

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
*Université A. MIRA-BEJAIA*

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de Microbiologie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biotechnologie Microbienne



Réf.....

Mémoire de fin de cycle en vue  
de l'obtention du diplôme  
**MASTER**

Thème

**Impact du microbiote intestinal sur la  
santé humaine**

Réalisé par : AGOUD Thiziri & REDOUANE Linda  
Soutenu le 19 Septembre 2021

Devant le Jury composé de :

<b>Président:</b>	YANAT B.	MCB
<b>Promoteur:</b>	SAIDANI K.	MCB
<b>Examineur:</b>	BELHAMICHE N.	MAA

Année universitaire 2020/2021

# *Remerciements*

Avant tout nous remercions Dieu qui nous a guidés vers le chemin du savoir et qui nous a donné la force et le courage pour arriver à terme de ce travail.

Ce projet fin de cycle est le fruit des efforts et des sacrifices consentis par les enseignants de l'université qui ont su guider nos pas dans la voie de la recherche et de la connaissance. Nous prions Allah qu'il récompense ces nobles enseignants.

Nous sommes honorées de notre encadreur : Mme SAIDANI K., pour avoir accepté de diriger et de suivre de près ce travail, qui a été d'une grande aide dans sa réalisation, ses conseils, ses orientations qui nous ont permis de mener à bien notre travail.

Nos vifs remerciements s'adressent également à Mme YANAT B. et Mme BELHAMICHE N. membres de jury pour avoir accepté de juger notre travail et de nous avoir honoré par leurs présences.

A toutes les personnes qui ont cru en nous et qui nous ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*Merci*

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Ma famille*

*Mes amis*

*Rien n'est aussi beau à offrir que le fruit d'un labeur qu'on dédie du fond du cœur à ceux qu'on aime et qu'on remercie en exprimant la gratitude et la reconnaissance durant toute notre existence.*

*Je dédie ce modeste travail à ceux que j'aime :*

*À la mémoire de ma grande mère maternelle Rabia.*

*À la mémoire de mon cher père Mohamed, qui a toujours cru en moi et a mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour que je réussisse dans mes études.*

*Ma chère mère Massaad, que je ne cesse de remercier pour tout ce qu'elle m'a donné, d'avoir sacrifié pour moi et de m'avoir permis d'arriver à ce stade d'éducation.*

*Je le dédie aussi à :*

*Mes très chères sœurs Nadia, Karima, Nassima, Nadjat et Noria.*

*Mes chers frères Omar, Chouaib, Abdelghani, Abdelhak et Kheireddine.*

*Mon binôme Thiziri ainsi que sa famille.*

*À mes amis Nora et Nadjat.*

*À toute la promotion de Biotechnologie microbienne.*

*Linda Redouane*

# Dédicace

*J'ai le plaisir de dédier ce travail :*

*A mes chers **parents** pour leur soutien, leur patience, leur encouragement durant mon parcours, c'est eux qui m'ont doté d'une éducation digne. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, jusqu'à ce jour. Puisse dieu, le très haut vous accordé santé et longue vie.*

*A ma grand-mère **Yamina**, ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, que ce rapport soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir.*

*A mes frères*

***Mourad, Amine et Anes.***

*A ma petite sœur **Malak**,*

*A tous les membres de ma **grande famille**, petits et grands, veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.*

*A mon binôme, **Linda**, qui a contribué à la réalisation de ce projet fin de cycle.*

*A tous mes **amis et collègues.***

*Enfin, à toute la promotion de **Biotechnologie microbienne** de l'année 2019-2020.*

*A tous ceux qui m'aime et j'aime.*

*Savoir pour prévoir, afin de pouvoir.*

*Un jour je pourrai dire :*

*« Ça n'a pas été facile, mais j'ai réussi. »*

*Thiziri AGOUD*

## Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Glossaire	
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>

### Chapitre I : Microbiote intestinal

<b>I.1 Définition</b> .....	<b>3</b>
<b>I.2 Composition</b> .....	<b>3</b>
I.2.1 Description générale .....	3
I.2.2 Description des principaux phylums.....	5
I.2.2.1 Phylum des firmicutes.....	5
I.2.2.2 Phylum des Bacteroidetes.....	6
I.2.2.3 Phylum des Actinobacteria .....	6
I.2.2.4 Phylum des Proteobacteria.....	6
<b>I.3 Méthodes d'études du microbiote intestinal</b> .....	<b>6</b>
I.3.1 Méthode traditionnel.....	6
I.3.2 Méthode moléculaire.....	6
<b>I.4 Evolution au cours de la vie</b> .....	<b>8</b>
I.4.1 De la naissance à l'équilibre .....	8
<b>I.5 Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal</b> .....	<b>10</b>
I.5.1 Facteurs propres à l'individu .....	10
I.5.2 Mode d'accouchement .....	10
I.5.3 Age gestationnel.....	11
I.5.4 Facteurs de l'environnement.....	11
I.5.5 Mode d'alimentation.....	12
I.5.6 Exposition aux antibiotiques.....	14
I.5.7 Influence du milieu digestif sur la biodiversité du microbiote intestinal.....	14
<b>I.6 Fonctions du microbiote intestinal</b> .....	<b>15</b>

I.6.1 Fonction de barrière et protection .....	15
I.6.2 Fonction de structuration et de développement immunitaire.....	15
I.6.3 Fonction métaboliques .....	16
I.6.4 Absorption.....	18
I.6.5 Production d'acide linoléique conjugué.....	18
I.6.6 Production de neurotransmetteurs.....	19
I.6.7 Interconnexions des fonctions du microbiote intestinal.....	19

## **Chapitre II : Dysbiose et pathologies**

<b>II.1. Définition.....</b>	<b>21</b>
<b>II.2 Facteurs de risque de dysbiose intestinale .....</b>	<b>22</b>
<b>II.3 Différents types de dysbiose intestinale.....</b>	<b>22</b>
II.3.1 Dysbiose putréfensive.....	22
II.3.2 Dysbiose fermentative .....	22
II.3.3 Dysbiose de sensibilité .....	22
II.3.4 Dysbiose fongique .....	23
<b>II.4 Dysbiose et pathologies métaboliques.....</b>	<b>23</b>
II.4.1 Obésité .....	23
II.4.2 Diabète.....	24
<b>II.5 Dysbiose et maladies intestinales .....</b>	<b>25</b>
II.5.1 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	28
II.5.2 Syndrome de l'intestin irritable .....	<b>29</b>
II.5.3 Dysbiose et cancer colorectal .....	29
II.5.4 Dysbiose et pathologie neurologique .....	31
II.5.4.1 Sclérose en plaque.....	31
II.5.4.2 Maladie de parkinson.....	31
II.5.4.3 Autisme.....	32
II.5.4.4 Dépression.....	33

II.5.5 Dysbiose et allergie .....	34
<b>II.6 Approches thérapeutiques</b> .....	<b>34</b>
II.6.1 Probiotiques .....	<b>34</b>
II.6.2 Prébiotiques .....	41
II.6.3 Transplantation fécale.....	42
II.6.4 Alcaloïdes.....	45
<b>Conclusion</b> .....	<b>47</b>
<b>Références bibliographiques</b>	

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ADNr** : ADN codant pour l'ARN ribosomal

**ADNr16S**: ADN codant pour la sous unité 16S de l'ARN ribosomal

**AGCC** : Acide gras à chaîne courte

**ARN** : Acide ribonucléique

**ARNr** : Acide ribonucléique ribosomal

**ARN16s** : Acide ribonucléique 16s

**CARD 15** : Caspase recruitment domain-containing protein15

**CAZymes** : Carbohydrate-active enzymes

**MC** : Maladie de Crohn

**CD14** : Cluster de différenciation 14

**DID** : Diabète insulino-dépendant

**DIND** : Diabète non insulino-dépendant

**FMT** : Fecal microbiota transplantation

**FOS**: Fructo-oligosaccharide

**GABA**: Gamma-aminobutyric acid

**GOS**: Galacto-oligosaccharide

**IgA**: Immunoglobuline A

**IL6** : Interleukine 6

**IMC** : Index de masse corporelle

**IPP**: Inhibiteurs de la pompe à protons

**LPS** : Lipopolysaccharide

**MC** : Maladie de Crohn

**MICI** : Maladies inflammatoires chroniques intestinales

**MP** : Maladie de Parkinson

**MyD88**: Myeloid differentiation primary response 88

**NOD2**: Nucleotide-binding Oligomerization domain-containing protein 2

**PEG** : Polyéthylène glycol

**RCH** : Recto-colite hémorragique

**SCI** : Syndrome du côlon irritable

**SEP** : Sclérose en plaque

**SII** : Syndrome de l'intestin irritable

**Th1, Th2, Th17**: Lymphocyte T helper

**TLR 4**: Toll-like receptor 4

**UC** : colite ulcéreuse (RCH)

**UFC** : Unité formant colonie

## Liste des figures

Figure 1: Répartition de la quantité des espèces de bactéries le long du tractus digestif.....	4
Figure 2: Entérotypes selon le consortium MetaHIT.....	8
Figure 3: Evolution de la flore bactérienne fécal au cours de la vie. ....	9
Figure 4: Organisation schématique de la barrière intestinale. ....	16
Figure 5: Interconnexions des fonctions du microbiote intestinal. ....	20
Figure 6: le microbiote intestinal de l'individu sain, et celui d'un patient atteint d'une dysbiose intestinale, et les effets pré pro et symbiotiques .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## Liste des tableaux

Tableau I: Classification des espèces du microbiote intestinal.....	5
Tableau II: Résumé des dysbioses induites par l'alimentation.....	13
Tableau III: Synthèse vitaminique du microbiote.....	18
Tableau IV: pathologies associées à des dysbioses du microbiote intestinal.....	22
Tableau V: Principales bactéries lactiques et levures utilisées en tant que probiotiques chez l'homme.....	36
Tableau VI: Conclusion des méta-analyses des effets des probiotiques dans SII.....	39

# **Glossaire**

## Glossaire

**Peptide YY** : appelé aussi PYY-36, c'est une hormone qui donne une sensation de satiété pendant plusieurs heures. Cette molécule est libérée par la paroi gastro-intestinale, la quantité libérée dépendant de l'énergie apportée par le repas.

**Mucine** : ou mucigène, c'est une grande protéine fortement glycosylée et entrant dans la composition de nombreux mucus recouvrant les cellules en contact avec le milieu extérieur.

**Entérocytes** : sont un des quatre principaux types de cellules de l'épithélium intestinal, au sein de la muqueuse intestinale. Ils proviennent de la division asymétrique de cellules somatiques.

**Cellules de Paneth** : sont situées au fond des cryptes : ce sont des cellules sécrétrices exocrines à action antimicrobiennes ; elles déversent leurs produits de sécrétion dans la lumière des cryptes, elles contribuent donc au rôle de défense de la barrière muqueuse intestinale.

**Colite pseudomembraneuse** : est une maladie inflammatoire du côlon induite par des toxines bactériennes, l'agent pathogène le plus fréquemment mis en cause est *Clostridium difficile*.

**Colonoscopie** : ou coloscopie est l'examen visuel du colon réalisé au moyen d'un endoscope (tube muni d'une caméra), permettant l'exploration du rectum et de la totalité du colon.

**Autoanticorps** : est un anticorps produit par le système immunitaire et dirigé contre une ou plusieurs protéines de l'individu lui-même.

**Encéphalomyélite** : est une inflammation du cerveau et de la moelle épinière.

**Démyélinisation** : est la disparition ou la destruction de la gaine de myéline qui entoure et protège les fibres nerveuses.

# **Introduction**

## Introduction

Le microbiote intestinal, est un ensemble important de microorganismes (cent mille milliards) réparties le long du tractus intestinal et dont la composition globale est variable selon la localisation, les individus, l'âge, les périodes de la vie d'un même individu (**Bourlioux, 2014**). Le tube digestif humain abrite plus de  $10^{14}$  bactéries (majoritairement anaérobies), ainsi que des virus, des levures et des champignons. En effet, il y a 10 fois plus de cellules procaryotes que de cellules eucaryotes dans l'organisme humain (**Turroni et al., 2008**).

Pendant longtemps, la caractérisation de la biodiversité du microbiote intestinal fut l'apanage des méthodes de culture cellulaire. La difficulté à cultiver les bactéries anaérobies, qui composent majoritairement le microbiote intestinal, livrait cependant une vue trop partielle de sa biodiversité. Néanmoins, la dernière décennie a révélé l'immense biodiversité du microbiote intestinal et son impact potentiel sur la santé humaine, grâce au développement de technologies à haut débit (métagénomique et pyroséquençage) couplées aux méthodes indépendantes de culture (**Bernardo et al., 2013**).

Le microbiote intestinal est impliqué dans la maturation du système immunitaire et dans de nombreuses voies métaboliques fondamentales comme la fermentation des sucres et des protéines ainsi que le métabolisme des acides biliaires (**Chiguer, 2019**). Il est également essentiel dans la protection contre la colonisation par les pathogènes, aussi appelée effet barrière (**Blottière et Doré, 2016**).

La flore microbienne se trouve, en temps normal, à l'état d'équilibre. Toutefois, l'altération de cet équilibre, provoquée par une antibiothérapie, un changement de régime alimentaire, le stress ou encore une pathologie de la sphère gastro-intestinale est appelée dysbiose. Ce phénomène de dysbiose est incriminé dans de nombreuses pathologies, et a permis de comprendre l'origine de certaines maladies, notamment celles corrélées à des mécanismes auto-immunes ou inflammatoires (**Joséphine, 2018**). Parmi ces pathologies, on trouve les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) du type maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique (RCH), l'obésité et certaines pathologies allergiques. De nouveaux progrès ont élucidé l'implication du microbiote dans des pathologies non digestives, plus précisément des pathologies neurologiques telles que, la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson (**Landman et Quévrain, 2016**). Ces observations ont conduit à

l'émergence de nombreuses études sur les traitements visant à restaurer l'équilibre du microbiote intestinal comme les probiotiques ou la transplantation du microbiote fécal (**Landman et Quévrain, 2016**).

Ce travail avait pour optique d'apporter une vue globale sur nos connaissances actuelles du microbiote intestinal ainsi que son implication dans la santé humaine. Les bases de données utilisées sont Google scholar, science direct , Pup Med , SNDL, Academic Index . A cet effet, une recherche bibliographique a été synthétisée et organisée comme suit :

- Le premier chapitre est centré sur la présentation générale du microbiote intestinal : Qu'est-ce que le microbiote intestinal ? De quoi est-il constitué ? Quelle 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.
- Enfin, une conclusion générale, récapitulera les principaux axes de cette étude.

# **Chapitre I :**

## Microbiote intestinal

## Chapitre I : Le microbiote intestinal

### I.1 Définition

Le microbiote intestinal ou flore digestive est un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des archées (**Landman et Quévrain, 2016**).

Le microbiote se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal, il est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et surtout du côlon (**Dolié, 2018**).

Il est considéré comme un organe à part entière, formant avec les autres organes humains, un hétéro-organisme ou super-organisme complexe (**Gill et al., 2006**). Il représente une biomasse considérable (estimée à 1 Kg de bactéries) dotée de multiples fonctions physiologiques (**Fréderie et Joly, 2010**).

### I.2 Composition

#### I.2.1 Description générale

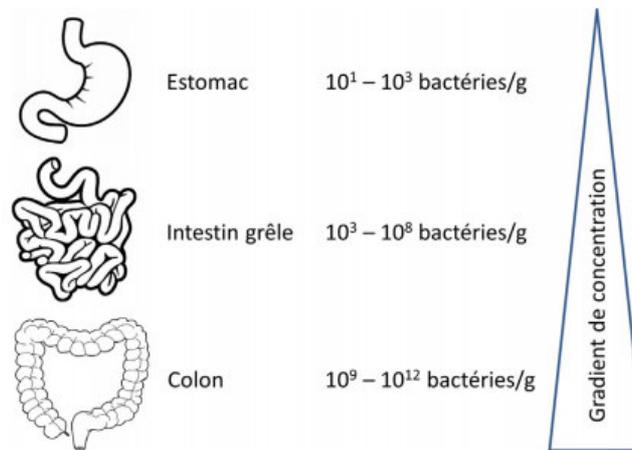
Le microbiote digestif se caractérise par sa complexité et sa diversité. Des variations dans le temps et l'espèce caractérisent la composition du microbiote digestive d'un individu. Ainsi que, celle du nouveau-né, du nourrisson et de l'adulte sont différentes. De même, la composition varie selon les segments du tube digestif (**Moore et al., 1979 ; Simon et al., 1984**).

Avant la naissance, le tube digestif est stérile et sa colonisation débute après l'accouchement. Le système immunitaire du nouveau-né étant immature, son tube digestif est particulièrement permissif et les niveaux de population y atteignent rapidement  $10^{11}$  bactéries par gramme de selles dans les heures suivant la naissance. La composition du microbiote évolue ensuite pour atteindre une stabilité fonctionnelle vers l'âge de deux à quatre ans a ce stade, il y a 1000 fois plus de bactéries anaérobies strictes que de bactéries anaérobies facultatives dans le colon distal et les selles (**Sokol, 2014**).

Des variations qualitatives et quantitatives de la flore intestinale sont observées tout au long du tube digestif de la bouche à l'anus (Figure 1) (**Barbut et Joly, 2010**).

La bouche présente de nombreux germes, issus des aliments 1000 bactéries/g. L'œsophage possède une flore résidente constituée essentiellement de bactéries appartenant au phylum des firmicutes (*Streptococcus*) et bactérioidetes (*Prevotella*) (Frayssinhes, 2017).

L'estomac du fait de son acidité ne présente qu'un petit nombre de germes, les plus caractéristiques sont les Proteobactéries avec majoritairement l'espèce *Helicobacter pylori* et *Escherichia coli* (Frayssinhes, 2017). Alors qu'au niveau du colon on trouve  $10^{10}$  à  $10^{12}$  bactéries/g de contenu (Ley *et al.*, 2006).



**Figure 1:** Répartition de la quantité des espèces de bactéries le long du tractus digestif (Bruneau *et al.*, 2018).

## I.2.2 Description des principaux phylums

Le microbiote intestinal est composé de  $10^{14}$  micro-organismes réparti en 160 espèces bactériennes chez un individu. Ces bactéries sont réparties en quatre phylums (tableau I).

**Tableau I:** Classification des espèces du microbiote intestinal (Eckburg *et al.*, 2005).

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèces
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiacées	Clostridium	<i>C.difficile</i>
			Ruminococcacées	Ruminococcus	<i>R. obeum</i>
	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillacées	Lactobacillus	<i>L.acidophilus, L.helveticus, L.casei</i>
			Enterococcacées	Enterococcus	<i>E. faecalis, E. faecium</i>
		Streptococcacées	Streptococcus	<i>S.salivarius, S.mitis, S.pyrogenes, S.pneumoniae</i>	
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidacées	Bacteroides	<i>B.fragilis, B.thetaiotaomicron</i>
			Prevotellacées	Prevotella	<i>P.multisaccharivorax</i>
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Bifidobacteriacées	Bifidobacterium	<i>B.longum, B.lactis, B.bifidum</i>
Proteobacteria	Gamma proteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriacées	Escherichia	<i>E. coli</i>
				Proteus	<i>P.mirabilis</i>
	Epsilon proteobacteria	Campylobacterales	Helicobacteracées	Helicobacter	<i>H.pylori</i>

### I.2.2.1 Phylum des Firmicutes

Bactéries à Gram positif, comprenant tout d'abord le groupe dit « Eubacterium rectale, Clostridium coccoides », qui est souvent le plus important (14 à 31 % des bactéries totales en moyenne). Ce groupe est composé d'espèces bactériennes appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Butyrovibrio* (Marteau et Doré, 2017).

