformine et/ou des sulfamides. [129]

3.1.4. Inhibiteurs DPP4

L'administration d'un inhibiteur de l'enzyme DPP4 semble moduler la composition du microbiote. En effet, chez des souris diabétiques la sitagliptine a réduit le ratio de *Firmicutes* par rapport aux *Bacteroidetes*. Parallèlement le taux de *bifidobacterium* et *Lactobacillus* a augmenté suite à la prise de sitagliptine. [130]

La présence de microbiote semble contribuer à l'efficacité des inhibiteurs DPP4, en effet l'activité de cette classe médicamenteuse est supérieure en présence d'un microbiote que chez des souris dépourvues de microbiote. [127]

3.2. La chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique est une option dans le traitement de l'obésité. Il s'agit d'une technique qui s'adresse aux personnes souffrant d'une obésité sévère ($> 35 \text{ kg/m}^2$) associée à une complication pouvant être améliorée grâce à la chirurgie comme le diabète, l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnée du sommeil, troubles articulaires... [131]

Il existe deux grands types de techniques chirurgicales dont les techniques dites restrictives pures qui consiste à réduire la taille de l'estomac (l'anneau gastrique ajustable ou la sleeve) ou les techniques mixtes notamment appelés restrictives et malabsorptives, elles réduisent à la fois la taille de l'estomac et diminue l'assimilation des aliments par l'organisme (bypass de roux en Y ou la dérivation biliopancréatique). [131]

La modification de l'anatomie du système digestif suscite un intérêt croissant en raison de son influence sur la perte de poids mais également sur l'amélioration de la santé métabolique notamment dans le diabète de type 2. En effet, la combinaison des traitements anti diabétiques combinés à la chirurgie est plus efficace que les traitements anti diabétique seuls chez les patients obèses. [132] De plus, près de 80 à 85% des patients ayant subi cette intervention chirurgicale ont une rémission de diabète. [127]

Une des découvertes notable à la suite des chirurgies bariatriques est l'augmentation de la diversité microbienne. L'équipe de Zhang et al a mis en avant une augmentation des genre bactériens *Bacteroidetes* et *prevotella* qui aurait un impact sur la perte de poids. [132] [133] Par ailleurs, l'intervention chirurgicale de type by pass en roux Y impacte le cheminement du bol alimentaire et modifie le pH du système digestif qui pourrait promouvoir la croissance des genres bactériens telles que *Prevotella* et *Enterobacteria* permettant la fermentation des carbohydrates. Ainsi, l'augmentation des métabolites de ces bactéries va contribuer à l'augmentation des hormones intestinales dont le GLP1 et le peptide YY qui ont des effets significatifs sur l'appétit, la satiété et la régulation de la sécrétion d'insuline. Ces changements hormonaux, combinés aux modifications de la population microbienne, contribuent à améliorer le contrôle glycémique et à la rémission du diabète de type 2 chez certains patients. [96]

De plus, la chirurgie bariatrique peut entraîner des changements dans les proportions de différents groupes bactériens. Par exemple, certains types de bactéries associées à l'obésité comme les *Firmicutes* diminuent tandis que des bactéries bénéfiques tels que *Akkermansia*, *Faecalibacterium* ou *Roseburia* augmentent et sont associées à une réduction de l'inflammation. [132] [134] [127]

La variation dans la population bactérienne peut être expliquée par des changements dans le pH et la présence d'oxygène, qui favorisent la croissance des bactéries aérobies.

De plus, les ajustements dans l'alimentation et les comportements alimentaires, tels qu'une mastication plus approfondie des aliments recommandés après la chirurgie, semble influencer la composition bactérienne. [132] [96] Une étude menée par LC Kong a révélé l'émergence de 58 nouveaux genres bactériens dans la cavité buccale suite à une intervention de by pass gastrique de type Roux en Y, parmi lesquels 37% appartiennent au phylum *Proteobacteria*. [135]

Toutefois, la chirurgie bariatrique est une technique invasive qui ne convient pas à tous les patients et certaines études ont montré qu'il n'y avait pas seulement des effets bénéfiques. En effet, l'intervention promeut la prolifération de bactéries aérobies ou anaérobies facultatives tels que *Escherichia coli* un pathogène potentiellement dangereux. [133] [132] Parallèlement certaines bactéries bénéfiques sont diminuées suite à l'intervention comme par exemple les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium*. [133] [96]

En conclusion, la chirurgie bariatrique représente non seulement un moyen efficace dans la perte de poids à long terme mais également une intervention qui peut modifier le microbiote intestinal de manière bénéfique. Cependant, les recherches dans ce domaine sont en constante évolution et les potentiels effets négatifs sont à considérer.

3.3. Régulation du microbiote

3.3.1. Les probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes principalement composés de bactéries qui confèrent des effets bénéfiques sur la santé humaine lorsqu'ils sont consommés dans des doses adéquates. [120]

De nombreuses études ont démontré un intérêt dans l'utilisation des probiotiques chez les patients diabétiques, notamment *via* l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, un meilleur contrôle au niveau du poids, en réduisant l'inflammation chronique et en favorisant une meilleure fonction intestinale.

Parmi ces bactéries, *Akkermansia muciniphila* a fait l'objet de nombreuses études en raison du lien observé entre la faible présence d'*Akkermansia* chez les personnes obèses et/ou diabétiques. Les recherches de Patrice Cani et son équipe ont montré une amélioration de l'équilibre métabolique, notamment *via* une prise de poids moins importante malgré un régime hyperlipidique, une meilleure sensibilité à l'insuline, ainsi qu'une réduction de l'inflammation et une restauration de la perméabilité intestinale suite à la supplémentation bactérienne. D'autres études, réalisées chez l'Homme, ont confirmé ces effets bénéfiques notamment une meilleure tolérance au glucose grâce à l'induction de la production de GLP-1. En parallèle, des études de toxicité ont été menées sans montrer d'effets secondaires suite à la prise *Akkermansia muciniphila* vivante ou pasteurisées au doses de 109 et 1010 bactéries par jour chez l'Homme. [120], [127], [136]

Un autre candidat potentiel en tant que probiotique est *Faecalibacterium prausnitzii* qui semble jouer un rôle essentiel dans la restauration de la barrière intestinale et dans le contrôle de l'inflammation. [127]

Toutefois, il est important de noter que les recherches dans ce domaine sont toujours en cours et les résultats peuvent varier d'une souche à l'autre et des caractéristiques individuelles. Par conséquent, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les souches spécifiques, les doses appropriées et la durée de traitement afin d'améliorer la santé métabolique de manière optimale.

3.3.2. Les prébiotiques

Le type d'alimentation peut impacter notre composition microbienne, l'étude de Filippo et al a comparé le microbiote fécal de deux populations : celle d'enfants soumis à un régime occidental avec des enfants provenant du Burkina Faso dont l'alimentation était majoritairement composée de fibres. Le microbiote des enfants du Burkina Faso se distingue de la population européenne par une prévalence de *Bacteroidetes* et de *Prevotella* et un ratio moins important de *Firmicutes*, *Escherichia* et *Shigella*. Tandis que les enfants européens soumis à un

régime plus gras présentent davantage de bactéries GRAM négatif pouvant être responsable de l'inflammation de bas grade. De plus, on remarque une réduction de *bifidobacterium* qui sont connues pour leurs propriétés anti inflammatoires. [96]

Cette étude met en avant l'impact de l'alimentation sur le microbiote intestinal ainsi que ces potentiels effets sur notre santé métabolique.

