

**UNIVERSITÉ DE LIMOGES**

**Faculté de Pharmacie**

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**Implications physiologiques des fibres alimentaires,  
interactions dans la physiopathologie du diabète de type II  
et rôle du pharmacien d'officine.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 13 juin 2016

par

**Marine FAURE**

**Née le 27 septembre 1991, à Aurillac (15)**

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE .....Président

Mme le Maître de conférences Marion MILLOT..... Directeur de thèse

Mme le Maître de conférences Françoise MARRE-FOURNIER ..... Juge

Mme le Docteur en Pharmacie Caroline CAZE-FARGES ..... Juge



**UNIVERSITÉ DE LIMOGES**

**Faculté de Pharmacie**

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**Implications physiologiques des fibres alimentaires,  
interactions dans la physiopathologie du diabète de type II  
et rôle du pharmacien d'officine.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 13 juin 2016

par

**Marine FAURE**

**Née le 27 septembre 1991, à Aurillac (15)**

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE .....Président

Mme le Maître de conférences Marion MILLOT..... Directeur de thèse

Mme le Maître de conférences Françoise MARRE-FOURNIER ..... Juge

Mme le Docteur en Pharmacie Caroline CAZE-FARGES ..... Juge

## **Faculté de Pharmacie de LIMOGES**

**DOYEN DE LA FACULTE** : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

**1<sup>er</sup> VICE-DOYEN** : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

### **PROFESSEURS** :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe BROMATOLOGIE	CHIMIE ANALYTIQUE ET
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc ET INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES
<b>LIAGRE</b> Bertrand MOLECULAIRE	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES** :

<b>MOESCH</b> Christian ENVIRONNEMENT	HYGIENE HYDROLOGIE
<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

**SAINT-MARCOUX** Franck

TOXICOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES :**

**BASLY** Jean-Philippe  
BROMATOLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE ET

**BEAUBRUN-GIRY** Karine

PHARMACOTECHNIE

**BILLET** Fabrice

PHYSIOLOGIE

**CALLISTE** Claude  
ET INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES

**CLEDAT** Dominique  
BROMATOLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE ET

**COMBY** Francis  
THERAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE ET

**COURTIOUX** Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

**DELEBASSEE** Sylvie  
IMMUNOLOGIE

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

**DEMIOT** Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

**FAGNERE** Catherine  
THERAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE ET

**FROISSARD** Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**GRIMAUD** Gaëlle  
DU MEDICAMENT

CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE

**JAMBUT** Anne-Catherine  
THERAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE ET

**LABROUSSE** Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**LEGER** David  
MOLECULAIRE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

**MARION-THORE** Sandrine  
THERAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE ET

**MARRE-FOURNIER** Françoise  
MOLECULAIRE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

**MERCIER** Aurélien

PARASITOLOGIE

**MILLOT** Marion

PHARMACOGNOSIE

**MOREAU** Jeanne  
IMMUNOLOGIE

MICROBIOLOGIE – PARASITOLOGIE -

**PASCAUD** Patricia  
BIOMATERIAUX CERAMIQUES

PHARMACIE GALENIQUE –

**POUGET** Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET  
THERAPEUTIQUE

**TROUILLAS** Patrick  
ET INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES

**VIGNOLES** Philippe  
ET INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES

**PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :**

**ROUMIEUX** Gwenhaël

ANGLAIS

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**CHEMIN** Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET  
CLINIQUE, CANCEROLOGIE

**FABRE** Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

**PROFESSEURS EMERITES :**

**BUXERAUD** Jacques

**DREYFUSS** Gilles

**LOUDART** Nicole

## **Remerciements**

J'adresse mes sincères remerciements et témoigne mon immense gratitude à toutes les personnes m'ayant apporté leur aide lors de la réalisation de cette thèse.

Tout d'abord, je tiens à remercier sincèrement mon maître de thèse, Madame MILLOT Marion, maître de conférences en pharmacognosie à la Faculté de Pharmacie de LIMOGES. Je vous remercie pour votre écoute, votre patience, vos remarques avisées ainsi que de m'avoir accompagnée pendant ces nombreux mois et de m'avoir fait confiance dès le début.

Mes remerciements vont ensuite à l'ensemble des membres de mon jury.

Je remercie Monsieur le Professeur DESMOULIERE Alexis, professeur des Universités en physiologie à la Faculté de Pharmacie de LIMOGES, de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury. Je vous remercie pour le temps précieux que vous m'avez accordé, pour vos conseils et pour l'attention que vous avez portée à ce projet.

Je remercie également Madame MARRE-FOURNIER Françoise, maître de conférences en Biochimie, Biologie moléculaire, à la Faculté de Pharmacie de LIMOGES, pour sa gentillesse, son implication et son regard professionnel.

Je tiens également à remercier Madame CAZE-FARGES Caroline, pharmacien titulaire à ARGENTAT (Corrèze), pour son dévouement, sa patience, sa compréhension. Merci de la confiance que vous m'avez témoigné ainsi que de m'avoir fait partager votre expérience.

Je remercie vivement Madame le Docteur FOURCADE Sophie, diabétologue au centre hospitalier le Cluzeau à LIMOGES et médecin coordonnateur du réseau de santé DIABLIM. Merci à vous du temps que vous m'avez accordé malgré vos multiples fonctions et responsabilités, de m'avoir orientée, aiguillée, conseillée, quand ce projet n'était qu'à ses balbutiements et tout au long de la rédaction. Merci à vous et à l'ensemble du réseau DIABLIM de m'avoir ouvert vos portes, me permettant ainsi une immersion au plus près de la réalité, notamment par le biais des ateliers diététiques, auxquels j'ai eu la chance d'assister.

Je remercie Monsieur GOULFIER Arnaud, Directeur d'ALLIANCE HEALTHCARE et Madame PINEAU, commerciale OCP, d'avoir accepté de collaborer à cette thèse, en permettant notamment la diffusion du questionnaire. Ce questionnaire permettant une approche directe du personnel officinal.

Merci à l'ensemble des professionnels du domaine officinal ayant répondu au dudit questionnaire et pour l'intérêt et l'implication dont ils ont fait preuve à l'égard de ce celui-ci.

A mes parents, pour lesquels le mot « merci » n'égalera jamais le soutien et l'amour qu'ils m'ont témoigné tout au long de mon parcours. Merci d'avoir cru en moi.

A ma mère, mon pilier.

A ma famille, à mes proches, à mes amis, dont la présence, le soutien, le réconfort, les encouragements m'ont été indispensables, m'ont construite, m'ont fait avancer et m'ont permis d'arriver jusque-là aujourd'hui.

A TOI, merci d'être ce que tu es, d'avoir toujours été là. Le rayon de soleil de ces journées parfois difficiles. Merci pour ton immense soutien, ta patience et ton amour.



*« Tu dois devenir l'Homme que tu es. Fais ce que toi seul peut faire.  
Deviens sans cesse qui tu es, sois le maître et le sculpteur de toi-même »*

Friedrich NIETZSCH

## Droits d'auteurs

Droits d'auteur réservés.



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

## **Plan**

Introduction .....	12
<b>PARTIE I : les fibres alimentaires.....</b>	<b>14</b>
Chapitre 1 : Rappels sur la physiologie intestinale .....	14
Chapitre 2 : Description des fibres alimentaires .....	27
<b>PARTIE II : Le diabète de type II.....</b>	<b>72</b>
Chapitre 1 : Rappels sur le pancréas et l'insuline .....	72
Chapitre 2 : Description du diabète de type II .....	85
<b>PARTIE III : Les différents rôles du pharmacien d'officine et des autres structures de santé .....</b>	<b>118</b>
Chapitre 1 : Les différents champs d'action du pharmacien d'officine .....	118
Chapitre 2 : Les structures de santé du Limousin impliquées dans la prise en charge du diabète de type II .....	155
Conclusion .....	160

## **Liste des abréviations**

**AACC** : American Association for Clinical Chemistry

**AFSSA** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

**AGE**: Advanced Glycation Endproducts

**AMPc**: Adénosine Monophosphate Cyclique

**ANZFA**: Australian and New Zealand Food Authority

**ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**AOAC** : Association Of Analytical Communities

**ARNm** : Acide RiboNucléique messager

**ATP** : Adénosine Tri-Phosphate

Association Of Analytical Communities **CAPN-10** : Calpaïne 10

**CCK** : Cholecystokinine

**CEDAP** : Commission interministérielle d'Etude des produits Destinés à une Alimentation Particulière

**DASRI** : Déchet d'Activité de Soins à Risque Infectieux

**EFSA**: European Food Safety Authority

**FDA**: Food and Drug Administration

**Gata**: Trans-acting T-cell-specific transcription factor GATA

**GIP** : Polypeptide Inhibiteur Gastrique

**GLP** : Glucagon-Like Peptide

**GLUT** : Glucose Transport Protein

**GYS** : GLYcogène Synthase

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HEV**: High Endothelial Venules

**HPP**: Human Pancreatic Polypeptide

**HPST**: Hôpital Patient Santé Territoire

**IGF**: Insulin-like Growth Factor

**IGFBP**: Insulin-like Growth Factor Binding Protein

**IFN- $\gamma$**  : Interféron gamma

**IL** : Interleukine

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**INRA** : Institut National de la Recherche Agronomique

**INSERM** : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

**IRS**: Insulin Receptor Substrate

**LSRO**: Life Sciences Research Office

**MALT**: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

**MIDD**: Maternally Inherited Diabetes and Deafness

**MODY**: Maturity Onset Diabetes of the Youg

**NADH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

**NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

**NPY** : Neuropeptide Y

**NSP** : Non Starch Polysaccharides

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PACAP**: Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide

**PAMP**: Pathogen Associated Molecular Pattern

**PRR**: Pattern Recognition Receptor

**SHBG**: Sex Hormone-Binding Globulin

**Stat**: Signal Transducers and Activators of Transcription

**SRP**: Signal Recognition Particule

**TGF-β** :Transforming Growth Factor beta

**TNF**: Tumor Necrosis Factor

**TSH**: Tyroïd Stimulating Hormone

**UKPDS**: United Kingdom Prospective Diabetes Study

**URCAN** : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

**UTDF**: Upsala Total Dietary Fiber

**VIP**: Vasoactive Intestinal Peptide

## **Introduction**

Longtemps méconnues du grand public, longtemps décrites et discutées par les scientifiques, que sont les fibres alimentaires ?

Dans une société au sein de laquelle les populations évoluent, les activités mutent et les habitudes alimentaires changent, une pathologie insidieuse se développe : le diabète de type II.

Le diabète est défini comme une hyperglycémie chronique. Le type II, ou diabète de « l'âge mûr », appelé également diabète non insulino-dépendant, est une pathologie acquise qui reflète directement les habitudes de vie d'un individu. Il représente 90% des diabètes diagnostiqués dans le monde.

Depuis 2007, le nombre de patients traités pour un diabète a augmenté de 5% par an. Compte tenu de son évolution lente et silencieuse le diagnostic parvient parfois trop tard...

Le diabète de type II s'accompagne de nombreuses comorbidités, celles-ci peuvent se révéler graves et mettre en jeu le pronostic vital du patient.

La diététique est un axe majeur de prévention et de traitement du diabète de type II, en parallèle des traitements médicamenteux.

Les fibres alimentaires ont fait l'objet de nombreux travaux. Ces composés « non-digestibles », possèdent de nombreuses propriétés qui s'illustrent à différents niveaux et dans diverses pathologies. Présentes dans de nombreux aliments, elles peuvent contribuer à prévenir et freiner l'évolution du diabète de type II.

Dans une population où la tendance est au « produits naturels », la qualité de l'alimentation doit être mise en avant. Le pharmacien d'officine constitue un acteur majeur dans le suivi, l'encadrement et le conseil du patient diabétique.

Dans ma thèse, après quelques rappels sur la physiologie digestive, j'aborderai dans une première partie les fibres alimentaires, en précisant leur nature, leur composition, leurs sources et leurs propriétés. Seront alors mises en évidence les relations et les interactions qui peuvent exister entre la consommation de ces dernières et la physiopathologie du diabète.

En second lieu, après quelques rappels sur le pancréas et l'insuline, je présenterai le diabète de type II, en décrivant sa physiopathologie, ses complications ou encore les alternatives médicamenteuses.

Je décrirai par la suite, la prise en charge du diabète de type II, l'implication du pharmacien d'officine, en mettant en exergue son rôle de conseil et d'accompagnement auprès du patient et au sein d'un réseau de santé développé.

Entrons maintenant dans le vif du sujet...

# PARTIE I : LES FIBRES ALIMENTAIRES

## Chapitre 1 : Rappels sur la physiologie intestinale

Les effets des fibres alimentaires sont consécutifs à leur ingestion et dépendent directement de leur devenir au sein de l'intestin grêle et du côlon.

Voici donc quelques généralités relatives à la physiologie de ces parties ainsi qu'à la flore intestinale fortement impliquée dans les propriétés de ces composés.

Dans sa globalité, le tractus digestif humain comprend la bouche, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle le côlon et le rectum.

### 1 L'intestin grêle

L'intestin grêle est situé entre l'estomac (sphincter pylorique) et le côlon ou gros intestin (valve iléo-sécale).

Il joue un rôle prépondérant dans la digestion ainsi que dans l'absorption des nutriments.

Il se compose de trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon qui se déverse dans le côlon ascendant (Figure1).

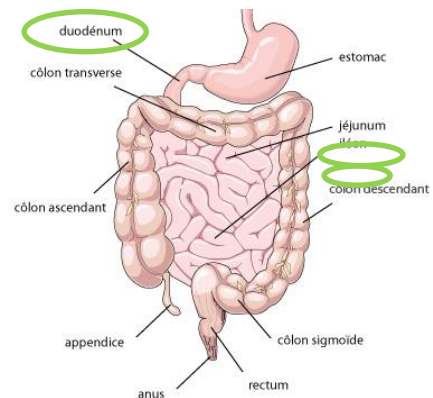


Figure 1 : Anatomie de l'intestin grêle [1]

L'épithélium de l'intestin grêle se compose de quatre couches (retrouvées dans l'ensemble du tractus digestif) : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse (Figure 2). [2] [3]

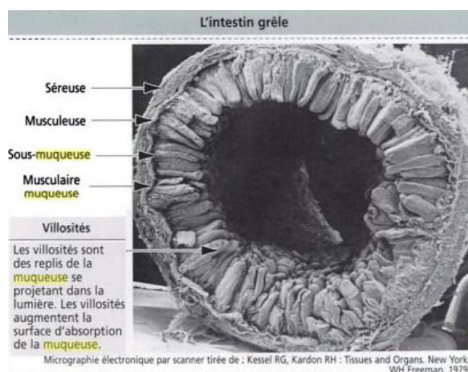


Figure 2 : Paroi de l'intestin grêle [4]

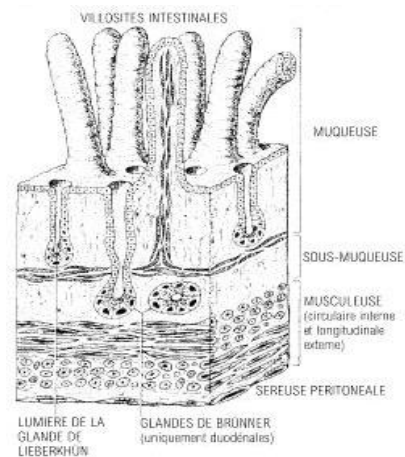


Figure 3 : histologie de la paroi de l'intestin grêle [5]



La fonction d'absorption de l'intestin grêle est favorisée par une importante surface de contact. L'intestin grêle se compose de diverses structures histologiques importantes (Figure 3) :

Les valvules conniventes : ces valvules permettent le mélange du chyme alimentaire au suc digestif ainsi que de ralentir son mouvement. Parallèlement, elles permettent l'absorption des nutriments. [3] [4]

Les microvillosités : replis retrouvés au niveau des valvules conniventes. Elles constituent la bordure en brosse et renferment des enzymes responsables des dernières étapes de la digestion des glucides et protéines. [3] [2]

Les villosités intestinales : ce sont des expansions digitiformes microscopiques formées par des projections de la muqueuse (seule). On y retrouve des vaisseaux et capillaires sanguins ainsi que des capillaires lymphatiques, dont le rôle est d'assurer l'absorption et la diffusion des nutriments par la circulation sanguine ou lymphatique. [6] [2]

Les glandes ou cryptes intestinales (de Lieberkühn) formées par des invaginations de la muqueuse. Elles débouchent à la base des villosités.

Au sein de ces glandes, l'épithélium renferme plusieurs types cellulaires : des cellules prismatiques absorbantes dont la membrane apicale est différenciée en plateau strié aussi nommé bordure en brosse. Entre ces cellules, on retrouve les cellules caliciformes sécrétrices de mucus (nombre croissant en allant vers l'iléon).

Au fond des glandes intestinales, on trouve les cellules de Paneth, des cellules exocrines qui sécrètent un complexe forme de lysozyme, protéines et polysaccharides.

D'autres types cellulaires sont à l'origine de la sécrétion d'hormones telles que la cholécystokinine (augmente la force et la fréquence de la contraction intestinale) ou la somatostatine (inhibe et diminue la force et la fréquence de contraction).

Enfin, la sous muqueuse renferme les glandes de Brünner, qui sécrètent un mucus alcalin qui neutralise et protège la muqueuse intestinale de l'acidité du chyme.

Au niveau de l'iléon, les villosités sont plus longues et plus nombreuses. [3] [6]

## 2 Le côlon

Le côlon se divise en différentes parties : le caecum (d'où par l'appendice), le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant, le côlon sigmoïde, le rectum et l'anus (Figure 4).

C'est au niveau de la partie proximale qu'à lieu l'absorption d'eau et d'électrolytes. La partie distale constitue un lieu de stockage pour les déchets produits par l'alimentation.

La muqueuse colique est constituée par les quatre couches communes à la plupart des régions du tractus digestif : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse (Figure 5).

A partir de la valvule iléo-sécale, il n'y a plus de valvules conniventes, ni de villosités intestinales. En revanche, on retrouve de nombreuses cryptes de Lieberkühn au niveau de la muqueuse.

L'épithélium est cylindrique, formé par les entérocytes absorbants et les cellules caliciformes. Les entérocytes possèdent de courtes microvillosités apicales, contribuant au transport des ions et de l'eau. Les cryptes sont entourées d'un épithélium glandulaire, au sein duquel on retrouve des cellules entéro-endocrines.

On note également la présence d'îlots lymphoïdes qui pénètrent dans la sous muqueuse.

La musculuse du côlon présente une particularité. En effet, sa couche externe fusionne pour donner *tæniae coli*. La contraction de ce dernier et de la couche musculaire circulaire est responsable du processus de segmentation colique appelée haustration.

Enfin, la séreuse colique est constituée de tissu adipeux : les appendices épiploïques.

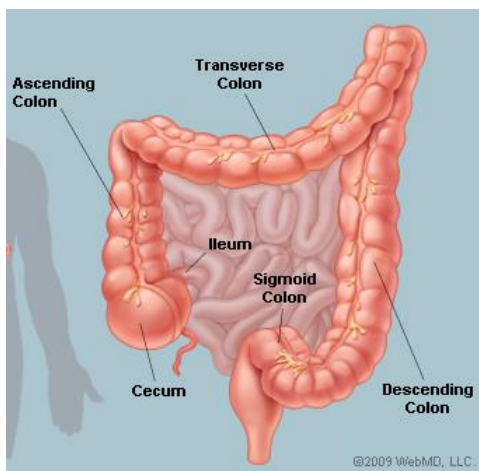


Figure 4 : Anatomie du côlon [7]

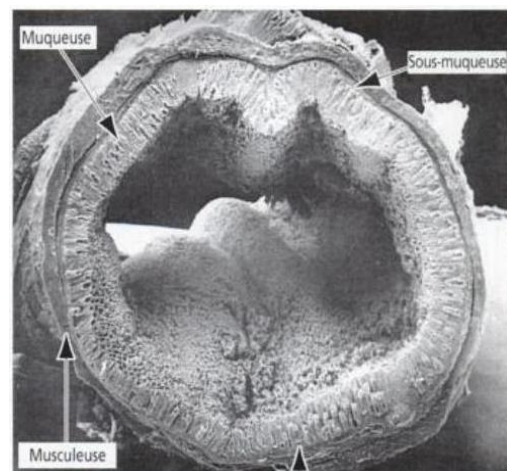


Figure 5 : Paroi du côlon [4]

C'est au niveau du côlon qu'a lieu la majeure partie de l'absorption hydrique. C'est également le lieu de dégradation et d'absorption des composés ne l'ayant que peu ou pas été dans l'estomac ou l'intestin grêle. [8]

Lorsque le côlon se remplit, la musculature circulaire assure les haustrations permettant le mélange du chyme alimentaire et l'absorption d'eau et d'électrolytes.

De même, des mouvements de péristaltisme se produisent toutes les deux à quatre heures assurant l'avancement des selles en direction du côlon sigmoïde, où elles s'accumulent.

### **3 Innervation du système digestif**

L'innervation du tractus gastro-intestinal dépend du système nerveux autonome. La paroi renferme un réseau dense de neurones interconnectés.

Le tractus digestif reçoit deux types d'innervation du système nerveux autonome (SNA) : Une innervation sympathique correspondant à des fibres post-ganglionnaires adrénérgiques. La plupart des fibres sympathiques du SNA se terminent au contact de deux plexus (plexus sous muqueux ou Plexus de Meissner et le plexus myentérique ou Plexus d'Auerbach localisé dans la musculature) et quelques-unes d'entre elles innervent les vaisseaux sanguins et les structures glandulaires.

Les deux plexus, les ganglions et les fibres nerveuses (non myélinisées) constituent le système nerveux entérique ou système nerveux intrinsèque. L'interconnexion entre les deux plexus permet de contrôler une grande partie de l'activité motrice et sécrétoire.

Le résultat de l'activité sympathique est une inhibition de l'activité motrice de la musculature (action indirecte passant par les plexus).

Toutefois, les fibres nerveuses sympathiques peuvent stimuler directement sur la *muscularis mucosae* de certains sphincters et provoque également la vasoconstriction des vaisseaux sanguins du système digestif. [3]

Le tractus digestif reçoit également une innervation parasympathique correspondant à des fibres cholinérgiques. Elle se prolonge jusqu'au côlon transverse et correspond aux branches du nerf vague. Le reste du côlon reçoit l'innervation parasympathique provenant du nerf pelvien du plexus hypogastrique.

Les fibres du nerf vague se terminent au niveau des deux plexus entériques et stimulent l'activité sécrétoire et motrice du tractus digestif. [3]

## **4 La flore intestinale**

Le tractus digestif est totalement stérile durant la vie *in utero*. Toutefois, celui-ci est très rapidement colonisé pendant les premiers jours de la vie. Cette colonisation se réalise à partir de la flore maternelle ainsi qu'à partir de l'environnement extérieur, selon un ordre connu et défini. Ce sont les bactéries aérobies qui s'implantent en premier, puis les anaérobies. [9] [10]

L'enfant possède un microbiote fonctionnellement stable vers l'âge de deux à quatre ans. [11]

### **4.1 Composition de la flore**

Des études de séquençage génétique ont permis d'identifier les espèces constituant la flore commensale intestinale (Tableau 1).

Le microbiote intestinal se compose de  $10^{14}$  microorganismes, soit dix fois plus que le nombre de cellules humaines. Cette population est représentée par deux groupes d'organismes dont la répartition dépend directement du pH et de la composition en oxygène du compartiment concerné. [9] [10]

Au niveau de l'estomac on dénombre  $10^2$  à  $10^3$  bactéries et moins  $10^5$  au niveau du duodénum. [9]

Dans le reste de l'intestin grêle (jéjunum et iléon) le nombre est sensiblement identique bien que l'on constate une augmentation de la population de la flore à mesure que l'on se rapproche du côlon (jusqu'à  $10^7$  microorganismes). [9]

Le côlon renferme la majorité et plus exactement 99,9% de la flore commensale intestinale. Elle est caractérisée par la présence de nombreuses espèces strictement anaérobies. Le côlon est la seule zone colonisée de façon permanente par une flore résidente. [10]

Tableau 1 : Espèces bactériennes constituant le microbiote intestinal de chaque partie [9]

<u>Estomac</u>	<u>Duodénum</u>	<u>Jéjunum</u>	<u>Iléon</u>	<u>Côlon</u>
<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> <i>Faecalis</i> <i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacteria</i> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i>	

Les bactéries majeures dans le tractus digestif peuvent être regroupées en trois phyla prédominantes : le phylum Firmicutes (60-75%), le phylum Bacteroidetes (30-40%) et le Phylum Actinobacteria (1-5%).

Hormis le côlon, constitué d'une population résidente, il nous est également possible de distinguer trois types de populations en fonction de leur présence et de leur importance.

- La flore dominante :  $10^9$ - $10^{11}$  organismes/g (germes anaérobies).
- La flore sous-dominante :  $10^6$ - $10^8$  organismes/g (germes anaérobies facultatifs).
- La flore passagère : inférieure à  $10^6$  organismes/g.

Cette dernière tient son nom du fait qu'elle ne réside pas dans le tractus digestif et ne s'y implante pas. Elle n'est présente que dans certains états pathologiques. Il s'agit d'une population très polymorphe pouvant être constituée de levures, d'espèces pathogènes telle que *Pseudomonas*. [9]

Cependant, malgré la constance de ces données, il faut savoir que la constitution qualitative et quantitative de la flore commensale digestive est propre à chaque individu. De plus, elle est influencée par différents facteurs :

- un facteur temporel (âge de l'individu)
- un facteur spatial (géographique)

Il conditionne l'alimentation, les conditions d'hygiène, ...

- l'état pathologique du sujet
- la prise de médicaments tels que les antibiotiques

Les bactéries constituant la flore possèdent de nombreuses et diverses propriétés métaboliques. Elle assure aussi un rôle de barrière et de protection. [11]

## 4.2 Les fonctions métaboliques de la flore

Pour réaliser leur fonctions métaboliques les bactéries de la flore colique utilisent des substrats exogènes (protéines alimentaires, amidons résistants, polysaccharides,...) endogènes (mucus, cellules épithéliales desquamées, protéines). [12]

### 4.2.1 Métabolisme des glucides

La quantité quotidienne de glucides fermentescibles parvenant quotidiennement jusqu'au côlon varie de 10 à 60 grammes. Les fibres alimentaires sont des composés polysaccharidiques.

La première étape de la fermentation est l'hydrolyse. Elle correspond à la transformation des polymères glucidiques en fragments de petite taille, des oses et des oligosides (Figure 6).

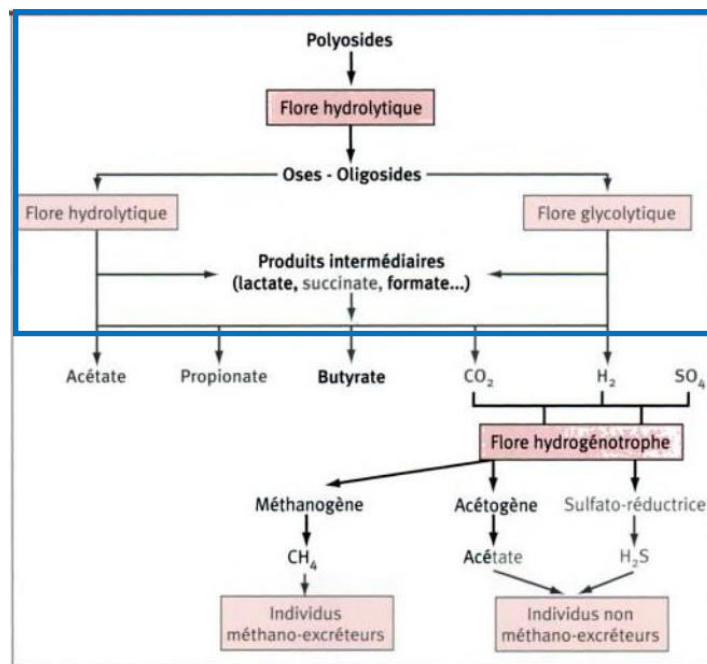


Figure 6 : Chaîne trophique de la flore colique impliquée dans fermentation des glucides [13]

Différentes populations bactériennes sont impliquées dans la fermentation anaérobie des substrats. La complémentarité de leur action permet de transformer les polysides en métabolites fermentaires. Ces espèces constituent une chaîne trophique assurant la dégradation des glucides.[6]

Trois genres sont impliqués majoritairement : *Bacteroides*, *Ruminoccus* et *Bifidobacterium*. Sont également représentées des espèces des genres *Clostridium* et *Eubacterium*. Ces bactéries sont capables de produire des enzymes telles que les glucosidases ou les polysaccharidases, enzymes nécessaires à la dégradation des composés polysidiques et non produites par les cellules eucaryotes. [13] [11]

Il existe plusieurs types de bactéries différenciés en fonction des composés qu'elles sont capables d'hydrolyser :

#### ❖ Les bactéries amylolytiques

La majorité des espèces bactériennes coliques sont capables d'utiliser l'amidon comme source d'énergie. Le genre *Bacteroides* est considéré comme le genre amylolytique majeur. Toutefois, les autres genres (cités précédemment) sont également capables de dégrader l'amidon. Ce sont des bactéries Gram positif. [13]

#### ❖ Les bactéries hydrolytiques

Elles dégradent la cellulose, l'hémicellulose, les xylanes, ...

#### ❖ Les bactéries glycolytiques

Ce sont elles qui transforment les glucides produits (oses et oligosides).

Pour la plupart des espèces bactériennes ces composés sont utilisés pour produire du pyruvate. Celui-ci est obtenu par la réaction d'oxydation de la glycolyse. Elle permet l'utilisation du glucose comme substrat énergétique et aboutit à la production de pyruvate. [12]

#### Réaction bilan de la glycolyse :



Le pyruvate sera transformé en produits finaux de la fermentation, plus précisément des acides gras à courte chaîne (AGCC) : le propionate, l'acétate ou encore le butyrate.

Certaines espèces sont à l'origine de la production de composés intermédiaires de la fermentation notamment le lactate, le formate ou le succinate, eux-mêmes métabolisés par d'autres bactéries.

Le propionate est majoritairement synthétisé par les bactéries du genre *Bacteroides*, *Propionibacterium* ou *Veillonella*. Au sein du côlon, deux voies peuvent mener à la production

de cet acide gras : la voie du succinate et la voie de l'acrylate. La production de pyruvate par décarboxylation du succinate semble être la voie majoritaire (par le genre *Bacteroides*).

Toutefois, dans un régime riche en oligosides non digestibles, la voie de l'acrylate peut prendre une place importante dans la production du propionate. [13]

Le butyrate est également produit dans le côlon, mais seules quelques espèces du microbiote sont capables de le produire : *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Butyrivibrio*, ...

La voie principale de production du butyrate correspond à la condensation de deux molécules d'acétylS-CoA, avec production d'une molécule d'ATP.

Enfin, le lactate est produit par une catégorie précise de bactéries : les bactéries lactiques. Les principaux genres de bactéries lactiques sont *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Enterococcus*. Le lactate résulte de l'oxydation du pyruvate par la lactate déshydrogénase. La majorité du lactate produit est réutilisé *in situ*.

La fermentation bactérienne est influencée par la structure des polysaccharides amylicés ou non.

La cellulose (fibre insoluble) est relativement résistante à la dégradation par le microbiote. En revanche, les fibres solubles telles que les pectines ou encore l'hémicellulose subissent fortement la fermentation.

Chez l'Homme, les acides gras à courte chaîne sont issus de la fermentation des amidons résistants, des polysaccharides non amylicés, de certains oligosaccharides indigestibles. Celle-ci se produit essentiellement dans le caecum et le côlon droit, alors que le méthane est essentiellement produit dans le côlon gauche. Le gradient de concentration en acides gras est décroissant du côlon proximal au côlon distal. [13] [12] [11] [8]

Les acides gras à courte chaîne sont très rapidement absorbés par l'épithélium colique, sont métabolisés et constituent une véritable source d'énergie. Ils fournissent 5 à 10% des besoins énergétiques totaux.

L'acétate, majoritairement représenté, fournit de l'énergie à l'ensemble de l'organisme. Le butyrate est le principal réservoir des cellules coliques. 70 à 90% du butyrate est transformé par ces dernières en corps cétoniques. De plus, il contribue à l'immunomodulation au niveau local. Le propionate est un substrat de la néoglucogénèse hépatique et est également capable d'inhiber la synthèse hépatique de cholestérol.

Les acides gras à courte chaîne stimulent l'absorption d'eau et d'électrolytes, agissent sur la motricité colique de manière dose-dépendante. [12]



#### 4.2.2 Métabolisme des gaz

Les réactions de fermentation de la flore bactérienne produisent une grande quantité de gaz. Les gaz intestinaux sont également appelés flatulences. [2]

Cinq gaz entrent dans la composition à 99% des gaz émis par le rectum. L'hydrogène, l'azote, l'oxygène, le dioxyde de carbone et le méthane. [16]

Parmi les polysaccharides, ce sont l'amidon et les fibres alimentaires qui sont à l'origine de la plus forte production d'hydrogène.

Durant la fermentation, l'hydrogène est le gaz formé majoritairement dans le côlon. L'élimination peut se faire de deux façons par voie rectale (gaz) ou par voie pulmonaire. Elle renseigne directement sur l'efficacité de la fermentation.

Cependant, la majorité de l'hydrogène est transformée *in situ* par les bactéries de la flore colique. Cette transformation est réalisée par les bactéries dites hydrogénotrophes.

Trois mécanismes sont utilisés par ces bactéries hydrogénotrophes : l'acétogénèse réductrice, la sulfato-réduction et la méthanisation (Figure 7).

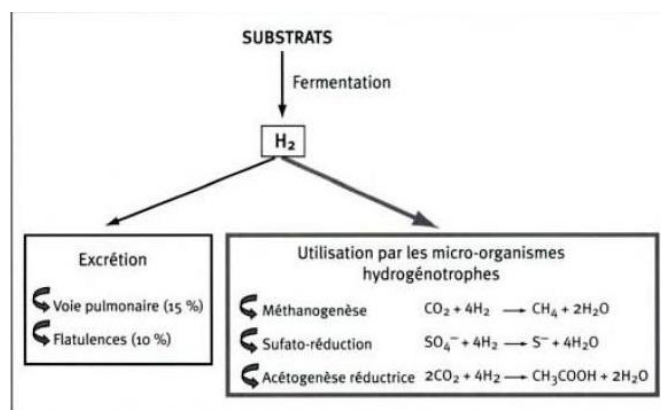


Figure 7 : Transformation de l'hydrogène par la flore colique [13]

La méthanogénèse correspond à la production de méthane (CH<sub>4</sub>) à partir d'hydrogène (H<sub>2</sub>) et de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Il existe dans le côlon humain deux espèces d'Archaea méthanogènes : *Methanobrevibacter smithii* et *Méthanosphaera stadmaniae*.

Ce processus permet d'identifier deux groupes dans la population : les méthano-excréteurs et les non-méthano-excréteurs. Le seuil permettant de différencier ces individus est de 10<sup>7</sup> méthanogènes par gramme de selles. La proportion d'individus méthano-excréteurs est de 30 à 50% dans la population occidentale.

### **4.2.3 Un rôle de barrière et de protection**

Les bactéries constituant le microbiote intestinal assurent une fonction de protection aussi bien contre les facteurs exogènes, que contre d'autres bactéries potentiellement néfastes. [11]

Au niveau intestinal, les deux types d'immunité sont représentés : l'immunité innée et l'immunité acquise. Chacune d'entre elles est caractérisée par des mécanismes et des acteurs différents.

Chaque organisme pathogène présente un motif spécifique PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern), propre à chaque classe microbienne. Il existe des récepteurs capables de reconnaître ce type de motif, appelés PRR. Ces récepteurs appartiennent aux constituants de l'immunité innée. Leur expression est retrouvée chez les cellules présentatrices d'antigène (CPA), dans d'autres cellules immunitaires et au sein des cellules épithéliales.[4]

Il existe différentes familles de récepteurs impliqués dans la défense contre les pathogènes, dont la localisation et les cibles varient.

L'activation de ces récepteurs PRR va induire une cascade de signalisation intracellulaire impliquant la réponse immunitaire innée.

Au niveau de la barrière intestinale, cette activation entraîne la production de peptides antimicrobiens, de cytokine pro-inflammatoire par les cellules épithéliales ainsi que le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de macrophages. [14]

Lorsqu'un récepteur TLR est activé, il recrute une molécule adaptatrice (cinq connues chez l'homme) pour amplifier et propager le signal. Elle active à son tour d'autres molécules, qui vont amplifier le signal de transduction. Cette cascade induit alors des facteurs de transduction qui vont alors activer des gènes codant pour des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (**Annexe 1**).

La signalisation induite dépendra directement du type de récepteur activé ainsi que de la molécule adaptatrice recrutée. [17]

Suite à la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, se produira une destruction des bactéries de la lumière intestinale grâce à la sécrétion de peptides antimicrobiens par les cellules attirées sur le lieu de colonisation par l'agent pathogène.

Au niveau des cellules de Paneth a lieu la sécrétion des  $\alpha$ -défensines, qui ont pour cibles les bactéries Gram positif et négatif, les champignons, les protozoaires ainsi que les virus enveloppés (apoptose).

Au niveau des entérocytes, on décrit également les  $\beta$ -défensines susceptibles d'augmenter l'activité bactéricide.

L'immunité adaptative est également représentée au sein de la sphère digestive par le biais de plusieurs mécanismes qui aboutiront à la capture de l'antigène dans la lumière intestinale.

Concernant le tissu lymphoïde intestinal, c'est un tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). Il se constitue d'un tissu lymphoïde diffus dans le tissu conjonctif (lamina propria) ainsi que d'amas de tissus organisés. Ces formations sont appelées plaques de Peyer au sein de l'intestin grêle. On retrouve des structures analogues (nodules lymphoïdes) dans l'iléon et le côlon, le rectum. Elles constituent les sites inducteurs majeurs de l'immunité adaptative intestinale, vis-à-vis des antigènes pénétrant par l'épithélium intestinal.

Les plaques de Peyer (du duodénum à l'iléon) sont recouvertes d'un dôme de cellules épithéliales. A l'intérieur de ce dernier, se trouve des cellules spécifiques, les cellules M (Microfold), chargées d'acheminer les antigènes non dégradés vers ses plaques. [18]

Grâce à leurs microvésicules et leur structure spécifique, les cellules M peuvent établir un contact étroit avec des cellules dendritiques, des macrophages ou des lymphocytes. Ces différentes cellules captent sélectivement les microvésicules antigéniques qui parviennent jusqu'à elles. Elles traversent leur cytoplasme sous forme de vésicules et sont libérées dans l'environnement, dans lequel les cellules immunitaires vont jouer leur rôle de protection. [14]

Les plaques de Peyer sont également constituées de tissu lymphoïde au sein duquel on distingue les zones B, formées de follicules lymphoïdes primaires et secondaires. [18]

C'est à cet instant que les cellules T et B sont informées et sélectionnées.

Les lymphocytes B sont produits dans un nodule lymphoïde isolé, dans une plaque de Peyer ou dans un ganglion mésentérique. Ils quittent ces structures par les vaisseaux lymphatiques efférents qui les drainent les conduisant dans la circulation lymphatique. C'est au sein de la *lamina propria* qu'ils vont terminer leur différenciation en plasmocytes et vont alors produire des immunoglobulines A (IgA) spécifiques de l'antigène en présence. [14]

Parallèlement, la présentation des antigènes aux lymphocytes T résidents de la *lamina propria*, par les cellules présentatrices d'antigènes, vont entraîner leur activation. La différenciation des lymphocytes T naïfs dépend directement de l'environnement et de son caractère inflammatoire et donc de la présence de cytokines. Selon la nature de ces cytokines, seront produits des lymphocytes T effecteurs ou régulateurs (Figure 8).

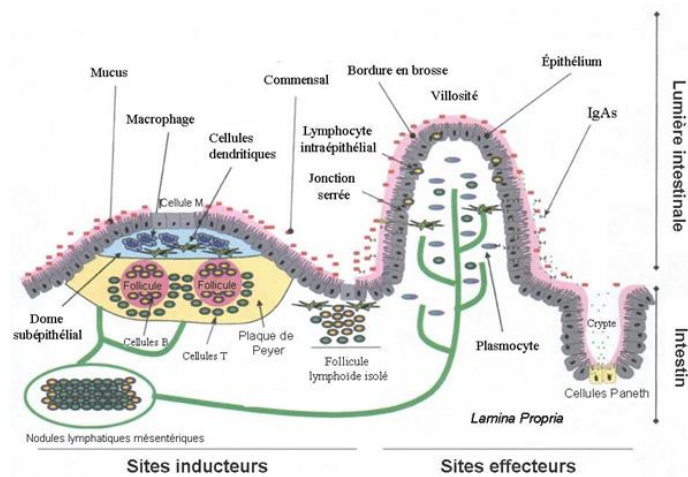


Figure 8: L'immunité adaptative au sein de de la sphère intestinale [19]

Au niveau de l'intestin, il existe deux types de lymphocytes T régulateurs : les lymphocytes T régulateurs induits (iTreg) qui dépendent de la présence de TGF- $\beta$ , en l'absence d'IL-6, qui synthétisent du TGF- $\beta$  ainsi que les lymphocytes T régulateurs 1 dépendants de IL-10 et synthétisant de l'IL-10. [14] (**Annexe 2**).

#### 4.2.4 La synthèse de vitamines

Une vitamine est substance indispensable à la vie, elle contribue au fonctionnement général de l'organisme. Les vitamines doivent être apportées régulièrement et en quantité suffisante par l'alimentation. Il est aujourd'hui reconnu que les bactéries du microbiote intestinal de l'Homme constitue une source essentielle pour certaines vitamines telles que la vitamine K ou encore certaines vitamines du groupe B. [20]

La vitamine K est une vitamine indispensable dans le processus de coagulation ainsi que dans l'ossification. Il en existe plusieurs types : la vitamine K1 apportée par l'alimentation (choux,...) et la vitamine K2, qui bien qu'apportée par la consommation de certains produits d'origine animale, est également produite par le microbiote intestinal. [20]

Notre flore digestive est aussi capable de synthétiser de la vitamine du groupe B :

- la vitamine B12 ou cyanocobalamine, [21]
- la vitamine B8 ou biotine,
- la vitamine B9 ou acide folique,
- la vitamine B2 ou riboflavine,
- la vitamine B6 ou pyridoxine,
- la vitamine B1 ou thiamine. [20]

## **Chapitre 2 : Description des fibres alimentaires**

Longtemps décrites par les scientifiques les fibres alimentaires bénéficient d'une bonne réputation mais que sont-elles ? Où les trouvent-ont ? Quels sont leurs effets sur notre organisme ?

Ce chapitre a pour objectif d'apporter des éléments de réponses à ces interrogations.

### **1 Définition des fibres alimentaires**

#### **1.1 Historique**

Au fil des années, les définitions de fibres alimentaires se sont multipliées et se sont étoffées aussi bien sur le plan scientifique que réglementaire, avec comme base les méthodes analytiques.

En 1929, McCance and Lawrence décrit des « glucides indisponibles ».

Depuis les années 1950, de nombreuses définitions ont été proposées pour désigner les fibres alimentaires.

En 1953, Hipsley définit celles-ci comme étant des constituants indigestes, retrouvés dans les cellules de la paroi des végétaux.

Cette définition fut étendue en 1972 par Trowell. De nombreuses hypothèses scientifiques admettent les effets bénéfiques des fibres pour la santé notamment la prévention de la diverticulite ou encore le cancer du côlon.

Trowell remplace le terme « fibre brute » et la fibre alimentaire est alors désignée comme les restes squelettiques des cellules végétales qui sont résistantes à l'hydrolyse par les enzymes de l'Homme.

En 1976, Trowell et des collègues ont reconnu l'inadéquation de la définition de 1972. En effet, au moment de la première définition, ils ignoraient que des composants de la cellule végétale, autre que la paroi cellulaire, y compris des mucilages, des polysaccharides stockés et des polysaccharides provenant d'algues, n'étaient pas hydrolysés par les enzymes alimentaires.

La publication de 1976 était le résultat d'intérêt sur les bénéfices sur la santé des polysaccharides non digestibles. En effet, celle-ci pourrait réduire la concentration de cholestérol dans le sérum et aplanirait la glycémie postprandiale.

Le terme « endogène » fut ajouté à la définition des fibres alimentaires, pour souligner que les matières indigestes formées pendant le traitement des fibres, comme des produits de réaction, du carbone carbonisé, n'étaient pas considérés comme des fibres alimentaires.

De plus, les composants solubles dans l'eau, trouvés dans certains produits alimentaires, tels que les mucilages, les phytates font partie des fibres alimentaires.

En 1984, les « Règlements de la nourriture » de la Nouvelle-Zélande définit la fibre alimentaire comme « le matériel (la matière) d'usine (de plante) comestible non hydrolysé par les enzymes endogènes du tube digestif humain », pouvant être mesuré par la première méthode d'analyse acceptée par l'AOAC (Association Of Analytical Communities).

En 1987, la FDA, organe de certification américain des aliments et des médicaments, adopte la méthode AOAC 985.29 dans un but réglementaire, afin d'identifier la fibre alimentaire.

La définition de Trowell était la base de la FDA pour l'acceptation des méthodes AOAC pour isoler la fibre alimentaire. Ces méthodes excluent alors tout l'oligosaccharides (avec un degré de polymérisation de 3 à 9) et incluent tous les polysaccharides, la lignine et l'amidon résistant aux enzymes (la protéase, l'amylase et amyloglucosidase).

En 1987, la LSRO propose une définition de fibre alimentaire qui inclue les polysaccharides non constitués d'amidon ainsi que la lignine. Elle exclue des substances associées aux fibres trouvées dans la paroi cellulaire végétale comme les phytates, la cutine, les saponines, les lectines, des protéines, des cires, le silicium et d'autres composants inorganiques.

D'autres substances, ne répondant pas à la définition de la fibre alimentaire de la LSRO incluent des composés indigestes formés pendant la cuisine ou le traitement, des oligosaccharides et les polymères de glucides (dont le degré de polymérisation est inférieur à 50-60) et des polymères de glucides synthétiques.

En 1988, le système de santé du Canada publie des directives pour des nouvelles sources de fibres et des produits alimentaires les contenant que l'on peut étiqueter comme « source de fibre », en addition aux sources incluses dans la définition de 1985.

Les directives indiquent, que tant la sécurité, que l'efficacité de la source de fibres alimentaires doivent être établies pour le produit, avant d'être désigné comme « source de fibres », ceci par des expériences utilisant des sujets humains.

Les critères d'efficacité sont les suivants : effet laxatif, normalisation du niveau de lipides dans le sang et l'atténuation de la réponse glycémique.

A la fin des années 80, plusieurs pays européens publient des définitions pour désigner les fibres alimentaires (Allemagne, Belgique, Italie, Danemark, Finlande, Norvège, Suède). Ils définissent à leur tour la fibre alimentaire comme « *le matériel comestible ne pouvant pas être dégradé par les enzymes endogènes humaines* ». S'en suit une évolution progressive de l'étiquetage dans ces différents pays, à mesure de la découverte des différents composés entrant dans ladite définition.

En 1998, le Comité sur les aspects médicaux de la politique alimentaire et nutritionnelle (COMA) du Royaume-Uni propose une définition des fibres alimentaires comme étant des polysaccharides non amylacés. En 2000, l'Agence des normes alimentaires britannique reconnaît cette définition.

En mai 2000, l'AACC (American Association for Clinical Chemistry) donne une nouvelle définition des fibres. Elle les désigne comme étant la partie comestible ou les glucides analogues qui ne sont ni digérés, ni absorbés dans l'intestin grêle mais qui sont partiellement ou complètement fermentés dans le côlon et, comme ayant des effets physiologiques bénéfiques (effets laxatifs et /ou une diminution de la cholestérolémie et/ou une diminution de la glycémie).

Elles comprennent les oligosaccharides, la lignine et les substances végétales associées.

En novembre 2000, l'ANZFA (Australian and New Zealand Food Authority), marque une évolution de la définition en précisant l'origine, la chimie et la physiologie de la fibre alimentaire. La définition est semblable sur la chimie et sur les effets physiologiques, en précisant qu'elle comprend les polysaccharides, les oligosaccharides (avec un degré de polymérisation supérieur à deux) et les lignines. [26]

## **1.2 Définition actuelle des fibres alimentaires**

### **1.2.1 Définition des fibres alimentaires du *Codex alimentarius***

Le *Codex alimentarius* est un document commun réalisé par l'association de la FAO et de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) relatifs aux normes alimentaires.

La commission du *Codex alimentarius* prend en compte les propositions et les recommandations au niveau international. Le tableau 2 (ci-dessous) propose une définition commune de base des fibres alimentaires, confirmée par la session de la commission de 2009.

Tableau 2 : ALINORM 09/32/26 ; ANNEXE II du *Codex alimentarius* (session 2009) : tableau des conditions applicables à la teneur en éléments nutritifs (partie B), fibres alimentaires [23]

COMPOSANTS	ALLEGATIONS	CONDITIONS
B		Au moins
Fibres	« <u>Source de</u> »	3g par 100g * ou 1,5 par 100Kcal ou 10% de la valeur de référence quotidienne par portion**
	« <u>Teneur élevée</u> »	6g par 100g * ou 3g par 100Kcal ou 20% de la valeur de référence quotidienne par portion**

\* Les conditions qui régissent les allégations relatives à la teneur en éléments nutritifs pour les fibres alimentaires dans les aliments liquides doivent être déterminées à l'échelle nationale.

\*\* La portion et la valeur de référence quotidienne de référence seront déterminées au niveau national.

Les fibres alimentaires sont des polymères glucidiques de deux à dix unités monomériques, qui ne sont pas hydrolysés par les enzymes endogènes de l'intestin grêle humains et qui appartiennent aux catégories suivantes :

- les polymères glucidiques comestibles, présents naturellement dans l'aliment tel qu'il est consommé ;
- les polymères qui ont été obtenus à partir de matières alimentaires brutes, par des moyens physiques, enzymatiques ou chimiques ayant un effet physiologique qui ont un impact positif sur la santé (démonstré par les autorités compétentes en fonction des critères scientifiques généralement acceptés) ;
- les polymères glucidiques synthétiques ayant un effet physiologique qui a un impact positif sur la santé (démonstré par les autorités compétentes en fonction des critères scientifiques généralement acceptés).



### **1.2.2 Définition des fibres alimentaires proposée par le groupe de travail de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)**

En 2002, un groupe de travail fut créé par l'ANSES (anciennement l'Afssa). Le rôle de ce groupe était « d'élaborer la position française » et de proposer une définition des fibres alimentaires soumise à la commission du *Codex Alimentarius* (comité Nutrition).

La définition proposée par le groupe s'articule et complète celle du *Codex* de 1995.

Dans cette définition, l'origine animale est délibérément exclue de la définition des fibres alimentaires dans le but de garder la cohérence du message nutritionnel qui privilégie les aliments d'origine végétale.

En effet, la promotion des fibres doit être associée principalement à la consommation d'aliments d'origine végétale tels que les céréales peu raffinées, les légumes secs, les fruits et légumes.

Il a été convenu d'ajouter aux produits d'origine végétale, des polymères glucidiques synthétiques dont le degré de polymérisation (DP) est supérieur à 3, car certains de ces composés (ex : fructo-oligosaccharides) ont révélé des propriétés physiologiques intéressantes et similaires à ceux observés sur des composés analogues d'origine végétale (ex : oligo-fructoses dérivés de l'inuline).

Le choix de limiter la taille des polymères glucidiques à  $DP \geq 3$  est motivé par les arguments suivants :

- les oligosaccharides ( $3 \leq DP \leq 12$ ) sont présents naturellement dans les plantes. Ils sont généralement très fermentescibles et certains d'entre eux ont des propriétés prébiotiques (exemple : inuline (plus faibles DP), les  $\alpha$ -galactosides).
- l'exclusion des glucides comportant des degrés de polymérisations (DP) égaux à un ou deux est liée au fait que les glucides de  $DP=1$  sont souvent en partie absorbables dans l'intestin grêle.

De plus, parmi les glucides indigestibles (dans l'intestin grêle) de  $DP=2$ , il y a des composés qui sont utilisés comme laxatif (hyperosmotique) et que l'on ne souhaite pas voir apparaître dans les aliments.

Seuls sont mentionnés, des composés dont les propriétés bénéfiques ont été largement démontrées, à des seuils auxquels ils sont susceptibles d'être incorporés dans l'alimentation.

