



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DES ETUDES SUPERIEURS ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB -BLIDA 1-
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOTECHNOLOGIES



MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE MASTER
OPTION BIOTECHENOLOGIE MICROBIENNE

Connaissance du microbiote intestinal pour des solutions biothérapeutiques durables

Soutenu le : 15 juillet 2021

Présenté par

SEMSARI Ihcene

Devant le jury composé de :

Nom et prénom	Grade		
Mme krimi Z	Professeur	S.N.V Blida 1	PRÉSIDENTE
Mme Tafifet L	MCB	S.N.V Blida 1	PROMOTRICE
Mme Mohamed Mahmoud F	MCB	S.N.V Blida 1	EXAMINATRICE

**«Any man can be a father but it takes someone special to be a dad and no one is
able to make the female a queen except her father»**

À toi mon merveilleux papa, je ne serai là où j'en suis sans toi.

«La façon de remercier dépend de ce que l'on reçoit»

Je ne saurais remercier convenablement toutes les personnes qui m'ont accompagnée jusque-là et qui m'ont offert tout leur soutien.

A ma promotrice Dr. Tafifet L. sans laquelle je n'aurais pu fournir un travail de cette qualité, l'assidûment dont elle a fait preuve lors de la préparation de ce document, l'efficacité et la rapidité de son encadrement m'ont non seulement stimulé à constamment faire mieux mais également ont énormément enrichi mon savoir. Je tenais à également remercier l'examinatrice Mohamed Mahmoud F. pour sa contribution à l'amélioration de ce document.

Merci à nos enseignants d'avoir partagés avec nous leur savoir et des efforts qu'ils ont fournis lors de notre formation particulièrement le professeur et présidente du jury Pr. Krimi Z. et le professeur Pr. Benchabane D. votre dévouement à été une motivation pour nous de toujours faire notre possible afin de mieux faire.

Au Dr. Rezagui Haifa, vous ne le savez peut être pas mais vous êtes mon modèle dans la vie, votre infinis gentillesse, votre pouvoir à influencer toujours positivement votre entourage, votre positivité, votre dévouement à la cause animale, à toute l'aide que vous apporter sans jamais rien demander en retour et toutes vos autres qualités que je ne peux tous les mentionnées ici, font de vous une merveilleuse personne et j'espère que vous atteindrez les objectifs que vous vous êtes fixer et sachez que vous m'avez énormément aidé lors de mon cursus avec vos innombrables interventions.

À la personne sans qui je n'aurai jamais était aussi loin, mon très cher père, merci de m'avoir toujours autant soutenu, je ne serais là aujourd'hui sans ton inconditionnelle foi en moi et d'avoir toujours étais là pour moi.

Merci à toi maman, de supporter mes bêtises, à mes sœurs, spécialement toi Imene, de m'avoir apportée ton aide même sans te le demander, tu as toujours su quand j'en avais besoin et j'ai toujours pu compter sur toi.

A toi Nassiba, Anfel, Rofaida, Sarah et à toute ma deuxième famille que forme mes amis, je ne vous l'ai peut être pas montrée mais votre soutien durant toutes ces années m'a permis d'aller de l'avant.

Merci à toute personne qui a de loin ou de près contribué à l'amélioration de mes connaissances.

Et enfin à mes chats, de m'avoir toujours rajoutés du travail lors de la préparation de ce document mais qui reste malgré tout à mes côtés comme en ce moment même, merci d'être mes petits antidépresseurs vous réguler mon microbiote.

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Représentation des facteurs du microbiote et de l'hôte le long de l'axe gastro-intestinal (Martinez-Guryn <i>et al.</i> , 2019).....	5
Figure 2 : Composition du microbiote colique (Arumugam <i>et al.</i> , 2011).....	9
Figure 3 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon (Cheng <i>et al.</i> , 2013).....	9
Figure 4 : Facteurs influençant le microbiote intestinal au cours de la vie (Rodríguez <i>et al.</i> , 2015; Derrien <i>et al.</i> , 2019).....	12
Figure 5 : Représentation schématique des effets des acides gras à chaîne courte à dose physiologique sur le système nerveux entérique (Gonzalez, 2020).....	18
Figure 6 : Les principaux entérotypes. (Bourlioux <i>et al.</i> , 2013).....	20
Figure 7 : Représentation schématique du phénomène de résilience du microbiote intestinal (Sommer <i>et al.</i> , 2017).....	22
Figure 8 : Implication des protéines bactériennes et des immunoglobulines dans le dysfonctionnement du signal neuropeptidergique lors de l'anorexie mentale (Jonathan <i>et al.</i> , 2016).....	26
Figure 9 : Mécanismes d'action des probiotiques (Sherman <i>et al.</i> , 2009).....	45
Figure 10 : La voie de la translocation nucléaire de facteurs de transcription de cytokines pro-inflammatoires (Ezzariga, 2015).....	44
Figure 11 : La réponse immunitaire contre un pathogène et la tolérance vis-à-vis des bactéries commensales, probiotiques ou d'antigènes alimentaires (Madsen, 2006).....	46
Tableau 1 : Principales techniques de caractérisation du microbiote intestinal (Fraher <i>et al.</i> , 2012).....	7
Tableau 2 : fonctions et rôle des vitamines B8, B9 et B12 (Guilland, 2013).....	17
Tableau 3 : Pathologies ou troubles fonctionnels associés à des dysbioses du microbiote intestinal (De Vos et De Vos, 2012).....	23
Tableau 4 : Modifications du microbiote et du phénotype après bypass Roux-en-Y (Aron-Wisniewsky et Clément, 2015).....	30
Tableau 5 : Principales études animales portant sur l'effet de l'administration de probiotiques (Fond G, <i>et al.</i> , 2015).....	38

Dédicaces

Remerciements

Listes des figures et tableaux

Résumés

Glossaire

Introduction..... 1

Chapitre I -Le microbiote intestinal-

1. Définition du microbiote.....	4
2. Composition du microbiote.....	4
3. Outils d'étude du microbiote.....	5
4. Classification du microbiote intestinal.....	8
4.1. Historique et base de la taxonomie du microbiote intestinal.....	8
4.2. Diversité du microbiote intestinal.....	8
4.2.1. <i>Les Firmicutes</i>	10
4.2.2. <i>Les Bacteroidetes</i>	10
4.2.3. <i>Les Actinobacteries</i>	11
4.2.4. <i>Les Proteobacteries</i>	11
5. Installation du microbiote.....	11
6. Rôle, fonctions et substances secréter par le microbiote.....	13
6.1. Fonction de barrière et de protection de la flore intestinal.....	13
6.2. Fonction métabolique.....	14
6.2.1. Le métabolisme des glucides.....	14
6.2.2. Le métabolisme des gaz.....	15
6.2.3. Le métabolisme des lipides.....	15
7. Importance des substances secréter par le microbiote.....	16
7.1. Vitamine B.....	16
7.2. Vitamine K.....	17
7.3. Acétate, propionate et butyrate.....	17

Chapitre II -Relation du microbiote avec les maladies et leurs solutions biothérapeutiques durables-

I. Généralités sur le microbiote et les maladies.....	20
1. Facteurs de variation du microbiote.....	21
1.1. L'alimentation.....	21
1.2. L'antibiothérapie.....	21
1.3. L'hospitalisation.....	21
1.4. L'âge.....	21
2. Résilience du microbiote intestinal.....	22
3. Modifications du microbiote intestinal associées aux pathologies.....	22
4. Microbiote et anorexie mentale.....	23

Sommaire

4.1. Généralités sur l'anorexie mentale.....	23
4.2. Exemple d'étude de l'anorexie et le dysfonctionnement neuro-immunologique de la signalisation intestin-cerveau.....	24
4.2.1. Étude expérimentale.....	24
4.2.2. Résultats obtenus.....	25
4.3. L'association entre les troubles fonctionnels intestinaux et la dysbiose du microbiote intestinal.....	26
4.3.1. Matériel et méthodes.....	26
4.3.2. Résultats obtenus.....	26
4.4. Altérations du microbiote intestinal dans un modèle murin d'Anorexie mentale.....	27
4.4.1. Matériel et méthodes.....	27
4.4.2. Résultats obtenus.....	27
4.5. L'hyperactivité de l'anorexie mentale et le microbiote.....	28
4.5.1. Résultats obtenus.....	28
5. L'obésité et le microbiote.....	28
5.1. Généralités sur l'obésité.....	28
5.2. Microbiote et l'obésité.....	29
5.2.1. Obésité et modification de la composition et de la diversité du microbiote.....	29
5.2.2. Alimentation, interventions diététiques et changement du microbiote.....	30
5.2.3. Chirurgie bariatrique et modification du microbiote intestinal.....	30
5.2.4. Mécanisme du changement du microbiote après la chirurgie bariatrique.....	30
6. Le microbiote et la Covid-19 (SARS-CoV-2).....	32
6.1. Le microbiote et les symptômes de la Covid 19 sont corrélés.....	33
7. Interprétation des résultats des études.....	34
II. Solutions biothérapeutique.....	37
1. Principaux mécanismes du microbiote intestinal contre les pathogènes.....	37
1.1. Les probiotiques.....	37
1.1.1. Mécanismes d'action des probiotiques.....	41
A. Diminution du pH intra-luminal intestinal.....	42
B. Inhibition compétitive de l'adhésion des pathogènes.....	42
C. Compétition au niveau de l'utilisation des nutriments.....	42
D. Immunomodulation.....	43
1.2. Les modifications du régime alimentaire.....	46
1.3. Les prébiotiques.....	47
1.4. Les antibiotiques	48
1.5. La transplantation fécale.....	48

Sommaire

1.6. Le charbon activé.....	49
Conclusion.....	51
Références.....	53

Connaissances du microbiote intestinal pour des solutions biothérapeutiques durables

Résumé

Notre organisme est composé de plusieurs microbiotes parmi lesquels le microbiote intestinal est le plus important.

Ces dernières années, une augmentation rapide de la capacité analytique de lire des données génétiques est constatée, ce qui a aidé à la compréhension des rôles vitaux du microbiote.

De ce fait, le but de cette étude bibliographique est de mettre en évidence le lien entre le microbiote intestinal et différentes pathologies. D'autre part, il est important de chercher des solutions biothérapeutiques possibles afin de traiter ces maladies en se basant sur la régulation du microbiote.

Le microbiote est composé de 10^{14} bactéries et d'autres micro-organismes comme les virus, les champignons et les archées. Les études actuelles visent à développer le rôle fondamental du microbiote intestinal dans la santé humaine et ses mécanismes d'action.

En effet, le microbiote intestinal est impliqué dans la maturation du système immunitaire et dans de nombreuses voies métaboliques fondamentales comme la fermentation des sucres.

Cependant, un déséquilibre des populations du microbiote intestinal provoque des conséquences fonctionnelles importantes et entraîne de nombreuses pathologies somatiques et psychiatriques. Ces maladies sont traitées par des métabolites issus du microbiote.

Des perspectives thérapeutiques sont prometteuses comme la transplantation du microbiote fécal qui entraîne un rétablissement complet de la bactériose causée par *Clostridium difficile* jusque-là incurable.

La régulation du microbiote par le biais de ces solutions biothérapeutiques durables sont non seulement plus efficaces que les traitements chimiques actuels mais aussi, ils sont sans effets secondaires à court et à long terme.

Mot clé : Microbiote intestinal, dysbiose, maladies, biothérapie.

Knowledge of the intestinal microbiota for sustainable biotherapeutic solutions

Abstract

Our organism is made up of several microbiota, of which the intestinal microbiota is the most important.

These last few years, this field witnessed a rapid increase in the analytical capacity of reading genetic data, what helped the comprehension of the vital roles of microbiota.

Thereby, the goal of this bibliographic study is to highlight the link between the intestinal microbiota and different pathologies. On the other hand it is important to search for possible biotherapeutic solutions to treat these illnesses based on the control of microbiota.

Microbiota are composed of 10¹⁴ Bacteria along with other micro-organisms such as viruses, Fungi, and Archaea. The current studies aim to the fundamental role of the intestinal microbiota in human health and their mechanisms of action.

In fact, intestinal microbiota is implicated in the maturity of the immune system and through various fundamental metabolic methods such as the fermentation of sugars.

However, an imbalance in the populations of the intestinal microbiota causes significant functional consequences and leads to numerous somatic and psychiatric pathologies. These diseases are treated by metabolites from the microbiota.

The therapeutic prospects are promising, such as the transplantation of the faecal microbiota, which leads to a complete recovery from the bacteriosis caused by *Clostridium difficile* which is incurable to this very day.

The regulation of microbiota through these sustainable biotherapeutic solutions is not only more effective than current chemical treatments but is also, free of short and long term side effects.

Keywords: Intestinal microbiota, dysbiosis, diseases, biotherapy.

معارف حول ميكروبيوتا المعوية لإيجاد العلاج الحيوي المستدامة

ملخص

يتكون جسمنا من عدة ميكروبيوتا، أهمها ميكروبيوتا المعوية. في السنوات الأخيرة، كانت هناك زيادة سريعة في القدرة التحليلية لقراءة البيانات الجينية، مما ساعد في فهم الأدوار الحيوية للميكروبيوتا. لذلك، فإن الهدف من هذه الدراسة البيليوغرافية هو تسليط الضوء على الصلة بين الميكروبيوتا المعوية ومختلف الأمراض. كما من المهم البحث عن حلول علاج حيوي محتمل لعلاج هذه الأمراض بناءً على تنظيم الميكروبيوتا. يتكون الميكروبيوتا من 10^{14} بكتيريا وكائنات دقيقة أخرى مثل الفيروسات والفطريات والعناق. تهدف الدراسات الحالية إلى تطوير معارف الأدوار الأساسية حول ميكروبيوتا الأمعاء، صلتها مع صحة الإنسان وآليات عملها. في الواقع، تشارك الميكروبيوتا المعوية في نضج الجهاز المناعي وفي العديد من الأيض الأساسية مثل تخمير السكريات.

ومع ذلك، فإن عدم التوازن في سكان الميكروبيوتا المعوية يؤدي إلى عواقب وظيفية كبيرة ويؤدي إلى العديد من الأمراض الجسدية والنفسية. يتم علاج هذه الأمراض عن طريق المستقلبات متحصل عليها من الميكروبيوتا. إن الآفاق العلاجية واعدة، مثل زرع الميكروبيوتا البرازية التي تؤدي إلى الشفاء التام من البكتيريا *Clostridium difficile* التي كانت حتى الآن غير القابلة للشفاء. تنظيم الميكروبيوتا من خلال هذه الحلول العلاجية المستدامة أكثر فعالية من العلاجات الكيميائية الحالية فحسب، بل إنها أيضاً خالية من الآثار الجانبية قصيرة وطويلة المدى.

الكلمات المفتاحية: ميكروبيوتا المعوية, dysbiosis, لأمراض والعلاج الحيوي.

- **(EDI) Désir intense de minceur** : préoccupations excessives vis-à-vis du régime et du poids, désir intense d'être plus mince et peur de l'embonpoint.
- **Axéniques** : organismes ne contenant aucun microorganismes, prélevés stérilement à la naissance (par césarienne) ou par cultures, donc non colonisés et élevés à l'abri de toute contamination microbienne (en anglais, *germfree*).
- **Bactéries acétogènes** : transforment les divers acides et autres produits issus de l'hydrolyse-fermentation en éléments précurseurs du méthane : acide acétique, dioxyde de carbone (CO₂) et hydrogène (H₂).
- **Bactéries filamenteuses segmentées (en anglais *segmented filamentous bacteria*, SFB)** : sont des bactéries de la famille des Clostridiales qui colonisent l'intestin de nombreuses espèces, dont la souris, sans provoquer de maladies ; elles vivent en symbiose avec les cellules épithéliales et sont nécessaires à la maturation de la barrière immune intestinale.
- **Biotine** : vitamine B8 ou encore biotine ou vitamine H est une vitamine hydrosoluble comme toutes les autres vitamines du groupe B. Elle est produite par l'organisme au niveau de la flore intestinale mais s'élimine facilement par les urines.
- **Cellules dendritiques** : cellules du système immunitaire et sont impliquées dans le déclenchement des réponses immunitaires. Elles sont capables de reconnaître les pathogènes et d'induire des réponses immunitaires en activant les lymphocytes T spécifiques de pathogènes.
- **Cellules gliales entérique** : sont les cellules qui forment l'environnement des neurones. Elles assurent le maintien de l'homéostasie, produisent la myéline et jouent un rôle de soutien et de protection du tissu nerveux en apportant les nutriments et l'oxygène, en éliminant les cellules mortes et en combattant les pathogènes.
- **Chirurgie bariatrique** : type de chirurgie consistant à restreindre l'absorption des aliments, diminuant, de fait, l'apport calorique journalier : elle apporte un remède chirurgical à l'obésité.
- **Chyme** : un bouillie formée par la masse alimentaire au moment où elle passe dans l'intestin, après avoir subi l'action de la salive et du suc gastrique.
- **Citrulline** : est un acide aminé non protéinogène produite au niveau de l'intestin grêle, elle entre dans la synthèse endogène de l'arginine, on la retrouve également dans des plantes comme les pastèques.
- **Clinicobiologiques** : une base de données clinico-biologiques est un outil de recueil et de gestion de données relatives à des individus et/ou des patients en lien avec une pathologie spécifique.
- **Coprostanol** : Lipide présent dans les matières fécales résultant de la dégradation du cholestérol par les bactéries de la flore intestinale. Cette molécule a été proposée comme traceur de la pollution humaine dans les milieux naturels.
- **Dysbiose** : est un déséquilibre de la biodiversité de notre flore intestinale qui se traduit bien souvent par : une baisse importante du nombre de bactéries présentes dans notre flore intestinale. une augmentation des mauvaises bactéries au détriment des bonnes bactéries.
- **Entérotypes** : à l'image des groupes sanguins, chaque individu héberge une composition bactérienne intestinale particulière nommée appelé entérotypes.

- **Épimérisation** : est une réaction chimique qui inverse la configuration absolue d'un et un seul centre asymétrique tétraédrique dans une molécule en contenant plusieurs.
- **Eubiose** : état d'un microbiote équilibré dans sa répartition des espèces bactériennes qui le composent.
- **Fermentation hétérolactique** : la fermentation hétérolactique est une réaction chimique qui se déroule pendant la fermentation lactique. Le résultat de cette fermentation donne du lactate, de l'éthanol et du CO₂.
- **Homofermentaire** : La voie homofermentaire est généralement associée aux bactéries des genres *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Lactobacillus*. La voie hétérofermentaire produit outre l'acide lactique, des quantités significatives de CO₂ et d'éthanol ou d'acétate.
- **Hydroélectrolytique** : état résultant de la régulation et de la répartition de l'eau et des électrolytes dans l'organisme, notamment en ce qui concerne les liquides extra- et intracellulaires.
- **Hydrogénotrophes** : les hydrogénotrophes sont des organismes capables de métaboliser l'hydrogène moléculaire comme source d'énergie.
- **Hydroxyapatite** : ou hydroxylapatite est une espèce minérale de la famille des phosphates.
- **Hypertransaminasémie** : une augmentation des transaminases supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale, documentée à deux reprises pendant plus de 6 mois.
- **IgA sécrétoires** : immunoglobulines A sont un isotype d'anticorps qui joue un rôle crucial dans la fonction immunitaire des muqueuses.
- **Igs anti-ClpB** : immunoglobulines anticorps de la protéine peptidase B caséinolytique, également connu sous le nom de Skd3, est une ATPase mitochondriale chaperone qui est codée chez l'homme par le gène CLPB ou par des bactéries recombinantes utilisées comme traitement chez les immuno-dépressifs .
- **Immunoglobuline G IgG**: est une des protéines du système immunitaire, appelée plus communément "anticorps". L'immunoglobuline G représente plus de 75% des immunoglobulines présentes dans le sérum humain.
- **Intrapéritonéale** : relatif à l'intérieur du péritoine, de la membrane enveloppant la cavité abdominale.
- **Inuline** : est un polysaccharide produit naturellement par de nombreux types de plantes. Elle appartient à une classe de fibres alimentaires appelées fructanes.
- **L'hème** : est un cofacteur contenant un atome de métal, souvent du fer, servant à accueillir un gaz diatomique (par exemple du dioxygène O₂) au centre d'un large anneau organique appelé porphyrine.
- **L'homéostasie intestinale** : repose essentiellement sur l'intégrité des cellules épithéliales, processus complexe impliquant un équilibre avec la flore intestinale, le système immunitaire et les dépenses énergétiques liées au métabolisme.
- **Les cellules de Paneth** : situées au fond des cryptes et interagissent avec les cellules souches, renferment des substances antimicrobiennes, principalement les défensines, qui jouent un rôle dans l'immunité innée de la barrière intestinale.