L'alimentation joue un rôle essentiel dans la prévention et la gestion du diabète de type 2, particulièrement les prébiotiques qui sont des composés alimentaires non digestibles et capable d'altérer la composition et/ou l'activité du microbiote intestinale de manière bénéfique. On les retrouve principalement dans les fibres alimentaires telles que l'inuline, les fructo oligosaccharides (FOS), les galacto oligosaccharides (GOS et le lactulose). [137] [138]

L'étude de Cani et al a mis en évidence que la consommation de prébiotiques pouvait augmenter la population de *Bifidobactéries*. Chez les souris, cela se traduit par une diminution de l'inflammation chronique marquée par la réduction de la concentration sérique de LPS et de cytokine pro-inflammatoires dont l'interleukine 1 et 6. De plus, la présence de *Bifidobactéries* est négativement corrélée à la glycémie et à la masse adipeuse. [139] [137]

Les oligosaccharides ont démontré leurs effets bénéfiques sur la gestion du poids. Par exemple, une alimentation contenant 20g d'oligosaccharides a été associée à une augmentation du taux de GLP1, stimulant ainsi la sensation de satiété et réduisant la prise alimentaire. [138]

L'arabinoxylans un autre carbohydrate non digestibles retrouvés dans le blé augmenterait certaines populations bénéfiques tels que les *Bifidobacterium*, les *Bacteroides*, les *Prevotella* et *Roseburia* permettant d'améliorer la résistance à l'insuline dans des modèles murins. [140]

D'autres nutriments sont capables de diminuer la réponse insulinaire post prandiale notamment l'inuline de type fructanes qui a une consommation entre 5 à 20g par jour augmenterait les *Bifidobactéries* et les *Lactobacillus*. De plus, une étude sur une population supplémentée en fructanes à hauteur de 16 g par jour a montré une réduction de l'apport énergétique de 10 % par rapport à un groupe placebo recevant de la maltodextrine pendant 2 semaines. [139] [138]

Par ailleurs, ces composés présents dans différents fruits et légumes augmentent le nombre de cellules endocrines dans le jéjunum et le colon, favorisant ainsi la production de GLP1 et du peptide YY tout en diminuant le taux de ghréline, une hormone connue pour stimuler l'appétit. (figure 10) [138] [127]

Enfin, les polyphénols très abondants dans les fruits, légumes, chocolats et boissons dont le vin ou le thé sont peu absorbés au niveau supérieur du système digestif et fermentés au niveau du colon pouvant conférer de nombreux effets bénéfiques dont l'augmentation des *Bifidobactéries*. [140]

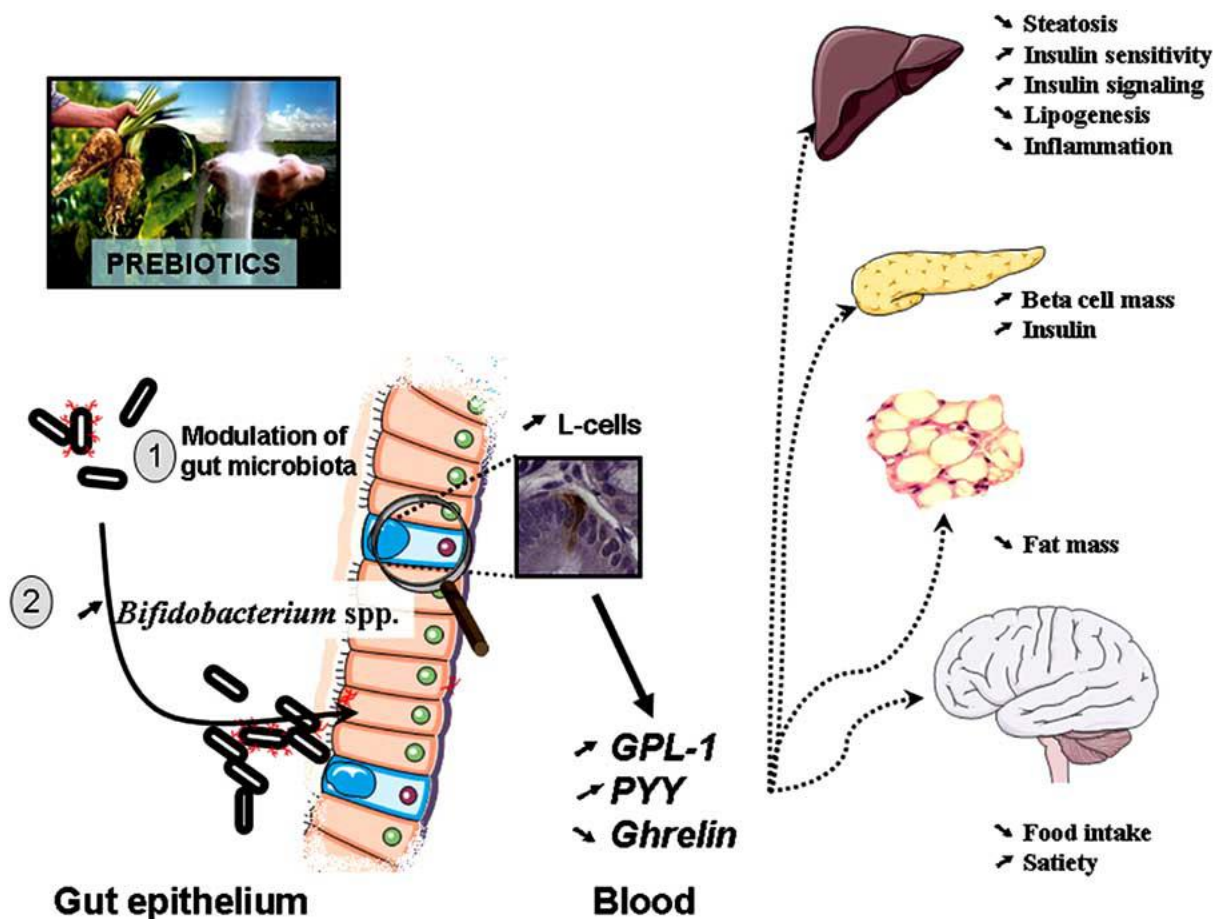


Figure 10 : Impact des prébiotiques sur le microbiote intestinal [136]

3.3.3. La transplantation fécale

La transplantation de matière fécale correspond au transfert de la flore intestinale présente dans les selles d'un individu sain à un patient atteint d'une pathologie liée à un déséquilibre du microbiote intestinal. Bien que la transplantation de matière fécale n'est aujourd'hui pas inscrites dans la stratégie thérapeutiques des études murines et humains ont montré les bienfaits de cette technique dans le traitement du diabète de type 2 et pourraient ouvrir de nouvelles perspectives.