Pour qu'un composé réponde à la définition de fibre, il doit présenter au moins l'une des propriétés suivantes :

- une augmentation de la production des selles,
- une stimulation de la fermentation colique,
- une diminution de la cholestérolémie à jeun,
- une diminution de la glycémie et/ou de l'insulinémie post-prandiale(s).

A ces mêmes doses, ils ne doivent pas entraîner de risque (pour la santé) ou un inconfort digestif important pour le consommateur.

Cependant, il existe des populations à risque susceptibles de présenter des désagréments suite à la consommation de produits à base de fibres alimentaires. Ils devront alors éviter, tant que possible, leur consommation. Cela suppose que le nom de ces produits soit mentionné sur l'emballage et que leur composition soit clairement décrite. [24](Annexe 3)

### **1.3 Méthode de dosage des fibres alimentaires**

Le principe commun de ces méthodes consiste en l'élimination, par digestion enzymatique, les composés ne constituant pas les fibres alimentaires. Elles permettent de doser plus ou moins spécifiquement les fibres alimentaires. Les méthodes décrites par la suite, permettent un dosage des fibres totales.

La méthode de dosage la plus utilisée est la méthode AOAC (Association Of Analytical Chemists).

On différencie plusieurs méthodes AOAC dans le *Codex alimentarius* 2004 : quatre méthodes globales (Figure 9) et six méthodes AOAC spécifiques pour fibres particulières (Figure 10). [25]

Appellation	<b>Principes d'analyse et détail des composés quantifiés</b> ( J. Lunn and J.L. Buttriss dans British Nutrition Foundation- Bulletin, 32, 2007)
AOAC 991.43  Lee et al. 1992  " Enzymatique - gravimétrique "	<b>"Total, Soluble, and Insoluble Dietary Fiber in Foods"</b>  <u>Digestion enzymatique <i>in vitro</i></u> ( dont celle de l'amidon résistant ) – Récupération des fibres par précipitation éthanolique – Pesée.  Lignine + NSP + fraction des Amidons Résistants + fraction des Maltodextrines Résistantes + fraction de l'Inuline + Fraction de Chitine + Fraction des "non sucres" - DP > ~12
AOAC 994.13  Theander et al. 1995  " Enzymatique – chimique "	<b>" Total Dietary Fibers ( Determined as Neutral Sugar Residues, Uronic Acid Residue, and Klason Lignin)"</b>  <u>Digestion enzymatique <i>in vitro</i></u> ( dont celle de l'amidon résistant ) – Analyses spécifiques des lignines , sucres neutres, acides uroniques dans le résidu .  Lignine + NSP + fraction des Amidons Résistants + fraction des Maltodextrines Résistantes + fraction de Chitine - DP > ~12
AOAC 985.29  Prosky et al. 1985  " Enzymatique gravimétrique "	<b>"Total Dietary Fiber in Foods"</b>  <u>Digestion enzymatique <i>in vitro</i></u> ( dont celle de l'amidon résistant ) - Récupération des fibres par précipitation éthanolique – Pesée .  Lignine + NSP + fraction des Amidons Résistants + fraction des Maltodextrines Résistantes + fraction de l'Inuline + Fraction de Chitine + Fraction des "non sucres" - DP > ~12
AOAC 2001.03  Gordon and Ohkuma 2001  " Enzymatique Gravimétrique et CLHP "	<b>"Total Dietary Fiber in Foods containing Résistante Maltodextrine"</b>  <u>Digestion enzymatique <i>in vitro</i></u> ( dont celle de l'amidon résistant ) - Récupération des fibres par précipitation éthanolique – Pesée – Chromatographie des oligosaccharides non précipités de dp > 2 .  Lignine + NSP + fraction des Amidons Résistants + Inuline + Oligosaccharides + Polydextrose + Fraction de Chitine, de non sucres + Dextrines ou Maltodextrines Résistantes - DP > 2

Figure 9 : Les quatre méthodes AOAC globales utilisées pour le dosage des fibres [25]

La méthode AOAC 2001.03 est la méthode la plus complète et la plus utilisée.

Appellation	Principes d'analyse et composés quantifiés
AOAC 995.16 McCleary and Codd, 1991 " Enzymatique "	" <i>β-D-glucan in Barley and Oats</i> " Hydrolyzed spécifique des β-glucanes par Lichénase et β-Glucosidase - Dosage du glucose libéré. β-glucanes
AOAC 2002.02 McCleary and Monaghan, 2002 " Enzymatique "	" <i>Resistant Starch in Starch and Plant Materials</i> " Hydrolyse amylasique de l'amidon non résistant – Récupération de l'amidon résistant par précipitation EtOH 50% – Dosage enzymatique (glucose) de l'amidon résistant. Amidons Résistants - DP > 20
AOAC 2000.11 Craig et al. 2001 " HPAEC "	" <i>Polydextrose in Foods</i> " Extraction aqueuse du polydextrose – Dosage chromatographique étalonné sur un polydextrose témoin. Polydextrose - DP 1 et sup ( $\overline{DP} \sim 5$ )
AOAC 999.03 McCleary, Blakeney 1999 " Enzymatique et colorimétrique "	" <i>Measurement of Total Fructan in foods</i> " Extraction aqueuse – Hydrolyse spécifique des fructanes par fructanase Dosage colorimétrique du glucose et du fructose libérés. Fructooligosaccharides - DP > 2
AOAC 997.08 Hoebregs, 1997 " Enzymatique et HPAEC "	" <i>Fructans in Food Products</i> " Extraction aqueuse – Hydrolyse spécifique des fructanes par fructanase Dosage chromatographique du glucose et du fructose libérés. Fructooligosaccharides - DP > 2
AOAC 2001.02 De Slegte " HPAEC-PAD "	" <i>Determination of trans-Galactooligosaccharides (TGOS) in Selected Food Products</i> " Extraction aqueuse – Hydrolyse spécifique des trans-galactooligosaccharides par β-galactosidase – Dosage chromatographique du galactose et du lactose libérés trans-Galactooligosaccharides - DP > 2

Figure 10 : Les méthodes AOAC spécifiques utilisées pour le dosage de fibres particulières [25]

Ces méthodes spécifiques sont intéressantes mais restent limitées.

Il existe d'autres méthodes moins courantes :

- La méthode NSP : il s'agit d'un procédé colorimétrique purement chimique qui permet de déterminer séparément les différents constituants (polysaccharides) des fibres alimentaires. Elle ne dose que l'ensemble des polysaccharides précipités par l'éthanol 80%, après élimination de l'amidon. [26] [27]
- La méthode UTDF : c'est une variante de la NSP qui quantifie d'une part les fibres polysaccharides et, d'autre part, la lignine. [27]

## 2 Structure des fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont des hydrates de carbone non digestibles. Elles sont classées en deux catégories : fibres insolubles et solubles, dont les propriétés physiologiques et métaboliques diffèrent.

Elles n'apportent pas d'énergie et agissent sur la vidange gastrique, le transit intestinal, l'équilibre de la microflore intestinale qui ne peut les dégrader qu'en partie.

Les fibres solubles définissent des polymères végétaux solubles dans l'eau (dans un tampon) tels que les gommes, les mucilages, la pectine, l'inuline, les galactomanannes et les hémicelluloses solubles (arabinoxylanes ou pentosanes).

Les fibres insolubles sont des polymères végétaux insolubles dans l'eau (tampon). Elles sont constituées d'hémicelluloses insolubles, de cellulose, de lignine et d'amidon résistant. [26] (Figure 11)

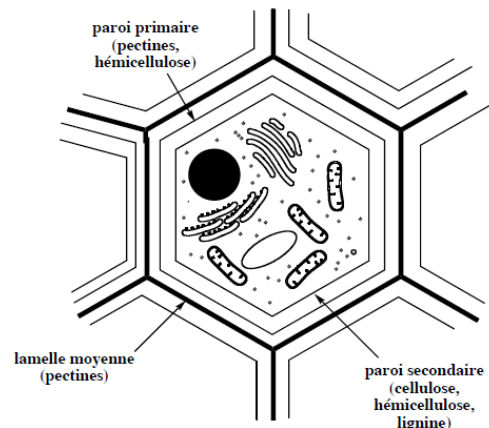


Figure 11 : Localisation des différentes fibres au sein de la paroi cellulaire végétale [28]

## 2.1 Les fibres solubles

### 2.1.1 Les galactanes

Les galactanes sulfatés sont retrouvés dans les algues rouges alimentaires. Il se différencient en deux groupes :

- les carraghénanes isolés de l'espèce *Chondrus*.
- les agars isolés des espèces *Gracilaria* et *Porphyra* ;

Les carraghénanes sont obtenues à partir d'algues rouges après traitement par de l'eau chaude et précipitation par l'éthanol ou le méthanol.

Les carraghénanes sont des galactanes, polymères du D-galactose. Ils sont fortement sulfatés. Tous les carraghénanes ont une structure linéaire de type (AB)<sub>n</sub> à liaisons 1→3 et 1→4 alternées. Les unités A et B sont des résidus galactopyranosyl, elles sont toujours sulfatées. L'unité A est sulfatée en C2 et C4 et l'unité B en C2 et/ou C6. L'unité B peut être le galactose ou le 3,6-anhydro-D-galactose.

Il existe sept types de carraghénanes, en fonction de la nature des unités A et B (Tableau 3).

Tableau 3 : Les différents carraghénanes [29]

unité A	unité B	carraghénane
D-galactose 4-sulfate	D-galactose 6-sulfate	μ
	D-galactose 2,6-disulfate	ν
	3,6-anhydro-D-galactose	κ
	3,6-anhydro-D-galactose 2-sulfate	ι
D-galactose 2-sulfate	D-galactose 2-sulfate	ξ
	D-galactose 2,6-disulfate	λ
	3,6-anhydro-D-galactose 2-sulfate	θ

La capacité à former des gels et les propriétés du gel diffèrent en fonction de la structure du carraghénane. Les formes iota et kappa se dissolvent facilement dans l'eau chaude. En revanche, la forme lambda ne se dissout pas.

Les carraghénanes interagissent avec les galactomannanes ayant pour conséquence une augmentation de la cohésion du gel formé. Les gels formés ont une bonne stabilité. [29]

L'agar est un polysaccharide, un polymère linéaire faiblement sulfaté construit selon la structure linéaire (AB)<sub>n</sub> à liaisons 1→3 et 1→4 alternées. Les unités A sont des D-galactoses partiellement méthylés et les unités B des énantiomères du L-galactose de type 3,6-anhydro-L-galactose (Figure 12).

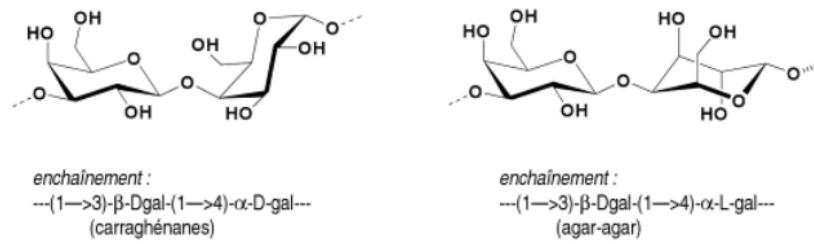


Figure 12 : Différence de structure entre les carraghénanes et les agars [29]

L'agar est solubilisé à chaud et forme un gel vers 30-35°C. ce gel ne se liquéfie qu'au-delà de 80°C. [29]

La différence entre ces deux types de composés réside essentiellement dans leur taux de sulfatation. Ce dernier est élevé pour les carraghénanes et faible pour les agars.

Ces deux composés sont dotés de propriétés gélifiantes et épaississantes.

### 2.1.2 Le xanthane

Le xanthane résulte de la fermentation aérobie d'une bactérie *Xanthomonas campestris*, dans un environnement où le pH n'est pas régulé, à des conditions de température de 28°C. Cette réaction suit le métabolisme des glucides et s'arrête lorsque le pH avoisine 5. La production de glucose est de 1 à 5%.

La chaîne principale est constituée d'un enchainement de glucopyranoses reliés entre eux par des liaisons  $\beta$ 1,4 glycosidiques, sur lesquelles sont fixées des chaînes latérales, elles même constituées par deux résidus mannopyranose autour d'un acide glucuronique. Les chaînes latérales sont fixées tous les deux glucoses de la chaîne principale (Figure 13).

Les chaînes de xanthane s'associent en simple ou double hélice. [30]

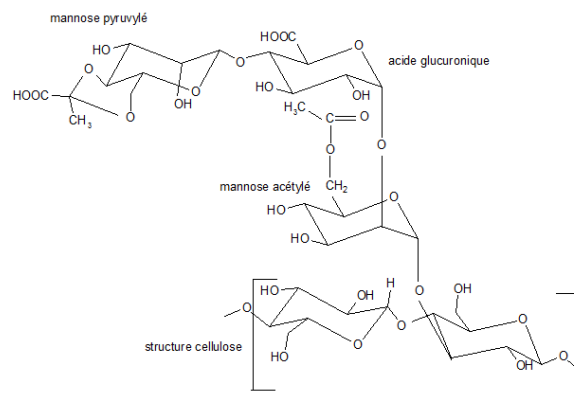


Figure 13 : Structure du xanthane [30]

Il est très utilisé dans l'industrie agroalimentaire (pâtisseries, ...). Il est soluble à froid, à chaud dans l'eau et donne des solutions visqueuses dont la viscosité est indépendante de la température. [29]

### 2.1.3 Les gommes et mucilages

Les gommes et les mucilages sont des macromolécules osidiques qui se dissolvent plus ou moins dans l'eau pour former des gels ou des solutions colloïdales.

#### 2.1.3.1 Les gommes

Les gommes sont des exsudats de plantes. Les gommes sont différenciées en quatre groupes.

- ▶ Groupe A : squelette de type galactane substitué de L-arabinose et par des oligosides ramifiés contenant un autre sucre (L-rhamnose, D-xylose) + acide glucuronique. Le polysaccharide est souvent associé à une protéine.
- ▶ Groupe B : chaînes d'acide D-galacturoniques reliées par des liaisons, substituées par de courtes chaînes contenant du L-arabinose et des acides glucuroniques et D-galacturoniques. La chaîne principale peut être interrompue par du L-rhamnose (gomme sterculia)
- ▶ Groupe C : peu fréquentes, ces gommes sont constituées de xylanes reliés en  $\beta$ -1,4 et fortement substituée par des sucres divers.
- ▶ Groupe D : la chaîne principale est caractérisée par l'alternance (1→4, 1→2) d'acides D-glucuroniques et D-mannose. Les hydroxyles en C3 des mannoses sont substitués. [29]

La composition d'une gomme est caractéristique d'une espèce. Elle peut être influencée par des facteurs géographiques ou environnementaux.

La majorité des gommes se dissolvent dans l'eau en formant des solutions visqueuses. Certaines sont insolubles et forment alors des gels.

Le sterculia : la gomme de Sterculia résulte de l'exsudat visqueux, séché et durci à l'air, produit par les branches et le tronc de l'espèce *Sterculia urens* et d'autres espèces voisines, de la famille des Malvacées. En Inde, la gomme produite par l'espèce *Sterculia urens* est appelée gomme de Karaya.

Elle fait partie des gommes peu soluble dans l'eau. Elle gonfle au contact de l'eau et forme une suspension très visqueuse. Cette gomme est construite selon le type B. [29]



L'Acacia : la gomme arabique résulte de l'exsudat, durci à l'air, issu des branches ou du tronc de l'espèce *Acacia senegal* et d'autres espèces voisines, de la famille des Mimosacées. Cette gomme se dissout lentement dans deux fois sa masse en eau pour former une solution visqueuse, dense et adhésive.

Sa structure de base est un galactane 1→3 et son composant majoritaire est un polysaccharide acide, existant à l'état natif sous forme de sel.

Les Astragales : la gomme adragante est l'exsudation gommeuse s'écoulant des branches et du tronc d'*Astragalus gummifer* et d'autres espèces d'*Astragalus* d'Asie occidentale, de la famille des Fabacées. Cette gomme est constituée par un mélange de polysaccharides la tragacanthine (30-40%) et la bassorine (60-70%).

La tragacanthine est un arabinogalactane (1→6 ; 1→3), qui se solubilise dans l'eau pour donner une solution colloïdale.

La bassorine est un glycanogalacturonane construit à partir de quatre sucres : acide G-galacturoniques, D-galactose, D-xylose et L-fucose. Elle est constituée d'un squelette d'acides galacturoniques liés en (1→4), substitué par du xylose et des diosides.

Autres : gomme ghatti , extraite de l'espèce *Anogeissus latifolia*, de la famille des Combretacées. [29]

### **2.1.3.2 Les mucilages**

Les mucilages sont des constituants cellulaires. Ils sont contenus dans des structures histologiques spécialisées.

On en distingue deux types : les mucilages acides et neutres.

#### **Les mucilages neutres** [29]

Ces mucilages sont constitués de polysaccharides dérivés du mannose.

Le Caroubier : il donne la « gomme de caroube ». Toutefois, ce n'est pas une gomme. Elle est souvent nommée caroube ou farine de graine de caroube. Elle est isolée du Caroubier (*Ceratonia siliqua*), de la famille des Césalpiniacées. C'est un polymère formé par l'enchaînement β-1,4-D-mannoses, avec des branchements latéraux d'une seule unité d'α-1,6-D-galactose. La « gomme » comprend une unité de D-galactose pour quatre D-mannoses.

Elle est partiellement soluble dans l'eau à froid mais est bien solubilisée à chaud (80°C). En refroidissant, elle donne une solution de grande viscosité.

Le guar : le guar est obtenu par broyage de l'albumen des graines de *Cyamopsis tetragonobulus*, de la famille des Fabacées. Le guar possède la même structure chimique que le caroube, mais on compte environ une unité D-galactose pour deux unités D-mannoses.

Le Konjac (*Amorphophallus konjac*) : cette plante appartient à la famille de Aracées. Le tubercule accumule un glucomannane comportant des liaisons  $\beta$ 1,4. Les hydroxyles en C3 sont substitués par du D-mannose et du D-glucose. Le polymère est faiblement acétylé. Le degré de polymérisation varie en fonction de l'origine géographique de la plante.

Le Fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*) : cette plante appartient à la famille des Fabacées. On utilise la graine mûre séchée. Elle renferme un galactomannane soluble qui représente 25 à 45% de la graine. Elle contient aussi de la cellulose et des hémicelluloses. D'autres plantes sont susceptibles de produire ce type de mucilages : le févier (*Gleditsia triacanthos*) de la famille des Fabacées ou la Tara (*Caesalpinia spinosa*) de la famille des Caesalpiniacées.

#### Les mucilages acides [29]

Les mucilages acides sont retrouvés en grande majorité dans les plante de la famille des Plantaginacées.

Le psyllium (*Plantago afra* et *Plantago indica*) : la partie utilisée est la graine mûre, entière et séchée. Elle renferme 10 à 12% de mucilages, dont l'hydrolyse produit du D-xylose, du L-arabinose ainsi de l' $\alpha$ -1,4-D-galacturonyl-L-xylose et du D-galactose.

L'ispaghul (*Plantago ovata*) : la partie utilisée est, soit la graine mûre et séchée, soit le tégument de la graine. La teneur en mucilage est important, pouvant atteindre jusqu'à 30% de la graine.

La composition du mucilage est caractérisée par la présence majoritaire d'une fraction polysaccharidique. Le polymère est un xylane au sein duquel on retrouve des liaisons 1 $\rightarrow$ 3 et 1 $\rightarrow$ 4. La chaîne principale est substituée en C2 et C3 par du L-arabinose, du D-xylose ou de l' $\alpha$ -1,2-galacturonyl-L-rhamnose.

Le grand Plantain (*Plantago major*) et le Plantain lancéolé (*Plantago lanceolata*) : la partie utilisée pour ces deux plantes est la feuille séchée.

Ces feuilles renferment environ 6 à 7% de mucilages riches en D-galactose et L-arabinose.

De plus, les graines du grand Plantain sont également constituées de mucilages dont la composition chimique est voisine des autres espèces de la famille.

Une autre famille botanique est connue pour ces mucilages (acides) : il s'agit de la famille des Malvacées, représentée principalement par la Mauve, la Guimauve et le Tilleul.

La mauve (*Malva sylvestris*) : la partie employée est la fleur de mauve séchée, entière ou fragmentée. Elle renferme des mucilages présentant, comme l'ensemble de la famille, des similitudes structurales avec les polysaccharides pectiques.

La guimauve (*Althaea officinalis*) : les parties utilisées sont les feuilles (sèches) et les racines séchées de guimauve.

Toutes les parties de la guimauve renferment des mucilages. Dans le cas des racines, les mucilages possèdent une structure ramifiée composée de D-galactose, de L-rhamnose et d'acides glucuroniques et galacturoniques.

Le tilleul (*Tilia cordata* et *Tilia Platiphyllus*) : la partie utilisée est l'inflorescence entière séchée. Le mucilage qu'elle renferme se compose de cinq fractions : le D-galactose, le L-arabinose, le L-rhamnose et les acides uroniques.

Il existe d'autres plantes sources de mucilages telles que le lin (*Linum usitatissimum*), de la famille des Linacées ou le cognassier (*Cydonia vulgaris*), de la famille des Rosacées.

Le lin, dont on utilise la graine, peut contenir jusqu'à 10% de mucilages. Ces derniers se composent à la fois d'une fraction neutre (D-xylose, D-glucose, D-galactose et L-arabinose) et d'une fraction acide (L-rhamnose et acide galacturonique).

#### **2.1.4 Les hémicelluloses**

On entend par hémicellulose tous les polysaccharides de la paroi autres que la cellulose et les composés pectiniques. Tout comme la cellulose, elle constitue la matière végétale

Il s'agit de polymère de pentoses ou d'hexoses mixtes, de saccharides neutres tels que le xylose, l'arabinose, le mannose, le galactose ou le glucose et de saccharides acides, essentiellement l'acide glucuronique et le méthylglucuronate.

L'hémicellulose renferme des résidus xylozes (par 50 à 200) qui constituent des unités xylanes. Ces unités possèdent un squelette  $\beta(1\rightarrow4)$  -D-xylose. On trouve des arabinoxylanes constitués de l'arabinose (liaison  $\alpha$  glycosidique sur la fonction hydroxyle en position 3 du xylose), de l'acide glucuronique ou de l'acide 4-O-méthylglucuronique (liaison  $\alpha$  glycosidique sur la fonction hydroxyle en position 2 du xylose). Ces derniers sont notamment retrouvés dans les graines de céréales et donc dans les farines.

L'hémicellulose contient également des mannanes constitués par un squelette de mannopyranose liés par de liaisons  $\beta$  1,4 glycosidiques pouvant comporter des substitutions

de glucopyrannose ou de galactopyrannose. Dans le secteur agroalimentaire, les galactomannanes sont les plus utilisés.

Les hémicelluloses sont dégradées par un ensemble d'endoenzymes (arabinases, galactases,...) qui agit à l'intérieur des chaînes, à partir de l'extrémité non réductrice. [30]

Certaines hémicelluloses sont insolubles.

### 2.1.5 Les pectines

Les pectines sont abondantes dans les fruits des Dicotylédones et caractéristiques des espaces intercellulaires. [29]

Elles proviennent de la lamelle et de la paroi des cellules des végétaux supérieurs. Elles servent de ciment intercellulaire. Elles constituent également la peau des fruits ( orange : 30% ; pomme : 15% ; oignon :12%). [30]

Ce sont des polygalacturonanes très hydrophiles qui constituent la matrice au sein de laquelle on retrouve les fibres de cellulose de la paroi. Les pectines sont constituées d'unités  $\alpha(1\rightarrow4)$ galacturoniques, sur lesquelles sont intercalées des unités de L-rhamnose et associées à d'autres sucres (pentoses ou d'hexoses).(Figure 14)

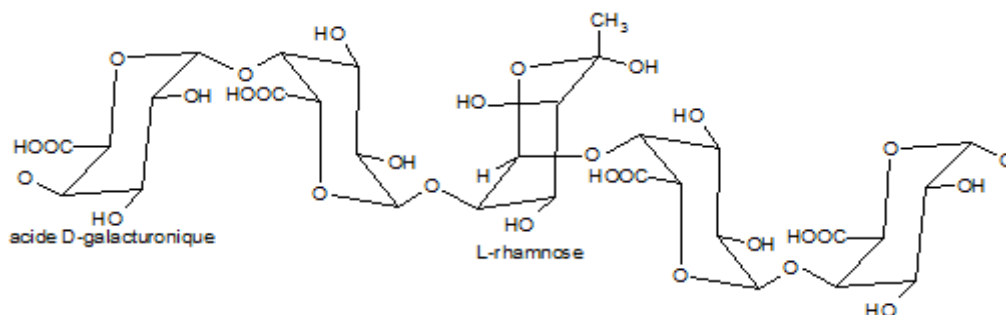


Figure 14 : Structure de la pectine [30]

Pour une même source, la structure du polymère varie selon le stade de croissance.

Les pectines sont abondantes dans les fruits charnus immatures. D'abord insolubles, elles assurent une certaine rigidité aux tissus, puis sont dégradées en sucres et en acides au cours du mûrissement. Elles sont obtenues par extraction à partir de pulpe résiduelle de citrons et de pommes.

L'acide pectique est insoluble dans l'eau et l'hydrosolubilité augmente avec l'accroissement du degré de polymérisation. Les pectates alcalins sont hydrosolubles. [29] [30]

## 2.1.6 L'inuline et les fructanes

Ces composés sont des polymères du fructose, reliés par de liaisons  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 1) à des résidus glucoses.

Tout comme l'amidon, ils représentent des formes de stockage de produits issus de la photosynthèse et sont retrouvés dans les vacuoles.

L'inuline est majoritairement présente chez les Astéracées, les Boraginacées et les Campanulacées (Dicotylédones). Les fructanes sont retrouvés chez les Monocotylédones, dans les familles des Poacées et des Amaryllidacées.

Ces composés sont présents, de façon générale, au sein des organes souterrains (racines, bulbes, tubercules ou rhizomes).

Chez les fructanes de type inuline, présents chez les Boraginacées et les Astéracées, le motif de base est le  $\beta$ (2 $\rightarrow$ 1)-D-fructofuranosyl. Le premier terme de la série est appelé isokestose (Figure 15). [29]

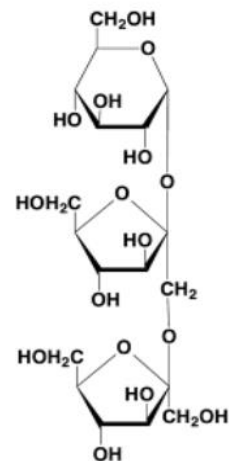


Figure 15 : L' isokestose présent dans l'inuline [29]

Chez les fructanes de type phléine (Poacées), le motif de base est le  $\beta$ (2 $\rightarrow$ 6)-D-fructofuranosyl. Le premier terme de la série est le kestose (Figure 16) [29]

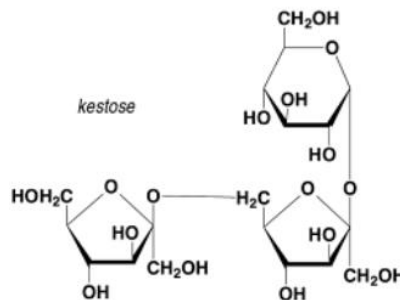


Figure 16 : Le kestose des fructanes [29]

Ces composés sont des polymères très solubles dans l'eau chaude.

## 2.2 Les fibres insolubles

### 2.2.1 Les amidons résistants

L'amidon est la substance de réserve des végétaux. Il est présent dans toutes les parties du végétal et se concentre préférentiellement dans les graines, dans les fruits et dans les organes souterrains.

L'amidon est retrouvé en grande quantité dans la famille des Poacées, au sein de laquelle on retrouve les plantes céréalières : le blé, le riz, le maïs, l'avoine, l'orge. On retrouve également l'amidon dans la pomme de terre (Solanacées) ainsi que dans d'autres tubercules ou rhizomes tels que le manioc, l'igname, ...

La proportion d'amidon dépend de la source dont il provient. [29]

L'amidon est constitué de deux polymères : l'amylose avec une structure linéaire et l'amylopectine qui possède une structure ramifiée.

L'amylopectine est la molécule présente en majorité. Celle-ci, présente en plus grande quantité, est constituée d'unités glucoses reliées à la fois par des liaisons  $\alpha$ -1,4 glycosidiques et par des liaisons  $\alpha$ -1,6 glycosidiques (Figure 17). [30]

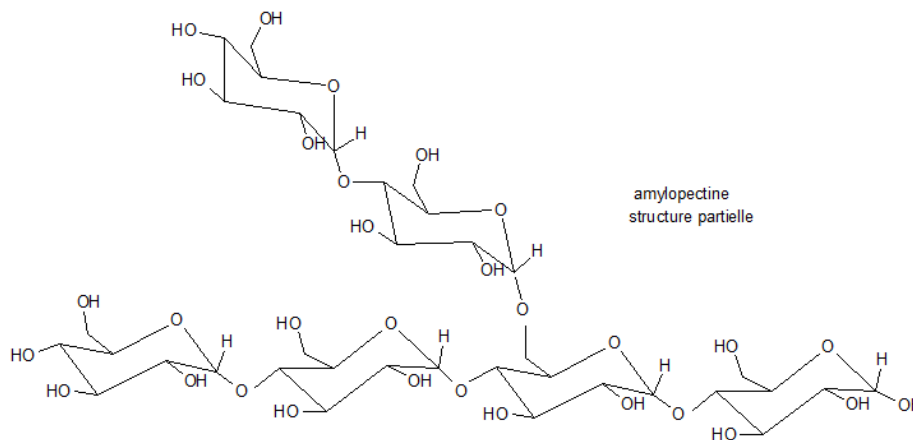


Figure 17 : Structure de l'amylopectine [30]

Les branchements sont retrouvés tous les vingt à trente résidus, ceci confère à la molécule un aspect arborescent.

L'amylose représente 20 à 30% de l'amidon. Les molécules de glucose sont reliées par des liaisons  $\alpha$  1,4 glycosidiques. 1% des liaisons sont toutefois représentées par des liaisons  $\alpha$  1,6 glycosidique. Dans une molécule d'amylose on retrouve de 500 à 2000 résidus glucose (Figure 18). [30]

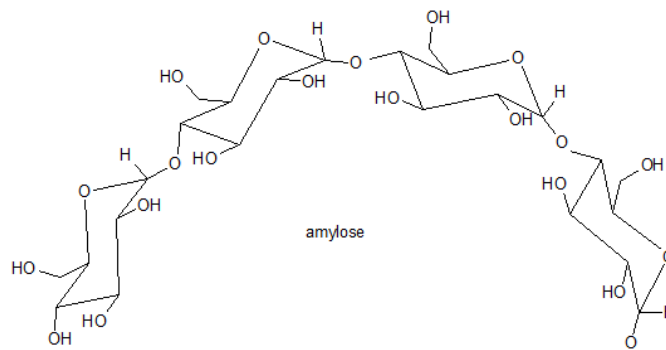


Figure 18 : Structure de l'amylose [30]

Dans l'espace, l'amylose constitue une hélice composée de six à huit résidus de glucose par tour d'hélice. Celle-ci possède des propriétés hydrophiles et hydrophobes qui sont respectivement dues à la présence de fonctions hydroxyles et de groupements CH-CH. [30]

En milieu aqueux, à température ambiante, l'amidon n'est pas hydrosoluble, mais gonfle de manière irréversible, vers 55-60°C. Le grain d'amidon absorbe une grande quantité d'eau qui peut atteindre 50% du grain. La structure granulaire est ainsi détruite, la gélification se produit. Le résultat de l'absorption donne une substance gélatineuse appelée empois d'amidon.

Si on chauffe davantage (jusqu'à 100°C), se produit la solubilisation. Elle correspond à la diffusion de l'amylose dans le milieu. Lors du refroidissement, les molécules se réorganisent pour former un gel, c'est le phénomène de rétrogradation. Ce dernier peut être modifié par la présence d'autres constituants dans le milieu. [29]

Les amidons peuvent être dits résistants car ne peuvent être digérés par les enzymes de l'intestin d'un humain sain.

Une partie de l'amidon est inaccessible (grains partiellement broyés, graines, ...), il est stable lors de la cuisine et est donc largement employé. Cet amidon porte la dénomination d'amidon RS<sub>1</sub>.

Un autre type d'amidon RS<sub>2</sub> est caractérisé par la forme particulière des grains qui leur confère une résistance à l'hydrolyse enzymatique

La forme la plus résistante est l'amidon RS<sub>3</sub>, elle résiste à la digestion enzymatique et aux enzymes pancréatiques.

Suite à des modifications chimiques, il peut se produire une diminution de la digestibilité de l'amidon dans l'intestin grêle pouvant aller jusqu'à la formation de l'amidon RS<sub>4</sub>.

L'amidon résistant contenu dans la nourriture est susceptible de modifier la durée de conservation des produits, en fonction de la température, de la quantité d'eau et de la durée de préparation. [30]

#### Comportement de l'amidon en présence de macromolécules

En présence d'autres glucides, ceux-ci mobilisent l'eau au détriment des grains d'amidon, ce qui ralentit la gélatinisation.

En présence de lipides, la réaction de gonflement se trouve modifiée (Tableau 4). En effet, le complexe amylose-lipide empêche l'interaction de l'amylose avec les molécules d'eau. De ce fait, il est nécessaire d'avoir des températures plus élevées pour obtenir le gonflement total des grains. [30]

Tableau 4 : Influence des lipides sur la rhéologie de l'amidon [30]

<b>NATURE DES ACIDES GRAS</b>	<b>INFLUENCE SUR LA RHEOLOGIE</b>
<b>AG à courte chaîne (C4-C5)</b>	Augmentent l'hydratation des complexes
<b>AG à chaîne moyenne (C10-C16)</b>	Renforcent les complexes et diminuent le gonflement des grains
<b>AG à longue chaîne (C18 et plus)</b>	Donnent des complexes stables et diminuent la viscosité de l'empois

Les protéines présentent peu d'interactions avec l'amidon qui est une entité neutre. Il peut y avoir une compétition pour l'eau et donc une influence sur la gélatinisation. [30]

Il existe différents traitements pouvant être appliqués à l'amidon et susceptibles de modifier les propriétés physiques et rhéologiques de l'amidon : amidon oxydé, réticulé, éthérifié, estérifié, dextrines, réaction de conversion.

#### Réactions enzymatiques

Dans l'organisme, l'amidon subit des transformations dues à la présence de diverses enzymes endogènes telles que  $\alpha$ -amylase ( $\alpha$ -D1,4 glucanne glucanohydrolase), qui coupent spécifiquement les liaisons  $\alpha$ 1,4 glycosidiques.

La seconde enzyme spécifique est la  $\beta$ -amylase ( $\alpha$ -D1,4 glucanne maltohydrolase). Elle n'est pas présente chez les animaux, a été récemment mise en évidence chez certains micro-organismes. C'est une enzyme constitutive chez les végétaux, en grande quantité. Elles sont capables de couper les liaisons  $\alpha$ 1,4 glycosidiques à partir de l'extrémité terminale.



L'amylopectine est hydrolysée à 55-60% et l'amylose est hydrolysée à 100%.

Il existe également des enzymes capables d'hydrolyser les liaisons  $\alpha$  1,6 glycosidiques sans toucher aux liaisons  $\alpha$ 1,4 glycosidiques. Elles augmentent la saccharification de l'amidon. Ces deux enzymes sont l'isoamylase et la pullulanase. On parle d'enzymes de débranchement.

Enfin des exo-enzymes hydrolysent les deux types de liaisons  $\alpha$  1,4 et  $\alpha$  1,6 glycosidiques, aboutissant à la production de glucose. Il s'agit de l'amyloglucosidase et de l' $\alpha$ -D-glucosidase, qui sont appelées enzymes de finition. L'association des enzymes de débranchement et de finition donne des maltodextrines et des sirops de glucose avec des densités énergétiques élevées.

Les maltodextrines représentent donc des composants de choix dans les produits de nutrition infantile, diététique et parentérale. De même, elles peuvent être utilisées dans le secteur agroalimentaire et dans les procédés industriels de conservation des aliments. [30]

## 2.2.2 La cellulose et ses dérivés

La cellulose est le polysaccharide constitutif principal des végétaux. Elle forme des microfibrilles qui se rassemblent en fibres de cristallinité différentes. La cellulose, essentiellement retrouvée au niveau de membranes cellulosesiques, est reliée à des polymères de lignine. Le tout donne un ensemble compact et insensible à la majorité des réactions cellulaires. Les cellules ne pourront alors interagir entre elles que par les pores des membranes.

C'est un polymère linéaire, constitué d'unités de D-glucose reliées par des liaisons  $\beta$ 1,4. Ce type de liaison permet une rotation d'une unité sur deux et confère à la molécule un aspect rubané. Les unités de D-glucopyranose sont présentes sous forme « chaise ». Les hydroxyles du cycle, l'hydroxyméthyle et les liaisons osidiques sont en position équatoriale. Le motif de base de la cellulose est le cellubiose (Figure 19).

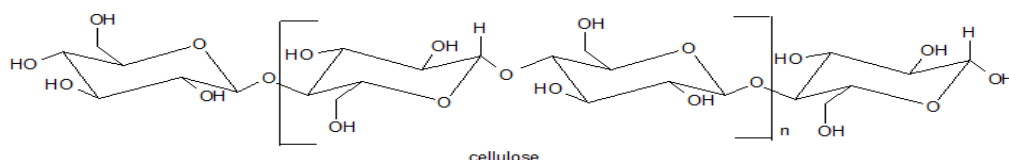


Figure 19 : Structure de la cellulose [30]

Le degré de polymérisation varie entre 300 et 15000 selon la source, l'âge du tissu ou le procédé d'obtention. Les groupements hydroxyles de la cellulose lui confèrent la capacité

de captation des molécules d'eau, entraînent son gonflement et lui attribuent donc la qualité d'hydrocolloïde bien que totalement insoluble dans l'eau.

La cellulose peut être estérifiée, conduisant à la production de composés aux usages multiples (membranes de dialyse, plastifiants, filtres).

De même l'éthérisation, conduit à des polymères hydrosolubles aux applications technologiques variées.

Les dérivés de la cellulose sont semblables à la cellulose : méthylcarboxycellulose, méthylcellulose, hydroxy-propylméthylcellulose (HPMC). Pour tous ces composés, l'hydrosolubilité dépend du degré de substitution du polymère natif. Ils ne sont pas digérés mais à la différence de la cellulose, ils sont solubles et sont très fermentés par la flore endogène du colon. [29] [30]

### 2.2.3 L'acide alginique et les alginates

L'acide alginique est obtenu à partir d'algues de la famille des Phéophycées. Il est constitué par des résidus de l'acide D-mannuronique et de l'acide L-gulonique (Figure 20).

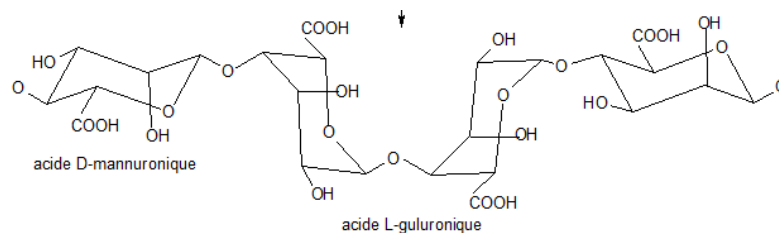


Figure 20 : Structure des alginates [30]

L'acide alginique gonfle dans l'eau mais ne s'y dissout pas. Il est insoluble dans l'alcool.

Il peut donner lieu à une gélification particulière, par entassement des chaînes. Le gel possède une structure caractéristique dite « en boîte d'œuf », il est doté de propriété épaississante. Il est utilisé dans les crèmes glacées, les pâtisseries ou encore dans les produits restructurés.

L'acide alginique possède un caractère polyanionique. Il est insoluble dans l'eau et peut former des sels. Ces sels peuvent être solubles comme les sels de sodium, de potassium, d'ammonium ou insolubles comme les sels de calcium. [29] [30]

#### **2.2.4 La lignine**

Elle est retrouvée dans les parois secondaires des végétaux et confère à celui-ci sa rigidité, son imperméabilité et sa résistance.

Il s'agit d'un hétéropolymère tridimensionnel constitué d'unités phénylpropaniques. C'est un composé très hydrophobe, généralement peu abondant dans les tissus végétaux ingérés par l'Homme. [29] [30]

### **2.3 Les oligosaccharides non digestibles**

Les oligosaccharides non digestibles possèdent un degré de polymérisation compris entre 3 et 10 et sont naturellement présents dans les plantes alimentaires, les fruits, les légumes et les céréales.

Ils peuvent également être synthétisés à partir de mono ou di-saccharides par procédé enzymatique, ainsi qu'à partir de polysaccharides par hydrolyse enzymatique.

Ces produits sont considérés comme faisant partie des fibres alimentaires en raison de leurs propriétés physiologiques similaires. En raison de leur fermentescibilité, les fructo-oligosaccharides et les galacto-oligosaccharides présentent des propriétés probiotiques.

Les oligosaccharides sont bénéfiques pour les espèces bactériennes de la flore intestinale telles que les Bifidobactéries et le genre *Lactobacillus*. Des études ont prouvé que ces composés augmentaient les populations de bactéries commensales et diminuaient le nombre de bactéries néfastes.

Ils améliorent l'absorption du calcium, du magnésium et favorise l'élimination des produits toxiques dans l'organisme.

Les fructo-oligosaccharides sont retrouvés dans la bardane, la chicorée, les racines de pissenlit, les oignons, ou encore dans les asperges.

Le soja, est quant à lui, une source naturelle de galacto-oligosaccharides. [31]

Pour conclure, il existe d'autres composés associés aux fibres alimentaires tels que l'acide phytique, des polyphénols (tanins), des flavonoïdes, des phytostérols ou encore de la cutine.

## 2.4 Les glucides synthétiques

Le *Codex alimentarius* inclut dans la définition de fibres alimentaires des polymères glucidiques synthétiques dont le degré de polymérisation est supérieur à trois.

- Les fructo-oligosaccharides FOS (incluant les oligofructoses dérivés de l'inuline et les FOS de synthèse).

Les FOS sont obtenus par synthèse enzymatique à partir de saccharose. Les oligofructoses sont obtenus par hydrolyse enzymatique de l'inuline à partir de la racine de chicorée.

En 1995, ces composés ont fait l'objet d'un avis de la CEDAP (Commission interministérielle d'Etude des produits Destinés à une Alimentation Particulière) qui propose de les rattacher à la catégorie des fibres alimentaires dans l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires.

- Les fibres d'origine végétale modifiées chimiquement (dont cellulose et amidons modifiés actuellement autorisés comme ingrédients ou additifs) ;
- le polydextrose obtenu par polymérisation thermique du glucose en présence de sorbitol et d'acide (catalyseur) ;
- les amidons résistants synthétiques ;
- les maltodextrines résistantes (produites par chauffage de l'amidon, à pH alcalin et après traitement enzymatique) ;
- les GOS (gluco-oligosaccharides) ;
- les TOS ( $\beta$ -galacto-oligosaccharides ou transgalacto-oligosaccharides) ;
- les XOS (xylo-oligosaccharides). [30]

## 3 Propriétés physico-chimiques

Les effets des fibres alimentaires dépendent principalement de leurs propriétés physicochimiques :

- leur capacité à capter l'eau ;
- leur viscosité ;
- leur capacité de liaison ;
- leur capacité de formation d'une masse ;
- leur capacité de fermentation. [31]

### **3.1 La solubilité**

On peut séparer les fibres en deux groupes : les fibres solubles et insolubles.

Leur solubilité décide de leur fonctionnalité technologique et de leur effet physiologique :

- les fibres solubles augmentent la viscosité et diminuent la réponse glycémique et le cholestérol plasmatique ;
- les fibres insolubles, caractérisées par leur porosité, augmentent la masse fécale et accélèrent le transit.

L'incorporation alimentaire de fibre solubles est davantage bénéfique en raison de leur viscosité, de leur capacité à former des gels ou d'agir comme émulsifiant. [31]

### **3.2 La captation de l'eau**

On définit la Water Holding Capacity (WHC) comme étant la quantité d'eau retenue par un poids fixe de fibres sèches dans des conditions de température précise. Elle tient compte du temps d'imbibition, de la vitesse et de la durée de centrifugation. La WHC est plus élevée pour les fibres solubles.

Les polysaccharides sont fortement hydrophiles. L'eau est captée par les sites hydrophiles ou dans les espaces vides de la structure moléculaire. [31]

### **3.3 La viscosité et la formation de gel**

C'est une propriété physicochimique spécifique des fibres solubles (gommes, les pectines, ...).

La viscosité ou « gel forming capacity » décrit la capacité des fibres alimentaires à absorber l'eau pour former une masse gélatineuse. Les fibres solubles sont les principaux composés qui modifient et augmentent la viscosité d'une solution.

C'est par ce mécanisme qu'elles augmentent la viscosité du chyme alimentaire. Ce phénomène peut alors expliquer le retardement de la vidange gastrique, souvent associé à l'ingestion de fibres. Ces gels sont également responsables d'un phénomène de lubrification des selles. [31]

### **3.4 La capacité de liaison ou « Binding ability »**

Les fibres alimentaires piègent les acides biliaires dans l'intestin grêle. La matrice formée par les fibres solubles peut être excrétée dans les selles et capter les acides biliaires libérés par la vésicule biliaire. Ce piège physique est plus prononcé dans la partie terminale de l'iléon où les acides biliaires sont normalement réabsorbés. [31]

### **3.5 La fermentation**

Les fibres solubles sont plus fermentées par la microflore du côlon que les fibres insolubles. Ce phénomène de fermentation joue un rôle capital dans les propriétés physiologiques des fibres. La fermentation est aussi caractérisée par sa vitesse, en effet, plus celle-ci est lente et plus la masse fécale augmente. A l'inverse, plus elle est rapide et moins le composé aura d'impact sur la masse fécale. Ce processus de fermentation se déroule sur toute la longueur du côlon. [31]

### **3.6 La capacité de formation d'une masse ou « Bulking ability »**

La cellulose et la lignine sont les composés les moins fermentescibles par la microflore du côlon. De ce fait, elles augmentent la masse fécale en formant des particules et en captant l'eau environnante.

Certaines fibres comme les hémicelluloses du chou, augmentent la masse fécale en augmentant la flore fécale.

A l'inverse les fibres très fermentées, comme la pectine, ont peu d'impact sur la masse fécale. [31]

## **4 Les sources de fibres alimentaires**

Les sources de fibres alimentaires sont nombreuses et variées. Elles sont toutefois, majoritairement représentées par les fruits, les légumes, les céréales, les farines, les graines oléagineuses (Tableaux 5 à 13).

Beaucoup d'herbes et épices renferment des fibres alimentaires. Toutefois, malgré des teneurs intéressantes (g/100g), les faibles quantités ingérées en réalité rendent ces quantités peu pertinentes.

La teneur d'un végétal en fibres alimentaires dépend de son degré de maturité, des conditions de culture, des traitements subis avant son ingestion.

La liste des aliments renfermant des fibres alimentaires des chapitres suivants n'est pas exhaustive. Ces sources sont classées par teneur décroissante. [32] [36]

## 4.1 Les fibres retrouvées dans les fruits

Tableau 5 : Sources et teneurs en fibres des fruits secs [32]

Fruits secs	<u>Figue</u>	<u>Banane</u>	<u>Datte</u>	<u>Pruneau</u>	<u>Abricot</u>	<u>Mélange apéritif de fruits secs exotiques</u>	<u>Raisin</u>
<b>Teneur globale en fibres (g/100g)</b>	11,4	8	8	5,83	5,7	5,6	3,07
<b>Teneur minimum</b>	7,8		7,30	4,40			2,50
<b>Teneur maxi</b>	18,30		8,7		13,80		6,80

Tableau 6 : Sources et teneurs en fibres des fruits frais [32]

Fruits frais	<u>Fruit de la passion</u>	<u>Citron (zeste)</u>	<u>Cassis</u>	<u>Groseille</u>	<u>Framboise</u>	<u>Mure</u>	<u>Figue de Barbarie</u>	<u>Kaki</u>	<u>Coing</u>	<u>Banane</u>	<u>Poire</u>	<u>Carambole</u>	<u>Figues Prunes (Mirabelle et Reine Claude)</u>	<u>Nectarine</u>	<u>Pomme</u>
<b>Teneur globale en fibres (g/100g)</b>	10,4	8,63	7,8	7,4	6,7	6,6	4,3	4	3,23	<3,21	3,03	2,8	2,3	2,2	1,95
<b>Teneur minimum</b>		4,70	4,20	3,4	4,1	2,3	3,6	2,5	1,9	0,5	2,20	2,1			1,40
<b>Teneur maxi</b>		10,60			8,2	7,3	5	5,9	5,9	3,7	4,80	3,5			3,50



## 4.2 Les fibres retrouvées dans les légumes

Tableau 7 : Sources et teneur en fibres des légumes secs [32]

Légumes secs	<u>Pois cassés cuits</u>	<u>Haricots rouges cuits</u>	<u>Haricots flageolets</u>	<u>Haricots blancs</u>	<u>Pois chiche</u>	<u>Fèves cuites</u>	<u>Lentilles</u>
<b>Teneur globale en fibres (g/100g)</b>	10,6	7,34	7,12	6,824,8	4,8	4,4	4,37
<b>Teneur minimum</b>	7,6	6,4	3,60	7,6		3,6	4
<b>Teneur maximum</b>		9	9,2			5,4	5,3

Tableau 8 : Sources et teneur en fibres des légumes frais [32]

Légumes frais	<u>Petits pois cuits</u>	<u>Artichauts crus</u>	<u>Avocat</u>	<u>Artichauts cuits</u>	<u>Champignons de Paris</u>	<u>Concentré de tomate</u>	<u>Maïs doux</u>	<u>Epinards crus</u>	<u>Céleri rave cru</u>	<u>Poireau cuits</u>	<u>Choux de Bruxelles</u>	<u>Haricots verts cuits</u>
<b>Teneur globale en fibres (g/100g)</b>	6	5,43	5,18	5,05	4,8	4,25	3,92	3,55	3,2	3,2	3,1	3,07
<b>Teneur minimum</b>	5,5	4,2	3,2	1,8	3	2	1,2	1,2	1,8	1		0,9
<b>Teneur maximum</b>	6,20	10,80	12,70	8,9		5,8	6,7	6	4,3	3,9		4,75

### 4.3 Fibres retrouvées dans les farines et les pains

Tableau 9 : Sources et teneurs en fibres des farines et amidons [32]

<b>Farine/Amidon</b>	<u>Farine de blé tendre ou froment T150*</u>	<u>Farine de seigle T130</u>	<u>Farine de blé tendre ou froment T110</u>	<u>Farine de blé tendre ou froment T80</u>	<u>Farine de sarrasin</u>	<u>Farine de blé tendre ou froment T55 (pour pain)</u>	<u>Semoule de maïs</u>
<b>Teneur globale en fibres (g/100g)</b>	11	10,6	6,35	4,6	4,2	3,9	3,2
<b>Teneur minimum</b>	7,8	1,5	5,7	4,2	1,9		
<b>Teneur maximum</b>	12,5	11,7	13,8	5	10		

\*la lettre T désigne le type de farine. Il tient compte du taux de cendres (après incinération) et du taux d'extraction. Le nombre qui suit décrit le poids restant après incinération de 5 gr de farine, déterminant la pureté de la farine. [33]

Tableau 10 : Sources et teneurs en fibres des pains [32]

<b>Pains</b>	<u>Pain de seigle et froment</u>	<u>Pain complet ou intégral (farine t)</u>	<u>Chapelure</u>	<u>Biscotte classique</u>	<u>Pain courant français (400g) ou boule</u>	<u>Pain, baguette ou boule de campagne</u>	<u>Baguette classique</u>	<u>Pain de mie courant</u>	<u>Blini</u>
<b>Teneur globale en fibres (g/100g)</b>	5,93	5,6	4,5	3,89	3,43	3,36	3,02	2,96	1,5
<b>Teneur minimum</b>	3,1	3	3,4	2,6	2,60	2,4	1,3	1,3	
<b>Teneur maximum</b>	8,90	8,9	6,9	15,8	6,1	5,1	5,6	7,8	

#### 4.4 Les fibres retrouvées dans les graines oléagineuses

Tableau 11 : Sources et teneurs en fibres des graines oléagineuses [32]

Graines	Teneur globale en fibres (g/100g)	Teneur minimum	Teneur maximum
<u>Noix de coco sèche</u> <u>Amande sèche</u>	14,4	11,20	16,30
<u>Amande avec peau</u>	12,6	7,90	25,10
<u>Farine de châtaigne</u>	12,6	10,90	
<u>Noix de coco fraîches</u> <u>Amande fraîches</u>	11,6	9	16,40
<u>Cacahuètes grillées</u> <u>salées</u>	11,4	6,90	14,80
<u>Pistache grillées,</u> <u>salées</u>	10,6	6	11,90
<u>Pignon de pin</u>	10		3,30
<u>Noix de pécan</u>	9,52	8	10,20
<u>Noix de Macadamia</u>	8,6	7,60	10,20
<u>Noisette</u>	8,2	6,70	10,70
<u>Noix du Brésil</u>	8,1		5
<u>Sésame</u>	7,9		4,20
<u>Noix (cerneaux)</u>	5,7	4,60	9,20

## 4.5 Autres sources de fibres

Tableau 12 : Sources et teneurs en fibres de certaines boissons [32]

Boissons	Teneur globale en fibres (g/100g)	Teneur minimum	Teneur maximum
<u>Chicorée</u>	29,2		
<u>Cacao</u>	28,7	24	33,20
<u>Café poudre</u>	21,2	16,80	21,60
<u>Poudre cacaotée d'aliments enrichis</u>	5,3		7,10

Tableau 13 : Sources et teneurs en fibres de certains compléments alimentaires [32]

Compléments alimentaire	Teneur globale en fibres (g/100g)	Teneur minimum	Teneur maximum
Germe de blé	14	10,40	15,60
Levure alimentaire	13,4	1,70	25

De nombreux autres aliments renferment des fibres alimentaires tels que les fromages, certaines boissons, les crustacés, les eaux, ...

