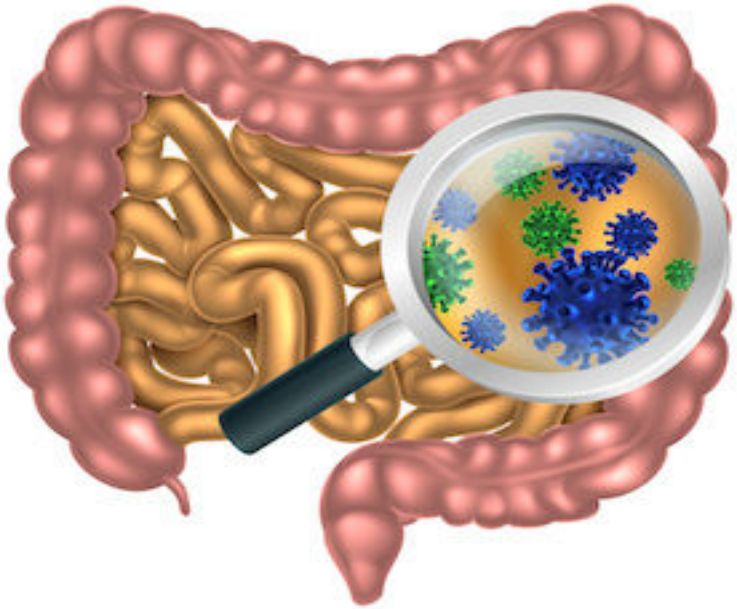
L'efficacité des probiotiques dans le contrôle du diabète type 2



Par Alina Shaidulina
Résidente 1 au CLSC Bordeaux-Cartierville
Supervision par Dr Buckland et Dr Vandelli
2 juin 2017

Déclaration de conflits d'intérêts

- Aucun

Ques sont les probiotiques?

- Définition: microbes vivants qui confèrent des effets bénéfiques sur la santé lorsque administrés à des quantités adéquates à l'hôte [1]
- Tube digestif sain :
  - 100 000 milliards de bactéries
  - 400 espèces différentes
  - Écosysteme stable

Article du NEJM le 15 décembre 2016[1]

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Elizabeth G. Phimister, Ph.D., *Editor*

The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease

Susan V. Lynch, Ph.D., and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc.

Article du NEJM le 15 décembre 2016[1]

Microbiome: défini comme un ensemble de microbes qui coexistent dans un écosystème donné

Fonctions a/n de l'intestin

- influence maturation, homéostasie du système immunitaire
- ainsi que sur les fonctions endocriniennes intestinales
- biosynthèse des vitamines, hormones stéroïdiennes et neurotransmetteurs
- métabolisme d'acides aminés, composantes alimentaires, médicaments et sels biliaires

Hypothèse mécanisme d'action

- Plusieurs études d'association chez les humains et rongeurs rapportent une dysbiose du microbiote intestinal dans plusieurs maladies chroniques dont les désordres métaboliques incluant le diabète, l'athérosclérose et l'asthme[2,3,4,5,6,7,8,9]

Hypothèse mécanisme d'action

- les DB 2 ont significativement moins de bactéries produisant le butyrate, un acide aminé à chaine courte (AACC) qui représente une source d'énergie importante pour les cellules intestinales.[10, 11]
- Les AACC sont des substrats pour la néoglucogenèse, la lipogenèse et affectent la prolifération, différentiation et modulation de l'expression génique
- En se liant aux récepteurs couplés aux protéines G, ils ont plusieurs effets biologiques incluant la régulation de GLP-1 associé avec une amélioration de la sécrétion d'insuline

Hypothèse mécanisme d'action

- De plus, il a été suggéré que les AACC pourraient directement prévenir la réponse inflammatoire de bas grade associée au diabète de type 2 en maintenant l'intégrité intestinale. [13,14]

Question clinique

- Évaluer l'efficacité des probiotiques dans le contrôle des paramètres du diabète de type II

