

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE: 2022

THESE 2022/TOU3/2130

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

ROUCH Arnaud

**LA PLACE DES PROBIOTIQUES EN  
PREVENTION DU DIABETE GESTATIONNEL**

Date de soutenance

15/12/2022

Directeur de thèse : VALENTIN Alexis

**JURY**

Président : VALENTIN Alexis  
1er assesseur : CAZALBOU Sophie  
2ème assesseur : GALY GASPARROU Marie-Anne

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 4 avril 2022**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique Pharmacognosie
		Mme VANSTEELENDT M.	Mathématiques
		Mme WHITE-KONING M. (*)	

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	9
Partie 1 : Généralités sur les probiotiques .....	10
I. Le microbiote intestinal.....	10
1. Microbiote et microbiome .....	10
2. Composition du microbiote intestinal.....	10
3. Origine et développement du microbiote intestinal.....	11
a) En pré-natal .....	11
b) Lors de l'accouchement.....	11
c) La variabilité du microbiote chez l'individu pendant sa vie .....	12
4. Quel rôle à le microbiote intestinal ? .....	15
a) Microbiote et effet sur la barrière intestinale.....	15
b) Microbiote et fonction métabolique .....	16
c) Microbiote et fonction immunitaire .....	17
II. Généralités sur les probiotiques .....	20
1. Définitions .....	20
2. Historique et découverte .....	20
3. Probiotiques et prébiotiques : quelles différences ? .....	21
4. Classification des micro-organismes .....	22
a) Le domaine des Bactéries.....	22
b) Qu'en est-il du microbiote ?.....	23
c) Comment choisir les bactéries utiles pour la santé de l'Homme ? .....	24
5. Caractéristiques des souches utilisées dans la micro-nutrition .....	24
6. Production des probiotiques .....	26
a) Procédé de fabrication .....	26
b) Quelques normes ou règlements : .....	27
c) Cadre réglementaire.....	28
Partie 2 : Le trouble diabétique et son lien avec la grossesse.....	31
I. Le diabète de type 1 .....	31
1. Physiopathologie et épidémiologie .....	31
2. Symptômes et diagnostic .....	31
3. Prise en charge et surveillance .....	32
II. Le diabète de type 2 .....	32
1. Physiopathologie et épidémiologie .....	32

2.	Prise en charge .....	33
III.	Les complications possibles du diabète .....	35
IV.	Le diabète gestationnel .....	36
1.	Définition et épidémiologie.....	36
2.	Dépistage et diagnostic .....	39
3.	Symptômes et complications du diabète gestationnel .....	40
A)	Symptômes.....	40
B)	Les complications maternelles .....	42
C)	Les complications fœtales .....	45
D)	Les traitements possibles .....	48
Partie 3 : La prise en charge du diabète gestationnel .....		50
I.	Les règles hygiéno-diététiques.....	50
1.	Le suivi de la glycémie par auto-surveillance.....	50
2.	La prise en charge diététique de la femme enceinte diabétique.....	51
A)	La surveillance alimentaire.....	52
B)	) Quelle activité physique pratiquer ? .....	52
C)	La supplémentation en compléments alimentaires .....	53
D)	Pour quels résultats ? .....	56
II.	Les micro-organismes intestinaux et probiotiques .....	60
1.	Leur action dans la régulation glycémique.....	60
2.	La supplémentation dans le cadre du diabète de type 2 .....	62
III.	La place de la micro nutrition dans le diabète gestationnel .....	64
1.	Les souches utilisées.....	64
A)	Les lactobacilles .....	64
B)	Les bifidobactéries.....	65
2.	Quels résultats dans le diabète gestationnel ? .....	65
3.	Lactobacillus Rhamnosus HN001 .....	67
4.	Son action sur le diabète gestationnel .....	68
Partie 4 : Etude de terrain .....		70
I.	Généralités .....	73
II.	Que savez-vous des probiotiques.....	73
III.	Le diabète gestationnel .....	74
<b>Conclusion</b> .....		76
<b>Bibliographie</b> .....		77

## Liste des Illustrations

Fig 1 : L'Influence de différents facteurs sur la composition du microbiote intestinal (7)

Fig 2 : Facteurs influençant le développement du microbiote (13)

Fig 3 : Régulation microbienne du métabolisme de l'hôte (18)

Fig 4 : Le rôle du microbiote intestinal dans la réaction immunitaire (19)

Fig 5 : représentation simplifiée de l'arbre phylogénétique selon C.R.Woese (26)

Fig 6 : exemple de classification de *S.aureus* (28)

Fig 7 : Les effets sur la santé de différents microorganismes d'après Gibson et Roberfroid (30)

Table I : Principaux micro-organismes utilisés en tant que probiotiques dans les produits pharmaceutiques ou dans l'alimentation selon les critères QPS de l'EFSA (33)

Fig 8 : Schéma du procédé de fabrication des probiotiques d'après Kurt Fenster (35)

Fig 9 : Recommandations pour le dépistage du diabète gestationnel (60)

Fig 10 : Les complications anténatales selon l'IMC des futures mamans d'après l'étude de NJ Sebire et al (71)

Fig 11 : Fréquence des césariennes selon la catégorie de la glycémie dans l'étude HAPO (63)

## Liste des abréviations

HMO : Human Milk Oligosaccharide (oligosaccharides du lait maternel)

TGF- $\beta$  : Transformine Growth Factor

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1

GIP : Glucose-dependant Insulintropic Polypeptide

PYY : Peptide YY

PRR : Patern Recognition Receptor

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène

LB : Lymphocytes B

LT : Lymphocytes T

Lymphocytes T NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

FOS : fructo-oligosaccharides

GOS : galacto-oligosaccharides

AG : Acides gras

ATP : Adénosine Triphosphate

EFSA : European Food Safety Authority

QPS : Présomption d'Innocuité Reconnue

UE : Union européenne

ISO : Organisation internationale de normalisation

HQB : Haute Qualité pour Bébé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

EMA : Agence Européenne du Médicament

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

HbA1c : Hémoglobine glyquée sanguine

AOD : Antidiabétiques oraux

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ALFEDIAM : Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques

HAPO : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

HPL : lactogène placentaire humaine

INED : Institut National d'Etudes Démographiques

CEMACH : Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (Enquête confidentielle sur la santé maternelle et infantile)

DASRI : déchets d'activités de soins à risques infectieux

RR : Risque relatif

IG : Indice glycémique

LPS : Lipopolysaccharides

HOMA : Homeostasis Model Assessment of insuline resistance

ECR : Essai Clinique Randomisé

## Introduction

Les probiotiques ne sont que peu abordés pendant les études universitaires pharmaceutiques. Pourtant, grâce à mon expérience personnelle et professionnelle, de nombreux effets positifs sur la flore intestinale et sur la santé peuvent découler de la supplémentation en ces micro-organismes. C'est pourquoi j'ai décidé d'aborder ce grand domaine dans mon travail de fin d'étude.

Dans une société où les personnes deviennent de plus en plus actives sur leur santé grâce notamment aux nombreuses informations que l'on trouve sur internet (avec plus ou moins de fiabilité), et le désir de se soigner à l'aide de méthodes moins chimiques, les probiotiques peuvent représenter un nouvel atout pour le pharmacien dans son rôle de conseil auprès des patients et dans ses actions pour la prévention du capital santé.

J'ai choisi de développer l'intérêt de ces micro-organismes en insistant sur le potentiel préventif qu'ils représentent sur la principale complication de la grossesse : le diabète gestationnel. Lors de la grossesse, les classes thérapeutiques et les options pour soigner une quelconque maladie sont limitées, et l'objectif de ce travail sera de montrer la possibilité d'utiliser les probiotiques chez la femme enceinte pour prévenir de la survenue du diabète gestationnel et s'assurer qu'ils sont sans risque durant la grossesse.

Pour ce faire, la première partie de mon travail sera axée sur le microbiote intestinal et les probiotiques, et commencera par la description du microbiote intestinal et son développement au fur et à mesure de l'avancée dans la vie. Ensuite, les effets bénéfiques sur la santé d'une flore intestinale optimale seront développés, avant d'aborder comment sont produits les probiotiques, leur classification et leur statut dans la santé chez l'humain.

Les différences entre les diabètes seront développées dans la deuxième partie. Bien que ressemblantes, nous verrons que les diabètes gestationnels, de type 1 et de type 2 sont différents en matière de dépistage et de prise en charge, ainsi que dans les complications possibles.

La dernière partie de mon travail va faire le point sur la prise en charge du diabète gestationnel, que ce soit par des méthodes médicamenteuses ou par des médecines alternatives et notamment la micronutrition.

# Partie 1 : Généralités sur les probiotiques

## I. Le microbiote intestinal humain

### 1. Microbiote et microbiome

Le microbiote se définit comme l'« ensemble des micro-organismes vivant dans un écosystème donné » (1). Autrefois appelé « flore », le microbiote aura certaines spécificités dans son rôle et sa composition selon sa localisation : on retrouve différents microbiotes au sein de l'organisme selon l'organe auquel on se réfère : les principaux microbiotes, quantitativement parlant, sont les microbiotes intestinaux, cutanés et vaginaux.

Les micro-organismes composant notre microbiote, c'est-à-dire les bactéries, les protozoaires ou encore les levures (champignons), vivent en équilibre et sont tolérés par notre système immunitaire. On qualifie les interactions entre ces micro-organismes et l'hôte de symbiose, ou plus précisément de mutualisme puisque chacun bénéficie de la présence de l'autre. Grâce à cette étroite relation entre le microbiote et l'organisme, l'être humain en tire de nombreux bénéfices.

Pour faciliter les choses, lorsque le terme microbiote sera cité dans ce travail, il fera référence au microbiote intestinal.

Toutes les découvertes concernant le microbiote sont assez récentes dans le domaine médical : la notion de microbiome est apparue en 2001 suite aux recherches du microbiologiste Joshua Lederberg. Ce chercheur américain fut le premier microbiologiste à utiliser ce mot pour caractériser l'ensemble du génome exprimé au sein du microbiote. (2)

### 2. Composition du microbiote intestinal

Dans une étude récente (2016), Ron Sender et son équipe ont procédé à une mise à jour des connaissances sur le nombre de cellules humaines et bactériennes dans le corps. En couplant les données disponibles en terme de quantité cellulaires à celles sur les volumes des compartiments, il en est ressorti que chez l'humain de « référence », pesant 70 kilogrammes, le rapport entre cellules bactériennes et cellules humaines était d'environ 1:1, bien que ce chiffre varie en fonction de l'âge, du sexe ou de l'origine ethnique de la personne. Pour comprendre ce chiffre, il suffit de regarder les valeurs concernant ces populations cellulaires : les cellules humaines (représentées à 90% par la lignée hématopoïétique) sont au nombre de

$3 \times 10^{13}$ . (3) A titre de comparaison, le nombre de cellules bactériennes est d'environ  $3,8 \times 10^{13}$ . Retrouvées partout, que ce soit sur les surfaces corporelles externes telle que la peau, ou internes (muqueuse buccale) ; leur présence est majoritaire au sein du microbiote intestinal et notamment du colon. C'est effectivement au niveau colique que l'on retrouve près de 46% des bactéries. On comprend mieux pourquoi le microbiote intestinal est considéré comme un organe à part entière et fait l'objet de nombreuses recherches. (3)

### 3. Origine et développement du microbiote intestinal

#### a) En pré-natal

Le microbiote commence son développement chez l'humain durant la période fœtale, bien avant l'accouchement. Jusqu'à récemment, on pensait que le liquide amniotique était stérile, et que le fœtus était « protégé » des bactéries avant l'accouchement, mais ce n'est pas le cas. (4)

Il y a quelques années, la présence de bactéries au sein de l'environnement fœtal témoignait d'un état inflammatoire ou d'une pathologie. Pourtant, d'après une étude de 2016, « la présence de bactéries dans la placenta humain sain, le cordon ombilical et le méconium suggère que le contact microbien fœtal est un phénomène physiologique, mais l'importance des microbes intra-utérins pour la colonisation intestinale du nourrisson reste à élucider ». (5)

Bien que ces données n'apportent pas de réponse précise sur l'importance de ces bactéries concernant le futur développement du microbiote de l'enfant, cela permet de justifier qu'une partie de ce dernier se met en place bien avant la naissance.

#### b) Lors de l'accouchement

C'est lors de la naissance que le nouveau-né va entrer en contact avec de nombreuses bactéries et commencer à développer son microbiote. Ces changements vont être différents entre tous les enfants, et seront influencés par de nombreux facteurs, le premier résulte de la voie d'accouchement de la mère.

Les différences de population bactérienne au sein du microbiote des nouveau-nés ont été étudiées et démontrées. L'une de ces études a souhaité analyser et comparer les types de bactéries chez la mère et l'enfant selon que les enfants sont nés par voie naturelle, ou par césarienne. (6)

Pour ce faire, les bactéries buccales, vaginales et cutanées de la mère ont été récupérées 1h avant l'accouchement, puis la même chose a été faite sur le bébé (peau, muqueuse buccale, aspiration naso-pharyngée moins de 5 minutes et analyse du méconium moins de 24h après l'accouchement). Cela a donné lieu à plusieurs échantillons selon la zone de prélèvement ou le « type » d'accouchement.

Même si certaines bactéries communes ont été retrouvées, les nourrissons nés par voie naturelle sont, à la naissance, peuplés principalement par les bactéries vaginales de la mère (de type *Lactobacillus*).

En comparaison, les bactéries retrouvées chez ceux nés par césarienne sont principalement celles du microbiote cutané maternel (de type *Staphylococcus*). L'analyse précise aussi que la proportion de Bifidobactéries est diminuée, et que des bactéries de type anaérobie telles que *Clostridium difficile* se sont développées dans le microbiote du nouveau-né accouché par césarienne. (6) Les différences entre les types de bactéries ainsi que leurs effets sur l'organisme seront abordées dans la sous partie sur les probiotiques (cf partie 1, II, 4, c)

### c) La variabilité du microbiote chez l'individu pendant sa vie

Même si l'on sait désormais qu'un certain nombre de bactéries est commun à tous les individus, d'autres vont être sujet-dépendant : de nombreux facteurs liés au déroulé de la vie entraînent une variabilité intrinsèque du développement et de la composition de notre microbiote.

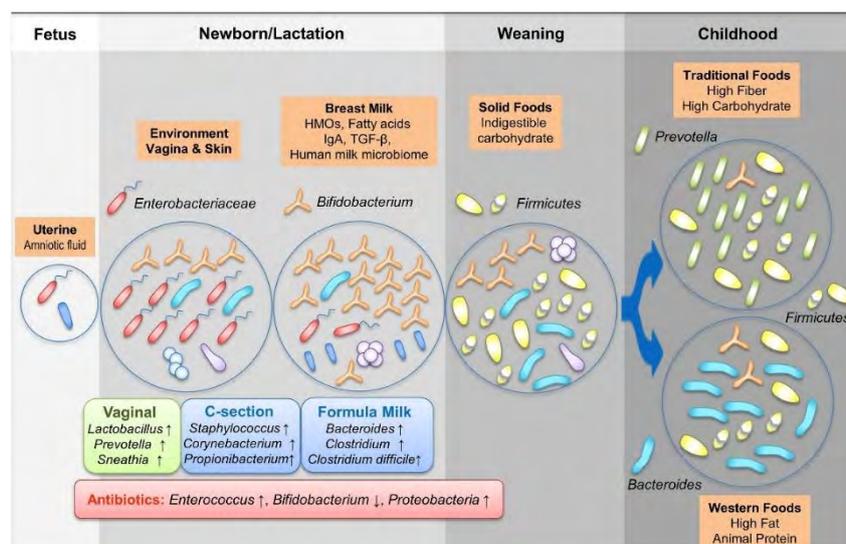


Fig 1 : L'Influence de différents facteurs sur la composition du microbiote intestinal (7)

Le mode d'accouchement va donc être le premier intervenant dans la modification de la composition du microbiote chez le nouveau-né. Cette diversité va se poursuivre jusqu'à l'obtention du microbiote adulte qui restera plus ou moins stable en dépit de possibles perturbations.

### 1. Le lait maternel

La composition du microbiote est modifiée selon le choix d'alimentation du bébé : par lait maternisé ou maternel.

La composition du lait humain, riche en oligosaccharides (HMO : Oligosaccharides du lait maternel), va favoriser le développement du microbiote. Les microorganismes de type Bifidobactéries vont être nécessaires pour permettre la digestion et l'assimilation de ces sucres ; ainsi, le microbiote des enfants allaités est enrichi en *Bifidobacterium*.

Pour contourner ce problème et améliorer la composition des laits maternisés, des oligosaccharides y ont été rajoutés, mais cela ne suffit pas : on retrouve tout de même des différences de composition dans le microbiote des enfants non-allaités à l'image d'une surexpression de bactéries anaérobies telles que *Clostridium*.

D'autres composants du lait maternel sont bénéfiques dans le développement microbiotique chez l'enfant : plusieurs protéines qui favorisent un bon développement du système immunitaire comme des immunoglobulines (Ig), des facteurs de croissance à l'image du TGF- $\beta$  (Transforming growth factor)... (8)

Comme le rapporte Masaru Tanaka (7), la présence de ces substances, et principalement du TGF- $\beta$  dans le lait maternel, et donc par la suite dans l'intestin du nourrisson, permet une meilleure tolérance des bactéries intestinales. L'un des rôles de cette cytokine est de moduler la réponse immunitaire en ayant des actions immunosuppressives par l'intermédiaire de différents processus. Sa présence permet donc d'éviter l'apparition de troubles du système immunitaire et limiter la survenue de possibles maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal.

En résumé, les enfants nourris au lait maternel ont un accroissement de la diversification de leur microbiote, ainsi qu'une proportion moindre de bactéries pathogènes anaérobies, notamment de type *Clostridium*. (9) Cela est bénéfique sur la santé de l'enfant.

Le lait infantile, moins complet que le lait maternel concernant la diversification bactérienne au sein du microbiote, répond tout de même à de nombreuses exigences concernant la santé

de l'enfant. (10) Un changement de formule européen concernant ces laits est entériné par la **directive 2006/141** (11) qui régleme la nutrition infantile. Certaines exigences ou normes concernant les DADFMS (Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales), et particulièrement celles en rapport avec les nouveau-nés ont été modifiée de manière à favoriser la santé du futur enfant.

## 2. La diversification alimentaire :

Lors de la diversification alimentaire, qui consiste à progressivement passer vers une alimentation solide de type adulte, la composition du microbiote se diversifie une nouvelle fois. Naturellement, la quantité de lait maternel diminue, ce qui entraîne une diminution des bifidobactéries. Parallèlement, on voit apparaitre de nouvelles espèces bactériennes, et notamment les *Firmicutes* (cf partie 1, II, 4, b). Cette modification va survenir plus ou moins tard selon le moment où l'enfant sera sevré. Ces nouveaux apports alimentaires vont apporter de nouveaux substrats énergétiques qui devront être digérés et assimilés. Ces changements vont faire évoluer la composition du microbiote : le remplacement de certaines bactéries par d'autres types permet la dégradation des structures de ces nouveaux substrats. Progressivement, le microbiote de l'enfant (environ 3 ans) va être similaire à celui de l'adulte. (12)

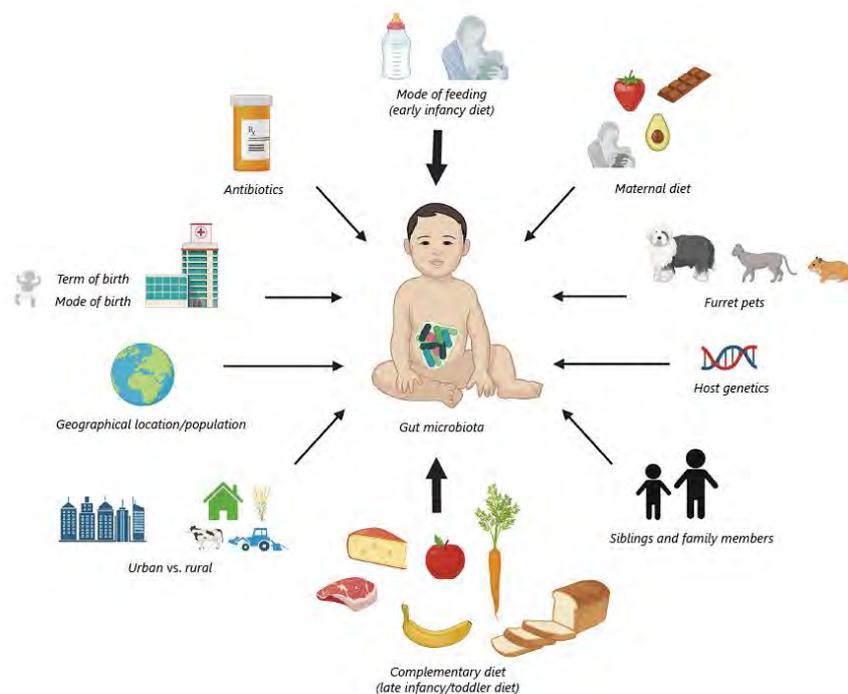


Fig 2 : Facteurs influençant le développement du microbiote (13)

Le développement du microbiote va se faire majoritairement durant les premiers mois de vie. Plusieurs facteurs sont responsables de la colonisation bactérienne au sein du tube digestif de l'enfant comme le type d'accouchement, la présence d'animaux de compagnie, l'endroit où l'enfant va grandir (en ville ou à la campagne) (13)... Cependant les deux principales sources de modification du microbiote concernent l'alimentation en bas-âge comme décrit précédemment.

L'antibiothérapie, utilisée lors d'infection bactérienne, va dérégler la flore intestinale. Le rôle de cette classe médicamenteuse va être d'éliminer les bactéries pathogènes responsables de l'infection. Malheureusement, ces médicaments ne font pas de distinctions avec les micro-organismes bénéfiques à la santé et les éliminent aussi : cela crée une dysbiose. Si ces déséquilibres se produisent de manière trop récurrentes, quel qu'en soit l'origine, une tendance à développer certaines maladies va survenir.

#### 4. Quel rôle à le microbiote intestinal ?

La composition du microbiote est donc différente selon le mode de vie et les habitudes de l'individu. Pourtant son rôle reste similaire et se résume principalement à trois types de fonctions : une fonction de barrière (protection), de métabolisme et d'immunité. Sans rentrer dans trop de détails, on peut résumer ainsi le fonctionnement général du microbiote intestinal.

