

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 43

MICROBIOTE INTESTINAL  
ET DEVELOPPEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Khadija ELASRI

Née le 03 Avril 1991

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES :** Diabète de type 2 – Microbiote intestinal – Perméabilité intestinale –  
Lipopolysaccharides – Insulinorésistance.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31  
العظيم



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du**  
**CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**  
**FMPA**  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - ***Directeur HMI Med V***  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie

Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*

Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouda  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBABH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie



### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie

Pr. JAAFAR Abdelouhab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*

Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie



(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie



Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*

Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation



Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed

Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques



Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



### MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Généologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### **\*Enseignants Militaires**

### DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **\*Enseignants Militaires**



## AOÛT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





## *Dédicaces*



*À mes très chers parents*

*Mr Eliasri Ghanem et Mme Id Lhaj Bella Zaina*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

*Je prie Dieu, le tout puissant de vous protéger, et de vous procurer santé, bonheur et longue vie.*

*À mon frère Abdelhak et sa femme Fatimaezzahra*

*Votre aide, votre générosité, votre soutien ont été pour moi une source de courage  
et de confiance.*

*Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer mon profond amour et ma  
grande reconnaissance.*

*Puisse Dieu vous procurer santé et bonheur.*

*À mes sœurs*

*Fatima et Souad*

*Votre bonté, votre amour, votre soutien, vos encouragements, votre collaboration  
dévouée à mon égard n'ont pas cessé de me toucher.*

*Voilà le jour que vous avez attendu plus impatiemment que moi et sera l'occasion  
de partager une joie avec notre complicité habituelle.*

*J'implore Dieu qu'il vous apporte santé, bonheur et joie.*

*À la mémoire de mon frère Elasri Abdelkrim et mon beau-frère*

*Lamjaber moussa*

*J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous pour que vous nous partagiez ce  
bonheur.*

*Que Dieu vous accueille en sa sainte miséricorde.*

*À mon beau-frère ELHARTI Abderahim*

*Je te dédie ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance pour votre  
générosité et gentillesse incomparable.*

*Puis Dieu, le tout puissant, te protéger et t'accorder santé, réussite et le bonheur.*

*À mes neveux et nièces*

*Hind, Adil, Meryam, Marwa, Mohammed, Yahya, Douha, Hajar,  
Zakaria*

*Aucun mot ne pourrait exprimer l'attachement, l'amour et la tendresse que  
j'éprouve pour vous.*

*Je prie le bon Dieu de me donner la force et les moyens de toujours prendre soin  
de vous.*

*À ZROURI Abdellatif*

*Je ne te remercie pas assez pour ta patience, ton attention et ta sympathie.*

*Ton soutien moral et encouragement m'ont permis de progresser dans  
l'élaboration de ce travail.*

*Puis Dieu, le tout puissant, te protéger et t'accorder santé, réussite et le bonheur  
éternel.*

*À toutes mes amies*

*Kaoutar, Malak, Asmaa, Sofia, Laila, Zineb, Soukaina, Ouafaa,  
Fadoua, Naima, Sara, Fatimaezzahra, Meryam*

*J'estime que j'ai beaucoup de chance d'avoir rencontré des personnes formidables  
comme vous, source intarissable de soutien, de motivation et d'amour.*

*Merci d'avoir toujours été là.*

*Que ce travail soit un message de reconnaissance et d'amitié.*

*À toute la famille ELASRI*

*À toute la famille LAMJABER*

*À toute la famille ELHARTI*

*À toute la famille ZROURI*

*À tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer*

*Merci.*



## *Remerciements*



*À notre maître et président de thèse*

*Monsieur le professeur Mimoun ZOUHDI*

*Professeur de microbiologie*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.*

*Veillez croire en nos sentiments les plus sincères et les plus respectueux,*

*À notre maître et Rapporteur de thèse*

*Madame le professeur TELLAL Saida*

*Professeur de Biochimie*

*Ce fût un grand honneur pour moi que d'être encadrée par vous tant pour vos qualités professionnelles incontestables que pour votre soutien. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances, votre disponibilité et vos grandes qualités humaines.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma profonde gratitude et grand respect.*

*À notre maître et Juge de thèse*

*Monsieur le professeur SAKHSOUKH Yassin*

*Professeur de Microbiologie*

*Grand honneur est celui de vous avoir parmi les membres de jury de notre thèse.*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse, votre accueil.*

*Votre compétence et votre dynamisme ont suscité en nous une grande admiration  
et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez agréer, Monsieur, l'expression de nos respects les plus distingués.*

*À notre maître et Juge de thèse*

*Madame le professeur El HAMZAOUI Sakina*

*Professeur de Microbiologie*

*En acceptant de siéger à notre jury de thèse, vous nous gratifiez d'un immense honneur et d'une grande joie.*

*Merci de me faire bénéficier de votre expérience.*

*Veillez agréer notre plus profond respect et notre sincère reconnaissance.*



## *Liste des illustrations*



## Liste des abréviations

---

<b>ADA</b>	: Association Américaine du Diabète
<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique
<b>AG</b>	: Acides Gras
<b>AGCC</b>	: Acides Gras à Chaînes Courtes
<b>ARN</b>	: Acide Ribonucléique
<b>ARNr 16 S</b>	: Acide Ribonucléique ribosomique 16 S
<b>AVC</b>	: Accident Vasculaire Cérébral
<b>AX</b>	: Axénique
<b>CD14</b>	: Cluster of Differentiation 14
<b>CM</b>	: Chylomicrons
<b>DDP - 4</b>	: Dipeptidyl Peptidase – 4
<b>DFG</b>	: Débit de Filtration Glomérulaire
<b>DG</b>	: Diabète Gestationnel
<b>DPN</b>	: Polyneuropathie Distale
<b>DT2</b>	: Diabète de Type 2
<b>ERG</b>	: Électrorétinographie
<b>FOS</b>	: Fructo-Oligosaccharides
<b>GI</b>	: Gastro-intestinal
<b>GJ</b>	: Glycémie à Jeun
<b>GLP – 1</b>	: Glucagon Like peptide - 1
<b>GLP – 2</b>	: Glucagon Like peptide - 1
<b>GOS</b>	: Galacto-Oligoaccharides

<b>HMP</b>	: Human Microbiome Project
<b>IgA</b>	: Immunoglobuline A
<b>IL – 6</b>	: Interleukine 6
<b>IRS</b>	: Insulin Receptor Substrates
<b>JNK</b>	: c-Jun N-terminal Kinase
<b>LBP</b>	: Lipopolysaccharide Binding Protein
<b>LPS</b>	: Lipopolysaccharides
<b>MALDI – TOF</b>	: Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight
<b>MD2</b>	: Myeloid Differentiation protein-2
<b>MetaHIT</b>	: Metagenomics of the Human Intestinal Tract
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nuclear Factor-kappa B
<b>ND</b>	: Néphropathie Distale
<b>PA</b>	: Pression Artérielle
<b>PPAR gamma</b>	: Peroxisome Proliferator – Activated Receptor gamma
<b>ROS</b>	: Reactive Oxygen Species
<b>SIDA</b>	: Syndrome d'Immunodéficience Acquise
<b>TLR 4</b>	: Toll-Like Receptor
<b>TNF</b>	: Tumor Necrosis Factor
<b>UKPDS</b>	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
<b>UPR</b>	: Unfolded Protein Response
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> : Rétinopathie diabétique .....	11
<b>Figure 2</b> : Les quatre stades de l'artériopathie des membres inférieurs .....	15
<b>Figure 3</b> : Représentation schématique de la métagénomique et d'autres approches.....	23
<b>Figure 4</b> : Répartition des bactéries du microbiote intestinal dans le tractus gastro-intestinal .....	24
<b>Figure 5</b> : Interactions nutritionnelles au cours de la dégradation et de la fermentation des polysaccharides par le microbiote intestinal.....	30
<b>Figure 6</b> : Effets des acides gras à courte chaîne .....	31
<b>Figure 7</b> : Métabolisme des protéines par le microbiote intestinal .....	33
<b>Figure 8</b> : Effet barrière du microbiote intestinal .....	35
<b>Figure 9</b> : Structure de la paroi des bactéries à Gram négatif .....	37
<b>Figure 10</b> : Schéma simplifié de la structure des lipopolysaccharides.....	38
<b>Figure 11</b> : Les voies possibles reliant la consommation de graisse élevée à l'endotoxémie métabolique.....	41
<b>Figure 12</b> : Cascade inflammatoire induite par les LPS .....	42
<b>Figure 13</b> : Voie de signalisation de l'insuline .....	43
<b>Figure 14</b> : Dysbiose et insulino-résistance .....	44
<b>Figure 15</b> : Caractéristiques des souches probiotiques.....	45

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau I</b> : Les critères diagnostiques du diabète sucré.....	5
<b>Tableau II</b> : Avantages et inconvénients des tests diagnostiques du diabète .....	6
<b>Tableau III</b> : Facteurs de risques du diabète de type 2 .....	9
<b>Tableau IV</b> : Stades de la néphropathie diabétique .....	12
<b>Tableau V</b> : Caractéristiques des antidiabétiques .....	18
<b>Tableau VI</b> : Principaux phyla bactériens composant le microbiote intestinal .....	25
<b>Tableau VII</b> : Principales espèces bactériennes utilisées comme probiotiques .....	46
<b>Tableau VIII</b> : Principaux avantages des principaux prébiotiques et mécanismes d'action potentiels .....	48



## *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Partie I : Le diabète de type 2</b> .....	3
I. Définition et types du diabète .....	4
II. Diagnostic du diabète .....	5
III. Diabète de type 2.....	7
1. Physiopathologie.....	7
1.1. L'insulinorésistance.....	7
1.2. Altération de l'insulinosécrétion.....	8
2. Les facteurs de risques .....	8
3. Complications .....	9
3.1. Les complications métaboliques aiguës du diabète .....	9
3.2. Les complications chroniques du diabète.....	9
3.2.1. Les microangiopathies.....	10
3.2.1.1. La rétinopathie.....	10
3.2.1.2. La néphropathie .....	11
3.2.1.3. La neuropathie .....	12
3.2.2. Les macroangiopathies .....	13
3.2.2.1. Complications au niveau des artères des membres inférieurs.....	14
3.2.2.2. Complications au niveau des artères du cœur (artères coronaires) .....	15
3.2.2.3. Complications au niveau des artères irriguant le cerveau (artères cérébrales) .....	16
4. Prise en charge.....	16
4.1. Les règles hygiéno-diététiques,.....	16
4.2. Traitements médicamenteux .....	16
<b>Partie II : Microbiote intestinal</b> .....	20
I. Notion du microbiote.....	21
II. Composition du microbiote intestinal .....	21
1. Les méthodes d'analyse de la composition du microbiote intestinal.....	21
2. Les différents micro-organismes composant le microbiote intestinal .....	23
2.1. Les bactéries.....	24

2.2. Les autres micro-organismes .....	25
3. Régulation de la composition du microbiote intestinal.....	26
3.1. Développement et évolution du microbiote intestinal au cours de la vie.....	26
3.1.1. Colonisation in utéro .....	26
3.1.2. Le microbiote à la naissance .....	27
3.1.3. Le microbiote infantile .....	28
3.1.4. Le microbiote intestinal à l'âge adulte .....	28
3.1.5. Le microbiote intestinal chez les personnes âgées .....	29
3.2. Les facteurs indépendants de l'âge pouvant influencer le microbiote intestinal ...	29
III. Les fonctions du microbiote intestinal .....	30
1. Fonctions métaboliques et nutritionnelles .....	30
1.1. Métabolisme des glucides.....	30
1.2. Métabolisme des protéines .....	32
1.3. Métabolisme des lipides .....	33
1.4. Synthèse vitaminique .....	34
2. Effet de barrière .....	34
3. Fonction immunologique .....	35
<b>Partie III : Impact du microbiote intestinal dans le développement du diabète de type 2 et les différentes perspectives thérapeutiques.....</b>	<b>36</b>
I. Le lien entre microbiote intestinal et diabète de type 2.....	37
1. Dysbiose et endotoxémie métabolique.....	37
1.1. Généralités : structure du LPS .....	37
1.2. Dysbiose et le transfert du lipopolysaccharide au système circulatoire.....	38
2. Endotoxémie métabolique et insulino-résistance.....	42
2.1. Signalisation du LPS .....	42
2.2. Cytokines inflammatoires et insulino-résistance.....	43
II. Perspectives thérapeutiques .....	45
1. Les probiotiques.....	45
1.1. Généralités .....	45
1.2. Probiotiques et leur intérêt dans le diabète type 2.....	46

2. Les prébiotiques .....	47
2.1. Généralités .....	47
2.2. Prébiotiques et diabète type 2 .....	49
3. La transplantation fécale .....	49
4. Antibiothérapie .....	50
<b>Conclusion</b> .....	<b>51</b>
<b>Résumés</b>	
<b>Références</b>	



# *Introduction*



Par sa fréquence, son caractère ubiquitaire, ses conséquences à long terme et ses coûts de prise en charge, le diabète est un problème de santé publique qui intéresse le monde entier, les pays industrialisés comme les pays émergents. Le diabète de type 2 représente la forme la plus commune de diabète. Sa fréquence ainsi que son extension à des pays émergents sont en nette expansion (1). On estime actuellement que 415 millions d'adultes souffrent de diabète et d'ici 2040, ce nombre devrait atteindre 642 millions (2).

Ceci mène à une recherche intensive sur leurs causes et les possibilités d'intervention. Ces dernières années, le microbiote intestinal (flore intestinale) est devenu l'un des éléments phare de cette recherche, dont le développement a été jusque-là limité par les technologies disponibles. Aujourd'hui, les progrès en biologie moléculaire permettent une approche plus spécifique, avec la mise en place d'une librairie génétique du microbiote intestinal (3). Par conséquent, la manipulation du microbiote intestinal humain peut fournir des indices essentiels concernant de nouvelles cibles thérapeutiques pour le diabète de type 2 (4).

Pour élucider le rôle du microbiote intestinal dans le développement du diabète type 2, nous commencerons dans un premier temps par quelques rappels sur le diabète de type 2, à savoir sa physiopathologie et ses complications et sa prise en charge. Puis, nous détaillerons la composition du microbiote intestinal, ses fonctions, et les différentes méthodes permettant son étude. Par la suite, nous expliquerons un mécanisme par lequel le microbiote intestinal peut avoir un impact sur le diabète type 2. Nous terminerons enfin, par un aperçu sur les éventuelles perspectives thérapeutiques.



*Partie I :*

*Le diabète de type 2*



## **I. Définition et types du diabète**

Le diabète est défini par l'Association Américaine du Diabète (ADA) comme un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie (élévation de la concentration de glucose dans le sang) résultant de défauts de sécrétion d'insuline (hormone hypoglycémisante), d'action de l'insuline, ou des deux.

L'ADA scinde le diabète en 4 grandes catégories (5) :

Diabète de type 1 (en raison de la destruction des cellules  $\beta$ , entraînant habituellement une carence absolue en insuline) ;

Diabète de type 2 (en raison d'une anomalie progressive de sécrétion d'insuline à la base de la résistance à l'insuline) ;

Autres types spécifiques de diabète dus à d'autres causes, par exemple, anomalies génétiques dans la fonction des cellules  $\beta$ , anomalies génétiques de l'action de l'insuline, maladies du pancréas exocrine (comme la fibrose kystique) et induites par des médicaments ou des produits chimiques (comme le traitement du VIH / SIDA ou après une greffe d'organe) ;

Diabète sucré gestationnel (DG) (diabète diagnostiqué pendant la grossesse qui n'est pas manifestement un diabète).

L'hyperglycémie est caractérisée par les symptômes suivants (6) :

- Soif intense ;
- Faim excessive ;
- Fatigue ;
- Somnolence ;
- Envie fréquente d'uriner ;
- Vision trouble ;
- Bouche sèche.

Si l'hyperglycémie n'est pas corrigée, les symptômes suivants peuvent s'installer (6):

- Perte de poids rapide ;
- Plaies guérissant mal ;
- Haleine fruitée ;
- Crampes abdominales ;
- Nausées, vomissements.

## II. Diagnostic du diabète

Les critères diagnostiques du diabète sont résumés dans le tableau I. Ces critères sont fondés sur des épreuves faites à partir de sang veineux et sur les méthodes utilisées au laboratoire (7).

*Tableau I : Les critères diagnostiques du diabète sucré (7)*

<b>Glycémie &gt; 1.26 g/L (7 mmol/L)</b> Après un jeûne de 8 h et vérifiée à deux reprises.
<b>Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose <math>\geq</math> 2g/l (11,1 mmol/L)</b>
<b>Taux d'HbA1c <math>\geq</math> 6,5 %</b> HbA1c : hémoglobine glyquée
<b>Présence de symptômes de diabète (polyuropolydipsie) et une glycémie aléatoire <math>\geq</math> 2g/L (11,1 mmol/L)</b>

En l'absence d'hyperglycémie symptomatique, si les résultats d'une seule épreuve de laboratoire se situent à l'intérieur de la plage des valeurs définissant le diabète, une épreuve de laboratoire de confirmation (glycémie à jeun, taux d'HbA1c ou glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose) doit être réalisée un autre jour. Il est préférable de répéter la même épreuve (en temps opportun), à des fins de confirmation, mais chez un patient asymptomatique, une glycémie aléatoire se situant à l'intérieur des valeurs définissant le diabète doit être confirmée par un autre type d'épreuve. En cas d'hyperglycémie symptomatique, le diagnostic peut être posé, et aucune épreuve de confirmation n'est nécessaire avant l'instauration du traitement. En cas de diabète de type 1 probable (personnes plus jeunes, minces ou présentant une hyperglycémie symptomatique, en particulier avec une

cétonurie ou une cétonémie), pour éviter une détérioration rapide, il ne faut pas attendre les résultats du test de confirmation pour amorcer le traitement. Si les résultats de deux épreuves différentes sont disponibles et qu'ils se situent au-dessus du seuil diagnostique, le diagnostic de diabète est confirmé. Chacun des tests présente des avantages et des inconvénients (7) (tableau II).

