Thèse d'exercice

Université de Limoges

Faculté de Pharmacie

Année 2025 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 4 juin 2025

Par

Hugo Bessaguet

Implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du diabète de type 2 et du diabète post-transplantation (PTDM)

Thèse dirigée par Monsieur Roland LAWSON, Docteur en Pharmacie, Docteur en Pharmacologie, Maître de Conférences à l'Université de Limoges

Examinateurs :
M. le Professeur Bertrand LIAGRE, PU de biochimie et biologie moléculaire, Président du jury
M. le Docteur Roland LAWSON, MCF de physiologie et de pharmacologie, membre du jury
Mme. la Professeure Christelle POUGET, PU de chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique, membre du jury
M. le Docteur Jean-Baptiste MICHEL, Pharmacien, membre du jury

Thèse d'exercice

Université de Limoges

Faculté de Pharmacie

Année 2025 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 4 juin 2025

Par Hugo Bessaguet

Implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du diabète de type 2 et du diabète post-transplantation (PTDM)

Thèse dirigée par Monsieur Roland LAWSON, Docteur en Pharmacie, Docteur en Pharmacologie, Maître de Conférences à l'Université de Limoges

Examinateurs :
M. le Professeur Bertrand LIAGRE, PU de biochimie et biologie moléculaire, Président du jury
M. le Docteur Roland LAWSON, MCF de physiologie et de pharmacologie, membre du jury
Mme. la Professeure Christelle POUGET, PU de chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique, membre du jury
M. le Docteur Jean-Baptiste MICHEL, Pharmacien, membre du jury

Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1er septembre 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. JOST Jérémy	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. PICARD Nicolas	Physiologie et pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie (jusqu'au 01/07/2025)	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis (jusqu'au 30/09/2024 émérite à compter du 01/10/2024)	Physiologie et pharmacologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Licence CC BY-NC-ND 3.0

M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
Mme POUGET Christelle	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DEMIOT Claire-Élise (*)	Physiologie et pharmacologie

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle (*)	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie et pharmacologie
Mme BONAUD Amélie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme DAMOUR Alexia	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique

Licence CC BY-NC-ND 3.0

M. LAWSON Roland	Physiologie et pharmacologie
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VEDRENNE Nicolas	Toxicologie
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

	Chimie analytique et bromatologie
Mme GRISSA Intissar	Physiologie et pharmacologie
Mme SALMI Djouza	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

À mon jury,
À mon directeur de thèse Monsieur Roland LAWSON,

Je vous remercie Monsieur d'avoir accepté si rapidement de diriger cette thèse et de m'avoir inspiré ce sujet à travers vos enseignements. Merci pour votre disponibilité et pour vos réponses à mes interrogations malgré votre emploi du temps chargé. Vous êtes une personne inspirée et inspirante.

Au président du jury, Monsieur Bertrand LIAGRE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également pour toutes ces années d'enseignements. C'est un grand plaisir pour moi de vous avoir à mes côtés en ce jour, et comme vous le dites si bien… ALLEZ L'US VEYRAC !!

Au membre du jury, Madame Christelle POUGET,

Merci d'avoir accepté si rapidement de faire partie de mon jury. Je vous remercie également pour vos enseignements, votre disponibilité et votre grande bienveillance durant toutes ces années d'études.

Au membre du jury, Monsieur Jean-Baptiste MICHEL,

Je te remercie de me faire l'honneur d'être membre de mon jury. C'est un plaisir de soutenir ma thèse devant toi après toutes ces années que l'on se connaît. Merci pour tous ces précieux conseils pharmaceutiques ou encore culinaires que tu m'as donnés et pour tous ceux que tu me donneras encore. Pleins de réussite pour le futur.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

A ma famille proche,

Merci pour votre soutien sans faille dans les bons comme dans les mauvais moments.

Maman, Papa,

L'objectif premier est toujours de vous rendre fiers. Je vous remercie pour ce soutien constant, pour la confiance accordée et pour l'éducation que vous m'avez donnée. Ce cadeau n'a pas de prix.

Rose ma petite sœur,

Merci d'être là et de me faire sourire à chaque fois que je te vois. Continue ton chemin, je serai toujours derrière toi.

Mamie Patou,

Merci pour ce soutien, ces voyages, et toutes ces réunions de famille qui font toujours du bien.

A mes ami(e)s,

A Tom, mon bro.

On dit souvent que l'on ne choisit pas sa famille mais que l'on choisit ses amis. Je ne crois pas t'avoir choisi mais plutôt que c'est le destin qui nous a réuni, tu dois sûrement être de ma famille alors (la phrase est folle et justifie encore une fois mon double 18 en français). Merci pour tous ces fous rires partagés, ce soutien constant, pour ces voyages, le foot, les « road to div 1 ». Bref je pourrais encore continuer longtemps mais bon ça suffira pour aujourd'hui. L'histoire est loin d'être finie.

A Colin,

Pour ces moments partagés, les rires, les « road trap », ces discussions approfondies sur la musique, sur le foot, les voyages, la vie ou autres. Certes on se chiffonne un petit peu à chaque fois qu'on est sur le terrain tous les deux mais on sait pourquoi on le fait et que ça ne change rien entre nous. Promis je jouerais simple la prochaine fois (bah non) et promis on va se le faire ce voyage au Brésil (ça c'est vrai par contre).

Merci aux amis de pharma,
A **Martin**, LA rencontre de ces années d'études, merci pour ces fous rires, ces repas de la mama, ce voyage de fou à Marrakech. Ravi de t'avoir connu bro.
A **Romain**, tellement content de ton arrivé en 3e année, merci pour ces moments partagés.
Aux nombreux ami(e)s de médecine pour ces rires, ces soirées, ces « road trap ».
Aux amis de Renoir, quelle fierté de voir une si grande bande de potes être resté soudée après toutes ces années.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Merci également à la pharmacie Labussière pour ces derniers mois. Merci à Madame Launay pour la confiance accordée. Merci aux collègues devenus amis maintenant.

A la famille et aux amis de près ou de loin que j'ai oublié ici.

Enfin la plus importante, à ma grand-mère, Mamie Ginette.

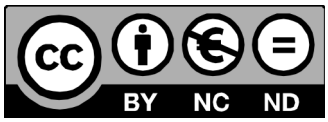
Tu n'es jamais bien loin de moi. Je te remercie pour ta gentillesse sans limite et d'avoir été la personne la plus pure que j'ai connu dans ma vie. Tu es une inspiration pour moi alors je tiens à te dédier ce travail.

« Et tout ça ? Je crois que c'est le destin » William Nzobazola

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Droits d’auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/*



Licence CC BY-NC-ND 3.0

Liste des abréviations

UFC : Unité Formant Colonie

Axe MIC : Axe Microbiote-Intestin-Cerveau

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

IGF : Insulin-like Growth Factor

NOD2 : Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2

GLP1 : Glucagon-Like Peptide 1

MC : Maladie de Crohn

RH : Rectocolite Hémorragique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

αSyn : Alpha-synucléine

IMPDH : Inosine Monophosphate Déshydrogénase

AMPK : Protéine kinase AMP-dépendante

AGCC : Acide Gras à Chaine Courte

CCR : Cancer Colorectal

DT2 : Diabète de type 2

PTDM : Post-Transplant Diabetes Mellitus

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

MMF : Mycophénolate Mofétil

SEC : Système endocannabinoïde

AEA : N-arachidonoyléthanolamide

2-AG : 2-arachidonoylglycérol

PPAR : Peroxisome Proliferator Activated Receptors

LPS : Lipopolysaccharides

TLR : Toll-Like Receptors

ADO : Antidiabétiques Oraux

TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des matières

Introduction 18
I. Le microbiote intestinal 19
I.1. Histoire du microbiote 19
I.2. Définition d'un microbiote 19
I.3. Les différents microbiotes 19
I.3.1. Le microbiote cutané 19
I.3.2. Le microbiote buccal 20
I.3.3. Le microbiote pulmonaire 20
I.3.4. Le microbiote vaginal 21
I.3.5. Le microbiote des organes sexuels masculins 21
I.4. Méthodes d'analyses du microbiote intestinal 22
I.5. Composition du microbiote intestinal 22
I.5.1. Les bactéries 22
I.5.2. Les virus 24
I.5.3. Les champignons et levures 24
I.6. Structure du microbiote intestinal 25
I.6.1. Le microbiote dominant 25
I.6.2. Le microbiote sous-dominant 25
I.6.3. Le microbiote de passage 26
I.7. Acquisition et variations du microbiote intestinal 26
I.7.1. Naissance 26
I.7.2. Enfance 26
I.7.3. Adulte 27
I.7.4. Personnes âgées 27
I.7.5. Variations en fonction des parties du tractus gastrointestinal 28
I.8. Les différents rôles du microbiote intestinal 29
I.8.1. La digestion 29
I.8.2. Le métabolisme des lipides et des protéines 30
I.8.3. Synthèse des vitamines 30
I.8.4. Immunité 31
I.8.5. Métabolisme des médicaments 31
I.8.6. Croissance 31
I.8.7. Satiété 32
I.9. Les perturbateurs du microbiote intestinal 32
I.9.1. Alimentation 32
I.9.2. Stress 33
I.9.3. Tabac 33
I.9.4. Médicaments 34
I.10. Microbiote intestinal et pathologies 36
I.10.1. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales 36
I.10.2. Syndrome de l'intestin irritable 36
I.10.3. Obésité et diabète 37
I.10.4. Maladies cardiovasculaires 37
I.10.5. Maladies neurologiques 38
I.10.6. Schizophrénie 39

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.10.7. Dépression 39
I.10.8. Cancers 40
II. Le diabète 41
II.1. Rôle de l'insuline 41
II.2. Les différents types de diabètes 41
II.2.1. Diabète de type 1 41
II.2.2. Diabète de type 2 41
II.2.3. Diabète insipide central 42
II.2.4. Diabète gestationnel 42
II.2.5. Le diabète post-transplantation d'organe 42
II.3. Valeurs usuelles de la glycémie et mesures 43
II.4. Épidémiologie du diabète 43
II.5. Facteurs favorisants du diabète de type 2 45
II.6. Symptomatologie clinique du diabète de type 2 45
II.6.1. Prédiabète 45
II.6.2. Diabète 46
II.7. Les complications du diabète 46
II.7.1. Les complications aigües : Hyperglycémies 46
II.7.2. Les complications aigües : Hypoglycémie 47
II.7.3. Les complications chroniques 48
II.8. Les traitements médicamenteux du diabète de type 2 50
II.8.1. Biguanides 51
II.8.2. Sulfamides hypoglycémiants 52
II.8.3. Inhibiteur des α-glucosidases 52
II.8.4. Insulinosécréteurs 53
II.8.5. Analogue du GLP-1 53
II.8.6. Inhibiteur de la DPP-4 (DiPepti-Peptidase 4) 54
II.8.7. Inhibiteur du co-transporteur de SGLT2 55
II.8.8. Insulinothérapie 55
II.9. Le diabète post-transplantation d'organe 56
II.9.1. Définition 56
II.9.2. Épidémiologie 57
II.9.3. Protocole de médication post-greffe 57
III. La relation entre le microbiote intestinal et le diabète de type 2 et le diabète post-transplantation d'organe 60
III.1. Rappel de l'histologie du tube digestif 60
III.2. Système immunitaire et réaction inflammatoire 61
III.3. Le système endocannabinoïde 62
III.4. Impact d'une dysbiose sur l'homéostasie glucidique 63
III.4.1. Augmentation de la perméabilité intestinale 63
III.4.2. Endotoxémie métabolique 65
III.4.3. Réaction inflammatoire de bas grade 65
III.5. Les acides gras à chaine courte (AGCC) 67
III.6. Les acides biliaires 67
III.7. Le lien entre système endocannabinoïde et diabète 69
III.8. Relation microbiote intestinal et antidiabétiques oraux 71

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.9. Une bactérie d'intérêt majeur pour l'équilibre du microbiote : *Akkermansia muciniphila* 73
III.10. Le cas du diabète post-transplantation d'organe 75
III.10.1. Impact de la transplantation sur le microbiote intestinal 75
III.10.2. Implication du microbiote dans le développement du diabète post-transplantation d'organe (PTDM) 76
IV. Potentialités thérapeutiques des supplémentations du microbiote intestinal 80
IV.1. Les probiotiques 80
IV.1.1. Le début des probiotiques 80
IV.1.2. Définition 80
IV.1.3. Mécanismes d'actions des probiotiques 81
IV.1.4. Critères de choix des probiotiques 82
IV.1.5. Procédés de fabrication des probiotiques 83
IV.1.6. Les effets indésirables potentiels des probiotiques 84
IV.1.7. Des probiotiques pour lutter contre le diabète ? 85
IV.2. Les prébiotiques 91
IV.2.1. Définition 91
IV.2.2. Mécanismes d'action des prébiotiques 91
IV.2.3. Les prébiotiques dans la lutte contre le diabète ? 91
IV.3. Les symbiotiques 92
IV.3.1. Définition 92
IV.3.2. Études 93
IV.4. Les postbiotiques 94
IV.4.1. Définition 94
IV.4.2. Études 94
IV.5. La transplantation de microbiote fécal 95
IV.5.1. Définition 95
IV.5.2. Études 95
IV.6. Les anti-inflammatoires contre l'inflammation de bas grade du diabète de type II ? 97
Conclusion 99
Références bibliographiques 100
Annexes 108
Serment De Galien 111

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des illustrations

Figure 1 : Composition quantitative et qualitative du microbiote intestinal le long du tube digestif (21)..... 28

Figure 2 : Chaine trophique de dégradation des fibres alimentaires (29) 29

Figure 3 : Schéma du processus entrainant la neurodégénération par le microbiote intestinal dans la maladie de Parkinson (41)..... 38

Figure 4 : Évolution de la prévalence du diabète dans le monde entre 2021 et 2045. 44

Figure 5 : Mécanismes d'actions de la metformine (biguanide) (61)..... 51

Figure 6 : Mécanisme d'actions des sulfamides hypoglycémiants (62) 52

Figure 7 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des α-glucosidases (AGI) (63)..... 53

Figure 8 : Mécanismes d'actions des incrétinomimétiques (64)..... 54

Figure 9 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du co-transporteur SGLT2 (64)..... 55

Figure 10 : Histologie générale de la paroi du tube digestif (19)..... 60

Figure 11 : Rôle barrière du mucus et des jonctions intercellulaires au niveau de la muqueuse intestinale (21)..... 64

Figure 12 : Rôle de la polarisation des macrophages dans l'inflammation métabolique et l'insulinorésistance (76)..... 66

Figure 13 : Schéma des potentiels mécanismes liant le microbiote intestinal avec l'homéostasie glucidique (79)..... 68

Figure 14 : Système endocannabinoïde et insulinorésistance, impact du blocage du récepteur CB1 (84)..... 71

Figure 15 : *Akkermansia muciniphila* au microscope électronique à balayage (59) 73

Figure 16 : Impact de la transplantation d'organe solide sur le microbiote intestinal (90) 75

Figure 17 : Relation entre le microbiote intestinal et le diabète post-transplantation d'organe (90)..... 77

Figure 18 : Principaux mécanismes d'action des probiotiques (96)..... 82

Figure 19 : Effets de l'administration des probiotiques sur la glycémie et l'HbA1c (101)..... 87

Figure 20 : Impact d'une supplémentation en probiotique sur l'histologie du pancréas (101). 88

Figure 21 : Relation entre l'administration de traitements antidiabétiques ou probiotiques sur la production d'acide gras à chaînes courtes (101)..... 88

Figure 22 : Impact de l'administration de probiotiques et d'antidiabétiques sur la production de claudine, mucine et sur l'endotoxémie métabolique (101). 89

Figure 23 : Production de GLP-1 et d'insuline après une hyperglycémie provoquée par voie orale (101)..... 89

Figure 24 : Diminution des marqueurs de l'inflammation après administration de probiotiques et d'antidiabétiques (101). 90

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Figure 25 : Relation entre la supplémentation en prébiotiques et la modification du poids corporel et la tolérance au glucose (76) 92
Figure 26 : Comparaison de la glycémie à jeun (FBG) et de la HbA1c chez souris saines, diabétiques et diabétiques avec une TMF (105) 96
Figure 27 : Effets de la TMF sur les paramètres inflammatoires (105) 96

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différents embranchements bactériens retrouvés dans le microbiote intestinal 23

Tableau 2 : Mécanismes diabétogènes des immunosuppresseurs 78

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Introduction

Fascinant. Cela a été le premier mot qui m'est venu à l'esprit lorsque l'on a commencé à me parler de l'ensemble de ces micro-organismes présents en surface et à l'intérieur de notre corps. Comment cet ensemble appelé « microbiote », invisible à l'œil nu, peut avoir un si grand et varié rôle sur notre santé ? Comment ce microbiote peut agir sur notre système digestif, sur notre système immunitaire, participer au métabolisme des médicaments dans notre corps et bien d'autres fonctions encore ? Comment peut-il avoir une relation sur nombre de pathologies aussi diverses les unes que les autres : maladie de Crohn, maladie de parkinson, sur le diabète qui est la pathologie qui nous intéresse ici, et bien d'autres encore ? Toutes ces questions qui me sont venues au fur et à mesure de mes recherches à ce sujet m'ont motivé à réaliser cette thèse sur la relation entre le microbiote intestinal et les pathologies métaboliques, en me focalisant sur le diabète de type 2 et le diabète post-transplantation d'organe.

Le diabète étant une maladie chronique, qualifiée de véritable épidémie mondiale, dont la prévalence est en constante augmentation avec une estimation de 700 millions de personnes touchées dans le monde d'ici 2045 (1). Il est caractérisé par la présence en excès de glucose dans le sang pouvant entrainer à termes des complications sévères sur plusieurs organes du corps humain : cœur, reins, yeux. Il est donc nécessaire pour l'Homme d'explorer toutes les pistes de solutions potentielles afin d'endiguer cette épidémie.

Cette thèse a donc pour objectif de mettre en lumière d'une part, l'immense rôle des microbiotes sur notre santé et de l'autre, la relation qui existe entre microbiote et diabète.

Pour ce faire, nous allons dans un premier temps nous concentrer sur les microbiotes et plus particulièrement le microbiote intestinal en présentant sa composition, les variations intra et inter-individuelles qui l'affectent, ses différentes fonctions dans l'organisme et les pathologies humaines ayant une relation avec celui-ci.

Dans un second temps, nous verrons plus en profondeur la pathologie qui nous intéresse dans cette thèse à savoir le diabète de type 2 mais également une attention sera portée au diabète post-transplantation d'organes. Nous évoquerons sa physiopathologie, ses complications aigües et chroniques ainsi que les traitements médicamenteux actuels pour lutter contre la maladie.

Ensuite, il conviendra de détailler le cœur de ce travail en l'occurrence la relation existante entre le microbiote intestinal et le diabète. Nous parlerons de l'impact d'une dysbiose du microbiote sur l'homéostasie glucidique avec l'apparition d'une réaction inflammatoire de bas grade, avec la production d'acides gras à chaînes courtes et d'acides biliaires. L'impact de la transplantation d'organes sur le microbiote et ses conséquences sur le développement du diabète post-transplantation seront également traités dans cette partie.

Pour finir, nous passerons en revue les nouvelles pistes thérapeutiques de restauration du microbiote intestinal avec l'intérêt des scientifiques concernant les prébiotiques, probiotiques, postbiotiques et transplantation de microbiote fécal comme moyens potentiels de lutte contre le diabète.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I. Le microbiote intestinal

I.1. Histoire du microbiote

Inconnu du grand public il y a encore quelques années, le terme « microbiote » est de plus en plus utilisé aujourd'hui. Il caractérise l'ensemble des micro-organismes présents dans un environnement donné ou un écosystème. mais également les fonctions biologiques qu'ils exercent lors de cette symbiose avec l'hôte, le tout dans des conditions environnementales particulières (température, pH, …)(2) . L'étude de ce microbiote remonte au début du XX^{ème} siècle avec les travaux de Pasteur et de son école ayant débouché sur la théorie infectieuse des maladies ainsi que la découverte de la plupart des microbes pathogènes bactériens et parasitaires. Elie Metchnikov, un des élèves de Pasteur, a décidé quant à lui d'étudier ces microbes d'un autre œil et a mis en évidence les effets bénéfiques de cette flore sur notre organisme. Petit à petit, différentes études prouvent l'existence d'un rôle bénéfique du microbiote à différents niveaux en particulier avec l'assimilation de nutriments et de vitamines. C'est autour des années 2000, avec les progrès scientifiques en matière de séquençage à haut débit, que l'on a pu décoder le génome du microbiote intestinal et apporter la preuve scientifique des rôles de cette flore dans la digestion ou l'immunité. Ces progrès sont également à l'origine de 2 découvertes majeures : chaque individu possède une composition du microbiote qui lui est propre et surtout on a pu analyser que le microbiote d'une personne malade est généralement appauvri et plus faiblement diversifié qu'une personne saine (2).

I.2. Définition d'un microbiote

Selon la définition de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm),

« Un microbiote est l'ensemble des micro-organismes - bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes, dits commensaux - qui vivent dans un environnement spécifique. Dans l'organisme, il existe différents microbiotes : au niveau de la peau, de la bouche, du vagin, des poumons et du tube digestif. Le microbiote intestinal est le plus « peuplé » d'entre eux, abritant 10^{12} à 10^{14} micro-organismes. » (3)

I.3. Les différents microbiotes

I.3.1. Le microbiote cutané

Avec 1000 à 1 million de micro-organismes par cm^2 de peau, le microbiote cutané est un des microbiotes les plus imposants du corps humain. Les différentes espèces sont présentes en surface de la peau au niveau de l'épiderme mais il faut aussi savoir que 25% de ce microbiote se situe à l'intérieur de celle-ci, dans les couches plus profondes et dans les glandes sébacées et sudoripares, expliquant le fait que la peau soit rapidement recolonisée par des micro-organismes après les lavages répétés de notre corps. Ce microbiote est composé de bactéries pour la plus grande majorité mais également de virus, d'archées, d'acariens, et bien évidemment de champignons microscopiques et de levures. Les proportions de ces différents micro-organismes varient suivant les différentes zones du corps.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La composition de ce microbiote varie au long de la vie de l'individu. A la naissance, la peau du bébé est stérile puis est rapidement colonisée par les bactéries vaginales et cutanées de la mère afin de constituer le microbiote cutané infantile. Ce microbiote infantile restera différent de celui de l'adulte jusqu'au moment de la puberté environ puis une fois constitué le microbiote cutané adulte restera stable mais verra sa diversité augmenter avec l'âge. En effet, l'augmentation de la rugosité de la peau et l'apparition des rides constitueront un environnement privilégié au développement des micro-organismes.

Le microbiote cutané est un véritable rempart de notre immunité avec plusieurs mécanismes de défense. En premier, il constitue la première barrière vivante entre notre organisme et l'environnement. Une colonisation large et diversifiée de ce microbiote au niveau de la peau laisse peu de place pour l'implantation de germes pathogènes venus de l'extérieur. Outre cette défense passive, de nombreuses bactéries présentes dans ce microbiote cutané sont capables de produire des substances à activités bactéricides pour lutter contre l'implantation de germes pathogènes. Également, la colonisation de la peau par des bactéries commensales au tout début de la vie permet de mettre en place des mécanismes de tolérance immunitaire essentiels pour reconnaitre le soi du non-soi et éviter l'apparition de maladies auto-immunes (4).

I.3.2. Le microbiote buccal

Le microbiote buccal est l'ensemble des micro-organismes présents dans la bouche de l'être humain. Il est l'un des microbiotes les plus diversifiés avec au moins 1000 espèces de micro-organismes présentes, pour la plupart inoffensives chez un individu en bonne santé mais qui peuvent être source de problèmes en cas d'affaiblissement du système immunitaire de l'hôte.

Ces différents microbes sont situés à plusieurs endroits de la bouche : au niveau des dents, de la salive, du palais mou, du palais dur, des amygdales, de la gorge, des lèvres mais la partie la plus colonisée est la partie postérieure de la langue. Le microbiote buccal est plus ou moins diversifié en fonction de l'âge, de l'individu et peut être modifié par plusieurs facteurs comme le brossage des dents, les soins dentaires, l'alimentation (5).

Un bon équilibre du microbiote buccal est nécessaire à la bonne santé de l'individu. En effet, un état de dysbiose (déséquilibre du microbiote) au niveau buccal peut entraîner la survenue de pathologies locales à savoir des caries dentaires, gingivites, parodontites, infections ou encore des maladies plus graves d'ordre cardio-vasculaires (5).

I.3.3. Le microbiote pulmonaire

Le microbiote pulmonaire a commencé à être étudié que depuis très récemment et cela s'explique par la difficulté à recueillir des échantillons et à accéder à l'organe. Pendant longtemps, les scientifiques considéraient le poumon comme un organe stérile.

Concernant sa composition, contrairement aux microbiotes cutané ou intestinal on retrouve une faible densité bactérienne dans le microbiote pulmonaire. En revanche, comme pour les autres microbiotes connus, l'acquisition d'une flore dite adulte se fait tout au long de la vie avec l'inhalation de l'air ou la descente de bactéries de l'oropharynx le long des muqueuses des voies aériennes comme principales sources de colonisations des poumons (6).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Concernant son rôle dans l'organisme, le microbiote pulmonaire joue un rôle dans le système immunitaire. En effet, au même titre que le microbiote cutané il constitue une barrière entre l'organisme et l'environnement, protège de la colonisation par des germes pathogènes et donc aide à résister aux infections pulmonaires. De plus, il participe à la maturation du système immunitaire pulmonaire (6).

I.3.4. Le microbiote vaginal

Le microbiote vaginal est composé majoritairement de bactéries et d'une proportion plus faible de champignons vivants au niveau du vagin. Contrairement aux autres microbiotes, le microbiote vaginal est lui équilibré lorsqu'il n'est que peu diversifié contenant des bactéries du genre Lactobacillus en prédominance.

Ce microbiote varie tout au long de la vie de la femme en fonction de son état hormonal. A la puberté, le taux d'œstrogènes épaissit la muqueuse du vagin et permet la production de glycogène créant un environnement favorable pour la colonisation des bactéries. Même principe lorsque la femme est enceinte avec l'augmentation de la production d'hormones comme l'œstrogène, la gonadotrophine chorionique humaine, la progestérone et autres qui favorisent la colonisation des bactéries au niveau du vagin. En revanche lors des menstruations, le nombre de lactobacilles dans le microbiote diminue fortement avec l'augmentation du pH vaginal. De même à la ménopause où le taux d'œstrogènes diminue progressivement et donc entraine une diminution de la colonisation bactérienne (7).

Concernant son rôle dans l'organisme, le microbiote vaginal va venir lutter contre la colonisation de germes potentiellement pathogènes avec plusieurs mécanismes : la production d'acide lactique créant un environnement au pH acide hostile aux pathogènes ; la production de substances bactéricides ; la présence de micro-organismes inoffensifs dans le microbiote empêchant sa colonisation avec des germes pathogènes par compétition ; la production d'un mucus producteur par la muqueuse vaginale favorisée par le microbiote ; ainsi que la stimulation du système immunitaire. En cas de dysbiose du microbiote vaginal certaines pathologies peuvent apparaître comme une vaginose bactérienne ou encore une candidose liées à la prolifération de micro-organismes pathogènes (7).

I.3.5. Le microbiote des organes sexuels masculins

Au même titre que la femme, l'homme possède également un microbiote au niveau de ses organes génitaux. Il existe un microbiote dit « de base » localisé à l'extrémité du pénis qui est peu diversifié et composé en majorité de bactéries. Ce microbiote peut être enrichi chez les hommes ayant eu des rapports sexuels vaginaux avec une colonisation de micro-organismes plus diverses et localisés plus profondément dans l'urètre.

Comme pour les autres microbiotes, sa fonction est de lutter contre la prolifération de germes pathogènes afin d'éviter la survenue de pathologies telles qu'une inflammation de la prostate, un cancer ou encore des troubles de la reproduction (8).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.4. Méthodes d'analyses du microbiote intestinal

Après avoir évoqué les différents microbiotes connus dans l'organisme, il convient de se concentrer sur le microbiote qui nous intéresse dans cette thèse : le microbiote intestinal. Pour ce faire, parler des méthodes qui permettent d'analyser celui-ci me paraît pertinent afin d'introduire le sujet.

Historiquement, l'identification de la composition du microbiote intestinal reposait sur le prélèvement à partir d'échantillons fécaux puis la mise en culture *in vitro* afin d'isoler les micro-organismes du microbiote. Cependant, cette technique ne permettait d'identifier qu'environ 30% de la population de micro-organismes du microbiote. Maintenant, avec les progrès de la science, l'analyse du microbiote bactérien consiste en un séquençage d'un gène ubiquitaire qui est le gène de l'ARN ribosomique 16S (16S rRNA) toujours à partir d'un échantillon de selles. La technique du séquençage métagénomique (qui englobe l'ensemble des micro-organismes) à très haut débit est la technique la plus complète et précise pour analyser la composition du microbiote intestinal.

En pratique, le processus repose tout d'abord sur un prélèvement d'échantillons de qualité à partir des selles d'un individu. Cet échantillon doit être conservé à une température de -80°C ou alors être analysé très rapidement afin de ne pas être détérioré. Une fois le prélèvement réalisé, il faut extraire l'ADN de l'ensemble des micro-organismes présents dans la matière fécale et ce en plusieurs étapes : la concentration, la lyse qui permet d'éclater les cellules et de récupérer l'ADN en plusieurs fragments puis la purification de celui-ci. Les différents fragments d'ADN seront ensuite comparés à des « catalogues de gènes » pour les identifier.

En effet, ces catalogues de gènes ont été bâtis dans le cadre d'un projet appelé MetaHit ou Metagenomics of the Human Intestinal Tract. Des scientifiques ont réalisé des prélèvements puis des séquençages sur plusieurs centaines de personnes afin de créer un catalogue comptant pas moins de 9,9 millions de gènes recensés. Des nouveaux séquençages aboutissent à l'identification de nouveaux gènes et donc à l'augmentation des connaissances métagénomiques (9,10).

I.5. Composition du microbiote intestinal

On a donc vu comment le microbiote était analysé avec l'aide de techniques avancées de séquençage haut débit du matériel génétique. Maintenant, il nous reste à décrire plus en détail les différents micro-organismes constituant le microbiote intestinal. Cependant, la composition du microbiote intestinal est unique et différente pour chaque individu puisqu'elle dépend de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques que nous verrons plus tard. Cette description reste donc une description générale.

I.5.1. Les bactéries

Les bactéries sont les micro-organismes qui sont présents en plus grande proportion dans le microbiote intestinal avec 10^{14} soit 100 000 milliards de bactéries retrouvées et quelques 1000 espèces identifiées au total, cela représenterait entre 1 à 2 kilogrammes de micro-organismes dans le corps. Pour rappel en termes de classification, on a d'abord le règne (procaryotes) puis le domaine (Bacteria), ensuite la classification s'effectue en phylum, classe, ordre, famille, genre et enfin espèce. Au niveau individuel, on estime qu'une personne abrite environ 160 espèces de bactéries différentes au sein de son microbiote intestinal (11).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Celles-ci sont reparties en 4 phyla : Firmicutes (Bacillota), Bacteroidetes (Bacteroidota), Actinobacteria (Actinomycetes) et Proteobacteria (Pseudomonadota) avec les phyla Firmicutes (Bacillota) et Bacteroidetes (Bacteroidota) qui sont les phyla majeurs en termes de proportions avec 60-75% et 30-40% respectivement dans le microbiote (12).

Concernant le phylum des Firmicutes (Bacillota), il regroupe essentiellement des bactéries à Gram positif, avec près de 200 genres différents comme les Lactobacillus, Streptococcus, Staphylococcus, Enterococcus et autres.

Concernant le phylum des Bacteroidetes (Bacteroidota), il regroupe lui des bactéries à Gram négatif, avec une vingtaine de genres différents comme les Bacteroides et les Prevotella (12).

Embranchement ou Phylum	Classe	Famille	Genre	Gram	Caractéristiques	
Firmicutes	Bacilli	Streptococcaceae	Streptococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	10 % de la flore intestinale aérobie
	Bacilli	Streptococcaceae	Enterococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	
	Bacilli	Staphyloccocaceae	Staphylococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	Peu dans intestin, plutôt peau, cuir chevelu, nez, gorge
	Bacilli	Lactobacillaceae	Lactobacillus	BG+	Anaérobie, supporte mal l'O2	
Firmicutes	Clostridiae	Clostridiaceae	Clostridium	BG+	Anaérobie strict	
	Clostridiae	Clostridiaceae	Segmented Filamentous Bacteria	BG+	Anaérobie strict	Partie terminale de l'iléon au moment du sevrage
	Clostridiae	Clostridiaceae	Faecalibacterium	BG+	Anaérobie strict	Seule espèce : *Faecalibacterium prausnitzii*
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium	BG+	Anaérobie strict	
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidaceae	Bacteroides	BG-	Anaérobie strict	
Proteobacteria	Gamma proteobacteria	Enterobacteriaceae	Escherichia	BG-	Aérobie	*E. coli* 80 % de la flore intestinale aérobie

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différents embranchements bactériens retrouvés dans le microbiote intestinal (13)

De plus, il a été mis en évidence que, à l'image des groupes sanguins ou des empreintes digitales, il est possible de classer la population en 3 groupes selon le genre de bactéries qui prédomine dans leur microbiote intestinal. Trois entérotypes distincts ont été identifiés :

- **Entérotype 1** : dominé par la présence de bactéries du genre Bacteroides qui est un genre riche en gènes codant pour la synthèse de vitamine B8 ou biotine nécessaire à la régulation de la croissance cellulaire et à la santé des cheveux, de la peau, des ongles.
- **Entérotype 2** : représenté par la majeure présence de bactéries du genre Prevotella riche en gènes codant pour la synthèse de vitamine B1 ou thiamine et de la vitamine B9 ou acide folique. La vitamine B1 sert au bon fonctionnement de notre système nerveux tandis que l'acide folique participe à la croissance cellulaire, à la fabrication des globules rouges, et notamment au bon développement du fœtus.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Entérotype 3** : dominé par la présence du genre Ruminococcus riche en gènes codant pour la synthèse de l'hème que l'on retrouve dans l'hémoglobine participant donc au transport du dioxygène dans le sang.

En somme, l'entérotype permet de regrouper les individus selon la composition de leur microbiote intestinal (10,14).

I.5.2. Les virus

Bien que lorsque l'on évoque le microbiote intestinal les bactéries sont les micro-organismes cités en premier, il n'en reste pas moins que le microbiote intestinal est constitué d'autres types de micro-organismes notamment des virus. Ceux-ci sont également présents en quantité très importante dans le microbiote à raison d'environ 10^{12} virus dans l'intestin. Ce « virome » est constitué de virus capables d'infecter les cellules de l'intestin et de provoquer des gastro-entérites comme les rotavirus et norovirus mais ce type de virus ne représente que 10% des virus totaux. Les 90% de virus restants constituent ce que l'on appelle des bactériophages ou « virus de bactéries ». En effet, ces bactériophages infectent les bactéries pour assurer leur survie et ce de 2 manières différentes : (1) Nous avons les bactériophages dits virulents avec un cycle lytique : ils se fixent à des récepteurs présents à la surface des bactéries, injectent leur matériel génétique pour les infecter, utilisent les ressources énergétiques de la bactérie pour se répliquer et former jusqu'à 1000 nouveaux bactériophages par bactérie qui seront relargués en détruisant la bactérie infectée. (2) Puis, nous avons les bactériophages dits tempérés qui vont agir et se répliquer de la même manière mais qui ne détruiront pas la bactérie.

Contrairement aux bactéries, les virus n'ont pas été autant étudiés car leur analyse reste plus difficile. Les gènes bactériens sont très proches entre bactéries de même espèce mais distincts entre bactéries d'espèces différentes. Les bactériophages, eux, ont une variabilité génétique beaucoup plus forte rendant leur identification plus compliquée.

Les bactériophages dominants dans le microbiote intestinal sont les phages à ADN double brin (dsDNA) avec les familles Myoviridae, Podoviridae, Siphoviridae, Ackermannviridae et les phages à ADN simple brin (ssDNA) avec les familles Microviridae et d'Inoviridae notamment (15).

Les bactériophages jouent un rôle important dans le microbiote intestinal et celui-ci est corrélé aux bactéries puisqu'ils agissent comme des régulateurs de population bactérienne. Lorsqu'ils passent de bactéries en bactéries, les bactériophages contribuent à la diversité bactérienne du microbiote en transférant le matériel génétique de celles-ci. Cette régulation peut avoir des conséquences bénéfiques ou néfastes. Par exemple, un bactériophage peut transférer un gène de virulence d'une bactérie virulente à une bactérie inoffensive rendant celle-ci pathogène pour l'hôte (15).

I.5.3. Les champignons et levures

Les champignons et les levures occupent également une place dans la composition du microbiote intestinal, une place peu abondante certes mais présente puisque 0,1% de la biosphère du microbiote serait des micro-organismes fongiques. On appelle d'ailleurs « fungome » l'ensemble des espèces fongiques ainsi que leurs fonctions digestives et immunitaires essentielles pour la santé de l'hôte (16).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Une fois que les premiers champignons colonisateurs arrivés au cours de l'enfance laissent leur place, le fungome se retrouve colonisé par une dizaine de genres de champignons et levures qui constitueront le fungome adulte : Candida, Saccharomyces, Penicillium, Aspergillus, Cryptococcus, Malassezia, Cladosporium, Galactomyces, Debaryomyces et Trichosporon. Au niveau de l'intestin humain, les deux genres de micro-organismes fongiques les plus représentés sont Candida (notamment *Candida albicans*) et Saccharomyces.