##### a) Microbiote et effet sur la barrière intestinale

Physiologiquement, l'étanchéité de la barrière intestinale est régulée par de nombreux facteurs. Ces régulations peuvent être bénéfiques de manière à protéger l'organisme (rôle de certaines cytokines pour limiter les phénomènes inflammatoires), comme délétères (certaines substances vont favoriser l'inflammation de l'intestin).

Pour éviter les dérégulations au sein du microbiote, l'intestin utilise l'agencement des différents types cellulaires qui le compose. Le potentiel prolifératif des cellules souches de l'intestin lui permet de se renouveler sous 5 jours et ainsi pouvoir répondre de manière très rapide à une agression extérieure. (14) Les autres cellules intestinales seront associées à diverses fonctions selon leur type : grâce à un système de reconnaissance d'épitope conformationnel, une action antibactérienne naturelle est retrouvée au niveau intestinal. (15)

L'arrangement cellulaire permet aussi le passage de molécules au travers de la barrière intestinale, même si les échanges sont limités. C'est pourquoi certaines cellules (cellules caliciformes) vont renforcer cet effet barrière en sécrétant du mucus. Ce mucus va piéger de potentiels antigènes ou bactéries, et donc limiter la translocation bactérienne (passage de bactéries ou fragments bactériens viables au travers de la barrière intestinale), ce qui aura pour résultat d'éviter l'inflammation locale associée à cette translocation. (15)

En condition physiologique, la perméabilité intestinale sera limitée aux molécules et substances bénéfiques pour le corps. Tous ces mécanismes et échanges seront associés à la bonne santé du microbiote intestinal qui va favoriser la bonne action barrière de l'intestin. Comme vu précédemment, selon les souches de bactéries retrouvées dans l'intestin, différentes propriétés bénéfiques ou délétères sur la santé de l'hôte se feront ressentir. Selon leur classification les micro-organismes pourront limiter la modification de la barrière intestinale en jouant sur la perméabilité (qui est accrue en pathologie), ou en limitant la survenue d'une potentielle inflammation chronique. Certaines cures de compléments alimentaires pourront contribuer au maintien d'une bonne santé des muqueuses intestinales : ces compléments sont principalement enrichis en glutamine (qui limite la perméabilité intestinale) ou en vitamine A. Un surdosage de vitamine A peut cependant entraîner des malformations congénitales : une supplémentation est à éviter lors de la grossesse, ou n'est à entreprendre qu'après consultation médicale. (16)

#### b) Microbiote et fonction métabolique

Le microbiote possède une action métabolique, et entre en jeu dans la survenue ou la prise en charge de diverses maladies métaboliques telles que le diabète de type 2, ou encore l'obésité. Les bactéries de notre intestin sont dotées de nombreuses propriétés, et peuvent dégrader les aminoglycanes, engendrer la production d'énergie via la lipolyse des acides gras, ou encore assurer la biosynthèse de certains acides aminés essentiels ou de vitamines. (17) Par ce rôle important dans la digestion et la régulation de certaines voies métaboliques, le microbiote permet le bon fonctionnement du tube digestif.

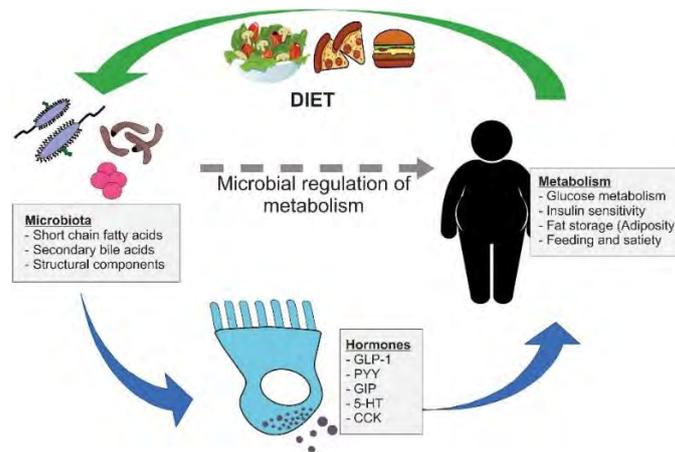


Fig 3 : Régulation microbienne du métabolisme de l'hôte (18)

La publication de Tongzhi Wu (18) illustre comment les bactéries et leurs métabolites influencent la libération d'hormones. Cette libération hormonale est étroitement liée à des mécanismes biologiques permettant la régulation de la glycémie. Grâce à des signaux provenant du microbiote, les cellules entéroendocrines vont libérer plusieurs molécules, dont les principales seront le GLP-1 (Glucagon-like peptide-1), le GIP (glucose-dépendant insulino-tropique polypeptide) ou encore le PYY (Peptide YY) qui modulent de nombreuses voies métaboliques directement en lien avec le diabète : le métabolisme du glucose, la satiété, la sensibilité à l'insuline...

Les processus de régulation des différentes voies métaboliques impliquées dans les diabètes seront abordés plus tard (cf Partie 2, II, 2) en concomitance avec les traitements médicamenteux.

### c) Microbiote et fonction immunitaire

L'intestin possède un double rôle clé dans son apport pour le système immunitaire. Il permet lors du développement du nouveau-né, la mise en place de l'immunité adaptative, spécifique de l'agent pathogène, par le biais de la sécrétion d'anticorps lorsque les muqueuses intestinales se retrouvent confrontées à un élément étranger. (19) Cette immunité acquise viendra soutenir l'immunité innée, rapide mais parfois inefficace, conférée par des molécules ou barrières physiologiques présentes dès la naissance.

L'intestin intervient aussi quotidiennement dans le contrôle de l'une des réactions biologiques les plus importantes : l'inflammation. Lorsque le microbiote et l'immunité fonctionnent de manière optimale, le niveau inflammatoire reste contrôlé et permet le fonctionnement du

système immunitaire. La reconnaissance d'une espèce pathogène au niveau intestinal va entraîner une réaction inflammatoire de façon à éliminer ce corps étranger si celui-ci n'est pas toléré par l'organisme. Le fait de retrouver 60% des cellules immunitaires de l'organisme au niveau intestinal renforce l'idée que le microbiote et la fonction immunitaire sont étroitement liés. (19)

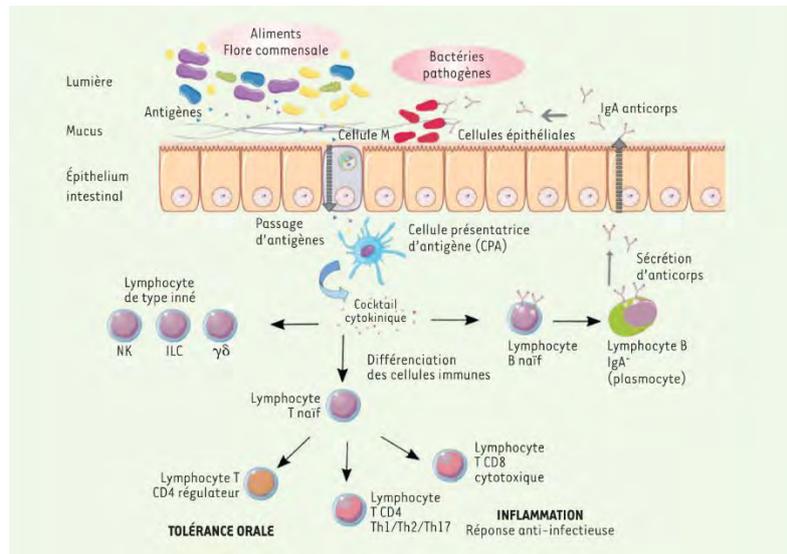


Fig 4 : Le rôle du microbiote intestinal dans la réaction immunitaire (19)

On retrouve du mucus à la surface de l'épithélium intestinal, dont le rôle sera de piéger les potentiels pathogènes au niveau des cellules épithéliales. Certaines de ces cellules seront dotées de récepteurs particuliers (PRR : Pattern Recognition Receptor) qui sont des récepteurs de l'immunité innée. Lors de la reconnaissance d'un antigène par ces récepteurs, ce dernier traversera la barrière intestinale par le biais des cellules M de l'intestin. Ces cellules permettent de capter un antigène au niveau intestinal, lui faire traverser l'épithélium, de façon à le présenter aux CPA (Cellules Présentatrices d'Antigène). Ces CPA sont représentées par les macrophages et les lymphocytes B (LB).

Une fois que la substance étrangère reconnue est adressée aux CPA, plusieurs réponses vont se mettre en place : tout d'abord la réponse immunitaire innée, qui conduira à une production de cytokines, de lymphocytes T NK (Natural Killer), et de médiateurs, qui auront pour rôle de répondre de manière rapide au corps étranger. Cette réponse rapide n'est toutefois pas toujours suffisante.

Dans le même temps, la réponse immunitaire acquise se met en place grâce à la différenciation de cellules immunes : les lymphocytes T (LT) se transformeront en 3 grandes sous populations :

- Soit en CD4 régulateur ayant comme fonction de transmettre le message que le pathogène n'est pas dangereux et ne nécessite pas de réponse adaptative : c'est le phénomène de tolérance.
- Soit en LT auxiliaire, et notamment en LT Th17, qui protège l'organisme contre les agresseurs extracellulaires et initie les réactions inflammatoires pour protéger l'organisme.
- Soit en LT CD8 cytotoxique, dont le rôle consiste à éliminer le pathogène.

Enfin, pour pouvoir réagir plus rapidement à une potentielle nouvelle rencontre avec cet antigène l'organisme met en place une réponse adaptative. Celle-ci est conférée par la différenciation des LB en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Certains de ces anticorps iront se lier aux bactéries de façon à les éliminer, d'autres resteront inactifs et seront mobilisés lors d'une future rencontre avec le même antigène pour lancer la réponse adaptative de manière plus efficace. (20)

Le système immunitaire au niveau intestinal permet donc à la fois de tolérer des substances utiles (nutriments, microorganismes bénéfique pour la santé de l'individu) mais permet aussi d'assurer la protection du microbiote et de l'organisme face à une agression extérieure.

Les différents rôles que peut avoir le microbiote intestinal font qu'il devient, au fur et à mesure des découvertes, une cible thérapeutique potentielle pour traiter diverses pathologies. Pour une prise en charge plus globale du patient, on tend à associer la prise de médicaments spécifiques à la maladie elle-même, à d'autres compléments qui permettent de moduler le microbiote. Pour ce faire il existe plusieurs possibilités, mais l'une des plus facile à mettre en place à grande échelle va être la supplémentation en probiotiques chez le patient pour modifier la composition de son microbiote en sélectionnant les souches adaptées aux besoins de chaque malade.

## II. Généralités sur les probiotiques

### 1. Définitions

Les probiotiques sont retrouvés dans l'alimentation humaine depuis des milliers d'années, et sont toujours présents aujourd'hui dans certains aliments comme les produits laitiers.

Comme le suggère la définition du dictionnaire Vidal (21), ce sont des micro-organismes vivants pouvant coloniser temporairement notre intestin, afin d'exercer des effets sur la santé. Cependant, leur concentration dans les aliments est trop faible pour que l'on retrouve une efficacité optimale, et c'est pourquoi de nombreux laboratoires ont développé le marché du probiotique.

Pour harmoniser l'utilisation du terme probiotique dans la communauté scientifique, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a choisi de les définir comme des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels » (document CX/NFSU 02/2, juillet 2002) (22)

### 2. Historique et découverte

Le domaine de recherche concernant le mécanisme et l'efficacité des probiotiques est un enjeu récent dans la communauté scientifique. Pourtant, ces produits n'ont pas été créés synthétiquement depuis peu. On retrouve des traces de bactéries et de levures dans le Kéfir, un lait fermenté qui se buvait il y a plusieurs milliers d'années.

Par la suite, les travaux de Louis Pasteur (dans les années 1860) ont permis de lancer les recherches sur les organismes microscopiques, lorsqu'il fut le premier à parler de fermentation lactique et du concept de pasteurisation. De nombreux autres chercheurs ont ensuite pris le relais dans les décennies qui ont suivies et les avancées en matière de microbiologie se sont multipliées. C'est au début du XX siècle que les premiers effets bénéfiques pour la santé dus à des microorganismes ont été discutés : c'est à Elie Metchnikoff que l'on doit cette découverte. (23)

### 3. Probiotiques et prébiotiques : quelles différences ?

Très souvent dans les compléments alimentaires, la notion de probiotique se retrouve associée à celle de prébiotique. Ce concept de prébiotique a été développé pour la première fois en 1995 par Gibson et Roberfroid pour désigner des « ingrédients alimentaires non digestibles qui affectent de manière bénéfique l'hôte en stimulant la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries dans le côlon de manière à améliorer la santé de l'hôte ». (24) La plupart de ces composés appartiennent au groupe des glucides : notamment les fructo-oligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS). L'ajout simultané de ces glucides à des souches de bactéries choisies pour leurs bienfaits va permettre de potentialiser les effets des probiotiques. La fermentation des sucres au niveau intestinal permet aux bactéries de recevoir l'énergie nécessaire à leur survie. Par cette supplémentation, il y a une possibilité de sélectionner les bactéries bénéfiques à l'organisme et influencer la composition du microbiote : c'est un des nouveaux objectifs dans les recherches sur la production industrielle de ces compléments alimentaires. (24)

Ces recherches sont d'autant plus importantes que la fermentation des prébiotiques va aussi permettre la libération d'acides gras (AG) dans la circulation sanguine (l'intérêt de ces AG est développé en Partie 3, I, 2 c). Ces prébiotiques auront donc une double action : tout d'abord locale sur le tractus gastro-intestinal comme vu précédemment, mais aussi sur d'autres organes via le transport sanguin : cela concernera le système immunitaire, neuronal et endocrinien. (25)

Du fait de l'apport d'avantages non négligeables en terme d'efficacité et de survie des probiotiques par les prébiotiques, la notion de produit symbiotique a vu le jour : elle concerne une combinaison de probiotique et de prébiotique au sein d'un même composé de façon à passer outre les potentielles difficultés de survie des probiotiques.

#### 4. Classification des micro-organismes

##### a) Le domaine des Bactéries

L'ensemble du règne vivant est résumé de manière simplifiée sur cet arbre phylogénétique :

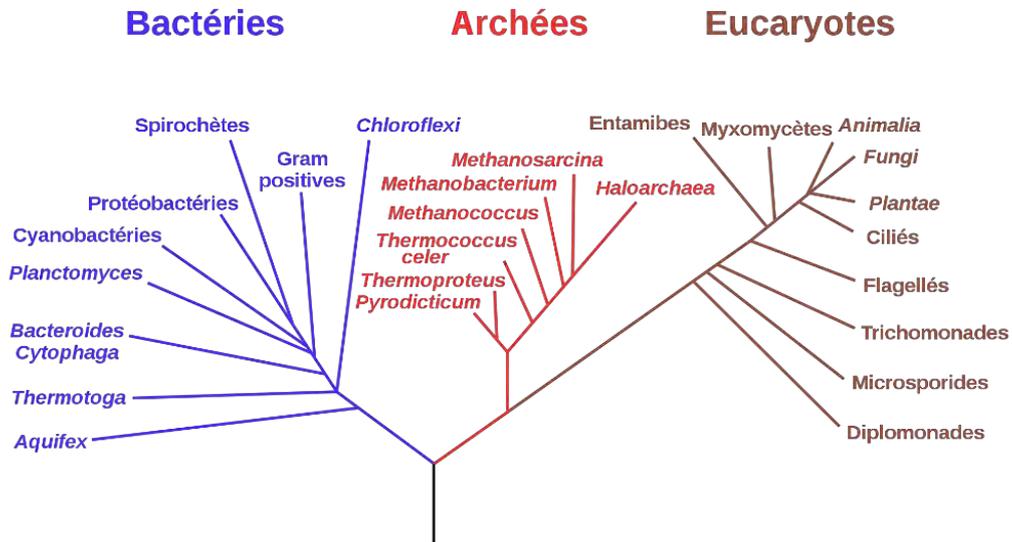


Fig 5 : représentation simplifiée de l'arbre phylogénétique selon C.R.Woese (26)

Les êtres vivants sont scindés en trois grands domaines : les Eucaryotes, les Archées et les Bactéries (qui sont des procaryotes).

Les **Eucaryotes** concernent les organismes apparus le plus tardivement : ils sont uni ou multicellulaires, possèdent un noyau et divers organites membranaires spécialisés comme cela peut être le cas avec la mitochondrie qui contribue à fournir l'énergie à l'organisme sous la forme d'ATP.

Les **Bactéries**, sont des êtres vivants microscopiques, unicellulaires. Elles sont classées grâce à leur grande variabilité morphologique et biologique.

Le dernier domaine concerne les **Archées** : ce sont des micro-organismes unicellulaires ne possédant pas de noyau, ni d'organites. Les archées sont souvent confondues avec les bactéries mais les recherches menées par Carl Woese et George E.Fox ont permis de mettre en évidence des différences génétiques majeures entre ces deux domaines. (27)

Les bactéries sont désignées en nomenclature binomiale, en latin, écrites en italique, avec le nom de genre en premier, comportant une majuscule (ici S pour *Staphylococcus*) et le nom d'espèce en suivant.

Domaine	Ex. : <i>Bacteria</i>
Règne	<i>Prokaryotae</i>
Phylum	
Classe	<i>Schizomyctes</i>
Ordre	<i>Micrococcales</i>
Famille	<i>Micrococcaceae</i>
Genre	<i>Staphylococcus</i>
Espèce	<i>S. aureus</i>

Fig 6 : exemple de classification de *S.aureus* (28)

b) Qu'en est-il du microbiote ?

Le microbiote est composé de nombreuses espèces différentes de bactéries. La plupart d'entre elles proviennent du groupe des *Firmicutes* (environ 70%), qui regroupe les grands ordres des *Bacilles* et *Lactobacilles*. Ce sont surtout les bactéries de ce groupe qui vont nous être utiles pour la suite puisque ce sont elles qui ont le rôle principal dans les fonctions d'absorption nutritionnelle et de barrière intestinale.

On retrouve aussi environ 20% de *Bacteroidetes*, ainsi qu'une minorité d'*Actinobacteria* et de *Proteobacteria*. Ce complexe écosystème n'est pas uniquement colonisé par les bactéries puisque d'autres organismes tels que les levures (organisme eucaryote), ou encore des virus sont aussi présents. Dans son ensemble, le microbiote intestinal va être formé par un mélange de bactéries provenant de six phylums différents. (29)

On retrouve d'un individu à l'autre des différences de composition dans le microbiote en terme d'espèces et de quantités. C'est l'une des raisons pour lesquelles certaines personnes sont plus ou moins susceptibles de développer diverses pathologies.

c) Comment choisir les bactéries utiles pour la santé de l'Homme ?

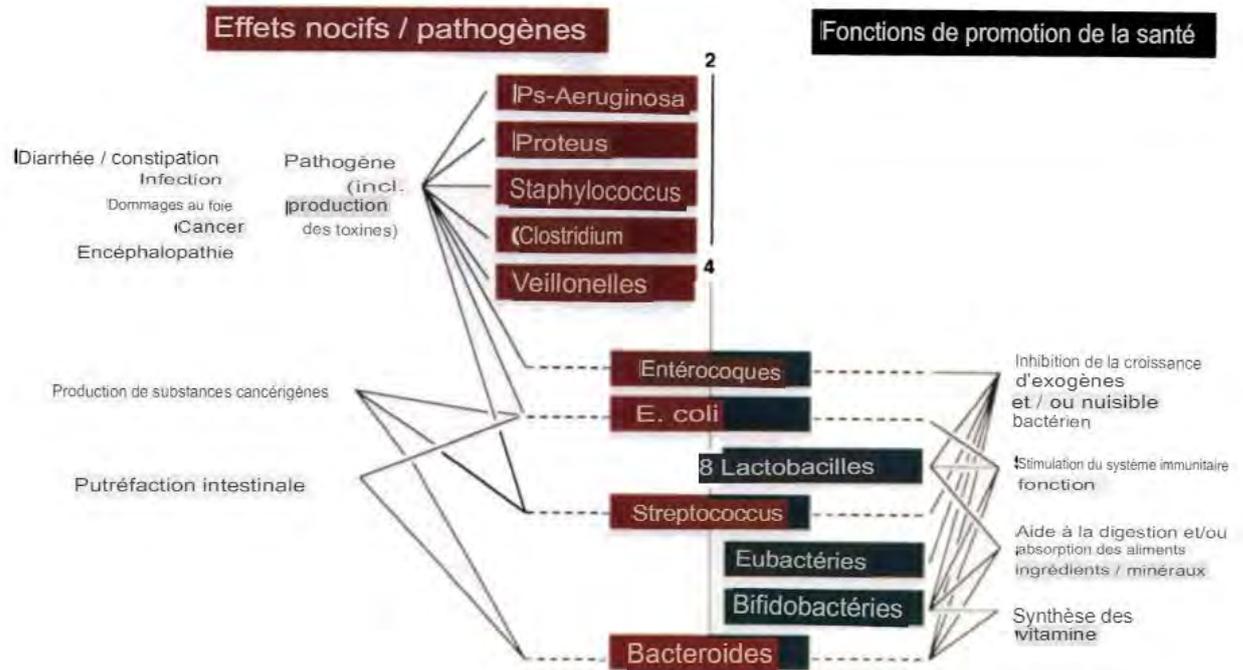


Fig 7 : Les effets sur la santé de différents microorganismes d'après Gibson et Roberfroid (30)

Grâce aux travaux de Gibson et Roberfroid (1995), les bactéries du microbiote intestinal peuvent être divisées en trois sous parties (30) :

- Les bactéries ayant des effets nocifs pour l'hôte : on les nomme pathogènes et elles sont majoritairement représentées par *Clostridia* ou *Staphylococcus*.
- Celles ayant des effets positifs pour le microbiote humain : on les appelle les bactéries commensales, dont les *Lactobacilli* ou *Bifidobacteria* font partie
- Enfin, celles dont le potentiel de pathogénicité se développera de façon à coloniser le microbiote selon le contexte ou l'état général de la personne : ce sont les bactéries opportunistes. On inclut dans ce groupe *Escherichia Coli* ou *Streptococci*.