PICO

- P: Patients diabétiques type 2
- I: Consommation de probiotiques (sous différentes formes)
- C: Placebo servi sous différentes formes selon l'étude
- O: Contrôle du diabète: selon des paramètres mesurés dans chaque étude

Recherche Bibliographique

- Recherche Pubmed, Medline, Embase et google scholar

Méthode

Recherche Pubmed
MeSH "Probiotics" AND``diabetes"
Le 30 décembre 2016

Restrictions
-anglais ou français
-humains
-Adulte
- <10 ans
-randomisée contrôlée

27 Articles

Articles exclus:
-non DB II (7)
-pré-DBII (2)
-DB gestationnel (7)
-issue primaire n'est pas le contrôle DB II (4)
-étude sur les prébiotiques (1)

5 Articles
Essais
RDC

Recherche:
-Embase
-Medline
-Google scholar

Résultat: 5 ERC

- Effects of Lactobacillus acidophilus NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. Andreasen Aset al. Br J Nutr. 2010
- Effects of probiotic yogourt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. Majid Mohamadshahi et al. Bioimpacts. 2014
- Probiotic yogourt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. Ejtahed HS, et al. Nutrition. 2012
- Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. Asemi Z et al. Ann Nutr Metab. 2013
- Effects of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol in elderly people with type 2 diabetes mellitus. Moroti C et al. Lipids Health Dis. 2012

Description des études

Étude 1: Andreasen et al.2010

- Danemark
- RDC, double aveugle
- 45 adultes (18 :Db II, 5 intol au glucose, 22 sains)
- Capsules de L. acidophilus NCFM 1capsule /jour10^{10}CFU/capsule
- vs placebo
- 4 sem
- Issue: sensibilité à l'insuline(HOMA2-IR) mesurée par clampe d'insuline

Étude 2: Mohamadshahi et al. 2014

- Iran
- RDC, double aveugle
- 44 adultes Db type II
- Yogourt probiotique

enrichi avec une souche de B. animalis subsp. lactis Bb12 et Lactobacillus acidophilus 3.7×10^6 cfu/g de chaque souche. 300g/jour ($2x10^6$ CFU/g)

- Vs yogourt conventionnel
- 8 sem
- Issues: Glycémie à jeun, HbA1C

Étude 3: Ejtahed et al. 2012

- Iran
- RDC, double aveugle
- 64 adultes Db type II
- Yogourt probiotique enrichi avec souches de L. acidophilus et B. lactis 300g/jour ($2x10^6$ CFU/g)
- Vs yogourt conventionnel
- 6 sem
- Issues: glycémie à jeun, insuline, HbA1C

Étude 4: Asemi et al.2013

- Iran
- RDC, double aveugle
- 54 adultes Db type 2
- 7 souches viables et lyophilisées :
  Lactobacillus acidophilus , L. casei, L. rhamnosus,L.bulgaricus,B. breve, B. longum, S.thermophilus

  1capsule/jour (14 x 10^9 CFU/capsule)
- Vs placebo
- 8 sem
- Issues : glycémie à jeun Insuline, HbA1C HOMA -IR