Le phylum des Firmicutes comprend également le groupe « *Clostridium leptum* », avec notamment les espèces *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *Ruminococcus flavefaciens*, un groupe qui est aussi très souvent dans la dominance (16 à 22 % en moyenne) (Sghir *et al.*, 2000 ; Layandal *et al.*, 2005).

### **I.2.2.2. Phylum des Bacteroidetes**

Ce phylum représente jusqu'à 30 % de la population bactérienne on y retrouve notamment les bactéries du bacteroides qui sont des bactéries anaérobies sous forme de bacilles à Gram négatif et le genre *Prevotella* (Barbut et Joly, 2010).

### **I.2.2.3 Phylum des Actinobacteria**

Les *Actinobacteria* représentent en général moins de 10 % de la population du microbiote. Ce sont des bactéries Gram positives, notamment des genres *Actinomyces*, *Mycobacterium* ou *Bifidobacterium* (Barbut et Joly, 2010).

### **I.2.2.4 Phylum des proteobacteria**

Représenté par les *Enterobacteriaceae* et sont en quantité moindre dans le microbiote fécal (0,4 à 1 %). Ce sont des bacilles à Gram négatif, aéro-anaérobies facultatifs, le germe est représenté à 80 % par *Escherichia coli* (Kurakwa et al., 2013).

## **I.3 Méthodes d'études du microbiote intestinal**

### **1.3.1 Méthodes traditionnelles**

L'étude de microbiote intestinale a débuté à la fin du 19ème siècle, mais elle n'a suscité l'intérêt qu'au début des années 1960 (Savage, 2001). Et La plupart des connaissances sur la diversité bactérienne dans le tube digestif provient des études basées sur la culture bactérienne (Zoetendal et al. 2002).

Ces techniques de culture présentent certaines limites, En effet, les espèces sous représentées sont très difficiles à identifier et les milieux de culture disponibles n'était pas adaptés au développement de toutes les bactéries de part l'anaérobiose ou par le manque de certains nutriments, entre le prélèvement des l'échantillon et les manipulations pour la culture et l'identification, la composition pouvait être modifiée entraînant de faux résultats, On estime qu'environ 60% du microbiote est incultivable (Moore et Holdeman, 1974).

### **1.3. 2 Apparition des méthodes moléculaires**

La fin des années 1980, Carl Woese a découvert qu'une petite sous unité ribosomal (ARN16s dans le cas des bactéries) contenait des régions très conservées et des régions hypervariables (Woese, 1987). Ces régions hypervariables contiennent la signature du groupe

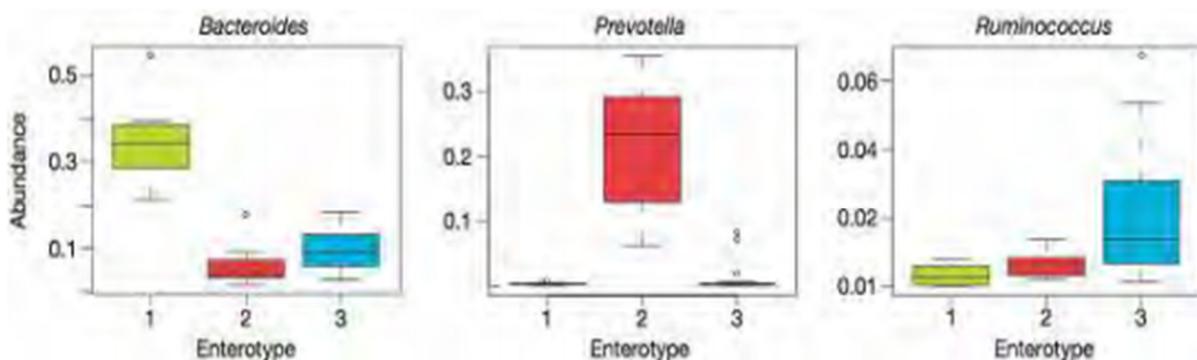
et de l'espèce phylogénétique, Grâce au développement des techniques moléculaires, et pour la prise de conscience que la santé humaine dépendait de microbiote qui se trouve à l'extérieur et à l'intérieur du corps humain, l'étude de la microbiologie intestinale a connu une renaissance dans la dernière décade (Motya, 2018).

Actuellement, deux techniques sont classiquement utilisées, la plus utilisée et la plus accessible est l'approche ciblée qui s'intéresse à un gène codant pour l'ARN du ribosome 16S qui est utilisé comme un marqueur universel de la phylogénie bactérienne, dont une partie est amplifiée par PCR (Polymerase Chain Reaction) puis à séquencé (Clooney *et al.* 2016).

Cette approche phylogénétique permet d'appréhender la composition en espèces d'un échantillon, La deuxième technique appelée le « Shotgun » (ou séquençage aléatoire global du métagénome), Consiste à séquencer directement l'ensemble de l'ADN de l'échantillon sans l'amplification ciblée cette approche permet d'accéder à l'ensemble des gènes dominants présents dans l'échantillon et donc d'accéder aux fonctions du microbiome (Qin *et al.* 2010 ; Weinstock, 2012). Ces deux techniques nécessitent l'utilisation d'outils de bio-informatique performants (Blottiere, 2018).

### ❖ Les entérotypes

L'application de ces techniques a conduit à l'apparition d'un nouveau concept appelé entérotype qui permet une division configurationnelle du paysage fonctionnel, écologique et médical du microbiome (Costea *et al.*, 2018). Au même titre que les groupes sanguins, un entérotype est une forme de signature microbienne. Il s'agit d'un groupe de bactéries intestinales nommé en fonction des microorganismes prédominants. Trois entérotypes ont été reconnus par la communauté scientifique internationale : les entérotypes *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus* (Figure 2) (Arumugam *et al.*, 2011).



**Figure 2:** Entérotypes selon le consortium MetaHIT (Qin *et al.*, 2010).

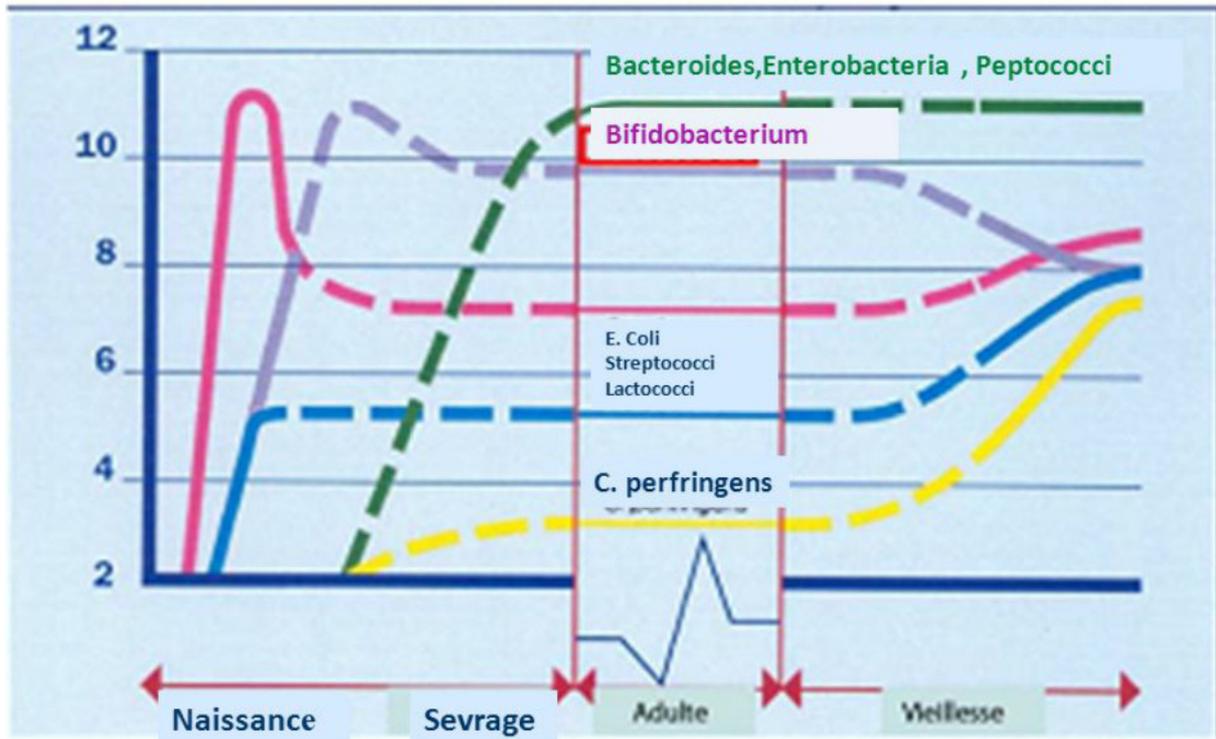
L'entérotipe 1 est dominé par *Bacteroides* et tire principalement son énergie à partir de la fermentation des sucres. Ce genre bactérien est riche en gènes codant pour la synthèse de la biotine (vitamine B8), l'entérotipe 2 est dominé par *prevotella* et tire son énergie à partir de la biodégradation des glycoprotéines de mucines. Il est riche en gènes codant pour la synthèse de la thiamine (vitamine B1). L'entérotipe 3 est dominé par *Ruminococcus* et tire également son énergie de la dégradation des mucines. Il est riche en gènes codant pour l'hème. (**Aroul et Bouzera, 2020**).

## **I.4 Evolution au cours de la vie**

### **I.4.1 De la naissance à l'équilibre**

L'utérus est un milieu où se trouve le fœtus humain qui vit dans un liquide amniotique stérile et dont le tube digestif est stérile dépourvu de microorganismes dit axénique (**Manus, 2011**).

La colonisation du tractus gastro-intestinal d'un nouveau-né débute à la naissance (Figure 3) (**Doré et Gorthier, 2010**). Il est alors colonisé par le biais de l'exposition aux microorganismes (**Favier et De vos, 2003**). Cette colonisation par les microorganismes commensaux est facilitée par l'immaturation de leur système immunitaire mais également indispensable au développement de celui-ci (**Oliveira et al., 2005 ; Duarte et al., 2004**).



**Figure 3:** Evolution de la flore bactérienne fécale au cours de la vie (Goulet, 2009).

#### ❖ Phase 1

Durant les premières 48 heures après la naissance, les premiers germes qui colonisent le tube digestif de façon massive et rapide est un microbiote peu diversifié. Ce sont des germes anaérobies facultatifs notamment des staphylocoques, des streptocoques et des entérobactéries (*Escherichia coli*) (Favier *et al.*, 2002). Certains germes aérobies sont retrouvés (Langhendries, 2006). La nature des germes rencontrés est déterminée essentiellement par la flore vaginale surtout fécale de la mère. Les germes qui composent l'environnement immédiat ont leur aussi leurs importance, l'ordre est de  $10^4$  à  $10^6$  UFC/mL du contenu colique (Bigache, 2019).

#### ❖ Phase 2

Dans les jours qui suivent, en considération de la haute teneur en oxygène initialement contenant dans l'intestin du nouveau-né, les germes anaérobies facultatifs vont créer un milieu favorable permettant la colonisation des bactéries anaérobies stricts par la consommation d'oxygène telles que : *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Bactéroides spp* (Favier et Vaughan, 2002). Ainsi, le potentiel redox se passe rapidement négatif et inhibe lui-même le niveau d'installation des genres aérobies (Campeotto *et al.*, 2002). L'ordre des

microorganismes au cours de cette phase est de  $10^9$  UFC/mL au deuxième jour (**Guaraldi et Salvatori, 2012**).

#### ❖ Phase 3

Cette phase démarre avec le début de la diversification alimentaire (soit vers 6 mois), Le nombre des entérobactéries, streptocoques et *clostridium* augmente. Aussi, la flore anaérobie stricte augmente et elle est plus diversifiée au profit d'une variété de microorganismes très spécifiques du colon (*Fusobacterium*, *Eubacterium*, etc.) (**Bigache, 2019**).

#### ❖ Phase 4

A la fin de la première année, la composition du microbiote intestinal se rapproche de celle de l'adulte. Vers l'âge de 2 ans, elle est considérée comme identique à celle d'un adulte (**Mackie et al., 1999**). Cette phase est caractérisée par une très grande augmentation de la flore anaérobie stricte dans la partie distale du colon (**Goulet, 2009**).

## I.5 Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal

### I.5.1 Facteurs propres à l'individu

La composition de la microflore est due à la génétique ceci a été démontré par une expérience réalisée sur des jumeaux monozygotes vivant dans un milieu dont les conditions de vie sont pareilles, présentaient une microflore semblables, alors que des personnes moins proche génétiquement comme les frères et les sœurs présentaient un microbiote plus distinct, malgré qu'elles partagent le même environnement (**Coudeyras et Forestier, 2010**).

### I.5.2 Mode d'accouchement

La composition de la flore intestinale est diversifiée en fonction du mode d'accouchement (césarienne ou par voie naturelle). En effet, Les enfants nés par voie vaginale ont un microbiote intestinal voisin à celui de la mère (flore vaginale, fécale et cutanée) (**Biasucci et al., 2010 ; Penders et al., 2006**). Tandis que ceux nés par césarienne sont exposés à l'environnement hospitalier et au microbiote cutané de la mère, et non au microbiote fécal et vaginal, à cause des conditions d'hygiène strictes de la césarienne. Ils présentent une communauté bactérienne proche de celle de la peau (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*) (**Dominguez et al., 2010**).

Les études ont montré que les enfants nés par voie vaginale ont une forte proportion de *Lactobacillus* et de *Prevotella*, et les enfants nés par césarienne ont une plus faible proportion de *Bacteroides fragilis* et *Bifidobacteries*, et comme avantage étaient colonisés par *Clostridium difficile* (Biasucci *et al.*, 2010).

Quel que soit la voie d'accouchement, les bactéries installées en premier sont toujours anaérobies facultatifs (entérobactéries, entérocoques, streptocoques). A noter que chez les nourrissons nés par césarienne, le microbiote anaérobie stricte se développe plus tardivement (bifidobactéries et bactéroïdes) et capable d'aller jusqu'à 6 mois de retard pour les *Bacteroides* (Dolié, 2018).

### **I.5.3 Age gestationnel**

Chez les nouveau-nés prématurés, un retard important de colonisation du microbiote intestinal est constaté par rapport aux nouveau-nés à terme, avec une réduction du nombre d'espèces bactériennes (tableau II) (Westerbeek *et al.*, 2006 ; Magne *et al.*, 2005).

La flore anaérobie (*Bifidobacterium* et *Bacteroides*) s'installe tardivement et est moins diversifiée (Bonaiti, 2012). Alors que, la flore aérobie (entérobactéries, entérocoques et staphylocoques) est plus élevée et s'implante plus rapidement (Andoh *et al.*, 2011 ; Arumugam *et al.*, 2011).

### **I.5.4 Facteurs de l'environnement**

La microflore intestinale d'un enfant né dans un pays développé diffère de celle d'un enfant né dans un pays en voie de développement, mais dans un même pays, il y aura également une variabilité selon que l'enfant soit né en milieu rural ou en milieu urbain. Les conditions d'hygiène, à la maison ou en milieu hospitalier auront également un impact (Sepp, *Jornal de Pediatria*, 2000).

La cinétique de colonisation par *Escherichia coli* semble dépendre des conditions d'hygiène : la bactérie est d'installation tardive dans les pays développés comparés aux pays en voie de développement (Nowrouzian *et al.*, 2003).

Quelques études ont mis en évidence l'implantation des Bifidobactéries à un niveau plus important. Elle est plus fréquente chez les enfants nés dans les pays en voie de développement (**Campeotto et al., 2007**).

### **I.5.5 Mode d'alimentation**

#### **I.5.5.1 Lait maternel et lait infantile**

Le mode d'alimentation est le facteur le plus étudiée (**Chalabi, 2017**). Il aurait un impact sur la composition de la flore intestinale des nouveau-nés (**Zhang et al., 2015**). La composition du microbiote développé chez un nourrisson nourrit au lait maternel est moins diversifiée que celle des nourrissons nourrit au lait infantile (**Campeotto et al., 2007**).

L'allaitement d'un nourrisson favorise une installation très rapide de la flore dominante du genre *Bifidobacterium* (**Brown et al., 2012 ; Fallani et al., 2010**). *Lactobacilles*, qui représentent entre 60 et 91 % du microbiote intestinal (**Cinquin, 2005**). L'implantation des entérobactéries, en parallèle et surtout celles des *Clostridium* et des *Bacteroides* se fait à un niveau moins élevé et retardé (**Nataro and Kaper, 1998 ; Hobbies et al., 1997 ; Rodrigues et al., 1996**).

Les enfants nourris au lait artificiel développent un microbiote complexe composé de bactéries anaérobies strictes telles : *Bacteroides*, *Clostridium* et *Staphylocoques* (**Harmsen et al., 2000**), et une proportion plus élevée de bactéries aérobies. Ils sont plus atteints par les troubles gastro-intestinaux comme par exemple les diarrhées infectieuses (à rota virus en particulier), et ont aussi un risque plus élevé d'avoir des allergies surtout alimentaires, contrairement aux enfants nourris au sein qui présentent moins de risque (**Grosdemange, 2014**).

Dès qu'une alimentation mixte est adoptée, la flore semble reprendre un profil de flore du nouveau-né nourri au lait artificiel. La différence d'implantation est expliquée par l'absence du pouvoir tampon du lait maternel entraînant un pH colique faible (5 à 6) ce qui favorise l'implantation des bifidobactéries et lactobacilles, et qui est défavorable aux autres genres. Cependant, l'atténuation des différences entre les deux populations, par l'amélioration des formules de lait infantile, pouvant contenir des facteurs bifidogènes tels que les oligosaccharides, d'une part et par modification des autres conditions de colonisation de flore observée, d'autre part (**Massot et al., 1982**).

Le lait maternel renferme l'essentiel pour donner à l'enfant ce qu'il faut pour fortifier ses défenses ainsi il est riche en bactéries commensales comme : *Staphylocoques*, *Streptocoques* (Martin *et al.*, 2010).

### I.5.5.2 Alimentation de l'adulte

Au moment de sevrage, vers deux ans, l'ingestion d'aliment solide induit des modifications du microbiote dont les différences entre les deux populations bactériennes s'atténuent, en hébergeant un microbiote complexe et proche de celle d'un adulte (Massot *et al.*, 1982).

### II.5.5.3 Régime alimentaire

Le régime alimentaire serait l'un des facteurs clés influençant la composition du microbiote (tableau II), en particulier, les espèces *Bacteroides* sont associées quantitativement à un régime riche en protéines et en graisses, tandis que les espèces de type *Prevotella* sont associées à un régime riche en sucre (Wu *et al.*, 2011).