**Tableau II : Avantages et inconvénients des tests diagnostiques du diabète (7)**

Paramètre	Avantages	Inconvénients
GJ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Norme établie</li> <li>• Rapide et facile</li> <li>• Échantillon unique</li> <li>• Prédicteur des complications microvasculaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échantillon instable</li> <li>• Importantes variations quotidiennes</li> <li>• Peu commode (jeûne)</li> <li>• Indicateur de l'homéostasie du glucose à un moment unique</li> </ul>
Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Norme établie</li> <li>• Prédicteur des complications microvasculaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échantillon instable</li> <li>• Importantes variations quotidiennes</li> <li>• Peu commode</li> <li>• Désagréable au goût</li> <li>• Coût</li> </ul>
HbA <sub>1c</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Commode (peut être mesuré à tout moment)</li> <li>• Échantillon unique</li> <li>• Prédicteur des complications microvasculaires</li> <li>• Meilleur prédicteur des complications macrovasculaires que la GJ ou la G2h après l'ingestion de 75 g de glucose</li> <li>• Légères variations quotidiennes</li> <li>• Indicateur de la glycémie sur une longue période</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coût</li> <li>• Trompeur en présence de divers troubles (p. ex., hémoglobinopathies, carence en fer, anémie hémolytique, maladie hépatique ou rénale grave)</li> <li>• Change en fonction de l'âge et de l'origine ethnique</li> <li>• Nécessité d'un test normalisé et validé</li> <li>• Non recommandé pour le diagnostic chez les enfants, les adolescents et les femmes enceintes, ni lorsque le diabète de type 1 est soupçonné</li> </ul>

G2h, glycémie à 2 h; HbA<sub>1c</sub>, hémoglobine glycosylée; GJ, glycémie à jeun.

### **III. Diabète de type 2**

#### **1. Physiopathologie**

Le diabète de type 2 est probablement une maladie hétérogène qui subira sans doute un démembrement nosographique dans les années à venir. Cependant le point commun à ces diverses formes est l'association à des degrés divers de deux anomalies du métabolisme glucidique : une insulino-résistance des tissus périphériques et un défaut sécrétoire qualitatif et quantitatif de la cellule  $\beta$  des îlots de Langerhans. Le défaut de sécrétion d'insuline est prédominant dans l'apparition du diabète et dans son aggravation progressive avec le temps (1).

##### **1.1. L'insulino-résistance**

L'insuline sécrétée au cours du diabète de type 2 est structurellement normale, mais les tissus cibles sont beaucoup moins sensibles au message qu'elle véhicule. Cette résistance à l'action de l'insuline concerne principalement le foie, le muscle et le tissu adipeux. Au niveau hépatique, l'insuline peine à freiner correctement la production de glucose par cet organe. Le muscle, quant à lui, capte moins de glucose pour une valeur donnée de l'insulinémie. Enfin, dans le tissu adipeux, la lipase hormonosensible est imparfaitement inhibée par l'insuline, conduisant à un relâche important d'acides gras libres, notamment en période prandiale. Cet excès d'acides gras en retour concourt à diminuer encore la captation de glucose par le muscle. Cette insulino-résistance est associée le plus souvent à un excès de poids et à une répartition abdominale de la graisse (obésité androïde) telle qu'on la voit dans le syndrome métabolique. D'autres situations qui entraînent un état d'insulino-résistance, comme la grossesse ou des traitements par les glucocorticoïdes, peuvent aussi favoriser le développement de diabète. L'insulino-résistance est en général dépistée sur des critères cliniques. Certains paramètres ou tests d'investigation clinique comme les « clamps hyper-insulinémiques et euglycémiques » permettent de caractériser et de quantifier la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline (principalement le muscle), mais ils sont très peu utilisés en routine car ils sont très consommateurs de temps médical. Les mécanismes moléculaires de l'insulino-résistance sont probablement multiples faisant intervenir des substrats, comme les acides gras circulants, des hormones, comme les glucocorticoïdes ou la résistine, ou des cytokines sécrétées dans les états d'inflammation, comme le TNF ou l'IL-6. Certaines données issues de la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire incriminent la mitochondrie dans cette résistance hormonale (1).

## **1.2. Altération de l'insulinosécrétion**

Les patients souffrant de diabète au tout début de la maladie, tout comme certains sujets génétiquement à risque, présentent un trouble isolé de la première phase de sécrétion d'insuline au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie veineuse. La deuxième phase sécrétoire, retardée et plus étalée dans le temps, est longtemps conservée. Cette incapacité à reconnaître le signal glucose est spécifique de ce substrat puisque la réponse à d'autres stimuli comme certains acides aminés, le GLP-1 ou le glucagon, est conservée au moins initialement. Avec le temps, la baisse de sécrétion s'aggrave et va concerner les deux phases de l'insulinosécrétion et s'étendre aux autres insulino-sécrétagogues. Cette aggravation est liée à une perte de la masse de cellules productrices d'insuline de -40 à -61 %, un renforcement des phénomènes d'apoptose sans compensation accrue de la néoformation de cellules  $\beta$ . Les mécanismes impliqués dans cette altération progressive de la masse et de la fonction cellulaire  $\beta$  font intervenir des facteurs génétiques et, comme nous le verrons, le surcroît de demande fonctionnelle lors des états d'hyperglycémie et/ou d'excès d'acides gras libres. On incrimine en particulier des phénomènes de gluco- et de lipotoxicité. Les états inflammatoires pourraient aussi participer à ces phénomènes. Nous verrons plus loin que la réaction au stress du réticulum endoplasmique, l'UPR (unfolded protein response), est probablement le dénominateur commun de ces toxicités. Ce phénomène explique aussi l'aggravation spontanée du diabète de type 2 qui fait que les monothérapies orales voient inéluctablement leurs effets s'estomper, conduisant avec le temps à une inflation thérapeutique : augmentation des posologies, associations d'hypoglycémifiants et recours fréquent à l'insulinothérapie (1).

## **2. Les facteurs de risques**

L'identification des facteurs de risque est essentielle à la réussite de la mise en œuvre des programmes de prévention primaire. Les facteurs de risque du diabète de type 2 peuvent être classés comme modifiables et non modifiables (tableau III). Les sujets qui développent par la suite le diabète ont de multiples changements défavorables dans les niveaux de facteur de risque (8).

**Tableau III : Facteurs de risques du diabète de type 2 (8)**

<b>Facteurs de risques modifiables</b>	<b>Facteurs de risques non modifiables</b>
Obésité	Ethnicité
Obésité centrale	L'âge
Manque d'activité physique	Facteurs génétiques
Le tabac	Antécédents familiaux de diabète de type 2
Faible teneur en fibres dans l'alimentation	Diabète gestationnel antérieur
Gras saturé élevé dans l'alimentation	Intolérance au glucose antérieure
	Histoire de la maladie cardiovasculaire
	Histoire de l'hypertension
	Histoire de la dyslipidémie

### **3. Complications**

#### **3.1. Les complications métaboliques aiguës du diabète**

Les complications aiguës émaillant l'évolution du diabète de type 2 sont plus anecdotiques. L'hypoglycémie ne peut être tenue pour une complication du diabète puisqu'elle est iatrogène mais, dans sa forme sévère, elle peut être à l'origine de séquelles cognitives permanentes et d'une augmentation du risque d'infarctus du myocardiue, de troubles du rythme et d'AVC. L'acidose lactique aussi exceptionnelle que gravissime est avant tout secondaire au non-respect des contre-indications de la metformine. Seule véritable complication aiguë du diabète de type 2, l'hyperosmolarité est un mode de décompensation métabolique qui traduit la persistance d'une insulinosécrétion résiduelle qui explique d'ailleurs le caractère encore plus exceptionnel de l'acidocétose. Rare, elle se rencontre encore chez des patients fragiles, âgés, en carence de soins, isolés ou déments. Elle est encore grevée d'une lourde mortalité en dépit d'un traitement spécifique par des solutés hypotoniques, l'insuline et la prévention des thromboses (9).

#### **3.2. Les complications chroniques du diabète**

Au cours d'un état hyperglycémique de longue durée dans le diabète sucré, le glucose forme des adduits covalents avec les protéines plasmatiques par un processus non enzymatique connu sous le nom de glycation. La glycation des protéines et la formation de produits terminaux de glycation avancée jouent un rôle important dans la pathogenèse des complications diabétiques (10). Celles-ci se regroupent soit sous le terme de

microangiopathies, soit sous le terme de macroangiopathies. L'état d'hyperglycémie entraîne un épaissement de la membrane basale, lésion initiale de la microangiopathies diabétique. Les conséquences de cette microangiopathie se retrouvent au niveau oculaire (la rétinopathie), au niveau rénal (la néphropathie), ou au niveau neurologique (la neuropathie).

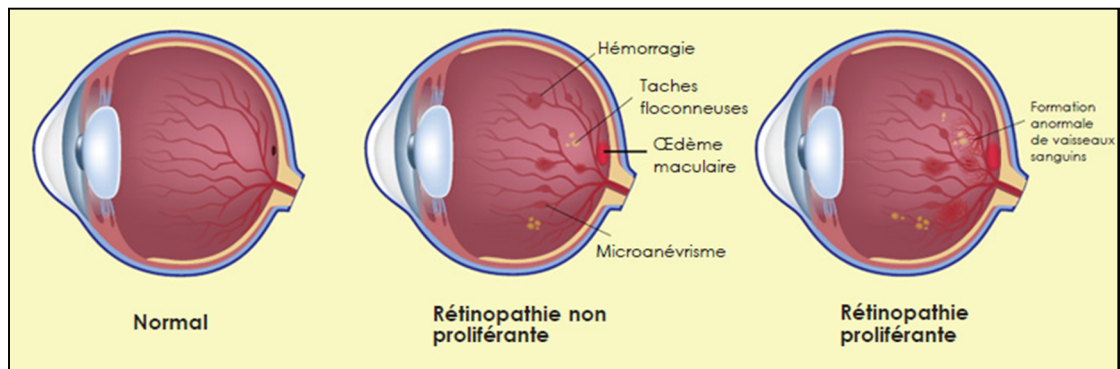
D'autre part, l'hyperglycémie chronique entraîne aussi à terme des lésions plus fréquentes d'athérosclérose, lit des complications dites macroangiopathiques (coronaropathies, artériopathies périphériques ...) (11).

### **3.2.1. Les microangiopathies**

#### **3.2.1.1. La rétinopathie**

La rétinopathie diabétique est la complication microvasculaire la plus fréquente du diabète sucré, c'est la principale cause de cécité au sein de la population en âge de travailler dans les pays industrialisés (12).

La rétinopathie diabétique est largement asymptomatique dans les premiers stades et il est nécessaire d'effectuer un dépistage régulier des yeux chez les patients diabétiques pour permettre un diagnostic rapide et une prise en charge ultérieure de la maladie. Le diagnostic initial de rétinopathie diabétique peut être basé sur des changements fonctionnels dans l'électrorétinographie (ERG), le débit sanguin rétinien et le calibre des vaisseaux rétiniens, les caractéristiques cliniques précoces de cette complication sont évidentes dans l'examen de fond d'œil. Ainsi, la rétinopathie diabétique est actuellement classée en fonction de la présence de lésions vasculaires (et étroitement associées) et de l'absence ou de la présence d'une néovascularisation. Il existe deux catégories générales : la rétinopathie diabétique non proliférante ou la rétinopathie diabétique proliférative (13) (figure 1).



*Figure 1 : Rétinopathie diabétique (14)*

### **3.2.1.2. La néphropathie**

La néphropathie diabétique (ND) est la plus grave des complications microangiopathiques du diabète, car elle expose au double risque d'insuffisance rénale terminale et de mortalité cardiovasculaire. La majorité des patients diabétiques présente des lésions rénales glomérulaires. Le diabète de type 2 est le principal pourvoyeur de néphropathie diabétique. Celle-ci est responsable de 25 % à 50 % des causes d'insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux. La survie en dialyse de ces patients est deux fois plus faible que celle des patients ayant une autre maladie rénale. L'évolution de la néphropathie diabétique au cours du diabète de type 2 en fait donc un des principaux problèmes de santé publique, avec des conséquences humaines et économiques importantes (15).

La néphropathie diabétique est caractérisée par (15) :

- Une albuminurie de débit croissant progressivement, témoin de l'atteinte glomérulaire ; la microalbuminurie est définie par l'excrétion dans les urines de 30 à 300 mg d'albumine par jour ou de 25 à 250 mg/g de créatinine urinaire.
- Une élévation progressive des chiffres de pression artérielle (PA) ;
- Une diminution progressive du DFG ;
- Typiquement l'absence d'anomalie du sédiment urinaire.

L'histoire naturelle de la néphropathie est classiquement stéréotypée, les stades de sévérité décrits par Mogensen se succédant dans le temps (tableau IV) (16).

**Tableau IV : Stades de la néphropathie diabétique (16)**

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
	Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie	Insuffisance rénale
<b>Albuminurie</b>	Normale	Normale	Micro-albuminurie (30-300 mg/24 h ou 20-200 mg/l)	Protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 h ou 200 mg/l)	Protéinurie massive à faible lorsque la fonction rénale est profondément altérée
<b>Pression Artérielle</b>	Normale	Normale	Peut être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	Souvent élevée
<b>Filtration glomérulaire</b>	Élevée (de l'ordre de + 20 %)	Élevée à normale	Normale ou discrètement abaissée	Baisse de 10 ml/min/an en l'absence de traitement	Basse à effondrée

### 3.2.1.3. La neuropathie

Les neuropathies diabétiques représentent actuellement la cause de neuropathie la plus fréquente dans le monde industrialisé, et une complication invalidante et potentiellement grave du diabète sucré (15).

Les types les plus communs de neuropathie diabétique sont ceux qui affectent les membres et ceux qui affectent les organes et les muscles à l'intérieur du corps. Le premier type (appelé polyneuropathie distale ou DPN) affecte la sensibilité des pieds, jambes, mains et bras. Cela peut également affecter le mouvement des membres. Les symptômes de DPN comprennent (17) :

- Douleur, picotement et brûlure ;
- Engourdissement et perte de sensibilité ;
- Faiblesse musculaire ;
- Ulcères cutanés (plaies ouvertes).

Environ la moitié des personnes qui ont le DPN pourraient ne pas avoir de symptômes, sauf pour perdre la sensation dans leurs pieds. En raison de cette perte de sentiment, ils pourraient blesser leurs pieds et ne pas le savoir. Les blessures au pied non traitées peuvent entraîner des ulcères et des infections et, parfois, l'amputation (17).

Le second type (appelé neuropathie autonome) affecte les voies urinaires, le système digestif, les organes sexuels, les glandes sudoripares, les yeux et le cœur. Les symptômes de la neuropathie autonome comprennent (17) :

- Problèmes vésicaux (perte du contrôle de la vessie, impossibilité de vider complètement la vessie, infections fréquentes des voies urinaires) ;
- Problèmes du système digestif (ballonnements, nausées, vomissements, diarrhée, constipation) ;
- Dysfonction érectile chez les hommes et problèmes sexuels chez les femmes ;
- Trop ou trop peu de transpiration.

### **3.2.2. Les macroangiopathies**

La macroangiopathie diabétique est l'atteinte des gros vaisseaux sanguins : artères des membres inférieurs, du cœur et du cerveau. L'hyperglycémie peut fragiliser leur paroi et favoriser la formation de plaque d'athérome. À la longue, les zones organiques mal irriguées ne reçoivent plus assez d'oxygène pour leur fonctionnement normal ; on parle d'ischémie. Et les tissus risquent d'être endommagés (18).

En plus de l'hyperglycémie, d'autres facteurs de risque peuvent favoriser l'apparition de ces complications (18) :

- L'hypertension artérielle ;
- Un taux de lipides (graisses) trop important dans le sang (cholestérolémie) ;
- La consommation de tabac.