Étude 5: Moroti et al. 2012

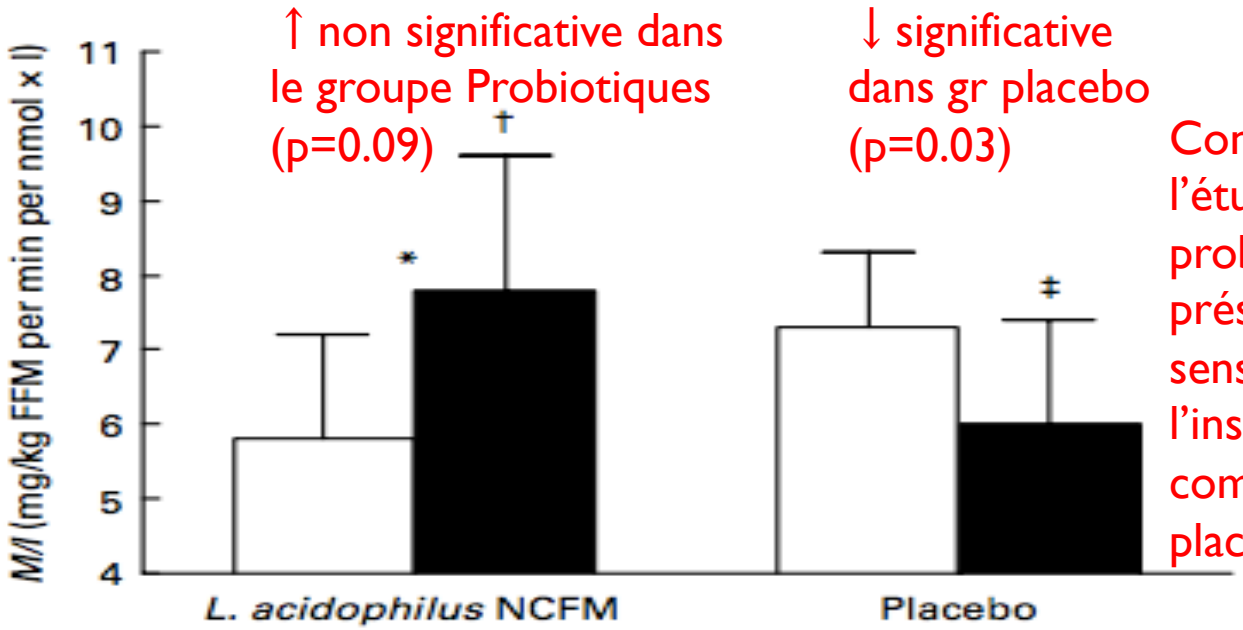
- Brésil
- RDC, double aveugle
- 20 femmes Db type II âgées de 50-65 ans
- shake synbiotique composé de:
  L. acidophilus, B. bifidum et fructooligosaccharides
- Vs placebo
- 30 jours
- Issue: glycémie à jeun

	Type d'étude	Participants	Intervention
Étude 1 Andreasen et al. 2010 Danemark	RDC, double aveugle	45 adultes (18 :Db II, 5 intol au glucose, 22 sains)	Capsules contenant L. acidophilus NCFM 1 capsule /jour 10^{10}CFU/capsule
Étude 2 Mohamadshahi et al. 2014 Iran	RDC, double aveugle	44 adultes Db type II	Yogourt probiotique enrichi avec une souche de B. animalis subsp. lactis Bb12 et Lactobacillus acidophilus 3.7 × 10^6 cfu/g de chaque souche. 300g/jour (2x10^6 CFU/g)
Étude 3 Ejtahed et al. 2012 Iran	RDC, double aveugle	64 adultes Db type II	Yogourt probiotique enrichi avec souches de L. acidophilus et B. lactis 300g/jour (2x10^6 CFU/g)
Étude 4 Asemi et al. 2013 Iran	RDC, double aveugle	54 adultes Db type 2	7 souches viables et lyophilisées : Lactobacillus acidophilus , L. casei, L. rhamnosus,L.bulgaricus,B. breve, B. longum, S.thermophilus 1capsule/jour (14 x 10^9 CFU/capsule)
Étude 5 Moroti et al. 2012 Brésil	RDC, double aveugle	20 femmes Db type II âgées de 50-65 ans	shake synbiotique composé de L. acidophilus, B. bifidum et fructooligosaccharides