Du fait de ces découvertes, la production industrielle de probiotiques s'est recentrée sur certaines familles de bactéries de façon à favoriser la santé de l'hôte et ne pas induire d'effets délétères.

### 5. Caractéristiques des souches utilisées dans la micro-nutrition

Pour être utilisé chez l'Homme, et ainsi exercer des effets bénéfiques sur la santé de l'individu, les souches de probiotiques vont devoir respecter certains critères et posséder des caractéristiques spécifiques.

Ces caractéristiques sont les suivantes :

- Lors de la prise du probiotique, les micro-organismes doivent être vivants, sous forme encapsulée et lyophilisée ;
- Leur concentration doit être suffisante de façon à être efficace après leur ingestion. Cette dose est différente selon les souches, et sera fixée par les laboratoires après recherches ;
- L'effet exercé sur l'hôte doit être bénéfique. Cet effet sera possiblement différent entre deux souches de micro-organismes pourtant issues d'une même famille. Il faut donc être vigilant à la composition des produits proposés par les laboratoires.
- Les probiotiques doivent survivre à l'acidité gastrique et à la bile de façon à arriver vivants et en concentration suffisante au niveau intestinal. Les conditions extrêmes au sein de l'estomac peuvent détruire et inactiver les micro-organismes et c'est pour cela que certaines études vérifient que les souches de bactéries utilisées tolèrent le pH gastrique.
- Enfin, pour exercer pleinement leur action, les probiotiques doivent être capable d'adhérer aux cellules de l'intestin. Cette fixation va permettre d'augmenter le temps de présence de ces micro-organismes au sein de l'intestin et favoriser leur interaction avec les différents systèmes sur lesquels ils agissent, notamment le système immunitaire. (31)

Toutes les familles et souches de micro-organismes ne pourront donc pas être utilisées et entrer dans la composition de probiotiques. La plupart sont des bactéries de type *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

Une publication de L'European Food Safety Authority (EFSA), (32) responsable de l'évaluation des risques des produits alimentaires au niveau européen, vise à effectuer une mise à jour de la liste des micro-organismes utilisés dans les denrées alimentaires. La liste, trop longue, ne sera pas développée. Cependant, une liste non exhaustive des principaux micro-organismes utilisés en tant que probiotiques peut être préservée.

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Autres bactéries lactiques	Autres micro-organismes
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Bacillus clausii</i>
<i>L. amylovorus</i>			
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae (boulardii)</i>
<i>L. gasseri</i>			
<i>L. helveticus</i>	<i>B. longum</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae (boulardii)</i>
<i>L. johnsonii</i>			
<i>L. pentosus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae (boulardii)</i>
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Escherichia Coli</i>
<i>L. rhamnosus</i>			

Table I : Principaux micro-organismes utilisés en tant que probiotiques dans les produits pharmaceutiques ou dans l'alimentation selon les critères QPS de l'EFSA (33)

On retrouve selon le concept QPS (Présomption d'Innocuité Reconnue) (développé dans la Partie1, II, 6, b) ce qu'avaient décrit Gibson et Roberfroid : les souches utilisées en majorité sont les souches commensales de type *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

## 6. Production des probiotiques

### a) Procédé de fabrication

Sur leur site internet, le groupe *Lallemand health solutions* (34) explique les détails des différentes étapes de production pour arriver à une spécialité composée de probiotiques. Ceci n'est qu'un exemple et bien que des différences existent entre les laboratoires, la manière de faire suit plus ou moins le même schéma.

Lorsqu'une souche convient pour la fabrication d'un probiotique (qu'elle correspond aux critères essentiels de sélection), elle est mise en conservation à -80°C de façon à conserver ses propriétés.

Des contrôles sont réalisés en amont du processus de fabrication pour s'assurer de l'identité de la souche utilisée (qu'elle corresponde bien à celle sélectionnée), et éviter tout soucis de contamination. Lorsque la production commence, les souches de la bactérie sont déposées sur un milieu de culture stérile enrichie en nutriments : l'inoculum. Cela permet l'activation et la multiplication des micro-organismes. Lorsque la croissance est jugée suffisante, un nouveau

contrôle de pureté est effectué pour s'assurer que le produit obtenu est en conformité. Cette production passe ensuite à l'étape de centrifugation et filtration : les bactéries vivantes sont isolées. L'eau est éliminée lors de l'étape suivante : la lyophilisation, qui permet d'assurer aux bactéries vivantes une meilleure conservation. Ces mêmes bactéries seront réactivées lors de leur ingestion.

Quand l'étape de lyophilisation est terminée, les bactéries se retrouvent sous forme solide : elles sont alors broyées pour former une poudre, mélangées avec divers excipients et enfin conditionnées pour assurer une conservation optimale en attendant d'être ingérées.

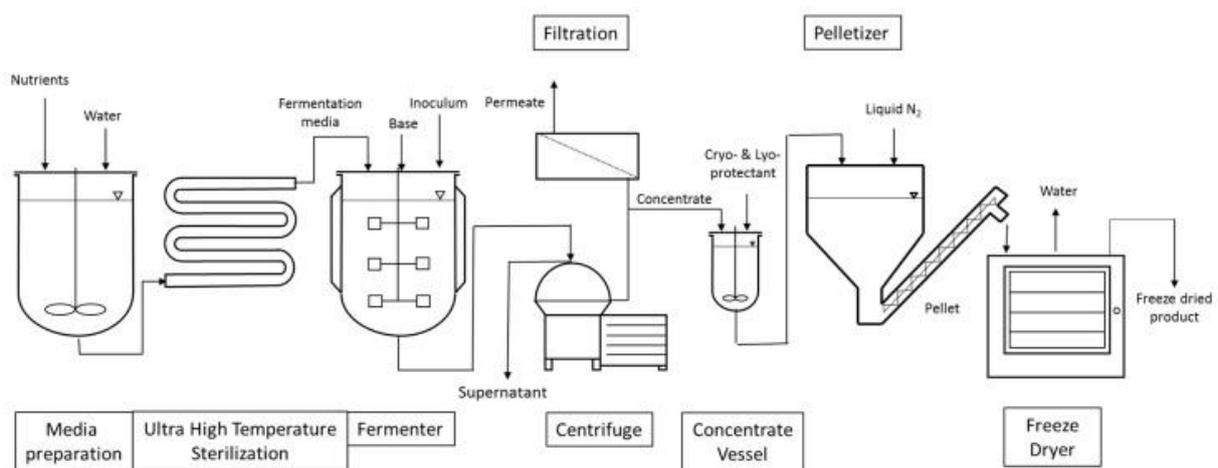


Fig 8 : Schéma du procédé de fabrication des probiotiques d'après Kurt Fenster (35)

#### b) Quelques normes ou règlements :

De façon à garantir la sécurité des consommateurs, les probiotiques et leur fabrication respectent certaines normes ou règlement.

On retrouve tout d'abord la **liste QPS** qui recense les micro-organismes (bactéries, levures, virus) considérés sans danger lors d'une demande d'autorisation de commercialisation. L'inscription d'une souche bactérienne à cette liste nécessite une évaluation réalisée par des experts de l'EFSA, et repose sur différents critères : l'identité du microorganisme, les connaissances et études réalisées sur cette souche, les potentielles propriétés pathogènes de la souche, et la future utilisation que veulent en faire les laboratoires. Cela permet d'« harmoniser l'évaluation des risques dans l'UE (Union Européenne) et de permettre aux experts de gagner du temps » : cela évite de réévaluer à chaque nouvelle demande, la dangerosité de la souche intégrée dans le probiotique. (36)

Ensuite, comme la plupart des secteurs d'activités, la fabrication de probiotique se conforme à une certification : les normes ISO (Organisation internationale de normalisation.)

L'une des normes utilisée pour la fabrication des probiotiques est l'**ISO 19344 :2005**. Elle permet une quantification du nombre total de bactéries grâce à la technique de cytométrie de flux. Elle permet d'assurer que le nombre de micro-organisme présent dans le probiotique est en concentration suffisante, ce qui est un gage d'efficacité. (37)

Certains laboratoires ont aussi créé leur propre charte, de manière à valoriser et garantir l'efficacité et la sécurité de leurs produits. Ainsi les laboratoires PiLeJe et leur **Charte HQB** (haute qualité pour bébé) assurent des produits pouvant être dispensés aux enfants et nourrissons. Cela est justifié par le respect du **règlement 1881/2006** (38), qui fixe la concentration maximale en contaminant au sein des produits alimentaires, ainsi que du **règlement 2073/2005** (39) qui régit les spécificités pour les denrées alimentaires adaptées aux nourrissons.

### c) Cadre réglementaire

La réglementation concernant les probiotiques est différente selon les pays, aucune harmonisation, même européenne, n'existe. La plupart des probiotiques sont classés en tant que compléments alimentaires ou dispositifs médicaux.

#### *Le statut médicament*

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales », **Art-L5111-1** du CSP.

La mise sur le marché des médicaments n'est pas simple et coûteuse : elle nécessite une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) délivrée par l'ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament en France, ou l'EMA : Agence Européenne du Médicament en Europe. De nombreux essais cliniques sont nécessaires pour garantir l'efficacité et la sécurité du produit et obtenir cette autorisation. Face à de tels coûts financiers, les laboratoires évitent de donner le statut de médicament à leurs probiotiques.

### *Le statut complément alimentaire*

Les compléments alimentaires sont définis par la **directive 2002/46/CE** du parlement européen comme « une denrée alimentaire dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ». De part ce statut, ils sont en vente libre et nécessitent seulement une déclaration à la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) pour être commercialisés. Les produits, avant leur commercialisation, sont évalués par l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) ce qui reste un gage de sécurité pour le consommateur, même si l'évaluation des risques est moins poussée que pour les médicaments.

La plupart des probiotiques auront le statut de complément alimentaire, de qui implique de se conformer à diverses règles et notamment au niveau de l'étiquetage des produits : **Règlement CE 178/2002** (40). Pour essayer de promouvoir l'efficacité de leurs produits, et face à l'absence d'essai clinique nécessaire pour la mise en vente de ces produits, les laboratoires vont demander des allégations de santé auprès de l'EFSA (**Règlement CE1924/2006**) : celle-ci va fournir un avis scientifique à la commission européenne qui validera ou non l'allégation.

Actuellement, aucune demande d'allégation de santé auprès de l'EFSA concernant les probiotiques n'a abouti : aucune souche de microorganisme n'est inscrite au registre des allégations nutritionnelles et de santé. L'utilisation même du terme probiotique est considérée comme une allégation santé de la part de l'EFSA et des autorités françaises : c'est pourquoi ce terme n'est pas autorisé à apparaître sur les emballages des compléments alimentaires, seul le nom des souches est autorisé (41). Pourtant d'autres pays (comme l'Italie ou l'Espagne) interprètent différemment ce terme et autorisent les laboratoires à l'utilisation de ce terme pour le consommateur. Face à ces différences, la connaissance et l'utilisation des souches de microorganismes en matière de santé ne sera pas égale partout.

### *Le statut dispositif médical*

Le code de la santé publique définit le dispositif médical comme « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'Homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue

n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme ». Son mode d'action est avant tout mécanique.

Là où ce statut devient intéressant pour les laboratoires, c'est que contrairement aux médicaments, il est autorisé de faire de la publicité sur ces produits. Pourtant, la mise sur le marché est beaucoup plus facile pour le fabricant : la documentation technique à fournir pour garantir de la sécurité et de la qualité du produit n'est pas aussi poussée que pour les autres statuts. De ce fait, ce statut est de plus en plus recherché par les laboratoires car le coût pour l'obtenir est plus faible. Cependant, pour le consommateur, les probiotiques commercialisés comme dispositifs médicaux n'auront pas le même niveau de preuve concernant la sécurité et l'efficacité du produit.

Les avis sur l'efficacité des probiotiques restent partagées, comme le suggère le faible nombre de spécialité médicamenteuse à base de probiotiques. Pourtant, ces produits font récemment l'objet de nombreuses études et restent très utilisés, notamment en complément dans le traitement de certaines pathologies (souvent intestinales) inflammatoires ou infectieuses. L'utilisation de ces souches microbiennes n'engendre que peu de risque pour le consommateur : rééquilibrer la flore et profiter des effets symbiotiques de ces micro-organismes peut donc s'avérer très utile pour les médecins prescripteurs ou dans le conseil à l'officine. Très souvent proposé en pharmacie lors de troubles digestifs (constipation, diarrhées), certaines souches de probiotiques peuvent s'avérer très utiles et efficaces dans d'autres domaines, comme dans la prise en charge du diabète, comme cela va être décrit dans la suite de ce travail.

## Partie 2 : Le trouble diabétique et son lien avec la grossesse

Le diabète est défini comme une maladie entraînant une augmentation du glucose dans le sang. Le seuil de cette hyperglycémie, pour parler de pathologie diabétique est de :

- Glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L)
- Glycémie supérieure à 2g/L (11,1 mmol/L) après la prise de 75g de glucose. On appelle cela le test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (**HPGO**)
- Glycémie supérieure à 2g/L et présence de symptômes d'hyperglycémie. (42)

Cette hyperglycémie résulte d'une insuffisance de production pancréatique d'insuline, d'une mauvaise utilisation de cette hormone, ou d'une résistance à l'insuline. L'OMS a réalisé une classification des différentes formes de diabètes, les plus communes étant le diabète de type 1, le diabète de type 2, ainsi que le diabète gestationnel, qui est un statut particulier de cette maladie.

### I. Le diabète de type 1

#### 1. Physiopathologie et épidémiologie

Le diabète de type 1, aussi appelé diabète insulino-dépendant, n'est pas seulement un trouble glycémique résultant de l'alimentation. Il apparaît à la suite de la destruction des cellules bêta au niveau des îlots de Langerhans du pancréas, chargées de produire l'insuline pour ajuster la glycémie. Cette pathologie est considérée comme une maladie auto-immune. Dans un premier temps asymptomatique, les symptômes apparaissent lorsqu'environ 75 à 80% des cellules bêta sont détruites. (43)

Le diabète de type 1 est découvert majoritairement pendant l'enfance. Les diagnostics de cette pathologie sont en augmentation, notamment dans les pays « occidentaux ». En France le diabète de type 1 représente entre 6 et 10% des cas de diabète. (44)

#### 2. Symptômes et diagnostic

Le diagnostic du diabète est réalisé grâce au seuil d'hyperglycémie précisé précédemment. Certains symptômes vont être évocateurs de la pathologie diabétique et entraîner la mesure de la glycémie. Ces symptômes sont :

- Une polydipsie (besoin plus fréquent de boire) et polyphagie (de manger),

- Une polyurie : augmentation du volume urinaire journalier
- Une asthénie,
- Une cicatrisation des plaies plus compliquée,
- Une xérodermie (peau sèche) et des démangeaisons,
- Des prédispositions à développer des infections (de la bouche, de l'appareil urogénital) (45)

Cela se retrouve généralement chez l'enfant, principalement vers les âges de 4/6 ans, ou un petit peu plus tard vers 10 ans.

### 3. Prise en charge et surveillance

Le traitement du diabète de type 1 repose sur l'administration sous-cutanée d'insuline, de façon à reproduire et remplacer la production et la sécrétion d'insuline physiologique. Il existe différents schémas pour cela mais habituellement, cela se retrouve sur le schéma « basal-bolus » avec une insuline lente, injectée une fois par jour, qui couvre les besoins sur 24h pour le malade. Puis un rajout d'insuline rapide, ou bolus après les repas, dont la dose sera adaptée à la quantité de glucides ingérée. (46)

Grâce au suivi de l'hémoglobine glyquée sanguine (HbA1c), on s'assure que le malade se traite correctement. Cette mesure permet d'avoir une estimation du taux de sucre sanguin sur les trois mois précédents. Classiquement, le taux à ne pas dépasser chez un patient diabétique de typé 1 est de 7%. (47) Si l'HbA1c dépasse ce seuil, alors soit le malade ne suit pas son traitement correctement, soit le dosage qui lui ai prescrit n'est pas le bon et le traitement sera à ajuster par les médecins. Ils pourront réévaluer les doses d'insuline, ou intégrer au traitement des médicaments complémentaires : les AOD, ou antidiabétiques oraux.

## II. Le diabète de type 2

### 1. Physiopathologie et épidémiologie

Le diabète de type 2, ou diabète non insulino-dépendant, est majoritaire, et concerne environ 90% des diabétiques. Son apparition est dû à plusieurs facteurs :

- Tout d'abord, l'insulino-sécrétion physiologique chez la personne diabétique de type 2 sera anormale et diminuée. Cela est dû à un dépôt amyloïde au niveau des îlots de Langherans du pancréas chez ces malades, ainsi qu'à un nombre de cellules bêta

fonctionnelles moins important. Pour lutter contre cette résistance, les cellules bêta accroissent leur production d'insuline en augmentant leur nombre, leur taille et leur fonction. Au bout d'un certain temps de suractivité, ces cellules s'épuisent et entrent en apoptose conduisant à une perte du volume des cellules bêta et au développement du diabète.(48) (49)

- A cela s'ajoute un défaut d'efficacité insulinique. Cette hormone n'arrivera pas correctement à faire entrer le glucose au sein des cellules et à limiter la sécrétion de ce dernier. Cela va se traduire par une augmentation permanente de la glycémie et donc au développement du diabète de type 2. (49) (50)

Contrairement au diabète de type 1, cette maladie va surtout être découverte chez les adultes avançant en âge (après 40 ans).

Les symptômes du diabète de type 2 vont être très ressemblant à celui de type 1 et le diagnostic va reposer sur les mêmes tests : la glycémie et la mesure de l'HbA1c. La différence principale repose sur les différences au niveau des mécanismes qui entraînent cette élévation de la glycémie, ce qui explique l'âge plus avancé lors de la découverte de cette pathologie. (51)

## 2. Prise en charge

La prise en charge de cette maladie va être différente : l'objectif pour contrôler la glycémie est de contrôler et diminuer les facteurs de risques chez les diabétiques de type 2. Le facteur de risque principal de cette pathologie concerne notamment le poids de la personne. Le premier élément important de la prise en charge sera cet accompagnement dans le contrôle pondéral du malade, qui passera par l'importance de la pratique d'une activité physique et une alimentation équilibré. (52)

Toutefois, ces règles hygiéno-diététiques ne sont pas toujours suffisantes et un traitement médicamenteux peut être nécessaire pour rétablir une glycémie normale. Ici encore, la mesure de l'HbA1c est primordiale pour s'assurer de l'efficacité des traitements.

Le traitement médicamenteux dans le diabète de type 2 ne repose pas sur l'injection d'insuline puisque la cause principale de la maladie correspond à une mauvaise utilisation de cette hormone : les molécules prescrites permettront d'accroître l'efficacité de l'insuline en

améliorant la sensibilité des organes pour celle-ci. Voici les différentes classes de médicaments utilisés pour le traitement : (52)

- Les biguanides : ils sont pris par voie orale et permettent une meilleure efficacité de l'insuline au niveau des organes stockant les glucides (les muscles et le foie). Par ce mécanisme, le taux de sucre dans le sang va diminuer puisque les glucides pourront aller se stocker et constituer des réserves au niveau hépatique et musculaire si la glycémie est élevée. Le médicament permettant cela est la **metformine**. (53)
  - Les sulfamides hypoglycémiantes et les « glinides » : ces deux classes de médicaments vont permettre au pancréas de libérer une quantité supérieure d'insuline comparé à son action habituelle, lorsque la glycémie est trop élevée. Leur mode d'action nécessite une sécrétion d'insuline pour pouvoir être utilisé. On retrouve dans ces classes le **gliclazide**, le **glibenclamide** et le **répaglinide**. (54)
  - Les inhibiteurs de la DPP4 (dipeptidylpeptidase-4) et les analogues de la GLP-1 (glucagon-like peptide) : (55)
  - Les analogues de la GLP-1 vont avoir pour cible le récepteur au GLP-1, avec une stabilité accrue. Cette fixation sur le récepteur aura comme conséquence physiologique la libération d'insuline (hormone hypoglycémiante) et la diminution de la libération de glucagon (hormone hyperglycémiante). On retrouve dans cette famille le sémaglutide (**ozempic**®), le dulaglutide (**trulicity**®), ou encore le liraglutide (**victoza**®).
- Les inhibiteurs de la DPP4, quant à eux vont permettre une meilleure efficacité des incrétines (et notamment du GLP-1). En inhibant l'enzyme permettant la dégradation habituelle du GLP-1 (à savoir la DPP4), cela permet d'augmenter la durée de vie et donc la durée d'action de cette hormone. Ces médicaments sont représentés par les **gliptines**.
- Les inhibiteurs des alpha-glucosidases : ces molécules vont avoir comme cible la digestion et l'absorption des sucres. Celles-ci vont être ralenties et diminuées, ce qui aura pour action d'abaisser la glycémie post-prandiale. Il s'agit du mécanisme d'action de l'**acarbose**. (56)

Si l'utilisation de ces classes de médicaments (seule ou en association selon le protocole utilisé) est insuffisante pour rétablir un taux sanguin de glucose toléré, alors le recours à

l'utilisation d'injection d'insuline comme dans le diabète de type 1 est possible. Cela permettra de contrôler le diabète et ainsi d'éviter la survenue de complications liées à un diabète non contrôlé.

### III. Les complications possibles du diabète

Le diabète peut entraîner des complications grave au long cours chez les personnes souffrant de cette maladie. C'est pour cela qu'il est du devoir des soignants et notamment du pharmacien d'officine d'insister sur l'importance du traitement et de l'éducation thérapeutique (les différents conseils liés à la diététique, l'activité physique, la surveillance des autres facteurs de risques comme la tension ou le taux de cholestérol...) chez ces personnes.

On peut distinguer des complications à court et long termes chez les diabétiques.

