



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE

Année 2017

THESE n°122

THESE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 8 Décembre 2017 par

Mme Charlotte CACHIA

Née le 10 Février 1992

A Dijon

**LE MICROBIOTE INTESTINAL :
INTERET THERAPEUTIQUE ET ORGANISATION PHARMACEUTIQUE**

JURY

Président : Monsieur Fabrice PIROT, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Membres : Monsieur Damien SALMON, Maître de conférences – Praticien Hospitalier
Madame Eva FROMONT, Pharmacien industriel

Le 26/09/2016

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université
 - Présidence du Conseil Académique
 - Vice-Président du Conseil d'Administration
 - Vice-Président de la Commission Recherche
 - Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire
- M. Frédéric FLEURY
M. Hamda BEN HADID
M. Didier REVEL
M. Fabrice VALLEE
M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est
Directeur : M. Gilles RODE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux
Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie
Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation
Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de Recherche en Biologie Humaine
Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies
Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)
Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)
Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1
Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)
Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE
Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

Le 26/09/2016

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB-Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE-COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU-PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU-HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Madame Carole SIANI (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU-PH)

• **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU-PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

Le 26/09/2016

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN
(MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

Le 26/09/2016

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU-HDR)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU-PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

Le 26/09/2016

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU-PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Karim MILADI (85ème section)
Monsieur Antoine ZILLER (87ème section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Parti

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier chaleureusement mon Président et Directeur de thèse, Monsieur Fabrice PIROT, pour m'avoir proposé ce sujet passionnant, pour son encadrement de qualité et son investissement tout au long de ce travail malgré son planning chargé.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Damien SALMON pour avoir accepté de juger ce travail. J'ai beaucoup apprécié sa bonne humeur et ses conversations intéressantes lors de mon stage hospitalo-universitaire.

Je remercie sincèrement Madame Eva FROMONT, mon Maître de stage industriel de master, de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Je la remercie d'autant plus pour son enthousiasme à juger mon travail.

Je remercie profondément mes parents et mes frères pour m'avoir encouragée et soutenue constamment. Je remercie plus particulièrement ma maman, qui a toujours été là pour moi, à m'aider à tenir les délais qui m'étaient impartis même quand elle n'avait pas le temps et à me redonner confiance quand j'en manquais.

Enfin, je tiens à remercier Vasco, pour sa confiance, son soutien et bien plus encore.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	9
TABLE DES MATIÈRES	11
LISTE DES FIGURES.....	15
LISTE DES TABLEAUX	16
LISTE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION	19
I. PHYSIOLOGIE DU MICROBIOTE INTESTINAL	21
1. Anatomie et fonctions du système digestif.....	21
1.1. La cavité buccale.....	21
1.2. L'œsophage	21
1.3. L'estomac.....	22
1.4. L'intestin grêle	23
1.5. Le côlon.....	23
2. Description et composition du microbiote intestinal	24
2.1. Description du microbiote intestinal	24
2.2. Composition du microbiote intestinal	24
3. Mise en place du microbiote intestinal.....	26
3.1. Influence du mode d'accouchement	26
3.2. Influence du type d'alimentation	27
3.3. Influence de l'environnement et de l'hygiène.....	27
3.4. Influence de la prise d'antibiotiques	28
4. Fonctions du microbiote intestinal	28
4.1. Fonctions digestives	29
4.2. Fonctions métaboliques	29
4.2.1. Métabolisme des glucides	29
4.2.1. Métabolisme des gaz	30
4.2.2. Métabolisme des protéines	31
4.2.3. Métabolisme des lipides.....	31
4.3. Effet barrière face aux micro-organismes pathogènes.....	32
4.4. Fonctions immunitaires	33
4.5. Fonctions neurologiques	33
5. Relation hôte-microbiote intestinal.....	35

II. PERTURBATIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL	37
1. Dysbiose intestinale	37
1.1. Description de la dysbiose intestinale	37
1.2. Causes et conséquences de la dysbiose intestinale	38
2. Impact de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal	38
2.1. Perturbations du microbiote par l'antibiothérapie	38
2.2. Conséquences cliniques de la perturbation du microbiote intestinal	40
2.2.1. Conséquences nulles à modérées.....	40
2.2.2. Conséquences sévères à graves.....	40
3. Impact de l'alcool sur le microbiote intestinal	40
3.1. Effets de l'alcool sur la composition du microbiote intestinal.....	41
3.2. Effets de l'alcool sur la barrière intestinale	42
4. Impact du stress et des émotions sur le microbiote intestinal	43
5. Pathologies influençant le microbiote intestinal.....	45
5.1. Les maladies de l'intestin.....	45
5.1.1. Infection à <i>Clostridium difficile</i>	45
5.1.2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	47
5.1.3. Allergies alimentaires	49
5.1.4. Le syndrome de l'intestin irritable.....	51
5.1.5. Cancer colorectal	53
5.1.6. Le cancer hépatique	55
5.1.7. Le syndrome du grêle court.....	56
5.1.8. Diarrhées aiguës infectieuses	58
5.2. Les maladies métaboliques.....	59
5.2.1. L'obésité	59
5.2.2. Le diabète de type I	62
5.2.3. Le diabète de type II	62
5.3. Les maladies extra-intestinales.....	63
5.3.1. Les allergies et l'asthme de l'enfant	63
5.4. Les maladies du système nerveux central	65
5.4.1. Sclérose en plaques	65
5.4.2. Autisme.....	65
5.4.3. Dépression	66

III. APPROCHES THERAPEUTIQUES	69
1. Apport de probiotiques.....	69
1.1. Définition	69
1.2. Aspect réglementaire	71
2. Apport de prébiotiques	72
2.1. Définition	72
2.2. Aspect réglementaire	74
3. Apport de symbiotiques	74
4. Transplantation de microbiote fécal.....	75
4.1. Définition et contexte d'utilisation.....	75
4.2. Cadre législatif et contexte réglementaire	78
4.2.1. En France	78
4.2.2. Au niveau international	79
4.3. Sélection du donneur	79
4.4. Préparation de la suspension fécale.....	82
4.4.1. Recueil des selles du donneur	82
4.4.2. Dilution, filtration et conditionnement	82
4.4.3. Contrôles de la préparation.....	84
4.4.4. Documentation de la préparation	85
4.4.5. Traçabilité et mise en échantilloteque	85
4.5. Préparation du receveur.....	85
4.6. Effets indésirables et suivi du patient.....	87
4.7. Pharmacovigilance.....	87
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	89
ANNEXES.....	91
Annexe 1 : Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs (156).....	91
Annexe 2 : Bilan de dépistage du donneur (164).....	92
Annexe 3 : Consentement éclairé pour sujet receveur (164)	93
BIBLIOGRAPHIE	95

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma du système digestif (3)	21
Figure 2 : Schéma de l'estomac (8)	22
Figure 3 : Schéma de l'intestin grêle (1)	23
Figure 4 : Schéma synthétique des différents types de microbiote (10)	24
Figure 5 : Composition et densité du microbiote intestinal (18)	25
Figure 6 : Principales fonctions du microbiote vis-à-vis de l'hôte (18)	28
Figure 7 : Métabolisme des glucides et des gaz (30)	30
Figure 8 : Schéma de la surface de l'épithélium intestinal (35)	32
Figure 9 : Organisation du système nerveux (39)	34
Figure 10 : Impacts du microbiote intestinal sur l'axe microbiote-cerveau (44)	35
Figure 11 : Coupe transversale d'intestin grêle avec plaque Peyer (47)	36
Figure 12 : Représentation de la symbiose et de la dysbiose intestinale (48)	37
Figure 13 : Causes de la dysbiose intestinale (45)	38
Figure 14 : Représentation des relations psycho-neuro-endocrines dans l'axe cerveau-tube digestif (67)	43
Figure 15 : Physiopathologie des infections à <i>Clostridium difficile</i> (74)	46
Figure 16 : Représentation schématique de la physiopathologie des MICI (80)	47
Figure 17 : Représentation schématique de la diversité bactérienne des MICI (80)	48
Figure 18 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type I (86)	50
Figure 19 : Les stades de développement du CCR (95)	53
Figure 20 : Réponse cellulaire aux cassures double-brin de l'ADN induites par la colibactine (94)	54
Figure 21 : Evolution schématique de la NAFLD (100)	55
Figure 22 : Valeurs IMC selon la classification de l'OMS (113)	59
Figure 23 : Schéma d'une étude menée aux Etats-Unis (112)	61
Figure 24 : Schéma d'une peau normale et d'une peau atopique (86)	64
Figure 25 : Schéma des interactions entre dysbiose, inflammation de bas grade et dépression (141)	67
Figure 26 : Prise en charge d'un épisode initial d'infection à <i>Clostridium difficile</i> (154)	76
Figure 27 : Prise en charge des récives d'infection à <i>Clostridium difficile</i> (154)	76
Figure 28 : Perturbation de l'homéostasie du microbiote intestinal (142)	77
Figure 29 : Chronologie des évènements pour le donneur avant une TMF (147)	82
Figure 30 : Conditionnements de la préparation (160)	83
Figure 31 : Les différents types de sondes pour l'administration par voie haute (151)	86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Représentation des différents types de selles d'après l'échelle de Bristol (92)	52
Tableau 2 : Principales bactéries utilisées comme probiotiques dans les pathologies digestives (149)	70
Tableau 3 : Effets positifs sur la santé obtenus avec des prébiotiques (152)	73
Tableau 4 : Profil idéal d'un donneur de microbiote fécal (144)	80
Tableau 5 : Critères de non inclusion d'un donneur sain de microbiote fécal (144)	80
Tableau 6 : Critères de non inclusion absolue/relative d'un donneur sain de microbiote fécal (144)	81

LISTE DES ABREVIATIONS

Les abréviations sont définies en gras dans le texte.

ACTH : Adrénocorticotrophine
ADN : Acide désoxynucléique
AGCC : Acide gras à chaîne courte
ALAT : Alanine aminotransférase
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASAT : Aspartate aminotransférase
CCR : Cancer colorectal
CD : Cluster de différenciation
CFU : Colony forming unit (UFC en français pour Unité formant colonie)
CHC : Carcinome hépatocellulaire
CPM : (entéro)colite pseudo-membraneuse
CRF : Corticotropin releasing factor
CRP : C-réactive protéine
CSP : Code de la Santé publique
DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation, et de la Répression des Fraudes
DID : Diabète insulino-dépendant
DNID : Diabète non insulino-dépendant
EAE : Encéphalomyélite auto-immune expérimentale
ECEI : *Escherichia coli* entéro-invasif
ETEC : *Escherichia coli* entérotoxigène
FOBT : Fecal occult blood test
FOS : Fructo-oligosaccharide
GABA : Gamma-aminobutyrique acid
GGT : Gamma-glutamyl-transférase
GOS : Galacto-oligosaccharide
ICD : Infection à *Clostridium difficile*
Ig : Immunoglobuline
IMC : Indice de masse corporelle
INR : International normalized ratio
INRA : Institut National de la Recherche Agronomique
ISAPP : International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics
LPS : Lipopolysaccharide
LT : Lymphocyte T
MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
NAFLD : Non alcoholic fatty liver disease (stéatose hépatique non alcoolique)
NASH : Non alcoholic steatohepatitis (stéatohépatite non alcoolique ou métabolique)
NFS : Numération formule sanguine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PBIG : Pullulation bactérienne dans l'intestin grêle
PUI : Pharmacie à usage intérieur

RCH : Rectocolite hémorragique
SEIPA : Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires
SEP : Sclérose en plaques
SGC : Syndrome du grêle court
SIBO : Small intestinal bacterial overgrowth
SII : Syndrome de l'intestin irritable
SNA : Système nerveux autonome
SNC : Système nerveux central
SND : Sonde naso-duodénale
SNE : Système nerveux entérique
SNG : Sonde naso-gastrique
SNI : Système nerveux intrinsèque
SNJ : Sonde naso-jéjunale
TCA : Temps de céphaline activée
TED : Trouble envahissant du comportement
TMF : Transplantation de microbiote fécal
TNF : Tumor necrosis factor
TNM : Tumor, nodes, metastasis
Treg : Lymphocyte T régulateur

INTRODUCTION

On identifie chez l'Homme de nombreux sites comme la peau, la cavité buccale, le vagin ou le système digestif, colonisés de façon continue par divers micro-organismes (bactéries¹, virus, champignons, parasites) constituant de véritables écosystèmes. La nature et la densité de ces « communautés » complexes de micro-organismes sont variables, définissant différents « microbiotes » (cutané, bucco-dentaire, vaginal et intestinal).

Au cours de cette thèse, je vais m'intéresser plus particulièrement au « microbiote intestinal ». Cette communauté bactérienne est estimée entre 10^{12} et 10^{14} bactéries et composée de centaines d'espèces différentes. Considérée comme un véritable « organe », elle renferme la population bactérienne la plus dense du corps humain. Après colonisation du tube digestif, de la naissance à l'âge de deux ans environ, le microbiote intestinal est propre à chaque individu et stable dans le temps. Cette stabilité est toutefois relative puisque le microbiote est soumis à de multiples facteurs pouvant le modifier et le déréguler. Parmi ces facteurs, on distingue notamment notre environnement et notre mode alimentaire qui jouent un rôle primordial, mais aussi la prise d'antibiotiques, d'alcool ou encore le stress. En raison de son importance qualitative et quantitative, le microbiote intestinal représente un nouveau terrain d'études des chercheurs pour comprendre son rôle dans diverses pathologies liées à un désordre du microbiote intestinal telles que les **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin** (MICI), les troubles fonctionnels intestinaux, l'obésité, les maladies métaboliques et auto-immunes ou encore les désordres neuropsychiatriques.

Cette thèse fait un état des lieux des travaux scientifiques dans le domaine.

Elle portera dans une première partie sur les généralités du microbiote intestinal telles que sa composition et sa mise en place, mais aussi sur ses fonctions diverses pour un bon équilibre du système immunitaire.

Dans une seconde partie, elle fera le point sur toutes les perturbations pouvant modifier directement ou indirectement l'environnement gastro-intestinal.

Enfin, dans une troisième et dernière partie, elle présentera les différentes approches thérapeutiques qui existent aujourd'hui.

¹ Les bactéries, organismes unicellulaires, sont les premiers êtres vivants apparus sur terre il y a environ 3,8 milliards d'années

I. PHYSIOLOGIE DU MICROBIOTE INTESTINAL

1. Anatomie et fonctions du système digestif

Le système digestif aussi appelé « appareil digestif » est l'ensemble des organes dont la fonction est la transformation et l'assimilation des aliments. Le système digestif comprend un conduit appelé « tube digestif » qui est un tube creux composé d'une suite d'organes qui s'étend de la cavité buccale à l'anus, et dans lesquels se déversent les sécrétions des glandes associées à la digestion : glandes salivaires, vésicule biliaire, pancréas et foie (1) (2). Les organes digestifs sont la cavité buccale, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le côlon et le rectum (Figure 1).

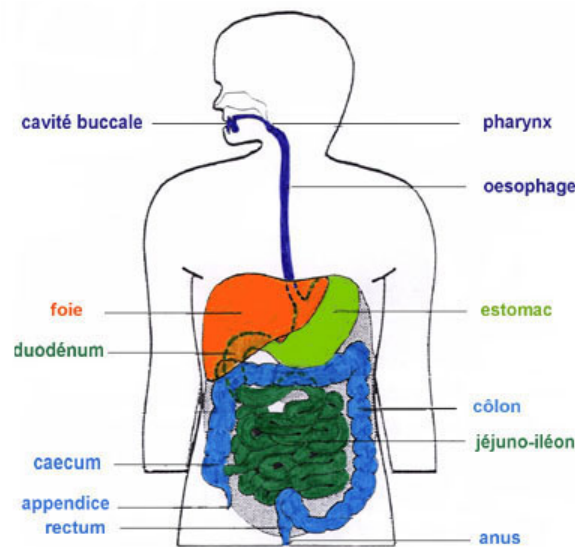


Figure 1 : Schéma du système digestif (3)

1.1. La cavité buccale

Appelée plus communément « la bouche », la cavité buccale contient le palais, la langue, les joues, les gencives, les dents, les lèvres et le pharynx. Elle constitue le point de départ du système digestif. Les structures qu'elle contient nous aident à parler, à goûter ou à mastiquer. Le travail de mastication par les dents est très important pour la suite de la digestion. La cavité buccale héberge une flore particulière qui se nourrit des glucides et des restes d'aliments présents (4).

1.2. L'œsophage

C'est un tube musculaire d'environ 25 cm. Il se situe dans la cage thoracique, juste devant la colonne vertébrale. L'orifice qui permet la jonction entre l'œsophage et l'estomac est appelé

le cardia² (c'est un sphincter). Il assure le transport des aliments depuis le pharynx jusqu'à l'estomac grâce aux contractions musculaires de la paroi de l'œsophage. Les mouvements de cette paroi sont dits péristaltiques³ (3) (5). On considère le plus souvent que l'œsophage, riche en oxygène, ne contient pas de flore résidente⁴ mais seulement une flore transitoire⁵, issue de la cavité buccale et des aliments ingérés (6).

1.3. L'estomac

C'est le réservoir entre l'œsophage et l'intestin grêle. Il mesure environ 25 cm de long, 10 cm de large et 10 cm d'épaisseur. Chez l'adulte, il a une capacité moyenne d'environ 1.5 L mais il peut se distendre pour dépasser cette limite et atteindre 4 L. L'intérieur de l'estomac est protégé par une couche de mucus qui tapisse ses parois pour éviter qu'il ne se digère lui-même. La fonction de l'estomac est de digérer la nourriture mastiquée, grâce à un brassage et un mélange des aliments avec les sucs gastriques (7). Il transforme alors les aliments à l'état de chyme⁶ semi-liquide. Il évacue ensuite les aliments vers l'intestin grêle. Le pH stomacal, qui est très acide (pH = 2), varie au cours de la journée et constitue la défense la plus efficace du tube digestif face à la menace microbienne. D'ailleurs, la flore microbienne y est quasiment inexistante (Figure 2).

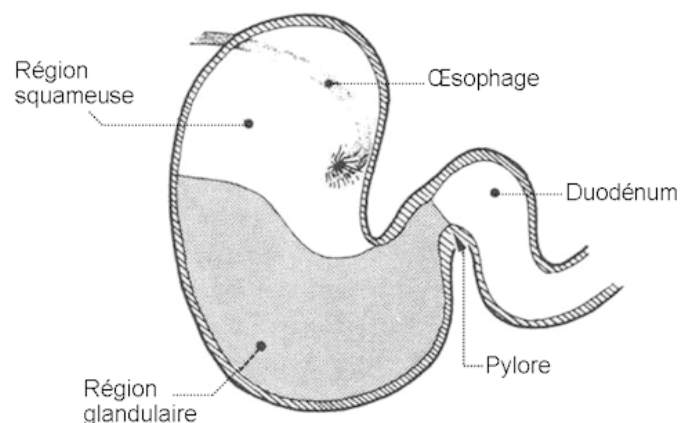


Figure 2 : Schéma de l'estomac (8)

² Orifice qui constitue la jonction entre l'œsophage et l'estomac

³ Se dit des mouvements et des contractions des organes tubulaires de l'organisme (dont le tube digestif), provoquant le déplacement de leur contenu

⁴ Ensemble de micro-organismes (flore) existant en permanence dans ou sur certains organismes

⁵ Ensemble de micro-organismes existant durant un court laps de temps, ne causant pas de maladie mais ne faisant pas partie de la flore normale. S'oppose à la flore résidente

⁶ Nourriture partiellement digérée par l'estomac

1.4. L'intestin grêle

Il fait suite à l'estomac. C'est un très long tube de 6 à 8 m de longueur avec un diamètre diminuant du début jusqu'à la fin. Il se divise en 3 parties : duodénum, jéjunum et iléon. Il a pour fonction de poursuivre la digestion des aliments et surtout d'absorber les nutriments (3). L'intestin secrète le suc intestinal qui contient les enzymes nécessaires pour transformer le chyme en chyle⁷ qui ne renferme plus que des nutriments⁸. Sa flore bactérienne est relativement pauvre en raison du péristaltisme et des importantes sécrétions.

1.5. Le côlon

C'est la partie terminale du tube digestif avec une longueur d'environ 1,5 m. Il est constitué de plusieurs parties : l'appendice, le cæcum (partie basse du côlon droit), le côlon droit ascendant, le côlon transverse, le côlon gauche descendant, le côlon sigmoïde, le rectum et l'anus (Figure 3) (5). Le côlon se reconnaît grâce à ses haustrations⁹. La digestion colique est exclusivement assurée par la flore bactérienne qui, par des phénomènes de fermentation et de putréfaction, assure la dégradation de résidus alimentaires ayant échappé à la digestion et aboutit à la constitution de selles normales. Le côlon, totalement privé d'oxygène, est le seul endroit du tube digestif colonisé de façon dense et permanente par des bactéries.