## **5 Les recommandations en vigueur**

An niveau national, d'après l'ANSES, les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) pour un adulte sont de 25g/j.

Avec une consommation moyenne de 17,5 g/j, les français ont une consommation insuffisante en fibres, pour couvrir leurs besoins.

Un groupe de travail fibres alimentaires, avait pour objectif d'identifier l'origine de cette sous-consommation ainsi que de réfléchir à différents moyens d'amélioration de la qualité des produits notamment par une augmentation de teneur en fibres tout en tenant compte de la qualité nutritionnelle des produits ainsi que l'acceptabilité des consommateurs.

Les différents axes de recherche ont montré que, malgré l'offre diversifiée de ces produits à base de fibres, leur caractère peu attractif peut expliquer le niveau de consommation. En effet, l'apparence, le goût ainsi que le prix des aliments riches en fibres freinent leur consommation.

Pour certains consommateurs le terme « fibres » renvoie à un univers médicalisé se rapportant au transit intestinal.

Concernant les professionnels de santé, leur connaissance sur les fibres alimentaires et leurs propriétés est réduite, notamment par manque de travaux, de recherches auprès de ces derniers ainsi que par manque d'informations.

Ces travaux conduisent à la mise en place de plusieurs objectifs qui ont pour directive une consommation plus accessible, facile, attractive et régulière des aliments à base de fibres.

Cela passe par la reformulation de produits, l'augmentation de l'offre, le but ultime étant de contribuer au progrès et à l'innovation de ces produits vecteurs.

Un des objectifs est également d'utiliser et mutualiser les travaux de recherches sur les fibres. [25]

Les recommandations nationales font l'objet d'une information et d'une étude par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Dans le cas des fibres alimentaires, les recommandations européennes sont identiques aux recommandations nationales. [34]

## **6 Les allégations nutritionnelles relatives aux fibres alimentaires**

Au niveau national, les allégations relatives à l'emploi des allégations relatives à la nutrition ont été adoptées par la commission du *Codex alimentarius* en 1997 et révisées en 2004.

Les allégations françaises reposent sur la directive de l'ANSES du 24 septembre 2002.

- L'allégation « *source de fibres* » correspond à une quantité de 3g/100 g ou de 1,5g/100 kcal
- L'allégation « *riche en fibres* » correspond à une quantité de 6g/100 g ou de 3g/100 kcal

Elle respecte le doublement de la dose entre « source de » et « riche en » adopté pour les autres nutriments. Il a été convenu de ne pas proposer de teneurs pour la mention « très riche » car elle n'existe pas pour les autres nutriments.

Le but de ces allégations est clairement d'inciter la population à la consommation de fibres, il faut alors que les seuils proposés soient « relativement » élevés.

Si l'expression en g/100 g pénalise les fruits et légumes, celle en g/100 kcal leur permet de mériter l'allégation « *riche en fibres* ». En revanche elle avantage les pains complets et les produits céréaliers

L'expression en g/100 kcal pourrait être privilégiée car elle permettrait d'exclure la plupart des aliments « raffinés » (pain blanc) qui ne pourrait justifier de l'allégation « source de » sur la seule base de la teneur en fibres en g/100 kcal.

Il n'est pas fait référence à des doses par portion contrairement à plusieurs des allégations proposées par les pays anglo-saxons (en particulier). En effet, cette méthode peut s'avérer peu fiable car la taille des portions peut évoluer au cours du temps.

Mais ces allégations connaissent des limites.

Le groupe de travail de l'ANSES a envisagé l'éventualité d'interdire les allégations quantitatives telles que « *source de fibres* » aux aliments ne contenant pas naturellement de fibres. Cette réglementation viserait à clarifier le message nutritionnel aux consommateurs et éviter que des aliments très enrichis en fibres purifiées ou synthétiques puissent être confondus, par les consommateurs, avec des aliments naturellement riches en fibres.

De plus, les produits naturellement riches en fibres contiennent des micronutriments et minéraux dont l'association, serait aussi responsable des effets bénéfiques des fibres.

Concernant la supplémentation (taux maximal de 1g / 100g), celle-ci devrait être conditionnée, par rapport au taux initial de fibres endogènes dans l'aliment. Il est ainsi proposé

de n'autoriser, au maximum, qu'un doublement de la teneur en fibres de l'aliment. Cette proposition pourrait inciter les professionnels de l'agro-alimentaire à utiliser préférentiellement des produits naturellement riches en fibres. [27]

Les allégations nationales des denrées alimentaires peuvent diverger. Selon le règlement 1924/2006, les allégations sont harmonisées à l'échelle européenne. C'est l'EFSA qui étudie chaque allégation avant la mise sur le marché du produit. [35]

## **7 Mécanisme d'action des fibres alimentaires**

Dans notre société, malgré les recherches et progrès scientifiques, le statut nutritionnel et bénéfique des fibres alimentaires est encore mal connu.

La définition des fibres rédigée par les autorités compétentes fait état de leur pouvoir positif sur le fonctionnement digestif et métabolique.

Pourtant, le grand public, connaît peu leurs propriétés réelles et l'impact qu'une consommation suffisante et régulière présente véritablement. En effet, les fibres alimentaires possèdent des effets prouvés sur certains maux ou pathologies, dans une population où l'alimentation joue un rôle primordial dans la qualité de vie d'un individu.

Les fibres peuvent agir de façons diverses et à différents niveaux de notre organisme et ce, par leur simple constitution et leurs propriétés physicochimiques.

### **7.1 Sur la sphère digestive**

Les fibres alimentaires ne sont ni digérées, ni absorbées au niveau de l'intestin grêle et ne sont que partiellement fermentées au sein du côlon. C'est ce caractère spécifique qui leur confère leur action sur le transit.

#### **7.1.1 Action sur la flore intestinale**

La flore est sensible à notre alimentation, notamment à la présence de fibres alimentaires. Les fibres sont capables de modifier la biodiversité de la flore bactérienne. Elles induisent ainsi une plus forte dépense d'énergie, une diminution du stockage des graisses, une sensation de satiété et exercent donc des effets bénéfiques sur certaines pathologies comme l'obésité et le diabète. [36]

## **7.1.2 Action sur le transit intestinal**

### **7.1.2.1 Les fibres solubles**

Les fibres solubles sont largement fermentées au niveau colique. Elles fournissent ainsi de l'énergie aux bactéries de la flore et entraînent la production d'acide gras à courte chaîne.

Elles forment au contact de l'eau une solution épaisse ou gel dans l'estomac ralentissant leur passage dans l'intestin. Ce phénomène réduit la surface de contact entre le bol alimentaire et les enzymes digestives. Ainsi, la digestion devient plus lente et les quantités de nutriments disponibles pour l'absorption diminuent.

Leur action impacte directement sur l'absorption de certains micronutriments mais également sur l'absorption des glucides ou encore des lipides. [37] [29]

### **7.1.2.2 Les fibres insolubles (peaux des fruits, légumes et céréales)**

Comme leur nom l'indique, ce type de fibres est insoluble dans l'eau, elles ne se solubilisent pas et restent en suspension. Lorsqu'elles sont mises en présence d'un excès d'eau, elles peuvent, soit rester libres, soit se lier aux molécules d'eau par des liaisons ioniques, des liaisons hydrogènes ou par des interactions.

Les fibres insolubles sont capables d'absorber jusqu'à 25 fois leur poids en eau. Elles augmentent ainsi la masse fécale et accélèrent le transit.

Leur propriété de captation de l'eau est également responsable de la sensation de satiété provoquée par l'ingestion de ces fibres.

De même, les acides gras à courte chaîne générés par l'hydrolyse colique de ces fibres stimulent la motricité intestinale. [38]

## **7.2 Prévention de certaines pathologies**

### **7.2.1 La constipation**

La constipation est un symptôme correspondant à une « insatisfaction lors de la défécation ». Elle peut être caractérisée par l'émission de moins de trois selles dans une semaine, l'émission de selles très dures, un sentiment d'évacuation incomplète, un effort excessif ou encore la nécessité d'une manipulation digitale pour permettre l'évacuation. [39]

Les étiologies de la constipation peuvent être nombreuses : mauvais équilibre diététique, le manque d'activité physique, difficultés psychologiques, certains médicaments (les opiacés, ...), maladies neurologiques provoquant un trouble de la motilité intestinale



maladie de Parkinson), maladies psychiatriques, endocriniennes (hypothyroïdie) ou encore métabolique (hypocalcémie). Elle peut aussi être la conséquence d'anomalies du plancher pelvien ou d'anomalies sphinctériennes. [39]

On constate que les mesures hygiéno-diététiques constituent le traitement de première intention dans la constipation. Une alimentation riche en fibres (fibres insolubles) est recommandée (Figure 21).

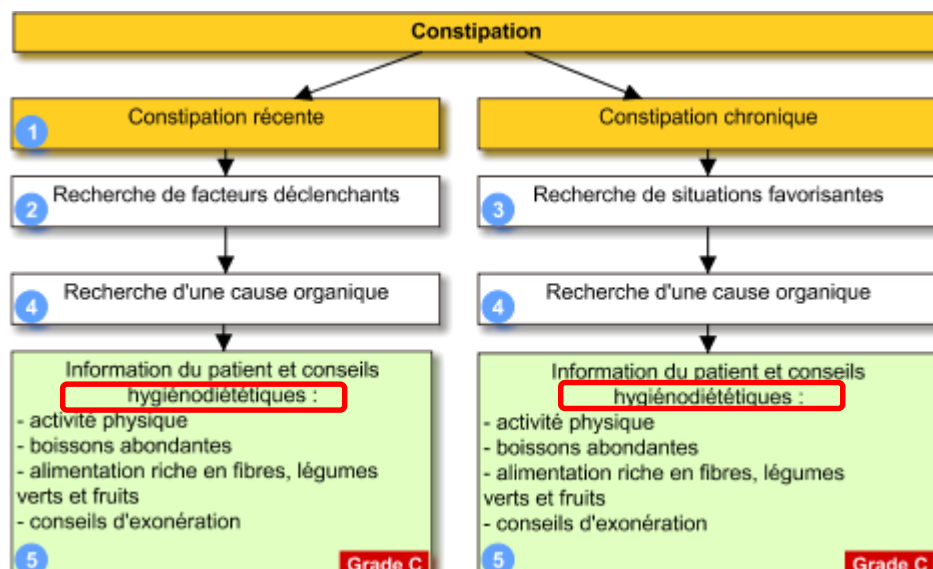




Figure 21 : Prise en charge de la constipation (extrait) [43]






Les fibres insolubles jouent le rôle de laxatifs de lest. Un laxatif de lest augmente le volume des selles et stimule ainsi la motricité colique. L'effet de ces laxatifs se manifeste au bout d'environ 48 heures. La prise de polysaccharides non digestibles doit être complétée par un apport hydrique suffisant. [40]

#### Spécialités contenant des fibres sur le marché (2016) [41]:

##### Non remboursées

-  AGIOLAX® granulés : ispaghul (téguments de graines)
-  MUCIVITAL® poudre orale : ispaghul (poudre téguments de graines)

##### Remboursées

-  NORMACOL ® 62g/100g granulés (ou granulés vrac) : gomme sterculia
-  PSYLIA ® poudre effervescente pour suspension buvable : psyllium
-  PSYLLIUM LANGLEBERT ® graine : psyllium
-  SPAGULAX Mucilage pur ® granulés, poudre effervescente pour suspension buvable : ispaghul (téguments de graines)
-  TRANSILANE ® poudre pour suspension buvable (en sachet, vrac) : ispaghul (poudre téguments de graines).

### 7.2.2 Hémorroïdes

Les hémorroïdes sont des formations vasculaires normales de l'anus présentes chez tous les individus. Les hémorroïdes internes sont situées à l'intérieur du canal anal, sous le revêtement de la muqueuse intestinale. Les hémorroïdes externes sont situées sous le rebord cutané de l'anus (marge anale). (Figure 22)

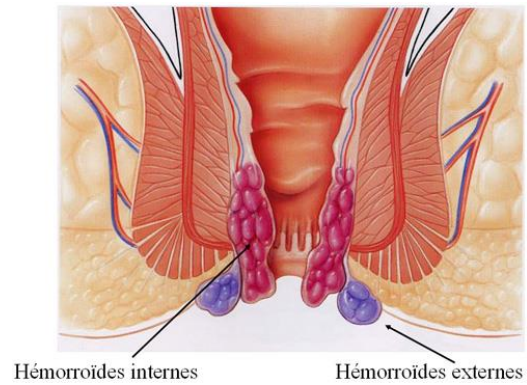


Figure 22 : Hémorroïdes internes et externes

Ces deux systèmes ont des connexions vasculaires sous la muqueuse anale. La crise d'hémorroïdes correspond à la l'inflammation et la dilatation excessive des veines hémorroïdaires, souvent douloureuses. [42] [43]

La constipation est une des causes principales de la survenue d'hémorroïdes, en raison d'un effort excessif fourni pour la défécation ainsi qu'une augmentation de la consistance des selles.

Les fibres alimentaires, notamment les fibres insolubles, présentent un intérêt majeur dans la prévention des crises hémorroïdaires. En effet, leur propriété de ramollir les selles et de faciliter le transit diminue le risque de constipation et donc de la survenue de crises hémorroïdaires. Un apport hydrique suffisant doit également être respecté. [43]

### 7.2.3 Diverticulose

La diverticulose se caractérise par la présence de diverticule au niveau du côlon, c'est-à-dire des hernies de la muqueuse colique à travers la musculature. Elle est la conséquence d'une hyperpression intra-luminale, favorisée par le faible contenu colique. Elle fait intervenir deux paramètres : la diminution de la résistance pariétale colique ainsi qu'une augmentation du gradient de pression intra-luminale.(Figure 23) [44] [45]

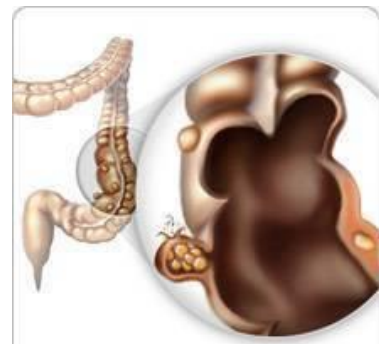


Figure 23 : Diverticulose colique

Elle est asymptomatique le plus souvent mais peut provoquer une péritonite (rupture du diverticule) voire une hémorragie. Elle prédomine au niveau du côlon sigmoïde.

La diverticulose peut devenir une diverticulite correspondant à l'inflammation d'un diverticule suite à l'infection de celui-ci, appelée également sigmoïdite.

Les symptômes de la sigmoïdite sont : douleurs et défense dans la fosse iliaque gauche, troubles du transit, fièvre, hyperleucocytose. [44]

La prévalence de la pathologie pourrait être corrélée à une modification des habitudes alimentaires notamment dans les pays industrialisés.

*« La physiopathologie de la diverticulose est incomplètement connue. Il a été suggéré que les contractions musculaires prolongées coliques induites par une diminution de la teneur en fibres et du volume des selles entraînaient une augmentation de la pression intraluminaire. L'augmentation de la pression serait à l'origine de hernies de la muqueuse et de la sous-muqueuse au point de faiblesse de la paroi [...] » [46]*

Une étude de cohorte menée par l'HAS aux Etats-Unis a prouvé que la consommation quotidienne de fibres alimentaires insolubles, d'hémicellulose, de lignines, diminuait de 40 à 50% la fréquence des symptômes.

Toutefois, un essai prospectif randomisé en Cross-Over, portant sur les fibres alimentaires en comparaison à un placebo a aussi été réalisé sur 58 patients. Ceux-ci ont reçu par périodes alternées de 4 mois une supplémentation en fibres (soit 7 g/j) puis ispaghul (9 g/j) soit un placebo. Il n'existait aucune différence en terme de symptômes à l'exception d'une amélioration de la constipation pendant la supplémentation en fibres. [47]

C'est pour cette raison que l'HAS ne recommande pas une supplémentation en fibres en prévention primaire des diverticulites mais une consommation suffisante et régulière peut avoir un effet bénéfique sur les symptômes digestifs.

#### **7.2.4 Syndrome du côlon irritable**

Le syndrome du côlon irritable est une colopathie fonctionnelle fréquente mais sans gravité. Il désigne l'ensemble des symptômes de dysfonctionnement du système digestif.

Il peut résulter de trois mécanismes :

- des troubles de la motricité intestinale (trop forte ou trop faible) pouvant avoir pour conséquence une constipation ou des diarrhées.
- Des anomalies de la sensibilité intestinale. Certains phénomènes normaux sont mal supportés tels que les ballonnements, les flatulences ou les maux intestinaux.

- Des anomalies de la flore bactérienne avec souvent une augmentation de la population bactérienne.

Il se manifeste par des douleurs abdominales, des ballonnements, des troubles du transit intestinal. Il se distingue par l'alternance de périodes de poussée et d'accalmie. [48]

Les fibres insolubles sont irritantes pour l'intestin et ont donc tendance à aggraver les symptômes digestifs : les ballonnements, les douleurs intestinales, les diarrhées, les selles molles. C'est la raison pour laquelle les fibres insolubles sont à limiter chez les personnes souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable.

Inversement, les fibres solubles sont douces pour l'intestin, car elles stimulent moins le transit digestif et permettent ainsi de diminuer les inconforts digestifs. Elles favorisent également la réabsorption d'eau et de sodium au niveau du côlon. Résultat, les selles sont moins molles. [49]

## **7.2.5 Cancer colorectal : un effet protecteur controversé**

### **7.2.5.1 Epidémiologie**

Afin de comprendre l'intérêt majeur que peut représenter, à son échelle, la consommation de fibres alimentaires dans la prévention du cancer colorectal, il est primordial de dresser un état de des lieux de cette pathologie.

La France est l'un pays d'Europe où l'incidence (nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée) du cancer colorectal est la plus élevée (pour les deux sexes).

En 2011, le nombre de nouveaux cas estimés de cancer colorectal était de 21 500 chez l'homme et de 19 000 chez la femme. Ces chiffres placent le cancer colorectal à la troisième place des cancers les plus fréquents chez l'homme, après le cancer de la prostate et du poumon. Il se situe à la deuxième place chez la femme, derrière le cancer du sein.

Entre 1980 et 2005, l'incidence a augmenté, chez les hommes, en moyenne de 0,5% par an et chez les femmes de 0,3% par an pour atteindre respectivement 37,7 et 24,5 pour 100 000 habitants (population mondiale).

Il constitue la deuxième cause de mortalité en France. [50] [51]

### **7.2.5.2 Etudes**

Des études ont montré que l'incidence des facteurs environnementaux s'additionnerait à celle des facteurs génétiques. Parmi les facteurs favorisant la carcinogénèse colorectale, on

retrouve les graisses animales et saturées, l'alcool, la viande ou encore la charcuterie. Parmi les facteurs protecteurs on retrouve les fruits et légumes, les fibres alimentaires, le calcium et l'acide folique. [52]

Pour démontrer cet effet, le modèle expérimental le plus utilisé est un modèle de cancérogénèse chimique chez le rat utilisant comme agent initiateur des cancérogènes indirects comme la diméthylhydrazine (DMH) ou l'azoxyméthane (AOM), administrés par voie sous-cutanée. Ces derniers sont activés au niveau du foie et diffusent jusqu'à l'intestin par voie sanguine ou *via* la bile conjuguée à l'acide glucuronique.

Dès la deuxième semaine, ces cancérogènes engendrent des cryptes intestinales aberrantes et à long terme (six mois) des tumeurs partageant avec les tumeurs humaines de nombreuses similarités histologiques et biologiques. Ce modèle permet d'étudier l'effet d'un produit alimentaire ainsi que celui de la période d'administration dudit produit.

De récents modèles génétiques ont été développés : des souches de souris portant un allèle mutant du gène de la polypose adénomateuse humaine qui se développent spontanément et rapidement dans l'intestin grêle et le côlon.

Les résultats de ces études montrent des effets certes protecteurs mais parfois inexistantes ou promoteurs. En effet, pour un même composé, plusieurs effets peuvent être constatés, empêchant donc toute conclusion sur des effets totalement protecteurs des fibres alimentaires sur le cancer colorectal, sur les modèles chimiques ou génétiques.

Prenons l'exemple du son de blé : « *administré pendant toute la durée de l'expérience, il diminue le plus souvent l'incidence et/ou la multiplicité des tumeurs coliques ou des foyers de cryptes aberrante. Il arrive cependant qu'il soit sans effet, ou même qu'il augmente l'incidence ou le nombre des tumeurs induites par la DMH chez le rat ou la souris.* » [52]

Il en va ainsi pour la plupart des types de fibres sauf les oligosaccharides et l'inuline (fibres solubles) qui ont régulièrement montrés des effets protecteurs (jamais promoteurs).

Malgré ces résultats qui se contredisent, il nous est possible de tirer quelques conclusions de l'intégralité de ces études.

Les fibres insolubles et non fermentescibles ont un effet protecteur ou sont parfois sans effet.

Les fibres solubles et rapidement fermentescibles (y compris les amidons résistants) ont des effets très aléatoires, souvent aggravants. Cependant, le son de blé est la source de fibres présentant le plus fréquemment des effets protecteurs vis-à-vis du cancer colorectal, avec une nuance toutefois, seulement lorsqu'il est consommé pendant l'administration du cancérogène.

En conclusion, la diversité des résultats apportés par les études sur les rongeurs par cancérogénèse chimio-induite ou génétique, ne nous permet pas de conclure sur la régularité d'effets protecteurs des fibres.

De plus, ces études nous exposent directement la possibilité d'effets potentiellement promoteurs des fibres alimentaires sur le cancer colorectal du rongeur laissant à craindre des effets identiques chez l'Homme.

En complémentarité de ces études sur modèles animaux, des études épidémiologiques ont été réalisées. Elles tendent à établir une relation entre les fibres alimentaires et l'incidence ainsi que la prévalence du cancer colorectal. Elles sont réalisées dans différentes populations ou à des moments différents dans une même population.

- ▶ Etudes épidémiologiques environnementales (écologiques) : ces études tendent à montrer des effets protecteurs des aliments amylicés et des aliments contenant des fibres alimentaires.
- ▶ Etudes cas témoins : la majorité des études cas-témoins ont mis en évidence une relation inverse entre la consommation de fibres et l'incidence du cancer colorectal. L'effet protecteur a été constaté dès la survenue d'adénome. L'effet des fibres a été constaté chez les deux sexes, sur des échantillons de populations très diverses. Toutefois, l'implication des autres composés végétaux (flavonoïdes) n'a pu être distinguée de celles propre des fibres.
- ▶ Etudes de cohorte : elles ne montrent de relation apparente entre la consommation de fibres ou d'aliments riches en fibres et le cancer colorectal. Toutefois, dans certains cas féminins, un effet protecteur a pu être observé. Chez les hommes, elles paraissent diminuer à court terme le risque d'adénomes, notamment les fibres de fruits et les fibres solubles.

Dans ces études, la période entre le questionnaire alimentaire et la survenue du cancer permet davantage l'observation de l'influence de l'alimentation sur les phases précoces de la cancérogénèse que sur les phases tardives.

- ▶ Etudes d'intervention : leur finalité est la mise en évidence d'une causalité entre la consommation de fibres et la survenue du cancer colorectal. Elles ne montrent pas d'effet protecteur sur la récurrence d'adénomes colorectaux. Néanmoins, il existerait un effet protecteur lors de la survenue de l'adénome et dans les phases tardives de la cancérogénèse.

Le bilan global de l'ensemble de ces études reste mitigé quant à l'existence d'un effet protecteur des fibres alimentaires. La consommation de fruits et de légumes reste souvent

associée à un effet bénéfique. Cependant, ni un régime riche en fibres, ni un supplément en fibres ne s'est montré efficace pour enrayer la récurrence du cancer.

Enfin, un effet protecteur peut être tout de même souligné dans l'ensemble de ces études. Ce dernier reste variable individuellement mais également en fonction du type de fibres ou encore du stade de la cancérogénèse. Les effets négatifs relevés n'excluent pas l'existence d'effet bénéfique sur des phases plus tardives. [52]

### **7.2.5.3 Mécanisme de protection des fibres alimentaires**

#### ❖ Effets directs

Les effets directs des fibres résultent de trois mécanismes : l'augmentation de la masse fécale, l'augmentation de la vitesse de transit et l'adsorption des agents cancérogènes et des acides biliaires par certaines fibres.

L'augmentation de la masse fécale est responsable d'une diminution de la concentration des substances cancérogènes et de promoteurs dans la lumière colique et donc la diminution de leur diffusion vers la paroi colique.

L'augmentation de la vitesse de transit est à l'origine d'une réduction de la production de composés cancérogènes (ou de promoteurs) par les bactéries.

Le phénomène d'adsorption des substances cancérogènes dont sont responsables certaines fibres entraîne une diminution de leur transformation en métabolites cancérogènes et de ce fait diminue leur contact avec la muqueuse colique. [52]

#### ❖ Effets indirects

##### ○ Effets des fibres sur le pH colique et sur les activités enzymatiques

Les fibres alimentaires diminuent le pH conduisant à une inhibition des activités enzymatiques (notamment la 7- $\alpha$ -déhydroxylase) entraînant la diminution de la concentration en acides biliaires secondaires (acides désoxycholique et lithocholique). Ceux-ci sont considérés comme des promoteurs de la cancérogénèse colique, et considérés comme des facteurs de risque de la cancérogénèse du côlon gauche et du rectum chez l'homme.

Elles diminuent l'activité de la  $\beta$ -glucuronidase, des réductases et des marqueurs des activités protéolytiques. De ce fait, les fibres fermentescibles inhibent les activités pro-cancérogènes de la flore aux différents stades de la cancérogénèse colique. [52]

- Modification de la flore par les fibres alimentaires

Certaines fibres sont appelées prébiotiques (oligosaccharides, amidons résistants) définis comme étant des composés non-digestibles qui, *via* leur métabolisation par les micro-organismes de l'intestin, modulent la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal, conférant par là un bénéfice physiologique à l'hôte. [53]

Ces prébiotiques induisent une augmentation de la proportion des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Ces bactéries appelées probiotiques possèdent plusieurs propriétés :

- ◆ elles acidifient le milieu par leurs métabolites ;
- ◆ elles lient les composés cancérigènes ;
- ◆ elles sont capables de modifier leur métabolisme ;
- ◆ elles inhibent l'action de bactéries néfastes (exemple : *Escherichia Coli*).

- Effets des fibres sur la prolifération cellulaire

Elles stimulent la prolifération cellulaire au niveau de la muqueuse colique. C'est pour cette raison qu'un régime pauvre en fibres conduit à une atrophie de la muqueuse.

Cette propriété dépend du type de fibres, conséquence du phénomène de fermentation. En effet, elle dépend directement du pH ainsi que de la concentration en acides gras à courte chaîne.

Aujourd'hui, les conséquences de la prolifération de la muqueuse colique dans la cancérogénèse chez l'Homme sont encore mal connues.

Parmi les acides gras à courte chaîne, le butyrate stimule la prolifération des cellules normales de l'épithélium colique mais il inhibe la prolifération et induit la différenciation et l'apoptose de lignées cancéreuses coliques *in vitro*. Il agit sur l'expression des gènes qui régulent le cycle cellulaire et l'apoptose. Il agit sélectivement sur les cellules tumorales et constitue donc un des éléments protecteurs des fibres. [52]

#### **7.2.5.4 Recommandations**

L'HAS a défini une politique de prévention. Elle établit une prévention primaire correspondant à l'amélioration de l'hygiène de vie passant, entre autres, par une augmentation de la quantité de fibres consommée quotidiennement à 400 grammes par jour. [50]



### **7.3 Fibres alimentaires et inflammation**

Une étude nommée WHEAFI, dirigée par l'INRA, a essayé d'établir une corrélation entre la consommation de certaines fibres alimentaires, notamment les fibres issues de produits céréaliers, et d'éventuelles propriétés anti-inflammatoires. Les résultats de cette étude ne sont pas encore parus.

Cette étude, offre une perspective encourageante dans le traitement de certaines pathologies chroniques. En établissant un effet spécifique des fibres fermentescibles de blé sur l'inflammation, cette étude permettrait de développer de nouveaux produits « enrichis en fibres » ainsi que de revoir les procédés de fractionnement du grain afin de produire les fractions à plus fort intérêt nutritionnel. [54]

### **7.4 Effets métaboliques**

Confère PARTIE II.6 : « Implication métabolique et rôle des fibres alimentaires dans la physiopathologie du diabète de type II ».

## PARTIE II : LE DIABETE DE TYPE II

### Chapitre 1 : Rappels sur le pancréas et l'insuline

#### 1 Le pancréas endocrine

Le pancréas est composé de tissu endocrine et exocrine (**Annexe 3**). La partie endocrine est constituée par une glande acineuse, à l'intérieur de laquelle sont dispersées des formations glandulaires endocrines : les îlots de Langerhans, dont la sécrétion se déverse dans le sang.

Les îlots de Langerhans sont des amas d'environ 1000 à 2000 cellules endocrines, disséminées au sein des lobules acineux et sont caractérisées par une vascularisation propre (Figure 24). Ils constituent 1 à 2 % de la masse totale du pancréas. On en dénombre 200000 à deux millions et sont plus nombreux au niveau de la queue du pancréas.

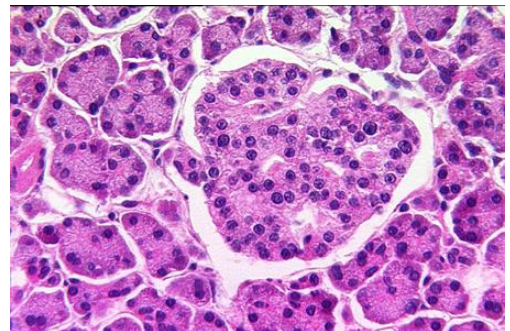


Figure 24 : Ilot de Langerhans humain [55]

Les îlots se composent de différents types cellulaires. Chacun d'entre eux produit une hormone spécifique. [56] [57]

Les cellules alpha sécrètent le glucagon lorsque le taux de glucose sanguin est trop faible (Figure 25).

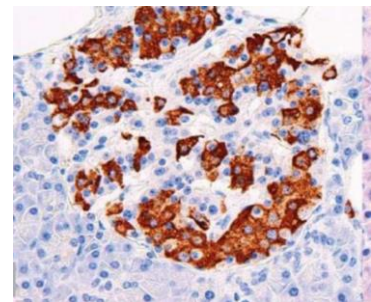


Figure 25 : Cellules alpha du pancréas endocrine [58]

Les cellules bêta jouent un rôle primordial dans la régulation de la glycémie. Une augmentation de la sécrétion d'insuline est le seul moyen dont l'organisme dispose pour pallier le processus d'hyperglycémie (Figure 26).

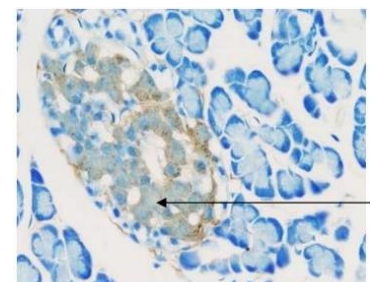


Figure 26 : Cellule bêta du pancréas endocrine [56]

La somatostatine est sécrétée au niveau gastrique (cellules D) et possède une activité inhibitrice. Elle freine la libération de différents types d'hormones à plusieurs niveaux et possède des cibles diverses.

Elle agit tout d'abord sur le pancréas endocrine en inhibant la libération de glucagon, d'insuline et du polypeptide pancréatique. Elle inhibe également la sécrétion du pancréas exocrine (enzymes digestives et bicarbonates).

Au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle, elle inhibe la sécrétion des hormones peptidiques gastro-intestinales (gastrine, cholécystokinine et sécrétine...), celle des sécrétions exocrines, coliques, biliaires ou encore celle du facteur intrinsèque.





Enfin, elle freine la motricité gastro-intestinale, l'absorption et l'irrigation sanguine mésentérique et influence l'absorption d'eau, d'électrolytes et des lipides.

Au niveau du système nerveux central, elle joue un rôle sur le comportement alimentaire et la prise de nourriture. Au niveau de l'hypophyse, elle inhibe la sécrétion d'hormone de croissance et de TSH.

Au niveau rénal, la somatostatine inhibe la sécrétion d'aldostérone et de rénine. [59]

Les cellules HPP sont responsables de la sécrétion d'un polypeptide pancréatique. Il stimule les sécrétions pancréatiques exocrines, les enzymes gastriques, diminue les sécrétions biliaires et la motricité intestinale (Tableau 14). [56]

Tableau 14 : Hormones produites par les différentes cellules des îlots de Langerhans [56]

<i>Cellules</i>	<i>% de la population cellulaire</i>	<i>Situation dans l'îlot et le pancréas</i>	<i>Caractéristiques des granulations</i>	<i>Sécrétion</i>
A ou alpha.	20 %	Périphérie Queue	230 nm de diamètre  très dense aux électrons	Glucagon
B ou bêta	70 %	Centre Tête, corps, queue	270 nm  très dense aux électrons	Insuline Amyline
D ou delta	5 à 10 %	Périphérie	330 nm  faible densité aux électrons	Somatostatine
HPP	1 à 2 %	Périphérie Tête	150 nm  très dense aux électrons	Polypeptide Pancréatique

## 2 L'insuline

L'insuline est un peptide constitué de deux chaînes : une chaîne A composée de 21 acides aminés et une chaîne B composée de 30 acides aminés (Figure 27).

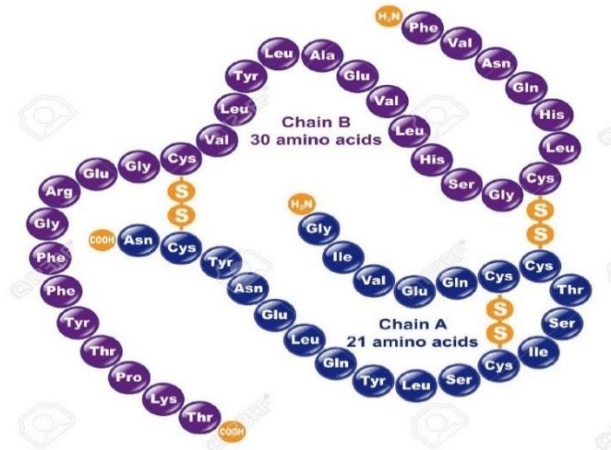


Figure 27 : Structure de l'insuline [60]

Elle est sécrétée par les cellules pancréatiques beta lorsque la glycémie augmente. C'est une hormone hypoglycémisante qui favorise le retour à la normal du taux sanguin de glucose.

Elle agit sur les transporteurs du glucose et favorise le transport dans les membranes plasmiques, permettant ainsi le transport actif du glucose vers le cytoplasme des cellules. Elle diminue également le taux des seconds messagers dans de nombreux tissus tels que l'AMPc et le calcium. [61]

### 2.1 Le gène de l'insuline

Le gène de l'insuline est localisé sur le bras court du chromosome 11, non loin du gène de l'IGF-2. Ce gène contrôle la synthèse du précurseur de l'insuline (haut poids moléculaire) : la pré-pro-insuline.

Il est constitué de trois exons séparés par deux introns (parties du gène non transcrites). Le premier exon contrôle la synthèse du peptide signal et le second code pour la chaîne B de l'insuline et une partie du peptide connecteur et enfin, le troisième code pour la chaîne A et le reste du peptide connecteur (Figure 28).

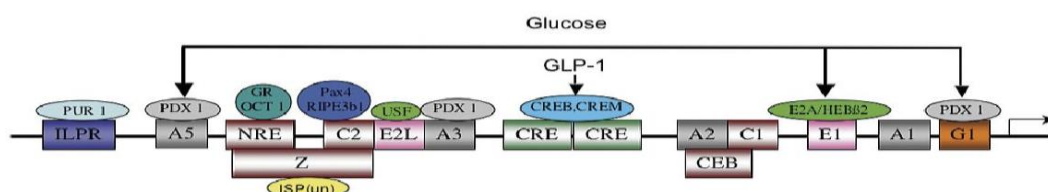


Figure 28 : Promoteur du gène de l'insuline et principaux facteurs de transcription associés [62]

Le site de contrôle de la transcription du gène de l'insuline est la région régulatrice 5', en amont de l'exon 1. Cette région est constituée d'un promoteur et d'un activateur qui possèdent des séquences d'acide désoxyribonucléique régulatrices en *cis*. Ces séquences interagissent avec des facteurs protéiques régulateurs en *trans*. Ces interactions et les facteurs de transcription contrôlent l'expression du gène et sa modulation par des agents métaboliques et hormonaux. La biosynthèse d'insuline et la transcription du gène est soumise à divers facteurs.

La traduction et l'épissage du gène permettent l'élimination des séquences codées par les introns et aboutissent à un ARNm, lui-même traduit en une protéine : la pré-pro insuline (11,5 kDa). Celle-ci comporte, en sa partie N-terminale, une séquence de 25 acides aminés majoritairement hydrophobes. Ceci favorise le passage du peptide en formation dans la lumière du réticulum durant les premières étapes de la biosynthèse. Un complexe le SRP permet l'accolement du ribosome à la membrane du réticulum endoplasmique, lui-même doté d'un récepteur au SRP.

La pré-pro-insuline, en cours d'élongation, est rapidement déversée dans la lumière du réticulum endoplasmique, où des enzymes clivent la séquence signal, aboutissant à la formation à la pro-insuline (9kDa) contenant les deux chaînes de l'insuline, connectées par le peptide C (il maintient les ponts disulfures afin de permettre le clivage de la molécule au bon endroit).

Après son passage dans le réticulum endoplasmique, la pro-insuline est transportée dans des microvésicules (recouvertes de clathrine), jusqu'à l'appareil de Golgi. C'est à cet endroit que débute la transformation de la pro-insuline en insuline. La maturation est catalysée par deux endopeptidases (les prohormones convertases 2 et 3) et la carboxypeptidase H. Ces enzymes permettent le clivage du peptide C entraînant la libération de deux dipeptides et de l'insuline bicaténaire. Le contenu des vésicules subit une acidification provoquant le clivage de la pro-insuline en peptide C et en insuline. Les vésicules perdent leur revêtement de clathrine et deviennent des vésicules matures et lisses. Leur demi-vie est de quelques heures à quelques jours.

Dans les conditions physiologiques, plus de 95 % de l'hormone produite est sécrétée sous forme d'insuline (« sécrétion réglée ») et 5% sous forme de pro-insuline (« sécrétion constitutive »). [62]

## 2.2 Facteurs de contrôle de la sécrétion d'insuline

En réalité, le glucose est le seul vrai stimulus primaire, son effet se déclenche pour des valeurs physiologiques. Néanmoins, il existe d'autres facteurs à l'origine de stimuli dits « primaires » : le mannose, la leucine, le glycéraldéhyde, les sulfonyleurées et les glinides. Les autres facteurs de régulation sont responsables de stimuli « secondaires ».

Des signaux hormonaux ou encore les nutriments sont acheminés jusqu'aux cellules bêta *via* le système vasculaire de l'îlot. D'autres types de signaux tels que les neurotransmetteurs ou d'autres hormones sont libérés au niveau des cellules bêta, à partir d'autres types de cellules endocrines ou par le biais de terminaisons nerveuses sympathiques ou parasympathiques innervant les îlots de Langerhans (Figure 29).

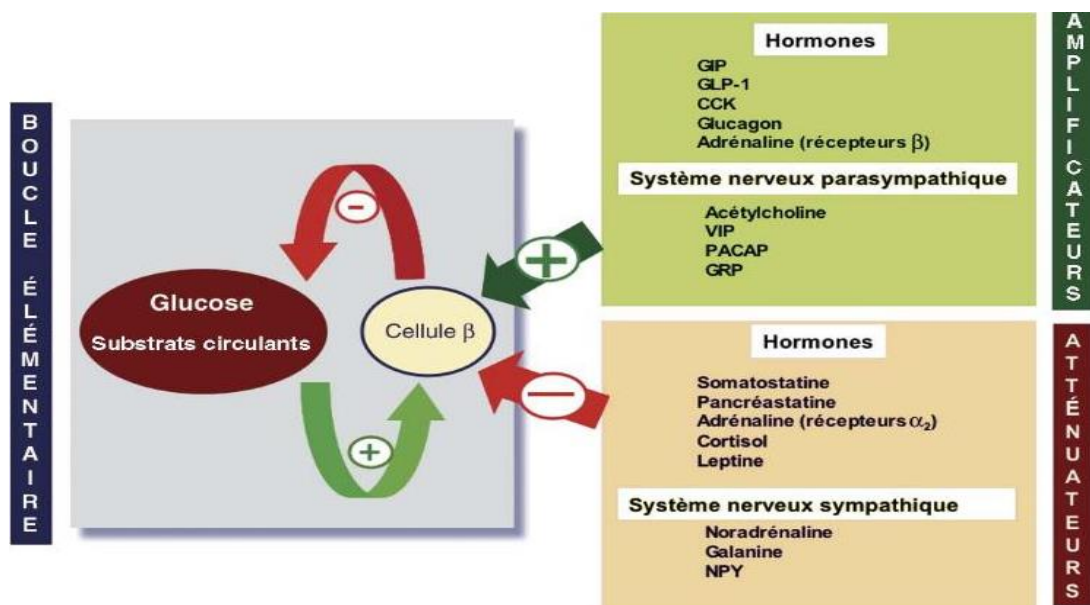


Figure 29 : Principaux facteurs hormonaux et nerveux régulateurs de la production d'insuline [62]

Les régulateurs physiologiques qui agissent sur les cellules entraînent la production d'une réponse extrêmement rapide suite au stimulus, et s'annule aussi rapidement.

Toutefois, les cellules sont également dotées d'une capacité de régulation beaucoup plus lente, une régulation à long terme, consécutive aux changements éventuels de l'environnement physiologique (facteurs physiologiques du vieillissement, facteurs nutritionnels,...). [62]

## **2.3 Réponse de l'insuline au glucose sanguin**

La concentration intracellulaire en calcium des cellules bêta est très faible, en comparaison à la concentration extracellulaire. Il existe alors à l'état basal un gradient de concentration calcique relativement élevé. Cette faible concentration en calcium est maintenue par un transport actif, assuré par une pompe calcium/ATP dépendante, activée par le calcium intra-cytoplasmique. Elle est aussi maintenue grâce à certains organites cellulaires qui concentrent l'ion via une autre ATPase (réticulum) ou un échangeur sodium/calcium (mitochondrie).

Il existe un faible transport passif au sein des cellules bêta. Le potassium extracellulaire diffuse à travers la membrane plasmique vers le cytosol. Ce transport dépend directement de la concentration en potassium extracellulaire et de la perméabilité de la membrane, dépendante du potentiel transmembranaire. Il existe au niveau de la membrane des cellules bêta plusieurs types de canaux potassiques notamment des canaux dont l'activité est inhibée par l'ATP. Ces canaux potassiques sont constitués de huit sous-unités : 4 sous-unités Kir 6.2, qui permettent le transit des ions potassium et 4 sous-unités SUR1, qui jouent un rôle régulateur.

Une augmentation de la concentration intracytoplasmique en ATP ou du rapport ATP/ADP entraîne une fermeture des canaux potassiques. Ceci provoque une dépolarisation de la membrane plasmique permettant l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et l'entrée massive de calcium dans la cellule entraînant l'exocytose de l'insuline.

L'activité de ces canaux est également sous le contrôle de seconds messagers (AMPc, protéine kinase C).

En amont, le glucose peut jouer un rôle dans l'activation du mécanisme de sécrétion de l'insuline, dépendant des canaux potassiques. Suite à sa pénétration dans la cellule, le glucose peut être phosphorylé en glucose -6- phosphate par la glucokinase et l'hexokinase. Toutefois, l'activité de cette dernière est très faible dans les cellules bêta du pancréas.

Le métabolisme du glucose dans les cellules bêta engendre une production accrue de protons H<sup>+</sup>, d'équivalents réduits (NADH, NADPH, glutathion réduit) et d'ATP. Ces molécules d'ATP viendront inactiver les canaux potassiques ATP dépendants induisant les étapes décrites précédemment (Figure 30).

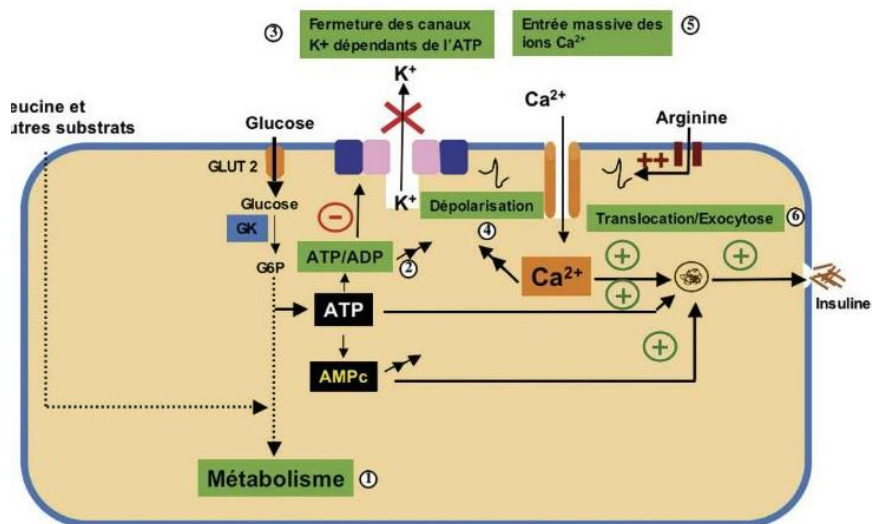


Figure 30 : Sécrétion de l'insuline par voie dépendante aux canaux potassiques sensibles à l'ATP [62]

Enfin, il existe une seconde voie, indépendante des canaux potassiques. Il s'agit d'une voie amplificatrice mettant en jeu des organites cellulaires.

L'augmentation de la concentration intra-cytoplasmique en calcium peut également être la conséquence d'un relargage de calcium à partir du réticulum endoplasmique. Elle met en jeu une nouvelle cascade réactionnelle. La phospholipase C hydrolyse le phosphatidyl inositol 4-5 biphosphate (PIP2) en inositol 1,4,5 triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG), médiateurs de l'insulinosécrétion. Le glucose stimule la phospholipase C.

La libération d'IP3 dans le cytosol induit la mobilisation de calcium à partir de régions du réticulum endoplasmique. L'IP3 est reconnu par des récepteurs dont la liaison provoque l'ouverture des canaux calciques libérant ainsi des ions calcium au sein du cytosol.

De plus, le DAG est un activateur endogène de la protéine kinase C, dont les substrats seraient connus pour favoriser le mécanisme de sécrétion (Figure 31). [62]

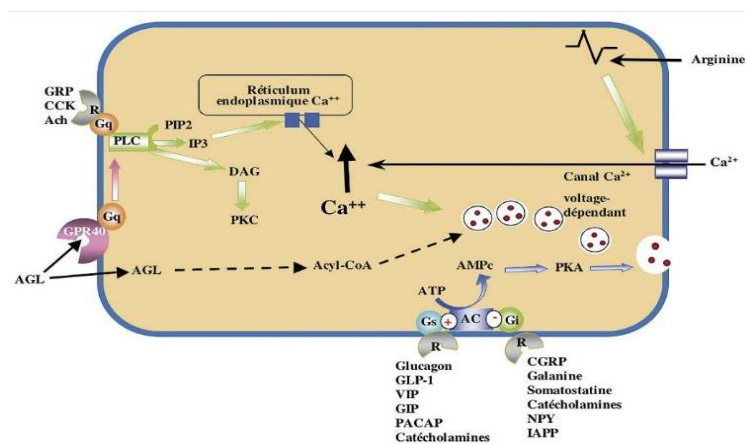


Figure 31 : Insulinosécrétion par voie indépendante des canaux potassiques [62]



## **2.4 Mécanisme d'action de l'insuline**

### **2.4.1 Le récepteur de l'insuline**

Le récepteur de l'insuline est constitué par quatre peptides glycosylés reliés par des ponts disulfures. Ceux-ci forment une glycoprotéine de 400 kDa. Le récepteur se divise en deux paires de sous-unités. On décrit deux sous-unités bêta dotées d'une activité protéine kinase et deux sous-unités alpha, se trouvant à la surface de la membrane cellulaire, qui assurent la fixation de l'hormone grâce à leur partie glucidique.

L'ensemble des quatre sous-unités constitue un cylindre appartenant à la famille des récepteurs à activité tyrosine-kinase. Il exerce son activité sur les protéines comportant un domaine SH<sub>2</sub>, qui permettent un appariement. Chaque domaine SH<sub>2</sub> est constitué d'une région s'appariant à toute tyrosine phosphorylée et d'une région variable reconnaissant un motif de trois acides aminés voisin de cette tyrosine, conférant la spécificité de la relation entre le récepteur et ce domaine SH<sub>2</sub>. Le signal est constitué par le D-glucose qui régule la biosynthèse de l'insuline (ou d'autres facteurs).

Le récepteur à insuline est synthétisé par les cellules des tissus insulino-sensibles : cellules musculaires striées, adipocytes, cellules bêta du pancréas, hépatocytes,... [63]

### **2.4.2 La fixation de l'hormone**

La fixation de l'insuline se fait grâce aux deux sous-unités alpha du récepteur membranaire. Chaque sous-unité alpha serait potentiellement capable de fixer une molécule d'insuline. L'hélice NH<sub>2</sub> terminale de la chaîne A de l'insuline est à l'origine de la reconnaissance hormone-récepteur. Le groupement hydroxyle de la tyrosine n°19 de cette chaîne assure la liaison entre la chaîne et le site de fixation.

L'insuline fixée modifie la conformation spatiale de la sous-unité alpha, levant ainsi l'inhibition qu'elle exerce sur les sous-unités bêta. [63]

### **2.4.3 La transduction du signal**

Une fois la liaison effectuée, la levée d'inhibition des sous-unités bêta révèle leur capacité à se phosphoryler mutuellement au niveau des résidus tyrosine. Ceci permet de dégager les sites de fixation de l'ATP (adénosine triphosphate) et de plusieurs substrats, permettant la phosphorylation de plusieurs protéines cytoplasmiques dont les quatre molécules IRS et l'enzyme Shc.

Le complexe ligand-récepteur prend alors la forme d'un tunnel transmembranaire que le glucose va pouvoir emprunter pour pénétrer dans la cellule.

Toutefois, il existe un second mécanisme permettant l'entrée du glucose dans les cellules. En effet, la fixation de l'insuline à son récepteur déclenche l'exocytose de vésicules intracytoplasmiques contenant des perméases au glucose. Cette exocytose met en jeu des molécules SNARE situées dans la paroi des vésicules (v-SNARE *vamp2*) qui se lient spécifiquement aux molécules t-SNARE syntaxine 4 de la membrane plasmique des cellules musculaires et adipeuses. Les protéines SNARE jouent rôle dans la fusion entre les vésicules et la membrane de la cellule ou la membrane d'un compartiment cellulaire. [64] [63]

Le complexe ligand-récepteur est ensuite internalisé et ces deux molécules sont dégradées. Un taux variable de récepteur est recyclé. Ce phénomène permet une régulation de l'entrée du glucose dans la cellule.