	Comparaison	Durée	Suivi	Issues primaires	Particularité/exclusion
Étude 1 Andreasen et al. 2010	placebo	4 sem	non	Sensibilité à l'insuline(HOMA2-IR) mesurée par clampe d'insuline	-pas de produits fermentés -pas d'exercice physique intense 48h avant le test -antidiabétiques oraux et statines suspendus x1 sem et autres rx 24h avant le test
Étude 2 Mohamadshahi et al. 2014	Yogourt conventionnel	8 sem	non	Glycémie à jeun HbA1C IL-6 TNFalpha hs-CRP	-pas de produits fermentés -garder les yogourts réfrigérés <4degrés
Étude 3 Ejtahed et al. 2012	Yogourt conventionnel	6 sem	non	glycémie à jeun Insuline HbA1C	-exclusion: si probiotiques 2 derniers mois, fumeurs, statines, désordres reins, thyroïde et foie, inflamm usage d'insuline, enceinte
Étude 4 Asemi et al. 2013	placebo	8 sem	non	glycémie à jeun Insuline HbA1C HOMA -IR	-exclusion si: insuline, vitamines, maladie rein, foie, pms,inflamm, allergie, enceinte
Étude 5 Moroti et al. 2012	placebo	30 jours	non	Glycémie à jeun	-tous sous hypoglycémiants po -pas de statine, ATB, mineraux ni vitamines

Résultats

Étude 1: Andreason et al.2010



Conclusion de l'étude : Les probiotiques préservent la sensibilité à l'insuline comparé au placebo

Fig. 1. Hyperinsulinaemic–euglycaemic clamps were performed in order to estimate insulin sensitivity, expressed as the mean ratio of the *M* value to plasma insulin concentrations (*M/I*) of the last 60 min of the clamp. *M/I* was calculated in forty-four males, randomised to intervention with either *Lactobacillus acidophilus* NCFM (*n* 20, including ten subjects with NGT, three with IGT and seven with type 2 diabetes) or placebo (*n* 24, including twelve subjects with NGT, two with IGT and ten with type 2 diabetes). The first clamp was performed at baseline (□) and the second clamp was performed after 4 weeks (28 d; ■) of intervention. Values are means, with 95 % CI represented by vertical bars. * Change in *M/I* was significantly different from that for the placebo group ($P<0.01$). † Mean value was marginally significantly different from that at day 1 ($P=0.09$). ‡ Mean value was significantly different from that at day 1 ($P=0.03$). FFM, fat-free body mass.

Étude 2 Mohamadshahi et al. 2014

Table 4. Effects of probiotic and conventional yogurt consumption on glucose, HbA1c and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes

Variables		Conventional	Probiotic	P_a	P_b
FBS (mg/dl)	Baseline	187.42 ± 55.13	175.24±46.63	0.451	0.497
	Post intervention	185.19 ± 63.60	157.28±43.63	0.105	0.135
	P_c	0.874	0.353	-	-
HbA_1C (%)	Baseline	8.33 ± 1.46	8.24±1.68	0.851	0.832
	Post intervention	8.09 ± 1.58	7.09±1.23	0.029	0.038
	P_c	0.593	0.032	-	-
hs-CRP (mg/l)	Baseline	3.08±1.54	3.26±1.36	0.697	0.465
	Post intervention	3.29±1.72	2.80±1.48	0.334	0.327
	P_c	0.612	0.305	-	-
IL-6 (pg/ml)	Baseline	23.64 ± 3.31	22.60±2.81	0.281	0.197
	Post intervention	24.19 ± 2.86	22.18±2.56	0.021	0.401
	P_c	0.787	0.623	-	-
TNF-α (pg/ml)	Baseline	4.07 ± 1.53	4.36±1.9	0.596	0.682
	Post intervention	3.76 ± 1.30	2.92±1.16	0.033	0.047
	P_c	0.444	0.040	-	-

↓ significative au sein du groupe Probiotiques avant-apres intervention p = 0.03)

↓ significative entre les groupes en faveur des probiotiques (p = 0.03)

Étude 3: Ejtahed et al. 2012

Table 3
Effects of 6 wk of probiotic and conventional yogurt consumption on blood glucose, hemoglobin A1c, insulin, and oxidative stress markers