Dans le cadre de l'étude menée par Wang et al, des souris rendues diabétiques par un régime hyperlipidique ont été réparties en deux groupes : un groupe placebo et un autre ayant subi une transplantation de matière fécale. Les souris ayant subi la transplantation ont montré une amélioration de leur résistance à l'insuline, une baisse de l'apoptose des cellules bêta et une plus grande diversité microbienne par rapport au groupe placebo. [136] [141] [142]

D'autres études, menées chez l'Homme, ont montré un résultat similaire au bout de 6 semaines après la transplantation de matière fécale d'individus sains chez des patients atteints de syndrome métabolique. [136]

Ainsi, ces effets suggèrent un bénéfice de la transplantation de matière fécale d'individus sains vers des patients atteints d'un syndrome métabolique en modifiant la composition du microbiote intestinal notamment en augmentant le nombre de bactéries produisant du butyrate. [143]

De plus, une autre étude a mis en avant un meilleur contrôle au niveau du poids. Les patients atteints d'obésité et d'un syndrome métabolique ont suivi au préalable un régime méditerranéen. Suite à l'intervention les auteurs ont remarqué que seulement le groupe ayant reçu le transfert de matière fécale a limité sa prise de poids. [144]

Toutefois, il est important de noter que ces études sont principalement au stade préclinique. Ainsi, à ce jour, la transplantation de matière fécale n'est pas couramment utilisée dans les traitements en raison du nombre limité d'études disponibles. Il est nécessaire de réaliser davantage de recherches pour confirmer son utilité, comprendre son mécanisme d'action et évaluer l'innocuité et les éventuels effets indésirables avant qu'elle puisse être intégrée pleinement dans l'arsenal thérapeutique.

CONCLUSION

La compréhension croissante du lien entre le microbiote intestinal et le diabète de type 2 ouvre de nouvelles perspectives prometteuses sur la prévention et la gestion de cette maladie chronique.

Le diabète de type 2 est une pathologie multifactorielle résultant de facteurs génétiques, sociaux et environnementaux. Cependant, cette triade de facteurs n'explique pas entièrement la forte augmentation de cette pathologie.

Les progrès technologiques et le séquençage haut débit ont permis de donner un élan dans le domaine de la recherche microbiologique révélant un état de déséquilibre dans la flore intestinale des diabétiques souvent lié à une alimentation riche en lipides. Ces altérations de la composition et de la diversité du microbiote intestinal peuvent influencer la résistance à l'insuline, l'inflammation systémique et le métabolisme des glucides contribuant ainsi au développement et à la progression du diabète de type 2. Ainsi, moduler le microbiote intestinal pourrait offrir des nouvelles stratégies thérapeutiques pour la gestion et la prévention de ce diabète.

Les interactions entre les antidiabétiques oraux et le microbiote intestinal représentent une dimension émergente dans la gestion du diabète de type 2. De plus, il a été montré que certains antidiabétiques ne se contentent pas d'exercer leurs effets à travers les voies métaboliques classiques mais interagissent également avec le microbiote en modifiant sa composition et sa fonction majorant ainsi leurs effets thérapeutiques.

La metformine, un antidiabétique couramment utilisé a été particulièrement étudiée pour ses effets sur le microbiote. Les études ont révélé que la metformine aurait la capacité d'atténuer la dysbiose retrouvée chez les patients diabétiques, notamment *via* l'enrichissement de bactéries bénéfiques comme *Akkermansia muciniphila* associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline et à une réduction de l'inflammation. Ces modifications du microbiote peuvent expliquer en partie les effets positifs de la metformine au-delà de ses mécanismes d'action traditionnels sur le métabolisme des glucides.

D'autres classes thérapeutiques tels que les inhibiteurs de la DPP-4, les agonistes de GLP-1 et l'acarbose montrent également des interactions potentielles avec le microbiote, bien que ces interactions soient moins bien comprises. Cette double action ouvre la voie à une approche thérapeutique plus intégrative et personnalisée car les effets de l'acarbose et des inhibiteurs de la DPP-4 dépendent en partie du phénotype bactérien du patient. Ainsi, la compréhension de ces interactions pourrait non seulement optimiser l'efficacité des traitements existants.

Les avancées dans la compréhension du microbiote intestinal ont ouvert de nouvelles voies pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes dans la gestion du diabète de type 2.

Parmi ces stratégies, les modifications alimentaires, l'utilisation de probiotiques et la transplantation fécale montrent des résultats prometteurs.

Les modifications alimentaires ou l'apport de prébiotiques notamment en augmentant la consommation de fibres et d'aliments fermentés favorisent la croissance des bactéries bénéfiques et améliorent la régulation de la glycémie. Les probiotiques, en apportant des bactéries spécifiques tels que *Akkermansia muciniphila* et/ou *Faecalibacterium prausnitzii* pourraient jouer un rôle clé dans la gestion du diabète.

La transplantation de microbiote fécal, bien qu'elle soit encore en phase pré clinique, a démontré un potentiel significatif pour rétablir un équilibre microbien sain et améliorer la sensibilité à l'insuline chez certains patients.

En conclusion, bien que le lien entre le microbiote intestinal et le diabète de type 2 soit encore un domaine en pleine exploration, il est clair que le microbiote joue un rôle significatif dans la régulation métabolique. Approfondir notre compréhension de ces mécanismes offre une perspective dans la prise en charge du diabète de type 2, mettant en lumière l'importance de la santé intestinale dans la lutte contre cette maladie.

Bibliographie

- [1] « Diabète sucré de type 2 », MedG. Consulté le: 19 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.medg.fr/diabete-sucree-de-type-2/>
- [2] « Physiopathologie du diabète | Elsevier Enhanced Reader ». Consulté le: 31 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1773035X1830145X?token=09E969E1A0A15BB52427A5615DDBD2E5F73758925BDCA53CAE9FD4744140C6CFA0C313960A1517DD6EDB82E889890A&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230331161702>
- [3] « Qu'est-ce que le diabète ? | Fédération Française des Diabétiques ». Consulté le: 19 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete>
- [4] American Diabetes Association, « 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 », *Diabetes Care*, vol. 44, n° Suppl 1, p. S15-S33, janv. 2021, doi: 10.2337/dc21-S002.
- [5] M. Bergman *et al.*, « Current diagnostic criteria identify risk for type 2 diabetes too late », *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 11, n° 4, p. 224-226, avr. 2023, doi: 10.1016/S2213-8587(23)00039-6.
- [6] M. Krempf, « prédiabète », CHU de Nantes. Consulté le: 19 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.chu-nantes.fr/prediabete>
- [7] « Le prédiabète | Fédération Française des Diabétiques ». Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/actualites/le-prediabete>
- [8] CEEDMM - Collège de enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, *Référentiel Collège d'Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ECNi*, 5ème édition. in Référentiels des Collèges. Elsevier / Masson, 2021.
- [9] Jornayvaz François R., Golay Alain, Wojtusciszyn Anne, *DIABETE : L'ESSENTIEL*. RMS éditions, 2021.
- [10] « referenciel_pratiques_diabete.pdf ». Consulté le: 9 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf
- [11] « Les chiffres du diabète », Centre européen d'étude du Diabète. Consulté le: 19 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>
- [12] Home *et al.*, « IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition ». Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/>
- [13] « Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
- [14] « Prévalence et incidence du diabète ». Consulté le: 19 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>
- [15] « Le diabète en France : les chiffres 2020 ». Consulté le: 31 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
- [16] N. Freemantle, J. Holmes, A. Hockey, et S. Kumar, « How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? », *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 62, n° 9, p. 1391-1396, sept. 2008, doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01805.x.