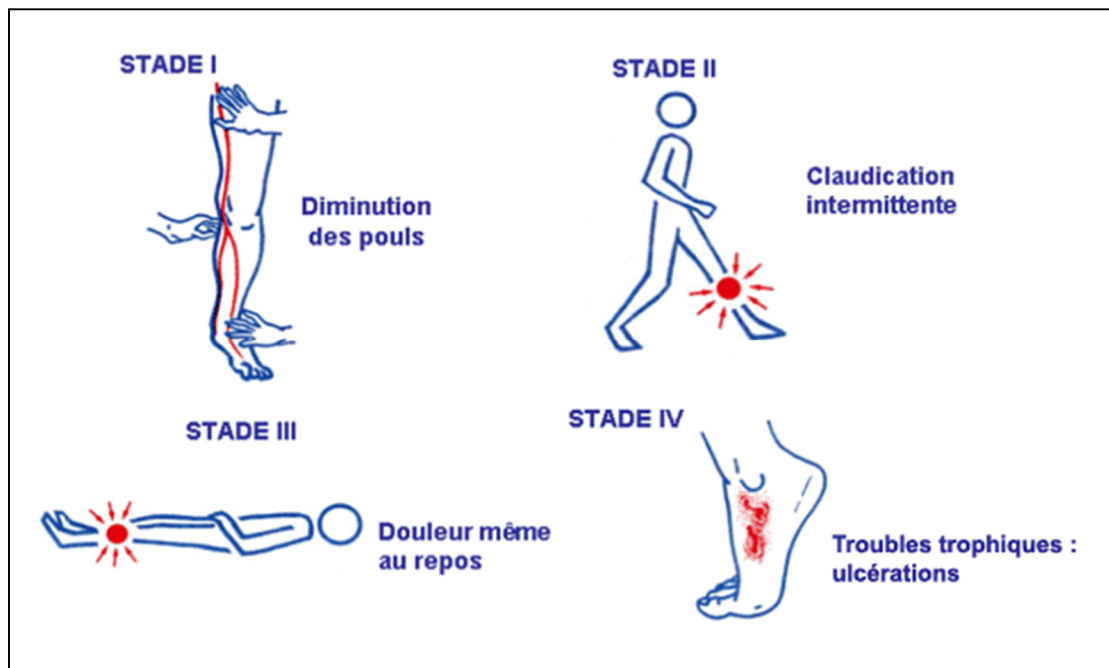
### 3.2.2.1. Complications au niveau des artères des membres inférieurs

Localisation classique de la macroangiopathie diabétique, l'artériopathie des membres inférieurs est fréquente, mais son caractère souvent silencieux et son évolution imprévisible expliquent le retard trop fréquemment constaté à la prise en charge. D'autant que celle-ci est complexe, car l'intrication quasi constante de la neuropathie et de la surinfection concourent à l'installation du « pied diabétique », dont le traitement nécessite une équipe multidisciplinaire, garant d'une amélioration du pronostic fonctionnel et vital de ces patients fragiles (19).

L'examen clinique permet de classer l'artériopathie selon les quatre stades classiques de Leriche et Fontaine (19) (figure 2).

- Stade I : il s'agit de l'abolition d'un pouls à la palpation systématique des axes artériels du membre inférieur.
- Stade II : c'est le stade de la claudication intermittente. Il s'agit d'une douleur qui survient dans un territoire musculaire précis après un effort de marche sur une distance donnée (le périmètre de marche). Elle a une valeur localisatrice selon son siège : une douleur fessière traduit des lésions iliaques, une douleur de la cuisse oriente vers des lésions fémorales, une douleur du mollet signale des lésions fémoropoplitées, et une douleur plantaire indique des lésions des artères de jambe. Il faut néanmoins savoir que la douleur peut être limitée par l'existence concomitante d'une neuropathie.
- Stade III : ce sont les douleurs de décubitus. Elles surviennent donc au repos, plus souvent mais pas constamment la nuit, et peuvent être soulagés par la mise en déclivité des jambes.
- Stade IV : il s'agit du stade évolué du trouble trophique. Il peut survenir spontanément (gangrène sèche d'un orteil), voire révéler l'artériopathie, ou bien être consécutif à un facteur déclenchant. Ce facteur déclenchant est le plus souvent minime et est en général passé inaperçu : il s'agit le plus souvent du non-respect des règles du « pied diabétique » : chirurgie de « salle de bains », chaussage mal adapté, marche pieds nus...

L'examen clinique permet également d'évaluer l'existence et le degré de sévérité d'une éventuelle neuropathie associée, ainsi que d'une infection.



*Figure 2 : Les quatre stades de l'artériopathie des membres inférieurs (20)*

### **3.2.2.2. Complications au niveau des artères du cœur (artères coronaires)**

Un diabétique de type 2 avec syndrome métabolique sans antécédents cardiovasculaires a un risque d'infarctus identique à celui d'un individu non diabétique qui a un passé coronaire. Cela rend compte de la fréquence deux à quatre fois plus élevée de coronaropathie (mortelle ou non) chez les diabétiques que chez les non diabétiques.

Quelques particularités individualisent cette insuffisance coronaire diabétique. Sur le plan anatomo-pathologique, la plaque d'athéromatose montre davantage de signes inflammatoires ainsi qu'une néovascularisation. Sur le plan clinique, l'insuffisance coronaire diabétique survient à un âge plus jeune. Les femmes sont souvent atteintes, sinon plus que les hommes. Elle est habituellement plus étendue et plus sévère, souvent multi-tronculaire. Les symptômes (angor, infarctus) peuvent être atypiques ou absents, en raison d'une neuropathie autonome. Le pronostic est habituellement plus sombre (la mortalité est deux à trois fois plus élevée qu'en absence de diabète), non seulement en raison de l'extension des lésions mais également par l'association à la neuropathie et à une « cardiomyopathie », indépendante de la macroangiopathie (21).

### **3.2.2.3. Complications au niveau des artères irriguant le cerveau (artères cérébrales)**

Le diabète est un facteur de risque majeur d'accident vasculaire cérébral et est associé à une augmentation de la mortalité par AVC. Le syndrome métabolique associé à la résistance à l'insuline est également un facteur de risque important d'accident vasculaire cérébral. Bien qu'un contrôle strict de la glycémie ne réduise pas l'incidence globale des AVC chez les diabétiques, une gestion prudente des autres facteurs de risque associés, en particulier l'hypercholestérolémie et l'hypertension, est impérative pour la prévention des AVC chez les patients diabétiques (22).

## **4. Prise en charge**

La prise en charge du diabète de type 2 repose sur un ensemble de principes à respecter dans leur globalité.

On distingue 2 piliers indissociables :

- Les règles hygiéno-diététiques,
- Les traitements médicamenteux.

### **4.1. Règles hygiéno-diététiques**

L'alimentation du diabétique joue un rôle essentiel dans l'équilibre du diabète au même titre que les traitements et l'activité physique. Toute prise en charge du diabétique de type 2 débute donc par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. Ces règles s'articulent autour d'une réduction du poids corporel, d'un sevrage tabagique et d'une activité physique régulière (23).

Les principales recommandations hygiéno-diététiques doivent être rappelées au patient diabétique de type 2 qui doit particulièrement savoir éviter une hypoglycémie (23) :

- Faire trois repas par jour +/- une collation selon l'activité physique ;
- Ne pas sauter de repas ;
- Surveiller son poids régulièrement (pas plus d'une fois par semaine et toujours dans les mêmes conditions ;

- Boire régulièrement tout au long de la journée, au minimum 1,5 litre sous différentes formes ;
- Pratiquer une activité physique régulière (marche, jardinage, natation...), 30 minutes par jour ou deux heures par semaine ;
- Peser les féculents et le pain dans les premiers temps pour s'assurer d'un bon apport en glucides complexes ;
- Réduire la consommation de graisses saturées (mauvaises graisses) qui ont un rôle néfaste en augmentant le taux de cholestérol ; ces produits ne contiennent pas de glucides mais favorisent la prise de poids s'ils sont consommés en excès ;
- Réduire la consommation de sucres rapides (bonbons, chewing-gums, confiture, chocolat, sodas, pâtisseries, alcool).

#### **4.2. Traitements médicamenteux**

Le tableau V présente les principaux antidiabétiques et leurs caractéristiques.

**Tableau V : Caractéristiques des antidiabétiques (24)**

<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Exemple de molécules</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Voie</b>	<b>Nombre de prise par jour</b>	<b>Effet cardio-vasculaires</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Sulfamides hypoglycémiants</b>	Gliclazide, Glipizide, Glimépiride, Glibenclamide	Augmentation de la sécrétion d'insuline	Orale	1 à 2 prises/jour	Pas de bénéfice cardiovasculaire montré dans les études cliniques Pas d'effets nocifs démontrés	Bonne tolérance Faible coût	Hypoglycémie Augmentation du poids Nécessité de surveiller les glycémies
<b>Biguanides</b>	Metformine	Effet anti hyperglycémiant	Orale	1 à 3 fois/jour	Réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire (infarctus du myocarde) dans l'étude clinique United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)	Bonne tolérance à long terme Pas de prise de poids Faible risque d'hypoglycémie Faible coût	Diarrhées +++ Possible lien avec la survenue d'une acidose lactique À éviter en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min)
<b>Les inhibiteurs des alpha-glucosidases</b>	Acarbose, Miglitol	Inhibition des alphaglucosidases intestinales : diminution de la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables	Orale	Jusqu'à 3 fois/jour	Inconnu	Pas de prise de poids Faible coût	Flatulences Diarrhées

<b>Glinides</b>	Répaglinide	Stimulation de la sécrétion d'insuline	Orale	Prise à chaque repas	Pas d'effets bénéfiques retrouvés	Action hypoglycémiant rapide	Prise de poids à long terme Hypoglycémie Nécessité d'une surveillance des glycémies
<b>Analogues de GLP-1</b>	Exénatide, Liraglutide	Augmentation de la sécrétion d'insuline et suppression de la sécrétion du glucagon	Sous-cutanée	1 à 2 injections/jour	Inconnu Les études chez l'animal suggèrent un effet bénéfique sur la survenue d'un infarctus du myocarde et d'une insuffisance cardiaque congestive	Pas de prise de poids Faible risque d'hypoglycémie	Pancréatite Lien avec un cancer médullaire de la thyroïde à confirmer À éviter en cas d'insuffisance rénale
<b>Inhibiteurs de la DPP-4</b>	Sitagliptine ; Vildagliptine	Augmentation des concentrations endogènes d'incrétines	Orale	1 fois/jour	Inconnu mais pas d'évidence d'effets néfastes cardiovasculaires	Faible risque d'hypoglycémie	Pancréatite
<b>Insuline</b>		Active directement le récepteur à l'insuline	Sous-cutanée	1 à 4 injections/jour en fonction de la durée d'action de l'insuline	Pas d'effets néfastes au niveau cardiovasculaire	Bon équilibre glycémique comparativement aux autres médicaments	Prise de poids Hypoglycémies Nécessité d'une surveillance des glycémies

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; GLP-1: glucagon-like peptide-1



*Partie II :*

*Microbiote intestinale*



## **I. Notion du microbiote**

Tous les organismes vivent en interaction étroite avec les microbes présents dans leur environnement. Les humains peuvent ainsi être considérés comme des supra-organismes composés, d'une part, de leurs cellules humaines et d'autre part, d'une grande diversité de micro-organismes qui colonisent tous les organes du corps en contact avec le compartiment extérieur. Cette collection de micro-organismes est appelée « microbiote ». Le tractus gastro-intestinal (GI) de l'adulte héberge une population vaste et diversifiée de micro-organismes comprenant environ  $10^{14}$  individus avec un potentiel génétique total d'environ deux ordres de grandeur plus grand que l'hôte (25).

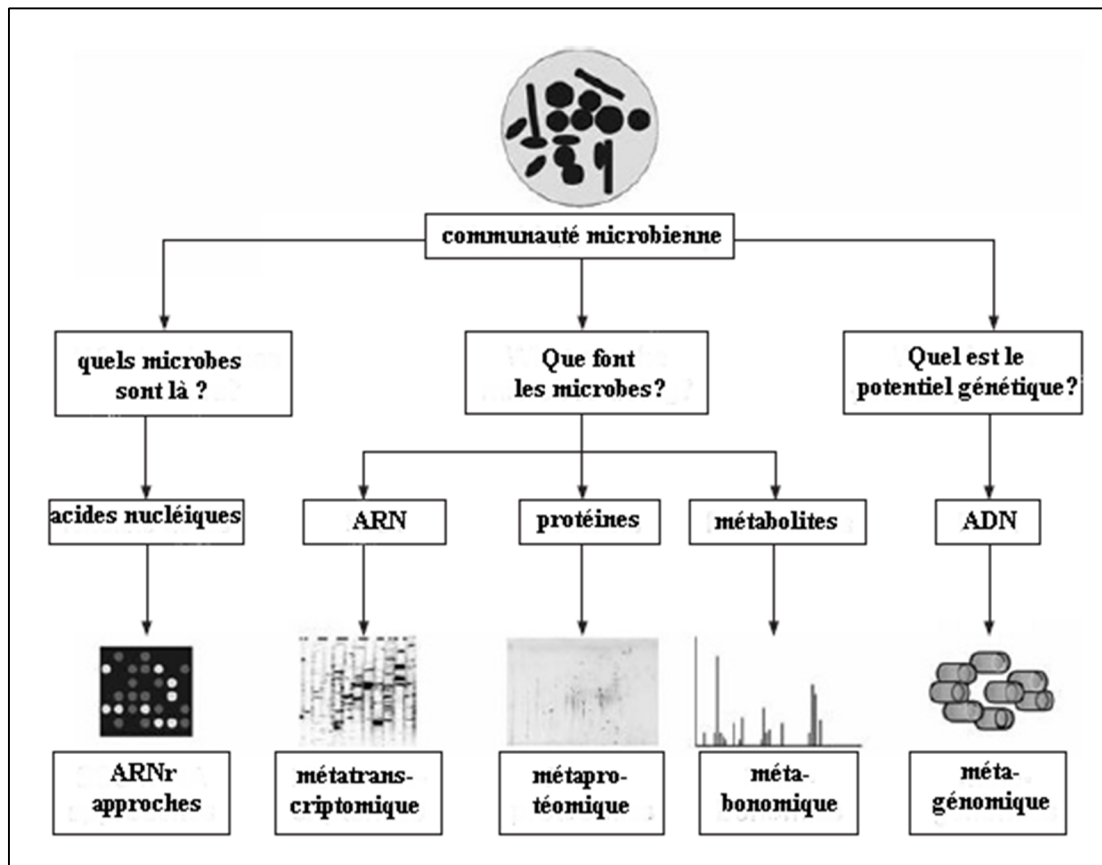
## **II. Composition du microbiote intestinal**

### **1. Les méthodes d'analyse de la composition du microbiote intestinal**

La culture a longtemps été la méthode de référence pour l'identification et la caractérisation des micro-organismes présents au sein de communautés bactériennes. Actuellement, il apparaît que la majorité des bactéries ne sont pas cultivables *in vitro* et qu'il y a donc un biais évident dans l'étude du microbiote par les méthodes de culture classiques. Par exemple, environ 80 % des bactéries du microbiote intestinal ne sont pas cultivables dans les conditions standard de laboratoire. Cependant, l'utilisation optimisée d'un panel pertinent de nombreuses conditions de culture peut permettre la détection de nombreuses bactéries *a priori* non cultivables. Cette approche, dénommée culturomique, correspond à cette diversification de conditions de culture combinée avec une identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF de chaque colonie isolée. Les méthodes moléculaires (voir ci-dessous) et la culturomique sont complémentaires (en effet, seulement 15 % des espèces sont retrouvées par les deux approches) alors qu'elles présentent des performances similaires en termes de nombre d'espèces identifiées.

Les méthodes moléculaires ont récemment supplanté la culture pour l'étude des microbiotes, notamment avec l'avènement des techniques de séquençage à haut débit. Il est donc possible actuellement de déterminer l'ensemble des génomes et des gènes d'un microbiote donné (appelé métagénome) par séquençage de l'ADN total extrait à partir d'un

échantillon suivi d'une comparaison à une banque de données et d'une annotation (c'est la technique de métagénomique) (figure 3). Une autre approche pour l'analyse de la diversité bactérienne d'un microbiote est la métataxonomique, qui a pour principe l'amplification, le séquençage et l'analyse du gène codant pour l'ARNr 16S, marqueur bactérien universel. Un biais important de ces méthodes est leur sensibilité. Par exemple, pour le microbiote intestinal (environ  $10^{12}$  bactéries par gramme de selles), l'analyse métagénomique n'est pas capable de détecter des bactéries présentes à une concentration  $< 10^5$  par gramme. Une autre limite est l'impossibilité de distinguer les bactéries viables et non viables. L'analyse dynamique des profils d'expression des gènes au sein d'un microbiome est appelée métatranscriptomique tandis qu'au niveau protéique cela correspond à la méthode de métaprotéomique. Enfin, l'étude des profils métaboliques (métabolomique) au niveau de systèmes complexes tels qu'un microbiome est appelé métabonomique. La compréhension des relations symbiotiques entre le microbiote et son hôte repose sur la caractérisation du microbiote normal et de ses variations potentiellement associées à des pathologies. De vastes projets de métagénomique ont été lancés afin de décrypter les différents microbiotes humains au niveau européen (MetaHIT pour Metagenomics of the Human Intestinal Tract) et américain (HMP pour Human microbiome project). Grâce à ces travaux, il a été possible d'apprécier la diversité bactérienne à différents niveaux : phyla, famille, genre et espèce (26).



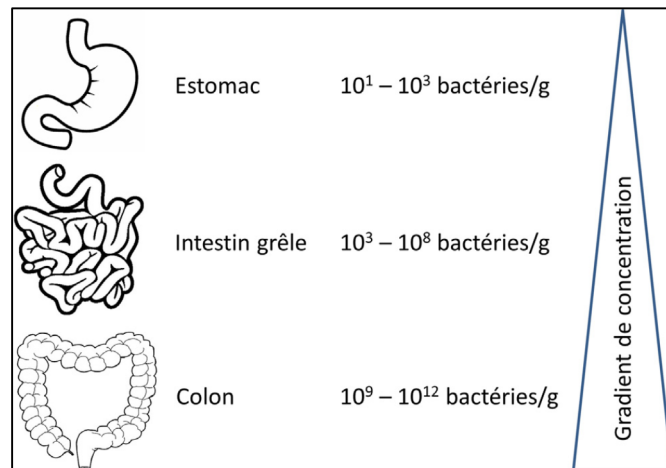
*Figure 3 : Représentation schématique de la métagénomique et d'autres approches « omiques » communautaires (27)*

## 2. Les différents micro-organismes composant le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal humain se compose de communautés microbiennes qui colonisent tout le tube digestif (28). Cependant le gros intestin est le site principal de la colonisation microbienne dans le corps humain et les estimations suggèrent qu'il abrite plus de  $10^{14}$  micro-organismes, la plupart appartenant au domaine des bactéries (29). Mais également on peut détecter des virus, des archaeas, des parasites et des champignons.