Variables	Conventional yogurt ($n = 30$)	Probiotic yogurt ($n = 30$)
Glucose (mmol/L)		
Baseline	7.35 ± 1.28	8.06 ± 2.49
After intervention	7.53 ± 1.32	7.36 ± 2.41[†,‡]
HbA1c (%)		
Baseline	6.87 ± 0.81	7.29 ± 1.21
After intervention	7.17 ± 0.66[‡]	7.17 ± 1.24[†]
Insulin (μU/mL)		
Baseline	6.31 ± 3.72	7.47 ± 4.89
After intervention	6.50 ± 3.57	6.97 ± 4.49
SOD (U/g Hb)		
Baseline	1161.59 ± 246.01	975.80 ± 238.34[*]
After intervention	1136.54 ± 256.26	1113.69 ± 177.77[†,‡]
GPx (U/g Hb)		
Baseline	30.28 ± 4.40	29.03 ± 4.29
After intervention	30.12 ± 4.23	29.81 ± 4.58[†‡]
CAT (K/g Hb)		
Baseline	141.40 ± 25.78	148.81 ± 34.56
After intervention	151.15 ± 36.98	146.57 ± 34.05
TAS (mmol/L)		
Baseline	0.93 ± 0.20	0.90 ± 0.18
After intervention	0.92 ± 0.16	0.96 ± 0.18[†,‡]
MDA (nmol/L)		
Baseline	2.81 ± 0.65	2.79 ± 0.62
After intervention	2.55 ± 0.60[‡]	2.53 ± 0.65[‡]

Au sein $p<0.01$ et entre les gr $p<0.05$

Entre les groupes $p<0.05$

Étude 4 :Asemi et al.2013

Table 3. Within-group and between-group comparisons of metabolic profiles, hs-CRP, and biomarkers of oxidative stress after supplementation

	Placebo (n = 27)				Probiotic supplement (n = 27)				p^b
	week 0	week 8	change	p^a	week 0	week 8	change	p^a	
FPG, mg/dl	134.5±9.6	163.3±12	28.8±8.5	0.002	143.8±10.7	145.4±9.5	1.6±6	0.80	0.01
$HbA1_C$, %	6.35±0.3	6.53±0.28	0.18±0.31	0.55	7.71±0.37	7.41±0.41	−0.3±0.37	0.42	0.32
Insulin, μIU/ml	5.82±1	9.93±1.51	4.11±0.91	<0.0001	5.7±0.8	7.74±1.11	2.04±0.82	0.02	0.09
HOMA-IR	2.03±0.44	4.41±0.88	2.38±0.65	0.001	1.98±0.33	2.76±0.44	0.78±0.31	0.02	0.03
Total cholesterol, mg/dl	164.6±10.1	177.8±6.6	13.2±8.9	0.15	171.3±9.4	176.2±7.4	4.9±6.9	0.48	0.46
Triglycerides, mg/dl	134±11.7	150.2±11.6	16.2±11.5	0.17	159.5±15.2	160.3±13.7	0.8±10.5	0.93	0.33
LDL-C, mg/dl	84.2±7.5	102.8±5.9	18.6±6.6	0.009	83.4±6.3	97.4±6.4	14±4.6	0.006	0.56
HDL-C, mg/dl	53.6±2.8	44.9±1.7	−8.7±2.2	0.001	56±3	46.8±2	−9.2±2.3	<0.0001	0.83
Total:HDL-C ratio	3.1±0.2	4±0.2	0.9±0.15	<0.0001	3±0.1	3.8±0.2	0.8±0.1	<0.0001	0.30
Hs-CRP, ng/ml	2,107.75±361.79	2,986.47±652.09	878.72±586.44	0.14	2,793.42±617.2	2,015.85±380.16	−777.57±441.7	0.09	0.02
TAC, mmol/l	870.06±30.75	955±28.06	84.94±24.32	0.002	925.3±41.59	1,005.27±40.49	79.97±41.8	0.06	0.91
GSH, μmol/l	750.5±60.72	717.04±40.06	−33.46±69.54	0.63	832.96±68.95	1,073.59±65.76	240.63±101.29	0.02	0.03
Uric acid, mg/dl	4.73±0.27	4.88±0.24	0.15±0.21	0.47	4.71±0.27	5.51±0.28	0.8±0.27	0.008	0.07