- [17] « Diabète : causes et facteurs favorisants ». Consulté le: 28 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-comprendre/causes-facteurs-favorisants>
- [18] M. J. McNeely, E. J. Boyko, J. B. Shofer, L. Newell-Morris, D. L. Leonetti, et W. Y. Fujimoto, « Standard definitions of overweight and central adiposity for determining diabetes risk in Japanese Americans », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 74, n° 1, p. 101-107, juill. 2001, doi: 10.1093/ajcn/74.1.101.
- [19] T. M. Pham, J. R. Carpenter, T. P. Morris, M. Sharma, et I. Petersen, « Ethnic Differences in the Prevalence of Type 2 Diabetes Diagnoses in the UK: Cross-Sectional Analysis of the Health Improvement Network Primary Care Database », *Clin. Epidemiol.*, vol. 11, p. 1081-1088, 2019, doi: 10.2147/CLEP.S227621.
- [20] « facteurs_et_marqueurs_de_risque_diabete.pdf ». Consulté le: 19 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/facteurs_et_marqueurs_de_risque_diabete.pdf
- [21] « Facteurs de risques et diabète | Fédération Française des Diabétiques ». Consulté le: 28 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/risques>
- [22] « 7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf ». Consulté le: 1 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf
- [23] American Diabetes Association, « 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 », *Diabetes Care*, vol. 44, n° Suppl 1, p. S15-S33, janv. 2021, doi: 10.2337/dc21-S002.
- [24] V. T. Samuel et G. I. Shulman, « The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux », *J. Clin. Invest.*, vol. 126, n° 1, p. 12-22, doi: 10.1172/JCI77812.
- [25] M. P. Czech, « Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes », *Nat. Med.*, vol. 23, n° 7, Art. n° 7, juill. 2017, doi: 10.1038/nm.4350.
- [26] P.-J. Guillausseau et M. Laloi-Michelin, « Physiopathologie du diabète de type 2 », *Rev. Médecine Interne*, vol. 24, n° 11, p. 730-737, nov. 2003, doi: 10.1016/S0248-8663(03)00244-3.
- [27] GRIMALDI André, *Traité de diabétologie*, 2ème Edition. Flammarion, 2009.
- [28] V. Rigalleau, J. Lang, et H. Gin, « Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2 », *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 4, janv. 2007, doi: 10.1016/S1155-1941(07)46586-6.
- [29] R. A. DeFronzo, E. Ferrannini, et D. C. Simonson, « Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake », *Metabolism.*, vol. 38, n° 4, p. 387-395, avr. 1989, doi: 10.1016/0026-0495(89)90129-7.
- [30] J. Unger et C. G. Parkin, « Type 2 diabetes: an expanded view of pathophysiology and therapy », *Postgrad. Med.*, vol. 122, n° 3, p. 145-157, mai 2010, doi: 10.3810/pgm.2010.05.2152.
- [31] M. C. Calle et M. L. Fernandez, « Inflammation and type 2 diabetes », *Diabetes Metab.*, vol. 38, n° 3, p. 183-191, juin 2012, doi: 10.1016/j.diabet.2011.11.006.
- [32] B. Portha, « Le diabète de type 2, une histoire de burn-out des cellules bêta-pancréatiques », *Médecine Mal. Métaboliques*, avr. 2023, doi: 10.1016/j.mmm.2023.03.013.
- [33] V. Poitout, J. Amyot, M. Semache, B. Zarrouki, D. Hagman, et G. Fontés, « Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Biol. Lipids*, vol. 1801, n° 3, p. 289-298, mars 2010, doi: 10.1016/j.bbalip.2009.08.006.
- [34] S. Moon et H. S. Jung, « Endoplasmic Reticulum Stress and Dysregulated Autophagy in Human Pancreatic Beta Cells », *Diabetes Metab. J.*, vol. 46, n° 4, p. 533-542, juill. 2022, doi: 10.4093/dmj.2022.0070.

- [35] P. Westermark, A. Andersson, et G. T. Westermark, « Islet Amyloid Polypeptide, Islet Amyloid, and Diabetes Mellitus », *Physiol. Rev.*, vol. 91, n° 3, p. 795-826, juill. 2011, doi: 10.1152/physrev.00042.2009.
- [36] T. Tomita, « Apoptosis in pancreatic β -islet cells in Type 2 diabetes », *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, vol. 16, n° 3, p. 162-179, août 2016, doi: 10.17305/bjbms.2016.919.
- [37] J. Girard et J.-F. Gautier, « Rôle du glucagon dans la physiopathologie et le traitement du diabète », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 10, n° 8, p. 700-706, déc. 2016, doi: 10.1016/S1957-2557(16)30207-3.
- [38] J. Girard, « Glucagon, a key factor in the pathophysiology of type 2 diabetes », *Biochimie*, vol. 143, p. 33-36, déc. 2017, doi: 10.1016/j.biochi.2017.10.004.
- [39] R. Burcelin et M. Bertolini, « Caractéristiques physiologiques et pharmacologiques des agonistes des récepteurs au GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2 », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 7, n° 4, p. 331-339, sept. 2013, doi: 10.1016/S1957-2557(13)70590-X.
- [40] J.-F. Gautier, S.-P. Choukem, et J. Girard, « Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes », *Diabetes Metab.*, vol. 34, p. S65-S72, févr. 2008, doi: 10.1016/S1262-3636(08)73397-4.
- [41] « 10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf ». Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf
- [42] « referenciel_pratiques_diabete.pdf ». Consulté le: 19 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf
- [43] A. D. Smith, A. Crippa, J. Woodcock, et S. Brage, « Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies », *Diabetologia*, vol. 59, n° 12, p. 2527-2545, déc. 2016, doi: 10.1007/s00125-016-4079-0.
- [44] « pnns4_2019-2023.pdf ». Consulté le: 31 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf
- [45] « Se nourrir en cas de diabète de type 2 », VIDAL. Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/alimentation.html>
- [46] « 10irp04_argu_diabete_type_2.pdf ». Consulté le: 25 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf
- [47] « REDUCTION IN THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES WITH LIFESTYLE INTERVENTION OR METFORMIN », *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, n° 6, p. 393-403, févr. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa012512.
- [48] « La prise en charge du diabète de type 2 », VIDAL. Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/traitement.html>
- [49] « diaporama_rbp_strat_medic_controle_glyce_diabete_t2.pdf ». Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/diaporama_rbp_strat_medic_controle_glyce_diabete_t2.pdf
- [50] M. Foretz et B. Viollet, « Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2 », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 3, n° 1, p. 48-54, janv. 2009, doi: 10.1016/S1957-2557(09)70104-X.
- [51] « Diabétologie - CHUPS - Jussieu », studylibfr.com. Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/899497/diabétologie---chups---jussieu>
- [52] « Les incrétines | Elsevier Enhanced Reader ». Consulté le: 23 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0515370017304007?token=470F37C266220799B5635173052AE88>