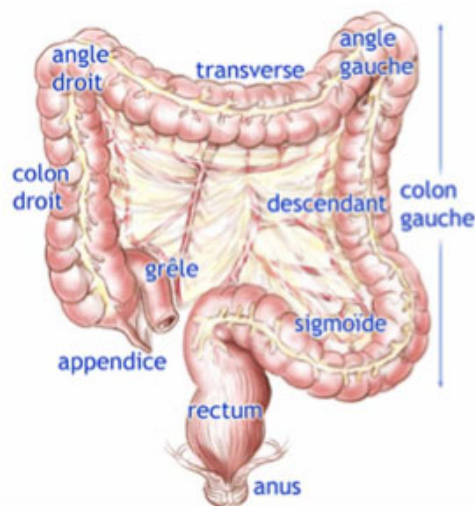


Figure 3 : Schéma de l'intestin grêle et du côlon (1)

Le système digestif abrite donc de la cavité buccale à l'anus, un écosystème bactérien complexe, le « microbiote intestinal ».

⁷ Produit de la digestion, composé de lymphes et de graisses, absorbé par la paroi de l'intestin grêle pour être conduit dans la circulation sanguine

⁸ Substance organique ou minérale, directement assimilable sans avoir à subir les processus de dégradation de la digestion

⁹ Bosselures formées par la contraction des muscles circulaires et longitudinaux du côlon

2. Description et composition du microbiote intestinal

2.1. Description du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes non pathogènes (dits « commensaux ») tapissant la surface intestinale et vivant « en bonne intelligence » avec l'être humain dans un environnement spécifique. C'est le plus important de nos différents microbiotes avec environ 100 000 milliards de micro-organismes c'est-à-dire 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules qui constituent notre corps (environ 10 000 milliards). Principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon, il représente approximativement 1 à 2 kg de notre masse corporelle (9).

2.2. Composition du microbiote intestinal

Les bactéries représentent plus de 90 % du microbiote intestinal. Parmi plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes, les bactéries anaérobies strictes¹⁰ représentent plus de 99 % des bactéries présentes, aux côtés de bactéries anaérobies facultatives¹¹ ou de bactéries aérobies. Ce microbiote intestinal peut être divisé en 3 sortes de microbiote. On distingue le microbiote dominant (bactéries anaérobies strictes, en plus grand nombre), le microbiote sous-dominant en moindre quantité et le microbiote allochtone ou de passage (Figure 4).

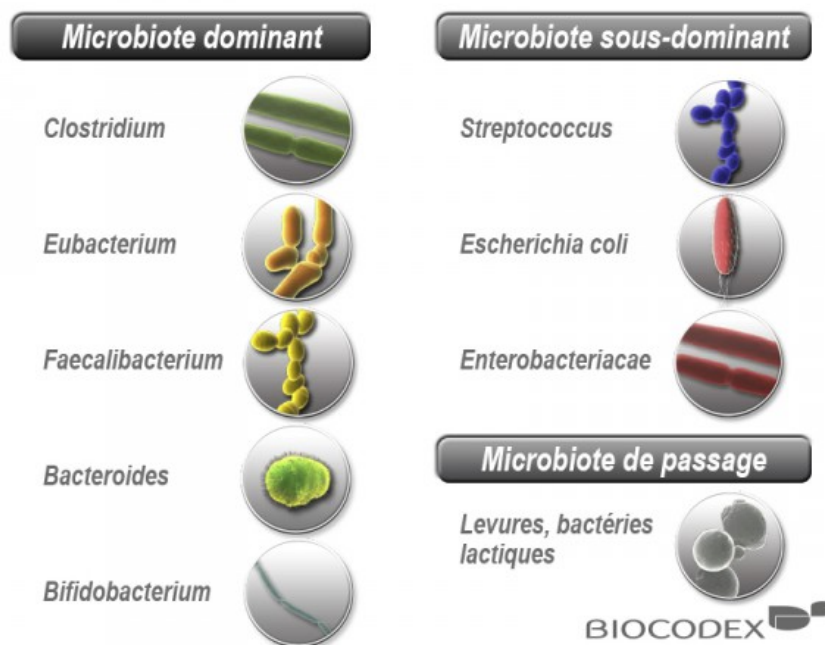


Figure 4 : Schéma synthétique des différents types de microbiote (10)

¹⁰ Bactéries qui ne peuvent vivre et se développer qu'en l'absence d'oxygène

¹¹ Bactéries vivant indifféremment en présence (respiration aérobie) ou en absence (respiration anaérobie) d'oxygène

Concernant le microbiote dominant constitué de bactéries anaérobies strictes, il se compose de trois grandes familles dites groupes phylogénétiques ou phylums¹² (50 % de la diversité microbienne) : les *Firmicutes* (bactéries Gram positif), les *Bacteroidetes* (bactéries Gram négatif) et les *Actinobacter* (bactéries Gram positif) et de 6 genres bactériens (*Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*) (10) (11). Les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* représentent près de 70 % de la totalité du microbiote humain (12) (13) (14). Le degré de colonisation de l'ensemble du tube digestif augmente au fur et à mesure du tractus intestinal, de l'œsophage quasi stérile au côlon où les micro-organismes sont particulièrement abondants. C'est à ce niveau que leur concentration est maximale, pouvant atteindre 100 milliards par gramme de contenu colique. Le microbiote intestinal semble être assez constant tout au long du côlon (Figure 5). Si la composition du microbiote intestinal varie d'un individu à l'autre, le profil des espèces dominantes semble remarquablement stable dans le temps pour un individu donné (6) (15). Le microbiote intestinal possède des caractéristiques qui lui sont propres, et donc spécifiques à chaque individu, ce qui représente une véritable « carte d'identité » unique (16) (17).

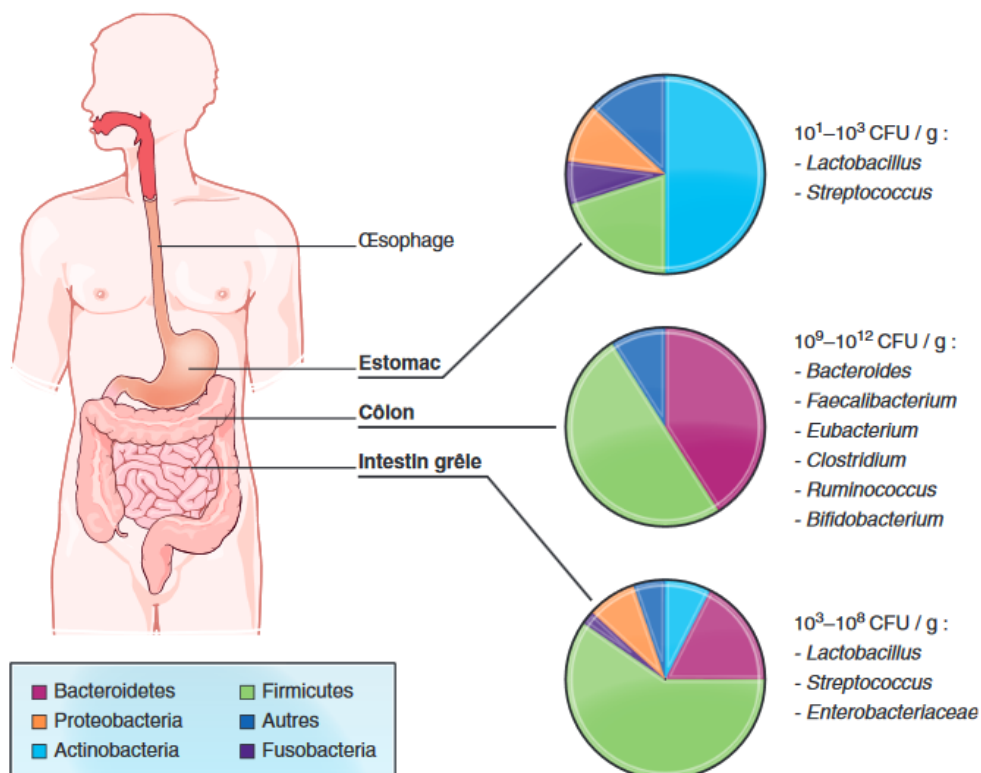


Figure 5 : Composition et densité du microbiote intestinal (18)

¹² Groupe selon la classification phylogénétique des êtres vivants qui a pour objectif de rendre compte des degrés de parenté entre les espèces

3. Mise en place du microbiote intestinal

Le microbiote s'acquiert à la naissance. Effectivement, le nouveau-né, dont le tractus digestif est stérile *in utero*, se retrouve à la naissance en contact avec différentes bactéries colonisatrices. Les sources principales proviennent du microbiote fécal et de la flore vaginale de la mère et dans une moindre mesure de l'environnement. Ces bactéries vont rapidement coloniser le tube digestif du nouveau-né, de façon progressive et dans un ordre bien précis. Dans les premières 48 heures après la naissance, le tractus digestif est colonisé par des bactéries aérobies/anaérobies facultatives (*Streptocoques*, *Staphylocoques*, *Entérocoques*) indépendamment de l'alimentation. En consommant de l'oxygène, ces bactéries permettent la colonisation de bactéries anaérobies strictes (essentiellement *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* en plus petite quantité) provenant de la muqueuse vaginale et du lait maternels. La composition du microbiote intestinal se complexifie ensuite progressivement avec l'âge. Ce n'est que vers l'âge de 2 voire 4 ans, qu'un microbiote stabilisé, proche de celui de l'adulte, sera définitivement installé (9) (10) (11) (19). Une fois que le microbiote intestinal a atteint sa maturité, il reste inchangé jusqu'au stade du vieillissement, à condition que l'environnement de vie et l'alimentation ne changent pas (20). Notons que la fluctuation des hormones sexuelles (testostérone et estrogènes) pourra également avoir un impact sur sa composition.

Le mode d'accouchement, le type d'alimentation, l'environnement, l'hygiène, le contact avec les parents, la prise d'antibiotiques influencent cette colonisation bactérienne chez le nouveau-né.

3.1. Influence du mode d'accouchement

Lors de la naissance, le mode d'accouchement détermine la primo-infection¹³ bactérienne du tractus gastro-intestinal du nouveau-né (21). En effet, les enfants nés naturellement par voie basse constituent leur microbiote au contact des bactéries vaginales, fécales et cutanées d'origine maternelle (*Lactobacillus*, *Prevotella*). Au contraire, les enfants nés par césarienne ont un microbiote qui se constitue au contact des micro-organismes de l'environnement. Ils présentent un microbiote intestinal moins riche avec une communauté bactérienne proche de celle de la peau (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*) (13) (22).

¹³ Terme traduisant l'envahissement et l'infection d'un organisme par un micro-organisme pour la première fois

3.2. Influence du type d'alimentation

Le lait maternel renferme naturellement des prébiotiques¹⁴, des peptides bioactifs¹⁵ et des probiotiques¹⁶. Ainsi, un nouveau-né nourri au lait maternel possède un microbiote intestinal plus diversifié et plus riche que celui d'un nouveau-né nourri au lait artificiel. Chez le nourrisson nourri avec du lait maternel, il y a augmentation des *Bifidobacteria* et diminution des *Bacteroides* et des *Clostridium*. L'allaitement favorise le développement des *Bifidobacteria* à la fois grâce à ses propriétés bifidogènes et grâce à un apport direct en bactéries, ce qui pourrait diminuer les risques d'infection et d'atopie chez l'enfant (6).

Le sevrage est une étape importante dans l'évolution du microbiote de l'enfant car de nouvelles bactéries apparaissent : ce sont les bactéries filamenteuses segmentées qui jouent un rôle primordial dans la maturation du système immunitaire associé aux muqueuses. De plus, le sevrage est essentiel en raison de l'introduction de produits diversifiés dans l'alimentation de l'enfant (légumes, viandes, féculents). On voit alors une augmentation du nombre d'entérobactéries comme des *Escherichia* et des *Bacteroides* (13). Néanmoins, un changement de régime alimentaire est susceptible de modifier, au moins partiellement, l'équilibre de l'écosystème intestinal (23).

3.3. Influence de l'environnement et de l'hygiène

L'environnement joue un rôle important dans la colonisation du microbiote intestinal de l'enfant comme de l'adulte. On observe en effet des différences considérables dans la composition du microbiote des populations de différents pays (6). Les polluants environnementaux et alimentaires peuvent d'ailleurs être à l'origine d'un déséquilibre du microbiote intestinal avec des conséquences potentiellement graves pour la santé (24).

L'hygiène autour de la naissance et des premiers moments de la vie conditionne fortement la dynamique de colonisation (25). Diverses études (Simhon et al., 1982 ; Sepp et al., 2000) ont ainsi mis en évidence une colonisation plus fréquente et plus importante de *Bifidobacteria* chez des enfants nés dans des pays en voie de développement. Cela serait surtout lié aux conditions d'hygiène beaucoup moins strictes lors des accouchements, avec une exposition plus importante aux flores bactériennes maternelles par rapport aux pays industrialisés (26) (27).

¹⁴ Glucide complexe qui sert de nutriment aux bactéries et permettant leur multiplication

¹⁵ Séquence protéique de deux à vingt acides aminés, inactive au sein des molécules précurseurs mais qui présente des activités régulatrices des fonctions biologiques après leur libération

¹⁶ Bactérie bénéfique vivante qui s'implante dans l'intestin et qui travaille en symbiose avec les bactéries déjà présentes

3.4. Influence de la prise d'antibiotiques

Le rôle des antibiotiques est d'empêcher la croissance de certaines bactéries ou de les détruire. Ainsi, ils ont un impact majeur sur le microbiote intestinal puisqu'ils éliminent les bactéries sensibles mais favorisent la croissance de certaines bactéries hautement résistantes. La prise d'antibiotiques est donc l'un des facteurs les plus puissants susceptibles d'entraîner un dysfonctionnement du microbiote intestinal en modifiant certaines populations microbiennes et en réduisant leur diversité, d'autant que leurs effets peuvent persister longtemps après l'arrêt de l'antibiothérapie (6) (28).

D'après une étude réalisée sur des enfants (Penders et al., 2007), il s'avère que l'administration d'antibiotiques durant le premier mois de vie entraîne une diminution inquiétante de l'abondance de *Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis* et *Lactobacillus* à l'origine de certains troubles (29).

4. Fonctions du microbiote intestinal

Adaptés à leur environnement, les micro-organismes du microbiote intestinal sont tolérés par le système immunitaire intestinal et vivent en symbiose avec l'hôte (18). Ainsi, le microbiote intestinal exerce des fonctions majeures pour le maintien de la santé et de l'équilibre de l'hôte (30). Parmi elles, on distingue les fonctions digestives, métaboliques, immunitaires, barrière/protection et neurologiques (Figure 6).

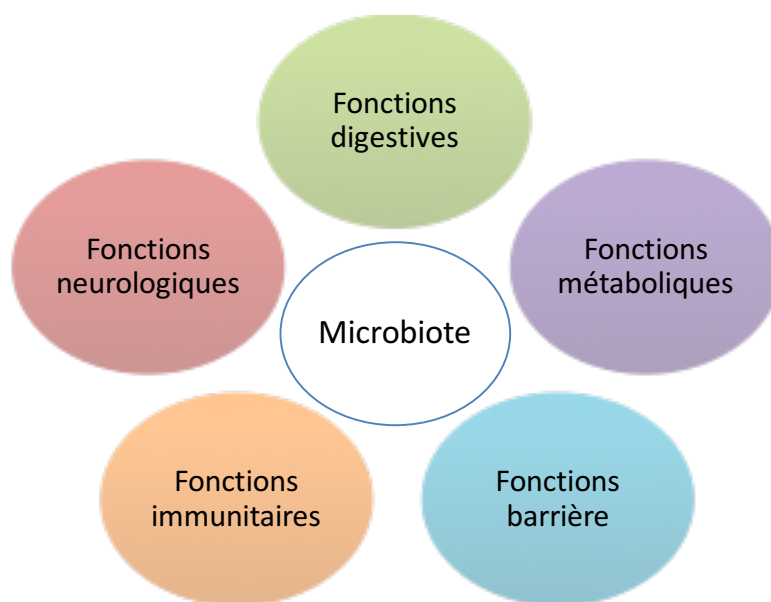


Figure 6 : Principales fonctions du microbiote vis-à-vis de l'hôte (18)

Pour mettre en évidence l'influence du microbiote sur la physiologie de l'hôte, une possibilité consiste à comparer des animaux conventionnels¹⁷ (plus particulièrement, rats et souris) et des animaux axéniques¹⁸. On distingue de nombreuses différences entre les deux groupes. Les animaux axéniques présentent une couche de mucus plus épaisse, une vascularisation de l'intestin plus faible, des activités enzymatiques digestives réduites, ainsi qu'un risque infectieux plus important ou encore un besoin calorique supérieur de 20 à 30 % par rapport à des animaux conventionnels (25). Ces anomalies peuvent être corrigées en quelques semaines par l'*inoculum* du microbiote complexe d'animaux conventionnels (31).

4.1. Fonctions digestives

Au niveau du tube digestif, en complément de l'action des sucs intestinaux, le microbiote intestinal contribue à la digestion des aliments. Par la production d'enzymes digestives, il participe à la fermentation des fibres non digérées et des nutriments, à l'hydrolyse des lipides non absorbés et à la dégradation des protéines et des acides aminés.

4.2. Fonctions métaboliques

Le microbiote intestinal intervient de façon essentielle dans la dégradation et la fermentation des substrats alimentaires, ainsi que dans la régulation de l'extraction et du stockage de l'énergie. Il métabolise les glucides, les gaz, les protéines et les lipides contenus dans les fibres alimentaires non digérées dans le tractus digestif supérieur et qui parviennent dans le côlon. D'autres nouveaux rôles s'ajoutent à ces fonctions comme la régulation de la masse osseuse, l'impact sur la vision ou encore la régulation de l'humeur.

4.2.1. Métabolisme des glucides

Selon les individus et leur régime alimentaire, le côlon reçoit de 10 à 60 g de glucides fermentescibles¹⁹ présents dans les céréales, les fruits et les légumes. Différents groupes bactériens du microbiote colique participent à la dégradation anaérobie de ces polymères glucidiques en métabolites fermentaires.

Une première étape d'hydrolyse des différents polymères en fragments de petites tailles (*e.g.* oligosides, oses) est réalisée par des bactéries fibrolytiques (principalement des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*) qui possèdent une grande variété d'hydrolases non produites par l'hôte, *e.g.* polysaccharidases, glycosidases (Figure 7).

¹⁷ Animal exposé depuis sa naissance aux micro-organismes de son milieu naturel

¹⁸ Animal exempt de tout micro-organisme (bactéries, virus, champignons ou parasites) et donc de microbiote intestinal

¹⁹ Les sucres fermentescibles sont les sucres (glucose, fructose) pouvant être transformés en alcool

Une deuxième étape de glycolyse des glucides produits en pyruvate est assurée par des bactéries glycolytiques. Le pyruvate produit sera lui-même transformé en **acides gras à chaînes courtes** (AGCC), *e.g.* acétate (via les *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*), butyrate (via les *Clostridium*, *Eubacterium*, *Coproccus* et *Roseburia*) et propionate (via les *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*). Ces AGCC sont rapidement absorbés par l'épithélium colique et métabolisés, localement et à distance (Figure 7). L'acétate passe dans le sang et fournit l'énergie à l'ensemble de l'organisme (cœur, muscles et cerveau). Le butyrate, principal nutriment des colonocytes²⁰, participe à l'immunité locale. Enfin, le propionate est utilisé principalement par le foie dans différentes biosynthèses (18) (32) (33).

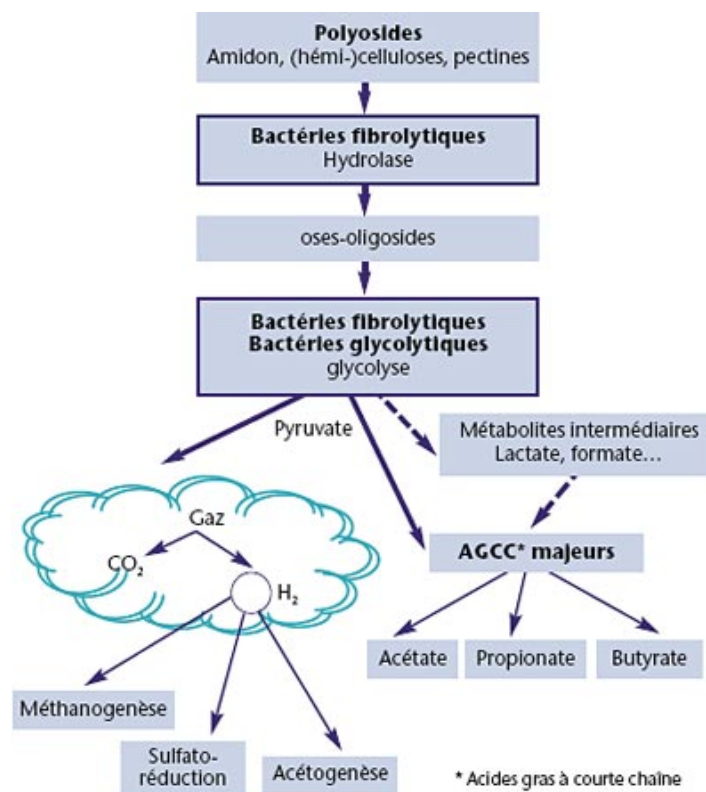


Figure 7 : Métabolisme des glucides et des gaz (30)

4.2.1. Métabolisme des gaz

Quotidiennement, dans le côlon, de grandes quantités d'hydrogène sont produites pendant la fermentation (environ 300 mL par gramme de substrat fermenté) que le microbiote doit éliminer pour une fermentation efficace. L'hydrogène est excrété en partie par voies

²⁰ Cellule épithéliale du côlon

pulmonaire et anale mais la majeure partie est transformée *in situ* par des bactéries coliques « hydrogénotrophes » (18) (32). On observe trois types de transformation : transformation en méthane par les *archæa* méthanogènes présents dans le microbiote colique de 30 à 50 % des adultes, transformation en acétate par les bactéries acétogènes et enfin, transformation en sulfures par les bactéries sulfato-réductrices (dont le genre prédominant est le *Desulfovibrio*) potentiellement délétères pour le colonocyte (Figure 7) (34).