Il existe une véritable connexion entre les communautés de champignons et de bactéries présents au sein du microbiote intestinal puisque les deux peuvent entrer en collaboration mutuelle pour se développer tout comme ils peuvent entrer en compétition pour accéder aux nutriments présents dans l'intestin afin de se nourrir (17).

En complément, les archées qui sont des micro-organismes unicellulaires procaryotes rentrent dans cette composition du microbiote intestinal avec les champignons et levures, les virus, ainsi que les bactéries présentes en large majorité.

I.6. Structure du microbiote intestinal

Toujours dans l'optique d'analyser ce microbiote intestinal, celui-ci a été trié en 3 sous-parties qui sont fonction de sa composition. On y retrouve le microbiote dominant, le microbiote sous-dominant et le microbiote de passage.

I.6.1. Le microbiote dominant

On appelle microbiote dominant la grande partie des micro-organismes présente de façon commune et constante au cours du temps chez les différents individus. En l'occurrence, on parle ici des bactéries constituant au moins 1% de la composition du microbiote intestinal total soit au moins 10^8 UFC de bactéries par gramme de fèces.

Il s'agit ici des 3 phyla bactériens évoqués précédemment notamment les Firmicutes (Bacillota) et Bacteroidetes (Bacteroidota) en très grande prédominance :

- Phylum des Firmicutes (Bacillota) divisés en 2 groupes : le premier groupe des « Eubacterium/Clostridium » avec entre 14 et 31% de bactéries totales puis le deuxième groupe des « *Clostridium leptum* » composé d'espèces telles que *Faecalibacterium prausnitzii, Ruminococcus albus* ou *R. flavefaciens* avec entre 16 et 22% de bactéries totales.
- Phylum des Bacteroidetes (Bacteroidota) avec entre 9 et 42% de bactéries totales
- Phylum des Actinobacteria (Actinomycetes) comprenant les bifidobactéries soit 0,7 à 10% de bactéries totales notamment.

Au vu de leur présence majoritaire, les bactéries du microbiote dominant sont les bactéries qui assurent les fonctions métaboliques et autres rôles du microbiote intestinal que nous verrons plus tard.

I.6.2. Le microbiote sous-dominant

Ce deuxième type de microbiote vient compléter le microbiote dominant avec des bactéries qui sont ici en moins grand nombre, entre 10^6 et 10^8 UFC de bactéries par gramme de fèces.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Ce microbiote est beaucoup moins stable dans le temps entre les différentes personnes ainsi que chez l'individu lui-même avec plus de diversité d'espèces bactériennes. Les bactéries qui le constituent sont notamment des bactéries *Escherichia coli* ou des genres *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Lactobacillus (10).*

Ces micro-organismes présents en moins grand nombre ont donc un moins grand impact sur les fonctions du microbiote intestinal que celles du microbiote dominant.

I.6.3. Le microbiote de passage

Pour en finir avec cette classification du microbiote intestinal, on retrouve le microbiote dit « de passage ». Ce microbiote est caractérisé par les bactéries qui proviennent de l'environnement extérieur de l'individu, en général l'alimentation, et qui ne colonisent pas du tout l'intestin. Elles traversent seulement le tube digestif.

On retrouve dans ce microbiote les bactéries du genre *Pseudomonas, Enterobacter, Klebsiella, Staphylococcus* ou encore des levures du genre *Candida*.

On note ici que ces bactéries sont retrouvées en des quantités inférieures à 10^6 UFC par gramme de fèces et que même si celles-ci peuvent être des bactéries pathogènes pour l'Homme, leur quantité bien inférieure au microbiote dominant n'entraîne aucun dommage pour l'individu (10).

I.7. Acquisition et variations du microbiote intestinal

I.7.1. Naissance

On a donc établi clairement que le microbiote intestinal est unique à chacun et ce dû à de nombreux facteurs de variations impactant sa composition. Ces facteurs interviennent tout au long de la vie, même les conditions de notre naissance ont un impact sur notre microbiote. En effet, les bactéries et autres micro-organismes le composant seront différents en cas de naissance par césarienne ou par voie basse.

L'acquisition du microbiote intestinal chez le nouveau-né se fait dès lors que les membranes fœtales se rompent. L'enfant sera alors exposé aux bactéries fécales et vaginales de sa mère en cas d'accouchement par voie basse. Dans le cas d'un accouchement par césarienne, les premiers micro-organismes que rencontrera l'enfant seront ceux de l'environnement extérieur. De plus, dans les deux cas le nourrisson sera exposé aux bactéries présentes sur la peau de ses parents lors des premiers contacts. Les bactéries coloniseront alors rapidement le tube digestif de l'enfant qui est alors permissif à l'implantation de bactéries du fait de l'immaturité du système immunitaire du nouveau-né.

Cette colonisation bactérienne est établie dans un ordre bien précis. En premier, nous avons l'implantation des bactéries aérobies (Staphylocoques, Entérocoques, …) qui viennent profiter de la présence d'oxygène dans l'intestin pour se développer. Ensuite vient la colonisation des bactéries anaérobies (*Bifidobacterium, Clostridium,* …) qui ne vivent qu'en l'absence d'oxygène, celui-ci ayant été consommé par les bactéries aérobies précédemment (11).

I.7.2. Enfance

Durant la petite enfance, il existe quelques facteurs venant diversifier le microbiote intestinal nouvellement acquis par le nourrisson.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

En premier, nous avons le mode d'allaitement choisi qui influencera la composition du microbiote. En cas d'allaitement maternel, l'enfant sera donc exposé aux micro-organismes cutanés de la mère ainsi qu'aux bactéries (Lactobacilles et Bifidobactéries) présentes dans le lait maternel. En effet, les scientifiques ont pu quantifier que chez un enfant allaitant, 30% des bactéries présentes dans leur microbiote intestinal provenait du lait maternel ainsi que 10% des bactéries sont en provenance de la peau aréolaire de la mère (18).

D'autres facteurs sont également à prendre en compte notamment l'alimentation de l'enfant avec l'introduction d'aliments solides et la diversification de la nourriture ingérée. Plus un enfant aura une alimentation diversifiée plus la composition de son microbiote sera variée.

De même, les conditions d'hygiène lors des premières années de vie d'un enfant jouent un rôle dans l'acquisition de son microbiote. Une hygiène corporelle excessive ou des conditions de vie trop aseptisées pour l'enfant empêcheront l'exposition à un certain nombre de micro-organismes minimisant ainsi la diversification de son microbiote.

La composition du microbiote intestinal va ensuite venir se diversifier et se complexifier durant les premières années de vie du nourrisson pour atteindre une certaine stabilité vers l'âge de 2 à 3 ans où la composition du microbiote deviendra semblable à celle d'un adulte.

I.7.3. Adulte

Une fois les premières années de vie passées, la composition du microbiote est relativement stable et le restera jusqu'à l'âge de 60 ans environ. Bien évidemment, cette composition peut varier sous l'effet de certains facteurs extérieurs comme l'alimentation ou la prise de médicaments que nous détaillerons plus tard.

I.7.4. Personnes âgées

Après 60 ans, le microbiote intestinal présente toujours des variations considérables entre individus mais l'on constate une tendance à la diminution progressive de la diversité bactérienne ainsi que l'augmentation de micro-organismes pathogènes pour l'Homme qui auparavant n'était pas majoritaires dans la composition du microbiote adulte.

Ces variations de composition peuvent être imputables à des modifications de l'alimentation chez la personne âgée. L'alimentation étant un facteur important dans la constitution du microbiote, celle-ci se voit perturbée avec l'âge. En effet une réduction de l'appétit, des troubles de la mastication, la perte de dents ou encore des troubles de la déglutition peuvent entrainer une diminution de la prise alimentaire ainsi qu'une diminution de la diversité des aliments consommés chez la personne âgée qui, à terme, diminuerait la diversité de la composition du microbiote intestinal. La fragilité et la potentielle prise régulière de médicaments font également parties des explications possibles de cette variation.

Plus précisément, on noterait dans la composition une diminution des bactéries du phyla Bacillota ou des bifidobactéries et dans le même temps une augmentation des bactéries Bacteroides (Bacteroidota) (19).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.7.5. Variations en fonction des parties du tractus gastrointestinal

Nous avons donc vu les différents mécanismes d'acquisition et les modifications de composition du microbiote le long de la vie d'un individu. Cependant, il existe également des variations quantitatives et qualitatives du microbiote intestinal en fonction de l'étage où l'on se place dans le tube digestif. Ces variations n'ont aucun lien avec l'âge de l'individu, ni avec les facteurs extrinsèques s'appliquant à celui-ci.

Concernant la variation quantitative de la composition du microbiote intestinal, plus on avance le long du tube digestif plus la densité bactérienne est élevée. En effet, on retrouve une quantité de 10^3 UFC de bactéries au niveau du duodénum, 10^5 UFC au niveau du jéjunum, 10^8 UFC dans l'iléon puis 10^{12} UFC de bactéries dans le côlon.

La plus grande proportion de bactéries du microbiote se retrouve donc au niveau de l'intestin grêle et du côlon. La quantité de micro-organismes est plus faible dans l'estomac puisque l'acidité gastrique empêche le bon développement et la survie des bactéries à ce niveau-là. On y retrouvera surtout des bactéries du genre Lactobacillus et Streptococcus. En avançant le long du tube digestif, le pH augmente favorisant la colonisation bactérienne ce qui explique l'augmentation de la densité en micro-organismes. On retrouvera en majorité des bactéries du genre Lactobacillus, Streptococcus et de la famille des Enterobacteriacea dans l'intestin grêle. Pour finir, le côlon est la zone anatomique abritant le plus grand nombre de bactéries. Cela s'explique par un ralentissement du transit intestinal pour permettre une meilleure absorption d'eau et de nutriments favorisant l'implantation des micro-organismes. On y recensera des bactéries du genre Bacteroides, Clostridium et Ruminococcus notamment (20).

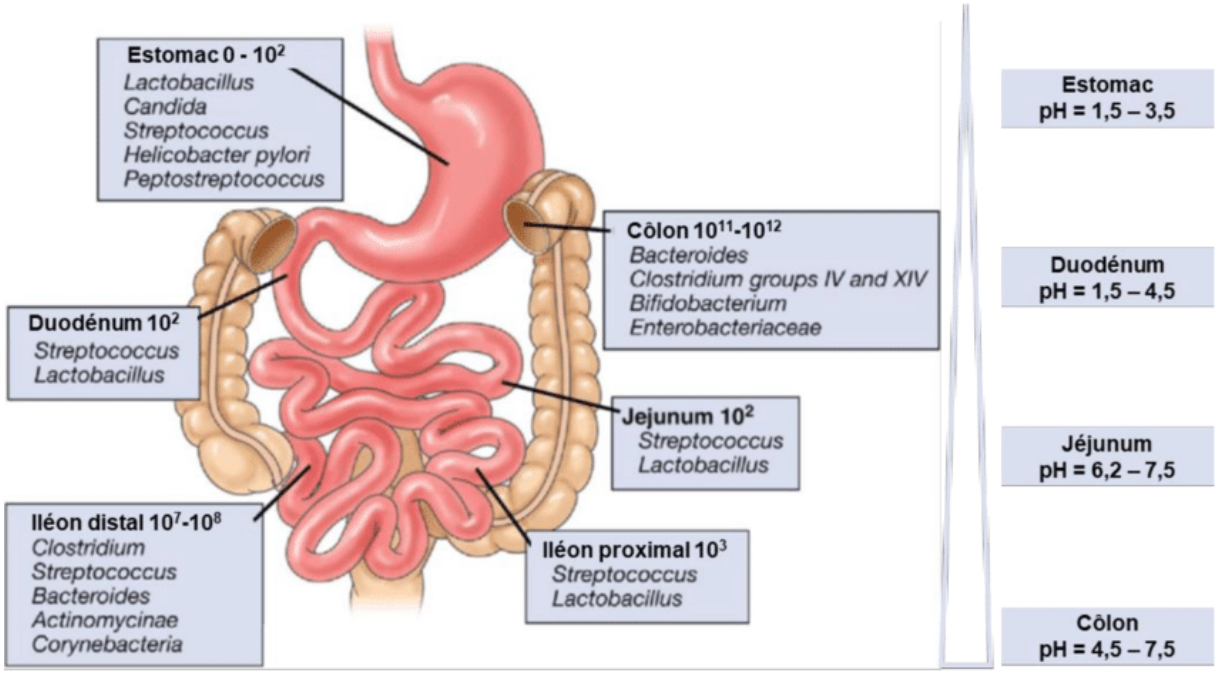


Figure 1 : Composition quantitative et qualitative du microbiote intestinal le long du tube digestif (21)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.8. Les différents rôles du microbiote intestinal

I.8.1. La digestion

Le microbiote intestinal assure un très large panel de fonctions importantes au sein de l'organisme de son hôte. Ici, nous allons évoquer un des grands si ce n'est le plus grand rôle du microbiote : la digestion des fibres alimentaires.

Les fibres alimentaires sont des polysaccharides végétales résistantes à la digestion et à l'absorption au niveau de l'intestin grêle et qui vont venir se retrouver dans le côlon pour y subir une fermentation partielle ou complète par le microbiote. Ce processus métabolique permet d'assurer jusqu'à 10% des besoins énergétiques de l'Homme. Pour assurer cette digestion, le microbiote dispose d'un important arsenal d'enzymes produites par ses bactéries. Les bactéries vont ensuite venir se nourrir de ces fibres digérées leur assurant une source de carbone nécessaire à leur survie.

On retrouve parmi ces polysaccharides complexes : l'amidon présent dans les graines ou les rhizomes, les composants de la paroi de la cellule végétale comme la cellulose ou la pectine présentes dans les fruits et les légumes ou encore les glycosaminoglycanes d'origines animales et fongiques. Le procédé de digestion repose sur la coupure des fibres, jusqu'ici structurées en chaînes longues, en des chaînes plus courtes. S'en suit une transformation de ces chaines courtes en glucides simples à l'aide des enzymes bactériennes qui seront ensuite fermentées en métabolites intermédiaires comme l'acide succinique, l'acide lactique et l'acide formique pour avoir à la fin de cette digestion des acides gras à chaîne courte (butyrate, acétate et propionate) très importants pour la bonne santé de l'individu (22).

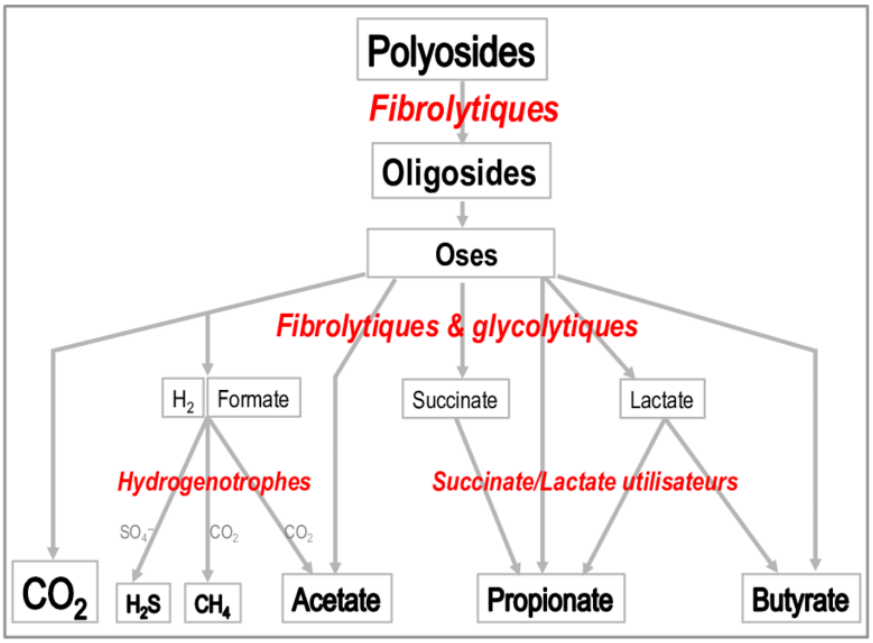


Figure 2 : Chaine trophique de dégradation des fibres alimentaires (29)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.8.2. Le métabolisme des lipides et des protéines

Après la métabolisation et la fermentation des polyosides ou glucides complexes, le microbiote est également impliqué dans le métabolisme des protéines et lipides.

Concernant les protéines, ce métabolisme est moins important qu'avec les fibres mais présent quand même, et nécessaire puisqu'entre 6 et 18 grammes de protéines arrivent au colon chaque jour qu'elles soient d'origine endogène ou exogène (par l'alimentation). Cette métabolisation des protéines est également importante pour les bactéries elles-mêmes puisqu'elle leur assure une source considérable d'azote pour leur développement.

Pour ce faire, les bactéries produisent des enzymes protéolytiques appelées protéases bactériennes qui viennent hydrolyser ces protéines en des peptides plus petits. Les bactéries productrices de protéases appartiennent généralement aux genres Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Streptococcus et Lactobacillus. De la même façon, les peptides subissent une hydrolyse par ces mêmes protéases pour former des acides aminés. Ceux-ci pourront être utilisés par les bactéries comme source d'énergie et d'azote, pourront subir des réactions d'oxydation et de réduction afin de produire des acides gras à chaine courte et de l'ammoniac (23).

Concernant les lipides, il y a entre 5 et 8 grammes de lipides arrivant dans le côlon chaque jour auxquelles on peut ajouter les lipides issus de la desquamation des colonocytes et des lipides bactériens. Pour cette métabolisation des acides gras, les bactéries du microbiote possèdent des lipases qui viennent hydrolyser les triglycérides à chaines longues.

Concernant le métabolisme des stérols soit le cholestérol, les acides biliaires ou les hormones stéroïdiennes.

Le cholestérol va être transformé en coprostanol par le microbiote qui ne sera pas absorbé par l'intestin grêle mais bien éliminé dans les fèces.

Les acides biliaires, eux sont synthétisés par le foie, absorbés par l'iléon puis reviennent au foie grâce au cycle entéro-hépatique. 5% de ces acides biliaires échappent à ce cycle et atterrissent au niveau du côlon où ils seront transformés en acides biliaires secondaires par le microbiote intestinal. Chez l'Homme, les deux principaux acides biliaires secondaires sont les acides désoxycholique et lithocholique, produits de la 7 α-déshydroxylation bactérienne des acides biliaires primaires, acide cholique et chénodésoxycholique (23).

Les hormones stéroïdiennes subiront aussi un métabolisme de la part du microbiote dans le côlon.

I.8.3. Synthèse des vitamines

Il a été démontré qu'en plus des nombreux rôles déjà mentionnés précédemment, le microbiote intestinal est également impliqué dans la production de différentes vitamines telles que la vitamine K connue pour son importance dans la coagulation sanguine, la vitamine B12 (cobalamine), la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B3 (niacine), B9 (acide folique) ou encore B8 (biotine) (24).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.8.4. Immunité

Le microbiote intestinal est important dans le développement du système immunitaire de l'individu puisque dès le début de la vie de l'Homme, celui-ci va venir aider l'organisme à détecter les micro-organismes pathogènes qui nécessiteront d'être éliminés et les micro-organismes commensaux pour l'hôte.

Dans le même temps, les micro-organismes du microbiote intestinal colonisent toutes les parties du tube digestif, de l'œsophage jusqu'au côlon. Le microbiote sera donc exposé quotidiennement à de grandes quantités d'antigènes qu'ils soient d'origines virales, bactériennes, parasitaires ou alimentaires. Ces antigènes peuvent provoquer des réactions inflammatoires, infectieuses ou allergiques avec la production d'anticorps pour protéger l'organisme directement au niveau intestinal puisqu'environ 70% des cellules immunitaires sont situées dans l'intestin (20).

I.8.5. Métabolisme des médicaments

Le microbiote intestinal participe également au métabolisme des médicaments. Ce métabolisme peut être bénéfique pour l'individu avec la formation de métabolites actifs comme il peut être néfaste et rendre le médicament inactif sur la pathologie visée.

Pour illustrer le premier cas, on peut citer l'exemple de la sulfasalazine qui est un anti-inflammatoire indiqué dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Ce médicament est ce que l'on appelle un promédicament, il a besoin d'être activé dans le corps pour être bénéfique au patient. Ici, la sulfasalazine va cheminer jusqu'au côlon sous forme inchangée et donc inactive puis des azoréductases bactériennes produites par le microbiote intestinal viennent casser la double liaison azoïque de la molécule libérant ainsi la sulfapyridine aux propriétés antibiotiques et l'acide 5-aminosalicylique aux propriétés anti-inflammatoires.

Pour illustrer le deuxième cas, on peut citer l'exemple de la digoxine principalement utilisée en cas de troubles du rythme cardiaque. Dans 5 à 10% des cas, la digoxine peut être métabolisée en dihydrodigoxine par le microbiote intestinal la rendant inefficace pour l'individu.

I.8.6. Croissance

Une autre fonction peu connue du microbiote intestinal serait un rôle sur la croissance. On utilise le conditionnel ici car les propos suivants sont les produits d'une étude menée sur modèles murins et qui restent à démontrer chez l'Homme.

L'étude montre cependant que dans un état de sous nutrition chronique, des mécanismes de résistance à l'hormone de croissance se mettent en place. On retrouve une diminution de la production de facteurs de croissance comme l'Insulin-like Growth Factor (IGF) secrétés par l'hypophyse qui conduit à une taille plus petite par rapport aux sujets normaux. De plus, les chercheurs ont trouvé que peu importe l'état de nutrition, les souris axéniques prennent moins de poids et ont une plus petite taille au même âge que les souris pourvues d'un microbiote intestinal.

On a pu démontrer par la suite que le microbiote a un rôle dans la croissance notamment avec l'activité d'une bactérie : *Lactiplantibacillus plantarum.* Cette bactérie permet la maturation de l'épithélium intestinal et stimule la croissance. En effet, elle est capable de produire le muramyldipeptide qui est également un composant majeur de la paroi bactérienne.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Cette molécule stimule la production d'IGF qui se fixera aux récepteurs NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) présents sur les cellules de l'épithélium intestinal et atténuera les retards de croissance liés à une sous-nutrition (25).

Ces études demandent à être enrichies et confirmées chez l'Homme mais montrent néanmoins l'étendue considérable des rôles que le microbiote joue dans l'organisme.

I.8.7. Satiété

Toujours dans le cadre d'une étude sur modèle murin pour le moins intéressante. Les scientifiques montrent que le microbiote intestinal jouerait également un rôle dans l'apparition de la satiété.

On sait que la satiété est un phénomène modulé par une communication entre différents organes comme le cerveau, l'estomac, le pancréas, l'intestin par le biais de signaux nerveux et hormonaux. La flore intestinale rentrerait dans l'équation.

Les travaux reposeraient sur une culture de bactéries *Escherichia coli,* bactéries très présentes dans le microbiote humain, nourries avec des nutriments. Quelques dizaines de minutes suivant cet apport de nutriments, les bactéries ont commencé à produire des protéines qu'elles ne produisaient pas avant. Ces protéines identifiées comme des protéines ClpB stimuleraient la production d'hormones favorisant la satiété comme le Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1) et activeraient directement les neurones anorexigènes de l'hypothalamus induisant ainsi le phénomène de satiété chez le rongeur. Il a été montré que lorsqu'on administrait ces protéines à des rongeurs affamés, ceux-ci avaient une prise alimentaire moins importante qu'à la normale (26).

I.9. Les perturbateurs du microbiote intestinal

I.9.1. Alimentation

« Nous sommes ce que nous mangeons » est une phrase que chacun a déjà entendu. On peut l'associer au microbiote, sa composition dépend également de ce que nous ingérons au cours de notre vie. En effet, notre alimentation est le principal carburant pour nos bactéries intestinales : une modification de celle-ci entrainera donc forcément une modification de notre microbiote intestinal. De plus, on sait maintenant qu'un microbiote en bonne santé est un microbiote avec une composition diversifiée en micro-organismes et cela passe par une alimentation diversifiée elle aussi.

Les scientifiques s'accordent pour l'alimentation adaptée à un bon profil du microbiote, elle doit :

- <u>Être riche en fibres :</u>

  Les fibres sont des résidus végétaux d'aliments non transformés par la digestion et qui se retrouvent majoritairement au niveau du côlon. Elles constituent un substrat pour la croissance des micro-organismes et augmentent donc la concentration des produits de la fermentation bactérienne nécessaire à la bonne santé intestinale. On retrouve ces fibres dans les fruits, les légumes, légumineuses et également les glucides complexes (comme les pâtes et le riz)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- Contenir des aliments fermentés :

  Les aliments fermentés tels que le miso, la choucroute, les yaourts contiennent des probiotiques qui sont des sources directes de micro-organismes vivants. Ces aliments vont donc venir enrichir directement le microbiote intestinal de l'individu.

- Être faible en aliments transformés :

  La consommation d'aliments transformés, de plus en plus fréquentes dans les régimes alimentaires occidentaux, est associée à un effet néfaste sur la composition et l'activité de la flore microbienne. La présence d'un grand nombre d'additifs notamment des agents émulsifiants utilisés pour améliorer la texture ou prolonger la durée de vie de ces aliments modifierait négativement l'équilibre fonctionnel du microbiote en favorisant la translocation de bactéries à travers les cellules épithéliales intestinales. A terme, cela favoriserait la survenue de pathologies inflammatoires chroniques chez l'Homme. Nous reviendrons plus tard sur ces mécanismes.

I.9.2. Stress

Avant de commencer, il convient de préciser que le microbiote intestinal est en relation constante avec le cerveau grâce à l'axe MIC (Microbiote-Intestin-Cerveau). C'est un système de communication complexe fonctionnant de façon bidirectionnelle à l'aide de voies de communications directes et indirectes.

Concernant la voie directe, elle est établie notamment par le nerf vague qui est le principal nerf parasympathique du système nerveux autonome. Avec la présence d'afférences et d'efférences, il participe à cette communication bidirectionnelle le long de l'axe MIC.

Concernant la voie indirecte, le microbiote intestinal a la capacité de moduler la production de neurotransmetteurs et de métabolites d'origines microbiennes permettant d'agir à plusieurs endroits de l'organisme avec un seul point d'origine. Parmi ces neurotransmetteurs, on peut citer la sérotonine qui sert notamment à la régulation du comportement et du fonctionnement cérébral. Cette sérotonine est produite majoritairement dans les cellules entérochromaffines présentes dans l'intestin et cette production est modulée par le microbiote intestinal (27).

Maintenant que le dialogue microbiote-cerveau est établi, il a été constaté qu'une exposition à un stress chronique pouvait engendrer des altérations de la composition du microbiote intestinal. En effet, ce stress chronique favoriserait l'apparition d'inflammation systémique et locale au niveau de l'intestin. La perturbation de ce dialogue système immunitaire/microbiote modifie la composition de celui-ci en augmentant ou diminuant la quantité de bactéries présentes (28). Par exemple, le stress induit la diminution de l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* qui est une bactérie importante pour les fonctions métaboliques et immunitaires du microbiome.

I.9.3. Tabac

L'impact de la consommation de tabac sur le microbiote intestinal a commencé à être étudié lorsque l'on s'est rendu compte qu'un sevrage tabagique entrainait bien souvent un gain de poids chez l'Homme. En effet, des composés du tabac comme la nicotine atteindrait le système digestif et modifierait la composition du microbiote augmentant sa capacité à extraire l'énergie des aliments.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Plus de calories absorbées par le fumeur comparé à un individu non-fumeur pour la même alimentation cependant l'effet « coupe-faim » du tabac évite l'emballement calorique en réduisant les prises alimentaires du fumeur, ce qui n'est plus le cas lors d'un sevrage tabagique.

Les scientifiques ont démontré cela avec une étude sur des modèles murins où l'on a transféré un microbiote de souris exposées à la fumée du tabac à des souris axéniques c'est-à-dire dépourvues de microbiote et n'ayant jamais été exposé à la fumée du tabac. La souris receveuse a progressivement pris du poids du fait qu'elle absorbait plus de calories de son alimentation.

En revanche, la souris receveuse ne gagnait pas de poids si elle était traitée parallèlement avec un antibiotique détruisant son nouveau microbiote. Chez l'Homme, une étude préliminaire montre des résultats similaires à ceux obtenus avec l'étude sur modèles murins (29).

On note donc ici que le tabagisme est un facteur notable de variation de la composition du microbiote intestinal chez l'Homme. En termes de composition, on remarque à l'arrêt du tabac une augmentation du taux de bactéries des phyla *Firmicutes (Bacillota)* et *Actinobacteria (Actinomycetes)* et une diminution des bactéries des phyla *Proteobacteria (Pseudomonata)* et *Bacteroidetes (Bacteroidota) (30)*.

I.9.4. Médicaments

La prise de médicaments est un des facteurs majeurs de variations de la composition du microbiote, aussi bien pour une prise aiguë que pour une prise chronique. On peut citer ici les antibiotiques comme références des médicaments impactant le microbiote intestinal mais les inhibiteurs de pompes à protons (IPP), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antidiabétiques oraux, les antipsychotiques atypiques et autres ont aussi un impact sur la composition du microbiote (31).

Les antibiotiques

Les antibiotiques sont une catégorie de médicaments dont le but est de détruire ou d'empêcher la croissance des micro-organismes pathogènes pour l'Homme afin d'améliorer son état de santé. Le microbiote intestinal est lui composé de ces micro-organismes. Les antibiotiques tuent toutes les bactéries ou empêchent leur colonisation sans distinctions entre celles pathogènes ou non, ils sont donc voués à détruire l'ensemble du microbiote intestinal.

C'est pour cette raison qu'il est conseillé d'associer à l'antibiothérapie une prise de probiotiques afin de reconstruire un microbiote intestinal sain et de limiter la colonisation du microbiote par des bactéries pathogènes telles que *Clostridium difficile* responsables de la plupart des diarrhées induites par antibiothérapie.

De plus après la prise d'antibiotiques, la restructuration du microbiote intestinal n'est jamais réalisée entièrement et conduit à la diminution de la diversité de celui-ci. Ce phénomène est d'autant plus problématique lorsqu'il s'agit d'une antibiothérapie répétée durant l'enfance. La diversité du microbiote intestinal de l'enfant sera considérablement impactée et engendrera un mauvais développement de leur microbiome.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les Inhibiteurs de pompes à protons

Les IPP sont des médicaments que l'on retrouve sur bon nombre de prescriptions avec des durées de prises bien souvent superflues. Ces médicaments sont indiqués notamment dans la prévention et la prise en charge des reflux gastro-œsophagiens et des lésions gastroduodénales dues aux AINS. Ils agissent en bloquant la pompe H^+/K^+-ATPase ou pompe à protons ce qui empêche l'émission d'ion H_3O^+ dans la lumière gastrique diminuant ainsi l'acidité à ce niveau-là.

Ainsi la prise répétée d'IPP entraine une modification de la composition du microbiote de l'hôte avec une augmentation de la densité bactérienne. Celle-ci est due à la création d'un environnement plus favorable au développement bactérien avec un pH gastrique augmenté sous l'action des IPP. On retrouve majoritairement une augmentation de la quantité des Streptococcus, Enterococcus et Lactococcus.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS sont une classe de médicaments destinée à lutter contre l'inflammation, la douleur mais jouent également un rôle dans la modification de la composition du microbiote intestinal. En effet, les AINS perturberaient la vascularisation intestinale en bloquant la production de prostaglandines et modifieraient les marqueurs de l'inflammation ce qui affecteraient la composition du microbiote. On peut citer une augmentation des bactéries de la famille des Acidaminococcaceae pour les patients consommant des AINS régulièrement (32).

Les antidiabétiques oraux

La metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides normoglycémiants qui modifie la composition du microbiote intestinal de l'individu. La molécule entraine une modification de la circulation entéro-hépatique des acides biliaires impliqués dans la régulation du microbiote intestinal. On note une augmentation de la quantité de bactéries du genre Escherichia et une diminution du genre Intestinibacter (33).

Les antipsychotiques atypiques

Ces médicaments agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques et les effets sur la composition du microbiote intestinal dépend majoritairement de la molécule utilisée.

De façon générale, on observe avec un traitement par neuroleptiques atypiques une diminution en bactéries *Akkermansia muciniphila* et une augmentation des bactéries de la famille des *Lachnospiraceae (34)*.

On a donc vu que plusieurs facteurs extérieurs pouvaient avoir un impact sur la composition du microbiote intestinal avec principalement l'alimentation, le stress, le tabagisme ainsi que la prise répétée de médicaments. De plus, d'autres classes médicamenteuses peuvent être responsables de variations du microbiote. C'est le cas des statines, opioïdes, hormones thyroïdiennes et autres dont les recherches demandent encore à être approfondies.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.10. Microbiote intestinal et pathologies

On a évoqué précédemment que le microbiote intestinal joue un rôle prépondérant dans de nombreuses fonctions de l'organisme. Il est donc normal de le voir impliqué dans plusieurs pathologies humaines touchant le tube digestif ou non.

I.10.1. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

Les MICI regroupent deux pathologies de l'intestin : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Elles se caractérisent toutes les deux par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif liée à une hyperactivation du système immunitaire digestif entrainant des ulcérations. Cette hyperactivation peut être due à des facteurs génétiques, environnementaux ou due à un état de dysbiose du microbiote intestinal. La MC peut toucher toutes les différentes parties du tube digestif lorsque la RC se limite au rectum et au colon.

Les mécanismes d'apparition de ces MICI restent encore un mystère même si plusieurs pistes sont à l'étude dont celles menant à l'implication du microbiote. Les principaux arguments montrant la participation de la flore intestinale dans les MICI sont que l'on retrouve très souvent chez les malades une plus faible diversité bactérienne du microbiote et une diminution de la proportion de certaines espèces de bactéries productrices de butyrate, un acide gras à chaine courte aux propriétés anti-inflammatoires. Dans le même temps, les bactéries considérées comme pathogènes sont retrouvées en plus grande quantité, c'est le cas des Protéobactéries.

En plus du manque de diversité bactérienne, on retrouve chez les patients atteints de MICI une altération de la production d'acides biliaires secondaires que l'on a évoqué précédemment. Lors d'une dysbiose du microbiote, on retrouve un défaut dans le processus de métabolisation des acides biliaires primaires empêchant la formation d'acides biliaires secondaires à activité anti-inflammatoire favorisant donc l'apparition d'inflammation chronique (35).

I.10.2. Syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie affectant grandement la qualité de vie du patient et dont la prévalence est élevée avec 5% de la population française et 11% de la population mondiale touchée par ce syndrome (36). Il est caractérisé par des troubles de la motricité de l'intestin avec une accélération ou un ralentissement du transit et une sensibilité intestinale augmentée. Ses symptômes sont la diarrhée et/ou la constipation, des spasmes, brûlures, ballonnement ou encore de la fatigue sur le plan général. A l'heure actuelle, le traitement reste symptomatique puisque aucun traitement ne permet de guérir cette maladie à l'étiologie encore incomprise.

De même que pour les MICI, le microbiote semblerait jouer un rôle dans le développement de l'intestin irritable avec un état de dysbiose favorisant l'inflammation, on retrouve une augmentation des bactéries pro-inflammatoires et une diminution des bactéries anti-inflammatoires (Bacillus notamment). Une diminution de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* qui produit du butyrate est également à noter. On retrouve le même déséquilibre au niveau des acides biliaires secondaires que dans les MICI à savoir une augmentation des taux d'acides biliaires primaires et une diminution des taux d'acides biliaires secondaires dans les selles des patients avec le syndrome de l'intestin irritable (37).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.10.3. Obésité et diabète

On évoquera bien plus en détail la physiopathologie du diabète et sa relation avec le microbiote intestinal plus tard. Cependant, il fait tout de même partie des pathologies associées au microbiote intestinal et en lien avec l'obésité.

Concernant l'obésité, c'est un fléau mondial dont la prévalence est en constante progression. Selon l'OMS, en 2022, 43% de la population adulte mondiale est en état d'obésité soit environ 2,5 milliards d'adultes. Rien qu'en France, c'est environ 17% de la population qui souffre de cette pathologie. Elle est caractérisée par une personne ayant un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2 et résulte d'un déséquilibre de la balance calories consommées/dépensées en faveur de l'apport calorique. Ce fléau peut entrainer de nombreux dommages sur la santé notamment la survenue du diabète de type 2 ou de maladies cardio-vasculaires.

Le lien entre l'obésité et le microbiote intestinal est établi et peut être démontré par une étude sur modèle murin. En effet, si l'on greffe à une souris axénique un microbiote de souris obèse celle-ci va prendre du poids par la suite en conservant la même alimentation. Le schéma est le même dans le cas de l'obésité, on a une dysbiose du microbiote avec une augmentation des taux de bactéries néfastes pour l'organisme et une diminution des bactéries bénéfiques comme les Bifidobactéries ou l'espèce *Akkermansia muciniphila.*

Cette modification de la composition du microbiote intestinal donne la capacité à l'intestin de l'individu d'extraire plus de calories de l'alimentation ingérée ce qui favorise donc logiquement le stockage énergétique et la prise de poids (38).