- **Les cellules M** : cellules présentatrices d'antigène en les capturant dans la lumière du tube digestif et les transmettant aux cellules immunocompétentes, les macrophages et lymphocytes.
- **Les cellules Tuft** : seules cellules épithéliales capables de produire l'interleukine 25, une alarmine indispensable pour éliciter la réponse immune de type 2.
- **Les immunoglobulines M IgM** : sont une classe d'anticorps. Elles représentent environ 10 % des immunoglobulines d'un immunosérum. Elles sont synthétisées dans le ganglion lymphatique. C'est une immunoglobuline non spécifique de l'immunité adaptative.
- **Lymphocyte T naïve** : sont une catégorie de leucocytes non différenciées qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire adaptative.
- **Lymphocytes B** : ou cellules B, sont des globules blanches particulières faisant partie des lymphocytes. Ce sont des cellules synthétisées dans la moelle osseuse, et qui circulent dans le sang et la lymphe pour participer aux défenses naturelles de l'organisme.
- **Lymphocytes T** : ou cellules T, sont une catégorie de leucocytes qui jouent un grand rôle dans la réponse immunitaire adaptative. « T » est l'abréviation de thymus, l'organe dans lequel leur développement s'achève. Les lymphocytes T expriment tous le marqueur membranaire CD3.
- **Métagénomique** : étude globale des gènes d'une population, sans les détailler individu par individu
- **Minocycline** : la minocycline est un antibiotique du groupe des cyclines. Elle fait partie des tétracyclines de deuxième génération. Elle est indiquée contre nombre d'infections bactériennes. On l'utilise principalement comme antiacnéique.
- **Modèle murin** : est un modèle d'expérimentation animale utilisant la souris, le rat, le cobaye ou les rongeurs en général.
- **Nerfs afférents** : appelé aussi nerfs sensibles sont une catégorie de nerfs qui transportent l'influx nerveux depuis les récepteurs sensoriels vers le système nerveux central. La plupart des nerfs étant mixtes, c'est-à-dire à la fois sensitifs et moteurs, les nerfs exclusivement sensitifs sont des exceptions.
- **Oligofructose** : est un glucide de la famille des fructanes. Ce sont des fibres fermentescibles que l'on trouve dans un grand nombre de plantes, comme la chicorée dont est extraite l'inuline.
- **Protéine ClpB** : peptidase B caséinolytique, est une ATPase mitochondriale chaperone qui est codée chez l'homme par le gène CLPB. elle est localisée dans les mitochondries et largement exprimée dans les tissus humains.
- **Putrescine** : est un composé organique à l'odeur particulièrement nauséabonde elle est principalement produite, sous l'action des enzymes protéolytiques bactériennes, par la dégradation d'acide aminés dans les organismes vivants et morts.
- **Pylore** : constitue la dernière partie de l'estomac, faisant le lien avec l'intestin grêle.
- **Réactions de déconjugaison** : la déconjugaison rend les acides biliaires plus hydrophobes, ce qui favorise leur absorption passive.
- **Score composite de Francis** : est un score de gravité de la maladie évaluant les symptômes sur les dix derniers jours. Ces échelles/scores sont utiles en pratique clinique pour le diagnostic et le

suiwi des patients.

- **Tétradontoxine** : est une toxine (neurotoxique) présente chez certaines espèces de poisson, les tétraodons. Elle est appelée également poison de Fugu, et poison de tétraodon.
- **α -diversité** : mesure de biodiversité est la richesse en espèces au sein d'un écosystème local.
- **β -diversité** : reflète la modification de la diversité alpha lorsque l'on passe d'un écosystème à un autre dans un site.
- **Hypnose** : est une thérapie composée de suggestions directes ou indirectes, de métaphores, de symboles. Cette technique permet à une personne d'entrer dans un état de conscience modifiée.

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes - bactéries, virus, parasites, et champignons commensaux - qui vivent dans un environnement spécifique. Dans l'organisme, il existe différents microbiotes, au niveau de la peau, de la bouche, du vagin et le plus important, le microbiote intestinal qui comporte 10^{12} à 10^{14} micro-organismes l'équivalent de 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules qui constituent le corps, une des raisons pour laquelle il a été étudié dans cette bibliographie (INSERM, 2020).

Le microbiote intestinal humain constitue un écosystème complexe, qui est maintenant bien reconnu pour son impact sur la santé et le bien-être de l'Homme. Il contribue à la maturation du système immunitaire et assure une barrière directe contre la colonisation par des agents pathogènes.

La caractérisation principale du microbiote est sa diversité, il existe 160 espèces bactériennes chez un individu donné parmi les milliers d'espèces qui ont pu être identifiées dans différentes cohortes humaines.

Ces bactéries sont réparties en 4 principaux phyla bactériens : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, et Proteobacteria (Landman et Quévrain, 2016).

La vie symbiotique du microbiote intestinal avec son hôte a pour conséquence de multiples interactions avec les fonctions de l'organisme révélées par l'analyse du métagénome. C'est ainsi qu'il a été montré que le microbiote intestinal exerce des fonctions majeures. Le microbiote assure la défense de l'hôte contre l'intrusion de pathogènes par l'intermédiaire de la barrière intestinale (Bourlioux, 2013).

Ces bactéries assurent également des fonctions de biotransformation lui conférant une capacité métabolique énorme, équivalente à celle du foie. Le microbiote confère des fonctions que l'organisme ne possède pas comme l'hydrolyse des polysides végétaux, production d'acides gras à chaîne courte, de vitamines...ect. (Bourlioux, 2013).

La diversité du microbiote intestinal est l'un des indicateurs de bonne santé du microbiote, paradoxalement, le microbiote est l'un des principaux facteurs de prédispositions aux maladies. En effet, les perturbations du microbiote intestinal sont impliquées aussi bien dans certaines pathologies intestinales que dans des pathologies extra-intestinales comme certaines pathologies cardiovasculaires (Koeth et al., 2013).

Son implication possible dans les maladies des sociétés modernes, dont la prévalence est en augmentation, a été décrite. Ces maladies sont notamment les allergies, les maladies inflammatoires de l'intestin et, peut-être, des troubles métaboliques et dégénératifs. (Doré et Corthier 2010)

L'analyse de la composition moléculaire du microbiote intestinal humain indique des variations interindividuelles marquées, qui pourraient sembler paradoxales étant donné le haut degré de conservation des fonctions majeures du microbiote intestinal, telles que la digestion anaérobie des fibres alimentaires. Ce microbiote est globalement stable dans le temps chez un

adulte sain et retrouve son état initial suite à une perturbation. Il exerce, par ailleurs, de nombreuses fonctions, en particulier des troubles, essentiels pour le maintien de la santé de l'hôte. Les micro-organismes qui le composent sont capables d'une grande variété de substrats (y compris les glucides, les protéines et les lipides), générant une diversité de métabolites dont la plupart ont des effets bénéfiques pour la santé (Gérard 2011)

Le microbiome intestinal a des capacités enzymatiques qui ne sont pas codées par le génome humain ou animal. Cela permet à l'organisme d'avoir accès à des circuits biochimiques multiples qui dépendent de la constitution génétique microbienne. Les analyses métagénomiques de toutes les voies biochimiques actives dans un écosystème donné laissent penser que les différents organismes n'ont la capacité que d'exécuter un nombre limité de réactions chimiques. Certaines voies seront redondantes : certaines espèces effectuant les mêmes réactions chimiques, se trouvent en compétition pour des ressources limitées. Certaines voies disponibles seulement chez quelques espèces permettent la présence dans la circulation de l'écosystème de substrats qui en seraient absents. Dans une perspective métagénomique, le microbiome intestinal est un système de réactions biochimiques dans lequel l'homme et la bactérie se complètent (Flint et al. 2008)

Ces données suggèrent l'existence d'un lien étroit entre microbiote, les maladies et la possibilité de solutions biothérapeutiques comme les probiotiques.

Dans ce contexte, cette étude bibliographique vise à développer ces différents aspects du microbiote à travers l'étude du microbiote intestinal, pour connaître ses principaux phyla, sa composition et ses fonctions, la relation du microbiote avec les maladies pour émettre un lien entre le déséquilibre du microbiote et l'apparition des maladies mais également l'impact de ces maladies sur le microbiote. Enfin, les possibles traitements biothérapeutiques durables.

Chapitre I

Le microbiote intestinal

1. Définition du microbiote

Le microbiote ou flore intestinale désigne l'ensemble des micro-organismes colonisant le tube digestif et vivant en harmonie avec l'hôte. Le microbiote est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et du côlon. La flore intestinale comporte plus de 100 000 milliards de bactéries, soit 100 fois plus que les cellules eucaryotes humaines et possède ses propres moyens de communication avec l'ensemble de l'organisme. Principalement, le microbiote est composé de bactéries dont trois types de flore le caractérisent: les bactéries symbiotiques, les bactéries commensales et les bactéries opportunistes; qui selon les conditions environnementales, peuvent se multiplier et devenir pathogènes pour l'hôte (Descoins, 2017).

2. Composition du microbiote

L'étude du microbiote intestinal commença avec l'expansion de la bactériologie. Grâce au développement des techniques de culture bactérienne, l'étude des bactéries fécales d'enfants et d'adultes a démarrée. Le chercheur Escherich isola et mit en évidence 19 bactéries différentes dans les selles d'enfant. Il fut le premier à décrire en détails *Escherichia coli* (Friedmann, 2014).

Le microbiote intestinal est estimé de 300 à environ 40.000 espèces bactériennes différentes (Frank et al., 2007). Le nombre, la densité et la diversité bactérienne le long du tractus gastro-intestinal varient selon la région (estomac, côlon ect). Au niveau de l'œsophage et de l'estomac seules 10 à 1000 bactéries par millilitre sont dénombrées tandis que dans le colon, il est observé 10^{12} à 10^{14} bactéries par gramme de selles (Biedermann et Rogler, 2015). Ces modifications sont possibles du fait des variations du taux d'oxygène (aérobie/anaérobie), de nutriments, du pH, de sels biliaires, du temps de transit, des composants du mucus et des cellules immunitaires, etc. (Martinez-Guryn *et al.*, 2019).

La population bactérienne augmente dans un sens rostro-caudal. De plus, chaque région du tube digestif possède des phyla et des genres bactériens précis. De nombreux facteurs sont libérés par l'hôte dans le lumen intestinal (acides biliaires primaires, facteurs immunitaires, etc.), ainsi que les métabolites bactériens (acides biliaires secondaires, acides gras à chaîne courte, etc.) pouvant jouer des rôles dans la physiologie digestive de l'hôte mais également

sur les populations bactériennes. (Figure 7) (Biedermann et Rogler, 2015; Martinez-Guryn *et al.*, 2019).

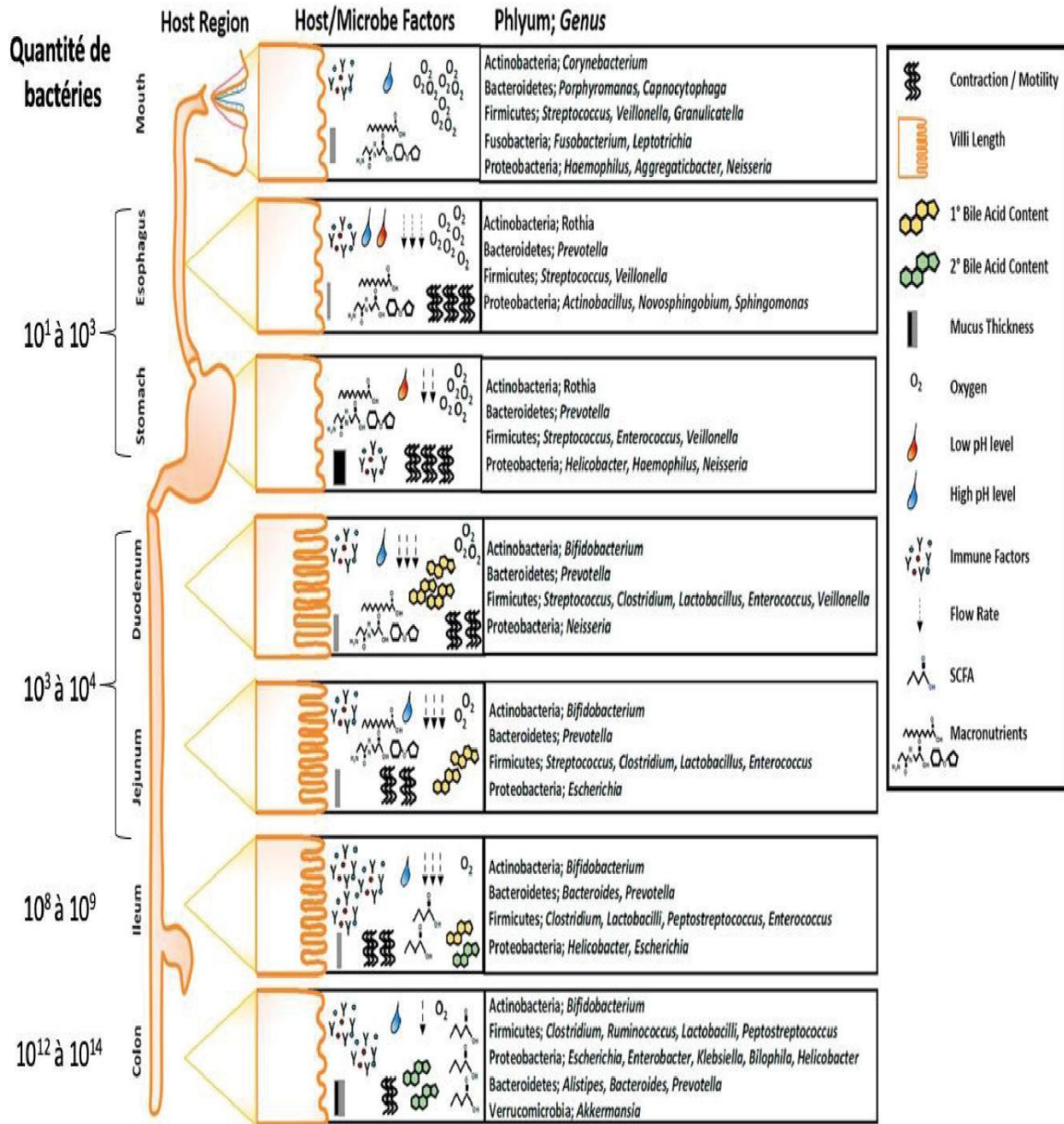


Figure 1 : Représentation schématique des facteurs du microbiote et de l'hôte le long de l'axe gastro-intestinal (Martinez-Guryn *et al.*, 2019).

3. Outils d'étude du microbiote

Les bactéries dominantes du microbiote intestinale pour une personne en bonne santé sont principalement les *Firmicutes*, bactéries à Gram positifs, anaérobies strictes à faible G+C % . Ces espèces ne peuvent pas survivre dans un environnement composé d'oxygène, c'est pourquoi il était difficile autrefois de les étudier. A peine 30 % d'entre elles sont cultivables en milieu d'étude classique (Gonzalez, 2020).

Il existe différentes méthodes d'analyses du microbiote intestinal, les plus anciennes sont les techniques de culture. Ces méthodes permettent de cultiver à faible coût les bactéries et possèdent une bonne reproductibilité. Toutefois, ces techniques ne permettent pas de distinguer les groupes phylogénétiques et de cultiver plus de 20% du microbiote intestinal (Ward *et al.*, 1990). Ces limites sont liées à plusieurs paramètres tels que le pH, la température, l'oxygène, la présence de nutriments spécifiques, la poussée lente de certaines espèces freinées par le développement rapide d'autres, etc. (Hiergeist *et al.*, 2015).

Cependant, ces techniques ne sont pas obsolètes puisqu'elles sont utilisées actuellement pour l'étude et la détection de bactéries antibio-résistantes (McLain *et al.*, 2016). En effet, une étude utilisant jusqu'à 200 conditions de culture différentes démontre que certaines souches bactériennes qui sont non détectables par une méthode de séquençage peuvent être détectées par la méthode de culture, laissant apercevoir que même les techniques les plus récentes présentent des biais inhérents à la technique (Lagier *et al.*, 2012). Ensuite, des méthodes basées sur le génome bactérien sont apparues par le développement de nouvelles technologies.

La plupart des techniques d'analyse non basées sur la culture sont liées à l'étude de la sous-unité 16S de l'ARN ribosomial bactérien. Il existe de nombreuses techniques comme la PCR ciblée, les techniques d'empreintes telles que l'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE) ou l'électrophorèse sur gel en gradient de température (TGGE), le polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux (T-RFLP), l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et le séquençage Shotgun (Tableau 1) (Fraher *et al.*, 2012).

L'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) a notamment participé au premier décryptage de l'ensemble des génomes bactériens par le projet européen "MetaHit" lancée en 2008 et coordonnée par l'INRA. L'étude a permis d'identifier l'ensemble des génomes microbiens intestinaux (métagénome) par séquençage haut débit fondée sur l'analyse d'échantillons de selles recueillis auprès de 124 personnes. Cette recherche a aussi permis de dessiner une ébauche des interactions reliant métagénome et santé. Environ 3 millions de gènes ont ainsi été identifiés soit 150 fois plus de gènes que notre propre génome humain (INSERM, 2016)

Tableau 1 : Principales techniques de caractérisation du microbiote intestinal (Fraher *et al.*, 2012).

Technique	Description	Avantages	Désavantages
Culture	Isolation de bactéries sur un milieu sélectif	Peu onéreux, semi quantitatif	Demande un travail important, 20% seulement des bactéries sont cultivables
qPCR	Amplification et quantification de l'ARN 16S	Identification phylogénétique, rapide et quantitatif	Présence de biais de PCR, incapacité à identifier de nouvelles espèces
DGGE/TG GE	Séparation sur gel des amplicons de l'ARN 16S en utilisant la dénaturation ou la température	Rapide, semi-quantitatif. Les bandes peuvent être découpées pour des analyses ultérieures	Pas d'identification phylogénétique, présence de biais de PCR
T-RFLP	Amplification de primers fluorescents puis utilisation d'enzymes de restriction pour la digestion des amplicons de l'ARN 16S. Séparation des fragments digérés sur gel d'électrophorèse	Peu onéreux, rapide et semi-quantitatif	Pas d'identification phylogénétique, présence de biais de PCR, faible résolution
FISH	Hybridation de sondes d'oligonucléotides fluorescentes sur les séquences de l'ARN 16S. Analyse de la fluorescence par cytométrie de flux	Identification phylogénétique, semi-quantitatif, aucun biais de PCR	Dépendant de la séquence de la sonde, incapable d'identifier de nouvelles espèces
Puce à ADN	Hybridation de sondes d'oligonucléotides sur des séquences nucléotidiques. Fluorescence détectée par un laser	Identification phylogénétique, rapide et semi-quantitatif	Hybridation de plusieurs sondes sur une cible, présence de biais de PCR, mauvaise détection des espèces en faible quantité
Séquençage 16S direct	Séquençage massif d'une partie des amplicons de l'ARN 16S Séquençage massif d'une partie des amplicons de l'ARN 16S	Identification phylogénétique, rapide, quantitatif, identification de bactéries inconnues	Présence de biais de PCR, onéreux, demande un travail important
Séquençage Shotgun	Séquençage massif de l'ensemble du génome I	Identification phylogénétique, quantitatif	Onéreux, beaucoup d'informations à analyser à la sortie du séquençage

4. Classification du microbiote intestinal

4.1. Historique et base de la taxonomie du microbiote intestinal

L'étude "MétaHIT" a permis d'identifier un total de 3,3 millions de gènes différents, appartenant à plus de 1 000 espèces différentes, dont une large majorité est d'origine bactérienne.

Sur le plan individuel, l'étude a aussi montré que chaque individu regroupé en moyenne 540 000 gènes microbiens, soient environ 160 espèces, réparties en sept phyla différents (groupes de familles). Enfin, le projet "MetaHIT" a été la première étude démontrant l'extrême richesse de la flore intestinale, en identifiant des centaines d'espèces bactériennes inconnues jusque-là (INSERM, 2016).

4.2. Diversité du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est composé dans une très large majorité de bactéries anaérobies. La quantité d'Archaea et de Fungi est plus faible. La diversité des virus présents dans le microbiote est très importante plus de 140 000 bactériophages identifiés dans une étude métagénomique (Camarillo-Guerrero, 2021).

Les phyla les plus abondants pour un individu sain sont les *Firmicutes* (79,4%), les *Bacteroidetes* (16,9%), les *Actinobacteria* (2,5%) et les *Proteobacteria* (1%). D'autres phyla sont minoritaires comme les *Verrucomicrobia* (0,1%) *Fusobacteria*, les *Cyanobacteria*, les *Spyrochaetes*. (Figure 8) (Tap *et al.*, 2009).

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

Chez l'adulte, le microbiote intestinal est dominé par des espèces bactériennes anaérobies strictes. Cependant des bactéries anaérobies facultatives comme des *Enterobacteries* sont retrouvées mais en nombre relativement faible dans le microbiote adulte. L'écosystème intestinal d'un adulte sain est généralement composé de 1000 espèces moléculaires dont on estime que 60-70% restent non cultivables à ce jour (Qin *et al.*, 2010).