4.2.2. Métabolisme des protéines

Dans le côlon, entre 6 à 18 g de protéines sont dégradés par jour et génèrent de nombreux métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte (phénols, indoles, ammoniacque, amines). Les bactéries « protéolytiques », appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* et *Lactobacillus*, par leur activité protéasique, hydrolysent les protéines en petits peptides. Certaines espèces bactériennes peuvent assimiler ces peptides, avec, la plupart du temps, libération d'acides aminés libres qui seront utilisés par d'autres bactéries incapables d'assimiler des peptides. Certaines espèces (*e.g. Clostridium*, *Veillonella*, *Fusibacterium*) ne métabolisent pas les glucides mais seulement les acides aminés. Cette fermentation utilise des réactions d'oxydation et de réduction, dont la désamination qui aboutit à la formation d'AGCC et d'ammoniacque. L'ammoniacque absorbée dans le côlon, passe par la circulation portale pour atteindre le foie où elle est transformée en urée, éliminée ensuite par voie urinaire. Les composés phénoliques et indoliques issus de la dégradation des acides aminés aromatiques sont absorbés et détoxifiés par les cellules coliques puis excrétés dans les urines (18) (32) (34).

4.2.3. Métabolisme des lipides

Les lipides (acides gras saturés, acides gras mono-insaturés, acides gras polyinsaturés) présents dans la lumière colique ont trois origines : les lipides provenant du tractus intestinal et non absorbés dans l'intestin grêle (quantité estimée entre 5 et 8 g par jour), les lipides issus de la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens. Les bactéries du microbiote colique vont transformer ces lipides par hydrolyse, oxydation, réduction et hydroxylation. Le cholestérol colique provient en grande partie de la bile (70 %), de l'alimentation (20 %) et de la desquamation des colonocytes (10 %). Il est transformé par le foie en acides biliaires, eux-mêmes métabolisés par le microbiote colique. Seuls 5 % des acides biliaires sécrétés dans la bile parviennent au côlon où ils sont métabolisés (déconjugaison, oxydation et

épimérisation) par les bactéries du microbiote en acides biliaires dits secondaires alors que 95 % suivent un cycle entéro-hépatique²¹. Les hormones stéroïdes et certains médicaments (xénobiotiques) suivent également un cycle entéro-hépatique et les mêmes voies métaboliques, avec conjugaison hépatique et déconjugaison bactérienne par le microbiote colique (18) (32) (34).

4.3. Effet barrière face aux micro-organismes pathogènes

L'épithélium intestinal est constitué d'une monocouche de cellules épithéliales recouvertes d'une couche de mucus²² qui le sépare du contenu intestinal (Figure 8).

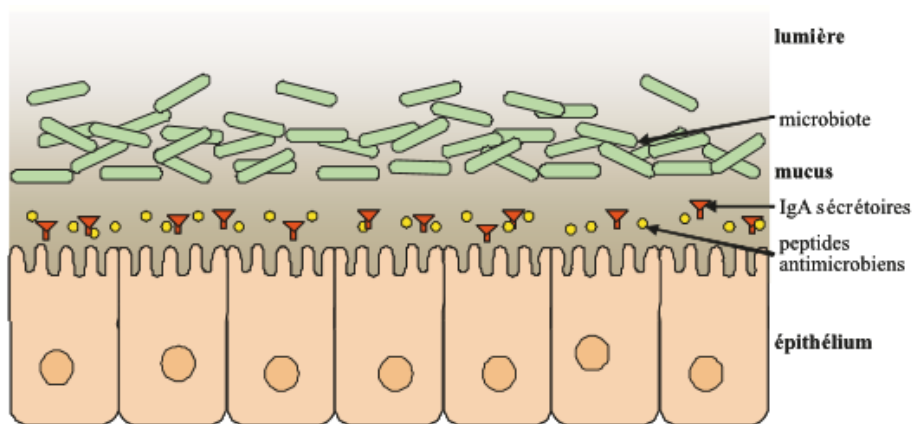


Figure 8 : Schéma de la surface de l'épithélium intestinal (35)

Le microbiote intestinal joue un rôle de protection en formant une « barrière bactérienne » à l'intérieur de l'intestin (36). Cet effet protecteur du microbiote intestinal existe vis-à-vis des bactéries pathogènes exogènes mais aussi vis-à-vis des bactéries présentes dans l'intestin en faible quantité et qui peuvent être néfastes si leur concentration augmente. En effet, les bactéries pathogènes et commensales sont en compétition vis-à-vis des nutriments et des sites d'adhérence épithéliaux. Le microbiote intestinal joue ainsi un rôle de filtre pour les nutriments dont l'organisme a besoin (9). Il induit la production de peptides antimicrobiens (bactériocines ou peroxyde d'hydrogène) par les cellules épithéliales qui jouent un rôle majeur dans la défense contre les agents pathogènes. Il limite aussi la survie de micro-organismes en modifiant les conditions physico-chimiques du milieu (pH, production de bactériocines et de

²¹ Réabsorption au niveau de l'iléon terminal par des transporteurs actifs, puis retour au foie *via* le système porte avant d'être à nouveau sécrétés dans la bile

²² Gel insoluble dans l'eau de 30 à 450 µm d'épaisseur, adhérent à la muqueuse et recouvert d'une couche visqueuse et dont le principal constituant est la mucine

défensives). Enfin, il induit la production d'**Immunoglobulines A** (Ig A) sécrétoires et favorise le bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales limitant le passage systémique de bactéries pathogènes au travers de la muqueuse intestinale, ce qu'on appelle la translocation bactérienne²³ (18) (32) (37).

4.4. Fonctions immunitaires

Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans le développement et la maturation du système immunitaire. L'interaction entre le microbiote intestinal et le système immunitaire est complexe : les muqueuses sont en contact permanent avec des milliards de micro-organismes ; le système immunitaire veille à ce qu'aucun de ces micro-organismes ne pénètrent dans les tissus, tout en limitant son action pour éviter une inflammation excessive délétère des muqueuses. Cette fonction essentielle a été découverte après l'observation des différences entre des souris axéniques et des souris conventionnelles. Les souris axéniques présentent une maturation incomplète de leur système digestif et de nombreuses anomalies au niveau de leur système immunitaire intestinal. D'ailleurs, après la transplantation du microbiote intestinal de souris conventionnelles à des souris axéniques, l'ensemble de ces anomalies disparaissent. Le microbiote intestinal n'exerce pas seulement une activité de stimulation vis-à-vis du système immunitaire des muqueuses et de son développement mais il permet aussi d'éviter les réponses immunitaires excessives à l'environnement de l'hôte tout au long de sa vie (32) (38).

4.5. Fonctions neurologiques

La paroi du tube digestif contient le **système nerveux entérique** (SNE) aussi appelé le système nerveux intrinsèque, vaste système nerveux indépendant que l'on surnomme « le deuxième cerveau ». Ce SNE, présent tout au long du tube digestif, contient environ 100 millions de neurones (autant que dans la moelle épinière) : c'est l'organe le plus riche en neurones après le cerveau. Bien qu'appartenant au **système nerveux autonome** (SNA), le SNE fonctionne de manière autonome. Il est toutefois sous l'influence du **système nerveux central** (SNC) par l'intermédiaire du nerf vague ou pneumogastrique (Figure 9). Il contrôle les activités motrice, vasculaire et sécrétoire du tube digestif. Le microbiote et le cerveau sont alors étroitement connectés. Cette connexion est bidirectionnelle et se fait, avant tout, par les voies nerveuses sympathiques et parasympathiques du SNA.

²³ Passage systémique de bactéries viables à partir du tube digestif

L'activation du système nerveux parasympathique conduit à une augmentation de l'excitabilité des neurones entériques alors que l'activation du système sympathique conduit à son inhibition (39). Lorsque la communication entre le microbiote et le SNA est altérée, des pathologies peuvent apparaître comme le **syndrome de l'intestin irritable** (SII), les MICI et la maladie cœliaque (intolérance au gluten) (40).

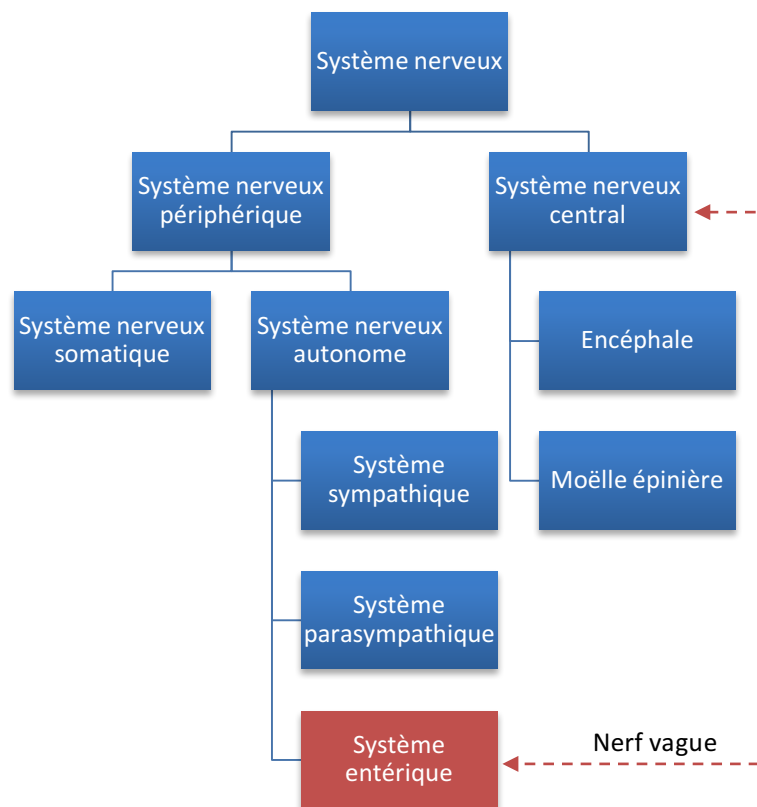


Figure 9 : Organisation du système nerveux (41)

Certaines espèces bactériennes du microbiote intestinal stimulent la production de sérotonine par les cellules endocrines intestinales : 95 % de la sérotonine est produite au niveau de l'intestin. Il s'agit encore d'une collaboration entre les bactéries et les cellules de l'hôte. La sérotonine, synthétisée à partir du tryptophane d'origine alimentaire, est impliquée dans la gestion des émotions ; elle influence l'humeur et les facultés cognitives (42) (43) (44). S'il existe un dysfonctionnement des récepteurs à la sérotonine, différents troubles neurologiques peuvent apparaître, *e.g.* dépression, anxiété, stress, phobies ou psychoses (Figure 10) (45).

D'après une étude (Sudo et al., 2004), il s'avère que les souris axéniques montrent une hypersensibilité au stress avec augmentation de la concentration sanguine de corticostérone²⁴ (46). D'autres études (Bravo et al., 2011) ont montré que l'administration de probiotiques à des souris permettait d'atténuer la libération de corticostérone provoquée par des situations stressantes (47). On constate aussi des modifications de la composition du microbiote chez des rongeurs présentant un comportement dépressif (42).

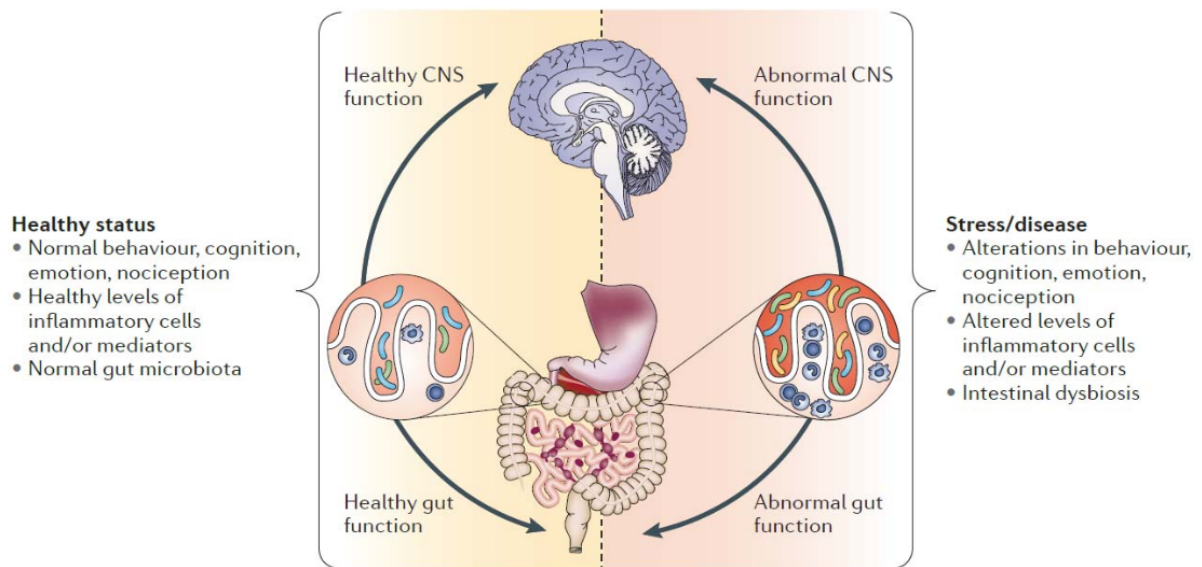


Figure 10 : Impacts du microbiote intestinal sur l'axe microbiote-cerveau dans les conditions normales et pathologiques (48)

5. Relation hôte-microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est un véritable organe en interaction avec l'épithélium intestinal. Ce phénomène, appelé « tolérance orale », s'exerce à plusieurs niveaux.

Comme nous l'avons vu précédemment, le microbiote met en place des systèmes qui font de lui une véritable barrière physique et chimique. D'autre part, la présence de plaques de Peyer²⁵ contribue à la régulation de la population microbienne par la production de peptides antimicrobiens.

²⁴ Hormone liée au stress

²⁵ Agrégats de 5 à 200 follicules lymphoïdes situés à intervalles réguliers dans le chorion de la muqueuse de la partie terminale de l'iléon. Composés en grande partie de lymphocytes B et de lymphocytes T, ils sont séparés de la lumière intestinale par des cellules épithéliales particulières, appelées cellules M

De plus, la tolérance orale sollicite des populations régulatrices dans les nombreuses classes de cellules de l'immunité (lymphocyte T, lymphocyte B, macrophages et cellules dendritiques) (Figure 11). Ces interactions peuvent être de type symbiotique, commensal ou pathogène.

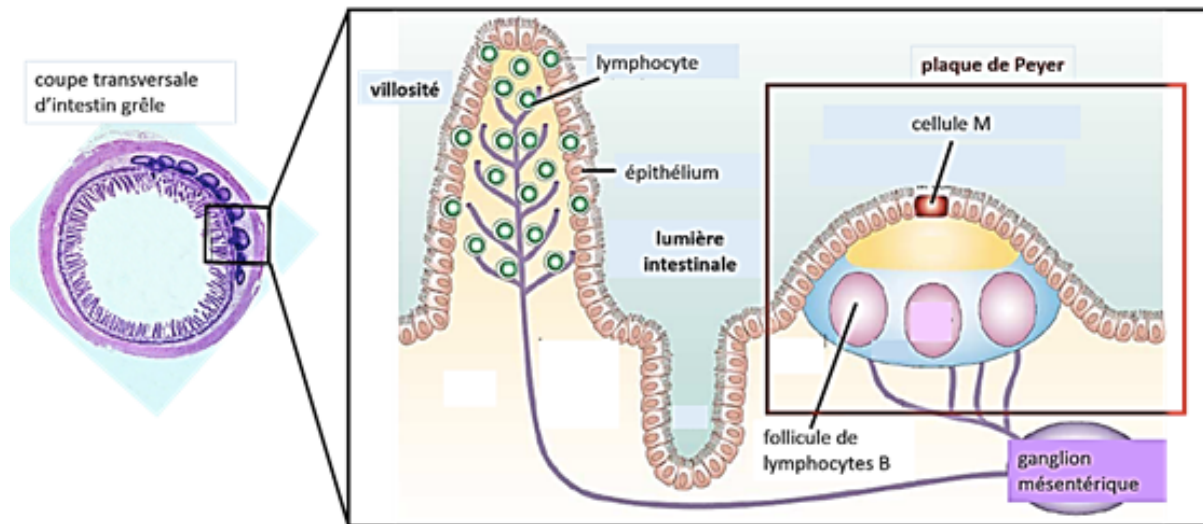


Figure 11 : Coupe transversale d'intestin grêle avec plaque de Peyer (49)

Le microbiote contribue ainsi à de nombreux processus physiologiques chez l'hôte ; en retour, l'hôte lui fournit une « niche écologique » riche en éléments nutritifs, dans laquelle les bactéries vont pouvoir persister et prospérer. On parle de « symbiotisme » car ni l'hôte ni le microbiote intestinal ne peuvent survivre l'un sans l'autre.

L'état normal du microbiote intestinal, appelé « normobiose », est difficile à définir mais sa biodiversité est essentielle. Nous allons voir dans la seconde partie, que toute diminution de cette diversité est associée à des anomalies fonctionnelles.

II. PERTURBATIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL

En dépit de la nature symbiotique de la relation entre l'hôte et le microbiote intestinal, la forte charge microbienne sur la muqueuse intestinale potentiellement perméable représente une menace de tous les instants pour l'hôte (39). De ce fait, le microbiote intestinal est essentiel dans la défense contre les pathogènes, le développement et la maturation du système immunitaire, la récupération énergétique, le renouvellement de l'épithélium et le maintien de l'homéostasie métabolique²⁶. Ainsi, les perturbations du microbiote intestinal sont impliquées dans diverses pathologies intestinales, métaboliques et extra-intestinales.

1. Dysbiose intestinale

1.1. Description de la dysbiose intestinale

Elle est caractérisée par un déséquilibre du microbiote intestinal avec modification de sa composition et perte de sa diversité. Ceci est associé à des conséquences néfastes pour l'hôte du fait de la diminution de certaines bactéries et de l'augmentation de certains pathogènes (50). La dysbiose se caractérise par une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal. La barrière intestinale étant lésée, elle devient alors une véritable porte d'entrée pour les micro-organismes qui, par translocation, peuvent devenir pathogènes. Cette altération semble être précédée par la dégradation de la barrière de mucus (Figure 12).

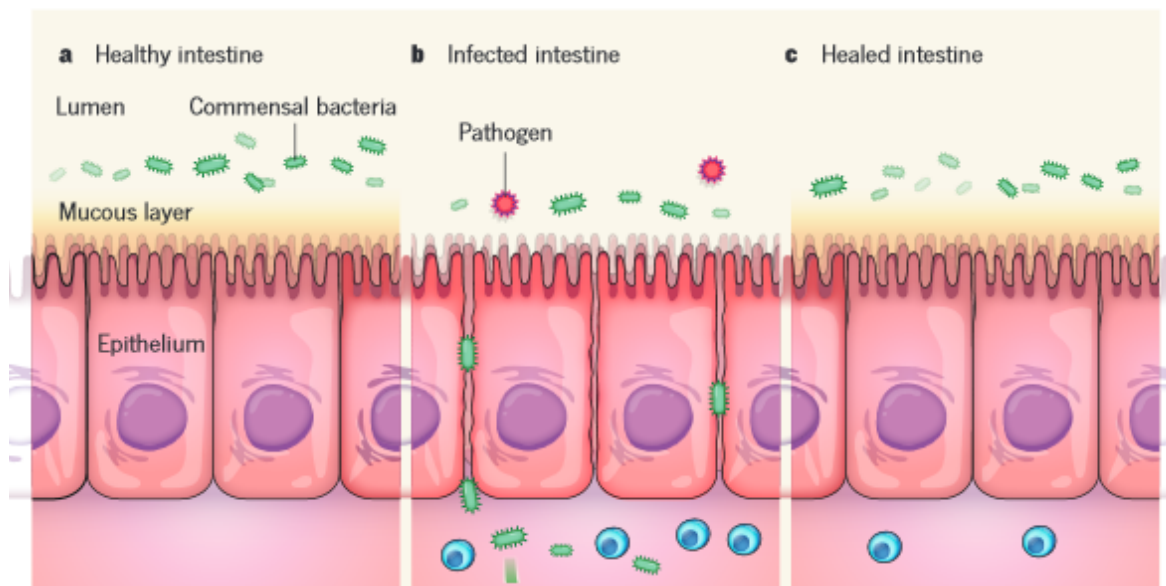


Figure 12 : Représentation de la symbiose et de la dysbiose intestinale (49)
(a) Intestin sain ; (b) intestin lésé ; (c) intestin guéri

²⁶ Processus physiologique permettant de maintenir stables dans le temps certaines constantes du milieu intérieur de l'organisme nécessaires à son bon fonctionnement

1.2. Causes et conséquences de la dysbiose intestinale

Les causes de la dysbiose sont multiples, *e.g.* mauvaise alimentation, prise d'antibiotiques, abus de boissons alcoolisées, changement brutal d'environnement, déficit immunitaire, stress, infections virales bactériennes ou parasitaires (Figure 13).



