

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Quelle est la place du microbiote intestinal dans le traitement du diabète de type 2 ?

Dehaye, Emilie

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Quelle est la place du microbiote intestinal dans le traitement du diabète de type 2 ?

Auteur : Dehaye Emilie
Promoteur: Everard Amandine
Année académique 2021-2022
Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences
Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Je soussignée, Dehaye Emilie,

déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé : « Quelle est la place du microbiote intestinal dans le traitement du diabète de type 2. »

Je suis consciente que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Table des matières

<i>Remerciements</i>	7
<i>Liste des abréviations</i>	8
<i>Méthodologie</i>	9
1) Introduction	11
1.1. Le diabète	11
1.1.1. Généralité	11
1.1.2. Le diabète de type 2 (DT2).....	12
1.1.3. La prévalence	12
1.1.4. Les complications	13
1.1.5. Traitement	14
1.1.6. Prévention.....	15
1.2. Le microbiote intestinal (MI)	16
1.2.1. Définition.....	16
1.2.2. Composition	17
1.2.3. Fonctions	21
1.2.4. Dysbiose.....	22
2) Liens entre le MI et le DT2	22
2.1. Liens de corrélation	23
2.2. Liens de causalité et mécanisme	26
3) Le MI et le DT2 dans la pratique clinique	32
3.1. Le MI en tant qu'outil diagnostique	32
3.2. Les traitements actuels qui impactent le MI	33
3.2.1. La metformine	33
3.2.2. Les antibiotiques.....	35
3.3. Modulation du MI comme perspective thérapeutique du DT2	36
3.3.1. Les probiotiques	36
3.3.2. Les prébiotiques	40
3.3.3. Les symbiotiques	42
3.3.4. La transplantation de microbiote fécale (TMF)	42
4) La nutrition	44
5) Discussion et conclusion	47
6) Bibliographie	49

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement la Professeur Amandine Everard, ma promotrice, pour sa disponibilité, ses nombreux conseils et corrections, ses relectures multiples et ses encouragements tout au long de mon travail. Son professionnalisme m'a permis d'enrichir mes recherches et son attitude positive m'a encouragée à persévérer dans mon travail.

Je remercie également mes parents et mes frères pour le temps passé à la relecture et pour leur soutien durant mon parcours universitaire.

Finalement je remercie Jeanne Willaumez pour sa relecture attentive.

Liste des abréviations

AACB	Acide aminé à chaîne branchée
AGCC	Acide gras à chaîne courte
AX	Arabinosilane
CFU	Colony-forming units
DT2	Diabète de type 2
EFSA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
FID	Fédération Internationale du Diabète
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
GLP-2	<i>Glucagon-like peptide 2</i>
HbA1c	Hémoglobine glycosylée
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
LPS	Lipopolysaccharide
MeSH	Medical Subject Headings
MI	Microbiote intestinal
NF- κ B	Facteur nucléaire kappa B
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymérase chain reaction
PRRs	Pattern recognition receptors
SI	Système immunitaire
TLR 4	Toll like receptor
TMF	Transplantation de microbiote fécal
TNF	Facteur de nécrose tumoral

Méthodologie

L'idée de réaliser mon mémoire sur ce sujet est venue lors d'une discussion avec ma promotrice, la Professeur Amandine Everard. Après avoir identifié ma question de recherche et l'objectif de ma recherche, j'ai divisé ma thématique en 2 grands concepts clés : le microbiote intestinal (MI) et le diabète de type 2 (DT2).

Pour être efficace dans mes recherches sur le site Pubmed et afin d'avoir une vue d'ensemble des informations sur ces 2 concepts, j'ai été visiter le site internet du « catalogue et index des sites médicaux de la langue française » afin de connaître tous les synonymes du DT2 et du MI (CISMeF, s. d.). Ainsi j'ai pu déterminer les différents *Medical Subject Headings* (MeSh) en lien avec ma question de recherche.

Les synonymes pour le MI que j'ai trouvé sont : gastrointestinal flora, gastrointestinal microbial community, gut microbiome, gastrointestinal microbiota, gut microflora.

Et pour le DT2 : diabetes mellitus, non-insulin-dependant diabetes mellitus, slow-onset diabetes mellitus, stable diabetes mellitus, adult-onset diabetes mellitus, ketosis-resistant diabetes mellitus.

En associant ces différents synonymes sur Pubmed et en faisant des croisements entre eux, j'ai pu parcourir l'ensemble de revues systématiques et méta-analyses sur mon sujet. Afin de préciser mes recherches, j'ai sélectionné les filtres « review » et « date » et je n'ai sélectionné que les articles datant de moins de 15 ans.

Les grands axes de mon mémoire étant définis selon cette méthodologie, j'ai ensuite approfondi chacun de ces axes en cherchant des études de recherche plus précises sur chacun de ces grands axes.

Je me suis également beaucoup aidée des sources citées dans les articles de revues et méta-analyses.

Pour la partie sur les conséquences cliniques, j'ai recherché des méta-analyses pour avoir une idée de l'effet global de l'usage des probiotiques, prébiotiques,... sur le DT2 dans la pratique clinique.

1) Introduction

1.1. Le diabète

1.1.1. Généralité

Chez un individu sain, lors d'un repas ou d'une augmentation en glucose dans le sang, la glycémie est régulée par une hormone produite par les cellules β du pancréas, l'insuline (Organisation mondiale de la Santé, 2016). Le diabète est une maladie métabolique chronique caractérisée par un taux anormalement élevé de glucose dans le sang (voir *tableau 1*).

Il existe 3 grands types de diabète : le diabète de type 1, le DT2 et le diabète gestationnel.

Dans le diabète de type 1, les cellules β du pancréas ne sont plus capables de produire de l'insuline. Il est aussi appelé le diabète insulino-dépendant. Tandis que chez les patients atteints de DT2, les cellules β des îlots de Langerhans produisent de l'insuline mais les cellules de l'organisme sont résistantes à cette dernière. De ce fait, l'insuline n'est plus capable de faire rentrer le glucose dans les cellules ce qui résulte en une augmentation des taux de glucose sanguin. C'est le diabète non-insulino-dépendant, souvent appelé aussi le diabète Mellitus. Cependant, il est souvent accompagné par la suite d'une carence en insuline.

Et dernièrement il existe le diabète gestationnel qui apparaît pendant la grossesse et qui n'est que momentané (Organisation mondiale de la Santé, 2016).

Il existe différents stades dans le développement du diabète. À la frontière entre la normalité et le seuil de diagnostic du diabète, se trouvent les patients intolérants au glucose ou ayant une glycémie à jeun anormalement élevée mais en-dessous du seuil de diagnostic du diabète. Ces patients sont à un stade de prédiabète et donc à haut risque de développer un diabète ou des maladies cardiovasculaires (Punthakee et al., 2018).

Le diagnostic du diabète et du prédiabète se fait à partir d'un échantillon de sang veineux du patient et les critères de diagnostic sont les suivants :

Critères de diagnostic :	Diabète	Prédiabète
Glycémie à jeun	≥ 126 mg/dL	≥ 110 mg/dL et < 126 mg/dL
Taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c)	$\geq 6,5\%$	$\geq 6\%$ et $< 6,5\%$
Glycémie 2h après l'ingestion de 75g de glucose	> 200 mg/dL	≥ 140 mg/dL et < 200 mg/dL
Glycémie aléatoire	> 200 mg/dL	

Tableau 1 : Critères de diagnostic du diabète recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

(Organisation mondiale de la Santé, 2016)

1.1.2. Le diabète de type 2 (DT2)

Le contexte de mon mémoire ciblera le DT2 qui concerne 90% des personnes diabétiques dans le monde. Il apparaît généralement après la quarantaine mais on le découvre aussi de plus en plus chez des personnes de plus jeune âge, obèses ou en surpoids. Il s'installe de manière progressive et est souvent asymptomatique dans les premières années ce qui implique qu'il peut rester non-diagnostiqué pendant plusieurs années et être découvert ensuite par hasard ou dès la survenue des premières complications. Quelques symptômes peuvent cependant alerter le patient tels que : des mictions fréquentes, une soif excessive, de la fatigue et un manque d'énergie, des infections, la guérison des plaies plus lente,... (Centre Européen d'Etude du Diabète, s. d.-a).

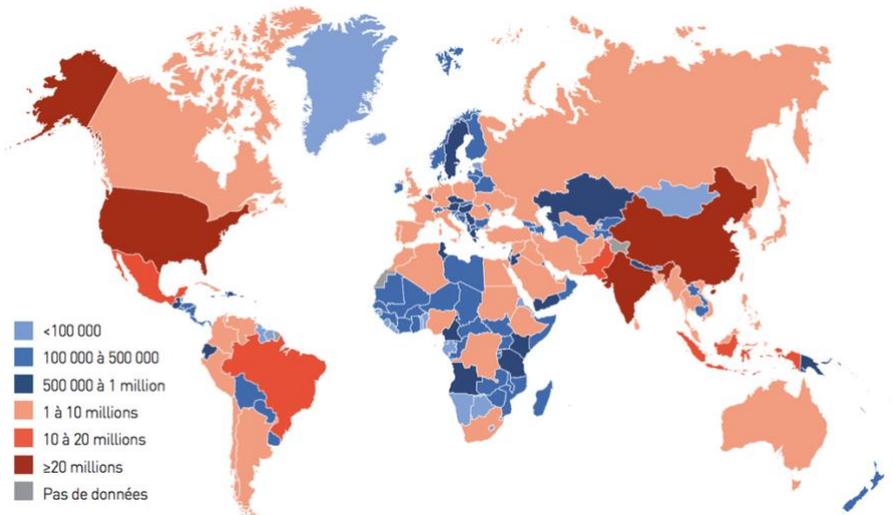
Le DT2 est associé à des facteurs de risques génétiques (antécédents familiaux, un diabète gestationnel antérieur) et environnementaux (mauvais mode de vie, alimentation riche en matières grasses, en sucres et non variée, faible activité physique). L'obésité et le surpoids sont responsables de la plus grande charge de morbidité du DT2 et restent les plus grands facteurs de risque. Dans 85,2% des cas, les personnes atteintes de DT2 souffrent aussi de surpoids (indice de masse corporelle (IMC) $>25\text{kg}/\text{m}^2$) ou d'obésité (IMC $>30\text{kg}/\text{m}^2$) (Delzenne et al., 2015).

1.1.3. La prévalence

Selon l'OMS, le diabète est « l'un des plus gros tueur au monde » et représente un important problème de santé publique. Au cours des dernières années, le nombre de personnes atteintes de diabète n'a fait qu'augmenter. En l'an 2000, la Fédération International du Diabète (FID) estimait à 151 millions le nombre de patients atteints de diabète dans le monde. En 2011, ce chiffre a plus que doublé avec 366 millions de personnes estimées diabétiques. Finalement, lors de la dernière édition à ce jour de l'atlas du diabète de la FID en 2019, il a été estimé que 463 millions de patients étaient atteints de diabète (Centre Européen d'Etude du Diabète, s. d.-b).

La *figure 1* représente la répartition du diabète dans le monde (International Diabetes Federation, 2019a). Parmi les patients diabétiques seul 1 patient sur 2 serait diagnostiqué. Cette hausse croissante de diabète interpelle la FID qui projette 700 millions de personnes diabétiques pour 2045, un chiffre impressionnant que l'OMS a décidé de combattre et de tout mettre en œuvre pour éduquer la population, la prévenir et la soigner afin de limiter cette évolution rapide de diabète (Organisation mondiale de la Santé, 2016).

Figure 1 : Estimation du nombre total d'adultes (20-79ans) vivant avec le diabète en 2019
(International Diabetes Federation, 2019b)



1.1.4. Les complications

Par faute d'une mauvaise prise en charge du diabète, des complications peuvent s'installer et mettre la vie des patients en danger ou altérer leur qualité de vie.

Les complications aiguës sont particulièrement graves et peuvent être fatales. Une glycémie trop élevée peut entraîner de l'acidocétose diabétique et peut mener au coma hyperosmolaire. À l'inverse une hypoglycémie peut survenir lors d'un mauvais équilibre entre les médicaments hypoglycémiantes et l'alimentation ou l'activité physique, ce qui peut mener à la perte de conscience voire au décès du patient (International Diabetes Federation, 2019b).

Sur un plus long terme, le diabète va toucher le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins et les nerfs. C'est malheureusement souvent lors de l'apparition de ces complications que le DT2 est diagnostiqué.

Les complications vasculaires à long terme du DT2 peuvent être classées en 2 grands groupes : les microangiopathies et les macroangiopathies (P.Valensi et al., 2006).

Les microangiopathies concernent les petits vaisseaux et provoquent de graves conséquences au niveau des yeux, des reins et du système nerveux :

- Les maladies oculaires liées au DT2 dont la rétinopathie diabétique, l'œdème maculaire diabétique, la cataracte et le glaucome, mènent à une diminution de la vue et à la cécité. Les complications oculaires du diabète impactent énormément la qualité de vie du patient et ont un lourd poids économique.

- La néphropathie est l’atteinte des reins. Une personne diabétique a environ 10 fois plus de risques d’avoir une insuffisance rénale qu’une personne non diabétique.
- Finalement les neuropathies sont les complications liées aux terminaisons nerveuses et plus particulièrement les terminaisons qui touchent les nerfs distaux des membres inférieurs, les pieds. Le syndrome des pieds diabétiques provoque une perte de sensibilité au niveau des pieds, ce qui ouvre la porte aux infections et mène aux ulcères chroniques nécessitant parfois l’amputation. Le risque d’amputation est 10 à 20 fois plus élevé chez les patients atteints de DT2.

Le rôle de l’hyperglycémie dans le développement des microangiopathies a bien été établi. Un contrôle de la glycémie a été démontré efficace dans la prévention de toutes ces pathologies (P.Valensi et al., 2006).

Les critères diagnostiques du diabète sont d’ailleurs établis en fonction du seuil de glycémie associé aux microangiopathies, et plus particulièrement la rétinopathie (Punthakee et al., 2018).

D’autre part, le développement des macroangiopathies reste plus complexe et semble être influencé par l’hyperglycémie mais dépend aussi d’autres facteurs de risques tels que l’hypercholestérolémie, la dyslipidémie, l’hypertension artérielle, le tabagisme,...

Les macroangiopathies concernent l’atteinte des gros vaisseaux et regroupent les maladies cardiovasculaires dont les coronaropathies, les maladies cérébrovasculaires, les artériopathies périphériques et les insuffisances cardiaques. Le processus d’athérogenèse est responsable de ces pathologies mais seulement certaines études ont démontré de faibles liens entre l’hyperglycémie et la formation des plaques d’athéroscléroses (Centre Européen d’Etude du Diabète, s. d.-a).

1.1.5. Traitement

Le traitement du DT2 doit être adapté en fonction de l’évolution de la maladie.

Le traitement d’un patient au stade précoce de diabète commence d’abord par la modification de son mode de vie : meilleures habitudes alimentaires, plus d’activité physique et perte de poids. Si cette première prise en charge n’est pas suffisante ou si le diabète est à un stade plus avancé, un traitement médicamenteux est instauré en plus du maintien d’un bon mode de vie. La metformine est un antidiabétique oral de premier choix chez les patients obèses et non-obèses. D’autres antidiabétiques oraux tels que les sulfamidés hypoglycémifiants, les glinides,

les gliptines et les gliflozines peuvent être utilisés en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine. Si la glycémie n'est toujours pas régulée avec de la metformine en monothérapie, un deuxième antidiabétique oral peut être ajouté. Et si ce n'est toujours pas suffisant en bithérapie, un troisième antidiabétique oral peut être utilisé. Dans le cas où le traitement par voie orale est insuffisant ou contre-indiqué, l'injection d'insuline ou d'analogue de *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) est préconisée.