Le côlon comporte 9 phyla différents ; en première position les *Firmicutes* avec 60-80% d'abondance particulièrement avec le groupe *Clostridiales XIV* , suivi de *Bacteroidetes* avec le genre *Bacteroides* 15-30% et d'autres phylas minoritaires (Figure 9).

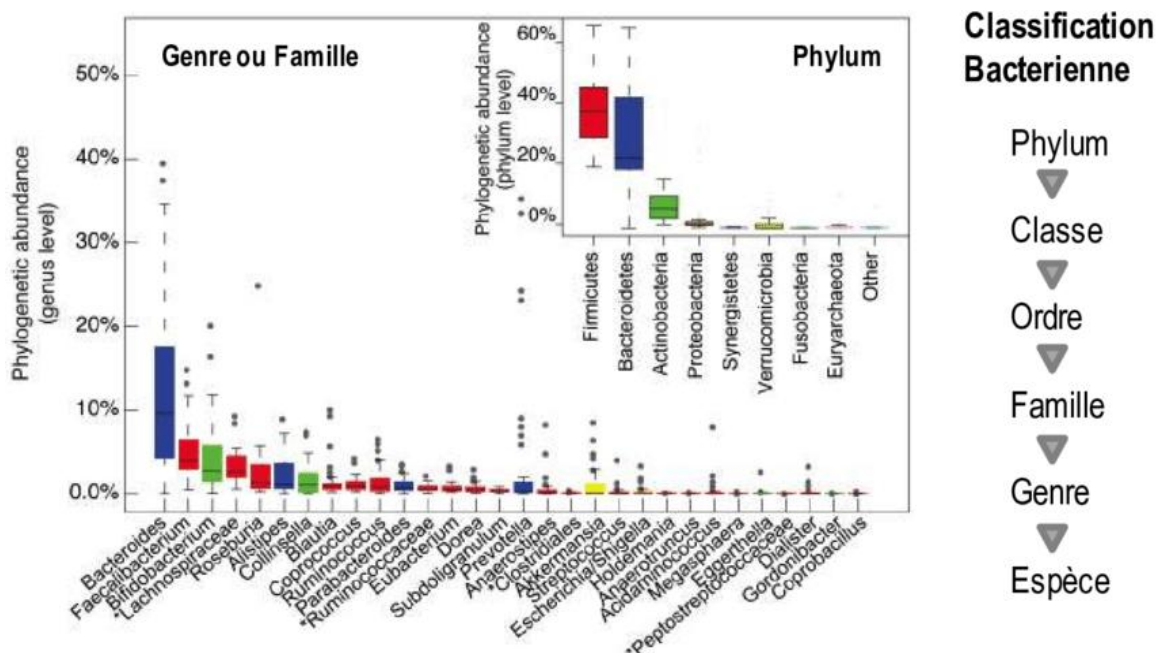


Figure 2 : Composition du microbiote colique (Arumugam *et al.*, 2011).

Variations en abondance de 30 genres bactériens prédominants et leur inclusion dans les phylums en fonction des couleurs. * : Genres non encore classifiés.

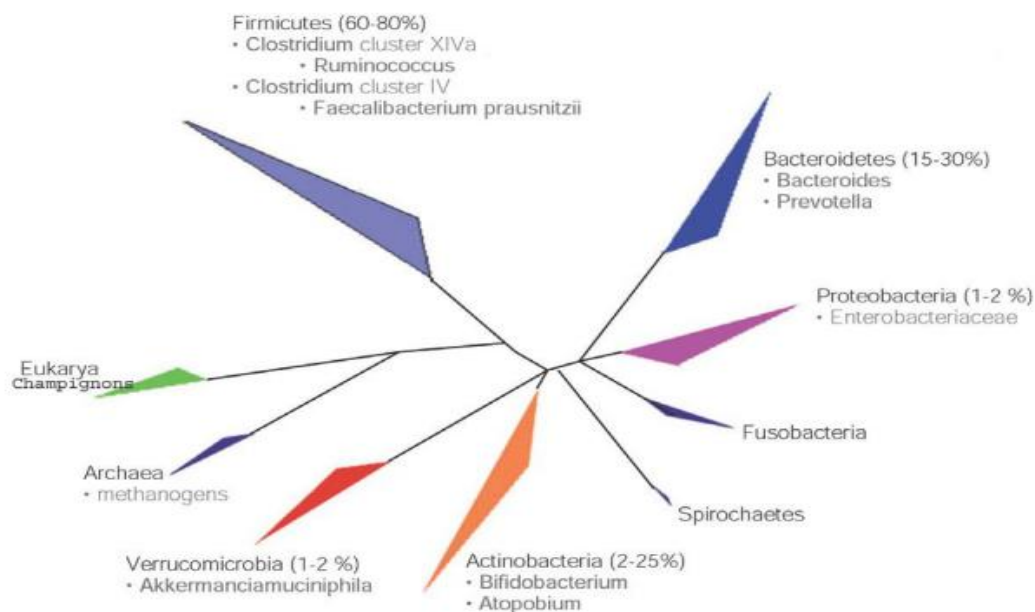


Figure 3 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon (Cheng *et al.*, 2013).

4.2.1. Les Firmicutes

Le phylum *Firmicutes* (*Firmus cutis* : peau dure) a été décrit par Gibbons et coll. en 1978, regroupant les bactéries à Gram positif (Marchandin, 2007). Il a ensuite été divisé en deux

pour séparer les bactéries à bas G+C% (inférieur ou proche de 55 mol%), de celles à haut G+C% qui sont aujourd'hui classées dans le phylum *Actinobacteria* (Stackebrandt,2004).

Les *Firmicutes* regroupent des bactéries diverses de point de vue physiologique (aérobies ou anaérobies, phototrophes) et de leur morphologie (bacilles, cocci). En effet, même s'ils sont toujours désignés sous le nom de « groupe des bactéries à Gram positif à faible G+C% », les *Firmicutes* comprennent également des bactéries ayant une paroi de type Gram-négatif, c'est à dire possédant une membrane externe, et même des bactéries dépourvues de paroi (Alauzet, 2009).

Le phylum des *Firmicutes* représentent la moitié des bactéries du microbiote intestinal. La très grande majorité des espèces des *Firmicutes* appartient à la classe des *Clostridii* tandis que moins de 5 % sont membres des classes des *Mollicutes* et des *Bacillii* (Eckburg *et al.*, 2005).

La majorité des *Clostridii* appartiennent au groupe *Clostridiales XIV*. Il comprend des espèces bactériennes appartenant aux genres *Eubacterium*, *Butyrovibrio*, *Roseburia*, *Dorea* et *Lachnospira*. Le phylum des *Firmicutes* comprend également le groupe *Clostridiales XV* avec notamment les espèces *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *R. flavefaciens*. Les autres *Clostridii* sont membres des groupes III, IV, IX (*Acidaminococcaceae*), XI, XIII, (*Peptostreptococcus*), XV, avec aussi d'autres phylotypes inclassables. (Eckburg *et al.*, 2005).

4.2.2. Les *Bacteroidetes*

Les *Bacteroidetes* sont des bactéries à Gram négatif, représentent 10 % à 40 % du microbiote, avec un nombre d'espèces plus restreint par rapport aux *Firmicutes* (Eckburg *et al.*, 2005). Les *Bacteroidetes* sont représentés par les espèces apparentées aux genres *Bacteroides* telles que *Bacteroides caccae*; *Bacteroides distasonis*; *B. eggerthii*; *B. fragilis*; *B. merdae*; *B. ovatus*; *B. stercoris*; *B. thetaiotaomicron*; *B. uniformis*, *B. vulgatus* ainsi que les genres *Prevotella* et *Porphyromonas*.²

Ces dernières sont des bactéries en forme de bâtonnet, anaérobies et non sporulantes. Les principaux sous-produits de leur respiration anaérobie sont l'acide acétique, l'acide isovalérique et l'acide succinique. Ils sont impliqués dans de nombreuses activités métaboliques importantes dans le côlon humain, notamment la fermentation des glucides,

l'utilisation de substances azotées et la biotransformation des acides biliaires et d'autres stéroïdes. Le tiers de ce phylum est représenté par *Bacteroides vulgatus*.

Le phylum des *Bacteroides* est très variable d'un individu à l'autre notamment dans le genre *Prevotella* (Eckburg *et al.*, 2005). Même si le nombre *Bacteroides* est moins important, leur activité métabolique est très élevée (Rigottier-Gois *et al.*, 2003).

4.2.3. Les *Actinobacteries* :

Ce phylum regroupe les Eubactéries filamenteuses, à Gram positifs avec G + C élevé et une morphologie polymorphique. La majorité de ces espèces sont commensales et/ou symbiotes (extrait de la conférence de microbiologie, 2015).

Le phylum des *Actinobacteria* est moins détecté en dominance chez les personnes adultes et représente en séquences moins de 1% des bactéries totales (Eckburg *et al.*, 2005). Ce Phylum est représenté par les *bifidobactéries* et les bactéries du groupe *Collinsella-Atopobium*. Les espèces détectées forment des singletons, c'est à-dire des espèces qui sont détectées qu'une seule fois par inventaire moléculaire (Eckburg *et al.*, 2005).

4.2.4. Les *Proteobacteries*

Les protéobactéries constituent un phylum de bactéries à Gram, composé de bactéries anaérobies facultatives ou strictes. Ce phylum comprend de nombreuses bactéries responsables de la fixation de l'azote. Les « protéobactéries » sont associées au déséquilibre du microbiote de l'appareil reproducteur inférieur de la femme. Ces espèces sont associées à l'inflammation (Bennett, 2015). Le phylum *Proteobacteria* est plus rarement observé dans le microbiote fécal dominant, si bien que l'espèce *Escherichia coli* est rarement détectée en dominance chez les individus (Eckburg *et al.*, 2005).

5. Installation du microbiote

A la naissance, la mise en place du microbiote dépend du mode d'accouchement, de la période de grossesse et du lieu d'accouchement (hôpital/maison) (Milani *et al.*, 2017). Un accouchement par voie basse permet l'obtention d'un microbiote semblable de la mère, tandis qu'un accouchement par césarienne aboutira à un microbiote plus proche de celui de la peau (Bäckhed *et al.*, 2015). Le mode d'alimentation comme un allaitement maternel donnera un microbiote riche en *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* tandis qu'une alimentation par lait en poudre donnera un microbiote plus riche en *Clostridia*. Au fur et à mesure de l'évolution du

nouveau-né, une augmentation de l' α -diversité et une diminution de la β -diversité est observée (Figure 10) (Bäckhed *et al.*, 2015).

L'introduction des aliments solides provoque une modification majeure du microbiote avec une forte augmentation de la proportion de *Bacteroidetes* (Koenig *et al.*, 2011). La prise d'antibiotiques chez l'enfant, la localisation géographique, la génétique, l'alimentation, etc. influe sur le microbiote (Rodríguez *et al.*, 2015). Durant les trois premières années de vie, où le microbiote définitif s'installe, une multitude de facteurs peuvent influencer sa mise en place. Passé ce délai, le microbiote est considéré comme stable et sera similaire à celui conservé à l'âge adulte (Bergström *et al.*, 2014).

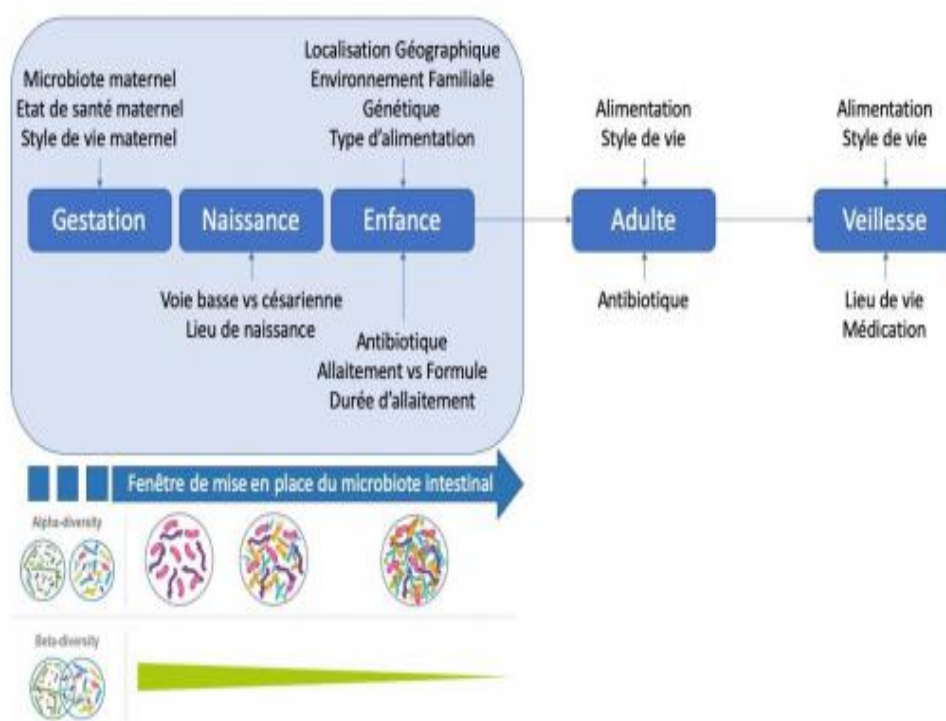


Figure 4 : Facteurs influençant le microbiote intestinal au cours de la vie (Rodríguez *et al.*, 2015; Derrien *et al.*, 2019). Mise en place de l' α -diversité et une diminution de la β -diversité.

6. Rôle, fonctions et substances secrétées par le microbiote

Le microbiote intestinal assure son propre métabolisme en le puisant dans les aliments en particulier les fibres alimentaires. Ces micro-organismes jouent un rôle direct dans la digestion, ils assurent la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles,

facilitent l'assimilation des nutriments grâce à un ensemble d'enzymes. Ces espèces assurent l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose, des polysaccharides...ect. Le microbiote participe à la synthèse de certaines vitamines (vitamine K, certaines vitamines B). Les bactéries de la flore peuvent notamment produire de la biotine (vit B8), des folates (vit B9) et de la vitamine B12. De même, elles régulent plusieurs voies métaboliques : absorption des acides gras, du calcium, du magnésium ... ect (INSERM, 2016).

Le microbiote intestinal participe également au fonctionnement du système immunitaire intestinal. Ce dernier est indispensable au rôle barrière de la paroi intestinale, soumise dès la naissance à un flot d'antigènes d'origine alimentaire ou microbienne. Ainsi, des bactéries comme *Escherichia coli* luttent directement contre la colonisation du tube digestif par des espèces pathogènes, par le phénomène de compétition et par la production de substances bactéricides (bactériocines). Parallèlement, dès les premières années de vie, le microbiote est nécessaire pour que l'immunité intestinale puisse distinguer les espèces commensales et pathogènes (INSERM, 2016).

6.1. Fonction de barrière et de protection de la flore intestinal

A la surface de la muqueuse intestinale viennent se fixer les bactéries de la flore intestinale s'opposant à la colonisation de la muqueuse par les bactéries pathogènes par un phénomène de compétition sur les sites d'adhérence (Dolié, 2018).

Lorsque le microbiote détecte des bactéries pathogènes, les bactéries de la flore intestinale peuvent stimuler la synthèse de peptides antimicrobiens par les cellules de l'épithélium intestinal. Le microbiote peut stimuler le système immunitaire, d'IgA sécrétoires. Lorsque cette barrière est altérée, les antigènes présents dans la lumière intestinale se retrouvent directement en contact avec les villosités des entérocytes, qui peuvent se rétracter et entraîner une hyperperméabilité qui entraînent le passage des macronutriments comme les allergènes, les toxines, les virus ou les bactéries (Dolié, 2018).

Contrairement à la majorité des bactéries commensales qui vivent dans la lumière intestinale ou dans le mucus restant distant de la surface intestinale, les bactéries filamenteuses segmentées (SFB) colonisent de façon élective la partie distale de l'intestin grêle en s'ancrant à la surface des cellules épithéliales des villosités (Schnupf, 2015 ; Gaboriau-Routhiau et Cerf-Bensussan, 2016).

6.2. Fonction métabolique

Les fibres alimentaires non digérées dans la partie supérieure du tube digestif, qui arrivent dans le côlon vont être prises en charge par les bactéries du microbiote (CDU-HE 2014). Ces bactéries sont équipées d'enzymes absentes chez l'homme et capables de métaboliser ces fibres. Ces espèces vont alors former des métabolites pouvant être utilisés par l'hôte ou même produire leur propre source d'énergie (Dolié , 2018).

6.2.1. Le métabolisme des glucides

Le processus de fermentation conduit à la formation d'acides organiques et de gaz à partir des sucres complexes non digérés. Les polysaccharides, sont constitués de longues chaînes de sucres complexes.

Ces sucres sont métabolisés au niveau du côlon par différents groupes bactériens du microbiote qui s'associent pour former une chaîne de dégradation anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires. Par exemple, la bactérie *Streptococcus salivarius* comme tous les streptocoques, ne synthétise ni catalase, ni nitrate réductase, ni cytochrome oxydase. Cette espèce ne peut pas assimiler l'oxygène comme accepteur final d'électrons. Par conséquent, la synthèse d'ATP est assurée par la dégradation du glucose en acide lactique, selon la voie homofermentaire de la glycolyse (Atlan *et al.*, 2008).

Dans un premier temps, les polymères sont dégradés en fragments plus petits par des hydrolases produites par des bactéries fibrolytiques (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*). Ces fragments de sucres par l'intermédiaire des bactéries glycolytiques, sont utilisés dans la voie de la glycolyse et ainsi former du pyruvate. Le pyruvate est ensuite métabolisé en acides gras à chaînes courtes (AGCC).

La majorité des espèces du microbiote produit de l'acétate (*Bacteroides*, *Clostridium*), mais également du propionate (*Bacteroides*) ou du butyrate (*Eubacterium*), selon les espèces rencontrées (Dolié, 2018).

6.2.2. Le métabolisme des gaz

Les processus fermentaires produisent de grandes quantités d'hydrogène dans le côlon. L'efficacité de la fermentation dépend de la capacité de l'écosystème à éliminer l'hydrogène. Pour cela, différentes voies sont utilisées. Une partie de l'hydrogène est éliminée par voie

pulmonaire et par les gaz rectaux, mais la majorité est métabolisée par les micro-organismes du microbiote dits hydrogénotrophes. Parmi ces espèces, *Methanobrevibacter smithii*, est un petit coccobacilli le plus souvent retrouvé par paire et *Methanosphaera stadtmanae* de forme de coques larges regroupées en paire ou tétrade. Ainsi, deux Archaea méthanogènes ont été caractérisées, après isolement et identification à partir d'échantillons de selles, comme colonisant le côlon humain. Ces deux bactéries sont hydrogénotrophes et font partie de l'ordre des *Methanobacteriales* (Miller *et al.*, 1982; Miller et Wolin, 1985).

Les archées méthanogènes produisent du méthane, les bactéries acétogènes produisent de l'acétate et les bactéries sulfatoréductrices produisent des sulfures qui sont potentiellement délétères pour le colonocyte.

La biodégradation des protéines fait intervenir plusieurs bactéries protéolytiques (*Bacteriodes*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*), qui hydrolysent les protéines en petits peptides. Certaines espèces vont les transformer en acides aminés libres. Cela aboutit à la production d'AGCC mais aussi d'ammoniaque et d'autres composés toxiques pour l'hôte qui sont absorbés et détoxifiés dans la muqueuse colique puis excrétés dans les urines (Dolié, 2018).

L'ammoniaque quant à elle est absorbée dans le côlon et rejoint le foie par la circulation portale où elle est convertie en urée. L'ammoniaque est également utilisée comme source d'azote par des bactéries pourvues d'activité aminotransférase qui l'utilisent pour la synthèse d'acides aminés (Dolié, 2018).

6.2.3. Le métabolisme des lipides

Les acides gras non absorbés dans l'intestin grêle sont transformés dans le côlon par les bactéries du microbiote par des phénomènes d'hydrolyse, d'oxydation, de réduction et d'hydroxylation.

Le cholestérol colique est transformé en coprostanol par le microbiote, il n'est pas absorbé et est donc éliminé dans les fèces. Seuls 5 % des acides biliaires sécrétés dans la bile parviennent au côlon et sont métabolisés par les bactéries du microbiote en acides biliaires secondaires selon des réactions de déconjugaison, oxydation et épimérisation.

Les acides biliaires assurent la solubilisation du cholestérol et des molécules lipidiques dans l'intestin grêle permettant une meilleure absorption de ces derniers (Hofmann et Eckmann, 2006).