15E03C4A35CA6FCAC209532EC2E7519A8617570EA5A0B62762AA918E0516E5F43&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221023161930

- [53] R. Burcelin et M. Bertolini, « Caractéristiques physiologiques et pharmacologiques des agonistes des récepteurs au GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2 », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 7, n° 4, p. 331-339, sept. 2013, doi: 10.1016/S1957-2557(13)70590-X.
- [54] P. Darmon et al., « Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 11, n° 6, p. 577-593, oct. 2017, doi: 10.1016/S1957-2557(17)30139-6.
- [55] J. Chun, J. Strong, et S. Urquhart, « Insulin Initiation and Titration in Patients With Type 2 Diabetes », *Diabetes Spectr. Publ. Am. Diabetes Assoc.*, vol. 32, n° 2, p. 104-111, mai 2019, doi: 10.2337/ds18-0005.
- [56] « 10irp04_reco_diabete_type_2.pdf ». Consulté le: 9 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
- [57] A. Pernet et N. Gheno, « Diabète de type 2 : guide pratique pour débiter une insulinothérapie ambulatoire », *Rev. Médicale Suisse*, 2006.
- [58] F. Bosquet et A. Hartemann-Heurtier, « Insulinothérapie dans le diabète de type 2 », *EMC - Endocrinol.*, vol. 1, n° 1, p. 55-65, janv. 2004, doi: 10.1016/j.emcend.2003.10.006.
- [59] B. Cariou, « Diabète de type 2 : les leçons des grands essais des années 2000. De l'intensification à la personnalisation. », *MISE AU POINT*, vol. 74, p. 5, 2015.
- [60] P. Darbellay et al., « Traitement du pied diabétique infecté : une approche multidisciplinaire par excellence », *Rev Med Suisse*, vol. 292, n° 16, p. 894-897, avr. 2011.
- [61] L. G. Laëtita, « Le traitement podologique du pied du patient diabétique », 2020.
- [62] « Le microbiote, de découvertes en découvertes | INRAE INSTIT ». Consulté le: 26 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/dossiers/microbiote-intestinal-notre-nouvel-allie-sante/microbiote-decouvertes-decouvertes>
- [63] J.-L. Schlienger, « Histoire du microbiote, déterminant des maladies métaboliques », *Médecine Mal. Métaboliques*, p. S1957255723001803, sept. 2023, doi: 10.1016/j.mmm.2023.09.003.
- [64] P. Debré et J.-Y. Le Gall, « Le microbiote intestinal », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 198, n° 9, p. 1667-1684, déc. 2014, doi: 10.1016/S0001-4079(19)31175-6.
- [65] « Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 15 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
- [66] E. Thursby et N. Juge, « Introduction to the human gut microbiota », *Biochem. J.*, vol. 474, n° 11, p. 1823-1836, juin 2017, doi: 10.1042/BCJ20160510.
- [67] P. Debré et J.-Y. Le Gall, « Le microbiote intestinal », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 198, n° 9, p. 1667-1684, déc. 2014, doi: 10.1016/S0001-4079(19)31175-6.
- [68] C. Anne-Marie, « Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé », Encyclopédie de l'environnement. Consulté le: 26 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
- [69] J. Doré et G. Corthier, « Le microbiote intestinal humain », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 34, n° 4, Supplément 1, p. 7-16, sept. 2010, doi: 10.1016/S0399-8320(10)70002-6.

- [70] « file_5df350e824bf3.pdf ». Consulté le: 11 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://spo-dz.com/wp-content/uploads/youzer/file_5df350e824bf3.pdf
- [71] « Le microbiote ». Consulté le: 26 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-microbiote>
- [72] A. E. Kaoutari, F. Armougom, D. Raoult, et B. Henrissat, « Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides », *médecine/sciences*, vol. 30, n° 3, Art. n° 3, mars 2014, doi: 10.1051/medsci/20143003013.
- [73] Philippe Marteau , Joël Doré, *Le microbiote intestinal: Un organe à part entière*, 1er éd. John Libbey - Eurotext, 2017.
- [74] Docteur Jean-Michel Lecerf , Professeur Nathalie Delzenne, *Microbiote intestinal et santé humaine*. Elsevier Masson, 2021.
- [75] « Le microbiote ». Consulté le: 15 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-microbiote>
- [76] N. A. Bokulich *et al.*, « Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life », *Sci. Transl. Med.*, vol. 8, n° 343, p. 343ra82, juin 2016, doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121.
- [77] F. Fouhy *et al.*, « High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, n° 11, p. 5811-5820, nov. 2012, doi: 10.1128/AAC.00789-12.
- [78] J. Aires, « Microbiote intestinal du nouveau-né: impact des antibiotiques », *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.*, vol. 24 Suppl 3, p. S1-S4, déc. 2017, doi: 10.1016/S0929-693X(18)30036-8.
- [79] « 06062019_SESSION_PLENIERE_2_1430_Auditorium_Schweitzer_RDC_Christophe_BURUCOA.pdf ». Consulté le: 26 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2018/09/06062019_SESSION_PLENIERE_2_1430_Auditorium_Schweitzer_RDC_Christophe_BURUCOA.pdf
- [80] P. W. O'Toole et M. J. Claesson, « Gut microbiota: Changes throughout the lifespan from infancy to elderly », *Int. Dairy J.*, vol. 20, n° 4, p. 281-291, avr. 2010, doi: 10.1016/j.idairyj.2009.11.010.
- [81] « Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa - PubMed ». Consulté le: 9 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679230/>
- [82] A. Lin *et al.*, « Distinct distal gut microbiome diversity and composition in healthy children from Bangladesh and the United States », *PLoS One*, vol. 8, n° 1, p. e53838, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0053838.
- [83] M. Fallani *et al.*, « Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 51, n° 1, p. 77-84, juill. 2010, doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e.
- [84] « chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf ». Consulté le: 15 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
- [85] V. Gaboriau-Routhiau et N. Cerf-Bensussan, « Microbiote intestinal et développement du système immunitaire », *médecine/sciences*, vol. 32, n° 11, Art. n° 11, nov. 2016, doi: 10.1051/medsci/20163211011.
- [86] A. J. Macpherson et N. L. Harris, « Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 4, n° 6, Art. n° 6, juin 2004, doi: 10.1038/nri1373.