Figure 13 : Causes de la dysbiose intestinale (51)

Une dysbiose est susceptible d'induire des déséquilibres intestinaux et physiologiques. On l'observe dans de nombreuses pathologies sans pour autant établir une relation de causalité. Toutefois, les conséquences de cette dysbiose intestinale sont des facteurs de prédisposition à certaines pathologies.

2. Impact de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal

2.1. Perturbations du microbiote par l'antibiothérapie

Les antibiotiques sont utilisés pour traiter les infections bactériennes depuis le début du XX^{ème} siècle. Ils ont permis d'augmenter l'espérance de vie et de réduire le taux de mortalité chez l'Homme. Utilisés pour empêcher la croissance de bactéries ou les détruire, les antibiotiques agissent aussi bien sur les bactéries pathogènes que commensales. Ainsi, ils peuvent déstabiliser le microbiote intestinal et être à l'origine d'effets indésirables physiologiques, métaboliques et cliniques, pouvant perdurer même après l'arrêt du traitement. La prise d'antibiotiques en préventif ou en curatif ou encore l'usage abusif de certains antibiotiques (*e.g.* en agriculture, alimentation animale) a favorisé l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Au cours d'un traitement antibiotique, le microbiote intestinal est plus ou moins perturbé en fonction des individus et de la souche bactérienne incriminée. Quand les antibiotiques altèrent les bactéries anaérobies du microbiote dominant, il y a altération de l'effet de barrière du microbiote vis-à-vis des bactéries pathogènes. Les antibiotiques peuvent également agir directement sur le pouvoir pathogène de certaines bactéries en induisant la production de toxines bactériennes, de facteurs d'adhérence et de virulence²⁷. La dysbiose qui survient peut avoir plusieurs conséquences :

- Altération du métabolisme des acides biliaires (cf. § I.4.2.3) : les acides biliaires primaires (cholique et chénodésoxycholique), synthétisés dans le foie, sont transformés dans l'intestin par la flore digestive. L'administration d'antibiotiques entraîne une accumulation de ces acides biliaires primaires dans les intestins, ce qui induit une libération d'eau et d'électrolytes au niveau de la muqueuse intestinale. Cet effet pourrait être en cause au cours de la diarrhée post-antibiotiques.
- Altération du métabolisme des carbohydrates dans le côlon (cf. § I.4.2.1) : l'administration d'antibiotiques entraîne la diminution des bactéries anaérobies capables de métaboliser ces composés et donc diminue la fermentation colique des carbohydrates en AGCC. Cette moindre capacité à produire des AGCC pourrait être en jeu au cours de la diarrhée post-antibiotiques.
- Colonisation par des bactéries pathogènes : l'administration d'antibiotiques perturbent la composition du microbiote intestinal et peut entraîner, au sein de la flore digestive, l'émergence et la prolifération de certaines bactéries pathogènes telles que *Clostridium difficile* ou *Klebsiella* (52).

L'antibiothérapie conduit à une redistribution de la population bactérienne de l'écosystème, à la pullulation de micro-organismes insensibles au traitement et à l'apparition de bactéries résistantes. Dans la plupart des cas, les conséquences cliniques sont nulles voire minimales avec la disparition des signes cliniques après l'arrêt du traitement ; mais dans d'autres cas, les conséquences cliniques peuvent être graves, récurrentes et difficiles à traiter (53).

²⁷ Les antibiotiques qui n'altèrent pas la flore intestinale anaérobie n'ont pas d'action sur les facteurs d'adhérence et de virulence.

2.2. Conséquences cliniques de la perturbation du microbiote intestinal

2.2.1. Conséquences nulles à modérées

La dysbiose survenant au cours d'une antibiothérapie peut n'entraîner aucune conséquence clinique ; dans d'autres cas, le déséquilibre du microbiote intestinal dû à la réduction de la flore commensale anaérobie peut être à l'origine de conséquences cliniques bénignes comme la survenue de troubles gastro-intestinaux (diarrhée faible à modérée) ou d'infection fongique (e.g. candidoses digestives). On retrouve ces symptômes surtout avec les antibiotiques des familles macrolides et β -lactamines. Ces symptômes disparaissent après l'arrêt du traitement.

2.2.2. Conséquences sévères à graves

Dans certains cas, la dysbiose peut être à l'origine de l'apparition de bactéries antibio-résistantes ou de pathogènes opportunistes pouvant entraîner des conséquences cliniques graves, surtout chez des personnes immunodéprimées ou des personnes hospitalisées. C'est le cas de la bactérie *Clostridium difficile* qui produit des toxines envahissant l'épithélium intestinal et provoque des diarrhées et des infections gastriques. De même, *Enterococcus faecium*, bactérie opportuniste, peut provoquer une bactériémie par translocation. Enfin, les entérobactéries de type *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae* sont à l'origine d'infections opportunistes chez les patients immunodéprimés pouvant également provoquer une bactériémie.

Ainsi, l'utilisation des antibiotiques doit être limitée au maximum et réservée aux cas où ils s'avèrent indispensables (54).

3. Impact de l'alcool sur le microbiote intestinal

Issu de la fermentation des glucides, l'alcool est un nutriment énergétique contenu dans diverses boissons d'usage courant. Par sa consommation excessive, il entraîne une altération du jugement et de la conscience. Sur un mode chronique, il peut induire un état de dépendance et avoir des répercussions somatiques et neuropsychiatriques graves. Sa toxicité est liée à l'un de ses métabolites, l'acétaldéhyde. Sa consommation expose à de multiples risques pour la santé en fonction des quantités absorbées et du temps d'exposition.

Le foie est la cible principale des effets de l'alcool. Ainsi, plusieurs maladies hépatiques comme la stéatose²⁸, l'hépatite alcoolique ou la cirrhose, peuvent être provoquées par sa consommation excessive.

La dysbiose associée à la consommation d'alcool, jouerait un rôle important dans la vulnérabilité à ce toxique. En effet, il semble exister un lien entre le risque de dépendance à l'alcool et la composition du microbiote intestinal, notamment *via* l'anxiété, la dépression et le « *craving* »²⁹ qui favorisent les rechutes (55).

3.1. Effets de l'alcool sur la composition du microbiote intestinal

La consommation excessive d'alcool provoque une altération quantitative et qualitative du microbiote intestinal avec entre autres une **pullulation bactérienne dans l'intestin grêle**³⁰ (PBIG ou SIBO pour « *small intestinal bacterial overgrowth* »). En effet, d'après une étude chez des souris (Yan et al., 2011), une PBIG a été mise en évidence après 3 semaines de gavage à l'alcool (54).

Hormis la PBIG, cette dysbiose intestinale est caractérisée par une diminution des *Firmicutes* (*e.g. Lactococcus, Pediococcus, Lactobacillus* et *Leuconostoc*) et une augmentation des *Verrucomicrobia* et *Bacteroidetes* dont les *Bacteroidales*, *Bacteroides* et *Porphyromonadaceae*. De plus, il a été observé une forte suppression du genre *Lactobacillus* et une multiplication des *Akkermansia muciniphila* chez les souris alimentées avec de l'alcool (56). D'après une autre étude (Canesso et al., 2013), l'augmentation la plus importante concerne les *Enterobacteriaceae* au niveau de l'intestin grêle, dont *Escherichia coli* (57).

D'après une étude chez l'Homme (Leclercq et al., 2014), il a été constaté que seuls les patients touchés par une perméabilité intestinale présentaient une dysbiose avec diminution de l'abondance des bactéries de la famille des *Ruminococcaceae*, *e.g. Ruminococcus, Faecalibacterium* et *Anaerofilum*, ainsi que du genre *Oscillibacter*, et augmentation des bactéries de la famille des *Lachnospiraceae*, *e.g. Dorea* et *Blautia* (58). On a également observé (Mutlu et al., 2012) une dysbiose chez les patients alcooliques présentant ou non des atteintes hépatiques, avec une concentration plus faible de *Bacteroidetes* par rapport aux

²⁸ Accumulation de lipides dans le foie

²⁹ Dans le domaine de l'addiction, pulsion incontrôlable de très forte intensité de consommer une substance de façon compulsive

³⁰ Présence, dans l'intestin grêle, de bactéries qui devraient être localisées au niveau du gros intestin. Ce dysfonctionnement cause alors un dérèglement dans la digestion des aliments et dans l'absorption des nutriments par l'intestin grêle.

individus sains (59). Dans une étude comparative entre des patients alcooliques et des individus sains (Kirpich et al, 2008), il a été relevé une réduction du nombre de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Enterococcus* chez les patients alcooliques (60).

Toutefois, certaines boissons alcoolisées comme le vin rouge, pourrait modifier favorablement la composition du microbiote intestinal. Il semblerait en effet que les polyphénols contenus dans le vin rouge soient associés à une croissance bactérienne bénéfique favorisant la bonne santé du tractus gastro-intestinal (61). De la même façon, ces polyphénols semblent avoir une activité inhibitrice sur la croissance des *Clostridium* responsables d'infections digestives de gravités très variables (cf. § II.5.1.1) (62).

3.2. Effets de l'alcool sur la barrière intestinale

L'intégrité de la muqueuse intestinale repose sur différents aspects tels que la barrière protectrice de défensines à la surface de l'épithélium intestinal, les jonctions serrées entre les cellules épithéliales et les cellules immunitaires présentes au niveau de cette barrière (cf. § I.4.3).

En temps normal, l'intégrité de la muqueuse intestinale, la composition du microbiote et la surveillance du système immunitaire suffisent à minimiser la multiplication des bactéries hépatotoxiques. Mais lors de la consommation d'alcool, l'éthanol a un effet direct sur ces différentes fonctions et un effet indirect par ses métabolites sanguins (*e.g.* acétaldéhyde) (63). L'augmentation de l'alcoolémie est associée à une diminution de l'expression des acides ribonucléiques messagers de protéines impliquées dans les jonctions serrées des cellules épithéliales. D'après une étude chez la souris (Mir et al., 2016), il a été démontré que l'alcool induit une redistribution de protéines transmembranaires de type occludines au niveau des jonctions épithéliales serrées du côlon, augmentant la perméabilité de la barrière intestinale et favorisant la translocation de bactéries (64). La dysbiose et l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale permettent aux **lipopolysaccharides** (LPS) et autres produits bactériens de rejoindre la circulation sanguine (65). Ce phénomène de translocation permet le passage de bactéries à travers la muqueuse épithéliale vers les ganglions lymphatiques mésentériques, et éventuellement d'autres organes comme le foie où ils pourront provoquer à terme un épisode inflammatoire. Ce phénomène peut être expliqué par trois mécanismes : l'altération fonctionnelle de la muqueuse intestinale, la prolifération bactérienne intestinale et certaines modifications immunitaires (66).

4. Impact du stress et des émotions sur le microbiote intestinal

Le stress est une réaction non spécifique de l'organisme à une agression. Chez l'animal comme chez l'Homme, le stress est capable d'entraîner des dérèglements du système digestif avec inhibition de la vidange gastrique, ralentissement de la motricité de l'intestin grêle et baisse du seuil de sensibilité viscérale digestive alors que, dans le même temps, il accélère le transit colique et augmente la perméabilité intestinale : le stress entraîne donc une diarrhée. De plus, il modifie l'activité du SNA, en stimulant le système sympathique et en inhibant le système parasympathique (67). Les informations en provenance ou à destination du tube digestif sont modulées par les systèmes cognitif et émotionnel (Figure 14).

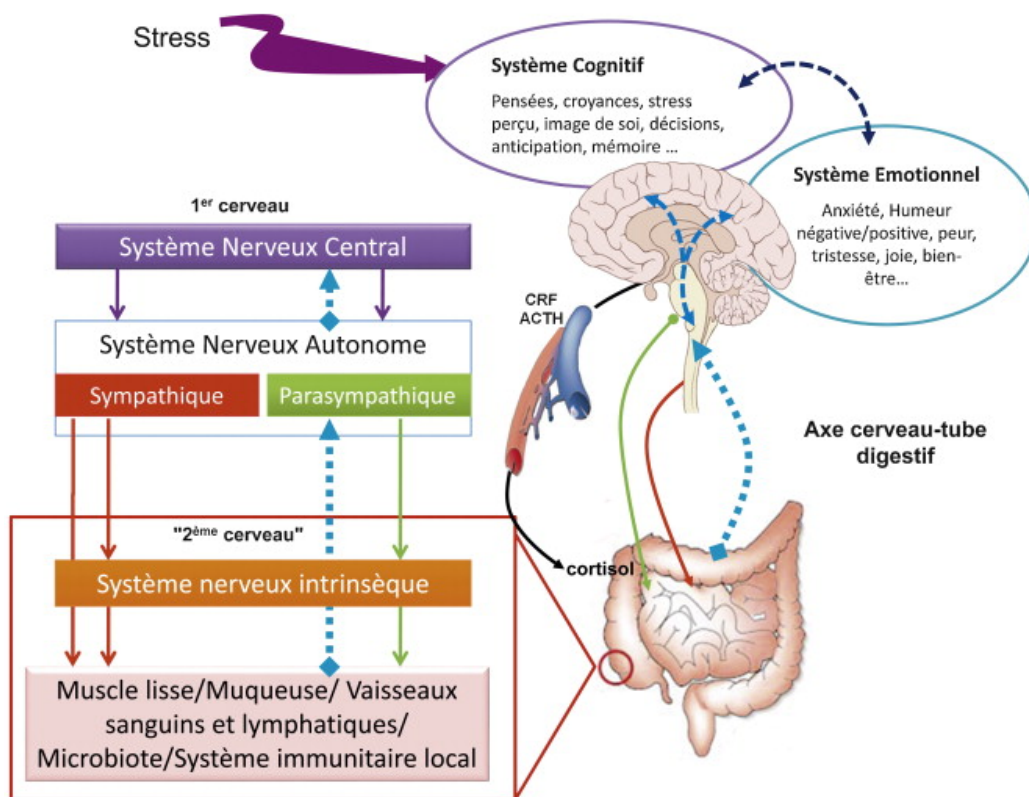


Figure 14 : Représentation des relations psycho-neuro-endocrines dans l'axe cerveau-tube digestif (68)

Cette communication bidirectionnelle est transmise par les composantes afférentes et efférentes du SNA et par l'axe corticotrope³¹ (CRF, ACTH et cortisol) dont le SNE (ou système nerveux intrinsèque) est un relais local. Le stress, par sa composante cognitivo-émotionnelle, peut ainsi influencer l'équilibre du tube digestif (transit, absorption, flux sanguin local, microbiote et immunité locale) et être à l'origine d'une aggravation de diverses pathologies.

³¹ L'axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalien agit, au cours du stress, en corrélation avec le SNA et les processus comportementaux d'adaptation.

Toute prise en charge qui cible la régulation émotionnelle et la gestion du stress sera bénéfique pour l'équilibre intestinal. Un dérèglement de ces relations neurodigestives, favorisé par le stress notamment, peut intervenir dans les troubles associés à certaines pathologies digestives telles que le SII voire les MICI.

Parmi les facteurs psychologiques de stress influençant l'état émotionnel, on trouve :

- Les stratégies d'ajustement au stress et l'inadaptation à la maladie : le caractère imprédictible des symptômes et l'incertitude de la rechute liée à la chronicité de l'affection digestive entraînent d'importants problèmes psychologiques chez les patients.
- Les traits de personnalité, du type névrosisme³², perfectionnisme ou alexithymie³³ : ils peuvent moduler la relation entre le stress et la réaction immunitaire qui en découle et influencer les stratégies d'adaptation au stress et le cours de la maladie.
- L'anxiété et la dépression : elles découlent des inquiétudes des patients vis-à-vis de leurs symptômes et l'évolution de leur état de santé, notamment avec la peur de la chirurgie et d'une éventuelle évolution vers un cancer dans le cas des MICI (68).

Ainsi, il peut arriver que des patients, sans soutien social ou familial, qui ne s'adaptent pas à leur maladie et n'acceptent pas leur état, développent une dépression. Les émotions négatives associées vont influencer la physiopathologie des MICI et du SII, aggravant les symptômes qui eux-mêmes vont influencer de manière négative l'état émotionnel, instaurant ainsi un véritable cercle vicieux (68).

Dans le cadre de recherches de l'unité NutriNeuro de l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) sur le lien entre le microbiote intestinal et le stress, il a été observé que des rats axéniques sont plus sujets au stress et à l'anxiété que des rats conventionnels. En effet, placés en situation anxiogène dans une cage violemment éclairée en son centre, les rats axéniques ont montré un comportement anxieux plus marqué, tentant d'éviter le plus possible la zone éclairée pour se réfugier dans les coins les plus sombres, alors que les rats conventionnels se sont révélés moins intimidés et plus explorateurs. Les chercheurs ont ensuite montré que les taux de plusieurs hormones et neurotransmetteurs caractéristiques de la réponse au stress (dopamine, sérotonine et noradrénaline) ainsi que l'expression de certains gènes étaient altérés chez les rats axéniques prouvant ainsi l'existence d'une relation entre le microbiote intestinal et la réactivité au stress (24).

³² Prédilection d'un individu à ressentir des émotions négatives

³³ Difficulté à identifier et exprimer ses émotions

De plus, le rôle du microbiote intestinal dans la programmation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et le développement de la réactivité au stress serait dominant lors d'étapes précoces essentielles du développement. En effet, le système de réponse au stress serait fonctionnellement immature à la naissance et se développerait pendant la période postnatale, simultanément à la mise en place du microbiote intestinal. Des perturbations lors de la colonisation bactérienne pourraient agir comme des facteurs supplémentaires de vulnérabilité au stress. Dans des essais précliniques de modèles de stress périnataux tels que la séparation maternelle ou un stress pendant la gestation (Hayley et al., 2016), des modifications à long terme du microbiote intestinal, en diversité et en composition, ont été décrites comme secondaires à l'exposition au stress (69). Ces modifications seraient associées au développement d'une réactivité au stress altérée et au développement de comportements anxio-dépressifs à l'âge adulte (70) (71).

5. Pathologies influençant le microbiote intestinal

Parmi ces pathologies, nous traiterons des maladies de l'intestin, le syndrome métabolique, certaines maladies extra-intestinales, ainsi que l'autisme et la sclérose en plaques (72).

5.1. Les maladies de l'intestin

5.1.1. Infection à *Clostridium difficile*

Clostridium difficile est une bactérie Gram positif anaérobie stricte, très répandue dans l'environnement où elle survit sous forme sporulée. Chez l'adulte sain, le portage asymptomatique de souches non pathogènes, vivant en équilibre avec les autres bactéries présentes dans l'intestin est rare (< 3%). Seules les souches toxigènes de *Clostridium difficile* sont pathogènes (Figure 15). La prolifération dans l'intestin est toujours liée à une prise d'antibiotiques (doses élevées ou longue période). La plupart des antibiotiques ont été incriminés mais la clindamycine, l'ampicilline, l'amoxicilline, les céphalosporines de 3^{ème} génération et les fluoroquinolones, sont les antibiotiques les plus à risque car ils ont une activité sur les bactéries anaérobies de la flore de barrière (73).

Une fois implantée dans un microbiote altéré, cette bactérie produit plusieurs toxines entérotoxiques (toxine A) et cytotoxiques (toxine B) qui peuvent endommager l'intestin et provoquer des infections digestives de gravité très variable, allant de simples diarrhées à des atteintes digestives sévères, *e.g.* les (entéro)colites pseudo-membraneuses (CPM) (74).