En cas d'hyperglycémie de longue durée, qui déclencherait d'une hyperinsulinémie, le recyclage des récepteurs peut être interrompu. Suite à cela, les cellules deviennent vierges de tout récepteur à l'insuline et développent une résistance à celle-ci. Lorsque l'environnement redevient normal, il faudra un certain délai aux cellules pour synthétiser à nouveau des récepteurs fonctionnels. [63]

#### **2.4.4 Les voies de signalisation**

Les molécules IRS (Insulin Receptor Substrate) sont à l'origine de la première voie de signalisation intracellulaire de l'insuline. Elles comprennent un domaine amino-terminal très conservé contenant un domaine de liaison à la phosphotyrosine (fixation à la tyrosine 960 de la sous-unité  $\beta$ ) et un domaine analogue à la pleckstrine. La Pleckstrine est le principal substrat de la protéine kinase C dans les plaquettes. Elle possède deux segments homologues d'environ 500 acides aminés chacun, nommés domaines homologues de la pleckstrine.

Ceux-ci permettent la fixation de diverses molécules et en particulier celles de type  $SH_2$ . Une fois les sites tyrosine phosphorylés, l'IRS 1 active à son tour trois enzymes dont le Pi3K (phosphoinositide 3-kinase), dont l'activation provoque la translocation des transporteurs GLUT 4 à la surface des cellules. L'IRS 2 peut également agir directement au niveau des adipocytes.

La seconde voie de signalisation repose sur la liaison de l'enzyme Shc à la sous-unité bêta. Une fois activée, elle déclenche une série de réactions de phosphorylations stimulant une suite de kinases. Ce mécanisme permet la médiation des effets de l'insuline sur la transcription ou sur l'inhibition de certains gènes.

L'insuline a aussi la capacité de parvenir directement au noyau cellulaire en formant un complexe avec son récepteur et l' $\alpha_2$  macroglobuline, qui est une protéine inhibant l'activité protéinase. [63] [65] [66]

#### **2.4.5 Transport du glucose**

Il existe deux types de transport du glucose : le transport « facilité » et par un cotransporteur.

##### **Le transport « facilité »**

Il s'effectue grâce à l'existence d'une famille de transporteurs spécifiques : GLUT (« glucose »), ce sont des transporteurs uniport. Ces transporteurs forment un passage à travers la membrane plasmique des cellules qui permet le passage du glucose jusqu'à l'intérieur de la cellule. L'entrée se fait par diffusion passive. Ce mécanisme sous-entend qu'il n'a pas besoin d'énergie pour s'effectuer et que le sens de passage est déterminé par un gradient de concentration ou gradient électrochimique. [67]

Les isoformes de la famille de transporteurs sont :

- GLUT-1 : dans les érythrocytes et les neurones ;
- GLUT-2 : dans les hépatocytes e les cellules bêta des îlots de Langerhans.  
Il assure le transport bi-directionnel du glucose au travers de la membrane, du foie des reins et des intestins ;
- GLUT-3 : dans les neurones ;
- GLUT-4 : dans les cellules musculaires striées et les adipocytes ;
- GLUT-5 : dans les entérocytes et les spermatozoïdes ;
- GLUT-6 : dans le cerveau et les leucocytes ;
- GLUT-9 : dans le foie, les reins, le placenta.

C'est l'isoforme GLUT 4 qui est responsable de l'entrée du glucose dans les cellules au niveau du tissu adipeux et des muscles. Il est constitué d'une chaîne polypeptique contenant 509 acides aminés qui forment douze hélices transmembranaires. Le domaine N-terminal contient les hélices 1 à 6, un résidu phénylalanine puis deux leucines. Le domaine C-terminal contient les hélices 7 à 12 et renferme des motifs acides. Ces 2 régions entourent un tunnel central polaire, *via* lequel s'effectuent les entrées et sorties de glucose dans la cellule. Les séquences des domaines cytoplasmiques N et C-terminal justifient en grande partie l'aptitude de la circulation transmembranaire du transporteur. [67]

A l'état basal, le transporteur, qui est insulino-dépendant, se trouve dans des vésicules de stockage cytoplasmiques des cellules hépatiques et musculaires. Les vésicules vont fusionner avec la membrane plasmique avant que le glucose ne pénètre dans la cellule (Figure 32).

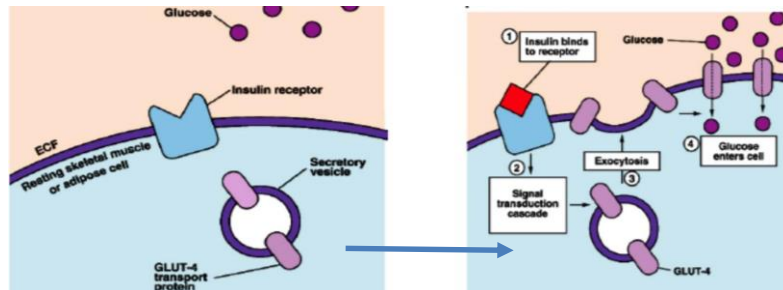


Figure 32 : Activation du récepteur par l'insuline et entrée de glucose dans la cellule [68]

Quand la glycémie s'accroît de façon importante, la sécrétion d'insuline est déclenchée. L'hyperglycémie conduit à la mobilisation du glucose par un phénomène caractérisé par l'augmentation de la synthèse et de la translocation des transporteurs GLUT4. Cette dernière s'effectue du compartiment endosomique jusqu'à la membrane plasmique. C'est via ce phénomène que l'absorption du glucose augmente.

### Le transport du glucose par cotransport.

Certaines cellules notamment celles de l'intestin grêle utilisent un transport actif qui nécessite donc d'énergie pour être réalisé. Ce transport actif est possible grâce à un cotransporteur (60kDa), composé de 12 hélices transmembranaires. Il utilise le fort gradient de concentration transmembranaire du sodium, mis en place par une pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP ase.

Il fait pénétrer spécifiquement le glucose dans la cellule. Le transport se compose d'une molécule de glucose pour un ion sodium (Figure 33). [69]

Une fois dans la cellule, le glucose ne peut pas ressortir, ce qui permet le maintien du gradient de concentration de glucose libre et conserve ainsi le phénomène de diffusion passive dans les cellules.

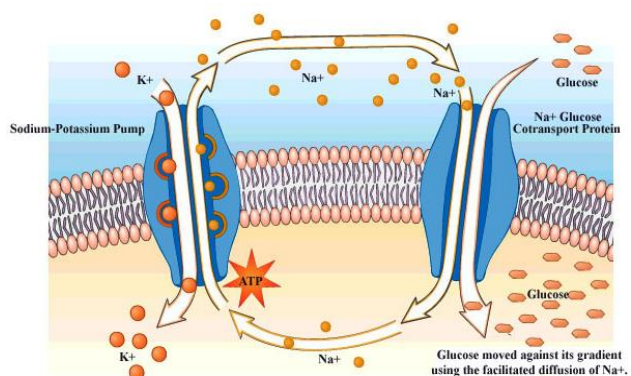


Figure 33 : Cotransport du glucose

Par la suite, le glucose est phosphorylé par la glucokinase dans le foie et par l'hexokinase dans les autres pour former le glucose-6-phosphate qui alimente la glycolyse ou sera polymérisé en glycogène, forme de stockage du glucose qui constitue les réserves.

L'insuline possède une demi-vie courte de cinq minutes, la moitié de l'insuline sécrétée subit l'effet de premier passage hépatique et subit finalement une dégradation au niveau du rein et des tissus cibles.

## 2.4.6 Les effets de l'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémisante favorisant l'incorporation et l'utilisation du glucose par les cellules des tissus cibles.

Au niveau des cellules musculaires  
(Figure 34)

Au niveau des cellules musculaires l'insuline active l'expression du transporteur de glucose GLUT-4.

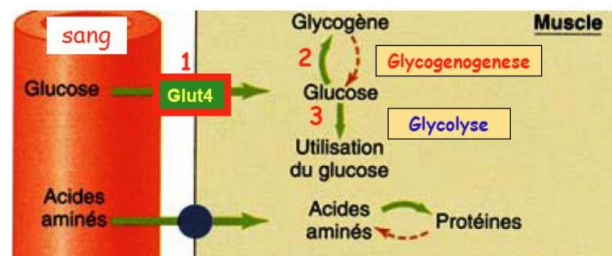


Figure 34 : Action de l'insuline sur les cellules musculaires [70]

Elle favorise la glycolyse en activant la transcription du gène codant la glucokinase, ainsi que le transport du glucose vers les muscles squelettiques.

L'insuline permet l'activation de glycogénogenèse intracellulaire et l'augmentation de l'absorption du glucose. Elle assure le stockage du glucose et la régulation de la glycémie malgré l'irrégularité des apports alimentaires. Elle active la glycogène synthétase et inhibe la glycogène phosphorylase et diminue donc la production de glucose (muscles, foie, tissu adipeux). Elle freine la gluconéogenèse et elle inhibe la glycogénolyse correspondant à la mobilisation des réserves de glycogène et provoque donc une augmentation du glucose dans le sang. Enfin, l'insuline stimule la synthèse protéique.

Au niveau du tissu adipeux (Figure 35)

Au niveau des adipocytes l'insuline stimule l'activation du transporteur GLUT-4.

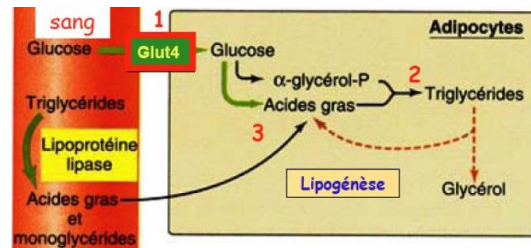


Figure 35 : Action de l'insuline au niveau des adipocytes [70]

L'insuline active la lipogénèse, elle accélère la conversion du glucose en autres nutriments tels que les acides gras. Elle stimule la synthèse de triglycérides. Elle est également responsable de l'activation de certaines enzymes : la pyruvate déshydrogénase, l'acétyl CoA carboxylase et la glycérolphosphate acyltransférase.

Au niveau du foie (Figure 36)

Au niveau des hépatocytes, l'insuline active le transporteur de glucose GLUT-2. Elle stimule également la glucokinase, conduisant à la transformation du glucose en glucose -6- phosphate afin de diminuer sa concentration intracellulaire.

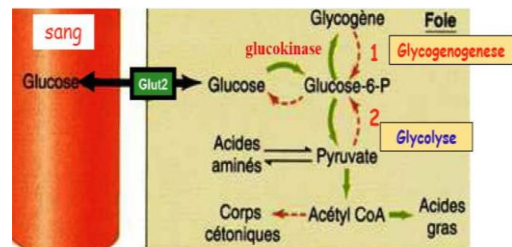


Figure 36 : Action de l'insuline au niveau du foie [69]

Enfin, l'insuline stimule l'absorption des ions potassium par les cellules. [61] [70] [71]

## Chapitre 2 : Description du diabète de type II

Le diabète est défini par un taux anormalement élevé de glucose dans le sang appelée hyperglycémie.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète se manifeste par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L soit 7 mmol/L à deux reprises ou une glycémie dans la journée (quel que soit l'heure) supérieure à 2g/L soit 11,1 mmol/L ou enfin à une glycémie deux heures après l'administration d'une charge de 75 grammes de glucose (Hyperglycémie provoquée par voie orale) supérieure à 2 g/L soit 11,1 mmol/L.

### 1 Définition du diabète de type II

Il existe différents types de diabète : les diabètes de types I et II sont les plus importants mais il en existe d'autres tels que le diabète gestationnel, un diabète résultant d'une endocrinopathie ou encore d'une pathologie du pancréas, ...

Le diabète de type II est aussi appelé diabète non-insulinodépendant (DNID) ou « diabète de l'âge mûr ».

Les limites de la définition de l'OMS se traduisent par la réduction du diagnostic du diabète au signe biologique qu'est l'hyperglycémie (en ne retenant que les valeurs à risques de rétinopathie). Le diabète doit être différencié de l'intolérance fonctionnelle au glucose (IFG). (Figure 37).

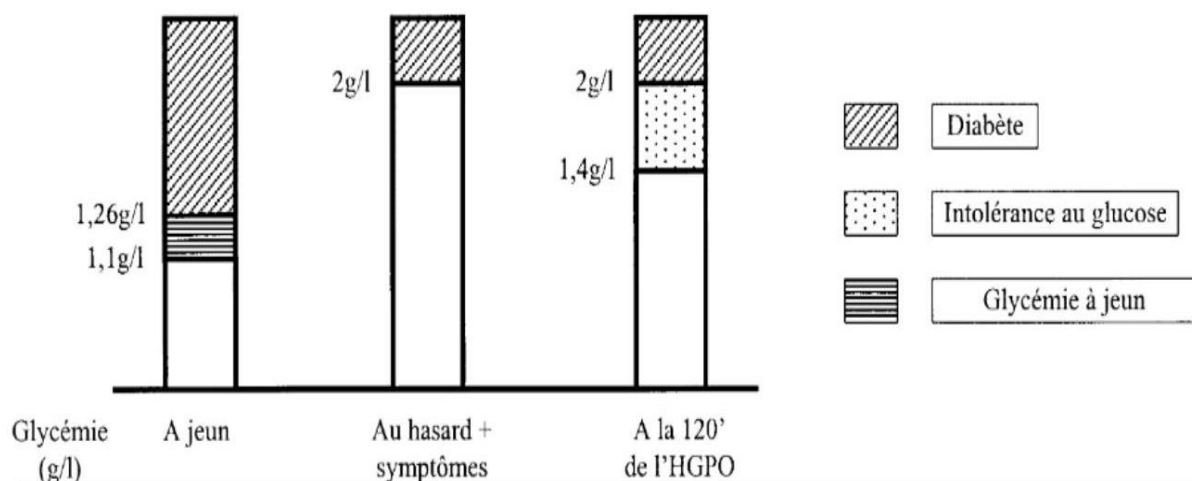


Figure 37 : Diagnostic biologique du diabète sucré [72]

## 2 Epidémiologie

### 2.1 Généralités

Le diabète de type II est un véritable problème de santé publique, les dernières études témoignent d'une augmentation constante de la prévalence de la maladie avec une hausse de 5,4 % par an entre 2000 et 2011.

En France, la prévalence globale du diabète était estimée à 4,6 % de la population en 2011 et le diabète de type II correspond à 90 % des cas.

Malgré les campagnes d'information et de prévention, le nombre de diabétiques non-insulinodépendants croît de façon très inquiétante ces dernières années.

Le diabète de type II est une pathologie acquise, qui se développe de façon insidieuse, justifiant la prise en charge tardive des patients. En effet, lorsque les premiers symptômes surviennent, il est déjà trop tard (Tableau 15).

Tableau 15 : Proportion de personnes non diagnostiquées en fonction de l'âge [73]

<u>Tranche d'âge</u>	<u>Pourcentage de personnes non diagnostiquées</u>
30-54 ans	30%
55-74 ans	13%

D'après le tableau ci-dessus, on constate que les chiffres diminuent avec l'âge, ceci s'explique par le vieillissement physiologique des sujets ainsi que par une augmentation concomitante de l'ancienneté de la pathologie et donc du risque de complications.

Selon un rapport de l'HAS, pour 67% des diabétiques, la pathologie aurait été découverte lors d'un dépistage suite à des signes évocateurs pour 18% d'entre eux et à l'occasion d'une complication pour 15% d'entre eux. [74]

L'âge moyen des sujets diabétiques est estimé à 65 ans et le pic de prévalence se situe à 75 ans. [75]



## 2.2 Les disparités

En parallèle des facteurs exogènes, il existe des disparités au sein des différentes populations. En effet, selon l'étude publiée par l'HAS, les populations d'Outre-mer sont très représentées avec « *une prévalence supérieure à 6%* ».

*« En métropole, les prévalences les plus élevées sont constatées dans le Nord et le Nord-Est alors que l'Ouest, et dans une moindre mesure le Sud-Ouest, présentent les prévalences les plus faibles. Les prévalences intrarégionales sont relativement homogènes, à l'exception de l'Île-de-France et la région PACA, dans lesquelles la Seine-Saint-Denis (5,1%), le Val-d'Oise (4,5%) et les Bouches-du Rhône (4,3%) présentent une prévalence nettement plus forte que les autres départements de la région ».*

A ces fluctuations géographiques, s'ajoutent des disparités en fonction du sexe ou de l'âge (Tableau 16). En métropole, la prévalence en fonction du sexe est plus importante chez les hommes. En 2009, elle était de 6,3% chez les hommes contre 4,5% chez les femmes. A l'inverse, dans les régions d'Outre-mer la prévalence est plus forte chez les femmes. [76]

Tableau 16 : Prévalence du diabète de type II en fonction de l'âge (2009) [76]

<b><u>Tranche d'âge</u></b>	<b><u>Prévalence</u></b>
Avant 45 ans	0,4%
Entre 45-64 ans	6,3%
Entre 65-74 ans	14,2%
A partir de 75 ans	14,8%

### 3 Les facteurs favorisant l'apparition de la pathologie

#### 3.1 Les facteurs endogènes

Il existe des prédispositions génétiques au diabète de type II. Grâce à de nombreuses études, une corrélation a pu être établie entre certains gènes et la survenue d'un diabète de type II.

##### 3.1.1 Le gène de la glycogène synthase

Le gène de la GYS est situé sur le chromosome 19, chez l'Homme. Ce gène possède deux allèles A1 et A2.

Si on soumet le gène à l'action d'enzymes de restriction (enzymes capables de couper l'ADN en différents fragments, sur des sites précis qu'elles reconnaissent) on constate que l'allèle A1 possède deux sites de restriction Xba I, alors que l'allèle A2 en possède 3. L'allèle A2 possède un site Xba I supplémentaire, situé dans le fragment de 6,8 kb de l'allèle A1 (Figure 38).

Ce site supplémentaire est dû à une différence d'un seul nucléotide entre ces deux allèles. Il existe donc trois génotypes différents, par rapport à ce polymorphisme : A1A1, A1A2 et A2A2.

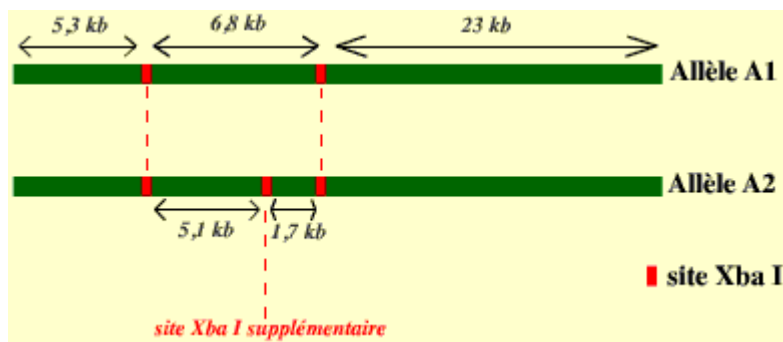


Figure 38 : Fragments de restriction du gène GYS [77]

Après l'étude de ce gène dans la population finlandaise, les résultats ont montré que l'allèle A2 est quatre fois plus présent chez les sujets diabétiques que non diabétiques. La présence de l'allèle A2 semble donc corrélée au développement d'un diabète : il est plus probable pour un individu possédant cet allèle de développer la maladie que pour un individu ne le possédant pas. De même, il a été montré que les individus possédant l'allèle A2 (à l'état homozygote ou hétérozygote) ont une glycogène synthase moins active que celle des individus A1A1. [77]

### 3.1.2 Le gène de la Calpaïne 10

Le gène de la CAPN-10, une protéase, a également été étudié. Ce gène est porté par le bras long du chromosome 2.

L'étude d'une population Mexicaine-Américaine, a montré l'existence de polymorphismes au niveau du gène CAPN-10, corrélés à l'apparition d'un diabète de type II. Ce polymorphisme se localiserait dans une partie non traduite du gène, un intron et (trois parties). (Figure 39)

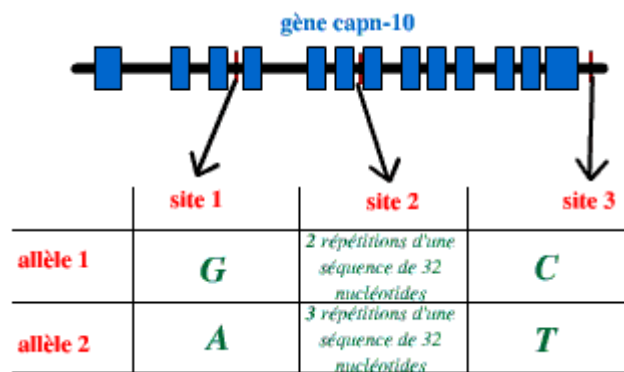


Figure 39: Le polymorphisme dans le gène CAPN-10 des Mexicains-Américain [78]

On remarque ainsi trois sites polymorphes, pour lesquels peuvent s'exprimer deux allèles. Il existerait une combinaison d'allèles associée à risque trois fois plus important de développer un diabète de type II (Tableau 17) :

Tableau 17 : Combinaison d'allèles possibles pour le gène de la calpaïne 10 [78]

<u>Sur l'un des chromosomes</u>	<u>Sur l'autre chromosome</u>
Site 1 : allèle 1(Guanine)	Site 1 : allèle 1(Guanine)
Site 2 : allèle 1 (deux répétitions)	Site 2 : allèle 2 (3 répétitions)
Site 3 : allèle 2(Tyrosine)	Site 3 : allèle 1 (Cytosine)

La présence de l'allèle 1 pour le premier site de polymorphisme semble fortement liée à l'apparition d'un diabète de type II. Ainsi, chez les individus homozygotes G/G, on note une baisse de la quantité d'ARN messager de CAPN-10 dans les cellules musculaires squelettiques ainsi qu'un plus grand degré de résistance à l'insuline.

De même, l'inhibition des protéines CAPN dans les cellules musculaires et les adipocytes conduit à une baisse de l'incorporation de glucose par ces cellules, et à une diminution de la synthèse de glycogène musculaire. [78]

Dans les deux cas, les gènes cités seraient des gènes de prédisposition seulement, le déterminisme génétique du diabète de type II est très complexe.

L'existence d'une hérédité de premier degré sans aucun facteur de risque personnel doit entraîner une surveillance de la glycémie à jeun tous les trois à cinq ans.

### 3.2 Les facteurs exogènes

Des mesures préventives sont possibles car la maladie reflète les habitudes des populations. Il existe des facteurs exogènes favorisant qui augmentent le risque de développer un diabète de type II (lien de causalité démontré), tels que :

- ☛ L'âge (supérieur à 45 ans). En effet, avec les années le pancréas sécrète de moins en moins d'insuline (Figure 40).

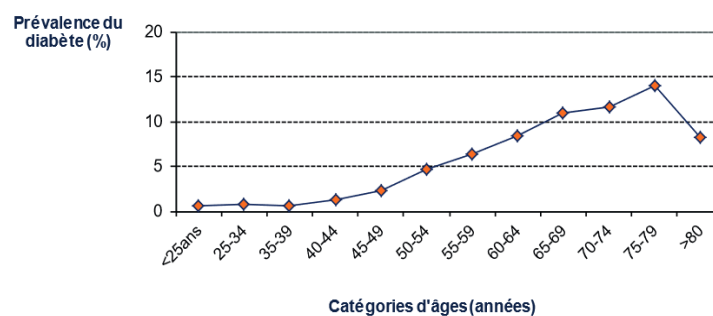


Figure 40 : Prévalence du diabète de type II en fonction de l'âge [79]

- ☛ Une surcharge pondérale avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25.
- ☛ Une obésité androïde avec un tour de taille supérieur à 90 cm chez la femme, supérieur à 100 cm chez l'homme (10 cm en moins pour la population asiatique) ;
- ☛ La sédentarité ;
- ☛ Un antécédent de diabète gestationnel ;
- ☛ Un antécédent d'accouchement d'un enfant de faible poids de naissance ou un antécédent de grossesse avec un retard de croissance intra-utérin ;
- ☛ Un antécédent de diabète chez une personne apparentée du premier degré ;
- ☛ Une anomalie de la glycorégulation ou état de prédiabète (glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/L (6,1 mmol/L) et 1,26g/L (7mmol/L)).

Après l'âge de 40 ans, l'existence de facteurs de risque personnels doit entraîner un dosage annuel de la glycémie. Ils justifient un dépistage systématique par dosage de la glycémie à jeun. [80] [81] [79]

Ces différents facteurs peuvent influencer directement la survenue d'un diabète de type II et pourront également avoir un impact sur le risque de complications et la gravité de celles-ci.

D'autres facteurs de risque du diabète sont associés à un risque majoré de diabète, mais leur lien de causalité n'a pas été démontré :

- ☛ une hypertension artérielle (pression artérielle systolique > 140 mmHg ou pression artérielle diastolique > 90 mmHg) ;
- ☛ une dyslipidémie (HDL-cholestérolémie < 0,35 g/l [0,9 mmol/l] ou triglycéridémie > 2 g/l [2,3 mmol/l]) ;
- ☛ un tabagisme chronique ;
- ☛ un antécédent de syndrome des ovaires polykystiques. [79]

Le caractère exogène et acquis de ces facteurs dessine la première étape du traitement du diabète de type II qui passe par une amélioration de l'hygiène de vie.

## **4 Les différentes formes de diabète de type II**

Il existe deux types de diabète de type II : une forme monogénique et une forme polygénique.

La forme monogénique représente 5 à 10% des cas. Elle est liée à une déficience isolée de l'insulinosécrétion. Elle regroupe les diabètes de type MODY et les diabètes MIDD ou diabètes mitochondriaux.

Les diabètes de type MODY se caractérisent par une transmission autosomique dominante. Ils surviennent précocement, avant 25 ans et les patients atteints ont un poids normal. Le MODY 3 se caractérise également par une nature « multi-organe » en raison de l'expression des gènes mutés dans d'autres tissus que les cellules bêta des îlots de Langerhans.

Les diabètes mitochondriaux sont dus à une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial et se caractérisent par une transmission maternelle. Ils surviennent précocement aussi, vers 35 ans, avec une atteinte de différents organes à l'origine de manifestations associées tels qu'une surdité une altération du pigment rétinien, ...

Les formes polygéniques, quant à elles, représentent 90 à 95% des cas. Outre des facteurs héréditaires, elles associent des facteurs environnementaux. Dans 80% de cas, le patient présente une surcharge pondérale et une fréquence élevée de facteurs de risque cardiovasculaire. [82]

## 5 Physiopathologie du diabète de type II

Dans le diabète de type II, l'hyperglycémie est secondaire à une diminution du captage de glucose par les cellules et à une augmentation de la production hépatique de glucose. Cette production, l'insuline devient incapable de l'inhiber directement et indirectement. De plus, elle n'assure plus le contrôle de la lipolyse (Figure 41 et 42).

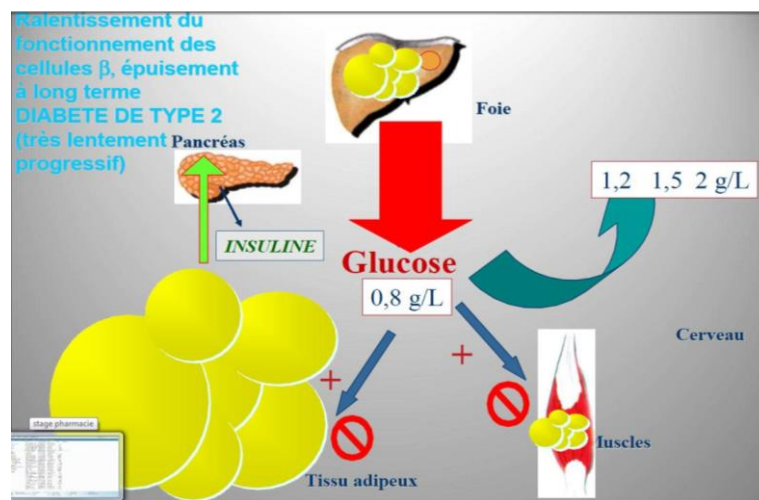


Figure 41 : Distribution et utilisation post-prandiale du glucose [83]

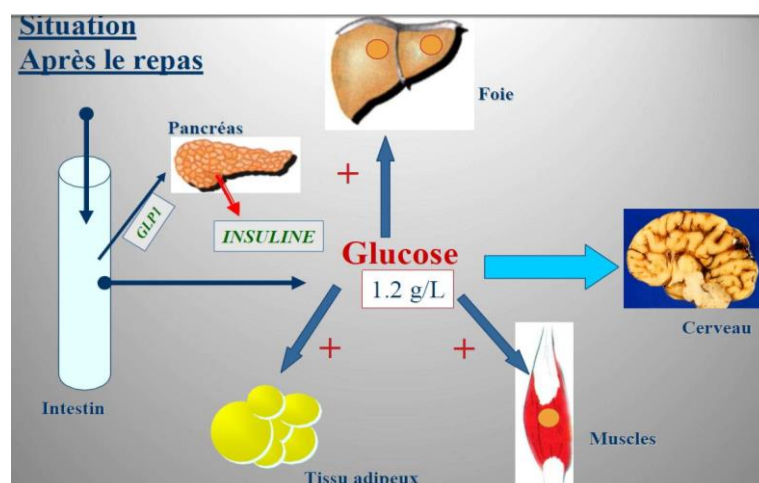


Figure 42 : Distribution et utilisation du glucose chez les diabétiques de type II [83]

Le diabète de type II se caractérise par une altération de la pulsatilité et de la cinétique de l'insulinosécrétion. Elle s'accompagne d'anomalies qualitatives et quantitatives. [82]

Cette pathologie résulte également de la conjonction de susceptibilités génétiques mais résulte surtout d'une anomalie métabolique : l'insulinorésistance.

### **5.1 Anomalie de la pulsatilité de l'insulinosécrétion**

Chez le sujet sain, l'insuline est sécrétée à l'état basal, selon un mode pulsatile. Ce dernier se caractérise par deux types de pics : des pics avec une périodicité de 10 à 15 minutes et des pics avec une périodicité plus lente et plus ample de 60 à 120 minutes.

La libération pulsatile est en corrélation avec les variations de la concentration intracytoplasmique en calcium des cellules bêta, contrôlant l'exocytose de l'insuline. Ce caractère oscillatoire aurait un effet protecteur sur ces cellules, évitant la surcharge calcique de celle-ci et donc leur apoptose. Le diabète de type II se manifeste par une diminution puis une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline. [82]

### **5.2 Anomalie de la cinétique de l'insulinosécrétion**

Les études ont prouvé que chez les patients diabétiques de type II se produisait une anomalie de la phase précoce de l'insulinosécrétion, lorsque la glycémie à jeun dépassait 1,15 g/L. Elle survient plus tôt en cas d'hérédité au premier degré de diabète de type II. Cette phase précoce est cruciale dans le contrôle de la glycémie, elle agit comme un signal pour le foie.

L'insuline est produite consécutivement à la stimulation directe des récepteurs par le glucose. Chez un sujet atteint, le pic de réponse immédiate est très rapidement altéré. La seconde sécrétion et le taux d'insuline qu'elle produit n'est pas suffisant pour pallier les hyperglycémies. [82] [84]

### **5.3 Anomalies quantitative et qualitative de l'insulinosécrétion**

Chez le sujet diabétique de type II, on observe une insulinopénie nette à l'état basal, même après une charge en glucose, quel que soit leur poids. La capacité maximale de sécrétion des cellules bêta reste insuffisante devant les stimuli glucidiques.

Qualitativement, une hypersécrétion anormale de pro-insuline est retrouvée chez le patient.

Chez le sujet normoglycémique, l'insuline mature représente 95% de l'ensemble des produits insuliniques et les précurseurs (pro-insuline et molécules intermédiaires) moins de 5%. Chez tous les patients diabétiques de type II, on constate des anomalies de la maturation de l'insuline avec pour conséquences d'une part, la diminution proportionnelle de la quantité d'insuline mature, biologiquement active sécrétée (< 85%), et d'autre part l'augmentation quantitative et proportionnelle de la sécrétion des précurseurs insuliniques (> 15%).

L'hyperglycémie du diabète de type II est entretenue par une hypersécrétion relative de glucagon.

La carence en insuline est aggravée par les phénomènes de glucotoxicité et les produits de la glycation peuvent conduire à la formation de dépôts amyloïdes sur les îlots de Langerhans et de lipotoxicité conduisant à l'apoptose des cellules bêta.

Au dernier stade, la sécrétion d'insuline diminue progressivement pour aboutir à son tarissement inéluctable associé à un épuisement de la fonction bêta-cellulaire et une perte de contrôle glycémique. Il est également possible de constater une diminution flagrante de la population de cellules bêta du pancréas du sujet atteint. Le nombre de cellules est réduit de 20 à 40%.

Cette évolution justifie l'emploi d'insuline à terme dans le traitement du patient diabétique de type II. Il devient alors insulino-requérant. [82] [84]

## **5.4 L'insulinorésistance**

L'insulinorésistance se définit comme un défaut d'action de l'insuline sur les tissus cibles (muscles, foie, tissu adipeux).

Des recherches ont mis en évidence chez les sujets diabétiques de type II, une plus faible utilisation du glucose par les tissus périphériques, en particulier le muscle, pour une dose égale d'insuline. [82]

L'insulinorésistance se caractérise par une anomalie de liaison de l'insuline à son récepteur. Ce phénomène résulte d'une diminution du nombre des récepteurs sans modification de leur affinité. Elle se manifeste également par une anomalie de la transmission post-récepteur se traduisant par un défaut de l'activité du transport transmembranaire du glucose en réponse à la liaison insuline/récepteur.

Ces anomalies ont pour conséquences une diminution de la captation du glucose par les tissus cibles donc un rôle prépondérant dans l'installation de l'hyperglycémie post-



prandiale. L'hyperglycémie accentue le phénomène d'insulinorésistance et l'insulinosécrétion pancréatique, en augmentant le seuil du « glucose sensor » des cellules bêta. [84]

Le principal lieu d'insulinorésistance est le muscle. L'anomalie se situe au niveau de la synthèse de glycogène. L'insulinorésistance justifie la prévalence plus élevée du diabète de type II avec l'âge, en raison de la diminution de la masse musculaire.

Au niveau des adipocytes, l'insuline est incapable d'inhiber la lipolyse. Ce défaut a pour conséquences une augmentation de la concentration plasmatique en acides gras libres qui stimulent la néoglucogénèse, la production de glucose hépatique ainsi que la synthèse de triglycérides.

De plus, les acides gras sont préférentiellement utilisés par les cellules musculaires, réduisent l'utilisation du glucose par celles-ci et altèrent l'insulinosécrétion. Ils seraient aussi capables de générer des signaux interférant avec la signalisation insulinique et diminuant la translocation du transporteur GLUT-4.

Au niveau hépatique, la stimulation de la production de glucose contribue à l'hyperglycémie.

L'hygiène de vie des populations des pays industrialisés joue un rôle majeur dans la survenue de l'insulinorésistance. La diminution de l'activité physique conduit à une réduction de l'utilisation du glucose (non-insulinodépendante) par les muscles et accroît une résistance d'action à l'insuline.

L'obésité androïde est aussi un facteur de risque de développement de l'insulinorésistance. Elle favorise la sécrétion de cytokines TNF- $\alpha$  (cytokines pro-inflammatoires).

Normalement, la cellule musculaire adapte son métabolisme énergétique aux substrats disponibles notamment le glucose en période postprandiale et les acides gras entre les repas. Or, chez un sujet obèse insulinorésistant l'utilisation du glucose postprandiale est remplacée par l'oxydation lipidique.

Les cytokines TNF- $\alpha$  stimulent la lipolyse au sein des adipocytes, elles inhibent l'expression de gènes impliqués dans la synthèse et le stockage des triglycérides, et elles diminuent le taux d'adiponectine, qui améliore la sensibilité à l'insuline dans les muscles squelettiques et dans le foie, en stimulant l'oxydation des acides gras et l'utilisation du glucose elle favorise la libération d'acides gras libres dans la circulation.

Elles sont également responsables de l'inhibition de l'expression d'effecteurs indispensables aux voies de signalisation de l'insuline, notamment GLUT-4 et IRS-1. Le TNF-

$\alpha$  réduit l'interaction entre l'insuline et IRS-1 en favorisant la phosphorylation des sérines plutôt que des tyrosines.

La population jeune, par son mode de vie sédentaire et son alimentation, inquiète les autorités de santé, laissant présager un abaissement de l'âge de survenue du diabète de type II dans l'avenir. [82] [85] [86]

## **6 Les complications du diabète de type II**

Les complications du diabète de type II sont la conséquence de l'hyperglycémie chronique. Cela justifie l'apparition plus ou moins tardive des complications, dépendantes directement de l'ancienneté du diabète.

### **6.1 Physiopathologie des complications liées au diabète**

Quel que soit l'organe considéré, le glucose sanguin en excès pénètre dans les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses ou les péricytes.

La captation de glucose par ces cellules est dépendante du transporteur GLUT-4 dont l'activité n'est plus régulée par l'insuline. Le flux dans la voie de la glycolyse est ainsi très augmenté, les voies habituellement mineures sont débordées et leurs produits nuisent à l'équilibre de la cellule. Ce flux massif a un impact direct sur le fonctionnement des mitochondries dont les mécanismes antioxydants, deviennent insuffisants.

Des composés oxygénés vont aléatoirement interagir avec différentes molécules, les modifiant définitivement : c'est le stress oxydant lié à l'hyperglycémie. Les cellules ne peuvent plus assurer leurs fonctions et celles-ci peuvent parfois disparaître.

Chez le diabétique, il se produit progressivement une rigidification associée à un épaissement de la paroi des vaisseaux. De même, ceux-ci deviennent plus perméables aux cellules et diverses protéines ou lipoprotéines. [87]

### **6.2 Les complications microangiopathiques**

#### **6.2.1 La rétinopathie**

La rétinopathie est une complication évolutive sur 15 à 20 ans. Elle peut rester asymptomatique jusqu'à un stade avancé de la pathologie diabétique. C'est la première cause de cécité en France chez les moins de 50 ans.

La rétinopathie diabétique correspond à une atteinte des vaisseaux sanguins qui irriguent la rétine. Les signes fonctionnels (baisse de l'acuité visuelle) sont tardifs.

Il existe différents stades pour la rétinopathie diabétique (**Annexe 4**).

La phase précoce (non proliférative) se caractérise par des occlusions et dilatations vasculaires des vaisseaux de la rétine.

La phase proliférative se caractérise par la formation de néo-vaisseaux, voire la formation d'un œdème maculaire. L'acuité visuelle est alors altérée. [79]

C'est une complication dont on peut éviter les stades tardifs, symptomatiques, par un examen ophtalmologique au diagnostic, puis annuel. La surveillance et l'optimisation du contrôle glycémique et du contrôle tensionnel sont primordiales. [87]

Toutefois les patients diabétiques de type II peuvent également être atteints d'autres pathologies ophtalmiques : cataracte (survenue plus précoce chez le diabétique), glaucome, neuropathie optique. [79]

## **6.2.2 Les néphropathies**

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans les pays industrialisés. Les diabétiques de type II représentent 75% des diabétiques dialysés. En 2011, la néphropathie diabétique était la deuxième cause de mise sous dialyse en France. [87] [79]

La présence d'une néphropathie multiplie par 10 le risque cardiovasculaire par 3 à 4 chez le diabétique de type II. La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire accompagnée d'une augmentation de la pression intra-glomérulaire. Progressivement, la capacité de filtration glomérulaire régresse, laissant passer plus d'albumine (néphrotoxique). Enfin, le débit de filtration diminue fortement et le glomérule se sclérose. [87]

Les néphropathies liées au diabète de type 2 représentaient 19 % des cas de glomérulonéphrites primitives.

On distingue cinq stades de la néphropathie diabétique par stade de gravité, le stade 1 correspondant à une hypertrophie rénale, avec hyperfiltration glomérulaire et le stade 5 correspondant à l'insuffisance rénale. [79] [87]

Le dépistage passe par la réalisation d'une protéinurie au moins une fois par an (bandelettes urinaires), une microalbuminurie sur les urines de 24 heures, réitérée en cas de résultats positifs.

La tension artérielle est un facteur aux conséquences néfastes sur la fonction rénale, il est donc fondamental que celle-ci soit contrôlée régulièrement.

De même, l'équilibre glycémique doit faire l'objet d'une surveillance rigoureuse notamment par le dosage de l'hémoglobine glyquée (elle doit être inférieure à 6,5%).

La pathologie diabétique favorise le développement d'autres complications au niveau de la sphère urinaire telles que les infections urinaires. Le risque est multiplié par 3 ou 4 chez les diabétiques. Ces infections sont favorisées par la neuropathie vésicale et doivent être attentivement surveillées car peuvent évoluer vers une pyélonéphrite, une nécrose. Ces complications risquent elles-mêmes d'altérer sérieusement la fonction glomérulaire et rénale. [87]

### **6.2.3 Les neuropathies**

La neuropathie diabétique est une complication plutôt tardive et possède une prévalence variant de 10 à 60%. Elle concerne 50% des diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie.

Elle est consécutive à l'état d'hyperglycémie chronique et peut également être favorisée par d'autres facteurs (la taille et l'âge du patient, le tabac, l'alcool, une artérite des membres inférieurs, des carences nutritionnelles).

Elle est associée à des atteintes des vaisseaux intimement liés aux fibres nerveuses et se caractérise par une perte de la sensibilité. [87]

Il existe deux types de neuropathies diabétiques : la neuropathie périphérique et la neuropathie autonome diabétique.

La neuropathie périphérique peut être asymptomatique. Elle se caractérise par des troubles sensitifs ou moteurs, des anomalies du réflexe ostéo-tendineux et une atteinte des nerfs crâniens. Ses symptômes sont majoritairement périphériques et localisés dans les membres inférieurs. Les manifestations cliniques sont :

- une paresthésie caractérisée par des fourmillements, des impatiences ou des engourdissements ;
- des douleurs (picotements ou brûlures), s'aggravant la nuit et soulagées par la marche ou l'exercice ;
- une perte de sensibilité : à la fois superficielle (au toucher, à la température, à la douleur) et profonde. [79]

La neuropathie autonome diabétique traduit l'atteinte des fibres amyéliniques, des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Les manifestations cliniques sont variables et latentes (**Annexe 5**).

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique, qui doivent être les plus complets possible afin de traiter au plus tôt ce type de symptômes. Il n'existe pour ce type d'atteintes que des traitements symptomatiques, la prévention est donc indispensable et fondamentale. [87]

### **6.3 Les macroangiopathies**

Chez les diabétiques, l'atteinte vasculaire concerne également les artères musculaires. Elle se fait remarquer par sa précocité, sa plus grande fréquence et sa sévérité.

La paroi vieillit de façon accélérée et subit une calcification diffuse. La perturbation endothéliale résulte de l'afflux de substrats glucidiques ainsi que du stress oxydatif généré.

Le risque cardiovasculaire chez les sujets diabétiques est multiplié par 2 ou 3 par rapport à la population générale. Le risque de décès d'une maladie cardiovasculaire est aussi multiplié par 2 ou 3.

Les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux sont responsables de 50% des décès des patients diabétiques. Le risque de mort subite est considérablement plus élevé et croît avec la sévérité du diabète.

Le risque d'accident vasculaire ischémique est multiplié par 1,5 à 2 et celui d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) multiplié par 5 à 10. [79] [87]

Le suivi des macroangiopathies passe par plusieurs étapes :

1) Evaluation de la présence de facteurs de risque (sédentarité, hypertension artérielle, taux de cholestérol et de triglycérides élevé, tabac, alcool, ...).

2) Mise en évidence d'une pathologie artérielle (recherche d'une coronaropathie, d'une atteinte carotidienne ou d'une artériopathie des membres inférieurs). Les ischémies myocardiques doivent être systématiquement recherchées lors d'un électrocardiogramme.

3) Recherche de manifestations cliniques (non-spécifiques).

Le moyen de prévention et le traitement de première intention sont les mesures hygiéno-diététiques (alimentation, activité physique) et une correction des facteurs de risques :

- |                                      |                                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| → Contrôle glycémique                | → Prévention du risque thrombotique |
| → Activité physique                  | → Contrôle du poids                 |
| → Contrôle du bilan lipidique        | → Sevrage tabagique                 |
| → Contrôle de la pression artérielle |                                     |

## **6.4 Le pied diabétique**

Chaque année, 10000 amputations non traumatiques ont lieu chez les diabétiques dont la moitié pourrait être évitée. [87]

Le risque de complications du pied chez le sujet diabétique sont secondaires à des traumatismes et résulte de la conjonction des neuropathies conduisant à la perte de sensibilité (zones d'hyperpression et de frottements), à des troubles de la statique et des artériopathies dont la conséquence est l'ischémie. A ces deux troubles, se rajoute une composante infectieuse, majorée chez le patient diabétique ainsi que les difficultés de cicatrisation. [79]

Il existe plusieurs formes cliniques en fonction du niveau de gravité. Elles vont du mal perforant plantaire, à l'ischémie et peuvent aller jusqu'à la gangrène (urgence vitale). (Figure 43)



Figure 43 : Photo du mal perforant plantaire [88]

Le traitement du pied diabétique repose sur la décharge de la plaie, une revascularisation et une antibiothérapie. [87]

## **6.5 Problèmes dentaires**

Les patients diabétiques peuvent présenter des problèmes dentaires : la carie dentaire (une destruction de la dent par la plaque dentaire), la gingivite (inflammation de la gencive par dépôt bactérien au niveau du collet de la dent) ou la parodontite (inflammation en profondeur des gencives qui soutient la dent, entraînant la prolifération de germes le long de la racine dentaire).

Ces lésions sont caractérisées par leur gravité pouvant provoquer à terme une chute de dent précoce. Le risque est d'autant plus élevé que le diabète est ancien. Elles constituent la première cause de perte de dent chez l'adulte.

Les lésions résultent d'une plus grande production de plaque dentaire chez le sujet diabétique. L'hyperglycémie modifie la flore buccale et favorise la production de toxines. Elle provoque une altération du collagène de la matrice extracellulaire, dont elle modifie également les propriétés. Le patient souffre aussi de problèmes de vascularisation (gencive). [87] [79]

Le patient fait l'objet d'une consultation chez le dentiste tous les six mois. La prise en charge passe tout d'abord par le contrôle glycémique pour limiter l'hyperglycémie et ses conséquences. Le patient doit avoir une hygiène dentaire quotidienne, rigoureuse (brossage, fil

dentaire, soins adaptés) et doit savoir reconnaître les signes de complications dentaires (saignements, dents qui bougent). [87]

## **6.6 La complication métabolique du diabète de type II :**

### **le coma hyperosmolaire**

Il s'agit de la décompensation classique chez le sujet âgé diabétique de type II lorsque la polyurie est compensée par des boissons sucrées ou insuffisamment compensée (glycémie supérieure à 6g/l, sans cétose). Ce type de coma peut se révéler grave voire mortel (20 à 40%) surtout chez les sujets fragiles comme les sujets âgés.

Il se traduit par des troubles de la vigilance et une déshydratation intense, pouvant être parfois le révélateur de la pathologie diabétique.

Il existe des facteurs favorisant tels que : l'âge (plus de 80 ans), un état d'infection aiguë, la prise de médicaments (diurétiques, corticoïdes) ou un manque de consommation de boisson (troubles cognitifs, collectivité, ...).

## **6.7 Diabète et cancer**

D'après les résultats de plusieurs recherches sur le sujet, une relation entre le diabète et la survenue de certains cancers a été démontrée, avec une fréquence de survenue plus élevée que dans la population générale.

En effet, de nombreuses études et méta-analyses récentes ont mis en évidence une association entre le diabète et la survenue de plusieurs types de cancers en lien notamment avec l'hyperinsulinisme et l'hyperglycémie.

Les travaux réalisés concernent en grande majorité des patients atteints de diabète de type II. Les cancers répertoriés comme survenant plus fréquemment chez des sujets diabétiques sont les cancers du pancréas, du foie, du côlon, des seins, des voies urinaires et de l'endomètre. De même, le carcinome hépatocellulaire est augmenté d'un facteur deux à trois en cas de diabète. Ce dernier peut s'expliquer par la présence d'une plus forte concentration d'insuline au niveau hépatique et à un risque plus élevé de développement d'une stéatose non-alcoolique chez le diabétique et à l'évolution de celle-ci.

Le risque majoré de survenue de cancer colorectal, pourrait aussi être expliqué par l'hyperinsulinémie mais également par un temps de transit intestinal plus long, synonyme d'un temps d'exposition plus long des agents potentiellement cancérigènes au contact de la

muqueuse intestinale. De plus, chez les sujets diabétiques, la concentration intraluminale d'acides biliaires est plus importante et peut favoriser l'oncogénèse.

Concernant le risque de cancers du sein ou de l'endomètre chez la femme diabétique, les mécanismes incriminés sont un effet mitogénique de l'insuline ainsi qu'un effet inhibiteur de celle-ci sur la production de SHBG entraînant une augmentation de la biodisponibilité de l'œstradiol.

Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués dans l'apparition et/ou la prolifération des cellules cancéreuses dans le diabète (Figure 44).

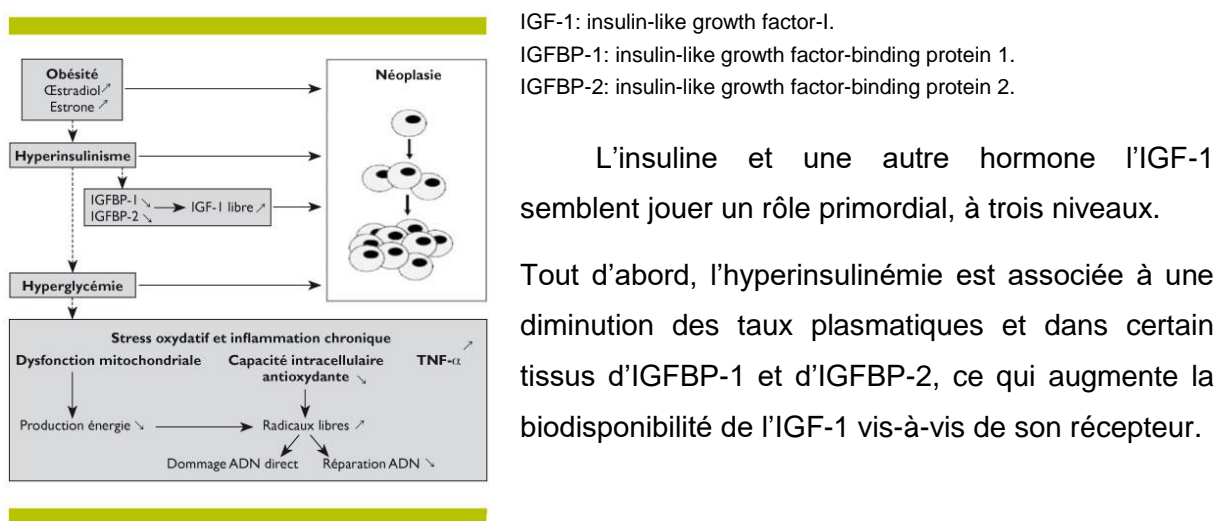


Figure 44 : Mécanismes de développement d'un cancer chez le diabétique [89]

Des études sur différents types tumoraux ont aussi montré une surexpression de l'isoforme A du récepteur à l'insuline.

Enfin, les effets prolifératifs identifiés lors de la voie de signalisation des MAP kinases (MAPK), après fixation du ligand, seraient amplifiés en cas d'hyperinsulinisme et donc pourraient favoriser le développement tumoral chez le patient diabétique. [90]

Parallèlement, l'hyperglycémie pourrait aussi favoriser la progression tumorale en raison de son activité métabolique intracellulaire et d'un transport membranaire de glucose accru dans les cellules cancéreuses.

Le patient diabétique voit l'efficacité de ses agents antioxydants diminuée (état pro-inflammatoire), ce qui semblerait aussi contribuer à la carcinogénèse. De même, cet état influencerait le fonctionnement mitochondrial, diminuant l'énergie à disposition pour la réparation de l'ADN.



Certaines cytokines, notamment le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), favorisent la prolifération tumorale en activant notamment le facteur nucléaire NF- $\kappa$ B.