Les hydrolases d'acides biliaires (BSH) accélèrent l'hydrolyse des sels biliaires conjugués avec la glycine et/ou la taurine formant des résidus d'acides aminés et des acides biliaires déconjugués. Cette activité a été détectée au départ chez les espèces *Bifidobacterium* spp. et *Lactobacillus* spp. (Jones *et al.*, 2008). De plus, les bactéries peuvent également utiliser les acides biliaires comme source de carbone, d'azote et même du soufre (Gérard, 2014).

Il existe d'autres activités sur les acides biliaires comme les enzymes capables de réaliser la transformation de l'épimérisation puis l'oxydation sur le carbone 3 du noyau stéroïde (3-HSDHs). Ces enzymes ont été détectées chez plusieurs bactéries du microbiote intestinal appartenant au phylum des *Firmicutes* mais aussi *Peptostreptococcus productus*, *Clostridium perfringens* et *Eggerthella lenta* (Gérard, 2014).

7. Importance des substances secrétées par le microbiote

7.1. Vitamine B

Les vitamines B interviennent dans le métabolisme cellulaire, sous leurs formes actives de coenzymes, en participant à des réactions de dégradation ou de synthèse (Jean-Claude, 2013). Les vitamines B sont nécessaires pour le maintien d'une peau saine, d'un bon système immunitaire, du bon état du système nerveux, de la croissance et du renouvellement cellulaire. Les bactéries intestinal interviennent au niveau épigénétique et métabolique (Tableau 2).

Plusieurs espèces sont connues pour synthétiser de la vitamine B₁₂ comme par exemple *Halomonas* spp. telles que *Halomonas massiliensis* Nov, une bactérie halotolérante qui a été récemment isolée du microbiote intestinal (Seck *et al.*, 2016).

Tableau 2 : fonctions et rôle des vitamines B8, B9 et B12 (Guilland, 2013)

Vitamine	Fonction	Rôle
Vitamine B ₈	Coenzyme de carboxylases	Catabolisme des acides gras impairs, des glucides et de certains acides aminés.
Vitamines B ₉ et B ₁₂	Cofacteurs avec la S-adénosylméthionine	Synthèse et réparation d'ARN et ADN (épigénétique).

7.2. Vitamine K

Les bactéries du côlon produisent de la vitamine K2. Toutefois, c'est dans l'intestin grêle qu'elle est absorbée. La vitamine K2 ou ménaquinone, est synthétisée à partir des végétaux du bol alimentaire. Elle contient une chaîne latérale terpénoïde de longueur variable, dont les actions sont différentes. Elle permet la fixation du calcium (sous forme d'hydroxyapatite) sur l'ostéocalcine, une protéine constitutive des os.

Plusieurs bactéries dont *Escherichia coli* présentes dans le gros intestin peuvent synthétiser la vitamine K2 (ménaquinone) (Bentley, 1982).

7.3. Acétate, propionate et butyrate

Ces substances appelées également acides gras à chaîne courte (AGCC) sont produites par les bactéries de la flore surtout au niveau du côlon, mais aussi de l'intestin grêle. Elles sont impliquées dans le métabolisme énergétique et l'homéostasie intestinale. Ce sont des substrats énergétiques pour l'épithélium colique. Ces substrats jouent un rôle immuno-modulateur, et sont impliqués dans le maintien d'un état anti-inflammatoire au niveau intestinal et sa perméabilité. Les AGCC jouent également un rôle dans le contrôle du stockage des graisses et le métabolisme des acides gras (Everard *et al.*, 2013).

Le butyrate accélère le transit intestinal et augmente la réponse contractile (Richardson *et al.*, 1991). Le propionate augmente la fréquence de contraction, cet effet peut être éradiqué en présence d'acétate (Mitsui *et al.*, 2005). La combinaison de ces AGCC peut avoir un effet différent en induisant une diminution de la fréquence de contraction du muscle, phénomène qui peut être bloqué par l'utilisation de tétrodontoxine. Ce phénomène suggère l'intervention des neurones dans ce mécanisme d'action (Ono *et al.*, 2004).

En effet, au cours du développement, une forte augmentation de la concentration en butyrate au niveau intra-luminal est observée, associée à des modifications de la flore

intestinale. Le butyrate est également capable de modifier les sécrétions des cellules gliales entériques en stimulant la sécrétion de facteur de croissance nerveuse par les cellules gliales entériques. Ceci a été démontré dans un modèle animal de colite, où la sur-expression du facteur de croissance nerveuse par les cellules gliales entériques suite à l'application de butyrate joue un rôle dans l'hyper-sensitivité viscérale (Figure 11) (Long *et al.*, 2018).

Les AGCC sont produit par divers bactéries comme les *Lactobacillus Streptobacterium* (grp. II) qui produisent par fermentation hétérolactique facultative de lactate/l'acétate (Morabito, 2018). L'espèce *Roseburia intestinalis* est une bactérie saccharolytique productrice de butyrate aussi isolée pour la première fois à partir de fèces humaines. Cette bactérie est à Gram positif, anaérobie, non sporulée, légèrement incurvée en forme de tige et mobile au moyen de multiples flagelles subterminaux. La bactérie *Roseburia intestinalis* L1-82^T est la souche type de l'espèce *Roseburia intestinalis* (Duncan, 2002). La bactérie *Propionibacterium freudenreichii* a la capacité de produire du propionate (Lan *et al.*, 2007).

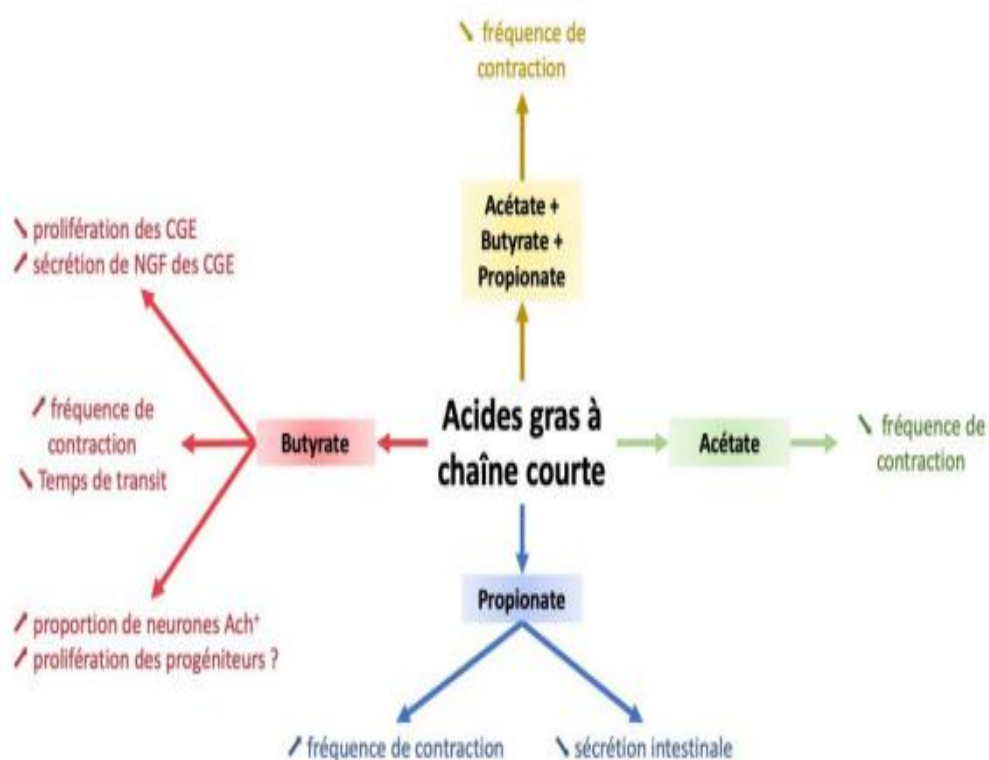


Figure 5 : Représentation schématique des effets des acides gras à chaîne courte à dose physiologique sur le système nerveux entérique (Gonzalez, 2020).

Chapitre II
Relation du microbiote avec les
maladies

I. Généralités sur le microbiote et les maladies

« The Human Microbiome Project » (HMP) des Etats-Unis et « The Meta-genomics of the Human Intestinal Tract » (MetaHIT) en Europe sont les 2 principales initiatives visant à caractériser les communautés microbiennes au niveau de différents sites du corps humain et établir une corrélation entre les modifications de la flore et la survenue de certaines maladies.

Il existe trois types d'entérotypes (Figure 12) (Arumugam *et al.*, 2011). L'entérotyp 1 est dominé par le genre *Bacteroides* qui tire principalement son énergie à partir de la fermentation des sucres. Ce genre est riche en gènes codant pour la synthèse de la biotine. L'entérotyp 2 est dominé par le genre *Prevotella* riche en gènes codant pour la synthèse de la thiamine. Ce genre tire son énergie à partir de la biodégradation des glycoprotéines des mucines. L'entérotyp 3 est dominé par le genre *Ruminococcus* riche en gènes codant pour l'hème. Contrairement à ceux de l'entérotyp *Prevotella*. Le genre *Ruminococcus* est capable également de dégrader les mucines. Malgré des liens étroits entre les genres *Prevotella* et *Bacteroides*, ils s'excluent mutuellement chez les personnes en bonne santé (Bourlioux *et al.*, 2013).

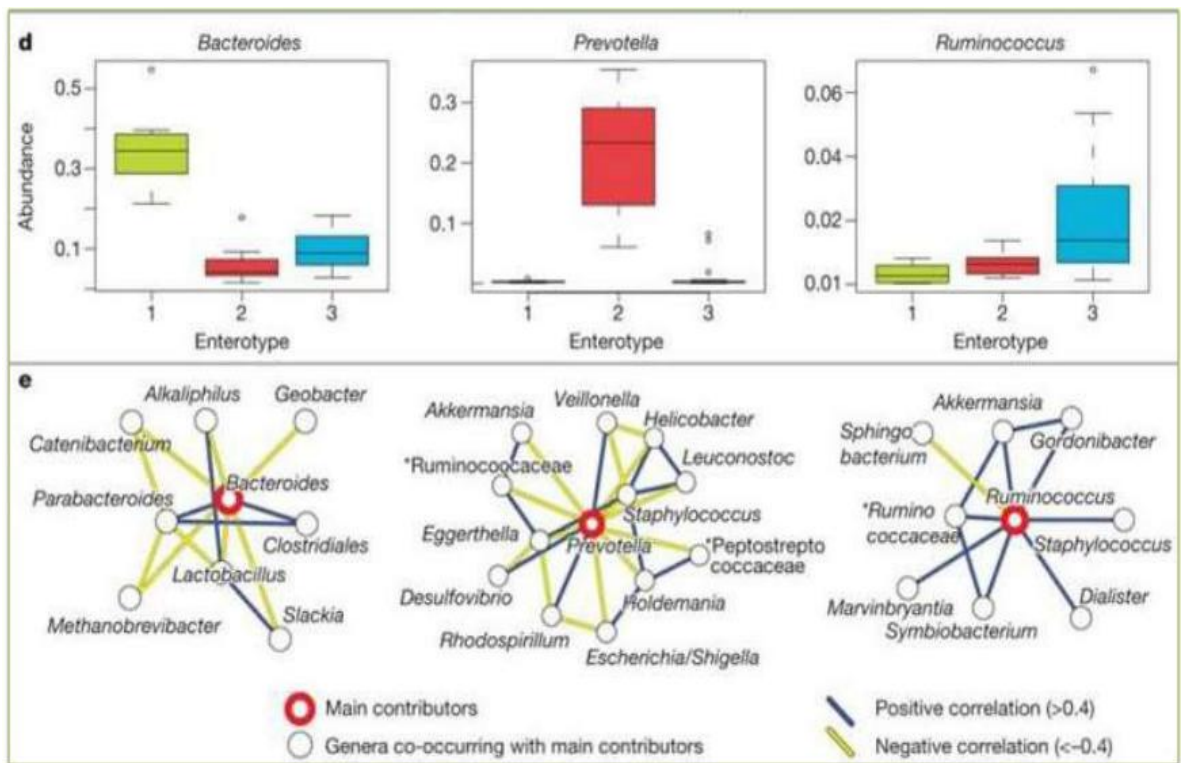


Figure 6 : Les principaux entérotypes. d/ type d'entérotyp chez l'humain. e/ corrélations positives et négative des bactéries intestinale (Bourlioux *et al.*, 2013).

1. Facteurs de variation du microbiote

Les entérotypes *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus* ne sont pas inchangés, ils peuvent être influencés par divers facteurs au cours de la vie de l'adulte, aussi bien endogènes, que des facteurs environnementaux. L'homéostasie intestinale peut être perturbée et aboutir à un état de dysbiose. Les principaux facteurs entraînent des variations de la flore sont l'alimentation, l'antibiothérapie, l'hospitalisation et l'âge (Dolié, 2018).

1.1. L'alimentation

La colonisation bactérienne n'est pas la même selon le type d'alimentation. Des différences marquantes sont observées entre les populations ayant un régime végétarien ou sans gluten, par rapport au reste de la population (Dolié, 2018).

1.2. L'antibiothérapie

L'antibiothérapie détruit les bactéries, ne se limitant pas aux pathogènes mais également les bactéries de la flore commensales selon le spectre de l'antibiotique et de la durée d'utilisation. Cette dysbiose provoque des troubles digestifs. L'utilisation d'antibiotiques à long terme aboutit à une diminution de la diversité microbienne de manière irréversible (Jernberg *et al.*, 2010).

En effet, certaines communautés bactériennes n'arrivaient pas à revenir à leur niveau avant traitement, voire même disparaître définitivement de la flore intestinale (Dethlefsen et Relman, 2011).

1.3. L'hospitalisation

Une confrontation avec certains germes peut aboutir à une colonisation de la flore intestinale aux dépens des espèces commensales. Comme avec *Clostridioides difficile*, qui peut rester latente mais pouvant se développer suite à une fragilisation de la flore.

Lors de certaines situations cliniques, dans certaines maladies, une modification caractéristique peut être observée dans la composition de la flore intestinale (Dolié 2018).

1.4. L'âge

Au dessus de 60-65 ans, et au fur et à mesure du vieillissement, la β -diversité (inter-individu) augmente avec de fortes variations du microbiote intestinal et une diminution de l' α -diversité (Claesson *et al.*, 2011). Suite à une augmentation de la médication (Bartosch

et al., 2004), mais aussi d'une physiologie digestive changeante avec l'âge aboutissant à diminution du temps de transit et des sécrétions digestives (O'Toole et Jeffery, 2015).

2. Résilience du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal possède la capacité d'assimiler des modifications provenant de son environnement et de revenir à un pseudo-état de base (Figure 13) qui reste stable, c'est-à-dire que les changements infimes n'ont pas forcément une influence sur la composition finale du microbiote intestinal. Ce phénomène de résilience protège l'hôte de la dysbiose. Toutefois, un déséquilibre de la composition du microbiote intestinal peut aboutir à des pathologies sans que ce soit associées à une population bactérienne spécifique (Sommer *et al.*, 2017).

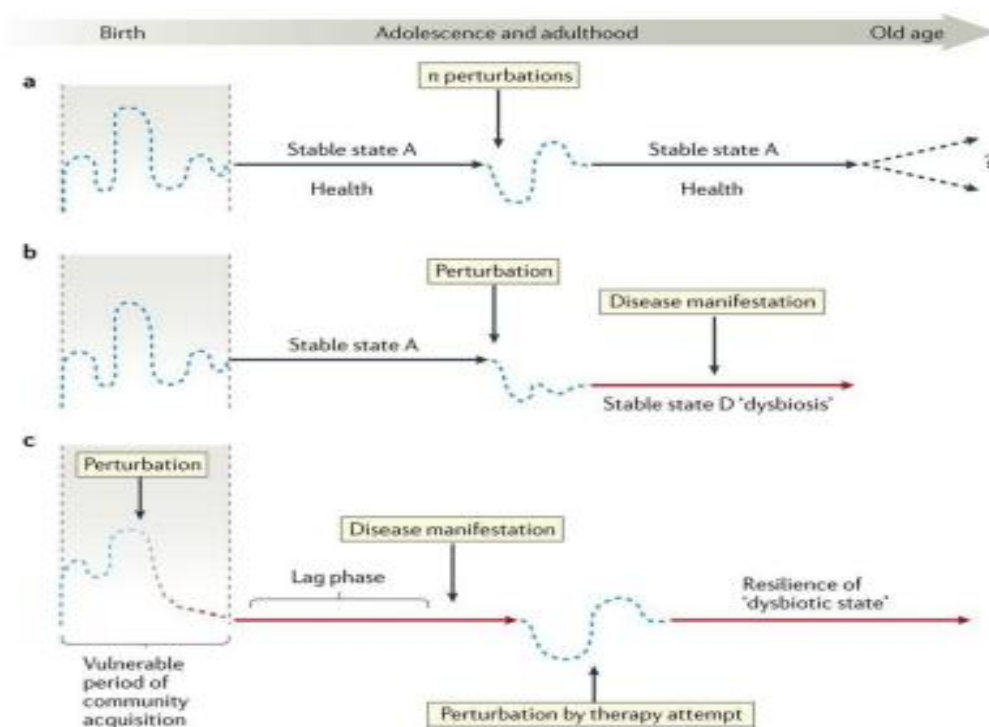


Figure 7 : Représentation schématique du phénomène de résilience du microbiote intestinal (Sommer *et al.*, 2017).

3. Modifications du microbiote intestinal associées aux pathologies

En dépit de la nature symbiotique de la relation hôte-microbiote, la forte charge microbienne sur la muqueuse intestinale représente une menace persistante pour l'hôte. Pour faire face à ce risque, le système immunitaire gastro-intestinal a été établi pour tolérer le microbiote intestinal en limitant les réactions inflammatoires (Hooper et Macpherson, 2010).

Chapitre II-Relation du microbiote avec les maladies-

Cependant, les modifications majeures de la structure du microbiote intestinal, telles que des modifications au niveau de l'ordre ou du phylum bactérien, affectent la fonctionnalité du microbiote. De cette dysbiose peut résulter une réponse immunitaire inappropriée de l'hôte. Ainsi, il est maintenant suggéré que des pathologies liées à des troubles de l'immunité, ou des désordres métaboliques peuvent être déclenchés, ou tout du moins aggravés, par le microbiote (De Vos et De Vos, 2012).

Ainsi, au cours des dernières années, plus de 25 pathologies ou troubles fonctionnels ont été associés avec des modifications du microbiote intestinal. Le Tableau 3 ci-dessous résume dix pathologies en interactions avec le microbiote (De Vos et De Vos, 2012).

D'autres situations pathologiques ont été associées à des déséquilibres du microbiote intestinal. Ainsi des modifications du microbiote ont aussi été proposées dans la maladie d'Alzheimer, la colique infantile, les maladies cardio-vasculaires, la dépression et l'anxiété, la sclérose en plaque, la maladie de Parkinson, l'autisme et bien d'autres.

Tableau 3 : Pathologies ou troubles fonctionnels associés à des dysbioses du microbiote intestinal (De Vos et De Vos, 2012).

Pathologie	Observations les plus pertinentes et corrélations potentielles
Maladie de Crohn	Diminution du du microbiote de <i>F. prausnitzi</i> .
Rectocolite hémorragique	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>Akkermansia muciniphila</i>
Syndrome de l'intestin irritable	Augmentation de <i>Dorea</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 colorectale	Variation de <i>Bacteroides</i> Augmentation des <i>Fusobacteria</i> .
Allergie/Atopie	Diversité altérée Signatures microbiennes spécifiques.
Maladie cœliaque	Composition altérée particulièrement dans l'intestin grêle.
Diabète type 1	Signature microbienne spécifique.
Diabète type 2	Signature microbienne spécifique.
Obésité	Rapport <i>Bacteroides/Firmicutes</i> spécifique.

4. Microbiote et anorexie mentale

4.1. Généralités sur l'anorexie mentale

L'anorexie mentale est un trouble essentiellement féminin avec prévalence de 1,4%, entre

somatique et psychiatrique. La pathologie du 7ème sens est définie comme un flux d'informations de l'environnement issu des microbes intestinaux et transmis par le système immunitaire (Kipnis, 2018). Le risque de développer une anorexie mentale est favorisé par différents types de stress influencés par la génétique et l'environnement. La physiologie du comportement alimentaire a identifié des neuropeptides et/ou hormones peptidiques. Ces dernières sont des molécules biologiquement actives, qui vont réguler la prise alimentaire, la satiété, le plaisir, mais aussi d'autres fonctions, comme le sommeil, l'anxiété, la motricité et la sensibilité digestive. Ces fonctions sont souvent altérées dans l'anorexie mentale selon plusieurs études réalisées aux laboratoires traitant le microbiote et l'anorexie mentale.