L'objectif d'un traitement antidiabétique est de maintenir une glycémie stable et acceptable afin d'éviter ou de ralentir l'apparition des complications : généralement on cible un taux d'HbA1c d'environ 7%. Cependant cette cible est moins stricte chez les personnes âgées, les patients ayant un diabète depuis longtemps (>10 ans), les patients vulnérables ou encore les patients ayant beaucoup de complications du diabète, chez qui un taux d'HbA1c de 7,5% à 8% sera considéré comme acceptable. Au contraire, le contrôle de la glycémie sera plus strict chez les patients jeunes dont le diagnostic est récent, chez les patients n'ayant pas de maladie cardiovasculaire importante et chez les femmes enceintes (CBIP, s. d.-a).

Finalement, plusieurs contrôles annuels sont recommandés afin de surveiller l'apparition ou le suivi des complications (contrôle ophtalmique, examen des pieds, contrôle de la micro-albuminurie, contrôle dentaire,...)

1.1.6. Prévention

Le DT2 est responsable d'un taux élevé de morbidité dans le monde, il affecte la qualité de vie des patients et il représente 10% des dépenses mondiales de santé. Cependant, il est possible de lutter contre son développement en modifiant de manière durable les facteurs de risques environnementaux (mode de vie, alimentation, activité physique...) (International Diabetes Federation, 2019a).

Le DT2 est un sujet de recherche qui a toute son importance au vu de l'ampleur de la situation actuelle et future. L'étude de la pathologie du DT2 est encore à approfondir et de nouveaux traitements, moyens de préventions et outils diagnostics sont sans cesse en voie de développement. Depuis quelques temps, le lien entre les microorganismes qui colonisent nos intestins et le DT2 est étudié et semble être de plus en plus convaincant. En effet, des modifications ont été mises en évidence dans la composition du MI chez des patients atteints de DT2. Ainsi certaines populations de microorganismes pourraient potentiellement jouer un rôle dans le développement du DT2. Le MI pourrait alors être un outil pour diagnostiquer les patients à risque de développer un DT2 mais il pourrait aussi être une cible dans le traitement du DT2.

1.2. Le microbiote intestinal (MI)

1.2.1. Définition

Le MI, appelé anciennement la flore intestinale, est l'ensemble des bactéries, virus, champignons et protozoaires qui colonisent notre intestin ou qui ne font que le traverser. Cet ensemble forme un environnement complexe et dynamique de microorganismes qui vivent en symbiose avec notre corps (Doré & Corthier, 2010).

L'ensemble des gènes (le génome) de tous ces microorganismes qui colonisent cet écosystème est appelé le microbiome. Un catalogue de gènes de référence créé par l'étude de *Li et coll.* en 2014 a rassemblé 9 879 896 gènes dans le MI (Li et al., 2014). Parmi tous ces gènes, il semblerait que les gènes bactériens soient les plus abondants. Seulement un faible pourcentage de gènes d'archées, de cellules eucaryotes ou de virus sont identifiés, c'est pourquoi dans la littérature courante, lorsque l'on parle de MI, certains auteurs parlent plus généralement de « bactéries ».

L'estimation du nombre total de bactéries dans le corps humain est compliquée au vu de la diversité des endroits où se nichent les bactéries. Les microorganismes sont présents à différents endroits à l'intérieur ou à l'extérieur du corps et il existe différents microbiotes dont le MI, le microbiote pulmonaire, le microbiote de la peau, le microbiote vaginal, le microbiote buccal, ... Cependant, c'est au niveau du MI que l'on retrouve le plus de bactéries en ce qui concerne le nombre et la diversité.

Pour estimer le nombre de microorganismes présents dans le corps, l'étude de *Sender et coll.* en 2016 s'est basée sur le nombre de bactéries présentes dans l'organe le plus riche et le plus diversifié en bactéries, le colon. Sur base d'une estimation du nombre de bactéries par gramme de contenu intestinal et sur base de la capacité totale du tube digestif, ils ont pu démontrer que chez un homme de référence (homme de 70kg, âgé de 20 à 30 ans et mesurant 170 cm), le nombre de bactéries totales dans le corps est estimé à $3,8 \cdot 10^{13}$ ce qui pèse environ 0,2kg. De faibles différences sont observées en fonction du sexe, de l'âge et du poids.

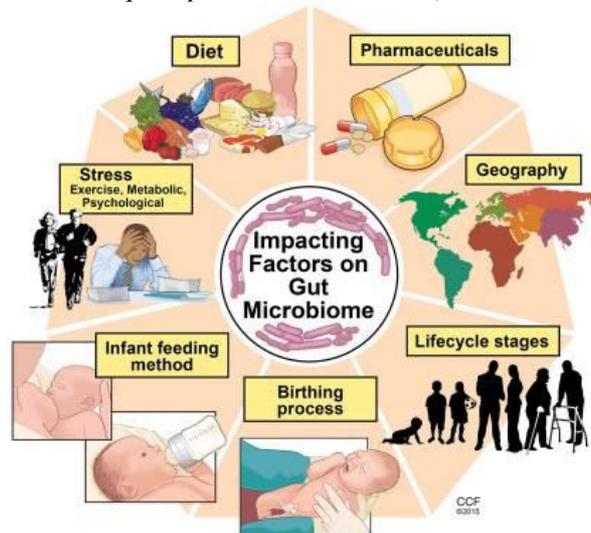
En comparaison avec le nombre de cellules humaines (estimées à $3,8 \cdot 10^{13}$ cellules), ils ont pu démontrer avec un ratio de 1:1 que le nombre de bactéries dans le corps est du même ordre de grandeur que le nombre de cellules humaines (Sender et al., 2016).

1.2.2. Composition

Le MI de chaque individu est unique. Il existe une grande diversité d'espèces bactériennes intra-individuelle et interindividuelle. La composition du MI évolue au cours de la vie et varie en fonction d'énormément de facteurs : le temps de transit, l'alimentation, le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la démographie,... (voir *figure 2*) (Gwen Falony et al., 2016).

Compte tenu de toutes ces variations, la définition de la composition du MI sain de référence « gold standard » n'existe pas. Chaque individu possède un MI spécifique et il existe une très grande variabilité entre les individus.

Figure 2 : Facteurs qui impactent le MI source : (Cresci & Bawden, 2015)



La présence d'un MI chez le bébé in utéro reste controversée dans la littérature. L'étude de *Rackaityte et coll.* n'a pas observé de bactérie dans le MI in utéro et démontre que le MI du bébé se développerait probablement lors de la naissance. Cependant, le système immunitaire (SI) du bébé commence déjà à se développer in utéro sur base du MI de la maman (Rackaityte et al., 2020).

Après la naissance, le MI du bébé va s'implanter, se diversifier et s'enrichir jusqu'à l'âge d'environ 3 à 5 ans où il aura atteint le stade de microbiote adulte (Rodríguez et al., 2015).

De nombreux facteurs vont impacter la colonisation du MI du nourrisson tels que l'âge de gestation de la maman, la composition du microbiote de la maman, la voie de naissance (par voies naturelles ou par césarienne), un régime particulier du bébé à la naissance (lait maternel ou lait en poudre) ou l'utilisation précoce d'antibiotiques (Martin et al., 2010).

La composition du MI va ensuite se stabiliser durant toute la vie adulte pour régresser en matière de diversité à partir d'un âge avancé. Des modifications du temps de transit, de la digestion, des

fonctions salivaires et de la dentition sont associées à une perturbation du microbiote (Cresci & Bawden, 2015).

Durant la vie stable du MI, sa composition peut être influencée par de nombreux facteurs génétiques et environnementaux comme les conditions de vie, les habitudes alimentaires, l'exposition à des médicaments ou à des maladies et infections,... Tous ces éléments peuvent faire varier la composition de notre MI et dans certains cas mener à une dysbiose (Rodríguez et al., 2015).

La composition du MI varie en fonction des stades de la vie mais sa composition varie aussi le long du tube digestif en fonction des conditions écologiques. Le temps de transit, le pH, la qualité ou quantité de substrats exogènes et de mucines endogènes impactent la composition du microbiote. Par exemple, le temps de transit a un impact sur la richesse du MI. Plus le temps de transit est long plus la richesse microbienne sera élevée (Vandeputte et al., 2016).

L'estomac a un pH très acide et le temps de transit y est assez rapide. Il ne contient que 10^2 colony-forming units (CFU)/mL. Le jéjunum et l'iléon possèdent un temps de transit un peu plus long et se composent d'environ 10^4 à 10^8 CFU/mL. En avançant vers le colon, le temps de transit étant très lent, la diversité du MI s'amplifie et on y dénombre 10^{10} à 10^{12} CFU/mL (Cresci & Bawden, 2015). L'étude de Doré et Corthier a démontré qu'en passant du colon proximal au colon distal, on observe globalement 100 fois plus de populations microbiennes (Doré & Corthier, 2010).

Mais la composition du MI varie aussi en fonction de la localisation des microorganismes dans une même portion du TD, certaines bactéries adhèrent plutôt à la paroi du TD tandis que d'autres préfèrent se situer au milieu de la lumière du TD. D'une manière générale, les bactéries adhérant à la paroi de l'intestin sont impliquées dans des fonctions immunologiques tandis que les bactéries se trouvant dans la lumière intestinale sont plutôt responsables des fonctions métaboliques en interagissant avec la nourriture et les produits de la digestion. Cependant, ceci n'est pas toujours vrai et certaines bactéries, par exemple *Akkermansia muciniphila*, peuvent avoir un rôle métabolique et immunologique en même temps (Quigley, 2013).

Finalement, beaucoup d'articles démontrent l'influence de la géographie et l'origine ethnique sur la composition du MI. L'étude de *Yatsuneko* en 2012 a mis en évidence des différences

dans la composition du MI d'individus habitants dans des pays différents (Yatsunenko et al., 2012).

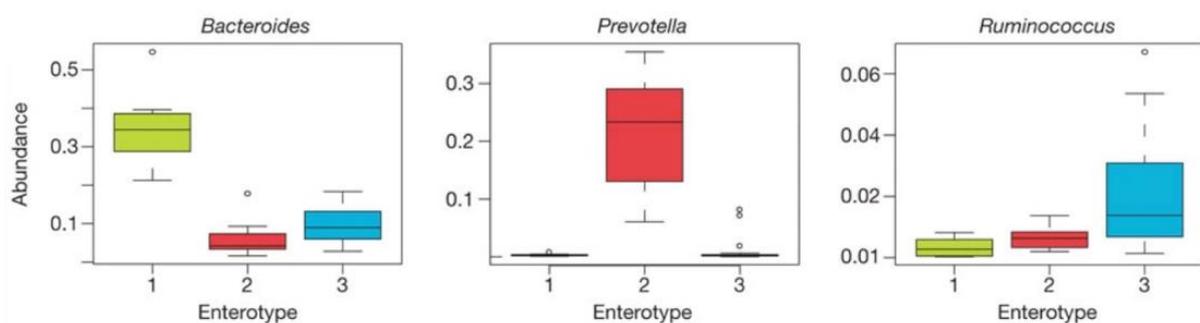
A l'inverse, d'autres études sont d'avis que la géographie n'impacte pas le MI mais que c'est plutôt le type de régime et les habitudes alimentaires associés à une région géographique qui influenceraient la composition du MI.

En effet, l'étude de *Arumugam et coll.* a séquencé le MI d'individus venant de différents pays et continents et a identifié 3 grands types de MI, appelés « entérotypes » (Arumugam et al., 2011). Les entérotypes sont principalement déterminés sur base des gènes des espèces qui composent le MI et sont indépendants de la géographie et de l'origine ethnique.

Il existe 3 types d'entérotypes (voir *Figure 3*):

- L'entérotipe de type 1 qui est dominé par les *Bactéroïdes* et qui est responsable majoritairement de la production de gaz hydrogène. C'est l'entérotipe dominant chez les individus qui ont un régime riche en graisses et protéines animales. On le retrouve souvent chez les individus qui ont une faible diversité dans la composition de leur MI.
- L'entérotipe de type 2 qui est dominé par les *Prevotella* et qui produit des composés organiques stables en majorité. C'est l'entérotipe dominant chez les individus qui ont un régime riche en fibres. Il est souvent observé chez les individus qui ont une diversité riche dans la composition de leur MI.
- L'entérotipe de type 3 qui est dominé par les *Ruminococcus* et est responsable de la production de gaz méthane. Il n'est pas associé à un régime alimentaire en particulier. On le retrouve souvent chez les individus qui ont une diversité riche dans la composition de leur MI. C'est l'entérotipe le plus fréquent.

Figure 3 : Abondance des genres bactériens dans les 3 entérotypes (Arumugam et al., 2011)



La répartition des individus entre ces entérotypes semble être indépendante de la nationalité, de l'âge, du sexe ou de l'IMC.

L'analyse du MI en termes de composition est importante, cependant les espèces bactériennes abondantes ne participent pas nécessairement aux fonctions du MI. Bien que certaines espèces et genres soient abondants dans le MI, ils ne sont cependant pas responsables de toutes les fonctions du MI. *Escherichia coli* par exemple n'est présente qu'en faible abondance dans le MI. Cependant, elle participe à des fonctions de colonisation de l'épithélium, des fonctions de transfert de plasmides,... Une analyse fonctionnelle du MI semble donc être encore plus importante qu'une analyse de composition. L'analyse métagénomique du MI étudie les gènes présents dans le MI qui sont responsables des fonctions du MI. Ces fonctions remplies par le MI sont souvent communes à des phyla de bactéries mais elles peuvent aussi à l'inverse être restreintes à des espèces ou seulement à certaines souches (P. Marteau, 2013).

Par ailleurs, étant donné que différentes bactéries peuvent assurer les mêmes fonctions, une différence de composition ne va pas systématiquement être associée à une différence de fonction.

Grâce au séquençage de nouvelle génération, au développement de la bio-informatique ciblée et des capacités de stockage de données impressionnantes, une énorme quantité de gènes du MI a pu être identifiée et placée dans un grand catalogue de gènes de références (Li et al., 2014). Malgré la grande variabilité interindividuelle dans la composition du microbiote, ces analyses métagénomiques ont permis de mettre en évidence un noyau commun de gènes partagés par une grande partie de la population, appelé le « core metagenome ». Au-delà du niveau phylogénétique, les fonctions microbiennes et les métabolites produits par ces bactéries ont également été largement étudiés. La caractérisation d'un ensemble des bactéries au niveau génétique et fonctionnel est appelé le « core microbiome » (Doré & Corthier, 2010).

L'étude de *Tap et coll.* en 2009 a étudié un noyau de gènes bactériens partagé par au moins 50% des individus présents dans l'étude. D'après eux, malgré la richesse des espèces bactériennes et l'importante variation interindividuelle, certains genres de bactéries sont partagés entre les individus et pourraient former un « core metagenome ». Ce noyau de gènes partagés du MI met en avant certains phyla : les *Firmicutes* représenteraient 79,4%, les *Bactéroïdètes* sont de l'ordre de 16,9%, les *Actinobactéria* 2,5% et les *Protéobactéria* 1% (Tap et al., 2009).

Cela rejoint le contenu d'une revue plus récente, confirmant que les bactéries présentes dans l'intestin chez l'homme peuvent être classées en 4 phyla majeurs : *Firmicutes*, *Bactéroïdètes*, *Proteobacteria*, et *Actinobacteria* (Ebrahimzadeh Leylabadlo et al., 2020).

L'étude de *Qin et Coll.* de 2010 a également exploré la présence d'un noyau commun de bactéries. Parmi les 650 génomes identifiés, 18 espèces de bactéries sont présentes dans tous les génomes, 57 espèces sont présentes chez plus de 90% des individus et 75 espèces chez plus de 50% des individus (Qin et al., 2010).