**Tableau II** : résumé des dysbioses induites par l'alimentation (Brown *et al.*, 2012).

Régime	Bactéries altérées	Effets sur les bactéries
Riche en graisse	<i>Bifidobacterium spp</i>	Diminution (absentes)
Riche en graisses et en sucre	<i>Clostridium innocuum</i> <i>Catenibacterium mitsuokai</i> et <i>Enterococcus spp</i> <i>Bacteroides spp</i>	Augmentation   Diminution
Pauvre en glucides	<i>Bactroidetes</i>	Augmentation
Hypocalorique	<i>Clostridium</i>	Diminution
Glucides complexes	<i>Mycobacterium avium</i> <i>Paratuberculosis</i> et <i>entérobactéries</i> <i>B. longum</i> sous espèce <i>longum</i> , <i>B. breve</i> et <i>B.</i> <i>thetaitaomicron</i>	Diminution   Augmentation
Sucres raffinés	<i>C. difficile</i> et <i>C. perfringens</i>	Augmentation
Végétarien	<i>E. coli</i>	Diminution
Riche en oméga 6	<i>Bacteroidetes</i>	Diminution

	<i>Firmicutes, Actinobacteria</i> et <i>Proteobacteria</i>	Augmentation
	$\delta$ - <i>Proteobacteria</i>	Augmentation
Graisse du lait animal	$\delta$ - <i>Proteobacteria</i>	Augmentation

#### I.5.5.4 Personnes âgées

Une diminution de la proportion des bifidobactéries est remarquée avec une augmentation des *Clostridium*, *Enterobacteriaceae* et des *Enterococcus*. La charge des firmicutes et bacteroides est modifiée avec une augmentation claire des bacteroides et une perte des firmicutes (**Duncan et Flint, 2013**). La partie non cultivable de la flore et la diversité augmente avec l'âge (**Goulet, 2009**).

#### I.5.6 Exposition aux antibiotiques

L'antibiotique peut détruire les fonctions intéressantes du microbiote colique (**Abadie, 2015**). Une antibiothérapie a un effet d'éliminer les entérobactéries sensibles, ainsi la sélection d'entérobactéries résistantes (**Amdremont, 2015**).

L'antibiothérapie peut induire une colite pseudomembraneuse et souvent une diarrhée suite à un déséquilibre du métabolisme microbien et aussi une infection fongique qui est la conséquence de la réduction d'une flore commensale anaérobies (**Abadie, 2015**).

Une étude a été réalisée par **Penders et al. (2006)**, montre que la prise d'antibiotiques par un enfant pendant le premier mois de sa vie entraîne une diminution du nombre de *Bifidobacterium* et de *Bactéroides fragilis*. De plus, l'antibiothérapie chez la femme per partum a montré une présence de bactéries insensibles à l'antibiotique, provoquant ainsi des infections natale (**Stoll et al., 2002**).

#### I.5.7 Influence du milieu digestif sur la biodiversité du microbiote intestinal

De nombreux facteurs du milieu digestif contrôlent la distribution et l'abondance des espèces microbiennes comme la sécrétion du liquide gastrique qui fait changer le pH du milieu ; le pH physiologique variant de 5,5 au niveau du colon proximal à 7 au niveau du colon distal (**Gagliardi et al., 2018 ; Castanys-Muñoz et al., 2016 ; Qin et al., 2010 ; Dethlefsen et al., 2006**). Aussi, le péristaltisme gastro-intestinal, les sécrétions digestives et la

présence d'exsudats tissulaires ou de cellules mortes jouent un rôle dans la biodiversité et l'abondance du microbiote digestif (**Holzapfel *et al.*, 1998**).

## **I.6 Fonctions du microbiote intestinal**

### **I.6.1 Fonction de barrière et protection**

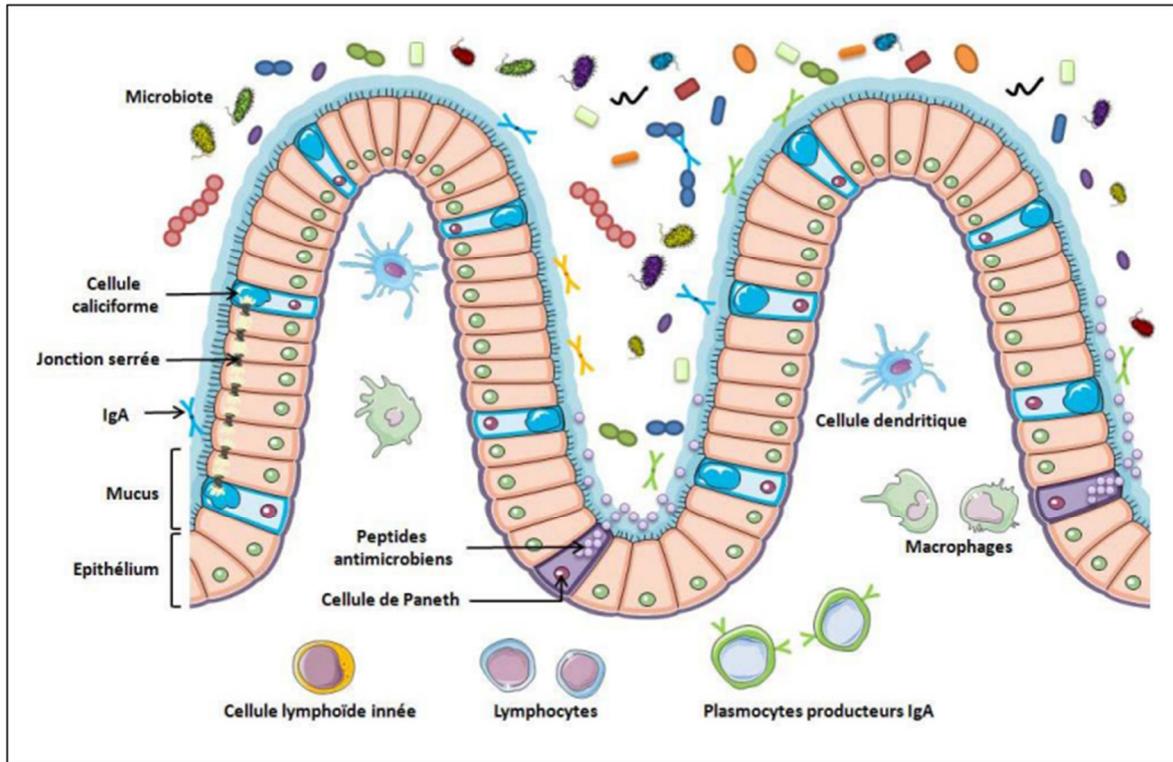
Il existe une compétition entre les agents pathogènes et les bactéries commensales pour les nutriments et les sites d'adhésion épithéliale dans la lumière intestinale (**Gong *et al.*, 2019**). Ces bactéries sécrètent des bactériocines qui inhibent la croissance de souches bactériennes proches de la bactérie productrice (**Joséphine, 2018**).

On outre, le microbiote intestinal est capable de synthétiser des acides lactiques qui diminuent le pH local et empêche la prolifération de certains pathogènes (**Grall et Andremont, 2017**). Ensuite, les bactéries et leurs produits maintiennent une certaine distance avec les cellules de l'hôte en régulant la quantité de mucus produite en modulant les gènes codant pour les mucines (**Joséphine, 2018**).

Aussi, une production des bactériocines par les cellules épithéliales, les entérocytes et les cellules de paneth suite à une communication étroite entre les bactéries commensales et les cellules épithéliales (**Hooper *et al.*, 2001**). Enfin, la sécrétion d'IgA par les plasmocytes de la muqueuse intestinale limite le contacte du pathogène avec la surface épithéliale et son entrée dans la muqueuse (**Joséphine, 2018**).

### **I.6.2 Fonctions de structuration et de développement immunitaire**

Il existe un lien entre la flore bactérienne, la muqueuse intestinale et le système immunitaire. Ce dernier va permettre le développement des défenses immunitaires préservant par la suite l'homéostasie et l'intégrité de l'hôte (Figure 4) (**Corthier et Doré, 2010**). La flore microbienne est impliquée aussi dans la physiologie intestinale notamment la structure et la fonction de l'épithélium, vu que les bactéries du microbiote sont responsables de l'élaboration de la micro vascularisation de l'épithélium intestinal (angiogénèse) et de la motilité intestinale (**Stappenbeck *et al.*, 2002**).



**Figure 4:** Organisation schématique de la barrière intestinale (Nicolas, 2016).

### I.6.3 Fonction métaboliques

#### I.6.3.1 Métabolisme des glucides

Les polymères glucidiques non digestibles par les enzymes humaines sont transformés, en anaérobiose, en métabolites fermentaires (monomères glucidiques assimilables) par les bactéries du microbiote au niveau du côlon (Rambaud, 2004), grâce à une grande variété d'enzymes appelées carbohydre-actives enzymes (CAZymes) des bactéries fibrolytiques (*Bacteroides* et *Bifidobacterium*) (Cantarel *et al.*, 2017). Ensuite, ces monomères produits sont métabolisés (Mirand, 2009), en acides gras à chaîne courte (propionate et butyrate) (Abadie, 2015). Ces derniers vont avoir différentes fonctions dans l'homéostasie intestinale (Dolié, 2018), pouvant être utilisés encore comme des éléments énergétiques. Ils ont de plus un rôle d'immuno-modulateurs et peuvent être impliqués aussi dans le maintien d'un état anti-inflammatoire au niveau intestinal (Quévrain et Seksik, 2012).

#### I.6.3.2 Métabolisme des gaz

Une grande quantité d'hydrogène est produite au cours du processus de la fermentation des glucides dans le colon (Perez *et al.*, 2007). L'effet de la fermentation a un

lien avec la capacité de l'écosystème à éliminer cet hydrogène (**Beaugerie et Sokol, 2014**). Différentes voies seront utilisées : Une partie d'hydrogène est évacuée par voie pulmonaire et par les gaz rectaux (**Bond et al., 1971**). Cependant, une quantité importante est métabolisée par les microorganismes coliques dit hydrogénotrophes (**Christl et al., 1992**). Ils sont de trois types chacun utilise une voie métabolique différentes : Les archées méthanogènes, les bactéries acétogènes (**Landman et Quévrain, 2016**), et enfin les bactéries sulfatoréductrices (**Roediger et al., 1993**), qui synthétisent des sulfures qui sont délétères pour le colonocyte dont le genre prédominant est le *Desulfovibrio* (**Macfarlane et Gibson, 1994**).

### I.6.3.3 Métabolisme des protéines

Les protéines et leurs produits de dégradation sont les principales sources d'azote et d'énergie dans le colon (**Quévrain et Seksik, 2012**). La dégradation de ces protéines nécessite l'intervention des espèces bactériennes ayant des activités enzymatiques complémentaires (protéases, désaminases et transaminases) (**Dolié, 2018**).

Les bactéries protéolytiques (les *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*) ont une activité protéasique ; elles hydrolysent les protéines en petits peptides assimilables (**Macfarlane et Cumming, 1991**). Ils sont utilisés dans la croissance de certaines bactéries, et libèrent des acides aminés non indispensables pour leur croissance, mais assimilables par d'autres bactéries qui ne dégradent pas les peptides (**Gérard et Bernalier-donadille, 2007**). Ils sont utilisés comme sources d'énergie, d'azote, et utilisés aussi dans la protéosynthèse microbiennes (**Macfarlane et Gibson, 1994**).

### I.6.3.4 Métabolisme des lipides

Les lipases issues de certaines bactéries permettent d'hydrolyser les triglycérides à chaînes longues (**Aurore, 2015**). Les acides gras subiront alors plusieurs modifications (hydrolyse, oxydation et réduction) grâce aux bactéries du microbiote intestinal (**veiga et al., 2005**).

Par ailleurs, le microbiote intestinal est capable de métaboliser le cholestérol en coprostanol, non absorbé par l'intestin et éliminé dans les fèces (**Lichtenstein, 1990**). Les acides biliaires sont un produit de transformation du cholestérol par le foie (**Desurmont, 2019**). Ils sont également métabolisés et réabsorbés dans l'iléon terminal (**Dolié, 2018**). Seuls 5 % des acides biliaires secondaires déconjugués par la flore bactérienne colique sont éliminés dans les selles (**Marchesseau, 2019**).

### I.6.3.5 Synthèse de vitamines

Les vitamines B12, B8 et K2 sont produites en grande quantité par le microbiote intestinal et constituent un apport vitaminique suffisant pour l'hôte. D'autres vitamines sont produites par le microbiote intestinal, mais en quantité insuffisante pour couvrir nos besoins c'est le cas des vitamines B1, B2, B6 et B9 (Tableau III) (**Joséphine, 2018**).

**Tableau III:** Synthèse vitaminique du microbiote (**Laaboub, 2019**).

Vitamine	Implication
<b>K</b>	Coagulation sanguine, métabolisme des os.
<b>B12</b>	Synthèse de neuromédiateurs, synthèse de l'ADN, synthèse des acides gras
<b>B9</b>	Synthèse de l'ADN, synthèse de certains acides aminés
<b>B6</b>	Métabolisme des acides aminés, réaction d'hydrolyse du glycogène en glucose
<b>B8</b>	Métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés, ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B9 et B12.
<b>B2</b>	Transformation des aliments simples (glucides, lipides et protéines en énergie, métabolisme de réparation des muscles

### I.6.4 Absorption

La flore intestinale absorbe l'eau et les électrolytes du tube digestif. Un certain nombre d'ions traversent de manière passive la barrière intestinale en fonction du gradient de concentration en électrolytes de part et d'autre de cette barrière. D'autres échanges électrolytiques utilisent de l'énergie et sont permis grâce à leur seuil de concentration, les AGCC (acide gras à chaîne courte) stimulent en effet de manière plus ou moins marquée l'absorption d'électrolytes et d'eau au niveau colique (**Papillon et al., 1999**).

### I.6.5 Production d'acide linoléique conjugué

L'acide linoléique conjugué est produit par différents groupes bactériens tels que les Bifidobactéries, les lactobacilles, les propionibactéries, les entérocoques et les lactocoques.

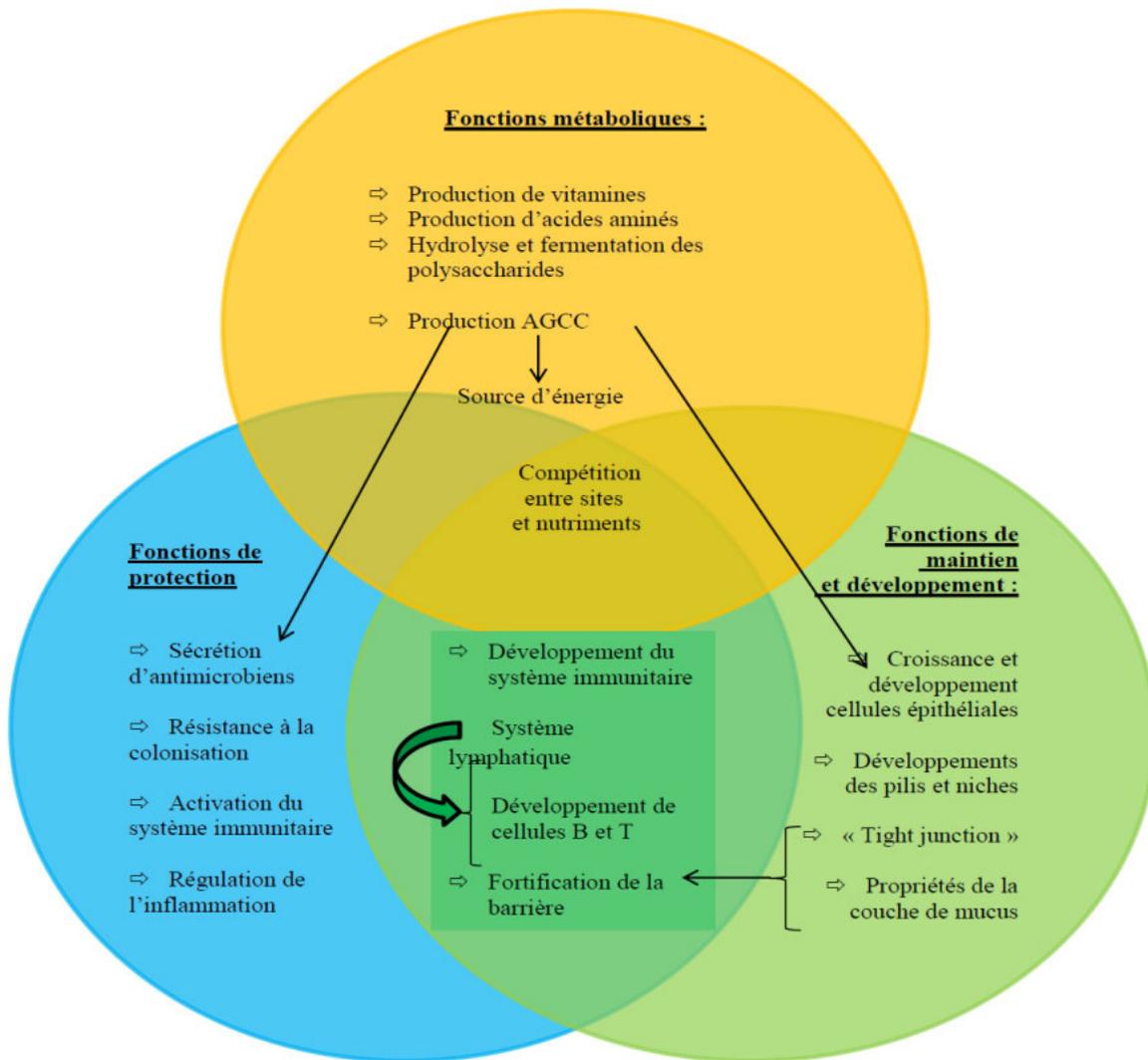
C'est un mélange d'isomères conjugués essentiels aux acides gras. Sa fonction est mal connue, mais il semble représenter un avantage préventif contre l'obésité et le diabète. Il semble avoir des avantages immunologiques pour l'hôte, mais c'est aussi un facteur important dans le développement et la croissance de nouveau-nés (**Castanys-Munoz *et al.*, 2016**).

#### **I.6.6 Production de neurotransmetteurs**

Le microbiote produit à partir de l'alimentation, des acides aminés essentiels tels que le tryptophane ou la tyrosine sont impliqués pour assurer la production de sérotonine produite à 95 % par notre intestin, et en dopamine, mais aussi en acétylcholine et en acide gamma aminobutyrique (GABA) (**Desurmont, 2019**).

#### **I.6.7 Interconnexions des fonctions du microbiote intestinal**

Les fonctions du microbiote intestinal ne sont pas indépendantes mais enchevêtrées les unes à l'intérieur des autres (figure 5) (**Bonaiti, 2012**).