## 2.1. Les bactéries

Chaque individu possède au sein de son microbiote plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes, principalement localisé au niveau de l'intestin grêle et du côlon, l'acidité gastrique freinant la colonisation de l'estomac (figure 4).



**Figure 4 : Répartition des bactéries du microbiote intestinal dans le tractus gastro-intestinal (30)**

L'analyse en biologie moléculaire de l'ARN 16S bactérien a identifié 4 phyla ou embranchements majoritaires dans le tractus intestinal : les Firmicutes (60–75 % des bactéries du microbiote), les Bacteroidetes (30–40 %), les Actinobacteria (3 %) et les Proteobacteria (tableau VI). Coexistent également, mais à des taux bien plus bas, des Fusobacteria et des Verrucomicrobia (30).

**Tableau VI : Principaux phyla bactériens composant le microbiote intestinal (26)**

Phyla	Genres (espèces principales)
Firmicutes	<i>Ruminococcus</i> ( <i>R. albus</i> , <i>R. flavefaciens</i> , <i>R. gnavus</i> , <i>R. torque</i> ) <i>Coprococcus</i> ( <i>C. eutactus</i> ) <i>Anaerotruncus</i> ( <i>A. colihominis</i> ) <i>Clostridium</i> ( <i>C. coccooides</i> , <i>C. hylemonae</i> , <i>C. methylpentosum</i> ) <i>Eubacterium</i> ( <i>E. rectale</i> ) <i>Lactobacillus</i> <i>Butyrivibrio</i> ( <i>B. crossotus</i> ) <i>Faecalibacterium</i> ( <i>F. prausnitzii</i> ) <i>Roseburia</i> ( <i>R. intestinalis</i> ) <i>Veillonella</i> <i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i>
Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i> ( <i>B. uniformis</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> ) <i>Prevotella</i> ( <i>P. copri</i> ) <i>Xylanibacter</i>
Actinobacteria	<i>Collinsella</i> <i>Atopobium</i> <i>Bifidobacterium</i>
Proteobacteria	<i>Escherichia</i> ( <i>E. coli</i> ) <i>Desulfovibrio</i> <i>Helicobacter</i> ( <i>H. pylori</i> )
Verrumicrobia	<i>Akkermansia</i>

## 2.2. Les autres micro-organismes

Bien que la grande majorité du microbiote intestinal soit constituée de bactéries, d'autres microorganismes sont retrouvés dans cet écosystème, notamment des Archaea, des virus, des parasites et des champignons (31).

Les Archaea sont des procaryotes représentant un troisième domaine avec les bactéries et les eucaryotes. Décrites à l'origine comme colonisant des environnements extrêmes, ces archées existent dans une large gamme d'habitats et sont détectées chez plus de 50 % de la population humaine. La plupart des espèces cultivables se répartissent en deux phylums, Euryarchaeota et Crenarchaeota. Dans le tractus digestif humain, ces archées sont pour leur plus grande part méthanogènes. Cependant, peu diverses et difficiles à cultiver et analyser, l'impact de ces microorganismes sur la santé humaine reste sous-évalué (31).

À l'inverse, les populations de virus procaryotes (bactériophages et archaeophages) sont très diverses et de mieux en mieux appréhendées au sein de l'écosystème intestinal humain. Avec environ 10 phages pour chaque bactérie, cette entité biologique est l'une des plus abondantes de la planète. La métagénomique a ainsi mis en évidence une proportion élevée de prophages (gènes de bactériophages insérés dans les chromosomes bactériens) dans le microbiome intestinal. Les phages, en infectant et en lysant certaines bactéries, influencent les cycles biogéochimiques, et sont également impliqués dans le maintien de la diversité des espèces microbiennes. En 2003, Breitbart *et al.* ont décrit plus de 1 300 génotypes viraux dans un échantillon fécal humain, la plupart d'entre eux correspondant à des bactériophages inconnus (31).

### **3. Régulation de la composition du microbiote intestinal**

#### **3.1. Développement et évolution du microbiote intestinal au cours de la vie**

Le microbiote intestinal est dynamique sur une durée de vie humaine, la colonisation peut commencer *in utero*, et le microbiote indifférencié de faible diversité à la naissance procède à divers stades de développement avec des changements associés dans la diversité, la structure et les répertoires de gènes fonctionnels (32, 33).

##### **3.1.1. Colonisation *in utéro***

Jusqu'à récemment, on supposait que l'environnement fœtal est stérile et que la colonisation microbienne commence avec la naissance. Cependant, avec l'avènement des méthodes moléculaires indépendantes de la culture, on a montré que le placenta, le liquide amniotique, les membranes fœtales et le sang de cordon provenant de grossesses saines à terme portaient des microorganismes, suggérant que la présence de bactéries dans ces tissus n'indique pas nécessairement un état pathogène (34-36). De plus, l'application de méthodes dépendant de la culture et indépendantes de la culture a démontré que le méconium n'est pas stérile mais contient des communautés bactériennes similaires à celles détectées dans le liquide amniotique (37, 38). Pris ensemble, ces résultats remettent en question l'hypothèse d'un environnement stérile *in utero* et suggèrent que la colonisation initiale de l'environnement intestinal peut commencer avant la naissance.

Les sources potentielles de ces microbes incluent le microbiome vaginal (39, 40), les bactéries résidentes dans l'utérus (41) et la voie digestive maternelle incluant la cavité buccale (34).

Plusieurs facteurs peuvent influencer cette colonisation in utéro, à savoir le régime alimentaire maternel, l'infection prénatale (34), le stress maternel pendant la grossesse (42) et la supplémentation prénatale en probiotiques (43).

### **3.1.2. Le microbiote à la naissance**

Comparé au microbiote adulte, le microbiote à la naissance a une diversité significativement plus faible et une plus grande variabilité parmi les individus (33, 44). Les phylums dominants dans le tractus gastro-intestinal néonatal comprennent Firmicutes, Proteobacteria, et Actinobacteria avec des niveaux plus bas de Bacteroidetes, un embranchement dominant dans le microbiome adulte du tractus gastro-intestinal (37, 45, 46). Des études basées sur la culture ont rapporté une prédominance de *Bifidobacterium* spp. (Phylum Actinobacteria) dans le microbiome néonatal (47).

L'âge gestationnel à l'accouchement ainsi que le mode d'accouchement influencent le microbiome néonatal à la naissance (37, 44). En effet, le microbiome néonatal des nouveau-nés prématurés présente globalement une plus faible diversité et une plus faible abondance de *Lactobacillus* spp., *Bacteroides* spp. et *Bifidobacterium* spp., certaines différences subsistant jusqu'à 90 jours après l'accouchement (48, 49). En plus de l'âge gestationnel, des études récentes suggèrent que le mode d'accouchement peut influencer le microbiote néonatal immédiat à la naissance, bien que l'impact à long terme ne soit pas clair. Dans la période néonatale immédiate, l'accouchement par césarienne est associé à une diversité bactérienne globale inférieure, une plus faible abondance de *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp. et *Lactobacillus* spp. et une composition bactérienne apparentée à la peau maternelle, tandis que le microbiome méconial des nouveau-nés par voie vaginale est plus proche du microbiome vaginal de la mère (44, 50-53).

### **3.1.3. Le microbiote infantile**

La première année de vie représente une période significative de fluctuation et de maturation du microbiote intestinal. La diversité taxonomique est relativement faible à la naissance, mais augmente au fil du temps lorsque le nourrisson est colonisé par des bactéries provenant du lait maternel et de l'environnement (54, 55). L'alimentation est un facteur important du développement du microbiome infantile, car il s'adapte à la disponibilité changeante de nutriments (55). Au début de l'enfance, le microbiome du tractus gastro-intestinal est enrichi en gènes impliqués dans la digestion des oligosaccharides dans le lait maternel, tandis que plus tard dans l'enfance, en raison de l'introduction d'aliments solides, le métagénome est enrichi en gènes impliqués dans la digestion des polysaccharides (Bacteroides) (56) et la biosynthèse des vitamines (57, 58). En outre, le mode d'alimentation influe de manière significative sur la composition microbienne chez le nourrisson. Les nourrissons allaités montrent une augmentation de l'abondance relative des Actinobactéries et une diminution des Firmicutes et des Protéobactéries, tandis que les nourrissons nourris au lait maternel présentent des enrichissements en pathogènes putatifs, notamment *Escherichia coli* et *Clostridium difficile* (47, 59-61). Le lait maternel contient plusieurs composants qui ont le potentiel d'influer sur la composition du microbiote gastro-intestinal infantile, y compris les immunoglobulines (62), les oligosaccharides prébiotiques (qui favorisent la croissance de *Bifidobacterium* spp.) (63) et divers microbiotes du lait maternel qui ensemencent continuellement le tractus gastro-intestinal du nourrisson (64).

### **3.1.4. Le microbiote intestinal à l'âge adulte**

Jusqu'à présent, la majorité des analyses de microbiotes se sont concentrées sur le microbiote adulte du tractus gastro-intestinal, qui comprend principalement des Firmicutes, des Bacteroidetes et des Proteobacteria (65). Le microbiote de l'adulte est relativement stable, sauf devant certaines perturbations telles que des infections, un traitement antibiotique ou des interventions diététiques drastiques (66). Même si le microbiote du tractus gastro-intestinal retrouve relativement rapidement son état initial (66, 67), ces perturbations altèrent subtilement la composition du microbiome du tractus gastro-intestinal au fil du temps et sont probablement des facteurs déterminants des différences interindividuelles sont apparents chez les adultes en bonne santé.

### **3.1.5. Le microbiote intestinal chez les personnes âgées**

Le microbiote du tractus gastro-intestinal des personnes âgées est distinct de celle des adultes (68). Le microbiote intestinal influence la santé globale des personnes âgées, car des changements dans sa composition ont été associés à des déclin de santé (69). Dans l'ensemble, le microbiote des personnes âgées présente un rapport Firmicutes / Bacteroidetes plus élevé que chez les adultes (68) avec une réduction concomitante des bactéries commensales protectrices telles que Bifidobacteria et Bacteroides (68). Une réduction de Bacteroides spp., Prevotella spp. et Faecalibacterium prausnitzii (68) et une augmentation des Enterobacteriaceae, a été associée à une diminution globale de la qualité de vie à un âge avancé (70). Parmi les facteurs qui jouent un plus grand rôle dans la vieillesse et qui pourraient entraîner les changements observés dans le microbiote intestinal, on note une augmentation générale de la consommation de médicaments, une carence alimentaire et des changements hormonaux (71).

### **3.2. Les facteurs indépendants de l'âge pouvant influencer le microbiote intestinal**

Outre les changements associés au vieillissement chez les individus sains, d'autres facteurs tels que la localisation géographique, le contexte social, le sexe, la génétique de l'hôte, l'alimentation et l'utilisation d'antibiotiques peuvent également influencer considérablement sur la composition du microbiote intestinal.

### III. Les fonctions du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal peut être considéré comme un véritable organe à part entière. Il exerce de nombreuses fonctions dont les répercussions pour l'hôte sont pour la plupart bénéfiques(72).

#### 1. Fonctions métaboliques et nutritionnelles

##### 1.1. Métabolisme des glucides

La fonction métabolique majeure du microbiote colique est la fermentation des glucides non digestibles. Ces hydrates de carbone non digestibles comprennent de gros polysaccharides (c'est-à-dire des amidons résistants, des pectines, de la cellulose), certains oligosaccharides qui échappent à la digestion, ainsi que des sucres et des alcools non absorbés. Le principal paramètre métabolique de cette fermentation est la génération d'acides gras à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate) (figure 5). Ces derniers semblent jouer un rôle essentiel dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales dans le côlon en plus d'autres rôles importants (figure 6) (73).

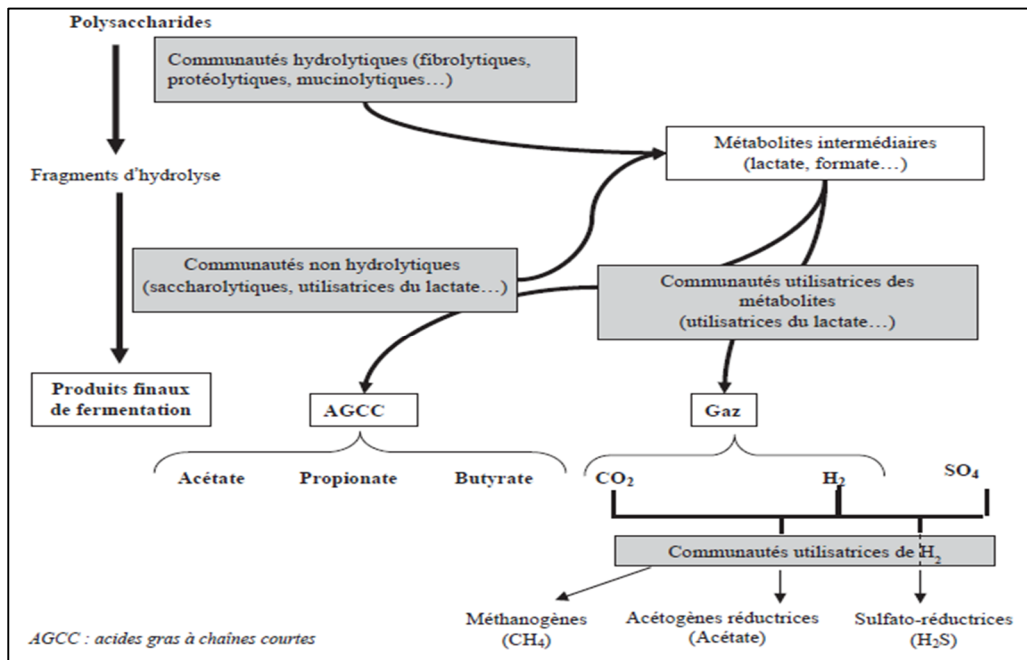
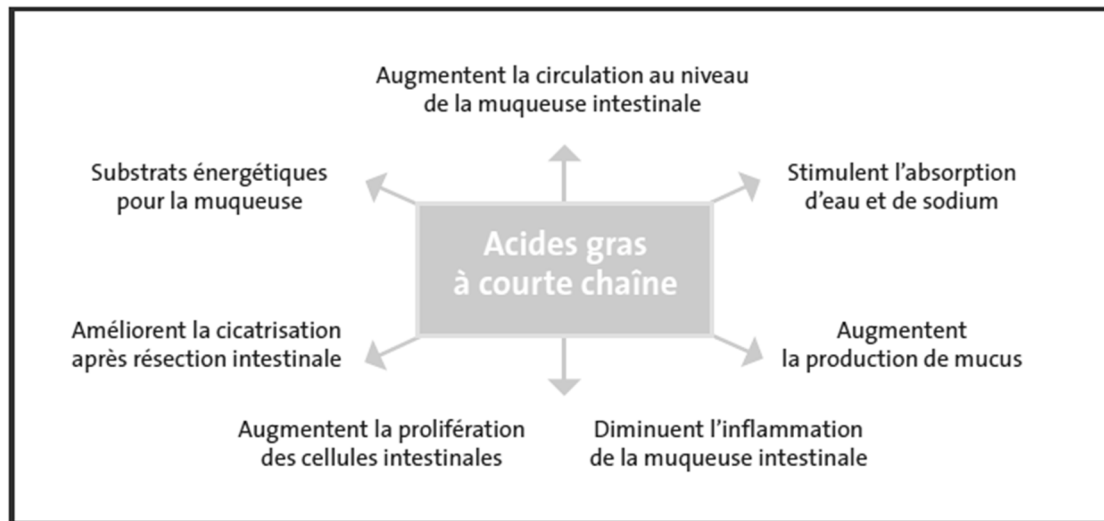


Figure 5 : Interactions nutritionnelles au cours de la dégradation et de la fermentation des polysaccharides par le microbiote intestinal humain (74)



**Figure 6 : Effets des acides gras à courte chaîne (75)**

Les principales espèces bactériennes, pour lesquelles une activité hydrolytique à l'égard des polymères glucidiques a été démontrée, appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* ainsi qu'à quelques espèces des genres *Enterococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium*. Les activités des différentes hydrolases produites par ces espèces sont principalement mesurées dans la fraction bactérienne associée aux particules alimentaires dans les échantillons fécaux (74).