I.10.4. Maladies cardiovasculaires

Le microbiote intestinal est également impliqué dans les maladies cardiovasculaires. Pour en parler, on peut utiliser le projet nommé METACARDIS (Metagenomics in Cardiometabolic Diseases) coordonné par l'INSERM qui s'intéresse au lien entre le microbiote et le développement de maladies cardiométaboliques comme le diabète, les maladies coronariennes et l'insuffisance cardiaque. Ce projet a pour but de découvrir des biomarqueurs des maladies cardiométaboliques en se servant des avancées technologiques en matière de profilage métagénomique. En découvrant ces biomarqueurs, on pourrait ainsi établir un diagnostic plus précoce de ces maladies et mettre en place une prise en charge plus efficace du patient.

Les analyses du microbiote ont pu être réalisées sur des volontaires sains et des patients atteints de cardiopathies ischémiques à différents stades (syndrome coronarien aigu, chronique et avec insuffisance cardiaque). Les chercheurs ont trouvé plusieurs modifications du microbiote intestinal chez les patients atteints de ces pathologies (39).

On retrouve une diminution de la diversité bactérienne globale, une perturbation de la production d'acides gras à chaine courte, une diminution de la production d'alpha tocophérol qui est un métabolite protecteur avec des propriétés antioxydantes, une augmentation du métabolisme de certains acides aminés comme la phénylalanine et le tryptophane. Cette dernière perturbation augmente la production de triméthylamine N-oxyde (TMAO) qui est un métabolite associé à un fort risque de maladies cardiovasculaires en favorisant la survenue d'athérosclérose et de thromboses.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.10.5. Maladies neurologiques

Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par une disparition progressive plus ou moins rapide des neurones dopaminergiques dans le cerveau. Elle se manifeste par une triade symptomatique avec bradykinésie, hypertonie des membres et tremblements au repos. Cette pathologie pourrait avoir un lien avec le microbiote intestinal.

Bien évidemment des recherches supplémentaires doivent être réalisées pour comprendre réellement les mécanismes mis en jeu mais plusieurs pistes sont étudiées à ce jour.

La dégradation des neurones dopaminergiques est provoquée par l'agrégation d'une protéine nommée alpha-synucléine (αSyn). Dans le cas de la maladie de Parkinson, c'est un cercle vicieux présent puisque la dysbiose favorise l'agrégation de ces protéines αSyn et cette augmentation de l'agrégation favorise l'état de dysbiose du microbiote. En effet, l'agrégation d'αSyn entraine la mort de certaines bactéries spécifiques conférant aux patients atteints de Parkinson un microbiote intestinal relativement semblable en termes de composition (40).

Également, la dysbiose du microbiote intestinal induit une neuro-inflammation conduisant à son tour à la neurodégénérescence de la maladie de Parkinson. En effet, la dysbiose provoque une diminution de la quantité de bactéries productrices d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) au pouvoir anti-inflammatoire et une production augmentée de cytokines pro-inflammatoires. On a établi précédemment la relation existante entre le cerveau et le microbiote via l'axe MIC, ces cytokines vont donc cheminer jusqu'au cerveau par la circulation sanguine et provoquer une neuro-inflammation (41).

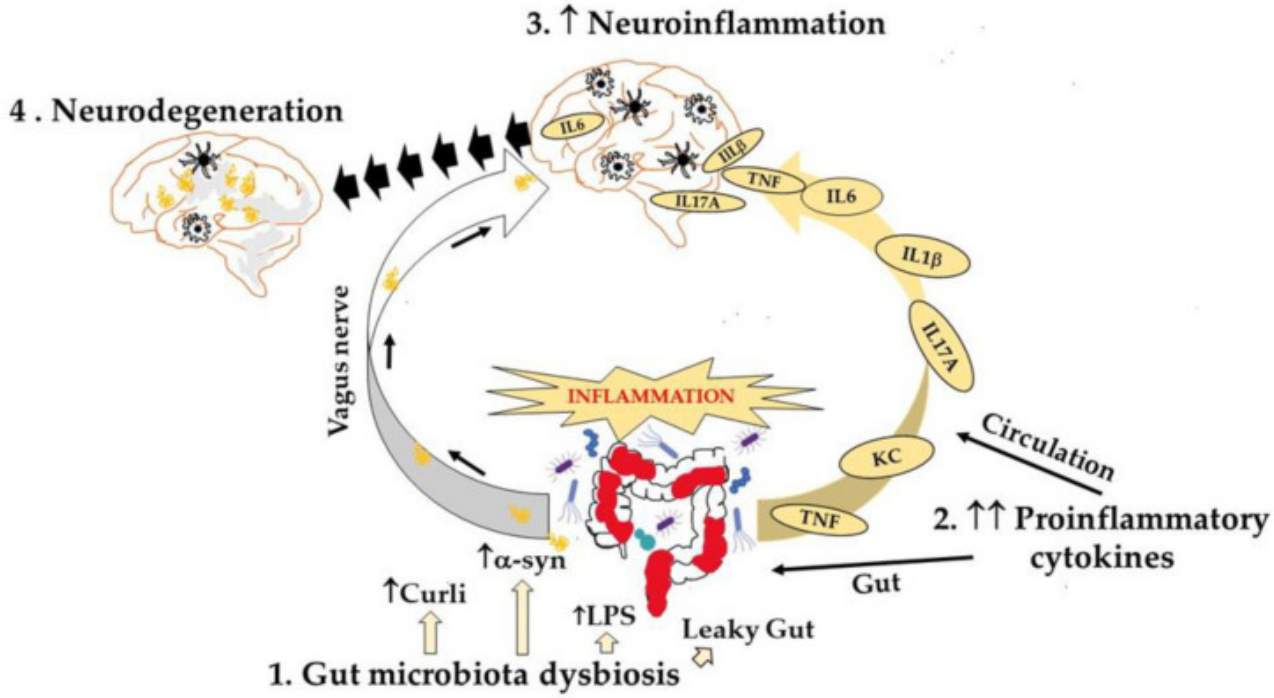


Figure 3 : Schéma du processus entrainant la neurodégénération par le microbiote intestinal dans la maladie de Parkinson (41)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Maladie d'Alzheimer

Une autre maladie neurodégénérative affectant la mémoire et les fonctions cognitives est la maladie d'Alzheimer qui est due à la modification de deux molécules : (1) une accumulation excessive de plaques amyloïdes naturellement présentes dans le cerveau mais ici l'accumulation est toxique pour les cellules nerveuses ; et (2) la protéine Tau qui est une protéine de structure des neurones qui est également modifiée conduisant à la désorganisation des neurones puis à la mort des cellules nerveuses.

La maladie d'Alzheimer est multifactorielle : la génétique, les facteurs environnementaux, l'âge et donc le microbiote intestinal jouent un rôle dans sa survenue. Une étude sur modèle murin confirme l'hypothèse. En effet, des chercheurs ont transplanté un microbiote intestinal de souris atteintes d'Alzheimer et un microbiote intestinal de souris saines à des souris axéniques. La diversité du microbiote chez les souris « Alzheimer » était beaucoup moins forte que les souris normales avec une augmentation majeure de bactéries d'espèce *Desulfovibrio*. De plus, les rongeurs ayant reçu le microbiote « Alzheimer » ont montré un plus faible taux de réussite dans les exercices impliquant la mémoire spatiale à long terme soit un des symptômes typiques de la maladie d'Alzheimer. On retrouve également les mêmes mécanismes concernant la neuro-inflammation et neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer (42).

I.10.6. Schizophrénie

Le microbiote intestinal est également impliqué dans la schizophrénie avec relativement les mêmes mécanismes que l'on décrit depuis quelques paragraphes à savoir une dysbiose du microbiote intestinal avec une plus faible diversité en micro-organismes par rapport aux patients sains, la transplantation d'un microbiote intestinal de souris schizophréniques à des souris axéniques conférant aux souris saines des comportements typiques de la maladie tels que l'hyperactivité ou la baisse de l'anxiété (43).

I.10.7. Dépression

Les troubles dépressifs sont des troubles mentaux caractérisés par une tristesse persistante et/ou une perte de la capacité à ressentir de l'intérêt et du plaisir pour des activités attrayantes auparavant.

La relation existante entre le microbiote intestinal et les troubles dépressifs s'explique notamment par la présence de l'axe Microbiote-Intestin-Cerveau dans l'organisme avec la présence du nerf vague pour matérialiser celui-ci. En effet, une étude menée sur des modèles murins a montré l'importance du microbiote intestinal dans la dépression. Les chercheurs ont transféré un microbiote intestinal de souris présentant des troubles dépressifs à deux groupes de souris : un groupe de souris axéniques classiques et un autre groupe de souris axéniques à qui on a sectionné le nerf vague coupant ainsi toute communication entre l'intestin et le cerveau.

Les souris axéniques classiques ont, à la suite de cette expérience, présenté des troubles de la dépression à leur tour tandis que la totalité des souris ayant subi la vagotomie ont été protégées de la survenue des troubles dépressifs. Ainsi le transfert de microbiote induit bien une dépression grâce à l'axe MIC, preuve du lien entre le microbiote intestinal et la dépression (44).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.10.8. Cancers

Une dysbiose du microbiote intestinal est également un facteur de risque dans la survenue de plusieurs cancers. Le cancer le plus étudié en relation avec le microbiote intestinal est le cancer colorectal (CCR) et cela semble logique au vu de la proximité anatomique entre l'écosystème du microbiote et le côlon.

On a retrouvé dans les selles de patients cancéreux une plus grande abondance de bactéries des genres Bacteroides et Prevotella. A l'inverse, on a retrouvé une plus faible quantité de bactéries de la famille des Lachnospiraceae productrices de butyrate par rapport aux selles de patients sans tumeurs. De plus, l'inflammation intestinale causée par cette dysbiose favorise également la survenue de CCR. Les acides biliaires secondaires, vantés précédemment pour leur bénéfice sur l'inflammation montrent dans le même temps des propriétés carcinogènes pour le côlon avec la production de métabolites réactifs de l'oxygène pouvant causer des dommages à l'ADN (45).

Ces phénomènes montrent l'implication du microbiote dans la survenue et le développement des tumeurs. D'autres tumeurs seraient en lien avec le microbiote intestinal demandant ainsi plus d'études à ce sujet, on peut citer les cancers gastriques, du pancréas ou encore les cancers du sein.

Tous ces mécanismes dépendant du microbiote intestinal rendent indéniables la relation entre ces différentes pathologies et une dysbiose du microbiote. La question reste de savoir à quel point le microbiote intestinal influence la survenue de ces maladies ? Sera-t-il possible de prévoir ces pathologies en analysant la composition du microbiote intestinal de l'individu ? Dans tous les cas, on a vu que la santé globale était influencée par une bonne santé du microbiote puisque celui-ci joue un rôle dans de nombreuses fonctions de l'organisme. Des pistes thérapeutiques de supplémentation du microbiote intestinal peuvent donc être un bon axe de réflexion concernant la prévention et la thérapie de ces pathologies à l'avenir.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II. Le diabète

Tout d'abord nous évoquerons les caractéristiques générales du diabète puis nous nous concentrerons sur le diabète de type II ainsi que le diabète post-transplantation d'organe.

II.1. Rôle de l'insuline

L'insuline est une hormone secrétée par les cellules β des îlots de Langerhans dans le pancréas. Elle est nécessaire à la régulation de la glycémie soit le taux de glucose dans le sang tout au long de la journée. L'insuline possède une action hypoglycémiante en permettant au glucose sanguin d'entrer dans les cellules au niveau du tissu adipeux, du tissu musculaire et du foie afin d'être stocké sous forme de glycogène dans le foie et les muscles. Ce procédé s'appelle la glycogénogenèse.

Le chemin inverse où le foie libère du glucose à partir du glycogène se nomme la glycogénolyse.

Le foie est également capable de synthétiser du glucose à partir des acides aminés des protéines, ce mécanisme est nommé la néoglucogénèse.

Lors d'un apport alimentaire glucidique, l'insuline vient inhiber la glycogénolyse et la néoglucogénèse tout en activant la glycogénogénèse. Cela permet à l'organisme d'éviter un apport trop important de glucose et l'hyperglycémie pouvant en résulter (46).

En somme, le principal rôle de l'insuline est le maintien de l'homéostasie glucidique.

II.2. Les différents types de diabètes

Le diabète est une maladie chronique marquée par un taux de glucose sanguin trop élevé pouvant entrainer des complications sur la santé à terme. Il en existe différents types :

II.2.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 ou encore appelé diabète insulino-dépendant est causé par une production insuffisante ou complètement nulle de l'insuline entrainant l'augmentation constante de la glycémie chez l'individu.

Il s'agit ici d'une maladie auto-immune. En effet, les cellules immunitaires lymphocytes T ne reconnaissent plus les cellules β des îlots de Langerhans comme des cellules du soi mais comme des cellules étrangères à l'organisme et les détruisent. L'insuline n'est donc plus produite et l'hyperglycémie s'installe (47).

Les premiers symptômes du diabète de type 1 apparaissent quelques mois à quelques années après le début de cette destruction auto-immune. La moitié des cas se déclare avant l'âge de 20 ans avec un pic de fréquence observé à 12 ans.

II.2.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) ou encore diabète insulino-résistant représente entre 80 et 90% des diabètes. Ce diabète résulte de deux mécanismes : une diminution de l'insulinosécrétion et une résistance à l'action de l'insuline. (48)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tout diabète est dû à une altération de l'insulinosécrétion empêchant de répondre aux besoins de l'organisme. Dans le cas du DT2, ces besoins en insuline sont d'autant plus augmentés du fait de l'insulinorésistance.

L'insulinorésistance s'explique par le fait que les récepteurs des cellules du foie, des muscles et du tissu adipeux deviennent moins sensibles à l'insuline entrainant une augmentation de la production de l'insuline pour combler cette désensibilisation. C'est un cercle vicieux qui s'installe puisque cette surproduction d'insuline épuise à son tour les cellules β du pancréas qui, à terme, n'arriveront plus à produire suffisamment d'hormone hypoglycémiante pour corriger l'hyperglycémie : ce phénomène se nomme glucotoxicité.

Bien que le facteur génétique soit présent dans la survenue du DT2 notamment concernant la diminution de la sécrétion de l'insuline, les facteurs hygiéno-diététiques demeurent prépondérants. En effet, le DT2 autrefois appelé « diabète gras » est grandement provoqué par une mauvaise alimentation riche en graisses et en sucres, pauvre en fibres et le tout combiné à une sédentarité menant à l'obésité.

II.2.3. Diabète insipide central

Le diabète insipide ou diabète « à l'eau » est un type de diabète plus rare touchant 1 personne sur 25 000. Ce diabète est caractérisé par l'incapacité du cerveau à produire de la vasopressine. Celle-ci est une hormone anti-diurétique qui sert donc à retenir l'eau dans l'organisme. Physiologiquement, l'hypothalamus et l'hypophyse régulent la production de cette hormone afin de gérer la quantité d'eau dans le corps. Dans le cas du diabète insipide, il n'y a plus de vasopressine donc le corps ne retient plus l'eau conduisant à une polyurie importante et permanente. Cette urine est cependant claire et ne contient pas de sucre comme c'est le cas dans le DT2 mais entraine une polydipsie pour compenser ces pertes d'eau (49).

II.2.4. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un trouble de l'homéostasie glucidique amenant une hyperglycémie et ayant débuté durant la grossesse chez la femme. En 2021, le taux de femmes ayant développé un diabète gestationnel était de 16,4%.

Cet excès de glucose dans le sang peut être transmis au fœtus et provoquer une prise de poids plus importante que la normale amenant des risques de détresse respiratoire à la naissance ou alors une augmentation du risque de développer un diabète à l'avenir pour l'enfant. Chez la mère, la survenue de ce diabète favorise aussi des risques d'hypertension artérielle grave, d'accouchement prématuré ou encore une augmentation des risques de développer un diabète de type 2 après la grossesse (50).

II.2.5. Le diabète post-transplantation d'organe

Le diabète sucré post-transplantation d'organe ou Post Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) est un diabète qui survient comme une complication suivant une greffe d'organe notamment du rein. Nous reviendrons plus en détails sur celui-ci mais il s'explique par différents mécanismes à savoir la prise de médicaments immunodépresseurs après la greffe qui peuvent affecter la régulation de la glycémie en guise d'effets indésirables, l'insulinorésistance et les modifications du métabolisme de l'individu dues à la transplantation.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.3. Valeurs usuelles de la glycémie et mesures

Le taux normal de glucose dans le sang est compris entre 0,7 g/L (soit 3,9 mmol/L) et 1,10 g/L (soit 6,1 mmol/L) à jeun. En période post prandiale soit 2h après un repas, la glycémie doit être inférieure à 1,40 g/L (soit 7,8 mmol/L).

En dessous de 0,7 g/L on est en hypoglycémie, au-dessus de 1,10 g/L on parle donc d'hyperglycémie.

Pour établir qu'un patient est diabétique on mesure sa glycémie, le diagnostic est positif si :

- La glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g/L (soit 7 mmol/L) à deux reprises espacées de quelques jours
- La glycémie à tout moment de la journée est supérieure à 2,0 g/L (soit 11 mmol/L)

Pour mesurer sa glycémie, on réalise une glycémie capillaire à partir d'une goutte de sang. On place une lancette qui permet de piquer le doigt sur un stylo auto-piqueur, on pique le doigt, on dépose la goutte de sang sur une bandelette préalablement insérée dans le lecteur à glycémie et on attend le résultat de la glycémie donnée. C'est une méthode qui permet d'avoir la valeur de la glycémie instantanée et pratique pour l'autosurveillance glycémique chez les patients diabétiques.

On peut également mesurer le niveau de glucose en continu dans le liquide interstitiel. La mesure continue de glucose est possible grâce à un dispositif constitué d'un capteur, d'un transmetteur et d'un récepteur. Le capteur, couplé au transmetteur, est à placer soit même sur la peau au niveau de l'arrière du bras généralement. Celui-ci est à remplacer régulièrement tous les 14 jours. Il mesure en continu le glucose présent dans le liquide interstitiel (liquide présent entre les cellules) grâce à un filament souple sous la peau. Le capteur émet un signal électrique dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de glucose. Le transmetteur, lui, transmet le signal électrique au récepteur à intervalle de temps régulier. Un récepteur adapté intègrera ce signal lorsqu'il est placé à proximité du capteur et affichera les données glycémiques de l'individu. Cette méthode est moins contraignante pour le patient diabétique puisqu'elle évite au patient de se prélever une goutte de sang plusieurs fois par jour (51).

Dans le même temps, on peut mesurer le taux d'hémoglobine glyquée HbA1c dans le sang qui reflète la valeur de la glycémie sur une période d'environ 2 à 3 mois à partir d'un dosage sanguin réalisé en laboratoire d'analyse. En effet, le glucose se fixe à l'hémoglobine lorsqu'il est véhiculé dans le sang. Chez une personne non diabétique, il ne se fixe qu'en petite quantité tandis que chez une personne diabétique ce n'est pas le cas : plus la glycémie est haute, plus le glucose se fixe à l'hémoglobine.

La valeur usuelle de l'HbA1c est comprise entre 4 et 6%. Chez une personne diabétique, on considère que le diabète est équilibré lorsque cette valeur est inférieure à 7%.

II.4. Épidémiologie du diabète

En France

La prévalence du diabète en France est en constante augmentation. En 2022, d'après l'OMS, on recense 6,3% de la population soit plus de 4,3 millions de personnes traitées pour un diabète. Le diabète de type 2 représente 90% de ces cas soit environ 3,9 millions de personnes. Ces chiffres représentent uniquement les personnes qui ont été diagnostiquées, on peut donc aisément dire qu'ils sont sous-évalués par rapport à la réalité.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La répartition du diabète entre hommes et femmes est plutôt équilibrée avec 44,8% de femmes diabétiques et 55,2% d'hommes. On note cependant une disparité géographique concernant la prévalence du diabète en France avec deux fois plus de personnes diabétiques dans les départements d'outre-mer qu'en France métropolitaine.

Dans le monde

En 2021, toujours en accord avec les données de l'OMS, il est considéré que 537 millions d'adultes sont atteints de diabète dans le monde soit plus de 480 millions de personnes avec un diabète de type 2. Cela représente 10,5% de la population adulte mondiale.

Ce chiffre est, comme en France, basé sur les patients diagnostiqués dans le monde donc largement en dessous de la prévalence réelle surtout lorsque l'on considère que le diabète progresse de plus en plus fortement dans les pays en voie de développement où le diagnostic est plus compliqué à établir.

Les prévisions futures

Le diabète et plus particulièrement le diabète de type 2 est en constante progression en France et dans le monde, d'autant plus fortement dans les pays en voie de développement sur des continents comme l'Afrique, l'Asie du Sud-est ou encore l'Amérique du Sud.

Cette pathologie surnommée également « maladie du siècle » est une véritable épidémie dont la prévalence estimée pour les années futures ne peut être qualifiée autrement que exponentielle.

En effet, d'après la Fédération International du Diabète, on estime que 643 millions d'adultes seront touchés par le diabète d'ici 2030 et 783 millions d'ici 2045.

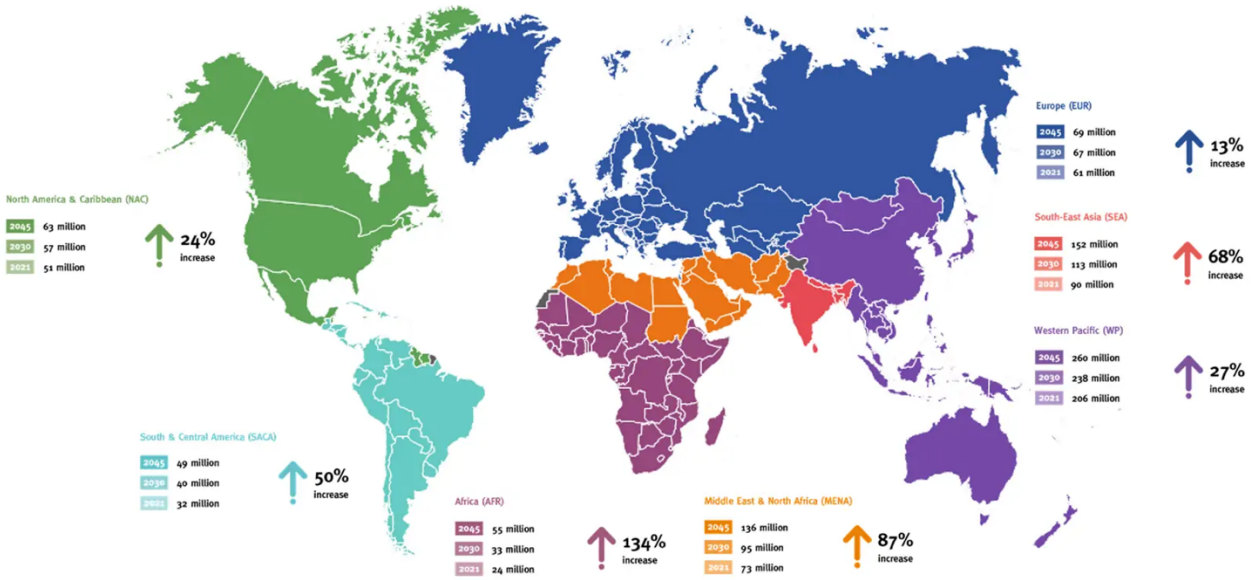


Figure 4 : Évolution de la prévalence du diabète dans le monde entre 2021 et 2045.
(Source : https://idf.org/fr/about-diabetes/diabetes-facts-figures/)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.5. Facteurs favorisants du diabète de type 2

Les facteurs de risques associés à un diabète de type 2 avec un lien de causalité avéré sont :

- Âge supérieur à 45 ans ;
- Origine géographique (exemple : personne non caucasienne ayant adopté un mode de vie occidental) ;
- Surpoids (IMC supérieur à 25 kg/m^2) et/ou une obésité abdominale avec un périmètre abdominal supérieur à 94cm chez l'homme et 80cm chez la femme ;
- Sédentarité ;
- Antécédent de diabète gestationnel ;
- Antécédent familial de diabète chez un apparenté de premier degré (prédispositions génétiques) ;

Les marqueurs de risques associés à un diabète de type 2 dont le lien de causalité n'a pas clairement été démontré sont :

- Hypertension artérielle ;
- Dyslipidémie ;
- Tabagisme chronique ;

On voit donc que, outre le facteur génétique, le mode de vie est un facteur clé dans le développement du diabète de type 2 (52). Un mode de vie sain avec un régime alimentaire équilibré, la pratique d'une activité physique régulière ou encore l'éviction tabagique est à adopter dès le plus jeune âge pour prévenir l'apparition de cette pathologie.

II.6. Symptomatologie clinique du diabète de type 2

II.6.1. Prédiabète

Contrairement au diabète de type 1 apparaissant brutalement, le diabète de type 2 s'installe progressivement avec un stade de prédiabète.

Ce prédiabète ne présente généralement pas de symptômes cliniques et se diagnostique par mesure de la glycémie, on considère qu'un patient présente un prédiabète avec :

- Une glycémie à jeun supérieure à 1,10 g/L mais inférieure à 1,26 g/L mesurée à deux reprises espacées dans le temps

  ou

- Une glycémie post-prandiale deux heures après le repas supérieure à 1,40 g/L mais inférieure à 2,0 g/L

A ce stade, l'individu a de fortes chances de développer un diabète de type II cependant l'état est encore réversible avec une modification de l'hygiène de vie afin de faire abaisser ses valeurs glycémiques.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.6.2. Diabète

Le diabète de type 2 est une maladie progressive bien souvent asymptomatique au départ puis s'installe progressivement la pathologie et les symptômes après quelques années d'évolution du fait de l'hyperglycémie chronique.

Concernant la symptomatologie clinique, on peut retrouver :

- Polyurie (augmentation du volume et de la fréquence des mictions)
- Polydipsie (augmentation anormale de la sensation de soif avec augmentation de l'absorption de liquides)
- Hyperphagie (augmentation anormale de la sensation de faim avec augmentation de la prise alimentaire)

Ces trois symptômes sont les plus caractéristiques du diabète de type 2, quand bien même on peut également retrouver :

- Fatigue inexpliquée
- Perte de poids
- Ralentissement du processus de cicatrisation
- Vision trouble
- Augmentation de la fréquence des infections provoquées par une immunodépression

Ces différents symptômes constituent donc le tableau clinique du diabète de type 2.

II.7. Les complications du diabète

Lorsqu'une personne est atteinte de diabète, peu importe le type de diabète, il est à risque de développer des complications à court et long termes. Celles-ci peuvent être des complications aigües qui arrivent rapidement et sont réversibles. Cependant, le diabétique peut également développer des complications chroniques qui surviennent quelques mois voire années après l'apparition de la pathologie et sont irréversibles.

II.7.1. Les complications aigües : Hyperglycémies

Coma acido-cétosique

Cette complication hyperglycémique touche uniquement les diabétiques de type 1 où l'hyperglycémie est provoquée par un défaut de production de l'insuline.

Elle provoque différents symptômes cliniques tels que la confusion, la déshydratation, des diarrhées, nausées, vomissements, une hypotonie des globes oculaires et une haleine à odeur d'acétone caractéristique. Sur le plan biologique, on note une glycémie élevée, la présence de corps cétoniques, une acidose avec un pH inférieur à 7,35 et des marqueurs de l'insuffisance rénale comme l'hyperurémie ou l'hyperkaliémie.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Concernant le mécanisme, il n'y a plus une production suffisante d'insuline hypoglycémiante qui fait que le glucose n'entre pas ou moins dans les cellules. Le foie, afin de corriger cela, stimule la glycogénolyse et la néoglucogénèse entrainant l'hyperglycémie. Une cascade d'évènements suit cet excès de glucose dans le sang. On a d'abord une glycosurie avec la présence de glucose dans les urines induisant une diurèse osmotique qui provoque une polyurie, provoquant elle-même la déshydratation et donc l'insuffisance rénale aigüe fonctionnelle. De plus, il n'y a plus assez de glucose en intracellulaire pour fournir suffisamment d'énergie au niveau du cerveau notamment. La lipolyse des acide gras vient alors se mettre en place pour former des corps cétoniques dans le sang et fournir de l'énergie au cerveau. Cependant ces corps cétoniques sont acides et provoquent une acidose métabolique avec la diminution du pH. L'insuffisance rénale aigüe empêche aussi l'excrétion de protons dans les urines aggravant cette acidose. Pour finir, cette acidose entraine une dyspnée favorisant la déshydratation et les corps cétoniques stimulent les centres du vomissement provoquant vomissements et déshydratation également.

Pour le traitement de ce coma acidocétosique, la première action à réaliser est l'administration d'insuline par voie intraveineuse afin de corriger l'hyperglycémie et l'administration de sérum physiologique pour réhydrater le patient. De plus il faut surveiller l'acidose, si l'administration d'insuline et de sérum physiologique ne suffisent pas à équilibrer le pH sanguin on administrera alors des bicarbonates.

Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH)

Cette complication anciennement appelé « coma hyperosmolaire » touche uniquement les diabétiques de type 2.

Sur le plan clinique, elle provoque une déshydratation mais pas d'acidocétose comme évoqué précédemment. On retrouve donc tous les signes du déficit hydrique à savoir une sensation de soif, la langue sèche et la présence de pli cutané. Au niveau biologique on peut noter une glycémie élevée avec une glycosurie et des marqueurs de la déshydratation avec insuffisance rénale aigüe fonctionnelle comme l'hyperurémie, l'hyperkaliémie, une hyperosmolarité notamment.

Concernant le mécanisme, on retrouve le même schéma que pour le coma acidocétosique avec pour différence qu'il y a ici la présence tout de même d'un peu d'insuline dans l'organisme permettant au glucose de rentrer dans les cellules. Cela fournit suffisamment d'énergie au corps pour éviter la formation de corps cétoniques et donc la survenue d'acidocétose (53).

On traite ce syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire en injectant au patient de l'insuline et du sérum physiologique pour respectivement corriger l'hyperglycémie et réhydrater celui-ci.

II.7.2. Les complications aigües : Hypoglycémie

L'hypoglycémie est la complication aigüe majeure du diabète, c'est une urgence vitale qui nécessite d'être repérée et prise en charge au plus vite. De nombreuses heures d'éducation thérapeutique du patient diabétique sont consacrées au sujet de l'hypoglycémie.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Sur le plan biologique on rappelle que l'hypoglycémie survient lorsque la glycémie est inférieure à 0,7 g/L. Au niveau clinique, ce déficit glycémique peut être symptomatique ou non d'où l'importance pour le patient diabétique de mesurer sa glycémie capillaire régulièrement. En termes de symptômes, l'organisme réagit à l'hypoglycémie en secrétant de l'adrénaline on pourra donc retrouver une tachycardie, des palpitations, des tremblements, de la sudation ou encore une augmentation de la pression artérielle. Dans le même temps, le manque de glucose dans le cerveau peut induire des symptômes de la sphère neurologique comme des maux de tête, des troubles de la vision, une asthénie, des vertiges, une confusion ou encore des convulsions pouvant aller jusqu'à un coma et dans le pire des cas le décès (54).

Il est donc important de réagir vite et efficacement en face d'une hypoglycémie. Pour cela, on réalise ce que l'on appelle un resucrage. Si le patient est conscient, il ingèrera 15 à 20 grammes de glucose per os soit 3 morceaux de sucres ou 15 centilitres de jus de fruits par exemple. Si le patient est inconscient, on lui injectera une solution de glucose en intraveineuse ou du glucagon qui est une hormone hyperglycémiante en intra-musculaire afin de faire remonter la glycémie.

II.7.3. Les complications chroniques

On retrouve des complications chroniques dans le diabète causées par l'hyperglycémie au long terme affectant les vaisseaux sanguins. On parle de microangiopathie lorsqu'il y a une atteinte des petits vaisseaux, c'est le cas notamment de la rétinopathie, la néphropathie ou la neuropathie. A l'inverse, on parle de macroangiopathie lorsqu'il y a atteinte des gros vaisseaux avec par exemple la cardiopathie ischémique ou l'artériopathie périphérique.

Rétinopathie diabétique

La rétine est une fine membrane située au fond de l'œil qui réceptionne les impressions lumineuses de l'extérieur, les transmet au cerveau via le nerf optique afin de constituer des images. Cette rétine est irriguée par de très petits vaisseaux sanguins. L'excès de glucose dans le sang vient obstruer ces vaisseaux empêchant la bonne oxygénation de la rétine (55). Des néovaisseaux peuvent se former pour contourner le problème mais ils sont fragiles et se rompent facilement induisant des saignements. La vue du patient commence à se brouiller avec l'impression d'un voile devant les yeux et des douleurs. La rétinopathie diabétique concerne la moitié des diabétiques et est la première cause de cécité avant 65 ans. Il est donc nécessaire pour le patient diabétique d'avoir un suivi ophtalmologique régulier.

Néphropathie diabétique

Les reins sont des organes d'épuration du sang excrétant les produits inutiles à l'organisme dans les urines et retenant les produits utiles dans le sang. Ils sont constitués de nombreux petits vaisseaux sanguins pour leur fonctionnement. La paroi de ces vaisseaux est abimée par l'excès de glucose dans le sang et la capacité de filtration du rein sera altérée. S'en suivra une insuffisance rénale chronique jusqu'à la perte totale de la capacité de filtration soit une insuffisance rénale terminale. Cette complication touche environ 10 à 20% des diabétiques et demande au patient diabétique un suivi néphrologique régulier.

Neuropathie diabétique

L'hyperglycémie prolongée peut affecter le fonctionnement et/ou la structure des nerfs. Selon le type de nerf atteint, on parlera de neuropathie périphérique ou neuropathie autonome.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Concernant la neuropathie périphérique, ce sont les nerfs périphériques commandant les mouvements du corps qui sont touchés et particulièrement au niveau des jambes. Cette neuropathie entraine des sensations d'engourdissements et de fourmillements qui peut progresser jusqu'à la perte totale de sensibilité au niveau des pieds particulièrement. (56) Cette hypoesthésie favorise la survenue de plaies et donc d'infections chez les diabétiques, c'est ce que l'on appelle un mal perforant plantaire et peut aboutir à une amputation.

Lorsque les nerfs touchés sont ceux du système nerveux autonome, il y a altération de certaines fonctions automatiques du corps : on parle alors de neuropathie autonome. Elle peut être à l'origine de tachycardie, de troubles digestifs, des troubles de la fonction urinaire ou encore des troubles de la fonction érectile.

Complications de la sphère cardiaque

Les complications citées jusqu'à là affectaient les vaisseaux de petits calibres. Ici, l'hyperglycémie chronique touche les vaisseaux plus gros du cœur notamment les artères coronaires qui alimentent le cœur en sang oxygéné. Chez un patient diabétique, l'hyperglycémie vient fragiliser la paroi de ses vaisseaux sanguins et favoriser l'apparition de plaques d'athéromes surtout lorsqu'un terrain dyslipidémique est associé au patient (57).

Les plaques d'athéromes sont des plaques de cholestérol accumulées au niveau des parois des vaisseaux et ce dépôt peut gêner la circulation sanguine. La réduction du diamètre des artères coronaires peut entrainer une angine de poitrine également appelée crise d'angor du fait du manque d'oxygénation du myocarde. Cette complication peut évoluer en infarctus du myocarde encore plus grave lorsque l'artère coronaire est complétement obstruée. Les personnes diabétiques ont 2 à 4 fois plus de risques de survenue d'un infarctus qu'une personne saine.

Le même mécanisme est observé dans le cas de l'obstruction d'une artère irriguant le cerveau pouvant provoquer un accident vasculaire cérébral (AVC). Les diabétiques ont deux fois plus de risques de subir un AVC par rapport à une personne sans diabète. Il est donc important pour le patient d'avoir un suivi cardiologique régulier.

Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieures

L'AOMI est une complication majeure et connue du patient diabétique. On retrouve ici le même schéma que dans l'infarctus ou l'AVC avec la formation de plaques d'athéromes le long des artères des jambes diminuant ainsi le flux sanguin. Cette complication est fortement associée à la neuropathie périphérique diabétique induisant une hypoesthésie au niveau des membres inférieurs. En effet, ce manque de sensibilité peut favoriser l'apparition de plaies non prises en charge par le patient car il n'a pas conscience de l'existence de celles-ci. L'AOMI réduit le flux sanguin et donc l'oxygénation de la zone lésée entrainant une mauvaise cicatrisation de la plaie. Ces défaillances favorisent fortement le risque d'infections et d'amputations au niveau des membres inférieures chez le diabétique.

En termes de chiffres, on retrouve 4,4% de personnes diabétiques souffrants d'AOMI et le diabète est la première cause d'amputation non traumatique des membres inférieurs en France avec environ 8000 amputations chaque année (58). Un contrôle fréquent de l'aspect des jambes et notamment des pieds par le patient lui-même est nécessaire tout en limitant au maximum les facteurs de risques de lésions à ce niveau-là (59).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Infections

Le risque infectieux est majoré chez une personne diabétique, cela fait partie de la longue liste de complications possibles en cas d'hyperglycémie prolongée. L'incidence et la sévérité des infections sont augmentées.

En effet, il existe plusieurs altérations du système immunitaire avec une diminution de la production et de la fonction des globules blancs. Par exemple on retrouve un défaut de migration, de chimiotactisme et une altération des capacités phagocytaires chez les neutrophiles. De plus, il y a une diminution de la production des lymphocytes NK (Natural Killer).