Pour ce qui est des **complications survenant rapidement**, elles sont surtout retrouvées chez les diabétiques de type 1 pour qui le diagnostic n'a pas été réalisé à temps, ou chez qui le traitement est mal équilibré (généralement une prise d'une trop forte dose d'insuline) : (57)

- L'hypoglycémie : elle correspond à une diminution importante de la glycémie. Cet abaissement soudain est dû à un surdosage dans le traitement du diabète et se caractérise par des tremblements, sueurs, vertige, faim, peau froide et moite... et peut aller jusqu'à la perte de connaissance. Il est important chez les diabétiques de reconnaître les signes de l'hypoglycémie et savoir comment réagir. Dans une situation d'hypoglycémie, la prise en charge reposera sur l'absorption de glucides ou l'utilisation de glucagon.
- L'acidocétose diabétique : le glucose sanguin n'est plus utilisé pour produire de l'énergie du fait de sa trop grande concentration, et s'accumule. Pour fabriquer de l'énergie, le corps va alors utiliser les acides gras, qui seront oxydés via la cétogenèse qui va générer des corps cétoniques. Ces molécules vont être responsables d'une acidification importante dans le corps, qui va engendrer des symptômes allant de la mauvaise haleine, aux nausées/vomissements jusqu'au coma acidocétosique. Il s'agit d'une **urgence médicale**.
- Le coma hyperosmolaire : L'augmentation très forte de la glycémie, conjuguée à d'autres soucis de santé telle qu'une infection, vont entraîner une déshydratation et

une diminution de la tension artérielle chez les diabétiques. Ce symptôme est considéré comme une urgence et la personne doit être hospitalisée à cause de risques de confusions, allant jusqu'au coma et au décès.

Les complications à long terme, quant à elles, sont retrouvées chez les diabétiques de type 1 et 2 : elles résultent d'un trop fort taux sanguin de glucose persistant sur une longue durée. Pour limiter la survenue de ces complications, une surveillance étroite et efficace de la glycémie doit être mise en place précocement (auto surveillance glycémique pluriquotidienne, HbA1c quatre fois par an, bilan lipidique annuel etc.).

Ces complications vont surtout toucher les vaisseaux sanguins : on parle d'atteinte micro vasculaire (petits vaisseaux sanguins) et macro vasculaire (lorsque cela atteint les artères principales) : (58)

- Micro angiopathies diabétiques : elles peuvent avoir une atteinte **oculaire** et plus précisément la rétine (rétinopathie pouvant conduire à une cécité), ou le cristallin (cataracte diabétique) ; une atteinte au **niveau des reins** pouvant entraîner une insuffisance rénale, ainsi qu'une atteinte **neurologique** pouvant être la cause d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral) ou de paresthésie.
- Les atteintes des vaisseaux, de manière générale, sont très souvent responsables de difficultés de cicatrisation et d'infections chez les diabétiques : la moindre plaie chez un diabétique doit être soignée avec une grande vigilance.
- Macro angiopathies : Les complications touchant les grosses artères vont survenir à cause du rétrécissement de ces dernières. Cela aura pour conséquence un possible infarctus du myocarde (atteinte des coronaires), ou encore une diminution du paramètre de marche résultant d'une AOMI (artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

## IV. Le diabète gestationnel

### 1. Définition et épidémiologie

L'OMS définit le diabète gestationnel comme « un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la

première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum » (59)

En pratique, le corps médical différencie deux types de pathologies :

- Une augmentation de la glycémie survenue de manière anormale lors de la grossesse et disparaissant après l'accouchement.
- Un diabète préexistant mais méconnu, généralement de type 2, découvert à l'occasion d'une grossesse, et persistant en post-partum.

	OMS 1999	ALFEDIAM 1996
Dépistage	Universel en 1 temps	Universel en 2 temps O'Sullivan 50 g
Valeur seuil 1 heure (g/l)		1,30
Diagnostic	HGPO 75 g	HGPO 100 g
Critères HGPO A jeun (g/l) 1 heure (g/l) 2 heures (g/l) 3 heures (g/l)	OMS 1,26 - 1,40 -	Carpenter et Coustan 0,95 1,80 1,55 1,40
Diagnostic de DG	Au moins une valeur supérieure ou égale aux normes	Deux valeurs supérieures ou égales aux normes

Fig 9 : Recommandations pour le dépistage du diabète gestationnel (60)

Pour le dépistage du diabète gestationnel, il n'existe aucun consensus international. Cependant, tous les dépistages se basent sur deux types de mesures : le dosage de la glycémie à jeun, et le dosage après la prise d'une charge glucosée. Les deux classifications les plus communément utilisées en France seront celle de l'OMS (1999) et celle de l'ALFEDIAM (Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques) de 1996.

Le dépistage selon l'**OMS** se déroule en un seul temps : soit un dosage à jeun, soit un dosage 2h après une HGPO de 75g de glucose. Si l'une de ces mesures dépasse le seuil fixé, alors le diabète est confirmé.

Pour les recommandations de l'**ALFEDIAM**, la mesure sera effectuée en 2 temps : on réalise une HGPO avec 50g de glucose et l'on mesure la glycémie 1h après. C'est le test de O'Sullivan

(61). Si le résultat est  $<1.30\text{g/L}$ , alors le diabète est écarté ; si la valeur est  $\geq 2.00\text{g/L}$  alors il est confirmé. Une valeur intermédiaire entraîne une recherche plus approfondie en utilisant les recommandations de Carpenter et Coustan (62). Ces recommandations sont différentes des précédentes : tout d'abord la valeur seuil de la glycémie à jeun est de  $0.95\text{g/L}$ . Ensuite, le test HGPO est réalisé avec  $100\text{g}$  de glucose, et l'on surveille l'évolution de la glycémie dans les 3h suivant le test. Si l'une de ces mesures est supérieure à la valeur seuil, alors le diabète gestationnel est confirmé.

Enfin l'une des dernières recommandations est apparue en 2009 : il s'agit de l'étude **HAPO** (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) (63). Cette étude est utilisée en France comme norme pour les valeurs seuils de référence dans le diabète gestationnel. On considère une femme comme diabétique pendant la grossesse si sa glycémie à jeun  $> 0.92\text{g/L}$  ( $5,1\text{mmol/L}$ ) et/ou sa glycémie 1h post test HGPO de  $75\text{g} > 1.80\text{g/L}$  ( $10\text{mmol/L}$ ) et/ou sa glycémie 2h post test HGPO  $> 1.53\text{g/L}$  ( $8,4\text{mmol/L}$ ).

Ce trouble glycémique apparaît majoritairement vers la fin du deuxième trimestre de grossesse. La survenue de cette pathologie coïncide avec une production maternelle plus forte de la lactogène placentaire humaine (**Hpl**) : c'est cette hormone qui est principalement liée à l'augmentation de la résistance à l'insuline, et son taux est maximal en fin de gestation. L'Hpl est une hormone exclusivement produite pendant la grossesse. Son taux augmente et est proportionnel à la taille du fœtus. Cette hormone est responsable d'une hyperglycémie chez la mère : en réduisant l'absorption du glucose, elle accroît la glycémie sanguine. Les molécules de glucose, en plus d'être plus nombreuses, sont capables de franchir la barrière fœto-maternelle, ce qui aura pour but d'augmenter sa disponibilité au niveau fœtal. L'Hpl va aussi être capable de stimuler la lipolyse des AG chez la mère, qui pourra donc avoir une source d'énergie suffisante pour contrebalancer l'utilisation du glucose par le futur nouveau-né. (64)

Chez le fœtus, la présence du glucose va entraîner une hyperglycémie qui, lorsqu'elle est contrôlée, va permettre de stimuler la libération d'insuline par le pancréas fœtal. L'insuline ayant des propriétés anabolisantes, elle va stimuler et accélérer la croissance des tissus fœtaux, et ainsi permettre un meilleur développement du fœtus. (65)

Malheureusement, l'hyperglycémie maternelle est parfois trop forte du fait d'un mauvais contrôle du métabolisme énergétique par le corps. Si le taux de glucose dépasse un certain

seuil de manière trop fréquente, cela aura des conséquences néfastes sur la santé de la mère. Le diabète gestationnel, plus rare que les autres types de diabète, concerne 2 à 10% des grossesses environ. De plus, il entraîne aussi un risque plus élevé de développer un futur diabète sucré dans les années suivant la grossesse chez ces femmes.

C'est pourquoi, il est important de diagnostiquer à temps cette pathologie et la prendre en charge au plus vite de façon à limiter le développement de possibles complications.

## 2. Dépistage et diagnostic

En France, lors de la découverte d'une grossesse, il existe un programme de suivi de prise en charge globale de la future mère de façon à vérifier que la grossesse se déroule au mieux. Ce suivi pourra être fait par un médecin ou une sage-femme, que ce soit en milieu libéral ou hospitalier.

Le suivi de la femme enceinte commencera durant le premier trimestre de grossesse, et comportera :

- « Sept consultations médicales prénatales,
- Des examens complémentaires et biologiques (échographies, analyses sanguines, analyses d'urines...),
- Un minimum de trois échographies recommandées au cours de la grossesse,
- Un entretien prénatal précoce obligatoire qui fera l'objet de discussion à propos du projet de naissance et de potentiels besoins pendant la grossesse et en post-partum,
- Un bilan prénatal de prévention pour faire le point sur l'alimentation et les comportements à risque...
- Un bilan bucco-dentaire gratuit au 4<sup>ème</sup> mois de grossesse,
- Sept séances de préparation à la naissance et à la parentalité ». (66)

Pour ne parler que du diabète gestationnel, il y aura à chaque consultation de suivi, et notamment lors de la première, une recherche systématique de sucre dans les urines à l'aide de bandelettes urinaires. Si cette recherche est positive, une mesure de la glycémie sera réalisée de façon à valider le diagnostic.

Cependant, chez certaines femmes présentant des facteurs de risques, le dépistage du diabète sera fait de manière précoce. La mesure de la glycémie à jeun sera réalisée dès la première

consultation de suivi et un test de charge orale en glucose sera effectué entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

En France, les facteurs de risques de diabète gestationnel sont :

- Un âge supérieur à 35 ans,
- Une personne en surpoids pré-grossesse (Indice de Masse Corporel > 25 kg/m<sup>2</sup>),
- Un diabète familial (chez le père, la mère ou un frère/sœur),
- La survenue d'un diabète lors d'une grossesse antérieure,
- Le poids élevé d'un précédent enfant (>4 kg à l'accouchement) (59) (67)

La surveillance de la glycémie aura donc lieu durant tout le suivi de la grossesse, et continuera trois jours après l'accouchement. Le risque de développer un diabète de type 2 post partum lors de la survenue d'un diabète de grossesse n'étant pas anodin, la glycémie doit être surveillée dans les jours suivant l'accouchement. Naturellement, après la délivrance, la résistance à l'insuline est censée se normaliser mais il est important de s'assurer d'un retour à la normale du taux de glucose après l'accouchement. Le test HGPO est aussi recommandé dans les 3 mois suivant la naissance du nouveau-né pour éliminer tout risque de diabète de type 2. (64)

### 3. Symptômes et complications du diabète gestationnel

#### A) Symptômes

Il est parfois très difficile de détecter le diabète gestationnel sur la base des symptômes puisque, à l'instar des autres diabètes, il se peut qu'aucun symptôme ne soit détecté. C'est pour cela que le suivi doit se faire de manière systématique dès le début de la grossesse.

Si le diabète gestationnel devient symptomatique, il va se manifester sous la même qu'un diabète de type 2, c'est-à-dire qu'il va entraîner une polydipsie, polyurie, asthénie, et la survenue d'infections urinaires. Ce dernier symptôme n'est en rien spécifique du diabète gestationnel car les femmes sont confrontées à ce type d'infection durant la grossesse. Concernant le futur nouveau-né, son poids aura tendance à être plus conséquent que la normale dans le cas d'un diabète de grossesse. (68)

Dans le monde, la prévalence du diabète gestationnel est corrélée à celle de l'obésité : elle est en considérable augmentation. Le nombre de femme enceinte et diabétique était d'environ 5

pour mille en 1990, mais ce chiffre a augmenté depuis (la prévalence du diabète gestationnel est d'environ 8% en France). Ce problème de santé publique est à souligner du fait des complications parfois dramatiques que peut entraîner ce trouble métabolique sur la santé maternelle et sur celle du fœtus. (69) (70)

Les résultats d'une étude de NJ Sebire et al viennent confirmer la relation délétère entre un IMC élevé et la survenue de problèmes durant la grossesse. (71) Leur travail porte sur une étude de près de 290 000 grossesses qu'ils ont classées en divers groupes selon l'IMC des femmes enceintes : Un IMC considéré normal (20-24,9), un groupe de femmes en surpoids (25-29,9) et celui des personnes obèses (IMC>30).

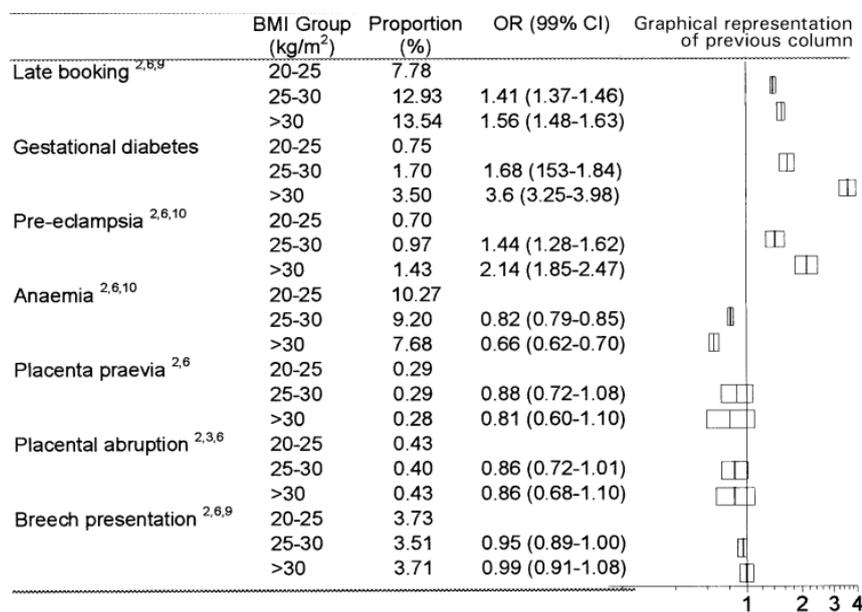


Fig 10 : Les complications anténatales selon l'IMC des futures mamans d'après l'étude de NJ Sebire et al (71)

L'analyse de ces résultats montre de manière significative qu'une augmentation de l'IMC engendre une prévalence accrue de survenue de diabète gestationnel (rapport de cote de 1.68 pour les personnes en surpoids, 3.6 pour les obèses). Cette relation positive concerne aussi les risques de retard de début de travail à l'accouchement ainsi que les problèmes de pré-éclampsie.

Ce travail a aussi étudié la prévalence de certains problèmes fœto-maternel durant la grossesse et à la naissance. Les risques augmentent de manière significative proportionnellement au taux d'obésité de la maman (risque de macrosomie de l'enfant

multiplié par 1.57 lors d'un surpoids, par 2.36 si obésité ; nombre d'accouchement en urgence par césarienne x 1.30 (IMC 25-29.9), x 1.83 (IMC>30). L'obésité est un facteur de risque de complications gestationnelles.

## B) Les complications maternelles

Il existe une corrélation positive entre le taux de glucose dans le sang et les complications fœto-maternelles durant la grossesse.(72) Ces complications peuvent prendre diverses formes, dont les plus communes sont décrites ci-après.

### a. *Les complications hypertensives*

L'une des complications associées à la grossesse, et notamment au diabète gestationnel est ***l'hypertension artérielle gravidique***. Elle «se caractérise par une tension artérielle supérieure à 14/9 après vingt semaines d'aménorrhée chez une femme n'ayant jamais eu d'hypertension artérielle par le passé ». Cette hypertension est due à la malformation placentaire de certains vaisseaux sanguins. Cependant, elle est à dissocier de la pré-éclampsie. (73)

La **pré éclampsie** est une pathologie qui peut apparaître lors de la deuxième moitié de la grossesse, et concerne environ 3% des futures mères. Il en découle de l'hypertension gravidique, une protéinurie ainsi que la présence d'œdèmes. C'est une urgence médicale qui nécessite une hospitalisation si elle est découverte. Si elle n'est pas prise en charge suffisamment tôt, la pré-éclampsie va engendrer une crise d'éclampsie à l'origine de convulsions, d'un potentiel coma et pouvant aller jusqu'au décès. (73)

La présence de diabète durant la grossesse va accentuer les risques de complications hypertensives pour la personne. Certaines études, dont une menée en France en 2009 par l'équipe de A Vambergue vont dans ce sens. (74) Cette étude a pour objectif de déterminer un lien entre les pathologies hypertensives et l'augmentation de la glycémie durant la grossesse. Elle s'est réalisée dans 15 maternités du nord de la France sur une cohorte de 300 personnes. Comme expliqué précédemment, les résultats sont favorables à une corrélation positive entre diabète et hypertension durant la grossesse : le risque de survenue d'une pathologie hypertensive durant la grossesse est multiplié par 2.86 (1.25-7.83) lorsque la maman présente un diabète sucré gestationnel.

Une autre étude, menée de 1992 à 1996 en Suède par Ingrid Ostlund (75), a étudié l'augmentation possible de la prévalence de la pré-éclampsie lors d'une grossesse chez les

femmes diabétiques. Pour se faire, l'auteure a rassemblé de manière rétrospective les données de plus de 400 000 naissances pour se focaliser sur tous les cas de diabète gestationnel et de pré-éclampsie. Les résultats ont mis en évidence près de 11 000 grossesses durant laquelle un problème de pré-éclampsie est apparu (cela concerne près de 3% des grossesses). Si l'on analyse sur ces 11 000 cas, la survenue de pré-éclampsie chez les femmes ayant vu apparaître en parallèle un diabète gestationnel (groupe D) par rapport à un groupe témoin (T) non diabétique, on se rend compte que la survenue de la pré-éclampsie est multipliée de manière significative par 3.11 (1.61-6.00) dans le groupe D. Cela vient confirmer la corrélation entre les risques hypertenseurs et le diabète gestationnel.

*b. L'accouchement par césarienne*

La césarienne est réalisée lorsque les conditions d'accouchement ne sont pas favorables à un passage par voie basse, pour la mère ou le fœtus. Elle consiste en une intervention chirurgicale, et plus précisément à une incision au niveau de l'abdomen et de l'utérus. Cela n'est pas quelque chose de rare en maternité puisqu'environ 20% des enfants naissent par césarienne. (76)

Pour analyser plus en détail l'importance de la glycémie dans les risques de césarienne, nous allons reparler de l'étude HAPO qui est une référence. (63)

Cette étude, multicentrique, a été réalisée de manière observationnelle à échelle mondiale dans neuf pays, et regroupant pas moins de quinze centres, sur une durée de cinq ans, et incluant près de 25000 femmes.

Pour réaliser l'analyse des résultats, trois types de mesures ont été faites : la glycémie à jeun, la glycémie à la 1<sup>ère</sup> heure post-charge de glucose (75g), et la glycémie à la 2<sup>ème</sup> heure.

Ces mesures ont ensuite été triées et agencées par paliers de manière à construire un graphe pour étudier la possible relation entre la fréquence des césariennes et la glycémie. Il y a sept paliers pour chaque type de mesures : la glycémie à jeun de  $\leq 0.75$ g/L à  $\geq 1.00$  g/L (**palier de 0.05 g/L**), la glycémie à la 1<sup>ère</sup> heure de  $\leq 1.05$  g/L à  $\geq 2.12$  g/L (**palier de 0.20 g/L**), et à la 2<sup>ème</sup> heure de  $\leq 0.90$  g/L à  $\geq 1.78$  g/L (**palier de 0.18 g/L**).

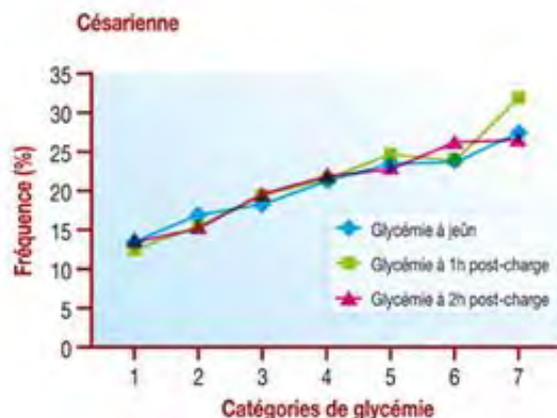


Fig 11 : Fréquence des césariennes selon la catégorie de la glycémie dans l'étude HAPO (63)

Une relation linéaire entre l'augmentation de la glycémie chez la maman (la catégorie 7 représente une glycémie supérieure à la catégorie 1), et la fréquence du recours à la césarienne pour l'accouchement apparait bien. Pour autant, le fait d'avoir classé des paliers ne permet pas aux chercheurs de pouvoir fixer un seuil pour quantifier cela.

Outre le fait que l'accouchement par césarienne expose la maman et le nouveau-né à des risques (l'acte chirurgical n'est pas anodin), le microbiote du bébé sera aussi fragilisé. Comme on l'a vu dans la partie 1, le nouveau-né ne sera pas en contact avec le microbiote vaginal de la maman et les bactéries composant sa flore seront moins diversifiées.

### c. Les potentiels troubles à long terme

Une autre complication possible du côté maternel sera le développement d'un diabète de type 2 consécutif au diabète gestationnel. Cette augmentation du risque est relevée par Léanne Bellamy et al, dans son étude basée sur le recueil des résultats de vingt autres publications portant sur des cohortes féminines ayant vu un diabète de type 2 survenir à la suite d'un diabète de grossesse. Cette analyse a montré que le risque était accru de manière significative d'un rapport de 7.43 (4.79-11.51). (77)

En France, une étude nommée DIAGEST2 s'est déroulée sous la direction de A.Vambergue dans le Nord-Pas de Calais au début des années 2000. (78) L'objectif de cette analyse était de suivre 1000 femmes post-grossesse. Elle fait suite à l'étude DIAGEST menée quelques années plus tôt et assure le suivi des participantes à l'étape 1 de cette recherche et ayant développé un diabète gestationnel durant leur grossesse. Pour ce faire, ces femmes ont réalisé une mesure

de la glycémie à jeun, et une autre 2h après une HGPO de 75g. Cela avait pour objectif d'étudier l'accroissement possible du risque de développement d'un trouble glycémique à la suite d'un diabète de grossesse. Ces différentes mesures ont confirmé la survenue de troubles sur le long terme, concernant la glycémie, et rappellent aux professionnels de santé qu'il faut insister sur la prévention et le suivi des femmes à risque post-accouchement.