Malgré la mise en évidence d'un « core microbiome » commun entre différents individus, la composition du MI reste très variable d'une personne à l'autre rendant difficile l'identification d'un MI pouvant être considéré comme sain. Cependant, en règle générale, un microbiote riche avec une diversité élevée est associé à un état sain (Malard et al., 2021). En effet, un déclin de la diversité bactérienne est généralement observé dans de nombreuses pathologies.

1.2.3. Fonctions

Le MI est impliqué dans de multiples fonctions et son équilibre est essentiel pour la santé humaine :

- Le MI joue un rôle de barrière protectrice contre les pathogènes ingérés. En effet, il intervient dans la fonction de barrière intestinale par plusieurs mécanismes : soit par exclusion compétitive des microorganismes entre eux, soit par stimulation du SI ou bien en modulant la sécrétion du mucus.
- Mais le MI exerce également des fonctions métaboliques importantes pour l'hôte. Il est, en effet, responsable de nombreuses fonctions de synthèse, de dégradation ou de transformation. Par exemple, les bactéries présentes dans le colon sont impliquées dans la fermentation des polysaccharides en acides gras à chaînes courtes (AGCC) et en gaz. Ou bien le microbiote colique est responsable de la synthèse des vitamines K et B9 (l'usage d'antibiotiques peut être la cause d'une carence en vitamine K).
- Le MI module l'inflammation en fonction de sa composition. Par exemple certaines bactéries sont pro-inflammatoires tandis que d'autres sont anti-inflammatoires.
- Le MI a un rôle important dans la formation de l'immunité de l'hôte. Le MI stimule les cellules du SI présentes dans l'intestin (Ebrahimzadeh Leylabadlo et al., 2020).

- Le MI semble aussi jouer un rôle dans les fonctions cognitives et psychiques grâce à l’axe intestin-cerveau. Parmi les mécanismes mis en œuvre, les neurones présents dans l’intestin sont impliqués. En effet, il y a environ 200 millions de neurones dans l’intestin qui communiquent étroitement avec le système nerveux central. De récentes études suggèrent que le MI intervient dans cette communication avec le cerveau et envisagent qu’en cas de déséquilibre, il pourrait avoir un rôle dans le développement de maladies neurologiques (Pileje Laboratoire, s. d.).

1.2.4. Dysbiose

La normobiose est l’état normal du MI. Au contraire, la dysbiose est un déséquilibre de la composition et des fonctions du MI associée à un effet néfaste sur le corps. Un état de dysbiose a été mis en évidence dans de nombreuses maladies chroniques telles que des maladies inflammatoires de l’intestin, l’obésité, les maladies du foie, les cancers, le diabète, l’autisme,...

(Y.-J. Zhang et al., 2015).

Chez les patients atteints de DT2, une dysbiose est observée et joue un rôle causal dans le développement de la résistance des cellules à l’insuline (Ebrahimzadeh Leylabadlo et al., 2020). Plusieurs facteurs peuvent être à l’origine de la dysbiose tels qu’une alimentation riche en graisses animales et en protéines, un mode de vie sédentaire, la prise régulière de tabac, la consommation d’alcool, une inflammation intestinale, des constipations,...

(Fan & Pedersen, 2021).

2) Liens entre le MI et le DT2

Nous rentrons ici au cœur de mon mémoire, nous avons décrit le DT2 et le MI mais y a-t-il réellement un lien entre ces deux termes ? Dans les prochains paragraphes, je commencerai d’abord par démontrer le lien de corrélation : en effet de nombreuses études démontrent qu’il y a bien un lien entre le DT2 et le MI, on observe des différences dans la composition du MI entre des patients sains et des patients DT2. Ensuite je me pencherai sur le lien de causalité : quelle est la place du MI et quel rôle joue-il dans la pathogenèse du DT2 ? Est-ce une modification dans la composition du MI qui entraîne le DT2 ou bien est-ce plutôt le DT2 qui entraîne une dysbiose ?

2.1. Liens de corrélation

Depuis plusieurs années, de nombreuses études émettent l'hypothèse d'un lien entre des altérations du MI et certaines pathologies dont le DT2.

La première étude à avoir démontré une différence dans la composition du MI entre des individus sains et des individus atteints de DT2 date de 2010 et a mis en évidence une diminution des bactéries de genre *Firmicutes* et une augmentation des bactéries de genres *Bacteroidetes* et *Proteobacteria* (Larsen et al., 2010).

Depuis lors, de nombreuses autres études ont poursuivi ces recherches. Le *tableau 2* reprend les résultats obtenus par quelques études.

Nous pouvons cependant voir que ces études démontrent parfois des résultats contradictoires et n'arrivent pas aux mêmes conclusions. Ceci peut s'expliquer par plusieurs facteurs dont le design des études et les techniques d'analyse:

- Les critères d'inclusion des patients sont différents d'une étude à l'autre engendrant la présence de facteurs de confusion tels que l'IMC, le sexe, l'âge,...pouvant eux-mêmes influencer le MI.
- les techniques d'extraction de l'ADN et de séquençage utilisées ne sont pas toujours les mêmes entre les études. Il existe en effet différents protocoles d'extraction avec des rendements d'extraction différents selon le type de bactérie mais il existe également différentes technique de séquençage : pyroséquençage, séquençage par Illumina, séquençage Ion Torrent, polymérase chain reaction (PCR) quantitative,...
- La région séquencée diffère également entre les différentes études : soit séquençage de l'ensemble de l'ADN (le shotgun) soit séquençage d'une région en particulier.

Malgré ces résultats contradictoires, la littérature conclut qu'une différence de composition du MI est observée entre des individus sains et des individus DT2. Sur base de ces liens de corrélations, certaines bactéries semblent avoir un rôle protecteur et d'autres, au contraire favorisent le développement du DT2.

Source	Nombre de personnes incluses dans l'étude et groupes de patients	Technique d'analyse utilisée	Résultats observés chez les patients diabétiques par rapport aux patients sains :
(Larsen et al., 2010)	36 personnes : 18 patients DT2 18 patients sains	PCR et pyroséquençage de la région V4 du gène codant pour l'ARNr 16S	↓ phylum Firmicutes, ↓ classe Clostridia, ↑ classe Bacilli, ↑ classe Betaproteobacteria et Bacteroidetes.
(X. Zhang et al., 2013)	121 personnes : 13 patients DT2 64 patients prédiabétiques 44 patients sains	PCR et pyroséquençage de la région V3-V5 du gène codant pour l'ARNr 16S	↑ classe Clostridia, ↓ genre Bacteroides, ↓ phylum Verrucomicrobiae, ↑ genre Dorea, ↑ Prevotella et ↑ Callinsella.
(Sato et al., 2014)	100 personnes : 50 patients DT2 50 patients sains	PCR quantitative de l'ADN qui code pour l'ARNr 16S	↓ groupe Clostridium coccoides, ↓ cluster Atopobium, ↓ prevotella, ↑ Lactobacillus.
(Lambeth et al., 2015)	49 personnes : 14 patients DT2 20 patients prédiabétiques 15 patients sans DT2	PCR et séquençage par Illumina de la région V4 du gène qui code pour l'ARNr 16S	↑ genre Collinsella, ↑ genre inconnu de la famille des Enterobacteriaceae
(Pushpanathan et al., 2016)	30 personnes : 17 patients DT2 13 patients sains	PCR et séquençage Ion Torrent de tous les gènes extraits	↑ Escherichia, ↑ Lactobacillus, ↓ Faecalibacterium, ↓ Eubacterium, ↓ Bifidobacterium
(Navab-Moghadam et al., 2017)	36 personnes : 18 patients DT2 18 patients sains	PCR quantitative en temps réel de l'ADN codant pour l'ARNr 16S	↑ Lactobacillus, ↓ Bifidobacterium, ↓ Prevotella, ↓ Faecalibacterium prausnitzii, ↓ Bacteroides fragilis.
Légende : Vert = mise en évidence des similarités entre les études Orange = mise en évidence des différences entre les études			

Tableau 2 : Comparaison de la composition de MI d'individus sains ou de patients DT2

(Adapté à partir de Ebrahimzadeh Leylabadlo et al., 2020)

L'association la plus fréquemment rapportée dans la littérature est l'association négative entre le genre *Bifidobacterium* et le DT2. Un grand nombre d'articles ont associé les *Bifidobactéries* (*B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. longum* et *B. dentium*) à un rôle protecteur contre le DT2 et leur présence dans des probiotiques aurait des effets bénéfiques sur la tolérance au glucose (Gurung et al., 2020).

D'autre part, l'abondance des *Bacteroides* semble également corrélée avec le diabète. La majorité des études démontrent une association négative entre les *Bactéroïdes* et le DT2. Les

Bifidobacterium et les *Bactéroïdetes* sont les 2 genres qui semblent avoir le lien le plus marqué avec le DT2. D'autres genres de bactéries telles que *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Lactobacillus*,... ont été mis en avant mais l'association bénéfique avec le DT2 semble moins forte (Gurung et al., 2020).

D'une manière plus générale, le DT2 est davantage associé à un déséquilibre dans la diversité de plusieurs bactéries du MI plutôt qu'à la modification de l'abondance d'une seule bactérie. En effet, plusieurs études démontrent de manière consistante, un déclin de la diversité chez les patients atteints de DT2 (Le Chatelier et al., 2013) (Navab-Moghadam et al., 2017).

La notion de diversité du MI rassemble les terme « richness » et « evenness ». La richesse décrit le nombre d'espèces différentes tandis que l'« evenness » est le terme qui décrit l'abondance relative de chacune de ces espèces.

Étant donné que le DT2 est associé à une diminution de la richesse et de la diversité du MI certaines études ont démontré également un déclin de certaines fonctions remplies par le MI.

Le *tableau 3* reprend les résultats de quelques études :

Source	Fonctions du MI impactées	Métabolites responsables de cette fonction	Conséquences sur les fonctions de l'hôte	Observations chez les patients diabétiques par rapport aux patients sains
(H. K. Pedersen et al., 2016)	Fermentation des protéines (Protéolyse)	Acides aminés à chaînes branchées (AACB)	Résistance à l'insuline	↑ des bactéries <i>Prevotella copri</i> et <i>bacteroides vulgatus</i>
(Zhao et al., 2018)	- Digestion des fibres en oligosaccharides (Saccharolyse) - Régulation du métabolisme du glucose et des lipides	AGCC : - acide butyrique - acide propionique - acide acétique	Amélioration de l'homéostasie du glucose	↓ bactéries qui produisent du butyrate (<i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i>)
(Ebrahimzadeh Leylabadlo et al., 2020)	Régulation de l'inflammation	Lipopolysaccharides (LPS) présent dans la paroi des bactéries gram négatives	Inflammation de bas grade	↑ des cytokines inflammatoires de l'immunité innée dans le sérum du patient (Interleukine (IL)-6, IL-18, facteur de nécrose tumoral (TNF))

Tableau 3 : Comparaison de la composition fonctionnelle du MI d'individus sains et de patients DT2

2.2. Liens de causalité et mécanisme

Après avoir démontré la présence d'un lien entre le DT2 et le MI, il faut comprendre la relation qui les relie et le mécanisme qu'il y a derrière.

Les preuves de causalité de l'implication du MI dans la résistance à l'insuline chez l'homme sont rares.

Cependant l'étude de *de Groot et coll.* le démontre bien en présentant un effet délétère du MI sur la sensibilité à l'insuline. En effet, après la transplantation de microbiote fécal (TMF) d'un donneur obèse à un receveur atteint d'un syndrome métabolique, on observe une diminution temporaire de la sensibilité à l'insuline (de Groot et al., 2020).

D'autre part, l'étude de *Vrieze et coll.* est la première étude à démontrer un effet bénéfique du MI sur la sensibilité à l'insuline. Après TMF d'un sujet sain vers un receveur atteint d'un syndrome métabolique, on observe une sensibilité accrue à l'insuline et un taux plus élevé de bactéries qui produisent du butyrate (Vrieze et al., 2012).

L'étude de *S. Kootte et coll.* va encore plus loin dans la démarche et démontre que l'augmentation de la sensibilité à l'insuline est associée à des changements de la composition du MI, à des changements de métabolites présents dans le plasma et à des changements épigénétiques (Kootte et al., 2017). Cet effet bénéfique peut être prédit sur base de la composition de départ du microbiote fécal de l'individu DT2 (van der Vossen et al., 2021).

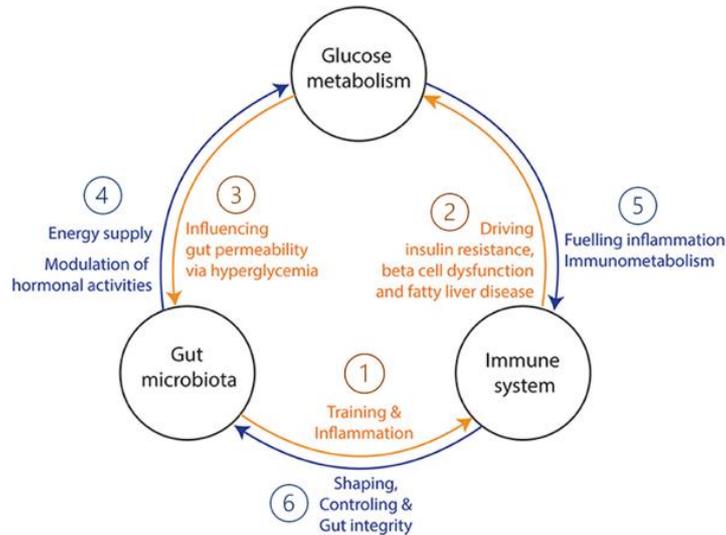
Il existe différents mécanismes qui expliquent comment les bactéries présentes dans le MI impactent l'homéostasie du glucose et contribuent ainsi au DT2.

Parmi les mécanismes avancés, la place de l'inflammation joue un rôle crucial. En effet, une inflammation de bas grade est observée chez les personnes atteintes de DT2 (Shoelson et al., 2006). Une inflammation de bas grade est une inflammation chronique qui touche plusieurs organes mais de faible intensité par rapport à une inflammation aiguë et sans cause claire (Warmbrunn et al., 2020).

Il semblerait que cette inflammation chronique de bas grade contribue à la résistance à l'insuline et que certains composants bactériens ou métabolites de bactéries joueraient potentiellement un rôle dans le déclenchement de celle-ci.

Ces données suggèrent donc un lien entre le MI, l'homéostasie du glucose et le SI (voir *figure 4*) (Scheithauer et al., 2020).

Figure 4 : Interaction entre le MI, le métabolisme du glucose et le SI
(Adapté à partir de Scheithauer et al., 2020)



Comment le MI, l'homéostasie du glucose et le DT2 sont-ils reliés ?

① Le MI agit sur le SI :

Le MI joue un rôle de barrière de protection. Différentes bactéries du MI semblent jouer un rôle dans le maintien de cette fonction de barrière de protection. Par exemple, il a été démontré chez un modèle murin que les bactéries *Bactéroides vulgatus* et *Bactéroides dorei* augmentent l'expression de gènes qui codent pour les jonctions serrées dans le colon ce qui diminue la perméabilité intestinale. D'autre part, la bactérie *Akkermansia muciniphila* active la voie de l'adénosine monophosphate kinase ce qui augmente également l'expression des protéines des jonctions serrées. Et finalement les bactéries qui produisent du butyrate ont aussi la propriété de diminuer la perméabilité intestinale (Gurung et al., 2020).