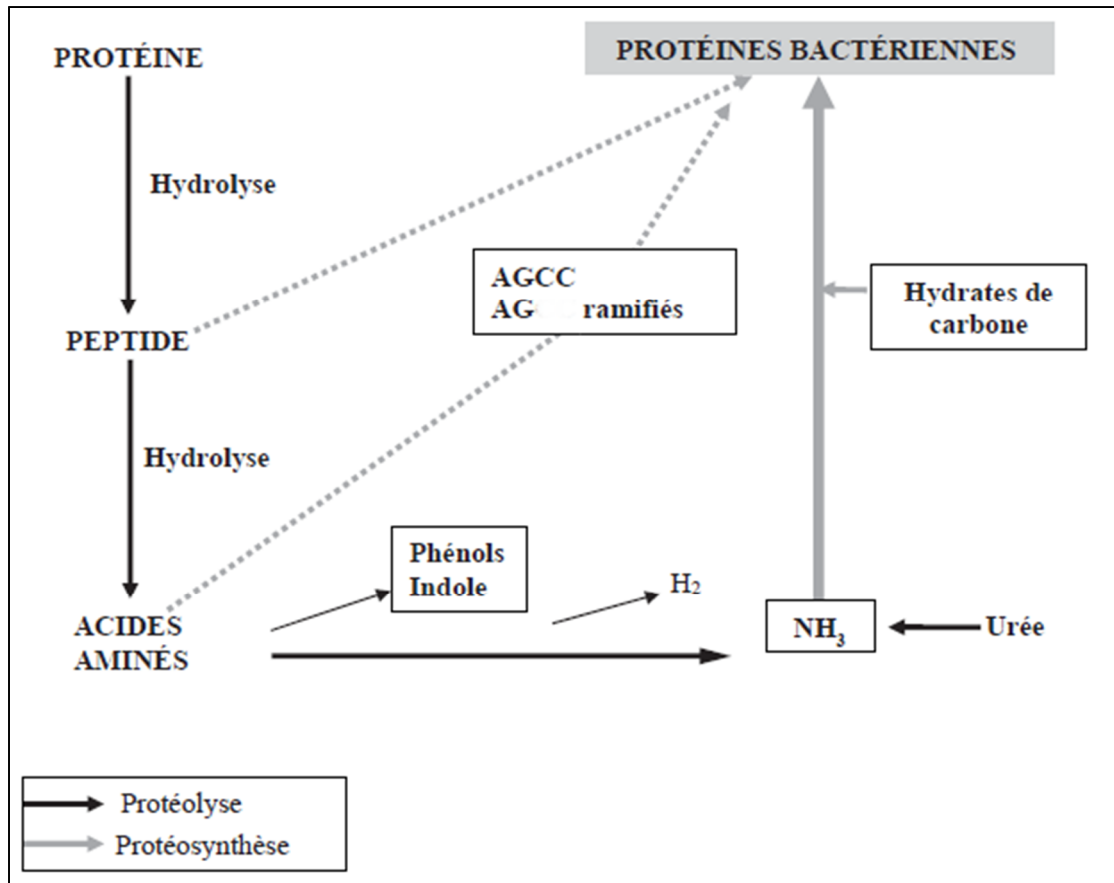
## 1.2. Métabolisme des protéines

Contrairement à la fermentation des glucides, la dégradation des protéines dans le colon génère de nombreux métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte (phénols, indoles, ammoniac) (figure 7).

Les protéines et les peptides étant la principale source azotée dans le côlon, les bactéries doivent hydrolyser ces polymères pour disposer des carbones et de l'azote qui les composent. En effet, Un grand nombre d'espèces bactériennes coliques possèdent une activité protéolytique (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*), qui conduit à la libération de peptides plus petits. Ces derniers peuvent être assimilés par certaines espèces et leur utilisation s'accompagne fréquemment de l'excrétion d'acides aminés non nécessaires à la croissance de la bactérie. Les acides aminés libres constituent une source principale d'énergie pour certaines bactéries ne fermentant pas les glucides, notamment les espèces des genres *Veillonella*, *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Acidaminococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium*.

La principale voie de fermentation des acides aminés dans le colon est la désamination, conduisant à la production d'AGCC, et d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ). Ce dernier sera en grande partie absorbé par la muqueuse colique, transporté jusqu'au foie par la veine porte, où il est converti en urée et excrétée dans les urines. En plus l'ammoniac peut constituer la principale source d'azote pour un très grand nombre d'espèces bactériennes dans le côlon. À l'intérieur de la cellule bactérienne, des aminotransférases permettent, grâce au transfert de l'ammoniac sur les squelettes carbonés, la synthèse d'acides aminés nécessaires à la bactérie.

L'ammoniac est un composé potentiellement toxique pour l'hôte et pourrait en particulier être impliqué dans les mécanismes d'initiation du cancer colique. À côté de l'ammoniac, d'autres composés toxiques peuvent être issus de la désamination des acides aminés ramifiés, spécifiquement des composés phénoliques et indoliques. Ces métabolites sont absorbés et détoxifiés par la muqueuse colique, puis excrétés dans les urines. Cependant, une augmentation de la formation des phénols et des indoles a été trouvée associée à diverses pathologies chez l'homme (74).



*Figure 7 : Métabolisme des protéines par le microbiote intestinal (74)*

### 1.3. Métabolisme des lipides

Les acides gras parvenant dans le côlon subissent de multiples transformations (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation...) grâce à l'action de bactéries du microbiote intestinal. De nombreuses espèces bactériennes possèdent ainsi des lipases permettant d'hydrolyser les triglycérides à chaînes longues (76). En plus, de nombreux micro-organismes, notamment des bactéries Gram-positives, possèdent des activités phospholipasiques, différant par la spécificité de leurs substrats et par leurs produits d'hydrolyse. Certains de ces produits, tels les diglycérides et inositol triphosphates, peuvent pénétrer dans les cellules de l'hôte et agir comme messagers intracellulaires, en particulier au sein de voies de signalisation qui contrôlent l'expression de gènes (77).

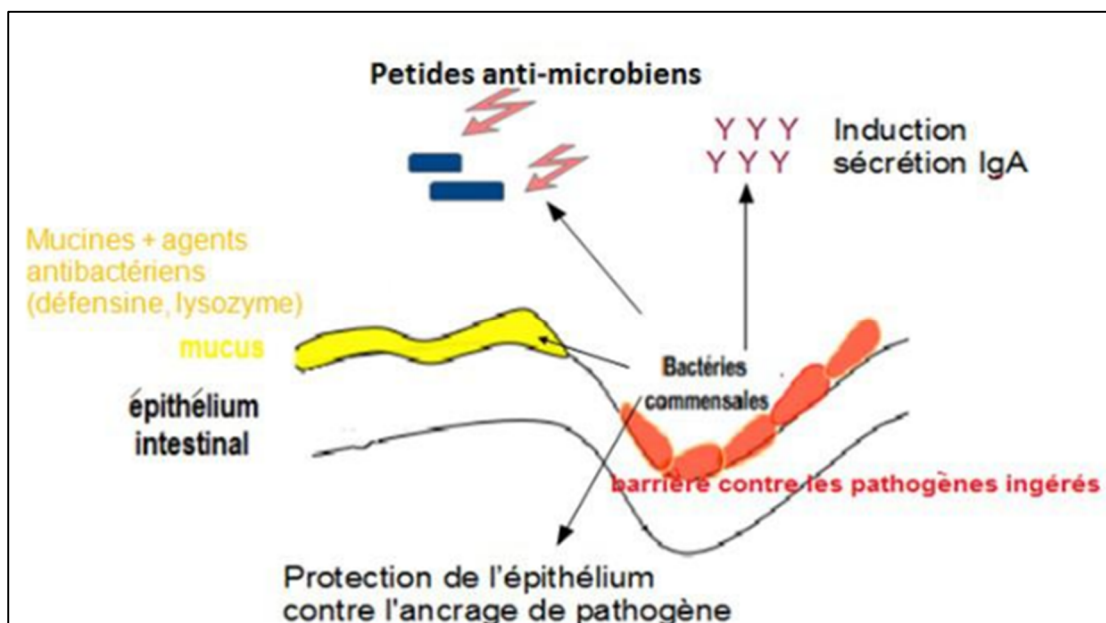
En outre, le microbiote intestinal participe aussi au métabolisme du cholestérol. En effet, il a été démontré que le microbiote intestinal est capable de convertir le cholestérol en coprostanol, non absorbé par l'intestin et éliminé dans les fèces, les bactéries responsables de ce métabolisme restent très mal connues. Ce n'est qu'en 2007 qu'une souche bactérienne convertissant le cholestérol et issue d'un microbiote fécal humain a été isolée et caractérisée pour la première fois. Cette souche est étroitement apparentée à l'espèce *Bacteroides dorei* (78). Au final, si ce métabolisme pourrait limiter l'absorption du cholestérol et donc le risque de maladies cardiovasculaires, l'impact réel du métabolisme microbien intestinal du cholestérol sur la santé humaine nécessite la réalisation des études pour le prouver.

#### **1.4. Synthèse vitaminique**

Les vitamines sont des nutriments dont le corps a besoin en petites quantités pour fonctionner et rester en bonne santé. Les bactéries de la flore intestinale synthétisent une variété de vitamines essentielles comme la vitamine K, facteur de la coagulation sanguine, ainsi que les vitamines B1, B8, B9 (thiamine, biotine, acide folique) et B12 (cobalamine) jouant un rôle important au sein de nos Cellules (79).

#### **2. Effet de barrière**

La fonction barrière permet de protéger l'hôte vis-à-vis des bactéries pathogènes exogènes, et vis-à-vis de bactéries présentes dans l'intestin en faible quantité et potentiellement délétères si leur concentration augmente. Les mécanismes de l'effet de barrière sont de plusieurs ordres. Il existe une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre les bactéries pathogènes et les bactéries commensales qui sont plus adaptées à l'écosystème intestinal. Par ailleurs, la production par les cellules épithéliales d'une grande partie des peptides antimicrobiens jouant un rôle majeur dans la défense contre les agents pathogènes est induite par le microbiote. Les bactéries du microbiote produisent également des bactériocines aux propriétés antibiotiques. Enfin, le microbiote stimule la production des IgA sécrétoires et renforce les jonctions serrées entre les cellules épithéliales (80).



*Figure 8 : Effet barrière du microbiote intestinal (81)*

### 3. Fonction immunologique

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans le développement et l'activation du système immunitaire, au niveau périphérique et intestinal. D'ailleurs, des données expérimentales acquises proviennent essentiellement d'études chez l'animal sans germe encore appelé axénique (AX) ont prouvé l'action du microbiote sur l'immunité de l'hôte qui peut être caractérisées par trois effets (82) :

- Activation du système immunitaire ;
- Modulation des réponses immunes ;
- Régulation des réponses permettant à court et long termes une bonne adéquation de celles-ci aux différents stimuli antigéniques.

La stimulation permanente du système immunitaire par le microbiote intestinal est en fait nécessaire non seulement pour son développement et sa maturation mais également pour le maintien de l'homéostasie intestinale, de la fonction de barrière de l'épithélium ou encore de l'équilibre entre réponses pro- et anti-inflammatoires (83).



*Partie III :*

*Impact du microbiote intestinal*

*dans le développement du diabète de type 2 et*

*les différentes perspectives thérapeutiques*



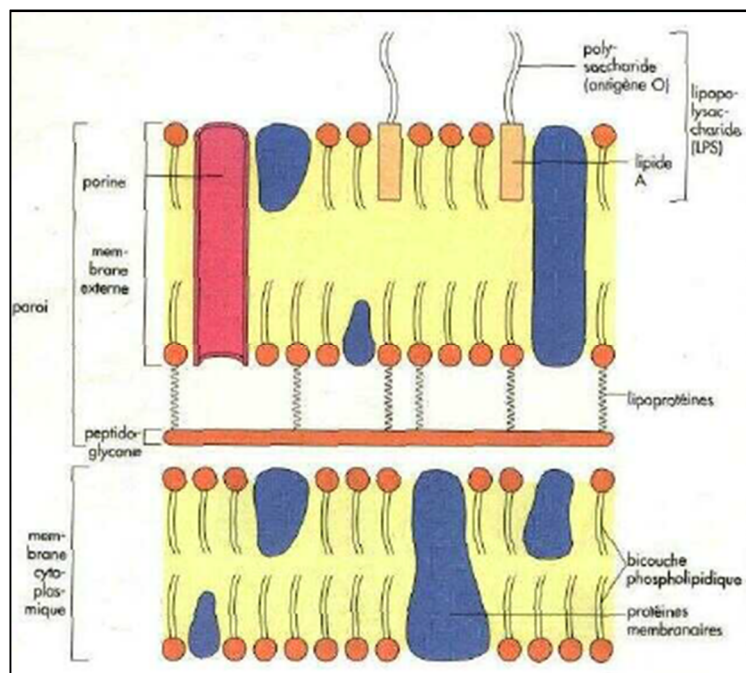
## I. Le lien entre microbiote intestinal et diabète de type 2

La résistance à l'insuline est une caractéristique de la plupart des patients atteints de diabète de type 2. Un des mécanismes centraux favorisant le développement de l'insulinorésistance est l'inflammation chronique de bas grade, appelée également métaflammation (84). Cherchant un facteur inflammatoire responsable de l'apparition de la résistance à l'insuline, Cani et al. (85) ont identifié le lipopolysaccharide bactérien (LPS) comme facteur déclenchant et l'ont défini comme une endotoxémie métabolique. Un changement au niveau de la composition du microbiote intestinal (dysbiose) grâce à un régime gras peut induire une hyperperméabilité intestinale et être ainsi à l'origine de cette endotoxémie métabolique et donc au développement de diabète de type 2.

### 1. Dysbiose et endotoxémie métabolique

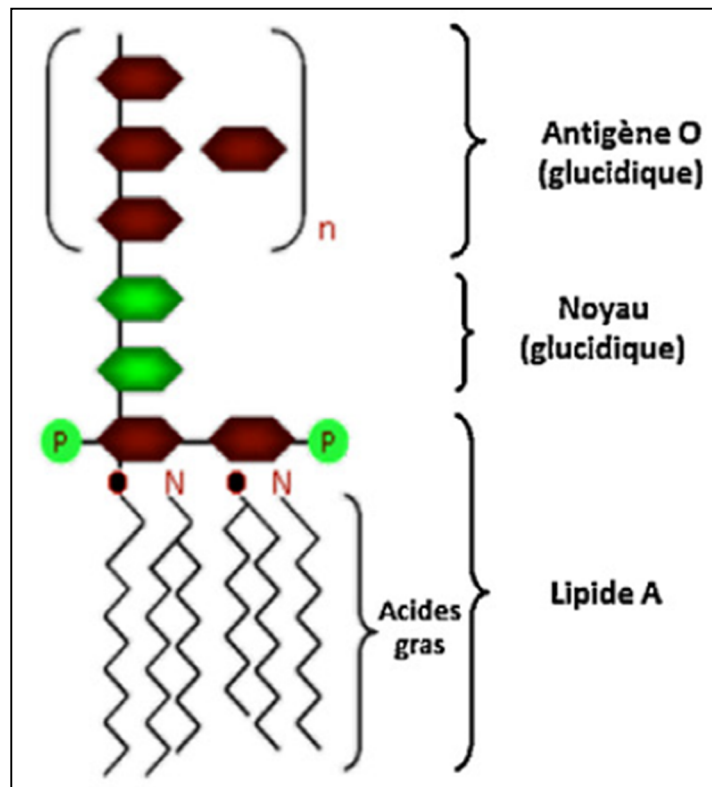
#### 1.1. Généralités : structure du LPS

Les lipopolysaccharides (LPS), appelés couramment endotoxines, sont des molécules faisant partie intégrante de la paroi des bactéries Gram négatif (figure 9).



*Figure 9 : Structure de la paroi des bactéries à Gram négatif (86)*

Sur le plan structural, les LPS sont organisés en trois domaines structuraux (figure 10) : lipide A, un petit noyau polysaccharidique et une chaîne oligosaccharidique appelée antigène O (87, 88) . Le lipide A est doué de propriétés toxiques et correspond à l'endotoxine des bactéries à Gram négatif qui n'est libérée, de manière massive, qu'après lyse de la bactérie. Le lipide A représenté ainsi le domaine responsable de l'activité biologique du LPS et de l'activation du système immunitaire inné (87, 89).



*Figure 10 : Schéma simplifié de la structure des lipopolysaccharides (90)*

## **1.2. Dysbiose et le transfert du lipopolysaccharide au système circulatoire**

On pensait autrefois que le mouvement du LPS de la lumière intestinale vers le système circulatoire serait efficacement inhibé par l'épithélium intestinal, de sorte que le LPS ne serait présent dans la circulation que dans les états pathologiques. Cependant, le LPS a été détecté même dans le sang d'animaux en bonne santé (91) et dans le plasma de sujets humains sains à

de faibles concentrations (entre 1 et 200 pg / ml) (92-94). Par contre, les patients atteints de diabète présentent des taux circulants de LPS plus élevés que les individus sains (95, 96).