La surpoids et l'obésité sont deux facteurs aggravant du risque de cancer, en raison un hyperinsulinisme ainsi qu'une augmentation des taux circulants d'IGF-1 et d'œstradiol qui possèdent des propriétés mitogéniques. Certains travaux soulignent également le rôle protecteur de l'adiponectine (propriétés anti-prolifératives, pro-apoptotiques et anti-angiogéniques), dont la sécrétion diminue en cas de surpoids ou d'obésité.

Toutefois, les études semblent montrer un risque moindre (de 16%) de survenue d'un cancer de la prostate chez les sujets diabétiques. Cet effet protecteur pourrait trouver sa justification dans le taux diminué de testostérone lié au diabète. De nouvelles études semblent orienter également la justification vers la piste génétique.

Le risque de survenue de cancer s'ajoute donc à l'ensemble des comorbidités de la pathologie diabétique. Cette situation peut avoir des conséquences sur le type et l'agressivité du traitement curatif du cancer. [89]

## **7 Implication métabolique et rôle des fibres alimentaires dans la physiopathologie du diabète de type II**

L'intérêt de la consommation des fibres alimentaires chez le sujet diabétique de type II se justifie par leurs propriétés métaboliques.

### **7.1 Rôle des fibres alimentaires sur les facteurs favorisant le diabète de type II**

#### **7.1.1 Action des fibres sur le bilan lipidique**

Des études épidémiologiques ont prouvées qu'un apport plus élevé de fibres alimentaires était lié à un meilleur bilan lipidique (Figure 45).

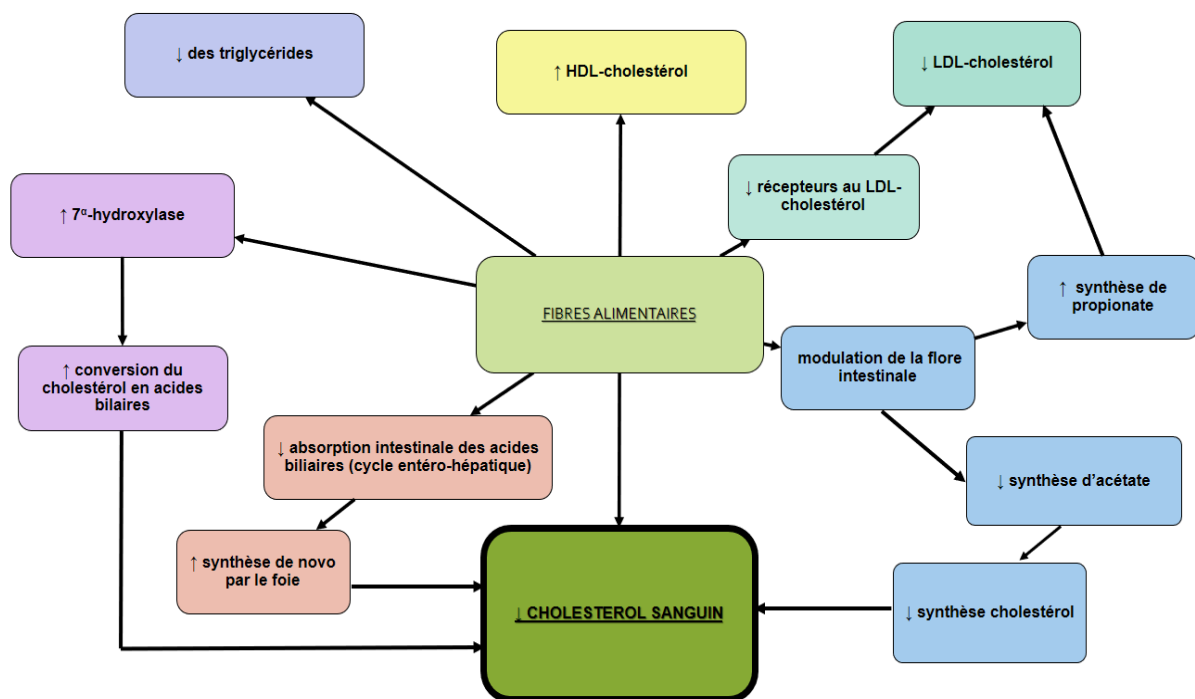


Figure 45 : Schéma général de l'action des fibres sur le bilan lipidique

Une étude réalisée sur un échantillon de 3452 adultes, ayant une alimentation caractérisée par une consommation élevée de fibres mettait en évidence un taux bas de triglycérides (valeur normale comprise entre 0,40 et 1,7 mmol/L ou entre 0,35 et 1,5 g/L) ainsi qu'un taux élevé de HDL-cholestérol (valeur normale supérieure à 1 mmol/L ou 0,40 g/L).

Une étude menée sur dix ans, réalisée sur 2909 adultes en bonne santé âgés de 18 à 30 ans a montré une corrélation inverse entre la consommation de fibres alimentaires et la

tension artérielle, les niveaux de triglycérides de HDL-cholestérol, de LDL-cholestérol (valeur normale inférieure à 4,1 mmol/L ou 1,6 g/L) et de fibrinogène.

Toutefois, un ajustement de l'insuline atténue sensiblement les résultats, ce qui suggère que l'action des fibres sur le métabolisme de l'insuline pourrait également expliquer l'influence du régime riche en fibres sur le bilan lipidique et les pathologies cardiovasculaires.

Une étude semblable menée sur sept ans, effectuée sur 316 sujets (japonais, brésiliens) indiqua une baisse de 0,125 g/L des taux de cholestérol total pour chaque augmentation de dix grammes de fibres alimentaires d'alimentation.

Concernant les études cliniques réalisées, l'une d'entre elles a mis en évidence, pour la première fois, l'implication de certaines fibres dans la diminution du cholestérol plasmatique chez l'Homme. Il s'agit plus précisément des fibres solubles (pectines, la gomme guar), dont l'action reste cependant modeste.

Enfin, d'autres études viennent corroborer ces résultats.

Bien que, l'action des fibres, et plus particulièrement des fibres solubles sur les taux respectifs de triglycérides et de cholestérol soit avérée, elle est variable en fonction de la source de celle-ci. [91] [92]

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour justifier l'action des fibres alimentaires sur le profil lipidique.

Premièrement, les fibres sont capables d'agir au niveau du cycle entéro-hépatique.

Durant ce cycle, des acides biliaires primaires sont synthétisés par les hépatocytes à partir du cholestérol (conjugaison) : l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique. Ces derniers sont excrétés dans la bile vers l'intestin. Au niveau intestinal, les acides biliaires primaires sont déconjugés par les bactéries de la flore et transformés en acides désoxycholique et lithocholique. La bile est alors constituée d'acides biliaires primaires et secondaires. Ceux-ci sont réabsorbés dans l'iléon et transportés vers le foie où une partie des acides sera excrétée dans les selles et une autre partie retransformée et excrétée de nouveau dans la bile. [3] [93]

Les fibres diminuent l'absorption des acides biliaires car elles interrompent le cycle entéro-hépatique, augmentant ainsi la perte fécale des acides biliaires et leur synthèse *de novo* dans le foie.

Le professeur Trautwein *et al.* a suggéré qu'en raison de leurs propriétés physicochimiques, les fibres solubles entraîneraient une modification du volume ainsi que de

la viscosité dans la lumière intestinale, modifiant le métabolisme hépatique du cholestérol, du métabolisme des lipoprotéines et diminuant leur taux plasmatique. [94] [95]

D'autres études avancent que les fibres alimentaires augmenteraient l'activité de l'enzyme 7- $\alpha$  hydroxylase, enzyme qui catalyse la transformation du cholestérol en acide cholique et en acide chénodésoxycholique, importante dans la régulation de la conversion hépatique du cholestérol en acides biliaires. Cette action aurait pour conséquence un appauvrissement en cholestérol hépatique. [96] [91]

Cet appauvrissement, entrainerait une stimulation de l'HMG-CoA réductase (hydroxyméthyl-glutaryl-coenzyme A réductase), enzyme clé de la synthèse du cholestérol, augmentant la synthèse endogène du cholestérol. Néanmoins, en même temps il se produirait un accroissement du nombre de récepteurs du LDL-cholestérol.

De plus, les Professeurs Jenkins, Jones et leurs collaborateurs ont décrit une diminution de la lipogénèse hépatique stimulée par l'insuline. [97] [91]

Enfin, la production d'acides gras à courte chaîne par la microflore colique modifiée par les fibres alimentaires est également mise en avant notamment la réduction de la production d'acétate et l'augmentation de celle de propionate. Cela ayant pour conséquence la réduction de la synthèse endogène de cholestérol, des acides gras et des lipoprotéines de faible densité. [91]

### **7.1.2 Prévention des pathologies cardiovasculaires**

Plusieurs études épidémiologiques ont révélé l'existence d'une corrélation négative entre l'incidence d'accidents ou de la mortalité cardiovasculaire et l'ingestion de fibres, dans des groupes de sujets âgés de 30 à 79 ans, suivis pendant 5 à 20 ans.

Dans une première étude, « *la mortalité cardiovasculaire était quatre fois plus faible chez les hommes qui ingèrent 37 g de fibres et plus par jour que chez ceux ingérant moins de 20 g par jour.* »

Dans une autre étude, « *une augmentation de l'ingestion de fibres de 6 g par jour se traduit par une réduction de 25% de la mortalité cardiovasculaire.* »

Une étude américaine impliquant 43750 sujets masculins de 40 à 75 ans, suivis pendant 6 ans, a mis en évidence « *une corrélation inverse entre l'ingestion de fibres alimentaires et la mortalité cardiovasculaire. Une ingestion quotidienne d'environ 30 grammes de fibres donne un risque relatif de 0,6 comparé à une ingestion de 10 à 17 g.* »

Le risque relatif est le rapport du risque dans le groupe traité sur celui du groupe non traité. [98]

Des données concordantes ont été obtenues dans une cohorte de jeunes hommes.

Une étude comparable a été réalisée chez les femmes, sur 68782 femmes de 37 à 64 ans suivies pendant dix ans. « *Les femmes consommant le plus de fibres (22,9g/j) ont un risque coronarien réduit en comparaison à celles consommant le moins de fibres (11,5g/j).* » [99]

Au cours de l'étude CARDIA (développement de risque coronaire chez les jeunes adultes, les résultats ont mis en évidence une relation inverse entre la consommation de fibres totales et les concentrations plasmatiques d'insuline ou du poids corporel, tous deux, facteurs de risques de pathologies cardiovasculaires. [100] [91]

Ces différentes études mettent en lumière un rôle bénéfique des fibres alimentaires sur les accidents coronariens, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.

### **7.1.3 Rôle bénéfique des fibres sur l'obésité**

L'obésité est un facteur prédisposant aux pathologies cardiovasculaires ainsi que le diabète.

Les fibres alimentaires permettent de moduler le poids d'un sujet et d'avoir des effets bénéfiques sur le surpoids par différents mécanismes. Le rapport énergétique des aliments renfermant des fibres est souvent plus faible, leur consommation permettrait donc de diminuer la densité énergétique du régime alimentaire.

Les fibres solubles qui forment des solutions visqueuses, retardent le passage du bol alimentaire de l'estomac au duodénum assurant ainsi la sensation de satiété, diminuant la faim et donc la consommation d'énergie.

Au niveau intestinal, les fibres gênent et limitent l'action des enzymes digestives et ralentissent l'absorption des nutriments.

Une étude épidémiologique, réalisée dans sept pays, montre que l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et l'épaisseur du pli cutané sous-scapulaire sont inversement proportionnel à la consommation de fibres alimentaires totales. Celle-ci suggère donc l'impact des fibres sur les réserves de graisses. [101]

Une étude transversale a montré que l'apport en fibres solubles totales était corrélé négativement avec l'apport énergétique et la quantité en matière grasse du corps. [102]

Des recherches menées dans le cadre de l'étude PREDIMED (étude portant sur le régime alimentaire, notamment le régime Méditerranéen et le développement de pathologies cardiovasculaires) ont également démontré la relation inverse entre consommation de fibres totales, l'IMC et la circonférence abdominale. [103] [91]

Les fibres alimentaires jouent un rôle bénéfique sur le poids d'un sujet. Toutefois, seulement certaines des études réalisées le sont versus placebo.

De même, bien que le rôle des fibres alimentaires dans la régulation du poids soit clairement établi, les résultats positifs s'attachent davantage à des habitudes alimentaires saines et donc un apport suffisant et régulier en fibres. Cette propriété des fibres présente un réel intérêt, notamment chez des personnes souffrant d'obésité ou encore de pathologies comme le diabète.

## **7.2 Actions des fibres alimentaires sur le profil glycémique du diabète de type II**

Il s'est avéré que la composition des aliments en amidons résistants et fibres alimentaires, impacte directement sur l'index glycémique.

Les fibres alimentaires ne sont pas digérées par les enzymes digestives avant d'arriver jusqu'au côlon. Les fibres alimentaires répondent à la définition des aliments à faible index glycémique. Suite à leur ingestion, la glycémie s'élève modérément et diminue lentement.

Les fibres insolubles, de par leur capacité à capter l'eau, augmentent le volume du bol alimentaire et les fibres solubles ralentissent le transit donc diminuent la sensation de faim. Ces deux propriétés justifient le pouvoir satiétogène des fibres alimentaires.

La prévention d'hyperglycémie massive est également synonyme de prévention à l'égard de nombreuses pathologies.

A ce jour, de nombreuses études décrivent l'impact de la consommation de fibres alimentaires sur la glycémie et la pathologie diabétique.

Dans une étude, Slavin *et al.* ont mis en évidence un rôle important des fibres solubles dans le contrôle de la glycémie postprandiale et de la réponse insulinaire, notamment en jouant un rôle dans l'absorption gastrique. [104]

De même, d'autres études ont montré que la consommation de fibres insolubles était inversement proportionnel à l'incidence du diabète de type II. Des études prospectives ont relaté une diminution de l'incidence de 21 à 82% chez des hommes et femmes ayant un apport

de 16 à 202 g/jour en fibres alimentaires et une diminution entre 21 et 30% consommant entre 2,3 g/jour et 7,5 g/jour de fibres. Cependant, aucune analyse n'a permis de déterminer si cette association pouvait dépendre de la source ou des autres constituants présents. [105] [106] [107] [108] [109] [114] [111] [112]

Des études cliniques ont alors été effectuées, notamment chez des sujets (onze) hyperinsulinémiques obèses. Les résultats ont révélé qu'un régime à base de grains entiers conduisait à une amélioration postprandiale de la sensibilité à l'insuline, en comparaison à un régime composé de grains raffinés. D'autres chercheurs ont utilisé la même méthode pour mesurer la sensibilité à l'insuline chez des femmes en surpoids. Celle-ci augmenta après trois jours de régime contenant du pain enrichi en fibres insolubles par rapport à un autre régime contenant du pain blanc. [91] [113]

Giacco *et al.* ont effectué une étude de six mois comparant un régime renfermant 50 g/jour de fibres solubles avec un régime composé de 15 g/jour de fibres. Une amélioration du profil de la glycémie quotidienne et des taux d'hémoglobine glyquée ainsi qu'une diminution nette d'épisodes hypoglycémiques, ont été constatées. [114]

Une étude portant sur la comparaison de deux régimes alimentaires, le premier renferme une quantité modérée de fibres (8 g de fibres solubles et 16g de fibres insolubles) le second contenant une grande quantité de fibres (25g de fibres solubles et 25 g d'insolubles), montre une glycémie sensiblement plus faible pour la diète riche en fibres. [115] [91]

### **7.2.1 Mise en relation de l'action des fibres alimentaires sur le diabète**

Etude de l'effet de la consommation d'amidon résistant sur la sensibilité à l'insuline chez le rat soumis à un régime hyperlipidique :

#### **But de l'étude :**

Certaines fibres, et plus particulièrement l'amidon résistant, est susceptible d'influencer le métabolisme glucidique et l'insulinorésistance. L'objectif de ce travail est de mieux comprendre les mécanismes d'actions. Les effets de l'amidon sont testés chez des rats soumis à un régime riche en matières grasses, utilisés comme modèle de l'insulinorésistance. [116]

L'étude mobilise trois groupes de six rats (Wistar), âgés de sept semaines et pesant 200g. Ils seront soumis à trois régimes différents, pendant neuf semaines :

- un groupe de contrôle (groupe C) dont le régime est constitué de 5g de lipides sur 100g de régime.

- un groupe « hyperlipidique » (groupe HF) dont le régime est constitué de 30,4g de lipides sur 100g de régime.

- un groupe « hyperlipidique » (groupe HF- RS) reçoit un régime constitué de 30,4g de lipides sur 100g de régime d'une part, et de 41,6g d'amidon Hi-Maize260® pour 100g d'autre part. [116]

Les matières grasses sont constituées de saindoux (50 %) et d'huile de carthame (50 %).

Des tests de tolérance orale au glucose Oral Glucose Tolerance Test (OGTT), ont été réalisés à 0, 4 et 8 semaines.

Les animaux ont été sacrifiés après 9 semaines de régime. [116]

Les muscles épitrochléens (muscles qui partent de l'épitrochlée, apophyse située à la partie inférieure et interne de l'humérus [117]) ont été prélevés et incubés in vitro pour mesurer la sensibilité du transport de glucose à l'insuline. [116]

#### Résultats de l'étude :

Les rats du groupe HF ont significativement pris plus de poids ( $p < 0,01$ , one way-Anova) que les rats C malgré une consommation de nourriture similaire.

La prise de poids est normalisée au niveau du groupe C par ajout d'amidon résistant (groupe HF-RS).

Les rats du groupe HF présentent une altération du métabolisme du glucose en montrant une excursion glycémique plus élevée après une charge orale en glucose comparée à celle des rats contrôles C.

L'ajout d'amidon résistant au régime (groupe HF-RS) permet de normaliser l'OGTT mesuré après la charge en glucose.

Les résultats préliminaires de mesure de sensibilité du transport de glucose musculaire à l'insuline montrent que les animaux HF présentent une résistance à l'insuline et du transport de glucose musculaire (résistance périphérique). Celle-ci est normalisée par l'addition d'amidon résistant. [116]

En conclusion, les résultats montrent que la présence d'amidon résistant pourrait prévenir le développement de l'insulinorésistance associée à la consommation de régimes riches en matières grasses. [116]



## **7.2.2 Existence d'une néoglucogénèse intestinale et les circuits associés**

Une étude initiée par l'INSERM a pu mettre en évidence l'existence de circuits nerveux intestin-cerveau régulés par les nutriments qui contrôlent l'homéostasie énergétique

Cette étude s'appuie sur les découvertes que les sensations de faim et de satiété sont des facteurs déterminants de la prise alimentaire. Il existe un équilibre entre la sensation de faim précédant les repas et la sensation de plénitude suivant l'ingestion de nourriture.

Elle repose également sur la description récente de la néoglucogénèse intestinale. En effet, il a été prouvé que le gène de la glucose-6-phosphatase est exprimé dans l'intestin du rat et de l'Homme. La glucose-6-phosphatase est une enzyme des hépatocytes (réticulum endoplasmique), présente aussi dans des cellules des reins et de l'intestin, qui catalyse l'hydrolyse de la liaison ester du glucose-6-phosphate et libère le glucose. [118] [61]

Il a été démontré que, tout comme le foie et le rein, l'intestin était capable de contribuer à la production endogène de glucose (PEG) par sa néoglucogénèse. L'expression du gène de la glucose-6-phosphatase et de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (enzyme majeure de la régulation de la néoglucogénèse) est régulée dans l'intestin par l'insuline, à l'identique du foie. [119]

Les mécanismes mettant en jeu ces deux sensations, comprennent la distension gastrique, la modification de la motilité intestinale et la sécrétion d'hormones gastrointestinales : la ghréline, la cholécystokinine, le peptide YY<sub>3-36</sub> et le glucagon-like peptide-1 (GLP-1).

- La ghréline : c'est une hormone sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac agissant sur des récepteurs localisés dans l'hypophyse et l'hypothalamus. Cette hormone stimule la sécrétion de l'hormone de croissance par l'hypophyse, augmente la prise alimentaire et inhibe l'oxydation des acides gras, notamment au niveau du tissu adipeux, favorisant ainsi leur stockage sous forme de graisses. [120]
- La cholécystokinine : cette hormone est sécrétée par les cellules I de l'épithélium intestinal. Il en existe une forme produite par les neurones du système nerveux central, au niveau de l'hypothalamus. Ces neurones contrôlent la sensation de satiété et l'action de l'hormone induit une diminution de la prise alimentaire. [121]
- Le peptide YY<sub>3-36</sub> : le peptide YY<sub>3-36</sub> (PYY<sub>3-36</sub>) est une hormone de la famille du neuropeptide Y (NPY) qui est sécrétée pendant la période post-prandiale par les cellules endocrines de l'intestin grêle et du côlon. Il agit au niveau de

l'hypothalamus (noyau arqué) et inhibe l'appétit via un mécanisme d'action centrale. [122]

La ghréline joue donc un rôle activateur sur la prise alimentaire à l'opposé de la cholécystokinine, du peptide YY<sub>3-36</sub> et du GLP-1, qui sont inhibiteurs. [119]

Le système nerveux intestinal joue un rôle majeur dans la transmission nerveuse impliquée dans les mécanismes de distension stomacale et de motilité intestinale ainsi que dans le rôle des hormones.

Enfin, il existe un autre régulateur de la prise alimentaire et de la faim : le glucose. Il agit après détection par les nerfs gastro-intestinaux, le « signal glucose portal ».

Pour évaluer précisément le rôle de la détection du glucose sur la sensation de faim, les chercheurs ont réalisé des perfusions de glucose dans la veine porte de rats.

Ces perfusions ont eu pour conséquence une diminution des apports alimentaires. Parallèlement, ils ont observé qu'une perfusion de glucose déclenchait l'activation des afférences vagales et spinales des neurones hypothalamiques mais également une réponse comportementale telle que l'acquisition des préférences alimentaires. Ils se sont aperçus que même une perfusion à vitesse très lente suffisait à ces observations.

Il a été aussi démontré que le glucose ne conditionnait pas la fin d'un repas en cours mais diminuait l'importance quantitative du suivant et ces travaux ont pu mettre en évidence le rôle du récepteur de glucose SGLT3 (parois de la veine porte) dans le signal glucose portal.

Les résultats, selon lesquels un faible taux de glucose dans la veine porte suffit à réduire l'apport alimentaire, laissent à penser que la néoglucogénèse intestinale pourrait moduler la sensation de faim par l'activation d'un signal glucose portal. [119]

Les chercheurs ont alors tenté d'expliquer les effets métaboliques bénéfiques des fibres alimentaires. Leurs études reposent sur le caractère non digestible des fibres ainsi que sur la production d'acides gras à courte chaîne par la flore intestinale.

Ces effets bénéfiques semblaient être liés à ces acides gras et leur action sur l'homéostasie énergétique. Seulement, le butyrate est un substrat énergétique des entérocytes et colonocytes et le propionate est un substrat de la gluconéogénèse hépatique. Il est alors difficile de comprendre quel peut être l'effet bénéfique des fibres sur l'homéostasie énergétique, sachant que la néoglucogénèse intestinale se produit en amont du foie et en aval du lieu de production des acides gras.

Les chercheurs ont alors émis l'hypothèse selon laquelle le propionate pourrait être converti en glucose dans l'intestin et induire les effets bénéfiques des fibres solubles par

l'intermédiaire du signal glucose portal. En accord avec cette hypothèse, les chercheurs découvrent que le propionate perfusé à des rats s'incorpore dans le glucose libéré au niveau de l'intestin grêle.[116]

Pour réaliser cette étude, quatre groupes d'étude sont élaborés : un groupe de rats ayant reçu une alimentation standard (modèle comparatif) et trois groupes dont l'alimentation a été respectivement enrichie en butyrate, en propionate et en fructo-oligosaccharides (fibres solubles).

Chez les rats dont le régime est enrichi en fructo-oligosaccharides, en propionate ou butyrate, les chercheurs mettent en évidence une induction importante des gènes régulateurs de la néoglucogénèse dans le jéjunum mais aussi dans le côlon, site où le microbiote est le plus abondant et où il n'y a pas d'expression de la glucose-6-phosphatase avec un régime hyperglucidique standard.

Ils constatent une induction nette de la méthylmalonyl-CoA mutase, enzyme responsable du métabolisme du propionate dans l'intestin des rats nourris avec le régime propionate. Cette enzyme permet l'incorporation des carbones du propionate dans le glucose [119]

Il semble que ce soit le propionate (produit par la flore) qui ait la plus forte capacité d'induction de la néoglucogénèse intestinale.

Les carbones du propionate sont alors marqués pour déterminer si ceux-ci sont incorporés dans le glucose synthétisé. Les résultats montrant une augmentation de l'activité du propionate dans la veine porte sont nettement en faveur de l'incorporation des carbones du propionate dans le glucose synthétisé au sein de l'intestin. Ils montrent alors la capacité d'incorporation et de transformation du propionate en glucose au sein de l'intestin grêle.

L'action du propionate sur la néoglucogénèse intestinale repose sur une communication *via* le circuit neuronal. Celui-ci met en relation la région portale, le système nerveux central et le système nerveux intestinal (Figure 46).

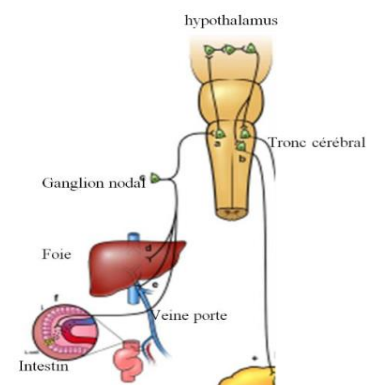


Figure 46 : Communication entre la zone portale et le système nerveux central [123]

Pour mettre en évidence, le rôle du système nerveux périportale, les chercheurs opèrent une désafférentation périportale avec de la capsaïcine. Les résultats ne traduisent aucune augmentation de la glucose-6-phosphatase chez les rats avec le régime propionate, après ce traitement. Ces travaux mettent donc en évidence le rôle crucial du système nerveux périportale

dans la traduction des effets bénéfiques sur la néoglucogénèse et la détection du glucose signal portal [118]

Le propionate exerce son action par fixation sur des récepteur FFAR3. Des techniques d'immunofluorescence ont révélées la présence de récepteur FFAR3 dans les fibres nerveuses de la veine porte. Pour s'assurer du rôle de ces récepteurs dans l'induction de la néoglucogénèse intestinale, les chercheurs ont comparé l'activité de la glucose-6-phosphatase dans deux situations : après l'administration de propionate dans la veine porte et celle d'une solution saline. L'activité est considérablement augmentée lors de l'administration de propionate. Le propionate joue le rôle d'agoniste des récepteurs FFAR3. [118] [119]

Par la suite, les chercheurs ont tenté de déterminer l'impact d'une alimentation riche en propionate sur la région cérébrale recevant les signaux de la zone porte. Des expérimentations ont montré qu'une alimentation riche en propionate provoquait une activation cérébrale de plusieurs régions. Trois régions ont ainsi été identifiées :

- le complexe vagal dorsal (innervation vagale)
- le segment C1 de la moelle épinière et le noyau parabrachial (innervation spinale)
- l'hypothalamus (innervation provenant du noyau parabrachial et du complexe vagal dorsal). (Figure 47)



Figure 47 : Induction indirecte de la néoglucogénèse intestinale par le propionate [119]

A la différence du propionate, le butyrate est capable d'induire directement la néoglucogénèse intestinale. L'étude montre une augmentation majeure de la concentration intracellulaire d'AMPc, dans le jéjunum des rats au régime butyrate et en aucun cas chez les rats au régime propionate (Figure 48).[114]

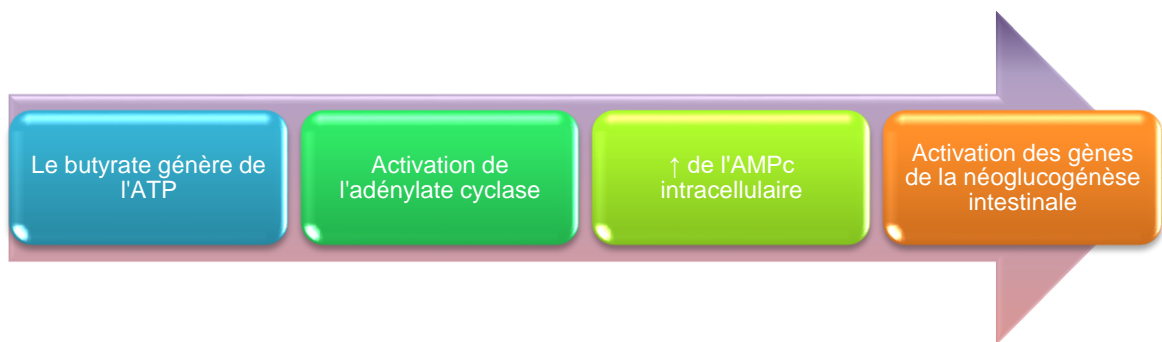


Figure 48 : Induction indirecte de la néoglucogénèse intestinale par le butyrate [119]

Sur la base de ces découvertes, les chercheurs ont étudié l'évolution de la production intestinale de glucose ainsi que sur l'expression du gène de la néoglucogénèse sur deux semaines.

Tableau 18 : Evolution de l'activité du glucose marquée et de la concentration en glucose entre l'artère menant les nutriments et la veine porte, en fonction des différentes rations [118]

Diet	[3- <sup>3</sup> H] glucose SA (dpm/nmol)		Glucose concentration (mmol/L)	
	Artery	Vein	Artery	Vein
Propionate	17,3 ± 0,4	15,9 ± 0,5	9,60 ± 0,34	9,97 ± 0,47
Butyrate	16,7 ± 0,3	16,1 ± 0,3	9,73 ± 0,13	9,95 ± 0,10
FOS	14,8 ± 0,5	13,6 ± 0,6	9,37 ± 0,14	9,44 ± 0,14

D'après le tableau ci-dessus, dans les trois groupes avec une ration modifiée, une baisse d'activité du marqueur du glucose est observée dans la veine porte, en comparaison à l'activité dans l'artère hépatique. Cela signifie que du glucose nouvellement synthétisé et non marqué a été libéré par l'intestin.

Parallèlement, il est observé une augmentation significative de la concentration en glucose sanguin dans la veine porte par rapport à l'artère. Ceci traduit donc une augmentation de la proportion de glucose non marqué dans la veine porte.

Ces résultats nous permettent donc d'affirmer qu'il y a une production de glucose dans l'intestin et que la néoglucogénèse intestinale, génératrice de glucose, contrebalance l'utilisation de celui-ci. [118]

### 7.2.3 Les effets bénéfiques des fibres et des acides gras à courte chaîne sur l'équilibre métabolique

Les travaux ont également pour but d'étudier les bénéfices métaboliques des trois régimes enrichis en fibres solubles ou en acides gras à courte chaîne.

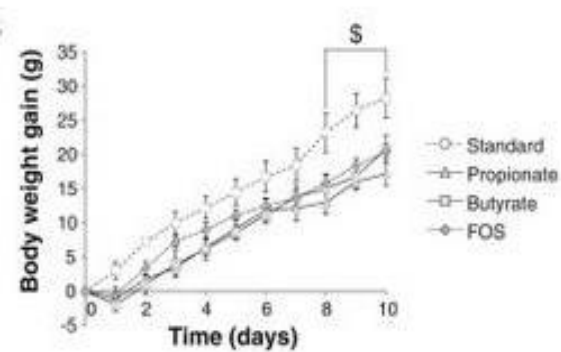


Figure 49 : Evolution du poids des rats en fonction de l'alimentation [118]

La figure ci-dessus montre une augmentation moindre sur 10 jours du poids de ces trois groupes par rapport aux rats recevant une alimentation classique, tout en sachant que les trois composés étudiés n'influencent pas sur l'absorption au sein du tractus gastro-intestinal. [118]

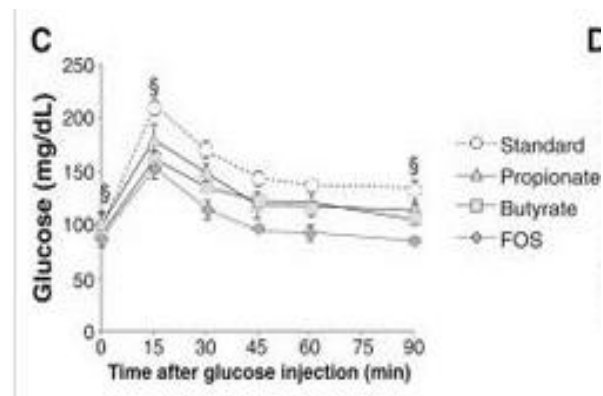


Figure 50 : Evolution de la glycémie en fonction du temps [118]

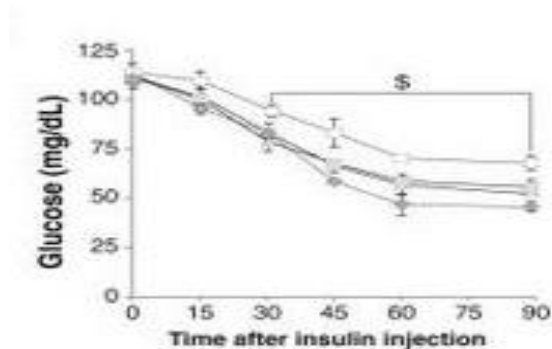
Les chiffres traduisent également une diminution du taux basal de glucose de 15% chez les rats avec une ration enrichie en butyrate et en fructo-oligosaccharides.

Pour confirmer les résultats de l'action des acides gras à courte chaîne et des fibres sur l'homéostasie du glucose, des tests sur la tolérance intrapéritonéale du glucose et de l'insuline sont réalisés.

Le premier résultat constaté est un effet bénéfique sur le poids des rats ayant reçu une alimentation enrichie en butyrate, propionate et fibres solubles comparativement à une alimentation standard (Figure 49).

Le second résultat (courbe ci-contre) fait état d'une diminution de la réponse glycémique suite à l'injection de glucose, chez les rats ayant reçus une alimentation enrichie en butyrate, propionate ou fructo-oligosaccharides, sur 90 min (Figure 50).

Les résultats obtenus traduisent une amélioration de la tolérance au glucose sans augmentation de la production d'insuline, en comparaison des rats recevant une alimentation classique. [118]



Parallèlement, la courbe ci-contre met en lumière une amélioration de la tolérance à l'insuline. En effet, la glycémie est davantage contrôlée et diminuée suite à l'action de l'insuline chez les rats dont la ration a été modifiée (Figure 51). [118]

Figure 51 : Evolution de la glycémie dans les différents groupes suite à l'injection d'insuline [118]

Pour conclure, cette étude de l'INSERM a permis de confirmer l'existence d'une néoglucogénèse intestinale ainsi que son rôle dans l'homéostasie énergétique. Elle a mis en évidence les circuits impliqués dans l'équilibre métabolique ainsi que les bénéfices directs apportés par une alimentation enrichie en fibres.

Ces connaissances soulignent de nouveau les propriétés métaboliques bénéfiques des fibres alimentaires et offrent de nouvelles perspectives dans la prise en charge et le traitement du diabète de type II.

# **PARTIE III : LES DIFFERENTS ROLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE ET DES AUTRES STRUCTURES DE SANTE**

Le rôle du pharmacien s'illustre à différents niveaux dans l'accompagnement du patient souffrant du diabète de type II. Il concerne les conseils consécutifs au diagnostic mais également ceux relatifs au suivi et à la surveillance.

Il portera par la suite sur le suivi et la prise en charge hygiéno-diététique et thérapeutique de la maladie.

## **Chapitre 1 : Les différents champs d'action du pharmacien d'officine**

### **1 Diagnostic et suivi du diabète de type II**

#### **1.1 Les symptômes du diabète de type II**

La découverte du diabète de type II peut être fortuite, lors d'un examen ou suite à la manifestation de certains symptômes tels que :

- syndrome polyuro-polydypsique défini comme une soif intense et une envie d'uriner fréquente ;
- asthénie ;
- augmentation de la survenue d'infections (urinaires,...) ou de mycoses ;
- perte de poids malgré une augmentation de l'appétit ;
- difficultés de cicatrisation.

La suspicion d'un diabète pourra donner lieu à un dépistage. Ce dernier se fera par la mesure de la glycémie dont le résultat permettra la conclusion en fonction des valeurs seuils établies par l'OMS.

Comme expliqué précédemment, le diabète de type II est une pathologie d'instauration progressive et insidieuse. Le diagnostic de la maladie est établi suite à l'apparition de complications.



## 1.2 Le suivi du diabète

### 1.2.1 La glycémie capillaire

La glycémie capillaire est un autotest, elle permet au patient de mesurer lui-même sa glycémie, après avoir reçu une éducation adéquate.

#### Principe :

Le pharmacien prodigue les conseils associés à l'autotest de glycémie. Le patient se lave et se sèche bien les mains. Il évite l'utilisation d'alcool ou d'antiseptiques susceptibles de diluer le sang. Le patient dispose d'un lecteur de glycémie, de bandelettes glycémiques, d'un autopiqueur et de lancettes.

- Il insert une bandelette glycémique dans le lecteur.
- Il se pique avec l'autopiqueur à l'aide d'une lancette préalablement installée (après réglage de la profondeur de piqûre).

Le patient procède à la piqûre sur un doigt, sans jamais piquer le pouce et l'index qui sont les deux doigts de la préhension. Il pique toujours sur la face latérale de la dernière phalange mais ne pique jamais sur la pulpe. Il peut faciliter la sortie de la goutte de sang en pressant le doigt (ou en secouant les mains vers le bas).

- Il dispose la goutte sur la bandelette glycémique (Figure 52).

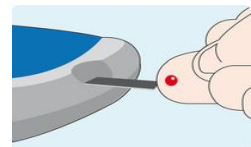


Figure 52 : Principe de la glycémie capillaire [124]

Par phénomène de capillarité, la goutte de sang s'étale sur la bandelette. Après quelques secondes, le patient peut lire sur le lecteur la valeur de sa glycémie, qu'il annote alors sur son carnet de suivi. Il doit faire la distinction entre la prise de glycémie à jeun et les glycémies post prandiales.

Le pharmacien rappelle au patient l'importance de garder le flacon de bandelettes hermétiquement fermé afin de préserver l'intégrité de ces-dernières. De plus, dans le cadre du traitement des déchets, le patient se verra remettre par son pharmacien une poubelle jaune, ou collecteur DASRI destinée au recueil des déchets à risque infectieux. [124]

Dans le cas du diabète de type II la glycémie capillaire doit être mesurée deux à trois fois par semaine pour les patients traités par antidiabétiques oraux (ADO) et plus fréquemment chez les insulino-requérants. (**Annexe 6**)

La sécurité sociale rembourse 200 bandelettes par an, chez les patients non insulino-requérants et la quantité nécessaire au suivi pour les patients sous insulinothérapie. L'acquisition d'un nouveau lecteur de glycémie est prévue et prise en charge tous les quatre ans. [125] [126]

## **1.2.2 La glycémie sanguine**

L'HAS recommande un dosage plasmatique de la glycémie tous les six mois chez les patients atteints de diabète de type II. Ponctuellement, il peut également être pratiqué pour vérifier la qualité et fiabilité des glycémies capillaires. [126]

## **1.2.3 L'hémoglobine glyquée**

### **1.2.3.1 Origine de l'hémoglobine glyquée**

L'hémoglobine est une protéine tétramère présente au sein des globules rouges, dont la fonction principale est le transport de l'oxygène et du gaz carbonique dans la circulation sanguine. Elle se compose de quatre chaînes polypeptidiques (globines) et de quatre noyaux hèmes.

La glycation est un processus non-enzymatique durant lequel se produit la fixation de résidus osidiques (simples) sur les fonctions amines libres de la protéine. Dans le cas de l'hémoglobine, les oses sont susceptibles de se fixer sur différents sites : les valines N-terminales ou les lysines non terminales des chaînes alpha et bêta

Il existe plusieurs types d'hémoglobine : l'hémoglobine A (A1 et A2) et F.

L'HbF (hémoglobine foetale) représente moins de 1% de l'hémoglobine totale.

L'hémoglobine A (HbA) qui représente 97 à 99% de l'hémoglobine. Elle se compose de deux chaînes  $\alpha$  et de deux chaînes  $\beta$ .

L'HbA2 représente 2,5% de l'hémoglobine totale.

L'HbA1 est la fraction glyquée de l'hémoglobine A au niveau de l'extrémité N-terminale des chaînes  $\beta$ .

L'HbA1 se subdivise en trois groupes, en fonction de la molécule greffée. Celle qui nous intéresse est l'HbA1c. Elle fixe le glucose et représente 4 à 6% de l'hémoglobine totale.

Le terme « hémoglobine glyquée » correspond aux molécules d'hémoglobine ayant subi le processus de glycation. L'hémoglobine glyquée, utilisée comme outil de suivi, est également appelée HbA1c. [127]

### 1.2.3.2 Intérêt de l'hémoglobine glyquée

L'hémoglobine est utilisée pour déterminer l'équilibre glycémique en raison de sa durée de vie importante de 120 jours ainsi que ses faibles variations inter-individuelles.

La quantité d'hémoglobine glyquée dépend de la durée de vie des hématies et de la quantité de glucose dans le sang.

La mesure de l'hémoglobine est la technique de référence dans le suivi de la pathologie diabétique. Elle permet de déterminer et d'observer l'équilibre glycémique des trois mois antérieurs.

Toutefois, la contribution de chaque jour influence les résultats. En effet, la glycémie moyenne des trente jours précédant le dosage contribue à 50% du résultat et celle des 90-120 jours seulement à 10%.

L'hémoglobine glyquée est donc un index rétrospectif et cumulatif reflétant l'équilibre de la glycémie, indispensable à la surveillance et au suivi de la pathologie diabétique. Elle s'exprime en pourcentage de l'hémoglobine totale (Tableau 19).

Tableau 19 : Equivalence hémoglobine glyquée – glycémie [128] [129]

HbA1c	Moyenne des glycémies
6 %	1,26 (g/l)
7 %	1,54 (g/l)
8 %	1,83 (g/l)
9 %	2,12 (g/l)
10 %	2,40 (g/l)
11 %	2,69 (g/l)
12 %	2,98 (g/l)

### 1.2.3.3 Hémoglobine glyquée et diabète de type II

Une étude réalisée chez des patients diabétiques de type II, aurait montré que, outre la surveillance de la glycémie, l'hémoglobine glyquée pourrait constituer un indicateur du risque de complication associée au diabète. L'HAS définit des valeurs seuil d'hémoglobine glyquée en fonction de l'état physiologique ou pathologique du patient (Tableau 20).

L'étude UKPDS dont les résultats ont été publiés en 1998, a mise en évidence qu'une diminution de 1% de l'hémoglobine glyquée était corrélée à une réduction de 30% du risque de complications micro-vasculaires, de 18% du risque d'infarctus et de 25% du risque de mortalité liée au diabète.

Tableau 20 : Valeurs seuils de l'HbA1c selon les recommandations de l'HAS (2013) [76]

<u>Patients</u>	<u>Valeur de l'HbA1c cible recommandée</u>
<u>Patients diabétiques (cas général)</u>	→ <b>inférieure ou égale à 7 %</b> <u>Traitement médicamenteux instauré ou réévalué</u> → <b>si l'HbA1c est supérieure à 7 %</b>
<u>Patients âgés (&gt; 75 ans)</u>	<b><u>Personnes « vigoureuses »</u></b> (« bon état de santé, indépendantes, intégrées socialement ») → <b>mêmes cibles que les sujets plus jeunes</b>
	<b><u>Personnes « fragiles »</u></b> (« état de santé moyen à risque de basculer dans la catégorie des malades ») → <b>inférieure ou égale à 8%</b>
	<b><u>Personnes « malades »</u></b> (« dépendantes, mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps, isolement social ») → <b>inférieure à 9%</b>
<u>Patient avec antécédent cardiovasculaire</u>	<u>Non évolué</u> : <b>inférieure ou égale à 7%</b>
	<u>Evolué*</u> : <b>inférieure ou égale à 8%</b>
<u>Patient avec une insuffisance rénale chronique</u>  DFG : débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	<b><u>Modérée (30&lt;DFG&lt;50)</u></b> → <b>inférieure ou égale à 7%</b>
	<b><u>Sévère (15&lt;DFG&lt;30) ou terminale (DFG&lt;15)</u></b> <b>inférieure ou égale à 8%</b>
<u>Patiente enceinte ou envisageant une grossesse</u>	→ <b>inférieure à 6,5%</b>

\*antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, l'atteinte coronarienne sévère, l'atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique et l'accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

## 1.2.4 Prévention du risque d'hypoglycémie

Une hypoglycémie est un taux anormalement bas de glucose dans le sang. Elle correspond à une valeur de la glycémie inférieure à 0,6 g/L. [130]

Quel que soit le patient considéré et quel que soit son traitement, ce dernier doit parfaitement savoir reconnaître les signes d'hypoglycémie, un des premiers axes de l'éducation thérapeutique du patient diabétique. Education, à laquelle le pharmacien peut participer activement en cas de questionnements, d'inquiétude du patient ou encore pour décrire le mésusage d'un médicament.

L'hypoglycémie peut s'avérer grave voire létale si elle n'est pas prise en charge. Les signes sont :

- sueurs froides, transpiration abondante, sensation de chaleur,
- troubles visuels, vertiges, confusion possible,
- nausées, sensation de faim intense,
- pâleur,
- fourmillements, tremblements,
- tachycardie, palpitations,
- coma. [87]

## 2 Mise en place de règles hygiéno-diététiques

Comme décrit précédemment, le diabète de type II est une pathologie acquise résultant de l'association de plusieurs facteurs exogènes tels que la sédentarité, le manque d'exercice physique ou une mauvaise hygiène alimentaire (Figure 53).

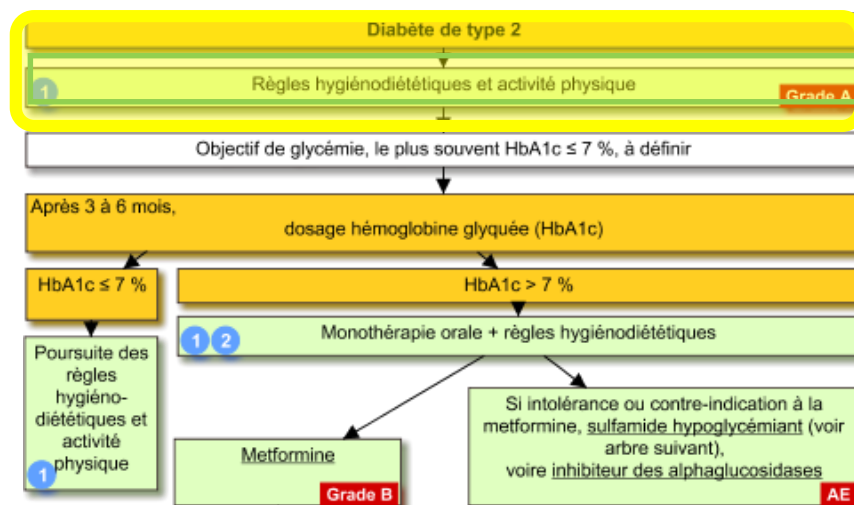


Figure 53 : Prise en charge initiale du diabète de type II [131]

La prévention de la pathologie passe donc par l'instauration de mesures simples dans la vie du patient. Le pharmacien est un acteur prépondérant dans le conseil et l'éducation du patient.

Les mesures hygiénodietétiques constituent le meilleur moyen de prévention ainsi que le premier traitement du diabète de type II.

La mise en place de ces mesures est précédée par un interrogatoire approfondi du patient. Il fera état des conditions de vie, de la situation et du rythme professionnel, des antécédents génétiques, des facteurs exogènes, des habitudes alimentaires, de l'activité physique pratiquée, etc

## **2.1 Le poids corporel**

80 à 90% des sujets diabétiques non-insulinodépendants sont en surcharge pondérale. [132]

Un surpoids, correspondant à un indice de masse corporelle supérieur à 25, ainsi que l'obésité androïde sont deux facteurs favorisant la pathologie diabétique. Leur correction est le premier axe de prise en charge de celle-ci, à laquelle le pharmacien peut prendre part directement.

Il n'est pas conseillé d'imposer au patient un régime trop strict. En effet, ce dernier aurait pour conséquence de lasser le sujet et deviendrait éphémère. Outre le devenir caduc de ce type de régime, il présente des risques pour l'équilibre alimentaire du patient : risque de carences, de reprise de poids massive à l'arrêt.

Le jeûne est proscrit, le patient devra « réapprendre à manger ». Une alimentation équilibrée passe par la constitution des repas, du type d'aliments mais aussi par la fréquence des repas ou encore de l'environnement au sein duquel ils sont pris.

De plus, dans de nombreux cas, une réduction de 5 à 10% du poids suffit à améliorer les constantes du patient. Cette diminution induit une amélioration de l'équilibre glycémique, une diminution de la tension artérielle, du LDL-cholestérol, des triglycérides et donc une amélioration de l'insulinorésistance. [81]

L'étude UKPDS a démontré qu'une diminution du poids conduit à une réduction de l'HbA1c. [133]

La régulation du poids passe par la mise en place d'une alimentation équilibrée, associée à la pratique d'une activité physique régulière. Cette dernière est souvent source d'inquiétude et de difficultés pour le sujet.

Des études montrent que chez les patients diabétiques obèses, toute perte de poids consécutive à un régime de restriction calorique améliore l'insulinorésistance, diminue la production hépatique de glucose et augmente son utilisation périphérique. [133]

Le pharmacien peut prendre part activement au suivi du poids chez le patient. En effet, par son rôle de conseil, il peut aider le patient à corriger certains défauts de l'alimentation, l'orienter vers des choix bénéfiques pour l'aider à réduire son poids. Le pharmacien encourage son patient face aux difficultés. Il apporte un soutien psychologique. Il peut aussi être amené à rassurer son patient, notamment quant au temps que peut prendre l'atteinte de l'objectif pondéral fixé.

De plus, il peut contribuer au suivi du poids, en proposant une mesure du poids à l'officine.

Enfin, dans le cadre de la coopération pluridisciplinaire, il peut orienter son patient vers son médecin traitant, éventuellement vers un diététicien ou nutritionniste s'il le juge nécessaire.

## **2.2 L'activité physique**

Elle est indispensable en complément d'une alimentation saine et équilibrée. Elle doit être quotidienne et régulière. Elle tiendra compte de l'individu : âge, état pathologique, activité professionnelle et surtout des préférences et du goût de chacun. En effet, le choix de l'activité est primordial, tant sur l'effort qu'elle nécessite, la durée, la saison, les conditions environnementales que l'environnement. [81]

### **2.2.1 Comment ?**

La mise en place d'une activité physique passe par plusieurs étapes. Il s'agit dans un premier temps d'identifier les besoins, les motivations et les souhaits des patients. Ensuite, il faut évaluer le niveau habituel d'activité physique ainsi que la capacité physique du patient. Pour cette évaluation il existe le questionnaire de Ricci et Gagnon (**Annexe 7**).

Il est impératif de prendre l'avis d'un médecin avant de s'engager dans une nouvelle activité ou un nouveau rythme, notamment pour les patients ne pratiquant pas de sport. De même chez les patients atteints de diabète de type II, cet avis médical est indispensable pour tenir compte des éventuelles complications de la pathologie : risque cardiovasculaire, pied diabétique (chaussage adapté), rétinopathie proliférative, neuropathies. Toutes ces

complications doivent impérativement faire l'objet d'un choix et d'une adaptation de l'activité afin de ne pas mettre en danger, à court ou long terme, la santé du patient.

Chez les patients insulino-requérants, il est fondamental que le patient soit éduqué sur les modalités et la posologie des insulines, en cas d'activité physique, pour pallier les hypoglycémies. [134]

De cette manière, le patient et le médecin conviendront de l'activité physique la plus adaptée. Ce dernier pourra éventuellement « prescrire » une activité physique personnalisée, le rythme de progression, la durée, la fréquence, en tenant compte, à chaque instant, des critères individuels du patient.

Par la suite, la pratique de l'activité et les résultats feront l'objet d'un suivi et d'une surveillance étroite. [134]

L'activité physique est primordiale en cas d'obésité. Le coût énergétique de l'activité est en corrélation avec le poids de l'individu. Plus le poids est important, plus la dépense d'énergie est grande, pour une même activité.