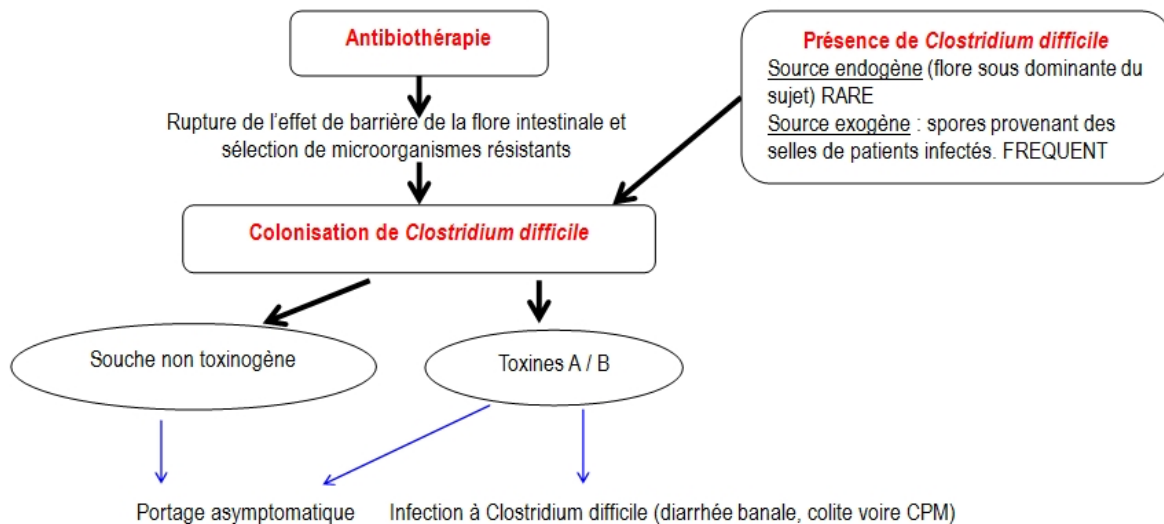


Figure 15 : Physiopathologie des infections à *Clostridium difficile* (75)

Cette bactérie est responsable de 20 à 25 % des diarrhées associées à une antibiothérapie, de 10 % des diarrhées associées aux soins et de pratiquement tous les cas de CPM. Cliniquement, les selles diarrhéiques, nauséabondes et non sanglantes, peuvent être associées à des douleurs abdominales avec ou sans fièvre. Les patients atteints d'une CPM présentent en plus une inflammation colique avec altération de l'état général pouvant engager le pronostic vital (76). L'environnement hospitalier étant plus ou moins contaminé par des spores de *Clostridium difficile*, cette bactérie est impliquée dans la majorité des diarrhées infectieuses nosocomiales de l'adulte (les diarrhées post-antibiotiques à *Clostridium difficile* représentent 15 à 25 % des diarrhées acquises à l'hôpital chez l'adulte). La bactérie et ses spores se retrouvent dans les selles des patients. La transmission se produit alors généralement par voie féco-orale à la suite d'un contact avec des aliments ou des mains contaminés. Une multiplication excessive et anormale de *Clostridium difficile* associée à une toxinogénèse³⁴ se retrouve régulièrement chez les patients immunodéprimés (76).

Les manifestations extra-coliques de cette infection sont rares et comprennent par exemple la bactériémie, les abcès intra-abdominaux, l'ostéomyélite, la perforation du côlon. En effet, la production de toxines favorise les dommages tissulaires qui entraînent une nécrose et une ulcération cellulaire (76).

³⁴ Production de toxines

5.1.2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les MICI regroupent la **maladie de Crohn (MC)** et la **rectocolite hémorragique (RCH)**. Véritables problèmes de santé publique, toutes deux se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. La physiopathologie des MICI s'articule autour de la susceptibilité génétique des patients, des facteurs environnementaux (*e.g.* tabac, alimentation, conditions d'hygiène, pollution et stress) et d'une réponse immunitaire inappropriée dirigée contre le microbiote intestinal, à l'origine de l'inflammation et des lésions produites (77). On observe une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal (utilisée comme marqueur de diagnostic et de suivi) et donc une altération de la barrière épithéliale intestinale, semblant être précédée par la dégradation de la barrière de mucus qu'elle produit (Figure 16). Cependant, encore actuellement, aucune étiologie des MICI n'a été clairement définie.

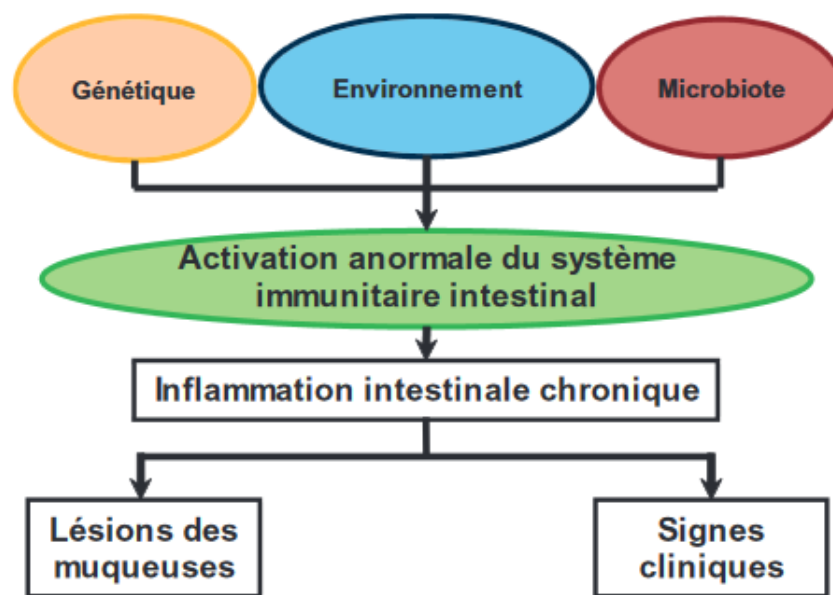


Figure 16 : Représentation schématique de la physiopathologie des MICI (81)

Dans le cadre de la MC, l'inflammation peut être localisée à tous les niveaux du système digestif (de la cavité buccale jusqu'à l'anus), mais c'est au niveau de l'intestin qu'elle est la plus fréquente. Dans le cadre de la RCH, l'inflammation est localisée au niveau du rectum et du côlon. Il existe des symptômes généraux associés aux deux pathologies : fièvre, anorexie, perte de poids, fatigue, sueurs nocturnes, retard de croissance, aménorrhée primaire.

Les deux maladies évoluent par poussées inflammatoires, de durée, de fréquence et d'intensité extrêmement variables selon les patients, alternant avec des phases de rémission (78). Lors des poussées, la MC se caractérise par des crampes et des douleurs abdominales, des diarrhées fréquentes parfois sanglantes, des nausées, des vomissements, une altération de l'état général et une atteinte anale (fissures, ulcérations, fistules, abcès). La RCH se manifeste par des crampes et des douleurs abdominales et rectales, des diarrhées, une constipation, des rectorragies et une altération de l'état général. Des complications se retrouvent dans certains cas, *e.g.* perforation intestinale, cancer colorectal, sténose de l'intestin (78). Les MICI peuvent survenir à tout âge, mais elles touchent surtout la population jeune, entre 20 et 30 ans. Leur prévalence est de l'ordre de 5 ‰ en Europe Occidentale (78). Pour poser le diagnostic, un examen clinique complet (prise de sang, examen des selles, endoscopie, biopsies et imagerie) et une anamnèse³⁵ clinique sont nécessaires (79) (80). Des études moléculaires (Frank et al., 2007) ont permis de mettre en évidence au cours des MICI, certaines anomalies du microbiote intestinal caractérisées par (Figure 17) :

- une forte instabilité du microbiote intestinal au cours du temps,
- la présence d'environ 30 % de bactéries inhabituelles,
- l'augmentation de la concentration bactérienne au niveau des muqueuses,
- une réduction de la biodiversité bactérienne avec restriction qualitative et quantitative du phylum *Firmicutes*, diminution de certaines bactéries (*e.g.* *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*) et augmentation de certains pathogènes (*Escherichia coli* adhérent-invasif, *Mycobacterium avium paratuberculosis*) (82) (83).

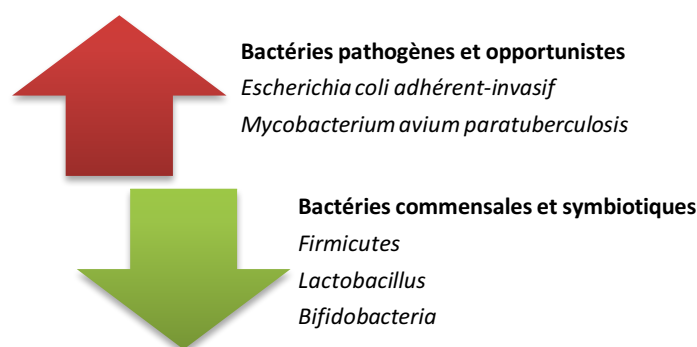


Figure 17 : Représentation schématique de la diversité bactérienne des MICI (81)

³⁵ Ensemble des renseignements fournis au médecin par le malade ou par son entourage sur l'histoire d'une maladie ou les circonstances qui l'ont précédée

Plusieurs études récentes chez l'Homme (Bernstein et al., 2010 ; Bonaz et Bernstein, 2013) sont en faveur d'un rôle du stress dans les MICI (84) (85). Il est en effet connu pour augmenter la perméabilité intestinale, ce type de troubles étant présents dans les MICI et favorisant les poussées inflammatoires. A noter que le TNF α ³⁶ augmente la perméabilité intestinale alors que les anti-TNF α restaurent cette perméabilité (ils sont d'ailleurs prescrits au cours des MICI).

5.1.3. Allergies alimentaires

L'allergie est une réponse excessive dérégulée du système immunitaire lorsque l'organisme est mis en contact avec une substance étrangère identifiée à tort par l'organisme comme une substance dangereuse. L'allergie alimentaire se manifeste à la suite de l'ingestion d'un allergène alimentaire dit « trophallergène » habituellement inoffensif, impliquant une réaction d'hypersensibilité initiée par différents mécanismes immunologiques. On différencie 4 types de réactions allergiques : l'hypersensibilité de type I (immédiate, à médiation IgE), l'hypersensibilité de type II (cytotoxique et cytolytique), l'hypersensibilité de type III (semi-tardive, à complexes immuns) et l'hypersensibilité de type IV (retardée, à médiation cellulaire *via* les lymphocytes). L'hypersensibilité de type I est la plus fréquente. Son mécanisme s'effectue en deux étapes : d'abord une phase de sensibilisation par un premier contact qui conduit à la production d'IgE spécifiques (anti-allergènes de l'aliment concerné) ; puis la réaction allergique proprement dite lors d'un second contact (Figure 18). Par liaison aux anticorps de la surface des mastocytes tissulaires et des basophiles sanguins, le trophallergène entraîne la libération de médiateurs chimiques, dont le principal est l'histamine, à l'origine des effets directs de types perméabilité vasculaire, vasodilatation ou bronchoconstriction. Plus tardivement, on observe une augmentation de la réaction inflammatoire par libération d'autres médiateurs et de cytokines pro-inflammatoires, attirant en particulier des polynucléaires éosinophiles dans le tissu lésé. C'est au cours de ce deuxième contact avec l'allergène alimentaire que le sujet déclenche une manifestation clinique de nature allergique plus ou moins grave en fonction des individus (86).

³⁶ Tumor Necrosis Factor

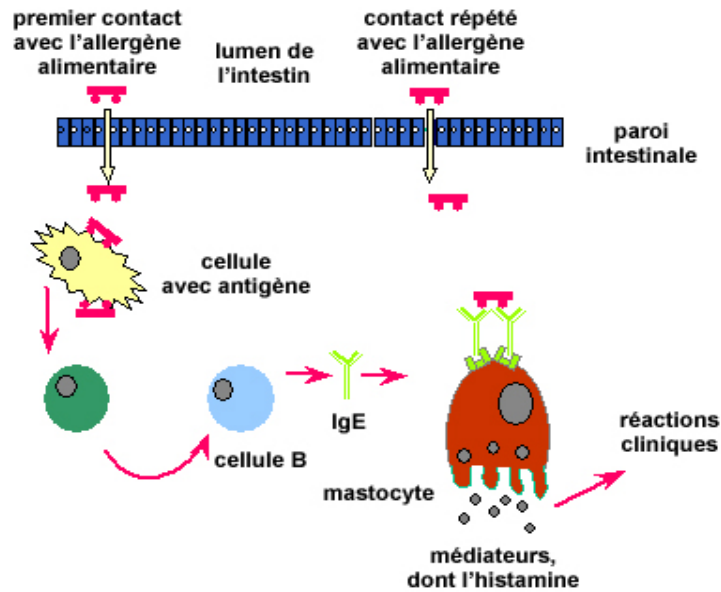


Figure 18 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type I (87)

On distingue deux types d'allergies alimentaires : l'allergie alimentaire dite « vraie » qui implique le système immunitaire en réponse à un allergène (hypersensibilité de type I) et l'allergie alimentaire dite « fausse » ou « intolérance alimentaire » pour laquelle le système immunitaire n'intervient pas. Les manifestations cliniques peuvent toutefois être similaires (88). Le tractus gastro-intestinal est la principale voie d'exposition à ce type d'allergènes. De fait, on observe essentiellement des nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dysphagie³⁷, impaction alimentaire³⁸, rectorragie et troubles du transit. Les manifestations de l'allergie alimentaire varient de réactions immédiates IgE-dépendantes (syndrome oral allergique et choc anaphylactique) aux réactions retardées non IgE-dépendantes comme le **syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA)**. Ces symptômes ne se limitent pas au tractus digestif mais surviennent aussi le plus souvent au niveau cutané ou respiratoire. Ces manifestations se déclenchent souvent dans les heures qui suivent l'ingestion de l'aliment concerné et les symptômes vont de la gêne passagère au choc anaphylactique engageant le pronostic vital.

La liste des principaux allergènes alimentaires varie dans le temps et selon les zones géographiques, en fonction de la variabilité génétique des populations et de l'environnement. Cette liste évolue également en fonction de l'âge des patients. En effet, dans la petite enfance,

³⁷ Sensation de gêne ou d'obstacle à la progression du bol alimentaire survenant au cours de la déglutition

³⁸ Blocage des aliments dans la lumière intestinale

les allergènes incriminés sont plus souvent d'origine animale, pour être remplacés chez l'adulte par les allergènes végétaux qui deviennent prédominants. Plus de 150 aliments restent en permanence impliqués dans la plupart des cas d'allergies alimentaires : arachide, soja, noix/noisettes, lait, œufs, poissons, crustacés, blé.

D'après une étude sur des souris (Rachid et Chatila, 2016), les souris allergiques présentent par rapport à des souris non allergiques, des modifications relatives du microbiote intestinal, concernant certaines familles de bactéries, *e.g.* les *Porphyromonadaceae*, *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae* et *Rickenellaceae* (89). Enfin, des travaux réalisés sur des souris axéniques montrent qu'en transférant le microbiote d'une souris allergique à une souris axénique, cette susceptibilité allergique est aussi transférée.

5.1.4. Le syndrome de l'intestin irritable

Le SII est une « pathologie intestinale chronique qui se définit par la coexistence de douleurs abdominales chroniques diffuses ou localisées, d'un inconfort digestif associé à la défécation ou à une modification de la fréquence des selles, de troubles du transit (constipation, diarrhée, alternance des deux), d'une distension abdominale, de ballonnements, de flatulences qui s'amplifient lors de poussées douloureuses » (90) (91). Certains signes d'alarme comme température, symptômes nocturnes, rectorragies, anémie, perte de poids et antécédents de MICI ou de néoplasie du côlon, doivent inciter l'équipe médicale à faire des examens complémentaires. La prévalence du SII est d'environ 15 % dans la population générale et touche habituellement des patients de 15 à 65 ans, dont deux fois plus de femmes que d'hommes (92).

Le diagnostic clinique du SII se fait sur la base des caractéristiques des selles du patient, selon les critères de Rome III³⁹ et l'échelle validée de Bristol qui définissent 7 types de patients répartis en 3 sous-groupes, représentant chacun près d'un tiers des cas (Tableau 1) :

- le SII avec diarrhées (selles défaites > 25 % du temps, selles dures < 25 % du temps) plus fréquent chez les hommes,
- le SII avec constipation (selles dures > 25 % du temps, selles molles < 25 % du temps) plus fréquent chez les femmes,
- le SII avec alternance diarrhée et constipation (selles dures et molles > 25 % du temps).

³⁹ Mode standard de classification des maladies relevant de la gastro-entérologie

Le patient doit aussi avoir connu, au cours de l'année qui précède le diagnostic, plus de 12 semaines de douleur ou d'inconfort abdominal et présenter au moins deux des caractéristiques suivantes : symptômes soulagés par la défécation, douleur ou inconfort associé à un changement de la fréquence des selles ou associé à une modification de la consistance des selles (91) (92).

*Tableau 1 : Représentation des différents types de selles d'après l'échelle de Bristol (92)
Types 1-3 : constipation ; types 4-5 : selles optimales ; type 6 : selles acceptables dans certaines conditions*

Type 1		Dur, séparé en morceaux, comme les noix (difficile de passer)
Type 2		En forme de saucisse. mais grumeleuse (difficile de passer)
Type 3		Comme une saucisse, mais avec des fissures sur sa surface
Type 4		Comme une saucisse ou un serpent, mais lisse et douce
Type 5		Morceaux mous aux bords bien définis (passe facilement)
Type 6		Morceaux déchiquetés, agglomérés en une matière pâteuse
Type 7		Fade, humide, aucun morceau solide Entièrement liquide

Les patients passent souvent d'un sous-groupe à l'autre avec des symptômes à long terme variables en fonction de la prise de nourriture. Ceci peut perturber la vie quotidienne, en particulier les activités sociales des patients. A noter que le SII n'est en général pas reconnu et que beaucoup de patients en souffrant ne consultent pas de médecin.

De plus, sont également évoquées des anomalies de la perméabilité intestinale favorisées notamment par le stress. Or, celui-ci est omniprésent dans le SII avec souvent des épisodes de stress avant son déclenchement qui peuvent aggraver la symptomatologie. Le rôle du stress néonatal ou dans l'enfance ainsi que les abus physiques ou sexuels, sont également impliqués dans la physiopathologie du SII. En effet, on retrouve 30 à 50 % d'antécédents d'abus physique ou sexuel dans le SII, ainsi que des antécédents de dépression dans 30 à 50 % des cas. C'est ce qui explique que le traitement du SII est souvent centré sur les symptômes et non sur les causes sous-jacentes (93).

5.1.5. Cancer colorectal

Le microbiote intestinal peut être impliqué dans le développement du **cancer colorectal** (CCR) avec 600 000 décès par an, plus d'un million de nouveaux cas dans le monde et 16 000 décès en France. Si sa détection est précoce, les patients ont un taux de survie de 80 % à 5 ans mais qui diminue à 10 % si le cancer est déjà métastasé lorsqu'il est diagnostiqué. Le CCR peut être d'origine héréditaire, inflammatoire ou sporadique (dans plus de 80 % des cas). Il existe des facteurs de risques comme l'hérédité, l'âge, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'inactivité physique et le surpoids. Dans 80 % des cas, le régime alimentaire représente le facteur de risque le plus significatif en modifiant la composition du microbiote intestinal et l'activité métabolique (94). Au moment du diagnostic, on détermine le stade du CCR selon 4 critères : la taille et la profondeur des tumeurs, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, le nombre de ganglions atteints et la présence ou non de métastases (les organes les plus touchés étant le foie, les poumons et le péritoine). Il existe alors 5 stades de 0 à IV : Stade 0, la tumeur est superficielle ; Stade I, la tumeur envahit la deuxième couche ou la couche musculaire de la paroi du côlon et du rectum ; Stade II, les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon et du rectum ; Stade III, les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur ; Stade IV, le cancer s'est propagé au-delà du côlon et du rectum avec présence de métastases (Figure 19) (95).

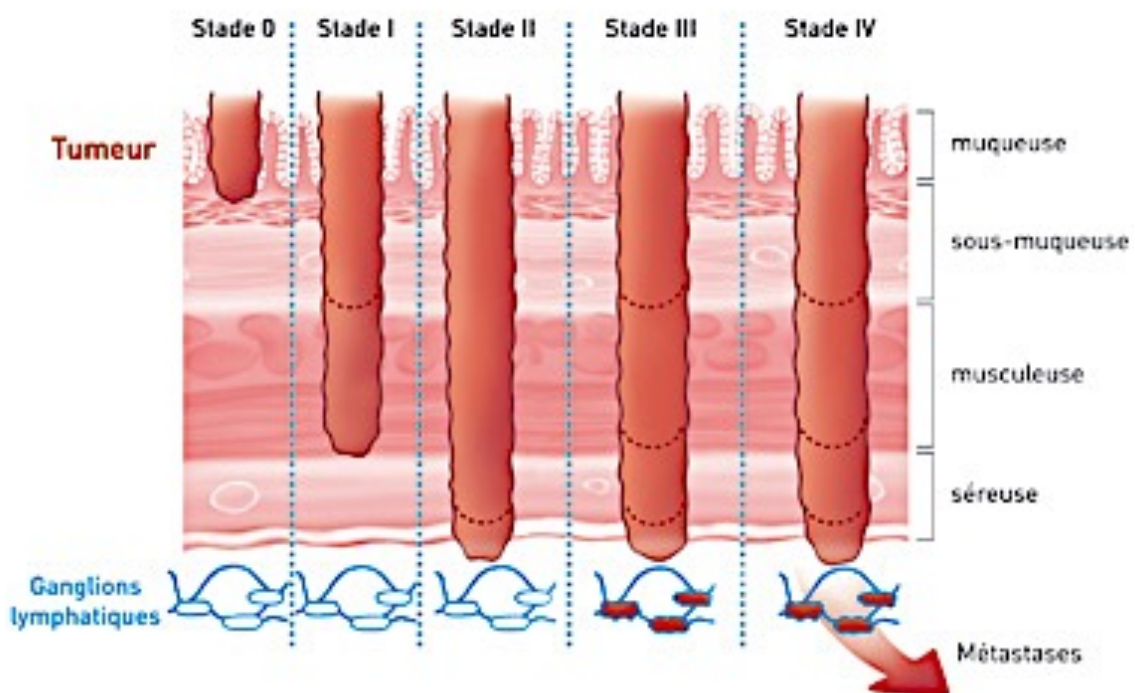


Figure 19 : Les stades de développement du CCR (95)

Les campagnes de dépistage et de prévention jouent un rôle essentiel dans la lutte contre cette pathologie. Parmi les tests utilisables, on distingue le test de saignement occulte (FOBT pour « *Fecal Occult Blood Test* ») qui vise à détecter le sang dans les selles, invisible à l'œil nu et secondaire à des saignements gastro-intestinaux (96). Cependant, ce test n'est pas assez sensible et spécifique pour identifier le CCR.