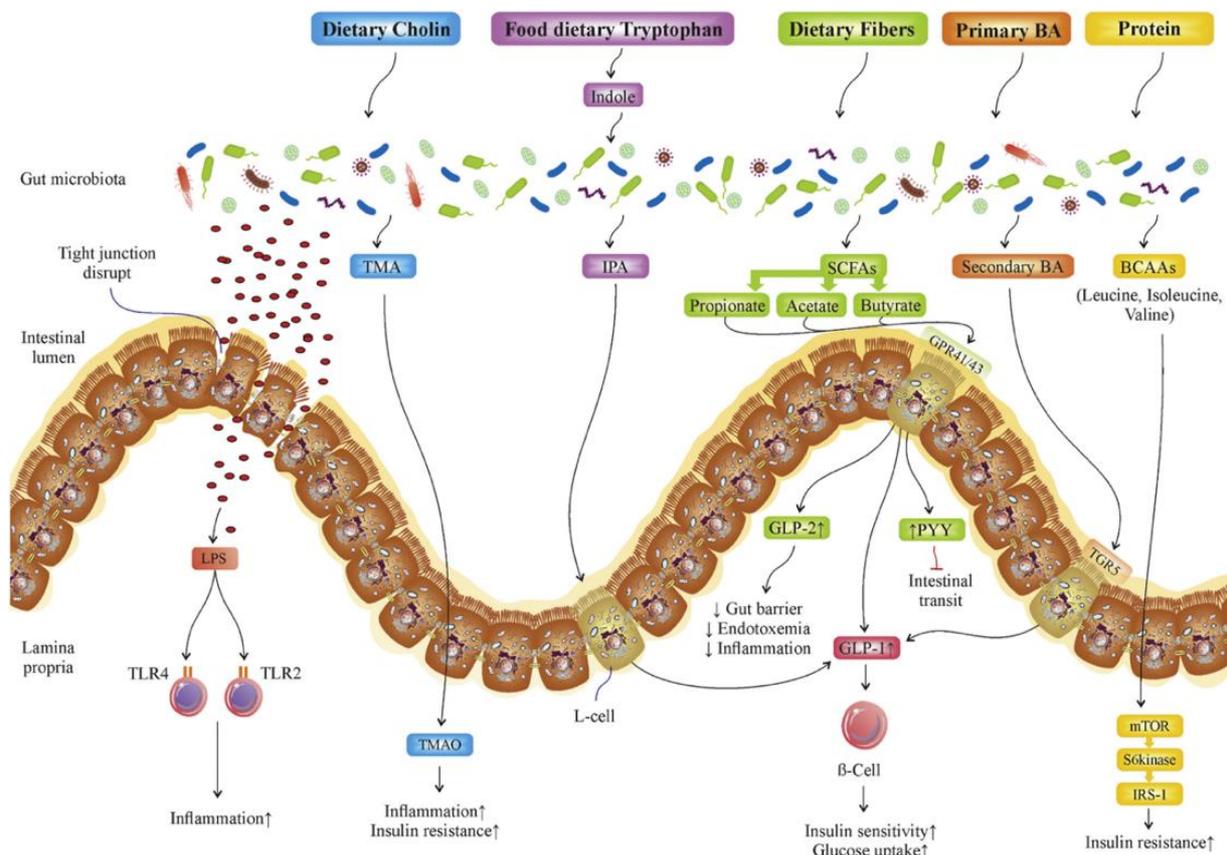
D'autres mécanismes que les jonctions serrées participent également au maintien de cette barrière intestinale : la production du mucus par les cellules caliciformes ou encore la production de protéines et de peptides antimicrobiens par les cellules de Paneth (A-Mansia Biotech, s. d.).

Une modification de la composition du MI peut donc entraîner une augmentation de la perméabilité de cette barrière. Cela facilite le passage de certains composants bactériens ou métabolites du MI dans le sang et provoque une activation du SI. En effet on peut observer une augmentation des marqueurs inflammatoires dont la protéine-C-réactive, IL-6 et le TNF (Horton et al., 2014).

Une modification de l'abondance de ces bactéries chez les individus atteints de DT2 peut donc être associée à une altération de la fonction barrière de l'intestin et donc favoriser le passage de composants pro-inflammatoires du MI dans le sang.

Parmi les métabolites bactériens qui entraînent une réponse inflammatoire on peut observer l'effet des LPS (voir *figure 5*). Les LPS sont des constituants de la membrane des bactéries Gram négatives qui, lorsqu'ils passent dans la circulation sanguine, activent certains *pattern recognition receptors* (PRRs) comme le *toll like receptor 4* (TLR4). Les LPS, en activant les TLR4, provoquent l'activation d'une cascade de signalisation pro-inflammatoire dont le facteur nucléaire kappa B (NF-kB) (voir *figure 5*).

Figure 5 : Implication des métabolites du MI dans l'homéostasie du glucose
(Ebrahimzadeh Leylabadlo et al., 2020)



② Le SI module la régulation du glucose :

L'inflammation de bas grade observée chez les patients DT2 semble contribuer à la résistance à l'insuline. De même, les traitements qui visent à diminuer l'inflammation ont démontré des effets bénéfiques dans la régulation de l'homéostasie du glucose (Esser et al., 2014).

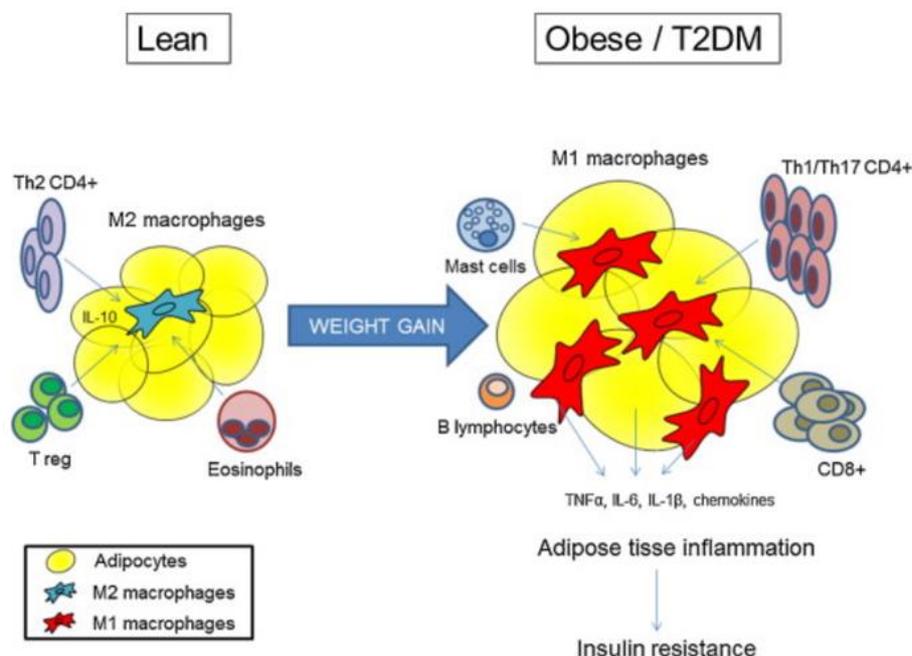
L'activation du NF- κ B par les LPS inhibe la phosphorylation du récepteur à l'insuline induisant ainsi une résistance à l'insuline. L'insuline est présente mais le récepteur ne pouvant être phosphorylé, elle ne sait pas être active et faire rentrer le glucose dans les cellules.

Le domaine lipidique A des LPS est spécifiquement immunogène et entraîne cette inflammation. L'immunogénicité varie entre les bactéries en fonction de la composition du domaine lipidique A (en fonction du nombre de chaîne d'acide gras et de leur longueur). Ainsi, certaines bactéries comme *Escherichia coli* possèdent des propriétés pro-inflammatoires plus que d'autres bactéries (Warmbrunn et al., 2020).

L'inflammation des tissus adipeux semble également jouer un rôle central dans le développement du DT2.

De nombreuses études ont démontré que l'obésité est associée à une inflammation de bas grade qui entraîne une résistance à l'insuline. Dans le tissu adipeux maigre, les cellules de l'immunité (lymphocytes T régulateurs, éosinophiles, lymphocytes Th2 CD4+) maintiennent un état anti-inflammatoire. Au contraire, dans les cas d'obésité, on observe une hypertrophie des adipocytes et un changement phénotypique d'un état anti-inflammatoire vers un état pro-inflammatoire. Les macrophages produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α qui mènent à l'inflammation et à la résistance à l'insuline (voir *figure 6*). De plus, on observe une diminution des lymphocytes T régulateurs qui produisent de l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire (Esser et al., 2014).

Figure 6 : Inflammation dans le tissu adipeux menant à la résistance à l'insuline (Esser et al., 2014)



③ La régulation du glucose module le MI :

L'hyperglycémie semble provoquer une augmentation de la perméabilité intestinale ce qui facilite la translocation de métabolites bactériens dans la circulation sanguine.

L'étude de *Thaiss et coll.* a démontré que l'hyperglycémie est une cause directe et spécifique du dysfonctionnement de la barrière intestinale et peut ouvrir la porte à des infections entériques.

En effet, l'hyperglycémie entraînerait une altération des jonctions serrées et une reprogrammation des cellules épithéliales entraînant un dérèglement de la transcription des gènes qui codent pour des fonctions impliquées dans le maintien de la barrière intestinale.

Pour confirmer l'effet de l'hyperglycémie sur la perméabilité intestinale, cette même étude a observé que le traitement de l'hyperglycémie ou la suppression du transporteur GLUT 2 protège cette fonction de barrière et empêche le passage des composants bactériens dans le sang (Thaiss et al., 2018).

④ Le MI affecte l'homéostasie du glucose :

Le MI peut également contribuer directement au DT2 en modulant l'homéostasie du glucose et/ou la production des hormones qui régulent ce processus. Différents métabolites du MI interviennent dans l'homéostasie du glucose tels que le butyrate, l'acide indole propionique (AIP), les acides biliaires et le triméthylamine N-oxyde (TMAO) (voir *figure 5*) :

- Certaines études démontrent une diminution des bactéries qui produisent du butyrate chez les patients atteints de DT2. En effet les fibres ingérées sont dégradées par certaines bactéries en AGCC dont le butyrate, l'acétate et le propionate. Or, ces AGCC sont importants dans le maintien de l'homéostasie du glucose. En agissant sur les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) 41 et 43 à la surface des cellules intestinales, ils stimulent la sécrétion des incrétines GLP-1, *glucagon-like peptide 2* (GLP-2), et du peptide YY (PYY).

Le GLP-1 diminue la vidange gastrique, diminue la sécrétion du glucagon et agit sur les cellules β du pancréas en augmentant la sécrétion d'insuline.

Le GLP-2 améliore la fonction de barrière intestinale ce qui diminue le passage des LPS dans le sang et donc diminue l'inflammation.

Et le PYY est une hormone anorexigène qui inhibe l'appétit et contrôle la prise alimentaire.

La diminution des bactéries qui produisent des AGCC est associée à une diminution de la sécrétion des incrétones GLP-1, GLP-2 et peptide YY, ce qui semble être lié avec une résistance à l'insuline, une inflammation de bas grade et une sensation d'appétit.

- L'AIP est produit par le MI à partir du tryptophane. Il semblerait que l'AIP a un rôle à jouer dans le métabolisme du glucose et aurait un effet protecteur contre le DT2 en augmentant la sécrétion endocrine du GLP-1. En effet, l'AIP inhiberait le canal potassique ATP dépendant, ce qui provoque une accumulation de potassium à l'intérieur de la cellule et donc l'ouverture des canaux calciques voltage dépendants. Il en résulte une entrée massive de calcium et une exocytose des vésicules qui contiennent le GLP-1.
- Les acides biliaires synthétisés par le foie à partir du cholestérol sont stockés dans la vésicule biliaire et puis sécrétés dans le tube digestif. Une fois dans le tube digestif, ces acides biliaires primaires sont transformés par certaines bactéries (par exemple les *Firmicutes*) en acides biliaires secondaires (par exemple l'acide déoxycholique et l'acide lithocholique). Ces acides biliaires secondaires peuvent alors être réabsorbés par la circulation sanguine et interagir avec l'hôte en activant les récepteurs TGR5 qui vont à leur tour stimuler la sécrétion de GLP-1 par les cellules entéro-endocrines de type L du colon. Une plus faible quantité d'acides biliaires secondaires a été retrouvée chez des individus DT2 comparés à des individus en bonne santé.
- Finalement, les nutriments tels que la choline, la phosphatidylcholine et la n-carnithine sont transformés par le MI en triméthylamine (TMA). Une fois dans le sang, la TMA va être transformée au niveau du foie par une oxygénase en TMAO. Une augmentation de TMAO est corrélée avec une augmentation des biomarqueurs de l'inflammation. Une quantité élevée de TMAO est associée à un risque élevé de DT2 et de syndrome métabolique. Cependant une meilleure compréhension du TMAO est nécessaire pour développer une potentielle molécule qui agirait sur le TMAO ou pour utiliser la TMAO comme marqueur de la maladie du DT2.

⑤ La régulation du glucose impacte le SI :

Comme dit précédemment, une augmentation de la glycémie est associée à une réaction inflammatoire de bas grade. L'hyperglycémie semble provoquer un dysfonctionnement de la réponse immunitaire. En effet, en plus de provoquer une modification de la barrière intestinale,

le DT2 affecte également l'immunité cellulaire par différents mécanismes : altération de la production de cytokines, inhibition du recrutement des leucocytes, dysfonctionnement des neutrophiles, dysfonctionnement des neutrophages,...

Tous ces mécanismes entraînent une faiblesse du SI contre les agents pathogènes. Ce qui explique l'observation faite dans différentes études : les patients DT2 sont exposés à un risque accru d'infection.

Une meilleure connaissance du mécanisme par lequel l'hyperglycémie impacte le SI pourrait mener à de nouveaux traitements pour la prévention des maladies infectieuses, une des grandes comorbidités du DT2 (Berbudi et al., 2020).

⑥ Le SI module le MI :

Le SI est responsable des fonctions de défense de notre organisme. Des cellules immunitaires se situent dans notre intestin et interviennent dans le maintien de la fonction de barrière intestinale. Cependant, le SI doit également développer des tolérances vis-à-vis des bactéries commensales du MI. Les cellules caliciformes et les cellules de Paneth semblent intervenir dans ce mécanisme et contrôlent les interactions entre les bactéries et le SI. En effet, les cellules caliciformes sécrètent à leur surface du mucus contenant des mucines, des anticorps, des protéines,... et les cellules de Paneth sécrètent des peptides antimicrobiens. Ensemble, le mucus et les peptides antimicrobiens maintiennent les bactéries à la surface du mucus et les empêchent d'atteindre l'épithélium (Pelaseyed et al., 2014).

Pour conclure, une modification du MI impacte l'homéostasie du glucose soit directement soit indirectement via le SI. Mais la régulation du glucose impacte aussi le MI. Différents mécanismes sont proposés pour expliquer le lien causal entre le MI et le DT2 mais la littérature reste sans consensus et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre.

3) Le MI et le DT2 dans la pratique clinique

3.1. Le MI en tant qu'outil diagnostique

Si le MI contribue réellement au DT2 alors il pourrait être intéressant d'étudier le MI en tant que biomarqueur pour le diagnostic du prédiabète.

Beaucoup d'études rétrospectives ont démontré la présence d'une dysbiose lorsque le DT2 est installé. En effet, les chercheurs cherchent à identifier une dysbiose chez des patients qui sont déjà atteints de DT2. Cependant, il est de plus en plus suggéré que le MI pourrait être un support pour détecter le DT2 de manière précoce, à son stade de prédiabète. Malheureusement, peu d'études prospectives (mesurant l'exposition avant l'apparition du DT2) ont été réalisées.

L'étude de *Aasmets et coll.* est une des premières études prospectives et a tenté de démontrer sur des individus sains ou au stade de prédiabète que le MI pouvait être une mesure prédictive du DT2. Ils ont trouvé de nouveaux biomarqueurs microbiens (relatifs à l'abondance de certaines espèces bactériennes) qui pourraient avoir un rôle pour prédire les défauts du métabolisme associés à un stade de prédiabète.