Data are means ± SE. [a] Obtained from a paired t test for the within-group comparisons. [b] Obtained from an independent Student's t test for the between-group comparisons.

Glycémie à jeun au sein des groupes :NS dans groupe probiotiques (p = 0.8) et S entre les groupes:(p = 0.01) donc on prévient une augmentation dans le groupe probiotique

Insulin : au sein des 2 groupes: S(↑ dans le groupe probiotiques p = 0.02 ↑dans placebo p<0.001) et entre les groupes: NS (p = 0.09)

HOMA-IR : au sein des groupes: S(↑dans groupe probiotiques et placebo +0.78 vs +2.38) et entre les groupes: S(↑ dans le groupe Probiotique) (p = 0.03)

Étude 5:Moroti et al. 2012

Table 3 Effect of the consumption of a symbiotic shake and a placebo shake on glycemia (mg/dL)

Period	Group S	Group P
T0	191.11 ± 18.31 [a]	136.78 ± 19.47 [a]
T1	128.56 ± 29.23 [b]	121.33 ± 1.00 [a]
T2	123.22 ± 27.78 [b]	110.11 ± 19.90 [a]
T3	116.78 ± 18.96 [b]	110.56 ± 29.90 [a]

Means followed by the same lower case letters in the same column are not statistically different within the same group ($P < 0.05$)

T0: Pre-ingestion period, T1: 10th day of ingestion, T2: 20th day of ingestion, T3: 30th day of ingestion

Group S: Individuals who consumed the symbiotic shake

Group P: Individuals who consumed the placebo shake

Diminution de 38.89%

	Au sein des groupes **Avant –Apres tx**	**Entre les groupes** **Probiotiques vs placebo**
Étude 1 Andreasen et al. 2010	**Sensibilité à l'insuline mesurée par clampe d'insuline** : ↑ non significative dans le groupe Probiotiques (p=0.09) ↓ significative dans gr placebo (p=0.03)	Les probiotiques préservent la sensibilité à l'insuline comparé au placebo
Étude 2 Mohamadshahi et al. 2014	**HbA1c** : ↓ significative ds gr Probiotiques 8.24 ±1.68 pré intervention vs 7.09 ±1.23 post intervention p = 0.03) **Glycémie à jeun** : Différence non significative (p = 0.3)	**HbA1c**: ↓ significative ds gr probiotiques post traitement: 8.09 groupe conventionnel vs 7.09 groupe probiotique (p = 0.03) **Glycémie à jeun** : Différence non significative (p = 0.1)
Étude 3 Ejtahed et al. 2012	**HbA1c:** non significatif (p > 0.05) **Glycémie à jeun** : ↓ significative ds gr probiotiques 8.06 ± 2.49vs 7.36 ±2.41 (p < 0.01) **Insulin** : non significatif (p > 0.05)	**HbA1c**: ↓ significative ds gr Probiotiques (p <0.05) **Glycémie à jeun:** ↓ significative ds gr probiotiques 7.53 ±1.32 vs 7.36±2.41p < 0.05) **Insulin** :non significatif (p > 0.955)