Par ailleurs, la prise en compte de la composition du microbiote intestinal pourrait bien devenir une réalité dans la lutte contre ce cancer. En effet, certaines bactéries commensales coliques pourraient favoriser le développement du CCR ou être directement pro-oncogènes. C'est le cas d'une souche particulière d'*Escherichia coli* qui produit une génotoxine, la colibactine, promoteur de tumeurs colorectales (Figure 20). Cette bactérie est présente dans les tissus coliques de 50 % à 60 % des patients cancéreux contre seulement 20 % de sujets sains (97). La colibactine, produite *in vivo* dans la lumière intestinale, induit des dommages de l'**acide désoxyribonucléique** (ADN) des entérocytes et déclenche une instabilité génomique pouvant conduire à la cancérisation cellulaire (94) (98).

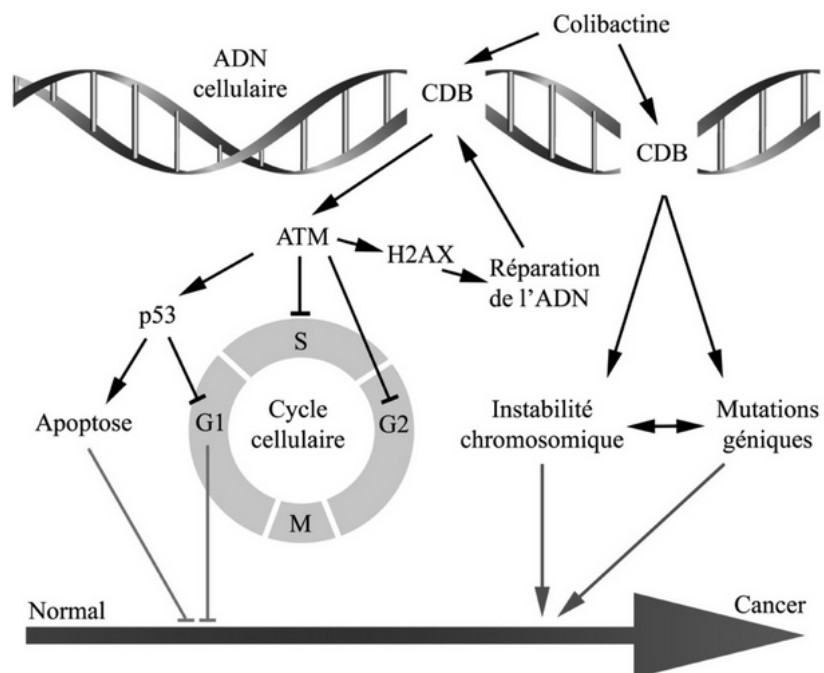


Figure 20 : Réponse cellulaire aux cassures double-brin de l'ADN induites par la colibactine (94)

De plus, la survenue des maladies inflammatoires de l'intestin représente un facteur de risque notable dans le CCR du fait d'une perturbation de la réponse immune vis-à-vis du microbiote intestinal. Une modification importante du microbiote de patients cancéreux a été observée, avec augmentation des bactéries anaérobies du groupe *Bacteroidetes-Prevotella* productrices

de toxines inflammatoires et diminution des bactéries synthétisant du butyrate. Au contact de la tumeur, on constate une augmentation des phylums *Bacteroidetes* et une diminution des phylums *Firmicutes*. Mais il est possible que ces modifications traduisent les changements métaboliques induits par les cellules cancéreuses elles-mêmes (99).

5.1.6. Le cancer hépatique

Des études récentes (Schnabl et Brenner, 2014) ont suggéré que le microbiote intestinal était impliqué dans la progression de la **stéatose hépatique non alcoolique** (NAFLD pour « *non alcoholic fatty liver disease* ») et qu'il serait un facteur favorisant du développement du **carcinome hépatocellulaire** (CHC) (61). La NAFLD regroupe la stéatose optiquement isolée au bon pronostic hépatique et la **stéatohépatite non alcoolique** (NASH pour « *non alcoholic steatohepatitis* ») pouvant évoluer vers la cirrhose et le CHC (Figure 21) (100).

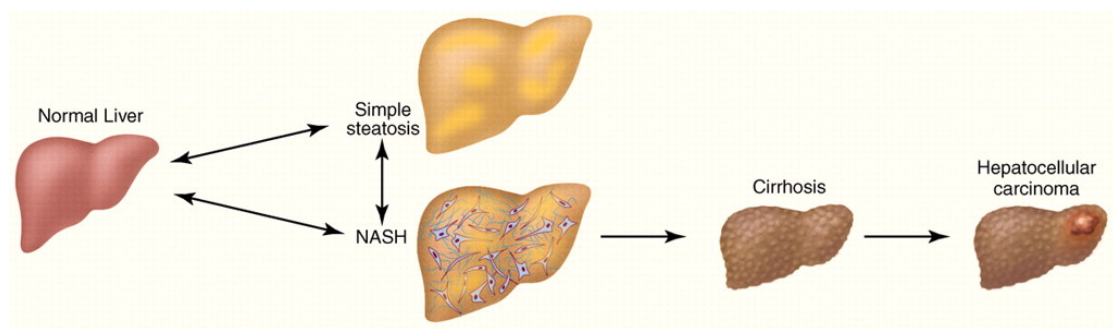


Figure 21 : Evolution schématique de la NAFLD (100)

La stéatose du tissu hépatique est caractérisée par l'accumulation excessive d'acides gras dans le cytoplasme des hépatocytes essentiellement sous forme de triglycérides (101). Considérée comme pathologique lorsqu'elle affecte plus de 5 % des hépatocytes, elle se développe lorsque le taux d'acides gras entrant est supérieur au taux d'acides gras sortant. La NAFLD est le plus souvent asymptomatique, sans inflammation ni nécrose ou fibrose dénuée de progression ; mais elle peut être « évolutive » en NASH puis fibrose et cirrhose dans 15 % des cas et parfois, CHC dans 2 à 11 % des cas (101) (102). A noter que les NAFLD peuvent se compliquer en CHC, avant même l'apparition d'une cirrhose.

Les interactions entre le foie et l'intestin jouent un rôle essentiel dans l'apparition de la NAFLD et sa progression, du fait de l'association de cette pathologie à l'obésité, au diabète non insulino-dépendant de type II, à une dyslipidémie et à un syndrome métabolique. De même, l'insulino-résistance joue un rôle crucial dans le développement de la stéatose.

Le diagnostic de la NAFLD se fait à partir d'une anomalie du bilan hépatique⁴⁰ chez un patient se déclarant asymptomatique puisqu'il y a rarement des symptômes cliniques non spécifiques, e.g. asthénie, hépatomégalie, arthralgie ou syndrome d'apnée du sommeil (103). La principale difficulté diagnostique est d'éliminer toute autre cause d'hépatopathie chronique et notamment la consommation d'alcool ou la prise de toxique.

La prévalence de la NAFLD est de 20 à 40 % dans la population générale mais de 50 à 90 % chez les obèses ; celle de la NASH de 2 à 3 % dans la population générale mais de 48 % chez les obèses et de 100 % chez les diabétiques.

En comparant le microbiote intestinal de sujets atteints de NAFLD et de sujets sains, des différences dans la répartition et la diversité des populations bactériennes ont été observées plaidant en faveur d'une relation étroite entre dysbiose et hépatopathie. Ainsi, des études chez la souris ont montré l'apparition d'un état NAFLD/NASH par transfert chez une souris axénique du microbiote intestinal de souris obèses puis la diminution de la stéatose expérimentale par antibiothérapie. D'autres recherches sur le microbiote de sujets obèses (Ley et al., 2006) ont mis en évidence que leurs selles renferment moins de *Bacteroidetes* et davantage de *Firmicutes* par rapport à des sujets « contrôles » de poids normal (cf. § II. 5.2.1) (104). Récemment, certaines études (Mouzaki et al., 2013) ont pointé que la quantité de *Bacteroidetes* dans le microbiote intestinal des patients atteints de NASH était diminuée par rapport à celle des patients présentant une stéatose simple (105). Cette constatation, indépendante de l'**indice de masse corporelle** (IMC) et de l'alimentation, ne paraît pas être une conséquence de l'obésité. Il est plus probable qu'il s'agisse d'une perte de la diversité de la flore bactérienne, observée chez le sujet obèse comme chez le sujet diabétique. En tout cas, actuellement, il n'est toujours pas démontré qu'il existe une flore spécifique de la NAFLD.

5.1.7. Le syndrome du grêle court

Le **syndrome du grêle court** (SGC), une maladie rare dont l'incidence est d'environ 1 pour 1 000 000 habitants, est secondaire à une résection chirurgicale de l'intestin⁴¹ laissant en place moins de 150 – 200 cm d'intestin grêle post-duodéal (106). Cette diminution significative de la surface d'absorption intestinale entraîne une malabsorption dont la sévérité dépend de

⁴⁰ Elévations aspécifiques modérées des transaminases avec un rapport ALAT/ASAT > 1 et/ou de la gGT. Hyperferritinémie dans 50 à 60 % des cas avec un coefficient de saturation de la transferrine < 50 %

⁴¹ Principales étiologies du SGC : infarctus mésentérique secondaire à une ischémie mésentérique artérielle ou veineuse, entérite, complications chirurgicales, MC et *volvulus* ou traumatismes

l'étendue de la résection, de son site, de l'intégrité de l'intestin restant (sain ou pathologique) et de la présence ou non du côlon. Le SGC, complication d'environ 15 % des résections du grêle, peut s'accompagner d'une insuffisance intestinale chronique avec risque de désordres hydroélectrolytiques et carence en micronutriments conduisant à une déshydratation et une malnutrition (107) (108). Un des marqueurs de l'insuffisance intestinale est le taux plasmatique de citrulline⁴², taux corrélé à la longueur de l'intestin grêle restant, donc abaissé chez les patients atteints de SGC.

L'évolution du SGC présente trois périodes successives : une période post-opératoire de trois à six semaines, une période adaptative de deux ans environ et enfin, une période de stabilisation. Durant ces trois périodes, l'assistance nutritionnelle, entérale ou parentérale, a pour objectif le maintien d'un statut nutritionnel optimal du patient (109). La nutrition parentérale est le traitement de référence de l'insuffisance intestinale sévère secondaire au SGC mais elle entraîne des complications (infections, thromboses, troubles hépatiques, rénaux et osseux) pouvant conduire à une augmentation de la morbidité mais aussi de la mortalité des patients (108). Le côlon restant et son microbiote jouent un rôle crucial dans l'évolution du SGC. C'est pourquoi sa préservation est déterminante pour réduire la durée de la nutrition parentérale.

Les patients atteints du SGC présente un microbiote intestinal principalement composé de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* mais exempt de bactéries comme *Clostridium leptum*, *Clostridium coccoïdes* ou *Bacteroides*. En revanche, une espèce bactérienne jamais détectée chez le sujet sain, *Lactobacillus mucosa*, est probablement spécifique du SGC puisqu'elle est présente dans le microbiote fécal et dans le microbiote associé aux muqueuses chez les patients atteints de SGC.

L'évolution du SGC dépend de facteurs fonctionnels essentiels tels que la capacité d'absorption, le transit intestinal dans le grêle restant ou encore une PBIG. Cette PBIG, par augmentation de la perméabilité intestinale, inflammation de la muqueuse, atrophie villositaire et réactions allergiques, peut aggraver la malabsorption des nutriments, entraîner la malabsorption des vitamines liposolubles et augmenter le risque de translocation bactérienne provoquant anorexie, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et retard staturo-pondéral (109).

⁴² Acide aminé produit par les entérocytes

5.1.8. Diarrhées aiguës infectieuses

Une diarrhée aiguë se caractérise par l'évacuation de plus de deux selles molles à liquides par jour, de survenue aiguë ou brutale, évoluant depuis moins de deux semaines. En France, les cas de diarrhée aiguë sont très fréquents avec 3 millions de cas par an vus en médecine générale. Ces diarrhées aiguës, le plus souvent présumées infectieuses, ont de multiples causes, *e.g.* virales, fréquentes et cosmopolites chez l'enfant mais également chez l'adulte ; bactériennes, particulièrement fréquentes dans les régions chaudes et chez les voyageurs ; parasitaires, plus rare et généralement dans les zones intertropicales (110).

Les diarrhées aiguës présentent deux mécanismes prédominants, invasif et toxinique. La diarrhée dite « invasive » est généralement d'origine bactérienne avec mise en cause des *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, ***Escherichia coli* entéro-invasifs** (ECEI) et *Clostridium difficile*. Le tableau clinique est dysentérieforme avec diarrhée glaireuse ou purulente et/ou sanglante, accompagnée de douleurs abdominales à type d'épreintes⁴³, de ténésme⁴⁴ et de faux besoins. La diarrhée dite « hydrique » est soit d'origine virale avec mise en cause du *rotavirus* et du *norovirus* ; soit d'origine bactérienne avec mise en cause de *Vibrio cholerae*, ***Escherichia coli* entérotoxigènes** (ETEC), *Staphylococcus aureus* ou *Bacillus cereus* ; soit d'origine parasitaire avec mise en cause de *Cryptosporidium*. Le tableau clinique est cholériforme avec diarrhées abondantes d'installation rapide, vomissements mais sans douleurs abdominales (111). A noter que ces diarrhées aiguës peuvent induire un état septicémique, un choc septique, une hémorragie, une perforation, une dilatation intestinale nécessitant une décision médico-chirurgicale d'urgence.

Le problème majeur des diarrhées aiguës infectieuses est celui du risque de déshydratation et de dénutrition, en particulier chez les personnes fragiles (nourrissons, enfants, personnes âgées ou immunodéprimées) qui devront faire l'objet d'une prise en charge spécifique, la déshydratation nécessitant une réhydratation immédiate par voie orale ou parentérale.

⁴³ Douleur abdominale, de type colique, s'accompagnant d'une contraction douloureuse et répétitive de la partie terminale du côlon et du rectum, s'achevant par une fausse envie pressante et impérieuse d'aller à la selle

⁴⁴ Tension douloureuse dans la région de l'anus (ou de la vessie)

5.2. Les maladies métaboliques

L'obésité et le diabète (types I et II) ont une origine multifactorielle, à la fois génétique, nutritionnelle et environnementale. Ces maladies métaboliques sont caractérisées par une inflammation chronique dans laquelle le microbiote est impliqué.

5.2.1. L'obésité

D'après l'**Organisation Mondiale de la Santé** (OMS), l'obésité est une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle pouvant nuire à la santé. Le surpoids et l'obésité sont définis chez l'adulte par l'IMC, rapport de la masse (en kg) du patient, par le carré de sa taille (en m). Selon la classification de l'OMS, le surpoids est défini par un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m² et l'obésité par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² (Figure 22) (113).

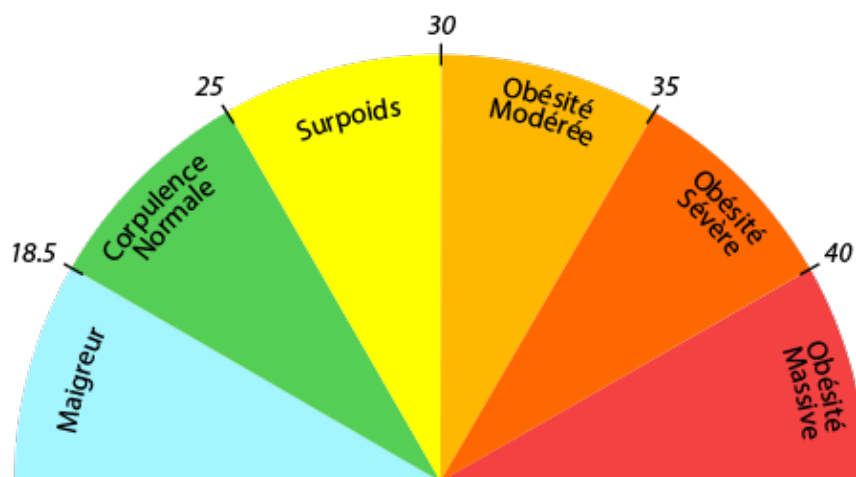


Figure 22 : Valeurs IMC selon la classification de l'OMS (113)

En dehors de l'IMC, le tour de taille est un autre critère diagnostique d'obésité : lorsque le tour de taille est supérieur à 100 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme (en dehors de la grossesse), on parle d'obésité abdominale.

Ainsi, le surpoids et l'obésité sont d'importants facteurs de risque dans les maladies chroniques telles que les maladies cardio-vasculaires, le diabète, les troubles musculo-squelettiques, l'hypertension artérielle et certains cancers. L'obésité est alors la conséquence d'interactions complexes entre les facteurs génétiques, environnementaux, socio-économiques, alimentaires et la réduction d'activité physique ; cette maladie résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques (113) (114).

Selon l'OMS, le surpoids ou l'obésité touche 35 % des adultes dans le monde et leurs complications entraînent le décès d'au moins 2,8 millions de personnes par an.

D'après des études sur la souris (Turnbaugh et al., 2006 ; Ley et al., 2005), il s'avère que des souris axéniques développent moins de masse grasse que des souris conventionnelles. De plus, le microbiote de souris obèses comporte une proportion plus élevée de *Firmicutes* (2 fois plus) et plus basse de *Bacteroidetes* (2 fois moins) que celui de souris conventionnelles. Un même déséquilibre *Firmicutes/Bacteroidetes* se retrouve chez le patient obèse, comparativement aux sujets minces et la perte de poids semble corrélée avec l'augmentation de la proportion de *Bacteroidetes* (115). Il y a également augmentation de *Bacteroidetes* chez le sujet obèse après un régime pauvre en graisses ou en glucides amenant à une perte de poids. Ceci sous-entend qu'une modification de l'alimentation entraîne une modification de l'équilibre du microbiote intestinal (116) (117).

Toutefois, la colonisation de souris axéniques par un microbiote intestinal de souris conventionnelles aboutit à la normalisation de leur poids avec augmentation de leur masse grasse dans les 10-14 jours malgré une réduction de la prise alimentaire. A l'inverse, la colonisation de souris axéniques par un microbiote intestinal de souris obèses conduit rapidement à une prise de poids pathologique et à l'obésité (transfert de phénotype). Cela indique que la population microbienne joue un rôle important dans les mécanismes de l'obésité et que la présence du microbiote intestinal favorise le stockage d'énergie.

Il est vrai qu'une augmentation des graisses dans l'alimentation habituelle augmente la proportion de bactéries Gram négatif et donc la proportion de LPS issus de ces bactéries. Les LPS présents dans l'intestin pourraient ainsi être un facteur responsable des troubles métaboliques.

Dans une étude menée aux Etats-Unis (Ridaura et al., 2013), des chercheurs ont prélevé le microbiote intestinal de deux sœurs jumelles adultes, l'une mince et l'autre obèse (Figure 23). Ces microbiotes ont ensuite été implantés dans l'intestin de souris axéniques soumises au même régime alimentaire. Les souris axéniques ayant reçu le microbiote de la jumelle obèse sont devenues obèses en quelques semaines alors que les souris axéniques ayant reçu le microbiote de la jumelle mince sont restées minces.

Les souris ont été ensuite placées ensemble dans la même cage car étant coprophages (c'est-à-dire qu'elles se nourrissent d'excréments), la possibilité de transfert de microbiote intestinal entre les souris obèses et les souris minces est très élevé. En suivant le même régime, on remarque chez les souris obèses une diminution significative du poids alors que les souris minces ont conservé leur poids de départ (112).