Le caractère motivationnel de la prise en charge est fondamental, car chez des individus en surpoids ou obèse, une partie du surpoids correspond à des kilos dits « fibrosés », dont la diminution ou la perte peut être longue. Le patient doit donc persévérer même si les résultats tardent à apparaître. Chez un sujet obèse, l'objectif est la perte de 1 à 3 kilogrammes par mois. [132]

### **2.2.2 Quel(s) sport(s) choisir ?**

Les sports recommandés sont nombreux, ils se distinguent par le type d'effort qu'ils requièrent. Il existe trois types d'activités : activités d'endurance (marche, vélo, course, sports collectifs, ...) d'assouplissement et de mobilisation musculaire. Des activités plus douces sont également bénéfiques : la pétanque, le jardinage, le bricolage, ...

L'activité physique doit être douce et progressive et doit être synonyme de bien-être et de détente. La progression s'inscrit aussi bien dans la fréquence que dans la durée des exercices.

La Haute Autorité de Santé (HAS) , recommande la mise en place de l'activité sportive progressivement, jusqu'à au moins : *« 150 minutes (2 h 30) par semaine d'activité physique d'intensité modérée (50 à 70 % de la fréquence cardiaque maximale soit de 220 – l'âge) et deux ou trois séances hebdomadaires d'activité contre résistance (renforcement musculaire) »*. [134]



Toutefois « bouger » ne signifie pas uniquement pratiquer une activité sportive. Ce terme trouve également sa place dans la vie quotidienne : prendre l'escalier plutôt que l'ascenseur, privilégier la marche ou le vélo pour se déplacer. [81] [135]

L'objectif recommandé est la pratique d'une activité physique quotidienne moyenne de trente minutes. Il est également important que le sujet diabétique soit capable d'évaluer son activité.

Des sites internet, tels que le site de la Fédération Française des Diabétiques mettent à disposition des outils pour permettre au patient diabétique de choisir l'activité la plus adéquate pour lui et pour lui permettre de s'évaluer. (confère annexe) [135]

Le pharmacien est en premier lieu face à d'éventuelles difficultés ou interrogations du patient. Il est également le premier témoin des résultats des mesures mises en place tant sur le plan physique que psychologique.

Il est important que le patient garde en tête ses objectifs. Tout comme pour le régime, les résultats tardent parfois. Le pharmacien veille à ce que le patient ne se décourage pas et reste « observant ».

Chez des sujets à terrain particulier (hypertension, pathologie concomitante, ...), le pharmacien pourra, d'une part, proposer des mesures dans le cadre du suivi telles qu'un contrôle tensionnel régulier et, d'autre part, assurer la surveillance de l'état pathologique.

Il pourra également veiller à ce que le patient pratique son activité dans les meilleures conditions pour sa santé mais également en toute sécurité. Il pourra éventuellement corriger certains manquements ou erreurs.

Il rappelle au patient la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie et les gestes à adopter pour éviter celle-ci

Le pharmacien est un « partenaire » important pour le patient. En effet, dans la plupart des cas, il connaît l'histoire de ce dernier, sa situation familiale, sociale et morale et pourra ainsi prodiguer des conseils adaptés et personnalisés.

## **2.3 Alimentation et diététique**

Les mesures nutritionnelles sont utiles à tous les stades du diabète de type II, en raison de sa physiopathologie.

### **2.3.1 Quels sont les objectifs ?**

Le premier objectif est l'amélioration de l'équilibre glycémique et la réduction de l'hyperglycémie chronique. Elle est toxique pour l'organisme et son amélioration permet la prévention des complications du diabète de type II.

De même, des fluctuations trop importantes de la glycémie ont une action néfaste sur les endothéliums vasculaires, par activation du stress oxydatif. [133]

Le second objectif est la réduction des variations glycémiques post-prandiales. Les augmentations de la glycémie sont plus longues et plus intenses chez les diabétiques de type II.

Ces hyperglycémies répondent à un schéma classique : le petit déjeuner est plus hyperglycémiant que le dîner, lui-même plus hyperglycémiant que le déjeuner.

La contribution de ces hyperglycémies à l'hyperglycémie globale dépend du niveau d'HbA1c. Chez les patients dont l'HbA1c est comprise entre 6,5 et 8%, les hyperglycémies post-prandiales contribuent pour la majeure partie à leur hyperglycémie globale.

Pour atteindre cet objectif le patient devra gérer la quantité de glucides consommés lors de chaque repas. Cette gestion comprend l'apport et la répartition des sucres simples et complexes.

Il devra également être attentif à la nature des glucides apportés. Leur pouvoir hyperglycémiant est indiqué par l'index glycémique de chaque aliment. Des alternatives peuvent également présenter un intérêt comme la consommation de produits dits « allégés en sucres » dans lesquels le pouvoir sucrant est assuré par un ou des édulcorants (aspartame, ...), à condition d'être vigilants à la teneur de ces produits en calories et en glucides.

L'objectif suivant est l'éviction des épisodes hypoglycémiques à distance des repas. Bien que ce risque est relatif chez les patients sous antidiabétiques oraux, certains traitements (sulfamides) peuvent laisser apparaître des hypoglycémies, notamment en fin de journée. Ce risque d'hypoglycémie est majoré chez le diabétique insulino-requérant.

Dans ce cas, la posologie du traitement doit être adaptée en tenant compte des événements hypoglycémiques. Le régime alimentaire du patient peut être aussi adapté par

l'instauration d'une collation. Chez un patient insulino-requérant, la collation pourra être mise en place, à condition que les apports caloriques soient réévalués et recalculés, l'insulinothérapie favorisant la prise pondérale.

Les mesures hygiéno-diététiques peuvent également contribuer à minimiser les complications cardiovasculaires et macroangiopathiques. [133]

Ces mesures appliquées convergent chacune vers l'élaboration d'un régime normoglycémique, modérément hypocalorique.

Le régime doit être élaboré par un spécialiste de la diététique et nutrition. Ce régime ne doit engendrer ni surcharge, ni carence. C'est un régime personnalisé, tenant compte de l'état physiologique, pathologique, des habitudes et des goûts de chacun. Un régime trop restrictif ou mal adapté peut devenir anxiogène ou encore conduire à l'apparition de troubles du comportement alimentaire :

- grignotage : consommation répétitive sans faim, sans envie, de petites quantités d'aliments facilement accessibles ;
- « craving » ou besoin impérieux de manger entre les repas ;
- compulsions alimentaires : consommation impulsive et soudaine d'un aliment précis en dehors d'un repas ;
- hyperphagie boulimique : épisode de suralimentation (Figure 54). [136]

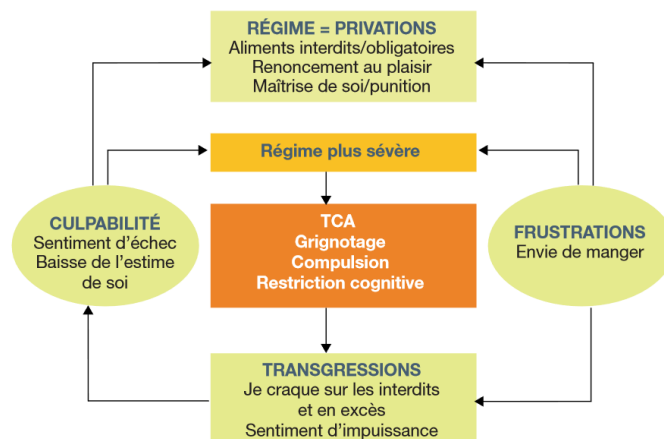


Figure 54 : Cercle vicieux de la restriction alimentaire et ses conséquences négatives [36]

Selon les recommandations du NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) « *Des régimes trop restrictifs et nutritionnellement non équilibrés ne doivent pas être utilisés car ils sont inefficaces à long terme et peuvent être dangereux. Les personnes doivent être encouragées à améliorer leur alimentation, même si elles ne perdent pas de poids, car cela va engendrer d'autres bénéfices pour la santé. La principale caractéristique*

d'une intervention de perte de poids est que l'apport énergétique total doit être plus faible que la dépense énergétique ». [136]

## 2.3.2 La composition des repas

### 2.3.2.1 Apports énergétiques recommandés

Selon la définition de l'OMS (1996), les apports énergétiques correspondent à « la quantité d'énergie nécessaire pour compenser les dépenses et assurer une taille et une composition corporelle compatibles avec le maintien à long terme d'une bonne santé et d'une activité physique adaptée au contexte économique et social ». [137]

Les apports énergétiques sont évalués en fonction des dépenses énergétiques, elles prennent en compte l'âge et le sexe du sujet (Tableau 21).

Tableau 21 : Valeurs des apports nutritionnels énergétiques conseillés (kcal : kilocalorie) [137]

Âge	20 - 40 ans	41 - 60 ans
Hommes	2 700 kcal	2 500 kcal
Femmes	2 200 kcal	2 000 kcal

### 2.3.2.2 Les macronutriments

Les macronutriments sont des nutriments énergétiques indispensables dans l'alimentation, toutefois leur contribution respective dans les apports nutritionnels doit être limitée (Figure 55).

#### CONTRIBUTION RESPECTIVE DES MACRONUTRIMENTS DANS LES APPORTS ÉNERGÉTIQUES

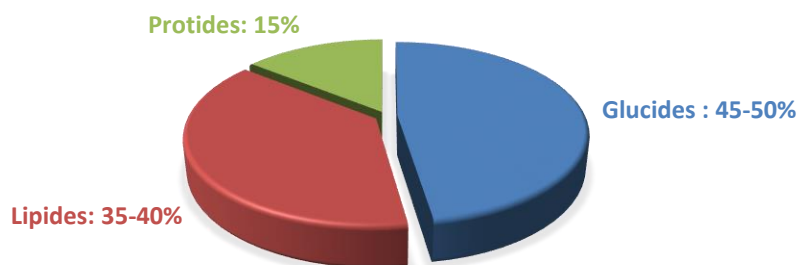


Figure 55 : Proportion conseillée de chaque macronutriment dans l'alimentation quotidienne [137]

Dans le cadre d'un régime, le patient doit également connaître l'apport énergétique des macronutriments.

- Lipides = 9 kcal/g
- Glucides = 4 kcal/g
- Protides = 4 kcal/g [137]

La patient peut obtenir des informations sur la composition qualitative et quantitative d'un aliment grâce à la « Table Ciqual », un outil mis à disposition par l'ANSES. [32]

La connaissance des macronutriments et des valeurs associées fait partie intégrante de l'éducation thérapeutique du patient. Il devra avoir des notions sur les aliments et notamment sur leurs quantités en macronutriments et leur densité énergétique respective car le déséquilibre de consommation de ceux-ci constituent le premier problème.

Il est également important de signaler que l'alcool apporte 7 kcal/g ce qui constitue un apport calorique non négligeable d'autant plus que l'éthanol stimule l'appétit et diminue l'élimination des graisses. [138]

## ❖ Les glucides

### Qu'est-ce que l'index glycémique ?

Le concept d'index glycémique fut introduit par le Docteur David J.A Jenkins en 1981. Il tentait alors de déterminer les aliments les plus adaptés aux personnes diabétiques.

L'index glycémique (IG) mesure les « pouvoir glucidique » des aliments (aujourd'hui environ deux milles connus). Il permet de mesurer la qualité des glucides ingérés afin de déterminer leur effet immédiat sur la glycémie.

On distingue alors deux types d'aliments.

Les premiers sont les glucides rapidement digérés et absorbés, appelés aussi « sucres rapides » qui entraînent une augmentation importante et rapide de la glycémie. Le retour à une glycémie normale est rapide, ayant pour conséquence d'accroître l'appétit. On parle alors d'aliments à fort index glycémique.

Les seconds, appelés aussi « sucres lents » qui se décomposent beaucoup plus lentement et qui libère peu de glucose dans le sang, sont dits aliments à faible index glycémique (Figure 56 et Tableau 22). [139]

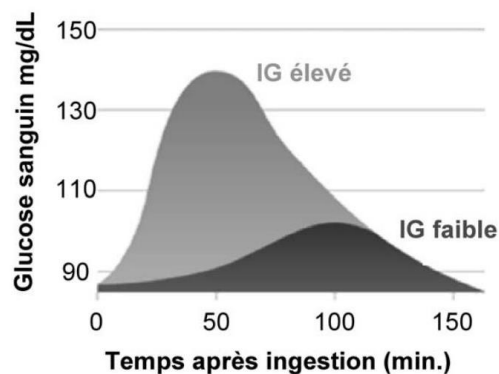


Figure 56 : Comparaison entre indice glycémique élevé et faible [140]

Tableau 22 : Aliments classés en différentes catégories de leur Indice Glycémique (IG) sur une échelle de 0 à 100 [141]

Aliments à IG <b>élevé</b>	IG <b>supérieur à 70</b>
Aliments à IG <b>moyen</b>	IG <b>compris entre 56 et 69</b>
Aliments à IG <b>faible</b>	IG <b>inférieur à 55</b>

L'index glycémique est une valeur qui varie en fonction de divers facteurs :

- ▶ la variété ou le degré de mûrissement des fruits ou légumes (exemple : plus un fruit est mûr plus sont IG augmente) ;
- ▶ la gélatinisation de l'amidon : plus l'amidon est gélatinisé et plus la vitesse de digestion est rapide ;
- ▶ la présence de protection à l'action des enzymes digestives telle que l'enveloppe fibreuse autour des légumineuses ou des graines ;
- ▶ le rapport amylose / amylopectine : plus la proportion d'amylose est importante moins l'amidon gélatinise et plus la digestion est lente.
- ▶ la viscosité des fibres : les fibres solubles et visqueuses augmentent la viscosité des aliments dans l'intestin et ralentissent ainsi les interactions avec les enzymes digestives ;
- ▶ la proportion des autres composants (glucides, lipides, protéines, amidons,...)

- ▶ la transformation :
  - les traitements qui **augmentent** l'index glycémique : la cuisson (riz, pâte, ...), la réduction en purée (la diminution de la taille des particules facilite l'entrée de l'eau et des enzymes digestives) ;
  - les traitements qui **diminuent** l'index glycémique : ajout d'un ingrédient acide (citron, vinaigre, ...) ;
  
- ▶ Variabilité inter-individuelle : la réponse glycémique est propre à chacun. Elle-même dépend du sexe, de l'âge, de l'activité physique ou encore de la résistance à l'insuline du sujet. [139]

### Quel intérêt présente les aliments à faible index glycémique ?

Les aliments à faible IG permettent une meilleure régulation de la glycémie.

Ils diminuent la sensation de faim. En effet, du fait de leurs propriétés, ils « remplissent » davantage l'estomac assurant une satiété plus durable et le retour à une glycémie basale plus lent.

De même, ils facilitent la perte de poids et réduisent la probabilité de développer un diabète, une maladie cardiovasculaire ou encore certains cancers.

Des études semblent montrer un lien entre l'hyperglycémie et le développement de certains cancers (côlon, sein, prostate, ovaire). Le Professeur Giovannucci (Harvard) fut le premier à mettre en lumière la relation entre ces deux types de pathologies.

En effet, une augmentation constante de la glycémie provoque une production accrue d'insuline ainsi que celle de l'hormone IGF-1. Ces deux dernières stimulent la croissance cellulaire et inhibe la mort cellulaire, augmentant ainsi le risque de cancer.

L'obésité androïde constitue un facteur de risque dans le développement du diabète de type II mais également dans le développement de cancer.

La consommation d'aliments à forts index glycémiques favorise l'insulinorésistance, caractéristique majeure du diabète de type II. Cette dernière est également un facteur de risque du cancer. Donc, il nous est possible de supposer que les aliments à fort index glycémique favorisent le développement de cancer.

Après de multiples études aux résultats mitigés, une étude du Docteur Alan Barclay (Université de Sydney) à mise en exergue la relation entre les aliments à fort index glycémique et le développement du cancer.

L'impact bénéfique des aliments à faible index glycémique justifie l'attrait majeur que constitue ces aliments dans la diététique du sujet diabétique. [139]

Enfin, il existe une autre valeur qui complète l'index glycémique appelée « charge glycémique » (CG), décrite par une équipe de l'Université de Harvard. Cette valeur donne une information quantitative. L'index glycémique est une valeur qualitative et prend en plus en compte la quantité de glucides contenue dans un aliment donné.

Elle correspond au produit de l'index glycémique d'un aliment par sa teneur en glucide pour une portion, puis divisé par 100 (portion de 100g).

$$\text{CG} = \text{IG} \times \text{teneur en glucides (g)} / 100$$

Outre l'indice glycémique, elle tient compte de la quantité de glucides dans une portion d'un aliment donné. La charge glycémique d'un aliment est dite faible en dessous de 10 et élevée au-dessus de 19. [139] [142]

#### Les mesures sur la consommation des glucides

D'un point de vue quantitatif, la restriction glucidique est nécessaire mais n'est jamais appliquée en première intention. En effet, les glucides sont nécessaires au métabolisme y compris celui des lipides. Les glucides sont utiles au déstockage des graisses.

Des rations trop pauvres en glucides peuvent entraîner une diminution du rassasiement et de la satiété et donc une compensation néfaste par les graisses et des épisodes de grignotage voire provoquer l'apparition de troubles du comportement alimentaire.

Enfin la restriction glucidique peut également inquiéter le patient, notamment sur le risque d'hypoglycémie.

Concernant l'aspect qualitatif, le patient peut « choisir » les glucides qu'il consomme.

Il devra privilégier l'apport en glucides complexes et limiter sa consommation en sucres simples. Il pourra aussi s'aider de l'index glycémique des aliments. Il est conseillé de favoriser la consommation d'aliments à faible index glycémique, afin de limiter les pics hyperglycémiques post-prandiaux. [143]

Le patient devra aussi tenir compte des facteurs pouvant influencer cet index tels que les traitements mécaniques ou les traitements thermiques. Il peut également être influencé par la composition globale d'un plat composé. Par exemple, l'index glycémique d'un aliment diminue lorsqu'il est associé à des protéines ou des lipides. [133]



Le patient devra consommer préférentiellement des féculents à chaque repas, consommer des fruits et légumes (2 à 3 par jour) et limiter les sources de sucres simples (sucrieries, boissons). [143]

Enfin, la restriction glucidique est nécessaire mais prudence !

Elle ne constitue pas le meilleur moyen de maigrir et une restriction exagérée peut avoir des conséquences. La véritable cible sont les lipides.

Dans la majorité des cas, l'alimentation du sujet diabétique de type II se caractérise par une ration hyperlipidique.

### ❖ Les lipides

Les lipides constituent le macronutriment le plus dense en énergie, ont un très mauvais pouvoir satiétogène et ne rassasient pas. [132]

Si l'apport est supérieur aux besoins, les lipides en excès sont stockés sous forme de graisses. Ils sont les premiers responsables de la prise de poids, du risque de maladies cardiovasculaires et ils favorisent l'insulinorésistance.

On distingue deux types d'acides gras (composants des lipides), dont les effets respectifs sur la santé diffèrent.

Les acides gras saturés, pointés du doigt pour leurs effets néfastes sur notre santé. En effet, ce sont eux qui sont responsables des dépôts de graisses dans les artères et qui favorisent le développement de pathologies cardiovasculaires et autres.

Les acides gras saturés sont surtout retrouvés dans les graisses d'origine animale. On retrouve ces graisses dans des produits comme les pâtisseries, la charcuterie, les produits laitiers gras (beurre, crème fraîche, certains fromages) ou encore les plats cuisinés. Ils peuvent être présents dans certaines huiles végétales tropicales telle que l'huile de palme.

Les acides gras insaturés présentent eux, un effet protecteur vis-à-vis des pathologies. On retrouve les acides gras mono-insaturés (oméga-9) et polyinsaturés (oméga-3 et oméga-6). Ils entrent dans la composition des huiles végétales (tournesol, colza, maïs, ...), des margarines et des poissons gras (sardine, hareng, saumon, thon).

Il convient également de parler des acides gras *trans*, produits de l'industrie agroalimentaire. Leur consommation ne devrait pas représenter plus de 2% des graisses ingérées. Ce sont des graisses hydrogénées dangereuses vis-à-vis des vaisseaux et du cœur. Elles sont retrouvées dans les soupes en conserves, les pâtisseries et les biscuits industriels,

certaines pâtes à tarte, les biscuits apéritifs, les pâtes à tartiner ou encore les barres de céréales. [144]

Dans le cadre des mesures diététiques, l'aspect quantitatif et qualitatif de la consommation de lipides doit être pris en compte.

Le patient doit limiter sa consommation de graisses, ce qui signifie réévaluer la composition totale de ses repas. Il doit respecter les apports lipidiques journaliers recommandés. La restriction quantitative peut s'avérer compliquée en raison de la constitution parfois inconnue de certains aliments ou l'élaboration de plats composés.

De même, il doit parfois modifier sa façon de cuisiner (cuisson sans matières grasses, éviction des plats en sauce). La consommation de plats cuisinés, la restauration rapide par manque de temps ou souci de commodité doivent être évitées. [132]

### ❖ **Les protides**

Les protéines jouent un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que la croissance, la constitution des os, des tissus, des muscles de la peau. Elles composent les enzymes, les hormones, les neurotransmetteurs, ...

L'équilibre dynamique entre la protéosynthèse et la protéolyse étant chez l'homme adulte de l'ordre de 250 à 300 g/jour, soit 2,5 % environ de la masse protéique totale.

Les sources renferment des teneurs variables en protéines. On distingue les protéines d'origine animale présentes dans la viande, les œufs, le lait ou encore le poisson et les protéines d'origine végétale, contenues dans les céréales, les graines de légumineuses. Les sources de protéines animales sont également des sources de lipides.

En 2007, l'ANSES a établi l'apport nutritionnel conseillé en protéines à 0,83 g/kg/jour pour un adulte en bonne santé.

Il existe un moyen mnémotechnique destiné au patient pour retenir les différentes classes d'aliments devant constituer un repas équilibré (Figure 57).

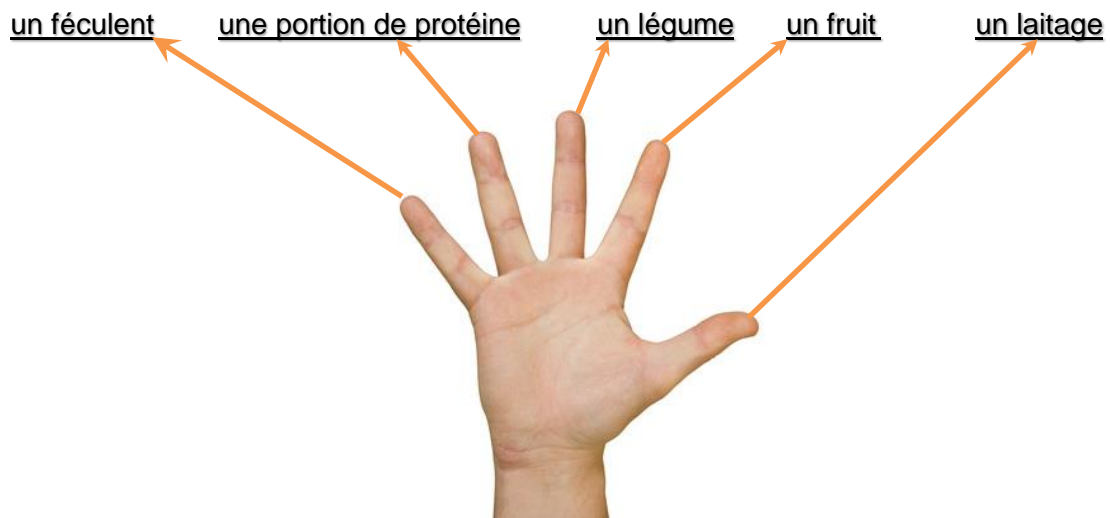


Figure 57 : Les cinq bases de l'équilibre alimentaire [132]

### **2.3.3 Le volume alimentaire**

La réduction du volume alimentaire doit s'accompagner d'une réduction des apports énergétiques. Réduire la quantité d'aliment ingéré ne présente aucune valeur fondée.

En effet, ce n'est pas le volume d'aliment qui détermine la valeur d'un repas. Quelques soient les quantités, les aliments ne doivent pas être pris dans leur ensemble, mais individuellement. Il n'existe aucune corrélation entre le volume alimentaire et les calories. [132]

Pour conclure, le patient diabétique devra apprendre à établir une « ration type ». Il devra limiter les aliments riches en sucres simples, en acides gras saturés et favoriser davantage l'apport en glucides complexes, en fibres et acides gras insaturés. Il privilégiera les fruits et légumes, les produits céréaliers. La composition des repas est souvent source d'inquiétude pour le patient, notamment pour la préparation de plats composés (plats renfermant plusieurs types d'aliments) [132]

### **2.3.4 Le rythme et la répartition des repas**

La composition des repas et un des axes majeurs de la prise en charge du diabétique de type II, sur le plan diététique. Toutefois, cela ne suffit pas. L'éducation du patient doit également lui souligner l'importance de la répartition et du rythme des repas dans la journée.

Cette nouvelle analyse des pratiques diététiques cherche à mettre en évidence un équilibre alimentaire dérégulé, par des compensations, des collations ou des lacunes dans l'organisation journalière des repas.

Le semainier alimentaire est l'outil indispensable. Il est réalisé par le patient lui-même, il note la composition de chaque repas, lui faisant réaliser les quantités réellement ingérées, et lui faisant prendre conscience de ses habitudes alimentaires. Le semainier sera réalisé sur la semaine et le week-end, souvent synonyme de modification du rythme de vie et des activités. Il permet d'assurer une prise en charge individualisée et adaptée, il est important que le patient soit objectif et que le relevé soit le plus transparent possible, en vue d'éventuelles corrections.

L'équilibre alimentaire passe par l'équilibre de répartition des repas au quotidien en complément d'une alimentation équilibrée. Chaque repas de la journée doit être composé des cinq aliments de base. Le patient ne devra sauter aucun repas.

Le petit déjeuner est le repas important qui peut conditionner l'ensemble des repas de la journée. Tout d'abord, il est obligatoire. Il doit être parfaitement équilibré. Un petit déjeuner trop léger peut être à l'origine d'un déséquilibre sur la journée.

Les répercussions peuvent se traduire par la prise de collations dans la matinée ou dans la journée mais aussi dans la composition des autres repas.

Une collation dans la matinée peut être conseillée chez des sujets dont le rythme professionnel ne leur permet qu'un déjeuner tardif ou chez les patients à risque d'hypoglycémie élevé. Il peut être plus intéressant de fractionner les prises de nourriture que de prendre des gros repas.

La prise d'une collation pendant la matinée peut, à son tour, réduire l'appétit du patient pour le déjeuner. Elle déséquilibre ce dernier et favorise le grignotage dans l'après-midi.

De plus, ces collations sont dans la majorité des cas composés de produits riches en graisses et sucres simples (pâtisseries, viennoiseries, biscuits, ...).

Le déjeuner est le repas permettant de tenir l'ensemble de l'après-midi. Lorsqu'il est équilibré, il diminue les épisodes de grignotages ou la prise de collation dans l'après-midi.

Chez des sujets dont le semainier laisse apparaître un dîner trop copieux, une collation « préventive » peut être instaurée pour rétablir l'équilibre. Elle doit être peu calorique. Cette

collation peut également être conseiller en amont d'une soirée festive, pendant laquelle le patient va consommer de l'alcool et des aliments riches en graisses (biscuits apéritifs, ...).

Les apports du dîner doivent être moindres que ceux du déjeuner. Le dîner ne doit pas être trop riche en graisses de manière à favoriser la lipolyse nocturne.

Après l'étude du semainier, le diététicien va proposer des alternatives au patient pour corriger les défauts de ses habitudes. Il prodigue des conseils personnalisés et individuels.

Le patient apprend progressivement à cuisiner et à manger différemment.

L'inquiétude suscitée par ces mesures diététiques concerne également l'entourage. Elles obligent parfois à la préparation de rations différentes. Le soutien psychologique de l'entourage ainsi que de l'ensemble des professionnels est indispensable. [132] [138]

### **2.3.5 Cas pratique d'un atelier diététique au réseau DIABLIM**

Il m'a été possible d'assister personnellement à une de ces séances (le 7 octobre 2014). Cette séance fut animée par une diététicienne et regroupait sept patients

Ce type d'atelier est proposé dans le but d'encadrer les patients, de leur apporter les connaissances nécessaires afin d'améliorer leur quotidien et de répondre au mieux à leurs interrogations.

Les ateliers font intervenir des professionnels de santé (diététicien, diabétologue) à l'écoute, qui savent établir une relation de confiance en sachant utiliser le vocabulaire adéquat pour se faire comprendre et être les plus clairs possible.

Ces ateliers se réalisent dans une atmosphère de convivialité et de liberté la plus totale pour permettre à chacun de trouver sa place et de se sentir parfaitement à l'aise. Ils sont ouverts à tous et peuvent même accueillir des personnes ne présentant pas la pathologie et souhaitant suivre les séances afin d'adopter le meilleur comportement auprès de leur proches et de gérer au mieux le diabète à leur côté.

#### **Thème du jour : les soucis de chacun sur le plan alimentaire**

La première étape est individuelle, chaque personne tient compte de son expérience personnelle pour pointer du doigt les points lui posant problème.

### Difficultés évoquées :

- « importance des viandes et consommation au dîner »
- « fromages : quelle quantité consommer ? Comment faire lorsqu'il se trouve dans des plats composés ? »
- « rôle des féculents ? Proportion légumes / féculents »
- « Importance et fréquence de l'activité physique ? »
- « explication d'une prise ou d'une perte de poids »
- « j'ai toujours faim, pourquoi ? Je grignote, pourquoi ? »
- « comment gérer les repas d'une personne diabétique, quand on ne l'est pas soi-même ? »
- « problèmes des repas irréguliers »
- « la fatigue »

Cet atelier regroupait des patients diabétiques de type I et de type II mais les problématiques abordées, à des degrés différents, sont souvent les mêmes. Chez les diabétiques de type II présents, différents stades de la pathologie étaient représentés : des patients sous antidiabétiques oraux et des patients insulino-requérants.

On comprend dès lors, que la nutrition, peut s'avérer être complexe et susceptible d'influencer directement le mode de vie des patients et par conséquent leur traitement. On s'aperçoit également que quelle que soit l'ancienneté du diabète, chacun est confronté à des interrogations voire des incompréhensions.

La seconde étape est ponctuée des réactions de chacun aux soucis des autres, avec tout le poids de l'expérience individuelle et le tout sur un fond d'entraide.

Viens alors le moment d'analyse et d'explication par la diététicienne. Chaque problématique est examinée en essayant de trouver son étiologie réelle, en tenant compte du contexte (propre à chaque sujet). C'est un moment d'échange où chacun prend part au débat avant que la diététicienne, n'explique les paramètres physiologiques, biologiques ou encore biochimiques de la problématique. Sa qualité professionnelle est très appréciée par les patients. Chaque thème est traité de façon claire, par l'utilisation de métaphores ou d'images qui font des explications les plus complexes, des propos compréhensibles de tous et qui savent attirer l'attention et susciter l'intérêt.

Mon immersion auprès des sujets diabétiques, m'a permis de constater que malgré l'encadrement et l'éducation diététique reçus, parfois, mauvaise alimentation rime avec mauvaises connaissances. En effet, les patients ne connaissent pas vraiment les aliments qu'ils consomment.

Lorsqu'on leur diagnostique un diabète, ils comprennent que certains aliments sont à éviter et d'autres à prioriser. Bien qu'ayant reçu une éducation nutritionnelle adaptée, ils se disent parfois perdus.

Ils en viennent à appréhender le moment des repas et se questionnent sur la qualité de ces derniers.

La diététicienne assurant l'atelier décrit alors l'intérêt ou le rôle négatif des différents aliments, et ce, avec un vocabulaire simple et pédagogique. Le patient doit comprendre qu'aucun aliment n'est interdit mais qu'il doit adapter sa consommation. Elle parle alors de « joker » pour les aliments qui doivent être évités ou consommés le plus rarement possible telles que les pâtisseries.

L'activité physique est abordée très simplement. Chacun est fier de décrire les moyens qu'il emploie pour pratiquer une activité régulière. Le nombre de pas est souvent utilisé comme référence. La plupart des patients sont équipés d'un podomètre.

Cette expérience m'a fait comprendre que le diabète est un combat quotidien. La relation avec l'alimentation change. Les repas sont préparés minutieusement, les aliments sont choisis et souvent pesés. Certains patients qui disaient « adorer manger » perdent parfois cet engouement. L'importance de l'organisation des repas sur la journée est également abordée et souvent source de questionnements.

Les patients sont très enthousiastes à l'idée de pouvoir confronter leurs expériences personnelles, ce qui montre l'importance de ces ateliers.

Il est indispensable que ces patients soient accompagnés au quotidien par des professionnels ou des structures tels que les réseaux de santé.

## 2.4 Diabète de type II et fibres alimentaires : états des lieux des connaissances

J'ai personnellement réalisé un questionnaire (**Annexe 8**) afin d'évaluer les connaissances du personnel officinal sur le rôle des fibres dans le diabète. Celui-ci fut diffusé du 1<sup>er</sup> octobre au 6 novembre 2015 via deux répartiteurs pharmaceutiques Alliance Healthcare et OCP, à l'ensemble de leur réseau officinal.

Le réseau du répartiteur Alliance Healthcare concerne les départements de la région Limousin, les départements du Lot, du Cantal et de la Dordogne et dessert environ 160 officines.

Le réseau du répartiteur OCP concerne la région Limousin, les départements du Lot et de la Dordogne qui livre près de 470 officines.

Sur l'ensemble du personnel officinal sollicité 68 personnes ont répondu. Le nombre de répondants dépend directement de la coexistence de ces deux répartiteurs chez certaines des officines interrogées et sur la réponse commune à l'ensemble du personnel pour d'autres.

Les réponses sont majoritairement apportées par des pharmaciens à 71%. Les préparateurs représentent 28% des réponses et 1% ne se prononce pas.

Au sein de chaque groupe du personnel, il est possible de les classer selon différentes tranches d'âge (Figure 58).

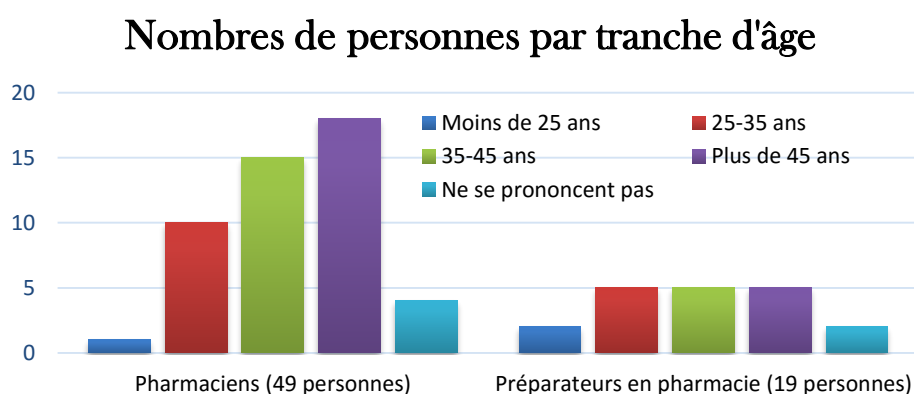


Figure 58 : Diagramme des différentes tranches d'âge des répondeurs

Pour les pharmaciens la classe d'âge la plus représentée au sein des répondeurs est celle des plus de 45 ans. A l'inverse, pour les préparateurs la répartition des classes d'âge est homogène.



**Question n°1** : « *chez un patient diabétique mal stabilisé, hormis l'observance, vous arrive-t-il de lui de lui parler diététique et nutrition ?* »

- **53** personnes ont répondu « *oui* »
- **8** personnes ont répondu « *non* »
- **7** personnes ont répondu « *uniquement s'il s'agit d'un diabète de type II* ».

Sur les 7 personnes prodiguant des conseils diététiques, uniquement pour les patients diabétiques de type II, 2 personnes ne connaissent pas les interactions entre les fibres et la physiopathologie du diabète de type II et seulement 3 conseillent des produits riches en fibres à ces patients.

Il est intéressant déjà de constater que la grande majorité des officinaux prodigue des conseils relatifs à la nutrition en cas de diabète de type II. Pour certains, il s'agit même de la seule situation de conseils diététiques.

Ces conseils sont importants mais ne doivent pas se révéler ponctuels. En effet, comme décrit précédemment, ils constituent aussi un moyen de prévention du diabète mais également, de nombreuses pathologies telles que l'hypercholestérolémie, les pathologies cardiovasculaires et d'autres encore.

**Question n°2** : « *dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient, combien de temps seriez-vous prêt à consacrer pour expliquer au patient les intérêts du régime alimentaire et des fibres à un patient diabétique ?* »

- **25** personnes ont répondu « *moins de cinq minutes* »
- **42** personnes ont répondu « *plus de cinq minutes* »
- **1** personne n'a pas répondu.

Le panel se dit, en majorité, prêt à consacrer du temps au conseils. Toutefois, ce n'est pas l'unanimité. Il est donc important de souligner l'importance du dialogue et du conseil du personnel officinal. Les conseils doivent être concrets, précis et formulés avec un vocabulaire adéquat. Le temps qui y est consacré doit être adapté à chaque situation.

**Question n°3** : « pourriez-vous citer une ou plusieurs sources renfermant des fibres alimentaires ? » (Tableau 23)

Tableau 23 : Sources de fibres alimentaires citées

Sources les plus citées	Légumes	Fruits	Céréales	Pain	Légumineuses	Fruits secs	Légumes secs
Nombre de personnes	52	41	32	15	10	8	7

Ont également été cités : les pâtes, les compléments alimentaires, les médicaments.

La quasi-totalité des professionnels du panel est capable de citer des classes d'aliments ou produits sources de fibres. Les fruits et les légumes ne sont pourtant pas cités par tout le panel malgré la quantité importante de fibres qu'ils contiennent. Toutefois, certaines personnes précisent certaines sources très riches en fibres (le konjac, le psyllium et l'ispaghul).

**Question n°4** : « connaissez-vous une ou plusieurs de leurs propriétés ? » (Tableau 24)

→ 66 personnes ont répondu « oui »

→ 2 personnes ont répondu « non »

Tableau 24 : Réponses données et nombre de personnes les ayant données

<u>Propriétés les plus citées</u>	<u>Nombre de personnes</u>
Effet laxatif, contre la constipation	59
↓ la glycémie	23
Satiété	15
↓ cholestérol	9
Perte d'appétit / Action amaigrissante	7
Action sur la flore intestinale	4
Faible index glycémique	4
Epaississante, retiennent l'eau	3
Action sur la diarrhée	2
Retiennent les nutriments	2

D'autres réponses ont été données telles que : « *favorise la digestion* », « *protège de l'obésité et du diabète* », « *protection contre le cancer colorectal* », « *dilution des toxiques* », ...

On constate aisément que les effets digestifs des fibres alimentaires sont les plus connus, en particulier son emploi contre la constipation. Hors, on observe également que les effets sur la glycémie, sur le cholestérol et sur la satiété reviennent très souvent.

Ceci peut justifier l'orientation de conseils diététiques des professionnels du panel vers les sujets diabétiques et montre que certaines connaissances sur les fibres sont acquises.

**Question n°5** : « *vous sentiriez-vous capable de prodiguer des conseils relatifs à la consommation des fibres ?* »

- **46** personnes ont répondu « *oui* » ;
- **17** personnes ont répondu « *non* » ;
- **4** personnes ont répondu « *plus ou moins* » ;
- **1** personne n'a pas répondu.

D'après les réponses obtenues, il est intéressant de mettre en corrélation ses résultats avec les réponses relatives aux propriétés des fibres alimentaires

Parmi les personnes se disant capables de prodiguer des conseils relatifs à la consommation de fibres :

- 14 personnes ne citent qu'une seule propriété (effet contre la constipation est le plus cité)
- 22 personnes sont capables de citer 2 propriétés (transit, action sur la glycémie ou le cholestérol le plus souvent)
- 10 personnes citent plus de 2 propriétés.

Sur les personnes se disant incapables de prodiguer des conseils

- 2 personnes ne citent aucune propriété
- 10 personnes citent une propriété
- 5 personnes sont capables de citer 2 propriétés ou plus.

D'après les résultats croisés, on constate qu'environ 30% des personnes se disant capable de prodiguer ne connaissent qu'une propriété des fibres, restreignant ainsi le champ possible de leurs conseils.

A l'inverse, on constate que sur les personnes se sentant incapables de prodiguer des conseils sur les fibres, la grande majorité des officinaux possède des connaissances plus ou moins grandes sur les propriétés des fibres.

**Question n°6** : « avez-vous déjà conseillé des produits dits riches en fibres ? »

(Figure 59)

- **65** personnes ont répondu « *oui* »
- **3** personnes ont répondu « *non* »

## Différentes situations de conseil de produits "riches en fibres"

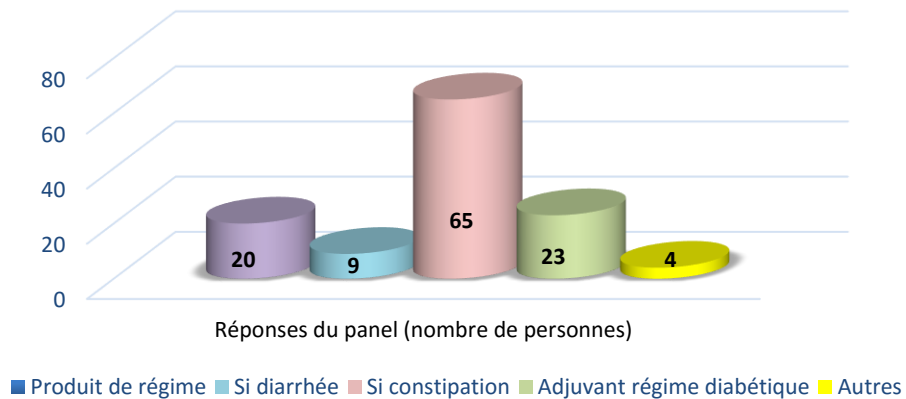


Figure 59 : Situations de conseil de « produits riches en fibres » les plus fréquentes au comptoir

Dans la catégorie « autres » les réponses citées sont : « *si cholestérol* », « *syndrome du côlon irritable* », « *hygiène alimentaire* ».

On observe que les produits « riches en fibres » font l'objet de conseil à l'officine. La première occasion de conseil reste l'utilisation en cas de constipation. Toutefois, on remarque que ceux-ci sont également souvent proposés dans le régime du patient diabétique. Ces résultats concordent avec les résultats des propriétés citées précédemment.

**Question n°7** : « quelle catégorie de patient vous arrive-t-il le plus de conseiller en matière de nutrition et de diététique ? » (Figure 60)

## Orientation du conseil officinal en matière de diététique / nutrition

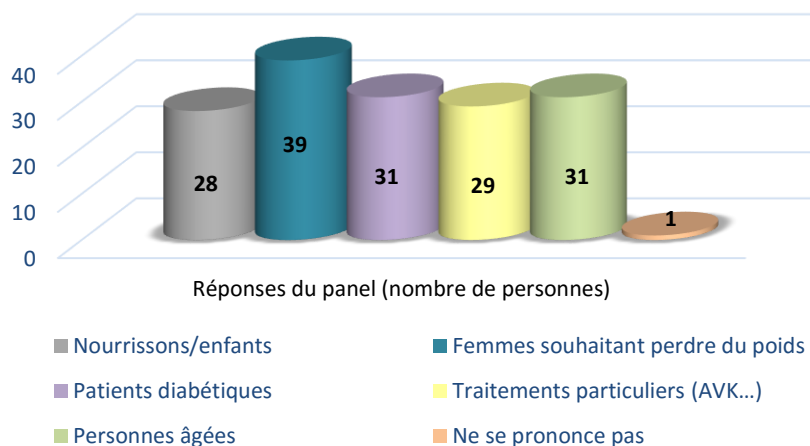


Figure 60 : Catégories de patients visées par le conseil officinal en diététique

Selon le diagramme ci-dessus, les patients diabétiques font partie des patients les plus souvent conseillés en diététique dans leur officine.

**Question n°8** : « connaissez-vous les interactions possibles entre la consommation de fibres et le diabète ? » (Tableau 25)

→ **23** personnes ont répondu « oui »

→ **45** personnes ont répondu « non »

Tableau 25 : Interactions entre la consommation de fibres et la physiopathologie du diabète proposées par le panel

Réponses données	Régulation / ↓ de la glycémie	Retarde l'absorption des glucides	↓ du pic glycémique post-prandial	Faible index glycémique	Apport de sucre donc ↑ la glycémie	↓ absorption des nutriments
Nombre de personnes	12	5	3	3	4	1

La première constatation qui attire notre attention est la proportion majoritaire de personnes ignorant les éventuelles interactions entre les fibres alimentaires et la physiopathologie du diabète.

Le tableau répertoriant les réponses du panel montre des réponses pertinentes mais peu abondantes. En effet, certaines connaissances sont ainsi présentées mais par un petit nombre.

Il est intéressant de noter que sur les 23 personnes ayant répondu « oui », 15 d'entre elles disent également conseiller des produits riches en fibres et 13 d'entre elles affirment ne prodiguer des conseils diététiques que dans le cadre du diabète de type II.

**Question n°9** : « seriez-vous intéressé et jugeriez-vous utile des informations complémentaires sur les fibres alimentaires et la nutrition du patient diabétique ? Si oui, par le biais de quel moyen (dossier, formation...) ? » (Tableau 26)

→ **65** personnes ont répondu « oui »

→ **1** personne a répondu « non »

→ **2** personnes ne se prononcent pas

Tableau 26 : Supports d'informations souhaités par le panel

Support souhaité	Formation	Dossier	Flyer/plaquette	Doc patient	E-learning	Article de presse	Conférence	Tous types
Nombre de personnes	39	22	5	3	2	1	1	2

D'autres réponses ont été proposées telles que des fiches mémo ou encore une newsletter et 4 personnes ne se prononcent pas sur le choix du support.

L'intérêt des officinaux pour des informations complémentaires, tous supports confondus, met en évidence clairement une curiosité sur le sujet, un besoin d'enrichir leurs connaissances pour donner au comptoir des conseils, clairs, précis, complets et les plus adaptés à leurs patients.

### **Bilan :**

L'utilisation de ce questionnaire fut pour moi le meilleur moyen de communiquer au sein même de la profession sur ce sujet précis, afin d'obtenir un état des lieux actuel des connaissances, des besoins ou encore des envies des officinaux.

L'extrapolation des résultats de ce questionnaire reste discutable. Elle tient compte de nombreux paramètres. Toutefois, ces résultats constituent un échantillon de réponses.

Ce questionnaire révèle différentes choses.

Tout d'abord, certaines connaissances sur les fibres sont acquises, notamment leurs effets sur la sphère digestive, et, peuvent faire ainsi l'objet de conseils.

Seulement, les effets des fibres sur la glycémie et donc sur le diabète restent méconnues pour certains. Ceci révèle qu'aujourd'hui certains officinaux ne possèdent pas ou très peu de connaissances sur le sujet. Leurs connaissances restent générales pour la plupart.

Ces lacunes suscitent l'envie d'obtenir de plus amples informations sur le sujet. Ces informations doivent être claires, concises et doivent permettre au pharmacien et au préparateur, d'être à l'aise face à son patient dans le conseil et la prise en charge du diabète de type II.

Les informations relatives à l'impact de la consommation des fibres alimentaires pourraient alors faire l'objet de plus de documentation à destination des officinaux mais également des patients.

C'est pour cela que j'ai réalisé une brochure synthétique à destination des pharmaciens d'officine. Elle résume ce qu'il faut savoir sur les fibres alimentaires et leurs intérêts dans le diabète de type II. (**Annexe 9**)



## 2.5 Traitements et stratégie médicamenteuse du diabète de type II

La prise en charge du diabète de type II a pour objectif de normaliser la glycémie afin d'enrayer l'évolution de la pathologie, de limiter les complications et de corriger les facteurs de risque cardiovasculaires associés.

### 2.5.1 La prise en charge initiale du diabète de type II

La prise en charge initiale du diabète de type II débute par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. Dans le cas où ces mesures se révèlent insuffisantes, elle comprend l'instauration d'un traitement et la démarche thérapeutique adoptée en fonction des résultats obtenus (hémoglobine glyquée). (Figure 61)

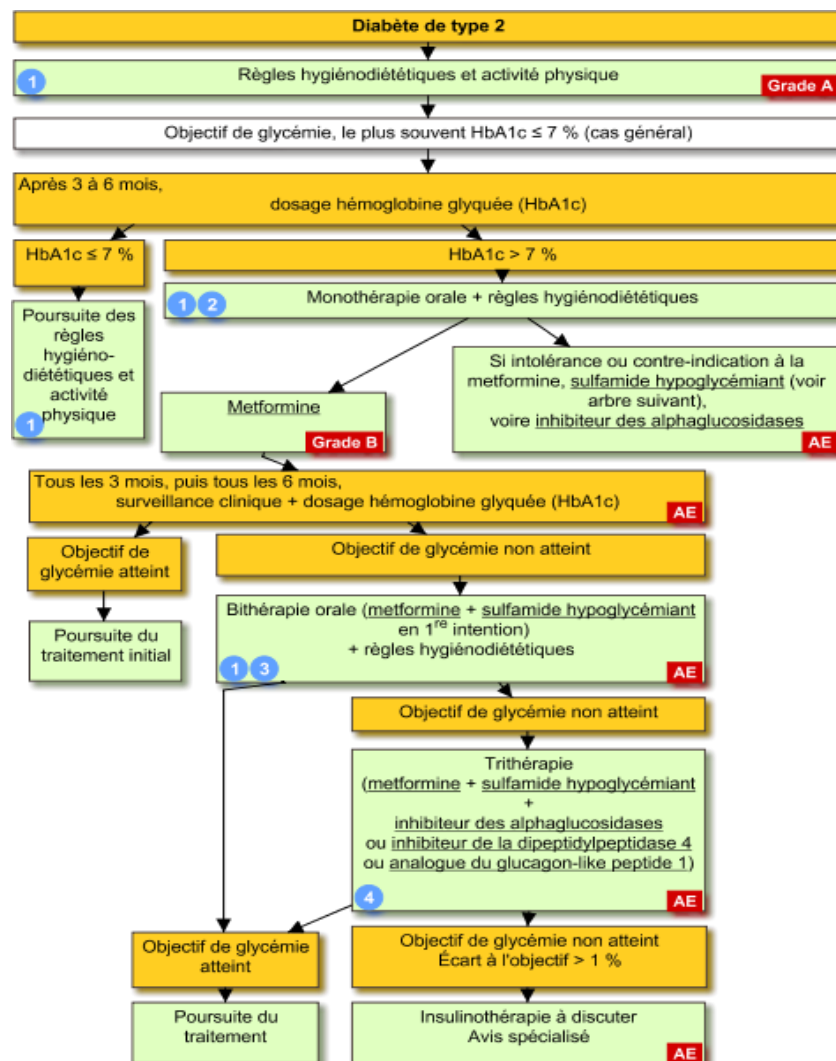


Figure 61 : Prise en charge initiale du diabète de type II [145]

La prise en charge médicamenteuse débute de 3 à 6 mois après le diagnostic, après la mise en place, en première intention, de mesures hygiéno-diététiques.

Le traitement médicamenteux est complémentaire des mesures hygiéno-diététiques.




La mise en place du traitement médicamenteux est consécutive à la mesure de l'hémoglobine glyquée. Dans le cas où celle-ci est supérieure à 7%, le prescripteur débute le traitement par antidiabétique oral.

En première intention, le traitement oral est une monothérapie par la metformine. En cas d'intolérance à la metformine, il pourra être prescrit un sulfamide hypoglycémiant (risque d'hypoglycémie) ou un inhibiteur des alpha-glucosidases.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint, pourront être prescrites une bithérapie puis une trithérapie.




Le choix des traitements est directement orienté par le risque d'effets indésirables. De plus, le patient devra être informé sur les traitements pouvant induire une hypoglycémie.

La bithérapie d'antidiabétiques oraux peut être constituée par :

-  une association metformine et sulfamide hypoglycémiant (en première intention) ;
-  une association metformine et inhibiteur de l'alphaglucosidase ;
-  une association insulinosécréteur et inhibiteur de l'alphaglucosidase (avec risque d'hypoglycémie).

Toutefois, d'autres classes peuvent être associées : les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (gliptines), et les analogues du glucagon-like peptide 1 (incrétinomimétiques). [145]

La trithérapie peut être composée de :

-  metformine, d'un sulfamide hypoglycémiant et d'un inhibiteur de l'alphaglucosidase ;
-  de metformine, d'un sulfamide hypoglycémiant et d'une gliptine ;
-  de metformine, d'un sulfamide hypoglycémiant et d'un incrétinomimétique.