**Figure 5:** Interconnexions des fonctions du microbiote intestinal (Bonaiti, 2012).

# **Chapitre II :**

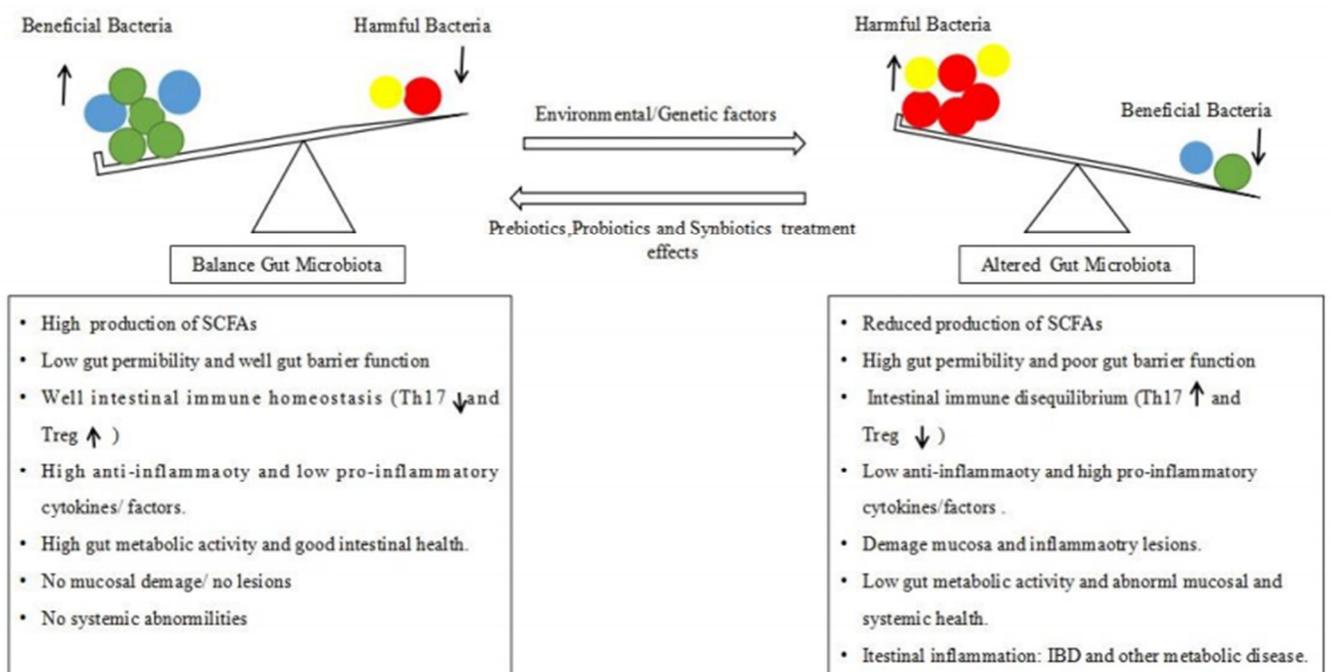
## Dysbiose et pathologies

## Chapitre II : Dysbiose et pathologies

### II.1. Définition de Dysbiose

Dans des conditions normales d'individus sains, il existe une communication et une régulation croisée entre l'hôte et le microbiote dans l'intestin, ce qui crée un équilibre homéostatique des bactéries afin que le tractus gastro-intestinal reste sain et exempt de prolifération de bactéries potentiellement pathogènes (**Degruttola *et al.*, 2016**). Lorsque la relation entre les membres du microbiote, les produits métaboliques et le système immunitaire de l'hôte est perdue, une dysbiose se produit (**Doré et Corthier, 2010**).

Le déséquilibre du microbiote intestinal ou dysbiose, est caractérisé par une diminution de la biodiversité et le développement des bactéries potentiellement pathogènes aux dépens d'autres (figure 6) (**Lamas *et al.*, 2016**). Il peut favoriser le développement des maladies métaboliques. Cependant, en plus des maladies inflammatoires intestinales, d'autres maladies peuvent également provenir du microbiote intestinal (**Burcelin *et al.*, 2013**). Ceci est résumé dans le tableau IV.



**Figure 6:** le microbiote intestinal de l'individu sain (à gauche), le microbiote intestinal du patient atteint d'une dysbiose intestinale (à droite) et les effets pré, pro et symbiotiques (**Khan *et al.*, 2019**).

**Tableau IV : Pathologies associées à des dysbioses du microbiote intestinal (de Vos W et de Vos E, 2012).**

<b>Pathologies</b>	<b>Observations les plus pertinentes et corrélations potentielles</b>
Maladie de Crohn	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>F. Prausnitzii</i>
Rectocolite hémorragique	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>A. muciniphila</i>
Syndrome de l'intestin irritable	Augmentation de <i>Dorra</i> et de <i>Ruminococcus</i>
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	Forte diminution de la diversité du microbiote Présence de <i>C. difficile</i>
Cancer colorectal	Variation des <i>Bacteroides</i> Augmentation des <i>Fusobacteria</i>
Allergie / Atopie	Diversité altérée Signatures microbiennes spécifiques
Maladie coeliaque	Composition altérée particulièrement dans L'intestin grêle
Diabète de type 1	Signature microbienne particulière
Diabète de type 2	Signature microbienne particulière
Obésité	Rapport <i>Bacteroidetes</i> / <i>Firmicutes</i> spécifique

## II.2 Facteurs de risque de dysbiose intestinale

Les facteurs de risque de dysbiose sont décrits : malnutrition, vieillissement, diabète/syndrome métabolique (**Fernandes *et al.*, 2014 ; Musso *et al.*, 2010**), le Stress, le traitement aux antibiotiques ou la prise d'autres médicaments (comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les laxatifs, les ralentisseurs de transit par exemple...), pathologie infectieuse digestive, régime restrictif et le manque d'enzymes digestives plus ou moins associée à une intolérance alimentaire (intolérance au lait ou à la viande par exemple) (**Gagliardi *et al.*, 2018 ; Levy *et al.*, 2017**).

## II.3 Différents types de dysbiose intestinale

### II.3.1 Dysbiose putréfensive

Le métabolisme d'un régime riche en graisse, en viande et pauvre en fibres peut entraîner la production de grandes quantités d'ammoniac, d'amines et de phénols, ce qui peut provoquer des troubles digestifs chez l'hôte (gaz, ballonnements intestinaux, douleurs intestinales) (**Kirsch, 1990**). La dysbiose générée est dite putréfensive car elle est caractérisée par une augmentation du nombre de bactéries putréfactives (principalement les Bactéroïdes) (**Murphy *et al.*, 2015**).

### II.3.2 Dysbiose fermentative

La production réduite d'acide gastrique lors de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) par exemple peut être à l'origine d'une prolifération microbienne anormale au niveau de l'intestin grêle conduisant à un excès de fermentation bactérienne à ce niveau. On appelle cela une dysbiose fermentative. Elle est décrite chez les individus présentant le syndrome du côlon irritable (SCI) (**Magge and Lembo, 2012**).

### II.3.3 Dysbiose de sensibilité

Une dysbiose de sensibilité est associée avec une perte de tolérance du microbiote intestinal dont les causes génétiques (provoquant des réactions anomalies aux composants du microbiote intestinal) jouent un rôle important et sont liés à MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin) et autres maladies similaires (**Khor *et al.*, 2011**). Dans la dysbiose de sensibilité, les modifications du microbiote intestinal sont caractérisées par une diminution du nombre des bactéries probiotiques et une augmentation des microorganismes pathogènes (pathobiontes) (**Chapman-Kiddell *et al.*, 2010**).

### II.3.4 Dysbiose fongique

La dysbiose fongique est caractérisée par la multiplication d'espèces fongiques (dont *Candida*) favorisée par la consommation d'un régime riche en sucres et pauvre en fibres (Eaton et Howard, 1998).

## II.4 Dysbiose et pathologies métaboliques

### II.4.1 Obésité

L'obésité est l'un des problèmes de la santé publique qui touche au moins 400 millions de personnes (Angelakis, 2012). Elle est définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle (Dolié, 2018), aussi par l'index de masse corporelle (IMC) correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en Kg/m<sup>2</sup> supérieur ou égal à 30 Kg/m<sup>2</sup> (Jacobi et al., 2010). Associée à des troubles graves notamment le diabète, le cancer et les maladies cardiovasculaires (Ogden et al., 2007 ; Hensrud et al., 2006).

La composition du microbiote est en générale diversifiée chez l'obèse, avec une augmentation de la proportion des firmicutes et des Actinobacteria, une diminution de celle des bacteroides (Turnbaugh, 2006), par rapport aux individus maigres et anorexiques (Armougom et al., 2009 ; Ley et al., 2006).

Les meilleures preuves sont expérimentales : le transfert du microbiote des souris obèses à des souris axéniques induisait une extraction de calories plus importante des aliments riche en graisses ingérés que celle induite par le transfert d'un microbiote de souris minces, provoquant une prise de poids important (Turnbaugh et al., 2008). Aussi la perte de poids semble corrélée avec l'augmentation de la proportion de Bacteroides, au total, ces données suggèrent donc un lien entre le microbiote intestinal et l'obésité (Backhed et al., 2005).

Dans une étude chez les enfants en surpoids a montré une présence accrue de *Staphylococcus aureus* pourrait être un acteur prépondérant dans la réaction inflammatoire développant ensuite une obésité après plusieurs années (Kalliomaki et al., 2008). De plus, un déclin dans les bactéries productrices de butyrate (*Eubacterium rectal*, *Faecalibacterium pransnitzii*, *Roseburia intestinalis*), avec une augmentation proportionnelle de pathogènes

opportunistes (*Bacteroides caccae*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum* et *Escherichia coli*) (Qin *et al.*, 2012).

D'un autre côté, dans l'obésité, une modification importante de la flore intestinale s'accompagne d'une perfusion continue de LPS (lipopolysaccharides) composant des parois des bactéries Gram négatif (Creely *et al.*, 2007), qui se fixe sur ses récepteurs à la surface des macrophages (TLR4 et CD14) déclenchant une réaction inflammatoire via les voies MYD88, induisant une endotoxémie augmentée, génère une infiltration importante du tissu adipeux par des macrophages, une intolérance au glucose, une insulino-résistance, le stockage de lipides dans le foie et une prise de poids (Burcelin, 2013).

## II.4.2 Diabète

Il devient de plus en plus évident que le microbiote intestinal contribue à de nombreuses maladies humaines, notamment le diabète de type 1 et de type 2 (Baohman, 2016).

### II.4.2.1 Diabète type 2

Le diabète de type 2 est un trouble complexe influencé à la fois par une composante génétique et environnementale (Zhang *et al.*, 2015), dit aussi diabète non insulino-dépendant (DIND), une étude a montré que l'espèce *Bacteroides vulgatus* et le genre *Bifidobacterium* étaient moins représentés et l'augmentation de *Prevotella* et *Akkermansia* qui dégrade la mucine (Shin *et al.*, 2014 ; Everard *et al.*, 2013).

Dans la population diabétique de type 2 après un séquençage des selles (Wu *et al.*, 2009). De plus, le ratio Bacteroidetes/Firmicutes ainsi que le ratio *Bacteroides-Prevotella* /*Clostridium-Eubacterium* rectale étaient corrélés significativement et positivement avec la concentration de glucose dans le sang, aussi l'augmentation de la classe des *Proteobacteria* chez les sujets diabétiques et corrélée positivement avec la glycémie (Larsen *et al.*, 2010).

### II.4.2.2 Diabète type 1

Diabète insulino-dépendant (DID) est une maladie auto-immune due à la destruction des cellules bêta du pancréas responsables de la sécrétion d'insuline par les cellules T (Abdellatif et Sarvetnick, 2019 ; Golden *et al.*, 2015). une première étude métagénomique

était réalisée pour comparer les selles d'enfants touchés par le DID et d'enfants sains a montré que les principales différences sont rencontrées, l'augmentation du genre *Bacteroides* chez les diabétiques alors que le genre *Prevotella* et les bactéries productrices du butyrate comme : *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Anaerostipes*, *Roseburia* étaient fortement diminué (**Brown et al., 2011**).

L'extraction des données d'ARN 16S a montré une proportion plus faible de bactéries productrices de butyrate et dégradant les mucines (*Prevotella* et *Akkermansia*) (**Murri et al., 2013 ; Brown et al., 2011**). Au niveau intestinal chez les malades entraînant une augmentation de la perméabilité intestinale et donc du transfert d'antigène qui pourrait contribuer au développement d'une réaction auto-immune et donc l'établissement d'un diabète insulino-dépendant (**Bonaiti, 2012**).

## **II.5 Dysbiose et maladies intestinales**

### **II.5.1 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

#### **II.5.1.1 Généralités**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) se caractérisent par une atteinte inflammatoire sévère du tractus gastro-intestinal. Ce sont des pathologies chroniques évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Le terme MICI regroupe deux entités principales: la maladie de Crohn (MC) et la recto-colite hémorragique (RCH) (**Aurélie, 2014**). Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut toucher tous les niveaux du tube digestif de la bouche à l'anus, mais est principalement retrouvée au niveau de l'intestin. Dans la rectocolite hémorragique, l'inflammation est localisée au niveau du côlon et du rectum (**Khaoula, 2019**).

Elles sont caractérisées par des symptômes cliniques tels que la diarrhée, des douleurs abdominales, un saignement rectal, et l'apparition d'ulcères dans la muqueuse, impliquant une réponse pathologique à la fois dans le système immunitaire inné et adaptatif, ainsi que dans l'épithélium et l'endothélium intestinal (**Engel et Neurath, 2010 ; Baumgart et Carding 2007**);). Le développement des MICI est multifactoriel et n'est pas encore clair (**Dignass et al., 2010**). Plusieurs facteurs sont à la base de ces maladies, en particulier les facteurs génétiques, environnementaux, microbiens et le dysfonctionnement du système immunitaire (**Martin, 2017**).

### ❖ Facteurs génétiques

La susceptibilité génétique joue un rôle important dans le développement des MICI comme le prouvent les études de concordance chez les jumeaux (taux plus élevé de concordance chez les Jumeaux monozygotes (35 %) par rapport aux hétérozygotes (4 %) (**Spehlmann *et al.*, 2008**).

De plus, l'incidence des maladies inflammatoires intestinales dans les familles ayant un membre atteint d'une de ces pathologies, est supérieure à celle de la population générale une prédisposition génétique est soulevée, car 2 à 14 % des maladies atteints de MC présentent des antécédent familiaux (**orholm *et al.*, 1991**).

En 1996, le gène NOD2 (Nucléotide oligomérisation Domain 2) ou CARD15 (Caspase Recruitment Domain 15) a été identifié comme le premier gène dont les variations génétiques ont un effet direct sur la MC (**Hugot *et al.*, 1996**). Le NOD2 code pour une molécule intracellulaire activable par des composants de la paroi bactérienne à savoir les muropeptides dérivés du peptidoglycane. Il participe donc à la reconnaissance et à la réponse de l'hôte *vis-à-vis* de bactéries (**Forbes *et al.*, 2016**).

### ❖ Facteurs immunologiques

Dans les MICI, la perméabilité intestinale est perturbée, ce qui favorise l'entrée des antigènes/bactéries lumineux dans la lamina propria. Les motifs bactériens sont reconnus par un groupe de récepteurs appelés Toll Like Receptors (TLR). Ces derniers deviennent alors actifs et vont stimuler des cascades de signalisations qui vont aboutir à la production de cytokines pro-inflammatoires et à l'induction de signaux de co-stimulation pour initier la réponse immunitaire adaptative effectrice. La stimulation des cellules dendritiques par l'antigène entraîne le recrutement et la formation de différents sous-types de populations lymphocytaires (Th1, Th2 et Th17). La RCH semble être surtout médiatisée par une réponse immunitaire de type Th2 alors que la MC semble être médiée par une réponse de type Th1 et Th17 (**Oumaira, 2018**).

### ❖ Facteurs environnementaux

L'augmentation progressive de l'incidence des MICI dans les pays industrialisés ou en voie de développement semble indiquer une influence très importante des facteurs environnementaux dans l'étiopathologie de la maladie. En effet, les agents infectieux, le stress, l'alimentation, l'allaitement maternel, la vaccination et la pollution peuvent augmenter le risque de MICI, ainsi que le tabagisme et l'appendicectomie qui ont un rôle clairement établie dans le développement et l'évolution de la maladie (**Cosnes, 2016; Gardenbroek et al., 2012; Andersson et al., 2001**).

L'hypothèse de l'hygiène permet d'intégrer les facteurs d'environnement aux données connues de la physiopathologie des MICI. Une amélioration des conditions d'hygiène, notamment au cours de l'enfance, est souvent émise pour expliquer l'augmentation de l'incidence des MICI dans les pays en voie de développement et l'augmentation de l'incidence des MICI depuis la dernière guerre (**Klement et al., 2008**).

#### II.5.1.2 Implication du microbiote intestinal dans les MICI

Des études moléculaires, indépendantes de la culture, basées principalement sur le séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S, ont permis de mettre en évidence certaines anomalies du microbiote intestinal au cours des MICI. Selon **Seksik (2010)**, ces anomalies sont :

- une forte instabilité du microbiote au cours du temps ;
- la présence d'environ 30 % de bactéries inhabituelles ;
- une restriction de la biodiversité généralement aux dépens du phylum des firmicutes ;
- une augmentation de la concentration bactérienne muqueuse.

Cette dysbiose se caractérise par l'absence de certaines bactéries, comme *Faecalibacterium prausnitzii* et *Clostridium leptum*, mais aussi par une augmentation de certains pathogènes comme *Escherichia coli* ou *Mycobacterium avium* paratuberculosis. par conséquent, La dysbiose est un facteur clé dans la physiopathologie des MICI (**Sokol et al., 2009**).

## II.5.2 Syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble gastro-intestinal fonctionnel qui est caractérisé par un inconfort ou une douleur chronique abdominal (**William, 2015**), sans anomalie anatomique caractérisée, associée à des perturbations du transit intestinal constipation, diarrhée ou alternance des deux, qui sont plus marquées (**Duboc et al., 2016**). Il a été montré que la maladie SII est à l'avantage d'une rupture d'homéostasie immunitaire et de l'inflammation locale (**Lee et Bak, 2011**).

La majorité des patients souffrant de la maladie ont été atteints d'infection aiguës intestinales dues aux espèces *Salmonella* et *Shigella* et à *Campylobacter jejuni* (**Spiller, 2007; Ji et al., 2005; Thornley et al., 2001; Mckendrick et Read, 1994**).

Des études toutes utilisant des nouvelles techniques moléculaires ont montré une diminution constante de l'espèce *Bifidobacterium* que ce soit chez le SII avec diarrhée ou avec constipation (**Kerckhoffs et al., 2009; Malinen et al., 2005**). En plus de la diminution des *Bifidobacterium*, une augmentation des *Proteobacteria* et des Firmicutes ainsi qu'une diminution des Bacteroides et Acinetobacter (**Krogius-Kurikka et al., 2009**).

## II.5.3 Dysbiose et cancer colorectal

### II.5.3.1 Définition

Le cancer colorectal est un cancer siégeant dans la région du colon et du rectum caractérisé par une prolifération anormale de cellules dans le gros intestin et par la formation de carcinomes glandulaires ou adénocarcinomes (**Hill et al., 1978**). Il s'agit du cancer du tube digestif le plus fréquent, causé par l'accumulation de mutations dans différents gènes au sein des cellules qui tapissent la couche la plus interne de la paroi colique appelée « muqueuse ». Ces mutations sont responsables de la prolifération excessive et anarchique de ces cellules, conduisant à la formation de petites tumeurs initialement bénignes appelées « adénomes » ou « polypes adénomateux ». Ces polypes peuvent se transformer secondairement en tumeurs malignes c'est-à-dire cancéreuse (également appelées « adénocarcinomes »), qui ont la capacité d'infiltrer progressivement l'épaisseur de la paroi du colon, puis de se propager à l'extérieur du colon pour donner naissance à des métastases (**DeGrmont, 2012**).

### II.5.3.2 Facteurs de risques

Les facteurs de risque de cancer colorectal regroupent l'âge supérieur à 50 ans des deux sexes, les maladies inflammatoires d'intestin, un antécédent personnel ou familial, une prédisposition génétique (une polypose adénomateuse familiale, ou cancer colorectal héréditaire polyposique), la consommation excessive de viande rouge ou d'alcool, le tabagisme et l'obésité. Les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80 % des cas, surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans 5 % des cas (**Kechiti et al., 2019**).

### II.5.3.3 Implication du microbiote

De nombreuses études soutiennent maintenant le concept selon lequel le microbiote intestinal serait un facteur environnemental majeur pouvant moduler le risque de cancer colorectal (**Sears et Pardoll, 2011; Rowland, 2009**).