Pour ce faire, ils ont créé un modèle qui permet de prédire de manière continue les mesures de glucose et d'insuline sur une période courte (1 an et demi) et sur une période plus longue (4 ans) sur base du MI. Des stratégies de modélisation robustes sont nécessaire et l'interprétation des résultats est importante.

Le vrai potentiel du MI en tant que biomarqueur dans la prédiction du DT2 reste inconnu pour le moment mais il reste très prometteur pour le domaine de la médecine personnalisée (Aasmets et al., 2021).

3.2. Les traitements actuels qui impactent le MI

3.2.1. La metformine

La metformine (par exemple : Glucophage® ou Metformax®) est un hypoglycémiant administré en premier choix chez les patients atteints de DT2. Le mécanisme d'action de la metformine reste encore peu connu. Il a été établi que la metformine agissait en diminuant la production hépatique de glucose (en inhibant la néoglucogenèse et la glycolyse), en augmentant la captation et l'utilisation du glucose par les tissus périphériques et en retardant l'absorption intestinale de glucose (CBIP, s. d.-b).

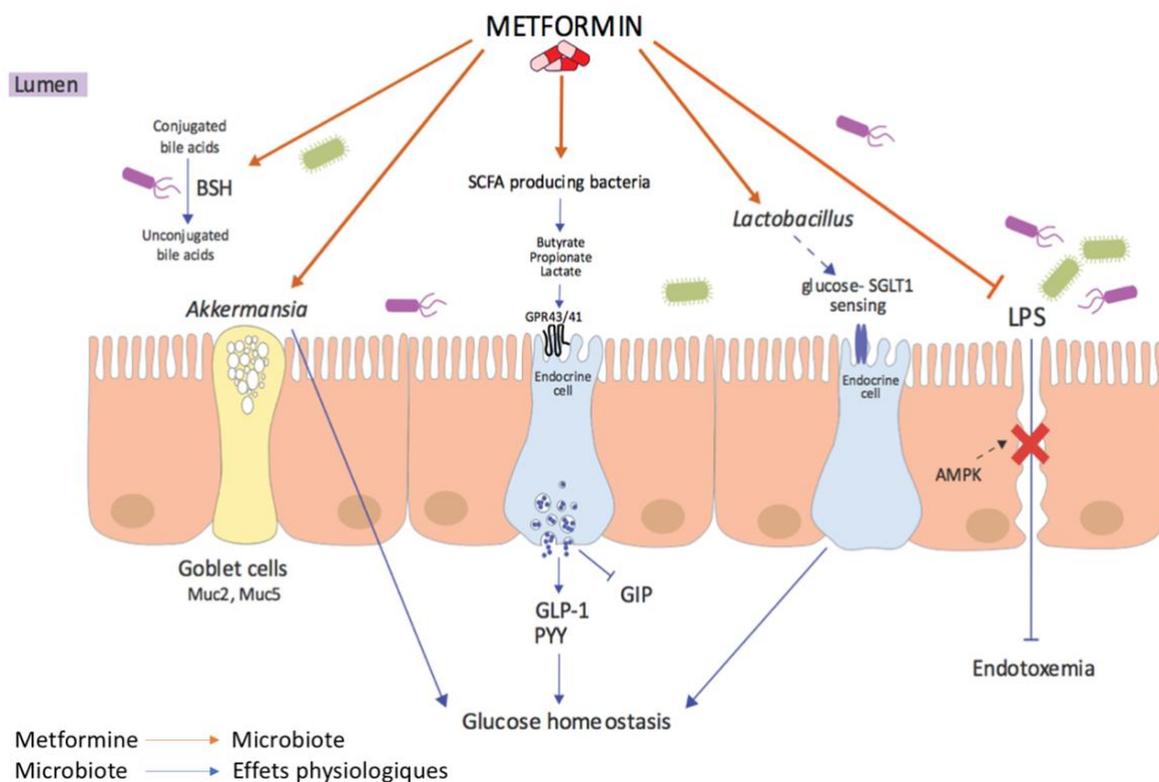
De plus, il a été démontré qu'une administration intraveineuse de metformine n'était pas efficace pour réduire la glycémie, il est nécessaire d'ingérer la metformine par voie orale pour observer son effet thérapeutique.

Ces résultats laissent suggérer que la metformine agirait à partir du tractus intestinal et différentes études ont démontré qu'elle pouvait induire plusieurs changements dans la composition du MI. En effet, certaines études démontrent une augmentation de *Akkermansia muciniphila* chez les patients traités par la metformine, d'autres démontrent une augmentation de *Escherichia* spp. chez les patients nouvellement traités avec de la metformine,...

Compte tenu de toutes ces observations, l'étude de *Rodriguez et coll.* affirme que le MI participe à l'effet hypoglycémiant de la metformine chez les patients DT2 (Rodriguez et al., 2018).

La revue systématique de *Q. Zhang et Hu* propose différentes hypothèses du mécanisme d'action hypoglycémiant de la metformine via le MI (voir figure 7) :

Figure 7 : Les effets de la Metformine sur le MI (Adapté à partir de Rodriguez et al., 2018)



- Tout d'abord, la metformine interviendrait dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et diminuerait la quantité de LPS qui passe dans le sang.
- De plus, elle serait responsable d'une augmentation des bactéries qui produisent des AGCC ce qui augmenterait la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques comme discuté précédemment (page 30).

- Elle régule également le taux d'acides biliaires dans le sang ce qui améliore la métabolisation du glucose comme discuté précédemment (page 31).
- Une augmentation des *Lactobacillus* est aussi associée à la prise de metformine et semble impacter la sensibilité du récepteur SGLT-1 ce qui modifie l'absorption du glucose dans l'intestin.
- Et finalement la metformine augmente l'abondance d'*Akkermansia muciniphila*, une bactérie ayant des effets bénéfiques sur l'homéostasie du glucose, le maintien de la barrière intestinale et diminuant les taux de LPS dans le sang.
- D'autres mécanismes moins reportés peuvent encore être proposés par certaines études (Q. Zhang & Hu, 2020) (Rodriguez et al., 2018).

Pour conclure, le MI participe à l'effet hypoglycémiant exercé par la metformine mais le mécanisme exact reste peu clair et d'autres analyses sont nécessaires pour parler du MI comme réelle cible de la metformine.

3.2.2. Les antibiotiques

La prise d'antibiotique (ATB) pour éliminer les micro-organismes pathogènes peut avoir des conséquences néfastes sur la composition du MI et impliquer une modification de ses fonctions.

Tout d'abord, les ATB diminuent la capacité de fermentation du MI. Étant donné que moins de bactéries fermentent les polysaccharides en AGCC, il en résulte une augmentation des polysaccharides dans le tractus gastro-intestinal ce qui provoque un effet osmotique qui amène plus d'eau dans le colon et qui mène à la diarrhée. Mais les ATB perturbent également la perméabilité intestinale ce qui la rend plus vulnérable aux pathogènes et aux récurrences de maladies. L'utilisation d'ATB à spectre étroit réduirait ce risque (P. Marteau, 2013).

Une étude de cohorte prospective a évalué l'association entre l'utilisation d'ATB et le risque accru de développer un DT2. Cette étude a été réalisée chez des femmes n'ayant pas de maladie cardiovasculaire, de cancer ou de DT2 et a évalué ce risque selon la prise d'ATB au cours des 4 dernières années. En conclusion de cette étude, une longue durée d'utilisation d'ATB serait associée à un risque accru de DT2 chez les femmes et appelle à la vigilance des médecins lors de la prescription d'ATB sur une longue durée (Yuan et al., 2020).

3.3. Modulation du MI comme perspective thérapeutique du DT2

Étant donné le rôle du MI dans le DT2, celui-ci pourrait être proposé comme piste thérapeutique additionnelle dans la prise en charge du DT2. En effet, différents nouveaux traitements pourraient potentiellement rééquilibrer la composition du MI et ramener une relation de symbiose entre le MI et l'hôte. Parmi ceux-ci, le régime alimentaire, les probiotiques, les prébiotiques, la transplantation fécale,... sont toutes des nouvelles approches qui sont à l'étude. Mais sont-elles prometteuses pour l'avenir ? Est-ce que en modulant l'inflammation via le MI, on peut avoir un réel impact bénéfique sur le DT2 ?

3.3.1. Les probiotiques

« Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte » (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), s. d.).

On peut en retrouver dans notre alimentation, dans les laits fermentés ou bien sous forme de compléments alimentaires achetés en officine.

Pour être défini comme probiotique, la bactérie doit répondre à 4 critères : être suffisamment caractérisée, être sans danger, avoir une efficacité prouvée par au minimum un essai clinique et avoir une quantité suffisante pour être efficace pendant toute la durée de vie du produit (Binda et al., 2020).

Il existe 4 grands genres de probiotiques actuellement disponibles sur le marché : les *Lactobacilles*, les *Bifidobactéries*, les *Streptocoques* et les *Lactocoques*.

L'effet bénéfique de l'usage des probiotiques sur le métabolisme et l'inflammation chez les rongeurs est évidente. Cependant, elle l'est un peu moins dans les études chez les humains (Scheithauer et al., 2020).

De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer l'effet des probiotiques dans le DT2. Voici les résultats de 3 études qui tentent de démontrer l'effet bénéfique des probiotiques sur l'homéostasie du glucose (voir *tableau 4*).

Sources	Nombres de participants	Intervention	Comparaison	Outcome primaire	Résultats
(Mobini et al., 2017)	46 patients	Probiotique <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Placébo (aucune autre information)	Mesure de l'HbA1c	Pas de modification significative de l'HbA1c mais amélioration de la sensibilité à l'insuline
(Kobyliak et al., 2018)	53 patients	Probiotique multisouches : 14 souches de bactéries des genres <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> et <i>Propionibacterium</i>	Placébo (aucune autre information)	Mesure de la résistance à l'insuline	Amélioration modérée de la résistance à l'insuline
(Mazruei Arani et al., 2019)	60 patients	Miel de probiotiques contenant du <i>Bacillus coagulans</i> T11	Miel témoin	Mesure du taux d'insuline sérique	↓ significative du taux d'insuline sérique
(Madempudi et al., 2019)	79 patients	Probiotiques multisouches UB0316 : <i>L. salivarius</i> UBLS22, <i>L. casei</i> UBLC42, <i>L. plantarum</i> UBLP40, <i>L. acidophilus</i> UBLA34, <i>B. breve</i> UBBr01, <i>B. coagulans</i> Unique IS2	Placébo contenant du maltodextrine	Mesure de la variation de l'HbA1c	↓ significative de l'HbA1c

Tableau 4 : Études évaluant l'effet de probiotiques dans le DT2

Cependant pour avoir une vision plus globale de l'usage des probiotiques les méta-analyses restent le type de source idéal. Une méta-analyse datant de 2020 a évalué l'efficacité et l'innocuité des probiotiques chez des adultes présentant un DT2 ou un prédiabète. Après analyse de 28 essais contrôlés randomisés comparants des probiotiques à un placebo, à l'absence d'intervention ou à un à des probiotiques de comparaison, ils ont pu conclure que les probiotiques ont un effet bénéfique sur la glycémie à jeun. Ils ont pu remarquer que cet effet

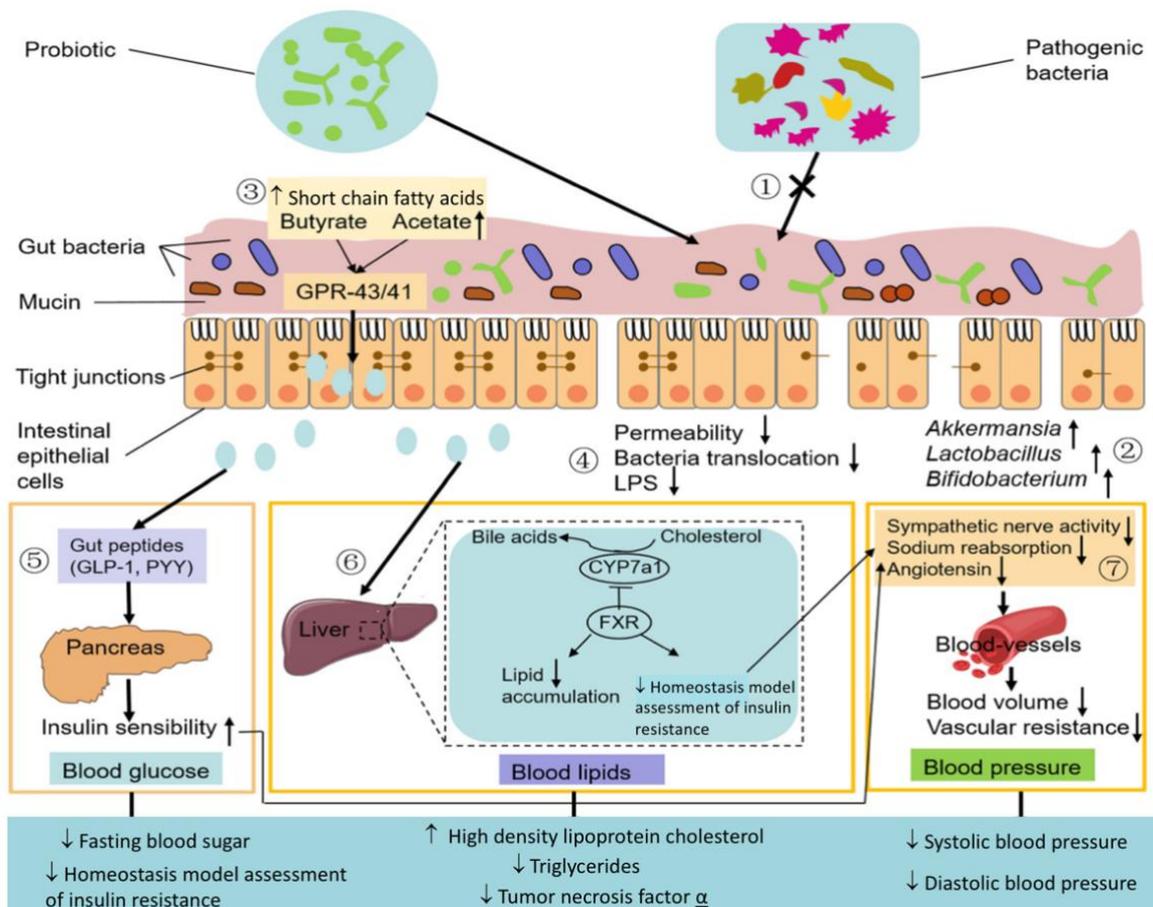
bénéfique est d'autant plus grand chez les patients dont le DT2 était mal contrôlé et chez les patients qui ne sont pas sous insulinothérapie (Rittiphairoj et al., 2020).

Une autre méta-analyse a également confirmé ce propos en concluant que la prise de probiotiques avait des effets bénéfiques sur la glycémie, le taux de lipides sanguins ainsi que sur le contrôle de la pression sanguine (Liang et al., 2021).

La *figure 8* représente les différents mécanismes qui mènent à ces effets bénéfiques des probiotiques :

- 1) Empêcher l'entrée de bactéries pathogènes dans le mucus intestinal.
- 2) Modifier la composition du MI et augmenter la proportion des bactéries du genre *Akkermansia*, *Lactobacillus* et *Bifidobactérium*.
- 3) Augmenter la production des AGCC (tels que le butyrate et l'acétate qui sont des métabolites de la digestion des polysaccharides par le MI).
- 4) Réduire la perméabilité de la barrière intestinale et donc diminuer le passage des bactéries et des LPS dans le sang.
- 5) Augmenter la production des peptides intestinaux GLP-1 et PYY.