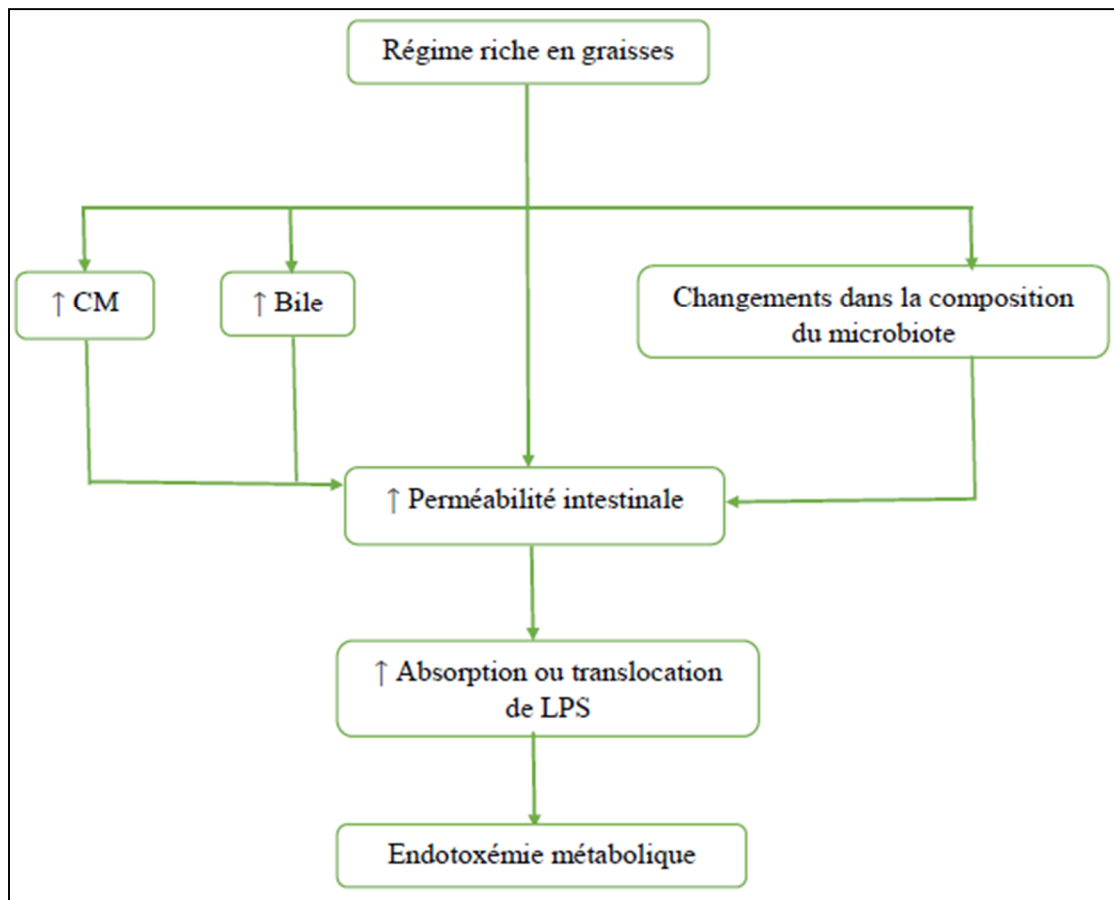
Différents travaux ont montré que le régime est capable de moduler le microbiote intestinal et d'augmenter les taux sériques de LPS (92, 93, 97, 98). En effet, une consommation excessive de graisses peut favoriser une augmentation du LPS circulatoire, conduisant à une endotoxémie métabolique (94, 99-102). Et cela, par divers mécanismes, qui convergent tous vers une augmentation de la perméabilité intestinale (figure 11).

D'abord, les régimes riches en matières grasses (49,5% de lipides) induisent des changements dans la composition du microbiote intestinal (dysbiose), y compris la réduction de *Bifidobacterium* spp. Une corrélation négative entre *Bifidobacterium* spp. et des concentrations plasmatiques de LPS ont été observées, et une augmentation des bifidobactéries induite par l'apport prébiotique réduit l'endotoxémie (99). Ces bactéries sont normalement impliquées dans le renforcement de la barrière intestinale. La diminution de ces bactéries entraînerait donc une perméabilité accrue de la barrière intestinale ce qui permettrait le passage du LPS dans le sang (103). En plus, Une étude humaine à grande échelle a récemment révélé dans la flore fécale de patients atteints de diabète de type 2, une diminution de la proportion de bactéries productrices de butyrate (*Clostridiales*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium praeunitionis*, *Roseburia intestinalis*, *Roseburia inulinivorans*) et une augmentation de la présence de pathogènes opportunistes (104). Le butyrate est un acide gras à chaîne courte (AGCC) qui contribue au renforcement de la barrière mucoale (105), notamment en stimulant la migration des cellules épithéliales (106) et en augmentant l'expression des mucines (107, 108). Le butyrate réduit également la perméabilité gastro-intestinale en améliorant l'activation du gène du récepteur gamma (*PPAR* $\gamma$ ), un récepteur nucléaire impliqué dans l'atténuation de l'inflammation dans les cellules épithéliales du côlon (109). La diminution de la quantité de bactéries produisant du butyrate peut donc conduire à une altération de la fonction de barrière mucoale et faciliter le passage d'agents bactériens pro-inflammatoires comme les LPS pour alimenter une inflammation métabolique.

Ensuite, Les LPS, de part la présence d'une fraction insoluble (lipide A) dans leur structure moléculaire (88), peuvent être incorporés dans des micelles, absorbés et intégrés

dans les chylomicrons après un repas (91). Le transport du LPS par les chylomicrons peut conférer un avantage physiologique car il favorise la clairance hépatique du LPS, réduisant ainsi la toxicité du LPS (110, 111). Pourtant, une formation excessive de chylomicrons induite par la consommation de régimes riches en graisses peut entraîner une chylomicronémie prolongée, augmentant ainsi les risques d'exposition extra-hépatique au LPS (91). Les chylomicrons sont sécrétés dans l'espace intercellulaire et doivent atteindre la lamina propria et les vaisseaux lymphatiques avant d'entrer dans la circulation systémique. Dans ce processus, une accumulation de chylomicrons dans l'espace intercellulaire due à un régime riche en graisses peut augmenter la pression locale et provoquer le relâchement des complexes jonctionnels entre les entérocytes (112, 113), ou même la rupture de la membrane basale (114). Il a été démontré que pendant l'absorption des graisses, l'épithélium intestinal devient temporairement lésé et est réparé environ 50 minutes plus tard (115). Après une lésion, la barrière intestinale peut être compromise, augmentant la perméabilité intestinale, en particulier à travers l'espace paracellulaire, à des molécules de plus haut poids moléculaire, comme le LPS.

Enfin, Une autre conséquence de la consommation de régimes riches en matières grasses est l'augmentation de la production de bile (116). La bile représente un défi majeur pour la survie et la colonisation du tractus gastro-intestinal par les micro-organismes. La présence d'IgA et de mucus, qui sont sécrétés dans la bile pour empêcher la croissance bactérienne, et la propriété détergente des acides biliaires confèrent de puissantes propriétés antimicrobiennes à la bile. Cependant, il est évident que certaines bactéries ont évolué pour résister à ces éléments antibiotiques, et les agents pathogènes peuvent même utiliser la bile pour réguler les facteurs de virulence (117), ce qui peut en fait se traduire par une surcroissance bactérienne dans l'intestin grêle et finalement une augmentation de la translocation bactérienne et de l'endotoxémie (118).



CM : chylomicrons ; LPS : lipopolysaccharides.

*Figure 11 : Les voies possibles reliant la consommation de graisse élevée à l'endotoxémie métabolique*

## 2. Endotoxémie métabolique et insulino-résistance

### 2.1. Signalisation du LPS

Les LPS présents dans la circulation sanguine sont transportés via une glycoprotéine spécifique, la lipopolysaccharide-binding protein (LBP), jusqu'aux cellules du système immunitaire inné (macrophages). L'activation de ces cellules par le LPS requiert un complexe trimoléculaire : le cluster of differentiation 14 (CD14) sert de récepteur au complexe LPS/LBP et permet de le transférer vers le toll-like receptor 4 (TLR4) et la myeloid differentiation protein-2 (MD2). Ceci engendre une activation des voies de signalisation intracellulaires, provoquant notamment l'activation du nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) et aboutissant à la synthèse de cytokines par les cellules immunitaires (Figure 12) (90, 100).

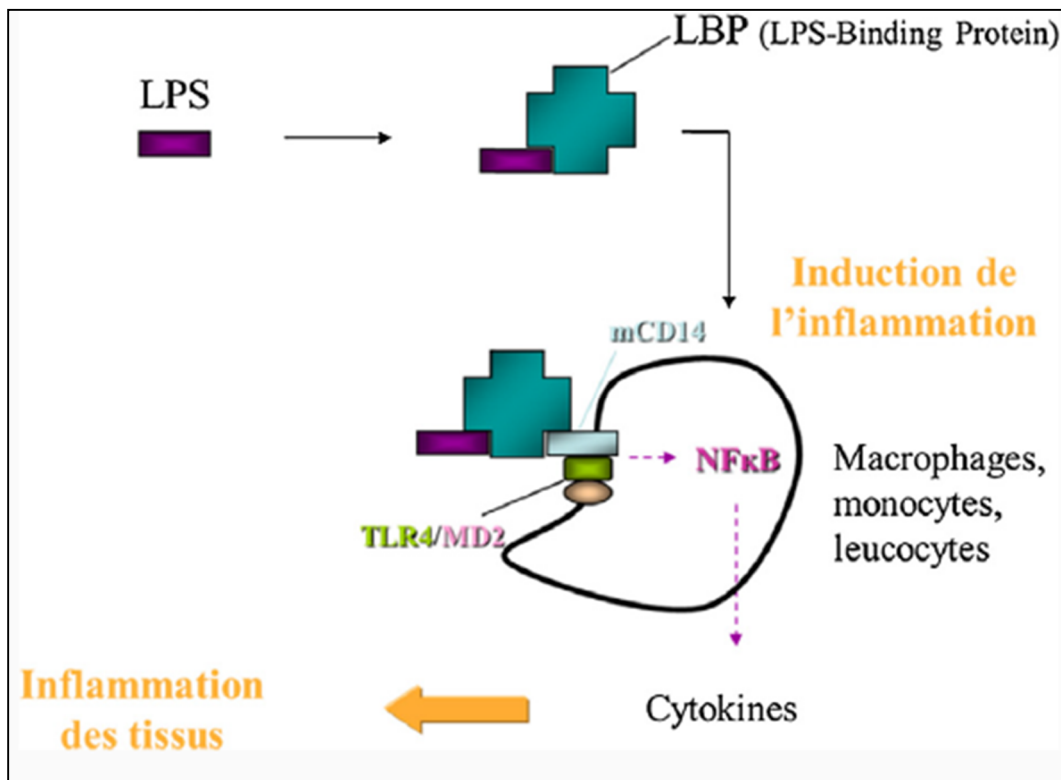


Figure 12 : Cascade inflammatoire induite par les LPS (90)

## 2.2. Cytokines inflammatoires et insulinorésistance

L'induction de la réponse immunitaire par les LPS active les voies menant à l'inflammation qui se croisent et peut ainsi inhiber la signalisation de l'insuline à différentes étapes.

L'insuline affecte les cellules en se liant à son récepteur sur la surface des cellules sensibles à l'insuline (figure 13). Le récepteur de l'insuline stimulé se phosphoryle lui-même et plusieurs substrats, y compris des membres de la famille des substrats du récepteur de l'insuline (IRS), déclenchant des événements de signalisation en aval (119). La phosphorylation des résidus de sérine IRS-1 réduit la capacité de l'IRS-1 à s'associer au récepteur de l'insuline et inhibe ainsi la signalisation en aval et l'action de l'insuline (120). Le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 sont deux cytokines pro-inflammatoires responsables de la phosphorylation inhibitrice de l'IRS-1 (120, 121). L'étape moléculaire, qui est cruciale pour l'intégration des voies métaboliques et immunitaires, a lieu au niveau de la kinase C-Jun N-terminale (JNK) (122). Les signaux inflammatoires conduisent à une hyperactivation de JNK, entraînant la phosphorylation ultérieure de la sérine IRS-1 (123, 124).

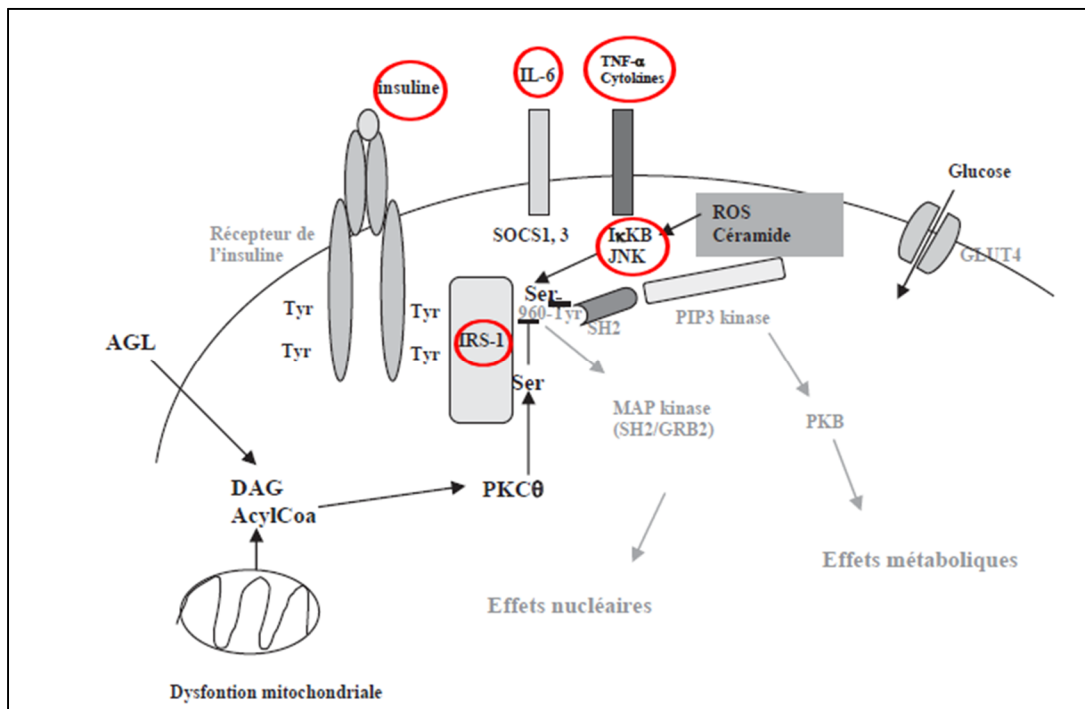


Figure 13 : Voie de signalisation de l'insuline (125)

Synthèse : schéma résumant la relation entre la modification du microbiote intestinal (dysbiose) et l'insulinorésistance :

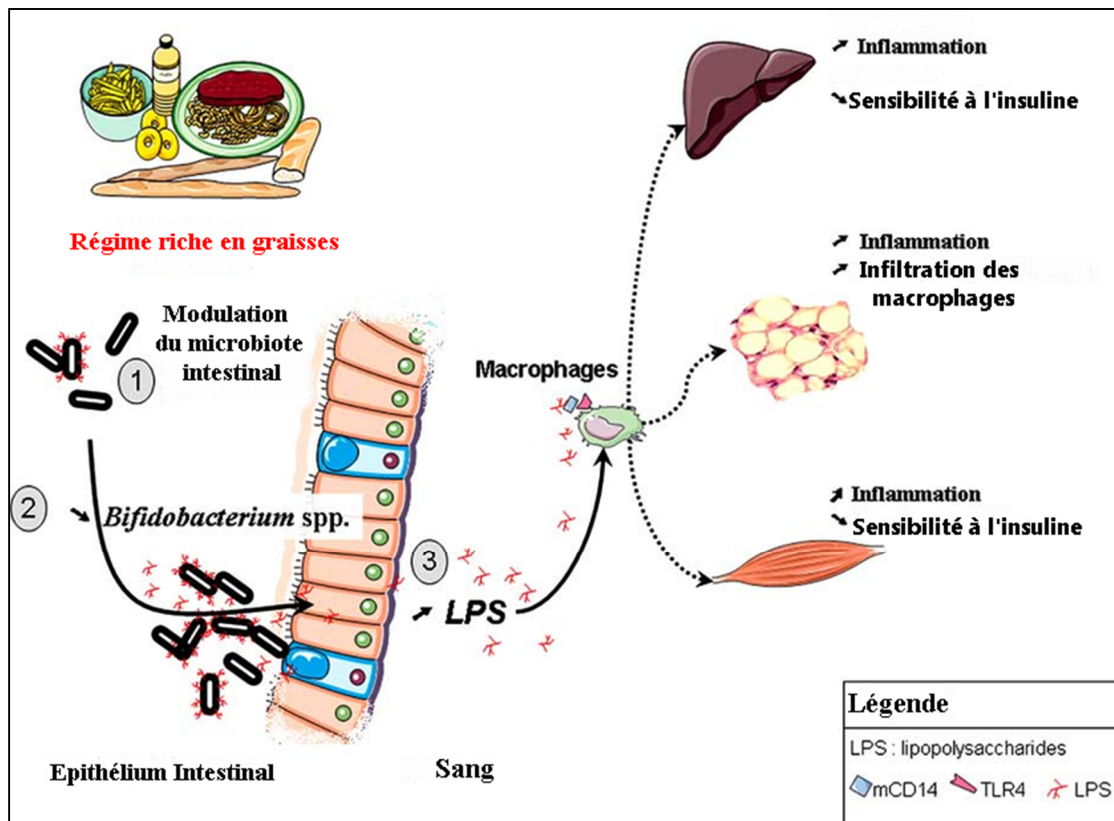


Figure 14 : Dysbiose et insulinorésistance (126)

Un régime riche en matières grasses induit une modification de la composition du microbiote intestinal, cette modification va s'accompagner d'une hyperperméabilité intestinale qui va à son tour favoriser le passage des LPS bactériens. La LBP est une protéine soluble qui se lie au lipopolysaccharide (LPS) pour induire ensuite des réponses immunitaires (inflammation) en présentant le LPS aux récepteurs TLR4 (récepteur de type Toll). La réaction inflammatoire va provoquer en dernier lieu une insulinorésistance via les cytokines pro-inflammatoires. Le microbiote intestinal constitue ainsi une cible thérapeutique potentielle pour rétablir une homéostasie intestinale limitant la translocation de LPS vers la circulation générale.