Des études récentes ont montré que les bactéries symbiotiques du microbiote peuvent directement causer le cancer. C'est le cas d'*Escherichia coli*, une des bactéries anaérobies facultatives de la flore colique. Par conséquent, certaines souches d'*Escherichia Coli* synthétisent une génotoxine, la colibactine, ces bactéries induisent des cassures d'ADN double brin dans les cellules de la muqueuse intestinale et provoquent une instabilité chromosomique, des mutations génétiques et une transformation cellulaire, qui sont les principaux moteurs de la carcinogenèse. Les souches bactériennes du microbiote intestinal peuvent produire des métabolites ou des toxines qui endommagent l'ADN des cellules de l'hôte, qui peuvent être des facteurs prédisposant au développement du cancer colorectal. (**Nougayrède et Oswald, 2011**).

Dans une autre étude, des microorganismes des genres *Enterococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* prédominaient dans le compartiment luminal des patients cancéreux comparés aux sujets contrôles, alors que la famille *Lachnospiraceae*, qui comprend des bactéries productrices de butyrate, une substance bénéfique pour l'intestin, y étaient moins abondantes (**Wang et al., 2012**). Les groupes bactériens *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Proteobacteria* sont observés en abondance à la surface de la muqueuse intestinale chez les patients porteurs d'adénomes comparés aux sujets indemnes (**Samapareddy et al., 2012**). Chez un même patient, une analyse comparative d'échantillons de résections tumorales et du tissu sain adjacent a montré une augmentation des microorganismes des

phylums *Bacteroidetes*, et une diminution sélective des phylums *Firmicutes* dans les fragments tumoraux (Marches *et al.*, 2011).

## **II.5.4 Dysbiose et pathologie neurologique**

### **II.5.4.1 Sclérose en plaque**

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie auto-immune chronique menant à une détérioration progressive des fonctions neurologiques par démyélinisation associée à un état inflammatoire et neurodégénératif du système nerveux central (Ochoa-Reparaz *et al.*, 2010).

Une première étude, réalisée en 2009, a démontré qu'un traitement oral avec un mélange d'antibiotique à large spectre, mène à la réduction des bactéries commensales ainsi, à la suppression du développement de l'encéphalomyélite et donc à la réduction de la maladie (Ochoa-Reparaz *et al.*, 2009).

### **II.5.4.2 Maladie de Parkinson**

#### **II.5.4.2.1 Généralités**

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative, décrite pour la première fois en 1817 par James Parkinson (Goetz, 2011), touche 2 à 3 % de la population de plus de 65 ans. Elle se trouve en seconde position des maladies neurodégénératives après la maladie d'Alzheimer (Poewe *et al.*, 2017).

L'anomalie à la base de la maladie de Parkinson est connue. Elle s'explique par la perte de cellules dans une partie du cerveau que l'on nomme la substance noire. Ces cellules sont responsables de la production d'un élément chimique appelé dopamine, qui agit comme messenger entre les cellules du cerveau impliquées dans le contrôle du mouvement, d'où son appellation de neurotransmetteur (Beaudet *et al.*, 2002).

#### II.5.4.2.2 Implication du microbiote dans la MP

L'existence, chez les patients parkinsoniens, d'une symptomatologie digestive, d'une dysbiose, et l'impact démontré du microbiote sur la fonction du système nerveux rendaient plausible une responsabilité du microbiote dans la survenue des déficits moteurs observés dans la maladie de Parkinson (**Sampson *et al.*, 2016**).

Entre 5 à 10 ans avant l'apparition des premiers symptômes moteurs, presque tous les patients atteints de la maladie de Parkinson souffrent de troubles gastro-intestinaux tels que constipation, ballonnements, nausées, et douleurs abdominales. Une hyposmie a également été observée au stade pré-clinique de la maladie (**Nielsen *et al.*, 2012**).

Une analyse du microbiote par des chercheurs finlandais a mis en évidence une moindre abondance de *Prevotellaceae*, en corrélation à une augmentation des taux d'*Enterobacteriaceae* dans la flore fécale de patients parkinsoniens (**Scheperjan *et al.*, 2015**). La même année, une équipe américaine a confirmé l'existence d'une dysbiose dans la maladie de Parkinson en analysant le microbiote fécal et des biopsies de muqueuse du côlon sigmoïde (**Stefan *et al.*, 2015**). Il existe également un grand nombre de bactéries des genres *Blautia*, *Coprococcus* et *Roseburia*, qui sont des bactéries productrices de butyrate (acide gras à chaîne courte aux propriétés qualifiées d'anti-inflammatoires). Ces modifications de la composition microbiennes conduisent à divers mécanismes biologiques chez les patients (**Keshavarzian *et al.*, 2015**).

#### II.5.4.3 Autisme

L'autisme est un trouble du développement neural, caractérisé par la diminution des interactions sociales, de la communication, des comportements stéréotypés et répétitifs (**Wang et Kasper, 2016; Fond *et al.*, 2015**). Ce trouble s'accompagne très fréquemment de troubles digestifs (**Williams *et al.*, 2012**).

Il a été démontré qu'une grande quantité d'espèces du genre *Clostridium* caractérisait la composition qualitative des échantillons fécaux d'enfants autistes (**Parracho *et al.*, 2005 ; Finegold *et al.*, 2002**).

La composition du microbiote a été caractérisé, montrant un déséquilibre des phylums des Bacteroides et des Firmicutes, avec une présence accrue de Bacteroides et autres commensaux intestinaux tels que *Lactobacillus*, *Sutterella*, *Prevotella*, la famille Alcaligenaceae, genre *Ruminococcus* (Mangiola *et al.*, 2016), ainsi que d'autres différences dans les membres des phylums Actinobactériens et protéobactériens (Finegold *et al.*, 2010).

Une étude a montré que les taux sériques de LPS étaient significativement plus élevés chez les patients autistes par rapport aux individus en bonne santé (Emanuele *et al.*, 2010), avec une augmentation de la perméabilité intestinal et Interleukines 6 (IL6) (Harkati, 2019).

Finegold *et al.* (2002) ont suggéré un certain nombre de mécanismes par lequel le microbiote pourrait être responsables de l'autisme incluant la production d'une neurotoxine par une flore anormale, la production d'autoanticorps qui aboutit à la destruction de certaines protéines associées aux neurones, ou la production microbienne d'un métabolite toxique qui a des effets secondaires neurologiques.

#### II.5.4.4 Dépression

Des modifications de la composition du microbiote intestinal ont été décrites chez les patients déprimés, elles consisteraient notamment en des modifications de l'abondance relative des genres *Firmicutes*, *Actinobacteria* et *Bacteroidetes* (Addolorato *et al.*, 2008 ; Pimentel *et al.*, 2000). Ces modifications seraient accompagnées d'une augmentation de la perméabilité intestinale (Moylan *et al.*, 2014 ; Maes *et al.*, 2012).

Une faible sécrétion d'acide gastrique a été rapportée chez les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs (Gronzalez *et al.*, 2011 ; Grenham *et al.*, 2011), cette diminution a été associée à la croissance réversible du microbiote au niveau de l'intestin grêle (Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO)), ainsi qu'à une augmentation de la perméabilité intestinale, de malabsorption, des épisodes de diarrhée ou de constipation (Fond, 2016).

De plus, la sécrétion d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) par certaines souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* déclenche des troubles anxio-dépressifs (Barrett *et al.*, 2012). Les genres *Escherichia*, *Bacillus* et *Saccharomyces* produisent de la noradrénaline, *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia*, et *Enterococcus* produisent de la sérotonine, alors que *Bacillus* et *Serratia* peuvent produire de la dopamine, tous ces neurotransmetteurs jouent un rôle majeurs dans la dépression et le mécanisme d'actions des agents antidépresseurs (Lyte, 2011).

## II.5.5 Dysbiose et allergie

Certaines études semblent montrer un lien entre la modification de la flore intestinale et les facteurs déclenchant le risque allergique (**Huffnagel, 2010**).

Des études sur la composition du microbiote intestinal indiquent une existence d'une relation proche entre la sensibilisation allergique et le développement de la microflore intestinale dans la petite enfance (**Kirjavainen et al., 1999**).

Chez les patients atteints d'allergie une réduction du genre *Bifidobacterium* et *Bacteroides* ou des espèces *Lactobacillus rhamnosus*, *casei* et *paracasei* (**Johansson et al., 2011 ; Sjogren et al., 2008**). Alors que les genres *Clostridium*, *Staphylococcus aureus* et d'entérobactéries semblent augmenter dans plusieurs études (**Bjorksten et al., 2001**). Par ailleurs, une étude a aussi montré qu'une colonisation des souris par *Candida albicans* après un traitement par des antibiotiques peut provoquer le développement d'allergie respiratoire (**Noverr et al., 2005 ; Noverr et al., 2004**).

En outre, comme nous l'avons vu plus tôt, d'après Van **Nimwegen et al. (2011)**, l'accouchement par césarienne et une alimentation non maternelle pourraient déclencher une allergie qui serait corrélée à la présence de *Clostridium difficile*.

## II.6 Approches thérapeutiques

### II.6.1 Probiotiques

Les probiotiques, du grec « pro » = pour et « bio » = la vie, par opposition aux antibiotiques « contre la vie », sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte. Les espèces les plus courantes sont *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, ou *Saccharomyces cerevisiae*, mais d'autres genres peuvent également être utilisés. Cependant, il n'existe pas de probiotiques « universel » : des souches spécifiques sont efficaces pour des indications précises (**Francisco et al., 2008**).

Il existe quatre grands groupes de probiotiques (Tableau V) :

- Les ferments lactiques ; ils ont la capacité de produire de l'acide lactique à partir de sucres comme le lactose. Ils sont regroupés en deux catégories, selon leur morphologie : les lactobacilles (*Lactobacillus bulgaris*, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus caséi*), les entérocoques et les Streptocoques;
- Les Bifidobactéries ; elles appartiennent à la flore intestinale normale et ont une bonne résistance aux sucs gastriques. la population de bifidobactéries diminue avec l'âge et l'espèces varient selon l'âge;
- Les levures de *Saccharomyces cerevisiae* ; elles sont principalement utilisées dans l'industrie alimentaire, mais peuvent également être utilisées comme compléments alimentaire;
- Autres bactéries sporulées, dont *Bacillus subtilis* et *Bacillus cereus* (**Camille, 2018**).

Les caractéristiques d'un bon probiotique sont : ne pas être toxique, ne pas être dégradé par la digestion (acidité gastrique, bile), survivre, mais ne pas persister, ne pas représenter une cible pour les antibiotiques, avoir un effet sur la santé (**S.M et Schneider, 2008**).

**Tableau V:** Principales bactéries lactiques et levures utilisées en tant que probiotiques chez l'homme (Huys *et al.*, 2013).

Groupes	Bactéries lactiques			Levures
Genres	Lactobacillus	Bifidobacterium	Autres	Saccharomyces
Espèces	<i>L.acidophilus</i> <i>L.bulgaricus</i> <b><i>L.casei/paracasei</i></b> <i>L.crispatus</i> <i>L.fermentum</i> <i>L.gallinarum</i> <i>L.gasseri</i> <i>L.johnsonii</i> <i>L.plantarum</i> <b><i>L.reuteri</i></b> <b><i>L.rhamnosus (GG)</i></b> <i>L.salivarius</i> <i>L.sporogènes</i>	<i>B.animalis</i> <i>B.bifidum</i> <b><i>B.breve</i></b> <i>B.infantis</i> <i>B.longum</i> <i>B.adolescentis</i> <b><i>B.lactis</i></b>	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <b><i>Streptococcus thermophilus</i></b> <i>Lactococcus lactis (= Streptococcus lactis)</i>	<i>S.bouardii</i> <i>S.cerevisiae</i>

En gras les microorganismes les plus étudiés chez les enfants.

### II.6.1.1 Effets des probiotiques dans le développement de l'obésité

En général, les personnes obèses sont caractérisées par une réduction de la diversité bactérienne avec une proportion augmentée en Firmicutes et diminuée en Bacteroidetes comparé aux sujets minces (Bultel, 2007).

Les probiotiques peuvent prévenir efficacement le développement de maladies métaboliques. Cependant, leur utilisation chez l'homme et l'animal pour traiter les maladies métaboliques reste controversée. Il est bien connu que la régulation du microbiote intestinal par les probiotiques peut affecter le développement de maladies métaboliques chez les jeunes, et peut expliquer l'apparition récente de ces maladies au cours de l'adolescence. Cependant, la majorité des obèses développe la maladie à l'âge adulte, et la plupart du temps elle est due à une mauvaise alimentation (riche en graisses et pauvre en fibres) (Blasco-Baque *et al.*, 2013).

Les bifidobactéries ont montré des effets bénéfiques chez la souris ayant un régime alimentaire riche en graisses, principalement en augmentant la fonction de la barrière

intestinale pour réduire la translocation bactérienne. De plus, les probiotiques contenant des souches de *Lactobacillus* a prouvé son efficacité sur des modèles animaux, pour réduire la masse grasse corporelle et améliorer le profil lipidique. Une méta-analyse basé sur 17 essais cliniques randomisés sur l'Homme, 51 études sur des animaux de ferme et 14 modèles expérimentaux a souligné les effets souches dépendants de la souche des *Lactobacillus* contenus dans les probiotiques. *Lactobacillus acidophilus* provoque une prise de poids. Inversement, *L. plantarum* et *L. gasseri* sont associés à une perte de poids chez l'Homme et l'animal (Gérard, 2016).

### II.6.1.2 Probiotiques et diabète

Des études ont montré que l'utilisation de probiotiques a réduit l'intolérance au lactose, et l'apport de probiotiques réduit également les troubles liés au diabète dans des modèles animaux : chez les souris diabétiques de type 2 obèses et insulino-résistantes, après avoir reçu *Lactobacillus casei*, réduit l'insulinémie et le poids corporel. L'administration de dahi (produit laitier contenant *Lactobacillus acidophilus* et *L. casei*) a également retardé l'apparition de la résistance à l'insuline induite par un régime riche en fructose (Rodrigo et al., 2009).

Dans une autre étude, basée sur le rôle du microbiote intestinal dans le développement de l'insulino-résistance chez des souris, les sujets présentant cette insulino-résistance ont des taux d'acides aminés ramifiés ou branchés plus élevés dans le sang (acides aminés essentiels provenant de bactéries ou de l'alimentation). Les bactéries responsables de cette insulino-résistance ont pu être identifiées : *Bacteroides vulgatus* et *Prevotella Copri*. Le microbiote intestinal aurait donc la capacité à diminuer la résistance à l'insuline et donc les risques de développer un diabète de type 2 (Helle Krogh et al., 2016).

### II.6.1.3 Effet sur les maladies inflammatoires de l'intestin

#### II.6.1.3.1 Rectocolite hémorragique

Dans la rectocolite hémorragique (RCH), 3 études contrôlées randomisées ont comparé l'efficacité de la souche d'*Escherichia coli* Nissle 1917 avec la mésalazine. A la fin de ces 3 essais, aucune différence significative n'a été observée (Seksik, 2007).

**Kato et al. (2017)**, ont utilisé les espèces *Bifidobacterium spp* et *Lactobacillus acidophilus* pendant 3 mois comme traitement anti-inflammatoire chez 20 patients atteints de RCH légère à modérée. Ces auteurs ont observé des améliorations au niveau des scores d'activité clinique, endoscopique et histologique chez les patients recevant des probiotiques.

#### **II.6.1.3.2 Maladie de Crohn**

Une étude sur des enfants traités pendant 10 jours par  $2 \times 10^{10}$  UFC/ jour de *L. rhamnosus* a montré que les cellules sécrétant des IgA contre les antigènes alimentaires augmentaient, indiquent un effet protecteur. Cependant, au moins deux essais cliniques contrôlés utilisant *L. rhamnosus* n'ont pas confirmé ces résultats. Une étude clinique contrôlée a montré que *L. rhamnosus* n'était pas efficace pour prévenir la récurrence de la maladie de Crohn après résection intestinale (**Heyman et Heuvelin, 2006**).

#### **II.6.1.4 Probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable SII**

L'administration de probiotiques permet de délivrer des principes actifs (enzymes, substances antibactériennes, peptides immunomodulateurs) à différentes parties du tube digestif. Sur leur site d'action, les probiotiques ont un effet direct : synthétiser des substances antibactériennes, abaisser la valeur du pH dans le colon, inhiber l'adhérence des bactéries pathogènes et immunomoduler, au moins expérimentalement, il peut rétablir l'équilibre de production de cytokines pro- et anti-inflammatoires, réduction de la perméabilité intestinale, suppression (par certaines souches) de l'hypercontractilité musculaire intestinale secondaire à une infection intestinale (**Quigley et Flourié, 2007**).

Certaines souches probiotiques, comme *Bifidobacterium infantis* ont montré des effets positifs dans la lutte contre les douleurs abdominales et les troubles digestifs liés au syndrome de l'intestin irritable (**Whorwell et al., 2006**), ou l'association des souches *L. plantatum* et *B. breve* (**Saggioro, 2004**). Plusieurs méta-analyses sur l'efficacité des probiotiques sont désormais disponibles (Tableau VI) (**Moayyedi et al., 2010; McFarland, 2008**).

**Tableau VI:** Conclusion des méta-analyses des effets des probiotiques dans SII (**Ducrotté, 2011**).

Référence	Essais analysés (n)	Essais retenus dans la méta-analyse (n)	Critère de jugement principal	Résultat global de la méta-analyse
McFarland 2008 (19)	38	20	Amélioration globale des symptômes	- en faveur des probiotiques - réduction du RR de rester symptomatique: RR = 0,77 (IC <sub>95</sub> : 0,62-0,99)
Hoveyda 2009 (20)	22	14	Amélioration globale des symptômes	- en faveur des probiotiques - RR d'amélioration : 1,6 (IC <sub>95</sub> : 1,2-2,2)
Brenner 2009 (21)	16	16 (11 avaient une méthodologie considérée comme non optimale)	Amélioration globale des symptômes	- <i>B. infantis</i> 35624 efficace - efficacité des autres probiotiques non démontrée
Moayyedi 2010 (22)	26	18	Amélioration globale des symptômes	- en faveur des probiotiques - réduction du RR de demeurer symptomatique: RR = 0,71 (IC <sub>95</sub> : 0,57-0,88) et NNT = 4

### II.6.1.5 Probiotiques et cancer colorectal

Un grand nombre d'études ont montré que la consommation de laits fermentés par différentes souches de bactéries lactiques peut réduire l'activité des enzymes impliquées dans la transformation de précarcinogènes en carcinogènes. En effet, la consommation par neuf volontaires sains d'un produit laitier fermenté contenant *L. acidophilus A1*, *B. bifidum B1*, *S. lactis* et *S. cremoris* à la dose de 300 g par jour pendant trois semaines, était associée à une diminution des concentrations fécales des nitroréductases, azoréductases et  $\beta$ -glucuronidases. Des résultats similaires ont été obtenus chez 20 patients avec *Lactobacillus casei Shirota*, supplémentés pendant quatre semaines ( $10^{10}$  UFC/g, trois fois par jour) (**Piche et Rampal, 2004**).

De plus, on sait que l'inflammation favorise le développement à long terme du cancer colorectal. Seulement, des études montrent que les probiotiques ont des effets anti-inflammatoires par plusieurs actions (**Yu et Li, 2016**) :

- Modulation de l'activité des cyclooxygénases
- Augmentation de la production d'acide linoléique conjugués (qui sont anti-inflammatoires et anticancérigènes)
- Immunomodulation

### II.6.1.6 Probiotiques pour la MP

Les symptômes gastro-intestinaux sont améliorés par les probiotiques à la suite d'un changement dans l'environnement intestinal ou de l'inhibition de bactéries intestinales nocives (Fang, 2019). Par exemple, une plus faible abondance de espèces *Prevotella* dans des échantillons de selles de patients atteints de la MP a été signalée qui peuvent être corrigés par les probiotiques (Mertsalm *et al.*, 2017).