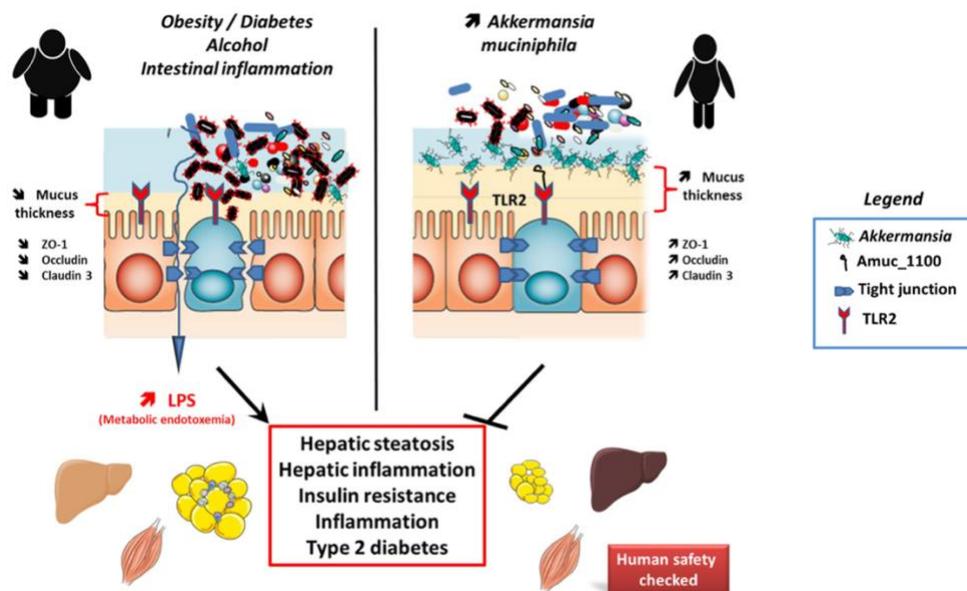
Figure 8 : Effets de l'usage des probiotiques (adapté à partir de Liang et al., 2021)



Il existe encore d'autres bactéries bénéfiques mais pas encore définies comme probiotique.

En particulier, *Akkermansia muciniphila* est une bactérie anaérobie gram négative qui appartient au phylum *Verrucomicrobia* et qui fait partie du MI. Elle est inversement corrélée à l'obésité, le DT2, les maladies cardiométaboliques et l'inflammation de bas grade. En effet, comme le montre la *figure 9*, elle est retrouvée en plus faible quantité chez les patients obèses, diabétiques, avec une maladie du foie ou de l'intestin. Une augmentation de la quantité d'*Akkermansia muciniphila* en supplémentation orale semble augmenter l'épaisseur du mucus intestinal ainsi que l'expression des jonctions serrées ce qui résulte en une amélioration des maladies métaboliques dans des études précliniques (Cani & de Vos, 2017).

Figure 9 : Les effets d'*Akkermansia muciniphila* (Cani & de Vos, 2017)



La bactérie a d'abord été testée chez les animaux et a démontré des effets bénéfiques contre l'obésité, contre l'inflammation et l'endotoxémie ainsi que contre la résistance à l'insuline (Everard et al., 2013).

Différentes techniques ont été étudiées afin d'inactiver la bactérie. Il a été démontré que par autoclavage la bactérie perdait tous ses effets protecteurs. Au contraire, la pasteurisation est une méthode d'inactivation thermique plus douce qui augmente la stabilité d'*Akkermansia muciniphila* et sa durée de conservation mais qui n'altère pas ses propriétés bénéfiques. Les effets bénéfiques ont même été amplifiés en utilisant la bactérie pasteurisée (Cani & de Vos, 2017).

Par la suite des études chez l'homme ont démarré. L'étude de *Plovier et coll.* est la première étude à avoir démontré la sécurité de l'usage d'*Akkermansia muciniphila* chez l'homme

(Plovier et al., 2017). Après cela, une autre étude a démontré qu'un apport oral journalier d'une dose de 10^{10} d'*Akkermansia muciniphila* vivante ou pasteurisée durant 3 mois est bien tolérée par l'homme et est sans danger. Cette étude randomisée contrôlée administre la bactérie *Akkermansia muciniphila* ou un placebo à des patients volontaires en surpoids et résistant à l'insuline. Elle démontre également que par rapport à un placebo cette bactérie semble améliorer la sensibilité à l'insuline, diminue le taux d'insuline dans le sang et diminue le taux de cholestérol sanguin. Cette étude a cependant été désignée d'abord pour évaluer la sécurité d'*Akkermansia muciniphila*, les données d'efficacité doivent être confirmées par d'autres études (Depommier et al., 2019).

Depuis le 1^{er} septembre 2021, *Akkermansia muciniphila* pasteurisée a été approuvée par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) en tant que « novel food » comme un ingrédient alimentaire sûr. C'est la première bactérie bénéfique de nouvelle génération qui entraîne des effets importants sur la santé approuvée par l'EFSA et elle sera probablement commercialisée en tant que complément alimentaire en 2022.

Pour conclure, les effets bénéfiques des probiotiques en général ont été démontrés dans plusieurs études chez des patients DT2. Cependant, pour l'instant dans la pratique clinique, l'effet des probiotiques sur la glycémie reste modeste par rapport à l'effet des hypoglycémiantes traditionnels (Scheithauer et al., 2020).

3.3.2. Les prébiotiques

« Un prébiotique est un substrat qui est utilisé de manière sélective par les micro-organismes hôtes conférant un avantage pour la santé » (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), s. d.).

Les prébiotiques les plus courants sont des glucides non digestibles, appelés aussi fibres (le plus souvent des fructanes non digestibles) mais d'autres composés tels que les polyphénols et les acides gras polyinsaturés possèdent également des propriétés prébiotiques.

On retrouve principalement les prébiotiques dans les fruits (par exemple les bananes) et les légumes (par exemple : asperge, oignon, ail, salsifis, racine de chicorée, poireau, cœur d'artichaud,...) mais on peut en trouver dans certains compléments alimentaires ou autres ingrédients également (par exemple : blé, riz). Les prébiotiques améliorent la consistance des selles et sont transformés par certaines bactéries du MI en AGCC qui possèdent de nombreuses propriétés bénéfiques sur la santé.

On peut observer de nombreuses études (voir *tableau 5*) qui démontrent un effet bénéfique de l'usage des prébiotiques sur la tolérance au glucose, cependant toutes les études réalisées ne sont pas encore concluantes et d'autres études sont nécessaires.

Sources	Nombres de participants	Intervention	Comparaison	Outcome primaire	Résultats
(Parnell & Reimer, 2009)	48 patients en surpoids (IMC > 25)	21 grammes par jour d'oligofructose durant 12 semaines	Placébo (maltodextrine)	Évaluation du poids, de la tolérance aux repas (satiété) et de la prise de nourriture	Réduction du poids et amélioration de l'homéostasie du glucose
(Dehghan et al., 2014)	52 patients en surpoids (IMC > 25) et atteints de DT2	10 grammes par jour d'inuline enrichie en oligofructose durant 8 semaines	Placébo (maltodextrine)	Évaluation de l'état glycémique, des marqueurs inflammatoires et de l'endotoxémie métabolique	Diminution significative de la glycémie plasmatique à jeun, de l'HbA1c, de l'IL-6, du TNF- α et des LPS
(C. Pedersen et al., 2016)	29 patients avec un DT2 contrôlé	5,5 grammes par jour d'un mélange de galacto-oligosaccharides durant 12 semaines	Placébo (maltodextrine)	Évaluation de la perméabilité intestinale, de l'endotoxémie et de la tolérance au glucose	Aucun effet significatif des outcomes mesurés
(Birkeland et al., 2021)	35 patients atteints de DT2	16 grammes par jour d'un mélange d'oligofructose et d'inuline durant 6 semaines	Placébo (maltodextrine)	Évaluation de l'effet des fibres prébiotiques sur les hormones régulatrices de l'appétit et sur l'apport énergétique.	Aucun changement significatif sur la sensation d'appétit ou sur l'apport énergétique

Tableau 5 : Études évaluant l'effet de prébiotiques dans le DT2

Ces études ne montrent pas toutes des effets significatifs. Une hypothèse peut être que la dose de prébiotiques administrée n'est pas suffisante ou que la durée du traitement n'est pas suffisamment longue.

Pour conclure, les prébiotiques impactent la composition du MI mais l'effet de l'usage des prébiotiques dans le DT2 reste encore à prouver.

3.3.3. Les symbiotiques

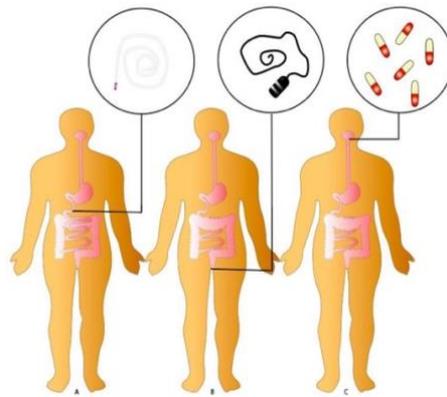
Les symbiotiques sont la combinaison de probiotiques et de prébiotiques. Placés ensemble, ils peuvent offrir des effets synergiques et avoir un effet thérapeutique plus complet sur l'hôte. Plusieurs études ont démontré des effets bénéfiques de l'usage de symbiotiques chez des patients DT2. Une méta-analyse a évalué l'effet global d'une supplémentation en symbiotiques chez des patients DT2 et a montré une amélioration significative du métabolisme du glucose (amélioration de la glycémie à jeun et de la résistance à l'insuline) ainsi qu'une amélioration du profil lipidique (triglycérides et cholestérol total). Cependant, aucun effet n'a été démontré sur la concentration en lipoprotéines de faible densité (LDL) ni sur la concentration en lipoprotéines de haute densité (HDL). Malgré la preuve de l'effet bénéfique de symbiotiques démontré, le mécanisme précis sur le métabolisme du glucose reste non élucidé. Différentes hypothèses sont proposées : les effets des symbiotiques seraient liés à la réduction du stress oxydatif ou bien les symbiotiques moduleraient l'inflammation mais aucune conclusion n'est faite à ce stade (Bock et al., 2021).

3.3.4. La transplantation de microbiote fécale (TMF)

« La TMF ou transplantation de selles, est une méthode qui place les selles d'un donneur sain dans le tractus intestinal d'un autre patient pour modifier directement le MI du receveur afin de normaliser sa composition et d'obtenir un bénéfice thérapeutique » (Wang et al., 2019).

La TMF peut se faire de différentes façons (voir *figure 10*) : soit à l'aide d'une sonde naso-duodénale (a), soit par colonoscopie (b) ou bien sous forme de capsules fécales lyophilisées prises par voie orale.

Figure 10 : Différentes méthodes de TMF (Fuhri Snethlage et al., 2020)



Cette stratégie thérapeutique est actuellement utilisée pour traiter des infections récurrentes à *Clostridium difficile* (Cammara et al., 2017).

Au-delà de cette application clinique, la TMF est à l'étude dans le traitement d'autres pathologies non-transmissibles telles que les maladies inflammatoires ou fonctionnelles de l'intestin (maladie de Crohn, syndrome du côlon irritable,...), l'autisme, la sclérose en plaque,...et les maladies métaboliques dont le DT2.

Une première étude pilote a d'abord démontré que la TMF d'un donneur maigre à un receveur obèse présentant un DT2 améliore significativement sa sensibilité périphérique à l'insuline (Vrieze et al., 2012). Cet effet a été confirmé par une seconde étude qui a également démontré qu'aucun effet bénéfique n'était observé lorsque le receveur avait au départ un MI génétiquement riche. De plus, cette étude a remarqué que la TMF ne montre plus d'effet sur la sensibilité à l'insuline au-delà de 18 semaines (Kootte et al., 2017).

La TMF semble donc être intéressante dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (Aron-Wisniewsky et al., 2019).

Cependant, l'innocuité de la TMF reste encore controversée. Une bactérie résistante produisant des bêta-lactamases à spectre étendu a été retrouvée chez 2 patients ayant subi une TMF à partir du même donneur et l'un d'eux en est décédé (DeFilipp et al., 2019).

Une sélection rigoureuse du donneur et le suivi de recommandations obligatoires sont nécessaires pour éviter ce genre d'évènement et pour obtenir une efficacité thérapeutique maximale. Cependant, la composition idéale du MI n'étant pas clairement établie, cela rend

difficile la sélection du donneur qui repose entre autre sur base d'un questionnaire médical et sur base de la richesse bactérienne du donneur. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer d'une part les caractéristiques du donneur à sélectionner pour obtenir une réponse thérapeutique optimale et d'autre part pour identifier les profils de patients qui pourraient bénéficier le plus de la TMF (Aron-Wisnewsky et al., 2019).

4) La nutrition

La nutrition fait partie de notre quotidien. Or, le mode de vie et les habitudes alimentaires sont des facteurs qui peuvent entraîner des changements dans la composition du MI. Il semblerait donc que la nutrition ait une place importante dans le traitement du DT2.

D'une manière générale, le type de régime alimentaire influence la diversité du MI et par ce fait impacte les fonctions de l'hôte. En effet, le MI fermente les macronutriments présents dans l'alimentation en nutriments absorbables par le corps qui sont par la suite capables d'influencer le métabolisme de l'hôte.

La fermentation des glucides (saccharolyse) dans le tractus gastro-intestinal produit des AGCC dont le butyrate, l'acétate et le propionate. Ces métabolites ont des effets bénéfiques sur la santé. Au contraire, la fermentation des protéines (protéolyse) ne produit pas beaucoup d'AGCC mais produit des AACB qui ont un effet néfaste sur l'organisme.

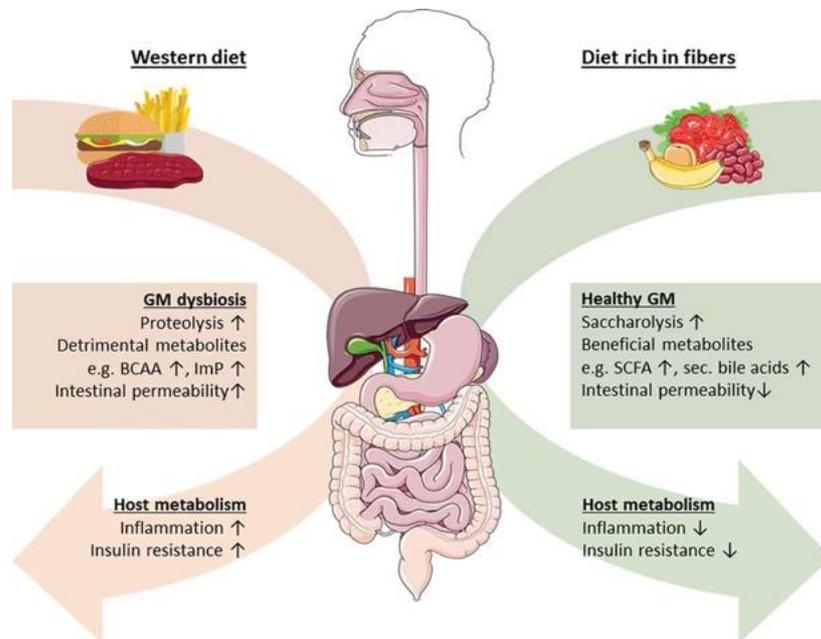
Comme le montre la *figure 11*, l'alimentation impacte la résistance à l'insuline en modulant le MI :

Lors d'un régime riche en sucres et graisses (régime « western diet »), une perte de diversité dans la composition du MI est observée. Plus particulièrement, on observe une diminution des *Bactéroidetes*, qui ont la propriété de transformer les fibres en nutriments absorbables par la muqueuse. On observe également une diminution des *Bacillus* et une augmentation des *Firmicutes*. L'augmentation de la protéolyse est associée à une diminution des AGCC, à une augmentation des AACB et à une augmentation de la perméabilité intestinale ce qui en résulte une augmentation de l'inflammation et de la résistance à l'insuline.