4.2. Exemple d'étude de l'anorexie et le dysfonctionnement neuro-immunologique de la signalisation intestin-cerveau

Cette étude a été réalisée par Jonathan *et al*, (2016), de l'unité de l'INSERM U1073 IRIB et l'université de Rouen. L'objectif de cette recherche est d'étudier l'augmentation de la production de la protéine ClpB par les entérobactéries. Ces bactéries sont capables d'activer les voies cérébrales anorexigènes et de la prise alimentaire faible en dépit de l'augmentation de la ghréline (hormone stimulatrice de l'appétit) et de la diminution des taux de leptine (hormone de la satiété).

Les mécanismes neurobiologiques des troubles du comportement alimentaire (TCA) peuvent impliquer des immunocomplexes d'anticorps (Igs). Les micro-organismes présents dans le microbiote intestinal, disposent de protéines dont les séquences sont homologues à celles des neuropeptides impliqués dans le comportement alimentaire. A cet effet, les bactéries pathogènes et commensales affichent des homologies de séquences avec les principaux peptides impliqués dans l'appétit, la satiété ou les émotions.

4.2.1. Étude expérimentale

Cette étude a été réalisée par l'utilisation d'approches protéomique et immunologique sur des souris pour identifier l'implication du microbiote intestinal et l'apparition des protéines antigéniques de *Escherichia coli* K12 mimétiques de l'alpha-Melanocyte-stimulating hormone (α -MSH).

Dans ce travail effectué sur les souris, l'hypothèse impliquant le microbiote intestinal dans la physiologie du comportement alimentaire est émise, l'administration par

intrapéritonéale des protéines bactériennes en phase stationnaire est entreprise pour le vérifier.

4.2.2. Résultats obtenus

L'immunisation des souris par la protéine peptidase B caséinolytique (ClpB) induit une production d'IgG anti-ClpB accompagnée par de nombreuses altérations (prise alimentaire, poids corporel, anxiété). Cette immunisation a provoqué également l'altération des voies de signalisation du « Melanocortin 4 receptor MC4-R » qui permet une baisse de l'appétit et augmente la consommation énergétique. Le gavage intragastrique de la souche *E. coli* a diminué la prise alimentaire et le gain de poids des souris, et entraîne une production d'anticorps anti-ClpB.

Les souris qui ont reçu la souche *E. coli* déplétée en ClpB ont eu une prise alimentaire ainsi que des niveaux d'IgG non altérés.

Les IgG anti-ClpB avec l' α -MSH augmentent chez les patients atteints de TCA. Le score EDI-2 ("Eating Disorder Inventory", d'IgM et IgG anti-ClpB, sont corrélés chez les patients souffrant d'anorexie mentale. Ces données révèlent que les Igs anti- α -MSH sont produites en réponse à la protéine bactérienne ClpB, elle-même produite par certaines bactéries du microbiote intestinal, dont *E. coli*. la ClpB est exprimée en situation de stress pour prévenir l'agrégation protéique. Les chercheurs ont conclu que la ClpB pourrait être produite en réponse à la diète restrictive de l'hôte.

L'administration d'intrapéritonéale, des protéines bactériennes en phase stationnaire diminuent significativement la prise alimentaire en activant les voies cérébrales hypothalamiques (neurones produisant l' α -MSH) impliquées dans la satiété. Ils suggèrent que cela favorise le passage des antigènes bactériens de l'intestin et une production d'IgG anti-neuropeptide par le mimétisme moléculaire (Figure 14).

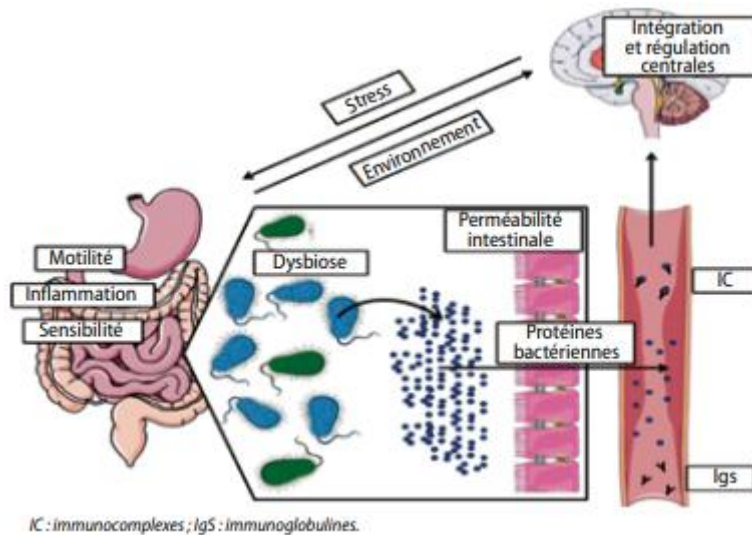


Figure 8 : Implication des protéines bactériennes et des immunoglobulines dans le dysfonctionnement du signal neuropeptidergique lors de l’anorexie mentale (Jonathan *et al.*, 2016).

4.3. L’association entre les troubles fonctionnels intestinaux et la dysbiose du microbiote intestinal

Cette étude réalisée par Hanachi *et al* (2017), traite la relation entre les troubles fonctionnels intestinaux et la dysbiose du microbiote intestinal comme facteur explicatif des troubles fonctionnels digestifs. Ces troubles sont observés chez les patients dénutris sévères atteints d’anorexie mentale sous assistance nutritionnelle réalisée par l’unité de nutrition, d’hôpital Raymond-Poincaré France, et le MetaLab de Barcelone, Espagne.

4.3.1. Matériel et méthodes

Des échantillons de selles de 33 patients (IMC : $11,7 \pm 1,5$, âge : 32 ± 12) et 22 témoins sains (IMC : 21 ± 2 , âge : 36 ± 12) ont été analysés en utilisant le séquençage de l’ARNr16s. Les troubles fonctionnels intestinaux ont été évalués selon le score composite de Francis.

4.3.2. Résultats obtenus

Une dysbiose qualitative, mais non quantitative a été identifiée dans le groupe des patients comparativement au groupe témoins. Des groupes bactériens pathogènes (*Klebsiella*, *Salmonella*, etc.) sont plus abondants chez les patients alors que, d’autres groupes (*Eubacterium* et *Roseburia*) impliqués dans l’équilibre immunitaire de la barrière intestinale

Chapitre II-Relation du microbiote avec les maladies-

sont plus abondants chez les témoins. La gravité des troubles fonctionnels intestinaux est fortement corrélée avec la dysbiose bactérienne intestinale.

D'autres associations entre une dysbiose du microbiote intestinal et certaines caractéristiques clinicobiologiques ont été identifiées telles que la gravité de la dénutrition (Indice de masse corporelle IMC) et la fonction intestinale (citrulline et hypertransaminasémie). Ces résultats ont permis d'identifier une dysbiose du microbiote intestinal chez les patients malnutris souffrant d'anorexie mentale et fortement corrélée avec l'intensité des troubles fonctionnels digestifs.

4.4. Altérations du microbiote intestinal dans un modèle murin d'Anorexie mentale

Cette étude réalisée par Breton et al, (2020), a pour but de mieux comprendre le rôle potentiel du microbiote intestinal dans cette pathologie et réalisée par l'unité de l'INSERM UMR1073, université de Rouen et « Metabolism and nutrition research group » de l'université catholique de Louvain, Belgique.

4.4.1. Matériel et méthodes

Des souris mâles ont été soumises au modèle « Activity-Based Anorexia » (ABA). Ce modèle associe une limitation du temps d'accès à la nourriture et à une roue d'activité. Des souris avec un accès libre à l'alimentation, sans roue d'activité (CTRL) et des souris avec un accès limité à l'alimentation, sans roue d'activité (LFA pour Limited Food Access). Par la suite, la composition du microbiote intestinal des souris CTRL, LFA et ABA a été réalisée par un séquençage haut débit des gènes ARNr 16S suivie par des analyses quantitatives en qPCR.

4.4.2. Résultats obtenus

Le modèle ABA reproduit de nombreuses caractéristiques de l'Anorexie mentale et a permis d'élucider plusieurs mécanismes de la physiopathologie de cette maladie. Chez les souris ABA, une dysbiose intestinale se caractérisant par une altération de la quantité de 76 groupes bactériens distincts (68 groupes bactériens diminués et 8 groupes bactériens augmentés chez les souris ABA par rapport aux CTRL).

L'identification, dans le contenu caecal des souris ABA, a montré une augmentation de la quantité de *Clostridium cocleatum*, une augmentation des espèces intestinale dominantes de *Lactobacillus* (*L. reuteri*, *L. murinus/animalis* et *L. johnsonni/gasseri*), ainsi qu'une diminution de la quantité de bactéries appartenant à l'ordre des *Burkholderiales*. De ce fait,

les chercheurs ont pu démontrer que ces modifications du microbiote étaient uniquement dues à la dénutrition induite chez ces animaux.

4.5. L'hyperactivité de l'anorexie mentale et le microbiote

Cette étude réalisée par l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM, 2020) a pour but d'étudier la relation entre l'hyperactivité et le microbiote. Les tests ont été effectués sur des souris capables de s'auto-priver d'aliments.

4.5.1. Résultats obtenus

Les souris capables de s'auto-priver présentaient une anomalie moléculaire au niveau du noyau accumbens, la région du cerveau impliquée dans la récompense. Cette anomalie correspond à la surexpression d'un type particulier de récepteur cellulaire sur lequel se fixe un neurotransmetteur : le récepteur 5-HT4 à la sérotonine. Ces animaux avaient la même anomalie et est également responsable d'hyperactivité.

Dans une autre étude, les chercheurs ont notamment observé une diminution de certaines espèces bactériennes productrices d'acides gras à chaîne courte bénéfiques pour les parois intestinales et le cerveau. L'augmentation d'espèces bactériennes qui dégradent des composants de la paroi intestinale a également été mise en évidence, associée à une augmentation de la perméabilité intestinale responsable d'une inflammation et d'une stimulation de la réponse immunitaire. Cette dernière pourrait à son tour avoir des effets sur le fonctionnement cérébral.

5. L'obésité et le microbiote

5.1. Généralités sur l'obésité

L'obésité résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Ce déséquilibre aboutit à une accumulation des réserves stockées dans le tissu graisseux, entraînant elle-même de nombreuses complications.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2019, 39% des adultes dans le monde sont en surpoids et 13% sont obèses. Les complications associées, en particulier le diabète de type 2, les maladies cardiaques et les cancers entraînent le décès d'au moins 2,8 millions de personnes chaque an fait que, le surpoids et l'obésité soient la cinquième cause de mortalité d'après l'OMS.

Les principaux facteurs de l'obésité sont les changements alimentaires, une sédentarité accrue, une prédisposition génétique, rôle de l'environnement mais surtout selon des études récentes le lien entre la richesse en certaines bactéries intestinales et l'obésité.

5.2. Microbiote et l'obésité

Cette étude a été réalisée par Aron-Wisnewsky et Clément, (2016) au niveau d'INSERM et le service nutrition, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris. Ce travail traite les données concernant le microbiote et l'obésité. Les facteurs biologiques impliqués sont nombreux et concernent notamment les processus neuronaux et hormonaux et les dialogues interorganes par l'intermédiaire de signaux très perturbés au cours du développement de l'obésité et de la progression de ses comorbidités.

Ces pathologies présentent en commun une inflammation dite de bas grade, systémique et tissulaire. Ainsi, le microbiote intestinal ferait le lien entre les changements de mode de vie (alimentation et activité physique), l'homéostasie métabolique et les changements immuno-inflammatoires, qui pourraient contribuer aux modulations du microbiote.

5.2.1. Obésité et modification de la composition et de la diversité du microbiote

Les études murines ont démontré que les souris axéniques ont une adiposité moindre alors qu'elles mangent et dépensent plus que les souris conventionnelles normalement colonisées. La transplantation fécale issue de souris obèses par régime gras aux souris axéniques a induit chez ces dernières une prise de masse grasse, ainsi qu'une stéatose hépatique et une inflammation de bas grade.

Il a été suggéré que ces phénomènes passeraient par une perméabilité intestinale accrue et une translocation des bactéries dans l'organisme, provoquant une endotoxémie. Ces données ont été reproduites lors du transfert de flore provenant de jumeaux humains divergents pour le poids, chez des souris. L'analyse de la composition du microbiote a révélé des changements dans les grands groupes bactériens dominants (*Firmicutes* et *Bacteroidetes*). Des études ont montré que l'obésité était associée à une plus faible diversité bactérienne et induit un profil métabolique défavorable: insulino-résistance, dyslipidémie et inflammation de bas grade amplifiée (Turnbaugh *et al.*, 2019).

5.2.2. Alimentation, interventions diététiques et changement du microbiote

Les chercheurs ont effectué une intervention diététique de 6 semaines de perte de poids suivie de 6 semaines de stabilisation pondérale chez des personnes en surpoids ou obèses. Cette intervention consistait en une réduction calorique mais associée à un enrichissement en protéines, fibres et glucides. Outre les améliorations métaboliques et inflammatoires, l'intervention augmente de 30% environ la richesse bactérienne chez les personnes obèses ou en surpoids, en particulier qui avaient un appauvrissement du microbiote intestinal avant l'intervention.

5.2.3. Chirurgie bariatrique et modification du microbiote intestinal

La chirurgie bariatrique permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline, voire d'induire la rémission du diabète de type 2 et des risques cardiométaboliques. Quelques études ont décrit des changements du microbiote après la chirurgie bariatrique, dans des populations encore limitées en nombre (tableau 4).

Tableau 4 : Modifications du microbiote et du phénotype après bypass Roux-en-Y (Aron-Wisnewsky et Clément, 2015)

Modèle (réf.)	Méthodes	Bactéries abondantes	Bactéries et archées moins abondantes	Métabolisme
Homme. (Zhang <i>et al.</i> , 2009).	3 minces et 3 obèses préopératoires et 3 postopératoires Pyroséquençage	<i>Proteobacteria</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Verrucomicrobia</i> <i>Akkermansia</i>	<i>Firmicutes</i> <i>Clostridium</i> <i>Bacteroidetes</i> <i>Prevotellaceae</i> <i>Archea</i> <i>Methanobrevibacter smithii</i>	Perte de poids
Rat. (Li <i>et al.</i> 2011)	Pyroséquençage	<i>Proteobacteria</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Firmicutes</i> <i>Bacteroidetes</i>	Perte de poids
Homme. (Kong <i>et al.</i> , 2013).	13 minces et 30 obèses, pré- et postopératoires (3 et 6 mois) Pyroséquençage	<i>Proteobacteria</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroidetes</i> <i>Bacteroides</i> – <i>Alistipes</i>	<i>Firmicutes</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Dorea et Blautia</i> <i>Actinobacteria</i> <i>Bifidobacterium</i>	Perte de poids Amélioration de la sensibilité à l'insuline
Homme.	6 obèses dont 5 DT2,	<i>Proteobacteria</i>	<i>Firmicutes</i>	Perte de poids

Chapitre II-Relation du microbiote avec les maladies-

(Graessler <i>et al.</i> , 2013).	pré- et postopératoires (3 mois) Métagénomique	<i>Enterobacter cancerogenus</i> <i>Shigella</i> <i>Salmonella</i> Firmicutes <i>Veillonellaceae</i>	<i>F. prausnitzii</i> <i>Coprococcus comes</i> <i>Lactobacillus</i> Bacteroidetes	Métabolisme du glucose amélioré
Rat. (Osto <i>et al.</i> , 2013).	Pyroséquençage	Actinobacteria <i>Bifidobacterium</i> Bacteroidetes <i>Bacteroides -</i> <i>Prevotella</i>		Perte de poids Activité DPPIV au niveau intestinal et systémique
Souris. (Liou <i>et al.</i> 2013)	Séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16S	Proteobacteria <i>Enterobacteriaceae</i> <i>E. coli</i> Verrucomicrobia <i>Akkermansia</i> Bacteroidetes <i>Alistipes</i>	Firmicutes <i>Lactobacillaceae</i> <i>Erysipelotrichaceae</i>	Perte de poids Amélioration de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline

DPPIV: inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 ; DT2 : diabète de type 2 ; RT qPCR: real-time quantitative PCR, pyroséquençage du gène de l'ARN ribosomique 16S

Chez les sujets obèses, la présence de bactéries capables de favoriser le stockage de l'énergie dérivant de la dégradation de polysaccharides non digestibles (celles produisant les bactéries *Prevotellaceae* ou consommant de l'hydrogène). La chirurgie bariatrique réduit ces groupes et augmente les entérobactéries, dont les *Gammaproteobacteria*. Les mêmes changements ont été retrouvés chez les patients suivis avant et après chirurgie bariatrique.

La chirurgie bariatrique permet d'induire une augmentation significative de la diversité bactérienne avec une diminution au niveau des *Firmicutes* et une augmentation de *Faecalibacterium prausnitzii* qui suggère un rôle de cette espèce dans la sensibilité à l'insuline. Ce rôle pourrait être lié à ses propriétés anti-inflammatoires.

Le microbiote des patients diabétiques est appauvri en certaines bactéries productrices de butyrate (acide gras à chaîne courte) comme *F. prausnitzii* qui est aussi faible chez les patients atteints de diabète de type 2 comparativement aux patients ayant une tolérance au glucose normale.

5.2.4. Mécanisme du changement du microbiote après la chirurgie bariatrique

L'amélioration de l'insulino-sensibilité, suggère un rôle direct de la flore intestinale dans l'amélioration métabolique. Aron-Wisnewsky et Clément, (2016) ont évalué la composition du microbiote et démontrent qu'*Akkermansia muciniphila* est un taxon dominant après la transplantation et en post-chirurgie, confirmant les résultats de travaux antérieurs. L'espèce *A. muciniphila* est une bactérie à Gram négatif, anaérobie stricte, membre du phylum *Verrucomicrobia*. Elle est impliquée dans la dégradation de la mucine et produit des acides gras à chaînes courtes (SFCA), des sulfates, des acides aminés, des cofacteurs et des vitamines. La bactérie *A. muciniphila* est réduite chez des souris présentant une obésité par rapport aux minces.

6. Le microbiote et la Covid-19 (SARS-CoV-2)

Le SARS-CoV-2 infecte les cellules en se liant notamment à un récepteur (ACE2), que l'on retrouve au niveau du tissu pulmonaire, mais aussi au niveau du cœur, du foie et de l'intestin. Ainsi, le système digestif pourrait bien être une autre porte d'entrée du virus. La présence du SARS-CoV-2 a en effet été signalée dans les échantillons de selles de personnes infectées par le virus : environ 50 % des personnes infectées rejettent le virus par les selles trois ou quatre jours avant même les premiers signes cliniques (FHP-MCO 2021)

La Covid-19 est une infection des voies respiratoires supérieures. Néanmoins, le SARS-CoV-2, le virus qui cause la maladie, a montré son caractère polyvalent. En effet, ce virus possède aussi une certaine affinité avec nos cellules cérébrales, cardiaques et digestives. Dès lors, il semble intéressant de suivre des paramètres comme la composition du microbiote intestinal au cours de la maladie et après cette dernière. C'est ce qu'a entrepris une équipe de chercheurs hongkongais en collectant des échantillons de selles dans deux cohortes de patients hospitalisés (Hernandez 2021).

6.1. Le microbiote et les symptômes de la Covid 19 sont corrélés

Dans cet article collecté par Hernandez (2021) sur le travail effectué par des chercheurs hongkongais, il démontre que la composition du microbiote est modifiée durant la Covid-19. D'autres virus, comme le virus respiratoire syncytial, ont la capacité de modifier significativement la composition du microbiote intestinal. Cependant, selon une étude préliminaire, menée sur de faibles échantillons, il semblerait que les

Chapitre II-Relation du microbiote avec les maladies-

modifications du microbiote induites par la Covid-19 soient différentes des infections à d'autres virus, comme le virus de la grippe H1N1.

- Les chercheurs font alors l'hypothèse que ces changements de composition jouent un rôle dans l'exacerbation, en autres termes l'intensification passagère des symptômes de la maladie en contribuant à la dérégulation de la réponse immunitaire. En réalisant les mesures adéquates, ils constatent que ces modifications sont intimement corrélées avec plusieurs paramètres tels que la concentration en cytokines et chimiokines dans le plasma sanguin, en marqueurs d'atteintes tissulaires et avec la sévérité de la maladie. De plus, les taxons qui voient leur population croître sont connus pour leurs fonctions métaboliques pro-inflammatoires tandis que les taxons, dont la population s'amointrit, sont connus pour leurs fonctions métaboliques anti-inflammatoires.
- La dysbiose persiste même quand le virus est parti, certains patients souffrent encore de symptômes (les *Covid-long* ou Covid longue durée) même lorsque leurs tests PCR se révèlent négatifs. L'étude du microbiote chez quelques patients après la clairance virale a permis d'émettre l'hypothèse que la persistance du microbiote intestinal dysbiotique observée chez les patients atteints de la Covid-19 après la guérison, pourrait contribuer à la durabilité des symptômes.