### C) Les complications fœtales

Après avoir évoqué les potentiels problèmes survenant chez les femmes ayant vécu un diabète durant leur grossesse, quels sont les risques encourus par les bébés à court et plus long termes à la suite d'une grossesse où la glycémie dépasse la normale ? Que le diabète soit présent avant ou survienne durant la grossesse, le fœtus ou futur-bébé n'est pas épargné par l'augmentation de la glycémie.

#### a. Les risques à court terme

##### *La mortalité périnatale*

La mortalité périnatale correspond au « nombre d'enfant nés sans vie ou au décès d'enfant de moins de sept jours » (Définition de l'INED : Institut National d'Etudes Démographiques). Même si les nombreux progrès de la médecine et la meilleure compréhension de la période fœtale et du diabète en général ont permis de diminuer le taux de mortalité périnatale, la survenue d'un diabète de grossesse augmente ce risque.

Le rapport CEMACH (Enquête confidentielle sur la santé maternelle et infantile) réalisé en Grande-Bretagne en 2005, vient confirmer cela. (79) Dans cette étude, seules les femmes atteintes de diabète de type 1 ou 2, diagnostiquées au minimum un an avant la date d'accouchement prévue ont été incluses ; ce qui représente une cohorte de 3808 femmes. Les résultats concernant les taux de mortalité périnatale des enfants sont largement augmentés comparés aux taux observés de manière générale dans la population : on observe 31.8 ‰ décès chez les enfants de femmes diabétiques contre 8.5 ‰ habituellement. Cela augmente le risque de 3.8 (3.0-4.7) de manière significative.

On retrouve cette tendance dans une étude néerlandaise menée chez des femmes diabétiques de type 1 en 2005 : le risque de mortalité est augmenté de 3.5 (1.8-6.7). (72)

### *La macrosomie*

L'HAS confirme que la macrosomie est l'une des complications du diabète gestationnel. Elle définit ce risque par un poids de naissance qui dépasse les 4000g chez le nouveau-né, ou un poids de naissance supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile des courbes de référence dans la population. (80) Cette affection médicale, causée par l'hyperglycémie maternelle peut par la suite compliquer l'accouchement et/ou provoquer une hypoglycémie néonatale.

La complication de l'accouchement va être due à l'augmentation du poids fœtal : le bébé sera plus « gros » et donc plus compliqué à sortir par voie naturelle. L'une des principales difficultés rencontrées sera la **dystocie des épaules**. C'est une urgence obstétricale qui concerne environ 1% des accouchements et est responsable de la mort du nouveau-né dans plus de 25% des cas. (81) L'urgence de cette dystocie s'explique par les possibles multiples traumatismes chez le bébé donnant lieu à des fractures (notamment la clavicule), des lésions du plexus brachial (réseau de nerfs partant de la moelle épinière entre C5 et T1 qui innerve le membre supérieur), ainsi qu'à une asphyxie natale conjointement liée à une augmentation du temps d'accouchement et donc du retard de l'expulsion ainsi que des premiers gestes médicaux.

L'autre urgence lors de l'accouchement de ces bébés concerne le risque **d'hypoglycémie** en lien direct avec le diabète durant la grossesse : pour s'adapter vis-à-vis du taux de sucre plus important rencontré en gestation, le fœtus sécrète plus d'insuline (hyperinsulinisme). Lors de l'accouchement, cet hyperinsulinisme va continuer, mais le fait de couper le cordon ombilical va stopper le flux de glucose entre la mère et le bébé : cela entraînera un stockage du glucose par l'insuline encore présente. Le glucose ne sera alors pas utilisé pour fabriquer de l'énergie. Cela limite ainsi l'apport de « carburant » aux organes (notamment vitaux comme le cerveau), ce qui entraîne de potentielles lésions cérébrales, un coma ou le décès dans le pire des cas. (82)

De part l'implication du glucose dans de nombreuses réactions métaboliques au sein du corps, associée à son dérèglement chez le fœtus lors du diabète de grossesse, de nombreuses autres complications peuvent être observées et décrites, notamment malformatives ou affectant le bon fonctionnement ou développement de certaines cellules ou organes. (83)

*b. Les risques à long terme*

Les complications retrouvées chez le fœtus peuvent s'étudier sur du plus long terme et non pas seulement en périnatal. Les possibles malformations durant la grossesse peuvent engendrer la nécessité d'une surveillance plus étroite de la santé ainsi qu'une potentielle invalidité à long terme de l'enfant (comme dans le cas de malformations cardiaques par exemple). (84)

Le risque de survenue ultérieure de complications métaboliques n'est pas non plus à négliger chez les enfants ayant été exposés au diabète gestationnel. En effet, bien que toutes les études (qu'elles soient prospectives ou rétrospectives) ne permettent pas d'assurer de manière significative que le fait d'avoir une mère diabétique favorise la survenue ultérieure de troubles glycémiques chez l'enfant, la majorité des recherches épidémiologiques montre que la fréquence de ces troubles est plus élevée dans les cohortes « diabétiques » comparativement aux femmes non diabétiques.

L'étude de Ludmila Kostalova publiée en 2001 va dans ce sens. (85) Le taux de glucose mesuré chez les enfants (âgés de 4 à 20 ans) nés de mère diabétiques était plus élevé que celui des enfants nés de mères non diabétiques : 4.77 +/- 0.15 contre 4.28 +/- 0.10 mmol/L chez les filles et 4.76 +/- 0.11 contre 4.24 +/- 0.07 mmol/L chez les garçons ( $P < 0.05$ ). Les chercheurs en ont conclu, bien que ce taux soit inférieur à celui des diabétiques, que les enfants confrontés au diabète pendant la grossesse sont plus à risque de développer un trouble du contrôle glycémique. Ce type de résultat est retrouvé dans d'autres études comme celle de BL Silvermann et al où les enfants nés de mères diabétiques sont significativement plus intolérants au glucose à long terme que les autres. (86)

En conclusion on estime, bien que tous les résultats des recherches ne soient pas unanimes, que les descendants de mères touchées par le diabète auront un risque accru de développement de troubles glycémiques sur le long terme, que ce soit durant l'enfance ou l'adolescence. Cela se retrouve aussi concernant l'augmentation de la prévalence du développement d'un diabète gestationnel chez les femmes lors de la présence d'un parent diabétique. (87)

#### D) Les traitements possibles

Heureusement, l'apparition de certaines complications est limitée grâce à un suivi et un traitement adapté à la personne. (88)

De manière générale, la prise en charge du diabète gestationnel repose sur l'apprentissage d'habitudes alimentaires correctes et de l'importance d'une activité physique régulière. Cela suffit dans la plupart des cas à ne pas avoir recours à l'insulinothérapie.

Durant la grossesse, l'alimentation doit être équilibrée, bien que pauvre en aliments sucrés ou gras, et enrichie en fibres alimentaires (visant à limiter l'apparition de la constipation). Ces règles diététiques doivent être si possible complétées par une activité physique d'environ trente minutes, trois fois par semaine, et adaptées au stade de la grossesse. (89)

Pour s'assurer que la modification au niveau de l'alimentation est suffisante pour une glycémie normale, la femme enceinte va avoir recours à l'autocontrôle glycémique grâce au stylo auto-piqueur. Le rôle du pharmacien est alors très important pour expliquer les bons gestes et le bon usage de ce dispositif lors de sa première délivrance. L'objectif glycémique sera, comme il a été vu précédemment, de 0.95g/L à jeun (selon la classification de Carpenter et Coustan). Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, alors la prescription d'insuline sera initiée. Le traitement va habituellement reposer sur l'injection d'une insuline d'action « lente » le soir, associée ou non à une insuline « rapide » à proximité des repas. Le recours à l'insulinothérapie a lieu dans environ 25% des diabètes de grossesse. (88)

On n'utilise que très rarement les antidiabétiques oraux car ces médicaments n'ont pas d'AMM durant la grossesse : en effet leur innocuité n'a pas été formellement prouvée. (90) Pourtant, dans le monde, de nombreux traitements reposent sur l'association de l'insuline avec les sulfamides hypoglycémiantes ou les biguanides, deux classes d'AOD dont l'utilisation et le risque d'effets secondaires semblent rassurants pour leur utilisation durant la grossesse. (91)

C'est pourquoi, en France, le choix d'avoir recours aux AOD est évalué de manière pluridisciplinaire et leur utilisation est adaptée au cas par cas. (92) (93)

Il n'existe que peu d'études sur l'effet et l'efficacité de la prise en charge du diabète gestationnel ainsi que la survenue d'effets indésirables. Malheureusement, les femmes dont

la glycémie est plus haute que la normale se retrouvent plus souvent confrontées à des problèmes durant la grossesse que celles chez qui la glycémie reste normale. C'est pour cela que les règles hygiéno-diététiques sont importantes.

L'analyse et les résultats de deux études montrent que la prise en charge du diabète gestationnel fait varier de manière considérable la survenue de complications maternelles et sur le futur nourrisson durant la grossesse.

Caroline A. Crowther a inclus dans son étude 1000 femmes réparties en deux groupes : un groupe témoin (T) où seuls les soins usuels sont réalisés (c'est-à-dire les soins relatifs uniquement à la grossesse et à l'accouchement), et un groupe interventionnel (I) où les femmes reçoivent des conseils hygiéno-diététiques, sont surveillées de manière renforcée au niveau glycémique, et ont recours à l'insulinothérapie si besoin (le traitement était donc mis en place beaucoup plus précocement que lors du suivi d'une grossesse plus classique). (94)

Les résultats qui émergent de cette étude confirme que la découverte précoce du diabète gestationnel et sa prise en charge adaptée limite la survenue de troubles ultérieurs. Effectivement, les femmes du groupe I déclenchent le travail de manière naturelle 1,36 fois plus que celles du groupe T ( $P < 0.001$ ), même si le traitement ne semble pas modifier les taux de césarienne. Cette réduction des complications périnatales se retrouve aussi chez le nouveau-né, notamment sur le poids du futur bébé : celui-ci dépasse le 90<sup>ème</sup> percentile de manière plus courante lorsque la maman a été suivi de manière classique (T), et non pas de façon renforcée (I).

Mark B Landon a réalisé une étude similaire en Angleterre en 2009 : 958 femmes atteintes de diabète gestationnel léger (glycémie à jeun normale, mais dont le test HGPO s'est révélé positif) ont été intégrées à deux groupes conformément à l'étude précédente : un témoin et un interventionnel. La diminution des risques dans le groupe T est retrouvée : la fréquence des césariennes est plus faible (13% contre 19.7%), le taux de pré-éclampsie et de problèmes d'hypertension artérielle durant la grossesse sont diminués d'un facteur 0.63 (ce qui témoigne d'un effet protecteur du traitement). Concernant les nouveau-nés, on retrouve là encore cette amélioration, avec une macrosomie moins fréquente (5.9% vs 14.3%) et une plus rare dystocie des épaules (1.5% au lieu de 4%). (95)

## Partie 3 : La prise en charge du diabète gestationnel

La dernière partie de mon travail est axée sur les différentes possibilités existantes pour compléter les traitements, afin d'éviter la survenue de problèmes gestationnels. Pour ce faire, la prise en charge optimale de la femme enceinte repose sur les médicaments, mais s'accompagne de nombreuses règles hygiéno-diététiques ainsi que la possible supplémentation en compléments alimentaires. Cette prise en charge non médicamenteuse est d'autant plus importante du fait que la grossesse limite le recours à certaines doses ou contre-indique la prise de nombreux médicaments.

### I. Les règles hygiéno-diététiques

#### 1. Le suivi de la glycémie par auto-surveillance

Comme expliqué précédemment, le suivi de la glycémie n'est pas systématique lors de la grossesse. Seule les femmes présentant un facteur de risque (âge, diabète gestationnel lors d'une précédente grossesse, antécédents familiaux ou surpoids) vont être concernées par le dépistage de cette pathologie lors du premier trimestre. S'il y a un doute ou que les résultats du dépistage confirment un diabète de grossesse, alors un suivi renforcé de la future mère sera mis en place. Il en sera de même pour une personne qui ne présente aucun facteur de risque mais chez qui la découverte d'une glycémie élevée au détour d'une consultation médicale de suivi sera faite.

La prise en charge commencera par la mise en place de plusieurs mesures diététiques et par la prescription de l'auto-surveillance glycémique. (96)

Cette auto-surveillance sera la même pour tous les diabétiques. Elle va permettre de rendre la patiente actrice dans sa prise en charge et lui permettra d'être indépendante en fonction du résultat de la mesure. Effectivement, la primo-prescription par le médecin (quel que soit sa spécialité) se doit d'être accompagnée d'une éducation thérapeutique comprenant des conseils sur l'utilisation de l'appareil pour réaliser convenablement sa mesure, ainsi que d'explications sur la manière de réagir en cas d'hyper/hypoglycémie (notamment si les personnes sont diabétiques de type 1 ou insulino-réquerant).

Pour pouvoir réaliser cette surveillance, les personnes diabétiques auront besoin de plusieurs dispositifs :

- Un stylo auto piqueur et les lancettes associées
- Des électrodes de dosage de la glycémie (bandelettes)
- D'un lecteur de glycémie

L'auto piqueur permettra de piquer le bout du doigt de façon à faire sortir une goutte de sang. La personne doit penser à bien se laver les mains et les sécher avant le test sinon la mesure peut être faussée. Il faudra ensuite déposer une goutte de sang par capillarité sur la bandelette que l'on aura préalablement placée à l'intérieur du lecteur de glycémie. Le résultat apparaîtra sur l'écran. La personne qui s'auto-surveille doit penser à noter le résultat dans son carnet de surveillance en précisant les circonstances du test (heure, à jeun ou non etc..). (97)

Le rôle du pharmacien sera de rappeler ces étapes ou de les expliquer lors d'une primo-prescription de lecteur de glycémie. Il faut aussi dispenser gratuitement une boîte collectrice pour que la personne puisse jeter les lancettes avec lesquelles elle s'est piquée. Effectivement, les lancettes sont classées comme des « déchets d'activités de soins à risques infectieux » (DASRI). (97)

Il existe d'autres moyens de surveillance dans les différents diabètes tels que les capteurs (pour une surveillance en continu de la glycémie), qui ne nécessitent pas de se piquer le doigt mais ils ne concernent pas encore le diabète gestationnel et ne seront pas abordés dans ce travail. Tous ces systèmes de surveillance, ainsi que les lancettes et bandelettes associées pourront être pris en charge par l'assurance maladie sous certaines conditions (diabète insulino-réquerant, âge du malade ...) (97)

## 2. La prise en charge diététique de la femme enceinte diabétique

Lors d'un diabète gestationnel, le suivi de la glycémie sera réalisé 5 à 6 fois par jour de façon à s'assurer que la glycémie ne dépasse pas le seuil de 0.92g/L de sang à jeun, et de 1.20 g/L deux heures après un repas. (98) Associé à cette surveillance, l'objectif principal dans la prise en charge du diabète sera de réduire les facteurs de risques, et principalement le poids de la personne : il faut limiter la prise de poids durant la grossesse. Effectivement, comme expliqué dans la partie précédente, la prévalence du diabète gestationnel est corrélée à celle de l'obésité. Pour ce faire, les deux principaux éléments seront la surveillance de l'alimentation et la pratique d'activité physique.

### A) La surveillance alimentaire

En plus des nombreux interdits alimentaires (viande crues, alcool, fromage non pasteurisé ...) pouvant nuire au fœtus, la femme enceinte diabétique devra étroitement surveiller son alimentation en guise de primo-traitement pour soigner sa pathologie. La future mère pourra se faire accompagner par une diététicienne pour l'aider à respecter une alimentation équilibrée. L'une des références mondiales à propos de repas équilibré est le guide alimentaire canadien auquel on peut se référer. (99)

La prise de poids durant la grossesse reste normale et physiologique. Cependant, elle ne doit pas excéder un certain taux. Les recommandations de la prise de poids sont établies par l'Académie Nationale de Médecine et sont basées sur l'IMC avant le début de la grossesse. (100) Pour les personnes dont l'IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup>, la prise de poids sera d'environ 12.5 à 18 kgs. Si l'IMC de base était entre 18.5 et 24.9 kg/m<sup>2</sup>, l'augmentation de poids recommandée sera de 11.5 à 16 kgs ; elle sera de 7 à 11.5 kgs si 25<IMC<29.9 kgs/m<sup>2</sup> et de 5 à 9 kgs si l'IMC>30.

Afin de limiter la prise de poids, l'Académie de médecine conseille aussi de réduire de 30% les calories ingérées de façon journalière chez les femmes obèses sans toutefois descendre en dessous de 1600 Kcal/j. De plus, l'apport glucidique ne doit pas excéder environ 40% des apports journaliers (contre près de 50 à 55% dans la population générale). Pour éviter les variations de la glycémie postprandiale, il sera intéressant pour les femmes de favoriser les aliments à faible index glycémique (c'est-à-dire les sucres lents comme les pâtes, le pain, les lentilles...). Enfin les repas seront à fractionner et à répartir tout au long de la journée (5 repas par jour si l'on considère les collations), toujours pour contrôler au mieux la glycémie et éviter qu'elle ne dépasse les seuils visés. On pourra rappeler à la patiente l'importance de manger des légumes cuits, car riches en fibres et n'augmentant pas l'indice glycémique du repas. (101)

### B) ) Quelle activité physique pratiquer ?

Le contrôle du poids ne peut pas être fait de manière optimale en ne se concentrant uniquement sur l'alimentation des futures mamans. Ce rééquilibrage alimentaire doit être accompagné de la pratique d'activité physique adaptée tout au long de la grossesse pour être plus efficace.

La poursuite des activités physiques est non seulement envisageable mais surtout conseillée sous réserve de non contre-indication médicale lorsque l'on est enceinte. En plus de limiter la prise de poids, le sport va être un facteur positif dans la lutte envers différents problèmes tels que la constipation (le fœtus prend de la place et peut ralentir le transit intestinal), ou encore les jambes lourdes (notamment en fin de grossesse) et permet une meilleure récupération post-partum.(102)

Le sport n'aura pas non plus d'action négative en ce qui concerne les risques indésirables de prématurité du bébé, ou encore de fausses couches.

Classiquement, les femmes se lancent dans un programme d'exercice à compter du 3<sup>ème</sup> mois, ce qui correspond pour la plupart à l'arrêt des nausées et vomissements du premier trimestre. Selon les habitudes sportives pré-grossesse, les recommandations portent sur un minimum de 15 à 30 minutes d'exercices réalisés 3 à 4 fois par semaine. L'intensité des entraînements sera à adapter en fonction des capacités de chacune et du ressenti pendant l'effort ; pour situer le degré de difficulté que la mère doit atteindre, le « test de la parole » peut être réalisé : elle doit être capable de formuler des phrases et tenir une discussion (sans faire de phrases longues) pendant la réalisation des exercices. (103)

Cela est suffisant pour maintenir une certaine forme physique ; les athlètes plus entraînées souhaitant continuer leur entraînement doivent être suivi médicalement pour s'assurer du bon développement fœtal pendant cette période. Les recommandations d'exercices sont axées sur la sécurité du fœtus : il faut éviter les activités où la perte d'équilibre, la chute serait possible et engendrerait des répercussions néfastes sur le fœtus. Bien que la course à pied n'est pas contre-indiquée à l'instar des exercices de force violent ou les abdominaux, les médecins préféreront orienter les futures mamans sur la marche active, la natation ou le vélo d'appartement pour soulager au maximum les articulations.

### C) La supplémentation en compléments alimentaires

Durant la grossesse, une supplémentation en différentes vitamines et minéraux est recommandée pour aider au bon développement du fœtus ainsi qu'au bien-être de la maman. (104)

En dehors de toute carence, et en parallèle d'une alimentation équilibrée, l'intensification des

apports de très peu de nutriments est nécessaire. Classiquement, les médecins ne vont recommander qu'une supplémentation en :

- Vitamine B9 (ou acide folique) dès la période péri-conceptionnelle, c'est-à-dire de 4 semaines avant le début de grossesse, jusqu'au minimum la fin du premier trimestre. L'apport en folates est insuffisant dans l'alimentation, la supplémentation est essentielle car ces vitamines jouent un rôle très important dans le neuro-développement du fœtus.
- La vitamine D associée au calcium : la vitamine D est fabriquée par le corps naturellement sous l'action du soleil, mais si l'exposition est insuffisante (notamment en hiver), il est recommandé de prendre une ampoule dosée à 100 000 UI au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. (105) Son action va permettre une meilleure absorption du calcium, qui sera indispensable dans la fabrication et la solidification du squelette osseux du futur bébé.

Effectivement, la vitamine D par exemple continuera d'être recommandée. En plus de ces effets bénéfiques sur le capital osseux, le fait d'être en carence de vitamine D (hypovitaminose) est un facteur de risques de divers soucis de santé comme l'hypertension artérielle et surtout le diabète gestationnel. (106) Cette hypovitaminose n'est pas rare lors des grossesses, d'où l'importance de supplémenter une femme enceinte. En se liant sur ses récepteurs, la vitamine D va activer diverses voies de signalisations avec l'aide de protéines co-activatrices. Ces activations seront différentes selon l'organe concerné, mais lorsque la vitamine D agit au niveau du pancréas, elle régule la libération d'insuline et agit au niveau de la sensibilité insulinaire.

- On peut rajouter à cette liste le fer, afin de palier à tout risque d'anémie lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

Certains besoins en d'autres minéraux sont tout de même augmentés et conseillés, que ce soit en iode (la supplémentation iodique n'est recommandée que dans les zones de carences avérées, l'OMS classe la France en zone de carence moyenne), en oméga 3 (qui aiderait au développement du cerveau et des yeux du futur bébé), ou encore en magnésium.

Lorsque l'on découvre chez la maman un diabète gestationnel, les professionnels de santé peuvent avoir recours à divers compléments alimentaires pour aider la personne à limiter la survenue de potentiels problèmes au cours de la grossesse.