	Au sein des groupes **Avant-apres tx**	**Entre les groupes** **Probiotiques vs placebo**
Étude 4 Asemi et al. 2013	**HbA1c:** non significatif (-0.3 p = 0.42) **Glycémie à jeun** : non significatif ds gr probiotiques (p = 0.8) **Insulin:** au sein des 2 groupes: ↑ significative gr probiotiques p = 0.02 gr placebo p<0.001 **HOMA-IR** ↑ significative dans groupe probiotiques et placebo +0.78 vs +2.38	**HbA1c**:non significatif (p = 0.32) **Glycémie à jeun:** ↓ significative (p=0.01) donc on previent une augmentation dans le gr probiotique **Insulin** :non significatif (p =0.09) **HOMA-IR**: ↑ significative dans le groupe Probiotique) (p = 0.03)
Étude 5 Moroti et al. 2012	**Glycémie à jeun**: ↓ Significative dans le groupe probiotiques ↓ 38.89%) (p<0.05)	Pas mentionné

Résumé des résultats

- Tendance à la diminution de la glycémie et HbA1c et augmentation de sensibilité à l'insuline
- Effet statistiquement significatif en faveur des probiotiques démontré par au moins 1 paramètre dans les 5 études
- **mais** paramètres mesurés sont différents:

  la sensibilité à l'insuline (étude 1,4)
  glycémie à jeun (étude 3, 4 et 5)
  sur l'HbA1C (étude 2).

Critique

Points forts

- Devis randomisé contrôlé; biais de confusion sont minimisés
- Menées en "intention de traiter"

  Sauf étude 3 (Ejtahed et al) qui a un biais d'attrition: 4 pts non compliants
  exclus de l'analyse
- Randomisation minimise biais de sélection
- Double aveugle minimise biais de suivi et d'évaluation

Points faibles

- Variables étudiées hétérogènes
  - Glycémie à jeun, HbA1c, insuline, sensibilité à l'insuline
  - HbA1c change q3m donc pas une très bonne variable
- Petit échantillon dans chaque étude variant de 20-64 personnes
  - seulement les études 3 (Ejtahed et al.)et 4 (Asemi et al.) mentionnent une valeur beta de 80%
- Courte durée 4-8 sem
  - ne permet pas de savoir effets à long terme
  - difficile de se fier à l'HbA1c

Validité externe

- Critères d'exlusion plus sévères des études 3 (Ejahed et al)et 4 (Asemi et al.)
- Étude 5 (Moroti et al) Femmes 50-65 ans
- Études faites dans divers pays (1:Danemark, 2:Iran, 3:Iran, 4:Iran 5: Brésil)

- Globalement les résultats pourraient être généralisés à une population adulte DbII sans complications importantes du diabète(micro ou macro vasculaires)

Prise de position

- Ces résultats semblent indiquer qu'il y a un effet hypoglycémique bénéfique modéré de certains probiotiques
- L'HbA1c n'est pas une bonne mesure à court terme
- Les études sont de très petite taille et donc leur puissance pourrait être insuffisante pour démontrer un effet
- Étude généralisable à population diabétique II sans complications macro ou microvasculaires importantes

Conclusion

Il semble avoir un effet de l'exposition aux probiotiques sur les paramètres métaboliques touchant le diabète

Mais… des études de plus grande envergure avec plus de sujets, des paramètres mesurés uniformisés et des durées plus longues sont nécessaires afin de pouvoir recommander leur usage chez les patients

Impact clinique

- Pas suffisamment de preuves pour modifier les lignes directrices du traitement du diabète à l'heure actuelle.
- D'autres études sont nécessaires afin d'explorer le potentiel effet bénéfique des probiotiques sur l'homéostasie du glucose.
- Il n'existe pas de dose idéale efficace
- On ne sait pas si une souche est meilleure qu'une autre

Questions ?