Les personnes qui ont eu la Covid-19 présentaient une persistance dans l'altération de la composition du microbiote en comparaison avec celles non atteintes par la maladie. En prenant en compte les traitements antibiotiques, les résultats ne changent pas, l'altération reste significative, que les patients aient été traités ou non. Néanmoins, la dysbiose semble perdurer plus longtemps lorsqu'un traitement antibiotique a été donné. Les auteurs précisent que ces résultats suggèrent que la prescription d'antibiotiques chez les patients n'ayant pas de co-infection associée à la maladie peut s'avérer plus néfaste que bénéfique. Des utilisations assez inquiétantes sont d'ailleurs observées dans certains pays, par exemple en Espagne.

7. Lecture des résultats des études

Le microbiote est diversifié et variable d'un individu à l'autre. Il constitue avec l'hôte une relation de symbiose profitable, la diminution de ces bactéries crée un déséquilibre provoquant une dysbiose entraînant certaines maladies.

Chapitre II-Relation du microbiote avec les maladies-

La diminution de l'absorption de nutriments bénéfiques ou essentiels et l'augmentation de la synthèse de composés délétères est un indice clé à la détection d'une dysbiose étant donné que les espèces bactériennes produisent l'acétate (*Bacteroides*, *Clostridium*), le propionate (*Bacteroides*) ou le butyrate (*Eubacterium*), selon les espèces pathogènes rencontrées et qui ont un rôle majeur dans l'eubiose.

La difficulté d'identifier un rôle précis pour chaque AGCC est due à l'effet dose-dépendant, ainsi que la combinaison d'AGCC utilisée. L'effet dose-dépendant est révélé en utilisant des concentrations de propionate plus importantes qui aboutissent à une diminution de la contraction du muscle qui constitue un effet inverse de celui observé à dose physiologique (Hurst *et al.*, 2014).

Toute maladie qui a une relation avec le microbiote peut être due à la pollution de l'environnement et l'alimentation. Selon Filippo *et al.*, (2010) les pays occidentaux présentent les plus hauts pourcentages de maladies avec une alimentation riche en graisse comparés aux pays africains. De ce fait, le régime végétarien profite peut-être aux espèces appartenant aux Firmicutes comme *Roseburia intestinalis* et *Ruminococcus bromii*, connues pour dégrader les polysides complexes.

La prise de probiotiques 5-10 ans avant d'atteindre l'âge de 55-60 ans pourrait prévenir des complications liées au vieillissement.

La culture acquise ces dernières années concernant l'hygiène de vie adoptée par l'humain est plus destructrice que bénéfique. La différence des microbiotes comme les sujets entretenant une hygiène assez stricte en ayant peu ou pas de contact avec les agents bénéfiques et commensales en particulier avec leur enfants et les personnes qui laisse libre cours au contact avec la flore microbienne. Les premiers a hygiène stricte ont un microbiote avec un faible taux de bactéries contrairement à ceux à libre contacte avec la flore microbienne.

Dans la pathogenèse de l'hypertension, les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies atopiques et les maladies de l'autisme, l'abondance de *Akkermensia muciniphila* a diminuée à un niveau fortement corrélé avec la progression et la détérioration des maladies (Li *et al.* 2017). Cette espèce est un candidat potentiel en tant que probiotique à des fins thérapeutiques (Xiaoya *et al.*, 2021).

Chapitre II-Relation du microbiote avec les maladies-

Les études traitées dans ce document montrent que la dysbiose est en relation directe avec le cerveau et donc les émotions. En effet, les essais des scientifiques ont analysé 187 patients, âgés de 28 à 97 ans ayant répondu à des questionnaires pour évaluer différentes émotions et ont analysé leurs selles (Cacciarella, 2021). Ces chercheurs ont confirmé que les personnes ne souffrant pas - ou peu - de solitude et ayant des niveaux élevés de sagesse, de compassion et de soutien social avaient un microbiote intestinal plus diversifié. A l'inverse, ceux qui avaient un microbiote intestinal moins riche étaient généralement en moins bonne santé physique et mentale.

II. Solutions biothérapeutiques durables

1. Principaux mécanismes du microbiote intestinal contre les pathogènes

Le mucus, situé entre l'épithélium intestinal et la lumière intestinale, possède à la fois la propriété de barrière contre des éléments pathogènes mais permet également de représenter une « niche écologique » où on retrouve de nombreux micro-organismes (Marcobal *et al.*, 2013). Ce mucus est riche en glycanes, représentant la source alimentaire majeure des bactéries composant le microbiote.

Les micro-organismes de la flore intestinale jouent un rôle de barrière face aux bactéries pathogènes puisqu'ils agissent comme inhibiteurs compétitifs en bloquant les sites d'adhésion mais également en utilisant les nutriments disponibles (Srikanth *et al.*, 2008).

D'autres mécanismes de protection sont utilisés par les bactéries commensales à savoir la stimulation de la production de peptides antimicrobiens « bactériocines » ; la synthèse d'Immunoglobuline A (IgA) sécrétées et la transformation d'acides biliaires par l'activité 7 α -déshydroxylase (Buffie *et al.*, 2015; Zheng *et al.*, 2015).

Le microbiote intestinal est aussi impliqué dans le renforcement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales. Ces jonctions sont principalement constituées d'une protéine appelée « claudine ». L'expression du gène codant pour la protéine est influencée par le microbiote (Ulluwishewa *et al.*, 2011).

Le mucus est un support pour les bactéries composant la muqueuse intestinale. Ces bactéries vont développer des mécanismes permettant d'augmenter la production de ce mucus par l'augmentation de l'expression de MUC2 et MUC3 et des mucines, par les espèces *Lactobaccillus* spp. (Liévin-Le Moal *et al.*, 2006).

1. Solutions biothérapeutiques

Le traitement ciblant le microbiote intestinal est basé sur 6 approches : les probiotiques, les prébiotiques, la modification du régime alimentaire, les antibiotiques, la transplantation fécale et le charbon actif.

La bactérie *Clostridium difficile* est une bactérie résistante à l'antibiothérapie mais la transplantation fécale est devenue un traitement accepté et efficace possible à envisager pour les traitements futurs ayant recours aux traitements biothérapeutiques (Mullish *et al.*, 2018).

1.1. Les probiotiques

Chapitre II -Solutions biothérapeutiques durables-

Les probiotiques sont des organismes vivants préférentiellement d'origine humaine, qui pourraient produire un effet bénéfique sur la santé s'ils sont absorbés en quantité et en durée suffisantes. L'efficacité des probiotiques dépend du type de lignée administrée, de la quantité, de la durée et de la voie d'administration.

En 1907 Metchnikoff affirma que les *Lactobacillus* augmentent la longévité. En effet, le vieillissement résulte d'une « auto-intoxication intestinale » due à certaines espèces toxiques du genre *Clostridium* qui produisent des phénols, l'indole et de l'ammoniaque. Metchnikoff a développé un régime à partir du lait fermenté contenant la bactérie *Bacillus bulgaricus* (Guillaume *et al.*, 2015).

Les probiotiques sont capables de stabiliser la barrière muqueuse par plusieurs mécanismes à savoir : l'augmentation la synthèse de mucine, la réduction de l'excès de croissance de certaines colonies bactériennes, la stimulation de l'immunité de la barrière muqueuse et la synthèse des antioxydants (tableau 5) (Oishi *et al.*, 2008).

Tableau 5 : Principales études animales portant sur l'effet de l'administration de probiotiques (Fond *et al.*, 2015)

L'étude	Animal	Souche probiotique	Résultats majeurs
(Matthews et Jenks, 2013)	Souris	<i>Mycobacterium vaccae</i>	Effets bénéfiques sur les comportements anxieux
(Ohland <i>et al.</i> , 2013)	Souris	<i>Lactobacillus helveticus</i>	Le régime alimentaire et une inflammation active peuvent sévèrement limiter le probiotique à moduler les fonctions physiologiques de l'hôte
(Perez-Burgos <i>et al.</i> , 2013)	Souris	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>L. rhamnosus</i> active le nerf vagal mésentérique, contrairement à la souche <i>Lactobacillus salivarius</i>
(Ait-Belgnaoui et	Souris	<i>Lactobacillus farciminis</i>	Prévient l'augmentation de la perméabilité intestinale

Chapitre II -Solutions biothérapeutiques durables-

al, 2012)			
(Bercik et al, 2011)	Rat	<i>Lactobacillus paracasei</i>	Restauration de la perméabilité intestinale du tube digestif.
(Bravo et al, 2011)	Souris	<i>Bifidobacterium longum</i>	L'action anxiolytique de <i>B. longum</i> dépend de l'intégrité du nerf vague et pourrait médier, dans ce cas, aussi bien l'action anxiolytique qu'anxiogénique
(Messaoudi et al, 2011)	Souris	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Diminution de la corticostérone plasmatique et symptômes anxio-dépressifs.non retrouvés chez les souris vagectomisées
(Neufeld et al, 2011)	Rat	<i>L. helveticus</i> + <i>B. longum</i>	Réduction du niveau d'anxiété des rats étudiés
(Desbonnet et al 2008)	Rat	<i>L. rhamnosus GG</i>	Réduction de la perméabilité intestinale induite l'alcool et diminution du stress oxydatif dans l'intestin grêle et le colon
(Gareau et al, 2007)	Rat	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Augmentation des taux plasmatiques de tryptophane (un précurseur de la sérotonine) et les taux circulants d'acide kynurénique, ainsi que les taux de 5-hydroxyindole acide acétique (5-HIAA, un métabolite de la sérotonine) dans le cortex frontal et de dihydroxyphénylacétique acide (DOPAC, un métabolite de la dopamine) dans l'amygdale
(Matthews et Jenks, 2013)	Souris	<i>Citrobacter rodentium</i>	Réduction des comportements anxieux pendant les 8 heures suivant l'administration chez le rat adulte, sans inflammation gastrointestinale et sans variation des taux des cytokines inflammatoires IFN-g, TNF-a et IL-12, et avec une augmentation du taux d'ARN

Chapitre II -Solutions biothérapeutiques durables-

			c-Fos dans les neurones vagues. Ces résultats suggéraient donc une action passant par le nerf vague plutôt qu'un mécanisme général inflammatoire ou immunologique
(Mao et al, 1996)	Souris	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Les souris élevées en condition stérile montraient une réponse exagérée au stress (associée à une augmentation de la cortisolémie) et des taux abaissés de BDNF dans le cortex et l'hippocampe. La réponse anormale au stress était corrigée par l'administration de <i>B. infantis</i> mais aggravée par l'administration d' <i>Escherichia coli</i> . Ces résultats n'étaient valides que si le probiotique était administré avant 3 semaines de vie, suggérant une fenêtre durant laquelle la constitution du microbiote joue un rôle primordial dans la constitution de l'axe du stress

La plupart des probiotiques utilisés dans les préparations commerciales sont des bactéries lactiques incluant les *Lactobacilli* (*L. casei*, *L. reuteri*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. salivarius* et *L. rhamnosus*) et les *Bifidobacteria* (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*), ainsi que des *streptococques* (*S. thermophilus*) (Ahrne et al., 2011).

Les probiotiques sont également retrouvés dans l'alimentation (fruits et légumes), 35 % des bactéries peuvent survivre au passage gastrique (Vitali et al., 2012). L'administration d'une seule espèce de probiotique peut favoriser la croissance de plusieurs souches bactériennes et permet d'impacter largement la composition du microbiote (Lahtinen et al., 2009). Dans le cas psychiatrique, un traitement par *Lactobacillus casei* pendant deux mois améliore significativement l'anxiété et des symptômes dépressifs chez 39 patients souffrant d'un syndrome de fatigue chronique (Rao et al., 2009).

1.1.1. Mécanismes d'action des probiotiques

Les effets des probiotiques peuvent être classés selon trois modes d'action généraux. D'abord, ils agissent sur les fonctions intestinales en modifiant l'activité enzymatique et la motricité intestinale. Ensuite, les probiotiques modulent le microbiote intestinal en influençant la production de certaines substances microbiennes (toxines), en entrant en compétition avec les pathogènes ou en modifiant la physico-chimie de la lumière intestinale. Finalement, ces bactéries ont aussi le potentiel de moduler la réponse immunitaire de l'hôte, incluant l'immunité innée et adaptative. Ces modes d'action sont grandement impliqués dans la défense contre les infections, la prévention du cancer, la stabilisation et la reconstitution du microbiote intestinal (Figure 16) (Paquette, 2013).

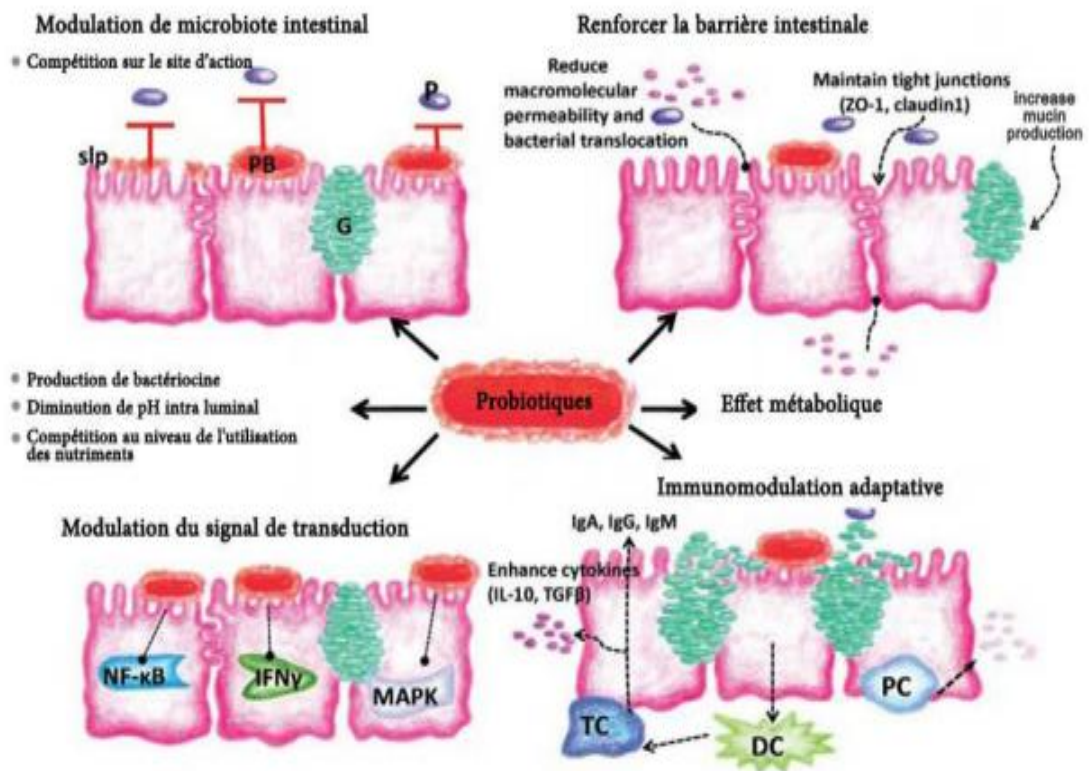


Figure 9 : Mécanismes d'action des probiotiques (Sherman *et al.*, 2009).

A. Diminution du pH intra-luminal intestinal

Les probiotiques, notamment les souches de *lactobacilles*, produisent des acides organiques tels que l'acétate, le lactate ou le propionate qui diminuent le pH local intraluminal colique. Grâce à cette propriété, les probiotiques peuvent exercer un effet antimicrobien

contre les microorganismes pathogènes. En effet, l'acidification du milieu permet d'inhiber l'activité enzymatique des bactéries acidosensibles à Gram négatifs et donc leur croissance. Par ce mécanisme, il a été démontré que les souches *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus casei* *Shirota* et *Lactobacillus acidophilus* *YIT0070* réduisaient la croissance d'*Escherichia coli* (Vanderpool *et al.*, 2008).

De plus, en abaissant le pH intestinal, les probiotiques limitent le microbiote de putréfaction du côlon descendant. Le développement du microbiote est favorisé en milieu alcalin et génère des amines toxiques (putrescine), de l'ammoniac et des indoles (Vanderpool *et al.*, 2008).

B. Inhibition compétitive de l'adhésion des pathogènes

L'interaction des probiotiques avec l'épithélium intestinal est essentielle pour bloquer l'adhésion des pathogènes, en se fixant sur les mêmes sites récepteurs. Plusieurs souches de *lactobacilles* et de bifidobactéries luttent contre les bactéries pathogènes (Ezzariga ,2015).

Les espèces *Lactobacillus reuteri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* *GG*, *L. delbrueckii*, *Saccharomyces cerevisiae* et certaines espèces d'*Enterococcus* possèdent la propriété d'adhérer aux cellules de l'épithélium. Cette inhibition compétitive est proportionnelle à la concentration de probiotiques ajoutés (Szajewska *et al.*, 2009).

Par ailleurs, l'adhésion des souches *Lactobacillus casei* et *L. rhamnosus* *GG* en présence de souches d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* sur des glycoprotéines de muqueuse intestinale humaine a montré le déplacement et l'exclusion des pathogènes étudiés par les *lactobacilles* de façon significative sur le mucus (Zou *et al.*, 2009).

C. Compétition au niveau de l'utilisation des nutriments

L'inhibition de la croissance des pathogènes peut également s'effectuer par un processus de restriction des nutriments. Les probiotiques entrent en compétition avec les pathogènes en utilisant les mêmes substrats présents dans la lumière intestinale. La diminution des substrats disponibles rend l'environnement peu favorable à la croissance des pathogènes (Szajewska *et al.*, 2009).

D. Immunomodulation

Les organismes probiotiques produisent plusieurs composés qui peuvent influencer le système immunitaire de l'hôte comme des composantes de la paroi, l'ADN et différents métabolites. Tout comme ceux produits par les bactéries pathogènes, ces produits sont reconnus par le système immunitaire comme étant nuisibles ce qui engendre une réponse immune. Cependant, contrairement à la réponse provoquée par les pathogènes, la présence des probiotiques provoque l'activation de lymphocytes T et B, mais ne cause pas d'inflammation ou d'infiltration des neutrophiles (Kalliomäki et al. 2008).

- **L'immunité innée**

Les effets sur l'immunité innée se traduisent par la préservation de l'intégrité de la barrière intestinale en inhibant l'hyperperméabilité intestinale et en induisant la production de mucus, défensines et des peptides anti-microbiens (Resta-Lenert et Barrett, 2006) comme *Lactobacillus acidophilus* ATCC4356 qui augmente la résistance électrique transépithéliale et bloque la sécrétion de chlore induite par *Escherichia coli* entéropathogène et (Oelschlaeger, 2010)

L'immunité innée est mesurée par le relargage de cytokines, la phagocytose ou l'activation NK (Natural Killer) sous l'effet stimulant des bactéries (Schlee et al. 2008). Certaines souches probiotiques peuvent engendrer une réponse anti-inflammatoire en inhibant la translocation nucléaire de facteurs de transcription de cytokines pro-inflammatoires tels que NF- κ B et l'induction de la sécrétion d'IL-10. NF- κ B est un facteur de transcription responsable de l'activation de plusieurs gènes, dont ceux codant pour des cytokines proinflammatoires (Figure 17). Les probiotiques peuvent agir sur cette voie de signalisation par divers mécanismes soit en bloquant la dégradation de l'inhibiteur de κ B, soit en inhibant les fonctions des protéasomes, soit régulant la migration des protéines du cytoplasme vers le noyau. L'ADN probiotique peut également interagir avec le système immunitaire de l'hôte via le récepteur TLR-9 et supprimer ainsi la réponse inflammatoire induit par de l'ADN pathogène (Jijon et al. 2004).

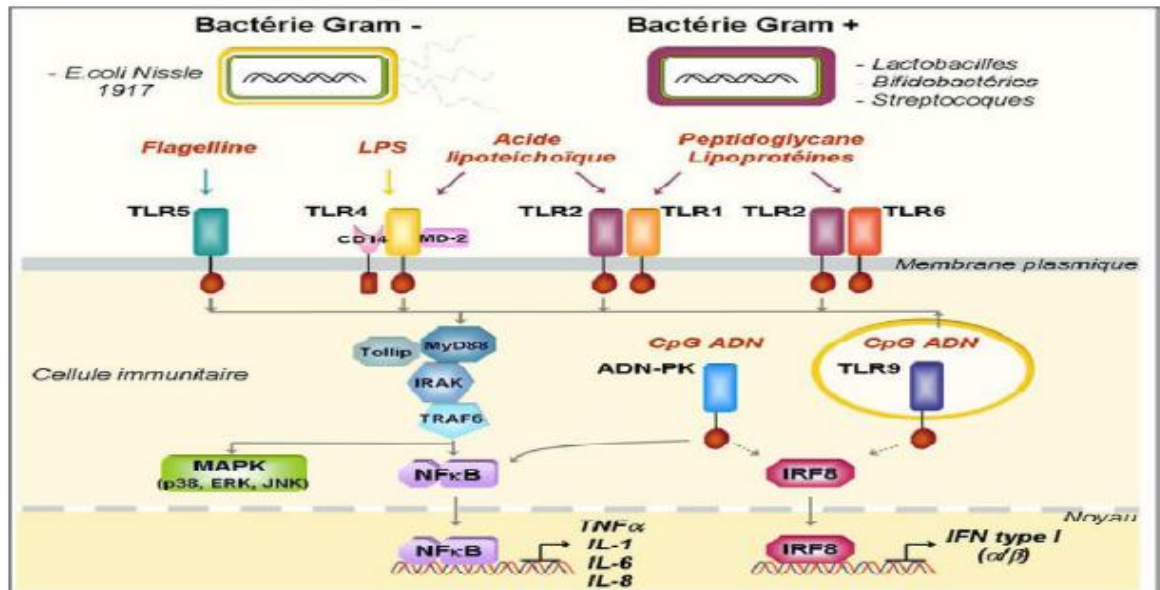


Figure 10 : La voie de la translocation nucléaire de facteurs de transcription de cytokines pro-inflammatoires (Ezzariga, 2015).