Un autre mécanisme potentiel est que les probiotiques peuvent augmenter la motilité intestinale (Walle *et al.*, 2011). L'étude *in vitro* sur les bains d'organes a démontré que les surnageants acellulaires d'*Escherichia coli* Nissle 1917 peuvent stimuler directement les cellules musculaires lisses intestinales. Par conséquent, Les résultats de cette étude indiquent un mécanisme potentiel pour que les probiotiques régulent le mouvement du colon humain (Barreau *et al.*, 2009).

De nombreuses souches probiotiques sont des antagonistes d'autres micro-organismes car elles produisent des acides organiques (par exemple l'acide lactique par *Lactobacilles* et *Bifidobactérie* espèces), qui abaissent le pH luminal, ainsi que les bactériocines, qui inhibent les agents pathogènes dans l'intestin humain et les voies urinaires (Bron *et al.*, 2011).

Il a également été démontré que les probiotiques régulent diverses fonctions immunitaires de l'hôte, y compris l'immunité innée et adaptative (à la fois à médiation cellulaire et humorale). Par exemple, les probiotiques peuvent augmenter la phagocytose et réguler à la hausse la sécrétion d'anticorps, offrant ainsi une meilleure défense contre les agents pathogènes (Sanders *et al.*, 2019).

### II.6.1.7 Prévention des allergies

Les effets des suppléments de *Lactobacillus* ont été évalués chez des jeunes enfants porteurs d'une intolérance au lait de vache avec dermatite atopique. Dans cette étude, une régression de la dermatite atopique était observée chez les enfants qui recevaient *Lactobacillus* (Majamaa et Isolauri, 1997). Récemment, Kalliomäki *et al.* (2001) ont comparé les effets de *Lactobacillus* ou d'un placebo sur 159 femmes atopiques en fin de grossesse puis à leur nouveau-né pendant six mois : chez les nouveau-nés, le risque de développer un eczéma atopique était réduit de moitié dans le groupe qui recevait *Lactobacillus* (23 % versus 46 %).

## II.6.2 Prébiotiques

Prébiotiques sont définis comme un ingrédient alimentaire non-digestible par les enzymes humaines, influant de manière bénéfique sur la santé de l'hôte, stimulent au niveau colique la croissance et /ou l'activité d'un nombre limité d'un genre ou d'une espèce microbienne, quand ils sont consommés en quantité suffisante (**Roberfroid *et al.*, 2010**).

Les prébiotiques ont un rôle bénéfique sur l'obésité et les syndromes métaboliques, les substances nutritives possédant des propriétés permettant de stimuler la fonction endocrine de l'intestin et de moduler l'activation du système endocannabinoïde au niveau de l'intestin et des tissus adipeux, ces mécanismes contribuent à diminuer la perméabilité intestinale, et de plus, à diminuer l'inflammation (**Delzenne *et al.*, 2011**).

Les prébiotiques les plus couramment utilisés sont des fructo-oligosaccharides (FOS) ou des galacto-oligosaccharides (GOS) (**Campeotto *et al.*, 2007**), dont l'effet recherché est l'augmentation du nombre de Bifidobacteries et des bactéries lactiques bénéfique pour l'hôte (**Roberfroid *et al.*, 2001**).

### II.6.2.1 Prébiotiques pour l'obésité

Une étude a été réalisée, les résultats ont montré que l'ingestion d'oligofructose entraîne une perte de poids chez les sujets obèses, ces résultats étaient corrélés à une augmentation de la sécrétion du peptide YY anorexigène avec pour conséquence une diminution de la prise alimentaire et augmentation du métabolisme glucidique, donc cette étude s'appuie sur la mise en évidence que l'oligofructose est fermenté par le microbiote intestinal (**Parnell et Reimer, 2009**).

Des chercheurs ont montré que les fibres alimentaires sont fermentés par le microbiote en propionate et butyrate ce dernier est capable d'être utilisé par l'intestin pour produire du glucose qui est détecté par le système nerveux, et envoie un signal diabète et l'obésité, la sensation de faim diminue, la dépense énergétique de repos augmente, enfin le foie produit moins de glucose (**De Vadder *et al.*, 2014**).

L'utilisation de prébiotiques (Fructo-oligosaccharides) permet de restaurer le nombre de Bifidobacteries, ceci était corrélé à une baisse des taux plasmatiques de LPS et une diminution de l'inflammation (**Canli et al., 2007**). Une autre étude aussi a montré que l'ingestion d'inuline entraînait un enrichissement en *Bifidobacterium* chez l'enfant et l'adulte (**Ramirez-Farias et al., 2009**).

#### II.6.2.2 Prébiotiques pour la maladie de parkinson

Il a été démontré que les fibres prébiotiques ont des bénéfices sur la fonction immunitaire, la motilité intestinale et la constipation qui pourrait être très pertinent pour les symptômes gastro-intestinaux et l'inflammation dans la maladie Parkinson (**Perez-Pardo et al., 2017; Rasmussen et al., 2014; Jeurink et al., 2013**).

En outre, il a été démontré que les prébiotiques augmentent les niveaux de facteurs neurotrophique dérivé du cerveau(BDNF), dont leur signalisation est essentielle pour la protection, la survie et la plasticité neurales (**Savignac et al., 2013 ; Numakawa et al., 2010**). En plus, une faible abondance des bactéries productrice du butyrate(SCFA) et elle est corrigée par l'utilisation de fibres prébiotiques (**Unger et al., 2016; Keshavarzian et al., 2015**).

#### II.6.2.3 Prébiotiques pour l'autisme

L'étude réalisée par **Martin et al. (2008)**, ont montré que la supplémentation alimentaire en prébiotiques augmente de manière significative la population de *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* et *Bacteroides distasonis*, tout en diminuant les populations d'*Escherichia coli* et de *Clostridium perfringens*.

#### II.6.3 Transplantation fécale

Une approche alternative aux traitements per os, la transplantation fécale (TF) représente l'injection de filtrat des selles d'un donneur sain à un patient pour la guérison d'une maladie spécifique, sa première application en médecine été en 1958 dans le traitement d'entérocolites pseudomembraneuses fulminante (**Eiseman et al., 1958**), elle renferme :

### II.6.3.1 Choix des patients

La majorité des patients ayant subi une transplantation fécale étaient atteints de diarrhée à *Clostridium difficile* (Garborg *et al.*, 2010; Bowden *et al.*, 1981), le reste des transplantations ont été réalisées sur des sujets porteurs de constipation (Grehan *et al.*, 2010; Andrews *et al.*, 1992; Borody *et al.*, 1989), de syndrome de l'intestin irritable, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique (Landy *et al.*, 2011).

### II.6.3.2 Choix des donneurs

Un problème important dans ce type de traitement, un risque potentiel de transmission de virus, parasite, il est proposé comme un protocole de screening, un interrogatoire sur l'historique de pathologies intestinales (douleurs, cancers et polypes) (Silverman *et al.*, 2010), une non-utilisation des antibiotiques au moins pendant 6 semaines (Aas *et al.*, 2003), un bilan sérologique portant sur une numération formule plaquette, un bilan hépatique et des sérologies contre les hépatites A, B et C, et la syphilis (Garborg *et al.*, 2010; Silverman *et al.*, 2010; MaConnachie *et al.*, 2009; Borody *et al.*, 2003), ainsi que des analyses de selles pour la recherche microscopique d'œufs et parasites, une coproculture pour recherche des bactéries pathogènes ainsi que la détection de la toxine A et B de *Clostridium difficile* (Landy *et al.*, 2011).

### II.6.3.3 Voie d'administration

Le premier rapport concernant l'administration par des lavements fécaux a été publié par Eiseman *et al.* (1958). Cette technique perdura jusqu'en 2008. En revanche, les dernières transplantations ont été réalisées par l'instillation de matière fécales de donneurs au niveau du colon via colonoscopie ou par tubage nasogastrique (Russell *et al.*, 2010; MaConnachie *et al.*, 2009; Aas *et al.*, 2003), Nasoduodéal ou nasojejunal (Garborg *et al.*, 2010).

### II.6.3.4 Préparation des patients avant transplantation

Pour les techniques d'administrations par lavement, un traitement par lavage intestinal par un polyéthylène glycol (PEG) a été insaturé (Persky et Brandt, 2000). Pour les administrations par colonoscopie seul un traitement par vancomycine pendant 4 jours

précédant la transplantation et par Oméprazole la veille et le jour de l'intervention est administré (**Russell *et al.*, 2010 ; Aas *et al.*, 2003**).

#### **II.6.3.5 Préparation des selles**

Les selles étant diluées dans un sérum physiologique stérile et instillées dans un volume compris entre 50 et 500 mL, l'intervalle entre l'obtention des selles et son administration ne doit pas excéder 24 heures (**MaConnachie *et al.*, 2009**).

#### **II.6.3.6 Résultats sur la composition des selles après transplantation**

Peu d'étude ont essayé d'analyser les selles avant et après transplantation fécale. Plus récemment deux travaux ont employé des techniques moléculaires pour caractériser l'évolution de la flore, pour démontrer un changement important du microbiote; la flore microbienne nouvellement implantée présente une grande similitude avec celle du donneur (**Grehan *et al.*, 2010 ; Khoruts *et al.*, 2010**).

#### **II.6.4 Alcaloïdes**

Les alcaloïdes sont une classe de dérivés azotés, dérivés d'acides aminés, composés organiques de bas poids moléculaire, qui sont principalement contenus dans divers organismes vivants (**Peng *et al.*, 2019**).

Les alcaloïdes se trouvent dans les bactéries, les champignons, les plantes et les animaux, bien que leur distribution dans chaque région soit assez limitée (**Cushnie *et al.*, 2014**).

Dans les plantes les alcaloïdes sont des métabolites secondaires produits en réponse à l'environnement et au stress, plusieurs activités biologiques ont été attribuée comme le fait d'être antitumorale, diurétique, antiviral, analgésique, anticholinergique, anti-hypertensive (**Alves de Almeida *et al.*, 2017**).

❖ **L'effet sur les maladies inflammatoires de l'intestin**

La berbérine (BBR) est un alcaloïde produit par certains végétaux utilisé dans la pharmacopée asiatique. Elle a un effet anti-diarrhéique et atténue également le cyto-dysfonctionnement de la barrière épithéliale intestinale et diminue la réponse immunitaire (Cao *et al.*, 2019).

De même, les alcaloïdes totaux *Sophora alopecuroides* inhibent l'inflammation aigue de l'intestin en inhibant la sécrétion de cytokine IL-1 et favorisant la libération des cytokines anti-inflammatoire IL-4. La TASA a également montré des effets protecteurs sur la colite chez les même souris (Alves de Almeida *et al.*, 2017).

❖ **L'effet sur les maladies neurologiques**

La berbérine a été largement étudiée pour sa capacité thérapeutique contre les maladies psychiatriques et est susceptible d'être un potentiel candidat pour sauver la neurodégénérescence car il a été constaté qu'elle empêchait de manière significative à la fois la perte d'équilibre et la perte de mémoire et réduit la perte de neurones dopaminergiques dans le cerveau dans la maladie de parkinson et d'Alzheimer (Hussain *et al.*, 2018 ; Ahmed *et al.*, 2015).

# **Conclusion**

## Conclusion

La flore intestinale humaine est un compartiment, correspond à l'ensemble des microorganismes qui colonisent notre tube digestif, contenant entre autres environ  $10^{14}$  bactéries et représente un écosystème extrêmement complexe. Plus de 90 % des espèces du microbiote intestinal n'ont pas été cultivables au laboratoire, et il a fallu attendre l'avènement de méthodes indépendantes de la culture, basées sur la séquence nucléique de certaines molécules bactérienne, comme les ARNr16S, pour définir précisément la structure à l'échelle des phylums et des grands groupes phylogénétiques et mieux caractériser la diversité du microbiote intestinal. Quatre grands groupes bactériens (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* et *Proteobacteria*) sont retrouvés chez tous les individus, bien que chaque individu possède une microflore qui lui est propre. En plus d'être spécifique, la microflore d'un individu est extraordinairement stable dans le temps faisant du microbiote une entité structurée et fonctionnelle comme un véritable « organe caché ».

L'alimentation, le mode d'accouchement et l'environnement sont des facteurs modulants la composition bactérienne. Au-delà de l'étude de sa composition, il a été mis en évidence que le microbiote intestinal exerce des fonctions majeures comme l'effet barrière de l'épithélium, ou encore de l'équilibre entre réponse pro et anti-inflammatoires, mais aussi un rôle physiologique pour l'hôte à la fois métaboliques. Le métabolisme de l'hôte provient du métabolisme bactérien des composés présents dans le côlon et en particulier du métabolisme des sucres, des gaz et des protéines, et immunitaire. La stimulation permanente du système immunitaire est nécessaire non seulement pour son développement et sa maturation mais également pour le maintien de l'homéostasie intestinale.

Des modifications structurales et par conséquent fonctionnelles du microbiote sont impliquées dans de nombreuses pathologies humaines métaboliques, digestives et neurologiques. Outre, de nombreuses études se sont intéressées à la modulation du microbiote intestinal comme approche thérapeutique qui permet aussi de moduler certaines fonctions physiologiques comme les pré- et probiotiques et la transplantation du microbiote intestinal.

L'utilisation des probiotiques, prébiotiques et des plantes médicinales peut devenir une véritable approche thérapeutique avec des études prometteuses, il est donc absolument nécessaire d'avoir une bonne connaissance pour les utiliser au meilleur de leur potentiel.

Le transfert de la flore fécale est employé uniquement à ce jour pour des infections à *Clostridium difficile* réfractaires. Néanmoins, à l'heure actuelle, il n'y a pas assez de données cliniques pour statuer son efficacité. Les années à venir seront riches en résultats d'études cliniques et peut être sommes-nous à l'ambes d'une toute nouvelle approche thérapeutique.

# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

- Aas, J., Gessert, C. E., & Bakken, J. S. (2003).** Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clinical infectious diseases*, 36(5): 580-585.
- Abadie, A. (2015).** Microbiote intestinal et diabète de type 2. Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- Abdellatif, A. M., & Sarvetnick, N. E. (2019).** Current understanding of the role of gut dysbiosis in type 1 diabetes. *Journal of diabetes*, 11(8): 632-644.
- Ahmed, T., Abdollahi, M., Daglia, M., Nabavi, S. F., & Nabavi, S. M. (2015).** Berberine and neurodegeneration: A review of literature. *Pharmacological Reports*, 67(5) : 970-979.
- Alves de Almeida, A. C., de-Faria, F. M., Dunder, R. J., Manzo, L. P. B., Souza-Brito, A. R. M., & Luiz-Ferreira, A. (2017).** Recent trends in pharmacological activity of alkaloids in animal colitis: potential use for inflammatory bowel disease. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 17(2) :1-24.
- Andrews, P. J., Barnes, P., & Borody, T. J. (1992).** Chronic constipation reversed by restoration of bowel flora. A case and a hypothesis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 4(3): 245-247.
- Angelakis, E., Armougom, F., Million, M., & Raoult, D. (2012).** The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future microbiology*, 7(1): 91-109.
- Armougom, F., Henry, M., Vialettes, B., Raccach, D., & Raoult, D. (2009).** Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PloS one*, 4(9): 7125.
- Aroul, L., Bouzera, L. (2020).** Role du microbiote intestinal dans pathogène des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et des maladies neuro-inflammatoires. Mémoire de fin de cycle. Université de Bejaia.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier E. (2011).** Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473(7346): 174-180.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R. & Bork, P. (2011).** Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473(7346): 174-180.
- 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.

- Baothman, O. A., Zamzami, M. A., Taher, I., Abubaker, J., & Abu-Farha, M. (2016).** The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. *Lipids in health and disease*, 15(1): 1-8.
- Barbut, F., & Joly, F. (2010).** Le microbiote intestinal: équilibre et dysbiose. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 17(6): 511-520.
- Barreau, F., Von Koschitzky, H., Roblick, U., Bruch, H.P., Schulze, L., Sonnenborn, U., Bottner, M., Wedel, T. (2009).** Les surnageants sans cellules d'*Escherichia coli* Nissle 1917 modulent la motilité colique humaine: Preuve d'une étude de bain d'organes in vitro. *Neurogastroent Motil.*
- Baumgart, D. C., & Carding, S. R. (2007).** Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet*, 369(9573) : 1627-1640.
- Beaudet, L., et al. (2002).** La maladie de Parkinson et ses traitements. In la Société du Parkinson du Québec (ed.), *Le guide InfoParkinson*, 13-32.
- Beaugerie, L., & Sokol, H. (2014).** Les fondamentaux de la pathologie digestive : Enseignement intégré-Appareil digestif. In : Elsevier Masson (ed) (2014), *Collégiale des universitaires en hépatogastro-entérologie*. France : 39.
- Beaugerie, L., Carrat, F., Colombel, J. F., Bouvier, A. M., Sokol, H., Babouri, A., Peyrin-Biroulet, L. (2014).** Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*, 63(9) : 1416-1423.
- Bernardo, P., Albina, E., Eloit, M., & Roumagnac, P. (2013).** Métagénomique virale et pathologie-Une histoire récente. *médecine/sciences*, 29(5): 501-508.
- Biasucci, G., Rubini, M., Riboni, S., Morelli, L., Bessi, E., & Retetangos, C. (2010).** Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early human development*, 86(1): 13-15.
- Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. (2001).** Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(4): 516-520.
- Blasco-Baque, V., Serino, M., & Burcelin, R. (2013).** La thérapie métabolique à l'interface entre l'homme et le microbiote intestinal. In *Annales pharmaceutiques françaises*, 71(1): 34-41.
- Blottier, H. (2018).** L'exploration structurale et fonctionnelle du microbiote .Thèse de doctorat. Université Bourgogne Franche-Comté.

- Blottière, H. M., & Doré, J. (2016).** Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine-Enjeux diagnostiques et thérapeutiques. *médecine/sciences*, 32(11) : 944-951.
- Bonaiti, Vincent. (2012).** Importance de la flore microbienne intestinale dans les pathologies humaines. Thèse de doctorat. Université Claude Bernard – Lyon 1.
- Bond, J. H., Engel, R. R., & Levitt, M. D. (1971).** Factors influencing pulmonary methane excretion in man an indirect method of studying the in situ metabolism of the methane-producing colonic bacteria. *The Journal of experimental medicine*, 133(3): 572-588.
- Borody, T. J., George, L., Andrews, P., Brandl, S., Noonan, S., Cole, P., Moore-Jones, D. (1989).** Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome?. *Medical Journal of Australia*, 150(10): 604-604.
- 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.
- Bourlioux, P. (2014).** Actualité du microbiote intestinal. In *Annales pharmaceutiques françaises*, 72(1) : 15-21.
- Bowden Jr, T. A., Mansberger Jr, A. R., & Lykins, L. E. (1981).** Pseudomembraneous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. *The American Surgeon*, 47(4), 178-183.
- Bron PA, van Baarlen P, Kleerebezem M. (2011).** Emerging moléculaire un aperçu de l'interaction entre les probiotiques et la muqueuse intestinale de l'hôte. *National Revue Microbiology*, 10: 66–78.
- Brown, C. T., Davis-Richardson, A. G., Giongo, A., Gano, K. A., Crabb, D. B., Mukherjee, N., Triplett, E. W. (2011).** Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PloS one*, 6(10): 25792.
- Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., & Gibson, D. L. (2012).** Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, 4(8): 1095-1119.
- Brown, K.; DeCoffe, D.; Molcan, E.; Gibson, D.L. (2012).** Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, 4: 1095–1119.
- Bruneau, A., Baylatry, M. T., Joly, A. C., & Sokol, H. (2018).** Le microbiote intestinal: quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal?. *Bulletin du Cancer*, 105(1): 70-80.
- Bultel,A. (2017).** Les probiotiques aujourd'hui : Où en est-on ?. Thèse de doctorat.