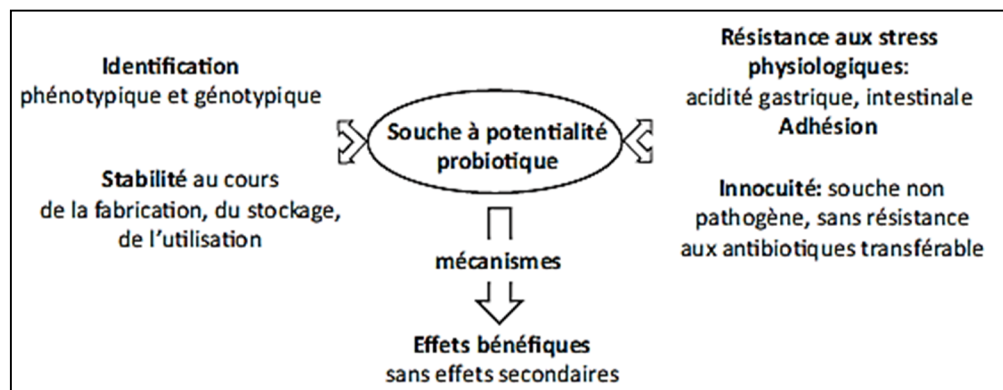
## II. Perspectives thérapeutiques

La compréhension de l'impact métabolique de l'interaction complexe entre le microbiote intestinal et l'hôte a suscité un intérêt dans la manipulation du microbiote afin de développer de nouvelles cibles thérapeutiques pour les maladies métaboliques, notamment le diabète type 2 (127). Des études expérimentales et cliniques ont montré que cibler le microbiote intestinal pourrait être une stratégie efficace pour prévenir et gérer le diabète type 2 (128, 129).

### 1. Les probiotiques

#### 1.1. Généralités

Le terme de probiotique désigne une ou plusieurs espèces de microorganismes vivants qui après ingestion sont susceptibles de générer des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte (130). Les souches probiotiques doivent avoir certaines caractéristiques pour d'une part, atteindre leur site d'action, en général l'intestin et, d'autre part, agir. Par ailleurs, leur ingestion doit être sans risque pour l'hôte. Ces caractéristiques requises, résumées sur la figure 15, sont le fruit de réunions d'un groupe de travail rassemblant des experts de l'Organisation mondiale de la santé et de la Food and Agriculture Organization (131).



*Figure 15 : Caractéristiques des souches probiotiques (131)*

Les probiotiques sont le plus souvent des bactéries ou des levures vivantes, bien que quelques parasites aient été étudiés chez l'animal. Ils sont présents dans certains aliments, notamment les produits laitiers fermentés, qu'ils participent à leur fabrication ou leur aient été ajoutés, dans des compléments alimentaires ou encore dans des médicaments et volontiers alors sous une forme lyophilisée (82). Le tableau VII résume les principales espèces bactériennes utilisées comme probiotiques.

**Tableau VII : Principales espèces bactériennes utilisées comme probiotiques (132)**

<b>Genre</b>	<b>Espèce</b>
<b><i>Lactobacillus</i></b>	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. reuterii</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. sporogenes</i>
<b><i>Bifidobacterium</i></b>	<i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. adolescentis</i>
<b><i>Lactococcus</i></b>	<i>L. cremoris</i> <i>L. lactis</i>
<b><i>Streptococcus</i></b>	<i>S. thermophilus</i>
<b><i>Enterococcus</i></b>	<i>E. faecium</i>
<b><i>Pediococcus</i></b>	<i>P. acidilactici</i>
<b><i>Bacillus</i></b>	<i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>B. licheniformis</i> <i>B. megaterium</i> <i>B. clausii</i> <i>B. laterosporus</i> <i>B. pumilus</i>
<b><i>Saccharomyces</i></b>	<i>S. cerevisiae</i> <i>S. cerevisiae var boulardii</i>

## **1.2. Probiotiques et leur intérêt dans le diabète type 2**

Les études à propos de l'effet des probiotiques sur les caractéristiques du diabète de type 2 ont été principalement menées chez l'animal, et rapportent les bénéfices de diverses souches du genre *Lactobacillus* (133, 134). En effet chez des modèles animaux, les chercheurs ont observé qu'un produit laitier fermenté contenant des bactéries probiotiques retardait significativement l'apparition de l'intolérance au glucose, et de l'hyperglycémie (133) ; Dans une autre étude, les patients atteints de DT2 qui ont consommé 300 g / j de yogourt probiotique contenant *L. acidophilus* La5 et *Bifidobacterium lactis* Bb12 pendant 6 semaines ont présenté une réduction significative de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine

A1c (135). L'administration de probiotiques semble donc jouer un rôle bénéfique dans la gestion du diabète de type 2 ; cependant, davantage d'études cliniques avec des tailles d'échantillon adéquates et une méthodologie solide sont nécessaires pour guider l'élaboration de lignes directrices thérapeutiques fondées sur des données probantes (136).

## **2. Les prébiotiques**

### **2.1. Généralités**

Un prébiotique a été défini en 1995 comme "un ingrédient alimentaire non digestible qui affecte avantageusement l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et / ou l'activité d'un ou un nombre limité de bactéries dans le côlon, et améliore ainsi la santé de l'hôte" (137). Cette définition a été améliorée en 2004, ajoutant la notion d'ingrédient « fermenté ». Les prébiotiques sont alors définis comme étant des "ingrédients fermentés sélectivement qui induisent des changements spécifiques de la composition et / ou de l'activité de la microflore intestinale, et qui confèrent des bénéfices pour la santé et le bien-être de l'hôte" (138).

La classification d'un ingrédient alimentaire en tant que prébiotique nécessite une démonstration scientifique que l'ingrédient (138):

- Résiste à l'acidité gastrique, à l'hydrolyse par les enzymes mammaliennes et à l'absorption dans le tractus gastro-intestinal supérieur ;
- Est fermenté par la microflore intestinale ;
- Stimule sélectivement la croissance et / ou l'activité des bactéries intestinales potentiellement associées à la santé et au bien-être.

Les galactooligosaccharides (GOS), les fructo-oligosaccharides et l'inuline sont les prébiotiques les plus connus. Les GOS sont non digestibles et sont dérivés du lactose qui se trouve naturellement dans le lait de mammifères et sont constitués de chaînes de monomères de galactose. L'inuline et les fructanes de type inuline sont des fibres alimentaires solubles connues. De plus, les fibres diététiques contenant plusieurs polysaccharides non amylacés, comme la cellulose, les dextrines, les pectines, les bêta-glucanes, les cires et la lignine peuvent ajuster le temps de transfert dans l'intestin, offrant ainsi les mêmes effets utiles que les fructanes. Le prébiotique naturel peut être trouvé dans divers aliments, y compris les asperges, la chicorée, les tomates et le blé, et c'est un constituant naturel du lait maternel (139).

Le tableau VIII suivant résume les principaux types de prébiotiques et leurs effets.

**Tableau VIII : Principaux avantages des principaux prébiotiques et mécanismes d'action potentiels**  
(140)

Prébiotique	Avantages médicaux / cliniques	Mécanismes d'action
Inuline	La maladie de Crohn	Amélioration de la réponse immunitaire
	Colite	Effet sur l'immunité innée
	Obésité	Modification du microbiote et augmentation des bifidobactéries
	Diabète de type 2	
	Cancer du colon	
	Constipation	
FOS (Fructo-oligosaccharides)	La maladie de Crohn	Augmentation des bifidobactéries
	Colite	Diminution du pH du côlon
	Obésité	Réduction de l'accumulation de lipides
	Constipation	Sécrétion de substances anti-inflammatoires
	La diarrhée des voyageurs	Induction locale des espèces réactives de l'oxygène (ROS)
	Cancer du colon	
GOS (galacto-oligosaccharides)	La maladie de Crohn	Amélioration des performances de croissance et des réponses immunitaires
	Colite	Diminution de la prolifération bactérienne intestinale
	Obésité	
Fibre soluble (gomme de guar, pectine)	La maladie de Crohn	Amélioration de la production d'acides gras à chaîne courte et principalement de l'acétate
	Maladie coeliaque	Normalisation du microbiote intestinal
	Colite	Effets sur la perméabilité épithéliale
	Cancer du colon	Effets trophiques sur les entérocytes
	Syndrome métabolique	Effets anti-inflammatoires
	Arthrite	Amélioration de la réponse immunitaire
	Maladies cardiovasculaires	Réduction de la pression artérielle et réduction des concentrations sériques de LDL

## **2.2. Prébiotiques et diabète type 2**

On a montré précédemment que l'inflammation de bas grade responsable de la résistance à l'insuline est liée à l'endotoxémie métabolique induite par le LPS dérivé du microbiote intestinal. Or une supplémentation prébiotique alimentaire a réussi à réduire les taux sériques de LPS (141) conduisant ainsi à une atténuation de l'insulinorésistance, et ceci grâce à une régulation de la perméabilité intestinale. En effet, les prébiotiques sont capables d'augmenter de façon significative les bactéries du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* chez l'homme et l'animal. De plus ces effets positifs des prébiotiques sur la perméabilité intestinale peuvent être associés à une augmentation de la production endogène d'un peptide entéro-endocrine impliqué dans la régulation de la prolifération épithéliale intestinale et de l'intégrité de la barrière intestinale, à savoir le peptide glucagon-like (GLP-2) (103). Bien que ce concept soit bien établi chez les rongeurs, des études plus détaillées chez les humains recrutant plus de patients sont nécessaires (142).

## **3. La transplantation fécale**

La transplantation de microbiote fécal consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée de l'hôte. Cette approche thérapeutique suscite un intérêt grandissant et a fait l'objet de plusieurs études montrant des résultats certes encourageants mais qui restent néanmoins limités (143). La transplantation de la flore est reconnue comme une thérapeutique innovante à l'efficacité prouvée dans la colite à *Clostridium difficile*. Dans ce cas, des extraits des selles d'un donneur sain sont administrés à des patients atteints de colite, permettant une guérison de la colite dans 90 % des cas. Il s'agit donc d'une allogreffe, dont le taux de succès a changé considérablement le pronostic de cette pathologie digestive (143). L'effet thérapeutique de la transplantation fécale dans le syndrome métabolique et le DT2 a également suscité un grand intérêt. Les patients atteints du syndrome métabolique qui ont reçu des perfusions intestinales de microbiote fécal à partir de donneurs allogènes maigres pendant 6 semaines ont montré une amélioration de la sensibilité périphérique et hépatique à l'insuline, ainsi qu'une augmentation du microbiote intestinal produisant du butyrate (144). Cette voie thérapeutique mérite donc également plus d'attention.

#### **4. Antibiothérapie**

Le traitement antibiotique est une autre méthode de modulation du microbiote intestinal. Chez des souris obèses ob / ob, et après un traitement avec de la norfloxacine et de l'ampicilline (1 g / L chacune) pendant 2 semaines, les animaux traités présentent une amélioration significative de la glycémie à jeun et de la tolérance au glucose par voie orale ainsi qu'une réduction significative des taux plasmatiques des LPS, suggérant que la modulation du microbiote intestinal par les antibiotiques améliorerait le statut inflammatoire chez les ob / ob souris. Les résultats de cette étude soutiennent l'idée que la modulation du microbiote intestinal pourrait être bénéfique pour améliorer le contrôle de la glycémie. Cependant, davantage de travail doit être fait pour prouver que la modulation du microbiote intestinal est une stratégie thérapeutique sûre et efficace dans le traitement ou la gestion du diabète de type 2 chez l'Homme (145).



## *Conclusion*



Le diabète de type 2 est une maladie fréquente qui représente un problème majeur de santé publique. C'est une pathologie souvent insidieuse et asymptomatique, mais responsable de complications graves, à savoir, des microangiopathies (atteintes neurologique, oculaire et rénale) et des macroangiopathies (atteintes coronarienne, vasculo-cérébrale et artérielle).

L'étiologie du diabète de type 2 est déterminée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Parmi les facteurs environnementaux potentiels qui contribuent à l'apparition de cette maladie, des preuves expérimentales ont indiqué le rôle d'un partenaire nouveau, le microbiote intestinal.

Comme étant un ensemble de micro-organismes contenus dans l'intestin, le microbiote intestinal agit sur la santé en exerçant plusieurs fonctions bénéfiques (fonction métabolique, immunologique et protectrice). Cependant, si un microbiote intestinal équilibré est un signe de bonne santé, les travaux chez l'animal et l'homme font état d'un lien entre une modification du microbiote intestinal et la survenue de pathologies, notamment le diabète de type 2. Malgré que les mécanismes ne soient pas encore entièrement établis, on sait maintenant que le microbiote intestinal joue un rôle indéniable dans le développement et l'évolution du diabète de type 2 en participant indirectement dans l'induction de l'inflammation de bas grade souvent liée au processus de l'insulinorésistance.

En conclusion, ces constatations qui ne sont pas encore assez développées, demeurent encourageantes pour chercher dans l'avenir de nouveaux outils thérapeutiques dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.



## *Résumés*



## **Résumé**

**Titre** : Microbiote intestinal et développement du diabète de type 2

**Auteur** : Khadija ELASRI

**Directeur de thèse** : Saida TELLAL

**Mots clés** : Diabète de type 2 - Microbiote intestinal - Perméabilité intestinale  
Lipopolysaccharides - Insulinorésistance

Le diabète de type 2 est une pathologie endocrinienne caractérisée par une hyperglycémie chronique. Au cours des dernières années, le microbiote intestinal anciennement appelé flore intestinale a été proposé comme un nouveau facteur impliqué dans la pathogénèse de cette maladie.

Une modification au niveau de la composition du microbiote intestinal peut altérer la perméabilité intestinale favorisant la translocation des composants bactériens (lipopolysaccharides) vers la circulation sanguine. Ceci induit une inflammation de bas grade qui est responsable de l'instauration d'une insulinorésistance liée au diabète de type 2.

Une compréhension approfondie de cette contribution du microbiote intestinal dans le diabète de type 2 peut constituer une piste intéressante dans la recherche de nouvelles perspectives thérapeutiques.

## **Summary**

**Title:** Gut microbiota and the development of type 2 diabetes

**Author:** Khadija ELASRI

**Thesis Director:** Saida TELLAL

**key words:** Type 2 diabetes - Intestinal microbiota – Intestinal permeability  
Lipopolysaccharides - Insulin resistance

Type 2 diabetes is an endocrine disease characterized by chronic hyperglycemia. In recent years, the intestinal microbiota formerly called intestinal flora has been proposed as a new factor involved in the pathogenesis of this disease.

A change in the composition of the intestinal microbiota may alter the intestinal permeability, favouring the translocation of bacterial components (lipopolysaccharides) to the bloodstream. This induces low-grade inflammation, which is responsible for insulin resistance in type 2 diabetes.

A thorough understanding of this contribution of the intestinal microbiota to type 2 diabetes can be an interesting lead in the search for new therapeutic perspectives.

## ملخص

**العنوان:** الجراثيم المعوية وتطور داء السكري من النوع 2

**الكاتبة:** خديجة العسري

**مديرة الأطروحة:** سعيدة طلال

**الكلمات الأساسية:** داء السكري من النوع 2 - الجراثيم المعوية - نفاذية الأمعاء

- عديد السكاريد الشحمي - مقاومة الأنسولين

داء السكري من النوع الثاني هو اضطراب على مستوى الغدد الصماء يتميز بارتفاع مزمن في نسبة السكر في الدم. في السنوات الأخيرة, أقرحت الجراثيم المعوية التي كانت تسمى سابقا النباتات المعوية كعامل مسبب جديد في هذا المرض.

التغيير في توازن الجراثيم المعوية يمكن أن يغير نفاذية الأمعاء لصالح نقل المكونات البكتيرية (عديدات السكاريد الشحمية) إلى مجرى الدم. وهذا يؤدي إلى التهاب منخفض الدرجة الذي هو مسؤول عن بدء مقاومة الأنسولين المتعلقة بداء السكري من النوع 2.

قد يكون الفهم العميق لمساهمة هذه الجراثيم المعوية في مرض السكري من النوع الثاني وسيلة للبحث عن وجهات علاجية جديدة.



## *Références*



- [1]. **Wémeau JL, Schlienger JL, Vialettes B.** Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien: Elsevier Health Sciences France; 2014.
- [2]. **Apelqvist J.** The Diabetic Foot Syndrome Today: A Pandemic Uprise. The Diabetic Foot Syndrome. 26: Karger Publishers; 2018. p. 1-18.
- [3]. **Pernet A, Petriccioli N.** Microbiote intestinal, obésité et résistance à l'insuline. Revue médicale suisse. 2011;7(317):2236-8.
- [4]. **Sato J, Kanazawa A, Watada H.** Type 2 diabetes and bacteremia. Annals of Nutrition and Metabolism. 2017;71(Suppl. 1):17-22.
- [5]. **Association AD.** Standards of medical care in diabetes—2014. Diabetes care. 2014;37(Supplement 1):S14-S80.
- [6]. **DISponIbLe AR.** DIAbète De type 2. Gestion. 2013;215:01F.
- [7]. **Goldenberg R, Punthakee Z.** Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. Canadian Journal of Diabetes. 2013;37:S369-S72.
- [8]. **Goldstein BJ, Mueller-Wieland D.** Type 2 Diabetes: Principles and Practice, Second Edition: CRC Press; 2016.
- [9]. **Schlienger J-L.** Complications du diabète de type 2. La Presse Médicale. 2013;42(5):839-48.
- [10]. **Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS.** Advanced glycation end products and diabetic complications. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology. 2014;18(1):1-14.
- [11]. **Sabbah L.** Méga guide stages IFSI: tous les services de soins et le rôle infirmier: Elsevier Masson; 2015.
- [12]. **Prokofyeva E, Zrenner E.** Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. Ophthalmic research. 2012;47(4):171-88.
- [13]. **Lechner J, O'leary OE, Stitt AW.** The pathology associated with diabetic retinopathy. Vision research. 2017;139:7-14.
- [14]. <http://www.wrha.mb.ca/wave/2012/05/diabetic-retinopathy-f.php> (consulté le 17 décembre 2017).
- [15]. **Grimaldi A.** Traité de diabétologie: Flammarion médecine-sciences; 2009.