Une supplémentation en magnésium pourrait être très intéressante aussi pour les futures mamans. Bien que le mécanisme d'action n'est encore pas totalement connu, le magnésium contribuerait, à l'image de la vitamine D, à la régulation de l'insuline par le pancréas. Si la magnésémie est insuffisante, alors de nombreuses réactions régulatrices de la glycémie ne pourront pas être réalisées. Un manque de magnésium dans le compartiment sanguin va donc perturber de nombreuses voies intracellulaires pancréatiques, basées sur un équilibre entre concentration intra et extracellulaire, notamment les voies glucidiques et insuliniques. Cela engendrera alors certains défauts au niveau moléculaire : altération de l'utilisation intracellulaire du glucose, modification de la libération insulinique... qui favoriseront la résistance périphérique à l'image de ce qu'il se passe dans le diabète de type 2. (107)

Enfin un apport de zinc pourrait être conseillé par les médecins puisque cet oligo-élément peut également jouer un rôle sur la résistance périphérique à l'insuline, et pourrait permettre de la diminuer. En effet, en modifiant la zincémie, on se rend compte que la glycémie varie. Cependant, le fonctionnement de cette régulation est mal connu : est-ce la zincémie qui joue sur la glycémie dans le diabète de type 2, ou le diabète qui modifie les taux de zinc ? Avant d'être sous forme active, la pro-insuline est sous forme de pro-insuline et doit être clivée avec l'élimination d'un fragment appelé « fragment C ». Le fragment restant sera l'insuline sous forme de monomère. Ces monomères vont alors s'assembler en dimères de façon à pouvoir être stockés et sécrétés. Le zinc aide à la réalisation de cet assemblage et permet la bonne action de l'insuline. Dans des études in vitro, les chercheurs ont même remarqué que l'insuline allait jusqu'à une forme hexamérique (3 dimères) pour accroître sa stabilité. Ils en ont ainsi conclu qu'en présence de zinc dans la cellule, la dégradation de l'insuline était diminuée, ce qui pourrait être une idée à l'avenir : injecter de façon commune de l'insuline et du zinc pour élever la demi-vie de l'insuline et ainsi augmenter son activité. (108)

De nombreuses autres perspectives peuvent aussi être envisagées comme une supplémentation en myo-inositol, qui est impliquée dans la translocation du récepteur GLUT-4, permettant de faire entrer le glucose en intracellulaire ou encore en oméga-3, des chaînes d'acides gras ayant des effets inhibiteurs sur l'inflammation. Une corrélation positive existe

entre le taux inflammatoire et la résistance à l'insuline ; en diminuant cette réponse inflammatoire, les oméga-3 pourraient limiter la résistance à l'insuline. (109)

#### D) Pour quels résultats ?

Sur un plan purement physiologique, la supplémentation en certaines vitamines ou minéraux pendant le diabète gestationnel semble être une bonne méthode pour éviter ou aider à traiter le diabète gestationnel. La suite de cette partie va détailler l'efficacité in vivo de ces mesures.

##### A. *Le régime alimentaire*

Dans les résultats publiés par Joanna Tieu en 2017, l'effet des conseils diététiques ainsi qu'un régime alimentaire à bas IG ont été étudiés séparément. (110) Si l'on ne se réfère qu'aux interventions de conseils diététiques menées de manière générale, les résultats regroupent 5 études contrôlées randomisées concernant près de 1280 femmes. Le risque relatif de développer un diabète gestationnel est de 0.60 (0.35-1.04) ce qui ne garantit qu'un très faible niveau de preuves concernant un effet préventif des conseils diététiques. Il en va de même sur le développement de troubles relatifs à l'hypertension.

Les résultats sont similaires sur l'importance des IG bas comparée à celles d'aliments à IG modéré ou élevé. Le risque de développer un diabète gestationnel est évalué à un facteur 0.91 (0.63-1.31). Sans remettre en cause l'intérêt de la surveillance alimentaire, ou l'importance de préférer les aliments à IG bas, aucune preuve concluante dans cette étude ne permet de prouver qu'un régime seul dans le traitement ou la prévention du diabète gestationnel ne suffit à l'éviter.

Le travail publié en 2016 par Jinhua Wei vient étayer ces propos : les résultats de cinq études randomisées contrôlées sur les effets des régimes à bas IG ont été regroupés. Le risque de macrosomie chez le nouveau-né était diminué de manière significative (RR 0.27, 0.10-0.71, IC95%) dans les groupes à faible IG par rapport aux groupes témoins. Cette diminution était renforcée lorsque l'alimentation comprenait en plus un ajout de fibres alimentaires (RR de 0.17 contre 0.47 sans l'ajout de fibres). Enfin, l'évolution du diabète était moindre lorsque les aliments étaient à bas IG puisque le recours à l'insuline est significativement plus rare si l'on compare par rapport aux groupes témoins (RR 0.69, 0.52-0.92, IC 95%). (111)

A la vue des diverses publications, on ne peut nier l'intérêt d'avoir une alimentation riche en fibres et en aliments à faible IG lorsque l'on est à risque de diabète gestationnel. Cependant, la seule surveillance alimentaire ne suffit pas à prévenir ou guérir de manière optimale ce trouble glycémique, et doit être accompagnée d'autres mesures hygiéno-diététiques.

### *B. L'activité physique*

Les bienfaits d'exercices pratiqués de manière pluri hebdomadaire sont étudiés dans la publication d'Anne L. Harrison en 2016, qui compare les résultats de huit essais contrôlés randomisés. Les contrôles glycémiques dans ces études ont montré des différences de valeurs entre les diabétiques réalisant les exercices et les personnes ne recevant que les soins dits « standards » : la glycémie postprandiale diminue de 0.33 mmol/L (-0.49,-0.17) et celle à jeun de 0.31 mmol/L (-0.56,-0.05). Toutes les études publiées sur le sujet ne donnent pas lieu à des résultats qui permettent d'affirmer que l'exercice réduit de manière significative la glycémie et le recours à l'insuline ; mais les auteurs de l'article affirment qu'un effort aérobie de 20 à 30 minutes réalisé trois fois par semaine aide au contrôle de la glycémie et donc à la prise en charge du diabète gestationnel. (112)

D'autres résultats ne vont pas dans le même sens : l'étude de Shan Shan Han se base sur les résultats de plusieurs essais réalisés antérieurement, et évalue l'importance d'ajout d'exercices dans la routine de soin des femmes pendant leur grossesse en comparaison aux soins standards. Bien que le faible nombre de participantes (environ 1115) ne permet pas d'affirmer une conclusion statistiquement significative, aucune différence significative dans la survenue d'un diabète gestationnel n'a été retrouvée dans les deux groupes. (113)

Il existe de nombreuses autres études et il serait illusoire de toutes les analyser mais on retrouve majoritairement, un effet plutôt positif de l'ajout d'exercices dans la routine de soin chez les femmes enceintes. L'étude de Chen Wang en 2017 confirme cela. Les femmes les réalisant voyaient une diminution de survenue d'un diabète gestationnel pendant leur grossesse de manière significative (22% vs 40.6%, IC 95%). De nombreux autres critères secondaires étaient améliorés comme les troubles hypertensifs, la macrosomie, ou autres risques potentiels durant la grossesse. (114)

Enfin, le travail réalisé en 2017 par Emily Shepherd, permet de faire une mise à jour et combine les données obtenues dans des études regroupant à la fois activité physique et intervention sur l'alimentation. Sans rentrer dans les détails des méthodes, le couplage des résultats des 23 essais analysés (soit environ 9000 femmes) montre une possible diminution des risques durant la grossesse : diminution de l'incidence du diabète gestationnel (RR : 0.85, 0.71-1.01), de césarienne (RR : 0.95, 0.88-1.02) ou encore d'hypertension (RR : 0.78, 0.47-1.27). L'intervalle de confiance ne permet pas de conclure de manière statistiquement significative mais la tendance penche pour une amélioration de ces critères de jugement. (115)

Ici encore, l'activité physique, seule ou en association avec les interventions alimentaires n'est pas suffisante en matière de prévention du diabète gestationnel ou de complications durant la grossesse. Le programme de prise en charge est plus complet et nécessite une prise en charge globale de la future maman. La puissance des études réalisées est limitée, du fait du nombre de participantes, ainsi que de la rareté des événements indésirables durant la grossesse, mais la grande majorité d'entre elles témoignent qu'une activité physique régulière d'une demi-heure, pratiquée a minima 3 fois par semaine, améliore la glycémie et réduit le recours à l'insuline.

### *C. La supplémentation en vitamines et minéraux*

Certaines publications permettent de faire le point sur l'influence que peut avoir la supplémentation en vitamine D, magnésium ou autres compléments alimentaires dans l'incidence du diabète gestationnel. Le rôle physiologique de ces micronutriments a été détaillé précédemment, cette partie de mon travail va justifier ou non l'intérêt in vivo de supplémentation les femmes enceintes.

Le travail de Cristina Palacios en 2019 souhaite démontrer que l'ajout de **vitamine D** durant la grossesse peut permettre de prévenir certains événements indésirables. Après analyse de plusieurs publications et essais contrôlés randomisés, certains aspects positifs de la vitamine D ont pu être mis en évidence :

- La supplémentation en vitamine D seule, comparée à un placebo a montré une réduction du risque de survenue de diabète gestationnel (RR : 0.51, 0.27-0.97) et de pré-éclampsie (RR : 0.48, 0.30-0.79). Comme pour toutes les autres études, il est

difficile de conclure de façon formelle mais une tendance positive à la supplémentation en vitamine D durant la grossesse est à noter.

- Une association vitamine D/calciure comparé au placebo réduit le risque de survenue de pré-éclampsie (RR : 0.50, 0.32-0.78). Cependant cette association n'apporte aucun bénéfice sur le diabète gestationnel dans l'étude en question. (116)

La conclusion de cette étude est que la vitamine D seule permet de réduire le risque de diabète gestationnel ainsi que celui de pré-éclampsie. Cependant, le risque de potentiel effets indésirables sur la grossesse n'a pas été étudié. Pour optimiser au mieux ces résultats, les auteurs ont souhaité connaître la dose optimale à laquelle la vitamine D pourrait réaliser pleinement son rôle. L'analyse de ces dosages a été réalisé sur la comparaison d'une supplémentation à dosage normal durant la grossesse (600 UI/j maximum) contre des concentrations plus fortes : l'augmentation des doses permet de réduire le risque de diabète gestationnel (RR : 0.54, 0.34-0.86) mais ne montre pas de différence sur les autres risques de la grossesse. (117)

Sans pouvoir affirmer de conclusion absolue, il semble que la supplémentation en vitamine D ait sa place dans la prévention du diabète gestationnel à la vue de ces résultats. Cet effet préventif est renforcé lors d'une supplémentation accrue par rapport aux recommandations classiques en vitamine D durant la grossesse.

Pour étudier les effets du **magnésium** sur la glycémie, Xiaoging Tan et son équipe ont analysé les résultats de plusieurs essais contrôlés randomisés. Une réduction significative de la glycémie à jeun post-supplémentation (-0.99 mmol/L, [-1.28 ; -0.70]), ainsi que de l'insuline plasmatique, qui témoigne d'un plus faible taux de sucre dans le sang (-0.75  $\mu$ UI/mL, [-1.24,-0.26]), est présente. Cela vient confirmer la tendance qu'une cure de magnésium est favorable à un meilleur contrôle de la glycémie. (118)

La supplémentation en magnésium semble donc être intéressante dans la réduction de la glycémie à jeun durant une grossesse, ou non, et peut entrer dans la prise en charge globale d'un trouble glycémique. Cependant, le magnésium seul ne permet pas une diminution significative de l'hémoglobine glyquée ce qui laisse penser que cette diminution n'est pas durable dans le temps. (119)

Une tendance à la diminution de la glycémie grâce à la supplémentation en **zinc** se retrouve dans les résultats de l'étude de Jiehui Fan en 2021. Les taux de zinc sont diminués (-0.40 µg/dL, [-0.80,-0.00]) chez les personnes atteintes de diabète gestationnel, bien que cette différence ne soit pas significative. (120) Cela se retrouve aussi dans le travail de Maryam Karamali où les patients ayant reçu une supplémentation en zinc journalière de 30mg durant 6 semaines ont vu leur glycémie à jeun diminuée (-6.6 +/- 11.2 vs +0.6 +/- 6.7 mg/dL). (121)

Enfin, le **myo-inositol** (groupe de la vitamine B) a lui aussi montré son intérêt dans le contrôle glycémique par son action médiatrice du signal de l'insuline. Ce sucre naturel permettrait une réduction du diabète gestationnel grâce à une supplémentation journalière de 2 à 4 grammes. Crawford conclut même en 2015 que l'incidence de diabète gestationnel est diminuée grâce à cet apport en inositol (RR 0.43, 0.29-0.64). (122)

En conclusion, il n'y a pas d'apport vitaminique ou minéral qui permet de contrôler de manière parfaite la glycémie, ou de prévenir de manière certaine la survenue du diabète gestationnel. Cependant, le cumul de règles hygiéno-diététiques permet de limiter les risques de développer cette pathologie.

## II. Les micro-organismes intestinaux et probiotiques

Les probiotiques sont utilisés en prévention ou en traitement de divers maux ou maladies de la vie courante. La dernière partie de mon travail va expliquer comment les microorganismes peuvent interagir et apporter un bénéfice au traitement du diabète dans un premier temps, puis si cette plus-value peut être transposée aux femmes enceintes dans le diabète gestationnel.

### 1. Leur action dans la régulation glycémique

De nombreuses recherches récentes contribuent à mettre en lumière diverses corrélations entre le microbiote intestinal et le diabète, qu'il soit de type 1 ou 2. Certains déséquilibres de la flore intestinale semblent directement impacter de nombreux processus physiologiques et engendrer différentes réponses immunitaires à l'origine de pathologies comme le diabète. Cela se retrouvera principalement chez le diabétique de type 2, plus âgé, et dont la maladie est principalement dû à un défaut de sécrétion ou à une résistance à l'insuline.

Pour rappel, un Homme en bonne santé sera principalement colonisé par des bactéries provenant des phylums *Firmicutes* et *Bacteroidetes*. Cette richesse en bactéries peut être modifiée d'une personne à l'autre en fonction des apports alimentaires personnels : plus de fibres favorisent une biodiversité de cet écosystème et stimulent la fermentation bactérienne au sein des intestins. Cela aura pour effet de libérer un plus grand nombre d'acide gras à chaînes courtes, qui auront pour effet de réguler la glycémie, en se fixant sur différents récepteurs. Le microbiote influence donc la survenue d'un possible diabète de type 2 puisque sans le rôle « protecteur » des micro-organismes, favorisé par les fibres alimentaires, les taux de glucose sanguins seraient revus à la hausse. L'impact de l'alimentation sur le microbiote et sur la survenue du diabète pourrait ne pas s'arrêter là : si l'on compare les microbiotes de personnes diabétiques à celui d'une personne en « bonne santé », on y retrouvera des différences. (123) Pour revenir sur l'obésité vu en partie 2, le sucre n'est pas le seul responsable de cette maladie. Les aliments gras, riches en lipides sont aussi responsables de cette pathologie, et auront un impact sur le microbiote. Cette consommation lipidique accrue va entraîner une diminution de la population de *Bifidobacterium spp* au sein du microbiote (un microorganisme bénéfique pour le corps), ainsi que de forts taux plasmatiques en lipopolysaccharides (LPS) qui vont stimuler la libération de cytokines pro-inflammatoires, responsable d'une résistance à l'insuline. Toutes ces données illustrent l'importance du microbiote dans la prévention du diabète, et cela est retrouvé dans l'analyse des populations microbiennes des diabétiques : elles sont différentes dans l'abondance des familles bactériennes retrouvées ainsi que dans les quantités de chaque micro-organisme. (124)

L'intérêt de l'utilisation des probiotiques dans les hyperglycémies est relevé dans le travail de Yuting Ruan en 2015 : il a regroupé les résultats de 17 essais cliniques pour analyser si la supplémentation en micro-organismes permet d'agir sur l'homéostasie glucidique. Cependant, la publication ne permet pas de mettre en avant une souche bien précise puisque diverses espèces sont utilisées dans les différentes études : la grande majorité sont des *Lactobacillus* ou des *Bifidobacterium* mais sont utilisées de manière individuelle ou en combinaison. Si l'on se fie aux résultats des essais, aucune étude menée sur une durée inférieure à 8 semaines, ou en supplémentant avec une souche individuelle de bactérie n'obtient de résultats significatifs. Les études plus longues et combinant plusieurs souches

révèlent une diminution, bien que légère, significative du glucose à jeun (-0.31 mmol/L, [-0.06,-0.56]) (125)

Concernant l'insuline et l'HOMA : Homeostasis Model Assessment of insuline resistance (un index permettant de calculer la résistance à l'insuline : plus le chiffre est haut, plus le patient est résistant à l'insuline), les résultats sont similaires : une tendance à la diminution est là aussi à noter mais l'hétérogénéité des différentes études ne permet pas de conclure de manière générale et d'affirmer une réduction significative après consommation de micro-organismes.

Néanmoins, le regroupement de nombreux résultats dans cette étude permet de montrer une tendance, bien que modeste, sur le contrôle glycémique par les probiotiques. Ceux-ci peuvent entrer dans une prise en charge globale pour prévenir et traiter l'hyperglycémie et cela semble devenir un enjeu pour les années à venir.

## 2. La supplémentation dans le cadre du diabète de type 2

Pour savoir si le contrôle de la glycémie par l'utilisation de probiotiques est concluant dans le diabète de type 2, il est important d'observer les modifications de la flore intestinale que cette maladie entraîne chez les diabétiques. On ne parle pas ici de changement du microbiote à court terme suite à des modifications alimentaires (plus de fibres pendant 48h, apport en sucre transitoire... etc.) mais des changements à long terme qui vont façonner le microbiote comme désiré et potentiellement engendrer des résultats probants. (126)

L'étude du microbiote chez les diabétiques, et notamment chez les obèses, permet de révéler des différences notables avec celui d'une personne en bonne santé : on observe la diminution d'un facteur 2 des *Bacteroidetes* et une augmentation des *Firmicutes*, ce qui contribue à modifier les capacités métaboliques de l'individu. (126) Effectivement les *Firmicutes* sont très importantes pour les capacités d'absorption nutritionnelle et cela va se traduire par un accroissement d'absorption d'énergie via l'alimentation et donc favoriser l'apparition de l'obésité et du diabète. Bien qu'une variabilité interindividuelle existe, un certain équilibre est nécessaire pour éviter cela.

En 2021, une étude a quantifié le bénéfice des probiotiques sur la glycémie, et sur la fonction rénale des patients diabétiques en phase avancée, et présentant une néphropathie. (127) Pour ce faire, l'intérêt de la supplémentation en 3 souches de micro-organisme

(*Bifidobacterium bifidum*  $1,2 \times 10^9$  UFC, *Lactobacillus acidophilus*  $4,2 \times 10^9$  UFC, *Streptococcus thermophilus*  $4,3 \times 10^9$  UFC) sur une durée de 3 mois a été étudiée et comparée à un placebo. Post-intervention, une efficacité significative des probiotiques s'est révélée sur la glycémie à jeun qui a diminué (elle est passée de  $10,68 \pm 3,24$  mmol/L avant contre  $7,81 \pm 2,77$  mmol/L après), ainsi que sur l'HbA1c ( $8,19 \pm 1,60$  % avant vs  $7,32 \pm 1,20$  % après). Ces résultats sont prometteurs concernant un potentiel thérapeutique de la micronutrition dans le contrôle glycémique chez les diabétiques, et plus globalement dans la prise en charge du diabète. Le ratio microalbuminurie/créatininurie a aussi significativement baissé ( $67,53 \pm 20,11$  mg/mmol contre  $101,60 \pm 22,17$  mg/mmol). Ce marqueur est important pour quantifier l'atteinte rénale, il est normalement inférieur à  $2,0$  mg/mmol puisqu'on ne retrouve pas de protéine dans les urines. Si ce taux augmente ( $>20$ mg/mmol), il suggère une atteinte des glomérules rénaux qui peut conduire à une néphropathie.

Une autre publication américaine de 2020 confirme ce potentiel thérapeutique des probiotiques. Celle-ci est plus complète et rassemble les résultats de nombreux essais contrôlés randomisés ayant inclus 1947 patients diabétiques ou pré-diabétiques. La durée du traitement était variable entre toutes ces études, et les souches utilisées n'étaient pas toutes les mêmes (bien que provenant principalement des phylums *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*). L'analyse globale de toutes les publications démontre que la glycémie à jeun est de nouveau significativement diminuée, avec une réduction plus marquée lorsque la cure de probiotiques est prolongée sur minimum 3 mois. Cette tendance positive se confirme aussi sur la valeur de l'hémoglobine glyquée bien que les résultats ne soient pas significatifs. (128)

Les faibles groupes de personnes inclus ainsi que les biais liés aux différentes compositions de micro-organismes ingérées limitent la puissance des résultats publiés. Une tendance positive se distingue tout de même sur l'intérêt des probiotiques dans le contrôle glycémique et limite la survenue des complications du diabète. Pourtant, cet intérêt de la micro nutrition dans la prise en charge du diabète est remis en cause par certains chercheurs qui insistent sur le fait qu'actuellement il n'existe ni dose idéale efficace, ni meilleure souche qu'une autre.

### III. La place de la micro nutrition dans le diabète gestationnel

Les probiotiques semblent donc avoir un rôle bénéfique en matière de prévention et de traitement du diabète. La suite de mon travail va porter sur la transposition possible de ces améliorations chez les femmes enceintes.

#### 1. Les souches utilisées

Bien que les souches de bactéries soient très diversifiées, la plupart des études (très souvent récentes) utilisent des probiotiques du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Ces deux familles sont de types bactéries à gram-positif ce qui permet de comprendre pourquoi elles peuvent être supplémenter dans le traitement des diabétiques : c'est la fermentation des bactéries à gram négatif qui entraine l'inflammation à bas bruit, un des facteurs potentiels de l'apparition de la maladie.