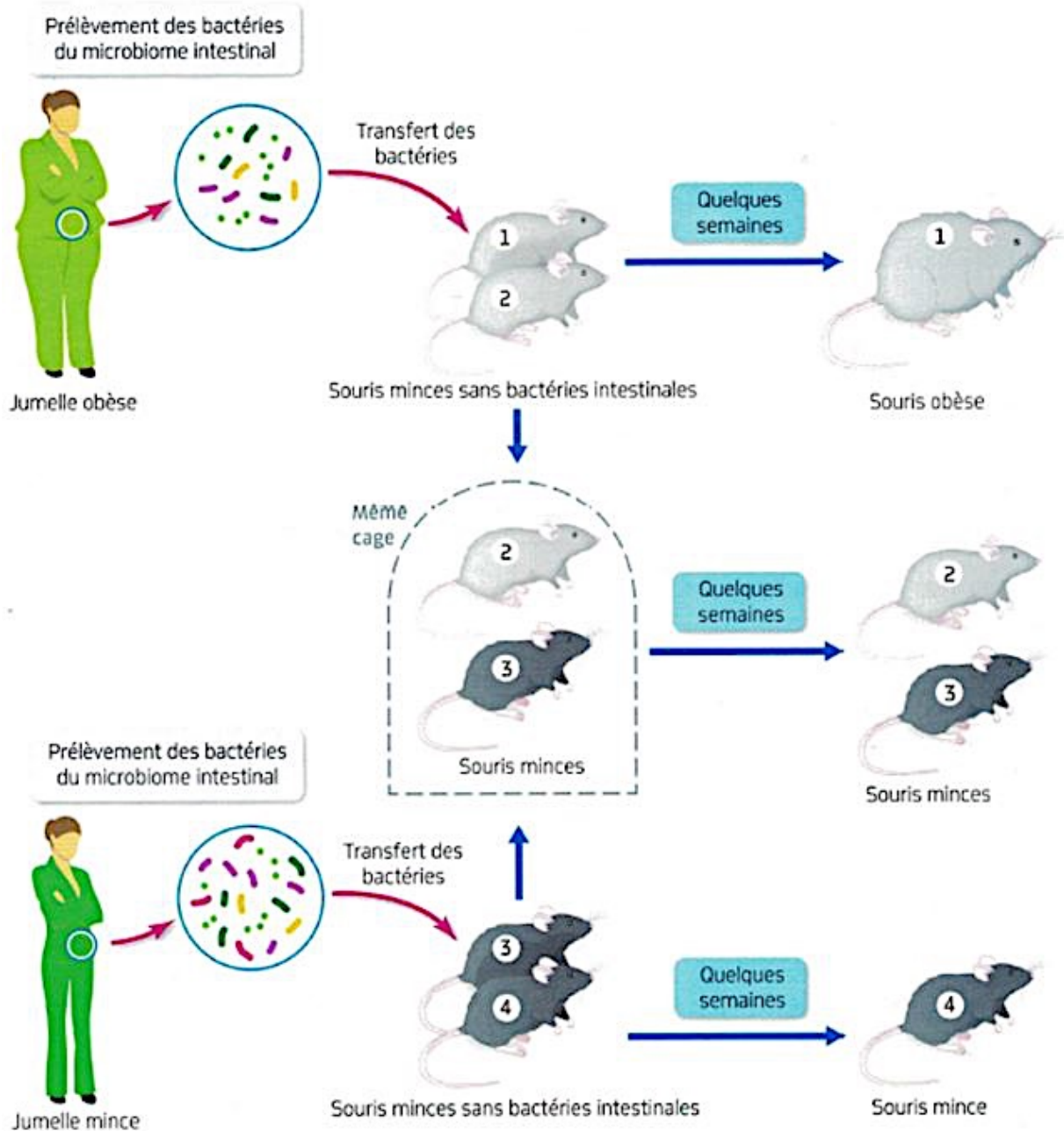


Figure 23 : Schéma d'une étude menée aux Etats-Unis (112)

Les chercheurs ont ensuite remplacé la nourriture de départ par de la nourriture plus riche en graisses ou en glucides et ils se sont rendus compte que cela avait une influence fondamentale sur l'effet du transfert du microbiote intestinal. En effet, les souris obèses continuaient à grossir en présence des selles de souris minces et le microbiote intestinal n'était pas modifié. L'impact de l'alimentation est donc essentiel (112).

5.2.2. Le diabète de type I

Le diabète de type I, aussi appelé **diabète insulino-dépendant** (DID), est une maladie auto-immune correspondant à une hyperglycémie prolongée due à la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas qui produisent l'insuline, hormone hypoglycémisante⁴⁵. Ce DID touche environ 10 % des diabétiques et survient surtout chez les jeunes. Il est lié à une prédisposition génétique mais peut aussi être déclenché par des éléments extérieurs.

Des études récentes (Murri et al., 2013) suggèrent que des modifications dans la composition du microbiote intestinal peuvent être liées à son développement. Chez l'Homme, on a observé, au moment du diagnostic ou chez des personnes à fort risque de développer la maladie, un déséquilibre du microbiote intestinal avec augmentation en *Bacteroidetes* et appauvrissement en *Lactobacillus* (118) (119).

5.2.3. Le diabète de type II

Le diabète de type II, aussi appelé **diabète non insulino-dépendant** (DNID), est une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique (supérieure à 1,26 g/L) provoquée par une baisse de sensibilité des cellules à l'insuline, notamment sous l'effet de l'obésité et de la sédentarité : on parle alors d'insulino-résistance. Pour répondre à cette baisse de sensibilité, les cellules du pancréas produisent davantage d'insuline mais elles finissent par ne plus répondre par épuisement. La production d'insuline devient alors insuffisante, ce qui conduit à une hyperglycémie prolongée et à une baisse importante de leur principal « carburant » dans les cellules. Ce déséquilibre glycémique entraîne en particulier des lésions vasculaires (artères et micro-vaisseaux) qui accélèrent l'athérosclérose et provoquent à long terme infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artérite des membres inférieurs.

Le DNID touche 90 % des diabétiques et se manifeste généralement après 40 ans bien qu'il soit diagnostiqué vers 65 ans en moyenne (120). Malgré une prédisposition génétique, le mode de vie semble être le principal facteur de risque : la sédentarité, le surpoids et l'obésité, l'hypercholestérolémie ou encore l'hypertension, augmentent le risque de développer un DNID sans que les raisons soient clairement identifiées. Une dysbiose pourrait être en partie responsable de cette pathologie. Une étude récente (Chassaing et al., 2014) montre des différences entre le microbiote intestinal de sujets sains et celui de sujets atteints de DNID (122).

⁴⁵ En cas d'hyperglycémie, les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas libèrent de l'insuline dans le sang. Arrivées au foie, les molécules d'insuline vont déclencher la transformation du glucose en glycogène et l'accroissement des entrées de glucose dans les adipocytes du foie où il sera mis en réserve

On observe notamment une diminution des *Firmicutes* (et plus particulièrement des espèces *Clostridium*) chez des sujets diabétiques (123) (124). Cette dysbiose a pour conséquence un changement de perméabilité intestinale et donc une augmentation de la translocation, de l'intestin vers le foie et le tissu adipeux, de bactéries et/ou de fragments de bactéries avec présence de composés bactériens sanguins (LPS et peptidoglycane). Chez l'Homme, le taux de LPS issus du microbiote intestinal est significativement augmenté dans les DNID. Ainsi, un dysfonctionnement du système immunitaire intestinal pourrait modifier le microbiote intestinal et favoriser le développement du DNID (121).

5.3. Les maladies extra-intestinales

5.3.1. Les allergies et l'asthme de l'enfant

Le microbiote intestinal ayant des effets immuno-régulateurs, on peut imaginer que des dysbioses peuvent conduire à un dysfonctionnement du système immunitaire provoquant inflammations chroniques et allergies. Plusieurs études sur des enfants ont montré des relations de ce type (Panzer et Lynch, 2015 ; Ohnmacht et al., 2015) : le microbiote d'enfants allergiques est moins diversifié que celui d'enfants non allergiques. Par ailleurs, la présence dans l'intestin de certaines souches bactériennes comme *Clostridium difficile* semble prédisposer les patients au développement d'allergies cutanées (*e.g.* eczéma) et respiratoires (*e.g.* asthme⁴⁶). A l'inverse, la diminution de certaines souches bactériennes comme *Lactobacillus* et *Bifidobacteria* est corrélée à une augmentation de l'apparition de syndromes atopiques (hypersensibilité) (85) (125) (126).

De plus, dans les pays développés, l'appauvrissement du contenu alimentaire en fibres est un autre facteur entraînant une diminution de la diversité microbienne (cf. § 1.4.2). Une étude (Trompette et al., 2014) a en effet mis en évidence que des souris nourries avec un régime pauvre en fibres (taux sanguins de propionate faibles) étaient très sensibles aux allergies pulmonaires dues aux acariens (127).

⁴⁶ Pathologie respiratoire chronique due à une inflammation des bronches réagissant de façon excessive à certains facteurs

L'asthme de l'enfant associé à l'allergie alimentaire présente fréquemment un tableau de syndrome dermo-respiratoire avec une dermatite atopique (ou eczéma atopique) persistante. La dermatite atopique est une maladie chronique inflammatoire de la peau caractérisée par une sécheresse cutanée associée à des lésions de type eczéma évoluant par poussées. Cette pathologie pourrait être le point d'entrée de l'allergie alimentaire, puis respiratoire (Figure 24). Il existe en effet des allergènes inhalés et des allergènes alimentaires dans l'air inhalé qui peuvent traverser la peau eczémateuse entraînant par la suite une hypersensibilité de type I IgE-dépendante aux allergènes alimentaires et respiratoires (87) (128).

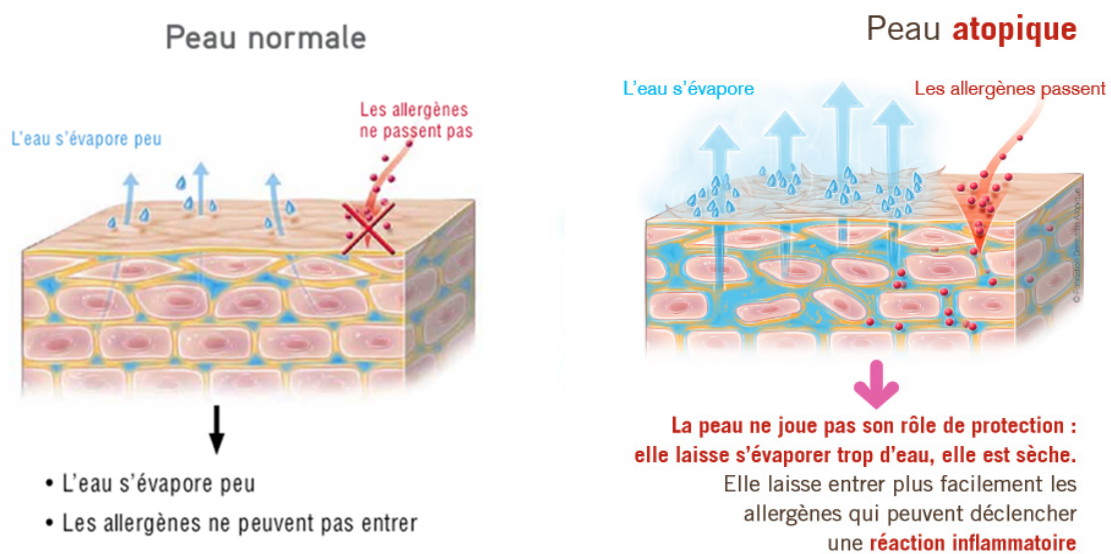


Figure 24 : Schéma d'une peau normale et d'une peau atopique (87)

L'allergie alimentaire est un facteur de sévérité de la crise d'asthme. L'association asthme et allergies alimentaires est susceptible d'entraîner des événements respiratoires graves, surtout chez les multi-allergiques alimentaires.

D'après une étude sur des souris (Herbst et al., 2011), il s'avère que des souris axéniques sont caractérisées par une aggravation de l'asthme induit par des allergènes, contrairement à des souris conventionnelles. Cette hypersensibilité aux allergènes disparaît une fois un microbiote introduit dans les intestins des souris axéniques (129) (130).

La fréquence de l'asthme et des allergies, ainsi que la gravité des symptômes résultant de leur association, impose donc une recherche systématique de la présence d'allergies chez les asthmatiques (131) (132).

5.4. Les maladies du système nerveux central

5.4.1. Sclérose en plaques

La **sclérose en plaques** (SEP) est une maladie auto-immune neurodégénérative et inflammatoire, se manifestant par poussées et ciblant principalement la myéline qui entoure les axones des neurones du SNC. L'apparition de plaques démyélinisées est associée à un infiltrat inflammatoire principalement composé de macrophages et de lymphocytes T (LT CD4+ et LT CD8+). Les gaines de myéline sont altérées par les lymphocytes T activés, ce qui perturbe ou empêche la neurotransmission. Touchant en majorité les femmes, la SEP entraîne des lésions neurologiques qui provoquent des perturbations sensibles, motrices et cognitives. La pathogénicité de la SEP est envisagée sous trois aspects : génétique, viral et immunitaire.

L'**encéphalomyélite auto-immune expérimentale** (EAE), modèle animal de la SEP en laboratoire, a permis d'étudier les mécanismes, en particulier immunitaires, qui pourraient être impliqués dans la SEP (133) (134). Une étude (Cabre et al., 2017) a montré que des souris axéniques sont résistantes à l'EAE mais que leur colonisation par des bactéries de type *Clostridium* conduit à une sévère EAE. Au cours de l'EAE, certaines souches bactériennes comme *Bacteroides fragilis* sont protectrices par induction de lymphocytes T régulateurs⁴⁷ (134).

L'étude du microbiote d'enfants atteints de SEP a mis en évidence une diminution du groupe de *Parabacteroides* et une augmentation du groupe des *Firmicutes*. On a également remarqué qu'une abondance en *Fusobacterium* retardait la survenue de poussées ultérieures. Cependant, il est encore difficile d'affirmer avec certitude si ces modifications du microbiote favorisent la SEP ou en sont la conséquence (134).

5.4.2. Autisme

L'autisme est un « trouble envahissant du comportement » qui apparaît précocement au cours de l'enfance avant l'âge de trois ans et qui persiste tout au long de la vie. C'est une pathologie caractérisée par des difficultés (voire l'incapacité) à établir des interactions sociales ou à communiquer, associées à des troubles du comportement et des difficultés d'apprentissage.

⁴⁷ Sous-population de lymphocytes T CD4+ ayant la propriété d'inhiber la prolifération de lymphocytes T effecteurs

Des études chez l'enfant (Wakefield et al., 2000 ; Wang et al., 2011 ; Aw et Fukuda, 2015) ont montré qu'il existait une forme de dysbiose chez les enfants autistes avec diminution des espèces *Bifidobacterium spp*⁴⁸ et *Akkermansia muciniphila* et augmentation de *Lactobacillus* (135). Chez des enfants autistes souffrant de troubles gastro-intestinaux, on a pu mettre en évidence une augmentation des phylotypes appartenant à la famille *Alcaligenaceae* et au genre *Sutterella*, plus particulièrement les espèces *S. wadsworthensis* et *S. stercoricanis*. De plus, de grandes quantités de *Bacteroidetes* ont été retrouvées chez un groupe d'enfants atteints d'autisme sévère (136) (137).

D'après des études sur la souris (Hsiao et al., 2012 ; Hsiao et al., 2013), il s'avère que le microbiote de souris ayant des troubles autistiques contient moins de bactéries de l'espèce *Bacteroides fragilis* que celui de souris sans troubles autistiques (138). Il a aussi été montré que ces souris pouvaient développer un comportement d'anxiété et une automutilation si elles présentaient une dysbiose durant une période précise de leur croissance (97) (139).

5.4.3. Dépression

D'après l'OMS, la dépression, première cause d'incapacité dans le monde, est un trouble mental se caractérisant par une tristesse, une perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil ou un appétit perturbé, une certaine fatigue et des problèmes de concentration. Sa prévalence est estimée à 5 % de la population mondiale et 7,8 % de la population générale âgée de 15 à 75 ans en France.

Il existe un lien entre l'inflammation de bas grade⁴⁹, le microbiote intestinal et la dépression. En effet, plusieurs éléments suggèrent que les troubles inflammatoires pourraient être impliqués dans certains sous-types de dépression *via* une boucle bidirectionnelle : la dépression faciliterait les réponses inflammatoires de bas grade, de même que l'inflammation de bas grade favoriserait à son tour la dépression (Figure 25) (140).

Des dysbioses ont été décrites chez des patients atteints de dépression avec diminution du genre *Lachnospiraceae* et modification des quantités relatives des genres *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Oscillibacter* et *Bacteroidetes* : il y a soit prédominance de certaines bactéries potentiellement nuisibles, soit réduction de certaines bactéries potentiellement bénéfiques.

⁴⁸ spp. (species pluralis) signifie toutes les espèces du genre

⁴⁹ Forme d'inflammation sans signe clinique, en dessous du seuil de perception de douleur

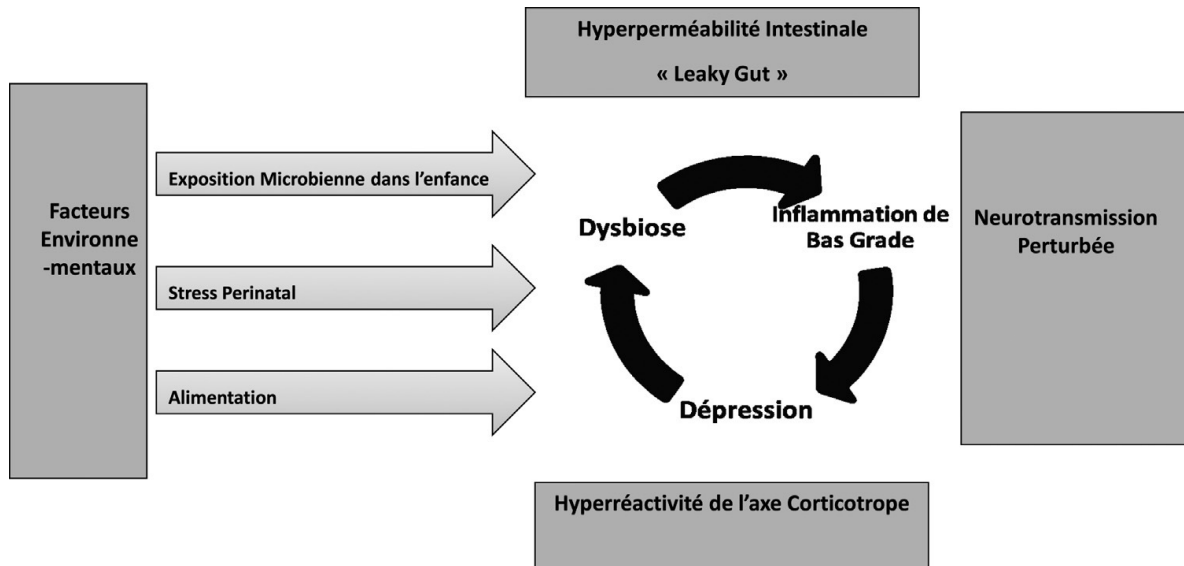


Figure 25 : Schéma des interactions entre dysbiose, inflammation de bas grade et dépression (140)

Ces modifications pourraient être accompagnées d'une augmentation de la perméabilité intestinale ou « leaky gut » pouvant contribuer à certaines pathologies inflammatoires. Cette hyperperméabilité intestinale serait la cause de translocations de fragments bactériens (LPS) directement impliqués dans l'activation des processus neuro-inflammatoires. Les ganglions lymphatiques pourraient alors favoriser le développement et le maintien d'une réponse inflammatoire de bas grade. L'hyperperméabilité intestinale serait donc impliquée dans la physiopathologie de certaines dépressions.

Ensuite, ces dysbioses seraient associées à une augmentation de la sécrétion de cortisol (avec hyperréactivité au stress et défaut de feedback inhibiteur) favorisant le développement et le maintien d'une réponse inflammatoire. Cette hyperactivation impliquerait une action inefficace des hormones glucocorticoïdes sur des tissus cibles pouvant conduire à une activation immunitaire.

Enfin, ces dysbioses pourraient s'accompagner d'altération de la neurotransmission au sein du SNC. L'**acide gamma-aminobutyrique** (GABA pour « *gamma-aminobutyrique acid* ») est le principal neurotransmetteur inhibiteur cérébral et un dysfonctionnement du système GABAergique pourrait être impliqué dans la dépression. D'après des études sur des souris saines (Bercik et al., 2011 ; Bravo et al., 2011), le microbiote intestinal participerait à la régulation de ce système (141) (142).

Par ailleurs, d'autres neurotransmetteurs de la dépression comme la sérotonine semblent être influencés par le microbiote intestinal. Plusieurs études sur des souris (Wikoff et al., 2008) ont montré une potentielle régulation du métabolisme du tryptophane (précurseur de la sérotonine) et du système sérotoninergique dans des conditions physiologiques, par le microbiote intestinal (143) (145).

En conséquence, des perturbations au sein de la voie de communication des neuropeptides⁵⁰ pourraient s'accompagner du développement d'une dépression. Plusieurs essais précliniques sur des souris (Painsipp et al., 2008 ; Painsipp et al., 2010) suggèrent que les neuropeptides pourraient prévenir le développement d'une symptomatologie anxio-dépressive secondaire à une activation immunitaire. Le système des neuropeptides influencerait la composition du microbiote intestinal par son effet antimicrobien direct, notamment contre *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* et *Lactobacillus acidophilus* (144) (145).

Enfin, des facteurs environnementaux tels que l'exposition microbienne dans l'enfance, le stress périnatal ou l'alimentation pourraient entraîner une dysbiose et donc favoriser une symptomatologie dépressive (140).

⁵⁰ Peptide sécrété par un neurone et ayant essentiellement une fonction de neuromodulateur

III. APPROCHES THERAPEUTIQUES

Nous venons de voir que divers facteurs sont à l'origine du déséquilibre du microbiote intestinal qui, déséquilibré, peut entraîner le développement et/ou l'entretien de pathologies diverses intestinales, métaboliques ou extra-intestinales avec, souvent, des conséquences néfastes pour l'organisme. Il est alors indispensable de considérer le microbiote intestinal dans les schémas thérapeutiques que ce soit en préventif ou en curatif.