Les troubles de la circulation sanguine retrouvés dans le diabète avec une diminution du flux sanguin empêchent également les cellules immunitaires de rejoindre rapidement la zone lésée pouvant retarder la réponse à l'infection.

En complément, les germes pathogènes sont plus aptes à s'installer, à se développer et à agir de façon plus virulente dans un milieu enrichi en glucose comme c'est le cas dans le sang d'un patient atteint de diabète (60).

Complications bucco-dentaires

Les personnes diabétiques sont plus à risques de développer des pathologies bucco-dentaires et ce pour plusieurs raisons.

On retrouve la gingivite qui est l'inflammation de la gencive et la parodontite qui est l'inflammation du parodonte le tissu de soutien de la dent. Ces inflammations sont favorisées par la croissance de bactéries dans la bouche. Ce développement bactérien, qui peut également provoquer des infections, est entrainé par le diabète : l'hyperglycémie, la diminution de la production de salive empêchant la bouche de se laver naturellement ou encore la diminution du flux sanguin ralentissant l'arrivée des cellules immunitaires. On recommande ainsi au patient d'avoir un contrôle dentaire au moins une fois par an.

II.8. Les traitements médicamenteux du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une pathologie chronique irréversible une fois installé. Le but de ces traitements médicamenteux est donc de maintenir les valeurs glycémiques à un niveau normal pour éviter les complications aigues ou chroniques chez le patient. Au fur et à mesure du temps, de nombreux médicaments avec des mécanismes d'actions toujours plus innovants se sont développés.

Avant de se concentrer sur les différentes classes médicamenteuses, il convient de rappeler que l'instauration d'un traitement médicamenteux survient lorsque les mesures hygiéno-diététiques mises en place au préalable n'ont pas suffi à corriger la glycémie. De plus, selon le stade de la maladie, le traitement reposera sur une monothérapie ou une association de plusieurs molécules (Voir annexe 1 et 2 sur l'arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique initiale et secondaire dans le diabète de type 2).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.8.1. Biguanides

C'est un des traitements de référence du diabète de type 2.

Exemple de molécule :

Metformine, c'est la seule molécule de cette famille médicamenteuse.

Mécanisme d'action :

Elle n'agira pas sur le pancréas et ne sera pas hypoglycémiante mais anti-hyperglycémiante. La metformine diminue la production hépatique du glucose en diminuant la glycogénolyse et la néoglucogénèse.

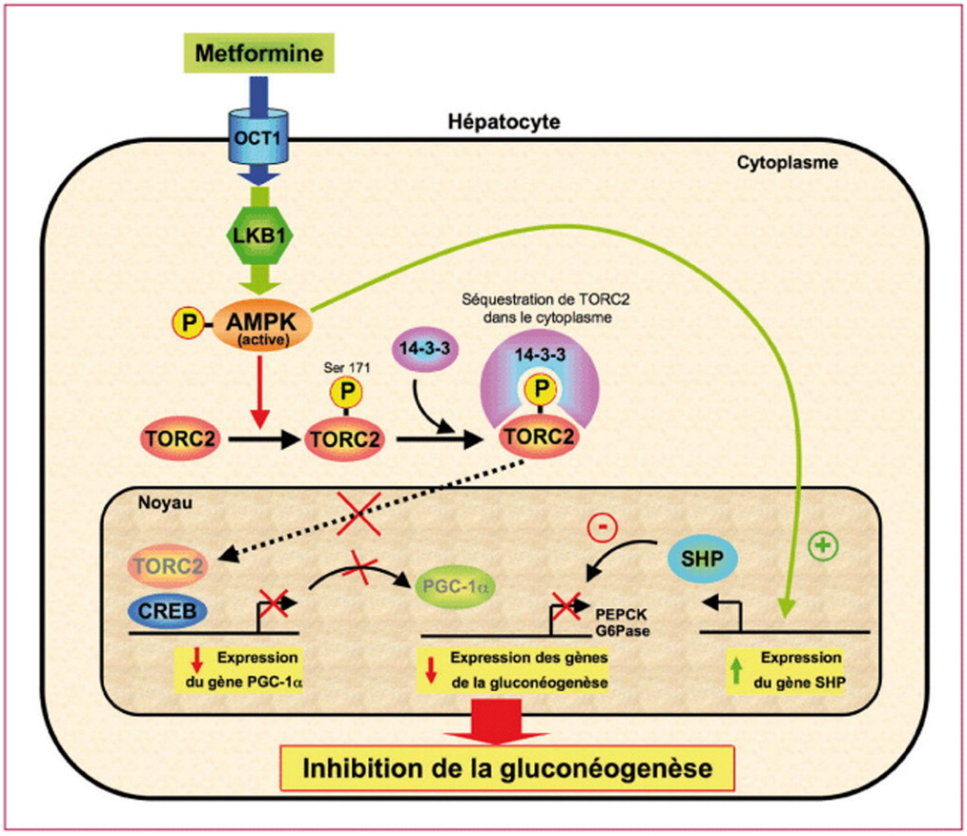


Figure 5 : Mécanismes d'actions de la metformine (biguanide) (61)

Plus récemment, l'activation de l'AMPK par la metformine a été proposée pour expliquer l'inhibition de la production de glucose dans des hépatocytes *via* l'inhibition de l'expression des gènes de la gluconéogenèse. En effet, l'activation de l'AMP-activated protein kinase (AMPK) est connue pour inhiber fortement la production hépatique de glucose et l'expression des gènes de la glucose 6-phosphatase (G6Pase) et de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), deux enzymes clés de la gluconéogenèse. De son côté, TORC2 interagit avec le facteur de transcription CREB (CRE *binding protein*) pour induire l'expression d'un autre facteur de transcription PGC-1α (*PPAR gamma coactivator 1 alpha*) qui, à son tour, active l'expression des gènes PEPCK et G6Pase. La phosphorylation de TORC2 lui permet d'être séquestré à l'extérieur du noyau, entraînant une inhibition de l'expression des gènes de la gluconéogenèse (61).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.8.2. Sulfamides hypoglycémiants

C'est un des traitements de référence du diabète de type 2.

Exemples de molécules :

Gliclazide, Glimépiride, Glibenclamide, …

Mécanisme d'action :

Ils agiront directement sur le pancréas avec une action hypoglycémiante. Ce sont des insulinosécréteurs qui stimulent donc la sécrétion d'insuline et auront une action secondaire hépatique en diminuant la néoglucogénèse. Par leur action hypoglycémiante, ces médicaments ont comme effet indésirable l'hypoglycémie, il faudra donc veiller à ce que la posologie soit adaptée au patient.

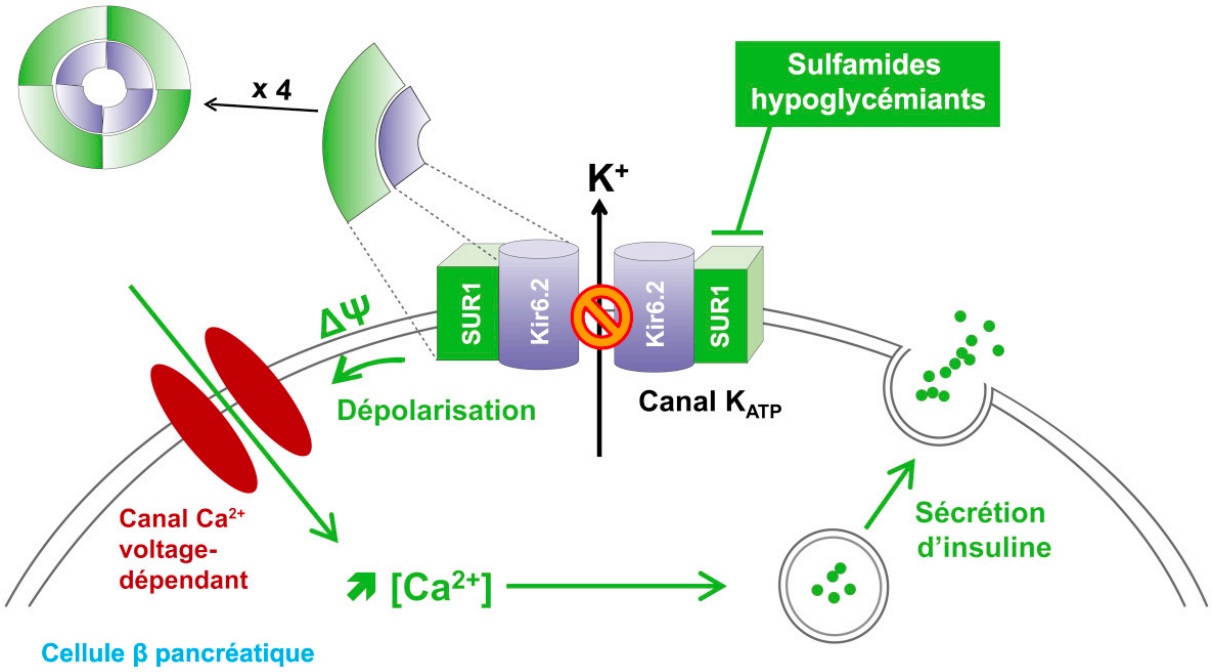


Figure 6 : Mécanisme d'actions des sulfamides hypoglycémiants (62)

Les sulfamides hypoglycémiants se fixent à un récepteur situé sur la membrane plasmique et inhibent l'efflux de potassium de la cellule β pancréatique. L'élévation de la concentration potassique intracellulaire crée une dépolarisation cellulaire suffisante pour déclencher l'ouverture des canaux calciques voltages dépendants. Cette influx de calcium conduit à l'exocytose des vésicules d'insulines (62).

II.8.3. Inhibiteur des α-glucosidases

Exemple de molécule :

Acarbose, c'est la seule molécule de cette famille médicamenteuse.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Mécanisme d'action :

Les α-glucosidases sont des enzymes intestinales chargées de dégrader les disaccharides ou oligosaccharides en monosaccharides soit en fructose et glucose. En inhibant ces enzymes, ces médicaments empêchent le métabolisme des glucides complexes retardant donc l'absorption des glucides ce qui aboutit à la réduction de la glycémie post-prandiale.

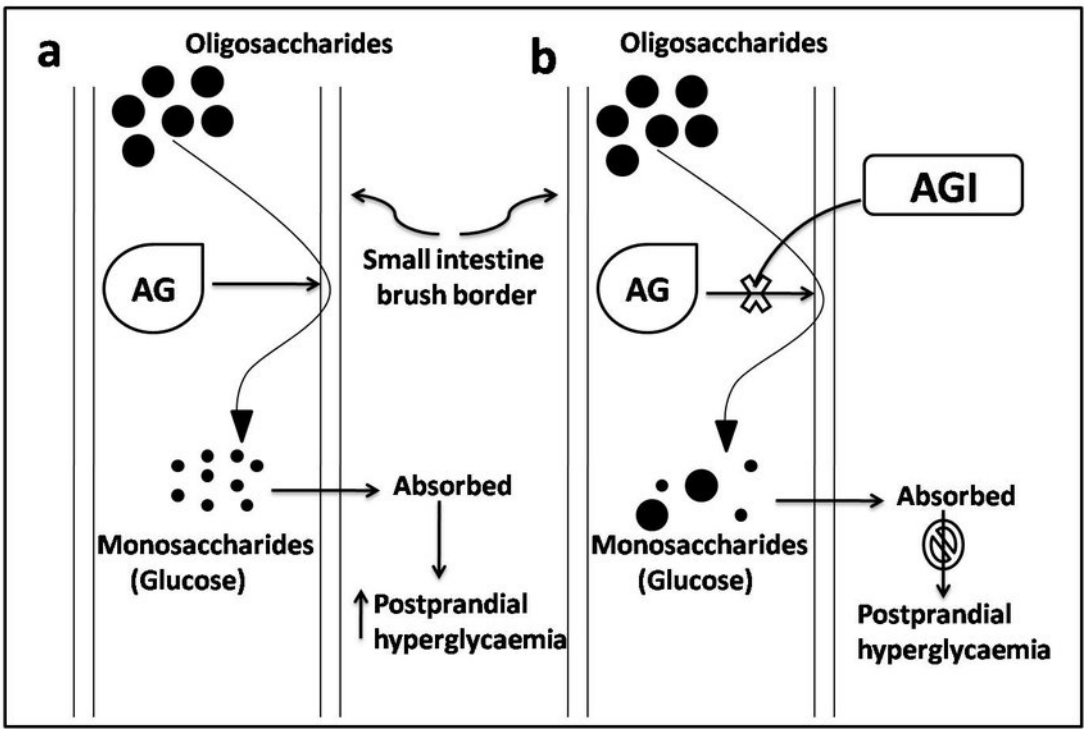


Figure 7 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des α-glucosidases (AGI) (63)

II.8.4. Insulinosécréteurs

Exemple de molécule :

Répaglinide, c'est la seule molécule de cette famille médicamenteuse.

Mécanisme d'action :

La répaglinide est un insulinosécréteur c'est-à-dire qu'elle agit en stimulant la sécrétion de l'insuline par le pancréas. Bien évidemment, l'action de cette molécule dépend du bon fonctionnement des cellules β des îlots de Langerhans. C'est donc le même mécanisme que les sulfamides hypoglycémiants vus plus haut, il faudra alors surveiller le risque d'hypoglycémie avec la répaglinide.

II.8.5. Analogue du GLP-1

Exemples de molécules :

Liraglutide, Sémaglutide, Dulaglutide

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Mécanisme d'action :

Les analogues du GLP-1 sont ce que l'on appelle des incrétinomimétiques avec une action similaire au glucagon. Ces molécules possèdent une action directe sur le pancréas en augmentant l'insulinosécrétion et en diminuant la production de glucagon, qui on le rappelle, est la principale hormone hyperglycémiante. D'autres part, les incrétinomimétiques agissent sur le contrôle glycémique en ralentissant la vidange gastrique ce qui diminue également la prise alimentaire. Tous ces mécanismes participent à la diminution de la glycémie chez l'individu.

Lorsque les autres molécules présentées étaient administrables par voie orale, les analogues du GLP-1 sont utilisés par voie injectable sous-cutanée.

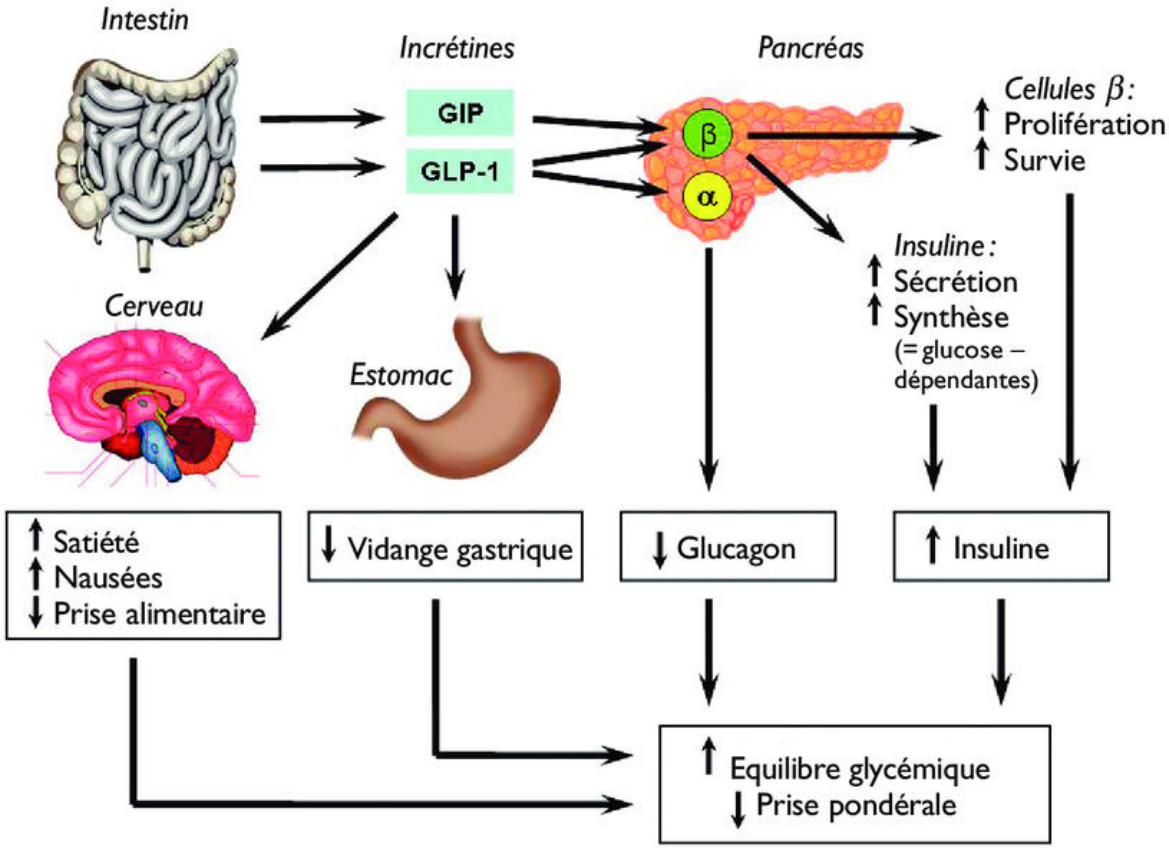


Figure 8 : Mécanismes d'actions des incrétinomimétiques (64)

II.8.6. Inhibiteur de la DPP-4 (DiPepti-Peptidase 4)

Exemples de molécules :

Vildagliptine, Sitagliptine, Saxagliptine

Mécanisme d'action :

Ces molécules font également partie du groupe des incrétinomimétiques avec le même mécanisme d'action qui en découle. Bien souvent, ces molécules sont utilisées en association avec la merformine anti-hyperglycémiante pour obtenir une synergie d'effet sur l'homéostasie glycémique.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.8.7. Inhibiteur du co-transporteur de SGLT2

Exemples de molécules :

Dapagliflozine, Empagliflozine, Canagliflozine

Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs du co-transporteur Sodium/Glucose 2 sont une nouvelle classe médicamenteuse utilisée contre le diabète avec une commercialisation datant de 2015. Ils agissent en empêchant la réabsorption du glucose et de sodium dans le tube contourné rénal proximal en inhibant ce co-transporteur SGLT2. Le glucose n'est donc plus réabsorbé par les reins et sera éliminé dans les urines permettant ainsi de diminuer la glycémie de l'individu.

A noter que cette glycosurie provoquée est à l'origine de l'augmentation du risque de survenue d'infections urinaires chez la personne traitée par inhibiteur du SGLT2.

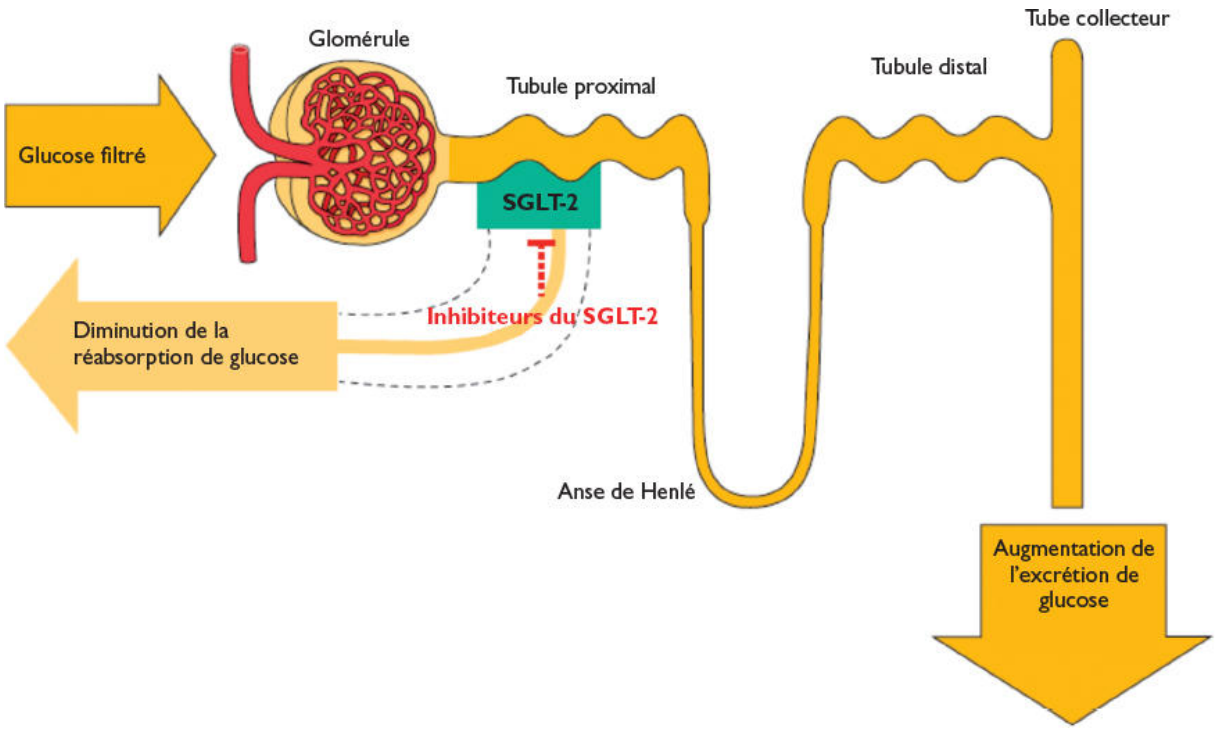


Figure 9 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du co-transporteur SGLT2 (64)

II.8.8. Insulinothérapie

Habituellement indiquée pour les diabétiques de type 1 dont l'insuline n'est plus sécrétée par le pancréas, l'insulinothérapie peut être appliquée aux diabétiques de type 2 lorsque les cellules β du pancréas ont été épuisées et ne peuvent plus produire l'insuline en quantité suffisante pour répondre aux besoins de l'organisme. C'est la dernière arme de l'endocrinologue pour assurer l'homéostasie glucidique du patient DT2.

L'insuline est une hormone hypoglycémiante secrétée par le pancréas. Aujourd'hui, l'insuline peut être produite par génie génétique et être utilisée comme analogue de l'insuline humaine dans le traitement du diabète.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Il existe différents types d'insulines pour répondre aux différents besoins des patients :

- Insuline ultra-rapide : action débutant 15 minutes après l'injection et durant 2 à 5 heures, c'est une durée d'action très brève.
- Insuline rapide : action débutant 15 à 30 minutes après l'injection et durant 6 à 8 heures, c'est une durée d'action brève.
- Insuline intermédiaire : action débutant 30 minutes à 1 heure après l'injection et durant 12 à 24 heures, c'est une durée d'action intermédiaire.
- Insuline lente : action débutant 1 à 4 heures après l'injection et durant plus de 24 heures, c'est une durée d'action prolongée.
- Insuline mélangée : contient un mixte d'insulines rapide et lente.

Les schémas d'insulinothérapies lors d'un diabète de type 2 dépendent principalement des objectifs de glycémies visés et de la faisabilité vis-à-vis du patient (65).

En général, on trouve une injection par jour d'insuline lente appelée également insuline basale ou insuline « pour vivre » qui couvrira les besoins en insuline de l'organisme tout au long de la journée. En plus, le patient aura des injections d'insulines rapides ou insulines « pour manger » qui couvriront les hyperglycémies post-prandiales du diabétique. Ces injections seront à réaliser peu avant chaque repas donc trois injections d'insulines rapides sont réalisées généralement.

Il est recommandé lors d'une insulinothérapie de varier fréquemment les sites d'injections afin de réduire le risque de formation de lipodystrophies. C'est une désorganisation du tissu adipeux avec un épaississement graisseux en sous cutané dû à l'injection répétée d'insuline au même endroit. Si le patient injecte par la suite son insuline dans une lipodystrophie il en résultera une instabilité de l'action de celle-ci, cela pourrait entrainer un retard d'absorption de l'insuline et donc une hyperglycémie. De l'autre côté, si une lipodystrophie remplie d'insuline se rompt alors une hypoglycémie d'intensité variable peut survenir. Il est donc indispensable de varier les sites d'injections : bras, cuisses, fesses, ventre, …(66)

II.9. Le diabète post-transplantation d'organe

II.9.1. Définition

Le diabète post-transplantation d'organe ou PTDM (Post-Transplant Diabetes Mellitus) est défini par l'existence d'un diabète diagnostiqué après la transplantation. Il peut s'agir d'un diabète survenu comme une complication de la greffe tout comme il peut s'agir d'un diabète non diagnostiqué en pré-greffe (67). Ce diabète est semblable au diabète de type 2 et est caractérisé par une hyperglycémie prolongée qui peut être causée par plusieurs facteurs : la prise de médicaments immunosuppresseurs, une insulinorésistance post-transplantation ou encore des modifications métaboliques d'après greffe. Le PTDM peut avoir des répercussions sur l'homéostasie du greffon avec potentiellement un rejet de celui-ci tout comme il peut entrainer les diverses complications possibles du diabète citées précédemment (68).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.9.2. Épidémiologie

L'incidence de survenue d'un PTDM est différente selon le type d'organe transplanté mais les pourcentages retrouvés restent néanmoins conséquents, il varie de 10 à 40% de survenue d'un diabète après une transplantation d'organe.

Il a été retrouvé que le PTDM survient chez 10 à 20% des transplantés rénaux, 20 à 40% des transplantés hépatiques ou pulmonaires et 20 à 30% des transplantés cardiaques (69).

II.9.3. Protocole de médication post-greffe

Après une greffe, quel que soit l'organe concerné, un protocole de médication est mis en place avec le patient dans le but de limiter au maximum les risques de rejet du greffon premièrement et également de minimiser la survenue d'infections liées à l'immunodépression et les autres risques post-greffe (anémie, ostéoporose, brûlures gastriques, …).

Le système immunitaire du greffé reconnait inexorablement le greffon comme un étranger à éliminer vis-à-vis de l'organisme. Différents types de rejets existent :

- Le rejet hyper aigu : survient dans les minutes après la greffe, des anticorps préformés circulant dans le sang du receveur viennent attaquer le greffon directement. Ce type de rejet est aujourd'hui évité par des tests de compatibilité entre receveur et donneur avant de procéder à la greffe.
- Le rejet aigu : survient dans les premières semaines/mois suivant l'opération, ce rejet peut s'expliquer par l'immunité cellulaire du receveur qui produit des lymphocytes T s'infiltrant dans le greffon pour le détruire ou par l'immunité humorale de l'hôte produisant des anticorps contre le greffon après la greffe. L'association de plusieurs médicaments immunosuppresseurs visent alors à endiguer ce risque.
- Le rejet chronique : survient des années après la greffe et dont les médecins ont encore du mal à agir dessus, ce rejet dépendrait du système immunitaire de l'hôte et d'autres facteurs altérant l'intégrité et la fonctionnalité du greffon.

Les médicaments anti-rejets sont donc indispensables après la greffe et la médication repose sur l'association de plusieurs molécules dont l'objectif est d'obtenir une synergie d'effets tout en pouvant diminuer les doses de chaque médicament afin de limiter leur toxicité :

Tacrolimus

Médicament immunosuppresseur appartenant à la famille des inhibiteurs de la calcineurine. L'ajustement posologique de ce médicament est plus que nécessaire avec un suivi thérapeutique pharmacologique puisqu'il possède une marge thérapeutique étroite. Il ne faut donc pas que le tacrolimus soit sous-dosé au risque de rejet du greffon mais il ne faut pas non plus atteindre un surdosage qui provoquera des effets indésirables majeurs chez le patient. En effet, les effets indésirables fréquents avec les inhibiteurs de la calcineurine sont la néphrotoxicité, neurotoxicité, troubles de l'homéostasie glucidique avec hyperglycémie, troubles digestifs.

Ciclosporine

Il s'agit également d'un immunosuppresseur de la famille des inhibiteurs de la calcineurine avec le même mécanisme d'action, la même obligation de suivi thérapeutique pharmacologique et les mêmes effets indésirables que le tacrolimus vu plus haut (70).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Mycophénolate mofétil (MMF)

Prodrogue de l'acide mycophénolique, c'est un immunosuppresseur de la famille des antimétabolites en inhibant l'Inosine monophosphate désydrogénase (IMPDH) ce qui empêche la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est dépendante de cette synthèse, le mycophénolate mofétil possède donc un effet cytostatique sur les lymphocytes et donc une action immunosuppressive. De même qu'avec le tacrolimus, le patient doit avoir un suivi thérapeutique pharmacologique régulier pour être correctement dosé puisque le MMF possède de fortes variations inter et intra-individuelles.

Ses effets indésirables majeurs sont des troubles hématologiques avec la survenue de leucopénies, de troubles digestifs ou encore la majoration du risque de tumeurs cutanées.

Corticoïdes

En effet, les glucocorticoïdes comme la prednisone ou la prednisolone possèdent une activité immunosuppresseur et rentrent dans le schéma thérapeutique du patient greffé. Ici, pas de suivi thérapeutique pharmacologique avec ces médicaments mais l'on retrouve de nombreux effets indésirables : rétention hydrosodée entrainant prise de poids et gonflement du visage, protéolyse avec fonte musculaire, hyperglycémie favorisant la survenue de diabète de type 2 et hyperlipidémie, hypokaliémie, ostéoporose, …

Les corticoïdes sont généralement présents au début du protocole de médication puis retirés quelques temps après afin de supprimer les effets indésirables liés. Cependant, durant la corticothérapie des mesures hygiéno-diététiques seront à appliquer pour minimiser au maximum ces effets indésirables.

Traitements adjuvants :

On retrouvera sur l'ordonnance post-greffe d'un patient, en plus des médicaments anti-rejets, des médicaments dans le but de prévenir les infections qui pourrait survenir avec l'immunodépression. C'est le cas du valganciclovir en prévention des infections à cytomégalovirus et de l'association sulfamethoxazole/triméthoprime en prévention des pneumocystoses. On retrouvera également des médicaments de supplémentation le temps que l'organe greffé retrouve une pleine fonctionnalité. Par exemple, on supplémentera le greffé rénal avec du phosphore, du calcium, de l'érythropoïétine. Ces médicaments ne seront administrés au patient que quelques semaines après la greffe mais font bel et bien partie du protocole de médication post-transplantation. Au contraire les médicaments anti-rejets, hors corticoïdes, seront à prendre à vie pour le patient.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Mesures hygiéno-diététiques :

Pour lutter contre les effets indésirables de ces différents médicaments et notamment des glucocorticoïdes, des mesures hygiéno-diététiques doivent être adoptées par le patient.

Sur le plan alimentaire, le transplanté devra augmenter sa consommation de protéines, de potassium et de calcium, devra pratiquer une activité physique régulière, dans le but de limiter la fonte musculaire et l'ostéoporose. Le patient devra surveiller sa consommation de sodium, de sucres, de produits gras pour limiter les désordres métaboliques causés par la corticothérapie.

Maintenant que l'on a présenté en détail le microbiote intestinal et la pathologie du diabète. Il est temps pour nous de nous concentrer sur le cœur de ce travail à savoir montrer les mécanismes mis en place et l'implication de ce microbiote dans la physiopathologie du diabète de type 2 ainsi que du diabète post-transplantation d'organe.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III. La relation entre le microbiote intestinal et le diabète de type 2 et le diabète post-transplantation d'organe

Avant de rentrer dans le vif du sujet, il me parait utile de faire quelques rappels au sujet de l'histologie du tube digestif, du système immunitaire ainsi que du mécanisme de la réaction inflammatoire. Nous évoquerons également le système endocannabinoïde.

III.1. Rappel de l'histologie du tube digestif

Anatomiquement le tube digestif est constitué de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle (composé lui-même du duodénum, du jéjunum et de l'iléon), et du côlon. Toutes ces différentes parties possèdent une architecture identique sur le plan histologique avec quatre tuniques concentriques de la lumière intestinale vers la périphérie. On retrouve respectivement une couche muqueuse, sous-muqueuse, musculeuse et séreuse.

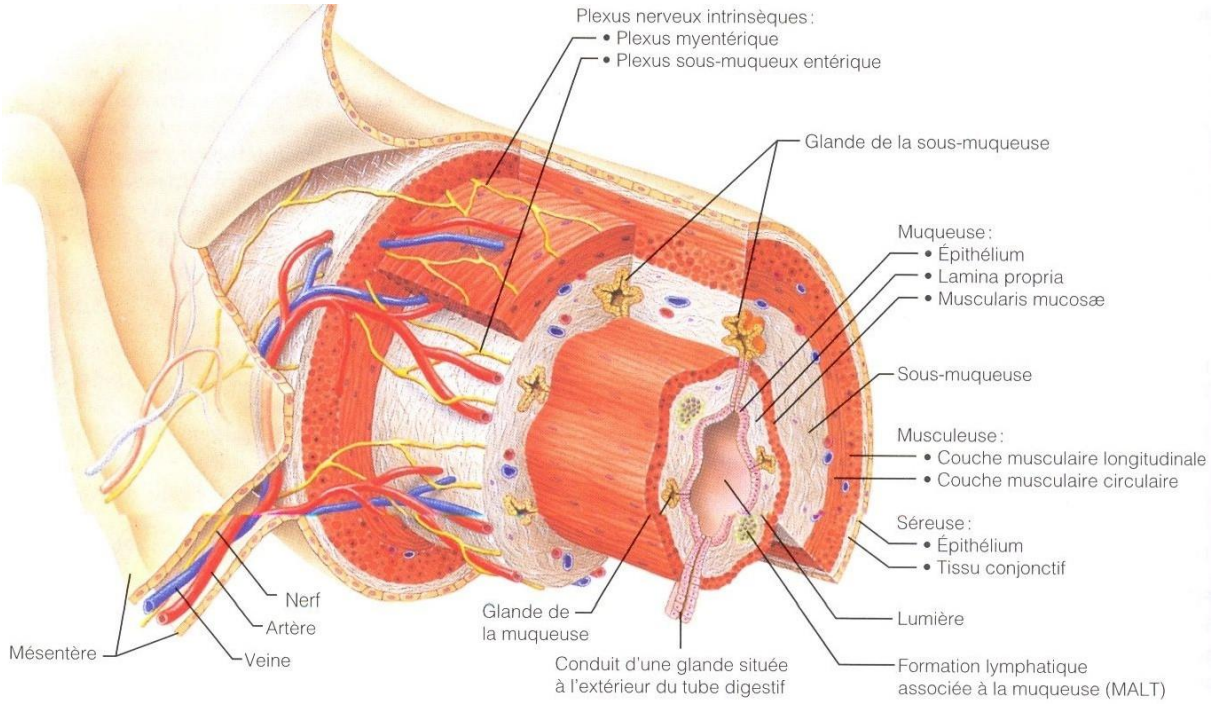


Figure 10 : Histologie générale de la paroi du tube digestif (19)

Muqueuse

Elle est constituée de 3 couches de l'intérieur vers l'extérieur : un épithélium en contact direct avec le contenu du bol alimentaire dans la lumière du tube digestif, une couche appelée lamina propria constituée de tissu conjonctif et une couche de tissu musculaire lisse nommée muscularis mucosae. Ce tissu musculaire renferme des fibres musculaires qui plissent la muqueuse formant des villosités permettant d'agrandir la surface d'absorption et de digestion du contenu du bol alimentaire. La muqueuse contient également de nombreux follicules lymphatiques dont l'ensemble est appelé GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Ce tissu lymphoïde représente le principal support du système immunitaire au niveau de tube digestif.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Sous-muqueuse

Elle est constituée de tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins et de nombreuses fibres nerveuses associées au système nerveux entérique. Ces fibres nerveuses jouent un grand rôle dans la régulation des sécrétions par le tube digestif.

Musculeuse

Elle est composée de 2 couches : une couche interne de fibres musculaires lisses d'orientation circulaire ainsi qu'une couche externe de fibres musculaires lisses d'orientation longitudinale. La musculeuse contient également des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses, ces derniers modulent la fréquence et la force de contraction de ces deux sous-couches musculaires permettant ainsi une fragmentation physique des aliments présents dans la lumière du tube digestif.

Séreuse

C'est la couche la plus externe du tube digestif constituée de tissus conjonctifs. Elle permet notamment de sécréter du liquide péritonéal lubrifiant ainsi le tube digestif ce qui lui permet de glisser sur les autres organes proximaux. Comme les autres couches, la séreuse est composée de nombreux vaisseaux sanguins, de fibres nerveuses et de vaisseaux lymphatiques (20).

Le détail de la structure histologique de la paroi du tube digestif nous intéresse ici car elle met en évidence la richesse de celui-ci en termes de vascularisation avec de nombreux vaisseaux sanguins le traversant, en termes d'innervation avec de nombreuses fibres du système nerveux entérique jouant un rôle important dans l'axe microbiote/intestin/cerveau, et également en termes de système immunitaire avec la présence du GALT.

III.2. Système immunitaire et réaction inflammatoire

Le système immunitaire a pour rôle de protéger l'organisme contre les envahisseurs étrangers pathogènes comme des micro-organismes. Il existe 2 types d'immunités : innée et acquise.

- L'immunité innée ne nécessite pas de rencontre préalable avec le micro-organisme et va immédiatement répondre à l'infection. Les macrophages, neutrophiles, monocytes, cellules dendritiques participent à cette immunité en ingérant les micro-organismes.
- L'immunité acquise repose sur la rencontre des micro-organismes et des globules blancs, ceux-ci apprennent à attaquer le micro-organisme et enregistrent cette information pour pouvoir l'attaquer plus rapidement lors d'une prochaine rencontre. Les lymphocytes B et T s'entraident dans l'immunité acquise. Les lymphocytes B produisent les anticorps qui se lieront aux antigènes des micro-organismes pour les neutraliser. Les lymphocytes T auront une implication différente selon leur nature. Les lymphocytes T helper aident les lymphocytes B dans la production d'anticorps, les lymphocytes T killer tuent les micro-organismes et les lymphocytes T régulateurs contribuent à mettre fin à la réponse immunitaire.