##### A) Les lactobacilles

En raison de leur morphologie et de leur phénotype très divers au sein même de la classe des lactobacilles, leur identification peut s'avérer compliquée. Ces bactéries sont de type anaérobie facultative à Gram-positif. Elles ne sont pas pathogènes et entrent dans la composition des flores vaginale et digestive. (129)

Les caractéristiques les plus intéressantes concernant ces bactéries se réfèrent à leur capacité à produire de l'acide lactique à partir du lactose ou d'autres sucres, de protéger les muqueuses (rôle de barrière) et de produire de nombreuses substances possédant des actions antibactérienne, antivirale. Cela aura de nombreux effets bénéfiques sur la santé : la production de l'acide lactique par exemple, acidifie le milieu et permet d'obtenir une activité antibactérienne sur des espèces pathogènes ; ou encore son activité immunomodulatrice pourra être utilisée pour contribuer à l'immunité. (130)

Le champ d'action de cette classe de bactéries est donc très vaste et permet d'entrer dans la stratégie thérapeutique de nombreuses pathologies plus ou moins graves : certaines maladies métaboliques, les pathologies gastro-intestinales de type diarrhées, ballonnements... les infections bactériennes, le traitement de l'hypercholestérolémie, les vaginoses...

## B) Les bifidobactéries

Concernant les bifidobactéries, elles sont de formes irrégulières, anaérobies strictes à Gram-positif. Représentées à ce jour par 47 espèces différentes identifiées, elles colonisent principalement le tractus digestif de l'Homme quasiment dès sa naissance. Ces bactéries sont toutes bénéfiques sur la santé, mis à part une espèce considérée comme pathogène et responsable de maladies dentaires. (131)

L'intérêt des bifidobactéries, dont la plus commune est *Bifidobacterium bifidum*, se situe au niveau intestinal : grâce à l'acide lactique qu'elles produisent, l'abaissement du pH qui en résulte permet la lutte contre d'autres germes ou espèces pathogènes. C'est principalement pour cet effet anti-infectieux que cette espèce est largement utilisée. Pour autant le domaine d'action est très large : activation de l'immunité, propriétés anti-inflammatoire, action tumoricide et même un pouvoir activateur permettant la réparation de l'ADN lors de dommages causés par les UVs (domaine de la cosmétologie) ... Fort de nombreuses propriétés bénéfiques sur l'hôte, la micro nutrition utilisant des souches de bifidobactéries est utilisée dans le traitement de certaines maladies inflammatoires intestinales, pour aider à soigner ou prévenir les diarrhées (notamment dûes au rotavirus, responsable de la gastro), ou encore en oncologie pour aider à la prise en charge du cancer colorectal. (132)

### 2. Quels résultats dans le diabète gestationnel ?

La prise en charge du diabète gestationnel se rapproche à tous les niveaux de la prise en charge classique du diabète de type 2. Les probiotiques vont donc permettre l'abaissement des taux de glycémies à jeun, la diminution de l'inflammation qui est responsable d'une potentielle résistance à l'insuline ou encore aide à prévenir l'obésité qui est directement corrélée à la prévalence du diabète. Bien que de nombreux résultats soient probants sur l'utilité des probiotiques en prévention de complications gestationnelles dont le diabète fait partie, la plupart des essais ne présentent pas de différence significative comme nous allons le voir.

Sur un premier ECR (Essai contrôlé randomisé) publié en 2015 par Karen L Lindsay dans la revue américaine du « American journal of obstetrics and gynecology », l'effet de la souche *Lactobacillus salivarius UCC118* à une dose de  $10^9$  UFC est étudiée lors d'une supplémentation de 8 semaines sur un pool de femmes ayant été testées intolérantes au glucose, ou

diabétiques à la suite d'un ou de deux tests HGPO. Après la supplémentation, que ce soit à l'aide des probiotiques ou des gélules placebo, la glycémie à jeun a diminué (de 4.90 +/- 0.62 mmol/L à 4.65 +/- 0.49 pour le groupe traité, de 5.01 +/- 0.77 à 4.65 +/- 0.53 mmol/L pour le groupe contrôle). Cependant aucune différence n'est remarquée entre les deux groupes. Cette observation se retrouve aussi dans les critères de jugement secondaires de l'étude que ce soit sur la fréquence d'instauration de traitement pharmacologique ou le poids à la naissance de l'enfant. Un effet positif semble être découvert concernant une limitation de l'augmentation classique des taux de cholestérol pendant la grossesse. Les résultats de cette étude sur l'intérêt de l'apport de probiotiques pour contrôler le diabète de grossesse témoigne d'un échec concernant cette souche microbienne. (133)

Des résultats similaires ressortent d'une étude australienne menée en 2019 par Leonie Callaway et son équipe dans l'idée de montrer un potentiel préventif sur le diabète de la part des probiotiques. Les 411 femmes incluent dans l'ECR étaient toutes enceintes depuis moins de 5 mois et en surpoids (IMC > 25kg/m<sup>2</sup>) mais n'étaient pas diabétiques. La prise de probiotiques est réalisée à l'aide d'un complexe mélangeant *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium animalis lactis* à une dose minimale de 10<sup>9</sup> UFC dès le deuxième trimestre de grossesse. Les résultats ne sont pas en faveur d'un effet bénéfique des microorganismes. Le taux de survenue du diabète gestationnel n'est pas diminué lors de la prise du complexe microbien par rapport au placebo (18,4% dans le groupe traité vs 12,3% pour le placebo). L'effet serait même délétère si l'on se réfère aux critères secondaires : la glycémie à jeun augmente significativement chez les mamans supplémentées (+1,53 mg/dL, [+0,0095, 3,06]). L'impact du complexe de ces deux souches différentes n'a pas apporté de bénéfice sur la grossesse de ces femmes présentant des facteurs de risques de diabète. (134)

Il existe de nombreuses autres études remettant en cause l'effet préventif des probiotiques sur le diabète gestationnel et soulignant l'échec thérapeutique à la suite d'une supplémentation, pour autant il serait trop hâtif de conclure de manière certaine que les probiotiques sont inutiles dans le traitement du diabète gestationnel puisque nous n'avons aucune idée d'une quelconque concentration efficace pour cette affectation, et tant le choix de souches peut être diversifié. Cependant, de nouvelles études ont permis la découverte d'effets très prometteurs suite à l'utilisation d'une souche bien précise : *Lactobacillus Rhamnosus HN001*.

### 3. *Lactobacillus Rhamnosus* HN001

Le *Lactobacillus rhamnosus* est une des nombreuses espèces du genre des *Lactobacillus* : c'est une bactérie lactique à Gram positif. Cette espèce est aujourd'hui largement utilisée, dans de nombreux domaines de la santé, et les publications la concernant sont nombreuses. C'est sa résistance à l'acidité gastrique et donc son pouvoir d'action sur *Helicobacter Pylori* qui a engendré l'intérêt des chercheurs sur cette espèce. (135)

L'intérêt de cette espèce repose sur le fait que sa supplémentation ne présente à ce jour aucune contre-indication, que ce soit pour les personnes malades (diabétiques, hypertendus) ou encore les femmes enceintes. Des études récentes voient le jour sur la prise en charge des femmes pendant leur grossesse et confirment l'innocuité de cette espèce pour la mère comme pour le nouveau-né, bien que des effets indésirables mineurs et notamment digestifs peuvent apparaître en raison de la prise à jeun de ces microorganismes. (136) En plus d'être possiblement administré pendant la grossesse, ce probiotique possède de nombreuses propriétés bénéfiques à la santé. Son action immunomodulatrice permet de stimuler l'immunité innée comme adaptative chez son hôte, ce qui aide à lutter contre différentes infections ou allergies, ainsi que son utilité dans les cas de diarrhées à rotavirus font de *Lactobacillus rhamnosus* une souche de choix pendant la grossesse. (137)

Pendant la grossesse, de nombreux désordres au niveau de la flore vaginale surviennent, pouvant être le résultat d'une vaginose. Cela nécessite la mise en place d'une antibiothérapie, ce qui n'est jamais anodin, notamment pendant la grossesse puisque cela peut favoriser la survenue de problèmes de santé ultérieurs chez l'enfant. Pour éviter la survenue de tels problèmes, la supplémentation en HN001 peut être intéressante car elle permet de faire descendre le score de Nugent (ce score permet de quantifier la « qualité » de la flore vaginale, pour voir s'il y a un déséquilibre ou pas : un score proche de 0 correspond à une flore normale, plus on s'approche de 10 et plus la flore évoque une vaginose bactérienne). (138)

En plus de son action sur la santé intime de la future mère, cette souche aidera au bien-être mental en abaissant la prévalence de la dépression postnatale, permettra aussi une diminution des cas d'eczéma du nourrisson, mais surtout diminuerait la survenue du diabète gestationnel. (139)

#### 4. Son action sur le diabète gestationnel

Bien qu'il n'y ait pas beaucoup d'études concernant l'utilisation de *LR HN001* dans les cas de diabète gestationnel, les derniers résultats publiés sont prometteurs. Suite à certains essais finlandais concluants sur le diabète gestationnel, publiés au début des années 2010 par *Rakael Luoto* et son équipe où l'utilisation des probiotiques de l'espèce des *Lactobacillus rhamnosus* contribuait à la diminution de la survenue du diabète gestationnel et améliorait le risque de pathologies liées à la grossesse, d'autres études ont cherché à trouver une souche capable de maximiser cet effet bénéfique. (140) (141)

L'étude la plus démonstrative est publiée en 2017 en Nouvelle-Zélande. C'est Kristin L Wickens qui a montré l'efficacité de *Lactobacillus Rhamnosus HN001* sur la diminution de la prévalence du diabète gestationnel. Pour ce faire, 423 femmes enceintes depuis moins de quatre mois ont été réparties en 2 groupes : un groupe prenant la souche HN001 ( $6 \times 10^9$  UFC), l'autre le placebo, de manière quotidienne dès leur inclusion et jusque 6 mois après la naissance de l'enfant pour les femmes allaitantes. (142)

Les résultats sont légèrement différents si l'on se réfère à la définition du diabète gestationnel de l'étude HAPO ou à celui Néo-Zélandais : ces derniers retiennent pour cette pathologie une valeur seuil basale plus élevée (glycémie à jeun de 5,5 mmol/L (1 g/L) contre 5,1 mmol/L (0,92 g/L)) mais une limite plus faible concernant la glycémie 2 heures après le test HGPO : 9 mmol/L (environ 1,62 g/L) contre 10 mmol/L (1,80g/L).

Si l'on prend pour valeurs de référence la recommandation plus classique, le risque relatif de survenue du diabète était de 0.59 [0.32-1.08]. Le probiotique aurait un effet protecteur bien que le test ne soit pas significativement concluant.

En se référant à la définition néo-zélandaise, le résultat devient intéressant : la prévalence du diabète gestationnel est environ 2/3 plus faible dans le groupe ayant pris HN001 (RR=0.31 [0.10-0.95]).

On retrouve une tendance bénéfique dans la prévention du diabète chez les femmes enceintes grâce à HN001 si on regarde les autres analyses de l'étude. La définition utilisée pour le suivi de ces autres critères est celle de l'étude HAPO : la diminution des cas de diabète

gestationnel est plus franche lorsque l'âge des mamans augmente et devient significative quand l'âge dépasse 35 ans : RR = 0.31 [0.12-0.81].

Les résultats sont de même acabit lors d'un antécédent de diabète gestationnel : aucune récurrence n'a été remarquée chez les femmes ayant été supplémentée. Le probiotique aurait un effet protecteur plus efficace dans des cas plus à risque (âge plus avancée ou antécédent).

On retrouve une tendance à la baisse de la glycémie dans le groupe probiotique, bien que seule la glycémie à jeun soit diminuée de manière significative. Enfin, cette souche microbienne n'aurait aucune efficacité supplémentaire chez les femmes obèses comparées aux femmes ayant un IMC < 30.

Cette étude pourrait donc montrer une efficacité, bien qu'incertaine, sur la possibilité de prévenir le diabète gestationnel chez les femmes enceintes, notamment dans les cas les plus sévères. Elle vient confirmer ce qui avait été précédemment publié en 2010 où l'association de deux souches probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus GG* et *Bifidobacterium lactis bb12*) donnée dès le premier trimestre de grossesse, réduisait de manière significative le diabète gestationnel (13% vs 36% de prévalence). (140) Cependant le fort taux de prévalence du diabète survenue dans cette étude remet en question les seuils fixés par rapport à la fréquence de survenue de cette pathologie. Du fait de la grande hétérogénéité des études (les seuils fixés sont différents, la variabilité inter-individuelle entre les femmes enceintes (âge, comorbidités...), le faible nombre de participantes et la prévalence de la maladie), il est difficile de conclure de manière précise sur l'importance exacte de l'efficacité de la souche HN001 sur la prévention du diabète gestationnel.

Dans les années à venir, de nouvelles études vont voir le jour pour obtenir de plus en plus de données sur les réels apports des probiotiques dans la prévention de nombreuses pathologies : *Julian Crane*, professeur à l'université d'Otago, est un adepte de la souche HN001 et travaille sur un approfondissement des effets de HN001 dans le traitement du diabète de type 2. (143)

## Partie 4 : Etude de terrain

Dans le cadre d'une étude de terrain que j'ai souhaité mener pour apprécier les connaissances des patients et leurs habitudes sur l'utilisation des probiotiques, un questionnaire a été réalisé (cf page suivante). Ce questionnaire a été présenté aux patients d'une officine (Pharmacie Saincto, Saint-Orens de Gameville, 31650). Afin de respecter le thème de ce travail et d'évaluer l'utilisation des probiotiques durant la grossesse, et pour avoir des réponses exploitables, j'ai sélectionné, volontairement, des femmes ayant accouché il y a moins de trois ans.

La dernière partie de ce travail consiste en l'analyse et la présentation des 148 réponses obtenues. Ces résultats seront présentés selon les trois grandes parties du questionnaire, à savoir un premier point sur les généralités concernant les femmes ayant répondu au questionnaire. La deuxième partie analysera les connaissances sur les probiotiques et l'utilisation que ces femmes ont pu avoir en matière de micro-nutrition tout au long de leur vie. Enfin, la dernière partie recentrera les réponses sur le diabète gestationnel.

## **L'usage raisonné des probiotiques lors de la dernière grossesse :**

Ce questionnaire vous est proposé à but informatif dans le cadre de la thèse d'exercice de fin d'études pharmaceutiques de Mr ROUCH Arnaud.

Les réponses resteront évidemment anonymes et serviront de support concret pour étudier de façon plus précise la fréquence et l'utilisation des probiotiques durant la grossesse.

Vous pouvez répondre à ce questionnaire si vous avez eu une grossesse récente (moins de 3 ans)

### **I. Généralités :**

#### **1) Quel âge aviez-vous lors de votre grossesse ?**

- Moins de 25 ans                       Entre 25 et 35 ans                       Plus de 35 ans

#### **2) Etait-ce votre :**

- 1<sup>er</sup> enfant                       2<sup>ème</sup> enfant                       3<sup>ème</sup> enfant ou plus

#### **3) Pratiquez-vous une activité physique pendant votre grossesse ?**

- Oui                                               Non

**Si oui, avec quelle régularité, quelle intensité ?**

- Plus qu'avant la grossesse       Aucune différence par rapport à avant la grossesse       De manière moins régulière, à intensité moindre

#### **4) Comment qualifieriez-vous votre alimentation tout au long de votre grossesse ?**

- Alimentation plus équilibrée       Aucun changement       Elle comprenait des interdits alimentaires       Suivi d'un régime particulier (ex : Véganisme)

**Si vous aviez des interdits, ou un régime particulier, préciser : ...**

#### **5) De quel ordre a été la prise de poids lors de votre grossesse ?**

- Inférieure à 10 Kgs                       Entre 10 et 20 Kgs                       Supérieure à 20 Kgs

### **II. Que savez-vous des probiotiques ?**

#### **6) Les probiotiques sont en réalité des bactéries vivantes ?**

- Vrai                                               Faux

#### **7) L'efficacité des probiotiques n'a été prouvée que chez les adultes ?**

- Vrai                                               Faux

#### **8) Certains probiotiques sont naturellement retrouvés dans l'alimentation comme par exemple dans les produits laitiers ?**

- Vrai                                               Faux

#### **9) Avez-vous déjà pris des probiotiques dans votre vie ?**

- Oui                                               Non

**Dans quelle indication : ...**

→ **Si non : pourquoi ne pas avoir essayé les probiotiques pour certaines pathologies ?**

- La peur de la survenue d'effets secondaires       On ne vous les a jamais conseillé       Le prix       Des doutes sur leur efficacité

**Vous pouvez aller à la question 12**

→ **Si oui : pourquoi avez-vous choisi les probiotiques pour traiter cela ?**

- Conseil du médecin       Conseil du pharmacien       De votre initiative

**10) Comment jugez-vous les bénéfices de cette utilisation des probiotiques ?**

- Pas du tout satisfait       Peu satisfait       Satisfait       Très satisfait

**11) Recommanderiez-vous l'usage des probiotiques dans le cadre de la pathologie en question ?**

- Oui       Non

**III. Le diabète gestationnel :**

**12) Connaissez-vous le diabète gestationnel ? Selon vous il s'agit d'un :**

- trouble métabolique induisant une hausse de la glycémie post-accouchement chez la mère       trouble métabolique induisant une hausse de la glycémie post-accouchement chez le bébé       trouble métabolique induisant une hausse de la glycémie diagnostiqué durant la grossesse       Ne sait pas

**13) Quelqu'un de votre entourage a-t-il été confronté à cette maladie ?**

- Non       Moi       Quelqu'un de ma famille       Une amie

**14) Aviez-vous fait usage des probiotiques au cours de votre grossesse ?**

- Oui       Non

**Si oui dans quel but ? ...**

**15) Qu'avez-vous pensé de leur efficacité vis-à-vis du problème concerné ?**

- Pas du tout satisfait       Peu satisfait       Satisfait       Très satisfait

**Si vous avez des remarques particulières :**

Je vous remercie pris le temps de répondre à ce questionnaire

## I. Généralités

La première partie de ce questionnaire permet de faire le point sur le « profil » des 148 femmes ayant répondu au questionnaire.

Près de 85% d'entre elles ont entre 25 et 35 ans (124 réponses sur 148), et 13% ont plus de 35 ans. Ce sont majoritairement des femmes primipares (54%, 80/148) ou ayant accouchées de leur deuxième enfant (44%, 65/148).

62% des femmes enceintes n'ont pas pratiqué d'activité physique pendant la grossesse (soit 92/148). 52 des 56 femmes ayant continué de pratiquer une activité physique ont quasiment toute diminué la fréquence et l'intensité de l'activité.

Concernant l'alimentation, la question n'a pas été comprise de la même manière par tout le monde : il y a eu un mélange entre interdits alimentaires, régime particulier et interdictions pendant la grossesse, donc cette question n'est pas exploitable. Cependant les aliments crus (en rapport avec les risques de toxoplasmose) et l'alcool ont été largement cités dans les interdits alimentaires : ces deux raisons ont été précisées par 50% des femmes ayant eu des interdits alimentaires (24/48) pour les aliments crus, et 31% pour l'alcool (15/48).

Enfin la prise de poids est pour 80% des femmes comprise entre 10 et 20 kilogrammes, ce qui est en accord avec les données françaises (la moyenne est d'environ 13 kgs pris pendant une grossesse (144)).

## II. Que savez-vous des probiotiques

Cette deuxième partie du questionnaire permet de faire un point sur les habitudes qu'ont les femmes pour la prise de probiotiques selon leurs soucis de santé.

Les questions 6, 7 et 8 du questionnaire sont là pour faire le point sur les connaissances qu'ont les participantes sur les probiotiques. Globalement, chacune de ces questions ont été bien répondues à près de 95% (140/145 pour la question 6, 138/145 pour la 8), sauf la question 7 : 14% des femmes interrogées, soit 20 personnes dans ce cas précis, pensent que les probiotiques ne fonctionnent que chez l'adulte. Ces questions m'ont permis de retirer 3 réponses de l'étude : les personnes n'avaient pas une seule réponse juste sur ces questions et cela m'a mis le doute quant à leur intérêt porté vis-à-vis du questionnaire leur sérieux dans leurs réponses.

La suite de cette partie concerne l'utilisation des probiotiques au cours de leur vie. 70% des sondées (104 sur 148) ont déjà pris des probiotiques pour divers soucis de santé. Cela concerne principalement les troubles digestifs, notamment les diarrhées (cité près de 40 fois) ainsi que la prévention de ces troubles suite à une antibiothérapie (précisé 20 fois), ou les affections vaginales, notamment les mycoses (8 réponses). D'autres raisons ont été citées plus rarement comme les cas de stress (6 fois) ou les remontées gastro-œsophagiennes chez l'enfant (3 fois). Globalement, la motivation à commencer une cure de probiotique pour résoudre les troubles est variée : l'initiative est venue du médecin pour 42% des femmes interrogées (44/104), du pharmacien pour 37% (38/104), et de leur propre initiative pour 21% (22/104).

Les raisons pour lesquelles les personnes n'ont jamais eu recours à une cure de ce type de compléments sont plus précises : 89% n'ont jamais reçues de conseils pour cela (39/44), les 11% restantes (5/44) ne l'ont pas faite, essentiellement pour des raisons économiques.

Pourtant la satisfaction quant à l'usage de ces compléments transparait dans les résultats : 92% des utilisatrices (95/104) sont satisfaites de la supplémentation en probiotiques (et même 24% (25/104) en sont très satisfaites). Ces mêmes personnes recommandent l'usage des probiotiques pour les troubles en question.

### III. Le diabète gestationnel

La troisième partie de ce questionnaire apprécie les notions communes sur le diabète gestationnel au sein de la patientèle d'une pharmacie, et l'usage des probiotiques visant diverses indications pendant la grossesse.

92% des participantes (136/148) ont su donner la bonne définition du diabète gestationnel, à savoir un trouble métabolique induisant une hausse de la glycémie diagnostiqué pendant la grossesse. Les 8% restants ne savait pas quoi répondre (12 des femmes interrogées).

Concernant la survenue de la maladie, les valeurs obtenues au sein du sondage sont supérieures aux données épidémiologiques puisque 13.5% des femmes (20/148) ont été confronté personnellement au diabète durant leur grossesse. Ce trouble glycémique n'est donc pas rare si l'on considère aussi famille et entourage puisque sur toutes les réponses

données, 59% des femmes interrogées (88/148) ont été ou connaissent quelqu'un qui a été touché par cette pathologie.

L'usage des probiotiques est cependant plus rare durant la grossesse que dans la vie de tous les jours puisque seulement 32% (48/148) des femmes ont fait usage de probiotiques pendant la grossesse. Les principaux désagréments à l'origine de ces cures sont des affections directement en lien avec la grossesse à savoir les mycoses vaginales (cité 14 fois) et les troubles digestifs, notamment la constipation (16 femmes ont cité l'un ou l'autre).