- Burcelin, R. (2013).** New insights into adipose cell biology. *Bulletin de L'académie Nationale de Médecine*, 197(1): 79-92.
- 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.
- Campeotto .F, A.J Waligora-Dupriet, F. Doucet-Populaire, N. Kalach, C. Dupont, et M.J Butel. (2007).** Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 31 (5) : 533-542.
- Campeotto, F., Kapel, N., Kalach, N., Razafimahefa, H., Castela, F., Barbot, L., & Dupont, C. (2002).** Low levels of pancreatic elastase 1 in stools of preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 86(3): 198-199.
- Campeotto, F., Waligora-Dupriet, A. J., Doucet-Populaire, F., Kalach, N., Dupont, C., & Butel, M. J. (2007).** Establishment of the intestinal microflora in neonates. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 31(5): 533-542.
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Burcelin, R. (2007).** Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7): 1761-1772.
- Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Knauf, C., Burcelin, R. G., Tuohy, K. M., Delzenne, N. M. (2007).** Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, 50(11): 2374-2383.
- Castanys-Muñoz, E., Martin, M. J., & Vazquez, E. (2016).** Building a beneficial microbiome from birth. *Advances in Nutrition*, 7(2) : 323-330.
- Chalabi, S. (2017).** Probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux: conseils à l'officine. Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- Chapman-Kiddell, C. A., Davies, P. S., Gillen, L., & Radford-Smith, G. L. (2010).** Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 16(1): 137-151.
- Chey, W. D., Kurlander, J., & Eswaran, S. (2015).** Irritable bowel syndrome: a clinical review. *Jama*, 313(9) : 949-958.
- Chigur, M. (2019).** Microbiote intestinal et risque cardiovasculaire. Thèse de médecine. Université de Mohammed V- RABAT.

- Christl, S. U., Murgatroyd, P. R., Gibson, G. R., & Cummings, J. H. (1992).** Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology*, 102(4) : 1269-1277.
- Cinquin, C. (2005).** Développement et validation d'un nouveau modèle de fermentation colique *in vitro* avec cellules immobilisées. Thèse de doctorat. Université LAVAL.
- Clooney, A. G., Fouhy, F., Sleator, R. D., O'Driscoll, A., Stanton, C., Cotter, P. D., & Claesson, M. J. (2016).** Comparing apples and oranges?: next generation sequencing and its impact on microbiome analysis. *PloS one*, 11(2): 148028.
- Corthier, G., & Doré, J. (2010).** A new era in gut research concerning interactions between microbiota and human health. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 34 : 1-6.
- Corthier, G., and J. Doré. (2010).** Une ère nouvelle dans le domaine des interactions entre le microbiote et la santé humaine. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 34(4): 1-6.
- Cosnes, J. (2016).** Smoking and diet: impact on disease course?. *Digestive Diseases*, 34(1-2): 72-77.
- Costea PI, Hidebrand F , Arumugam M, Backhed F , Blaser MJ, Bushman FD, ( 2018).** Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol*, 3(1):8-16.
- Coudeyras, S., & Forestier, C. (2010).** Microbiota and probiotics: effects on human health. *Canadian journal of microbiology*, 56(8): 611-650.
- Creely, S. J., McTernan, P. G., Kusminski, C. M., Fisher, F. M., Da Silva, N. F., Khanolkar, M., Kumar, S. (2007).** Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(3): 740-747.
- Cushnie, T. T., Cushnie, B., & Lamb, A. J. (2014).** Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *International journal of antimicrobial agents*, 44(5): 377-386.
- De Gramont, A., Housset, M., Nordlinger, B., & Rougier, P. (2012).** Généralités sur le cancer colorectal. In: De Gramont, A. (dir). Le cancer colorectal en questions. *Fondation ARCAD, Aide et recherche en cancérologie digestive*. France : 10-27.
- De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchamp, A., Mithieux, G. (2014).** Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, 156(1-2) : 84-96.
- de Vos, W. M., & de Vos, E. A. (2012). Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutrition reviews*, 70(suppl\_1), S45-S56.

- DeGruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A., & Mizoguchi, E. (2016).** Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflammatory bowel diseases*, 22(5): 1137-1150.
- Delzenne, N. M., Neyrinck, A. M., & Cani, P. D. (2011).** Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microbial cell factories*, 10(1) : 1-11.
- Delzenne, Nouveau-Mexique ; Cani, PD. (2011).** Interaction entre l'obésité et le microbiote intestinal : pertinence en nutrition. *Annu Rev. Nutr*, 31: 15–31.
- Desurmont, P. (2019).** Relation intestin-cerveau: nouveaux espoirs pour les maladies neurodégénératives. Thèse de doctorat. Université d'Aix-Marseille.
- Dethlefsen, L., Eckburg, P. B., Bik, E. M., & Relman, D. A. (2006).** Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends in ecology & evolution*, 21(9): 517-523.
- Dignass, A., Van Assche, G., Lindsay, J. O., Lémann, M., Söderholm, J., Colombel, J. F., Travis, S. P. L. (2010).** The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(1): 28-62.
- Dolié, E. (2018).** Rôle de la flore intestinale dans l'immunité: usage actuel des probiotiques et futures indications. Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010).** Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26): 11971-11975.
- Doré, J., & Corthier, G. (2010).** Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 34(4): 7-16.
- Duarte R, Silva AM, Vieira LQ, Afonso LC, Nicoli JR. (2004).** Influence of normal microbiota on some aspects of the immune response during experimental infection with *Trypanosoma cruzi* in mice. *Journal Medical of Microbiology*, 53: 741-8.
- Duboc, H., Dior, M., & Coffin, B. (2016).** Le syndrome de l'intestin irritable: nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. *La Revue de Médecine Interne*, 37(8): 536-543.
- Ducrotte, P. (2011).** Microbiote et syndrome de l'intestin irritable: Flore intestinale et probiotiques. *La Lettre de l'hépto-gastroentérologue*, 14(4): 154-159.
- Duncan, Sylvia H., and Harry J. Flint. (2013).** Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas*, 75(1): 44-50.

- Eaton, MA., Howard, K. (1998).** Fungal-type dysbiosis of the gut: the occurrence of fungal diseases and the response to challenge with yeasty and mould-containing foods. *Journal of nutritional & environmental medicine*, 8(3): 247-255.
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Relman, D. A. (2005).** Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308(5728): 1635-1638.
- Eiseman, B, W Silen, G S Bascom, et A J Kauvar. (1958).** Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 44(5): 854-859.
- Emanuele, E., Orsi, P., Boso, M., Broglia, D., Brondino, N., Barale, F., Politi, P. (2010).** Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neuroscience letters*, 471(3): 162-165.
- Engel, M. A., & Neurath, M. F. (2010).** New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *Journal of gastroenterology*, 45(6): 571-583.
- Everard, Amandine, and Patrice D. Cani. (2013).** Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 27(1): 73-83.
- Fang, X. (2019).** Microbial treatment: the potential application for Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 40(1): 51-58.
- 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.
- Favier, C. F., Vaughan, E. E., De Vos, W. M., & Akkermans, A. D. (2002).** Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Applied and environmental microbiology*, 68(1): 219-226.
- Fernandes, J. J. D. R., Su, W., Rahat-Rozenbloom, S., Wolever, T. M. S., Comelli, E. M. (2014).** Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutrition & diabetes*, 4(6): 121-121.
- Finegold, S. M., Dowd, S. E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K. E., Wolcott, R. D., Green III, J. A. (2010).** Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, 16(4): 444-453.
- Finegold, Sydney M, Denise Molitoris, Yuli Song, Chengxu Liu, Marja-Liisa Vaisanen, Ellen Bolte, Maureen McTeague. (2002).** Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 35(1): 6-16.
- Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, Dickerson F, Macgregor A, Boyer L, Dargel A, Oliveira J, Tamouza R, Leboyer M.(2015).** The

psychomicrobiotic: targeting microbiota in major psychiatric disorders: a systematic review. *Pathol Biol (Paris)*, 63: 35–42.

**Forbes, J. D., Van Domselaar, G., & Bernstein, C. N. (2016).** The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Frontiers in microbiology*, 7: 1081.

**Frayssinhes, L. (2017).** Implication du microbiote intestinal dans la santé et enjeux thérapeutiques. Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.

**Gagliardi, A., Totino, V., Cacciotti, F., Iebba, V., Neroni, B., Bonfiglio, G., Schippa, S. (2018).** Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *International journal of environmental research and public health*, 15(8): 1679.

**Gagliardi, A., Totino, V., Cacciotti, F., Iebba, V., Neroni, B., Bonfiglio, G., Schippa, S. (2018).** Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *International journal of environmental research and public health*, 15(8): 1679.

**Garborg, K., Waagsbo, B., Stallemo, A., Matre, J., Sundoy, A. (2010).** Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 42(11-12): 857–861.

**Gérard, P. (2016).** Gut microbiota and obesity. *Cellular and molecular life sciences*, 73(1): 147-162.

**Gérard, P., & Bernalier-Donadille, A. (2007).** Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42 : 28-36.

**Gill, S. R., Pop, M., DeBoy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., Nelson, K. E. (2006).** Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 312(5778): 1355-1359.

**Goetz, C. G. (2011).** The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1): 8862.

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

**Grall N, A.A., Ruppé E. (2017).** Microbiote intestina. *EMC - Biologie médicale*, 12: 1-9.

**Grehan, Martin J, Thomas Julius Borody, Sharyn M Leis, Jordana Campbell, Hazel Mitchell, et Antony Wettstein. (2010).** Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44(8): 551-561.

**Grosdemange, A. (2014).** Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire de l'enfant. Thèse de doctorat. Université de Lorraine.

**Guaraldi, F., & Salvatori, G. (2012).** Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2: 94- 94.

- Guarner, F., Khan, A. G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., LE, M. (2011).** Probiotiques et prébiotiques. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.
- Gulden E, Wong FS, Wen L. (2015).** The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol*, 159(2): 143–53.
- Harkati, S. (2019).** La culturomique, une nouvelle méthode d'étude du microbiote intestinal. Thèse de doctoral. Université Mohammed-V Rabat.
- Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG. (2000).** Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *Journal Pediatr Gastroenterol Nutr*, 30(1): 61-7.
- Hensrud, Donald D., and M. Molly McMahon. (2006).** Bariatric surgery in adults with extreme (not morbid) obesity. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(10).
- Heyman, M., & Heuvelin, É. (2006).** Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique: le paradoxe. *Nutrition clinique et métabolisme*, 20(2) : 85-94.
- Hill, M. J., Morson, B. C., & Bussey, H. J. R. (1978).** Aetiology of adenoma—carcinoma sequence in large bowel. *The Lancet*, 311(8058): 245-247.
- Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JH. (1998).** Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol*, 41(2): 85-101.
- Hooper LV, Gordon JI. (2001).** Commensal host–bacterial relationships in the gut. *Science*, 292: 1115–1118.
- Hooper, L. V., Wong, M. H., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P. G., & Gordon, J. I. (2001).** Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*, 291(5505): 881-884.
- Hooper, Lora V., and Andrew J. Macpherson. (2010).** Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nature Reviews Immunology* 10(3): 159-169.
- Huffnagle, Gary B. (2010).** The microbiota and allergies/asthma. *PLoS Pathogens*, 6(5): 1000549.
- Hugot, J. P., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C., Olson, J. M., Lee, J. C., Beaugerie, L. (1996).** Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16.* *Nature*, 379(6568): 821-823.
- Hussain, G., Rasul, A., Anwar, H., Aziz, N., Razzaq, A., Wei, W., Li, X. (2018).** Role of plant derived alkaloids and their mechanism in neurodegenerative disorders. *International journal of biological sciences*, 14(3): 341-341.

- Huys, G., Botteldoorn, N., Delvigne, F., De Vuyst, L., Heyndrickx, M., Pot, B., Daube, G. (2013).** Microbial characterization of probiotics—Advisory report of the Working Group “8651 Probiotics” of the Belgian Superior Health Council (SHC). *Molecular nutrition & food research*, 57(8): 1479-1504.
- Jeurink, P.V., van Esch, C.B., Rijniere, A., Garssen, J., Knippels, L., M. (2013).** Mécanismes sous-jacents immunitaire effets des oligosaccharides alimentaires. *Un m. J. Clin. Nutr*, 98 : 572-577.
- Johansson MA, Sjögren YM, Persson JO, Nilsson C, Sverremark-Ekström E. (2011).** Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PLoS One* ,6(8): 23031.
- Joséphine chevalier. (2018).** Microbiote intestinal : de la physiologie à la pathologie. Exemple de la maladie de parkinson.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H. (2001).** Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 357: 1076-9.
- Kalliomäki, M., Carmen Collado, M., Salminen, S., & Isolauri, E. (2008).** Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American journal of clinical nutrition*, 87(3): 534-538.
- Kerckhoffs, A. P., Samsom, M., van der Rest, M. E., de Vogel, J., Knol, J., Ben-Amor, K., Akkermans, L. M. (2009).** Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(23): 2887.
- Keshavarzian, A., Green, S. J., Engen, P. A., Voigt, R. M., Naqib, A., Forsyth, C. B., Shannon, K. M. (2015).** Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(10): 1351-1360.
- Keshavarzian, A., Vert, SJ; Engen, Pennsylvanie ; Voigt, RM ; Naqib, A. ; Forsyth, CB; Mutlu, E.; Shannon, KM. (2015).** Composition bactérienne du côlon dans la maladie de Parkinson. *Dév. Désordre*, 30 : 1351-1360.
- Khor, B., Gardet, A., & Xavier, R. J. (2011).** Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 474(7351): 307-317.
- Khoruts, A., Dicksved, J., Jansson, J. K., & Sadowsky, M. J. (2010).** Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of clinical gastroenterology*, 44(5): 354-360.
- Kirjavainen, P. V., & Gibson, G. R. (1999).** Healthy gut microflora and allergy: factors influencing development of the microbiota. *Annals of medicine*, 31(4): 288-292.

- Kirsch, Michael. (1990).** Bacterial overgrowth. *American Journal of Gastroenterology*, 85(3).
- Klement, E., Lysy, J., Hoshen, M., Avitan, M., Goldin, E., & Israeli, E. (2008).** Childhood hygiene is associated with the risk for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 103(7): 1775-1782.
- Krogius-Kurikka, L., Lyra, A., Malinen, E., Aarnikunnas, J., Tuimala, J., Paulin, L., Palva, A. (2009).** Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC gastroenterology*, 9(1): 1-11.
- Kurakawa, T., Kubota, H., Tsuji, H., Matsuda, K., Takahashi, T., Ramamurthy, T., Nomoto, K. (2013).** Intestinal Enterobacteriaceae and *Escherichia coli* populations in Japanese adults demonstrated by the reverse transcription-quantitative PCR and the clone library analyses. *Journal of microbiological methods*, 92(2) : 213-219.
- Laaboub, K. (2019).** Le microbiote intestinal et modulation thérapeutique.
- Lamas, B., Richard, M. L., Leducq, V., Pham, H. P., Michel, M. L., Da Costa, G., Sokol, H. (2016).** CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nature medicine*, 22(6) : 598-605.
- Landman, C., & Quévrain, E. (2016).** Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de médecine interne*, 37(6): 418-423.
- Landy, J., Al-Hassi, H. O., McLaughlin, S. D., Walker, A. W., Ciclitira, P. J., Nicholls, R. J., Clark, S. K., Hart, A.L. (2011).** Faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(4): 409-415.
- Langhendries, J-P. (2006).** Colonisation bactérienne de l'intestin dans l'enfance: pourquoi y accorder autant d'importance?. *Archives de pédiatrie*, 13(12) : 1526-1534.
- 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) : 9085- 9085.
- Lay, C., Sutren, M., Rochet, V., Saunier, K., Doré, J., & Rigottier-Gois, L. (2005).** Design and validation of 16S rRNA probes to enumerate members of the *Clostridium leptum* subgroup in human faecal microbiota. *Environmental microbiology*, 7(7): 933-946.
- Lee, B. J., Bak, Y. T. (2011).** Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 17(3): 252- 252.
- Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A., & Elinav, E. (2017).** Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 17(4): 219-232.

- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006).** Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122): 1022-1023.
- Lichtenstein, D. R., Netemeyer, R. G., & Burton, S. (1990).** Distinguishing coupon proneness from value consciousness: An acquisition-transaction utility theory perspective. *Journal of marketing*, 54(3): 54-67.
- MacConnachie, A. A., Fox, R., Kennedy, D. R., & Seaton, R. A. (2009).** Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a UK case series. *QJM: An International Journal of Medicine*, 102(11): 781-784.
- Macfarlane G.T., Gibson G.R. (1994).** Metabolic activities of the normal colonic flora. In: Gibson S.A.W. (ed.) Human Health. The contribution of micro-organisms. *Londres: Springer-Verlag*, 17-52.
- Macfarlane, G. T. (1991).** The colonic flora, fermentation and large bowel digestive function. *The large intestine: physiology, pathophysiology and disease*, 51-92.
- Macfarlane, G.T., Gibson, G. and Macfarlane, S. (1994).** Short chain fatty acid and lactate production by human intestinal bacteria grown in batch and continuous culture. In: Cummings, J.H., Binder, H.J. and Soergel, K. (eds). *Short Chain Fatty Acids*. Kluwer Publishing, London, 44-60.
- Mackie, R. I., Sghir, A., & Gaskins, H. R. (1999).** Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *The American journal of clinical nutrition*, 69(5): 1035-1045.
- Mackie, R. I., Sghir, A., & Gaskins, H. R. (1999).** Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *The American journal of clinical nutrition*, 69(5): 1035-1045.
- Magge, S.; Lembo, A. (2012).** Régime à faible teneur en FODMAP pour le traitement du syndrome du côlon irritable. *Gastroentérol. Hepatol.* 8 : 739-745.
- Magne, F., Suau, A., Pochart, P., & Desjeux, J. F. (2005).** Fecal microbial community in preterm infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 41(4): 386-392.
- Malinen, E., Rinttilä, T., Kajander, K., Mättö, J., Kassinen, A., Krogius, L., Palva, A. (2005).** Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Official journal of the American College of Gastroenterology|ACG*, 100(2): 373-382.
- Mangiola, F., Ianiro, G., Franceschi, F., Fagioli, S., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2016).** Gut microbiota in autism and mood disorders. *World journal of gastroenterology*, 22(1): 361-368.
- Manus, J. M. (2011).** Avant sa naissance, un bébé déjà immunocompétent. *Revue Francophone des Laboratoires*, (431): 24- 24.