La réaction inflammatoire est une réponse du système immunitaire face à une agression à un micro-organisme et se déroule en plusieurs étapes.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tout d'abord, il y aura la reconnaissance de l'agent pathogène dans l'organisme par les cellules immunitaires comme les macrophages et les cellules dendritiques qui aident les lymphocytes T à reconnaître l'intru. S'en suit alors la libération par ces cellules de médiateurs chimiques de l'inflammation tels que les cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1, IL-6) et prostaglandines. Ces médiateurs provoquent une vasodilatation dans la zone concernée augmentant le flux sanguin et la perméabilité des vaisseaux permettant aux cellules de l'immunité de quitter le sang afin de rejoindre le site de l'infection. L'augmentation de la perméabilité sanguine entraine également la fuite de liquide et de protéines dans les tissus formant un œdème, il est associé aux autres symptômes caractéristiques de l'inflammation : rougeur, chaleur et douleur. Une fois l'infection contrôlée, le corps commence à résorber l'inflammation avec la diminution de la libération des cytokines pro-inflammatoires et la libération de médiateurs anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, …). Le tissu commence alors à se réparer (71).

Cependant, il se peut que l'inflammation persiste dans le temps et devienne chronique du fait d'une stimulation continue avec une exposition de longue durée à des antigènes ou autres élements de la paroi des bactéries comme le LPS par exemple. Dans l'inflammation chronique, les mécanismes anti-inflammatoires destinés à résorber l'inflammation sont insuffisants ou absents maintenant alors un état d'inflammation. Cette inflammation chronique peut avoir des effets systémiques et contribuer à la survenue d'autres comorbidités telles que les pathologies cardiovasculaires ou métaboliques comme le diabète de type 2 (71).

III.3. Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde (SEC) est un réseau complexe mêlant ligands et récepteurs dont le but est de maintenir l'homéostasie de diverses fonctions physiologiques dans le corps humain.

Il est constitué de 2 récepteurs majeurs qui proviennent de la même famille, les récepteurs couplés à une protéine G (RCPG) mais qui sont tout de même bien différents en termes de composition et de structure avec seulement 44% d'homologie entre ces deux récepteurs (72) :

- Récepteur CB1 :

Le récepteur cannabinoïde 1 est principalement exprimé dans le système nerveux central au niveau du cerveau, de la moelle épinière et dans le système nerveux périphérique avec les neurones sensoriels. Il joue un rôle dans la douleur, l'appétit, l'humeur ou encore la mémoire.

- Récepteur CB2 :

Le récepteur cannabinoïde 2 lui est principalement exprimé dans le système immunitaire et dans quelques neurones du système nerveux central et périphérique. Il est impliqué dans les réponses inflammatoires et immunitaires.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les deux ligands naturels endogènes majeurs de ces récepteurs sont appelés endocannabinoïdes et sont synthétisés par le système nerveux. On retrouve l'anandamide ou N-arachidonoyléthanolamide (AEA) qui est un acide gras agoniste du récepteur CB1 et le 2-arachidonoyglycérol (2-AG) agoniste des récepteurs CB1 et CB2. En se liant aux récepteurs CB2, les endocannabinoïdes diminuent la libération de cytokines pro-inflammatoires par le système immunitaire réduisant ainsi l'inflammation. Dans le même temps, les récepteurs CB1 bien que présents majoritairement dans le système nerveux central sont également retrouvés dans les tissus périphériques et possèdent des effets contraires sur l'inflammation par rapport aux récepteurs CB2. En effet, l'activation des récepteurs CB1 dans les tissus périphériques pourrait avoir des effets pro-inflammatoires.

Ces endocannabinoïdes sont de véritables neurotransmetteurs des synapses cannabinoïdes et peuvent également se lier à d'autres récepteurs tels que les récepteurs vanilloïdes (TRPV-1) ou des récepteurs nucléaires hormonaux de la famille des Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) avec ses 3 isoformes : PPARα, PPARβ et PPARγ.

Les endocannabinoïdes se lient directement à ces PPAR qui jouent ensuite un rôle dans l'homéostasie énergétique, la différenciation cellulaire, la satiété ou encore l'inflammation. De manière générale, les cannabinoïdes présentent des effets anti-inflammatoires par l'intermédiaire de l'activation PPARα et PPARγ, principalement en inhibant la libération de médiateurs de l'inflammation tels que l'IL-2 et l'IL-8 ou en diminuant l'expression de la COX-2, une enzyme de synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires (72).

Ainsi on a détaillé rapidement l'histologie de la paroi du tube digestif, les mécanismes du système immunitaire, des réactions inflammatoires et présenté le système endocannabinoïde. Ce préambule était nécessaire avant de s'intéresser plus en détail à cette implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du diabète. Cependant, il convient aussi de préciser que la plupart des études analysant les potentiels mécanismes liant microbiote et diabète ont été réalisées sur des modèles murins. Ces phénomènes demandent donc pour la plupart d'être confirmés en clinique humaine.

III.4. Impact d'une dysbiose sur l'homéostasie glucidique

On le rappelle la dysbiose est une altération qualitative, quantitative et fonctionnelle des microbiotes de l'organisme. Ici elle touche le microbiote intestinal.

III.4.1. Augmentation de la perméabilité intestinale

La paroi intestinale possède une fonction importante pour l'organisme : celle de barrière intestinale. En effet, cette fonction a pour objectif de limiter aux antigènes alimentaires ou composants bactériens contenus dans la lumière digestive d'avoir accès au milieu intérieur et donc à la circulation systémique. Pour assurer cette fonction, l'épithélium de la muqueuse intestinale est constitué d'une monocouche de cellules épithéliales étroitement liées par différentes jonctions intercellulaires. On retrouve les jonctions serrées, les jonctions adhérentes et les desmosomes. De plus, la fonction barrière est assurée par la présence d'un mucus recouvrant la surface des cellules épithéliales. Ce mucus est un gel visqueux dont la production est entretenue par les mucines gélifiantes au niveau épithélial et qui assurera une protection physique en empêchant les antigènes de traverser cette barrière intestinale. Une protection chimique est aussi observée avec la production de nombreuses molécules antimicrobiennes par la muqueuse comme les défensines ou le lysozyme.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

On retrouve également au niveau de la *lamina propria* des cellules immunitaires telles que des macrophages, des lymphocytes ou encore des immunoglobulines (73).

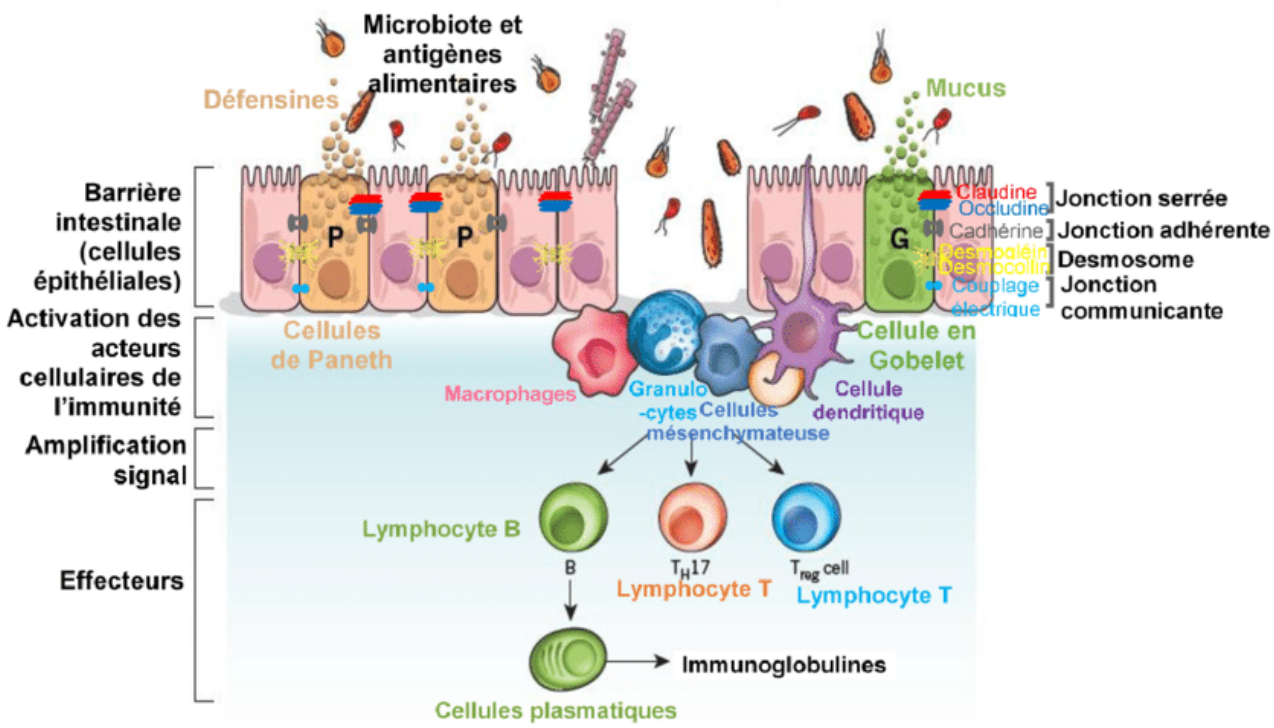


Figure 11 : Rôle barrière du mucus et des jonctions intercellulaires au niveau de la muqueuse intestinale (21)

Dans son état physiologique, le microbiote joue un rôle important dans le maintien de cette fonction barrière de la muqueuse intestinale en actionnant différents leviers. Le microbiote vient induire la production de mucus, la sécrétion de défensines antimicrobiennes, d'immunoglobulines, la synthèse de claudines et d'occludines qui sont des protéines responsables de la formation des jonctions serrées.

Les patients diabétiques de type 2 possèdent bien souvent une alimentation déséquilibrée hypercalorique, riche en graisses, riche en sucres et pauvres en fibres générant une obésité et un déséquilibre qualitatif et quantitatif du microbiote intestinal. Cette dysbiose du microbiote intestinal retrouvée chez le diabétique impacte ensuite le bon fonctionnement de sa barrière intestinale en inhibant les mécanismes décrits précédemment. Il y a diminution de production du mucus protecteur et réduction de la production des protéines des jonctions serrées. La muqueuse intestinale devient alors plus perméable à l'entrée d'antigènes provenant de la lumière digestive.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.4.2. Endotoxémie métabolique

L'augmentation de la perméabilité intestinale lors d'une dysbiose du microbiote intestinal favorise alors la translocation bactérienne dans la circulation systémique, c'est ce que l'on appelle l'endotoxémie métabolique. Ce processus amène plusieurs composés bactériens de la flore intestinale au niveau systémique pouvant déclencher alors une réaction du système immunitaire. En effet, leur reconnaissance par des récepteurs transmembranaires de la famille des TLR (Toll-Like Receptors) déclenche des cascades de signalisations à l'origine d'une réaction inflammatoire.

Parmi ces composés on retrouve le peptidoglycane, la flagelline, l'ADN bactérien et surtout les lipopolysaccharides ou LPS qui sont des constituants majeurs de la membrane externe des bactéries à gram négatif. Pour montrer l'augmentation de cette translocation de composés bactériens dans le sang lors d'un état de dysbiose, il a été comparé le taux de LPS dans le plasma d'individus humains sains ainsi que chez des patients diabétiques. Les résultats ont démontré un taux de LPS circulants dans le plasma des individus diabétiques bien plus élevés que ceux des individus sains (74).

De plus, les lipopolysaccharides sont des grosses molécules lipidiques que l'on peut retrouver dans l'alimentation. Dans ce contexte, l'ingestion accrue de matières grasses est considérée comme l'un des facteurs conduisant à l'augmentation de l'endotoxémie. Les LPS, de par leur composition et leur structure, peuvent être incorporés dans des micelles, absorbés et intégrés dans les chylomicrons après un repas. Ce mode de transport favorise la clairance hépatique des LPS, cependant une formation excessive de chylomicrons suite à une alimentation riche en graisses, augmente le risque d'une exposition extra-hépatique aux LPS et donc d'endotoxémie (74).

III.4.3. Réaction inflammatoire de bas grade

Le diabète de type 2 est une pathologie à double étiologie : métabolique mais également inflammatoire. On parle ici d'inflammation métabolique, d'inflammation de bas grade ou encore de méta-inflammation. En effet, à partir de la dysbiose du microbiote intestinal chez le patient diabétique s'en suit une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale entrainant une endotoxémie métabolique qui provoque à son tour une réaction inflammatoire de faible intensité mais chronique. Il s'agit d'une inflammation qui n'atteint pas l'intensité d'une inflammation aigue mais qui est suffisamment présente pour influencer la santé de l'individu. Cette réaction du système immunitaire participe au développement de l'insulinorésistance bien connue dans la physiopathologie du diabète de type 2.

Les macrophages jouent un rôle important dans la méta-inflammation et la résistance à l'insuline induite. En effet, ceux-là possèdent une nomenclature dichotomique en fonction de leur état de polarisation : les macrophages M1 sont les macrophages pro-inflammatoires à activité microbicide produisant les cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL-1, IL-6, …) et les macrophages M2 à activité anti-inflammatoire intervenant dans la résolution de l'inflammation (75).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Dans les conditions physiologiques, les macrophages présentent une polarisation de type M2 anti-inflammatoire et participent au maintien de l'homéostasie glucidique de plusieurs façons. Ils produisent une cytokine anti-inflammatoire nommée IL-10 dont l'expression est associée à une meilleure sensibilité à l'insuline et participent au recyclage du fer dans l'organisme évitant ainsi une surcharge en fer, pro-oxydante et pro-inflammatoire, qui favorise la survenue d'insulinorésistance.

Comme évoqué plus tôt, les récepteurs TLR des LPS et notamment les récepteurs TLR4 sont retrouvés à la surface des cellules immunitaires telles que les macrophages. La reconnaissance des LPS par ces récepteurs TLR4 sur les macrophages active la voie de signalisation des MAP-Kinases et du facteur de transcription NF-κB. Ces signaux conduisent les macrophages à adopter une polarisation pro-inflammatoire M1 favorisant l'expression de gènes codant pour des cytokines de l'inflammation vues précédemment et favorisant l'insulinorésistance (76).

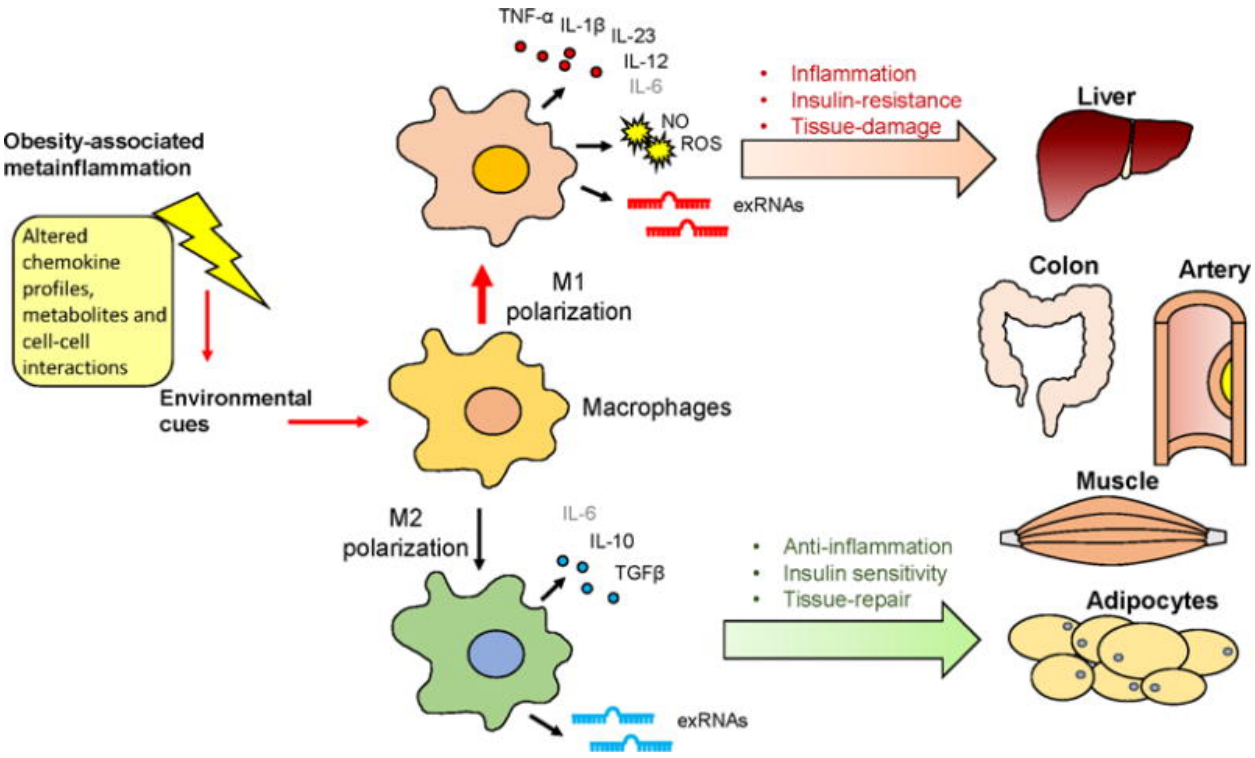


Figure 12 : Rôle de la polarisation des macrophages dans l'inflammation métabolique et l'insulinorésistance (76)

Ainsi, on termine un premier schéma liant le microbiote intestinal et la survenue du diabète de type 2 avec des phénomènes en cascade : dysbiose du microbiote intestinal, augmentation de la perméabilité intestinale, endotoxémie métabolique, inflammation de bas grade et insulinorésistance.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.5. Les acides gras à chaine courte (AGCC)

On le rappelle l'organisme est incapable de digérer et d'absorber lui-même les fibres alimentaires contenues dans les fruits, légumes, céréales ou autres. Ces fibres atteignent donc le côlon où elles seront fermentées par les bactéries intestinales. Ces bactéries se nourrissent de ces fibres et libèrent des métabolites dont les acides gras à chaine courte. Les trois principaux AGCC sont le butyrate qui est le plus connu, le propionate et l'acétate.

Les AGCC et en particulier le butyrate joueraient un rôle physiologique dans le renforcement de la barrière intestinale. En effet, les cellules épithéliales coliques tirent 70% de leur énergie en provenance du butyrate qui stimule en plus la formation de jonctions serrées et l'expression de mucines nécessaires à la production du mucus. On a vu plus tôt l'importance du maintien de l'intégrité de la barrière intestinale dans la protection contre le développement d'une méta-inflammation caractéristique du DT2 (74).

Ces dernières années, de nombreuses études ont démontré que les AGCC pouvaient réduire la production de facteurs inflammatoires par le biais de plusieurs voies de signalisation. Les AGCC atténuent la réponse inflammatoire en diminuant la production de médiateurs pro-inflammatoires et en augmentant la production de médiateurs anti-inflammatoires. Le propionate et le butyrate atténuent l'inflammation dans les cellules en inhibant l'expression de l'IL-6 pro-inflammatoire, des espèces réactives de l'oxygène (ROS), ainsi qu'en augmentant l'expression de l'IL-10 anti-inflammatoire. De même, il a été démontré que l'acétate résolvait efficacement l'état inflammatoire en diminuant l'activité du facteur NF-κB et en augmentant la production d'IL-10. (77)

Concernant l'action des AGCC sur l'insulinorésistance. Ceux-ci sont produits par le microbiote intestinal et sont absorbés puis circulent dans le sang pour atteindre différents tissus au niveau du foie ou du tissu adipeux afin de se lier par la suite à des récepteurs couplés à des protéines G. Le propionate active les récepteurs GPR41 et GPR43, l'acétate active les récepteurs GPR43 et le butyrate active les récepteurs GPR41 et GPR109A. L'activation de ces récepteurs par les AGCC dans le côlon stimule la production et la sécrétion de l'hormone GLP-1 qui est une hormone induisant la production d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas et inhibant la production de glucagon hyperglycémiant (78).

Ainsi lors d'une dysbiose, la diminution de la quantité de bactéries produisant du butyrate et autres AGCC peut conduire à une altération de la fonction de barrière intestinale et faciliter le passage d'agents bactériens pro-inflammatoires comme les LPS pour alimenter une inflammation métabolique. Dans le même temps, la diminution de la quantité d'AGCC réduit la capacité de l'organisme à lutter contre l'insulinorésistance du diabète de type 2.

III.6. Les acides biliaires

Les acides biliaires primaires sont des produits du métabolisme du cholestérol dans le foie, qui participent à l'absorption et au transport des lipides et des vitamines liposolubles. Lorsque les acides biliaires primaires sont sécrétés dans l'intestin, ils sont métabolisés par le microbiote intestinal en acides biliaires secondaires par déconjugaison et 7-déshydroxylation. Ainsi, ils agissent aussi comme des molécules de signalisation hormonale en se liant à des récepteurs nucléaires de type FXR (Farnesoid X Receptor) et à des récepteurs membranaires couplés à des protéines G de type TGR5 (Takeda G protein-coupled Receptor 5) dans divers organes comme le foie, l'intestin, le pancréas, le tissu adipeux et les muscles.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les acides biliaires, qu'ils soient primaires ou secondaires, sont impliqués dans l'homéostasie glucidique par différents moyens.

On peut évoquer l'activation des récepteurs TGR5 des cellules β pancréatiques par des acides biliaires secondaires comme l'acide lithocholique ou l'acide désoxycholique. Cette activation vient stimuler la sécrétion d'insuline par le pancréas et améliorer la sensibilité de l'insuline dans les tissus contribuant à la lutte contre l'insulinorésistance. De même, les acides biliaires peuvent augmenter la production de l'hormone GLP1 au même titre que les AGCC permettant ainsi l'augmentation de la sécrétion d'insuline tout en diminuant celle de glucagon (79).

Concernant le rôle des acides biliaires dans la méta-inflammation, en particulier des acides biliaires secondaires, ils interagissent avec des récepteurs TGR5 et peuvent réduire l'expression des cytokines pro-inflammatoires et donc favoriser une réponse immunitaire anti-inflammatoire.

Comme évoqué plus tôt, les bactéries du microbiote intestinal convertissent les acides biliaires primaires (acide cholique et chénodésoxycholique) en acides biliaires secondaires (acide lithocolique et désoxycholique). Cette métabolisation modifie donc la composition et la quantité des acides biliaires dans l'intestin. Lorsque la production d'acides biliaires est altérée par une dysbiose du microbiote intestinal, cela entraine une diminution de l'activation des récepteurs TGR5 et FXR qui s'associe à une augmentation de l'insulinorésistance et de l'inflammation (79).

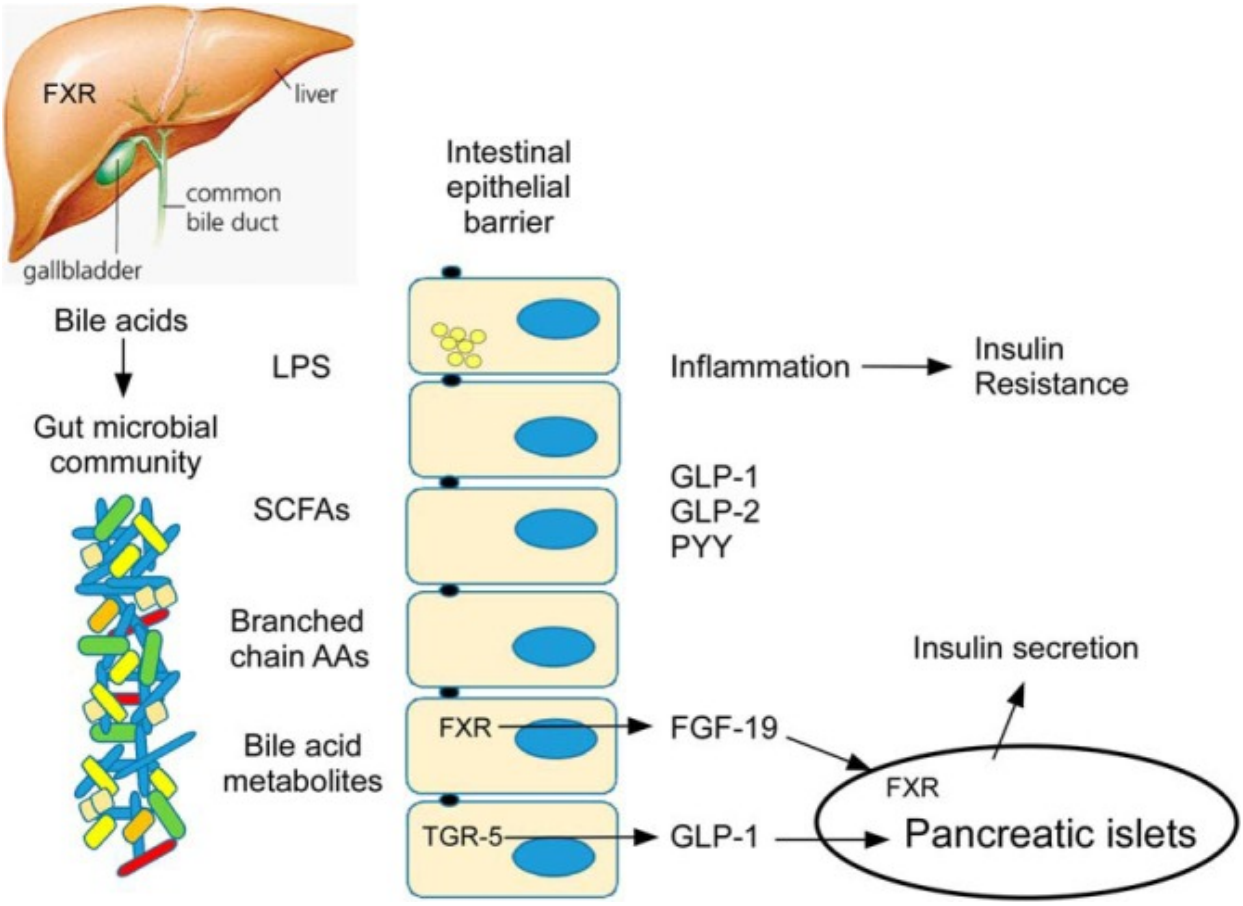


Figure 13 : Schéma des potentiels mécanismes liant le microbiote intestinal avec l'homéostasie glucidique (79)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.7. Le lien entre système endocannabinoïde et diabète

Le système endocannabinoïde, avec tous ses composants c'est-à-dire ses récepteurs (CB1, CB2, TRPV-1 ou PPARs) et endocannabinoïdes (AEA, 2-AG), est un système complexe qui possède une influence sur la satiété et l'obésité, l'inflammation ou encore l'homéostasie glucidique de l'individu. En effet, le SEC participe à la régulation de la prise alimentaire, une activation des récepteurs CB1 augmente la production de ghréline qui est une hormone orexigène tout en diminuant la production de leptine qui est l'hormone limitant la prise alimentaire. Cependant, les rôles du SEC qui nous intéressent particulièrement ici sont la participation de celui-ci dans l'inflammation et dans l'insulinorésistance. On rappelle que les récepteurs CB1 sont plutôt associés à une activité pro-inflammatoire tandis que les récepteurs CB2 sont eux associés à des effets anti-inflammatoires.

De plus, les cellules β pancréatiques qui sont capables de produire des cannabinoïdes de façon glucose dépendante, possèdent les enzymes nécessaires à la dégradation de ces cannabinoïdes et possèdent également des récepteurs CB1. Dès lors, un déséquilibre de ce SEC est lié intrinsèquement avec le développement du diabète de type 2.

Plusieurs mécanismes sont à évoquer :

- Altération de la perméabilité intestinale :

On a vu précédemment l'effet délétère qu'avait l'augmentation de la perméabilité intestinale sur la réaction inflammatoire et l'insulinorésistance dans l'organisme. Le SEC a une influence sur cette fonction de barrière intestinale et cela a été démontré dans une étude sur modèles murins où l'augmentation des taux de LPS circulant dans le sang est corrélé avec une augmentation de l'expression des récepteurs CB1 chez des souris obèses et diabétiques. De plus, la stimulation *in vivo* et *in vitro* de ces récepteurs CB1 entraine la diminution de production des protéines clés des jonctions serrées de la muqueuse intestinale à savoir les ZO-1 et occludines augmentant donc la perméabilité intestinale et l'inflammation par la suite. A l'inverse, bloquer ces récepteurs empêche totalement ces effets néfastes.

Pour ce qui concerne le lien avec le microbiote intestinal, l'étude a montré qu'une modification du MI avec l'administration d'antibiotiques ou de prébiotiques (substances non digestibles qui servent de substrats aux bactéries du microbiote intestinal) était associée à une diminution de l'expression du récepteur CB1, une diminue les taux d'endocannabinoïdes coliques et de ce fait, une diminution de la perméabilité intestinale et de l'inflammation (80).

- Apoptose des cellules β pancréatiques :

Le système endocannabinoïde exerce un contrôle multi-organe du métabolisme glucidique en modulant la sensibilité du foie et des tissus musculaires à l'insuline. En effet, une surexpression des récepteurs CB1 pourrait épuiser les cellules β et conduire à leur apoptose.

Pour expliquer cela, il faut savoir que les récepteurs CB1 au niveau des cellules β pancréatiques forment un complexe hétérodimérique en compagnie des récepteurs à l'insuline (IRS) et des récepteurs couplés à une protéine G α inhibitrice (RCPG αi). Une cascade de signalisation bien acquise à ce niveau est la cascade IRS-phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-AKT qui conduit à la phosphorylation de la protéine pro-apoptotique Bad permettant d'inactiver celle-ci. Bad est un membre pro-apoptotique favorisant la mort cellulaire.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

A terme, l'inactivation de Bad empêche l'apoptose des cellules β pancréatiques et donc favorise la survie et la croissance de ces cellules. L'étude a montré que le blocage pharmacologique des récepteurs CB1 a entrainé la prolifération et le bon développement des cellules β. (81)

En revanche, l'activation du complexe de récepteurs CB1/IRS/Gαi entraine l'inhibition de la phosphorylation de la protéine pro-apoptotique, l'activation de Bad et donc l'apoptose des cellules β.

En somme les récepteurs CB1 pancréatiques régulent la santé des cellules β des îlots de Langerhans, une surexpression de ces récepteurs peut conduire à l'apoptose des cellules β comme nous venons de le voir mais également peut induire une inflammation par augmentation de la production de macrophages M1 pro-inflammatoires ainsi qu'une augmentation du stress oxydatif participant à cette apoptose des cellules pancréatiques.

- Insulinorésistance

En somme, le système endocannabinoïde participe au développement du diabète de type 2 par plusieurs mécanismes. On a évoqué son rôle dans l'augmentation de la perméabilité intestinale qui augmente par la suite l'endotoxémie et la méta-inflammation qu'on connait pour sa diminution de la sensibilité à l'insuline dans l'organisme. Cette inflammation qui participe également à l'apoptose des cellules β pancréatiques tout comme l'augmentation du stress oxydatif et la non-inhibition de la protéine Bad causées par la surexpression des récepteurs CB1. La suractivation du SEC dans la pathologie diabétique est dorénavant bien admise avec par exemple des taux circulants d'endocannabinoïdes comme l'AEA plus élevés chez les patients diabétiques de type 2 que chez les patients non diabétiques pour un indice de masse corporelle similaire.

On peut également statuer sur le fait que le système endocannabinoïde possède un rôle important sur la régulation des voies de signalisation de l'insuline. La dérégulation du SEC supprime la synthèse d'adiponectine qui est une hormone avec des propriétés insulino-sensibilisatrices et anti-inflammatoires. (82). De plus, il a été démontré que l'activation des récepteurs CB1 par les endocannabinoïdes induit une réduction de la production d'insuline par différents moyens notamment en perturbant la dépolarisation et donc l'exocytose de l'insuline par les cellules β. En effet, des souris déficientes en récepteurs CB1 spécifiquement au niveau des cellules β du pancréas ont présenté une sécrétion d'insuline plus forte amenant donc plus facilement une insulinorésistance par rapport aux souris possédant tous leurs récepteurs cannabinoïdes (83) .

Licence CC BY-NC-ND 3.0

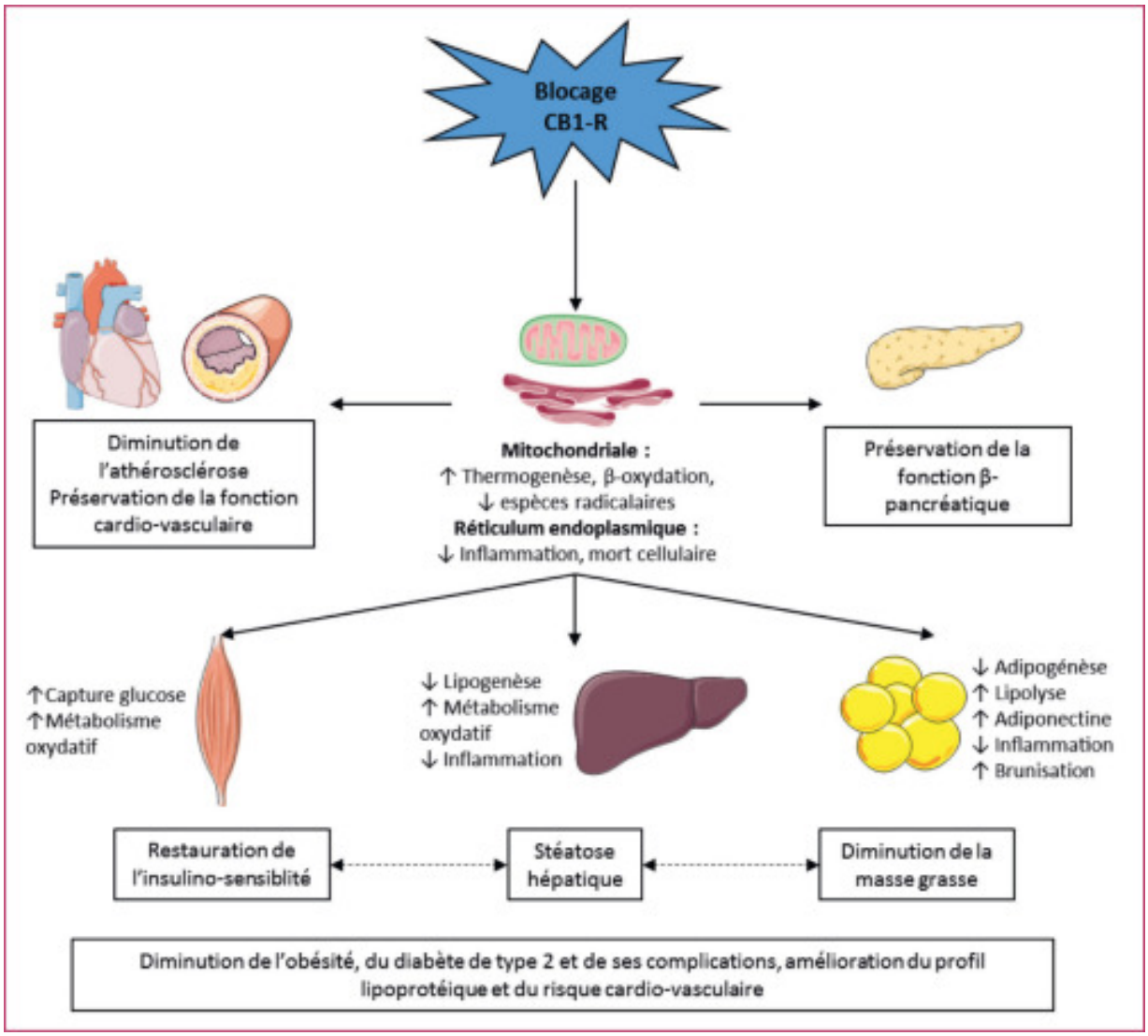


Figure 14 : Système endocannabinoïde et insulinorésistance, impact du blocage du récepteur CB1 (84)

III.8. Relation microbiote intestinal et antidiabétiques oraux

On a évoqué certaines pistes liant le microbiote intestinal avec la physiopathologie du diabète. Cependant il est également intéressant de notifier que cette relation existe aussi par la modulation des antidiabétiques oraux par ce microbiote et notamment l'interaction entre le microbiote intestinal et l'antidiabétique oral le plus utilisé actuellement : la metformine.

Les interactions microbiote/médicaments constituent un domaine de recherche en plein essor et les études montrent que cette interaction est bidirectionnelle. Le médicament modifie la composition quantitative et qualitative du microbiote tandis que celui-ci modifie à son tour la pharmacologie du médicament.