A l'inverse, une alimentation saine et enrichie en fibres améliore la diversité du MI (Warmbrunn et al., 2020). La saccharolyse des fibres par le MI est associée à une augmentation de la production des AGCC, une diminution des AACB et à une diminution de la perméabilité

intestinale ce qui en résulte une diminution de l'inflammation et de la résistance à l'insuline (Warmbrunn et al., 2020).

Figure 11 : Impacts de la nutrition sur le MI et sur l'organisme (Warmbrunn et al., 2020)



De manière plus précise, certains nutriments présents dans notre alimentation ont la capacité de moduler le MI et peuvent avoir des effets sur le métabolisme de l'hôte. En particulier, les fructanes de type inuline, les arabinosilanes (AX) et les polyphénols présents dans l'alimentation ont démontré des effets bénéfiques sur le MI :

- Les fructanes de type inuline sont présents dans différents légumes tels que les artichauts, les poireaux, les salsifis, les topinambours, l'ail, les oignons,... Ce sont des carbohydrates fermentables par le MI et de multiples études ont démontrés leurs effets bénéfiques sur l'hôte :

Une consommation plus élevée en légumes riches en fructane de type inuline modifie la composition du MI et ses fonctions. En effet, une étude réalisée en 2019 sur le campus de Louvain-La-Neuve a démontré l'impact de la nutrition sur la composition du MI. Cette étude est réalisée chez des patients en bonne santé chez qui un régime contrôlé à base de légumes riches en fructanes de type inuline a été administré durant 2 semaines (apport de 9 gramme par jour en fructane de type inuline). À la fin de cette étude, une modification de la composition du MI (augmentation des bactéries du genre *Bifidobacterium*, de la famille

Oxalobacteraceae, et des *Clostridiales*) ainsi qu'une diminution du désir de manger des aliments sucrés et salés et une plus grande satiété ont été observées.

Cependant, après 3 semaines, la composition du MI est revenue à son état de base. Cela démontre qu'une consommation continue en inuline de type fructane est nécessaire pour maintenir leurs effets bénéfiques sur le MI (Hiel et al., 2019).

Selon l'EFSA un apport de 25 grammes de fibres alimentaires par jour est nécessaire pour avoir un bon fonctionnement de notre intestin. Et dans ces 25 grammes, 12 grammes devraient être des fructanes de type inuline pour conserver toutes les fonctions adéquates du MI (European Food Safety Authority, s. d.).

- Les AX sont des carbohydrates également fermentables par le MI qui ont également démontrés des effets positifs sur la santé. On les retrouve principalement dans la farine de blé. Dans différentes études, la supplémentation en AX a induit une augmentation de certaines bactéries bénéfiques (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Provetella*, ...) et a amélioré la résistance à l'insuline.

En effet, l'étude de *Lu et coll.* a randomisé des sujets entre une alimentation riche en AX (50% farine entière, 36% de farine blanche et 14% d'AX) et une alimentation témoin (50% de farine entière et 50% de farine blanche) et a démontré qu'un apport riche en AX améliore significativement l'homéostasie du glucose chez les patients DT2 (Lu et al., 2004).

Cependant d'autres études sont nécessaire pour prouver que l'effet des AX sur le MI est associé à un effet bénéfique sur l'homéostasie du glucose.

- Finalement, les polyphénols (exemple : le resvératrol) sont retrouvés dans les fruits, les légumes, le chocolat, les noix, ... et sont fermentés par le MI. Ces polyphénols semblent moduler la composition du MI cependant aucun effet significatif sur la glycémie n'a été observé (Delzenne et al., 2015).

L'alimentation semble donc être un facteur crucial à prendre en compte lors de la prévention et du traitement du DT2. Cependant une meilleure connaissance des nutriments qui sont capables de moduler le MI est nécessaire pour pouvoir conseiller au mieux les patients DT2 sur leur alimentation.

5) Discussion et conclusion

Le DT2 est une maladie métabolique chronique souvent accompagnée d'autres perturbations physiologiques : dyslipidémie, obésité, hypertension,... Les facteurs de risque du DT2 sont génétiques d'une part, c'est-à-dire présents dès la naissance, et d'autre part environnementaux, tels que certains facteurs liés à notre mode de vie, nos habitudes, notre activité physique,...

Le diabète est aujourd'hui un problème de santé public majeur et représente une charge impressionnante en terme de coût pour la société. Malgré l'utilisation des médicaments antidiabétiques que nous connaissons et un changement du mode de vie, la prévalence du DT2 a plus que doublé depuis l'an 2000 et il touchera 10% des adultes en 2040 si nous n'agissons pas. La prévention du DT2 et le progrès de nouveaux traitements deviennent donc un besoin urgent.

Depuis quelques années, le MI a attiré l'attention de nombreux scientifiques et est aujourd'hui considéré comme un véritable organe ayant un impact sur la santé et dans le développement de certaines maladies. Les bactéries présentes dans le MI sont peut-être la source d'une nouvelle voie thérapeutique. Cependant, on a pu remarquer dans la littérature qu'il n'y a pas de réel consensus sur un MI sain. Chaque individu possède un MI unique et il existe une très grande variabilité entre les individus. Dès lors, il est difficile de savoir comment modifier le MI pour obtenir des effets bénéfiques sur la santé.

Dans ce mémoire, nous avons parcouru les connaissances actuelles de la littérature à propos de la place du MI dans le traitement du DT2.

Tout d'abord une différence dans la composition du MI entre des individus sains et des individus DT2 est démontrée dans de nombreuses études.

En effet, une diminution de la diversité des bactéries chez les patients DT2 semble être acceptée. Cependant, il est difficile de pointer une diminution ou augmentation de l'abondance de certaines bactéries en particulier, au vu des résultats contradictoires obtenus. Ceux-ci s'expliquent de par l'hétérogénéité des études entre-elles : les critères d'inclusion, la technique de séquençage, la région séquencée,... varient d'une étude à une autre.

Au-delà de ce lien de corrélation, on a des preuves que le MI joue un rôle causal dans le développement du DT2 et qu'il pourrait être une cible thérapeutique intéressante. En effet, il

est possible de moduler la sensibilité à l'insuline grâce à la TMF d'un donneur obèse ou sain vers un receveur DT2. L'inflammation de bas grade semble être impliquée dans ce lien, cependant les mécanismes sous-jacents restent non élucidés.

Ces liens de corrélation et de causalité, établis entre le DT2 et le MI, permettent une ouverture vers de nouvelles voies diagnostiques ou thérapeutiques dans la pratique clinique. Mais finalement, « *Quelle est la place du MI dans le traitement du DT2 ?* ».

Tout d'abord, le MI pourrait servir d'outil diagnostique du DT2 dans le futur et mettrait en avant l'intérêt de la médecine personnalisée afin d'améliorer la prévention du DT2. Cependant, à cause de la grande variabilité du MI entre les individus et par manque de connaissance sur la composition type d'un MI sain, le potentiel du MI en tant que biomarqueur du DT2 reste encore à être prouvé.

D'autre part, l'usage des probiotiques, des prébiotiques et des symbiotiques semble bénéfique dans le traitement du DT2 mais relativement faible par rapport aux traitements hypoglycémiantes actuels. Il pourrait être envisagé de les utiliser en addition des traitements connus ou en prévention chez les patients à risque de développer un DT2.

Une bactérie récemment considérée comme bénéfique dans la littérature, *Akkermansia muciniphila*, a démontré des résultats satisfaisants en terme de sécurité et ses effets bénéfiques dans le traitement du DT2 semblent très prometteurs.

Finalement, la TMF a également fait l'objet de nombreuses recherches et a démontré des effets bénéfiques sur l'homéostasie du glucose. Cependant, une fois de plus, par manque d'une définition de la composition du MI sain, la sélection du donneur reste difficile. De plus, la TMF expose le patient receveur à un risque d'infection et les effets bénéfiques ne sont pas prédictibles étant donné que l'efficacité de la TMF dépend de la composition de base du MI du receveur.

Une autre manière, à portée de tous, pour agir sur le MI est l'alimentation. Cependant, même si des études démontrent les effets de régimes particuliers sur le MI, les effets d'une modulation du MI via la nutrition sur le DT2 restent encore à être démontrés afin de pouvoir conseiller un régime bien particulier aux patients DT2 ou aux patients à risque de développer un DT2.

En conclusion de toutes ces preuves et suppositions, le MI semble être une solution de santé innovante pour traiter le DT2. Cependant d'autres études sont nécessaires pour confirmer les effets bénéfiques des traitements visant le MI sur le DT2 ainsi que pour appliquer ce type d'intervention en pratique clinique.

6) Bibliographie

- Aasmets, O., Lüll, K., Lang, J. M., Pan, C., Kuusisto, J., Fischer, K., Laakso, M., Lusic, A. J., & Org, E. (2021). Machine Learning Reveals Time-Varying Microbial Predictors with Complex Effects on Glucose Regulation. *mSystems*, *6*(1), e01191-20.
<https://doi.org/10.1128/mSystems.01191-20>
- A-Mansia Biotech. (s. d.). *La barrière intestinale—A-Mansia Biotech*. Consulté 29 décembre 2021, à l'adresse <https://www.a-mansia.com/fr/la-barriere-intestinale/>
- Aron-Wisnewsky, J., Clément, K., & Nieuwdorp, M. (2019). Fecal Microbiota Transplantation : A Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes? *Current Diabetes Reports*, *19*(8), 51. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1180-z>
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J.-M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., ... Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, *473*(7346), 174-180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A. I., & Ruslami, R. (2020). Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews*, *16*(5), 442-449.
<https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
- Binda, S., Hill, C., Johansen, E., Obis, D., Pot, B., Sanders, M. E., Tremblay, A., & Ouwehand, A. C. (2020). Criteria to Qualify Microorganisms as “Probiotic” in Foods and Dietary Supplements. *Frontiers in Microbiology*, *11*, 1662.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01662>
- Birkeland, E., Gharagozlian, S., Birkeland, K. I., Holm, O. K. S., Thorsby, P. M., & Aas, A.-M. (2021). Effect of inulin-type fructans on appetite in patients with type 2 diabetes : A randomised controlled crossover trial. *Journal of Nutritional Science*, *10*.
<https://doi.org/10.1017/jns.2021.70>

- Bock, P. M., Telo, G. H., Ramalho, R., Sbaraini, M., Leivas, G., Martins, A. F., & Schaan, B. D. (2021). The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 64(1), 26-41. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05295-1>
- Cammarota, G., Ianiro, G., Tilg, H., Rajilić-Stojanović, M., Kump, P., Satokari, R., Sokol, H., Arkkila, P., Pintus, C., Hart, A., Segal, J., Aloï, M., Masucci, L., Molinaro, A., Scaldaferri, F., Gasbarrini, G., Lopez-Sanroman, A., Link, A., Groot, P. de, ... Gasbarrini, A. (2017). European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 66(4), 569-580. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313017>
- Cani, P. D., & de Vos, W. M. (2017). Next-Generation Beneficial Microbes : The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01765>
- CBIP. (s. d.-a). *Diabète*. CBIP. Consulté 13 août 2021, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/start>
- CBIP. (s. d.-b). *Résultat de la recherche Metformine*. CBIP. Consulté 21 décembre 2021, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/keywords/Metformine?type=trade_family
- Centre Européen d'Etude du Diabète. (s. d.-a). *Diabètes et complications*. Centre européen d'étude du Diabète. Consulté 7 août 2021, à l'adresse <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/>
- Centre Européen d'Etude du Diabète. (s. d.-b). *Les chiffres du diabète*. Centre européen d'étude du Diabète. Consulté 13 août 2021, à l'adresse <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>
- CISMeF. (s. d.). *HeTOP* [Texte.portail]. Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen. Consulté 25 septembre 2021, à l'adresse https://www.hetop.eu/hetop/#rr=MSH_D_003924&q=type+2+diabetes

- Cresci, G. A., & Bawden, E. (2015). The Gut Microbiome : What we do and don't know. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 30(6), 734-746.
<https://doi.org/10.1177/0884533615609899>
- DeFilipp, Z., Bloom, P. P., Soto, M. T., Mansour, M. K., Sater, M. R. A., Huntley, M. H., Turbett, S., Chung, R. T., Chen, Y.-B., & Hohmann, E. L. (2019). Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910437>
- de Groot, P., Scheithauer, T., Bakker, G. J., Prodan, A., Levin, E., Khan, M. T., Herrema, H., Ackermans, M., Serlie, M. J. M., de Brauw, M., Levels, J. H. M., Sales, A., Gerdes, V. E., Ståhlman, M., Schimmel, A. W. M., Dallinga-Thie, G., Bergman, J. J., Holleman, F., Hoekstra, J. B. L., ... Nieuwdorp, M. (2020). Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut*, 69(3), 502-512.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318320>
- Dehghan, P., Pourghassem Gargari, B., & Asghari Jafar-abadi, M. (2014). Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus : A randomized controlled clinical trial. *Nutrition*, 30(4), 418-423. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.09.005>
- Delzenne, N. M., Cani, P. D., Everard, A., Neyrinck, A. M., & Bindels, L. B. (2015). Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 58(10), 2206-2217. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3712-7>
- Depommier, C., Everard, A., Druart, C., Plovier, H., Van Hul, M., Vieira-Silva, S., Falony, G., Raes, J., Maiter, D., Delzenne, N. M., de Barsey, M., Loumaye, A., Hermans, M. P., Thissen, J.-P., de Vos, W. M., & Cani, P. D. (2019). Supplementation with

- Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers : A proof-of-concept exploratory study. *Nature Medicine*, 25(7), 1096-1103.
<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>
- Doré, J., & Corthier, G. (2010). Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 34(4, Supplement 1), 7-16. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70002-6](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70002-6)
- Ebrahimzadeh Leylabadlo, H., Sanaie, S., Sadeghpour Heravi, F., Ahmadian, Z., & Ghotaslou, R. (2020). From role of gut microbiota to microbial-based therapies in type 2-diabetes. *Infection, Genetics and Evolution*, 81, 104268.
<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104268>
- Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(2), 141-150. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>
- European Food Safety Authority. (s. d.). *L'EFSA établit des valeurs nutritionnelles de référence européennes pour les apports en nutriments | Autorité européenne de sécurité des aliments*. Consulté 10 janvier 2022, à l'adresse <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/nda100326>
- Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J. P., Druart, C., Bindels, L. B., Guiot, Y., Derrien, M., Muccioli, G. G., Delzenne, N. M., Vos, W. M. de, & Cani, P. D. (2013). Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(22), 9066-9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
- Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55-71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>

- Fuhri Snethlage, C. M., Nieuwdorp, M., & Hanssen, N. M. J. (2020). Faecal microbiota transplantation in endocrine diseases and obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101483. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101483>
- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51, 102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
- Gwen Falony, Marie Joossens, Sara Vieira-Silva, Jun Wang, Youssef Darzi, & et al. (2016). *Population-level analysis of gut microbiome variation*. 352(6285). <https://doi.org/10.1126/science.aad3503>
- Hiel, S., Bindels, L. B., Pachikian, B. D., Kalala, G., Broers, V., Zamariola, G., Chang, B. P. I., Kambashi, B., Rodriguez, J., Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Thissen, J.-P., Luminet, O., Bindelle, J., & Delzenne, N. M. (2019). Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 109(6), 1683-1695. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz001>
- Horton, F., Wright, J., Smith, L., Hinton, P. J., & Robertson, M. D. (2014). Increased intestinal permeability to oral chromium (51Cr) -EDTA in human Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 31(5), 559-563. <https://doi.org/10.1111/dme.12360>
- International Diabetes Federation. (2019a). *Bilan mondial du diabète*. <https://diabetesatlas.org/fr/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
- International Diabetes Federation. (2019b). *L'atlas du diabète de la FID 9ème édition*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf?sequence=1>
- International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). (s. d.). *Prebiotics*. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Consulté 21 décembre 2021, à l'adresse <https://isappscience.org/for-scientists/resources/prebiotics/>