Annexes

Produits sur le marché présentement

- Bio K : capsule ou yogourt
- ad 50 milliards de bactéries

INGREDIENTS :

Water, Organic brown rice powder, Organic evaporated sugar cane juice, Organic brown rice protein from concentrate, Nutritional yeast, Organic carob bean gum, Calcium citrate, Active cultures of ***(Lactobacillus acidophilus CL1285®, Lactobacillus casei LBC80R® and Lactobacillus rhamnosus CLR2®)***, Pectin (from apple and/or citrus peel), Natural flavours (blueberry and pomegranate)

ALLERGEN :

Rice, blueberry, pomegranate, apple and/or citrus peel (pectin)

Nutritional value

Calories	60 cal		Fat		0 g
Cholesterol	0 mg	0%	Sodium	40 mg	2%
Carbohydrates	14 g	5%	Fibres		0 g
Sugar	4 g		Protein		2 g
Calcium	0%		Vitamin A		0%
Vitamin C	0%		Iron		0%

Per 98 g bottle. % of daily values in Canada.

Produits sur le marché présentement

- Probaclac
- 5 à 9 différentes souches par capsule
  - Capsules vaginales et orales
  - Principalement bifidobacterium et lactobacillus
  - 5.5 milliards/capsule
- Autres produits

Activia: bifidobacterium

Yoptimal: 2 souches

Lactibiane sachets

Hyperinsulinaemic–euglycaemic clamp

After an overnight fast, subjects reported to our laboratory, where they were bed-rested. An intravenous catheter for administration of insulin, glucose and electrolytes was placed in an antecubital vein. A retrograde catheter was inserted into a dorsal vein in the contralateral hand; this hand was wrapped in a heating blanket to obtain arterialised venous blood for measurements as specified below.

The duration of the clamp was 180 min. Insulin (100 IU/ml; Actrapid, Novo Nordisk Insulin, Bagsværd, Denmark) was infused continuously at a rate of 0·120 IU/min per m^2. Plasma glucose and K was measured at 5 min intervals during hour 1 and at 10 min intervals during the hours 2 and 3; plasma glucose levels were targeted at 5·0 ± 0·2 mmol/l by adjusting the infusion rates of glucose (200 g/l) on a computer-controlled infusion pump. *M*, the whole-body metabolic rate of glucose, was calculated from the glucose infusion rate in the interval between 120 and 180 min[31] according to the equations of DeFronzo *et al.*[25]. The ratio of *M* (in mg/min per kg fat-free body mass) to the mean plasma insulin concentrations (in nmol/l) (*M*/*I*) of the final 60 min of the clamp was used as an estimate of insulin sensitivity[25,31,32]. Isotonic saline with K was continuously infused to avoid hypokalaemia. Blood for the analysis of insulin (every 30 min) was drawn into EDTA-containing tubes and centrifuged instantly. Plasma was stored at −80°C.

Composition en bactéries intestin et colon

Les bactéries habituellement présentes dans l'intestin grêle appartiennent aux genres : Lactobacillus, Streptococcus, et à quelques espèces de la famille des Enterobacteriaceae à des concentrations faibles jusqu'à l'iléon où elles apparaissent dominées par des espèces anaérobies à Gram négatif appartenant au genre Bacteroides.

Dans le côlon, il faut distinguer 4 types de flore :

- **flore dominante** (N>109 UFC/g) exclusivement anaérobie : Bacteroides, Eubacterium, Bifidobacterium, Peptostreptococcus, Ruminococcus, Clostridium, Propionibacterium,
- **flore sous dominante** (106>N>108 UFC/g) : différentes espèces de la famille des Enterobacteriaceae (surtout E.coli) et les genres Streptococcus, Enterococcus, Lactobacillus, Fusobacterium, Desulfovibrio, Methanobrevibacter,
- **flore résiduelle** (N<106 UFC/g) : bactéries en transit ou réprimées par la flore résidente,
- **flore fécale** : facilement accessible pour l'analyse, elle renferme de nombreuses espèces mortes et n'est pas représentative des différentes niches écologiques de l'écosystème microbien digestif (Figure 2). L'analyse de la flore fécale ne donne qu'une vue très limitée de l'écosystème mais permet de retrouver des souches pathogènes ou potentiellement pathogènes pour l'hôte.