*TLRs :Toll-like receptor : récepteurs membranaire.

-Tollip, MyD88, IRAK, TRAF6 : série de protéines cytoplasmiques responsables de la transmission de message du récepteur membranaire au noyau de la cellule.

-NF-κB : facteur de transcription responsable d'activation de gène codant pour des cytokines pro-inflammatoires.

-TNFα, IL-1, IL-6, IL-8 : cytokines pro-inflammatoires

La stimulation d'une réponse immunitaire innée s'effectue par la reconnaissance de molécules constantes associées aux pathogènes (PAMPs en anglais, qui sont aussi communes aux bactéries commensales ou probiotiques) par des récepteurs spécifiques TLRs exprimés à la surface des macrophages, des polynucléaires neutrophiles voire des cellules épithéliales. Les domaines intracellulaires des TLRs recrutent une série de protéines adaptatrices conduisant à l'activation de facteurs de transcription pro-inflammatoires (NF-κB). Les effets inhibiteurs des probiotiques peuvent être dus à la bactérie vivante ou encore à son ADN qui est reconnu par les récepteurs des cellules de l'épithélium (Neish et al. 2000)

● **Stimulation de l'immunité adaptative**

Les probiotiques agissent sur la maturation des cellules dendritiques CD et donc sur l'activation des lymphocytes T naïves. Les probiotiques peuvent moduler l'expression des molécules de surface et des cytokines proinflammatoires produites par les cellules dendritiques. Les probiotiques induisent une réponse de tolérance caractérisée par

Chapitre II -Solutions biothérapeutiques durables-

l'expression de cytokines comme l'IL-10 et TGF- β produitent par les lymphocytes T CD4+ différenciées en cellules Treg.

Ces cytokines l'IL-10 et TGF- β sont dites suppressives ou anti-inflammatoires, car elles génèrent la tolérance face aux bactéries commensales et aux antigènes alimentaires. De plus, elles provoquent, chez les lymphocytes B matures, des réarrangements génétiques dans les loci de l'immunoglobuline qui mènent à la production d'IgA. Ce type d'anticorps, produit en grande quantité dans l'intestin, a pour fonction de lier l'antigène avant que celui-ci n'adhère à la muqueuse intestinale (Dullaers et al. 2009)

Lorsque des antigènes provenant de bactéries pathogènes sont détectés, une inflammation locale est induite par les cellules épithéliales et les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). La production de cytokines et de chimiokines attire des CPA et d'autres types de cellules immunitaires au site d'infection. Ces cellules captent les antigènes, se différencient, puis migrent vers les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques. En fonction du type de pathogènes rencontré et de l'état d'activation des CPA, ces dernières produiront diverses cytokines. Cet environnement influencera les cellules T CD4+ naïves à se différencier en Th1 ou Th2 pour ainsi induire une réponse immunitaire efficace contre le microorganisme envahisseur (figure 17) (McHeyzer-Williams et al. 2005)

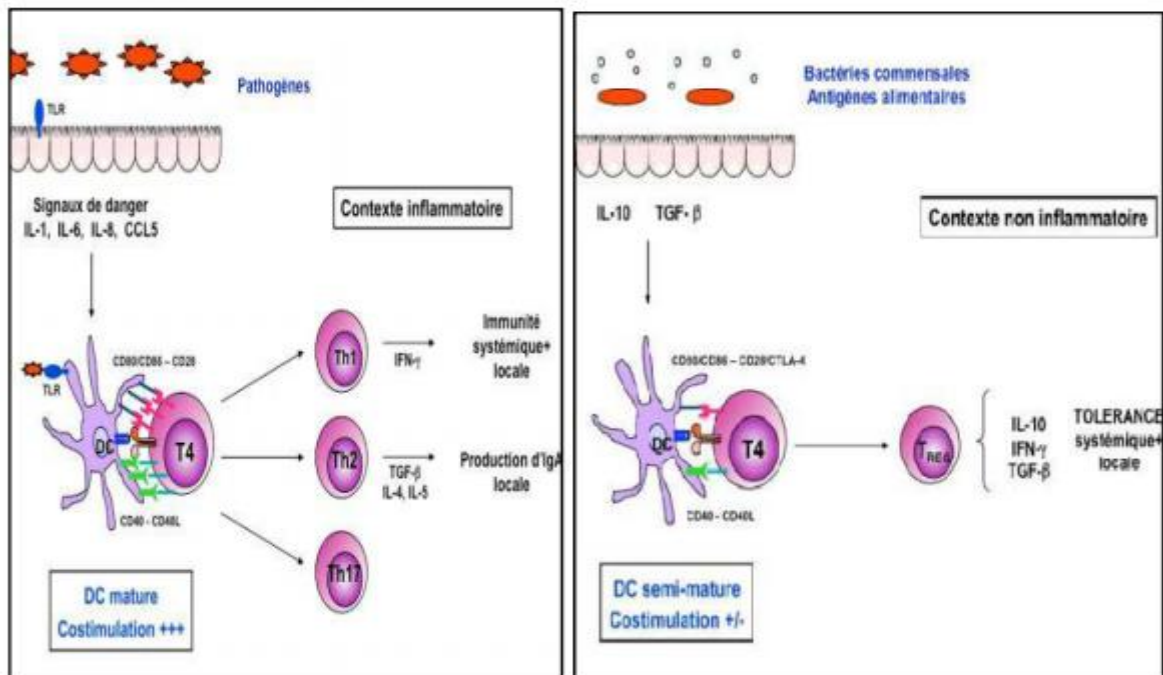


Figure 11 : La réponse immunitaire contre un pathogène et la tolérance vis-à-vis des bactéries commensales, probiotiques ou d'antigènes alimentaires (Madsen,2006)

- **Effets des probiotiques sur les allergies**

La composition de la flore intestinale joue un rôle déterminant dans l'induction de la tolérance. Les souches probiotiques peuvent donc participer à la restauration de la flore bactérienne et à la tolérance vis-à-vis de certains allergènes (Mouton, 2007). Les souches probiotiques modulent les réponses immunitaires aux antigènes alimentaires au cours du processus de l'inflammation allergique à plusieurs niveaux. Ces espèces agissent sur le renforcement de la réponse IgA, la normalisation de la perméabilité intestinale, la diminution de la translocation bactérienne, la dégradation des antigènes alimentaires aboutissant à la réduction d'IgE et une diminution de l'inflammation et l'augmentation de l'activité phagocytaire sanguine (Merck, 2009).

1.2. Les modifications du régime alimentaire

Cryan et O'Mahony, (2011), ont suggéré que le régime alimentaire est l'un des facteurs clés influençant la composition du microbiote intestinal

D'autre part, Wu et al. (2011) ont montré que certains entérotypes sont fortement corrélés au régime alimentaire à long terme. En particulier, les espèces de type *Bacteroides* sont associées quantitativement à un régime riche en protéine et en graisses, tandis que les espèces du genre *Prevotella* sont associées à un régime riche en sucre

Une étude a révélé des modifications de la composition du microbiote intestinal dans les 24 heures qui suivent la consommation d'un régime riche en graisses/pauvre en fibres à un régime riche en fibres/pauvre en graisses. L'adhérence à un régime riche en graisse et pauvre en fibres pendant un mois est associée à une augmentation de 71 % des endotoxines plasmatiques, contrairement à un régime pauvre en graisse et riche en fibres pendant un mois diminue le taux plasmatique d'endotoxines de 38 % chez l'adulte sain (Pendyala *et al.*, 2012).

Par ailleurs, le microbiote du sujet âgé présente des différences avec celui des sujets plus jeunes et pourrait être directement associé à certaines pathologies du sujet âgé (Claesson *et al.*, 2012).

Les antioxydants alimentaires sont associés à une croissance de *Lactobacilli* et de *Bifidobacteria* (Morales *et al.*, 2012). La consommation à long terme de miel annule les effets

des LPS. Une diminution des comportements anxieux et du déclin cognitif en comparaison à un régime sans sucre ou riche en sucrose est associée avec l'augmentation des espèces de *Lactobacilli* et *Bifidobacterium*.

Le faible taux de magnésium chez les sujets dépressifs est associé à une mobilité intestinale augmentée et des changements quantitatifs des espèces *Bifidobacteria* et *Lactobacilli in vitro*. Le zinc, dont la carence est associée à une dépression, peut également influencer la diversité de la composition du microbiote intestinal et la perméabilité intestinale. Le zinc et le magnésium sont impliqués dans l'activité de l'alkaline phosphatase. Cette enzyme est impliquée dans le maintien de la diversité du microbiote intestinal et dans la diminution de l'impact de la libération du LPS (Malo *et al.*, 2010).

1.3. Les prébiotiques

Les prébiotiques sont des ingrédients non digestibles qui affectent positivement le fonctionnement de l'hôte en stimulant la croissance et/ou l'activité d'un nombre limité de bactéries présentes dans le tube digestif (Saulnier *et al.*, 2008). Les prébiotiques classiquement utilisés sont les inulines et les fructo-, galactico- et xylooligosaccharides. Ils sont fermentés dans le côlon par le microbiote en acides gras à courtes chaînes montrant une activité anti-inflammatoire dans le syndrome de l'intestin irritable (Belmonte *et al.*, 2012).

La combinaison symbiotique d'inuline enrichie en oligofructose et de *Lactobacillus rhamnosus GG* et *Bifidobacterium lactis*, pendant une durée de 12 semaines augmentent de 16 % et 18 % le nombre de *Lactobacilli* et *Bifidobacteria*, respectivement et une diminution de 31 % de *Clostridium perfringens*.

Une étude récente a montré l'amélioration du pic de cortisol matinal et de la sensibilité aux éléments à valence négative chez des individus sains recevant des prébiotiques (Cani *et al.*, 2009).

1.4. Les antibiotiques

Les antibiotiques influencent la composition du microbiote intestinal. L'influence par exemple de la minocycline sur le microbiote intestinal a été évoquée pour expliquer l'amélioration de symptômes psychiatriques chez des patients traités en adjonction de leur traitement antipsychotique usuel (Miyaoaka *et al.*, 2012).

Un traitement par un antibiotique actif sur les espèces *Clostridium* appelé vancomycine, améliore la communication et les comportements des enfants autistes. Toutefois, cette amélioration disparaît à l'arrêt du traitement (Sandler *et al.*, 2000).

Néanmoins, dans la plupart des cas, le microbiote ne revient pas complètement à son état initial et certaines altérations persistent sur de longues périodes, ce qui en fait une action thérapeutique à moyen terme pour l'instant (Jernberg *et al.*, 2010).

Toutefois, il existe un grand risque de sélection de bactéries résistantes voire même la disparition complète de certaines bactéries commensales, ce qui fait, que les antibiotiques ne semblent pas recommandés en première intention dans le traitement d'une pathologie liée à une dysbiose intestinale.

1.5. La transplantation fécale

La transplantation fécale est l'une des thérapies les plus radicales pour corriger une dysbiose intestinale. Elle consiste au remplacement complet d'un microbiote dysfonctionnel par le microbiote d'un donneur sain.

Des méta-analyses récentes ont rapporté une efficacité de plus de 90 % de la transplantation fécale dans le traitement de l'infection par *Clostridium*. Cette technique présente un traitement de troisième intention en cas d'échec de thérapies par les probiotiques ou l'antibiothérapie (Borody *et al.*, 2012).

La pratique de la transplantation fécale reste extrêmement restreinte à cause du risque d'introduction de nouveaux agents pathogènes chez le receveur.

La possibilité d'une auto-administration par une congélation du microbiote de sujet en dehors des phases pathologiques, pourrait être une alternative thérapeutique, comme les autogreffes en hématologie (Kassam *et al.*, 2013).

La possibilité de créer un microbiote synthétique composé des phyla nécessaires et suffisants est également envisagée pour éviter tout risque infectieux.

1.6. Le charbon actif

Le charbon actif est utilisé en pratique courante dans les services d'urgences dans les situations d'intoxications aiguës par voie orale. Le charbon se lie aux molécules toxiques et empêche leur absorption. Les propriétés d'adsorption du charbon pourraient être utiles pour limiter l'impact de molécules toxiques ou inflammatoires libérées au cours d'une dysbiose

Chapitre II -Solutions biothérapeutiques durables-

intestinale. Un cas clinique de rémission complète sous charbon actif d'un épisode maniaque inaugural survenu au décours d'une chirurgie bariatrique a été récemment rapporté en France (Cotillard *et al.*, 2013).

Le charbon actif est un purifiant du tube digestif, il adsorbe les éléments indésirables à l'organisme: additifs alimentaires, résidus d'engrais ou de pesticides, bactéries toxiques et poisons. Le charbon végétal actif reste dans le tube digestif et agit comme adsorbant sur les gaz intestinaux jusqu'à son élimination par les selles. Il possède une double action: absorption des gaz (action anti-flatulences et antiballonements), mais aussi les bactéries qui produisent ces gaz (Geagea, 2016).

Le charbon forme un véritable pansement intestinal permettant de lutter efficacement contre les diarrhées. Parfaitement toléré par le tube digestif et ne présentant pas d'effets secondaires le charbon végétal traite de nombreux troubles fonctionnels du système digestifs comme les douleurs abdominales, crampes, brûlures, ballonnements et éructations dont l'origine est souvent une mauvaise hygiène et habitude alimentaire (excès de sucreries, fritures ou alcool) (Geagea, 2016).

Conclusion

L'humain vit en symbiose avec ses micro-organismes. La composition du microbiote intestinal est unique à chaque individu et évolue tout au long de sa vie. L'équilibre du microbiote est essentiel pour la santé car si de nombreuses bactéries présentes dans l'organisme sont bénéfiques, d'autres, au contraire, sont pathogènes.

Devant une modification du microbiote potentiellement corrélée à des troubles graves, la question de l'opportunité de réaliser des transplantations fécales se pose naturellement comme dans le cas de la Covid-19 ou une équipe chinoise (2021), est en train d'évaluer la transplantation de microbiote fécal dans les formes réfractaires/graves de COVID.

Les études futures permettront grâce à la métagénomique, de proposer des normes quantitatives et qualitatives pour différencier le microbiote sain du microbiote pathologique.

Les probiotiques pourraient constituer un traitement d'intérêt pour tous les troubles psychiatriques dans lesquels une augmentation de la perméabilité intestinale a été rapportée, à savoir la dépression, l'anxiété, l'autisme, les troubles bipolaires de l'humeur, la schizophrénie et la dépendance alcoolique.

Le rapport bénéfice–risque de l'administration de probiotiques est, à ce jour, en faveur de l'administration puisqu'un rapport récent de l'institut "Evidence-based Southern California Practice Center", portant sur 622 études indiquait que la prise de probiotiques ne présentent pas d'effets secondaires notables à court et moyen terme. Les bénéfices potentiels seraient au contraire considérables comme la restauration d'un microbiote « physiologique » et en conséquence, l'amélioration des symptômes psychiatriques et des paramètres métaboliques.

Outre les traitements modulant le microbiote (transfert de flore, prébiotique...ect) qui permettent ainsi de moduler certaines fonctions physiologiques, la recherche sur les métabolites issus du microbiote pourrait conduire à terme à de nouvelles perspectives thérapeutiques prometteuses.

Il est capital également de s'intéresser aux effets potentiels des pesticides et autres polluants pouvant être retrouvés dans les aliments sur les fonctions du microbiote.

Quoi qu'il en soit, un microbiote équilibré favorise la bonne santé de notre système immunitaire et permet de lutter plus efficacement contre les attaques virales et bactériennes. Il est donc logique de penser qu'un microbiote intestinal sain pourrait aider à prévenir les réactions immunitaires pro-inflammatoires. Le mieux est ainsi de prendre soin de sa santé

intestinale avec une hygiène de vie adéquate comme avec des apports alimentaires riches et variés en fruits, légumes, fibres, céréales et noix.

Avec les circonstances actuelles du Covid-19 nous n'avons pu faire d'expérimentations, de ce fait, nous aimerions quand les choses reviendront stables explorer les hypothèses suivantes :

- L'augmentation du ratio *Bacteroides/Prevotella* comme l'utilisation des *Gamma Proteobacteria* chez l'obèse afin d'éviter le recours à la chirurgie bariatrique.
- Soigner l'anorexie mentale à l'aide du transfert de la flore provenant des sujets sains en la combinant à l'hypnose afin de stimuler le cerveau à ressentir l'appétit. L'hypnose pourrait être une nouvelle voie thérapeutique pour diverses maladies étant donné que le microbiote est en relation avec le cerveau. Cette communication pourrait les pousser à s'auto guérir mutuellement.
- Réalisation de recherches approfondies en continuation des travaux de Mayer et al., (2017) qui ont démontré que certaines espèces du microbiote intestinal stimulent la production de sérotonine par les cellules endocrines intestinales. De ce fait, l'identification des espèces et leur régulation pourrait éventuellement soigner l'hyperactivité des sujets souffrant d'anorexie mentale.
- Une étude expérimentale sur les dysbioses en particulier le rapport *Firmicutes/Bacteroidetes*, pourrait ouvrir une nouvelle cible thérapeutique.
- Une étude sur l'administration de la vitamine B avec l'hypnose aux patients atteints de troubles psychiatriques, est nécessaire comme recherche d'une alternative aux traitements actuelles pouvant altérer le microbiote. Cette alternative peut induire un rétablissement total de ces maladies.
- Il est également intéressant d'étudier l'insensibilité congénitale à la douleur (ICD) dû à l'absence d'expression de facteurs de croissance nerveuse (butyrate) qui joue un rôle dans l'hyper-sensitivité viscérale. Il se pourrait que cette insensibilité congénitale soit en relation direct avec l'absence de certaines bactéries.
- Beaucoup de maladies touchent essentiellement les femmes comme l'anorexie mentale. Il se pourrait que la prise de certains médicaments notamment la pilule au cours de la vie de la

femme cause sa prédisposition aux maladies. Des études de l'impact des médicaments exclusivement féminins pourraient prévenir au futur la prédisposition de la femme à ces maladies.