Concernant l'impact des antidiabétiques oraux sur le microbiote intestinal plusieurs études ont été réalisées avec plusieurs médicaments :

Les sulfamides hypoglycémiants, les glitazones et les gliflozines n'ont pas montré d'impact sur la composition du microbiote intestinal après leur administration (85).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les études concernant la metformine, antidiabétique de premier choix connu pour augmenter la sensibilité à l'insuline et diminuer la néoglucogénèse hépatique, ont montré que son utilisation modifiait la composition du microbiote de l'individu. On note une augmentation des bactéries bénéfiques du genre *Escherichia* et de l'espèce *Akkermansia muciniphila* (85) pour laquelle nous nous attarderons en détail plus tard et qui sont des bactéries productrices de butyrate (AGCC). La mesure dans laquelle ces modifications du microbiote intestinal contribuent à l'action thérapeutique de la metformine reste un sujet de débat. En effet, les souris axéniques colonisées avec un microbiote intestinal de patients traités par la metformine ont présenté une meilleure tolérance au glucose que celles colonisées par un microbiote de patients non traités par metformine. Cependant, les bénéfices de la metformine sur l'inflammation sont identiques chez les souris en présence ou en l'absence de microbiote suggérant qu'il existe plusieurs mécanismes d'actions distincts contre le diabète pour cet ADO (85).

Également, le projet PROBIODIAB soutenu par la fédération francophone pour la recherche sur le diabète sur la thématique du microbiote intestinal a montré que la metformine modifiait la composition du microbiote intestinal mais que celle-ci permettait en plus son action antidiabétique. Au final, une nouvelle espèce bactérienne permettant d'améliorer les paramètres métaboliques chez la souris diabétique a été identifiée et nommée « bactérie BaFa » durant ces études. Cette bactérie est naturellement présente dans le microbiote intestinal et serait capable de reproduire les effets de la metformine sur la tolérance au glucose. L'équipe de recherche espère, à terme, pouvoir proposer ce probiotique en supplément au traitement antidiabétique dans l'objectif d'un effet synergique. La metformine stimulerait la production de bactéries BaFa qui elle reproduirait les actions de la metformine dans le même temps. Si tel est le cas, cela permettrait éventuellement d'envisager de diminuer la dose de metformine pouvant être mal tolérée par les patients notamment avec ses effets indésirables digestifs.

Concernant les agonistes du récepteur GLP-1 ou les « glutides » utilisés pour ralentir la vidange gastrique et donc pour ralentir l'absorption du glucose tout en stimulant la sécrétion d'insuline, ceux-ci ont montré des modifications du microbiote intestinal après leur utilisation. Il est ici question d'une augmentation des taux *d'Akkermansia muciniphila* encore une fois et cette modification du microbiote intestinal semble avoir un impact sur les effets de ces principes actifs. En effet, les souris axéniques ayant reçu le microbiote de souris rendues hyperglycémiques par une diète riche en graisse et ayant reçu un agoniste du GLP-1 par voie intrapéritonéale a induit une meilleure réponse insulinique à un test de tolérance au glucose que pour les souris ayant reçu le microbiote de souris hyperglycémiques traitées avec le placebo.

En ce qui concerne les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 ou les « gliptines » la modification du microbiote due à leur utilisation a un impact sur leur activité hypoglycémiante. En effet, l'administration répétée d'inhibiteur de la DPP4 amène à une augmentation de la production de succinate qui est un métabolite bactérien du microbiote. Ce métabolite sert de précurseur à la néoglucogénèse et améliore la tolérance au glucose. Pour illustrer cela, une étude a démontré que les souris ayant reçu le microbiote de patients traités avec une gliptine ont présenté une meilleure tolérance au glucose que celles ayant reçu un microbiote de patients traités par placebo.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

L'acarbose est un antidiabétique oral qui a pour mécanisme d'action de limiter la dégradation des glucides ingérés, empêchant donc leur absorption. Les études menées ont montré que l'administration d'acarbose modifie le microbiote de l'individu en augmentant le taux de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* avec une diminution dans le même temps des genres Bacteroides et Clostridium. En revanche, contrairement aux autres antidiabétiques oraux évoqués jusqu'ici, la modification du microbiote par l'acarbose ne semble pas être à l'origine de son rôle hypoglycémiant puisque la tolérance au glucose observée chez des souris colonisées par un microbiote de patients sous acarbose était similaire avec celles ayant reçu un microbiote de patients sous placebo (85).

III.9. Une bactérie d'intérêt majeur pour l'équilibre du microbiote : *Akkermansia muciniphila*

Alors bien évidemment le microbiote intestinal est constitué de plusieurs milliards de micro-organismes et de bactéries différentes en tout genre avec pour la grande majorité un rôle à jouer de près ou de loin dans l'homéostasie glucidique. Cependant, toutes n'ont pas des propriétés aussi intéressantes à détailler que la bactérie *Akkermansia muciniphila*, il me paraissait donc logique de présenter celle-ci de façon plus détaillée.

Domaine : Bacteria

Ordre : Verrucomicrobiales

Famille : Akkermansiacées

Genre : *Akkermansia*

Espèce : *Akkermansia muciniphila*

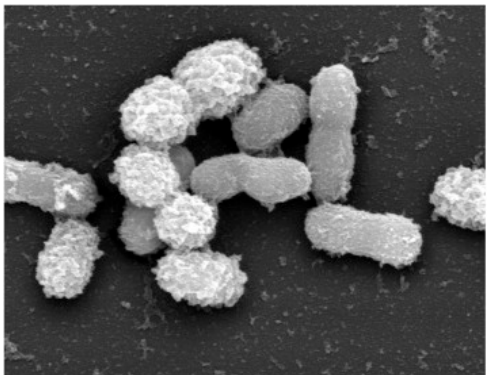


Figure 15 : *Akkermansia muciniphila* au microscope électronique à balayage (59)

La bactérie *Akkermansia muciniphila* a été isolée et identifiée en 2004 par l'équipe du professeur Willem de Vos au Pays-Bas à la suite des progrès scientifiques en matière de séquençages génomiques du microbiote. Il s'agit d'une bactérie commensale à gram négatif strictement anaérobie et qui colonise la couche de mucus de la paroi intestinale. De plus, il a été estimé que cette bactérie représentait 1 à 3% du microbiote intestinal et jusqu'à 5% chez les individus en parfaite santé (86). En effet, on retrouve une quantité d'*Akkermansia muciniphila* diminuée chez les personnes souffrant de syndromes métaboliques (obésité, diabète de type 2, …). Elle contribue au maintien de cette couche protectrice et génère des métabolites qui ont plusieurs effets bénéfiques sur l'inflammation et l'immunité.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Avant d'entrer plus en détails concernant ses mécanismes d'action, on rappelle que le mucus est une substance visqueuse sécrétée par les cellules caliciformes au niveau de la muqueuse intestinale. Ce mucus sert de barrière physique maintenant une distance de sécurité entre les bactéries de la lumière intestinale et la muqueuse intestinale. Les constituants majeurs de ce mucus sont des protéines appelés mucines permettant de former ce gel. *Akkermansia muciniphila* fait partie des bactéries capables de produire des mucinases qui sont des enzymes permettant de dégrader les mucines pour générer du carbone et de l'azote qui lui serviront de substrat ainsi qu'à d'autres micro-organismes du microbiote intestinal. Cette dégradation participe au maintien de l'épaisseur optimale de la couche de mucus et produit également des nutriments pour les cellules caliciformes stimulant ainsi le renouvellement du mucus. Concrètement, *Akkermansia muciniphila* est une bactérie qui maintient l'intégrité de la barrière intestinale et protège donc l'organisme de la méta-inflammation.

Ce n'est pas le seul rôle physiologique de ces bactéries. En effet, elles participent également à la production de leptines de type C nommées RegIIIγ, d'endocannabinoïdes endogènes, d'acides gras à chaine courte.

Ces leptines RegIIIγ ont une activité antimicrobienne envers les bactéries à gram positif permettant une meilleure réponse immunitaire de l'hôte et maintenant la distance entre bactéries et muqueuse intestinale (87).

Les endocannabinoïdes endogènes comme l'AEA et le 2-AG produits par ces bactéries exercent leurs actions anti-inflammatoires et de régulation de la production endogène de GLP-1 tel que nous l'avons vu précédemment. D'autant plus, cette bactérie fait partie des bactéries productrices d'acides gras à chaine courte qui sont connues pour leurs actions anti-inflammatoires et de production de GLP-1 également.

Akkermansia muciniphila est également associé à la diminution de mécanismes et de molécules pro-inflammatoires : infiltration de macrophages, production de lymphocytes T cytotoxiques, TNFα, IL1, IL6, … (88).

En somme, *Akkermansia muciniphila* possède une richesse impressionnante de mécanismes permettant de lutter contre l'insulinorésistance et le développement du diabète de type 2. Nous sommes en train de voir que la relation entre le microbiote intestinal et le diabète passe par plusieurs moyens : une altération de la barrière intestinale, une inflammation métabolique de bas grade, une diminution de la production d'AGCC. Tous ces mécanismes au fur et à mesure du temps conduisent à l'insulinorésistance. L'*Akkermansia muciniphila* agit positivement sur ceux-ci. C'est pour cette raison que cette bactérie, faisant partie des plus abondantes du microbiote intestinal, a une abondance extrêmement diminuée chez les personnes diabétiques et corrélée négativement avec le poids corporel, la glycémie et la perméabilité intestinale (89).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.10. Le cas du diabète post-transplantation d'organe

Depuis le début de ce travail, nous évoquons principalement le diabète de type 2 et sa relation avec le microbiote intestinal. Or, un autre type de diabète fait l'objet de plus en plus de recherches et d'intérêt de la part de la communauté scientifique dans l'optique de lutter contre sa survenue : il s'agit du diabète post-transplantation d'organe solide. Celui-ci est une des complications les plus fréquentes après la transplantation et sa survenue est un problème de santé majeur pour le patient. Il convient donc de chercher des cibles afin de faire reculer l'incidence de ce diabète, sa relation avec le microbiote intestinal à l'instar du diabète de type 2 peut être un axe de recherche. Nous allons donc détailler cette relation.

III.10.1. Impact de la transplantation sur le microbiote intestinal

Tout d'abord il est intéressant de voir à quel point la transplantation d'organe, que ce soit l'opération en elle-même ou le traitement médicamenteux qui la suit, peut avoir un impact sur la composition qualitative et quantitative du microbiote intestinal et provoquer une dysbiose chez le patient transplanté.

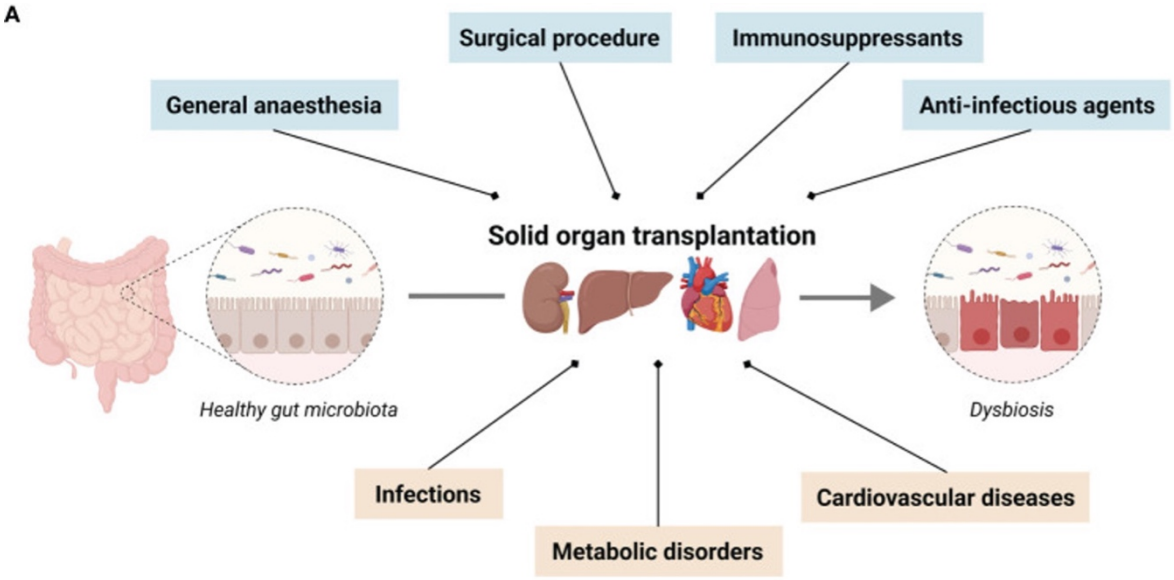


Figure 16 : Impact de la transplantation d'organe solide sur le microbiote intestinal (90)

Peu importe l'organe transplanté, la transplantation modifiera la composition du microbiote de l'hôte et ce dû à de nombreux facteurs l'atteignant : l'acte chirurgical, le traitement immunosuppresseur ou encore le traitement anti-infectieux mis en place.

En effet, l'acte chirurgical de transplantation est un acte qui affecte généralement la zone intestinale à risque donc de survenue de dysbiose du microbiote. Plusieurs études ont montré que lors de la période post-greffe après transplantation rénale, la diversité microbienne était significativement diminuée et l'abondance de protéobactéries était plus élevée que chez le patient sain *(90)*. Les protéobactéries représentent un phylum de bactéries comprenant des espèces pathogènes potentiellement virulentes pour l'Homme à savoir *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ou encore *Pseudomonas aeruginosa (90)*. La procédure chirurgicale amènerait donc à une dysbiose du microbiote intestinal en défaveur du transplanté.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Cependant, la principale étiologie de la dysbiose intestinale post-greffe semble toutefois être en rapport avec le traitement médicamenteux suivant la transplantation qui associe immunosuppresseurs et anti-infectieux *(90)* .

Concernant les immunosuppresseurs utilisés pour diminuer l'immunité du transplanté afin de prévenir le risque de rejet du greffon par l'organisme, ceux-ci engendrent des modifications du microbiote intestinal.

Un premier exemple est le cas de l'acide mycophénolique, probablement l'immunosuppresseur le plus utilisé notamment en cas de greffe rénale, les études menées ont montré une diminution de la diversité bactérienne du microbiote intestinal et une augmentation du taux de protéobactéries après son utilisation.

L'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine comme le tacrolimus par exemple a montré que l'utilisation à haute dose de tacrolimus altérait la composition du microbiote intestinal avec une augmentation significative de l'abondance des genres Lactobacillus et Bacteroides tandis que l'abondance des genres Clostridium ou Ruminococcus diminuait fortement après 14 jours d'utilisation (91).

La corticothérapie utilisée dans l'immunosuppression altère elle aussi la composition quantitative et qualitative du microbiote. L'étude menée sur des souris traitées avec de la prednisolone a révélé une réduction de la diversité du microbiote intestinal avec diminution de l'abondance des Bacteroidota et une augmentation significative des bactéries du phylum des Bacillota dans les échantillons fécaux de celles-ci (90).

Concernant les agents anti-infectieux utilisés pour prévenir la survenue d'infections en lien avec l'immunodépression du patient transplanté, ils engendrent également une altération du microbiote intestinal. On a vu précédemment que les traitements adjuvants lors d'un protocole médicamenteux post-greffe reposaient sur l'association de divers antibiotiques, antiviraux et/ou antifongiques. Ainsi, ces traitements vont détruire les micro-organismes composant le microbiote ce qui en altèrera inéluctablement sa composition quantitative et sa diversité.

Toutes les modifications du microbiote intestinal que nous venons d'évoquer provoquées par le geste chirurgical ou la médication du patient après la greffe entrainent une dysbiose du microbiote qui aura des conséquences sur la survenue et le développement du diabète post-transplantation d'organe.

III.10.2. Implication du microbiote dans le développement du diabète post-transplantation d'organe (PTDM)

Le PTDM présente des caractéristiques communes avec le diabète de type 2 telles que la résistance à l'insuline, l'hypertriglycéridémie et l'inflammation chronique de bas grade. L'hyperglycémie dans ce diabète est associée à un dysfonctionnement des cellules β du pancréas et à une diminution de la sensibilité à l'insuline. Des études menées sur des patients atteints de PTDM ont fait état d'une altération de l'absorption du glucose médiée par l'insuline dans les tissus périphériques, d'une altération de la suppression de la néoglucogénèse médiée par l'insuline et d'une libération insuffisante d'incrétines conduisant à une augmentation de la libération de glucagon par le pancréas (63).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

On comprend donc que les mécanismes de survenue et la relation liant le diabète post-transplantation d'organe avec le microbiote intestinal seront relativement similaires à ceux du diabète de type 2 classique.

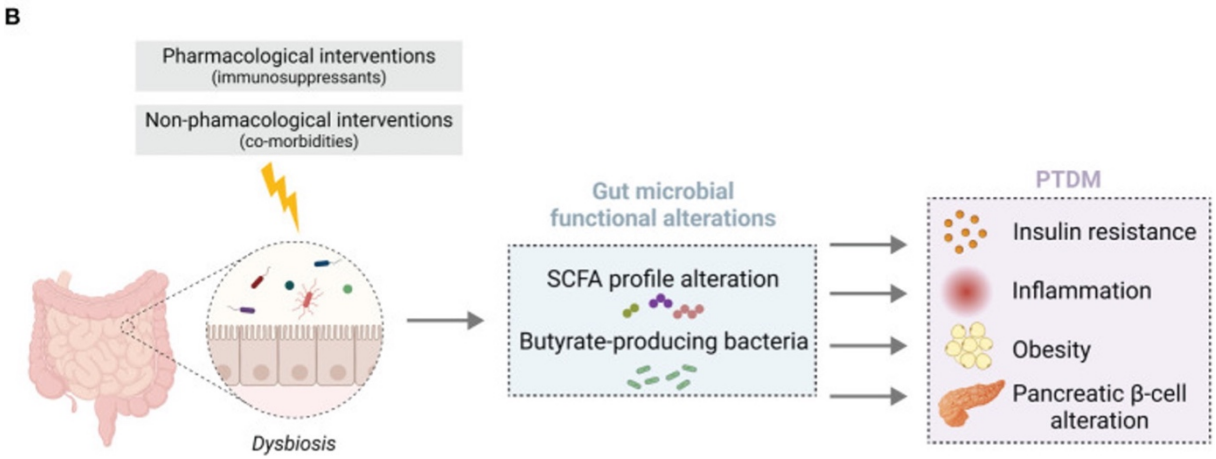


Figure 17 : Relation entre le microbiote intestinal et le diabète post-transplantation d'organe (90)

En premier, les médicaments immunosuppresseurs comme le tacrolimus ou les corticoïdes sont connus pour altérer le métabolisme du glucose dans l'organisme et provoquer des hyperglycémies. En effet, ces médicaments entrainent une augmentation de la production de glucose par le foie et diminuent la sensibilité des cellules du corps pour l'insuline, ce qui à terme induit une insulinorésistance au niveau du foie, des adipocytes et des muscles ainsi qu'une diminution de la sécrétion d'insuline (92).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

	Mécanisme	Remarque
Immunosuppresseur		
Glucocorticoïdes	↓Sécrétion d'insuline ↑Apoptose des cellules bêta (à hautes doses) ↑Insulinorésistance périphérique ↑Gluconéogenèse hépatique ↑Dégradation protéines ↑Lipolyse ↓Glycogenèse musculaire ↑Appétit et poids	Dose-dépendant Pas démontré pour la prednisone à des doses ≤ 5 mg/jour
Inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus > ciclosporine A)	↓Synthèse et sécrétion d'insuline ↓Masse des cellules bêta pancréatiques ↑Insulinorésistance périphérique (au niveau musculaire et du tissu adipeux)	Dose-dépendant ↑Effet diabétogène avec stéroïdes
Inhibiteur mTOR	↑Insulinorésistance périphérique ↑Triglycérides ↑Gluconéogenèse hépatique ↓Réponse des cellules bêta par toxicité directe	Diabétogène en présence de CNI

Tableau 2 : Mécanismes diabétogènes des immunosuppresseurs (93)

Pour continuer sur les conséquences pathologiques d'une médication immunosuppressive post-greffe, les immunosuppresseurs affecteraient également négativement l'intégrité de la barrière intestinale. Deux mécanismes auraient été évoqués :

- Une étude a montré que l'acide mycophénolique pourrait modifier l'expression des protéines de jonctions serrées (ZO-1, claudines, occludines) et de ce fait affecter l'intégrité de la barrière digestive (94).
- Une autre étude a montré que les inhibiteurs de la calcineurine tels que le tacrolimus ou les inhibiteurs de la voie mTOR tels que le sirolimus fréquemment utilisés en post-greffe induiraient la formation d'espèces réactives de l'oxygène provoquant un stress oxydatif majeur. Ce stress pourrait affecter les cellules de la paroi intestinale, notamment les cellules épithéliales et les jonctions serrées, qui sont responsables du maintien de l'intégrité de la barrière intestinale (95).

Ainsi on peut voir que le traitement post-transplantation pourrait être responsable d'une augmentation de la perméabilité intestinale qui, comme on l'a évoqué plus tôt, entraine l'arrivée d'agents pathogènes dans la circulation systémique, l'endotoxémie métabolique et l'inflammation de bas grade que l'on retrouve dans la physiopathologie du diabète (94) .

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Ensuite, on a vu que l'acte chirurgical et la médication post-greffe entraine une dysbiose du microbiote intestinal généralement avec un déséquilibre de la balance Bacteroidota/Bacillota ; ce qui provoque les mécanismes amenant à l'insulinorésistance que l'on a évoqué précédemment dans ce travail : méta-inflammation, diminution de la production d'acides biliaires secondaires et aussi d'acides gras à chaine courte.

Ces AGCC produits par le microbiote intestinal à partir des fibres alimentaires possèdent des propriétés protectrices contre le diabète post-transplantation d'organe en étant anti-inflammatoires, en renforçant l'expression des protéines de jonctions serrées maintenant l'intégrité de la barrière intestinale, en favorisant la production d'hormones incrétines comme le GLP-1 par exemple.

Les études ont noté que le diabète de type 2 et le PTDM ont pour point commun une dysbiose du microbiote intestinal avec diminution de la quantité de bactéries productrices de butyrate et d'autres AGCC limitant ainsi le rôle protecteur de ceux-ci sur l'homéostasie glucidique de l'individu (69).

En somme, nous venons de résumer en détail les différents mécanismes potentiels pouvant expliquer l'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du diabète de type 2 et du diabète post-transplantation d'organe solide avec plusieurs points communs. Il est bon de rappeler également que la plupart des études menant à ces explications sont des études menées sur des modèles animaux et donc les résultats doivent encore être vérifiés à l'aide d'investigations cliniques. Les résultats sont tout de même encourageants et permettent aux scientifiques de maintenir leur intérêt concernant le microbiote intestinal afin de lutter contre les pathologies métaboliques dans le futur.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV. Potentialités thérapeutiques des supplémentations du microbiote intestinal

On a vu que la pathologie diabétique était intimement liée avec l'état du microbiote intestinal. Il est donc légitime de penser que les moyens de restaurer un microbiote altéré avec les probiotiques, les prébiotiques, les symbiotiques, les postbiotiques ou même encore le transfert de microbiote fécal, qui sont des stratégies déjà en cours d'expérimentation, pourrait potentiellement être des nouveaux moyens thérapeutiques afin de lutter contre le développement du diabète. Des études à ce propos ont déjà été, sont et seront menées dans le futur pour répondre à cette interrogation.

IV.1. Les probiotiques

IV.1.1. Le début des probiotiques

Elie Metchnikoff est un biologiste russe qui a consacré sa vie à développer les connaissances scientifiques autour du microbiote et fut un des premiers à proposer l'idée qu'une manipulation volontaire du microbiote intestinal pouvait augmenter l'espérance de vie d'un individu. Ses pensées proviennent d'observations faites en Europe de l'Est au début du XX^{e} siècle où une grande part de la population vivaient au-delà de 100 ans. Cette population est dans le même temps de grands consommateurs de produits à base de lait fermenté dans lesquels Metchnikoff identifie deux bactéries à savoir *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus.* Il s'interroge donc sur le rôle potentiel de cet aliment enrichit en micro-organismes dans l'espérance de vie des consommateurs et suggère une incidence de l'alimentation sur la composition du microbiote intestinal, ce qui rendrait possible l'implantation de « microbes utiles au détriment de microbes dangereux ».

A la même époque en France, Henry Tissier observe que certaines bactéries se retrouvent en quantité nettement inférieures dans les selles d'enfants atteints de diarrhées que chez les enfants sains. Ainsi, il propose de supplémenter ces enfants avec ces bactéries déficitaires dans l'optique de restaurer le microbiote intestinal de ces enfants (96).

En clair, dès que les scientifiques ont compris que le microbiote intestinal jouait un rôle dans l'état de santé des individus, ceux-ci ont tout de suite démarré des recherches afin de faire de la restauration du microbiote une thérapeutique à part entière dans diverses pathologies. Dans les années 1950, de nombreux produits « probiotiques » ont été développés, mais l'absence de données rigoureuses sur l'effet clinique a conduit à leur disparition progressive, à l'exception de quelques-uns dont les effets ont été confirmés. Cependant, les études scientifiques à ce sujet sont toujours d'actualités.

IV.1.2. Définition

Le terme « probiotique » vient du Grec « pour la vie », en contradiction au terme antibiotique. Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte. Les micro-organismes les plus fréquemment utilisés comme probiotiques sont les bactéries lactiques (Lactobacillus, Bifidobacterium, Lactococcus, Streptococcus et Enterococcus) ainsi que des levures (*Saccharomyces boulardii* notamment). Les aliments fermentés qui contiennent des micro-organismes vivants doivent démontrer des bénéfices sur la santé pour être qualifiés de probiotiques.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Un probiotique exerce un effet bénéfique sur le microbiote en le maintenant à l'équilibre, en favorisant sa reconstruction pendant et après un épisode de dysbiose ou en prévenant certaines situations cliniques de rupture de l'écosystème microbien (97).

IV.1.3. Mécanismes d'actions des probiotiques

Les probiotiques ont donc pour rôle de remodeler l'état du microbiote intestinal d'un individu. Cette action passe par une modification du microbiote intestinal en réduisant le nombre de microbes potentiellement pathogènes tout en augmentant le nombre de micro-organismes bénéfiques pour l'hôte.

Pour ce faire, les probiotiques disposent de plusieurs modes d'actions :

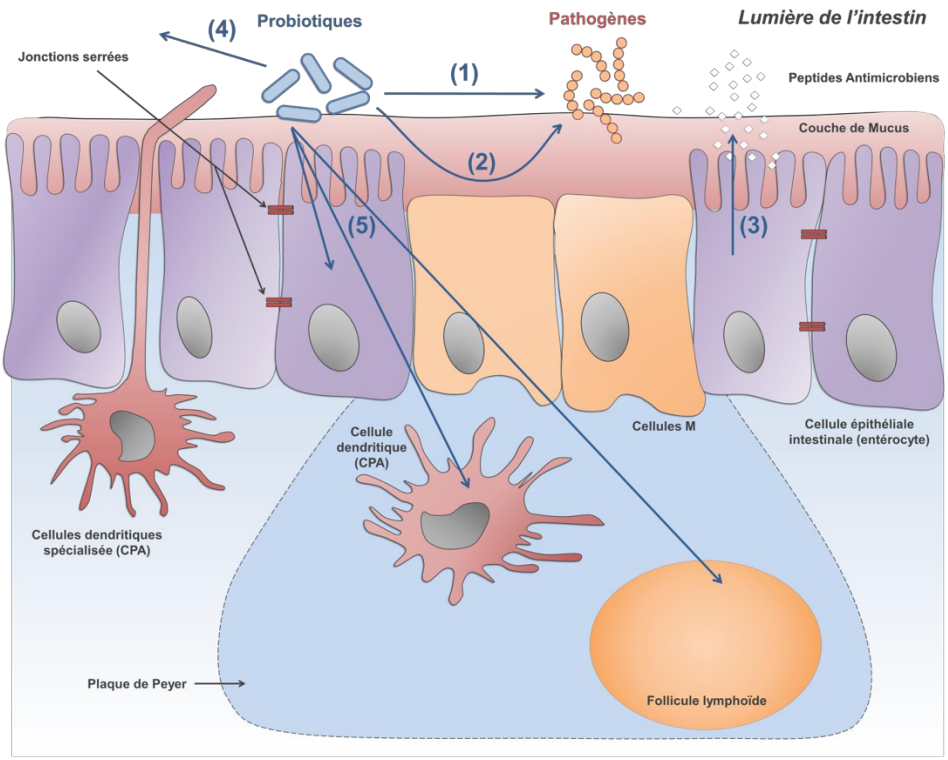
- Antagonisme direct

Les probiotiques ingérés sont capables d'agir en tant qu'antagoniste direct vis-à-vis des micro-organismes pathogènes par la production de substances antimicrobiennes telles que des bactériocines attaquant directement le pathogène en lui-même mais également par la production d'acide lactique, d'acide acétique, de peroxyde d'hydrogène et autres substances bioactives qui viennent diminuer le pH luminal et empêcher le développement de ces micro-organismes pathogènes.

- Antagonisme indirect

Les probiotiques peuvent lutter contre ces pathogènes de façon indirecte également en rentrant en compétition avec ceux-ci. En effet, la supplémentation en souches probiotiques induit une concurrence entre micro-organismes commensaux et pathogènes pour l'accès aux nutriments ainsi que pour les sites de fixation au niveau des cellules de la muqueuse du tube digestif réduisant ainsi la capacité des microorganismes pathogènes à se fixer sur ces cellules. A l'arrivée, on aura donc une augmentation du taux de micro-organismes commensaux par rapport aux pathogènes (96).

Licence CC BY-NC-ND 3.0



(1) Activité antimicrobienne directe (sécrétion de bactériocines/défensines)
(2) Inhibition des pathogènes par compétition pour les nutriments et les sites d'adhésion à la muqueuse
(3) Augmentation des fonctions de barrière en stimulant la sécrétion de mucus, de peptides antimicrobiens et le maintien des jonctions serrées
(4) Activité antimicrobienne indirecte par diminution du pH luminal
(5) Immunomodulation de l'activité des cellules épithéliales et des cellules immunitaires

Figure 18 : Principaux mécanismes d'action des probiotiques (96)

IV.1.4. Critères de choix des probiotiques

En France, les probiotiques sont davantage considérés comme des compléments alimentaires que des médicaments. Hormis dans des conditions précises les probiotiques ne sont ni remboursés par l'assurance maladie ni soumis à prescription médicale cependant les critères et les étapes de sélection sont semblables à ceux des médicaments.

En effet, en premier lieu on identifie les micro-organismes probiotiques suivant les caractéristiques de leur génome et on leur attribue un nom ainsi qu'un numéro de souche.

Deuxièmement, on observe si ces souches sont capables de produire potentiellement des effets bénéfiques sur la santé humaine : immunitaire, régulateur du transit intestinal, régulateur de l'homéostasie glucidique.

Par la suite, les études portent sur l'innocuité des souches probiotiques sélectionnées. Ces souches ne doivent en aucun cas être pathogène, mutagène, cancérigène ou résistante à des antibiotiques. Dans le même temps, celles-ci doivent être tolérantes aux conditions du tractus gastro-intestinal c'est-à-dire résister à l'acidité gastrique et à la bile pour arriver intacte dans le colon, elles doivent avoir une bonne capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale afin d'augmenter son temps de séjour dans l'intestin, être capables de croître dans l'intestin dans le but d'augmenter la population de la souche à ce niveau et donc d'augmenter la production de métabolites bénéfiques pour l'hôte.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La dernière étape est la plus importante avec la validation des effets cliniques recherchés sur l'Homme lors d'essais cliniques où l'on s'assure que la souche probiotique soit vivante tout au long du cheminement vers l'intestin à une dose suffisante pour produire des effets bénéfiques sur l'hôte (98).

IV.1.5. Procédés de fabrication des probiotiques

Une des questions revenant le plus souvent concernant l'efficacité des probiotiques est comment les procédés de fabrication de ceux-ci leur permettent de rester des micro-organismes vivants et intègres jusqu'à l'utilisation par le patient ?

En effet, les probiotiques doivent rester vivants, en nombre suffisant et stable jusqu'à la fin de la durée de conservation du produit, être correctement dosés pour le bénéfice annoncé et être dépourvu de contaminant. La fabrication exige donc des procédés délicats afin d'assurer l'efficacité de ces probiotiques.

Afin de maintenir les souches probiotiques en vie loin de leur environnement naturel et sans substrat, il n'y a qu'une seule solution : il faut déshydrater ces micro-organismes pour éliminer l'eau nécessaire aux réactions biochimiques à l'intérieur des bactéries. La déshydratation permet d'inactiver celles-ci en interrompant leurs besoins en eau et en sucre. Une fois ingérés par le patient, les probiotiques seront réhydratés et réactivés leur permettant d'exercer les actions bénéfiques pour l'organisme décrites précédemment.

Pour éliminer les 70% d'eau qui constituent le volume cellulaire des micro-organismes, deux solutions s'offrent à nous : l'atomisation et la lyophilisation.

L'atomisation est la méthode la moins coûteuse où les souches probiotiques sont exposées à un flux d'air très chaud cependant les fortes chaleurs de cette technique altèrent les constituants (membranes, protéines, ADN) des cellules microbiennes.

La lyophilisation est une méthode plus onéreuse mais c'est la principale méthode retenue pour la fabrication des probiotiques puisqu'elle ne dégrade pas les cellules. On est dans le cas d'une déshydratation à basse température et basse pression. Le déroulé ici consiste d'abord à placer les souches de micro-organismes à basse température afin de congeler l'eau les contenant puis d'exposer ces souches à une basse pression afin de sublimer cette eau qui passera de l'état solide à gazeux. Cela permet d'éliminer la quasi-totalité de l'eau des bactéries sans les exposer à un environnement délétère pour elles.

Vient ensuite l'étape de conservation. En effet lorsque l'on enlève l'eau des cellules, les composés cellulaires se retrouvent en contact direct avec l'air ambiant et notamment avec l'oxygène. Le risque de « stress oxydatif » est donc à son maximum. La première précaution à prendre pour assurer la viabilité des probiotiques est alors de les conserver dans un récipient hermétique pour limiter le contact avec l'air. Pour certaines souches très sensibles, une conservation individuelle dans des blisters peut être exigée.

De plus, les probiotiques doivent arriver en nombres et en quantités suffisantes au niveau de l'intestin où des conditions plus propices à leur développement les attendent. Ainsi, les souches doivent survivre au passage dans l'estomac et à son acidité. Alors pour éviter une dégradation évitable des souches probiotiques, celles-ci seront contenues dans des gélules à libération retardée ou dites gastro-résistantes qui leur permettra de traverser l'estomac de manière sécurisée et d'être libérées dans l'intestin.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Toutes ces techniques de fabrication sont nécessaires à une bonne efficacité des probiotiques. Il est cependant possible dans certains cas qu'une administration de souches probiotiques non vivantes suffise à procurer des effets bénéfiques à l'hôte. En effet, les constituants cellulaires des micro-organismes peuvent agir dans le tube digestif sans toutefois permettre aux bactéries de sécréter de nouvelles substances bioactives ou de se reproduire. On peut illustrer ces propos avec une enzyme présente dans les constituants cellulaires : la lactase. Cette enzyme pourra hydrolyser le lactose et donc aider l'organisme à digérer le lait même si la souche probiotique n'était pas vivante à la base.

IV.1.6. Les effets indésirables potentiels des probiotiques

La consommation de probiotiques se démocratisent de plus en plus dans le monde, ceux-ci sont considérés comme des produits dont la consommation est sécurisée avec très peu d'effets indésirables apparus lors des études cliniques. Cependant, selon un rapport daté de 2002 publié conjointement par l'OMS et l'Organisation des Nations Unis pour l'Alimentation et l'Agriculture, les probiotiques peuvent théoriquement être responsables de quatre types d'effets indésirables différents qu'il est nécessaire d'évoquer lorsque l'on parle des probiotiques.

- **Infections**

Les micro-organismes sélectionnés pour constituer les probiotiques ne font pas partie des souches pathogènes ainsi le risque de survenue d'une infection après la prise de probiotiques est particulièrement faible mais présent tout de même. De rares cas d'infections locales comme des abcès ou systémiques incluant des septicémies ou des endocardites dues à des lactobacilles, des bifidobactéries ou d'autres bactéries lactiques ont été rapportés. L'infection la plus rapportée est l'infection fongique à Saccharomyces boulardii ou Saccharomyces cerevisiae avec des d'hémocultures positives à ces micro-organismes suite à la prise de probiotiques les contenant (99).

- **Perturbation des activités métaboliques**

Une étude a attiré l'attention sur un risque d'une déconjugaison excessive et d'une déshydroxylation des acides biliaires dans l'intestin grêle par des probiotiques. En effet, elle montre chez des sujets porteurs d'une iléostomie qui ingéraient des probiotiques contenant les souches *Lactobacillus acidophilum* et *Bifidobacterium* que ces deux bactéries transformaient significativement les acides biliaires primaires dans l'intestin grêle en acides biliaires secondaires libres responsables de diarrhées et de lésions intestinales comme lors d'une colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle.

Également, une dégradation excessive du mucus intestinal pourrait également être un effet indésirable de certains probiotiques (100)

- **Stimulation excessive du système immunitaire**

Il a été démontré que l'usage de probiotiques stimulait à la fois le système immunitaire inné et le système immunitaire acquis avec des effets sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Des inquiétudes ont été soulevées sur une possible stimulation excessive de ces mécanismes pouvant conduire à des phénomènes auto-immuns ou des inflammations.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Transfert de gènes bactériens**

Certains gènes microbiens, particulièrement des gènes de résistance aux antibiotiques codés par des plasmides, peuvent être transférés entre micro-organismes. En effet, les bactéries lactiques possèdent des plasmides contenant des gènes conférant une résistance à la tétracycline, à l'érythromycine, au chloramphénicol, au lincosamide, aux macrolides ou encore à la streptomycine. Il y a donc une possibilité théorique de transfert latéral de gènes entre bactéries probiotiques et les autres bactéries du tube digestif cependant aucune preuve clinique de ce type de transfert de résistances aux antibiotiques n'a été observée à l'heure actuelle (100).