Ici encore, la satisfaction est majoritaire lors de la prise de ces compléments puisque 90% (43/48) des femmes sont satisfaites de l'efficacité des probiotiques concernant le problème traité (dont 10 femmes, soit 21%, sont très satisfaites).

## Conclusion

Le tube digestif intervient à différents niveaux au sein de l'organisme : un microbiote digestif équilibré favorisera chez son hôte des effets optimaux pour les fonctions de barrière intestinale, ainsi que pour les fonctions métaboliques et immunitaires. Le déséquilibre de ce microbiote favorisera la survenue de pathologies intestinales et métaboliques (comme le diabète, par exemple). On comprend mieux pourquoi les probiotiques, dont l'action se concentrent, entre autres, sur l'équilibre de ce microbiote, représentent un nouvel allié dans la prévention et le traitement de ces pathologies.

Bien que leur efficacité ne soit pas complète, certains types de probiotiques, en association avec des vitamines, des oligo-éléments en supplémentation et des règles hygiéno-diététiques suivies, représentent une base solide dans la prévention du diabète gestationnel. Cette pathologie, dont les cas ne cessent d'augmenter au fil des années, est la principale complication de la grossesse et représente un problème de santé publique important. Il est nécessaire de détecter précocement ce trouble de manière à prévenir et limiter les complications, qui auront des atteintes sur la mère mais aussi sur le fœtus.

Il faut toutefois nuancer l'utilisation des probiotiques en France, et dans la prévention du diabète gestationnel. Tout d'abord, la souche *Rhamnosus HN001* n'entre pas dans la composition de beaucoup de spécialités disponibles en France. Ensuite, comme le met en évidence notre étude de terrain, de nombreuses femmes ne connaissent pas encore l'intérêt des probiotiques vis-à-vis de cette pathologie, et plus globalement dans les maux quotidiens. Il est du devoir des soignants de conseiller les cures de probiotiques pour améliorer la santé globale des patients.

Pour finir, toujours dans une optique d'améliorer le microbiote intestinal humain, des recherches sur la greffe fécale ont vu le jour. Actuellement, cette pratique n'est indiquée qu'en traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile* mais représente certainement une possibilité intéressante pour traiter certaines pathologies telles que les maladies inflammatoires intestinales, ou encore certaines affections métaboliques comme le diabète. (145)

## Bibliographie

1. microbiote - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/microbiote>
2. Prescott SL. History of medicine: Origin of the term microbiome and why it matters. *Hum Microbiome J.* 1 juin 2017;4:24-5.
3. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 19 août 2016;14(8):e1002533.
4. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. *Front Immunol.* 5 sept 2014;5:427.
5. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 22 mars 2016;6:23129.
6. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29 juin 2010;107(26):11971-5.
7. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int.* 1 oct 2017;66(4):515-22.
8. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am.* févr 2013;60(1):49-74.
9. Seekatz AM, Young VB. *Clostridium difficile* and the microbiota. *J Clin Invest.* 1 oct 2014;124(10):4182-9.
10. Nouvelle réglementation sur la nutrition infantile en Europe [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://blog.armor-proteines.com/nouvelle-reglementation-nutrition-infantile-europe>
11. Directive 2006/141/CE de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite et modifiant la directive 1999/21/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L déc 22, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/141/oj/fra>
12. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* oct 2018;562(7728):583-8.
13. Laursen MF. Gut Microbiota Development: Influence of Diet from Infancy to Toddlerhood. *Ann Nutr Metab.* 2021;77(3):21-34.

14. Stedman A, Nigro G, Sansonetti PJ. Le dialogue microbiote-cellules souches - Un élément clé pour la régénération intestinale. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):983-90.
15. Natividad JMM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res*. 1 mars 2013;69(1):42-51.
16. Maia SB, Souza ASR, Caminha M de FC, Silva SL da, Cruz R de SBLC, Santos CC dos, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients* [Internet]. mars 2019 [cité 7 oct 2022];11(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470929/>
17. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. janv 2021;19(1):55-71.
18. Martin AM, Sun EW, Rogers GB, Keating DJ. The Influence of the Gut Microbiome on Host Metabolism Through the Regulation of Gut Hormone Release. *Front Physiol* [Internet]. 2019 [cité 9 oct 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00428>
19. Bouterin V, Piastra-Facon F, Risson E. Le microbiote intestinal, un modulateur clé de la physiologie immunitaire. *médecine/sciences*. 1 juin 2019;35(6-7):571-4.
20. Olive D. L'immunologie : les bases pour comprendre les traitements actuels et à venir. *Rev Mal Respir Actual*. oct 2020;12(2):2S31-5.
21. Probiotiques - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>
22. Boclé JC. Coordination scientifique /Scientific coordination. :128.
23. Probiotiques: des siècles d'histoire & de science | Science for health [Internet]. 2015 [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://scienceforhealth.fr/probiotiques-des-siecles-dhistoire-de-science/>
24. Hutkins RW, Krumbeck JA, Bindels LB, Cani PD, Fahey G, Goh YJ, et al. Prebiotics: why definitions matter. *Curr Opin Biotechnol*. févr 2016;37:1-7.
25. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 9 mars 2019;8(3):92.
26. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proc Natl Acad Sci*. juin 1990;87(12):4576-9.
27. Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci*. nov 1977;74(11):5088-90.

28. DEFINITIONS, CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE DES BACTERIES [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/intro.html>
29. Définition et rôles du microbiote intestinal [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/definition-et-roles-du-microbiote-intestinal>
30. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* juin 1995;125(6):1401-12.
31. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®. *Microorganisms.* 28 mars 2014;2(2):92-110.
32. Hazards (BIOHAZ) EP on B. Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2013 update). *EFSA J.* 2013;11(11):3449.
33. Hazards (BIOHAZ) EP on B, Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, et al. Scientific Opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA. *EFSA J.* 2017;15(3):e04664.
34. Usines probiotiques certifiées | Lallemand Solutions Santé [Internet]. 2014 [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://lallemand-health-solutions.com/fr/procede-de-fabrication/>
35. Fenster K, Freeburg B, Hollard C, Wong C, Rønhave Laursen R, Ouwehand AC. The Production and Delivery of Probiotics: A Review of a Practical Approach. *Microorganisms.* 17 mars 2019;7(3):83.
36. Présomption d'innocuité reconnue (QPS) | EFSA [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>
37. 14:00-17:00. ISO 19344:2015 [Internet]. ISO. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/06/46/64658.html>
38. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005:0024:FR:PDF>
39. LexUriServ2.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2005R2073:20060101:fr:PDF>
40. LexUriServ3.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002R0178:20080325:FR:PDF>

41. Utilisation du terme « probiotiques » dans la filière des compléments alimentaires - Sénat [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2021/qSEQ210422516.html>
42. 10irp04\_reco\_diabete\_type\_2.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf)
43. Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Type 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>
44. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
45. Diabète de type 1 - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1.html>
46. Les médicaments du diabète de type 1 [Internet]. VIDAL. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1/medicaments.html>
47. L'HbA1c ou hémoglobine glyquée | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c>
48. Boland BB, Rhodes CJ, Grimsby JS. The dynamic plasticity of insulin production in  $\beta$ -cells. *Mol Metab.* 1 sept 2017;6(9):958-73.
49. Smushkin G, Vella A. What is type 2 diabetes? *Med Abingdon Engl UK Ed.* 1 nov 2010;38(11):597-601.
50. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2 [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
51. Diabète de type 2 - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2.html>
52. La prise en charge du diabète de type 2 [Internet]. VIDAL. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/traitement.html>
53. CISMef. CISMef [Internet]. Rouen University Hospital; [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cismef.org/page/biguanides>

54. CISMef. CISMef2 [Internet]. Rouen University Hospital; [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.cismef.org/page/detail/fr/CIS\\_SR\\_215](https://www.cismef.org/page/detail/fr/CIS_SR_215)
55. Inhibiteurs de DPP-4 [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-dpp-4>
56. CISMef. CISMef4 [Internet]. Rouen University Hospital; [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.cismef.org/page/detail/fr/MSH\\_M\\_0587229](https://www.cismef.org/page/detail/fr/MSH_M_0587229)
57. Di Martino G, Di Giovanni P, Cedrone F, Meo F, Scampoli P, Romano F, et al. Hospitalization for Short-Term Diabetes-Related Complications: Focus on Patients Aged over 85 Years. *Healthcare*. 14 avr 2021;9(4):460.
58. Services D of H& H. Diabetes - long-term effects [Internet]. Department of Health & Human Services; [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/diabetes-long-term-effects>
59. diabete\_gestationnel\_synth.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete\\_gestationnel\\_synth.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_synth.pdf)
60. 13-Focus-Diabete-gestationnel-Biomnis.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/13-Focus-Diabete-gestationnel-Biomnis.pdf>
61. Test de O'Sullivan [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://preprod21.eurofins-biomnis.com/services/dynamic-tests/test-de-osullivan/>
62. Schwartz ML, Ray WN, Lubarsky SL. The diagnosis and classification of gestational diabetes mellitus: Is it time to change our tune? *Am J Obstet Gynecol*. 1 juin 1999;180(6):1560-71.
63. Sauvanet JP. L'étude HAPO : en bref ! *Médecine Mal Métaboliques*. 1 janv 2009;3(1):76-9.
64. Quintanilla Rodriguez BS, Mahdy H. Gestational Diabetes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545196/>
65. Hay WW. Placental-Fetal Glucose Exchange and Fetal Glucose Metabolism. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2006;117:321-40.
66. Grossesse : programme de suivi et première consultation [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/grossesse/grossesse-programme-de-suivi-et-premiere-consultation>

67. Dépistage du diabète gestationnel chez une femme enceinte [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/diabete-gestationnel/depistage-diabete-gestationnel>
68. Gestational diabetes: Overview [Internet]. InformedHealth.org [Internet]. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2020 [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293712/>
69. Yogev Y, Visser GHA. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 1 avr 2009;14(2):77-84.
70. SPF. Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/diabete-gestationnel-en-france-en-2012-depistage-prevalence-et-modalites-de-prise-en-charge-pendant-la-grossesse>
71. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes.* août 2001;25(8):1175-82.
72. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ.* 17 avr 2004;328(7445):915.
73. Prééclampsie - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/preeclampsie.html>
74. Vambergue A, Nuttens MC, Goeusse P, Biaisque S, Lepeut M, Fontaine P. Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10 avr 2002;102(1):31-5.
75. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 15 mars 2004;113(1):12-6.
76. Fiche 25 - La naissance caractéristiques des accouchements .pdf [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Fiche%2025%20-%20La%20naissance%20%20caract%C3%A9ristiques%20des%20accouchements%20.pdf>
77. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 23 mai 2009;373(9677):1773-9.

78. Vambergue A, Schaller S, Lenne X, Lemaire C, Dognin C, Fontaine P. O2 Devenir de la mère onze ans après un diabète gestationnel (DG) ou une hyperglycémie modérée de la grossesse (HMG) dans la région Nord-Pas de Calais. Étude Diagest 2. *Diabetes Metab.* 1 mars 2009;35:A1.
79. Modder J. CEMACH report on pregnancy risk in women with diabetes. *Br J Midwifery.* janv 2006;14(1):44-5.
80. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272475/fr/rapport-de-synthese-sur-le-depistage-et-le-diagnostic-du-diabete-gestationnel](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272475/fr/rapport-de-synthese-sur-le-depistage-et-le-diagnostic-du-diabete-gestationnel)
81. Masson E. Complications néonatales de la dystocie des épaules : facteurs de risque et prise en charge [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1015646/resume/complications-neonatales-de-la-dystocie-des-epaule>
82. Masson E. Hypoglycémie néonatale [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1206967/hypoglycemie-neonatale>
83. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab.* 1 déc 2010;36(6, Part 2):617-27.
84. Hawdon JM. Babies born after diabetes in pregnancy: what are the short- and long-term risks and how can we minimise them? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 févr 2011;25(1):91-104.
85. Kostalova L, Leskova L, Kapellerova A, Strbak V. Body mass, plasma leptin, glucose, insulin and C-peptide in offspring of diabetic and non-diabetic mothers. *Eur J Endocrinol.* 1 juill 2001;145(1):53-8.
86. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care.* mai 1995;18(5):611-7.
87. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care.* mai 2007;30(5):1314-9.
88. Diabète gestationnel : quel traitement ? | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/diabete-gestationnel/traitement-suivi-femme-enceinte-bebe#text\\_29420](https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/diabete-gestationnel/traitement-suivi-femme-enceinte-bebe#text_29420)
89. Masson E. Mode de vie et règles hygiénodietétiques pour la prévention de la prématurité spontanée chez la femme enceinte asymptomatique [Internet]. EM-Consulte.

[cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1097390/mode-de-vie-et-regles-hygienodietetiques-pour-la-p>

90. argumentaire\_strat\_med\_femmes\_enceintes.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire\\_strat\\_med\\_femmes\\_enceintes.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire_strat_med_femmes_enceintes.pdf)

91. Senat MV. Antidiabétiques oraux et grossesse. Médecine Mal Métaboliques. 1 oct 2017;11(6):510-7.

92. CRAT Glibenclamide [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=glibenclamide>

93. CRAT Glucophage [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=glucophage>

94. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 16 juin 2005;352(24):2477-86.

95. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med. 1 oct 2009;361(14):1339-48.

96. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte)

97. Autosurveillance de la glycémie [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/autosurveillance-glycemie>

98. Le dépistage et le traitement du diabète gestationnel [Internet]. VIDAL. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-gestationnel/traitement.html>

99. Canada S. Bienvenue dans le guide alimentaire canadien [Internet]. 2021 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://guide-alimentaire.canada.ca/en/>

100. Report-Brief---Weight-Gain-During-Pregnancy.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://nap.nationalacademies.org/resource/12584/Report-Brief---Weight-Gain-During-Pregnancy.pdf>

101. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 1 nov 2013;98(11):4227-49.

102. Sport et grossesse [Internet]. VIDAL. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/sport/choisir-sport/sport-grossesse.html>
103. Davies GAL, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C. No 129-L'exercice physique pendant la grossesse et le postpartum. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. févr 2018;40(2):e66-73.
104. Alimentation pendant la grossesse [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/grossesse/alimentation-grossesse>
105. CT-12890\_UVEDOSE\_RI\_Avis1\_CT12890.pdf [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12890\\_UVEDOSE\\_RI\\_Avis1\\_CT12890.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12890_UVEDOSE_RI_Avis1_CT12890.pdf)
106. Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Vargo EJ. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycaemic Control in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Int J Environ Res Public Health. mai 2019;16(10):1716.
107. Kostov K. Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. Int J Mol Sci. 18 mars 2019;20(6):1351.
108. Chausmer AB. Zinc, Insulin and Diabetes. J Am Coll Nutr. 1 avr 1998;17(2):109-15.
109. Interventions to prevent women from developing diabetes during pregnancy: an overview of Cochrane systematic reviews [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.cochrane.org/CD012394/PREG\\_interventions-prevent-women-developing-diabetes-during-pregnancy-overview-cochrane-systematic](https://www.cochrane.org/CD012394/PREG_interventions-prevent-women-developing-diabetes-during-pregnancy-overview-cochrane-systematic)
110. Tieu J, Shepherd E, Middleton P, Crowther CA. Dietary advice interventions in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 [cité 24 oct 2022];(1). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006674.pub3/full>
111. Wei J, Heng W, Gao J. Effects of Low Glycemic Index Diets on Gestational Diabetes Mellitus. Medicine (Baltimore). 3 juin 2016;95(22):e3792.
112. Harrison AL, Shields N, Taylor NF, Frawley HC. Exercise improves glycaemic control in women diagnosed with gestational diabetes mellitus: a systematic review. J Physiother. 1 oct 2016;62(4):188-96.
113. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus - Han, S - 2011 | Cochrane Library [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009021/full>

114. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women - American Journal of Obstetrics & Gynecology [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.ajog.org/article/s0002-9378\(17\)30172-2/fulltext](https://www.ajog.org/article/s0002-9378(17)30172-2/fulltext)
115. Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus - Shepherd, E - 2017 | Cochrane Library [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010443.pub3/full>
116. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 [cité 24 oct 2022];(7). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008873.pub4/full/fr>
117. Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA, et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 [cité 24 oct 2022];(10). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013446/full/fr>
118. Tan X, Huang Y. Magnesium supplementation for glycemic status in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. mars 2022;38(3):202-6.
119. Veronese N, Dominguez LJ, Pizzol D, Demurtas J, Smith L, Barbagallo M. Oral Magnesium Supplementation for Treating Glucose Metabolism Parameters in People with or at Risk of Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. Nutrients. 15 nov 2021;13(11):4074.
120. Fan J, Zhang T, Yu Y, Zhang B. Is serum zinc status related to gestational diabetes mellitus? A meta-analysis. Matern Child Nutr. 4 août 2021;17(4):e13239.
121. Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, Samimi M, Tabassi Z, Hajijafari M, et al. Zinc supplementation and the effects on metabolic status in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Diabetes Complications. déc 2015;29(8):1314-9.
122. Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, Brown J. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 17 déc 2015;(12):CD011507.
123. Li WZ, Stirling K, Yang JJ, Zhang L. Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism. World J Diabetes. 15 juill 2020;11(7):293-308.
124. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharm Des. 2009;15(13):1546-58.

125. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. PLoS ONE. 10 juill 2015;10(7):e0132121.
126. Su L, Hong Z, Zhou T, Jian Y, Xu M, Zhang X, et al. Health improvements of type 2 diabetic patients through diet and diet plus fecal microbiota transplantation. Sci Rep. 21 janv 2022;12:1152.
127. Probiotics ameliorates glycemic control of patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical study - Jiang - 2021 - Journal of Clinical Laboratory Analysis - Wiley Online Library [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.23650>
128. Rittiphairoj T, Pongpirul K, Janchot K, Mueller NT, Li T. Probiotics Contribute to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr. 30 oct 2020;12(3):722-34.
129. Tailliez P. Les lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. Antibiotiques. 1 févr 2004;6(1, Part 1):35-41.
130. Di Cerbo A, Palmieri B, Aponte M, Morales-Medina JC, Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. J Clin Pathol. mars 2016;69(3):187-203.
131. Masson E. *Bifidobacterium* [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/968548/bifidobacterium>
132. O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. Front Microbiol. 15 juin 2016;7:925.
133. Lindsay KL, Brennan L, Kennelly MA, Maguire OC, Smith T, Curran S, et al. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. avr 2015;212(4):496.e1-11.
134. Callaway LK, McIntyre HD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, Lingwood BE, et al. Probiotics for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Women: Findings From the SPRING Double-Blind Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. mars 2019;42(3):364-71.
135. Dommels YEM, Kemperman RA, Zebregs YEMP, Draaisma RB, Jol A, Wolvers DAW, et al. Survival of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and *Lactobacillus rhamnosus* GG in the Human Gastrointestinal Tract with Daily Consumption of a Low-Fat Probiotic Spread. Appl Environ Microbiol. oct 2009;75(19):6198-204.
136. Dekker JW, Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell EA, Fitzharris P, et al. Safety aspects of probiotic bacterial strains *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Bifidobacterium*

animalis subsp. lactis HN019 in human infants aged 0–2 years. *Int Dairy J.* 1 mars 2009;19(3):149-54.

137. Sheih YH, Chiang BL, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr.* avr 2001;20(2 Suppl):149-56.

138. Russo R, Karadja E, De Seta F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes.* 8 févr 2019;10(1):19-26.

139. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JMD, Barthow C, Murphy R, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine.* 14 sept 2017;24:159-65.

140. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* juin 2010;103(12):1792-9.

141. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counseling during pregnancy on colostrum adiponectin concentration: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Early Hum Dev.* juin 2012;88(6):339-44.

142. Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* mars 2017;117(6):804-13.

143. Julian CRANE | Professeur | University of Otago, Dunedin | Faculty of Medicine | Research profile [Internet]. ResearchGate. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.researchgate.net/profile/Julian-Crane>

144. NUT2017SA0141.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0141.pdf>

145. Transplantation fécale [Internet]. FMC-HGE. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/>

**ROUCH Arnaud**

**LA PLACE DES PROBIOTIQUES EN PREVENTION DU DIABETE GESTATIONNEL**

**RESUME** : Le microbiote intestinal est intrinsèquement différent entre tous les humains et évolue tout au long de notre vie en fonction de nombreux facteurs tel que l'alimentation, l'environnement, ou les traitements antibiotiques. L'équilibre de cette flore intestinale permet au microbiote de jouer de nombreux rôles clés dans la santé humaine, malheureusement les cas de dysbioses sont responsables du développement de pathologies. L'utilisation de probiotiques permet de rétablir cet équilibre et ainsi de lutter contre diverses maladies ou prévenir la survenue de pathologies. Ce travail permet de montrer la possibilité d'utiliser la micro-nutrition chez les femmes enceintes pour prévenir les différentes complications durant la grossesse, ainsi que les effets des probiotiques dans le contrôle et la prévention du diabète gestationnel. Suite à cette synthèse bibliographique, une étude de terrain a été réalisée pour apprécier l'utilisation et la satisfaction des patientes après une cure de probiotiques durant la grossesse.

---

**TITLE** : The role of probiotics in prevention of gestational diabetes

---

**SUMMARY** : The gut microbiota is intrinsically different between all humans and evolves throughout our lives depending on many factors such as diet, environment, or antibiotic treatments. The balance of this intestinal flora allows the microbiota to play many key roles in human health, unfortunately cases of dysbiosis are responsible for the development of pathologies. Using probiotics helps to restore this balance and thus to fight against various diseases or prevent the occurrence of pathologies. The present work shows the possibility of using micro-nutrition in pregnant women to prevent various complications during pregnancy, as well as the probiotic's effects in the control and prevention of gestational diabetes. Following this bibliographic review, a field study is carried out to appreciate the use and satisfaction of patients after probiotic cure during pregnancy.

---

**DISCIPLINE administrative** : PHARMACIE

---

**MOTS-CLES** : microbiote intestinal, flore intestinale, probiotique, diabète, diabète gestationnel, grossesse

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE** :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35, Chemin des Maraîchers

31062 TOULOUSE Cedex