- [87] C. Landman et E. Quévrain, « Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 37, n° 6, p. 418-423, juin 2016, doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.
- [88] A. E. Kaoutari, F. Armougom, D. Raoult, et B. Henrissat, « Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides », *médecine/sciences*, vol. 30, n° 3, Art. n° 3, mars 2014, doi: 10.1051/medsci/20143003013.
- [89] P. Gérard et A. Bernalier-Donadille, « Les fonctions majeures du microbiote intestinal », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 42, p. 28-36, avr. 2007, doi: 10.1016/S0007-9960(07)91318-8.
- [90] A. Bruneau, M.-T. Baylatry, A. C. Joly, et H. Sokol, « Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogenèse et le traitement du cancer colorectal ? », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, n° 1, p. 70-80, janv. 2018, doi: 10.1016/j.bulcan.2017.10.025.
- [91] H. K. Pedersen *et al.*, « Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity », *Nature*, vol. 535, n° 7612, p. 376-381, juill. 2016, doi: 10.1038/nature18646.
- [92] A. Pernet et N. Petriccioli, « Microbiote intestinal, obésité et résistance à l'insuline », *Rev Med Suisse*, vol. 317, n° 41, p. 2236-2238, nov. 2011.
- [93] N. M. Delzenne, P. D. Cani, A. Everard, A. M. Neyrinck, et L. B. Bindels, « Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes », *Diabetologia*, vol. 58, n° 10, p. 2206-2217, oct. 2015, doi: 10.1007/s00125-015-3712-7.
- [94] R. Burcelin et J. Amar, « Flore intestinale et maladies métaboliques: Intestinal microflora and metabolic diseases », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 3, n° 2, p. 159-164, mars 2009, doi: 10.1016/S1957-2557(09)71629-3.
- [95] A. Everard et P. D. Cani, « Diabetes, obesity and gut microbiota », *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 27, n° 1, p. 73-83, févr. 2013, doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.007.
- [96] D. Festi, R. Schiumerini, L. H. Eusebi, G. Marasco, M. Taddia, et A. Colecchia, « Gut microbiota and metabolic syndrome », *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 20, n° 43, p. 16079-16094, nov. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16079.
- [97] J.-P. Lallès, « Effets à long terme de la nutrition et de l'environnement précoces sur la physiologie intestinale », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 48, n° 4, p. 191-200, sept. 2013, doi: 10.1016/j.cnd.2012.12.002.
- [98] R. Caesar, « Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for the Gut Microbiota in Type 2 Diabetes », *Can. J. Diabetes*, vol. 43, n° 3, p. 224-231, avr. 2019, doi: 10.1016/j.cjcd.2019.01.007.
- [99] F. De Vadder *et al.*, « Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits », *Cell*, vol. 156, n° 1-2, p. 84-96, janv. 2014, doi: 10.1016/j.cell.2013.12.016.
- [100] H. Yoshida, M. Ishii, et M. Akagawa, « Propionate suppresses hepatic gluconeogenesis via GPR43/AMPK signaling pathway », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 672, p. 108057, sept. 2019, doi: 10.1016/j.abb.2019.07.022.
- [101] P. D. Cani, M. Osto, L. Geurts, et A. Everard, « Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity », *Gut Microbes*, vol. 3, n° 4, p. 279-288, juill. 2012, doi: 10.4161/gmic.19625.
- [102] P. D. Cani *et al.*, « Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance », *Diabetes*, vol. 56, n° 7, p. 1761-1772, juill. 2007, doi: 10.2337/db06-1491.
- [103] « Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance - PubMed ». Consulté le: 10 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17456850/>

- [104] A. Everard et P. D. Cani, « Diabetes, obesity and gut microbiota », *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 27, n° 1, p. 73-83, févr. 2013, doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.007.
- [105] L. Geurts, A. M. Neyrinck, N. M. Delzenne, C. Knauf, et P. D. Cani, « Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics », *Benef. Microbes*, vol. 5, n° 1, p. 3-17, mars 2014, doi: 10.3920/BM2012.0065.
- [106] S. Sharma et P. Tripathi, « Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? », *J. Nutr. Biochem.*, vol. 63, p. 101-108, janv. 2019, doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.10.003.
- [107] G. G. Muccioli et al., « The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis », *Mol. Syst. Biol.*, vol. 6, p. 392, juill. 2010, doi: 10.1038/msb.2010.46.
- [108] P. D. Cani et al., « Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability », *Gut*, vol. 58, n° 8, p. 1091-1103, août 2009, doi: 10.1136/gut.2008.165886.
- [109] P. D. Cani et al., « Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance », *Diabetes*, vol. 56, n° 7, p. 1761-1772, juill. 2007, doi: 10.2337/db06-1491.
- [110] K. Forslund et al., « Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota », *Nature*, vol. 528, n° 7581, p. 262-266, déc. 2015, doi: 10.1038/nature15766.
- [111] H. Wu et al., « Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug », *Nat. Med.*, vol. 23, n° 7, p. 850-858, juill. 2017, doi: 10.1038/nm.4345.
- [112] N.-R. Shin et al., « An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice », *Gut*, vol. 63, n° 5, p. 727-735, mai 2014, doi: 10.1136/gutjnl-2012-303839.
- [113] H. Lee et G. Ko, « Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 80, n° 19, p. 5935-5943, oct. 2014, doi: 10.1128/AEM.01357-14.
- [114] B. Liu, L. Zhang, H. Yang, H. Zheng, et X. Liao, « Microbiota: A potential orchestrator of antidiabetic therapy », *Front. Endocrinol.*, vol. 14, p. 973624, 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.973624.
- [115] « Ces médicaments qui perturbent notre microbiote intestinal », RFCRPV. Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/ces-medicaments-qui-perturbent-notre-microbiote-intestinal/>
- [116] N. M. Delzenne, P. D. Cani, A. Everard, A. M. Neyrinck, et L. B. Bindels, « Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes », *Diabetologia*, vol. 58, n° 10, p. 2206-2217, oct. 2015, doi: 10.1007/s00125-015-3712-7.
- [117] M. Foretz, B. Guigas, et B. Viollet, « Données récentes sur le mécanisme d'action de la metformine dans le diabète de type 2 », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 15, n° 7, p. 648-660, nov. 2021, doi: 10.1016/j.mmm.2021.09.005.
- [118] M. Foretz, B. Guigas, et B. Viollet, « Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus », *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 15, n° 10, p. 569-589, oct. 2019, doi: 10.1038/s41574-019-0242-2.
- [119] Y. Gu et al., « Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment », *Nat. Commun.*, vol. 8, n° 1, p. 1785, nov. 2017, doi: 10.1038/s41467-017-01682-2.

