

LE DIABÈTE EST-IL UNE MALADIE IATROGÈNE ?

Ce point de vue se demande si le diabète insulinique et le diabète non insulinique (DT1 et DT2 respectivement) sont des maladies iatrogènes, causées principalement par des antibiotiques. Le DT1 et le DT2 ont tous deux atteint des proportions épidémiques à l'échelle internationale et leur augmentation au fil des décennies imite celle de la consommation d'antibiotiques. Cet article expliquera le mécanisme par lequel la destruction des cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline peut se produire, et pourquoi les antibiotiques sont principalement à blâmer. Il décrira également les facteurs qui expliquent pourquoi les études peuvent ne pas trouver de lien.

On pensait autrefois que le diabète était une maladie familiale, puis il a été attribué à un virus, après quoi est venue l'hypothèse de l'hygiène et il s'agit maintenant du microbiome. Cependant, la variation de l'incidence du DT1 et du DT2 et les augmentations rapides et considérables à l'échelle internationale depuis 19651 indiquent que des facteurs environnementaux en sont la cause. Bach et Chatenoud² ont affirmé que l'augmentation de la fréquence peut s'expliquer par une baisse des infections car nous avons une meilleure qualité de vie.

Si cette meilleure qualité de vie ou ces différences dans le microbiome étaient à blâmer, pourquoi les pays ayant des niveaux de vie similaires auraient-ils des taux différents ? Si l'on regarde le DT1 chez les enfants, en 20133, l'incidence pour 100 000 habitants à Singapour ayant un excellent niveau de vie était de 2,5, ce qui le place au 67e rang mondial. En comparaison, la Suède, qui a également un excellent niveau de vie et se classe au deuxième rang, juste derrière la Finlande, a un indice de 43,1. L'amélioration du niveau de vie s'était probablement stabilisée en 1980, mais le DT1 a continué d'augmenter au Royaume-Uni, aux États-Unis et en Australie ainsi que dans d'autres pays. Cependant, l'augmentation de l'incidence du DT1 et du DT2 dans de nombreux pays correspond à une augmentation de la consommation de produits pharmaceutiques, en particulier d'antibiotiques.

Si nous regardons la structure chimique des médicaments, beaucoup contiennent un groupe carbonyle ($C=O$) qui consiste en un atome de carbone (C) doublement lié à un atome d'oxygène (O). Les électrons de la double liaison sont attirés vers l'oxygène en raison de l'affinité plus élevée de l'oxygène pour les électrons chargés négativement. Cela donne à l'oxygène une charge négative. Un groupe nitrosé ($N=O$) est constitué d'un azote (N) doublement lié à l'oxygène, l'oxygène comme celui d'un groupe carbonyle ayant une charge négative. La charge négative de l'ion oxygène, comme on l'appelle maintenant, en raison de sa charge négative, lui permet de se lier à des ions métalliques chargés positivement tels que les cations de zinc (Zn^{2+}) qui sont liés à l'insuline dans les cellules bêta du pancréas.

Deux produits chimiques diabétogènes, l'alloxane (fig.1) et la streptozotocine, un antibiotique (fig.2), sont utilisés depuis plus de soixante ans pour rendre les rongeurs diabétiques afin d'étudier le diabète. L'alloxane a quatre groupes carbonyle et la streptozotocine a un groupe carbonyle et un groupe nitroso. Dans la sténographie chimique, le symbole du carbone est omis dans les dessins chimiques.

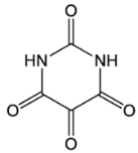


Fig.1 Structure chimique de l'alloxane découvert diabétogène en 1942.

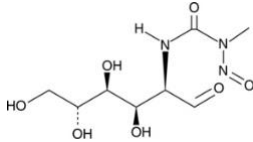


Fig.2 Structure chimique de l'antibiotique streptozotocine découvert diabétogène en 1963.

Étant donné que la streptozotocine est également utilisée chez l'homme pour traiter certains cancers des îlots de Langerhans

Parce qu'il *détruit les cellules bêta* du pancréas qui produisent l'insuline, il semble juste de postuler que l'alloxane pourrait également rendre les humains diabétiques, si les ions oxygène chargés négativement sont impliqués dans la destruction des cellules bêta. Dans le pancréas, l'insuline est liée au zinc, et il a été démontré que les antibiotiques peuvent se lier aux ions métalliques tels que le zinc²⁺. L'affirmation selon laquelle les médicaments peuvent se lier au zinc est décrite ci-dessous.

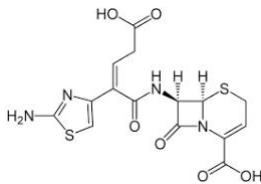


Fig.3 Structure chimique de l'antibiotique ceftibutène.

On a constaté que la concentration plasmatique de ceftibutène (fig. 3), une céphalosporine, avait diminué après administration intra-intestinale en présence de zinc⁴. Cela montre qu'il peut se lier à des cations de zinc chargés positivement. Le ceftibutène, comme l'alloxane, a quatre oxygènes chargés négativement.

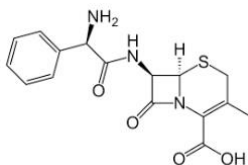


Fig.4 Structure chimique de la céphalexine commercialisée pour la première fois en 1969.

Ding⁵ et al ont trouvé une interaction significative entre le zinc et la céphalexine (fig. 4), une autre céphalosporine. Des volontaires sains ayant reçu du sulfate de zinc avec de la céphalexine présentaient une diminution significative des concentrations sériques maximales de céphalexine. L'administration de zinc trois heures *avant la céphalexine* a également diminué le taux sérique maximal, de sorte que le zinc dans les aliments et les boissons est également susceptible de se lier à la céphalexine.

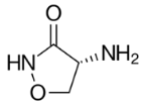


Fig.5 La cycloserine, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose, a un groupe carbonyle.

La cyclosérine (fig.5) a été trouvée par Niebergal en 1966 comme complexe avec le zinc. Les cinq produits chimiques présentés ci-dessus ont des oxygènes chargés négativement dans le cadre d'un groupe carbonyle (C = O) ou nitrosé (N = O).

De plus, la supplémentation en zinc a été rapportée pour prévenir le diabète induit par l'alloxane par Tadros et al⁷ et Yang et Cheria⁸ et d'autres. La supplémentation en zinc par injection sous-cutanée ou intrapéritonéale, l'eau potable et les aliments diététiques se sont tous avérés efficaces pour prévenir le diabète chez les rongeurs⁹.

Il a également été démontré que les produits chimiques diabétogènes qui peuvent se lier au zinc sont capables de pénétrer les membranes et de se complexer avec le zinc dans les cellules. On pense qu'ils peuvent pénétrer dans les cellules bêta pancréatiques, ce qui solubilise les agrégats zinc-insuline et modifie l'acidité des cellules, les faisant gonfler et *se rompre*¹⁰. En conséquence, les cellules bêta ne sont plus capables de produire de l'insuline. Maske en 1952¹¹ a montré que l'analyse histochimique des cellules bêta pancréatiques exposées à l'alloxane avait perdu du zinc, ce qui est la preuve qu'elles ont éclaté.

Les scientifiques ont montré que les animaux ne deviennent pas diabétiques s'ils sont nourris avec certains aliments qui peuvent se lier aux antibiotiques. Il a été démontré par Gangagobinda que les sucres mannose et fructose protègent les rongeurs¹² du diabète, tout comme les oligo-éléments^{7,13,14}. Étant donné que ces sucres et les oligo-éléments zinc, cobalt, fer, cuivre et manganèse peuvent protéger contre le diabète induit par l'alloxane, toute étude cherchant un lien entre les antibiotiques et le diabète devrait savoir quels aliments ont été consommés avant, avec ou après la prise d'un antibiotique. Il existe de nombreux aliments qui contiennent ces oligo-éléments et les préparations pour nourrissons sont enrichies de fer et de certains oligo-éléments, de sorte que la nourriture est un facteur très important qui doit être pris en considération.

Tous les oligo-éléments fer, zinc, cobalt et manganèse peuvent exister sous forme d'ions positifs. Le fer peut exister sous forme de Fe²⁺, le cobalt sous forme de Co²⁺, le cuivre sous forme de Cu²⁺, le manganèse sous forme de Mn²⁺ et le zinc sous forme de Zn²⁺. Leur charge positive leur permet de se lier aux ions d'oxygène chargés négativement présents dans les pénicillines et les céphalosporines et d'autres médicaments.

De nombreux médicaments ont un groupe carbonyle, mais moins de 5 % ont deux groupes carbonyle ou plus.

C'est juste que les antibiotiques tels que l'amoxicilline et la céphalexine, qui ont trois groupes carbonyle, sont parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits au Royaume-Uni, aux États-Unis et en Australie. Il est donc plus probable qu'une maladie résultant de l'exposition aux antibiotiques, plutôt que d'autres médicaments moins fréquemment prescrits, soit découverte.

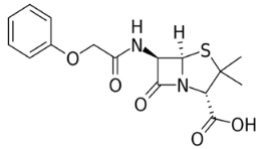


Fig.6 L'ampicilline disponible depuis 1961 a trois groupes carbonyle (C=O).

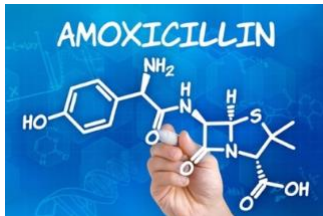


Fig.7 L'amoxicilline, disponible depuis 1972, a également trois groupes carbonyle (C=O).

Étant donné que les taux plasmatiques d'amoxicilline sont 2 à 3 fois plus élevés que ceux de l'ampicilline, il est probable qu'elle soit plus diabétogène que l'ampicilline, à moins que la dose n'ait été ajustée pour tenir compte de cette augmentation. La dose d'ampicilline dans le BNF de mars à septembre 2023 pour un enfant de 5 à 11 ans est de 500 mg x 4 par jour, tandis que la dose d'amoxicilline pour un enfant du même âge est de 500 mg par jour. Par conséquent, la dose quotidienne totale d'ampicilline est de 2 000 mg et de 1 500 mg d'amoxicilline, ce qui ne tient pas compte de la différence entre les taux plasmatiques.

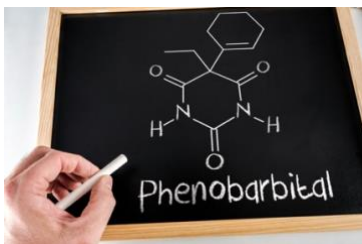


Fig.8 Le phénobarbital utilisé pour l'insomnie et les convulsions présente une similitude structurelle avec le médicament diabétogène alloxane.

Dans mes études sur les enfants diabétiques en Angleterre, j'ai eu un enfant qui a été diagnostiqué à l'âge de 4 ans qui n'avait été exposé qu'au phénobarbital in utero et n'avait été exposé qu'à un seul autre médicament, l'ampicilline, pris 11 jours avant le diagnostic de DT1. Il est facile d'accepter que le phénobarbital peut être diabétogène en raison de sa similitude structurelle chimique avec l'alloxane. À l'appui de cette affirmation, il a été démontré que deux modifications chimiques différentes de l'alloxane, par l'ajout d'un groupe latéral à la structure du cycle, ont également produit le diabète chez les rongeurs¹⁵.

Passons maintenant aux césariennes. Une méta-analyse de 20 études menées dans le monde entier a rapporté en 2008¹⁶ que les césariennes sont liées au DT1 chez les enfants. Le médicament ocytocine est couramment utilisé pour les césariennes afin de favoriser la contraction utérine et est également utilisé pour les inductions. Dans mon étude qui a porté sur les 36 enfants diabétiques diagnostiqués à l'âge de 12 ans, 40% d'entre eux avaient été induits. L'ocytocine a 11 groupes carbonyles.

Lorsque j'ai demandé des éclaircissements au Royal College of Obstetricians and Gynaecologists de Londres pour savoir si l'ocytocine est administrée pendant ou après une césarienne, ils n'ont pas voulu répondre à la question. Je les avais informés qu'il existe de nombreux rapports établissant un lien entre les césariennes et l'apparition du DT1.

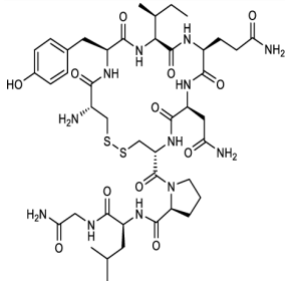


Fig.9 L'ocytocine est utilisée dans les inductions et possède onze groupes carbonyle.

Par conséquent, toute étude cherchant un lien entre les antibiotiques et le diabète doit également se demander si des médicaments ont été administrés pendant le travail. Si l'ocytocine a été administrée, la dose doit également être enregistrée, car elle varie en fonction de la durée du travail. Étant donné que les antibiotiques sont administrés avant une césarienne pour tenter de prévenir une infection, cela doit également être documenté.

Par conséquent, toute étude de l'étiologie du diabète doit recueillir des données sur tous les médicaments auxquels l'enfant a été exposé in utero et pendant le travail, ainsi que sur la dose, les médicaments pris après la naissance jusqu'au diagnostic de diabète et la quantité et le type d'aliments et de boissons pris par l'enfant pendant environ 2 heures avant et après la prise d'antibiotiques. C'est impossible pour toute étude rétrospective et trop exigeant pour toute étude prospective, car il faudrait calculer la concentration d'oligo-éléments et de sucres dans les aliments et les boissons consommés, pour les raisons expliquées ci-dessus.

Les études qui font état d'un lien entre les antibiotiques et le DT1, comme le montre le tableau 1, sont peu nombreuses et il y en a beaucoup qui affirment qu'il n'y a pas de lien¹⁷. Si les études ont enregistré des antibiotiques pris par la mère pendant la grossesse^{18,16}, elles n'ont pas noté d'autres médicaments pris pendant la grossesse ou de remèdes à base de plantes. Et aucune étude n'a, à ma connaissance, demandé si l'enfant avait été induit.

Année	Pays	Conclusion
2006	Finlande	L'utilisation de Pen-V ou de quinolone avant la grossesse est associée à un risque accru de diabète chez l'enfant. Le risque est plus élevé lorsque les macrolides sont utilisés à la fois par la mère avant la grossesse et par l'enfant ¹⁹ .
2015	ROYAUME-UNI	Traitement avec 2 à 5 cycles antibiotiques associés à une augmentation du risque diabétique de pénicilline, de céphalosporines, de macrolides et de quinolones ²⁰ .
2016	Danemark	Le rachat d'antibiotiques à large spectre pendant la petite enfance est associé à un risque accru de DT1 infantile chez les enfants nés par césarienne ²¹ .
2020	Suède	La prise d'antibiotiques au cours de la première année de vie est associée à un risque accru de DT1 avant l'âge de 10 ans, surtout chez les enfants nés par césarienne ²² .

--	--	--

Tableau 1. Publications qui font état d'un lien entre les antibiotiques et le DT1.

Pen-V a trois groupes carbonyles, les macrolides peuvent également en avoir trois et les quinolones en ont deux.

Tableau 2. montre quelques publications qui font état d'un lien entre les antibiotiques et le DT2 chez les adultes.

Année	Pays	Conclusion
2015	Danemark	Les résultats appuient la possibilité que l'exposition aux antibiotiques augmente le risque de DT23.
2019	ÉTATS-UNIS	Toute exposition répétée à certains antibiotiques peut augmenter le risque de diabète24.
2020	ÉTATS-UNIS	Une durée plus longue de l'utilisation d'antibiotiques est associée au risque de DT2 chez les femmes25.
2021	Corée	Les personnes qui ont utilisé des antibiotiques pendant 90 jours présentaient un risque plus élevé de diabète26.
2022	Finlande	Chaque traitement antibiotique au début de l'âge adulte a été associé à une augmentation de 2 à 4 % du risque de développer un DT27.

Tableau 2. Publications qui ont fait état d'un lien entre les antibiotiques et le DT2.

Les statines, comme les antibiotiques, ont également été associées au diabète, cette fois au DT28,29.

L'atorvastatine (Lipitor), qui était le médicament le plus fréquemment prescrit en Angleterre, aux États-Unis et en Australie vers 2022, a deux groupes carbonyle. Certains patients peuvent passer du DT2 au DT1, et je considère que le DT2 est un cas où il y a un nombre suffisant de cellules bêta fonctionnelles pour que le patient n'ait pas besoin d'insuline. Comme indiqué ci-dessous, il y avait une durée et un effet dose-dépendant, de sorte qu'avec une utilisation continue, le patient peut éventuellement avoir besoin d'insuline. L'alimentation et le poids sont des facteurs qui influent sur le temps nécessaire pour passer du DT2 au DT1.

Le DT2, autrefois appelé diabète de la maturité (MOD), qui survient principalement après l'âge de quarante ans, est maintenant accepté comme existant chez les enfants et a augmenté au fil des décennies. Je considère que cette augmentation est due au fait que les médecins sont plus conscients du diabète chez les enfants et testent donc les niveaux de sucre dans le sang.

Année	Pays	Conclusion
2013	Canada	Le traitement par Lipitor et Zocor peut être associé à un risque accru de diabète30.
2013	Irlande	L'utilisation de statines est associée à un risque accru de diabète avec une durée et un effet de dose significatifs31.
2015	Écosse	Les patients sous traitement par statines présentaient un risque accru de DT2 de 46 %. Dose-dépendante pour Lipitor et Zocor32.
2017	Australie	L'utilisation de statines est associée à un risque plus élevé de diabète. Le risque augmentait avec l'augmentation de la dose33.

2017	ÉTATS-UNIS	L'utilisation de statines est associée à un risque accru de diabète ³⁴ .
2020	Corée	L'utilisation de statines était significativement associée à un risque accru de diabète de type 2 d'apparition récente. Nous avons également trouvé une relation dose-réponse en termes de durée d'utilisation des statines et de dose ³⁵ .

Tableau 3. Certaines publications font état d'un lien entre l'utilisation de statines et le DT2.

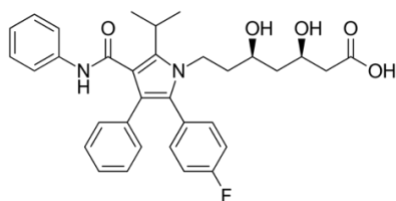


Fig.10 Structure chimique de l'atorvastatine qui a deux groupes carbonyle (C=O).

Sept des neuf statines actuellement disponibles ont deux groupes carbonyle et deux ont un groupe carbonyle (C=O) et un groupe sulfonyle qui ont également des ions oxygène chargés négativement.

Pour conclure, le diabète insulino-dépendant est actuellement considéré comme une maladie auto-immune et les modifications du microbiome intestinal constitué de micro-organismes comprenant des bactéries, des champignons et des virus ont été supposées être à l'origine du diabète, en raison d'une perturbation du microbiome qui a un impact sur le système immunitaire³⁶, provoquant ainsi le diabète.

Je trouve que cet argument est erroné parce que le microbiome est affecté par les infections et l'alimentation³⁷, donc toute étude qui blâme le microbiome pour une maladie, aurait besoin d'informations sur ce qui a été mangé et quels médicaments ont été pris par les sujets de l'étude, car les deux affectent la composition du microbiome.

De plus, il est peu probable que des études fécales visant à identifier et à quantifier les bactéries dans l'intestin donnent des résultats précis, car seule une fraction de l'échantillon est examinée et ne serait pas représentative des 100 billions de cellules bactériennes³⁸

dans l'intestin. En ce qui concerne les cellules du système immunitaire affectées par un changement dans le microbiote, les antibiotiques bêta-lactamines sont connus pour interférer avec le métabolisme des lymphocytes T_H17³⁹, de sorte que toute étude devrait savoir quels médicaments ont été pris et quand. Les conservateurs, omniprésents dans les aliments de nos jours, sont également connus pour affecter le microbiote.

Je suis donc d'avis que les cellules bêta du pancréas rompues qui peuvent résulter de l'ingestion de médicaments contenant des oxygènes chargés négativement, sont considérées comme étrangères à l'organisme. Et que cela amène le système immunitaire à produire des auto-anticorps dirigés contre les cellules bêta. Ces auto-anticorps se forment en *réponse* à la formation de cellules bêta rompues.

Les produits chimiques diabétogènes détruisent la capacité de production d'insuline des cellules bêta du pancréas d'une manière dose-dépendante, comme le montrent les animaux et comme le montrent les

informations des tableaux 2 et 3. Ce n'est donc que lorsque l'on a été exposé à suffisamment de médicaments diabétogènes que les symptômes du diabète insulino-dépendant deviennent apparents.

En raison des faits décrits ci-dessus, je crois que l'insuline et le diabète non insulino-dépendant sont des maladies iatrogènes. Iatrogénèse résultant de l'exposition à une variété de médicaments, en particulier les antibiotiques car ils sont parmi les plus fréquemment prescrits au Royaume-Uni. Je suis également d'avis que d'autres maladies classées comme auto-immunes sont en fait iatrogènes.

RÉFÉRENCES

1. Norris J, Johnson R, Stene L. Diabète de type 1 – origines précoces de la vie et évolution de l'épidémiologie. *Lancet* 2020 ; **8**(3) : 226 à 238.
2. Bach J-F, Chatenoud L. Une explication de l'augmentation de la fréquence du diabète insulino-dépendant. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012 ; **2**(2) : A007799.
3. diabetes.org.uk. Liste des pays par incidence du diabète de type 1 âgés de 0 à 14 ans.
4. Okamura M, Terada T, Katsura T, Inui K-I. Effet inhibiteur du zinc sur l'absorption de l'antibiotique bêta-lactamine ceftibutène via les transporteurs peptidiques chez le rat. *Médicament Metab Pharmacokinet* 2008 ; **23**(6) : 464–468.
5. Ding Y, Jia Y-Y, Li F et al. L'effet de l'administration échelonnée de sulfate de zinc sur la pharmacocinétique de la céphalexine orale. *Br J Clin Pharmacol* 2012 ; **73**(3) : 422 à 427.
6. Niebergall P, Hussar D, Cressman W, Sugita E, Doluisio J. Tendances à la liaison métallique de divers antibiotiques. *Journal de pharmacie et de pharmacologie* , 1966 ; **18**(11).
7. Tadros W, Awadallah R, Doss H, Khalifa K. Effet protecteur des oligo-éléments (Zn, Mn, Cr, Co) sur le diabète induit par l'alloxane. *Indian J Exp Biol* 1982 ; **20**(1) : 93–4.
8. Yang J, Cherian M. Effets protecteurs de la métallothionéine sur le diabète induit par la streptozotocine chez le rat. *Sciences de la vie* , 1994 ; **55**(1) : 43 à 51.
9. Nutrition moléculaire et diabète 2016. Rédacteur en chef : Didac Mauricio. Chapitre 14. Les métaux dans le diabète : l'homéostasie du zinc dans le syndrome métabolique et le diabète. Pages 169 à 182. Wang S, Liu G, Wintergerst K, Cai L.
10. R M Epand, A R Stafford, M Tyers, E Nieboer. Mécanisme d'action des chélateurs de zinc diabétogènes. Etudes de systèmes modèles. *Mol Pharmacol*, 1985 ; **27**(3) : 366–374.

11. Maske H et al. Beobachtungen über den zinkstoffwechsel beim alloxan diabetes (Observations sur le métabolisme du zinc dans le diabète alloxane). *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1952 ; **216** : 457-472.
12. Gangagobinda B. Protection contre le diabète alloxain par le mannose et le fructose. *Science*, 1953 ; **117** (3035) : 230-231.
13. Lazarow A. Protection contre le diabète alloxane avec du cobalt, du zinc et du fer ferreux. *Annale d'Anat* 1951 ; N° **109** : 377.
14. Cvijan B, Jačić J, Bajčetić M. L'impact des ions cuivre sur l'activité des antibiotiques. *Molécules* 2023 ; **28**(13) : 5133.
15. Poje M, Rocic B. Action diabétogène des dérivés alloxane-like de l'acide urique. *Experientia*, 1980 ; **36** : 78-79.
16. Cardwell C, Carson D, Patterson C. Aucune association entre les infections régulièrement enregistrées au début de la vie et le risque ultérieur de diabète de type 1 chez l'enfant : une étude cas-témoins appariée utilisant la base de données de recherche en médecine générale du Royaume-Uni. *Diabet Med* 2008 ; **25**(3) : 261-267.
17. Mikkelsen KH, Knop FK, Vilsbøll T, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Utilisation d'antibiotiques dans l'enfance et risque de diabète de type 1 : une étude cas-témoins basée sur la population. *Diabet Med* 2017 ; **34**(2) : 272 à 277.
18. Hviid A, Svanström. Utilisation d'antibiotiques et diabète de type 1 dans l'enfance. *American J of Epidemiology*, 2009 ; **169**(9) : 1079-1084.
19. Kilkkinen A, Virtanen S, Klaukka T et al. Utilisation d'antimicrobiens et risque de diabète de type 1 dans une cohorte mère-enfant basée sur la population. *Diabetologia* 2006 ; **49**(1) : 66 à 70.
20. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yu-Xiao Yang. L'effet d'une exposition antérieure aux antibiotiques sur le risque de diabète. *Journal européen d'endocrinologie* 2015 ; **172** : 639-648.
21. Clausen T, Bergholt T, Bouaziz O. Traitement antibiotique à large spectre et diabète de type 1 chez l'enfant : une étude de cohorte danoise à l'échelle nationale. *PLoS One*, 25 août 2016.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161654>
22. Wernwroth ML, Fall K, Svennblad B. Le traitement antibiotique de la petite enfance pour l'otite moyenne et d'autres infections des voies respiratoires est associé au risque de diabète de type 1 : une étude nationale basée sur un registre avec analyse des frères et sœurs. *Soins du diabète* 2020 ; **43**(5) : 991 à 999.

23. Mikkelsen K, Knop F, Frost M, Hallas J, Pottegard A. Utilisation d'antibiotiques et risque de diabète de type 2 : une étude cas-témoins basée sur la population. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; **100**(10) : 3633–40.
24. Davis P, Mengling L, Alemi F. Exposition antérieure aux antibiotiques et risque de diabète de type 2 chez les anciens combattants. *Prim Care Diabète* 2019 ; **13**(1) : 49 à 56.
25. Yuan J, Hu Y, Zheng J. Utilisation à long terme d'antibiotiques et risque de diabète de type 2 chez les femmes : une étude de cohorte prospective. *Int J Epidemiol* 2020 ; **49**(5) : 1572-1581.
26. Park SJ, Park YJ, Chang J. Association entre l'utilisation d'antibiotiques et l'incidence du diabète dans une cohorte rétrospective représentative à l'échelle nationale parmi les Coréens. *Sci Rep* 2021 ; **11**(1) : 21681.
27. Nuotio J, Niiranen T, Laitinen T. Utilisation d'antibiotiques et risque de diabète de type 2, de surpoids et d'obésité : l'étude sur le risque cardiovasculaire chez les jeunes Finlandais et l'étude nationale FINRISK. *BMC Troubles endocriniens* 2022 ; **22**(284).
28. diabetes.co.uk. Diabète induit par les médicaments 15 janvier 2019.
29. Shen L, Shah B, Reyes E. Rôle des diurétiques, des bêta-bloquants et des statines dans l'augmentation du risque de diabète chez les patients présentant une tolérance au glucose altérée : réanalyse des données de l'étude NAVIGATOR. *BMJ* 2013 ; N° **347** : F6745.
30. Carter A, Gomes T, Camacho X, Juurlink D, Shah B, Mamdani M. Risque de diabète incident chez les patients traités par statines : étude basée sur la population. *BMJ* 2013 ; N° **346** : F2610.
31. Zaharan N, Williams D, Bennett K. Statines et risque de diabète incident traité dans une population de soins primaires. *Br J Clin Pharmacol* 2013 ; **75**(4) : 1118 à 1124.
32. Cederberg H, Stančáková, Yaluri N. Un risque accru de diabète avec un traitement par statines est associé à une altération de la sensibilité à l'insuline et de la sécrétion d'insuline : une étude de suivi de 6 ans de la cohorte METSIM. *Diabetologia* 2015 ; **58** : 1109-1117.
33. Jones M, Tett S, Peeters G. Diabète d'apparition récente après exposition aux statines chez les femmes âgées : l'étude longitudinale australienne sur la santé des femmes. *Drogues et vieillissement* 2017 ; **34** : 203-209.
34. Crandall J, Mather K, Raipathak S. Utilisation des statines et risque de développer un diabète : résultats du programme de prévention du diabète. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017 ; **5**(1) : E000438.
35. Na E, Cho S, Kim D, Choi J, Han E. Effet variable dans le temps et dose-dépendant de l'utilisation à long terme de statines sur le risque de diabète de type 2 : une étude de cohorte rétrospective. *Cardiovasc Diabetol* 2020 ; **19**(1) : 67.

36. Li W-Z, Stirling K, Yang J-J, Zhang L. Microbiote intestinal et diabète : de la corrélation à la causalité et au mécanisme. *Monde J Diabète* 2020 ; **11**(7) : 293-308.

37. Dysbiose du microbiote intestinal de Hrcir T. : déclencheurs, conséquences, options diagnostiques et thérapeutiques. *Micro-organismes* , 2022 ; **10**(3) : 578.

38. Guinane CM, Cotter. Rôle du microbiote intestinal dans la santé et les maladies gastro-intestinales chroniques : comprendre un organe métabolique caché. *Ther Adv Gastroenterol* 2013 ; **6**(4) : 295 à 308.

39. Franz T, Negele J, Bruno P. Effets pléiotropes des antibiotiques sur le métabolisme des lymphocytes T et l'immunité médiée par les lymphocytes T. *Devant. Microbiol* 18 oct. 2022 ; **Débloquer le niveau 13**.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.975436>.