Outre les effets indésirables théoriques des probiotiques, les effets indésirables les plus observés après la prise de souches probiotiques touchent la sphère gastro-intestinale avec des diarrhées, des ballonnements et/ou des flatulences qui peuvent survenir. Cet effet s'explique par l'arrivée massive de nouveaux micro-organismes dans le microbiote de l'hôte ce qui perturbe transitoirement celui-ci. Ces effets disparaissent généralement au bout de quelques jours une fois que le microbiote s'est adapté à cette nouvelle activité.

IV.1.7. Des probiotiques pour lutter contre le diabète ?

A l'heure actuelle, sur le marché français, aucun probiotique n'est disponible avec des allégations de lutte contre le diabète. Cela pourrait évoluer d'ici quelques années puisque les études à ce sujet sont nombreuses et montrent des résultats intéressants sur les modèles murins. Encore faut-il que ces résultats soient transposables en clinique humaine.

Nous pouvons donc évoquer certaines études à ce sujet qui montrent le caractère prometteur de l'usage de probiotiques dans le schéma thérapeutique de prévention et de lutte contre le diabète insulino-résistant de type 2 ou post-transplantation d'organe solide.

Précédemment, nous avons vanté les bénéfices qu'apportait la bactérie *Akkermansia muciniphila* sur différents points : intégrité de la barrière intestinale, homéostasie glucidique, inflammation. Des études ont été menées afin d'étudier si une supplémentation du microbiote intestinale par cette bactérie pouvait être intéressante chez les patients diabétiques.

Il a été clairement établi que l'abondance *d'Akkermansia muciniphila* est largement diminuée chez les patients obèses, prédiabétiques ou diabétiques et que celle-ci exerçait toute une série d'effets bénéfiques sur la santé de l'hôte.

Cependant les scientifiques se sont rendus compte que cette bactérie est sensible à l'oxygène et sa croissance ne peut se faire lorsqu'elle est mise en culture avec une source d'énergie particulière à savoir le mucus. Ces données rendent compliquées son administration chez l'humain et donc son efficacité thérapeutique. Par la suite, les chercheurs ont pu créer un milieu synthétique permettant le développement *d'A. muciniphila* ainsi que l'administration de cette souche bactérienne chez l'Homme tout en conservant son efficacité.

En 2015, l'étude Microbes4U©, une étude pilote randomisée en double aveugle contrôlée par placebo chez des volontaires insulinorésistants en surpoids/obèses et présentant un syndrome métabolique a pour but d'étudier la sécurité d'administration de la bactérie sur l'Homme. Une première phase d'une administration orale quotidienne durant 15 jours a été réalisée sur 5 volontaires.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les sujets recevaient soit un placebo, soit *A. muciniphila* vivante, soit *A. muciniphila* pasteurisée. Après ces 15 jours, l'absence de toxicité a permis la poursuite de l'étude pendant 3 mois supplémentaires avec des doses plus élevées de probiotiques et sur une quarantaine de sujets.

Les résultats de cette étude ont montré que l'administration quotidienne orale *d'Akkermansia muciniphila* était sûre et bien tolérée chez l'humain. De plus, comparé aux patients sous placebo, les patients recevant la supplémentation probiotique montraient une amélioration de la sensibilité à l'insuline, une légère baisse de poids corporelle, une baisse des marqueurs sanguins pertinents concernant l'inflammation.

Ainsi cette étude confirme les effets bénéfiques d'une supplémentation par *Akkermansia muciniphila* chez les patients insulino-résistants et que celle-ci est sécurisée. Cependant, des études à plus larges échelles sont attendues dans le futur pour confirmer ces données et éventuellement envisager l'intégration d'une supplémentation probiotique dans le schéma thérapeutique du diabète (89).

Afin d'étayer notre propos il est également intéressant de montrer que d'autres études confirmant les bénéfices d'une supplémentation en probiotiques dans l'insulinorésistance ont été réalisées.

On peut citer pour exemple une étude où les chercheurs ont isolé 14 probiotiques issus de lait de chamelles fermenté (notamment des bactéries du genre Lactobacillus) présentant des caractéristiques anti-diabétiques intéressantes. En effet, les chercheurs se sont intéressés au fait que la prévalence du diabète chez la population kazakhe était inférieure à d'autres groupes ethniques en Chine et que cette population a pour habitude de consommer des produits laitiers fermentés comme le lait de chamelles. Cette étude a comparé l'impact sur modèles murins de l'administration de metformine, de liraglutide (analogue du GLP-1), de probiotiques à faibles et à fortes doses.

Les résultats de cette étude ont montré que l'administration de probiotiques avaient des effets bénéfiques similaires aux antidiabétiques oraux sur différents paramètres.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Concernant la concentration de glucose dans le sang et le taux d'HbA1c :

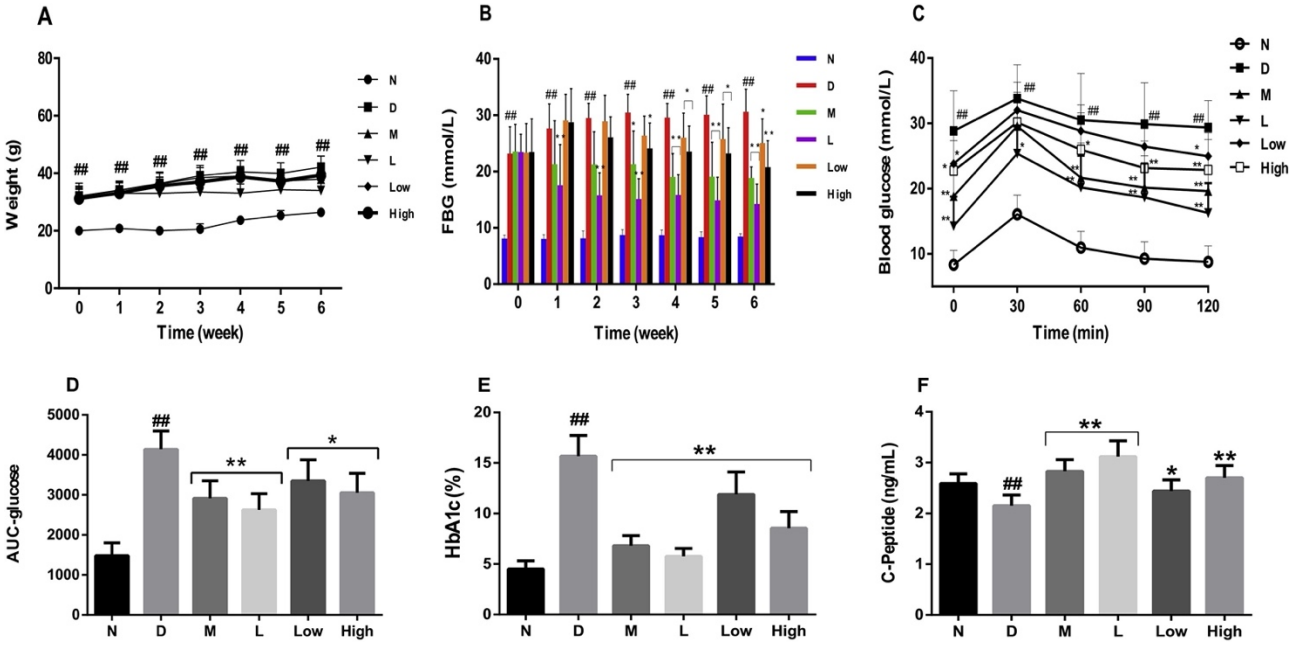


Figure 19 : Effets de l'administration des probiotiques sur la glycémie et l'HbA1c (101).

Groupe N : groupe de souris saines

Groupe D : groupe de souris diabétiques

Groupe M : groupe de souris diabétiques avec administration de metformine

Groupe L : groupe de souris diabétiques avec administration de liraglutide

Groupe Low : groupe de souris diabétiques avec administration d'une faible dose de probiotiques (10^8 UFC)

Groupe High : groupe de souris diabétiques avec administration d'une forte dose de probiotiques (10^{10} UFC)

Les données sont présentées sous formes de valeurs moyennes ± écart-type.

*## P < 0.01 vs groupe N ; * P < 0.05, ** P < 0.01 vs groupe D*

On peut voir sur les schémas ci-dessus les valeurs de glycémies mesurées dans le temps sur une période de 120 minutes après l'administration orale d'une dose similaire de glucose avec un pic de glycémie à 30 minutes puis diminution progressive. Les valeurs de glycémies les plus fortes concernent le groupe D puis Low, High, M, L et N. En d'autres termes, l'administration de probiotiques vient diminuer la concentration de glucose dans le sang par rapport aux souris diabétiques sans traitement. Les probiotiques sont donc efficaces sur ce paramètre. Toutefois, ils restent moins efficaces que l'administration d'antidiabétiques tels que la metformine ou le liraglutide.

Il en est de même pour les valeurs d'HbA1c mesurées où le pourcentage d'hémoglobine glyquée dans le sang est considérablement diminué chez les souris sous traitements antidiabétiques et probiotiques avec encore une fois l'avantage des antidiabétiques.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Concernant l'histologie des îlots pancréatiques

En ce qui concerne l'histologie des îlots pancréatiques des souris saines, celle-ci présente une architecture ordonnée des cellules et des bords distincts entre les îlots et les cellules externes. En revanche, l'histologie du pancréas du groupe D présentait des lésions importantes avec des bords mal délimités entre îlots et tissus externes, une atrophie des îlots avec une infiltration de cellules inflammatoires et une disposition irrégulière des cellules des îlots pancréatiques. Par rapport au groupe de souris diabétiques, les groupes de souris sous metformine, liraglutide et probiotiques ont montré une restauration significative de l'architecture du pancréas avec une réduction de l'infiltration des cellules inflammatoires.

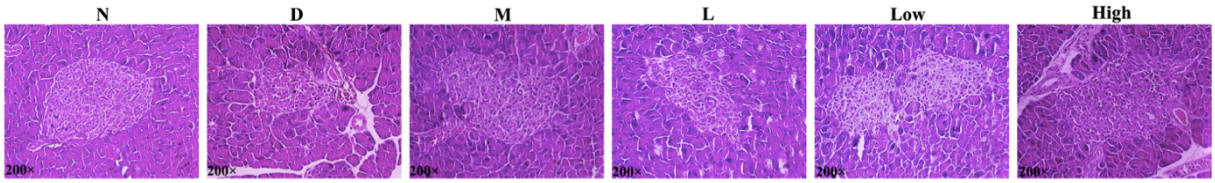


Figure 20 : Impact d'une supplémentation en probiotique sur l'histologie du pancréas (101).

Concernant l'abondance des bactéries productrices d'AGCC et les taux d'AGCC produits

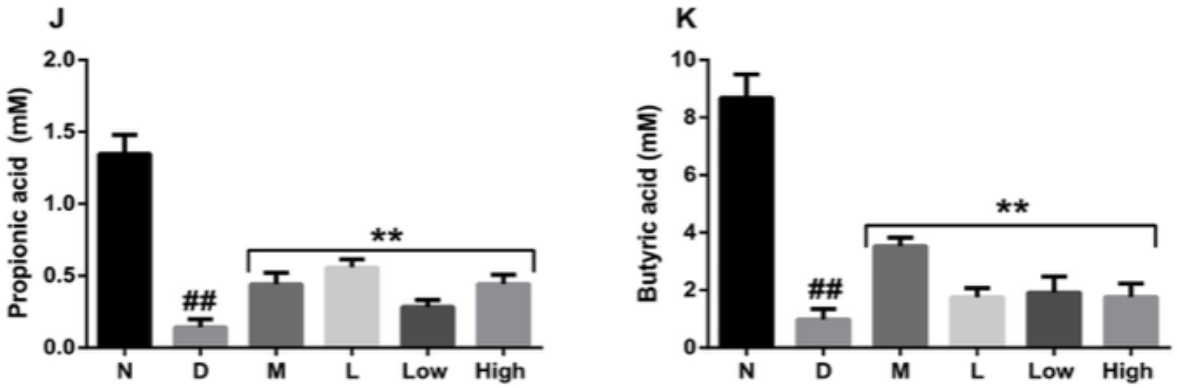


Figure 21 : Relation entre l'administration de traitements antidiabétiques ou probiotiques sur la production d'acide gras à chaînes courtes (101).

Les données sont présentées sous formes de valeurs moyennes ± écart-type.

*## P < 0.01 vs groupe N ; ** P < 0.01 vs groupe D*

On sait maintenant que la diminution de la production d'AGCC est un des mécanismes participant à la physiopathologie du diabète de type 2 et post-transplantation. C'est illustré très clairement sur l'histogramme ci-dessus où l'on peut voir les concentrations en acide propionique et butyrique significativement diminuées entre le groupe de souris saines (D) et des souris diabétiques (D). En revanche, l'étude montre que lorsqu'on administre des antidiabétiques (metformine ou liraglutide) ou des probiotiques (en faible ou forte concentration), cette concentration augmente. On rappelle que les AGCC possèdent une action anti-inflammatoire et participent au maintien de l'homéostasie glucidique. Encore une fois, cela démontre l'effet bénéfique que l'administration de probiotiques pourrait avoir dans la lutte contre le développement du diabète.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Concernant le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale

Chez les patients diabétiques, on a vu plus tôt que l'intégrité de la barrière intestinale était altérée induisant ensuite un plus grand passage d'agents pathogènes dans la circulation systémique et donc une réaction inflammatoire de bas grade. L'étude confirme ces propos avec des structures histologiques remodelées et des cellules inflammatoires infiltrant la couche muqueuse de la paroi intestinale chez les souris diabétiques (groupe D). L'administration de probiotiques a inhibé de manière significative l'infiltration des cellules inflammatoires dans la muqueuse et a augmenté l'expression des protéines de jonctions serrées comme les claudines ainsi que de la mucine, l'enzyme permettant la régulation du mucus protecteur au niveau de la muqueuse intestinale. Toutes ces actions renforcent l'intégrité de la barrière intestinale diminuant ainsi la concentration plasmatique en LPS par rapport aux souris diabétiques.

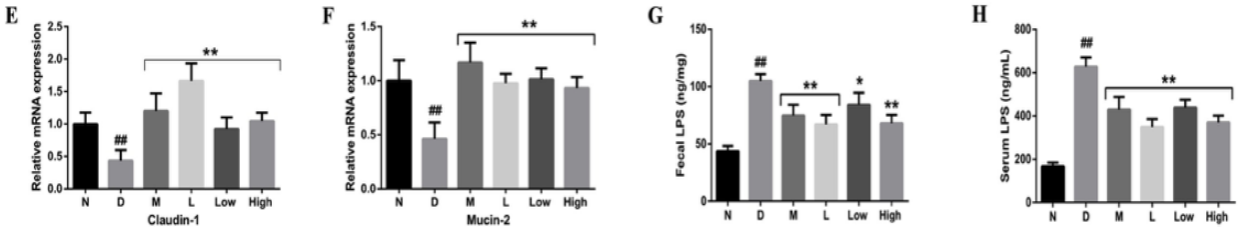


Figure 22 : Impact de l'administration de probiotiques et d'antidiabétiques sur la production de claudine, mucine et sur l'endotoxémie métabolique (101).

Les données sont présentées sous formes de valeurs moyennes ± écart-type.

*## P < 0.01 vs groupe N ; * P < 0.05, ** P < 0.01 vs groupe D*

Concernant la production d'hormones GLP-1 et insuline

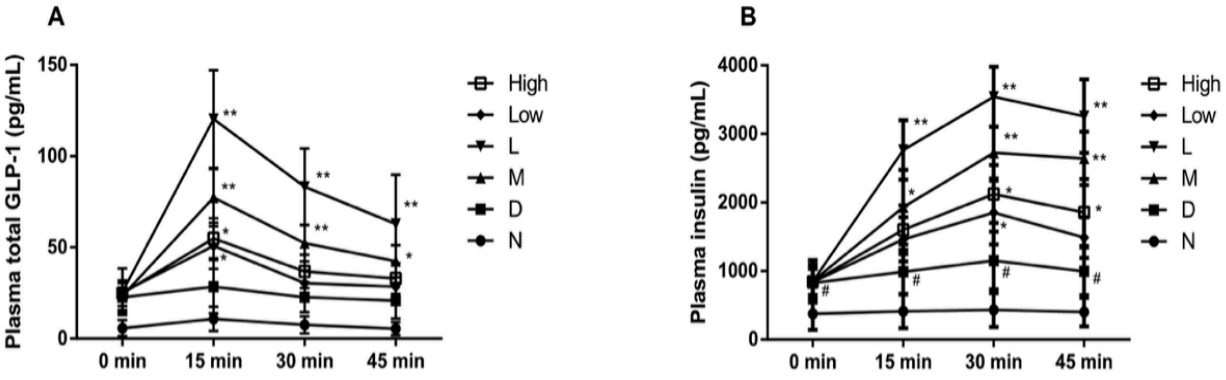


Figure 23 : Production de GLP-1 et d'insuline après une hyperglycémie provoquée par voie orale (101)

Les données sont présentées sous formes de valeurs moyennes ± écart-type.

*## P < 0.01 vs groupe N ; * P < 0.05, ** P < 0.01 vs groupe D*

Licence CC BY-NC-ND 3.0

On peut ainsi voir qu'à la suite d'une hyperglycémie provoquée chez les différents groupes de souris étudiées que l'administration de probiotiques aux souris diabétiques permet d'augmenter leur production de GLP-1 et d'insuline pour maintenir l'homéostasie glucidique. Les traitements antidiabétiques avec la metformine et le liraglutide sont plus efficaces mais l'étude montre quand même l'efficacité des probiotiques sur ce mécanisme d'action.

Concernant l'inflammation

Le diabète, peu importe son type, est une maladie métabolique et inflammatoire. On retrouve chez les souris diabétiques une élévation des marqueurs de la réaction inflammatoire. L'étude a permis de montrer que ces marqueurs inflammatoires comme le TNFα, l'IFNγ ou encore l'IL-1 était diminués à la suite d'une administration de médicaments antidiabétiques ou de probiotiques.

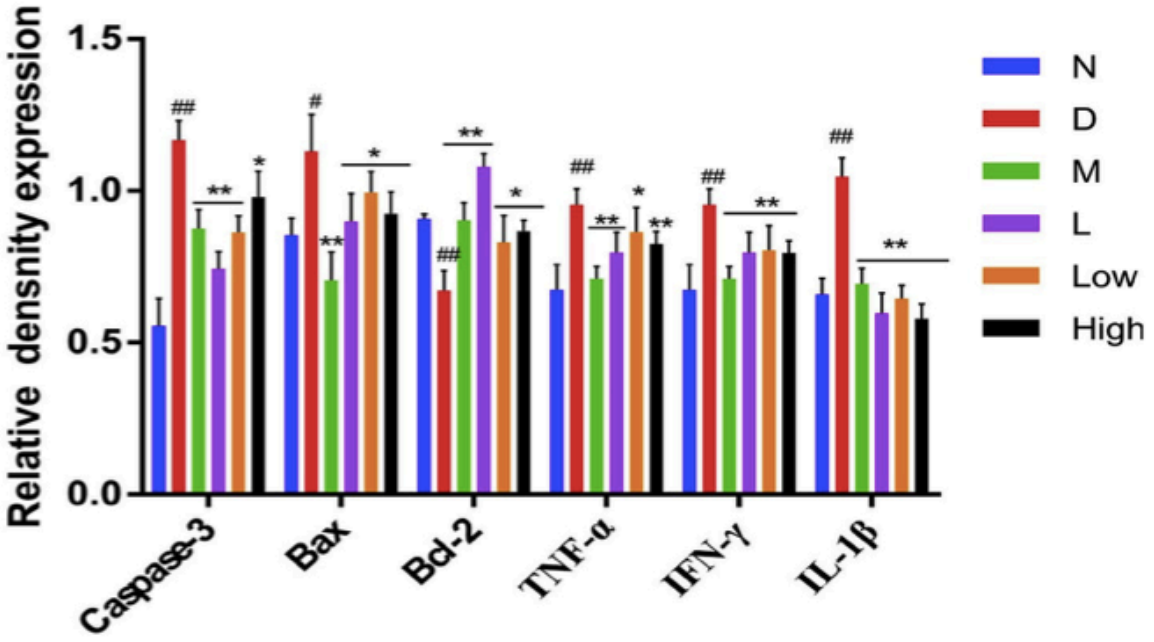


Figure 24 : Diminution des marqueurs de l'inflammation après administration de probiotiques et d'antidiabétiques (101).

Les données sont présentées sous formes de valeurs moyennes ± écart-type.

*$^{\#}$ P < 0.05, $^{\#\#}$ P < 0.01 vs groupe N ; * P < 0.05, ** P < 0.01 vs groupe D*

En conclusion, cette étude sur modèles murins démontre concrètement le caractère prometteur des probiotiques dans la lutte contre le diabète. Même si ceux-ci possèdent une efficacité moindre par rapport aux antidiabétiques classiques comme la metformine ou les analogues du GLP-1. Ces différentes solutions thérapeutiques pourraient être combinées, si les études sur les probiotiques venaient à être concluantes en clinique humaine à plus grande échelle, afin d'exercer une synergie d'effet.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.2. Les prébiotiques

IV.2.1. Définition

Un prébiotique est un substrat sélectivement utilisé par les micro-organismes de l'hôte conférant un avantage pour la santé.

En clair, ce sont des substrats nutritifs permettant le développement et la survie des micro-organismes bénéfiques à l'hôte. En effet, ils doivent conférer un bénéfice à la santé de l'hôte (102).

On considère comme prébiotiques, les galacto-oligosaccharides, les fructo-oligosaccharides, l'inuline ou encore le lactulose. En somme, de nombreux fruits et légumes sont des prébiotiques, c'est le cas de la banane, de l'artichaut, de l'oignon, du miel ou encore du blé.

IV.2.2. Mécanismes d'action des prébiotiques

Simplement les prébiotiques agissent sur la croissance et le métabolisme des micro-organismes bénéfiques pour l'hôte dans le but de rééquilibrer le microbiote intestinal. En effet, lorsque l'abondance en bactéries bénéfiques comme les bifidobactéries ou les Lactobacillus augmente, la proportion en bactéries pathogènes diminue grâce à l'administration de prébiotiques.

IV.2.3. Les prébiotiques dans la lutte contre le diabète ?

Au même titre que les probiotiques, les scientifiques se sont penchés sur une supplémentation quotidienne en prébiotiques afin de lutter contre l'hyperglycémie chronique. Pour ce faire, des études ont été menées sur trois groupes différents de souris : un groupe de souris saines (CT), un groupe de souris nourries avec un régime riche en graisses et en sucres (HFD) puis un groupe de souris nourries avec un régime riche en graisses et en sucres mais avec une supplémentation en fructo-oligosaccharides (HFD+FOS).

Les résultats sont concordants avec ceux obtenus lors de la supplémentation en probiotiques, puisque les prébiotiques participent à la croissance et au développement de ces derniers.

On retrouve pour les souris du groupe HFD+FOS une augmentation du poids corporel moins importante que pour les souris du groupe HFD, une diminution du taux de glucose plasmatique après une hyperglycémie provoquée par voie orale par rapport au groupe HFD ainsi qu'un index d'insulinorésistance moins prononcé pour les souris du groupe supplémenté en prébiotiques. Cet index HOMA-IR a été obtenu en multipliant l'aire sous la courbe de la glycémie et l'aire sous la courbe de la valeur de l'insuline plasmatique (103).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

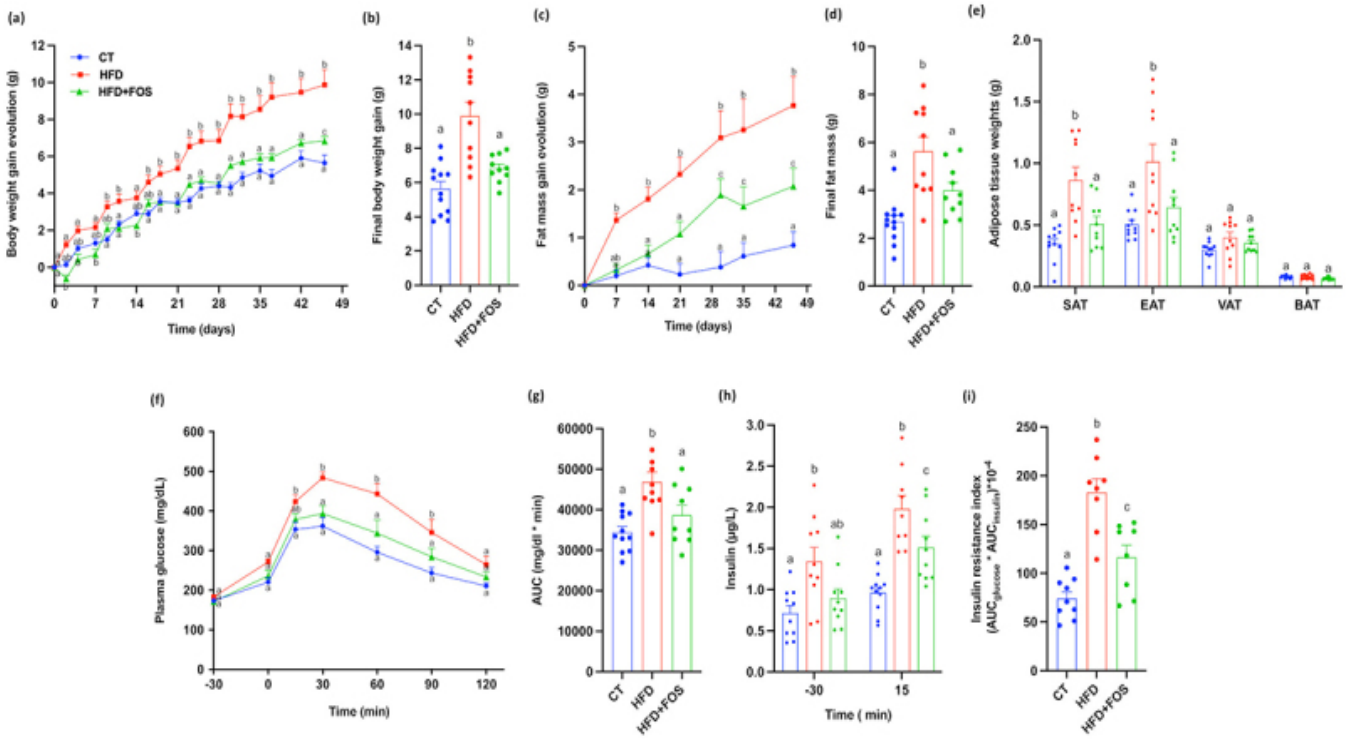


Figure 25 : Relation entre la supplémentation en prébiotiques et la modification du poids corporel et la tolérance au glucose (76)

L'étude a également montré que la supplémentation en prébiotiques était assortie d'une amélioration de la perméabilité intestinale par rapport au groupe HFD avec une augmentation de la production du mucus protecteur de la muqueuse intestinale et de l'expression des protéines de jonctions serrées.

Ainsi on peut conclure également qu'une supplémentation en prébiotiques possède également un caractère prometteur pour rentrer dans le schéma thérapeutique dans la lutte contre le diabète. Encore une fois les études à ce sujet doivent être étayées et confirmées en clinique.

IV.3. Les symbiotiques

IV.3.1. Définition

Les symbiotiques, eux, sont une administration de l'association prébiotique et probiotique. Étant donné les résultats prometteurs de ces deux stratégies de restauration du microbiote intestinal, il est logique de penser que dans un futur proche, une supplémentation directement par des symbiotiques en association ou non avec des antidiabétiques oraux pourra rentrer dans le schéma thérapeutique des patients.

Plus précisément, un symbiotique est défini comme un mélange de probiotiques et de prébiotiques qui ont un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant la survie et l'implantation de compléments alimentaires microbiens vivants dans le tractus gastro-intestinal, en stimulant sélectivement la croissance et/ou en activant le métabolisme d'une ou d'un nombre limité de bactéries bénéfiques pour la santé, améliorant ainsi le bien-être de l'hôte (104). Pour métaphoriser, nous avons la voiture avec les probiotiques et le carburant avec les prébiotiques le tout regroupé dans une même gélule.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.3.2. Études

De nombreuses études ont été menées chez l'homme dans diverses populations, qu'il s'agisse d'individus en bonne santé ou de personnes souffrant de maladies aiguës ou chroniques, afin d'examiner les bénéfices pour la santé des symbiotiques. Celles-ci ont été menées chez des adultes souffrant de maladies métaboliques, notamment de surpoids et d'obésité, de diabète sucré de type 2 mais également d'autres pathologies telles que le syndrome du côlon irritable par exemple.

On peut citer deux études réalisées sur des patients diabétiques de type 2 qui ont montré des résultats intéressants.

La première est une étude randomisée en double aveugle où un groupe de 62 individus ont ingéré tous les jours pendant 6 semaines un aliment symbiotique composé de *Lactobacillus sporogenes* (probiotique) et d'inuline (prébiotique) tandis que le groupe témoin ingérait le même aliment en même quantité sans bactérie ni inuline à l'intérieur.

Au bout de ces 6 semaines, les chercheurs ont constaté après prélèvements sanguins une diminution significative des taux d'insuline sérique, une glycémie à jeun moins élevée et une réduction importante des taux de protéines CRP de l'inflammation par rapport au groupe témoin confirmant ainsi le potentiel intéressant des symbiotiques sur les maladies métaboliques comme le diabète de type 2 (105).

Afin d'étayer notre propos, une deuxième étude randomisée en double aveugle a été conduite où deux groupes de 38 patients atteints de syndrome métabolique ont été supplémentés tous les jours pendant 28 semaines avec une gélule symbiotique pour le groupe 1 et une gélule placebo pour le groupe 2. Durant cette période, les deux groupes ont été soumis à la même prise alimentaire ainsi qu'à la même activité physique quotidienne.

Les résultats ont montré que tout au long des 28 semaines, les paramètres de glycémies à jeun ainsi que de résistance à l'insuline étaient améliorés chez les individus du groupe supplémenté par symbiotiques (106).

	Synbiotic group (*n* 19)		Placebo group (*n* 19)	
	Mean	SD	Mean	SD
FBS (mmol/l)				
Week 7	5·4	1·04	5·66	1·48
Week 14	5·35	1·04	5·69	1·47
Week 21	5·27	1·08	5·76	1·47
Week 28	5·16	0·22	5·59	1·46

Figure 26 : Valeurs de glycémies à jeun au long de l'étude pour le groupe 1 et le groupe 2 (106)

Ainsi, comme nous l'avons évoqué au début de cette partie, l'alliance de probiotiques et de prébiotiques démontrent des résultats prometteurs chez les patients diabétiques et peuvent postuler dans le futur à une place dans le schéma thérapeutique du diabète insulinorésistant. Cependant, ces études demandent encore à être confirmées à plus large échelle sur une durée plus longue.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.4. Les postbiotiques

IV.4.1. Définition

Un postbiotique se défini comme une préparation de micro-organismes inanimés et/ou de leurs composants et métabolites qui confère un avantage pour la santé de l'hôte. En d'autres termes, les postbiotiques ne sont pas seulement les déchets des probiotiques, mais aussi les probiotiques "morts" et leurs composants fragmentaires (107).

On retrouve notamment comme postbiotiques des substances bénéfiques comme les vitamines ou les acides gras à chaînes courtes.

IV.4.2. Études

De par leur similitude avec les probiotiques, les postbiotiques sont une nouvelle approche intéressante dans la lutte contre les maladies métaboliques. Ceux-ci possèdent en plus des avantages considérables en termes d'innocuité et de conservation.

En effet, les postbiotiques sont des métabolites des micro-organismes vivants du microbiote ou bien des micro-organismes inactivés ce qui veut dire qu'ils n'ont pas besoin d'être vivants pour assurer leurs bénéfices simplifiant ainsi leur stockage, leur conservation et réduisant les risques d'altérations lors de ces étapes. De plus, le caractère inactivé des postbiotiques limite le risque d'effets secondaires infectieux chez le patient.

Maintenant malgré leurs avantages faces aux probiotiques, les études concernant leurs bénéfices sur la santé de l'hôte restent aujourd'hui faibles en termes de quantité. Cela peut notamment s'expliquer par le fait que les postbiotiques sont encore un concept récent découvert bien plus tard que les probiotiques.

Cependant, de nombreux effets anti-inflammatoires, immunomodulateurs, antioxydants, hypocholestérolémiants ont déjà été associés aux postbiotiques. Parmi les mécanismes d'actions évoqués, on retrouve ceux déjà associés aux acides gras à chaînes courtes logiquement, à savoir le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale. Les postbiotiques peuvent agir sur les jonctions serrées réduisant ainsi la perméabilité intestinale et la translocation bactérienne et donc l'endotoxémie métabolique observée dans plusieurs scénarios d'obésité et de diabète. De plus, les postbiotiques peuvent moduler la réponse immunitaire en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires afin de réduire l'inflammation chronique de bas grade évoquée précédemment. Même effet bénéfique sur les paramètres métaboliques avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une augmentation de la production de GLP-1 (108).

On peut conclure que les postbiotiques, récemment apparus en tant que produits dérivés des probiotiques, ajoutent une dimension nouvelle et potentiellement très bénéfique aux stratégies de prévention des maladies métaboliques.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.5. La transplantation de microbiote fécal

IV.5.1. Définition

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à administrer une préparation de matière fécale issue d'un sujet sain (qualifié de donneur) à un patient atteint d'une pathologie liée à une altération du microbiote intestinal, en vue de rééquilibrer le microbiote de l'hôte et d'exercer des effets thérapeutiques (109).

La préparation vise à homogénéiser les selles du donneur dans un milieu tampon, à réaliser une filtration clarifiante visant à éliminer les résidus, puis à conditionner la solution fécale en fonction de la voie d'administration choisie. La transplantation peut se réaliser par voie nasale via une sonde introduite dans le nez et descendant jusqu'à l'estomac ou par voie basse *via* un lavement ou une coloscopie avec injection de la préparation.

Si les premiers protocoles de TMF étaient basés sur l'utilisation de selles fraîchement émises et réadministrées dans un délai court, en général inférieur à 6 heures, à l'origine de contraintes organisationnelles et logistiques, ces difficultés se voient peu à peu surmontées par l'utilisation de matériel congelé. Cette préparation doit se faire dans des conditions strictes d'hygiène afin de garantir la qualité du don et la sécurité du personnel manipulant (110).

A l'heure actuelle, l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal en thérapeutique n'a reçu une autorisation que pour une seule indication à savoir l'infection récidivante à *Clostridioides difficile*. L'utilisation de cette méthode dans d'autres indications comme le diabète est pour l'heure encore à l'étude avec des résultats plus ou moins prometteurs.

IV.5.2. Études

Étant donné que la relation entre le microbiote intestinal et le développement du diabète insulinorésistant a été démontrée par les scientifiques, de nombreuses études concernant la transplantation de microbiote pour moduler l'homéostasie glucidique ont vu le jour récemment. Pour la plupart, la conclusion est plutôt prometteuse même si quelques problèmes se présentent vis-à-vis de cette technique.

Une étude préclinique menée à l'aide d'un modèle murin a comparé les paramètres glucidiques et inflammatoires de souris saines d'un groupe contrôle, de souris diabétiques ainsi que des souris diabétiques avec un traitement par TMF sur une période de 8 semaines (111).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

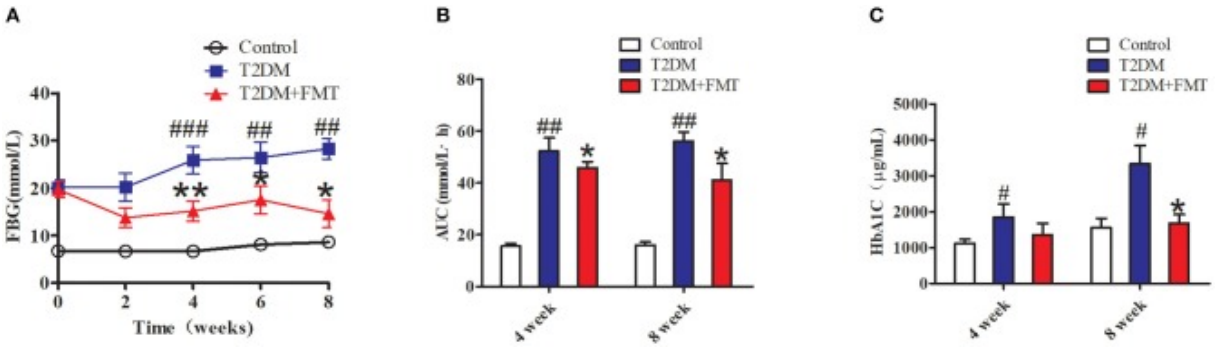


Figure 27 : Comparaison de la glycémie à jeun (FBG) et de la HbA1c chez souris saines, diabétiques et diabétiques avec une TMF (111)

**P < 0.05 vs. T2DM, **P < 0.01 vs. T2DM, #P< 0.05 vs. Control, ##P < 0.01 vs. Control, ###P < 0.001 vs. Control*

On peut voir des résultats bénéfiques sur les paramètres glucidiques avec cette étude puisque les valeurs de glycémie à jeun ainsi que de l'hémoglobine glyquée des souris sous TMF sont diminuées par rapport à celles des souris diabétiques sans traitement et ses valeurs tendent à se rapprocher des valeurs de glycémie des souris saines.