- [16]. **Roussel R.** Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. Médecine des maladies métaboliques. 2011;5:S8-S13.
- [17]. **Inzucchi S, Rosenstock J, Umpierrez G.** Diabetic Neuropathy. The Journal of Clinical Endocrinology. 2016;97(5):35A-A.
- [18]. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/complications-fondamentaux/complications-fondamentaux> (consulté le 22 décembre 2017).
- [19]. **Fredenrich A, Bouillanne P-J, Batt M.** Artériopathie diabétique des membres inférieurs. EMC-endocrinologie. 2004;1(2):117-32.
- [20]. <http://recap-ide.blogspot.com/2013/11/larterite-ou-arteriopathie-oblitterante.html> (consulté le 22 décembre 2017).
- [21]. **Buyschaert M.** Diabétologie clinique. 3ème ed2006.
- [22]. **Baliga BS, Weinberger J.** Diabetes and stroke: part one—risk factors and pathophysiology. Current cardiology reports. 2006;8(1):23-8.
- [23]. **Pillon F, Tan K, Jouty P, Frullani Y.** Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient diabétique de type 2. Actualités Pharmaceutiques. 2014;53(541):29-34.
- [24]. **Pillon F, Tan K, Jouty P, Frullani Y.** Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. Actualités Pharmaceutiques. 2014;53(541):23-8.
- [25]. **Glendinning L, Free A.** Supra-organismal interactions in the human intestine. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2014;4.
- [26]. **Cattoir V.** Microbiotes humains. Bactériologie Médicale (Troisième Édition): Elsevier; 2016. p. 5-13.
- [27]. **Zoetendal E, Rajilić-Stojanović M, De Vos W.** High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. Gut. 2008;57(11):1605-15.
- [28]. **Hooper LV, Gordon JI.** Commensal host-bacterial relationships in the gut. Science. 2001;292(5519):1115-8.
- [29]. **Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ.** Prokaryotes: the unseen majority. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998;95(12):6578-83.

- [30]. **Bruneau A, Baylatry M-T, Joly AC, Sokol H.** Le microbiote intestinal: quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal? *Bulletin du Cancer.* 2017.
- [31]. **LEPAGE P.** Le microbiote intestinal humain: interactions avec l'hôte et dysfonctions.
- [32]. **Hollister EB, Riehle K, Luna RA, Weidler EM, Rubio-Gonzales M, Mistretta T-A, et al.** Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome.* 2015;3(1):36.
- [33]. **Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al.** Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-7.
- [34]. **Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J.** The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine.* 2014;6(237):237ra65-ra65.
- [35]. **Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E.** Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology.* 2012;102(3):178-84.
- [36]. **Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nuño-Palop C, et al.** Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Current microbiology.* 2005;51(4):270-4.
- [37]. **Ardissone AN, Diemel M, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al.** Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PloS one.* 2014;9(3):e90784.
- [38]. **Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al.** Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Research in microbiology.* 2008;159(3):187-93.
- [39]. **Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T-A, Coarfa C, et al.** A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PloS one.* 2012;7(6):e36466.
- [40]. **Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J, et al.** The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm

labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014;2(1):18.

- [41]. **Møller BR, Kristiansen FV, Thorsen P, Frost L, Mogensen SC.** Sterility of the uterine cavity. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1995;74(3):216-9.
- [42]. **Bailey MT, Lubach GR, Coe CL.** Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004;38(4):414-21.
- [43]. **Lahtinen SJ, Boyle RJ, Kivivuori S, Oppedisano F, Smith KR, Robins-Browne R, et al.** Prenatal probiotic administration can influence *Bifidobacterium* microbiota development in infants at high risk of allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2):499-501. e8.
- [44]. **Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al.** Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(26):11971-5.
- [45]. **Del Chierico F, Vernocchi P, Petrucca A, Paci P, Fuentes S, Praticò G, et al.** Phylogenetic and metabolic tracking of gut microbiota during perinatal development. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137347.
- [46]. **Gosalbes M, Llop S, Valles Y, Moya A, Ballester F, Francino M.** Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013;43(2):198-211.
- [47]. **Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al.** Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-21.
- [48]. **Arboleya S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al.** Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(3):538-44.

- [49]. **Arboleya S, Ang L, Margolles A, Yiyuan L, Dongya Z, Liang X, et al.** Deep 16S rRNA metagenomics and quantitative PCR analyses of the premature infant fecal microbiota. *Anaerobe*. 2012;18(3):378-80.
- [50]. **Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al.** Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014;63(4):559-66.
- [51]. **Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C.** Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early human development*. 2010;86(1):13-5.
- [52]. **Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G.** Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *The Journal of nutrition*. 2008;138(9):1796S-800S.
- [53]. **Grönlund M-M, Lehtonen O-P, Eerola E, Kero P.** Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1999;28(1):19-25.
- [54]. **Schanche M, Avershina E, Dotterud C, Øien T, Storrø O, Johnsen R, et al.** High-resolution analyses of overlap in the microbiota between mothers and their children. *Current microbiology*. 2015;71(2):283-90.
- [55]. **Thompson AL, Monteagudo-Mera A, Cadenas MB, Lampl ML, Azcarate-Peril M.** Milk-and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2015;5.
- [56]. **Ravcheev DA, Godzik A, Osterman AL, Rodionov DA.** Polysaccharides utilization in human gut bacterium *Bacteroides thetaiotaomicron*: comparative genomics reconstruction of metabolic and regulatory networks. *BMC genomics*. 2013;14(1):873.

- [57]. **Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al.** Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4578-85.
- [58]. **Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al.** Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell host & microbe*. 2015;17(5):690-703.
- [59]. **Lee SA, Lim JY, Kim B-S, Cho SJ, Kim NY, Kim OB, et al.** Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing. *Nutrition research and practice*. 2015;9(3):242-8.
- [60]. **Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al.** Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *Canadian Medical Association Journal*. 2013;185(5):385-94.
- [61]. **Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al.** Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(1):77-84.
- [62]. **Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, et al.** Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(8):3074-9.
- [63]. **Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD.** Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. *Nutrients*. 2013;5(6):1869-912.
- [64]. **Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UM, Beck DL, Abdo Z, et al.** Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PloS one*. 2011;6(6):e21313.
- [65]. **Consortium HMP.** Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14.

- [66]. **David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al.** Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63.
- [67]. **Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al.** Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8.
- [68]. **Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, Sokol H, Doré J, et al.** The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC microbiology*. 2009;9(1):123.
- [69]. **Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al.** Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178-84.
- [70]. **van Tongeren SP, Slaets JP, Harmsen H, Welling GW.** Fecal microbiota composition and frailty. *Applied and environmental microbiology*. 2005;71(10):6438-42.
- [71]. **Voreades N, Kozil A, Weir TL.** Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Frontiers in microbiology*. 2014;5.
- [72]. **Bertholom C.** Le microbiote intestinal: un nouvel organe. *Option/Bio*. 2017;28(567):15-6.
- [73]. **Srikanth C, McCormick BA.** Interactions of the intestinal epithelium with the pathogen and the indigenous microbiota: a three-way crosstalk. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. 2008;2008.
- [74]. **Bernalier-Donadille A.** Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2010;34(4):17-23.
- [75]. **GOULET O.** Le microbiote intestinal. 2012.
- [76]. **Juste C.** Acides gras alimentaires, flore intestinale et cancer. *Bulletin du cancer*. 2005;92(7):708-21.
- [77]. **Schmiel DH, Miller VL.** Bacterial phospholipases and pathogenesis. *Microbes and infection*. 1999;1(13):1103-12.

- [78]. **Gérard P, Lepercq P, Leclerc M, Gavini F, Raibaud P, Juste C.** Bacteroides sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(18):5742-9.
- [79]. **Enders G.** Le charme discret de l'intestin: tout sur un organe mal aimé: Éditions Actes Sud; 2015.
- [80]. Les fondamentaux de la pathologie digestive: Enseignement intégré - Système digestif: Elsevier Health Sciences France; 2014.
- [81]. **Rouen.** Microbiote : Composition et Rôle. Journées des Avril 2014.
- [82]. **Rambaud JC.** Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives: John Libbey Eurotext; 2004.
- [83]. **Corthier G.** Flore intestinale et santé: quels enjeux? *Nutrition clinique et métabolisme*. 2007;21(2):76-80.
- [84]. **Dali-Youcef N.** Inflammation métabolique et insulino-résistance: Les connaissances actuelles. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2015;9(3):279-91.
- [85]. **Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al.** Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet–induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81.
- [86]. **Hart T, Shears P.** Atlas de poche microbiologie: Flammarion; 1997.
- [87]. **Trent MS, Stead CM, Tran AX, Hankins JV.** Invited review: diversity of endotoxin and its impact on pathogenesis. *Journal of endotoxin research*. 2006;12(4):205-23.
- [88]. **Raetz CR, Whitfield C.** Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual review of biochemistry*. 2002;71(1):635-700.
- [89]. **e Silva JL, da Silva MP, Lefort J, Vargaftig B.** Endotoxins, asthma, and allergic immune responses. *Toxicology*. 2000;152(1):31-5.
- [90]. **Vors C, Gayet-Boyer C, Michalski M-C.** Produits laitiers et inflammation métabolique: quels liens en phase postprandiale et à long terme? *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2015;50(1):25-38.
- [91]. **Ghoshal S, Witta J, Zhong J, De Villiers W, Eckhardt E.** Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *Journal of lipid research*. 2009;50(1):90-7.

- [92]. **Laugerette F, Vors C, G elo en A, Chauvin M-A, Soulage C, Lambert-Porcheron S, et al.** Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2011;22(1):53-9.
- [93]. **Ghanim H, Sia CL, Upadhyay M, Korzeniewski K, Viswanathan P, Abuaysheh S, et al.** Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(4):940-9.
- [94]. **Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ.** A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(5):1286-92.
- [95]. **Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J, Salomaa V.** Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(2):392-7.
- [96]. **Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher FM, Da Silva N, Khanolkar M, et al.** Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2007;292(3):E740-E7.
- [97]. **De Bandt J-P, Waligora-Dupriet A-J, Butel M-J.** Intestinal microbiota in inflammation and insulin resistance: relevance to humans. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2011;14(4):334-40.
- [98]. **Laparra JM, Sanz Y.** Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacological Research*. 2010;61(3):219-25.
- [99]. **Cani PD, Neyrinck A, Fava F, Knauf C, Burcelin R, Tuohy K, et al.** Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007;50(11):2374-83.
- [100]. **Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski M-C.** Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie*. 2011;93(1):39-45.

- [101]. **Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernandez-Real JM, et al.** Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal. *Diabetes care.* 2009;32(12):2281-7.
- [102]. **Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, et al.** Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *The American journal of clinical nutrition.* 2008;87(5):1219-23.
- [103]. **Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al.** Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009;58(8):1091-103.
- [104]. **Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al.** A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490(7418):55-60.
- [105]. **Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost F, Brummer RJ.** The role of butyrate on colonic function. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2008;27(2):104-19.
- [106]. **Wilson AJ, Gibson PR.** Short-chain fatty acids promote the migration of colonic epithelial cells in vitro. *Gastroenterology.* 1997;113(2):487-96.
- [107]. **Barcelo A, Claustre J, Moro F, Chayvialle J, Cuber J, Plaisancié P.** Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *Gut.* 2000;46(2):218-24.
- [108]. **Gaudier E, Jarry A, Blottiere H, De Coppet P, Buisine M, Aubert J, et al.** Butyrate specifically modulates MUC gene expression in intestinal epithelial goblet cells deprived of glucose. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2004;287(6):G1168-G74.
- [109]. **Eun CS, Han DS, Lee SH, Paik CH, Chung YW, Lee J, et al.** Attenuation of colonic inflammation by PPAR $\gamma$  in intestinal epithelial cells: effect on toll-like receptor pathway. *Digestive diseases and sciences.* 2006;51(4):693-7.
- [110]. **Manco M, Putignani L, Bottazzo GF.** Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocrine reviews.* 2010;31(6):817-44.

- [111]. **Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Read TE, Kane JP, Jones AL, et al.** Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *Journal of Clinical Investigation*. 1993;91(3):1028.
- [112]. **Salim SaY, Söderholm JD.** Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;17(1):362-81.
- [113]. **Shen L, Su L, Turner JR.** Mechanisms and functional implications of intestinal barrier defects. *Digestive diseases*. 2009;27(4):443-9.
- [114]. **Tso P, Balint J.** Formation and transport of chylomicrons by enterocytes to the lymphatics. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1986;250(6):G715-G26.
- [115]. **Kvietys PR, Specian RD, Grisham MB, Tso P.** Jejunal mucosal injury and restitution: role of hydrolytic products of food digestion. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1991;261(3):G384-G91.
- [116]. **Suzuki T, Hara H.** Dietary fat and bile juice, but not obesity, are responsible for the increase in small intestinal permeability induced through the suppression of tight junction protein expression in LETO and OLETF rats. *Nutrition & metabolism*. 2010;7(1):19.
- [117]. **Begley M, Gahan CG, Hill C.** The interaction between bacteria and bile. *FEMS microbiology reviews*. 2005;29(4):625-51.
- [118]. **Lorenzo-Zúñiga V, Bartoli R, Planas R, Hofmann AF, Viñado B, Hagey LR, et al.** Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2003;37(3):551-7.
- [119]. **Saltiel AR, Pessin JE.** Insulin signaling pathways in time and space. *Trends in cell biology*. 2002;12(2):65-71.
- [120]. **Pologe L, de Bruin D, Ravetch J, Janse JR, Mons B.** IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-ac-and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271:665.
- [121]. **Shoelson S, Lee J, Yuan M.** Inflammation and the IKK $\beta$ /I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *International journal of obesity*. 2003;27(S3):S49.

- [122]. **Schenk S, Saberi M, Olefsky JM.** Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *The Journal of clinical investigation.* 2008;118(9):2992.
- [123]. **Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Hatazaki M, Miyatsuka T, Matsuoka T-a, et al.** Modulation of the JNK pathway in liver affects insulin resistance status. *Journal of Biological Chemistry.* 2004;279(44):45803-9.
- [124]. **Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, et al.** Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor  $\kappa$ B kinase complex. *Journal of Biological Chemistry.* 2002;277(50):48115-21.
- [125]. **Guebre-Egziabher F, Juillard L, Kalbacher E, Bachetta J, Fouque D.** Inflammation et insulino-résistance: particularités liées à la maladie rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2010;6:S7-S12.
- [126]. [https://www.researchgate.net/profile/Nathalie\\_Delzenne2/publication/24427264/figure/fig4/AS:394549311623171@1471079294145/Fig-4-High-fat-diet-feeding-changes-gut-microbiota-promotes-metabolic-endotoxemia.jpg](https://www.researchgate.net/profile/Nathalie_Delzenne2/publication/24427264/figure/fig4/AS:394549311623171@1471079294145/Fig-4-High-fat-diet-feeding-changes-gut-microbiota-promotes-metabolic-endotoxemia.jpg) (consulté le 24 janvier 2017).
- [127]. **Lau E, Carvalho D, Pina-Vaz C, Barbosa J-A, Freitas P.** Beyond gut microbiota: understanding obesity and type 2 diabetes. *Hormones.* 2015;14(3):358-69.
- [128]. **Ogawa A, Kadooka Y, Kato K, Shirouchi B, Sato M.** *Lactobacillus gasseri* SBT2055 reduces postprandial and fasting serum non-esterified fatty acid levels in Japanese hypertriacylglycerolemic subjects. *Lipids in health and disease.* 2014;13(1):36.
- [129]. **Stenman L, Waget A, Garret C, Klopp P, Burcelin R, Lahtinen S.** Potential probiotic *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Beneficial microbes.* 2014;5(4):437-45.
- [130]. **Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al.** Probiotiques et prébiotiques. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.* 2011.
- [131]. **Butel M-J.** Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des Anti-infectieux.* 2014;16(2):33-43.
- [132]. **Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L.** Que savons-nous des probiotiques? *Actualités pharmaceutiques.* 2013;52(528):18-21.

- [133]. **Yadav H, Jain S, Sinha P.** Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition*. 2007;23(1):62-8.
- [134]. **MATSUZAKI T, YAMAZAKI R, HASHIMOTO S, YOKOKURA T.** Antidiabetic effects of an oral administration of *Lactobacillus casei* in a non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) model using KK-Ay mice. *Endocrine journal*. 1997;44(3):357-65.
- [135]. **Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V.** Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2012;28(5):539-43.
- [136]. **Akbari V, Hendijani F.** Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2016;74(12):774-84.
- [137]. **Gibson GR, Roberfroid MB.** Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*. 1995;125(6):1401.
- [138]. **Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB.** Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition research reviews*. 2004;17(2):259-75.
- [139]. **Al-Sheraji SH, Ismail A, Manap MY, Mustafa S, Yusof RM, Hassan FA.** Prebiotics as functional foods: A review. *Journal of Functional Foods*. 2013;5(4):1542-53.
- [140]. **Vieira AT, Teixeira MM, Martins FS.** The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Frontiers in immunology*. 2013;4.
- [141]. **Lecerf J-M, Dépeint F, Clerc E, Dugenet Y, Niamba CN, Rhazi L, et al.** Xylo-oligosaccharide (XOS) in combination with inulin modulates both the intestinal environment and immune status in healthy subjects, while XOS alone only shows prebiotic properties. *British Journal of Nutrition*. 2012;108(10):1847-58.
- [142]. **Everard A, Cani PD.** Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2013;27(1):73-83.
- [143]. **ANSM.** La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. 2016.

- [144]. **Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al.** Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6. e7.
- [145]. **Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, et al.** Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *The FASEB Journal*. 2008;22(7):2416-26.



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- 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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
  - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -



## قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

### أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

## الجراثيم المعوية وتطور داء السكري من النوع 2

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

الآنسة: خديجة العسري

المزودة في: 03 أبريل 1991

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: داء السكري من النوع 2 - الجراثيم المعوية - نفاذية الأمعاء -  
عديد السكريد الشحمي - مقاومة الأنسولين.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

مشرفة

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: ياسين سخسوخ

أعضاء

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة