

*République Algérienne Démocratique et Populaire*

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*

*Université A. MIRA – Bejaia*



جامعة بجاية  
Tasdawit n Bgayet  
Université de Béjaïa

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Microbiologie  
Filière : Sciences Biologiques  
Option : Biotechnologie microbienne

Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme

**MASTER**

*Thème*

**Métagénomique de la flore intestinale :  
état des lieux**

Présenté par :

**HAMZI Amel & IDIR Wissame**

Soutenu le : 19/09/2021

Devant le jury composé de :

Mme. SAIDANI K.  
M. BELHADI D.  
M. LADJOUZI R.

Promoteur  
Président  
Examineur

MCB  
MCA  
MAA

***Année universitaire : 2020/2021***

## **REMERCIEMENTS**

*Nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir accordé la force et le courage de réaliser ce travail.*

*En premier nous tenons à exprimer nos profondes gratitude et une reconnaissance toute particulière à notre promotrice **Mme SAIDANI KARIMA**, nous tenons à lui exprimer notre profonde gratitude pour ses encouragements, ses conseils et sa disponibilité sans limite, qui ont contribué à notre formation et qui nous a permis de mener à bien ce travail.*

*On remercie **Mr. BELHADI D.** et **Mr. LADJOUZI R.** pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'examiner ce travail et de participer au jury.*

*Merci également à tous nos amis et nos collègues qui ont été d'un soutien moral tout au long de ce travail.*

*Que tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin, trouvent ici l'expression de notre gratitude.*

## **Dédicaces**

### *A mes chers parents*

*En toi j'ai vu toujours un père dévoué, en toi je vois la maman parfaite. Votre présence dans ma vie fait mon bonheur, toujours prêt à se sacrifier pour le bonheur de leurs enfants.*

*Qu'Allah vous donne une longue vie. Merci pour tout.*

### *A mes chers frères Mokrane et Hocine*

*Mokrane, ton amour fait de toi un frère parfait merci pour tout. Petit Frère Hocine, tu étais toujours présent pour donner de la joie. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*A ma chère sœur Zohra et son marie Kamel*

*A ma chère sœur Nadia et son marie Khaled*

*A ma chère sœur Dihia et son fiancé Hakim*

### *A ma petite chère sœur Saliha*

*Tes belles qualités, l'intelligence, la gentillesse ... font de toi la sœur idéale. Je te souhaite toute la joie, le courage et la réussite dans tes études médicales.*

### *A mes bébés d'amour*

*Ayman, Didouch, Krimouch et Yani*

*A ma chère grand-mère, sans oublier mon cher grand père (paix à son âme)*

*A tous mes chers, ceux qui m'ont donné un grand soutien moral en particulier :*

*Karima, Nadia, Wissame, Dalila, Samira, Céline, Chahinez, Yasmine et Lydia*

*A toi Wissame et à toute ta famille*

*A tous mes collègues de la promotion biotechnologie microbienne et mes amis.*

**Amel**

## **Dédicaces**

*Je dédie ce modeste travail en signe de respect et de gratitude*

*A mes très chers parents, que dieu me les gardent, pour leurs sacrifices ; encouragements et leurs croyances en moi,*

*A mes très chers frères Louness, Khemissi, Riad, Billal, Hicham et Idir,*

*A ma chère sœur Nassima et son mari Djamel,*

*A mon cher marie Riad qui m'a encouragé durant tout mon parcours,*

*A mes chers neveux Riham, Ritaj, Inass, Ishak, Yakoub, Hibat et Isra,*

*A mes chères copines Lynda, Sabiha, Safia, Nadia et Sara,*

*A tous mes camarades de la promo et tous mes camarades du groupe et tous mes amis de loin ou de près.*

*A ma très chère binôme Amel*

*Merci à tous*

*Wissame*

## Table de matière

Liste des abréviations  
Liste des figures  
Liste des tableaux

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
--------------------------	----------

### Chapitre I : Flore intestinale

<b>I.1. Définition .....</b>	<b>3</b>
<b>I.2. Représentation du tube digestif .....</b>	<b>3</b>
I.2.1. Physiologie du tube digestif .....	4
I.2.2. Epithélium intestinal.....	5
<b>I.3. Composition de la flore intestinale .....</b>	<b>6</b>
I.3.1. Phylum des Firmicutes .....	6
I.3.2. Phylum des Bacteroidetes.....	7
I.3.3. Phylum d'Actinobacteria.....	7
<b>I.4. Installation du microbiote .....</b>	<b>7</b>
I.1.4. Chez l'enfant .....	8
I.2.4. Chez les personnes âgées .....	8
<b>I.5. Facteurs influençant la cinétique d'implantation de la flore digestive.....</b>	<b>9</b>
I.1.5. Influence du mode d'accouchement.....	9
I.2.5. Influence de l'environnement.....	9
I.3.5. Influence du mode d'alimentation.....	9
I.3.5. Antibiothérapie .....	10
<b>I.6. Rôle de la flore intestinale .....</b>	<b>10</b>
I.1.6. Grandes fonctions du microbiote intestinal.....	11
I .1.1.6. Fonction de protection .....	11
I.2.1.6. Fonction de structuration et de développement immunitaire.....	11
I.3.1.6. Fonction métabolique .....	11
I.4.1.6. Microbiote intestinal et digestion .....	11
I.5.1.6. Principaux substrats indigestibles par l'Homme et digérés par le microbiote .....	12
I.6.1.6. Fermentation .....	13
I.1.6.1.6. Fermentation des produits d'hydrolyse des polysaccharides .....	13
I.7.1.6. Acides gras à chaîne courte (SCFA).....	13

## Chapitre II : Dysbiose

II.1. Définition .....	14
II.2. Principales causes de dysbiose intestinale.....	14
II.2.1. Alimentation .....	14
II.2.1.1. Malnutrition infantile et diversité microbienne.....	15
II.2.2. Vieillesse .....	15
II.2.3 Antibiotique.....	15
II.2.4 Stress .....	16
II.3. Maladies liées au microbiote intestinal.....	16
II.3.1. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....	16
II.3.1.1. Maladie de Crohn .....	16
II.4. Microbiote et maladies extradiigestives .....	17
II.4.1. Obésité .....	17
II.4.2. Diabète de type 2.....	18
II.5. Microbiote et cancérogenèse dans le tractus digestif.....	20
II.5.1. Cancer colorictal.....	20
II.6. Maladies cardiovasculaires.....	20
II.6.1. Rôle pathogène du microbiote intestinal dans les maladies cardiovasculaires .....	21
II.6.1.1.Maladies coronariennes.....	21
II.6.1.2 hypertension .....	21
II.6.3. Insuffisance cardiaque.....	22
II.7. Allergie .....	24
II.8 Modulation de la flore intestinale.....	24
II.8.1 Utilisation médicale des microorganismes en transit .....	25
II.8.1.1 Probiotiques.....	25
II.8.1.2 Transplantation de microbiote fécal chez l'Homme .....	26
II.9. Prébiotiques et contrôle de la flore intestinale.....	27

## Chapitre III: Métagénomique

III.1. Définitions de la métagénomique.....	27
III.2. Séquençage à haut débit .....	27
III. 3. Méthodes de la métagénomique.....	28
III.3.1. Métagénomique via des gènes conservés .....	29

III.3.1.1. Séquençage du gène de l'ARN ribosomique 16s.....	29
III.4. Séquençage complet du méta-génome et approches-omiques .....	30
III.5. Avantages et inconvénients de l'utilisation de techniques moléculaires pour étudier les populations bactériennes intestinales.....	31
III.6. Méthodes classiques.....	32
III.7. Avantages et inconvénients de la méthode classique .....	34
Conclusion.....	35
<b>Références bibliographiques</b>	

## Liste des abréviations

**AGCC** : Acide gras a chaine courte

**CAZymes** : Carbohydrate-active enzymes

**GH** : Glycosides hydrolases

**PL** : Polysaccharide-lyases

**HHS** : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien

**DT2** : Diabète de type 2

**BCAA** : Acide aminés a chaine ramifiée

**CCR** : Cancer colorectal

**ICC** : Insuffisance cardiaque chronique

**MICI** : Maladies inflammatoire chroniques de l'intestin

**MCV** : Maladies cardiovasculaires

**IC** : Insuffisance cardiaque

**HF** : Heart failure

**PI** : Perméabilité intestinale

**TMAO** : Molécule triméthylamine-N-oxide

**PAG** : Phénylalcétylglutamine

**ARNr 16S** : Acide ribonucléique codant pour la petites sous unités 16s de l'ARN ribosomal

**ADN** : Acide ribonucléotidique

**OTU** : Unité taxonomique opérationnelle

**DGGE** : Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant

**TGGE** : Temporal température gradient gel

**PCR** : Amplification en chaine par polymérase chaine réaction

**TMA** : Transplantation de microbiote fécal

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Avantages et Inconvénients de l'utilisation de techniques moléculaire pour étudier les populations bactériennes intestinales .....	32
<b>Tableau 2</b> : Avantages et Inconvénient de la méthode classique .....	34

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Schéma anatomique de l'appareil digestif .....	04
<b>Figure 2</b> : Epithélium intestinal .....	06
<b>Figure 3</b> : Evolution de la flore fécale au cours de la vie .....	07
<b>Figure 4</b> : Différentes étapes de la colonisation microbienne intestinale du nourrisson et l'enfant .....	08
<b>Figure 5</b> : Influence exercée sur le microbiote intestinal et état de symbiose et de dysbiose .....	14
<b>Figure 6</b> : (A) Aspect macroscopique d'une Tumeur végétante du colon (B) cancer du colon .....	20
<b>Figure 7</b> : Représente le rôle du microbiote intestinal dans les maladies cardiovasculaires .....	23
<b>Figure 8</b> : Les différentes étapes et applications de la métagénomique .....	29

# Introduction

## Introduction

On entend souvent dire que l'intestin est notre deuxième cerveau, et la flore intestinale participe fortement à cet effet. Cette flore est un environnement complexe qui joue un rôle clé pour le bien-être de notre organisme (**Dolié, 2018**). Il y a dix fois plus de micro-organismes dans notre intestin, les bactéries, principalement, mais aussi des archées, champignon, protistes et virus, que des cellules humaines dans notre organisme, les connaissances sur sa composition et ses rôles en physiologie et en pathologie digestives et extradigestives ont fortement augmenté avec la progression de la biologie moléculaire permettant d'identifier des micro-organismes dans le liquides intestinal ou dans des biopsies muqueuses sans avoir à les cultiver, il est désormais vu comme un organe à part entière (**Marteau, 2013**).

Le métagénome du corps humain est composé du génome humain codé par nos 46 chromosomes et également des génomes des bactéries qui le colonisent. Il est estimé qu'un être humain héberge  $10^{14}$  bactéries dans son tube digestif. Les génomes respectifs de ces familles bactériennes déterminent de nombreuses fonctions dont des activités enzymatiques complémentaires à celles déterminées par les gènes humains (**Marteau, 2013**).

Si nous ne pouvons pas cultiver un grand nombre de microorganismes, nous pouvons tout de même les étudier, directement dans leur milieu. Cela rend impossible l'isolement d'une seule espèce des autres. Comme le passage de la génétique à la génomique, l'échelle ici est différente. La génétique étudie les gènes d'un organisme, la génomique, le génome d'un organisme, ici on travaille sur un ensemble de génomes inconnus, on parle alors de métagénomique. Historiquement, les premières études métagénomiques remontent à 1985 et 1986 (**Pace et al., 1985 ; Olsen et al., 1986**), mais le terme "métagénomique" fut utilisé pour la première fois en 1998 par **Handelsman et al. (1998)**.

La métagénomique vise à étudier le contenu génétique d'échantillon du milieu naturel. Il n'est donc pas nécessaire de pouvoir cultiver les espèces. En revanche, il est impossible de savoir directement quelles espèces ont été ainsi séquencées. Par conséquent, la métagénomique pose ainsi de nouvelles problématiques : en terme biologique tout d'abord : combien d'espèces y-a-t'il dans cet échantillon ? Quelles sont les relations entre ces espèces ? Quelles protéines sont sécrétées dans le milieu ? Qui sécrète quoi ? Toutes ces questions trouvent, à différents degrés, leurs réponses, par différentes approches. En terme informatique : comment traiter ces données ? La masse de données peut être de l'ordre de plusieurs dizaines à des centaines de gigaoctet pour un seul échantillon (**Fitzroy et al., 1836 ; Karsenti et al., 2012**). La métagénomique peut utiliser certains outils de génomiques, mais la plupart des questions soulevées par cette discipline

récente nécessitent de réinventer les outils de génomiques, adaptés, à ces nouvelles problématiques (Maillet, 2013).

Ce travail a pour optique d'apporter une vue globale sur nos connaissances actuelles de la flore intestinale et son impact sur la santé humaine, ainsi que les récentes études du métagénome intestinal. A cet effet, une veille bibliographique est synthétisée et organisée comme suite :

- Le premier chapitre est centré sur la présentation générale du microbiote intestinal :  
Qu'est-ce que le microbiote intestinal ? De quoi est-il constitué ? Quel est sa fonction et quels sont les facteurs le déterminant ?
- Le second chapitre se divise en deux parties :
  - ✓ La première partie est une mise au point sur les récentes découvertes où la dysbiose est mise en cause dans la survenue de certaines pathologies métaboliques, auto-immunes, inflammatoires et cancéreuses;
  - ✓ La deuxième partie est consacrée à l'efficacité des moyens thérapeutiques (les probiotiques, prébiotiques et la transplantation fécale) dans la modulation du microbiote intestinal.
- Le troisième chapitre comprend la métagénomique qui s'impose sur ses différentes méthodes qui s'intéresse à l'étude de la flore intestinal.
- Enfin, une conclusion générale, récapitulera les principaux axes de cette étude.

# Chapitre I

## Chapitre I : Flore intestinale

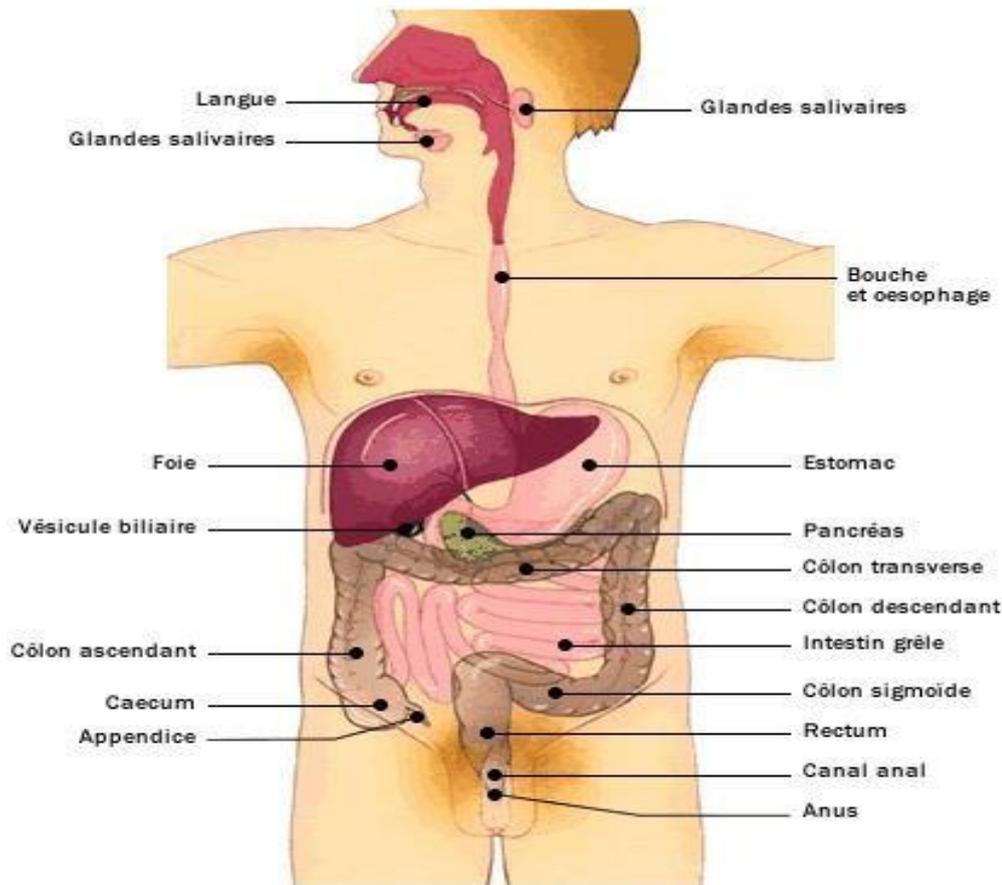
### I.1. Définition

La flore, ou microbiote, est l'ensemble des micro-organismes commensaux dits non pathogènes, vivant dans un environnement dominant nommé microbiome, chez un hôte qui peut être animal ou végétal ou une matière pouvant être elle-même d'origine animale ou végétale (**Burcelin *et al.*, 2016**).

Le microbiote intestinal est un ensemble de micro-organismes qui se trouvent tous le long du tube digestif (**Charlotte, 2013**). C'est un milieu complexe constitué essentiellement des bactéries, dans une moindre mesure, d'eucaryotes, de virus et d'archées. Le nombre des gènes microbiens dans cet écosystème non redondants est estimé à 3.3 millions et le nombre de cellules bactériennes est estimé à  $10^{14}$  bactéries/g (**Qin *et al.*, 2010**).

### I.2. Représentation du tube digestif

Le système digestif est constitué successivement de la cavité buccale, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jejunum et iléon), le caecum, le colon ou gros intestin (colon ascendant, colon transversal et colon descendant) puis se termine par le rectum et l'anus (figure 1) (**Watterlot, 2010**).



### Appareil digestif

**Figure 1:** Schéma anatomique de l'appareil digestif (Keïta, 2017).

#### I.2.1. Physiologie du tube digestif

La physiologie du tube digestif est constituée de 5 tuniques concentriques situées respectivement de la lumière vers l'intérieur de l'organisme (Watterlot, 2010).

- **La muqueuse = Epithélium + chorion + muqueuse musculaire**

La muqueuse est en contact avec la lumière du tube digestif ; elle comprend un revêtement épithélial, soutenu par un tissu conjonctif nommé chorion, et ce dernier se termine avec une mince couche de tissu musculaire lisse dénommée muscularis-mucosae ou musculaire-muqueuse (Keïta, 2017).

- **La musculaire-muqueuse**

La musculaire-muqueuse est composée d'une mince couche de tissu musculaire lisse ; elle est absente aux extrémités du tube (1/3 supérieur de l'oesophage et du canal anal) (Poirier *et al.*, 2008).

- **La sous-muqueuse**

La sous-muqueuse est constituée de tissu conjonctif composée des vaisseaux sanguins et un réseau de nerfs sympathiques, le plexus de Meissner qui commande la mobilité du tube digestif (**Keïta, 2017**).

- **La musculuse**

La musculuse à une disposition générale en 2 couches de tissus musculaires lisses : circulaire interne et longitudinale externe. Entre ces deux couches se situe le plexus nerveux d'Auerbach ou « plexus myentérique d'Auerbach » (**Poirier et al., 2008**).

- **La tunique externe**

Aux extrémités du tube digestif, la tunique externe est constituée par le tissu conjonctif lâche qui la lie aux organes voisins ; Entre ces deux extrémités, la tunique externe comporte un tissu conjonctif tapissé sur son versant externe par un épithélium simple (mésothélium), constituant ainsi le feuillet viscéral de la séreuse péritonéale (**Poirier, 2008**).

### **I.2.2. Epithélium intestinal**

L'épithélium retrouvé le long de l'intestin grêle et du côlon est un épithélium prismatique simple constitué de plusieurs types cellulaires (**Muniz et al., 2012**).

L'ensemble de l'épithélium gastro-intestinale est organisé en invagination appelée cryptes (figure 2), avec des protubérances appelées villosités présents uniquement dans le petit intestin, cette architecture sert à augmenter la surface, permettant une absorption nutritionnelle maximale par les entérocytes situés à la surface, tout en minimisant l'exposition de la base de la cryptes au contenu luminal (**Iftekhara et al., 2021**).

La majorité des cellules qu'on retrouve sont les entérocytes (ou colonocytes au niveau du côlon). Ces cellules sont indiquées par différentes fonctions, et sont pourvues de microvillosités. Elles jouent également un rôle de protection par un effet de barrière, aussi elles permettent l'absorption des nutriments grâce notamment à la production d'enzymes spécifiques (**Dolié, 2018**).

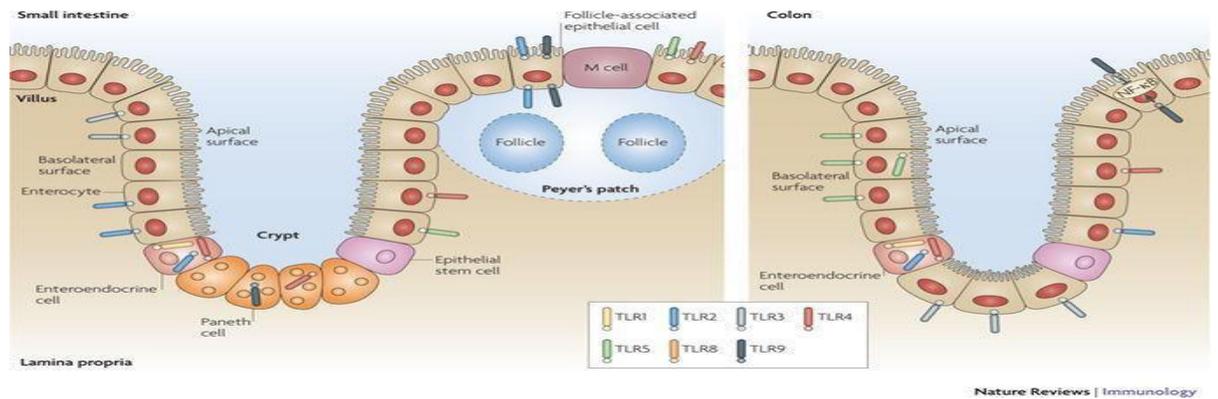


Figure 2 : Epithélium intestinal (Abreu, 2010).

### I.3. Composition de la flore intestinale

La composition de la flore intestinale est conditionnée par plusieurs facteurs tels que l'alimentation, l'âge gestationnel, mode d'accouchement, par voie vaginale ou par césarienne, l'hygiène est un facteur très important entourant les accouchements dans les pays à haut niveau de vie est, sans doute, la colonisation par des bactéries de l'environnement est plus importante que celle des bactéries de la flore maternelle (Gronlund *et al.*, 1999).

Les bactéries dominantes du microbiote peuvent être réparties en 3 phyla bactériens majeurs : phylum des *Firmicutes*, phylum des *Bacteroidetes* et phylum d'*Actinobacteria* (Barbut *et al.*, 2010).

#### I.3.1. Phylum des Firmicutes

Les firmicutes sont des bactéries à Gram positif. Elles représentent habituellement plus de la moitié des micro-organismes de la flore. Ce phylum comporte 3 classes de bactéries :

- la classe I des *Clostridia* qui contient les genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Faecalibacterium*;
- la classe II des Mollicutes contenant les bactéries du genre *Mycoplasma* ;
- la classe III des Bacilli contenant les genres *Listeria* et *Lactobacillus* (Dolié, 2018).

### I.3.2. Phylum des Bacteroidetes

*Bacteroidetes* Ce sont des bacilles Gram négatifs, anaérobies stricts, non sporulant, associés parfois à des infections humaines. Parmi les espèces pathogènes opportunistes, le plus fréquent *Bacteroides fragilis*, dans le colon, ils sont toujours présents et partagent la dominance avec le groupe précédent (Barbut *et al.*, 2010).

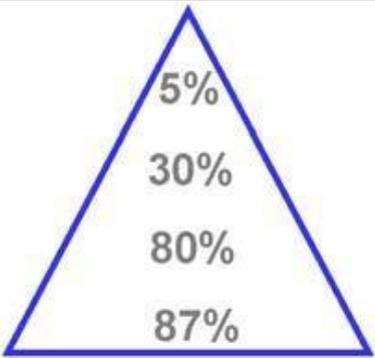
### I.3.3. Phylum d'Actinobacteria

Les Actinobacteria représentent en général moins de 10% de la population du microbiote, On y trouve les *Bifidobacterium* (0,7 à 10 %), qui sont des bacilles Gram positifs et anaérobies stricts. Dans le tractus digestif, l'espèce *Bifidobacterium bifidum* est considérée comme un probiotique pour son maintien de l'équilibre microbien en évitant la prolifération de bactéries pathogènes (Germond *et al.*, 2002).

## I.4. Installation du microbiote

La primocolonisation bactérienne du tractus gastro-intestinal du nouveau-né est déterminé par le mode d'accouchement lors de la naissance. Ainsi, l'enfant né par voie basse est d'abord colonisé par des bactéries d'origine maternelle, en particulier des bactéries vaginales, fécales ou cutanées (figure 3) (Favier *et al.*, 2003).

Individus	Nombre d'espèces	Espèces non cultivables
Prématurés	21	5%
Enfants	15	30%
Adultes	134	80%
Seniors	342	87%

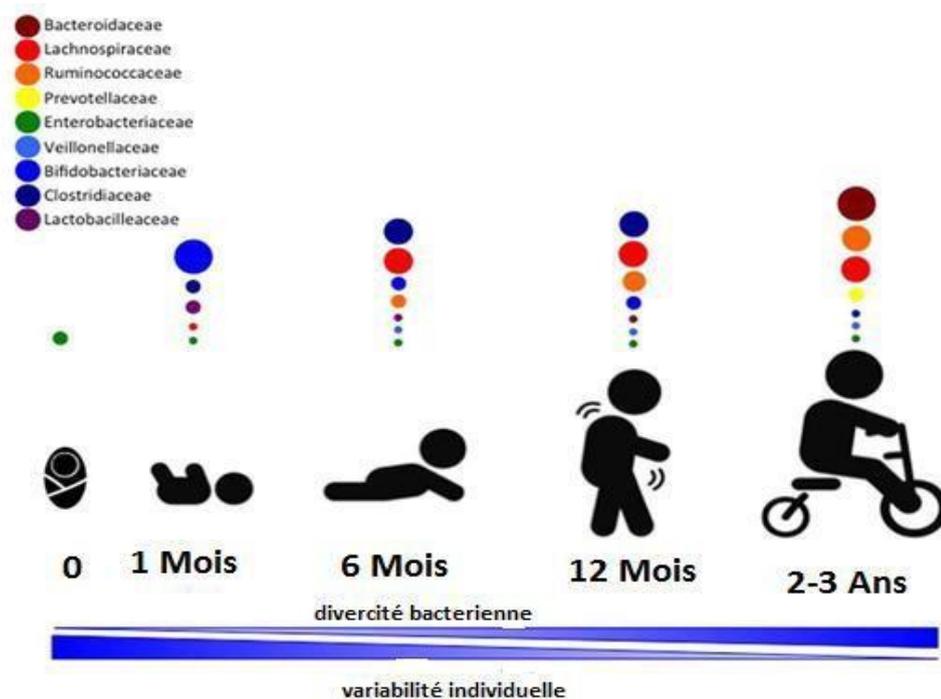


**Figure 3** : Evolution de la flore fécale au cours de la vie (Suau *et al.*, 1999 ; Bashir *et al.*, 2004).

La colonisation bactérienne débute dès l'accouchement avec une flore simple à partir des flores de la mère et de l'environnement proche. Le nouveau-né est stérile *in utero* (Campeotto *et al.*, 2007).

#### I.1.4. Chez l'enfant

Les premières bactéries implantées sont des organismes aérobies-anaérobies facultatifs les entérocoques et les staphylocoques (figure 4). Les entérobactéries (principalement l'espèce *E. coli*). Ces premières bactéries vont rapidement consommer l'oxygène contenu dans la lumière intestinale, permettant l'implantation des genres anaérobies stricts (Barbut *et al.*, 2010).



**Figure 4:** Différentes étapes de la colonisation microbienne intestinale du nourrisson et de l'enfant (Albenberg *et al.*, 2014).

#### I.2.4. Chez les personnes âgées

Peu d'études ont été menées en ce qui concerne les personnes âgées (à partir de 65 ans). Une diminution des *Bifidobacterium* est observée alors qu'une augmentation des *Clostridium*, des enterobacteriaceae et des *Enterococcus* a été remarquée. De plus, il existe une modification de la balance *Firmicutes/Bacteroidetes* avec une nette augmentation des *Bacteroides* et une perte des *Firmicutes*, donc la diversité et la fraction non cultivable du microbiote augmentent avec l'âge (Goulet, 2009).

## I.5. Facteurs influençant la cinétique d'implantation de la flore digestive

Il existe plusieurs facteurs qui exercent une influence sur la composition de la flore intestinale tel que, l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, par voie vaginale ou par césarienne ainsi que l'environnement du lieu de naissance. L'hygiène de plus en plus stricte entourant les accouchements dans les pays à haut niveau de vie est, sans doute, responsable d'une moindre colonisation par les bactéries de la flore maternelle par rapport à la colonisation par des bactéries de l'environnement (**Gronlund et al., 1999**).

### I.1.5. Influence du mode d'accouchement

Les enfants nés par césarienne rencontrent majoritairement en premier lieu les bactéries de leur environnement : air et personnel soignants. L'implantation de leur flore est donc différente de celle des nouveau-nés par voie basse. Les premières bactéries implantées sont toujours les anaérobies facultatifs (entérobactéries et staphylocoques), mais la flore anaérobie stricte s'implante beaucoup plus tardivement ; ce retard portant principalement sur les genres *Bifidobacterium* et *Bactéroïdes* ; bactéries d'origine entérique (**Gronlund et al., 1995**).

### I.2.5. Influence de l'environnement

L'environnement joue un rôle important dans la colonisation de l'intestin. Certaines études ont montré que le niveau et la fréquence de la colonisation par *bifidobacterium* sont plus élevés chez les enfants nés dans les pays en voie développement (**Simhon et al., 2000 ; Seep et al., 2000**), ces différences de flore peuvent être liées à des conditions d'hygiène plus strictes à l'accouchements dans les pays industrialisés ce qui réduit la possibilité de contact du nourrisson avec les selles et la flore vaginale de la mère (**Campeotto et al., 2007**).

### I.3.5. Influence du mode d'alimentation

Le mode d'alimentation des nouveau-nés parmi les facteurs les plus étudiés, Un nouveau-né allaité par sa mère développe une flore riche en bactéries de type *Bifidobacterium*. Dès que l'alimentation mixte est commencée, la flore semble reprendre un profil de flore de nouveau-né nourri au lait artificiel (**Duseluzen, 1993 ; Orrohage et al., 1995**). Cependant, certaines études ont montré que les nouveau-nés nourris au lait artificiel peuvent être colonisés par le genre *Bifidobacterium* plus rapide que les nouveau-nés allaités mais les espèces dominantes semblent être différentes (**Campeotto et al., 2007**).

Les nouveau-nés nourris au lait de vache adapté ont moins de *Bifidobacterium*, étant plutôt caractérisée par une richesse en bactéries de type *Clostridium* (**Harmsen et al., 2000 ; Favier et al., 2003**).

### **I.3.5. Antibiothérapie**

L'administration orale ou intraveineuse d'antibiotiques, en particulier aux phases cruciales d'implantation et de développement d'une flore bifide dominante, toute antibiothérapie doit être parfaitement adaptée à la situation, tout particulièrement chez le nourrisson et le nouveau-né. Des travaux réalisés suggèrent un lien entre antibiothérapie en période néonatale et asthme (**Ducluzeau et al., 1993**).

### **I.6. Rôle de la flore intestinale**

La flore intestinale joue un rôle important sur la santé humaine (**Hooper et al., 2001**). Les Fonctions critiques de la flore commensale comprennent une protection contre les lésions des cellules épithéliales (**Rakoff-Nahoum et al., 2004**), la régulation du stockage de la graisse de l'hôte (**Backhed et al., 2004**), et la stimulation de l'angiogenèse intestinale (**Stappenbeck et al., 2002**).

Les populations microbiennes adhérentes à la surface peuvent remplir des rôles différents au sein de l'écosystème. Par exemple l'architecture d'un biofilm de microbiote muqueux, en contact étroit avec l'épithélium intestinal sous-jacent, facilite notamment l'échange de nutriments et l'induction de l'immunité innée de l'hôte (**Paul et al., 2018**).

La grande majorité de la flore intestinale (10 à 100 trillion) qui se trouve dans notre tractus gastro-intestinal, sert à la synthèse des acides aminés et traite les composants des contributions autrement indigestibles à notre alimentation, tels que les polysaccharides végétaux (**Backhed et al., 2004**).

Le microbiote participe à la synthèse vitaminique, les bactéries de la flore peuvent notamment produire de la biotine (vit B8), des folates (vit B9) et de la vitamine B12. Elles participent également à la production de la vitamine K, une vitamine essentielle de la coagulation (**Dolié, 2018**).

### I.1.6. Grandes fonctions du microbiote intestinal

Les études montrent de plus en plus de fonctions importantes remplies par la flore intestinale. En effet, les micro-organismes du tractus digestif assurent des fonctions indispensables pour le maintien de la santé de l'hôte (**Charlotte, 2013**).

#### I.1.1.6. Fonction de protection

La microflore forme une barrière à la colonisation de bactéries pathogènes. L'équilibre de la flore résulte d'un système de compétition pour les substrats, de la capacité d'adhésion mais aussi de l'aptitude à la synthèse de molécules à effet bactéricide inhibant ainsi les micro-organismes pathogènes (**Goulet, 2009**).

#### I.2.1.6. Fonction de structuration et de développement immunitaire

Il existe un lien entre flore bactérienne, muqueuse intestinale et système immunitaire. Ce dernier va permettre le développement des défenses immunitaires préservant par la suite l'homéostasie et l'intégrité de l'hôte (**Stappenbeck *et al.*, 2002**). Elle va également indiquée son implication dans la physiologie intestinale notamment dans la fonction et la structure de l'épithélium car les bactéries sont responsables d'angiogenèse qui est due à l'élaboration de microvascularisation de l'épithélium intestinal et de la mobilité intestinale (**Stappenbeck *et al.*, 2002**).

#### I.3.1.6. Fonction métabolique

Un autre rôle essentiel de la communauté bactérienne est la dégradation via le processus de fermentation des composés d'origine alimentaire non digestibles. Ensuite ces processus fermentaires sont reliés aux substrats disponibles, la majorité des métabolites fermentaires synthétisés par le microbiote seront absorbés et utilisés par l'hôte. La plupart de ces métabolites sont probablement bénéfiques (acide gras à courte chaîne), certains peuvent avoir des effets nocifs sur la santé (production de nitrosamines cancérigène) (**Bernalier, 2010**).

#### I.4.1.6. Microbiote intestinal et digestion

La dégradation des sucres complexes présents dans nos aliments s'effectue au niveau du côlon par l'intermédiaire d'un grand type d'enzymes appelées *carbohydrate-active enzymes* ou CAZymes (**Cantarel *et al.*, 2012**). Cette classification couvre généralement les glycosides hydrolases (GH) et les polysaccharide-lyases (PL), deux classes de CAZymes qui catalysent la

coupure des polysaccharides. La même famille des CAZymes sont en général caractérisées par une machinerie catalytique identique, un mécanisme moléculaire similaire, mais des spécificités de substrats pouvant être différentes. Ces derniers sont synthétisés presque exclusivement par les bactéries intestinales. D'autres part, l'exploration de seulement 17 génomes bactériens de référence a permis d'identifier environ 10 000 enzymes impliquées dans la digestion des sucres (El Kaoutari *et al.*, 2013).

Cet accumulation enzymatique sert aux bactéries à assurer leur source de carbone en dégradant les substrats alimentaires non digérés (El Kaoutari *et al.*, 2014).

#### I.5.1.6. Principaux substrats indigestibles par l'homme et digérés par le microbiote

Les fibres alimentaires sont des polysaccharides de plantes qui résistent à l'absorption et à la digestion au niveau de l'intestin grêle, et qui subissent une fermentation complète ou partielle par le microbiote du côlon (Devries, 2003).

Les principales fibres alimentaires ciblées par les bactéries au niveau du côlon sont ceux composants la paroi de la cellule végétale et l'amidon non digéré par l'Homme (amidon résiduel ou résistant) (El Kaoutari *et al.*, 2013).

- **Amidon**

Parmi le polysaccharide complexe, l'amidon qui est composé de chaînes linéaires de molécules de glucose liées par des liaisons  $\alpha$ -1,4, et comprenant des branchements  $\alpha$ -1-6 distribués de façon non aléatoire, la construction granulaire et insoluble de l'amidon cru limite cependant l'accès aux enzymes humaines, et sa dégradation est incomplète lorsque le bol alimentaire atteint le côlon cette partie restante est ciblée par le microbiote intestinal (Gallant *et al.*, 1992).

- **Les glycosaminoglycanes**

Les glycosaminoglycanes sont classés parmi les polysaccharides complexes d'origine fongique et animale, composés de longues chaînes linéaires constituées de répétitions de disaccharides contenant un sucre aminé et un acide uronique, comme l'acide glucuronique, ou un sucre neutre (tel que le galactose) (Esko *et al.*, 2009).

La flore intestinale est composée de certaines bactéries qui peuvent digérer des glycanes endogènes de l'hôte, tels que les mucines, ces dernières sont indiquées comme des protéines

hautement glycosylées recouvrant les surfaces muqueuses, dont les intestins, ces glycoprotéines forment une barrière physicochimique au niveau du colon en séparant l'épithélium intestinal de la lumière colique (El Kaoutari *et al.*, 2014).

#### I.6.1.6. Fermentation

La fermentation microbienne est réalisée au niveau du colon, les bactéries saccharolytiques transforment les fibres et substrats glucidiques complexes en oses (sucres simples) puis les oses sont fermentés en acides gras à courte chaîne et en gaz (hydrogène et gaz carbonique) eux-mêmes soient transformés (par exemple méthane), soit absorbés par la lumière colique (Doré, 2010 ; Yatsunenکو *et al.*, 2012).

##### I.1.6.1.6. Fermentation des produits d'hydrolyse des polysaccharides

Les GH et les PL sont des éléments qui font partie de la diversité des substrats végétaux contenus dans les aliments, une seule bactérie ne suffit pas pour dégrader tous les types de substrats, bien que le génome de quelques bactéries puisse coder pour des centaines de GH et PL différentes. La participation de plusieurs espèces bactériennes est nécessaire pour la dégradation de la totalité des composants de la paroi de la cellule végétale, possédant un nombre d'activités enzymatiques important, différentes et complémentaires (Martens *et al.*, 2011). Par exemple, les composants de la paroi de la cellule végétale complexe tel que le rhamnogalacturonane de type II, nécessite l'intervention au moins de 30 enzymes différentes pour son hydrolyse complète (Martens *et al.*, 2011).

#### I.7.1.6. Acides gras à chaîne courte

Parmi les produits issus de la fermentation des polysaccharides par le microbiote intestinal, on trouve le butyrate qui est un acide gras à chaîne courte (AGCC). Ce dernier constitue la première source d'énergie pour les cellules du côlon (colonocytes), et l'absence de ce produit provoque l'autophagie ou l'autolyse de ces cellules qui finissent par se dégrader (Donohoe *et al.*, 2011). Les fonctions bénéfiques de AGCC sont multiples, telles que la stimulation de la croissance de colonocytes sains et l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales du côlon (Vanhoutvin *et al.*, 2009).

Parmi les propriétés anti-inflammatoires des AGCC, l'inhibition de l'activation du facteur nucléaire *kappaB* inclus dans la réponse immunitaire (Inan *et al.*, 2000), qui est capable de

jouer un rôle contre la résistance à l'insuline et contre l'obésité chez les souris, en augmentant les dépenses énergétiques (**Gao *et al.*, 2009**).

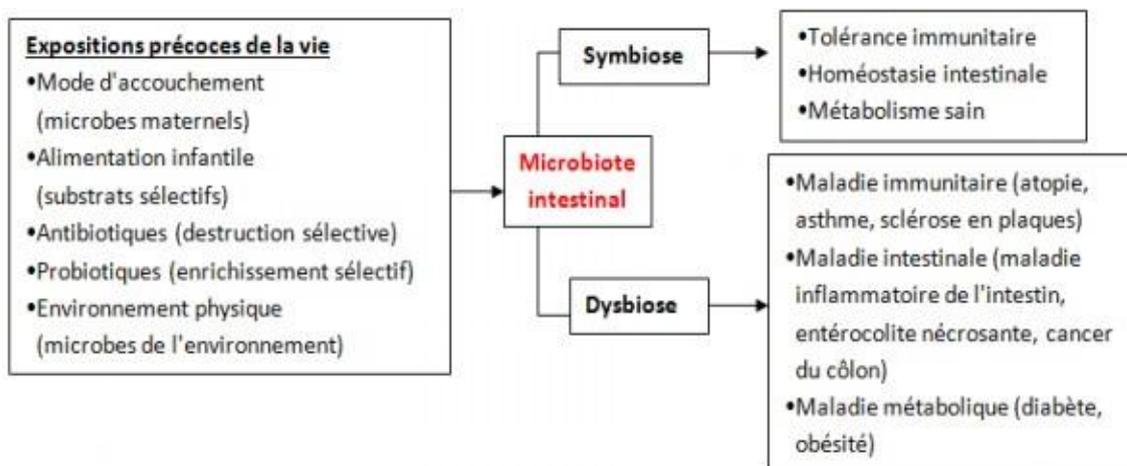
# Chapitre II

## Chapitre II : Dysbiose

## II.1. Définition

Dysbiose est une perturbation du microbiote intestinal qui concerne sa composition ou ses fonctions, avec des conséquences pour l'hôte, c'est-à-dire pour l'Homme (figure 5), car elle peut conduire au développement de différentes maladies (**Tournadre *et al.*, 2018**).

A titre d'exemple, après la prise d'un antibiotique, certains microbes sont éliminés, les équilibres sont changés et c'est là que surviennent: une diarrhée, des ballonnements et un inconfort (**Sanz, 2010**).



**Figure 5:** Influence exercée sur le microbiote intestinal et état de symbiose et de dysbiose (**Bonder *et al.*, 2016**).

## II.2. Principales causes de dysbiose intestinale

## II.2.1. Alimentation

Les relations qui unissent le régime alimentaire et le microbiote intestinal font encore l'objet de multiples controverses. Alors que les variations d'un jour à l'autre d'une alimentation normale de type occidental ne s'accompagnent que de modifications modestes du microbiote intestinal, celles-ci peuvent être bien plus substantielles en cas de changement extrême du régime, comme le jeûne ou l'adoption d'un régime alimentaire dépourvu de fibres (**Fabbiano *et al.*, 2018**).

### II.2.1.1. Malnutrition infantile et diversité microbienne

L'alimentation est un facteur majeur qui participe à la composition et à l'établissement de la diversité microbienne du microbiote digestif humain. La flore intestinale à son tour joue un rôle important dans la récolte, le stockage et la dépense de l'énergie extraite des aliments (Subramanian *et al.*, 2014 ; Tidjani *et al.*, 2017).

Le type et l'importance de macronutriments (carbohydrates, protéines et matières grasses) contenus dans les aliments ingérés influencent l'abondance et la diversité des bactéries de la flore intestinale. Un régime alimentaire riche en polysaccharides dérivés de plantes et de fibres, aussi bien chez l'enfant comme chez l'adulte est associé à un microbiote digestif enrichi en *Bacteroidetes* par rapport aux *Firmicutes* (Wagner *et al.*, 2016).

### II.2.2. Vieillesse

La dysbiose liée à l'âge est la conséquence de l'immunosénescence et de l'inflammation. Le remodelage du système immunitaire modifie le contexte cytokinique au profil de cytokines pro-inflammatoires conduisant à un état inflammatoire de bas grade. Cet état inflammatoire est observé dans les maladies chroniques liées au vieillissement telles que Alzheimer, le diabète de type 2 et l'ostéoporose (Ait-belgnaoui *et al.*, 2012).

### II.2.3. Antibiotique

Lors de la prise d'antibiotique on observe des perturbations cliniques, et notamment une diarrhée. Deux mécanismes différents sont impliqués. Le premier est que les antibiotiques diminuent la capacité fermentaire du microbiote et que les résidus non fermentés dans le colon exercent un effet osmotique conduisant à une diarrhée (Marteau, 2012). Le suivant implique la perturbation de l'activité de barrière, ce dernier favorise la multiplication de micro-organisme agressif pour le colon comme *C. difficile* (Marteau, 2012).

Lorsque la maladie est sévère la diarrhée peut atteindre plusieurs litres par jour, et il y a des douleurs sanguines et abdominales, posant un risque grave pour la santé. Le diagnostic est assez simple en termes de genre (mise en évidence dans les selles de (*C.difficile*) et/ou de toxines. Le traitement se compose d'administrer un antibiotique qui cible le *Clostridium*, qui est très efficace ; cependant, vers la fin de la traitement une rechute est plutôt commune (Eckert *et al.*, 2010). Il est alors nécessaire d'essayer d'influer sur l'écosystème dans le bute d'éliminer

le *Clostridium* tout en préservant les bonnes bactéries (la fidaxomicine est une importante thérapeutique avancée dans ce domaine) (Louie *et al.*, 2011).

## II 2.4. Stress

Des études précliniques comparant les rongeurs axéniques et conventionnels ont montré que l'absence de microbiote intestinal augmente la réactivité du corticotrope HHS à une situation stressante en perturbant de nombreux niveaux de contrôle (Heijtz *et al.*, 2011 ; Nishino *et al.*, 2013), cela indique que le microbiote intestinal peut avoir un effet régulateur sur la réponse au stress de l'axe HHS. De plus, le microbiote intestinal semble jouer un rôle dans la programmation de l'axe corticotrope tôt dans la vie et la réponse au stress tout au long de la vie. De plus le probiotique *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 (Bercik *et al.*, 2011), ou *Lactobacillus farciminus* (Lyte *et al.*, 2006), est administré à l'âge adulte. Il peut atténuer la réponse de l'axe HHS au stress aigu chez les rongeurs SPF indiquant que ces probiotiques ont un effet bénéfique sur la réponse au stress même à l'âge adulte (Lyte *et al.*, 2006).

## II.3. Maladies liées au microbiote intestinal

Ces dernières années, de nombreuses études ont montré que le tractus intestinal joue un rôle de plus en plus important dans la physiologie des maladies chroniques, des changements significatifs dans la composition du microbiote intestinal et de ces fonctions provoquent de nombreuses maladies (le roy *et al.*, 2020), telles que l'obésité (Le Chatelier *et al.*, 2013), le diabète de type 2 (Cotillard *et al.*, 2013), les maladies du système digestif (Jie *et al.*, 2017) et les cancers (Kim *et al.*, 2013).

### II.3.1. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

#### II.3.1.1. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie intestinale inflammatoire qui a récemment été attribuée à des changements dans le microbiote intestinal. Le microbiote du patient est caractérisé par une réduction substantielle des membres du phylum *Firmicutes*, notamment *Clostridium leptum* (Manichanh *et al.*, 2006), et *Faecalibacterium prausnitzii*, tant en termes de biodiversité que d'abondance (Sokol *et al.*, 2008). Cependant, d'autres études de cohortes de patients atteints de la maladie de Crohn ont montré que l'abondance de *F. prausnitzii* est significativement augmentée par rapport aux sujets sains (Hansen *et al.*, 2012). De plus,

l'amélioration clinique de ces patients s'accompagnera d'une diminution de l'abondance de *F. prausnitzii* (Jia et al., 2010).

## II.4. Microbiote et maladies extradiigestives

### II.4.1. Obésité

La plupart des études métagénomiques du microbiote intestinal distal humain incluent le séquençage de fragment d'ADN bactérien extraits de matière fécale (El Kaoutari et al., 2014).

Il existe deux types d'études métagénomiques : ceux qui se concentrent spécifiquement sur l'ADN codant pour l'ARN16S des ribosomes et donnent la répartition taxonomique de la population bactérienne ; et ceux obtenus par séquençage d'un grand nombre de fragments d'ADN bactérien afin d'obtenir un échantillonnage aléatoire de fonctions codées par la flore microbienne. Les premières analyses métagénomique du microbiote intestinal distance ont montré que l'obésité, chez les humains et les modèles, souris et humain, sera liée à la réduction des *Bacteroidetes* entraînant un ratio élevé de *Firmicutes/Bacteroidete* (Ley et al., 2006 ; Burcelin et al., 2013), Cependant, cette corrélation n'a pas été prouvée par la suite comme étant bonne ou non, d'autre part, le rapport ne change pas significativement avec la prise de poids (Zupancic et al., 2012). D'autre part, le changement de ratio favorise les *Bacteroidetes* plutôt que les *Firmicutes* (Zupancic et al., 2012).

L'analyse du microbiote fécal de souris obèses à travers des mutations du gène codant pour la leptine (l'hormone qui contrôle la sensation de faim) a montré que le nombre bactéries *Akkermania muciniphila* (appartenant au phylum *Verrucomicrobia*), était réduite par rapport aux souris témoin non mutant c'est 3 300 fois. De plus, ces souris obèses ont été gavées, les probiotiques contenant *A. muciniphila* peuvent entraîner une réduction significative de poids corporel et de la graisse corporelle recommandée (Everard et al., 2013).

Le mécanisme d'action d'*A. muciniphila* n'a pas encore été élucidé, mais il semble que cette bactérie, qui peut se nourrir de mucine de l'hôte, joue un rôle dans le maintien de la fonction de la barrière intestinale et dans la régulation du taux d'absorption des nutriments (l'épaisseur de la couche de mucus intestinal est plus réduite chez, les souris obèses) (Everard et al., 2013). Egalement, le microbiote extrait de souris obèses et introduit dans des souris sans flore intestinale a entraîné une augmentation significative du poids corporel, par rapport aux souris témoin (des souris sans *bactéroidetes* ont été transplantées avec la flore extraite de souris

normales), leur capacité de récupération thermique est significativement augmentée (**Turnbaugh et al., 2006**).

Pour étudier comment la flore intestinale répond dynamiquement à divers facteurs, nous utilisons un modèle animal faisant appel à des souris « humanisées », c'est à-dire nées sans germes, l'inoculation est ensuite réalisée avec le microbiote extrait du sujet humain à travers la sonde. Par conséquent, il a été récemment montré que des souris humanisées avec une flore provenant de sujets obèses prenaient davantage de poids que celles ayant étéensemencées avec la flore d'individus maigres (**Ridaura et al., 2013**). Les souris étant coprophages, on a placé dans la même cage les deux types de souris humanisées et découvert après quelques jours, que la flore des souris maigres a progressivement remplacé la flore des souris obèses. Cette meilleure performance de la flore des souris maigres est attribuée à une plus grande biodiversité de la flore « maigre » et mieux s'adapter à certains régimes alimentaires (**Ridaura et al., 2013**). Par conséquent, le principale effet anti-obésité dominant de la flore « maigre » a été observé dans une alimentation riche en polysaccharides végétaux, mais pas en cas de régime riche en graisses (**Ridaura et al., 2013**).

#### II.4.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est caractérisé par une augmentation de la production hépatique de glucose, une insensibilité à l'insuline. La pathogenèse de la maladie est hétérogène, impliquant un dérèglement du métabolisme du glucose et une inflammation (**Caesar, 2019**).

L'insulino-résistance et le diabète de type 2 (DT2) sont quant à eux associés à une diminution des bactéries productrices de butyrate et d'*Akkermansia muciniphila*, en parallèle d'une augmentation des genres *Streptococcus*, *Dorea* et *Sutterella* (**Qin et al., 2012 ; Karlsson et al., 2013**). La dysbiose est récemment apparue comme un facteur potentiellement impliqué dans le développement de diabète de type 2 (**Caesar, 2019**).

Un certain nombre d'étude ont analysé la composition du microbiote intestinal chez les patients atteints de diabète de type 2, dans une petite étude en 2010 des différences significatives au niveau des phylum ont été observées entre les patients et les sujets témoins indiquant une association entre diabète et les changements de composition intestinal (**Larsen, 2010**).

Par la suite, deux études de métagénome comprenant des cohortes de patients plus importantes ont été réalisées en Chine et en Suède la composition du microbiote intestinal

différait entre les patients atteints de diabète de type 2 et les sujets témoins (**Qin et al., 2012 ; Karlsson et al., 2013**), en comparant les métagénomes des populations chinoise et suédoise, il a été montré que les cohortes se regroupaient séparément, reflétant probablement les habitudes génétiques et alimentaires. Néanmoins, les deux études ont signalé une diminution des niveaux de bactéries productrices de butyrates chez les patients diabétiques. Les données de ces deux études ont ensuite été réanalysées dans une méta-analyse centrée sur les médicaments courants contre le diabète comme facteurs de confusion (**Forslund et al., 2015**).

Il a été constaté que nombreuses différences observées pouvaient être attribuées au traitement par la métaformine, cependant la réduction de l'abondance des producteurs de butyrate était indépendante de l'utilisation de la métaformine et les espèces appartenant à *Roseburia*, *Subdoligranulum* et un groupe de *Clostridium* étaient également présentes, ces derniers ont également diminué dans un sous-groupe de patients naïfs de tout le traitement et atteints de diabète de type 2, il a été suggéré que certains effets antidiabétiques de la métaformine pourraient être médiés par le microbiote intestinal (**Pedersen et al., 2016**).

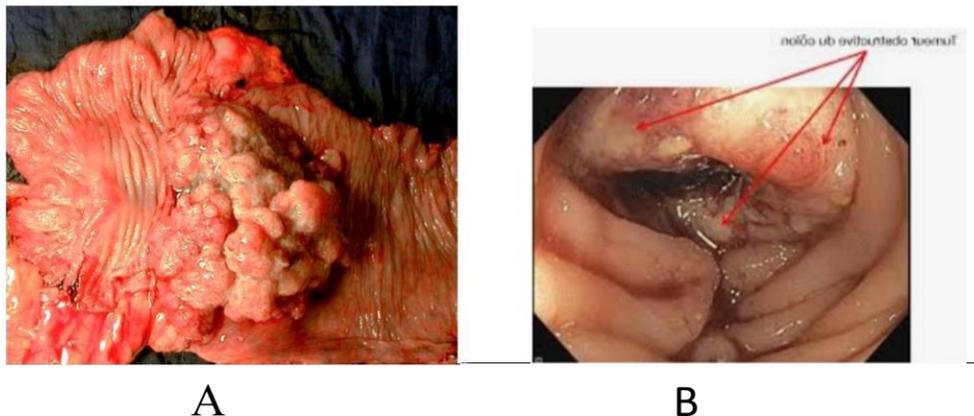
Pour étudier les changements précoces dans la composition et la fonction du microbiote au cours du développement du diabète de type 2 tout en évitant l'influence des médicaments antidiabétiques, des études ont été réalisées chez des personnes présentant une homéostasie du glucose déficiente mais non encore diagnostiquées comme diabète. Une étude incluant 277 sujets non diabétiques a montré que les personnes présentant une résistance à l'insuline avaient des microbiotes intestinaux ayant une capacité accrue à produire de l'insuline et d'acides aminés à chaîne (BCAA) aussi qu'une augmentation des taux sériques de (BCAA) (**Pedersen et al., 2016**).

*Prevotella copri* et *Bacteroides vulgatus* ont été identifiées comme des espèces les plus importantes à l'origine de l'association entre la biosynthèse des BCCAs et la résistance à l'insuline (**Yoon, 2016**).

## II.5. Microbiote et cancérogenèse dans le tractus digestif

### 1.5.1. Cancer colorctal

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et le deuxième chez la femme en termes d'incidence dans le monde (figure 6), divers facteurs de risque pour le développement du cancer colorectal ont été identifiés : âge avancé, MICI, antécédents familiaux de cancer, consommation de viandes rouges et de viandes transformées, alcool, tabagisme, obésité, diabète (Peghini *et al.*, 1990), la plupart d'entre eux sont des facteurs environnementaux, en fonction du monde de vie et de l'environnement de chaque personne. Au fil des ans, la recherche a montré que ces facteurs de risque de cancer colorectal sont liés au microbiote intestinaux particulièrement les troubles de la composition bactérienne (Peghini *et al.*, 1990).



**Figure 6 :** (A) Aspect macroscopique d'une tumeur végétante du colon ; (B) cancer du colon (Keïta, 2017).

## II.6. Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont devenues un problème de santé majeur en raison de la morbidité et de la mortalité élevée qui y sont associées chez les patients (Mogensen *et al.*, 2018), de nouvelles données indiquent une relation entre le microbiote intestinal et les maladies cardiovasculaires (figure 8), (Jie *et al.*, 2017), des expériences menées sur des humains et des animaux ont révélé que des altérations de la fonction de la flore intestinale, reconnue comme une dysbiose de la microflore, peuvent accélérer la progression des maladies cardiovasculaires (Jin *et al.*, 2019).

## II.6.1. Rôle pathogène du microbiote intestinal dans les maladies cardiovasculaires

### II.6.1.1. Maladies coronariennes

La composition et les fonctions du microbiote intestinal sont affectées par des facteurs externes qui sont associés à des risques accrus de maladies cardiovasculaires notamment le vieillissement, l'obésité, la sédentarité et les habitudes alimentaires, la composition du microbiome intestinale, à son tour, la composition du microbiote intestinal peut influencer sur le développement des MCV (**Battson *et al.*, 2018**). L'observation de la présence d'ADN de diverses espèces de bactéries dans les lésions athérosclérotiques et dans l'intestin des mêmes individus suggère que le microbiote intestinal peut être une source potentielle de bactérie athérosclérotiques et qu'il est donc susceptible de participer à la pathogénèse de la maladie coronarienne (**Ott *et al.*, 2006 ; Koren *et al.*, 2011**).

### II.6.1.2. Hypertension

Le microbiote intestinal est constitué de quatre grands phylums : *firmicute*, *bacteroidetes*, *Actinobactéria* et *proteobactéria*, les *firmicutes* et les *bactériodetes* représentent une grande partie de la microflore intestinale. Le rapport entre les *firmicutes* et les *bacteroidetes* (F/B) est considéré comme un biomarqueur de la dysbiose intestinale (**Sanz *et al.*, 2014**).

**Yang *et al.* (2015)**, ont démontré que la richesse, la diversité et l'homogénéité microbienne étaient réduites non seulement dans les modèles de rats spontanément hypertendus mais aussi dans une cohorte de patients souffrants d'hypertension. De plus, une augmentation du rapport F/B et une diminution du nombre de bactéries productrices d'acétate et de butyrate ont été observées. Les rats sous perfusion d'Ang II, l'intervention de la minocycline a permis d'abaisser la pression artérielle et d'induire des changements tels que l'augmentation de la diversité microbiennes intestinale, la diminution du rapport F/B et l'expansion des populations de bactéries productrices d'acétate et de butyrate, ces résultats indiquent que l'hypertension est liée à une dysbiose intestinale pourrait être une cible pour les futures traitements de l'hypertension (**Jin *et al.*, 2019**).

Les mécanismes de l'hypertension sont complexes et multifactoriels. Le microbiote intestinal est considéré comme un facteur de risque pour divers maladies, notamment l'athérosclérose, l'obésité, le syndrome métabolique (**Natividad *et al.*, 2018**) et le diabète (**Gavin *et al.*, 2018**), dont il est prouvé qu'il sont liés l'hypertension, par rapport aux autres de la microflore intestinale, un plus grand nombre d'études ont montré les fonctions physiologique des

acides gras à chaîne courte dans la régulation de la pression artérielle. Les bactéries de l'intestin produisent des AGCS ont des effets biologiques multiples sur le système endocrinien, Le système nerveux, les maladies cardiovasculaires, l'inflammation et l'homéostasie intestinale en se liant à leurs récepteurs, notamment le récepteur couplé à la protéine G 41, le récepteur couplé à la protéine G 43, le récepteur couplé à la protéine G109A et le récepteur olfactif vasculaire (l'Olf78) (Sivaprakasam *et al.*, 2016 ; Pluznick *et al.*, 2017).

L'olfactif est exprimé dans les neurones olfactifs, les artérioles afférentes rénales ainsi que dans les cellules musculaires lisses vasculaires, ou il joue un rôle dans la régulation de la pression artérielle, cela contribue aux effets hypertensifs par le biais des AGCS (Pluznick *et al.*, 2009 ; Pluznick *et al.*, 2014).

### II.6.3. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) englobe un groupe de symptômes cliniques complexes qui se traduisent par des dommages à la structure ou à la fonction du système nerveux central, c'est le complexe qui entraîne une altération de la structure ou de la fonction du cœur, l'insuffisance cardiaque est le stade final de nombreuses maladies cardiovasculaires. Bien que les thérapies pharmacologique et non pharmacologique puissent retarder la progression de l'HF, les traitements à court et à long terme ne sont pas toujours efficaces, les taux de mortalité court et à long terme restent élevés (Maggioni *et al.*, 2013).

Le rôle du microbiote intestinal dans la réponse inflammatoire et immunitaire a attiré l'attention sur le lien entre le microbiote intestinal et l'HF (Dantzer *et al.*, 2018).

Pasini *et al.*, 2016 ont comparé les bactéries et les champignons présents dans les selles de patients atteints d'HF à ceux des témoins sains), les résultats montrent que les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique (ICC) étaient colonisés par des bactéries plus pathogènes que les patients témoins. *Candida*, et les espèces *Campylobacter* et de *Shigelle* se sont avérées être positivement avec la gravité de la maladie par rapport aux témoins sains, la perméabilité intestinale (PI) a augmenté chez 78.3 % des patients atteints d'ICC. l'intestin était plus perméable chez les patients atteints d'une sévère ICC que chez les patients atteints d'une légère ICC, la pression auriculaire droite était positivement corrélée la PI, dans une expérience en laboratoire de 10 types de flore fécale a été modifiée chez des cobayes atteints d'HF avec surcharge de pression ces données suggèrent que l'HF (Heart failure) peut perturber l'équilibre de la microflore intestinale (Pluznick *et al.*, 2014).

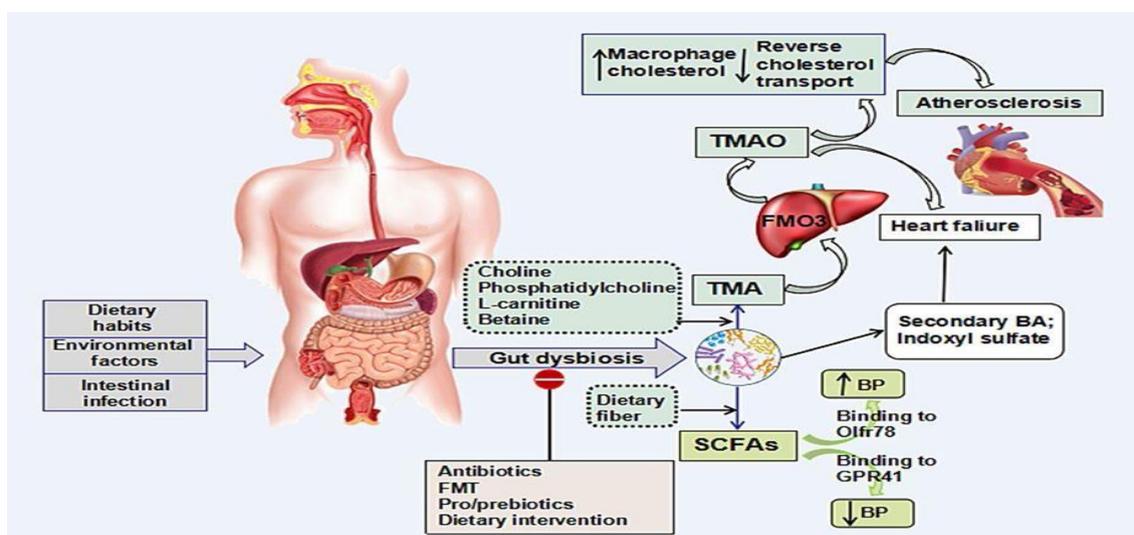
Le métabolite TMAO (molécule triméthylamine-N-oxide) susmentionné, généré par le microbiote intestinal, a une certaine importance chez les patients atteints d'HF, deux études de cohorte, qui ont inclus des centaines de participants, ont démontré des niveaux élevés de TMAO étaient prédictifs du risque de mortalité à long terme chez les patients souffrants non seulement d'ICC (69), mais aussi d'HF aigue (**Suzuki *et al.*, 2016**).

La TMAO pourrait accélérer le développement d'une dilatation de la veine gauche, d'un myocarde et d'un cancer du sein, en accord avec les observation d'organ, (**Li *et al.*, 2019**) ont également démontré que la TMAO jouait un rôle dans le développement de l'hypertrophie et de la fibrose cardiaque (**Jin *et al.*, 2019**).

D'autres métabolites dérivés de l'intestin ont également montré qu'ils avaient un impact sur l'HF, l'acide biliaire secondaire, transformé par le microbiote intestinale a été signalé comme augmentant chez les patients souffrants d'ICC (**Dantzer *et al.*, 2018**) et le sulfate d'indoxyles a été lié à la fibrose myocardique et au remodelage ventriculaire (**Wu *et al.*, 2016**).

Les PAG (phénylalcétylglutamine) sont des composants des produits finaux phénoliques générés par les microorganismes intestinaux en métabolisants les acides aromatiques comme la tyrosine et la phénylalanine, dans l'intestin (**Gryp *et al.*, 2017**).

L'acide phénylacétique, dont les niveaux élevés sont connus comme un facteur de risque fort et independant pour les MCV et la mortalité chez les patients souffrants de maladies chroniques (**Poesen *et al.*, 2016**).



**Figure 7 :** Rôle du microbiote intestinale dans les maladies cardiovasculaires (**Jin *et al.*, 2019**).

Le rôle du microbiote intestinal dans les maladies cardiovasculaire, les habitudes alimentaires, les facteurs environnementaux et les infections intestinales peuvent modifier le microbiote intestinal ,qui passe de l'eubiose à la dysbiose.le microbiote intestinal métabolise de la choline,la phosphatidylcholine, la L-carnitine et la bétaine,général de la triméthylamine(TMA), qui est oxydés en N-oxyde de triméthylamine (TMAO) par les flavines mono oxygénases (FMO<sub>3</sub>) hépatique, la TMAO peut accélérer l'athérosclérose en inhibant le transport inverse du cholestérol et en accumulant le cholestérole des macrophages, d'autres métabolites de la flore intestinal ,les acides gras a chaine courte (AGCC),régulent la pression artérielle en ce combinant avec l'Olf78 et GPR41.les acides biliars secondaires et le sulfate d'indoxyle sont associé a l'insuffisance cardiaque (**Jin et al., 2019**).

## II.7. Allergie

Au cours des dernières décennies, la fréquence des manifestation cliniques d'allergies , d'eczéma atopique , de rhino conjonctivite allergique et d'asthme observées dans la plupart des pays industrialisés a considérablement augmenté, ce qui se refléterait dans la réduction de l'exposition aux microorganismes au début de la vie (**Mcloughlin et al., 2011 ; Abrahamsson et al., 2012**). Une meilleure hygiène et un traitement antimicrobien précoce peuvent réduire l'efficacité des lymphocytes T régulateurs immunosuppresseurs, qui peuvent induire une tolérance et lutter contre les allergies. la composition du microbiote intestinal est différentes entre les nourissons atteints d'eczéma atopique et des témoin en bonne santé, des changements sont souvent observés chez *Bifidobacterium* , *Clostridium* et *E. coli* (**Mcloughlin et al., 2011 ;Abrahamsson et al., 2012**). Des études interventionnelles utilisant des probiotiques à donner aux nouveau-nés et/ou à leurs mères avant la naissance ont montré que certains probiotiques peuvent réduire significativement le risques d'eczéma atopique à l'âge adulte (**Marteau, 2013**).

## II.8. Modulation de la flore intestinale

Un nombre croissant d'enfants développent de nos jours, et de plus en plus précocement, des réactions de types allergique se produisant la « théorie hygiéniste » suggère que l'évolution des conditions de vie et la forte diminution de l'exposition à des antigènes de type bactérien s'accompagneraient d'une augmenteront des maladies allergiques inflammatoires et auto-immunes (**Bach et al., 2002**). La nourriture et les modes de vie occidentaux jouent un rôle important dans l'acquisition et le maintien de la flore équilibrée. Les nouveau-nés qui allaitent

ont une flore riche en bactéries de genre *Bifidobacterium*, celle des nouveau-nés nourris au lait de vache est plutôt riche en bactéries de type *Clostridium* (Harmsen *et al.*, 2000).

Sur la base de ces observations qu'est fondée l'objectif d'orienter, par l'alimentation du nouveau né qui n'allaitent pas, la colonisation de son tube digestif vers une dominance de bactéries de type *Bifidobacterium* principalement par l'alimentation. Une sorte de la flore stimule la production d'IgA sécrétées sous lumière. L'intestins et améliore la réponse vaccinale. Divers alimentations atteignent actuellement cet objectif (Rautava *et al.*, 2006 ; Mulliè *et al.*, 2004), les probiotiques, organismes vivants non pathogènes , il peut avoir un effet bénéfique sur la santé (Rautava *et al.*, 2006); les prébiotiques, oligosaccharides ajoutés à la préparation .pendant l'allitement, il peut modifier la flore et apporter par conséquent, c'est bon pour la santé (Agostoni *et al.*, 2004); les laits fermentés qui comportent des fragments de bactéries tuées qui ont un effet probiotique et des produits de fermentation qui ont des effets voisins de ceux des oligosaccharides prébiotiques (Mulliè *et al.*, 2004).

## II.8.1. Utilisation médicale des microorganismes en transit

### II.8.1.1. Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants ajoutés dans certains produits alimentaires, tels que les yaourts, dans le but d'exercer un effet positif sur la santé de l'hôte. Une étude récente utilisant des souris « humanisées » à l'aide d'un modèle de microbiote humain simplifié composé de 15 espèces bactériennes, a montré que le traitement avec des probiotiques (*Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactococcus lactis* et *Streptococcus thermophilus*) stimulait de façon significative l'expression d'un ensemble de gènes bactériens et, en particulier, le métabolisme de digestion des polysaccharides végétaux (McNulty *et al.*, 2011). Ces résultats ont permis de conclure à un effet des probiotiques, mais cette conclusion est pour l'instant limitée aux souris « humanisées », car ces effets n'ont pas pu être mesurés chez l'homme, Le véritable impact des probiotiques sur le microbiote intestinal humain reste donc à établir (McNulty *et al.*, 2011).

Une façon radicale d'induire un changement de composition du microbiote intestinal consiste à transplanter chez un patient la totalité du microbiote d'un sujet sain *via* une injection directe dans le côlon (Borody *et al.*, 2013). Contrairement à l'utilisation des probiotiques, qui ne sont composés essentiellement que de bactéries lactiques, le recours au transfert de l'ensemble des communautés d'un microbiote équilibré pourrait modifier et enrichir durablement un

microbiote perturbé. Le rôle bénéfique de cette thérapie par transfert de microbiote intestinal a ainsi été démontré chez des patients atteints de colite ulcéreuse (ou rectocolite hémorragique) où l'on a observé une disparition complète des symptômes chez la totalité des patients ayant reçu un transfert de microbiote provenant de donneurs sains (**Borody et al., 2013**).

### II.8.1.2. Transplantation de microbiote fécal chez l'Homme

La seule indication de la TMF dans les soins de routine est l'infection à *Clostridioides difficile* (Cd) récidivant après plusieurs traitements antibiotiques (**Brandt et al., 2012 ; Mattila et al., 2012**).

Cette pathologie présente des perturbations majeures du microbiote intestinal, dans la plupart des cas le déséquilibre du microbiote intestinal causé par plusieurs traitements antibiotiques visant une autre pathologie infectieuse. Le nombre d'espèces présentes dans le microbiote des patients atteints d'une infection récurrente à Cd sont environ 40 % moins nombreux que les individus sains (**Milani et al., 2016**).

L'abondance des divers genres bactériens qui constituent le "noyau microbiologique", c'est-à-dire que l'ensemble des espèces qui existe chez tous les individus en bonne santé est très petit (**Han et al., 2019**). La TMF restaure la diversité du microbiote intestinal donc il agit comme une barrière à la colonisation des agents pathogènes et permet donc l'amélioration clinique dans 80 à 90 % des cas (**Gough et al., 2011 ; van Nood et al., 2013**). En effet, le TMF avéré efficace a conduit à l'arrêt prématuré du premier essai clinique randomisé parce que étant donné sa supériorité par rapport au traitement standard à la vancomycine, ce dernier ne permet que rémission de 25 à 30 % (**van Nood et al., 2013**).

Ces résultats ont ensuite été confirmés dans d'autres études (**Kelly et al., 2012 ; Youngster et al., 2014 ; Lee et al., 2016**) et méta-analyse (**Quraishi et al., 2017**). La TMF est aujourd'hui incluse dans les recommandations de prise en charge des infections récurrentes à Cd (**Surawicz et al., 2013**). le panel d'experts a émis un consensus formel sur les recommandations mise en œuvre du TMF pour traiter les infections récurrentes à Cd (**Konig et al., 2017**), ainsi que des directives concernant les exigences techniques, réglementaires et administratives pour une utilisation optimale de la TMF (**Cammarota et al., 2017**). Le succès du TMF dans le traitement de l'infections à Cd et multiples études cliniques ont prouvé l'efficacité de la technologie dans d'autres pathologies caractérisé par un dysfonctionnement du

microbiote intestinal telles que le syndrome du colon irritable (**Anderson et al., 2012**), la maladie de Crohn (**Zhang et al., 2013**), et la réaction du greffon contre l'hôte (**Qi et al., 2018**).

## II.9. Prébiotiques et contrôle de la flore intestinale

Les sucres composés qui ne sont pas digérés par l'homme sont la source principale de carbone des bactéries de la flore intestinale. La quantité et par conséquent, le type de glucides dans l'alimentation peut affecter en grande partie le rapporte des différentes bactéries fonctions métaboliques intestinale et apparentées (**Koropatkin et al., 2012 ; Cantarel et al., 2012**). Des glucides spécifiques, appelés prébiotiques, sont utilisés pour tester manipule le microbiote intestinal. Prébiotiques comestibles en particulière, comme l'inuline ou les fructo-oligosaccharides, il favorisent la croissance transitoire de *Bifidobacteria*, *Faecalibacter* (**Meyer et al., 2009**), et *Roseburia* (**Scott et al., 2011**). Cependant, pour assurer la pérennité des effets bénéfiques des prébiotiques, est nécessaire manger régulièrement (**El Kaoutari et al., 2014**).

# Chapitre III

## Chapitre III : Métagenomique

L'intestin humain comprend plusieurs espèces bactériennes, l'étude de cet écosystème a été réalisée jusqu'à récemment par des techniques de culture traditionnelles avec des méthodes biochimiques pour identifier les organismes (**Furrie, 2006**).

La grande majorité des bactéries (plus de 99 %) ne peuvent pas être cultivées (**Ferrer et al., 2005**). Ainsi, pour étudier une communauté bactérienne dans son ensemble, il est nécessaire de séquencer l'ADN de toutes les bactéries présentes dans un milieu donné (sol, eau, tube digestif de l'Homme et des animaux, échantillons cliniques...etc). Cette méthode est, appelée «métagenomique», elle nous renseigne sur la diversité et l'abondance relative des microorganismes présents (**Diene et al., 2014**).

### III.1. Définitions de la métagenomique

La métagenomique est une méthode d'obtention d'informations biochimiques caractéristiques. Ces études à grande échelle sont conçues pour fournir des inventaires génétiques de communautés microbiennes. Il s'agit du séquençage de la coupe l'ADN génomique sans aucun préamplificateur, également connu sous le nom de séquençage au canon. Pour éviter de manquer les informations génétiques des espèces à très faible abondance, la métagenomique doit être étudiée en profondeur (**Furrie, 2006**).

Cette approche peut identifier la diversité, mais pas les nombres relatifs de chaque espèce résidant dans cet environnement particulier. Cette analyse nécessite la production d'une bibliothèque métagenomique qui, en théorie, contient tout le matériel génétique présent dans l'échantillon initial, mais sous une forme qui peut être facilement analysées par le chercheur. L'exhaustivité de cette bibliothèque dépend entièrement de l'extraction initiale du matériel génétique total de la source primaire (**Furrie, 2006**).

### III.2. Séquençage à haut débit

Le séquençage, permettant de déterminer la succession des bases nucléotidiques de l'ADN, a révolutionné la recherche scientifique, ce dernier est un processus simple et répétitif, il est donc indispensable de le rendre automatique, il s'ensuit la nécessité de produire des systèmes

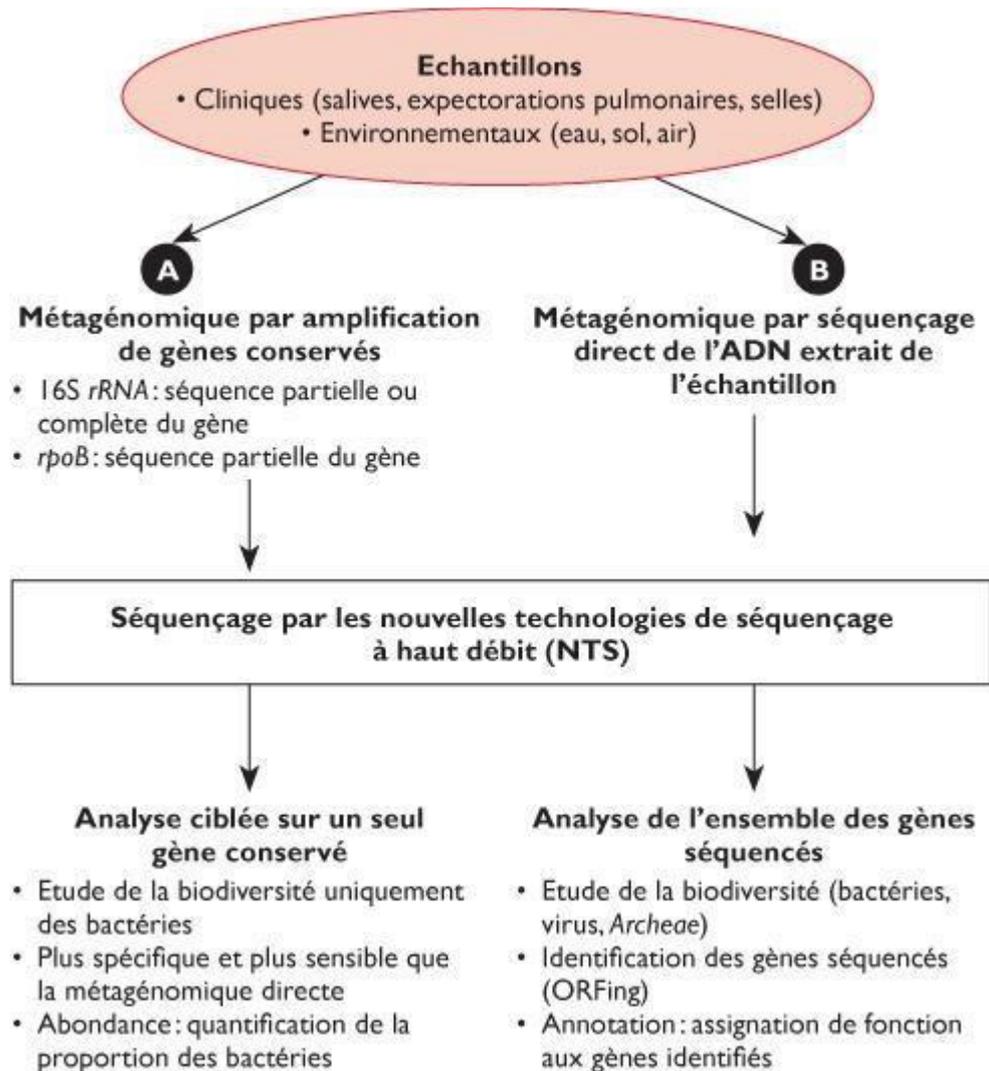
de séquençage d'ADN assurant un taux de précision élevé (**Hann *et al.*, 2001 ; Hann *et al.*, 2002**).

Le séquençage du génome complet d'une bactérie ou le séquençage métagénomiques'effectue en quatre étapes principales

- a) extraction de l'ADN génomique, soit à partir d'une culture bactérienne pure, soit directement à partir d'un échantillon ;
- b) séquençage de l'ADN avec ou sans amplification préalable ;
- c) assemblage bio-informatique du ou des génomes séquencés ;
- d) analyse des séquences obtenues (**Ferrer *et al.*, 2005**).

### III. 3. Méthodes de la métagénomique

Deux méthodes sont principalement utilisées, la première approche, plus ciblée et plus utilisée, est basée sur l'amplification par PCR de la séquence complète ou partielle de l'ARN ribosomique 16S (16S *rRNA*) d'un échantillon (figure 9A), (**Handelsman, 2004**). La deuxième approche est basée sur l'extraction de l'ADN total d'un échantillon directement suivi de son séquençage (figure 9B). Cette approche directe permet de mettre en évidence le contenu en gènes d'une population microbienne. Cette approche demande plus de ressources de séquençage et est donc moins sensible que la précédente pour étudier la biodiversité (**Handelsman, 2004**). Il est toutefois probable que cette approche devienne la méthode de choix, en raison des multiples informations de fonctions géniques qu'elle seule peut apporter (**Ferrer *et al.*, 2005**). Il est toutefois probable que cette approche devienne la méthode de choix, en raison des multiples informations de fonctions géniques qu'elle seule peut apporter (**Ferrer *et al.*, 2005**).



**Figure 8 :** Les différentes étapes et applications de la métagenomique (Ferrer *et al.*, 2005).

### III.3.1. Métagenomique via des gènes conservés

#### III.3.1.1. Séquençage du gène de l'ARN ribosomique 16s

Le gène codant pour l'ARN ribosomique (ARNr) 16S, dédié aux bactéries et aux archées, est le plus souvent mentionné dans la recherche d'écosystèmes microbiens (Yarza *et al.*, 2014). Présent au moins une portion dans chaque génome bactérien, il existe deux régions hautement conservées, permettent une amplification par PCR (polymerase chain reaction) et régions où la population bactérienne ont des variables spécifiques élevées. Le séquençage des régions hypervariables du gène de l'ARNr 16S amplifiées par PCR, et le ciblage des régions conservées conduit à de courts fragments d'ADN (Calenge *et al.*, 2017).

Ces derniers sont regroupés en Operational Taxonomic Unit (OTU) sur la base de la similarité de séquences, une OTU étant définie en tant qu'ensemble de séquences ayant plus de 98 % de similitude. Les OTU sont ensuite comparées à des séquences d'affiliation taxonomique connue recensées dans des bases de données dédiées, cela permet d'attribuer chaque OTU à un groupe bactérien correspondant à une espèce, un genre ou tout autre niveau taxonomique jusqu'au phylum selon la précision des informations disponibles et le niveau de spécificité de l'OTU. Cette méthode est à la fois qualitative et quantitative. Elle permet la détermination de la composition en OTU d'un écosystème bactérien, et aussi sa richesse (quantité d'OTU différentes) ainsi que sa diversité (indice prenant en compte à la fois la quantité d'OTU différentes et les abondances relatives des OTU) (Calenge *et al.*, 2017).

Cette méthode est bien plus exhaustive que les méthodes précédemment utilisées tel que TTGG (temporal temperature gradient gel), et DGGE (Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant), hybridation *in situ* couplée à la microscopie et l'épifluorescence ou la cytométrie). Elle est applicable à n'importe quel microbiote, relativement facile à mettre en œuvre et abordable en terme de coût, car la quantité de séquence requise pour la caractérisation du gène de l'ARNr 16S est faible (Calenge *et al.*, 2017).

#### III.4. Séquençage complet du méta-génome et approches-omiques

Le séquençage complet de l'ensemble des génomes composant le microbiote étudié ou le métagénome, offre la possibilité de déterminer plus en détail les fonctions que le microbiote peut remplir, sans biais quantitatifs significatifs. Cette méthode est possible grâce au couplage de technologies de séquençage massif et à haut débit avec des analyses bioinformatiques, tout comme pour l'approche 16S, mais avec une plus grande quantité et complexité des séquences à analyser. L'expérience récente a montré que la constitution préalable d'un métagénome de référence de l'espèce animale étudiée facilite grandement cette approche (Nielsen *et al.*, 2014). Il s'agit d'une liste, ou catalogue, de gènes qui composent les organismes microbiotes, reconstitués *de novo* à partir de fragments d'ADN. Les travaux les plus récents incluent dans cette liste des génomes entiers appelés espèces métagénomiques (MGS), reconstitués sur la base de l'observation de co-variations d'abondances des gènes entre échantillons (Nielsen *et al.*, 2014), il est en effet attendu que les abondances de l'ensemble des gènes d'un génome varient de la même façon d'un échantillon à l'autre puisqu'ils sont physiquement liés sur le même support génétique. Le premier catalogue de référence du microbiote digestif a été celui du métagénome intestinal humain, publié en 2010 (Qin *et al.*, 2010), et complété depuis (Li *et al.*, 2014). Il a été

suivi plus récemment de ceux de la souris (**Xiao *et al.*, 2015**), et du porc, et il est très probable que ceux du lapin, de la vache et de la poule (*Gallus gallus*) soient publiés prochainement (**Xiao *et al.*, 2016**).

L'existence d'un catalogue de référence autorise les approches de détermination rapide et complète du profil métagénomique de nombreux individus, mais aussi du métatranscriptome, afin d'étudier l'expression des gènes par le microbiote. En raison d'une quantité de séquence à produire nettement plus importante, les analyses de métagénomique sont beaucoup plus coûteuses que les analyses de la diversité du gène de l'ARNr 16S. Les méthodes de métaprotéomique et de métamétabolomique, en plein développement, sont aussi très utiles puisqu'elles s'intéressent aux produits de l'activité du microbiote susceptible d'interagir avec l'hôte (**Calenge *et al.*, 2017**).

### **III.5. Avantages et inconvénients de l'utilisation de techniques moléculaires pour étudier les populations bactériennes intestinales**

Le développement de techniques moléculaires pour étudier les communautés microbiennes écologiques a fourni aux microbiologistes une vaste gamme de nouvelles techniques pour étudier la flore intestinale humaine, (les avantages et les inconvénients de l'analyse moléculaire sont présentés dans le tableau (**Macfarlane *et al.*, 2007**)).

**Tableau 1** : Avantages et inconvénients des techniques moléculaires (Furrie, 2006).

Avantages	Inconvénients
Rendement élevé et temps d'apprentissage relativement court avec la plupart des techniques.	Difficile de standardiser l'extraction du matériel génétique de chaque espèce de manière égale, risque de biais important dans les populations mixtes.
Manipulation en aérobies et expertise non requises.	Peut être très couteux.
L'échantillon peut être congelé en vue d'une analyse ultérieure.	La sélection des amorces et des sondes peut induire un biais important dans la détection
L'ADN peut être transporté entre laboratoires.	De nombreuses méthodes ne sont pas quantitatives et l'analyse de confirmation est nécessaire
Des espèces non cultivables sont détectables.	Impossible de modéliser l'écosystème
En théorie, il est possible de quantifier jusqu'à une molécule d'ADN cible	Certaines méthodes sont très peu sensibles.

### III.6. Méthodes classiques

Depuis la description pionnière de *Bacterium coli communiore* par Echeriche en 1885, des développements méthodologiques successifs ont permis une amélioration constante des méthodes aboutissant progressivement à la possibilité de mettre en culture *in vitro*, puis d'isoler en culture pure, les microorganismes de la flore intestinale. Même si au tout début du siècle dernier. Les travaux de Pasteur avaient ouvert un concept de vie microbienne en absence d'oxygène, ce n'est que dans les années 1970 que la microbiologie digestive humaine a connu son plus fort essor. L'anaérobie est alors maîtrisée grâce aux travaux de Hungate et de frète (Ducluzeau *et al.*, 1993).

Hangate distribue stérilement et sous un flux constant de CO<sub>2</sub> des milieux préparés pour simuler les conditions physicochimique de l'environnement digestif. Il s'intéresse avant tout aux bactéries et protozoaires du rumen, mais sa technique est appliquée par la suite par Moore et holdeman pour la caractérisation de la microflore intestinale humaine. Freter met en place le système de la chambre de Fréter, enceinte à atmosphère contrôlée, que nous connaissons toujours

et qui permet de manipuler des échantillons et des milieux sur boîtes de Pétri en absence d'O<sub>2</sub>. Ces progrès ont permis d'isoler et d'inventorier de nombreuses espèces microbiennes de la flore fécale dominante et de les répertorier selon les règles de la taxonomie classique. Grâce à quelques études ayant porté sur un grand nombre d'échantillon fécaux, il a été possible d'avoir une vue d'ensemble de la composition globale de la microflore fécale humaine cultivable (**Wilson et al., 1996 ; Guamer et al., 2003**), les genres microbiens anaérobies principaux ainsi répertoriés sont *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Bifdobacterium*, *Fusobactium* et *Clostridium* (**Rambaud et al., 2004**).

Il est certain que seuls les microorganismes pour lesquels la niche écologique peut être reproduite en laboratoire ont pu être isolés et identifiés. Toutes les espèces dépendantes d'interrelations étroites avec des partenaires ou exigeant des apports nutritionnels difficiles à satisfaire *in vitro* auront de ce fait toujours échappé à la culture et l'identification. A titre d'exemple, l'isolement des microorganismes sous forme de colonies ne donne accès à aucune espèce bactérienne dépendante d'une autre espèce pour sa croissance. Les archées méthanogènes, dont la présence était détectée par l'analyse du méthane dans l'air expiré, n'ont pu être cultivées qu'après la mise en place des méthodes de culture sous H<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> en atmosphère pressurisée à 2 bars, les améliorations techniques apportées depuis les années 1970 ont ainsi permis la culture et le dénombrements des archées méthanogènes (**Hoskins et al., 1976 ; Freitas et al., 2002**).

D'autres espèces bactériennes nouvelles sont continuellement isolées de la flore dominante après sélection pour des activités particulières (**Collins et al., 1994 ; Vaughan et al., 2000**).

Les micro-organismes moins représentés (10<sup>4</sup> à 10<sup>6</sup> UFC/g) composent la flore sous-dominante fait qu'on connaît très bien certaines composantes, *Echerichia coli* par exemple, Enfin, on isole facilement une fraction mineure composée de micro-organismes parfois aérobies à des niveaux inférieurs à 10<sup>6</sup> bactéries/g de fèces, et qui ne font que transiter dans le tube digestif (**Rambaud et al., 2004**).

La nécessité de cultiver *in vitro* les micro-organismes pour caractériser la flore digestive a toujours conduit à sous-estimer les populations. Malgré l'utilisation de nombreux milieux de culture *in vitro*, simulant l'écosystème, les expérimentateurs ont toujours observé de grandes

différences entre les souches issues d'enrichissements et les échantillons naturels du point de vue qualitatif mais aussi quantitatif (**Rambaud *et al.*, 2004**).

La stratégie d'inventaire moléculaire de la diversité d'espèces dominantes apporte une richesse d'informations inégalée et permet la constitution d'une base de données de séquence, elle présente cependant des limites méthodologiques liées essentiellement aux aspects possibles d'extraction et d'amplification. Il est ainsi possible que des micro-organismes plus difficiles à lyser soient sous représentés dans les banques d'ADN ribosomiques analysées. Par ailleurs, ces méthodes sont peu sensibles et ne donnent de l'écosystème qu'une vue de la flore dominante (99 % des bactéries présentes) (**Rambaud *et al.*, 2004**).

### III.7. Avantages et inconvénients de la méthode classique

L'intestin humain est un milieu complexes, constitué d'un ensemble de microorganismes, l'étude de cette écosystème complexes a été réalisés récemment par des technique de cultures traditionnelles, il existe un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à l'utilisation de cette méthodes (tableau 2) (**Finegold *et al.*, 1983 ; Macfarlane *et al.*, 2007**).

**Tableau 2 :** Avantages et inconvénients de la méthode classique (**Furrie, 2006**).

Avantages	Inconvénients
Relativement peu coûteux.	Lent, Long et exigeant en main d'œuvre.
Largement disponible, les échantillons nécessitent un traitement immédiat.	Permet de quantifier les populations bactériennes une grande expertise et un équipement spécialisé sont nécessaires pour isoler les anaérobies stricts.
Peut fournir une bonne indication de la complexité de l'écosystème, elle est réalisée par un microbiologiste expérimenté.	Limités aux organismes cultivables.
Des études physiologiques sont possibles.	La sélection des milieux de croissance peut affecter considérablement les résultats, toutes les bactéries viables ne peuvent être récupérées.
Des études biochimiques sont possibles.	Une fois isolées, les bactéries doivent être identifiées à l'aide de plusieurs techniques.

# Conclusion

## Conclusion

Chaque microbiote intestinal individuel est un écosystème complexe dont les composantes microbiennes sont en équilibre dynamique. À ce jour, les liens de causalité entre composition/structure microbienne de la flore intestinale et pathologies sont souvent suggérés, mais rarement vérifiés, les études aboutissant souvent à des résultats différents voire même contradictoires.

Les fonctions métaboliques importantes, notamment celles nécessaires à la survie d'un tel écosystème, sont très souvent redondantes et présentes dans des groupes bactériens différents. Cette redondance procure au microbiote une grande résilience fonctionnelle, puisque la diminution ou la perte d'une espèce, voire d'un groupe phylogénétique entier n'entraîne pas la disparition des fonctions primordiales de l'écosystème.

Cette résilience fonctionnelle est peut-être à l'origine des résultats contradictoires rapportés plus haut sur l'implication de groupes taxonomiques dans certaines pathologies, telles que l'obésité. En effet, il est parfaitement possible que, selon les individus, des microbiotes de composition taxonomique très différente possèdent des fonctionnalités similaires, et que des microbiotes de composition taxonomique similaire aient des profils fonctionnels différents.

Il est évident que le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la santé humaine, cependant, la complexité du microbiome intestinal humain et le progrès de la recherche dans ce domaine dépassent notre imagination. Encore, il est évident que d'autres études métagénomique comparatives sont nécessaires pour comprendre l'impact du microbiome intestinal sur la santé humaine. L'âge et le régime alimentaire et les lieux géographiques sont essentiels pour élucider le rôle de microbiome intestinal dans la santé humaine.

Les analyses métagénomiques commencent à définir le contenu génétique et les attributs fonctionnels codés du microbiome intestinal chez l'Homme sain. Des études futures sont nécessaires pour fournir une couverture plus profonde du microbiome et évaluer les effets de l'âge, du régime alimentaires et des états pathologique sur le microbiome de l'intestin distal d'humain vivant dans des différents environnements.

## A

Abrahamsson, T. R., Jakobsson, H. E., Andersson, A. F., Björkstén, B., Engstrand, L., & Jenmalm, M. C. (2012). Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *Journal of allergy and clinical immunology*, *129*(2), 434-440.

Abdessamad El Kaoutari<sup>1,3</sup>, Fabrice Armougom<sup>3</sup>, Didier Raoult<sup>3</sup>, Bernard Henrissat<sup>1,2,4</sup>. (2014). Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides intestinaux et la digestion des polysaccharides. *médecine/sciences*, *30*, 259-65.

Abreu, M. T. (2010). Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nature Reviews Immunology*, *10*(2), 131-144.

Agostoni, C., Axelsson, I., Goulet, O., Koletzko, B., Michaelsen, K. F., Puntis, J. W., ... & ESPGHAN Committee on Nutrition. (2004). Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *39*(5), 465-473.

Ait-Belgnaoui, A., Durand, H., Cartier, C., Chaumaz, G., Eutamene, H., Ferrier, L., ... & Theodorou, V. (2012). Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(11), 1885-1895.

Albenberg, L. G., & Wu, G. D. (2014). Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*, *146*(6), 1564-1572.

Anderson, J. L., Edney, R. J., & Whelan, K. (2012). Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *36*(6), 503-516.

## B

Bach, J. F. (2002). The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England journal of medicine*, *347*(12), 911-920.

Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., ... & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the national academy of sciences*, *101*(44), 15718-15723.

Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *science*, *307*(5717), 1915-1920.

Baptiste, C. (2013). Validation de méthodes de quantification du microbiote intestinal humain: effet de l'inuline sur la microflore d'un intestin artificiel (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).49

Barbut, F., & Joly, F. (2010). Le microbiote intestinal: équilibre et dysbiose. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, *17*(6), 511-520.

Bashir, M. E. H., Louie, S., Shi, H. N., & Nagler-Anderson, C. (2004). Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy. *The Journal of Immunology*, *172*(11), 6978-6987

Battson, M. L., Lee, D. M., Weir, T. L., & Gentile, C. L. (2018). The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, *56*, 1-15.

Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., ... & Collins, S. M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, *141*(2), 599-609.

Bernalier-Donadille, A. (2010). Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, *34*(4), 17-23.

Bonder, M. J., Tigchelaar, E. F., Cai, X., Trynka, G., Cenit, M. C., Hrdlickova, B., ... & Zhernakova, A. (2016). The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome medicine*, *8*(1), 1-11.

Borody, T. J., Paramsothy, S., & Agrawal, G. (2013). Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. *Current gastroenterology reports*, 15(8), 1-7.

Borody, T. J., Warren, E. F., Leis, S., Surace, R., & Ashman, O. (2003). Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *Journal of clinical gastroenterology*, 37(1), 42-47.

Brandt, L. J., Aroniadis, O. C., Mellow, M., Kanatzar, A., Kelly, C., Park, T., ... & Surawicz, C. (2012). Long-Term Follow-Up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG*, 107(7), 1079-1087.

Burcelin, R., Chabo, C., Blasco-Baque, V., Sérino, M., & Amar, J. (2013). Le microbiote intestinal à l'origine de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les maladies métaboliques?. *médecine/sciences*, 29(8-9), 800-806.

Burcelin, R., Nicolas, S., & Blasco-Baque, V. (2016). Microbiotes et maladies métaboliques- De nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. *médecine/sciences*, 32(11), 952-960.

## C

Caesar, R. (2019). Pharmacologic and nonpharmacologic therapies for the gut microbiota in type 2 diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 43(3), 224-231.

Calenge, F., Leloutre, L., Quéré, P., Velge, P., Gabriel, I., & Dore, J. (2017, April). Le microbiote intestinal à l'ère de la métagénomique: Perspectives d'application dans la filière avicole. In *12. Journées de la Recherche Avicole et Palmipèdes à Foie Gras* (No. 12, pp. 1222-p).

Cammarota, G., Ianiro, G., Tilg, H., Rajilić-Stojanović, M., Kump, P., Satokari, R., ... & Gasbarrini, A. (2017). European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 66(4), 569-580.

Campeotto, F., Waligora-Dupriet, A. J., Doucet-Populaire, F., Kalach, N., Dupont, C., & Butel, M. J. (2007). Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie clinique et biologique*, *31*(5), 533-542.

Cantarel, B. L., Lombard, V., & Henrissat, B. (2012). Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS one*, *7*(6), e28742.

Church, D. M., Schneider, V. A., Steinberg, K. M., Schatz, M. C., Quinlan, A. R., Chin, C. S., ... & Flicek, P. (2015). Extending reference assembly models. *Genome biology*, *16*(1), 1-5.

Cohen, S. H., Gerding, D. N., Johnson, S., Kelly, C. P., Loo, V. G., McDonald, L. C., ... & Wilcox, M. H. (2010). Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *31*(5), 431-455.

Collins, M. D., Lawson, P. A., Willems, A., Cordoba, J. J., Fernandez-Garayzabal, J., Garcia, P., ... & Farrow, J. A. E. (1994). The phylogeny of the genus *Clostridium*: proposal of five new genera and eleven new species combinations. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, *44*(4), 812-826.

Cotillard, A., Kennedy, S. P., Kong, L. C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., ... & Ehrlich, S. D. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, *500*(7464), 585-588.

Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., ... & Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, *500*(7464), 541-546.

## D

Dantzer, R., Cohen, S., Russo, S. J., & Dinan, T. G. (2018). Resilience and immunity. *Brain, behavior, and immunity*, *74*, 28-42.

Diene, S. M., Bertelli, C., Pillonel, T., Schrenzel, J., & Greub, G. (2014). Génomique et métagénomique bactériennes: applications cliniques et importance médicale [Bacterial

genomics and metagenomics: clinical applications and medical relevance]. *Revue médicale suisse*, 10(450), 2155-2161.

Dolié, E. (2018). *Rôle de la flore intestinale dans l'immunité: usage actuel des probiotiques et futures indications* (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier), 114p.

Donohoe, D. R., Garge, N., Zhang, X., Sun, W., O'Connell, T. M., Bunger, M. K., & Bultman, S. J. (2011). The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell metabolism*, 13(5), 517-526.

Ducluzeau, R., & Raibaud, P. (1979). *Ecologie microbienne du tube digestif. INRA actualités scientifiques et techniques. Masson, Paris, France*, 1-92.

Duscluzen R. (1993). Installation ,équilibre et role de la flore microbienne chez le nouveau-né, *Ann Pédiatre*, 40,13-22.

## E

Eckert, C ;Barbute , F.(2010).Infection associées à *Clostridium difficile*.*Med Sci* ,26 ,153-8.

El Kaoutari, A., Armougom, F., Gordon, J. I., Raoult, D., & Henrissat, B. (2013). The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 11(7), 497-504.

El Kaoutari, A., Armougom, F., Raoult, D., & Henrissat, B. (2014). Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *médecine/sciences*, 30(3), 259-265.

Emge, J. R., Huynh, K., Miller, E. N., Kaur, M., Reardon, C., Barrett, K. E., & Gareau, M. G. (2016). Modulation of the microbiota-gut-brain axis by probiotics in a murine model of inflammatory bowel disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 310(11), G989-G998.

Esko, J. D., Kimata, K., & Lindahl, U. (2009). Proteoglycans and sulfated glycosaminoglycans. *Essentials of Glycobiology. 2nd edition.*

EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure*, 15(7), 808-817.

Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J. P., Druart, C., Bindels, L. B., ... & Cani, P. D. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the national academy of sciences*, 110(22), 9066-9071.

## F

Fabbiano, S., Suárez-Zamorano, N., Chevalier, C., Lazarević, V., Kieser, S., Rigo, D., ... & Trajkovski, M. (2018). Functional gut microbiota remodeling contributes to the caloric restriction-induced metabolic improvements. *Cell metabolism*, 28(6), 907-921.

Favier, C. F., de Vos, W. M., & Akkermans, A. D. (2003). Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe*, 9(5), 219-229.

Ferrer, M., Martínez-Abarca, F., & Golyshin, P. N. (2005). Mining genomes and 'metagenomes' for novel catalysts. *Current Opinion in Biotechnology*, 16(6), 588-593.

Finegold, S. M., Sutter, V. L., & Mathisen, G. E. (1983). Normal indigenous intestinal flora.

Forslund, K., Hildebrand, F., Nielsen, T., Falony, G., Le Chatelier, E., Sunagawa, S., ... & Pedersen, O. (2015). Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*, 528(7581), 262-266.

Freitas, M., Axelsson, L. G., Cayuela, C., Midtvedt, T., & Trugnan, G. (2002). Microbial–host interactions specifically control the glycosylation pattern in intestinal mouse mucosa. *Histochemistry and cell biology*, 118(2), 149-161.

Furrie, E. (2006). A molecular revolution in the study of intestinal microflora. *Gut*, 55(2), 141-143.

## G

Gallant, D. J., Bouchet, B., Buléon, A., & Perez, S. (1992). Physical characteristics of starch granules and susceptibility to enzymatic degradation. *European journal of clinical nutrition*, 46(2), S3-S16.

Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R. E., Martin, R. J., Lefevre, M., ... & Ye, J. (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 58(7), 1509-1517.

Gavin, P. G., Mullaney, J. A., Loo, D., Lê Cao, K. A., Gottlieb, P. A., Hill, M. M., ... & Hamilton-Williams, E. E. (2018). Intestinal metaproteomics reveals host-microbiota interactions in subjects at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 41(10), 2178-2186.

Gough, E., Shaikh, H., & Manges, A. R. (2011). Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious diseases*, 53(10), 994-1002.

Goulet, O. (2009). La flore intestinale: un monde vivant à préserver. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 22(3), 102-106.

Grönlund, M. M., Lehtonen, O. P., Eerola, E., & Kero, P. (1999). Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 28(1), 19-25.

Gryp, T., Vanholder, R., Vaneechoutte, M., & Glorieux, G. (2017). p-Cresyl sulfate. *Toxins*, 9(2), 52.

Guarner, F., & Malagelada, J. R. (2003). Gut flora in health and disease. *The Lancet*, 361(9356), 512-519.

## H

Han, S. H., Yi, J., Kim, J. H., Lee, S., & Moon, H. W. (2019). Composition of gut microbiota in patients with toxigenic *Clostridioides (Clostridium) difficile*: Comparison between subgroups according to clinical criteria and toxin gene load. *PloS one*, *14*(2), e0212626.

Hansen, R., Russell, R. K., Reiff, C., Louis, P., McIntosh, F., Berry, S. H., ... & Hold, G. L. (2012). Microbiota of De-Novo Pediatric IBD: Increased *Faecalibacterium Prausnitzii* and Reduced Bacterial Diversity in Crohn's But Not in Ulcerative Colitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG*, *107*(12), 1913-1922.

Harmsen, H. J. M., Gibson, G. R., Elfferich, P., Raangs, G. C., Wildeboer-Veloo, A. C. M., Argáiz, A., ... & Welling, G. W. (2000). Comparison of viable cell counts and fluorescence in situ hybridization using specific rRNA-based probes for the quantification of human fecal bacteria. *FEMS microbiology letters*, *183*(1), 125-129.

Harmsen, H. J., Wildeboer-Veloo, A. C., Raangs, G. C., Wagendorp, A. A., Klijn, N., Bindels, J. G., & Welling, G. W. (2000). Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *30*(1), 61-67.

Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., ... & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3047-3052.

Hooper, L. V., & Gordon, J. I. (2001). Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, *292*(5519), 1115-1118.

Hoskins, L. C., & Boulding, E. T. (1976). Degradation of blood group antigens in human colon ecosystems. II. A gene interaction in man that affects the fecal population density of certain enteric bacteria. *The Journal of clinical investigation*, *57*(1), 74-82.

Handelsman, J. (2004). Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms. *Microbiology and molecular biology reviews*, 68(4), 669-685.

Haan, N. M., & Godsill, S. J. (2001, May). Sequential methods for DNA sequencing. In *2001 IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing. Proceedings (Cat. No. 01CH37221)* (Vol. 2, pp. 1045-1048).

Haan, N. M., & Godsill, S. J. (2002, May). Bayesian models for DNA sequencing. In *2002 IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing* (Vol. 4, pp. IV-4020).

## I

Iftekhar, A., & Sigal, M. (2021). Defence and adaptation mechanisms of the intestinal epithelium upon infection. *International Journal of Medical Microbiology*, 311(3), 151486. in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*.

Inan, M. S., Rasoulpour, R. J., Yin, L., Hubbard, A. K., Rosenberg, D. W., & Giardina, C. (2000). The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF- $\kappa$ B activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology*, 118(4), 724-734.

## J

Jia, W., Whitehead, R. N., Griffiths, L., Dawson, C., Waring, R. H., Ramsden, D. B., ... & Cole, J. A. (2010). Is the abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* relevant to Crohn's disease?. *FEMS microbiology letters*, 310(2), 138-144.

Jie, Z., Xia, H., Zhong, S. L., Feng, Q., Li, S., Liang, S., ... & Kristiansen, K. (2017). The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature communications*, 8(1), 1-12.

Jin, M., Qian, Z., Yin, J., Xu, W., & Zhou, X. (2019). The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(4), 2343-2350.

## K

Karlsson, F. H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergström, G., Behre, C. J., Fagerberg, B., ... & Bäckhed, F. (2013). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*, *498*(7452), 99-103.

Keita, R. (2017). Aspects épidémiologiques et histopathologiques des cancers du tube digestif: Données du registre des cancers du Mali de 2010-2014. Thèses : Médecine, MALI, Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie, 127.

Kelly, C. R., de Leon, L., & Jasutkar, N. (2012). Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. *Journal of clinical gastroenterology*, *46*(2), 145-149.

Kim, B. S., Jeon, Y. S., & Chun, J. (2013). Current status and future promise of the human microbiome. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, *16*(2), 71-79.

King, P. P., Stokes, P., & Fitz-Roy, R. (1836). Sketch of the surveying voyages of His Majesty's ships *Adventure* and *Beagle*, 1825-1836. *The Journal of the Royal Geographical Society of London*, *6*, 311-343.

König, J., Siebenhaar, A., Högenauer, C., Arkkila, P., Nieuwdorp, M., Norén, T., ... & Brummer, R. J. (2017). Consensus report: faecal microbiota transfer—clinical applications and procedures. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *45*(2), 222-239.

Koropatkin, N. M., Cameron, E. A., & Martens, E. C. (2012). How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, *10*(5), 323-335.

## L

Langendijk, P. S., Schut, F., Jansen, G. J., Raangs, G. C., Kamphuis, G. R., Wilkinson, M. H., & Welling, G. W. (1995). Quantitative fluorescence in situ hybridization of *Bifidobacterium*

spp. with genus-specific 16S rRNA-targeted probes and its application in fecal samples. *Applied and environmental microbiology*, 61(8), 3069-3075.

Larsen, N., Vogensen, F. K., Van Den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., ... & Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one*, 5(2), e9085.

Le Roy, T., Aron-Wisnewsky, J., & Clément, K. (2020). Le transfert de microbiote fécal: quel potentiel thérapeutique dans le traitement des maladies métaboliques?. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 34(2), 108-115.

Lee, C. H., Steiner, T., Petrof, E. O., Smieja, M., Roscoe, D., Nematallah, A., ... & Kim, P. T. (2016). Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *Jama*, 315(2), 142-149.

Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Human gut microbes associated with obesity. *nature*, 444(7122), 1022-1023.

Li, Z., Wu, Z., Yan, J., Liu, H., Liu, Q., Deng, Y., ... & Chen, M. (2019). Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Laboratory investigation*, 99(3), 346-357.

m

Louie, T. J., Miller, M. A., Mullane, K. M., Weiss, K., Lentnek, A., Golan, Y., ... & Shue, Y. K. (2011). Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine*, 364(5), 422-431.

Lyte, M., Li, W., Opitz, N., Gaykema, R. P., & Goehler, L. E. (2006). Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*. *Physiology & behavior*, 89(3), 350-357.

## M

Maggioni, A. P., Dahlström, U., Filippatos, G., Chioncel, O., Leiro, M. C., Drozdz, J. (2013)... .& Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA).

Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L., ... & Dore, J. (2006). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, 55(2), 205-211.

Marteau, P. (2012). Physiopathologie des diarrhées chroniques. *Hépatogastro & oncologie digestive*, 19(8), 580-585.

Martens, E. C., Lowe, E. C., Chiang, H., Pudlo, N. A., Wu, M., McNulty, N. P., ... & Gordon, J. I. (2011). Recognition and degradation of plant cell wall polysaccharides by two human gut symbionts. *PLoS biology*, 9(12), e1001221.

Masetti, G., Moshkelgosha, S., Köhling, H. L., Covelli, D., Banga, J. P., Berchner-Pfannschmidt, U., ... & Marchesi, J. R. (2018). Gut microbiota in experimental murine model of Graves' orbitopathy established in different environments may modulate clinical presentation of disease. *Microbiome*, 6(1), 1-15.

Mattila, E., Uusitalo-Seppälä, R., Wuorela, M., Lehtola, L., Nurmi, H., Ristikankare, M., ... & Arkkila, P. (2012). Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*, 142(3), 490-496.

McLoughlin, R. M., & Mills, K. H. (2011). Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(5), 1097-1107.

McNulty, N. P., Yatsunenko, T., Hsiao, A., Faith, J. J., Muegge, B. D., Goodman, A. L., ... & Gordon, J. I. (2011). The impact of a consortium of fermented milk strains on the gut microbiome of gnotobiotic mice and monozygotic twins. *Science translational medicine*, 3(106), 106ra106-106ra106.

Meyer, D., & Stasse-Wolthuis, M. (2009). The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health. *European journal of clinical nutrition*, 63(11), 1277-1289.

Milani, C., Ticinesi, A., Gerritsen, J., Nouvenne, A., Lugli, G. A., Mancabelli, L., ... & Ventura, M. (2016). Gut microbiota composition and *Clostridium difficile* infection in hospitalized elderly individuals: a metagenomic study. *Scientific reports*, 6(1), 1-12.

Mogensen, U. M., Gong, J., Jhund, P. S., Shen, L., Køber, L., Desai, A. S., ... & McMurray, J. J. (2018). Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *European journal of heart failure*, 20(4), 760-768.

Mullié, C., Yazourh, A., Thibault, H., Odou, M. F., Singer, E., Kalach, N., ... & Romond, M. B. (2004). Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatric research*, 56(5), 791-795.

Muniz, L. R., Knosp, C., & Yeretssian, G. (2012). Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. *Frontiers in immunology*, 3, 310.

Macfarlane, G. T., Ahmed, S., Fite, A., McBain, A. J., Gilbert, P., & Macfarlane, S. (2007). Mucosa-associated bacterial diversity in relation to human terminal ileum and colonic biopsy samples. *Applied and environmental microbiology*, 73(22), 7435-7442.

## N

Natividad, J. M., Agus, A., Planchais, J., Lamas, B., Jarry, A. C., Martin, R., ... & Sokol, H. (2018). Impaired aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is a key factor in metabolic syndrome. *Cell Metabolism*, 28(5), 737-749.

Nicolas Maillet. ( 2013). Comparaison de novo de données de séquençage issues de très grands échantillons métagénomiques . these : Informatique, Bretagne, l'université de Rennes 1, 129.

Nielsen, H. B., Almeida, M., Juncker, A. S., Rasmussen, S., Li, J., Sunagawa, S., ... & Ehrlich, S. D. (2014). Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nature biotechnology*, 32(8), 822-828.

NIH.(1993).Human Microbiome Project : Disponible sur <http://www.hmpdacc.org/>.

Nishino, R., Mikami, K., Takahashi, H., Tomonaga, S., Furuse, M., Hiramoto, T., ... & Sudo, N. (2013). Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods. *Neurogastroenterology & Motility*, 25(6), 521-371.

Nunes-Neto, P. A., Peixoto-Sobrinho, T. J. D. S., da Silva Júnior, E. D., Leopoldina da Silva, J., Rodrigo da Silva Oliveira, A., Pupo, A. S., ... & Wanderley, A. G. (2017). The effect of *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) Bark extract on histamine-induced paw edema and ileum smooth muscle contraction. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.

## O

Olsen, G. J., Lane, D. J., Giovannoni, S. J., Pace, N. R., & Stahl, D. A. (1986). Microbial ecology and evolution: a ribosomal RNA approach. *Annual reviews in microbiology*, 40(1), 337-365.

Orrhage, K., & Nord, C. E. (1999). Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatrica*, 88, 47-57.

Ott, S. J., El Mokhtari, N. E., Musfeldt, M., Hellmig, S., Freitag, S., Rehman, A., ... & Schreiber, S. (2006). Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation*, 113(7), 929-937.

## P

Pace, N. R. (1985). Analyzing natural microbial populations by rRNA sequences. *ASM news*, 51, 4-12.

Pasini, E., Aquilani, R., Testa, C., Baiardi, P., Angioletti, S., Boschi, F., ... & Dioguardi, F. (2016). Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure*, 4(3), 220-227.

Pauker, S. G., Zane, E. M., & Salem, D. N. (2005). Creating a safer health care system: finding the constraint. *JAMA*, 294(22), 2906-2908.

Paul B., Eckburg,1\* Elisabeth M. Bik,2 Charles N. Bernstein,3Elizabeth Purdom,4 Les Dethlefsen,2 Michael Sargent,3 Steven R. Gill,5 Karen E. Nelson,5 David A. Relman1,2,6\* .Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. Downloaded from <http://science.sciencemag.org/> on February 22, 2018.

Pedersen, H. K., Gudmundsdottir, V., Nielsen, H. B., Hyotylainen, T., Nielsen, T., Jensen, B. A., ... & MetaHIT Consortium. (2016). Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*, 535(7612), 376-381.

Peghini, M., Barabe, P., WADE, B., TOUZE, J., & MORCILLO, R. (1990). Epidémiologie des cancers du tube digestif au Sénégal: apport de 18.000 endoscopie effectuées à l'Hôpital principal de Dakar. *Médecine tropicale*, 50(2), 205-208.

Pluznick, J. (2014). A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut microbes*, 5(2), 202-207.

Pluznick, J. L. (2017). Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation. *Current hypertension reports*, 19(4), 25.

Pluznick, J. L., Zou, D. J., Zhang, X., Yan, Q., Rodriguez-Gil, D. J., Eisner, C., ... & Caplan, M. J. (2009). Functional expression of the olfactory signaling system in the kidney. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6), 2059-2064.

Poesen, R., Claes, K., Evenepoel, P., de Loor, H., Augustijns, P., Kuypers, D., & Meijers, B. (2016). Microbiota-derived phenylacetylglutamine associates with overall mortality and cardiovascular disease in patients with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(11), 3479-3487.

Poirier, J. (2008). Histologie : organes, systèmes et appareils. Thèse : Service d'Histologie – Embryologie, Université Pierre et Marie Curie, 102.

## Q

Qi, X., Li, X., Zhao, Y., Wu, X., Chen, F., Ma, X., ... & Wu, D. (2018). Treating steroid refractory intestinal acute graft-vs.-host disease with fecal microbiota transplantation: a pilot study. *Frontiers in immunology*, 9, 2195.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, 464(7285), 59-65.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, 464(7285), 59-65.

Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., ... & Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55-60.

Quraishi, M. N., Widlak, M., Bhala, N. A., Moore, D., Price, M., Sharma, N., & Iqbal, T. H. (2017). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota

transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 46(5), 479-493.

## R

Rakoff-Nahoum, S., Paglino, J., Eslami-Varzaneh, F., Edberg, S., & Medzhitov, R. (2004). Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 118(2), 229-241.

Rambaude, J. C.; Buts, J. P.; Corthier, G.; Florié, B. (2004). Flore microbienne intestinale. Edition, Esther, Serry. KT 109 QY United Kingdom, Paris. 247.

Rautava, S., Arvilommi, H., & Isolauri, E. (2006). Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatric research*, 60(2), 221-224.

Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L., ... & Gordon, J. I. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 341(6150).

Rogers, J. G., Patel, C. B., Mentz, R. J., Granger, B. B., Steinhauser, K. E., Fiuzat, M., ... & Tulskey, J. A. (2017). Palliative care in heart failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(3), 331-341.

## S

Sanz, Y. (2010). Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes*, 1, 135-7.

Sanz, Y., & Moya-Pérez, A. (2014). Microbiota, inflammation and obesity. *Microbial endocrinology: The microbiota-gut-brain axis in health and disease*, 291-317.

Scott, K. P., Martin, J. C., Chassard, C., Clerget, M., Potrykus, J., Campbell, G., ... & Flint, H. J. (2011). Substrate-driven gene expression in *Roseburia inulinivorans*: importance of

inducible enzymes in the utilization of inulin and starch. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 1), 4672-4679.

Sepp, E. (2000). Development of intestinal microflora during the first month of life in Estonian and Swedish infants. *Microbial Ecology in Health and disease*, 12(1), 22-26.

Simhon, A;Douglas JR ,Drasar BS ,Soothill Jf.(2000). Effect of feeding on infants' fecal flora.*Arch Dis*,12 ,22-6.

Sitkin, S. I., Tkachenko, E. I., & Vakhitov, T. Y. (2016). Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine*, (40), 12-34

Sivaprakasam, S., Prasad, P. D., & Singh, N. (2016). Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacology & therapeutics*, 164, 144-151.

Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J. J., ... & Langella, P. (2008). Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(43), 16731-16736.

Stappenbeck, T. S., Hooper, L. V., & Gordon, J. I. (2002). Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(24), 15451-15455.

Suau, A., Bonnet, R., Sutren, M., Godon, J. J., Gibson, G. R., Collins, M. D., & Doré, J. (1999). Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Applied and environmental microbiology*, 65(11), 4799-4807.

Subramanian, S., Huq, S., Yatsunencko, T., Haque, R., Mahfuz, M., Alam, M. A., ... & Gordon, J. I. (2014). Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature*, 510(7505), 417-421.

Summers, R. W. (2013). Can Parasites Ameliorate or Prevent IBD and other Immune-mediated Diseases?. *Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases*, 3(3), 89-90.

Surawicz, C. M., Brandt, L. J., Binion, D. G., Ananthakrishnan, A. N., Curry, S. R., Gilligan, P. H., ... & Zuckerbraun, B. S. (2013). Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of clostridium difficile Infections. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG*, 108(4), 478-498.

Suzuki, T., Heaney, L. M., Bhandari, S. S., Jones, D. J., & Ng, L. L. (2016). Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart*, 102(11), 841-848.

## T

Tidjani Alou, M., Million, M., Traore, S. I., Mouelhi, D., Khelaifia, S., Bachar, D., ... & Raoult, D. (2017). Gut bacteria missing in severe acute malnutrition, can we identify potential probiotics by culturomics?. *Frontiers in microbiology*, 8, 899.

Tournadre, A., Tatar, Z., Coxam, V., & Soubrier, M. (2018). Microbiote intestinale et régime alimentaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 85(1), 52-56.

Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, 444(7122), 1027-1031.

## V

Van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., ... & Keller, J. J. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 368(5), 407-415.

Vanhoutvin, S. A., Troost, F. J., Hamer, H. M., Lindsey, P. J., Koek, G. H., Jonkers, D. M., ... & Brummer, R. J. (2009). Butyrate-induced transcriptional changes in human colonic mucosa. *PloS one*, 4(8), e6759.

Vaughan, E. E., Schut, F., Heilig, H. G. H. J., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., & Akkermans, A. D. (2000). A molecular view of the intestinal ecosystem. *Current issues in intestinal microbiology*, 1(1), 1-12.

## W

Wagner, V. E., Dey, N., Guruge, J., Hsiao, A., Ahern, P. P., Semenkovich, N. P., ... & Gordon, J. I. (2016). Effects of a gut pathobiont in a gnotobiotic mouse model of childhood undernutrition. *Science translational medicine*, 8(366), 366ra164-366ra164.

Watterlot, L. (2010). Analyse des effets de souches probiotiques anti-inflammatoires. Thèse : Microbiologie et Biologie Moléculaire, Paris, l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (Agro Paris Tech), 174p.

Wilson, K. H., & Blichington, R. B. (1996). Human colonic biota studied by ribosomal DNA sequence analysis. *Applied and Environmental Microbiology*, 62(7), 2273-2278.

Wu, C. C., Hsieh, M. Y., Hung, S. C., Kuo, K. L., Tsai, T. H., Lai, C. L., ... & Tarng, D. C. (2016). Serum indoxyl sulfate associates with postangioplasty thrombosis of dialysis grafts. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(4), 1254-1264.

## X

Xiao, L. (2016). Estellé Jordi Kiilerich P, Ramayo-Caldas Y, Xia Z & Feng Q, et al. A reference gene catalogue of the pig gut microbiome *Nat Microbiol*, 1, 16161.

Xiao, L., Feng, Q., Liang, S., Sonne, S. B., Xia, Z., Qiu, X., ... & Kristiansen, K. (2015). A catalog of the mouse gut metagenome. *Nature biotechnology*, 33(10), 1103-1108.

## Y

Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., ... & Mohamadzadeh, M. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, *65*(6), 1331-1340.

Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., ... & Mohamadzadeh, M. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, *65*(6), 1331-1340.

Yatsunenکو, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., ... & Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *nature*, *486*(7402), 222-227.

Yoon, M. S. (2016). The emerging role of branched-chain amino acids in insulin resistance and metabolism. *Nutrients*, *8*(7), 405.

Youngster, I., Sauk, J., Pindar, C., Wilson, R. G., Kaplan, J. L., Smith, M. B., ... & Hohmann, E. L. (2014). Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clinical Infectious Diseases*, *58*(11), 1515-1522.

Yarza, P., Yilmaz, P., & Pruesse, E. (2014). Glockner FO, Ludwig W, Schleifer KH, Whitman WB, Euzéby J, Amann R, Rosselló-Mora R: Uniting the classification of cultured and uncultured bacteria and archaea using 16S rRNA gene sequences. *Nat Rev Microbiol*, *12*, 635-645.

## Z

Zhang, F.M., Wang, H. G., Wang, M., Cui, B. T., Fan, Z. N., & Ji, G. Z. (2013). Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 19(41), 7213.

Zupancic, M. L., Cantarel, B. L., Liu, Z., Drabek, E. F., Ryan, K. A., Cirimotich, S., ... & Fraser, C. M. (2012). Analysis of the gut microbiota in the old order Amish and its relation to the metabolic syndrome.

## Résumé

La flore intestinale correspond à l'ensemble des microorganismes qui résident notre tractus digestif, ces fonctions sont nombreuses : barrière contre les pathogènes, immunomodulation et métabolisme divers dont la fermentation. Le déséquilibre de la flore intestinale, dénommé dysbiose, est lié aux plusieurs facteurs tels que les antibiotiques, l'alimentation, le stress...etc. Les changements significatifs dans la composition de la flore intestinale provoquent de nombreuses maladies comme l'obésité, diabète de type 2, les cancers et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Les manipulations thérapeutiques du microbiote peuvent utiliser des antibiotiques mais aussi des microorganismes probiotiques et substrat prébiotiques et la transplantation de microbiote fécal. L'étude de ce système microbien est brutalement accélérée ces dernières années grâce à l'avènement de techniques dites métagénomiques, qui s'affranchissent de la culture bactérienne et reposent sur le séquençage de l'ADN. En effet, deux méthodes sont principalement utilisées, la première approche, plus ciblée et plus utilisée est basée sur l'amplification par PCR de la séquence complète ou partielle de l'ARNr 16S, est le plus souvent mentionné dans la recherche d'écosystème microbien. . La deuxième méthode c'est le séquençage complet de l'ensemble des génomes composant le microbiote étudié où le métagénome offre la possibilité de déterminer plus en détail les fonctions que le microbiote peut remplir.

**Mots clés :** ARNr16s, Dysbiose, Flore intestinal, Métagénomique, PCR.

## Abstract

The intestinal flora corresponds to all the microorganisms that reside in our digestive tract. These functions are numerous and beneficial: barrier against pathogenesis, immunomodulation and various metabolisms, including fermentation. The imbalance of the intestinal flora, called dysbiosis, is linked to several factors such as antibiotics, diet, stress, etc. Significant changes in the composition of the intestinal flora cause many diseases such as obesity, type 2 diabetes, cancer and chronic inflammatory bowel disease. Therapeutic manipulations of the microbiota can use antibiotics but also probiotic microorganisms and prebiotic substrate and also transplantation of fecal microbiota. The study of this microbial system has been sharply accelerated in recent years thanks to the advent of so-called metagenomic techniques, which free themselves from bacterial culture and rely on DNA sequencing. In fact, two methods are mainly used, the first approach, more targeted and more used, is based on the amplification by PCR of the complete or partial sequence of 16S rRNA, is most often mentioned in microbial ecosystem research. . The second method is the complete sequencing of all the genomes that make up the microbiota studied, where the metagenome offers the possibility of determining in more detail the functions that the microbiota can perform.

**Keywords:** rRNA16s, Dysbiosis, Intestinal flora, Metagenomics, PCR.