- Marchesi, J.R., Dutilh, B.E., Hall, N., Peters, W.H.M., Roelofs, R., Boleij, A., Tjalsma, H. (2011).** Towards the human colorectal cancer microbiome. *PloS one*, 6(5): 20447.
- Marchesseau-David, A. (2019).** Forces et fragilités du microbiote intestinal, dysbioses et prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et à *Clostridium difficile* par la prise de probiotiques. Thèse de doctorat. Université de Limoges.
- Marteau, P., & Doré, J. (2017).** Le microbiote intestinal. *EMC -Gastro-entérologie*, 8(2): 1-8.
- Martin, F. P. J., Wang, Y., Sprenger, N., Yap, I. K., Lundstedt, T., Lek, P., Nicholson, J. K. (2008).** Probiotic modulation of symbiotic gut microbial–host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. *Molecular systems biology*, 4(1): 157- 157.
- Martin, R., Nauta, A., Ben Amor, K., Knippels, L., Knol, J., & Garssen, J. (2010).** Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial microbes*, 1(4): 367-382.
- Martini, E., Krug, S. M., Siegmund, B., Neurath, M. F., & Becker, C. (2017).** Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 4(1): 33-46.
- McFarland, Lynne V., and Sascha Dublin. (2008).** Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology*, 14(17): 2650-2661.
- Mckendrick, M W, et N W Read. (1994).** Irritable bowel syndrome--post salmonella infection. *The Journal of Infection*, 29(1): 1-3.
- Mertsalmi, T. H., Aho, V. T. E., Pereira, P. A. B., Paulin, L., Pekkonen, E., Auvinen, P., & Scheperjans, F. (2017).** More than constipation–bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *European journal of neurology*, 24(11): 1375-1383.
- Mirand, A., Rouveyrol, F., Chambon, M., Archimbaud, C., Regagnon, C., Bailly, J. L., Henquell, C. (2009).** Enterovirus genotyping directly from original clinical specimens: prospective application to a severe neonatal infection. *Journal of Clinical Virology*, 44(2): 177-178.
- Moayyedi, Paul, et al. (2010).** The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome, a systematic review. 59(3): 325-332.
- Moore, W. E. C., & Holdeman, L. V. (1974).** Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Applied microbiology*, 27(5): 961-979.
- Moore, W. E. C., & Holdeman, L. V. (1974).** Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Applied microbiology*, 27(5): 961-979.

- Motya, Y. (2018).** Actualité du microbiote intestinal. Thèse de doctorat. Université Mohammed V-Rabat.
- MOTYA, Y. (2018).** *Actualité du microbiote intestinal*. Thèse de doctorat. Université Mohammed V-Rabat.
- Murphy, EA; Velazquez, KT; Herbert. (2015).** KM influence d'un régime riche en graisses sur le microbiote intestinal: une force motrice pour le risque de maladie chronique. *Curr. Avis. Clin. Nutr. Metab*, 18: 515–520.
- Murri, M., Leiva, I., Gomez-Zumaquero, J. M., Tinahones, F. J., Cardona, F., Soriguer, F., & Queipo-Ortuño, M. I. (2013).** Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC medicine*, 11(1): 1-12.
- Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2010).** Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded?. *Diabetes care*, 33(10): 2277-2284.
- Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1998).** Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clinical microbiology reviews*, 11(1): 142-201.
- Nielsen, H. H., Qiu, J., Friis, S., Wermuth, L., & Ritz, B. (2012).** Treatment for *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *European journal of neurology*, 19(6) : 864-869.
- Nougayrède, J. P., & Oswald, É. (2011).** Microbiote et cancer colorectal: des bactéries génotoxiques dans le tractus intestinal. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 195(6) : 1295-1305.
- Noverr, M. C., Falkowski, N. R., McDonald, R. A., McKenzie, A. N., & Huffnagle, G. B. (2005).** Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. *Infection and immunity*, 73(1): 30-38.
- Noverr, M. C., Noggle, R. M., Toews, G. B., & Huffnagle, G. B. (2004).** Role of antibiotics and fungal microbiota in driving pulmonary allergic responses. *Infection and immunity*, 72(9): 4996-5003.
- Nowrouzian, F., Hesselmar, B., Saalman, R., Strannegård, I. L., Åberg, N., Wold, A. E., & Adlerberth, I. (2003).** *Escherichia coli* in infants' intestinal microflora: colonization rate, strain turnover, and virulence gene carriage. *Pediatric research*, 54(1): 8-14.
- Numakawa, T.; Suzuki, S.; Kumamaru, E.; Adachi, N.; Richards, M. ; Kunugi, H. (2010).** Fonction BDNF et signalisation intracellulaire dans les neurones. *Histol. Histopathol*, 25 : 237-258.

- Ochoa-Repáraz, J., Mielcarz, D. W., Ditrio, L. E., Burroughs, A. R., Foureau, D. M., Haque-Begum, S., & Kasper, L. H. (2009).** Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*, 183(10): 6041-6050.
- Ochoa-Repáraz, J., Mielcarz, D. W., Haque-Begum, S., & Kasper, L. H. (2010).** Induction of a regulatory B cell population in experimental allergic encephalomyelitis by alteration of the gut commensal microflora. *Gut microbes*, 1(2): 103-108.
- Ogden, C. L., Yanovski, S. Z., Carroll, M. D., & Flegal, K. M. (2007).** The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*, 132(6): 2087-2102.
- Oliveira, M. R., Tafuri, W. L., Afonso, L. C. C., Oliveira, M. P., Nicoli, J. R., Vieira, E. C., Vieira, L. Q. (2005).** Germ-free mice produce high levels of interferon-gamma in response to infection with *Leishmania major* but fail to heal lesions. *Parasitology*, 131(4): 477-488.
- Orholm, M., Munkholm, P., Langholz, E., Nielsen, O. H., Sørensen, T. I., & Binder, V. (1991).** Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *New England journal of medicine*, 324(2): 84-88.
- Parnell, J.A., Reimer, R.A. (2009).** Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *The American journal of clinical nutrition*, 89(6): 1751-9.
- Parracho, H. M., Bingham, M. O., Gibson, G. R., & McCartney, A. L. (2005).** Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *Journal of medical microbiology*, 54(10): 987-991.
- Patterson, E., Ryan, P. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2016).** Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Medical Journal*, 92(1087): 286-300.
- Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., Stobberingh, E. E. (2006).** Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118(2) : 511-521.
- Peng, J., Zheng, T. T., Li, X., Liang, Y., Wang, L. J., Huang, Y. C., & Xiao, H. T. (2019).** Plant-derived alkaloids: the promising disease-modifying agents for inflammatory bowel disease. *Frontiers in pharmacology*, 10(2) : 351.
- Perez, P. F., Doré, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Serrant, P., Donnet-Hughes, A. (2007).** Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells?. *Pediatrics*, 119(3): 724-732.

- Perez-Pardo, P., Kliet, T., Dodiya, H. B., Broersen, L. M., Garssen, J., Keshavarzian, A., & Kraneveld, A. D. (2017).** The gut-brain axis in Parkinson's disease: possibilities for food-based therapies. *European Journal of Pharmacology*, 817: 86-95.
- Persky, S. E., & Brandt, L. J. (2000).** Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *The American journal of gastroenterology*, 95(11): 3283.
- Piche, T., Rampal, P. (2004).** Probiotiques et affections digestives. In : Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. *Montrouge : John Libbey Eurotext*, 201- 220.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Lang, A. E. (2017).** Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1): 1-21.
- 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, 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.
- Quévrain, E., & Seksik, P. (2013).** Microbiote intestinale: de la diarrhée post-antibiotique aux maladies inflammatoires intestinales. *La Presse Médicale*, 42(1) : 45-51.
- Quévrain, Elodie, and Philippe Seksik. (2012).** Intestinal microbiota: From antibiotic-associated diarrhea to inflammatory bowel diseases. *Presse medicale* (Paris, France: 1983) 42(1) : 45-51.
- Quigley, E. M. M., and B. Flourie. (2007).** Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterology*, 19(3): 166-172.
- Rahmouni, O. (2018).** Portage fécal du pathovar *Escherichia coli* adhérent et invasif (AIEC) chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et des témoins sains. Thèse de doctorat. Université du Droit et de la Santé-Lille II.
- Rajca, S., Grondin, V., Louis, E., Vernier-Massouille, G., Grimaud, J. C., Bouhnik, Y., Seksik, P. (2014).** Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of

relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 20(6): 978-986.

**Rambaud J.C, J.P Buts, G. Corthier, et B. Flourié. (2004).** Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives. France : *John Libbey Eurotext*. 263.

**Ramirez-Farias, C., Slezak, K., Fuller, Z., Duncan, A., Holtrop, G., & Louis, P. (2008).** Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *British Journal of Nutrition*, 101(4): 541-550.

**Rasmussen, R.; Piazza, B.; Forsyth, C.; Keshavarzian, A. (2014).** Nutrition et santé gastro-intestinale en tant que modulateurs de la maladie de Parkinson. In : *Pharma- Nutrition*; Folkerts, G., Garssen, J., Eds.; Springer International Publishing : New York, NY, États-Unis, 213–242.

**Roberfroid, M. B. (2001).** Prebiotics: preferential substrates for specific germs?. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2): 406- 409.

**Roberfroid, Marcel, Glenn R Gibson, Lesley Hoyles, Anne L McCartney, Robert Rastall, Ian Rowland, Danielle Wolvers, et al. (2010).** Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *The British Journal of Nutrition*, 104(2): 1-63.

**Roediger W.E.W., Duncan A., Kapaniris O., Milard S. (1993).** Reducing sulfur compound of the colon impair colonocyte nutrition: implication for ulcerative colitis. *Gastro-enterology*, 104: 802-9.

**Rofes, C. (2014).** Intérêts du microbiote intestinal et probiotiques. Thèse de doctorat. Université Toulouse III-Paul Sabatier.

**Rowland, I. R., Capurso, L., Collins, K., Cummings, J., Delzenne, N., Goulet, O., Meier, R. (2010).** Current level of consensus on probiotic science-Report of an expert meeting-London, 23 November 2009: Report of an expert meeting-London, 23 November 2009.

**Russell, G., Kaplan, J., Ferraro, M., & Michelow, I. C. (2010).** Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics*, 126(1): 239-242.

**Saggioro, A. (2004).** Probiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 38: 104- 106.

**Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Mazmanian, S. K. (2016).** Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*, 167(6): 1469-1480.

- Sanapareddy, N., Legge, R. M., Jovov, B., McCoy, A., Burcal, L., Araujo-Perez, F., Keku, T. O. (2012).** Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *The ISME journal*, 6(10) : 1858-1868.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G et al. (2019).** Probiotiques et prébiotiques en santé et maladies intestinales. *De la biologie à la clinique. Nat. Rev. Gastroenterol. Hépatol*, 16: 60516.
- Sangwon, Ji., Hyojin Park, Dokyong Lee, Young Koo Song, Jae Phil Choi, et Sang-In Lee. (2005).** Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with Shigella infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 20(3): 381-386.
- Savage, D. C. (2001).** Microbial biota of the human intestine: a tribute to some pioneering scientists. *Current issues in intestinal microbiology*, 2(1), 1-15.
- Savignac, HM ; Corona, G.; Mills, H. ; Chen, L.; Spencer, juge de paix ; Tzortzis, G.; Burnet, PW. (2013).** L'alimentation prébiotique élève le facteur neurotrophique dérivé du cerveau central, les sous-unités du récepteur N-méthyl-D-aspartate et la D-sérine. *Neurochem. Int*, 63: 756-764.
- Scheperjans, Filip, et al. (2015).** Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*, 30(3): 350-358.
- Schneider, S. M. (2008).** Probiotiques. *Médecine des maladies métaboliques*, 2(4): 363-367.
- Schwartz, A., Jacobi, M., Frick, J. S., Richter, M., Rusch, K., & Köhler, H. (2010).** Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *The Journal of pediatrics*, 157(2): 240-244.
- Sears, C. L., & Pardoll, D. M. (2011).** Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer. *Journal of Infectious Diseases*, 203(3) : 306-311.
- Seksik, P. (2007).** Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42 : 51-59.
- Seksik, P. (2010).** Gut microbiota and IBD. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 34 : 44-51.
- Sghir, A., Gramet, G., Suau, A., Rochet, V., Pochart, P., & Dore, J. (2000).** Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide probe hybridization. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(5): 2263-2266.
- Shin, N. R., Lee, J. C., Lee, H. Y., Kim, M. S., Whon, T. W., Lee, M. S., & Bae, J. W. (2014).** An increase in the Akkermansia spp. Population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*, 63(5): 727-735.

- Silverman, M. S., Davis, I., & Pillai, D. R. (2010).** Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(5): 471-473.
- Simon, Gary L., and Sherwood L. Gorbach. (1984).** Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology*, 86(1): 174-193.
- Si-Yu, C. A. O., Sheng-Jie, Y. E., Wei-Wei, W. A. N. G., Bing, W. A. N. G., Zhang, T., & Yi-Qiong, P. U. (2019).** Progress in active compounds effective on ulcerative colitis from Chinese medicines. *Chinese journal of natural medicines*, 17(2) : 81-102.
- Sjödahl, P. A. R. (2001).** Controversies in surgical treatment of inflammatory bowel disease. *The European Journal of Surgery*, 167(586): 73-77.
- Sjögren, Y. M., M. C, Jenmalm, M. F., Böttcher, B .Björkstén, et E Sverremark-Ekström. (2009).** Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 39(4): 518-526.
- Sokol H. (2014).** Microbiote, ce qu'il faut savoir. *Colon & Rectum*, 8(3) : 136- 40.
- Sokol, H., Seksik, P., Furet, J. P., Firmesse, O., Nion-Larmurier, I., Beaugerie, L., Doré, J. (2009).** Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflammatory bowel diseases*, 15(8): 1183-1189.
- Spehlmann, M. E., Begun, A. Z., Burghardt, J., Lepage, P., Raedler, A., & Schreiber, S. (2008).** Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflammatory bowel diseases*, 14(7): 968-976.
- Spiller, R. C. (2007).** Is IBS caused by infectious diarrhea?. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 4(12): 642-643.
- 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.
- Stefan, J.A., Green, Phillip .A. Engen, Robin M. Voigt, Ankur Naqib, Christopher B. Forsyth. (2015).** Colonic Bacterial Composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(10): 1351-1360.
- Stoll, B. J., Hansen, N., Fanaroff, A. A., Wright, L. L., Carlo, W. A., Ehrenkranz, R. A., Poole, W. K. (2002).** Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*, 347(4): 240-247.

- Thornley, J. P., D Jenkins, K. Neal, T. Wright, J. Brough, et R. C. Spiller. (2001).** Relationship of *Campylobacter* toxigenicity in vitro to the development of postinfectious irritable bowel syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*, 184(5): 606-609.
- 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.
- Turnbaugh, Peter J, Fredrik Bäckhed, Lucinda Fulton, and Jeffrey I Gordon. (2008).** Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host & Microbe*, 3(4): 213-223.
- Turrone, F., Ribbera, A., Foroni, E., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2008).** Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 94(1): 35-50.
- Unger, MM ; Spiegel, J.; Dillmann, KU; Grundmann, D.; Philippeit, H.; Burmann, J.; Fassbender, K. ; Schwartz, A.; Schafer, KH. (2016).** Acides gras à chaîne courte et microbiote intestinal diffère entre les patients atteints de la maladie de Parkinson et les témoins du même âge. *Relation parkinsonienne*, 32: 66-72.
- Van Nimwegen, F. A., Penders, J., Stobberingh, E. E., Postma, D. S., Koppelman, G. H., Kerkhof, M., Thijs, C. (2011).** Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(5): 948-955.
- Veiga, P., Juste, C., Lepercq, P., Saunier, K., Béguet, F., & Gérard, P. (2005).** Correlation between faecal microbial community structure and cholesterol-to-coprostanol conversion in the human gut. *FEMS microbiology letters*, 242(1): 81-86.
- Wang, L., Li, P., Tang, Z., Yan, X., & Feng, B. (2016).** Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Scientific reports*, 6(1): 1-10.
- Wang, T., Cai, G., Qiu, Y., Fei, N., Zhang, M., Pang, X., Zhao, L. (2012).** Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *The ISME journal*, 6(2): 320-329.
- Weinstock, G. M. (2012).** Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature*, 489(7415) : 250-256.
- Westerbeek, E. A., van den Berg, A., Lefeber, H. N., Knol, J., Fetter, W. P., & van Elburg, R. M. (2006).** The intestinal bacterial colonization in preterm infants: a review of the literature. *Clinical nutrition* 25(3): 361-368.

- Whorwell, P. J., Altringer, L., Morel, J., Bond, Y., Charbonneau, D., O'mahony, L., Quigley, E. M. (2006).** Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 101(7): 1581-1590.
- Williams, B. L., Hornig, M., Parekh, T., & Lipkin, W. I. (2012).** Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *MBio*, 3(1): 261-11.
- Williams, J. P., & Schroeder, D. (2015).** Popular glucose tracking apps and use of mHealth by Latinos with diabetes. *JMIR mHealth and uHealth*, 3(3): 3986.
- Woese, C. R. (1987).** Bacterial evolution. *Microbiological reviews*, 51(2): 221-271.
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Lewis, J. D. (2011).** Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052): 105-108.
- Wu, Shaoguang, Ki-Jong Rhee, Emilia Albesiano, Shervin Rabizadeh, Xinqun Wu, Hung- Rong Yen, David L Huso. (2009).** A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nature Medicine*, 15(9): 1016-1022.
- Yu, Ai-Qun, and Lianqin Li. (2016).** The potential role of probiotics in cancer prevention and treatment. *Nutrition and cancer*, 68(4): 535-544.
- Zhang, Yu-Jie, et al. (2015).** Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *International journal of molecular sciences*, 16(4): 7493-7519.
- Zoetendal, EG; von Wright, A.; Vilpponnen-Salmela, T.; Ben-Amor, K.; Akkermans, AD.(2002).** Les bactéries associées à la muqueuse dans le tractus gastro-intestinal humain sont uniformément réparties le long du colon et différent de la communauté récupérée des excréments. *Appl. Environ. Microbiol* , 68 , 3401-3407.

## **Résumé**

Cette étude a pour objectif de rassembler les connaissances actuelles sur le microbiote intestinal à savoir sa physiologie, sa dysbiose, son implication dans certaines pathologies et son traitement. La flore intestinale est une communauté complexe composée de bactéries ainsi que d'autres microorganismes comme les virus, les champignons et les archées. L'étude du microbiote intestinal a révélé le rôle fondamental qu'il joue dans la physiologie intestinale mais aussi dans la santé humaine de façon générale. L'évolution récente des techniques moléculaires a permis de mieux connaître la composition du microbiote et d'identifier quatre groupes appelés entérotypes. L'alimentation, le mode d'accouchement et l'environnement sont des facteurs modulants cette composition qui est unique à chaque individu. Désormais, le microbiote joue un rôle dans la protection de la physiologie intestinale, ainsi que dans les fonctions métaboliques et immunitaires. Ainsi, un déséquilibre de cette flore est impliqué dans certaines pathologies métaboliques, intestinales et neurologiques. L'utilisation de prébiotiques, probiotiques et le transfert du microbiote fécal pourraient, en modulant le microbiote intestinal, devenir de nouvelles approches thérapeutiques.

**Mots clés:** microbiote intestinal, dysbiose, pathologies.

## **Abstract**

The aim of this study was to gather current knowledge about the intestinal microbiota, namely its physiology, dysbiosis, involvement in certain pathologies and its treatment. The intestinal flora is a complex community composed of bacteria as well as other microorganisms such as viruses, fungi and archaea. The study of the intestinal microbiota has revealed the fundamental role it plays in intestinal physiology but also in human health in general, the recent evolution of molecular techniques has made it possible to better know the composition of the microbiota and to identify four groups called enterotypes. Diet, mode of delivery and environment are factors modulating this composition which is unique to each individual. The microbiota plays a role in protecting intestinal physiology, as well as metabolic and immune functions. Thus, an imbalance of this flora is involved in certain metabolic, intestinal and neurological pathologies. The use of prebiotics, probiotics and the transfer of the fecal microbiota, could, by modulating the intestinal microbiota, become new therapeutic approaches.

**Keywords:** intestinal microbiota, dysbiosis, pathologies.