Au cours de la trithérapie peut être mise en place une insulinothérapie (NPH ou analogue lent). Elle peut être associée aux antidiabétiques oraux. Elle peut être associée à la metformine et l'exénatide.

Enfin, lorsque l'équilibre glycémique ne parvient pas à être atteint malgré la mise de ces protocoles avec les antidiabétiques oraux, une insulinothérapie est mise en place. [145] [146]  
**(Annexes 10 et 11)**

Les protocoles décrits sont individualisés et adaptés en fonction de chaque patient. Ils tiendront compte d'une éventuelle intolérance à la metformine ou à l'une des classes d'antidiabétiques oraux. Le protocole sera défini en fonction de l'état physiologique et pathologique du sujet et du stade de la maladie. [145]

## 2.5.2 Suivi au long cours du diabète

Le suivi au long cours est consécutif à l'application des traitements par antidiabétiques oraux et repose sur la recherche de facteurs de risques cardiovasculaires, pouvant justifier la mise en place de traitements concomitants (Figure 62).

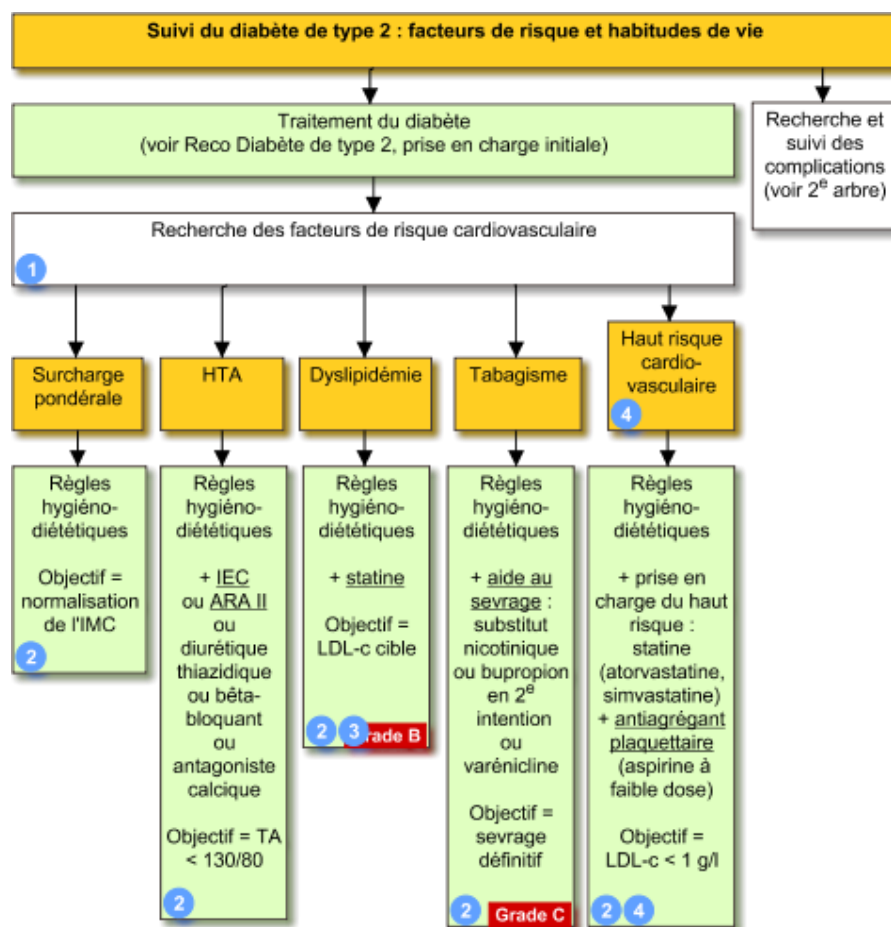


Figure 62 : Suivi au long cours du diabète de type II [145]

### **(1) Identification de facteurs de risques (FDR) cardiovasculaires**

- ☛ Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce (infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du premier degré de sexe masculin, ou avant 65 ans chez la mère ou un parent du premier degré de sexe féminin)
- ☛ Tabagisme actuel ou sevré depuis moins de 3 ans
- ☛ Hypertension artérielle
- ☛ Dyslipidémie ou HDL-cholestérol inférieur à 0,4 g/L
- ☛ Atteinte des organes cibles

A l'issue de la recherche de ces facteurs et des résultats, le prescripteur peut décider d'instaurer un traitement destiné à traiter ou éliminer le(s) facteur(s) de risque concerné(s).

Les règles hygiéno-diététiques accompagnent l'ensemble des prises en charge.

Le premier objectif est la normalisation de l'indice de masse corporel IMC (**Annexe 12**). Idéalement, celui-ci devrait être inférieur à 25.

### **(3) Objectifs lipidiques**

LDL cholestérol < 1,9 g/L pour des patients sans facteur de risque additionnel, dépourvu de microangiopathie et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans.

LDL cholestérol < 1,6 g/L si au plus un FDR additionnel.

LDL cholestérol < 1,3 g/L si au moins 2 FDR additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans.

LDL cholestérol < 1 g/L chez les patients en prévention secondaire ou à risque équivalent : soit ayant une atteinte rénale (albuminurie > 300 mg/j ou débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min), soit un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins 2 FDR cardiovasculaires additionnels.

### **(4) Haut risque vasculaire**

Défini par la présence d'un des éléments suivants : maladie coronaire avérée (Angor, ..) maladie vasculaire (AVC, ...), néphropathie, hypertension artérielle ( $\geq 180/110$  mmHg) ou 2 autres facteurs cardiovasculaires.

Enfin, dans le cadre de l'évolution de la pathologie et la survenue de complications, le protocole pourra se voir adapté et complété par d'autres thérapeutiques destinées aux traitements de celles-ci.

## **Chapitre 2 : Les structures de santé du Limousin impliquées dans la prise en charge du diabète de type II**

### **1 DIABLIM : le réseau de santé destiné à la prise en charge du diabète de type II en Limousin**

#### **1.1 Définition d'un réseau de santé**

##### **Article L6321-1 du Code de la santé publique [147]**

*« Les réseaux de santé ont pour objet de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne tant sur le plan de l'éducation à la santé, de la prévention, du diagnostic que des soins. Ils peuvent participer à des actions de santé publique. Ils procèdent à des actions d'évaluation afin de garantir la qualité de leurs services et prestations.*

*Ils sont constitués entre les professionnels de santé libéraux, les médecins du travail, des établissements de santé, des groupements de coopération sanitaire, des centres de santé, des institutions sociales ou médico-sociales et des organisations à vocation sanitaire ou sociale, ainsi qu'avec des représentants des usagers.*

*Les réseaux de santé qui satisfont à des critères de qualité ainsi qu'à des conditions d'organisation, de fonctionnement et d'évaluation fixés par décret peuvent bénéficier de subventions de l'Etat, dans la limite des crédits inscrits à cet effet chaque année dans la loi de finances, de subventions des collectivités territoriales ou de l'assurance maladie ainsi que de financements des régimes obligatoires de base d'assurance maladie pris en compte dans l'objectif national de dépenses d'assurance maladie visé au 4° du I de l'article LO 111-3 du code de la sécurité sociale. »*

Ils permettent la prise en charge personnalisée et l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques. Ils mettent en commun l'expérience et les connaissances de différents professionnels de santé au service du patient, qui profite ainsi d'un suivi pluridisciplinaire.

#### **1.2 Présentation et organisation du réseau DIABLIM**

Le réseau de santé DIABLIM fut constitué en juillet 2003, par décision commune entre l'Agence Régionale de Santé et l'URCAN (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie), qui assurent leur financement.

L'activité du réseau débuta en avril 2005. Depuis cette date, le réseau DIABLIM assure l'accompagnement, le suivi, l'aide et la prise en charge du patient atteint de diabète de type II.

Le réseau se compose d'un bureau, d'un conseil d'administration et d'une équipe de coordination.

Le bureau :

- Le président : M Dr BUGEAUD J-Luc (médecin généraliste, LIMOGES)
- Le vice-président : Mme Pr ARCHAMBEAU-MOUVEROUX (diabétologue hospitalier, LIMOGES)
- Secrétaire : Mme TEISSIER (diabétologue hospitalier, LIMOGES)
- Trésorier : M C. MOREAU (podologue, AIXE sur VIENNE)

Le conseil d'administration (Figure 63)

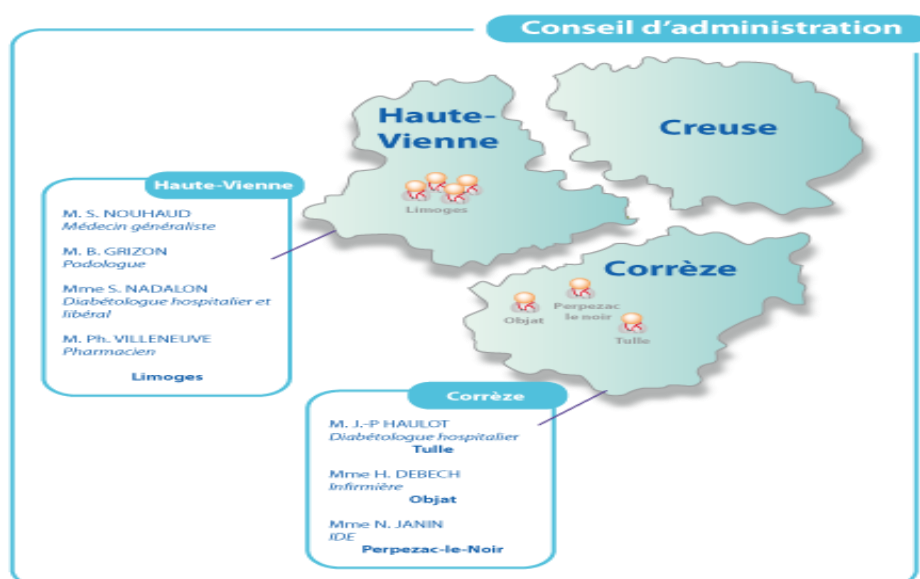


Figure 63 : Conseil d'administration du réseau de santé DIABLIM [148]

L'association est dirigée par un conseil de membres élus pour deux ans, rééligible, par l'Assemblée Générale. Le Conseil choisit un Bureau. Le Conseil d'administration se réunit au moins une fois par an sur convocation du Président ou sur la demande d'un quart de ses membres.

Les ressources du réseau sont constituées des fonds des collectés auprès des différents partenaires institutionnels ou privés. Le financement du réseau est assuré par l'Agence Régionale de la Santé (ARS). [149]

### 1.3 Le réseau de santé DIABLIM : pour qui et comment ?

Le réseau est destiné à « toutes les personnes atteintes de diabète de type II résidant dans le Limousin et rencontrant des difficultés avec sa maladie ».

Le patient est libre. L'adhésion est gratuite. Il doit, tout d'abord, en discuter avec un professionnel de santé membre du réseau ( diabétologue, médecin traitant,...) puis il remplit un bulletin d'adhésion avec apposition du cachet de son médecin traitant et l'envoyer au réseau. [149]

Il est possible de retrouver la liste des Réseau de santé impliqués dans la prise en charge des patients diabétiques de type II par régions sur le site de l'Association Nationale de Coordination des réseaux de diabète (ANCREDE). [150]

### 1.4 Les Professionnels de santé

Le réseau DIABLIM regroupe de nombreux professionnels de santé qui mettent en commun leur discipline au profit de l'accompagnement du patient ainsi que de son entourage. Le patient se retrouve alors au centre d'une « toile » pluri- et inter-disciplinaire (Figure 64). [149]

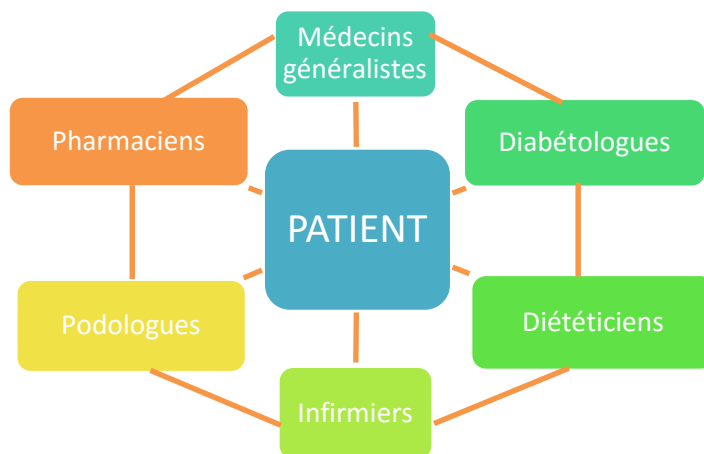


Figure 64 : Schéma de la « toile pluridisciplinaire s'articulant autour du patient

## **1.5 Les objectifs du réseau**

- « faciliter l'accès aux soins des patients diabétiques de type II
- prévenir les risques et éduquer le patient
- harmoniser les soins grâce à la formation de tous les professionnels de santé
- garantir pour les patients, une prise en charge en accord avec des référentiels
- faciliter l'information entre les professionnels de santé. » [149]

## **1.6 Services proposés par le réseau DIABLIM**

- une visite infirmière pour présenter le réseau et évaluer les attentes du patient, puis des visites selon les besoins ;
- une à deux consultations par an par un podologue du réseau ( voire deux à quatre consultations en fonction du stade de gravité de la pathologie diabétique) ;
- deux consultations par an par une diététicien du réseau ;
- des séances d'éducation thérapeutique collectives centrées sur l'activité physique et la diététique.

## **2 Les autres structures régionales**

L'évolution croissante de la population de patient diabétique s'accompagne d'un développement et d'un perfectionnement des structures de soins destinées à l'accueil, aux traitements ou à l'accompagnement de ces derniers.

Au niveau régional, les patients diabétiques de type II peuvent trouver l'aide dont ils ont besoin auprès :

→ Des services d'endocrinologie / diabétologie

Ils assurent la prise en charge thérapeutique mais également l'éducation thérapeutique des patients

→ De structures d'accueil destinée à la prise en charge hygiénodiététique



### **Exemple : Le centre de l'obésité de Saint Yrieix La Perche (Haute-Vienne)**

L'obésité est souvent retrouvée chez les patients atteints de diabète de type II. Comme décrit précédemment, la correction de celle-ci, ainsi que l'amélioration de l'hygiène de vie de ces patients, peut permettre d'enrayer ou retarder l'évolution de la pathologie.

Un centre tel que celui-ci peut être véritablement bénéfique pour des sujets obèses qui souhaitent mettre en place des mesures hygiéno-diététiques.

Ouvert depuis Octobre 2012, ce centre met en jeu une équipe pluridisciplinaire de 60 professionnels de santé. Il accueille les patients sur prescription médicale (50 places) avec un IMC supérieur à 35 ou 30 si comorbidité (diabète de type II par exemple).

La durée de l'hospitalisation est comprise entre 3 semaines et un mois. Un suivi de 5 ans est assuré à postériori.

Au cours du séjour, les patients pourront acquérir les connaissances nécessaires grâce à l'intervention de divers professionnels de santé à la pratique d'activité ainsi que grâce à la mise en place de différents types d'ateliers (ateliers « cuisine thérapeutique », ...). [151]

#### → Associations

- Association Limousine des Diabétiques
- Association Françaises des Diabétiques départementales (AFD 87,...)  
[152]

## **Conclusion**

Fléau de notre société, le diabète de type II touche de plus en plus de personnes bien que les traitements aient connu de grands progrès avec le développement des antidiabétiques oraux.

Toutefois une arme reste plus que jamais d'actualité pour prévenir et contrer l'évolution de la pathologie : l'hygiène de vie.

Des mesures simples au quotidien peuvent enrayer le développement de celle-ci et même parfois, la faire régresser.

La nutrition du patient est le fondement de la prise en charge, agrémentée de la pratique d'une activité physique et d'un suivi rigoureux.

Les fibres alimentaires suscitent aujourd'hui un véritable intérêt. Bien connues pour leur action sur la sphère intestinale, celles-ci se révèlent des alliés de poids dans la prise en charge du diabète de type II.

Elles sont parfois difficiles à identifier et beaucoup de gens ignorent leurs véritables bénéfices ou encore ne connaissent pas les recommandations de consommation dont elles font l'objet. Présentes dans de nombreux aliments et mets, elles sont souvent ignorées et pourtant...

De nombreux travaux sur les fibres sont encore à l'étude à l'heure actuelle mais l'amélioration du bilan lipidique, caractéristique récurrente chez le diabétique de type II, l'action sur la glycémie et la physiopathologie du diabète constituent une véritable raison pour ne plus les négliger.

Le conseil officinal peut être un véritable moyen de véhiculer l'ensemble des connaissances aux patients et de les éduquer dans le cadre de la prise en charge. Acteur de proximité, le pharmacien d'officine peut intervenir à différents niveaux. En effet, il s'assure de l'observance du patient à ces traitements ou aux mesures hygiéno-diététiques mises en place. Il écoute, conseille, dialogue, soutient et parfois même « soulage » le patient du poids psychologique de la maladie.

La loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) de 2009, place le patient au cœur de la prise en charge. Elle met en avant les différentes missions du pharmacien et encourage la mise en place de structures telles que les réseaux de santé, dont font partie le pharmacien d'officine. Les objectifs communs sont d'apporter au patient (et son entourage) tous les outils nécessaires pour mieux vivre le quotidien d'une maladie chronique et évolutive.

Tout au long de ce travail de recherches et de rédaction mes contacts auprès de patients et de professionnels m'ont beaucoup apporté. Je n'ai cessé d'apprendre, de m'enrichir tant sur le plan professionnel que personnel.

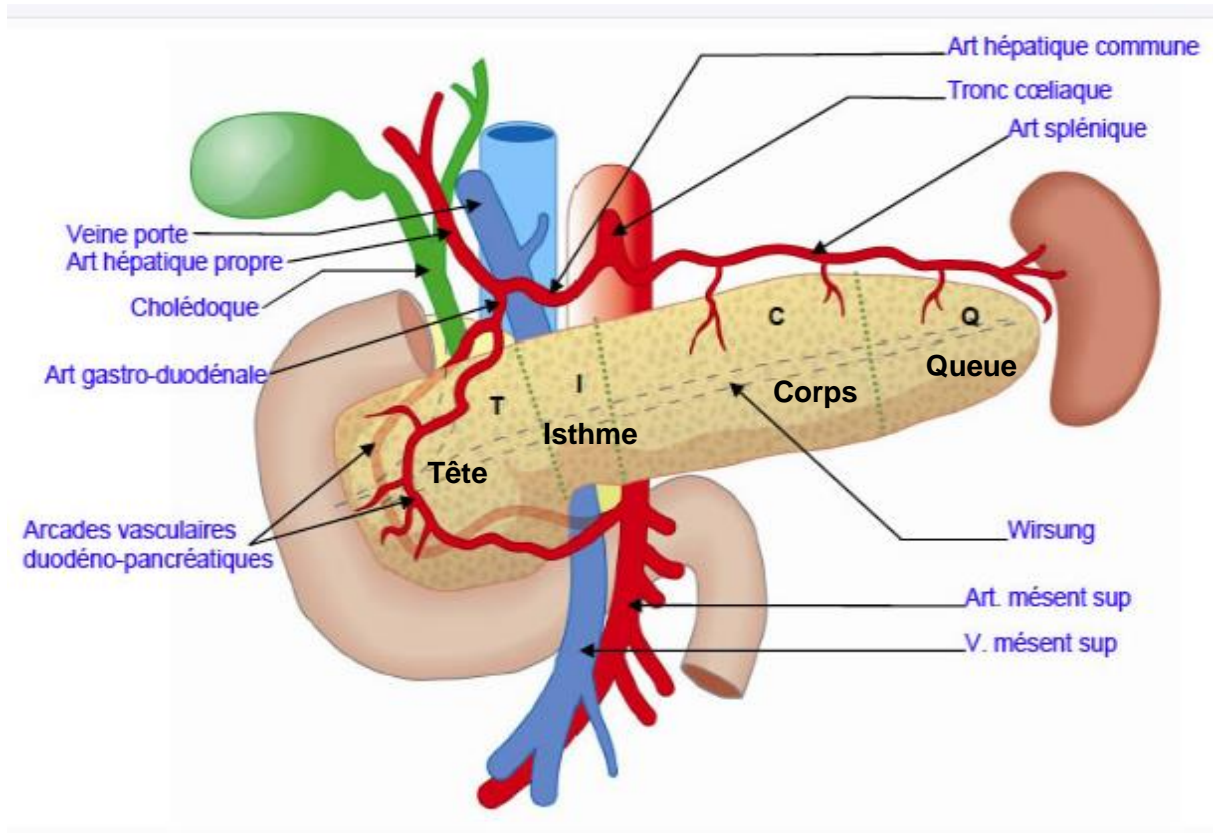
## Annexe 1. Les différentes familles de PPR, leur localisation et leurs cibles [14] [153] [154] [17]

<u>Famille de récepteurs</u>	<u>Récepteurs</u>	<u>Localisation</u>	<u>Motifs cibles</u>	<u>Rôles</u>
<b>Toll-like receptors (TLR)</b>	TLR-1, TLR-2, TLR-6	Surface de nombreuses cellules  (Membrane cytoplasmique)	Peptidolycanes  Lipoprotéines  Glycophospholipides	<ul style="list-style-type: none"> <li>✿ Reconnaissance composante bactérienne</li> <li>✿ Phagocytose</li> <li>✿ Réponse inflammatoire</li> </ul>
	TLR-4		Lipopolysaccharides des bactéries Gram-	
	TLR-5		Flagelline	
<b>NOD-like receptors</b>	TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9	Surface des endosomes	ARN double brin viraux (TLR-3)	
			ARN simple brin viraux (TLR-7,8)	
			ADN bactériens (TLR-9)	
<b>RIG-I-like receptors (RLR)</b>		Cytoplasmiques (PRR de signalisation)	Composants bactériens et viraux intracellulaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>✿ Activation de cytokines</li> </ul>
<b>C-type lectin-like receptors (CLR)</b>			ARN viraux	
			Motifs hydrocarbonés des parois fongiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>✿ Modulation de l'activité de certaines enzymes et seconds messagers</li> </ul>

## **Annexe 2. Lymphocytes T effecteurs et leurs cytokines produites en fonction de l'environnement [11]**

<b><u>Cytokines et facteurs de transcription en présence</u></b>	<b><u>Lymphocyte T effecteur produit</u></b>	<b><u>Cytokines produites</u></b>	<b><u>Infections traitées</u></b>
IL-12 et IFN- $\gamma$ , Stat1 et 4, Tbet	Lymphocyte Th1	IL-12 et IFN- $\gamma$	Infections bactériennes
IL-4, Stat6, Gata3	Lymphocytes Th2	IL-4, IL-5, IL-13	Infections parasitaires
TGF- $\beta$ , IL-6	Lymphocytes Th7	IL-17, IL-6	Infections bactériennes extracellulaires et fongiques

### Annexe 3. Anatomie du pancréas [155]



## Annexe 4. Les rétinopathies diabétiques [156]

<u>Stade</u>	<u>Lésions</u>	<u>Altération de la vision</u>	<u>Traitement</u>
<u>Rétinopathie non proliférante</u>	<p>Dilatation capillaire</p> <p>Microanévrismes et hémorragies</p> <p>Exsudats</p> <p>Rares anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR)</p>	Non	<p>Normalisation glycémique</p> <p>Contrôle tensionnel</p>
<u>Rétinopathie préproliférante, minime, modérée ou sévère, et proliférante</u>	<p>Zones d'ischémies nombreuses</p> <p>Hémorragies rétinienne en tache ou AMIR</p> <p>Néovaisseaux</p>	Possible	<p>Contrôle tensionnel</p> <p>Panphotocoagulation (laser)</p> <p>Normalisation glycémique</p>
<u>Rétinopathie proliférante compliquée</u>	<p>Hémorragie du vitré</p> <p>Décollement de rétine</p>	Oui	<p>Normalisation glycémique</p> <p>Contrôle tensionnel</p> <p>Panphotocoagulation (laser)</p> <p>Chirurgie</p>
<u>Maculopathie minime, modérée ou sévère</u>	Œdème maculaire	Oui	<p>Normalisation glycémique</p> <p>Contrôle tensionnel</p> <p>Photocoagulation (laser)</p>

## **Annexe 5. Manifestations cliniques de la neuropathie autonome diabétique [79]**

<b><u>Localisation de la neuropathie</u></b>	<b><u>Manifestations cliniques</u></b>
<b><u>Neuropathie cardiovasculaire</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hypotension artérielle orthostatique,</li> <li>▶ allongement du segment QT,</li> <li>▶ arythmie ventriculaire,</li> <li>▶ tachycardie sinusale permanente,</li> <li>▶ œdème des membres inférieurs.</li> </ul>
<b><u>Neuropathie digestive</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Gastroparésie avec ralentissement du péristaltisme intestinal et stase du bol alimentaire,</li> <li>▶ Entéropathie diabétique avec diarrhées motrices nocturnes ou constipation par atonie colique.</li> </ul>
<b><u>Neuropathie vésicale</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ vessie hypoactive ou hyperactive, avec perte de la sensation de plénitude vésicale,</li> <li>▶ diminution de la perception du besoin d'uriner, rétention urinaire, miction par rengorgement.</li> <li>▶ apparition d'infections urinaires itératives (stase urinaire).</li> </ul>
<b><u>Neuropathie génitale</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ FEMMES : Baisse des sécrétions vaginales et anorgasmie.</li> <li>▶ HOMMES : éjaculation rétrograde et dysfonction érectile</li> </ul>
<b><u>Sphère ophtalmologique</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Anomalie de la motricité pupillaire,</li> <li>▶ problème d'adaptation à l'obscurité.</li> </ul>
<b><u>Système sudoral</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Anhidrose ou hyperhidrose.</li> </ul>



## **Annexe 6. Fréquence de mesure de la glycémie capillaire en fonction du traitement du diabète de type de II, selon l'HAS [126]**

<b>Indications dans le diabète de type 2</b>	<b>Rythme d'ASG suggéré (dans les cas où cette surveillance est indiquée)</b>
<b>Insulinothérapie en cours</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Au moins 4 par jour si l'insulinothérapie comprend plus d'une injection d'insuline par jour</li><li>■ 2 à 4 par jour si elle n'en comprend qu'une</li></ul> Objectifs glycémiques : <ul style="list-style-type: none"><li>• avant les repas, 70 à 120 mg/dL ;</li><li>• en post-prandial (2 heures après le repas) : &lt; 180 mg/dL.</li></ul>
<b>Insulinothérapie prévue à court ou moyen terme</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 2 à 4 par jour</li></ul>
<b>Traitement n'atteignant pas l'objectif glycémique</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ De 2 par semaine à 2 par jour au maximum comme outil d'éducation du patient, pour démontrer l'effet de l'activité physique, de l'alimentation et du traitement médicamenteux.</li></ul>
<b>Traitement par insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides, seuls ou associés à d'autres médicaments antidiabétiques)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ De 2 par semaine à 2 par jour au maximum ASG à réaliser au moins deux jours par semaine, à des moments différents de la journée, pour affirmer une hypoglycémie et adapter si besoin la posologie des médicaments.</li></ul>

## Annexe 7. Questionnaire d'évaluation de l'activité physique Ricci et Gagnon [157]

### QUESTIONNAIRE ACTIVITÉ PHYSIQUE

Questionnaire de Ricci et Gagnon

Pour chaque question, cochez la réponse correspondante.

Calculer en additionnant le nombre de points correspondant à la case cochée à chaque question.	Points					SCORE
	1	2	3	4	5	

#### A. ACTIVITÉS QUOTIDIENNES

Quelle intensité d'activité physique votre travail requiert-il ?	<input type="checkbox"/> Légère	<input type="checkbox"/> Modérée	<input type="checkbox"/> Moyenne	<input type="checkbox"/> Intense	<input type="checkbox"/> Très Intense	
En dehors de votre travail régulier, combien d'heures consacrez-vous par semaine aux travaux légers : bricolage, jardinage, ménage, etc. ?	<input type="checkbox"/> - de 2h	<input type="checkbox"/> 3 à 4h	<input type="checkbox"/> 5 à 6h	<input type="checkbox"/> 7 à 9h	<input type="checkbox"/> 10h et plus	
Combien de minutes par jour consacrez-vous à la marche ?	<input type="checkbox"/> - de 15'	<input type="checkbox"/> 16 à 30'	<input type="checkbox"/> 31 à 45'	<input type="checkbox"/> 46 à 60'	<input type="checkbox"/> 61' et plus	
Combien d'étages, en moyenne, montez-vous à pied chaque jour ?	<input type="checkbox"/> - de 2	<input type="checkbox"/> 3 à 5	<input type="checkbox"/> 6 à 10	<input type="checkbox"/> 11 à 15	<input type="checkbox"/> 16 et plus	

Total A

#### B. ACTIVITÉS SPORTIVES ET RECRÉATIVES

Pratiquez-vous régulièrement une ou des activités physiques ou récréatives ?	<input type="checkbox"/> non				<input type="checkbox"/> oui	
À quelle fréquence pratiquez-vous l'ensemble de ces activités ?	<input type="checkbox"/> 1 à 2/mois	<input type="checkbox"/> 1/semaine	<input type="checkbox"/> 2/semaine	<input type="checkbox"/> 3/semaine	<input type="checkbox"/> 4 et+/ semaine	
Combien de minutes consacrez-vous en moyenne à chaque séance d'activité physique ?	<input type="checkbox"/> - de 15'	<input type="checkbox"/> 16 à 30'	<input type="checkbox"/> 31 à 45'	<input type="checkbox"/> 46 à 60'	<input type="checkbox"/> 61' et plus	
Habituellement comment percevez-vous votre effort ? (Le chiffre 1 représentant un effort très facile et le 5, un effort difficile.)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	

Total B

VOTRE SCORE : A + B

#### ANALYSE DE VOS RÉSULTATS

Moins de 16 : Inactif(ve)	Entre 16 et 32 : Actif(ve)	Plus de 32 : Très actif(ve)
---------------------------	----------------------------	-----------------------------

## **Annexe 8. Questionnaire sur les fibres alimentaires à destination du personnel officinal**

### **QUESTIONNAIRE : LES FIBRES ALIMENTAIRES**

Dans le cadre de ma thèse d'exercice de pharmacie, mon souhait est de soumettre ce questionnaire afin d'établir un bilan des connaissances pratiques des officinaux sur les fibres alimentaires.

Cet « état des lieux » permettrait notamment d'orienter et de préciser d'éventuels conseils à prodiguer aux patients et surtout à la population diabétique pour laquelle le régime alimentaire est fondamental.

Ce questionnaire est destiné à l'ensemble du personnel de l'officine, le temps estimé pour y répondre est de cinq à dix minutes (entourez la réponse).

Statut dans l'officine :

- ⤴ Pharmacien
- ⤴ Préparateur en pharmacie
- ⤴ Etudiant / stagiaire

A quelle tranche d'âge appartenez-vous ?

- ⤴ Moins de 25 ans
- ⤴ 25-35 ans
- ⤴ 35-45 ans
- ⤴ Plus de 45 ans

- 1) Chez un patient diabétique mal stabilisé, hormis l'observance, vous arrive-t-il de lui parler diététique et nutrition ?
- a. Oui
  - b. Non
  - c. Uniquement s'il s'agit d'un diabète de type II

- 2) Dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient, combien de temps seriez-vous prêt à consacrer pour expliquer les intérêts du régime alimentaire et des fibres à un patient diabétique ?
- ⤴ Aucun
  - ⤴ Moins de cinq minutes
  - ⤴ Plus de cinq minutes

- 3) Pourriez-vous citer une ou plusieurs sources renfermant des fibres alimentaires ?

.....

- 4) Connaissez-vous une ou plusieurs de leurs propriétés ? **OUI / NON**

Lesquelles ?.....

.....

- 5) Vous sentiriez-vous capable de prodiguer des conseils relatifs à la consommation des fibres ?

.....

.....

6) Avez-vous déjà conseillé des produits dits « riches en fibres » ? **OUI / NON**

- ⤴ comme produit de régime
- ⤴ en cas de diarrhée
- ⤴ en cas de constipation
- ⤴ adjuvant au régime diabétique
- ⤴ autre (précisez).....

7) Quelle catégorie de patient vous arrive-t-il le plus de conseiller en matière de nutrition et de diététique ?

- ⤴ Les nourrissons / enfants
- ⤴ Les femmes souhaitant perdre du poids
- ⤴ Les patients diabétiques
- ⤴ Les personnes sous traitement particulier (AVK,..)
- ⤴ Les personnes âgées

8) Connaissez-vous les interactions possibles entre la consommation de fibres et le diabète ? **OUI / NON**

Le(s)quelle(s) ?.....  
.....

9) Seriez-vous intéressé et jugeriez-vous utile des informations complémentaires sur les fibres alimentaires et la nutrition du patient diabétique ? **OUI / NON**

Si oui, par le biais de quel moyen (dossier, formation,...etc) ?.....  
.....

Suggestions :.....  
.....  
.....

Je vous remercie du temps que vous m'avez accordé pour la réalisation de ce questionnaire.

Respectueusement.

Une fois le questionnaire terminé, merci de retourner celui-ci au grossiste expéditeur  
avant le **6 novembre 2015**.

# Annexe 9. Brochure sur les fibres alimentaires et le diabète de type II pour les pharmaciens d'officine

**Action des fibres sur la glycémie**

L'effet des fibres alimentaires sur la physiopathologie du diabète de type II provient notamment de l'action des acides gras à courte chaîne générés par la flore intestinale.

Ils reposent également sur l'existence de la néoglucogénèse intestinale.

**Amélioration du profil glycémique quotidien**

- ↓ des pics glycémiques
- ↑ de la sensibilité à l'insuline
- ↓ des épisodes hypoglycémiques

**Amélioration des taux d'hémoglobine glyquée**

↓ de l'incidence du diabète de type II

Les fibres alimentaires constitue un allié de poids dans la mise en place des mesures hygiéno-diététiques instaurées en prévention ou en traitement de première intention dans le diabète de type II.

**FAURE Marine**  
Faculté de pharmacie de LIMOGES

**POURQUOI LES FIBRES ALIMENTAIRES DANS LE DIABÈTE DE TYPE II ?**

**LE GUIDE DU PHARMACIEN**

En France, la prévalence globale du diabète était estimée à 4,6 % de la population en 2011 et le diabète de type 2 correspond à 90 % des cas. Le nombre de diabétiques non-insulinodépendants croît de façon très inquiétante ces dernières années.

**QUE SONT LES FIBRES ALIMENTAIRES?**

Les fibres alimentaires sont des polymères glucidiques qui ne sont pas hydrolysés par les enzymes endogènes de l'intestin grêle humain.

On distingue deux types de fibres:

Fibres solubles	Fibres insolubles
Galactannes	
Xanthane	Amidons
Gommes	Cellulose
Mucilages	Alginate
Hémicelluloses	Lignine
Pectine	Oligosaccharides
Inuline	
Fructanes	

Les fibres alimentaires sont issues de plusieurs types d'aliments:

- Les fruits :** figue, banane, citron,...
- Les légumes :** pois, haricots, artichaut,...
- Les céréales :** les farines, les pains,...
- Les graines oléagineuses :** amande, noix de coco, cacahuète,...
- Les herbes et épices :** cannelle, coriandre, curry,...
- Autres aliments :** chicorée, café, levure alimentaire,...

**ANC\* = 25 g/j**

**RÔLES DES FIBRES ALIMENTAIRES DANS LE DIABÈTE DE TYPE II**

Sur les facteurs favorisant du diabète de type II

**Action des fibres sur le bilan lipidique**

- ↓ HDL-cholestérol & ↓ LDL-cholestérol
- ↓ triglycérides

- Modulation de la production d'acide gras par la flore intestinale
  - ↑ synthèse de propionate
  - ↓ synthèse d'acétate
- ↓ absorption intestinale des acides biliaires donc ↑ synthèse de novo hépatique de cholestérol
- ↑ activité enzymatique de la 7 $\alpha$ -hydroxylase
- ↑ conversion du cholestérol en acides biliaires

↓ **cholestérol sanguin**

**Action des fibres sur le poids et l'obésité**

Les fibres digestives gênent l'action des enzymes digestives et ralentissent l'absorption des nutriments.

Les fibres solubles ralentissent le transit. Les fibres insolubles forment des solutions visqueuses.

↓ **satiété**

↓ **sensation de faim**

↓ **apports alimentaires**

↓ **poids**

La normalisation du bilan lipidique et du poids corporel conduit à une **amélioration de l'insulinorésistance**.

**Prévention des risques cardiovasculaires**

L'ingestion d'au moins 37 g de fibres par jour entraîne une **réduction par 4 de la mortalité cardiovasculaire**.

Augmentation de la consommation de fibres de 6g/j

Réduction de **25%** de la mortalité cardiovasculaire

\*ANC: Apports nutritionnels conseillés

## Annexe 10. Les antidiabétiques oraux [145] [146]

<u>Famille</u>	<u>DCI-Spécialité(s)</u>	<u>Mode d'action</u>	<u>Posologie</u>	<u>Effets indésirables</u>	<u>Interactions</u>	<u>Conseils associés</u>
<b><u>Biguanides</u></b>	Metformine - GLUCOPHAGE®  500,850,1000mg  STAGID®700mg  (= 280mg de metformine base)	Potentialisation de l'utilisation cellulaire du glucose et inhibition de la néoglucogénèse hépatique	Instauration progressive  2 à 3cp/j en 2 ou 3 prises  MAX=3g/j	- <b>Digestifs++</b>  (Anorexie, nausées, douleurs abdominales, diarrhées)  - Altération du goût  -Perturbation résultats d'un bilan hépatique	<b>CI:</b>  - produits de contraste iodés (acidose lactique)  - allaitement  Grossesse : relais par insuline	Prendre le(s) comprimé(s) au cours ou en fin de repas.
<b><u>Inhibiteurs des alphaglucoSIDases</u></b>	Acarbose GLUCOR® 50,100mg	Ils ralentissent l'absorption des sucres après les repas	Instauration progressive  Début à 150mg/j peut être augmentée jusqu'à 600mg/j en 6 à 8 semaines	-Troubles digestifs  -Réactions allergique	CI :  -enfant <15 ans (acarbose) et < 18(miglitol)  - Troubles digestifs et pathologies digestives (pathologies inflammatoires, ...)  -Insuffisance rénale sévère  -Grossesse et allaitement	Prise avant ou pendant les repas
	Miglitol DIASTABOL® 50,100mg		Instauration progressive  Début à 150mg/j peut être augmentée jusqu'à 600mg/j en 6 à 8 semaines			


<p><b><u>Sulfamides hypoglycémiants à durée d'action moyenne (6-12h)</u></b></p>	<p>Glipizide MINIDIAB®5mg  GLIBENESE 5mg</p>	<p>Induction de l'insulinosécrétion</p>	<p>Instauration progressive  Dose initiale :2,5mg/j  Dose ultérieure : jusqu'à 20mg en 2 à 3 prises</p>	<p>- Hypoglycémie - hypersensibilité (sulfamide) - Troubles cutanés (urticaire, prurit, ...)  - Hyperéosinophilie - Leucopénie - Thrombopénie</p>	<p><b><u>CI:</u></b> -Insuffisance rénale ou hépatique sévère - Allaitement  Déconseillé pendant la grossesse  <b><u>IM</u></b> : alcool, phénylbutazone, miconazole,...</p>	<p>Prendre en début de repas</p>
<p><b><u>Sulfamides hypoglycémiants à longue durée d'action (12-24h)</u></b></p>	<p>Glibenclamide DAONIL®5mg  HEMIDAONIL®2,5mg</p>		<p>½ à 3cp en 1 à 3 prises  Idem</p>			
	<p>Gliclazide DIAMICRON®LM60mg  GLYDIUM® LM30mg  Glicazide LM30mg</p>		<p>½ à 2cp/j en 1 prise  1 à 4cp/j  ½ à 3cp en 1 à 2 prises</p>			<p>Prise le matin  Prise le matin</p>
	<p>Glimépiride AMAREL®1,2,3,4mg</p>		<p>1 à 6mg/j en 1 à 2 prises</p>			
<p><b><u>Sulfamides hypoglycémiants d'action de très longue durée (supérieure à 24h)</u></b></p>	<p>Glipizide  OZIDIA® LP5mg, LP10mg</p>	<p>5 à 20 mg/j en 1 prise</p>				

<b><u>Glinides</u></b>	Répaglinide NOVONORM® 0,5,1 et 2mg	Mécanisme proche des sulfamides, induction d'une insulinosécrétion (stimule le pic d'insulinosécrétion précoce)	0,5 mg par prise puis augmentation (pallier de 15j) jusqu'à 4 mg/prise  MAX= 16mg	- Hypoglycémie  - Troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, ...)	<b><u>CI:</u></b> - diabète de type I - Insuffisance hépatique - allaitement Grossesse déconseillée  <b><u>IM:</u></b> inhibiteurs enzymatiques	Prise avant les repas
<b><u>Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 ou gliptines</u></b>	Vildagliptine GALVUS® 50mg	Ils stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas	1 cp 1à2 fois/jour	-Hypoglycémie  -Troubles digestifs  -Réaction allergique  -Pancréatite	<b><u>CI:</u></b> -grossesse et allaitement  -enfant et adolescent  -diabète de type I  -Insuffisance rénale sévère  -Insuffisance cardiaque  <b><u>IM:</u></b> inhibiteurs enzymatiques	Au cours ou en dehors des repas  Prise le matin
	Saxagliptine ONGLYZA®		1 cp/j			
	Sitagliptine JANUVIA®, XELEVIA® 50mg, 100mg		1cp à 100mg ou 2cp à 50mg			
<b><u>Analogues du GLP-1 ou incrétonomimétiques</u></b>	Exenatide BYETTA® sol <sup>o</sup> injectable 5 µg, 10µg  BYDUREON® 2mg	Ils augmentent la quantité d'insuline libérée par le pancréas après l'absorption de nourriture	5 à 10µg 2fois/j  1 inj/semaine	-Troubles digestifs  -Céphalées  -Hypoglycémie  -Ralentissement de la vidange gastrique		En SC 15 min avant les repas matin et soir.  Le même jour chaque semaine.
	Liraglutide VICTOZA® stylo 18mg/3ml		0,6 mg 1fois/j →1,8mg/j.			Avant l'injection, s'assurer que la solution est limpide




## Association d'antidiabétiques oraux

### → Metformine + sulfamide

 Metformine + glibenclamide : GLUCOVANCE®

### → Metformine + inhibiteurs de la DDP4

 Metformine + sitagliptine : JANUMET®, VELMETIA®

 Metformine + vildagliptine : EUCREAS®

 Metformine + saxagliptine : KOMBOGLYSE®

## Annexe 11. Les insulines [145]

<u>Type d'insuline</u>	<u>Délai d'action</u>	<u>Durée d'action</u>	<u>Spécialités</u>	<u>Moment de prise</u>	<u>Conseils associés</u>
<u>Analogue d'insuline rapide</u>	TRES RAPIDE = 15min	3 à 5 h	NOVORAPID ®	Au moment des repas	
		2 à 5h	APIDRA ® HUMALOG ®		
<u>Insuline rapide</u> (Jaune)	30 min	5 à 7h	UMULINE RAPIDE®	20 à 30 minutes avant le repas	
		7 à 8h	INSUMAN RAPIDE ® ACTRAPID®		
<u>Insuline d'action intermédiaire</u> (Verte)	90 min	16 à 24h	INSULATARD NPH®	1 à 2 injections/ jour	Solution laiteuse → agiter avant emploi !
	60 min	18 à 20h	UMULINE NPH ®		
<u>Analogue d'insuline lente</u>	1 à 2h	14 à 24h dose-dépendante	LEVEMIR®		Ne pas mettre en contact avec d'autres insulines.
	2 à 4h	Jusqu'à 24h	LANTUS ®	A heures régulières, indépendante des repas	
<u>Analogue rapide + insuline d'action intermédiaire</u>	15 min	24h	NOVOMIX 30 ®	Au moment des repas	Solution laiteuse → agiter avant emploi !
		24h	NOVOMIX 50/70(R)		
		15h	HUMALOG MIX 25/50(R)		

<u>Insuline rapide + insuline d'action intermédiaire</u>	30 min	24h	MIXTARD 30(R)		
		18 à 20h	UMULINE PROFIL30(R)		
		11 à 20h	INSUMAN COMB 15(R)		
		12 à 16h	INSUMAN COMB 25 (R)		
		10 à 16h	INSUMAN COMB 50 (R)		

## Annexe 12. Classification du poids adulte en fonction de l'IMC [99]

<u>Classification</u>	<u>IMC = poids (kilogrammes) / taille<sup>2</sup> (mètres)</u>	
<u>Maigreur</u>	<u>Sévère</u>	<b>&lt;16</b>
	<u>Modérée</u>	<b>16-16,99</b>
	<u>Légère</u>	<b>17-18,49</b>
<u>Poids normal</u>	<b>18,5-24,99</b>	
<u>Surpoids</u>	<b>&lt; 25</b>	
<u>Obésité</u>	<u>Classe 1</u>	<b>30-34,99</b>
	<u>Classe 2</u>	<b>35-39,99</b>
	<u>Classe 3</u>	<b>&lt;40</b>

## **Bibliographie**

- [1] DUFRESNE C. « Rectocolite hémorragique ». In : *AFA Assoc. Fr. Aupetit* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.afa.asso.fr/categorie/rectocolite-hemorragique.html> > (consulté le 24 septembre 2015)
- [2] LEFORT D., COOK-MOREAU J. *Le microbiote: entre homéostasie et dysbiose. Place des probiotiques dans diverses pathologies digestives*. Limoges : S.C.D. de l'Université de Limoges, 2012.
- [3] DESMOULIERES A. *Physiologie de la digestion, cours troisième année de pharmacie*. 2012.
- [4] KIERSZENBAUM A. L. *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*. [s.l.] : De Boeck Supérieur, 2006. 646 p. ISBN : 978-2-8041-4910-9.
- [5] « Intestin grêle ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/EPITHDIG/intestin/intes1.htm> > (consulté le 28 septembre 2015)
- [6] DESMOULIERE A. *Travaux pratiques d'histologie, l'appareil digestif, troisième année de pharmacie faculté de LIMOGES*. 2012.
- [7] « The Colon (Human Anatomy): Picture, Function, Definition, Problems ». In : *WebMD* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.webmd.com/digestive-disorders/picture-of-the-colon> > (consulté le 10 août 2015)
- [8] GUILLOU M., MATHERON G. *9 milliards d'hommes à nourrir: un défi pour demain*. Paris : François Bourin Editeur, 2011. 420 p. (Société). ISBN : 978-2-84941-239-8.
- [9] BEUHORRY F., CABRERIZO C. « *Flore digestive: le bien et le mal* » [En ligne]. 19 juin 2014. Disponible sur : < <http://www.ch-valence.fr/pdf/1.%20Flore%20digestive%20-%20Le%20bien%20et%20le%20mal%20F.BEUHORRY-SASSUS.pdf> > (consulté le 13 août 2015)
- [10] CHATEL J.-M. *Le microbiote intestinal et son impact sur la santé* [En ligne]. 3 décembre 2012. Disponible sur : < [b2pcr-esi.bcpp.master.univ-paris-diderot.fr/M2/ESI/.../Chatel\\_2012.pdf](http://b2pcr-esi.bcpp.master.univ-paris-diderot.fr/M2/ESI/.../Chatel_2012.pdf) > (consulté le 13 octobre 2015)
- [11] CDU-HGE : LA COLLÉGIALE DES UNIVERSITAIRES EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE. « Chapitre 13: Microbiote et immunité intestinale ». In : *Fondam. Pathol. Dig.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < <http://www.snfge.org/content/les-fondamentaux-de-la-pathologie-digestive> > (consulté le 11 octobre 2015)
- [12] PAPILLON E., BONAZ B., FOURNET J. « Acides gras à chaîne courte: effets sur le fonctionnement gastro-intestinal et potentiel thérapeutique en Gastroentérologie ». *Datarevues03998320002306-7761* [En ligne]. 1999. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/en/article/98266> > (consulté le 17 septembre 2015)
- [13] LIBBEY J. *Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives* [En ligne]. [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2004. 274 p. Disponible sur : < [https://books.google.fr/books?id=QYE7X102DEIC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.fr/books?id=QYE7X102DEIC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false) > ISBN : 978-2-7420-0512-3.