- [120] R. Caesar, « Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for the Gut Microbiota in Type 2 Diabetes », *Can. J. Diabetes*, vol. 43, n° 3, p. 224-231, avr. 2019, doi: 10.1016/j.jcjd.2019.01.007.
- [121] S. A. Montandon et F. R. Jornayvaz, « Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota Composition », *Genes*, vol. 8, n° 10, p. 250, sept. 2017, doi: 10.3390/genes8100250.
- [122] X. Zhang *et al.*, « Effects of Acarbose on the Gut Microbiota of Prediabetic Patients: A Randomized, Double-blind, Controlled Crossover Trial », *Diabetes Ther.*, vol. 8, n° 2, p. 293-307, avr. 2017, doi: 10.1007/s13300-017-0226-y.
- [123] X. Liao *et al.*, « Alteration of gut microbiota induced by DPP-4i treatment improves glucose homeostasis », *EBioMedicine*, vol. 44, p. 665-674, juin 2019, doi: 10.1016/j.ebiom.2019.03.057.
- [124] L. Wang, P. Li, Z. Tang, X. Yan, et B. Feng, « Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment », *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 33251, sept. 2016, doi: 10.1038/srep33251.
- [125] Q. Liu *et al.*, « Liraglutide modulates gut microbiome and attenuates nonalcoholic fatty liver in db/db mice », *Life Sci.*, vol. 261, p. 118457, nov. 2020, doi: 10.1016/j.lfs.2020.118457.
- [126] Z. Wang *et al.*, « Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects », *Endocrinol. Diabetes Metab.*, vol. 1, n° 1, p. e00009, janv. 2018, doi: 10.1002/edm2.9.
- [127] N. M. Delzenne, P. D. Cani, A. Everard, A. M. Neyrinck, et L. B. Bindels, « Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes », *Diabetologia*, vol. 58, n° 10, p. 2206-2217, oct. 2015, doi: 10.1007/s00125-015-3712-7.
- [128] J. Charpentier *et al.*, « Liraglutide targets the gut microbiota and the intestinal immune system to regulate insulin secretion », *Acta Diabetol.*, vol. 58, n° 7, p. 881-897, juill. 2021, doi: 10.1007/s00592-020-01657-8.
- [129] M. M. Smits *et al.*, « Liraglutide and sitagliptin have no effect on intestinal microbiota composition: A 12-week randomized placebo-controlled trial in adults with type 2 diabetes », *Diabetes Metab.*, vol. 47, n° 5, p. 101223, sept. 2021, doi: 10.1016/j.diabet.2021.101223.
- [130] B. Liu, L. Zhang, H. Yang, H. Zheng, et X. Liao, « Microbiota: A potential orchestrator of antidiabetic therapy », *Front. Endocrinol.*, vol. 14, p. 973624, 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.973624.
- [131] « brochure_obesite_patient_220909.pdf ». Consulté le: 4 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure_obesite_patient_220909.pdf
- [132] P. D. Cani, M. Osto, L. Geurts, et A. Everard, « Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity », *Gut Microbes*, vol. 3, n° 4, p. 279-288, juill. 2012, doi: 10.4161/gmic.19625.
- [133] D. E. Magoulitis, V. S. Tasiopoulou, E. Sioka, C. Chatedaki, et D. Zacharoulis, « Impact of Bariatric Surgery on Metabolic and Gut Microbiota Profile: a Systematic Review and Meta-analysis », *Obes. Surg.*, vol. 27, n° 5, p. 1345-1357, mai 2017, doi: 10.1007/s11695-017-2595-8.
- [134] K. Merkevičius, R. Kundelis, A. Maleckas, et D. Veličkienė, « Microbiome Changes after Type 2 Diabetes Treatment: A Systematic Review », *Med. Kaunas Lith.*, vol. 57, n° 10, p. 1084, oct. 2021, doi: 10.3390/medicina57101084.
- [135] L.-C. Kong *et al.*, « Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 98, n° 1, p. 16-24, juill. 2013, doi: 10.3945/ajcn.113.058743.

- [136] J. Aron-Wisnewsky, C. Lefevre, et L. B. Bindels, « Interactions entre les traitements du diabète et le microbiote intestinal : état des connaissances et perspectives », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 16, n° 2, p. 148-159, mars 2022, doi: 10.1016/j.mmm.2022.01.004.
- [137] M. Serino, E. Luche, C. Chabo, J. Amar, et R. Burcelin, « Intestinal microflora and metabolic diseases », *Diabetes Metab.*, vol. 35, n° 4, p. 262-272, sept. 2009, doi: 10.1016/j.diabet.2009.03.003.
- [138] « The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease - PubMed ». Consulté le: 5 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19442172/>
- [139] E. Masson, « Modulation nutritionnelle de la flore intestinale : une nouvelle approche diététique dans la prise en charge de l'obésité? », EM-Consulte. Consulté le: 5 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/209027/modulation-nutritionnelle-de-la-flore-intestinale->
- [140] N. M. Delzenne, P. D. Cani, A. Everard, A. M. Neyrinck, et L. B. Bindels, « Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes », *Diabetologia*, vol. 58, n° 10, p. 2206-2217, oct. 2015, doi: 10.1007/s00125-015-3712-7.
- [141] A. Vrieze *et al.*, « Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome », *Gastroenterology*, vol. 143, n° 4, p. 913-916.e7, oct. 2012, doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
- [142] H. Wang *et al.*, « Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets », *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 9, p. 455, janv. 2020, doi: 10.3389/fcimb.2019.00455.
- [143] B. Liu, L. Zhang, H. Yang, H. Zheng, et X. Liao, « Microbiota: A potential orchestrator of antidiabetic therapy », *Front. Endocrinol.*, vol. 14, p. 973624, 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.973624.
- [144] E. Rinott *et al.*, « Effects of Diet-Modulated Autologous Fecal Microbiota Transplantation on Weight Regain », *Gastroenterology*, vol. 160, n° 1, p. 158-173.e10, janv. 2021, doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.041.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	1
PARTIE I : LE DIABETE DE TYPE 2	3
1. Généralités	3
1.1. Définition	3
1.2. Diagnostic	3
1.3. Signes cliniques	3
1.4. Histoire naturelle du diabète de type 2	3
2. Epidémiologie	5
3. Facteurs de risque	7
4. Dépistage	8
5. Physiopathologie	9
5.1. L'insulinorésistance	11
5.1.1. Inflammation et insulinorésistance	12
5.2. Mécanisme de l'altération de l'insulinosécrétion	13
5.2.1. Stress oxydant	14
5.2.2. Stress du réticulum endoplasmique	14
5.2.3. Dépôts amyloïde	15
5.3. Augmentation de la sécrétion de glucagon	16
5.4. Diminution de l'action des hormones intestinales	16
6. Traitements	17
6.1. Objectif de la prise en charge	17
6.2. La prise en charge non médicamenteuse	19
6.2.1. ACTIVITÉ PHYSIQUE	19
6.2.2. ALIMENTATION	19
6.3. La prise en charge médicamenteuse	21
6.3.1. Les biguanides	21
a) Mécanisme d'action :	21
b) Effets indésirables	23
6.3.2. Les sulfamides	23
a) Mécanisme d'action :	23
b) Effets indésirables	24
6.3.3. Les glinides	24
6.4. Les régulateurs du système incrétine	24
a) Mécanisme d'action des incrétines	24
b) Effets indésirables	25
6.4.2. Les incretino mimétiques	25
a) Mécanisme d'action :	25
b) Effets indésirables :	26
6.4.3. Les inhibiteurs DPP4	26
a) Mécanisme d'action	26
b) Effets indésirables	26
6.5. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase	26
a) Mécanisme d'action :	26
b) Effets indésirables	26
6.6. Les glifozines	27
a) Mécanisme d'action :	27
b) Effets indésirables	27
6.7. INSULINOTHÉRAPIE	28
.....	30
7. COMPLICATIONS	30
7.1. Complications métaboliques	30
7.1.1. Acidocétose diabétique	30
7.1.2. Coma hyperosmolaire	30
7.1.3. Hypoglycémie	31