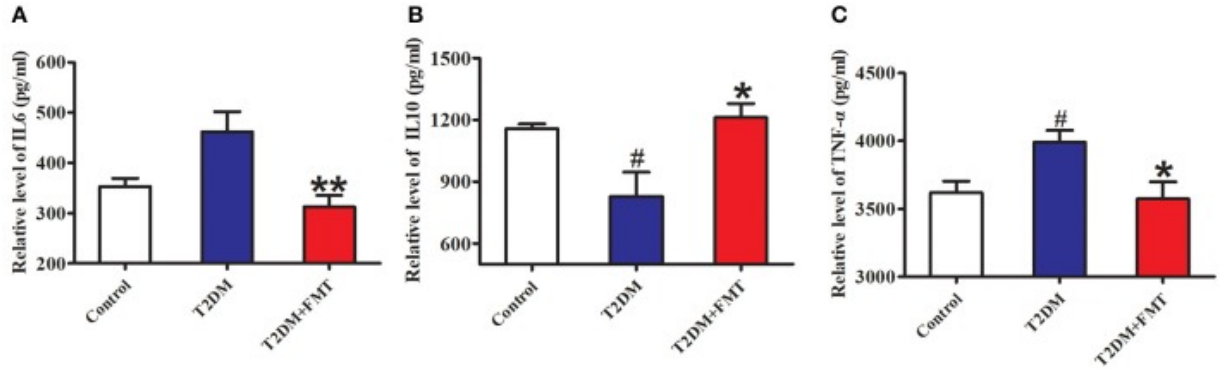


Figure 28 : Effets de la TMF sur les paramètres inflammatoires (111)

**P < 0.05 vs. T2DM, **P < 0.01 vs. T2DM, #P < 0.05 vs. Control*

Sur cet histogramme, on peut voir que la greffe d'un microbiote de souris saines permet de diminuer la concentration de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF-α) par rapport aux valeurs retrouvées chez les souris diabétiques sans traitement. Dans le même temps, les valeurs de concentration de l'IL10 (anti-inflammatoire) sont augmentées chez les souris sous TMF.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

En somme, cette étude montre des résultats bénéfiques sur les paramètres glucidiques et inflammatoires des souris ayant été traitées par TMF avec une réduction de la glycémie à jeun, de l'HbA1c, des cytokines pro-inflammatoires. Il a également été retrouvé une diminution de l'apoptose des cellules β pancréatiques productrices d'insuline chez les souris transplantées par rapport aux souris diabétiques non greffées. Ces résultats prometteurs ont permis aux scientifiques d'envisager de poursuivre ces études sur des modèles humains.

En effet, une autre étude a été menée sur 29 individus dans le but de comparer l'efficacité de la TMF seule, de la TMF associée à la metformine et de la metformine seule sur les paramètres glucidiques. Alors, 8 sujets diabétiques ont constitué le groupe TMF + Metformine, 9 autres pour le groupe TMF seule et 12 sujets ont constitué le groupe Metformine seule. Tous ont gardé les mêmes habitudes en termes d'alimentation et d'activités physiques le temps de l'étude soit 4 semaines.

La conclusion de cette étude fut globalement similaire à celle menée sur modèles murins puisque les groupes d'individus avec une greffe de microbiote intestinal ont montré une amélioration de leur valeur de glycémie à jeun, glycémie post-prandiale, d'hémoglobine glyquée, une diminution de l'insulinorésistance mesurée avec l'index HOMA-IR (112).

Cependant, bien que ces résultats nous montrent un potentiel intéressant de la transplantation du microbiote fécal pour rentrer dans le schéma thérapeutique du patient diabétique, ces études ne sont menées que sur des périodes courtes de quelques semaines. Or, un des points remarqués par les scientifiques lors des TMF est que le microbiote du receveur revient vite à sa composition initiale après la greffe. Ce phénomène est un facteur limitant de la TMF qui obligerait une greffe répétée de microbiote sain chez les patients diabétiques afin d'en tirer les effets bénéfiques sur le long terme. Dans tous les cas, les études à ce sujet demandent encore à être étayées sur des groupes plus élargis de patients et sur des durées plus étendues.

IV.6. Les anti-inflammatoires contre l'inflammation de bas grade du diabète de type II ?

On l'a vu dans la partie précédente, le diabète n'est pas seulement une pathologie métabolique mais également inflammatoire. Une dysbiose du microbiote intestinal joue un rôle dans le développement de cette méta-inflammation. Étant donné le rôle de l'inflammation dans le développement de la résistance à l'insuline et du dysfonctionnement des îlots pancréatiques, il est logique de penser que les thérapies anti-inflammatoires pourraient être un moyen efficace de briser le cercle vicieux de cette méta-inflammation et de fournir un traitement causal, et pas seulement symptomatique. En effet, les résultats des études précliniques menées sur des modèles *in vitro* ou animaux suggèrent que cette approche pourrait être couronnée de succès.

Les AINS sont des médicaments avec des propriétés anti-inflammatoires par l'inhibition des cyclo-oxygénases et de la synthèse des prostaglandines. Parmi ceux-ci, les salicylés sont les plus utilisés et ont été la cible d'études afin de mesurer leur capacité à lutter contre le développement de l'insulinorésistance. A la fin, un traitement par aspirine à long terme pour prévenir le diabète s'est avéré inefficace.

En effet, au cours d'une étude menée sur environ 39 000 patients avec deux groupes similaires en termes d'observance et de nombres de participants. Un groupe d'environ 19 500 patients traités avec une dose d'aspirine à hauteur de 100 mg/j. Un autre avec le même nombre de patients traités par placebo. Après un long suivi sur 10 ans, les résultats ont montré une incidence similaire du diabète de type 2 avec environ 850 patients pour chacun des deux groupes.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

D’autres études avec d’autres anti-inflammatoires se sont révélées plus probantes, c’est le cas du salsalate qui, après un traitement par 3,5 g/j durant un mois a montré une réduction de la glycémie à jeun ainsi que des marqueurs de l’inflammation comparé à un deuxième groupe traité par placebo (113).

En résumé, les études animales suggèrent que les effets potentiels des AINS sur l'homéostasie du glucose comprennent l'augmentation de la sensibilité à l'insuline par la réduction de l'inflammation systémique et l'amélioration de la sécrétion d'insuline grâce à l'effet anti-inflammatoire sur les îlots pancréatiques. Cependant, l’utilisation prolongée à forte dose des AINS n’est pas exempte d’effets indésirables, notamment sur le plan digestif avec des brûlures ou des saignements pouvant survenir. Ceci représente un frein majeur qui explique la non-utilisation des AINS dans la lutte contre l’inflammation de bas grade du diabète.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Conclusion

Il est venu le moment de conclure ce travail. Ainsi, après une présentation complète des deux axes de cette thèse à savoir le microbiote intestinal et la pathologie diabétique, nous avons pu apporter quelques explications concernant la relation existant entre ces deux-là.

Nous avons vu qu'une modification de la composition de façon qualitative et quantitative appelée dysbiose du microbiote entraine de nombreuses réactions altérant l'homéostasie glucidique et inflammatoire de l'individu. On peut citer l'augmentation de la perméabilité intestinale entrainant par réaction une endotoxémie métabolique puis une inflammation systémique de bas grade dans l'organisme. Cette inflammation qui elle-même induit l'apparition d'une insulinorésistance dans les tissus recevant l'insuline (foie, muscles squelettiques, tissus adipeux), qui induit également l'apoptose des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas empêchant donc la production suffisante de l'hormone hypoglycémiante.

On a illustré qu'une dysbiose du microbiote intestinal entraine la diminution de la production de métabolites anti-inflammatoires et hypoglycémiants dans l'organisme : on évoque ici la diminution des concentrations en acides gras à chaîne courte et d'acides biliaires secondaires chez les patients diabétiques. Ces métabolites sont responsables de la production de cytokines anti-inflammations et d'hormone hypoglycémiante GLP-1 dans des conditions physiologiques. De même, une altération du fonctionnement physiologique du système endocannabinoïde lors d'une dysbiose favorise la survenue du diabète de type 2. Toutefois, il est nécessaire de rappeler que ces mécanismes ne sont encore pour la plupart que des hypothèses dont les études doivent être confirmées chez l'Homme.

Également, ce travail a mis en exergue les mécanismes de développement du diabète post-transplantation d'organe solide qui sont sensiblement similaires à ceux du diabète de type 2 mais dont les origines diffèrent. Ici, ce ne sont pas les habitudes alimentaires ou la sédentarité qui sont en cause mais bel et bien l'acte chirurgical en lui-même ainsi que le traitement immunosuppresseur qui altèrent l'équilibre glycémique, inflammatoire, et du microbiote intestinal du greffé.

Lorsque l'on connait l'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du diabète, on peut donc se pencher sur la potentialité d'une supplémentation du microbiote par probiotiques, prébiotiques, ou encore par transplantation d'un microbiote fécal afin de lutter contre ce phénomène d'hyperglycémie chronique. Cette hyperglycémie pouvant être responsable de tant de complications graves à long terme chez l'individu diabétique.

Maintenant que la relation entre le microbiote et le diabète a été clairement établie, que les différentes approches microbiomiques permettent une analyse plus précise et plus simple qu'auparavant de la composition du microbiote. Sera-t-il possible, dans un futur plus ou moins proche, de prédire les chances de survenue d'un diabète chez un individu en fonction de sa composition du microbiote intestinal ?

Ce pronostic permettrait ainsi de prendre en charge le patient avant qu'il ne développe une hyperglycémie prolongée.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Références bibliographiques

1. Lailler G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: Results from the national survey ESTEBAN, 2014-2016. Diabetes Res Clin Pract. juill 2020;165:108252.

2. Doré J, Sansonetti PJ. Le microbiome humain : 340 ans d'histoire, 140 ans d'interrogations, d'innovations technologiques et émergence de la « médecine microbienne ». Med Sci Paris. 2024;40(8-9):654-60.

3. Lecerf JM. Le rôle du microbiote en santé humaine. Actual Pharm. 1 juin 2021;60(607, Supplement):S8-11.

4. Le microbiote cutané, notre première barrière protectrice.

5. Li X, Liu Y, Yang X, Li C, Song Z. The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. Front Microbiol [Internet]. 2022;13. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.895537

6. Ploton MC, Abakka S, Amouyal E, Besnard C, Dufour L, El Harrif S, et al. Le microbiote pulmonaire. Arch Pédiatrie. 1 juill 2017;24(7):667-74.

7. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. Am J Obstet Gynecol. avr 2019;220(4):324-35.

8. Toh E, Xing Y, Gao X, Jordan SJ, Batteiger TA, Batteiger BE, et al. Sexual behavior shapes male genitourinary microbiome composition. Cell Rep Med. 21 mars 2023;4(3):100981.

9. Lassen PB. Interactions entre alimentation, microbiote intestinal et les maladies métaboliques: focus sur la consommation de protéines.

10. Piquepaille C. Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales. 2013;

11. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? Front Cell Infect Microbiol. 2012;2:104.

12. Delphine B. Médecine de précision en transplantation : état des lieux en France et perspectives d'innovation en lien avec le microbiote intestinal.

13. Carillo M. Microbiote intestinal et alimentation: un fragile équilibre menacé par le Western diet. 2018;

14. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. Rev Médecine Interne. juin 2016;37(6):418-23.

15. Zhang Y, Wang R. The human gut phageome: composition, development, and alterations in disease. Front Microbiol. 2023;14:1213625.

16. Bonnin A, Dalle F. Importance des micromycètes dans le microbiote intestinal : le modèle Candida albicans. Bull Académie Natl Médecine. 1 sept 2018;202(7):1401-12.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

17. Zhang F, Aschenbrenner D, Yoo JY, Zuo T. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. Lancet Microbe. 1 déc 2022;3(12):e969-83.

18. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. JAMA Pediatr. 1 juill 2017;171(7):647-54.

19. Casati M, Ferri E, Azzolino D, Cesari M, Arosio B. Gut microbiota and physical frailty through the mediation of sarcopenia. Exp Gerontol. sept 2019;124:110639.

20. Benjamin G. Contribution du microbiote intestinal dans l'équilibre du système digestif et au métabolisme des médicaments. 2022;

21. Arnone D. Influence de régimes hypercaloriques sur l'inflammation intestinale: rôle du microbiote intestinal et mécanismes physiopathologiques dans un contexte de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MCI).

22. El Kaoutari A, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. médecine/sciences. mars 2014;30(3):259-65.

23. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. Cah Nutr Diététique. 1 avr 2007;42:28-36.

24. Duru M. Microbiote intestinal et santé : une nécessaire refonte de notre système agri-alimentaire. Cah Nutr Diététique. 1 févr 2022;57(1):18-27.

25. Schwarzer M, Gautam UK, Makki K, Lambert A, Brabec T, Joly A, et al. Microbe-mediated intestinal NOD2 stimulation improves linear growth of undernourished infant mice. Science. 24 févr 2023;379(6634):826-33.

26. Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, et al. Gut Commensal E. coli Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. Cell Metab. 9 févr 2016;23(2):324-34.

27. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Mol Psychiatry. juin 2013;18(6):666-73.

28. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 1 janv 2013;144(1):36-49.

29. Fluhr L, Mor U, Kolodziejczyk AA, Dori-Bachash M, Leshem A, Itav S, et al. Gut microbiota modulates weight gain in mice after discontinued smoke exposure. Nature. déc 2021;600(7890):713-9.

30. Juillerat P. Revue Médicale Suisse : Tabagisme et système digestif : une relation complexe. Partie 2 : microbiote intestinal et tabagisme. Cornuz J, éditeur. Rev Médicale Suisse. 2015;11(478):1304-6.

31. Laroche ML. Perturbation du microbiote intestinal par les médicaments. Actual Pharm. 1 févr 2022;61(613):43-4.

32. Rogers MAM, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. Clin Microbiol Infect. 1 févr 2016;22(2):178.e1-178.e9.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

33. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, Javaudin F, Dailly E, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. Aliment Pharmacol Ther. févr 2018;47(3):332-45.

34. Wacouboue M. Analyse des interactions entre microbiote et médicaments.

35. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. Gut. avr 2013;62(4):531-9.

36. Lajoie F, Rousseau G, Blanquet-Diot S, Etienne-Mesmin L. Syndrome de l'intestin irritable: Rôle du microbiote intestinal. médecine/sciences. juin 2021;37(6-7):593-600.

37. Lajoie F, Rousseau G, Blanquet-Diot S, Etienne-Mesmin L. Syndrome de l'intestin irritable. Med Sci Paris. 2021;37(6-7):593-600.

38. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. Nutrients. 7 nov 2019;11(11):2690.

39. Andreelli F, Lambaré B, Lecerf JM. Nutrition et insuffisance cardiaque. Insuffis Card Diabète. 1 mai 2021;15(3):267-77.

40. Khenniche Y, Lutete E, Bobé P. Quand les microbes se mêlent de la maladie de Parkinson. Med Sci Paris. 2017;33(11):950-3.

41. Xiromerisiou G, Marogianni C, Androutsopoulou A, Ntavaroukas P, Mysiris D, Papoutsopoulou S. Parkinson's Disease, It Takes Guts: The Correlation between Intestinal Microbiome and Cytokine Network with Neurodegeneration. Biology. 7 janv 2023;12(1):93.

42. Grabrucker S, Marizzoni M, Silajdžić E, Lopizzo N, Mombelli E, Nicolas S, et al. Microbiota from Alzheimer's patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis. Brain J Neurol. 1 déc 2023;146(12):4916-34.

43. Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. Sci Adv. févr 2019;5(2):eaau8317.

44. Siopi E, Galerne M, Rivagorda M, Saha S, Moigneu C, Moriceau S, et al. Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like behaviors in mice. Mol Psychiatry. juill 2023;28(7):3002-12.

45. Bruneau A, Baylatry MT, Joly AC, Sokol H. Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogenèse et le traitement du cancer colorectal ? Bull Cancer (Paris). 1 janv 2018;105(1):70-80.

46. Ferré P. Action et sécrétion de l'insuline : Double jeu pour les canaux potassiques. médecine/sciences. août 2005;21(8-9):694-6.

47. Lucier J, Mathias PM. Type 1 Diabetes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/

48. Smushkin G, Vella A. What is type 2 diabetes? Med Abingdon Engl UK Ed. 1 nov 2010;38(11):597-601.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

49. Chaker F, Chihaoui M, Yazidi M, Slimane H. [Etiological diagnosis of central diabetes insipidus: about 41 cases]. Pan Afr Med J. 2016;24:143.

50. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. Eur J Endocrinol. févr 2016;174(2):R43-51.

51. Guerci B, Böhme P, Halter C, Bourgeois C. Capteurs de glucose et mesure continue du glucose: Glucose sensor and continuous glucose measurement. Médecine Mal Métaboliques. 1 mars 2010;4(2):157-68.

52. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. J Cardiovasc Nurs. janv 2002;16(2):17-23.

53. Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482142/

54. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. Diabet Med J Br Diabet Assoc. mars 2008;25(3):245-54.

55. Shukla UV, Tripathy K. Diabetic Retinopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/

56. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primer. 13 juin 2019;5(1):41.

57. Song DK, Hong YS, Sung YA, Lee H. Risk factor control and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. PloS One. 2024;19(2):e0299035.

58. Sollier M, Bogeat C, Ibrahim AZ, Garcia C, Nassouri S, Bauduceau B, et al. Prise en charge de l'artériopathie des membres inférieurs chez les patients diabétiques présentant une plaie du pied. Futur En Diabétologie Est-Il Toujours Présent. 1 févr 2023;17(1):64-9.

59. Aboyans V, Sevestre MA, Désormais I, Lacroix P, Fowkes G, Criqui MH. Épidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs. Doss Thématique L'artériopathie Oblitérante Memb Infér. 1 janv 2018;47(1):38-46.

60. Sultan A, Bauduceau B. Risque infectieux au cours du diabète : parlons-en ! Médecine Mal Métaboliques. 1 févr 2020;14(1):13-20.

61. Foretz M, Viollet B. Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2. Médecine Mal Métaboliques. 1 janv 2009;3(1):48-54.

62. Faure S. Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides. Actual Pharm. 1 déc 2017;56(571, Supplement):7-11.

63. Patil P, Mandal S, Tomar S, Anand S. Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes. Eur J Nutr. 8 juill 2015;54.

64. Forte Marques AR. Revue Médicale Suisse : Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses. Jaafar J, éditeur. Rev Médicale Suisse. 2015;11(477):1227-33.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

65. Philips JC, Radermecker R. Le point sur les nouvelles insulines. Rev Médicale Suisse. 2005;1(30):1936-41.

66. Jemai C, Mehrez A, Dhieb N, Htira Y, Ben Mami F. Lipodystrophy With an Uncommon Clinical Presentation in a Patient With Insulin-Requiring Type 2 Diabetes Mellitus. Cureus. nov 2024;16(11):e73835.

67. Dubois-Laforgue D. Diabètes post-transplantation rénale. Actual Néphrologiques Jean-Hambg 2017 Hôp Necker. 1 avr 2017;13:S137-46.

68. van der Kooi K. Revue Médicale Suisse : Diabète post-transplantation : une entité sous-estimée. Philippe J, éditeur. Rev Médicale Suisse. 2003;61(2440):1217-25.

69. Faucher Q, Jardou M, Brossier C, Picard N, Marquet P, Lawson R. Is Intestinal Dysbiosis-Associated With Immunosuppressive Therapy a Key Factor in the Pathophysiology of Post-Transplant Diabetes Mellitus? Front Endocrinol. 2022;13:898878.

70. Sitruk L, Couchoud C, Hourmant M, Tuppin P, Macher MA, Legeai C. Description des traitements immunosuppresseurs d'entretien post-greffe rénale à travers le système national de l'Assurance maladie. Néphrologie Thérapeutique. 1 déc 2018;14(7):523-30.

71. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. Mediators Inflamm. 2010;2010:289645.

72. Calvino B. Le système de signalisation endocannabinoïde: structure, fonction, pharmacologie. Douleurs Éval - Diagn - Trait. 1 avr 2021;22(2):53-67.

73. Genser L, Poitou C, Brot-Laroche É, Rousset M, Vaillant JC, Clément K, et al. L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? médecine/sciences. mai 2016;32(5):461-9.

74. Chabo C. La relation hôte-microbiote dans le développement du diabète de type 2: du mutualisme au parasitisme métabolique.

75. Orliaguet L, Ejlalmanesh T, Venteclef N, Alzaid F. Inflammation métabolique : importance des macrophages et de leur métabolisme. Médecine Mal Métaboliques. sept 2020;14(5):429-36.

76. Li C, Xu MM, Wang K, Adler AJ, Vella AT, Zhou B. Macrophage polarization and meta-inflammation. Transl Res J Lab Clin Med. janv 2018;191:29-44.

77. Xiong RG, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, Saimaiti A, Yang ZJ, et al. Health Benefits and Side Effects of Short-Chain Fatty Acids. Foods. 2022;11(18).

78. Cronin P, Joyce SA, O'Toole PW, O'Connor EM. Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota. Nutrients. 13 mai 2021;13(5):1655.

79. Utzschneider KM, Kratz M, Damman CJ, Hullar M. Mechanisms Linking the Gut Microbiome and Glucose Metabolism. J Clin Endocrinol Metab. avr 2016;101(4):1445-54.

80. Muccioli G, Naslain D, Geurts L, Delzenne NM, Cani PD. O28 Le microbiote intestinal contrôle la perméabilité intestinale par un mécanisme dépendant du système endocannabinoïde. Résumés Commun La Réun Sci SFD SFD Paraméd. 1 mars 2010;36:A8.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

81. Kim W, Lao Q, Shin YK, Carlson OD, Lee EK, Gorospe M, et al. Cannabinoids induce pancreatic β-cell death by directly inhibiting insulin receptor activation. Sci Signal. 20 mars 2012;5(216):ra23.

82. Dörnyei G, Vass Z, Juhász CB, Nádasy GL, Hunyady L, Szekeres M. Role of the Endocannabinoid System in Metabolic Control Processes and in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome: An Update. Biomedicines. 21 janv 2023;11(2):306.

83. González-Mariscal I, Montoro RA, Doyle ME, Liu QR, Rouse M, O'Connell JF, et al. Absence of cannabinoid 1 receptor in beta cells protects against high-fat/high-sugar diet-induced beta cell dysfunction and inflammation in murine islets. Diabetologia. juin 2018;61(6):1470-83.

84. Sberna AL, Degrace P, Vergès B. Système endocannabinoïde : effets sur le métabolisme glucidique, mais aussi lipidique. Médecine Mal Métaboliques. sept 2016;10(5):407-14.

85. Aron-Wisnewsky J, Lefevre C, Bindels LB. Interactions entre les traitements du diabète et le microbiote intestinal : état des connaissances et perspectives. Médecine Mal Métaboliques. mars 2022;16(2):148-59.

86. Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K, Salminen S, De Vos WM. The Mucin Degrader *Akkermansia muciniphila* Is an Abundant Resident of the Human Intestinal Tract. Appl Environ Microbiol. mars 2008;74(5):1646-8.

87. Cani PD, Everard A. *Akkermansia muciniphila*: Une nouvelle cible pour contrôler l'obésité, le diabète de type 2 et l'inflammation ? médecine/sciences. févr 2014;30(2):125-7.

88. Rodrigues VF, Elias-Oliveira J, Pereira ÍS, Pereira JA, Barbosa SC, Machado MSG, et al. Akkermansia muciniphila and Gut Immune System: A Good Friendship That Attenuates Inflammatory Bowel Disease, Obesity, and Diabetes. Front Immunol. 2022;13:934695.

89. Lecerf JM, Cani PD. Nutrition et microbiote dans le diabète de type 2. De la symbiose à la dysfonction métabolique. Médecine Mal Métaboliques. mars 2022;16(2):114-20.

90. Faucher Q, Jardou M, Brossier C, Picard N, Marquet P, Lawson R. Is Intestinal Dysbiosis-Associated With Immunosuppressive Therapy a Key Factor in the Pathophysiology of Post-Transplant Diabetes Mellitus? Front Endocrinol. 2022;13:898878.

91. Zhang Z, Liu L, Tang H, Jiao W, Zeng S, Xu Y, et al. Immunosuppressive effect of the gut microbiome altered by high-dose tacrolimus in mice. Am J Transplant. juill 2018;18(7):1646-56.

92. Bastin M, Andreelli F. Diabète et corticoïdes : nouveautés et aspects pratiques. Rev Médecine Interne. sept 2020;41(9):607-16.

93. Pauchet A, Schwotzer N, Lamine F, Perrottet N, Zanchi A, Golshayan D, et al. Diabète post-transplantation rénale: le point de vue du diabétologue. Rev Médicale Suisse. 2020;16(697):1200-5.

94. Qasim M, Rahman H, Ahmed R, Oellerich M, Asif AR. Mycophenolic acid mediated disruption of the intestinal epithelial tight junctions. Exp Cell Res. avr 2014;322(2):277-89.

95. Ferjani H, El Abassi H, Ben Salem I, Guedri Y, Abid S, Achour A, et al. The evaluate and compare the effects of the Tacrolimus and Sirolimus on the intestinal system using an intestinal cell culture model. Toxicol Mech Methods. 2 janv 2016;26(1):54-60.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

96. Villéger R. Etude in vitro des propriétés probiotiques de bactéries du genre Bacillus : Interaction avec l'hôte et effets de l'association avec un prébiotique. 2014.

97. McFarland LV. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. BMJ Open. 25 août 2014;4(8):e005047.

98. Quigley EMM. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 janv 2019;17(2):333-44.

99. Fredenucci I, Chomarat M, Boucaud C, Flandrois JP. Saccharomyces boulardii Fungemia in a Patient Receiving Ultra-levure Therapy. Clin Infect Dis. 1 juill 1998;27(1):222-3.

100. Doron S, Snydman DR. Risk and safety of probiotics. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mai 2015;60 Suppl 2(Suppl 2):S129-134.

101. Wang Y, Dilidaxi D, Wu Y, Sailike J, Sun X, Nabi X hua. Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice. Biomed Pharmacother. 1 mai 2020;125:109914.

102. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. août 2017;14(8):491-502.

103. Paone P, Suriano F, Jian C, Korpela K, Delzenne NM, Van Hul M, et al. Prebiotic oligofructose protects against high-fat diet-induced obesity by changing the gut microbiota, intestinal mucus production, glycosylation and secretion. Gut Microbes. 31 déc 2022;14(1):2152307.

104. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 1 nov 2020;17(11):687-701.

105. Asemi Z, Khorrami-Rad A, Alizadeh SA, Shakeri H, Esmaillzadeh A. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. Clin Nutr Edinb Scotl. avr 2014;33(2):198-203.

106. Eslamparast T, Zamani F, Hekmatdoost A, Sharafkhah M, Eghtesad S, Malekzadeh R, et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. Br J Nutr. 2014/05/22 éd. 2014;112(3):438-45.

107. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. sept 2021;18(9):649-67.

108. Reyes-Pavon D, Langella P. Intérêt des probiotiques et des postbiotiques dans les maladies métaboliques. Pré- - Postbiotiques Dans Mal Métaboliques. 1 nov 2024;18(7):580-4.

109. Zhang Z, Tang D. The huge clinical potential of microbiota in the treatment of pancreatic cancer: The next frontier. Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer. 1 mai 2022;1877(3):188733.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

110. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent Clostridium difficile infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. mars 2016;48(3):242-7.

111. Wang H, Lu Y, Yan Y, Tian S, Zheng D, Leng D, et al. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9:455.

112. Wu Z, Zhang B, Chen F, Xia R, Zhu D, Chen B, et al. Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. Front Cell Infect Microbiol. 4 janv 2023;12:1089991.

113. Kuryłowicz A, Koźniewski K. Anti-Inflammatory Strategies Targeting Metaflammation in Type 2 Diabetes. Molecules. 9 mai 2020;25(9):2224.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

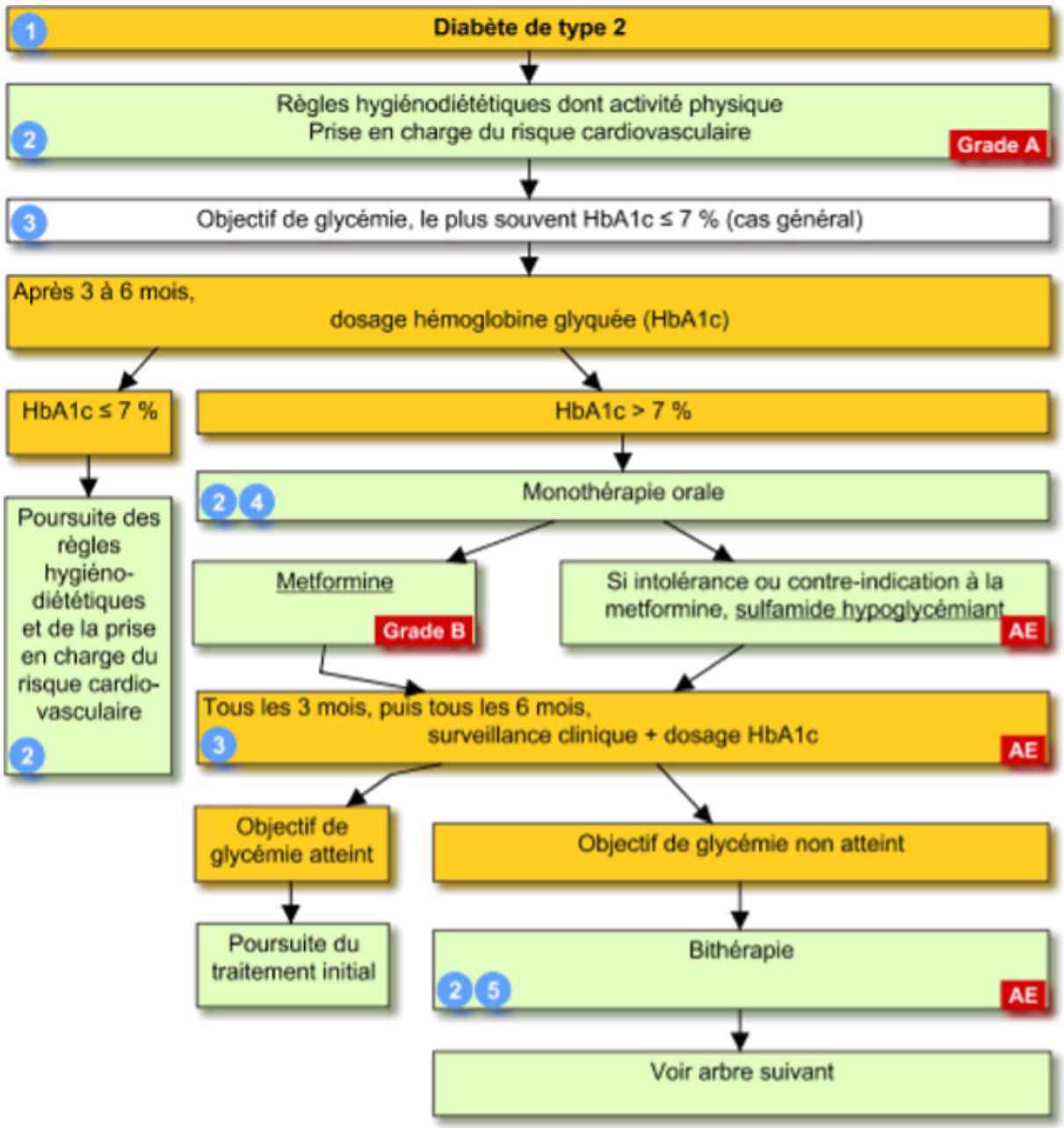
Annexes

Annexe 1 : Arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique initial du DT2 (VIDAL) ……..109

Annexe 2 : Arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique secondaire du DT2 (VIDAL) …110

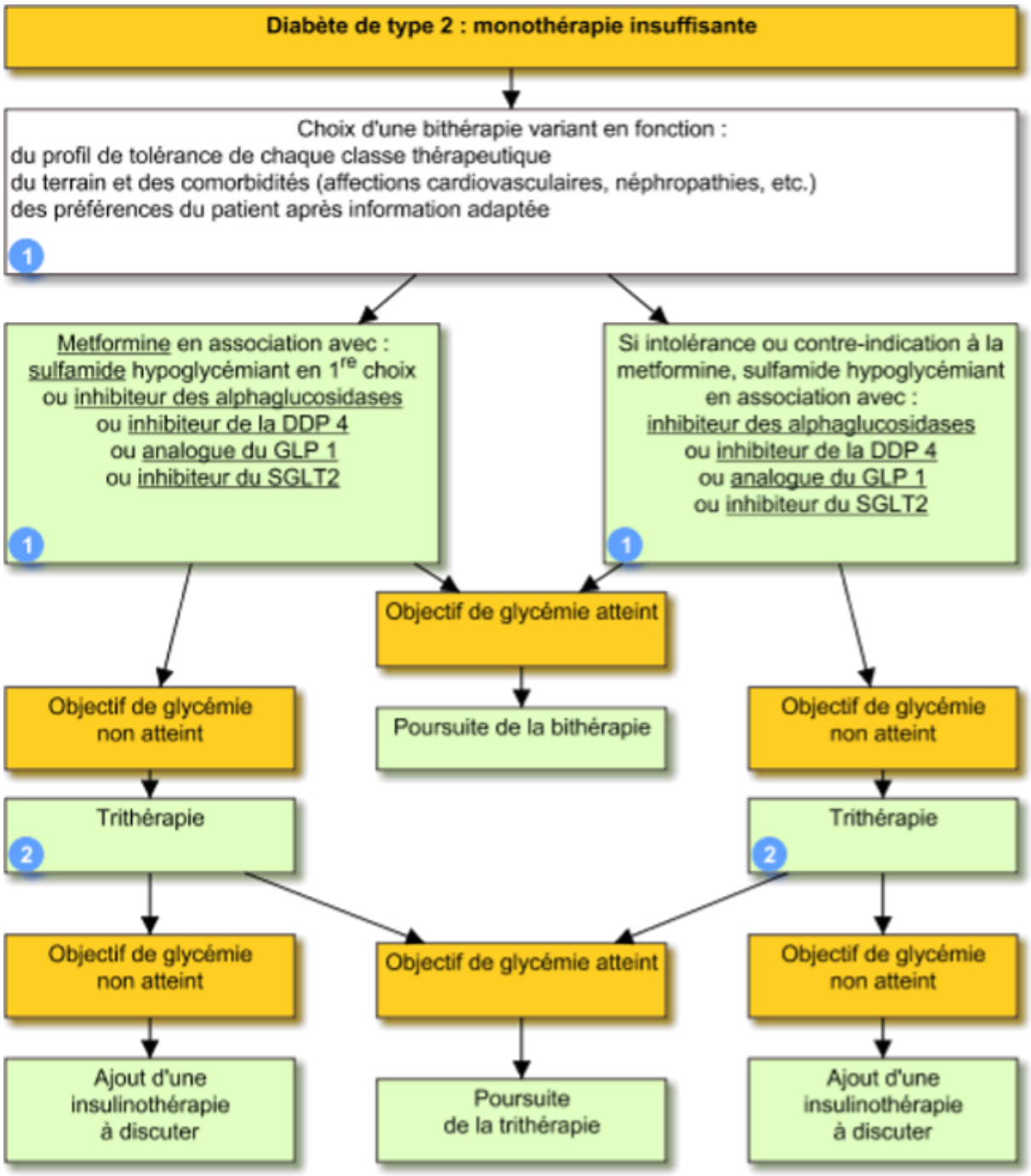
Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 1 : Arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique initiale du DT2 (VIDAL)



Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2 : Arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique secondaire du DT2 (VIDAL)



Licence CC BY-NC-ND 3.0

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.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du diabète de type 2 et du diabète post-transplantation (PTDM)

Cette thèse s'intéresse au rôle métabolique et inflammatoire du microbiote intestinal au cours de pathologies telles que le diabète de type 2 et diabète post-transplantation d'organes. Il s'agira de comprendre son fonctionnement, ses rôles dans l'organisme, et l'impact d'une dysbiose de celui-ci dans la physiopathologie du diabète. De plus, cette thèse étudiera les potentielles thérapeutiques des supplémentations du microbiote intestinal (probiotiques, prébiotiques, symbiotiques, postbiotiques et transplantation de microbiote fécal) dans la lutte envers les pathologies métaboliques et l'éventualité de voir ces supplémentations intégrer l'arsenal thérapeutique contre le diabète.

Mots-clés : microbiote intestinal ; diabète ; probiotiques ; transplantation

Involvement of the gut microbiota in the pathophysiology of type 2 diabetes and post-transplant diabetes mellitus (PTDM).

This thesis focuses on the metabolic and inflammatory role of the intestinal microbiota in pathologies such as type 2 diabetes and post-transplant diabetes. The aim is to understand how the microbiota functions, its role in the body, and the impact of dysbiosis on the pathophysiology of diabetes. In addition, this thesis will study the therapeutic potential of intestinal microbiota supplements (probiotics, prebiotics, symbiotics, postbiotics and fecal microbiota transplantation) in the fight against metabolic pathologies, and the possibility of these supplements becoming part of the therapeutic arsenal against diabetes.

Keywords : gut microbiota ; diabetes ; probiotics ; transplantation