- [14] *chap-13\_fondamentaux-pathologie-digestive\_octobre-2014.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13\\_fondamentaux-pathologie-digestive\\_octobre-2014.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf) > (consulté le 10 août 2015)
- [15] SIMON M. « Métabolisme des glucides – Cours Pharmacie ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.cours-pharmacie.com/biochimie/metabolisme-des-glucides.html> > (consulté le 17 septembre 2015)
- [16] PEYRIN-BIROULET L. « Gaz intestinaux ». *Lett. Hépto-Gastroentérologue*. octobre 2015. Vol. VIII, n°n°5, p. 235-238.
- [17] POLIGNE J. *La capacité du système immunitaire intestinal à tolérer les bactéries commensales et à les « utiliser » pour être plus réactif face aux pathogènes. Synthèse bibliographique en Immunologie*. [En ligne]. 2011. Disponible sur : < [https://etudes.univ-rennes1.fr/digitalAssets/38/38432\\_Poligne\\_systeme\\_immunitaire.pdf](https://etudes.univ-rennes1.fr/digitalAssets/38/38432_Poligne_systeme_immunitaire.pdf) > (consulté le 13 août 2015)
- [18] REVILLARD J.-P. *Immunologie. 4ème édition*. [s.l.] : De Boeck Supérieur, 2001. 604 p. ISBN : 978-2-8041-3805-9.
- [19] GAGNON M. « Rôle des probiotiques lors d'infections entériques d'origine bactérienne et virale : analyses in vitro et études in vivo chez des modèles murins ». [s.l.] : [s.n.], 2007. Disponible sur : < <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24866/ch02.html> > (consulté le 10 septembre 2015)
- [20] CORTHIER G. *Bonnes bactéries et bonne santé*. [s.l.] : Editions Quae, 2011. 129 p. ISBN : 978-2-7592-0917-0.
- [21] BRIAC LE LOUS. « B12 ». In : *Nutr. Expert*. [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.nutrition-expertise.fr/vitamines/vitamine-b12.html> > (consulté le 10 septembre 2015)
- [22] INSTITUTE OF MEDICINE (US) PANEL ON THE DEFINITION OF DIETARY FIBER AND THE STANDING COMMITTEE ON THE SCIENTIFIC EVALUATION OF DIETARY REFERENCE. *Dietary Reference Intakes Proposed Definition of Dietary Fiber (definition of dietary fiber)* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2001. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223586/> > (consulté le 31 décembre 2015)
- [23] ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ALIMENTATION ET L'AGRICULTURE (FAO), ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). *Commission du Codex alimentarius ALINORM 09/32/26* [En ligne]. 4 juillet 2009. Disponible sur : < <https://www.yumpu.com/fr/document/view/17504988/alinorm-09-32-26-codex-alimentarius> >
- [24] GROUPE DE TRAVAIL MIS EN PLACE PAR GUILLAUME GAROT. « Recommandations issues du groupe de travail « fibres » . Ministère de l'Agriculture. » [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < [http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents/pdf/Recommandation\\_GTFibres\\_VF\\_cle44b3dd.pdf](http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents/pdf/Recommandation_GTFibres_VF_cle44b3dd.pdf) > (consulté le 29 juin 2015)
- [25] PEIGNEY C. *INRA: conférence-débat à l'attention de la filière céréalières* [En ligne]. 2 avril 2009. Disponible sur : < <http://inra-dam-front-resources-cdn.brainsonic.com/ressources/afile/237485-804fa-resource-dosages-des-fibres-et-leurs-limites.html> > (consulté le 8 mai 2015)
- [26] SEYER M.-E. « Les fibres alimentaires et le pain de blé entier ». In : *Univ. Laval Collect. Mém. Thèses Électroniques* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2005. Disponible sur : < <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/23027/ch02.html#N1024D> > (consulté le 24 septembre 2015)

- [27] AFSSA. *Les fibres alimentaires : définitions, méthodes de dosage, allégations nutritionnelles. Rapport du comité d'experts spécialisé Nutrition humaine*. [En ligne]. 24 septembre 2002. Disponible sur : < <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Afssa/Rapports/2002/RapportGTFibre.pdf> >
- [28] ROUANET J.-M. *Fibres alimentaires et prébiotiques*.
- [29] BRUNETON J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.)*. [s.l.] : Lavoisier, 2009. 1289 p. ISBN : 978-2-7430-1904-4.
- [30] BOUQUELET S. « Les polysaccharides alimentaires. » In : *Univ. Sci. Technol. Lille* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2008. Disponible sur : < [http://biochim-agro.univ-lille1.fr/polysaccharides/co/Contenu\\_1\\_1.html](http://biochim-agro.univ-lille1.fr/polysaccharides/co/Contenu_1_1.html) > (consulté le 11 juin 2014)
- [31] MUDGIL D., BARAK S. « Composition, properties and health benefits of indigestible carbohydrate polymers as dietary fiber: A review ». *Int. J. Biol. Macromol.* [En ligne]. octobre 2013. Vol. 61, p. 1-6. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.06.044> >
- [32] ANSES. « Anses Table Ciqual 2013 Composition nutritionnelle des aliments ». [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <https://pro.anses.fr/tableciqual/> > (consulté le 3 septembre 2015)
- [33] BUREAU M., PIERRE J., GAUTHIER J.-F., ET AL. *La farine: définition* [En ligne]. 16 juillet 2010. Disponible sur : < <http://www.metiers-alimentation.ac-versailles.fr/spip.php?article273> >
- [34] MÉDIAS EFSA. « L'EFSA organise une consultation publique sur les valeurs de référence alimentaires des glucides, fibres alimentaires et graisses | Autorité européenne de sécurité des aliments ». In : *EFSA* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2009. Disponible sur : < <http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/nda090805> > (consulté le 8 mai 2016)
- [35] ANSES. « Les allégations | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». In : *ANSES* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <https://www.anses.fr/fr/content/les-all%C3%A9gations> > (consulté le 8 mai 2016)
- [36] BENHAMOU P.-Y., CHARPENTIER G., GAUTIER J.-F., ET AL. « Diabète de type II de l'adulte ». 2014. Vol. 8; Hors série,. Disponible sur : < [http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/ressources/referentiel\\_mars2014.pdf](http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/ressources/referentiel_mars2014.pdf) > (consulté le 15 décembre 2015)
- [37] BOUDOT S. *Abord hygiéno-diététique de la constipation dans une population de patients âgés institutionnalisés: Intérêt de l'introduction d'un régime riche en fibres alimentaires à partir d'une enquête prospective* [En ligne]. Créteil : Paris Val-de-Marne, 2001. 53 p. Disponible sur : < <http://aura.u-pec.fr/scd/theses/th0149347.pdf> > (consulté le 7 novembre 2015)
- [38] SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE GASTRO-ENTÉROLOGIE. « Constipation ». [s.l.] : [s.n.], 1999. Disponible sur : < <http://www.snfge.org/content/constipation#qa215> > (consulté le 15 octobre 2015)
- [39] « eVIDAL ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/showReco.html?recold=2484> > (consulté le 15 octobre 2015)
- [40] CENTRE BELGE D'INFORMATION PHARMACOTHERAPEUTIQUE. « Laxatifs de lest ». In : *Cent. Belge Inf. Pharmacothérapeutique* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2015. Disponible sur : < [http://www.cbip.be/ggr/mpg/mpg\\_cea.cfm](http://www.cbip.be/ggr/mpg/mpg_cea.cfm) > (consulté le 19 octobre 2015)

- [41] BOUVIER. « eVIDAL accueil (recherche de spécialités) ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/home.html;jsessionid=5B6CA22AF103301F5B57317A47EE17DB> > (consulté le 3 mai 2016)
- [42] VINSON-BONNET B. « SNFCP : Pour le malade ». In : *Société Natl. Fr. Colo-Proctol.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2008. Disponible sur : < <http://www.snfcf.fr/data/Modulegestiondecontenu/08-espace-patient/S-informer/hemorroides/V-A-V-VousAllezAvoir-OpereHemorroides.asp> > (consulté le 19 octobre 2015)
- [43] COURBOIS S. « Hémorroïdes ». In : *Eurekasante.fr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <http://www.eurekasante.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hemorroides.html> > (consulté le 19 octobre 2015)
- [44] SNFGE S. FRANÇAISE DE G. « Diverticulose colique ». In : *Société Savante Médicale Fr. Hépto-Gastroentérologie D'oncologie Dig.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 1999. Disponible sur : < <http://www.snfge.org/content/diverticulose-colique> > (consulté le 19 octobre 2015)
- [45] CONGY F., TRIBOLET S., PARADAS C., ET AL. *Gériatrie: guide pratique* [En ligne]. [s.l.] : Heures de France, 1994. 556 p. Disponible sur : < [https://books.google.fr/books?id=Ja3YYzm9OY8C&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.fr/books?id=Ja3YYzm9OY8C&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false) > ISBN : 978-2-85385-145-9.
- [46] BOURREILLE A., MONTRAVERS P., BOYER J., ET AL. « Traitement médical des diverticulites aiguës non compliquées ». *Datarevues0399832000318-9-C221*. septembre 2007. Vol. 31, n°8-9-C2, p. 21-26.
- [47] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Haute Autorité de Santé - Complications de la diverticulose colique* [En ligne]. décembre 2006. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_684792/fr/complications-de-la-diverticulose-colique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_684792/fr/complications-de-la-diverticulose-colique) > (consulté le 25 janvier 2016)
- [48] AMELI SANTE. « Colopathie fonctionnelle : les symptômes ». In : *Assur. Mal.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < <http://www.ameli-sante.fr/syndrome-du-colon-irritable/symptomes-colopathie-fonctionnelle.html> > (consulté le 19 octobre 2015)
- [49] EUSTACHE I. « Syndrome de l'intestin irritable : différencier les fibres solubles des fibres insolubles, e-sante.fr ». In : *E-Santé* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2010. Disponible sur : < <http://www.e-sante.fr/syndrome-intestin-irritable-differenciez-bonnes-fibres/actualite/1023> > (consulté le 19 octobre 2015)
- [50] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Dépistage et prévention du cancer colorectal* [En ligne]. juin 2013. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1623732/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-colorectal](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623732/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-colorectal) > (consulté le 20 septembre 2015)
- [51] INSEE. « Définitions et méthodes - Taux d'incidence ». In : *Insee Inst. Natl. Stat. Études Économiques* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/taux-incidence.htm> > (consulté le 8 octobre 2015)
- [52] ASTORG P., BOUTRON-RUAULT M.-C., ANDRIEUX C., ET AL. « Fibres alimentaires et cancer colorectal ». */data/revues/03998320/00260010/893/*. 29 février 2008. Vol. 26, n°10, p. 893-912.
- [53] SEYRIG C. « Prébiotiques ». In : *Probiotiques-Santefr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2015. Disponible sur : < <http://www.probiotiques-sante.fr/definition/prebiotiques/> > (consulté le 8 octobre 2015)



- [54] AGENCE NATIONALE DE RECHERCHE. « Projet WHEAFI (Evaluation des propriétés anti-inflammatoires de différentes sources de fibres...) | ANR - Agence Nationale de la Recherche ». In : *Agence Natl. Rech.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2010. Disponible sur : < <http://www.agence-nationale-recherche.fr/?Projet=ANR-10-ALIA-0010> > (consulté le 29 octobre 2015)
- [55] UPMC PARIS DESCARTES. « Histologie, images et commentaires ». In : *UPMC Paris Univ.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2006. Disponible sur : < <http://www.edu.upmc.fr/histologie/> > (consulté le 2 novembre 2015)
- [56] PELLESTOR. *Histologie de l'appareil digestif* [En ligne]. 2013 2012. Disponible sur : < [http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/cycle\\_1/PCEM2/mod-integres/MI1\\_metabolisme\\_nutrition/Ressources\\_locale/Histologie/MI1-Histologie\\_App\\_Digestif\\_bis.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI1_metabolisme_nutrition/Ressources_locale/Histologie/MI1-Histologie_App_Digestif_bis.pdf) > (consulté le 10 septembre 2015)
- [57] ANDRE J.-M., CATALA M., POIRIER J., ET AL. « L'appareil digestif ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.1.2.1.2.html> > (consulté le 8 septembre 2015)
- [58] LACOSTE-COLLIN L. *Le pancréas endocrine* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem1/> > (consulté le 31 octobre 2015)
- [59] RAYNAL R. « La somatostatine ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.exobiologie.info/diabete/14%20somatostatine.pdf> >
- [60] « Insuline Banque D'Images, Vecteurs Et Illustrations ». In : *123RF Stock Photos* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://fr.123rf.com/images-libres-de-droits/insuline.html> > (consulté le 19 mai 2016)
- [61] TOUITOU Y. « Régulation de la glycémie ». In : *Fac. Médecine Pierre Marie Curie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2005. Disponible sur : < <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/REbioch/POLY.Chp.4.4.html> > (consulté le 26 octobre 2015)
- [62] MAGNAN C., KTORZA A. « Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique ». *EMC - Endocrinol.* [En ligne]. 2005. Vol. 10, n°4, p. 241-264. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.emcend.2005.07.001> >
- [63] RAYNAL R. *Le récepteur à insuline* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.exobiologie.info/diabete/10%20recepteur.pdf> > (consulté le 16 octobre 2015)
- [64] ZHAO M., WU S., ZHOU Q., ET AL. « Mechanistic insights into the recycling machine of the SNARE complex ». *Nature* [En ligne]. 12 janvier 2015. Vol. 518, n°7537, p. 61-67. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/nature14148> >
- [65] BOIVIN P., LOCOMTE M. « Les domaines homologues de la pleckstrine. » *médecine/sciences* [En ligne]. 1997. Vol. 13, n°5, p. 639. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.4267/10608/431> >
- [66] VOET D., VOET J. G. *Biochimie* [En ligne]. [s.l.] : De Boeck Supérieur, 2005. 1612 p. Disponible sur : < [https://books.google.fr/books?id=THTC2gxVTeUC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.fr/books?id=THTC2gxVTeUC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false) > (consulté le 14 août 2015) ISBN : 978-2-8041-4795-2.

- [67] JASPARD E. « Role de l'insuline de GLUT4 et du glucagon dans la regulation de la glycolyse. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/6ModuleS5BG2/ZsuiteTDS5BG2/3RoleInsulinGlucagon/1RoleInsulinGlucagon.htm> > (consulté le 6 octobre 2014)
- [68] C. MAGNAN A. A. K. « Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique ». *EMC - Endocrinol.* [En ligne]. 2005. Vol. 10, n°4, p. 241-264. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.emcend.2005.07.001> >
- [69] IJSBRAND K., TRAMU G. « Transport membranaire ». In : *Elabor. Ressour. Multimed. En Fr. Destin. À Enseign. Biol. Cell.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2003. Disponible sur : < [http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell\\_diffusion/](http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/) > (consulté le 2 novembre 2015)
- [70] *Physio\_L3\_glycemie\_2013.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < [http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p239/Physio\\_L3\\_glycemie\\_2013.pdf](http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p239/Physio_L3_glycemie_2013.pdf) > (consulté le 6 octobre 2014)
- [71] DESMOULIERE A. *Endocrinologie, cours de physiologie de troisième année de pharmacie Faculté de LIMOGES.* février 2012.
- [72] LES CRITÈRES BIOLOGIQUES D., SUCRÉ D. D. D. « Définition et classification du diabète. » *Médecine Nucl.-Imag. Fonct. Métabolique.* 2001. Vol. 25, n°2, p. 91.
- [73] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Rapport de l'HAS : extrait de l'argumentaire Scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 »* [En ligne]. janvier 2013. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire\\_patients\\_ages.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire_patients_ages.pdf) > (consulté le 1 mai 2015)
- [74] BOITARD C. « Diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) ». In : *Inst. Thématiques INSERM* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid> > (consulté le 1 mai 2015)
- [75] COSKER K., DENIS P., RIGAULT A., ET AL. « Pathologies associées, états de santé et traitements des personnes diabétiques en France : les données du Sniiram 2011 ». 12 novembre 2014. n°n°30-31,. Disponible sur : < [http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/2014\\_30-31\\_3.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/2014_30-31_3.html) > (consulté le 2 novembre 2015)
- [76] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Rapport de l'HAS : extrait de l'argumentaire Scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ; chapitre épidémiologie et coût du diabète de type 2 en France ; partie caractéristique des patients diabétiques* [En ligne]. janvier 2013. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_argu\\_diabete\\_type\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf) > (consulté le 12 novembre 2015)
- [77] FURELAUD G. « glycogène synthase et diabète ». In : *Eduscol* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2002. Disponible sur : < <http://planet-vie.ens.fr/content/glycogene-synthase-et-diabete> > (consulté le 1 mai 2015)
- [78] FURELAUD G. « calpaine 10 et diabète ». In : *Eduscol* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2002. Disponible sur : < <http://planet-vie.ens.fr/content/calpaine-10-et-diabete> > (consulté le 1 mai 2015)
- [79] *Prévention et dépistage du diabète de type II et des maladies liées au diabète.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v\\_referentiel\\_2clics\\_diabete\\_060215.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf) > (consulté le 7 décembre 2015)

- [80] GRIMALDI A. *Guide pratique du diabète*. 3e édition.[Paris] Issy-les-Moulineaux : MMI éd. Masson, 2005. (Médiguides). ISBN : 2-294-01430-8.
- [81] LEVY-DUTEL L., ALTMAN J.-J., DUCLOUX R., ET AL. *Le grand livre du diabète: Vivre avec le diabète à tout âge - Traiter et surveiller la maladie - Prévenir les complications* [En ligne]. [s.l.] : Editions Eyrolles, 2012. 378 p. Disponible sur : < [https://books.google.fr/books?id=AmJUx4K9qnAC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.fr/books?id=AmJUx4K9qnAC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false) > ISBN : 978-2-212-17832-6.
- [82] GUILLAUSSEAU P.-J., LALOI-MICHELIN M. « Physiopathologie du diabète de type 2 ». *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. novembre 2003. Vol. 24, n°11, p. 730-737. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(03\)00244-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(03)00244-3) >
- [83] DUCLUZEAU P.-H. *Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2, approche physiopathologique*. 2008.
- [84] ARLET P. *Le diabète de type 2* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module14.html> > (consulté le 1 mai 2015)
- [85] FERRE P. « Adiponectine : de l'adipocyte au muscle ». */data/revues/00034266/0065SUP1/1S36/* [En ligne]. février 2004. Vol. 65, n°SUP1,. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/en/article/76315> > (consulté le 3 novembre 2015)
- [86] BOULOGNE A., VANTYGHM M.-C. « Physiopathologie de l'insulinorésistance ». *Presse Médicale* [En ligne]. juin 2004. Vol. 33, n°10, p. 666-672. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982\(04\)98712-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(04)98712-X) >
- [87] SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE. « Complications dégénératives et métaboliques du diabète ». In : *SFendocrino Site Endocrinol.-Diabétologie-Mal. Métaboliques* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sfendocrino.org/article/394/item-233-c-ndash-complications-degeneratives-et-metaboliques-du-diabete> > (consulté le 1 mai 2015)
- [88] ESCALANTE M. *Prise en charge des lésions des pieds diabétiques* [En ligne]. Disponible sur : < <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=2968981> > (consulté le 7 décembre 2015)
- [89] GARIANI K., TRAN C., PHILIPPE J. « Diabète et cancer : une association pernicieuse ». 2010. n°252, p. 11.
- [90] GARIANI K., TRAN C., PHILIPPE J., ET AL. « Insuline et cancer : mythe ou réalité ? ». 2010. n°252, p. 1188-1192.
- [91] BABIO N., BALANZA R., BASULTO J., BULLO M., SALAS-SALVADO J. « Dietary fibre: influence on body weight, glycemic control and plasma cholesterol profile ». *Nutr. Hosp.* 2010. Vol. 25, n°3, p. 327–340.
- [92] CNCI. « Biochime- Constantes biologiques ». In : *Cons. Sci. Concours Intern. Médecine - Pharm. - Odontol.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2004. Disponible sur : < <http://www.cnci.univ-paris5.fr/> > (consulté le 25 janvier 2016)
- [93] RAISONNIER A. « Digestion ». In : *Fac. Médecine Pierre Marie Curie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2003. Disponible sur : < <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/DGbioch/POLY.Chp.8.19.html> > (consulté le 29 octobre 2015)

- [94] RIDEOUT T. C., HARDING S. V., JONES P. J., ET AL. « Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: Current understandings and future research priorities ». *Vasc. Health Risk Manag.* octobre 2008. Vol. 4, n°5, p. 1023-1033.
- [95] TRAUTWEIN E. A., KUNATH-RAU A., ERBERSDOBLER H. F., ET AL. « Increased Fecal Bile Acid Excretion and Changes in the Circulating Bile Acid Pool Are Involved in the Hypocholesterolemic and Gallstone-Preventive Actions of Psyllium in Hamsters ». *J. Nutr.* 4 janvier 1999. Vol. 129, n°4, p. 896-902.
- [96] PAISONNIER A. « Lipides et lipoprotéines - Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie Métabolique et Régulations ». In : *Fac. Médecine Pierre Marie Curie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2003. Disponible sur : < <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/LLbioch/POLY.Chp.3.5.html> > (consulté le 29 octobre 2015)
- [97] FERNANDEZ M. L. « Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk ». *Curr. Opin. Lipidol.* février 2001. Vol. 12, n°1, p. 35-40.
- [98] MORABIA A. « Risque relatif et odds ratio. » novembre 2003. Vol. 20, n°5-C1, p. 757-759.
- [99] DESCHEEMAER K., PROVOOST C. *L'impact de la nutrition sur la santé.* [s.l.] : Garant, 2001. 260 p. ISBN : 978-90-441-1123-1.
- [100] LUDWIG, PEREIRA, KROENKE, ET AL. « Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults ». *JAMA* [En ligne]. 27 octobre 1999. Vol. 282, n°16, p. 1539-1546. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.16.1539> >
- [101] KROMHOUT D., BLOEMBERG B., SEIDELL J. C., ET AL. « Physical activity and dietary fiber determine population body fat levels: the Seven Countries Study ». *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* [En ligne]. mars 2001. Vol. 25, n°3, p. 301-306. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801568> >
- [102] ALFIERI M. A. H., POMERLEAU J., GRACE D. M., ET AL. « Fiber Intake of Normal Weight, Moderately Obese and Severely Obese Subjects ». *Obes. Res.* [En ligne]. 1 novembre 1995. Vol. 3, n°6, p. 541-547. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00188.x> >
- [103] ESTRUCH R., MARTINEZ-GONZALEZ M. A., CORELLA D., ET AL. « Effects of dietary fibre intake on risk factors for cardiovascular disease in subjects at high risk ». *J. Epidemiol. Community Health* [En ligne]. juillet 2009. Vol. 63, n°7, p. 582-588. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2008.082214> >
- [104] SLAVIN J., MARTINI M., JACOBS D., MARQUART L. « Plausible mechanisms for the protectiveness of whole grains ». *Am. J. Clin. Nutr.* 9 janvier 1999. Vol. 70, n°3, p. 459s-463s.
- [105] VILLEGAS R., GAO Y., YANG G., ET AL. « Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study ». *Am. J. Clin. Nutr.* 1 janvier 2008. Vol. 87, n°1, p. 162-167.
- [106] MONTONEN J., KNEKT P., JARVINEN R., ET AL. ET AL. « Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes ». *Am. J. Clin. Nutr.* 3 janvier 2003. Vol. 77, n°3, p. 622-629.
- [107] SALMERON J., ASCHERIO A., RIMM E. B., ET AL. « Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men ». *Diabetes Care.* avril 1997. Vol. 20, n°4, p. 545-550.
- [108] KRISHNAN S., ROSENBERG L., SINGER M., ET AL. « GLyemic index, glycemic load, and cereal fiber intake and risk of type 2 diabetes in us black women ». *Arch. Intern. Med.* [En ligne].

26 novembre 2007. Vol. 167, n°21, p. 2304-2309. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.21.2304> >

- [109] LIU S., MANSON J. E., STAMPFER M. J., ET AL. « A prospective study of whole-grain intake and risk of type 2 diabetes mellitus in US women. » *Am. J. Public Health*. septembre 2000. Vol. 90, n°9, p. 1409-1415.
- [110] DAM R., HU F., ROSENBERG L., ET AL. « Dietary Calcium and Magnesium, Major Food Sources, and Risk of Type 2 Diabetes in U.S. Black Women ». *Diabetes Care* [En ligne]. 10 janvier 2006. Vol. 29, n°10, p. 2238-2243. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-1014> >
- [111] LIU S. « Whole-grain foods, dietary fiber, and type 2 diabetes: searching for a kernel of truth ». *Am. J. Clin. Nutr.* mai 2016. n°77, p. 527-529.
- [112] SCHULZE M., LIU S., RIMM E. B., ET AL. « Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women ». *Am. J. Clin. Nutr.* 8 janvier 2004. Vol. 80, n°2, p. 348-356.
- [113] WEICKERT M., MOHLIG M., ARAFAT A., ET AL. « Cereal Fiber Improves Whole-Body Insulin Sensitivity in Overweight and Obese Women ». In : *PUBMED* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2006. Disponible sur : < <http://care.diabetesjournals.org/content/29/4/775.long> > (consulté le 9 mai 2016)
- [114] GIACCO R., PARILLO M., RIVELLESE A. A., ET AL. « Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. » *Diabetes Care* [En ligne]. 10 janvier 2000. Vol. 23, n°10, p. 1461-1466. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.10.1461> >
- [115] CHANDALIA M., GARG A., LUTJOHANN D., ET AL. « Beneficial Effects of High Dietary Fiber Intake in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 11 mai 2000. Vol. 342, n°19, p. 1392-1398. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200005113421903> >
- [116] DIAZ-RUBIO M. E., BESSON C., DARDEVET D., ET AL. « Effet de la consommation d'amidon résistant sur la sensibilité à l'insuline chez le rat soumis à un régime hyperlipidique - EM|Premium ». *Nutr. Clin. Métabolisme*. novembre 2008. Vol. 22, n°S1, p. 43.
- [117] FENOUIL P. « Epitrochlée ». In : *Inf. Hosp.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.informationhospitaliere.com/pharma-5848-epitrochlee.html> > (consulté le 18 novembre 2014)
- [118] DE VADDER F., KOVATCHEVA-DATCHARY P., GONCALVES D., ET AL. « Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits ». *Cell* [En ligne]. 16 janvier 2014. Vol. 156, n°1-2, p. 84-96. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016> >
- [119] MITHIEUX G. « Des circuits nerveux intestin-cerveau régulés par les nutriments contrôlent l'homéostasie énergétique. Lecture Jacques BENOIT. » In : *Société Neuroendocrinol.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2015. Disponible sur : < [www.societe-neuroendocrinologie.fr/.../1/.../bulletin+sne+2015+SW.pdf](http://www.societe-neuroendocrinologie.fr/.../1/.../bulletin+sne+2015+SW.pdf) > (consulté le 15 septembre 2015)
- [120] LACROIX M. « Cours Médecine, Ostéopathie - Physiologie - - Partie 4 : Dans l'estomac ». [s.l.] : [s.n.], 2010. Disponible sur : < <http://www.cours-medecine.info/physiologie/estomac.html> > (consulté le 17 décembre 2015)

- [121] LACROIX M. « Cours Médecine, Ostéopathie - Physiologie - - Partie 5 : Le pancréas ». [s.l.] : [s.n.], 2010. Disponible sur : < <http://www.cours-medecine.info/physiologie/pancreas.html> > (consulté le 17 décembre 2015)
- [122] JEGOU S., MOUNIEN L., BOUTELET I., ET AL. « Le peptide YY 3-36 , une nouvelle arme thérapeutique contre l'obésité? ». *médecine/sciences* [En ligne]. mai 2003. Vol. 19, n°5, p. 537-539. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2003195537> >
- [123] MASSEBOEUF M. *Rôle du glucagon like peptide-1 et de la dipeptidyl peptidase 4 dans le contrôle de la glycémie: influence des lipides nutritionnels* [En ligne]. Toulouse : Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier, 2010. 270 p. Disponible sur : < <http://thesesups.ups-tlse.fr/964/> > (consulté le 21 décembre 2015)
- [124] AMELI SANTE. « Autosurveillance de la glycémie - ameli-sophia ». [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <https://www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaître-diabete/diagnostic-et-surveillance-du-diabete/surveillance-du-diabete/autosurveillance-de-la-glycemie.html> > (consulté le 12 novembre 2015)
- [125] AMELI SANTE. « ameli.fr - Bandelettes d'autosurveillance glycémique ». [s.l.] : [s.n.], 2011. Disponible sur : < <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions/bandelettes-d-8217-autosurveillance-glycemique.php> > (consulté le 1 mai 2015)
- [126] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Rapport de l'HAS l'autosurveillance glycémique dans le diabète de type II: une utilisation très ciblée* [En ligne]. avril 2011. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance\\_glycemique\\_diabete\\_type\\_2\\_fiche\\_de\\_bon\\_usage.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance_glycemique_diabete_type_2_fiche_de_bon_usage.pdf) > (consulté le 12 novembre 2015)
- [127] DEI L. *Comment expliquer aux patients le concept d'hémoglobine glyquée: analyse des représentations des patients et des soignants et création d'outils pédagogiques interactifs* [En ligne]. Grenoble : Faculté de pharmacie de Grenoble, 2009. 141 p. Disponible sur : < <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00795639> > (consulté le 4 novembre 2015)
- [128] CEFALU W., BAKRIS G., BLONDE L., ET AL. « Standards of Medical Care in Diabetes ». *Diabetes Care* [En ligne]. 1 janvier 2012. Vol. 35, n°Supplement 1, p. S11-S63. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-s011> >
- [129] AMELI SANTE. « Mesure de l'hémoglobine glyquée ». In : *Assur. Mal. Ameli-Sophia* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < <https://www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaître-diabete/examens-de-suivi-recommandes/mesure-de-lhemoglobine-glyquee.html> > (consulté le 1 mai 2015)
- [130] RAYMOND G. « La glycémie : définition, taux normal, à jeun, après le repas... États et variation. » In : *Diabète - Assoc. Fr. Diabét. - AFD* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.afd.asso.fr/diabétique/glycemie> > (consulté le 19 mai 2016)
- [131] « eVIDAL ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/home.html;jsessionid=2E92EF40D6493DA02CB27192AA2401F3> > (consulté le 1 mai 2015)
- [132] JOUVEAU S. *Cours: principes de diététique du diabète non insulino-dépendant et de l'obésité*. 2014.

- [133] MONNIER L., COLETTE C. « Les fondamentaux de l'alimentation dans le diabète de type 2 ». *Médecine Mal. Métaboliques* [En ligne]. septembre 2007. Vol. 1, n°3, p. 16-20. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(07\)91990-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(07)91990-2) >
- [134] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. « Guide parcours de soins. Diabète de type 2 de l'adulte ». *Serv. Mal. Chron. Dispos. Accompagnement Mal.* [En ligne]. mars 2014. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide\\_pds\\_diabete\\_t\\_3\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf) > (consulté le 10 décembre 2015)
- [135] RAYMOND G. « Quels sports ou quelles activités physiques pratiquer avec un diabète de type 1 ou 2 ? ». In : *Diabète - Assoc. Fr. Diabét. - AFD* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.afd.asso.fr/diabétique/activite-physique/pratiquer> > (consulté le 3 décembre 2015)
- [136] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. « Surpoids et obésité de l'adulte: prise en charge médicale de premiers recours ». [s.l.] : [s.n.], 2011. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011\\_09\\_30\\_obesite\\_adulte\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf) > (consulté le 10 décembre 2015)
- [137] « Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) ». In : *Nutri Pro* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <https://www.nutripro.nestle.fr/dossier/nutrition-generale/vie-quotidienne-et-equilibre-alimentaire/les-apports-nutritionnels-conseilles-anc/apports-nutritionnels-conseilles-adulte> > (consulté le 14 décembre 2015)
- [138] PACREAU L. *Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient diabétique de type 2* [En ligne]. Limoges : Faculté de pharmacie de Limoges, 2014. 157 p. Disponible sur : < <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/be262306-0812-4249-b938-e1792291cd0b/blobholder:0/P20143328.pdf> > (consulté le 14 décembre 2015)
- [139] BRAND-MILLER J., SLAMA G. *L'index glycémique* [En ligne]. [s.l.] : Marabout, 2014. 446 p. Disponible sur : < [https://books.google.fr/books?id=k4jICQAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.fr/books?id=k4jICQAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false) > (consulté le 22 octobre 2015) ISBN : 978-2-501-09175-6.
- [140] SAULNIER L., MICARD V. « Impact de la structure de l'aliment sur les propriétés nutritionnelles et l'acceptabilité du pain et des pâtes ». 2012. p. 63-74.
- [141] SFN S. SAVANTE MÉDICALE FRANÇAISE D'HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE ET D'ONCOLOGIE DIGESTIVE. « Index glycémique de produits alimentaires «sans gluten» ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sf-nutrition.org/?p=listdiff&mod=article&id=365> > (consulté le 18 novembre 2015)
- [142] BARIBEAU H. « Index glycémique : que faut-il savoir ? ». In : <http://www.passeportsante.net/> [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=index\\_charge\\_glycemiques\\_nu](http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=index_charge_glycemiques_nu) > (consulté le 22 octobre 2015)
- [143] JOUVEAU S. *Diabète non-insulinodépendant: approche diététique (DIABLIM)*. 2008.
- [144] COURBOIS S. « Les acides gras saturés, insaturés et trans ». In : *Eurekasanté* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2009. Disponible sur : < <http://eurekasante.vidal.fr/nutrition/corps-aliments/lipides-energie.html?pb=acides-gras-satures-insatures-trans> > (consulté le 14 décembre 2015)

- [145] BOUVIER V. « eVIDAL ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/showReco.html?recold=1440> > (consulté le 15 décembre 2015)
- [146] TALBERT M., WILLOQUET G., GERVAIS ROSELYNE. *Guide pharmacoclinique*. [s.l.] : Le moniteur des pharmaciens, 2013.
- [147] *Code de la santé publique - Article L6321-1* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2003. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006691334&dateTexte=&categorieLien=cid> > (consulté le 29 novembre 2015)
- [148] SLOANE S. « L'organisation du réseau Diablim ». In : *Santé-Limousinfr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <http://www.sante-limousin.fr/public/reseaux-de-sante/diabete/presentation/cab25404622ba5f5bf1e6f343f9fdedd> > (consulté le 29 novembre 2015)
- [149] SLOANE S. « Le réseau Diablim ». In : *Santé Limousin* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <http://www.sante-limousin.fr/professionnels/reseaux-de-sante/diablim/presentation> > (consulté le 1 mai 2015)
- [150] « ANCRED : Association Nationale de Coordination des Réseaux Diabète ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ancred.fr/les-reseaux.html> > (consulté le 6 décembre 2015)
- [151] DUBECH M. « Centre de l'obésité Bernard DESCOTTES ». In : *Cent.-Obésité* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <http://centre-obesite.fr/> > (consulté le 11 avril 2016)
- [152] DOULX J.-C. « Association Limousine des Diabétiques ». In : *Santé-Limousinfr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <http://www.sante-limousin.fr/public/associations-dusagers/les-associations-membres/association-limousine-des-diabetiques> > (consulté le 11 avril 2016)
- [153] SIMON M. « Les PRR – Cours Pharmacie ». In : *Cours-Pharm.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2009. Disponible sur : < <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-prr.html> > (consulté le 13 août 2015)
- [154] HEBERT É. « Lectines membranaires et transduction du signal. » avril 2001. Vol. 17, n°4,. Disponible sur : < <http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/1950> > (consulté le 13 août 2015)
- [155] TIRET E., BALLADUR P., PAYE F., ET AL. « Anatomie du pancréas ». In : *Serv. Chir. Générale Dig. Hôp. St.-Antoine* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/anatomie-du-pancreas/> > (consulté le 15 janvier 2016)
- [156] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète*. [En ligne]. octobre 2014. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_39085/fr/recherche?portlet=c\\_39085&text=pr%C3%A9vention+et+d%C3%A9pistage+du+diab%C3%A8te+de+type+2&lang=fr](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=pr%C3%A9vention+et+d%C3%A9pistage+du+diab%C3%A8te+de+type+2&lang=fr) > (consulté le 16 novembre 2015)
- [157] ABRAMOVICI F., BEAUNE J., BRUCKERT E., ET AL. « Questionnaire activité physique ». In : *Cholestérol Diététique* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.cholesteroldietetique.fr/content/uploads/2013/04/Questionnaire-activite-physique.pdf> >



[158] WHO. « Global Database on Body Mass Index ». [s.l.] : [s.n.], 2015. Disponible sur : < <http://apps.who.int/bmi/index.jsp> > (consulté le 18 novembre 2015)

## **Table des matières**

Remerciements.....	5
Droits d'auteurs.....	8
Plan .....	9
Liste des abréviations .....	10
Introduction.....	12
<b>PARTIE I : Les fibres alimentaires.....</b>	<b>14</b>
Chapitre 1 : Rappels sur la physiologie intestinale .....	14
1 L'intestin grêle .....	14
2 Le côlon .....	16
3 Innervation du système digestif .....	17
4 La flore intestinale .....	18
4.1 Composition de la flore .....	18
4.2 Les fonctions métaboliques de la flore.....	20
4.2.1 Métabolisme des glucides.....	20
4.2.2 Métabolisme des gaz .....	23
4.2.3 Un rôle de barrière et de protection.....	24
4.2.4 La synthèse de vitamines .....	26
Chapitre 2 : Description des fibres alimentaires .....	27
1 Définition des fibres alimentaires.....	27
1.1 Historique.....	27
1.2 Définition actuelle des fibres alimentaires.....	29
1.2.1 Définition des fibres alimentaires du <i>Codex alimentarius</i> .....	29
1.2.2 Définition des fibres alimentaires proposée par le groupe de travail de l'ANSES .....	31
1.3 Méthode de dosage des fibres alimentaires.....	32
2 Structure des fibres alimentaires .....	35
2.1 Les fibres solubles.....	36
2.1.1 Les galactanes.....	36
2.1.2 Le xanthane.....	37
2.1.3 Les gommes et mucilages .....	38
2.1.3.1 Les gommes .....	38
2.1.3.2 Les mucilages .....	39
2.1.4 Les hémicelluloses .....	41
2.1.5 Les pectines .....	42
2.1.6 L'inuline et les fructanes .....	43
2.2 Les fibres insolubles .....	44
2.2.1 Les amidons résistants .....	44
2.2.2 La cellulose et ses dérivés.....	47
2.2.3 L'acide alginique et les alginates.....	48
2.2.4 La lignine .....	49
2.3 Les oligosaccharides non digestibles.....	49
2.4 Les glucides synthétiques.....	50
3 Propriétés physico-chimiques.....	50
3.1 La solubilité .....	51
3.2 La captation de l'eau.....	51
3.3 La viscosité et la formation de gel.....	51
3.4 La capacité de liaison ou « Binding ability ».....	52
3.5 La fermentation.....	52
3.6 La capacité de formation d'une masse ou « Bulking ability » .....	52
4 Les sources de fibres alimentaires .....	53
4.1 Les fibres retrouvées dans les fruits .....	54
4.2 Les fibres retrouvées dans les légumes.....	55

4.3	Fibres retrouvées dans les farines et les pains .....	56
4.4	Les fibres retrouvées dans les graines oléagineuses.....	57
4.5	Autres sources de fibres .....	58
5	Les recommandations en vigueur.....	59
6	Les allégations nutritionnelles relatives aux fibres alimentaires .....	60
7	Mécanisme d'action des fibres alimentaires .....	61
7.1	Sur la sphère digestive .....	61
7.1.1	Action sur la flore intestinale .....	61
7.1.2	Action sur le transit intestinal .....	62
7.1.2.1	Les fibres solubles .....	62
7.1.2.2	Les fibres insolubles (peaux des fruits, légumes et céréales).....	62
7.2	Prévention de certaines pathologies .....	62
7.2.1	La constipation.....	62
7.2.2	Hémorroïdes.....	64
7.2.3	Diverticulose .....	64
7.2.4	Syndrome du côlon irritable .....	65
7.2.5	Cancer colorectal : un effet protecteur controversé .....	66
7.2.5.1	Epidémiologie .....	66
7.2.5.2	Etudes.....	66
7.2.5.3	Mécanisme de protection des fibres alimentaires .....	69
7.2.5.4	Recommandations .....	70
7.3	Fibres alimentaires et inflammation .....	71
7.4	Effets métaboliques .....	71
<b>PARTIE II : Le diabète de type II .....</b>		<b>72</b>
<b>Chapitre 1 : Rappels sur le pancréas et l'insuline .....</b>		<b>72</b>
1	Le pancréas endocrine .....	72
2	L'insuline .....	74
2.1	Le gène de l'insuline .....	74
2.2	Facteurs de contrôle de la sécrétion d'insuline .....	76
2.3	Réponse de l'insuline au glucose sanguin .....	77
2.4	Mécanisme d'action de l'insuline.....	79
2.4.1	Le récepteur de l'insuline .....	79
2.4.2	La fixation de l'hormone.....	79
2.4.3	La transduction du signal .....	79
2.4.4	Les voies de signalisation .....	80
2.4.5	Transport du glucose .....	81
2.4.6	Les effets de l'insuline.....	83
<b>Chapitre 2 : Description du diabète de type II.....</b>		<b>85</b>
1	Définition du diabète de type II .....	85
2	Epidémiologie.....	86
2.1	Généralités .....	86
2.2	Les disparités .....	87
3	Les facteurs favorisant l'apparition de la pathologie .....	88
3.1	Les facteurs endogènes .....	88
3.1.1	Le gène de la glycogène synthase.....	88
3.1.2	Le gène de la Calpaïne 10.....	89
3.2	Les facteurs exogènes.....	90
4	Les différentes formes de diabète de type II .....	91
5	Physiopathologie du diabète de type II .....	92
5.1	Anomalie de la pulsativité de l'insulinosécrétion .....	93
5.2	Anomalie de la cinétique de l'insulinosécrétion .....	93
5.3	Anomalies quantitative et qualitative de l'insulinosécrétion .....	93
5.4	L'insulinorésistance .....	94
6	Les complications du diabète de type II.....	96

6.1	Physiopathologie des complications liées au diabète.....	96
6.2	Les complications microangiopathiques.....	96
6.2.1	La rétinopathie.....	96
6.2.2	Les néphropathies.....	97
6.2.3	Les neuropathies.....	98
6.3	Les macroangiopathies.....	99
6.4	Le pied diabétique.....	100
6.5	Problèmes dentaires.....	100
6.6	La complication métabolique du diabète de type II : le coma hyperosmolaire ...	101
6.7	Diabète et cancer.....	101
7	Implication métabolique et rôle des fibres alimentaires dans la physiopathologie du diabète de type II.....	104
7.1	Rôle des fibres alimentaires sur les facteurs favorisant le diabète de type II.....	104
7.1.1	Action des fibres sur le bilan lipidique.....	104
7.1.2	Prévention des pathologies cardiovasculaires.....	106
7.1.3	Rôle bénéfique des fibres sur l'obésité.....	107
7.2	Actions des fibres alimentaires sur le profil glycémique du diabète de type II.....	108
7.2.1	Mise en relation de l'action des fibres alimentaires sur le diabète.....	109
7.2.2	Existence d'une néoglucogénèse intestinale et les circuits associés.....	111
7.2.3	Les effets bénéfiques des fibres et des acides gras à courte chaîne sur l'équilibre métabolique.....	116
<b>PARTIE III : les différents rôles du pharmacien d'officine et des autres structures de santé ....</b>		<b>118</b>
Chapitre 1 : Les différents champs d'action du pharmacien d'officine.....		118
1	Diagnostic et suivi du diabète de type II.....	118
1.1	Les symptômes du diabète de type II.....	118
1.2	Le suivi du diabète.....	119
1.2.1	La glycémie capillaire.....	119
1.2.2	La glycémie sanguine.....	120
1.2.3	L'hémoglobine glyquée.....	120
1.2.3.1	Origine de l'hémoglobine glyquée.....	120
1.2.3.2	Intérêt de l'hémoglobine glyquée.....	121
1.2.3.3	Hémoglobine glyquée et diabète de type II.....	121
1.2.4	Prévention du risque d'hypoglycémie.....	123
2	Mise en place de règles hygiéno-diététiques.....	123
2.1	Le poids corporel.....	124
2.2	L'activité physique.....	125
2.2.1	Comment ?.....	125
2.2.2	Quel(s) sport(s) choisir ?.....	126
2.3	Alimentation et diététique.....	128
2.3.1	Quels sont les objectifs ?.....	128
2.3.2	La composition des repas.....	130
2.3.2.1	Apports énergétiques recommandés.....	130
2.3.2.2	Les macronutriments.....	130
2.3.3	Le volume alimentaire.....	137
2.3.4	Le rythme et la répartition des repas.....	138
2.3.5	Cas pratique d'un atelier diététique au réseau DIABLIM.....	139
2.4	Diabète de type II et fibres alimentaires : états des lieux des connaissances.....	142
2.5	Traitements et stratégie médicamenteuse du diabète de type II.....	151
2.5.1	La prise en charge initiale du diabète de type II.....	151
2.5.2	Suivi au long cours du diabète.....	153
Chapitre 2 : Les structures de santé du Limousin impliquées dans la prise en charge du diabète de type II.....		155
1	DIABLIM : le réseau de santé destiné à la prise en charge du diabète de type II en Limousin.....	155

1.1	Définition d'un réseau de santé.....	155
1.2	Présentation et organisation du réseau DIABLIM .....	155
1.3	Le réseau de santé DIABLIM : pour qui et comment ?.....	157
1.4	Les Professionnels de santé.....	157
1.5	Les objectifs du réseau.....	158
1.6	Services proposés par le réseau DIABLIM .....	158
2	Les autres structures régionales.....	158
	Conclusion.....	160
	Annexe 1. Les différentes familles de PPR, leur localisation et leurs cibles .....	162
	Annexe 2. Lymphocytes T effecteurs et leurs cytokines produites en fonction de l'environnement .....	163
	Annexe 3. Anatomie du pancréas .....	164
	Annexe 4. Les rétinopathies diabétiques .....	165
	Annexe 5. Manifestations cliniques de la neuropathie autonome diabétique.....	166
	Annexe 6. Fréquence de mesure de la glycémie capillaire en fonction du traitement du diabète de type de II, selon l'HAS.....	167
	Annexe 7. Questionnaire d'évaluation de l'activité physique Ricci et Gagnon .....	168
	Annexe 8. Questionnaire sur les fibres alimentaires à destination du personnel officinal .....	169
	Annexe 9. Brochure sur les fibres alimentaires et le diabète de type II pour les pharmaciens d'officine .....	171
	Annexe 10. Les antidiabétiques oraux .....	172
	Annexe 11. Les insulines .....	176
	Annexe 12. Classification du poids adulte en fonction de l'IMC.....	178
	Bibliographie.....	179
	Table des matières .....	192
	Table des figures .....	196
	Table des tableaux .....	198
	Table des annexes .....	199

## **Table des figures**

Figure 1 : Anatomie de l'intestin grêle .....	14
Figure 2 : Paroi de l'intestin grêle .....	14
Figure 3 : histologie de la paroi de l'intestin grêle .....	14
Figure 4 : Anatomie du côlon .....	16
Figure 5 : Paroi du côlon.....	16
Figure 6 : Chaîne trophique de la flore colique impliquée dans fermentation des glucides .....	20
Figure 7 : Transformation de l'hydrogène par la flore colique .....	23
Figure 8: L'immunité adaptative au sein de de la sphère intestinale .....	26
Figure 9 : Les quatre méthodes AOAC globales utilisées pour le dosage des fibres .....	33
Figure 10 : Les méthodes AOAC spécifiques utilisées pour le dosage de fibres particulières .....	34
Figure 11 : Localisation des différentes fibres au sein de la paroi cellulaire végétale .....	35
Figure 12 : Différence de structure entre les carraghénanes et les agars .....	37
Figure 13 : Structure du xanthane .....	37
Figure 14 : Structure de la pectine .....	42
Figure 15 : L' isokestose présent dans l'inuline .....	43
Figure 16 : Le kestose des fructanes .....	43
Figure 17 : Structure de l'amylopectine .....	44
Figure 18 : Structure de l'amylose .....	45
Figure 19 : Structure de la cellulose .....	47
Figure 20 : Structure des alginates .....	48
Figure 21 : Prise en charge de la constipation (extrait) .....	63
Figure 22 : Hémorroïdes internes et externes .....	64
Figure 23 : Diverticulose colique .....	64
Figure 24 : Ilot de Langerhans humain .....	72
Figure 25 : Cellules alpha du pancréas endocrine .....	72
Figure 26 : Cellule bêta du pancréas endocrine .....	72
Figure 27 : Structure de l'insuline.....	74
Figure 28 : Promoteur du gène de l'insuline et principaux facteurs de transcription associés .....	74
Figure 29 : Principaux facteurs hormonaux et nerveux régulateurs de la production d'insuline .....	76
Figure 30 : Sécrétion de l'insuline par voie dépendante aux canaux potassiques sensibles à l'ATP .....	78
Figure 31 :Insulinosécrétion par voie indépendante des canaux potassiques .....	78
Figure 32 : Activation du récepteur par l'insuline et entrée de glucose dans la cellule .....	82
Figure 33 : Cotransport du glucose .....	82
Figure 34 : Action de l'insuline sur les cellules musculaires .....	83
Figure 35 : Action de l'insuline au niveau des adipocytes .....	84
Figure 36 : Action de l'insuline au niveau du foie .....	84
Figure 37 : Diagnostic biologique du diabète sucré .....	85
Figure 38 : Fragments de restriction du gène GYS .....	88
Figure 39: Le polymorphisme dans le gène CAPN-10 des Mexicains-Américain .....	89
Figure 40 : Prévalence du diabète de type II en fonction de l'âge .....	90
Figure 41 : Distribution et utilisation post-prandiale du glucose .....	92

Figure 42 : Distribution et utilisation du glucose chez les diabétiques de type II .....	92
Figure 43 : Photo du mal perforant plantaire .....	100
Figure 44 : Mécanismes de développement d'un cancer chez le diabétique .....	102
Figure 45 : Schéma général de l'action des fibres sur le bilan lipidique.....	104
Figure 46 : Communication entre la zone portale et le système nerveux central.....	113
Figure 47 : Induction indirecte de la néoglucogénèse intestinale par le propionate .....	114
Figure 48 : Induction indirecte de la néoglucogénèse intestinale par le butyrate .....	115
Figure 49 : Evolution du poids des rats en fonction de l'alimentation .....	116
Figure 50 : Evolution de la glycémie en fonction du temps.....	116
Figure 51 : Evolution de la glycémie dans les différents groupes suite à l'injection d'insuline.....	117
Figure 52 : Principe de la glycémie capillaire .....	119
Figure 53 : Prise en charge initiale du diabète de type I.....	123
Figure 54 : Cercle vicieux de la restriction alimentaire et ses conséquences négatives.....	129
Figure 55 : Proportion conseillée de chaque macronutriment dans l'alimentation quotidienne .....	130
Figure 56 : Comparaison entre indice glycémique élevé et faible .....	132
Figure 57 : Les cinq bases de l'équilibre alimentaire .....	137
Figure 58 : Diagramme des différentes tranches d'âge des réponders .....	142
Figure 59 : Situations de conseil de « produits riches en fibres » les plus fréquentes au comptoir	147
Figure 60 : Catégories de patients visées par le conseil officinal en diététique .....	147
Figure 61 : Prise en charge initiale du diabète de type II .....	151
Figure 62 : Suivi au long cours du diabète de type II.....	153
Figure 63 : Conseil d'administration du réseau de santé DIABLIM .....	156
Figure 64 : Schéma de la « toile pluridisciplinaire s'articulant autour du patient .....	157

## **Table des tableaux**

Tableau 1 : Espèces bactériennes constituant le microbiote intestinal de chaque partie.....	19
Tableau 2 : ALINORM 09/32/26 ; ANNEXE II du <i>Codex alimentarius</i> .....	30
Tableau 3 : Les différents carraghénanes .....	36
Tableau 4 : Influence des lipides sur la rhéologie de l'amidon.....	46
Tableau 5 : Sources et teneurs en fibres des fruits secs .....	54
Tableau 6 : Sources et teneurs en fibres des fruits frais.....	54
Tableau 7 : Sources et teneur en fibres des légumes secs .....	55
Tableau 8 : Sources et teneur en fibres des légumes frais.....	55
Tableau 9 : Sources et teneurs en fibres des farines et amidons .....	56
Tableau 10 : Sources et teneurs en fibres des pains .....	56
Tableau 11 : Sources et teneurs en fibres des graines oléagineuses.....	57
Tableau 12 : Sources et teneurs en fibres de certaines boissons .....	58
Tableau 13 : Sources et teneurs en fibres de certains compléments alimentaires .....	58
Tableau 14 : Hormones produites par les différentes cellules des îlots de Langerhans.....	73
Tableau 15 : Proportion de personnes non diagnostiquées en fonction de l'âge .....	86
Tableau 16 : Prévalence du diabète de type II en fonction de l'âge (2009) .....	87
Tableau 17 : Combinaison d'allèles possibles pour le gène de la calpaïne 10 .....	89
Tableau 18 : Evolution de l'activité du glucose marquée et de la concentration en glucose entre l'artère menant les nutriments et la veine porte, en fonction des différentes rations.....	115
Tableau 19 : Equivalence hémoglobine glyquée – glycémie .....	121
Tableau 20 : Valeurs seuils de l'HbA1c selon les recommandations de l'HAS (2013).....	122
Tableau 21 : Valeurs des apports nutritionnels énergétiques conseillés .....	130
Tableau 22 : Aliments classés en différentes catégories de leur IG (échelle de 0 à 100) ...	132
Tableau 23 : Sources de fibres alimentaires citées .....	144
Tableau 24 : Réponses données et nombre de personnes les ayant données .....	145
Tableau 25 : Interactions entre la consommation de fibres et la physiopathologie du diabète proposées par le panel .....	148
Tableau 26 : Supports d'informations souhaités par le panel .....	149



## **Table des annexes**

Annexe 1. Les différentes familles de PPR, leur localisation et leurs cibles .....	162
Annexe 2. Lymphocytes T effecteurs et leurs cytokines produites en fonction de l'environnement .....	163
Annexe 3. Anatomie du pancréas .....	164
Annexe 4. Les rétinopathies diabétiques .....	165
Annexe 5. Manifestations cliniques de la neuropathie autonome diabétique.....	166
Annexe 6. Fréquence de mesure de la glycémie capillaire en fonction du traitement du diabète de type de II, selon l'HAS .....	167
Annexe 7. Questionnaire d'évaluation de l'activité physique Ricci et Gagnon .....	168
Annexe 8. Questionnaire sur les fibres alimentaires à destination du personnel officinal ...	169
Annexe 9. Brochure sur les fibres alimentaires et le diabète de type II pour les pharmaciens d'officine .....	171
Annexe 10. Les antidiabétiques oraux .....	172
Annexe 11. Les insulines .....	176
Annexe 12. Classification du poids adulte en fonction de l'IMC.....	178

## **SERMENT DE GALIEN**

*Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :*

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.*



**Marine FAURE**

## **Implications physiologiques des fibres alimentaires, interactions dans la physiopathologie du diabète de type II et rôle du pharmacien d'officine.**

Résumé :

Le diabète de type II représente un véritable problème de santé publique. Pathologie acquise, elle découle directement de notre mode de vie, au sein d'une société qui se veut de plus en plus sédentaire.

L'instauration de mesures hygiéno-diététiques constitue un moyen de prévention et de traitement de première intention chez le patient.

Retrouvées dans de nombreux aliments, les fibres alimentaires, possèdent de multiples propriétés et occupent une place importante dans ces mesures hygiéno-diététiques. Ainsi, le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans l'accompagnement du patient et dans le relais vers les autres structures de santé.

Mots-clés : Diabète de type II, fibres alimentaires, pharmacien d'officine.

Abstract :

Type II diabetes constitute a serious public health issue. This acquired pathology is strongly related to our way of life in a sedentary society. The setting up the lifestyle measures is the best way to prevent and to treat this diabete.

Found in many food, dietary fibers present a lot of properties and stand for a important parameter in the instauration the lifestyle measures. Thus, the pharmacist play a key role, to assit the patient for easier management of diabetes program and to guide him towards other public health structures.

Keywords : Type II diabetes, dietary fiber, pharmacist.