- Kobyliak, N., Falalyeyeva, T., Mykhalchyshyn, G., Kyriienko, D., & Komissarenko, I. (2018). Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients : Randomized clinical trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(5), 617-624. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015>
- Kootte, R. S., Levin, E., Salojärvi, J., Smits, L. P., Hartstra, A. V., Udayappan, S. D., Hermes, G., Bouter, K. E., Koopen, A. M., Holst, J. J., Knop, F. K., Blaak, E. E., Zhao, J., Smidt, H., Harms, A. C., Hankemeijer, T., Bergman, J. J. G. H. M., Romijn, H. A., Schaap, F. G., ... Nieuwdorp, M. (2017). Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metabolism*, 26(4), 611-619.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.008>
- Lambeth, S. M., Carson, T., Lowe, J., Ramaraj, T., Leff, J. W., Luo, L., Bell, C. J., & Shah, V. O. (2015). Composition, Diversity and Abundance of Gut Microbiome in Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Journal of diabetes and obesity*, 2(3), 1-7. <https://doi.org/10.15436/2376-0949.15.031>
- Larsen, N., Vogensen, F. K., van den Berg, F. W. J., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., Al-Soud, W. A., Sørensen, S. J., Hansen, L. H., & Jakobsen, M. (2010). Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS ONE*, 5(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Almeida, M., Arumugam, M., Batto, J.-M., Kennedy, S., Leonard, P., Li, J., Burgdorf, K., Grarup, N., Jørgensen, T., Brandslund, I., Nielsen, H. B., Juncker, A. S., Bertalan, M., ... Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464), 541-546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>

- Li, J., Jia, H., Cai, X., Zhong, H., Feng, Q., Sunagawa, S., Arumugam, M., Kultima, J. R., Prifti, E., Nielsen, T., Juncker, A. S., Manichanh, C., Chen, B., Zhang, W., Levenez, F., Wang, J., Xu, X., Xiao, L., Liang, S., ... Wang, J. (2014). An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature Biotechnology*, *32*(8), 834-841. <https://doi.org/10.1038/nbt.2942>
- Liang, T., Wu, L., Xi, Y., Li, Y., Xie, X., Fan, C., Yang, L., Yang, S., Chen, X., Zhang, J., & Wu, Q. (2021). Probiotics supplementation improves hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertension in type 2 diabetes mellitus : An update of meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *61*(10), 1670-1688. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1764488>
- Lu, Z. X., Walker, K. Z., Muir, J. G., & O'Dea, K. (2004). Arabinoxylan fibre improves metabolic control in people with Type II diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*, *58*(4), 621-628. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601857>
- Madempudi, R. S., Ahire, J. J., Neelamraju, J., Tripathi, A., & Nanal, S. (2019). Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus : A double blind, randomized, placebo controlled study. *PLOS ONE*, *14*(11), e0225168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225168>
- Malard, F., Dore, J., Gaugler, B., & Mohty, M. (2021). Introduction to host microbiome symbiosis in health and disease. *Mucosal Immunology*, *14*(3), 547-554. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00365-4>
- Martin, R., Nauta, A., Ben Amor, K., Knippels, L., Knol, J., & Garssen, J. (2010). Early life : Gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*, *1*(4), 367-382. <https://doi.org/10.3920/BM2010.0027>
- Mazruei Arani, N., Emam-Djomeh, Z., Tavakolipour, H., Sharafati-Chaleshtori, R., Soleimani, A., & Asemi, Z. (2019). The Effects of Probiotic Honey Consumption on

- Metabolic Status in Patients with Diabetic Nephropathy : A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 11(4), 1195-1201.
<https://doi.org/10.1007/s12602-018-9468-x>
- Mobini, R., Tremaroli, V., Ståhlman, M., Karlsson, F., Levin, M., Ljungberg, M., Sohlin, M., Bertéus Forslund, H., Perkins, R., Bäckhed, F., & Jansson, P.-A. (2017). Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes : A randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(4), 579-589.
<https://doi.org/10.1111/dom.12861>
- Navab-Moghadam, F., Sedighi, M., Khamseh, M. E., Alaei-Shahmiri, F., Talebi, M., Razavi, S., & Amirmozafari, N. (2017). The association of type II diabetes with gut microbiota composition. *Microbial Pathogenesis*, 110, 630-636.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.07.034>
- Organisation mondiale de la Santé. (2016). *Rapport mondial sur le diabète*. bibliothèque de l'OMS. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf?sequence=1>
- P. Marteau. (2013). *Microbiote intestinale*. volume 8(n°2). https://www.spo-dz.com/wp-content/uploads/youzer/file_5df350e824bf3.pdf
- Parnell, J. A., & Reimer, R. A. (2009). Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(6), 1751-1759.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27465>
- Pedersen, C., Gallagher, E., Horton, F., Ellis, R. J., Ijaz, U. Z., Wu, H., Jaiyeola, E., Diribe, O., Duparc, T., Cani, P. D., Gibson, G. R., Hinton, P., Wright, J., Racione, R. L., & Robertson, M. D. (2016). Host–microbiome interactions in human type 2 diabetes

following prebiotic fibre (galacto-oligosaccharide) intake. *British Journal of Nutrition*, 116(11), 1869-1877. <https://doi.org/10.1017/S0007114516004086>

Pedersen, H. K., Gudmundsdottir, V., Nielsen, H. B., Hyotylainen, T., Nielsen, T., Jensen, B. A. H., Forslund, K., Hildebrand, F., Prifti, E., Falony, G., Le Chatelier, E., Levenez, F., Doré, J., Mattila, I., Plichta, D. R., Pöhö, P., Hellgren, L. I., Arumugam, M., Sunagawa, S., ... Pedersen, O. (2016). Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*, 535(7612), 376-381. <https://doi.org/10.1038/nature18646>

Pelaseyed, T., Bergström, J. H., Gustafsson, J. K., Ermund, A., Birchenough, G. M. H., Schütte, A., van der Post, S., Svensson, F., Rodríguez-Piñeiro, A. M., Nyström, E. E. L., Wising, C., Johansson, M. E. V., & Hansson, G. C. (2014). The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunological reviews*, 260(1), 8-20. <https://doi.org/10.1111/imr.12182>

Pileje Laboratoire. (s. d.). *L'intestin, notre second cerveau avec 200 millions de neurones ?* Consulté 31 octobre 2021, à l'adresse <https://www.pileje.fr/revue-sante/intestin-second-cerveau>

Plovier, H., Everard, A., Druart, C., Depommier, C., Van Hul, M., Geurts, L., Chilloux, J., Ottman, N., Duparc, T., Lichtenstein, L., Myridakis, A., Delzenne, N. M., Klievink, J., Bhattacharjee, A., van der Ark, K. C. H., Aalvink, S., Martinez, L. O., Dumas, M.-E., Maiter, D., ... Cani, P. D. (2017). A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine*, 23(1), 107-113. <https://doi.org/10.1038/nm.4236>

- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S10-S15. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>
- Pushpanathan, P., Srikanth, P., Seshadri, K. G., Selvarajan, S., Pitani, R. S., Kumar, T. D., & Janarthanan, R. (2016). Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Individuals and Correlation with Monocyte Chemoattractant Protein1 and Interferon Gamma from Patients Attending a Tertiary Care Centre in Chennai, India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(4), 523-530. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183474>
- P.Valensi, E.Cosson, & Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU Jean Verdier, BONDY. (2006). *Physiopathologie des complications du diabète. Cahier I*(213). <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/01/023.pdf>
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., ... Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Quigley, E. M. M. (2013). Gut Bacteria in Health and Disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 9(9), 560-569.
- Rackaityte, E., Halkias, J., Fukui, E. M., Mendoza, V. F., Hayzelden, C., Crawford, E. D., Fujimura, K. E., Burt, T. D., & Lynch, S. V. (2020). Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero. *Nature Medicine*, 26(4), 599-607. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0761-3>

- Rittiphairoj, T., Pongpirul, K., Janchot, K., Mueller, N. T., & Li, T. (2020). Probiotics Contribute to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, *12*(3), 722-734. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa133>
- Rodriguez, J., Hiel, S., & Delzenne, N. M. (2018). Metformin : Old friend, new ways of action-implication of the gut microbiome? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *21*(4), 294-301. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000468>
- Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M. C., Marchesi, J. R., & Collado, M. C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*, *26*, 10.3402/mehd.v26.26050. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>
- Sato, J., Kanazawa, A., Ikeda, F., Yoshihara, T., Goto, H., Abe, H., Komiya, K., Kawaguchi, M., Shimizu, T., Ogihara, T., Tamura, Y., Sakurai, Y., Yamamoto, R., Mita, T., Fujitani, Y., Fukuda, H., Nomoto, K., Takahashi, T., Asahara, T., ... Watada, H. (2014). Gut Dysbiosis and Detection of “Live Gut Bacteria” in Blood of Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, *37*(8), 2343-2350. <https://doi.org/10.2337/dc13-2817>
- Scheithauer, T. P. M., Rampanelli, E., Nieuwdorp, M., Vallance, B. A., Verchere, C. B., van Raalte, D. H., & Herrema, H. (2020). Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Immunology*, *11*, 2546. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, *14*(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>

- Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, *116*(7), 1793-1801.
<https://doi.org/10.1172/JCI29069>
- Tap, J., Mondot, S., Levenez, F., Pelletier, E., Caron, C., Furet, J.-P., Ugarte, E., Muñoz-Tamayo, R., Paslier, D. L. E., Nalin, R., Dore, J., & Leclerc, M. (2009). Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environmental Microbiology*, *11*(10), 2574-2584. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x>
- Thaiss, C. A., Levy, M., Grosheva, I., Zheng, D., Soffer, E., Blacher, E., Braverman, S., Tengeler, A. C., Barak, O., Elazar, M., Ben-Zeev, R., Lehavi-Regev, D., Katz, M. N., Pevsner-Fischer, M., Gertler, A., Halpern, Z., Harmelin, A., Amar, S., Serradas, P., ... Elinav, E. (2018). Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.aar3318>
- van der Vossen, E. W. J., Bastos, D., Stols-Gonçalves, D., de Goffau, M. C., Davids, M., Pereira, J. P. B., Li Yim, A. Y. F., Henneman, P., Netea, M. G., de Vos, W. M., de Jonge, W., Groen, A. K., Nieuwdorp, M., & Levin, E. (2021). Effects of fecal microbiota transplant on DNA methylation in subjects with metabolic syndrome. *Gut Microbes*, *13*(1), 1993513. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1993513>
- Vandeputte, D., Falony, G., Vieira-Silva, S., Tito, R. Y., Joossens, M., & Raes, J. (2016). Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut*, *65*(1), 57-62.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309618>
- Vrieze, A., Nood, E. V., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R. S., Bartelsman, J. F. W. M., Dallinga-Thie, G. M., Ackermans, M. T., Serlie, M. J., Oozeer, R., Derrien, M., Druesne, A., Vlieg, J. E. T. V. H., Bloks, V. W., Groen, A. K., Heilig, H. G. H. J., Zoetendal, E. G., Stroes, E. S., Vos, W. M. de, ... Nieuwdorp, M. (2012). Transfer of

- Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *Gastroenterology*, *143*(4), 913-916.e7.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
- Wang, J.-W., Kuo, C.-H., Kuo, F.-C., Wang, Y.-K., Hsu, W.-H., Yu, F.-J., Hu, H.-M., Hsu, P.-I., Wang, J.-Y., & Wu, D.-C. (2019). Fecal microbiota transplantation : Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*, *118*, S23-S31.
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>
- Warmbrunn, M. V., Herrema, H., Aron-Wisnewsky, J., Soeters, M. R., Van Raalte, D. H., & Nieuwdorp, M. (2020). Gut microbiota : A promising target against cardiometabolic diseases. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, *15*(1), 13-27.
<https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1720511>
- Yatsunenکو, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lauber, C., Clemente, J. C., Knights, D., ... Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, *486*(7402), 222-227.
<https://doi.org/10.1038/nature11053>
- Yuan, J., Hu, Y. J., Zheng, J., Kim, J. H., Sumerlin, T., Chen, Y., He, Y., Zhang, C., Tang, J., Pan, Y., & Moore, M. (2020). Long-term use of antibiotics and risk of type 2 diabetes in women : A prospective cohort study. *International Journal of Epidemiology*, *49*(5), 1572-1581. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa122>
- Zhang, Q., & Hu, N. (2020). Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, *13*, 5003-5014. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S286430>

- Zhang, X., Shen, D., Fang, Z., Jie, Z., Qiu, X., Zhang, C., Chen, Y., & Ji, L. (2013). Human Gut Microbiota Changes Reveal the Progression of Glucose Intolerance. *PLOS ONE*, 8(8), e71108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071108>
- Zhang, Y.-J., Li, S., Gan, R.-Y., Zhou, T., Xu, D.-P., & Li, H.-B. (2015). Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 7493-7519. <https://doi.org/10.3390/ijms16047493>
- Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y. Y., Wang, X., Fu, H., Xue, X., Lu, C., Ma, J., Yu, L., Xu, C., Ren, Z., Xu, Y., Xu, S., Shen, H., Zhu, X., Shi, Y., Shen, Q., ... Zhang, C. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*, 359(6380), 1151-1156. <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique qui touche un nombre impressionnant de patients dans le monde. Cette maladie a une haute prévalence et de graves comorbidités. Dès lors de nouveaux traitements et moyens de prévention sont recherchés.

Le microbiote intestinal regroupe l'ensemble des bactéries, virus et champignons qui colonisent notre intestin et est aujourd'hui considéré comme un véritable organe. Il semble avoir un réel impact dans le développement de certaines pathologies dont le diabète de type 2. En effet, la composition du microbiote intestinal est altérée chez les patients atteints de diabète de type 2. Cependant le mécanisme décrivant l'implication du microbiote intestinal dans le développement du diabète de type 2 reste encore inconnu à ce jour. Ce lien établi entre le diabète de type 2 et le microbiote intestinal permet le développement de nouveaux outils de diagnostic du diabète, la compréhension de certains traitements actuels tels que la metformine et ouvre la voie à de nouveaux traitements du diabète de type 2 (probiotiques, prébiotiques, symbiotiques, transplantation de microbiote fécale). L'objectif de ce mémoire est de réaliser un résumé de la littérature actuelle sur la compréhension de ce lien entre le diabète de type 2 et le microbiote intestinal et d'observer quelles sont les réelles conséquences de ce lien dans la pratique clinique actuelle.

Type 2 diabetes is a chronic metabolic disease that affects a large number of patients worldwide. This disease has a high prevalence and severe comorbidities. Therefore, new treatments and prevention methods are under investigation.

The gut microbiota includes all the bacteria, viruses and fungi that colonize our intestine and is nowadays considered as a real organ. It seems that it has a real impact on the development of some pathologies including type 2 diabetes. Indeed, the composition of the gut microbiota is different for patients suffering from type 2 diabetes. However, the mechanism describing the involvement of the gut microbiota in the development of type 2 diabetes remains unknown. This link between type 2 diabetes and the gut microbiota allows the development of new diagnostic tools for diabetes. Moreover, it enhances the understanding of current treatments such as metformin and opens the way to new treatments for type 2 diabetes (probiotics, prebiotics, symbiotics, fecal microbiota transplantation). The aim of this thesis is to summarize the current knowledge referring to this link between type 2 diabetes and the gut microbiota and to analyze the real consequences of this link in the current clinical practice.