- Ahrne S, Hagslatt ML.** Effect of *Lactobacilli* on paracellular permeability in the gut. *Nutrients* (2011) ;3:104–17
- Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, et al.** Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* (2012);37:1885–95.
- Annaïg Lan, Aurélia Bruneau, Catherine Philippe, Violaine Rochet, Annette Rouault, Christophe Hervé, Nathalie Roland, Sylvie Rabot et Gwénaél Jan, ,** Survival and metabolic activity of selected strains of *Propionibacterium freudenreichii* in the gastrointestinal tract of human microbiota-associated rats. (09 March 2007)
- Aron-Wisnewsky, K. Clément,** Microbiota and obesity: clinical and surgery data, *La Lettre du Psychiatre • Vol. XII - n° 6 - novembre-décembre* (2016).
- Artis, D.** Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat.Rev.(2008) Immunol.* 8(6): 411-420.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al.** Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, (2011), 473 (7346), 174-180. Doi: 10.1038/nature09944.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., Fernandes G.R., Tap J., Bruls T., Batto J.M., Bertalan M., Borruel N., Casellas F., Fernandez L., Gautier L., Hansen T., Hattori M., Hayashi T., Kleerebezem M., Kurokawa K., Leclerc M., Levenez F., Manichanh C., Nielsen H.B., Nielsen T., Pons N., Poulain J., Qin J.J., Sicheritz-Ponten T., Tims S., Torrents D., Ugarte E., Zoetendal E.G., Wang J., Guarner F., Pedersen O., de Vos W.M., Brunak S., Dore J., Weissenbach J., Ehrlich S.D., Bork P., Meta H.I.T.C., .** Enterotypes of the human gut microbiome. (2011) *Nature* 473 (7346), 174-180.
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., et al.** Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. (2015) *Cell Host Microbe* 17, 690–703.
- Barbut, Frédéric, et Francisca Joly.** « Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose ». (2010). *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 17 (6): 511-20.
- Bartosch, S., Fite, A., Macfarlane, G.T., and McMurdo, M.E.T. .** Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl.(2004) Environ. Microbiol.* 70, 3575–3581.
- Bennett, John .** Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. ISBN 9781455748013; Access provided by the University of Pittsburgh (2015)
- Bentley, R, Meganathan, R.,** Biosynthesis of Vitamin K (menaquinone) in Bacteria, *Bacteriological Reviews*, (1982), 46(3):241-280. Review.
- Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, et al.** The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* (2011);23:1132–9.
- Bergström, A., Skov, T.H., Bahl, M.I., Roager, H.M., Christensen, L.B., Ejlerskov, K.T., Mølgaard, C., Michaelsen, K.F., and Licht, T.R.** Establishment of Intestinal

- Microbiota during Early Life: a Longitudinal, Explorative Study of a Large Cohort of Danish Infants. *Appl. Environ. Microbiol.* 80, 2889–2900. (2014).
- Biedermann, L., and Rogler, G.** The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur. J. Pediatr.* (2015) 174, 151–167.
- Bourlioux Pierre, Artiges A., Dr. Bouley C, Dr. Bourrillet F., Pr. Bourlioux, Pr. C. Choisy, Dr. Corthier G., Pr. Festy B., Pr. Haguenaer JM, Pr. Lévi Y., Dr. Rouban. A.** Actualité du microbiote intestinal, Académie de Pharmacie, (5 juin 2013).
- Bourlioux, P.** Actualité du microbiote intestinal. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, (2014), 72(1), 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2013.09.001>
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al.** Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2011);108:16050–55.
- Breton J., Tirelle P., Hasanat S., Pernet A., L’Huillier C., do Rego J-C, Déchelotte P., Coëffier M., Bindels B., Ribet D.,** Altérations du microbiote intestinal dans un modèle murin d’Anorexie mentale, *Nutrition Clinique et Métabolisme* Volume 34, Issue 1, April (2020), Pages 37-38.
- Breton Jonathan, Pierre Déchelotte, Sergueï O. Fetissov,** Anorexia nervosa as a dysimmune disorder of gut-brain signaling, *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition - Vol. XX - n° 8 - (octobre 2016).*
- Buffie CG, Bucci V, Stein RR, McKenney PT, Ling L, Gobourne A, et al.** Precision microbiome restoration of bile acid-mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature.* (8 janv 2015);517(7533):205-8.
- Cacciarella Diane,** Ce que le microbiote peut révéler sur vos qualités humaines, (28 mars 2021)
- CDU-HGE.** Les fondamentaux de la pathologie digestive, chapitre 13, microbiote et immunité intestinale. Elsevier Masson, octobre (2014)
- Cheng, Jing, Airi M. Palva, Willem M. de Vos, et Reetta Satokari.** « Contribution of the Intestinal Microbiota to Human Health: From Birth to 100 Years of Age ». *Current Topics in Microbiology and Immunology* (2013) 358: 323-46.
- Claesson MJ, Cusack S, O’Sullivan O, GreeneDiniz R, de Weerd H, Flannery E, et al.** Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2011);108(Suppl. 1): 4586–91.
- Conference of Microbiology Assignment,** Actinobacteria- Morphology, Physiology, biochemistry, diversity & Industrial Applications of genus Actinobacteria, University of Kelaniya, (April 2015)
- Corentine Alauzet,** Taxonomie des bactéries anaérobies : de reclassification à la découverte de nouveaux pathogénèses, thèse de doctorat, université Heri Poincaré (06 Novembre 2009)
- D. Cheng, MZ Xie,** A review of a potential and promising probiotic candidate—*Akkermansia muciniphila*, (2021), *JAM - Review Article.*
- Dantzer, R., & Wollman, E. E.** Les inter-relations entre le système nerveux et le système immunitaire. *Journal de la Société de Biologie*, (2003). 197(2), 81-88.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M et al.** Impact of diet in shaping gut microbiota

- revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2010);107(33):14691-6
- De Vos W.M., De Vos E.A.** Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* (2012)70, S45-56.
- Derrien, M., Alvarez, A.-S., and de Vos, W.M.** The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends Microbiol.*(2019).
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG.** The probiotic *Bifidobacteria* infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* (2008);43:164–74.
- Descoins Laura,** Microbiote et cerveau : corrélation avec les pathologies neurologiques et psychiatriques, thèse de doctorat, université Toulouse III Paul Sabatier, (17 novembre 2017).
- Dethlefsen, L., and Relman, D.A.** Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108 Suppl 1(2011), 4554–4561.
- Dolié Émilie,** Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel des probiotiques et futures indications, thèse de doctorat, université Toulouse III Paul Sabatier, (9 juillet 2018).
- Doré, J., & Corthier, G.** . Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, (2010) 34(4), 7- 16. [https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(10\)70002-6](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(10)70002-6)
- Duncan, SH** « *Roseburia intestinalis* sp. nov., une nouvelle bactérie saccharolytique productrice de butyrate à partir de matières fécales humaines ». *Journal international de microbiologie systématique et évolutive* . (2002)52 (5) : 1615-1620. doi : 10.1099/ij.s.0.02143-0 . ISSN 1466-5026
- Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S.R., Nelson, K.E., and Relman, D.A** . Diversity of the human intestinal microbial flora. (2005) *Science* 308, 1635–1638.
- Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., et al.** Diversity of the human intestinal microbial flora. (2005) *Science* 308: 1635–1638.
- Everard A et al.** Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* (2013) ; 110 : 9066-71.
- FHP-MCO.** *Le microbiote intestinal : aussi impliqué dans la Covid ?* (3 juin 2021). <https://www.fhpmco.fr/2021/06/03/le-microbiote-intestinal-aussi-implique-dans-la-covid/>
- Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, et al.** Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol* (2008);6:121–131. 8.
- Fraher, M.H., O'Toole, P.W., and Quigley, E.M.M.** Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat. Rev. Gastroenterol.* (2012).Hepatol. 9, 312–322.
- Frank, D.N., St. Amand, A.L., Feldman, R.A., Boedeker, E.C., Harpaz, N., and Pace, N.R.** Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2007) 104, 13780–13785.
- Friedmann, H.C.** . *Escherich* and *Escherichia* (2014).

- Furet JP, Kong LC, Tap J et al.** Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* (2010);59(12):3049-57
- Gallo, R.L., et Hooper, L.V.** Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat.Rev.Immunol.* (2012) 12(7): 503-516.
- Gareau MG, Jury J, MacQueen G, Sherman PM, Perdue MH.** Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut* (2007);56:1522–8.
- Geagea Alice Gerges,** Le Charbon Végétal: Un Purifiant Intestinal, Pharm-D, PHD Candidate at the University of Palermo-Ital, Phytithérapie, HUMAN & HEALTH | N °35 - Spring (2016)
- Gérard, P.** Le microbiote intestinal : composition et fonctions. *Phytothérapie*, (2011) 9(2), 72- 75. <https://doi.org/10.1007/s10298-011-0615-8>
- Gérard, P., .** Metabolism of Cholesterol and Bile Acids by the Gut Microbiota.(2014) 3(1),pp.14–24.
- Graessler J, Qin Y, Zhong H et al.** Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J* (2013);13(6):514-22.
- Guilland Jean-Claude,** « Qu'est-ce qu'une vitamine ? », *La Revue du Praticien*, vol. 63, no (8, octobre 2013), p. 1060-1069.
- Guilland, Jean-Claude** « Qu'est-ce qu'une vitamine ? », *La Revue du Praticien*, vol. 63, no 8, octobre 2013, p. 1060-1069.
- Hanachi M., Manichanh C., Latour E., Levenez F., Cournède N., Doré J., Melchior J.-C.,** Une dysbiose du microbiote intestinal comme facteur explicatif des troubles fonctionnels digestifs observés chez les patients dénutris sévères atteints d'anorexie mentale sous assistance nutritionnelle par voie entérale, *Nutrition Clinique et Métabolisme* Volume 31, Issue 3, (September 2017), Page 232.
- Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, et al.** Aberrant Mucin Assembly in Mice Causes Endoplasmic Reticulum Stress and Spontaneous Inflammation Resembling Ulcerative Colitis. *PLoS Medicine*. (2008);5(3):21.
- Hernandez, J. .** Le microbiote et les symptômes de la *Covid-19* sont corrélés. *Futura*. (2021, 16 mars)
<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/pandemie-microbiote-symptomes-covid-19-sont-correles-85138/>
- Hiergeist, A., Gläsner, J., Reischl, U., and Gessner, A.**Analyses of Intestinal Microbiota: Culture versus Sequencing (2015). *ILAR J.* 56, 228–240.
- Hofmann, A.F. & Eckmann, L., .** How bile acids confer gut mucosal protection against bacteria. (2006) *PNAS*, 103(12), pp.4333–4334.
- Hooper L.V., Macpherson A.J., .**Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* (2010) 10, 159-169.
- Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al.** Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* (2001);291:881–884.

- INSERM**, Anorexie mentale. Inserm - La science pour la santé, (8 octobre 2020) <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/anorexie-mentale>
- Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK.** Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* (2010);156:3216–23.
- Jones, B. V. et al.,** . Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. (2008) *PNAS*, 105(36), pp.13580–5.
- Kalliomäki, M., S. Salminen, and E. Isolauri.** . Positive interactions with the microbiota: Probiotics, p. 57-66. In G. B. Huffnagle and M. C. Noverr (ed.), *GI Microbiota and Regulation of the Immune System*, (2008) vol. 635. Springer New York.
- Kebir S, Barkat F,** Histologie - L'intestin grêle, (2011).
- Kermarrac Laititia,** Études des interactions entre le système nerveux entérique et le système immunitaire en condition physiologique et pathologique, thèse de doctorat, Université de Nantes, (26 février 2016)
- Koenig, J.E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A.D., Stombaugh, J., Knight, R., Angenent, L.T., and Ley, R.E.** Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 4578–4585.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al.** Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Med* (2013);19(5):576—85.
- Kohler Chantal,** Les épithéliums, Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC), (2011) page 5.
- Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J et al.** Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr* (2013);98(1):16-24
- Lagier, J.-C., Armougom, F., Million, M., Hugon, P., Pagnier, I., Robert, C., Bittar, F., Fournous, G., Gimenez, G., Maraninchi, M., et al.** . Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect.*(2012) Dis. 18, 1185–1193.
- Lahtinen SJ, Tammela L, Korpela J, Parhiala R, Ahokoski H, Mykkanen H, et al.** Probiotics modulate the *Bifidobacterium* microbiota of elderly nursing home residents. *Age (Dordr)* (2009);31:59–66
- Landman, C., & Quévrain, E.** . Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*, (2016) 37(6), 418-423. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.012>
- Li JV, Ashrafian H, Bueter M et al.** Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic crosstalk. *Gut* (2011);60(9):1214-23
- Li JV, Reshat R, Wu Q et al.** Experimental bariatric surgery in rats generates a cytotoxic chemical environment in the gut contents. *Front Microbiol* 2011;2:183.
- Liévin-Le Moal V, Servin AL.** The Front Line of Enteric Host Defense against Unwelcome Intrusion of Harmful Microorganisms: Mucins, Antimicrobial Peptides, and Microbiota. *Clin Microbiol Rev.* (avr 2006) ;19(2):315- 37.
- Liou AP, Paziuk M, Luevano JM, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM.** Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* (2013);27;5(178):178ra41.

- Luis F. Camarillo-Guerrero**, Alexandre Almeida, Guillermo Rangel-Pineros, Robert D.Finn, Trevor D.Lawley, « Massive expansion of human gut bacteriophage diversity », *Cell*, vol. 184, no 4, (18 février 2021), p. 1098-1109 (DOI 10.1016/j.cell.2021.01.029)
- Magalhaes, J.G., Tattoli, I., et Girardin, S.E.** The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Semin. Immunol.* (2007) 19(2): 106-115.
- Mao Y, Nobaek S, Kasravi B, Adawi D, Stenram U, Molin G, et al.** The effects of *Lactobacillus strains* and oat fiber on methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology* (1996);111:334-44.
- Marchandin, H., F. Mory, H. Jean-Pierre, J. P. Carlier, F. Vernet, and E. Jumas-Bilak.** Genre *Prevotella* : données taxonomiques actuelles. *Bulletin de la Société Française de Microbiologie* (2007).22:32-37.
- Marcobal A, Southwick AM, Earle KA, Sonnenburg JL.** A refined palate: Bacterial consumption of host glycans in the gut. *Glycobiology.* (1 sept 2013); 23(9):1038- 46.
- Martinez-Guryn, K., Leone, V., and Chang, E.B.** Regional Diversity of the Gastrointestinal Microbiome. *Cell Host Microbe* 26, (2019), 314-324.
- Matthews DM, Jenks SM.** Ingestion of *Mycobacterium vaccae* decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice. *Behav Processes* (2013);96:27-35.
- McLain, J.E., Cytryn, E., Durso, L.M., and Young, S.** Culture-based Methods for Detection of Antibiotic Resistance in Agroecosystems: Advantages, Challenges, and Gaps in Knowledge. *J. Environ. Qual.* 45, 432-440 (2016).
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, et al.** Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* (2011);105:755-64.
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turroni, F., Mahony, J., Belzer, C., Delgado Palacio, S., Arboleya Montes, S., Mancabelli, L., et al.** The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol. Mol. Biol. Rev. MMBR* 81. (2017)
- Miller, T. L. & M. J. Wolin,** *Methanosphaera stadtmaniae* gen. nov., sp. nov.: a species that forms methane by reducing methanol with hydrogen. *A* (1985) *rch Microbiol* 141: 116-122.
- Miller, T. L., M. J. Wolin, E. C. de Macario & A. J. Macario,** Isolation of *Methanobrevibacter smithii* from human feces. (1982) *Appl Environ Microbiol* 43: 227-232.
- Mitsui, R., Ono, S., Karaki, S., and Kuwahara, A.** Propionate modulates spontaneous contractions via enteric nerves and prostaglandin release in the rat distal colon. *Jpn. J. Physiol.* (2005) 55, 331-338.
- Monnet V, Atlan D, Beal C, Champomier-Verges MC, Chapot-Chartier MP, Chouayekh H, Coccain-Bousquet M, Deghorain M, Gaudu P, Gilbert C, Guedon E, Guillouard I, Goffin P, Guzzo J, Hols P, Juillard V, Ladero V, Lindley ND, Lortal S, Loubière P, Maguin E, Monnet C, Rul F, Tourdot-Marechal R, Yvon**

- M.** Métabolisme et ingénierie métabolique. Dans «Bactéries Lactiques, de la génétique aux ferments », (2008) Editions Lavoisier, pp271-509
- Morabito Daniel,** Production d'acide lactique par *Lactobacillus casei* sur lactoserum : études cinétiques, modélisation et simulation de procédé intégré, thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Lorraine. (29 Mar 2018)
- Mullish, B. H., Quraishi, M. N., Segal, J. P., McCune, V. L., Baxter, M., Marsden, G. L., Moore, D. J., Colville, A., Bhala, N., Iqbal, T. H., Settle, C., Kontkowski, G., Hart, A. L., Hawkey, P. M., Goldenberg, S. D., & Williams, H. R. T.** The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications : joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut*, 67(11), (2018) 1920-1941.
- Muniz, Luciana R., Camille Knosp, et Garabet Yeretssian.** « Intestinal Antimicrobial Peptides during Homeostasis, Infection, and Disease ». *Frontiers in Immunology* (2012) 3: 310.
- Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA.** Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* (2011);23:255–64 [e119].
- O'Toole, P.W., and Jeffery, I.B.** Gut microbiota and aging. *Science* 350, (2015) 1214–1215.
- Oelschlaeger, T. A. .** Mechanisms of probiotic actions – A review. 2010 *International Journal of Medical Microbiology* 300:57-62.
- Ohland CL, Kish L, Bell H, Thiesen A, Hotte N, Pankiv E, et al.** Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology* (2013);38(9):1738–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.008> [Epub 2013 Apr 6].
- Oishi K, Sato T, Yokoi W, Yoshida Y, Ito M, Sawada H.** Effect of probiotics, *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei*, on bisphenol A exposure in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* (2008);72:1409–15
- Ono, S., Karaki, S., and Kuwahara, A.** Short-chain fatty acids decrease the frequency of spontaneous contractions of longitudinal muscle via enteric nerves in rat distal colon. *Jpn. J. Physiol.* (2004) 54, 483–493.
- Osto M, Abegg K, Bueter M, le Roux CW, Cani PD, Lutz TA.** Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiol Behav* (2013);119:92-6.
- Paquette I.** Étude et évaluation d'une matrice protéique pour la protection de bactéries probiotiques.[thèse] Maîtrise en sciences et technologie des aliments. Québec, Canada , (2013)
- Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, Mistry B, McVey Neufeld KA, Bienenstock J, et al.** Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* (2013);304:G211–20.
- Peterson, L.W., and Artis, D.** Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat. Rev.* (2014). *Immunol.* 14, 141–153.

- Resta-Lenert, S., and K. E. Barrett.** Probiotics and commensals reverse TNF- [alpha]- and IFN-[gamma]-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* (2006). 130:731-746.
- Richardson, A., Delbridge, A.T., Brown, N.J., Rumsey, R.D., and Read, N.W.** Short chain fatty acids in the terminal ileum accelerate stomach to caecum transit time in the rat. (1991). *Gut* 32, 266–269.
- Rigottier-Gois, L., Le Bourhis, A.-G., Gramet, G., Rochet, V., and Dore, J.** Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes. *FEMS Microbiology* (2003) *Ecology* 43: 237-245.
- Rodríguez, J.M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R.P., Kober, O.I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M.C., et al.** The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb. Ecol. Health Dis.* 26 (2015).
- Salvo Romero, E., Alonso Cotoner, C., Pardo Camacho, C., Casado Bedmar, M., and Vicario, M.** The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev. Espanola Enfermedades Dig. Organo Of. Soc. Espanola Patol.* (2015) *Dig.* 107, 686–696.
- Schemann, M., and Neunlist, M.** The human enteric nervous system. *Neurogastroenterol.* (2004) *Motil.* 16, 55–59.
- Schnupf P, Gaboriau-Routhiau V, Gros M, et al.** Growth and host interaction of mouse segmented filamentous bacteria in vitro. *Nature* (2015) ; 520 : 99–103. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- Seck, E., Fournier, P. E., Raoult, D., & Khelaifia, S.** . ‘*Halomonas massiliensis*’ sp. nov., a new halotolerant bacterium isolated from the human gut. *New Microbes and New Infections*, (2016), 14, 19-20. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2016.07.013>
- Simonetto Isabelle,** système nerveux entérique ou deuxième cerveau -le ventre-, (2011).
- Sommer, F., Anderson, J.M., Bharti, R., Raes, J., and Rosenstiel, P.** The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat. Rev.* (2017). *Microbiol.* 15, 630–638.
- Srikanth CV, McCormick BA.** Interactions of the Intestinal Epithelium with the Pathogen and the Indigenous Microbiota: A Three-Way Crosstalk. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [Internet]. (2008) ; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2648619/>
- Stackebrandt, E.** The phylogeny and classification of anaerobic bacteria, p. 15- 19. In M. M. Nakano and P. Zuber (ed.), *Strict and Facultative Anaerobes: Medical and Environmental Aspects.* (2004) .Horizon Bioscience.
- Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A.** Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of *Lactobacillus GG* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2009);48(4):431-6.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T et al.** A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* (2009);457(7228):480-4.
- Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC.**

- Regulation of Tight Junction Permeability by Intestinal Bacteria and Dietary Components. *The Journal of Nutrition*. (1 mai 2011);141(5):769-76.
- Vaishnava, S., Behrendt, C.L., Ismail, A.S., Eckmann, L., et Hooper, L.V.** Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*(2008) 105(52): 20858-20863.
- Vanderpool C., Yan F., Polk D. B.** « Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases ». *Inflammatory Bowel Diseases*. (Novembre 2008). Vol. 14, n°11, p. 1585–1596.
- Vitali B, Minervini G, Rizzello CG, Spisni E, Maccaferri S, Brigidi P, et al.** Novel probiotic candidates for humans isolated from raw fruits and vegetables. *Food Microbiol* (2012);31: 116–25
- Ward, D.M., Weller, R., and Bateson, M.M.** 16S rRNA sequences reveal numerous uncultured microorganisms in a natural community. (1990) *Nature* 345, 63–65 .
- Wells, J.M., Brummer, R.J., Derrien, M., MacDonald, T.T., Troost, F., Cani, P.D., Theodorou, V., Dekker, J., Méheust, A., de Vos, W.M., et al.** Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* (2017) 312, G171–G193.
- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A et al.** Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2009);106(7):2365-70
- Zheng J, Gänzle MG, Lin XB, Ruan L, Sun M.** Diversity and dynamics of bacteriocins from human microbiome: Bacteriocins of human microbiome. *Environ Microbiol.* (juin 2015);17(6):2133-43.
- Zineddine Djilli** cancer du colon, faculté de médecine d'Annaba, (2020).