7.2.	Complication microvasculaire	31
7.2.1.	Rétinopathie diabétique	31
7.2.2.	Néphropathie diabétique	31
7.2.3.	Neuropathie diabétique	32
7.3.	Complication macro vasculaire	32

PARTIE II : LE MICROBIOTE 33

1.	Introduction	33
2.	Généralités	34
3.	Les différentes phases de développement du microbiote	36
3.1.	Microbiote à la naissance	36
3.1.1.	Mode d'accouchement	36
3.1.2.	Mode d'alimentation	37
3.1.3.	Antibiothérapie	38
3.1.4.	Age gestationnel	38
3.2.	Microbiote infantile	38
3.3.	Le microbiote adulte	39
3.4.	Le microbiote chez les personnes âgées	39
4.	Les différents facteurs influençant le microbiote intestinal	40
4.1.	Patrimoine génétique	40
4.2.	L'alimentation	40
4.3.	Origine géographique	41
4.4.	Antibiotiques	42
5.	Les rôles et fonctions du microbiote intestinal	42
5.1.	Fonction barrière	42
5.2.	Fonctions immunitaires	42
5.2.1.	Le système immunitaire intestinal	42
5.2.2.	Maturation du système immunitaire par le microbiote intestinal	43
5.3.	Fonctions Métaboliques	44
5.3.1.	Métabolisme des glucides	44
5.3.2.	Métabolisme des gaz	45
5.3.3.	Métabolisme des protéines	46
5.3.4.	Métabolisme des lipides	47
5.3.5.	Production de vitamines	47

PARTIE III : IMPLICATION DU MICROBIOTE DANS LE DEVELOPPEMENT DU DIABETE DE TYPE 2 48

1.	Altération du microbiote dans le diabète de type 2	48
1.1.	Dysbiose : altération de la composition et de la diversité du microbiote	48
1.2.	Implication des facteurs environnementaux et du mode de vie dans l'altération du microbiote	49
2.	Modification fonctionnelle du microbiote dans le diabète de type 2	50
2.1.	Influence de la dysbiose sur le métabolisme des nutriments	50
2.2.	Rôle du microbiote intestinal dans l'inflammation	52
2.3.	Altération de la perméabilité intestinale	53
2.4.	Impact du microbiote sur le tissu adipeux	55
3.	Approches thérapeutiques ciblant le microbiote dans le diabète de type 2	55
3.1.	Effets des antidiabétiques sur le microbiote	55
3.1.1.	Metformine	55
3.1.2.	Acarbose	57
3.1.3.	Agoniste du récepteur au Glucose like peptide 1 (GLP-1)	58
3.1.4.	Inhibiteurs DPP4	58
3.2.	La chirurgie bariatrique	58
3.3.	Régulation du microbiote	60
3.3.1.	Les probiotiques	60
3.3.2.	Les prébiotiques	60
3.3.3.	La transplantation fécale	62

CONCLUSION 64

BIBLIOGRAPHIE 66

TABLE DES ILLUSTRATIONS 78

TABLE DES TABLEAUX..... 79
ANNEXES..... 80

Table des illustrations

Figure 1 : Evolution du Diabète de type 2 au cours du temps [1]	4
Figure 2 : Prévalence du diabète à travers le monde [12]	6
Figure 3 : Prévalence des patients diabétiques traités en France [14]	7
Figure 4 : Fréquence de diabète de type 2 chez les apparentés de sujets diabétique de type 2 (Source : CEEDM 2019)	8
Figure 5 : Cascade enzymatique du glucose [24]	10
Figure 6 : Mécanisme de résistance hépatique à l'insuline [9]	12
Figure 7 : Mécanisme d'action du propionate au niveau des hépatocytes [99]	51
Figure 8: Mécanisme d'action des acides gras à chaînes courtes au niveau des colonocytes [93]	52
Figure 9 : Mécanisme d'action de la metformine sur le microbiote intestinal [117]	57
Figure 10 : Impact des prébiotiques sur le microbiote intestinal [136]	62

Table des tableaux

Tableau 1 : Evaluation du risque de diabète de type 2 selon le score FINDRISK [10]	5
Tableau 2 : Objectif glycémique en fonction du profil patient [36].....	18
Tableau 3 : Phyla et genres dominants dans le tube digestif de l'Homme [69]	35

Annexes

Rôle du microbiote intestinal dans le développement du diabète de type 2

RÉSUMÉ

Le diabète de type 2, non insulino-dépendant est une maladie chronique qui se caractérise par une insulino-résistance et une insulino-pénie au fil du temps. Cette pathologie atteint des proportions épidémiques en raison des modifications des modes de vie à travers le monde. Face à l'émergence de cette maladie, de nouvelles pistes de recherche ont été explorées, notamment le rôle du microbiote intestinal dans la survenue et l'entretien du diabète de type 2. En effet, le microbiote intestinal représente un ensemble de microorganismes vivant en symbiose et joue un réel rôle d'intermédiaire entre l'alimentation et certaines fonctions métaboliques de l'hôte.

Ce travail s'appuie sur les connaissances actuelles sur le diabète de type 2 et le microbiote intestinal ainsi que sur les thérapeutiques disponibles (antidiabétiques, prébiotiques, probiotiques et transfert de matière fécale) permettant de modifier la flore intestinale.

Cette thèse souligne l'importance du microbiote intestinal comme une cible thérapeutique potentielle dans la lutte contre le diabète de type 2. Elle permet de mettre en évidence les interactions complexes entre le microbiote, l'alimentation et le métabolisme de l'hôte. Une meilleure compréhension de cet écosystème nous permettrait d'une part d'optimiser des traitements existants mais également de développer des stratégies innovantes plus personnalisée auprès des patients.

Mots-clés : Diabète de type 2 – Microbiote – Probiotiques – Transfert de matière fécale – Prébiotiques – Inflammation – Perméabilité intestinale

Titre en anglais

ABSTRACT

Type 2 diabetes, a chronic non-insulin dependent disease, is characterized by insulin resistance and progressive insulinopenia. Due to lifestyle changes worldwide, this pathology has reached epidemic proportions. In response to the emergence of this disease, new research have been explored, particularly the role of the gut microbiota in the occurrence and maintenance of type 2 diabetes. Indeed, the gut microbiota consists of a collection of microorganisms living in symbiosis and plays a crucial intermediary role between diet and certain metabolic functions of the host.

This work draws on current knowledge about type 2 diabetes and the gut microbiota, as well as available therapeutics (antidiabetics, prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation) that can modify the intestinal flora.

This thesis emphasizes the importance of the gut microbiota as a potential therapeutic target in the fight against type 2 diabetes. It highlights the complex interactions between the microbiota, diet and host metabolism. A better understanding of this ecosystem would not only optimize existing treatments but also help develop innovative, more personalized strategies for patients.

Keywords : Type 2 diabetes – Microbiota – Probiotics – Fecal microbiota transplant – Prebiotics – Inflammation – Gut barrier integrity