Il existe différentes possibilités pour maintenir ou rééquilibrer le microbiote intestinal : l'apport de probiotiques, de prébiotiques, de symbiotiques et la transplantation fécale.

1. Apport de probiotiques

1.1. Définition

L'OMS décrit les probiotiques comme des « micro-organismes vivants (bactéries et levures), non pathogènes et démontrés comme bénéfiques pour la santé de l'hôte lorsqu'ils sont consommés en quantité suffisante ». Les probiotiques améliorent l'équilibre du microbiote intestinal, neutralisent les désordres de cet équilibre, diminuent le risque de colonisation par des bactéries pathogènes, restaurent la fonction intestinale de barrière immunologique et réduisent la réponse immunitaire pro-inflammatoire. Ils exercent un rôle préventif et curatif dans certaines pathologies digestives et parfois extra-digestives.

On distingue quatre grands groupes de probiotiques :

- les bactéries lactiques aussi appelées « ferments lactiques » (*Lactobacillus* et *Coccus*) qui dégradent les glucides en acide lactique,
- les bifidobactéries qui dégradent le glucose en acides lactique et acétique,
- les levures (146),
- d'autres bactéries sporulées, dont *Bacillus subtilis* et *Bacillus cereus*.

Les souches bactériennes *Bifidobacteria spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus spp.*, certaines souches d'*Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* et la levure *Saccharomyces boulardii*, naturellement présentes dans le microbiote intestinal, ont été particulièrement étudiées et sont utilisées comme probiotiques (Tableau 2) (147).

Tableau 2 : Principales bactéries utilisées comme probiotiques dans les pathologies digestives (149)

Bifidobacterium <i>B. animalis</i> subsp. <i>animalis</i> <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> * <i>B. bulgaris</i> <i>B. infantis</i> * <i>B. longum</i> *	<i>L. plantarum</i> * <i>L. reuteri</i> <i>L. salivarius</i>
	Bacillus <i>B. coagulans</i>
	Saccharomyces <i>S. boulardii</i>
Lactobacillus <i>L. acidophilus</i> * <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> * <i>L. casei</i> * <i>L. farciminis</i> <i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. gasseri</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. paracasei</i>	Escherichia <i>E. coli</i> strain (Nissle 1917)
	Streptococcus <i>S. salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> *
	Enterococcus <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>

On trouve des probiotiques dans certains aliments tels que les produits laitiers, dans les compléments alimentaires, des laits infantiles enrichis. Il existe également des médicaments, sous forme de comprimés, gélules ou sachets, contenant une seule ou une combinaison de plusieurs souches de bactéries. La quantité de micro-organismes varie considérablement entre les différents produits mais il est nécessaire qu'ils renferment plus de 100 millions à 10 milliards de micro-organismes par dose pour être efficaces. L'administration de certaines souches est efficace dans le traitement de l'intolérance au lactose, la prévention et le traitement de la diarrhée aiguë, la constipation, la prévention de la diarrhée post-antibiotiques, l'aide à l'éradication d'*Helicobacter pylori*, ainsi que le traitement de nombreuses formes du SII.

Les effets des probiotiques résultent de leurs interactions avec les nutriments présents dans la lumière intestinale, le microbiote intestinal et les cellules épithéliales (146). Toutefois, il existe trois types d'effets indésirables potentiels qui peuvent être envisagés chez des sujets fortement affaiblis :

- des infections locales ou systémiques (bactériémie ou endocardite) dues aux *Lactobacillus* ou aux *Bifidobacteria*,
- des effets indésirables métaboliques (diarrhées et lésions intestinales) suite à l'administration de probiotiques en quantité trop importante,

- des symptômes de types fièvre, nausées, vomissements, diarrhées sanglantes ou douleurs abdominales importantes, dans certaines situations physiopathologiques (déficit immunitaire, immunodépression iatrogène) dont les causes ne sont pas connues et pour lesquelles un avis médical s'avère nécessaire (146).

Dans les compléments alimentaires, laits enrichis et médicaments, la viabilité des probiotiques doit être assurée par une bonne méthode de dessiccation, un enrobage protecteur, des conditions de stockage adéquates et de bons procédés de réhydratation. A noter que la stabilité des probiotiques durant le stockage est inversement liée à la température.

1.2. Aspect réglementaire

En Europe, le statut des probiotiques diffère d'un pays à l'autre. En France, le cadre réglementaire actuel intègre la grande majorité des probiotiques dans le statut « complément alimentaire » hormis Ultra-Levure[®] et Lactéol[®] qui sont des médicaments. En effet, les compléments alimentaires, d'après la définition donnée par le décret n° 2006-352 du 20 mars 2006, sont « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ». Il ne s'agit donc pas d'allégations thérapeutiques mais seulement d'allégations nutritionnelles ou de santé⁵¹. Les probiotiques occupent une place particulière du fait du nombre de leurs applications.

D'après le même décret, « tout complément alimentaire mis sur le marché en France après le 26 mars 2006 doit être déclaré à la **Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF)** ». La déclaration doit comporter la dénomination de vente, la posologie avec la dose journalière recommandée et des avertissements tels que « Ne pas dépasser la dose journalière recommandée », « Tenir hors de la portée des enfants » et « Les compléments alimentaires ne se substituent pas à une alimentation variée et équilibrée ».

En ce qui concerne les demandes d'allégations de santé, un dossier doit être déposé à la DGCCRF pour examen. Il sera ensuite envoyé à l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA) qui rendra ultérieurement un avis positif ou négatif.

⁵¹ Ce qui signifie qu'ils ne peuvent pas prétendre traiter ou soulager une pathologie

Concernant l'étiquetage, l'*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* préconise de préciser sur l'emballage des produits contenant des probiotiques :

- le nom exact et l'origine du composé actif,
- la dose journalière du composé actif,
- les effets positifs sur l'hôte et les avertissements (148).

2. Apport de prébiotiques

2.1. Définition

Les prébiotiques sont des fibres alimentaires solubles de nature inerte, non digestibles par les enzymes de l'intestin humain. Il s'agit de glucides complexes non digérés par le haut du tube digestif mais fermentés dans sa partie terminale par les bactéries coliques. Les prébiotiques participent au maintien de l'équilibre du microbiote intestinal et préviennent les troubles intestinaux. Substrats indispensables à certains micro-organismes (en particulier, *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*), ils équilibrent le microbiote intestinal sans l'apport de bactéries exogènes à la différence des probiotiques.

L'alimentation est la seule source de prébiotiques. Ainsi, avoir une alimentation variée et équilibrée, privilégiant les aliments riches en fibres, comme les légumes et les fruits frais, est indispensable pour préserver l'équilibre du microbiote intestinal (149). Les prébiotiques les plus utilisés sont les oligosaccharides tels que le galacto-oligosaccharide et le fructo-oligosaccharide, présents dans des aliments comme la banane, la tomate, l'asperge, le poireau, l'endive, les légumes secs et les céréales complètes (150).

Les mécanismes impliqués dans les effets bénéfiques de ces prébiotiques sont les suivants :

- la modification du microbiote en favorisant la fermentation par une flore bénéfique tout en inhibant la présence de certains pathogènes,
- la modulation des activités microbiennes, également par la fermentation,
- l'interaction directe de ces fibres alimentaires avec des éléments impliqués dans la physiologie intestinale.

Les prébiotiques représentent un grand potentiel thérapeutique pour les maladies associées à une dysbiose, comme les pathologies infectieuses de l'intestin ou les allergies. Néanmoins, comme pour les probiotiques, il est nécessaire d'identifier le type de prébiotique à utiliser, les dosages, les modalités d'administration et de confirmer leur efficacité (149). Ils doivent

démontrer certaines propriétés, lors d'essais cliniques, et répondre à trois critères de sélection *in vitro* et *in vivo* pour être qualifiés de « prébiotique » :

- Résistance à la digestion : les prébiotiques testés doivent résister à l'hydrolyse acide dans l'estomac, aux enzymes digestives et à l'absorption intestinale afin d'être délivrés intacts dans le côlon.
- Fermentation par la flore intestinale : les produits testés doivent pouvoir être métabolisés par des bactéries commensales de l'intestin.
- Stimulation sélective de la croissance et de l'activité métabolique de bactéries intestinales.

Les effets prébiotiques ont été décrits et prouvés à des degrés variés en fonction de l'avancée des travaux les concernant (Tableau 3).

Tableau 3 : Effets positifs sur la santé obtenus avec des prébiotiques (152)

Effets prébiotiques	Mécanismes prébiotiques
Effets prouvés par des études cliniques et acceptés par la communauté scientifique	
♦ Modulation de la flore intestinale	♦ Fermentation sélective par la flore bénéfique commensale au détriment des pathogènes entériques
♦ Amélioration de la motilité intestinale et soulagement de la constipation	♦ Augmentation de la pression osmotique, production de butyrate (source d'énergie pour les colonocytes), production de gaz et augmentation de la biomasse bactérienne
Effets nécessitant une démonstration scientifique et médicale rigoureuse pour être admis	
♦ Stimulation de l'absorption des minéraux et réduction des risques d'ostéoporose	♦ Acidification du milieu améliorant la solubilisation minérale
♦ Effets hypolipidémiques et hypoglycémiques	♦ Production d'acétate et de propionate modulant la lipogenèse et la néoglucogenèse hépatiques, induction de la sécrétion d'hormones intestinales (incrétines)
♦ Diminution des diarrhées	♦ Inhibition de la flore pathogène en favorisant la croissance de la flore bénéfique, fixation aux sites d'adhésion des pathogènes
♦ Immunomodulation et effets anti-inflammatoires	♦ Modulation du système immunitaire via la flore endogène, production d'acides gras anti-inflammatoires
♦ Prévention du cancer colorectal	♦ Modulation du système immunitaire via la flore endogène, production de butyrate inhibant la prolifération des cellules cancéreuses, inhibition de la flore présentant une activité pro-carcinogène

Les prébiotiques potentiels doivent pouvoir favoriser principalement la croissance des *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* du tractus digestif et induire chez celles-ci la production de métabolites et d'enzymes bénéfiques pour l'hôte. Certains effets indésirables peuvent survenir après l'ingestion de prébiotiques suite à leur fermentation dans le côlon, tels que des flatulences, des douleurs abdominales et des diarrhées osmotiques. Ces désordres restent cependant limités et liés à une consommation excessive (151).

2.2. Aspect réglementaire

En France, les prébiotiques sont considérés au même titre que les probiotiques, comme des compléments alimentaires. Les allégations de santé proposées pour ces produits sont donc soumises à la même réglementation et doivent respecter les mêmes critères que ceux décrits pour les probiotiques (cf. § III.1.2).

Concernant l'étiquetage, il est semblable à celui des probiotiques (148).

3. Apport de symbiotiques

Les symbiotiques sont composés de probiotiques et de prébiotiques qui exercent leurs effets bénéfiques, stimulant la croissance des bactéries intestinales protectrices. Les prébiotiques sont d'autant plus efficaces qu'ils sont utilisés avec les probiotiques car leur association pourrait favoriser la survie et l'activité des probiotiques (148).

4. Transplantation de microbiote fécal

4.1. Définition et contexte d'utilisation

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), la **transplantation de microbiote fécal (TMF)**, également appelée « greffe fécale », « fécalothérapie » ou encore « bactériothérapie fécale », consiste à introduire les selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer et reconstituer son microbiote intestinal altéré et de l'aider à lutter contre des bactéries pathogènes. En d'autres termes, cela consiste à réintroduire à un patient une communauté stable, saine et exhaustive de micro-organismes intestinaux pour corriger son microbiote déséquilibré.

La TMF est un traitement très ancien puisqu'elle était déjà pratiquée en Chine au IV^{ème} siècle, le concept de TMF étant décrit dans le « *Handbook of Emergency Medicine* » par le chinois Ge Hong pour traiter des patients présentant une diarrhée sévère. La première description scientifique de TMF a été publiée par Eiseman en 1958 chez quatre patients souffrant de CPM et traités par des lavements de selles d'un donneur sain. C'est en 1983 que la TMF, dans le cadre de l'**infection à *Clostridium difficile* (ICD)**, a été rapportée pour la première fois (151). Son efficacité n'a cependant été reconnue, en Europe, qu'en 2013 lors de la première étude randomisée (152) (153).

Nous avons vu que les ICD sont la cause la plus fréquente de diarrhées nosocomiales et qu'elles représentent 20 à 25 % des diarrhées post-antibiotiques (cf. § II.5.1.1). Parmi les facteurs de risque, une prise d'antibiotiques de plus de 7 jours est le plus important (plus de 90 % des patients ont reçu un traitement antibiotique dans les 14 jours précédant l'infection). Dès que le diagnostic d'ICD est posé, des mesures générales doivent être prises, *i.e.* arrêt du traitement antibiotique dans la mesure du possible, prise de ralentisseurs du transit intestinal et réhydratation du patient.

Actuellement, pour le traitement d'un premier épisode d'ICD non sévère, il est recommandé d'utiliser du métronidazole, antibiotique antibactérien antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazolés. Aussi efficace que la vancomycine (antibiotique glycopeptide), le métronidazole est préféré en raison du risque de sélection d'entérocoques résistants aux glycopeptides (Figure 26). De plus, la vancomycine reste réservée au traitement des premiers épisodes d'ICD sévère pour lesquels le métronidazole a un taux d'échec thérapeutique plus fréquent que la vancomycine.

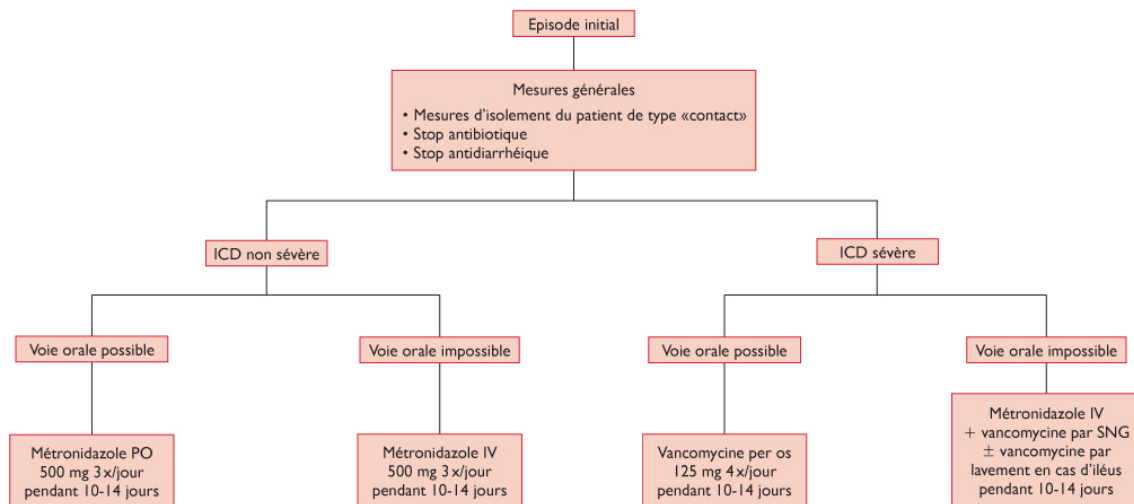


Figure 26 : Prise en charge d'un épisode initial d'infection à *Clostridium difficile* (154)

Quel que soit le traitement instauré, environ 25 % des patients présentent une récurrence avec réapparition des diarrhées dans les deux mois qui suivent le premier épisode. Le traitement de la première récurrence est identique au traitement de l'épisode initial (Figure 27). Dès la deuxième récurrence, un schéma « dégressif » de vancomycine pendant 35 à 42 jours est recommandé, le métronidazole étant contre-indiqué du fait de sa neurotoxicité potentielle.

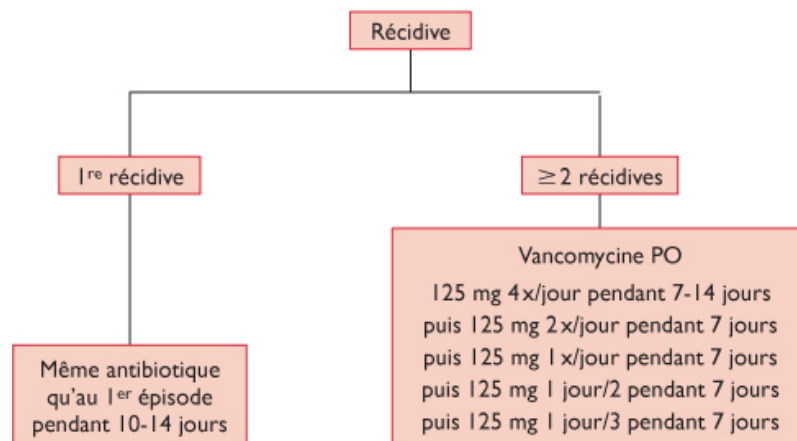


Figure 27 : Prise en charge des récurrences d'infection à *Clostridium difficile* (154)

Il existe deux mécanismes physiopathologiques pour la récurrence d'ICD : la dysbiose et la résistance de *Clostridium difficile* au métronidazole et à la vancomycine. En effet, l'administration d'antibiotiques provoque une dysbiose, réduit la diversité du microbiote intestinal et la résistance à la colonisation (Figure 28, A). En l'absence d'infection par un micro-organisme, la dysbiose est transitoire et le microbiote retrouve sa diversité (Figure 28, B).

L'ICD, en revanche, peut entraîner une dysbiose persistante (Figure 28, C). La TMF restaure alors la diversité du microbiote intestinal, rétablit la résistance à la colonisation, a un effet réparateur immédiat et durable sur le microbiote intestinal des patients (Figure 28, D) (154). La TMF est caractérisée, après le transfert, par une diminution de *Clostridium difficile* voire sa disparition, et l'évolution favorable d'un écosystème dominé par des bactéries potentiellement nocives vers un profil microbien sain (155). En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de situations contre-indiquant la TMF (156).

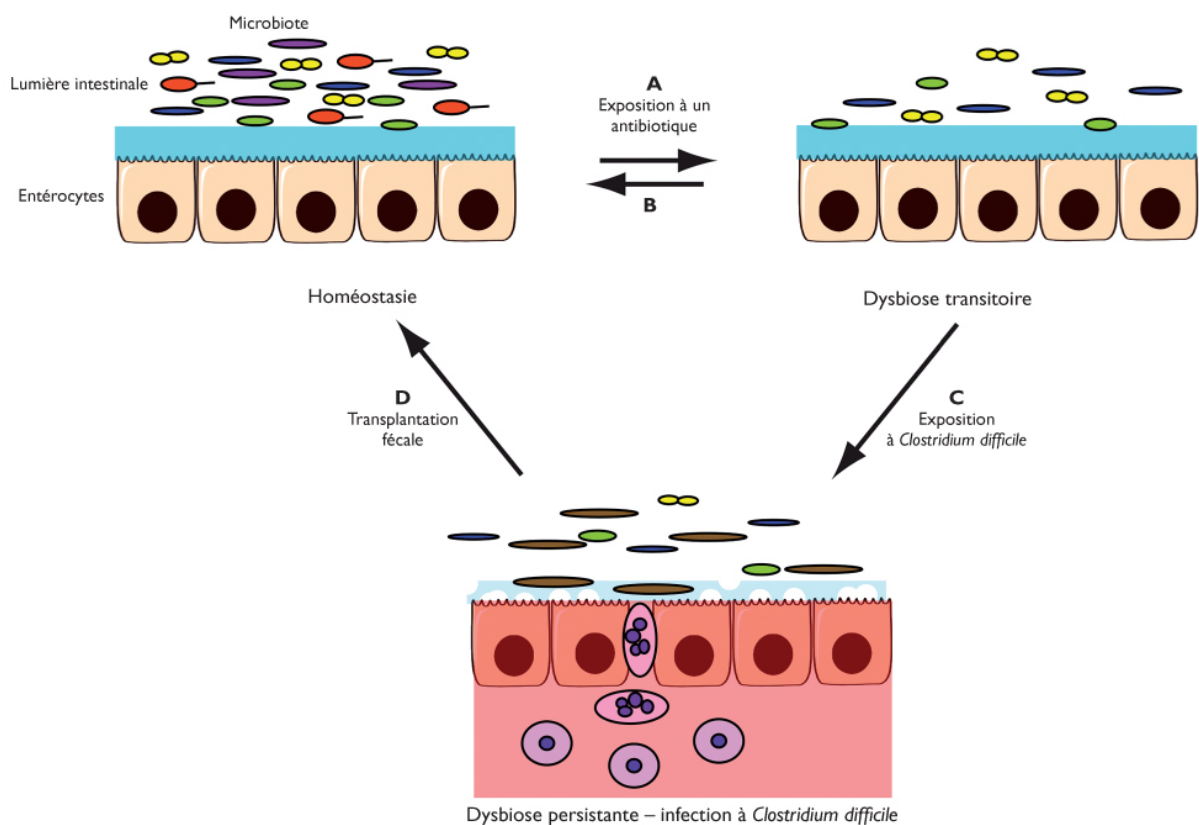


Figure 28 : Perturbation de l'homéostasie du microbiote intestinal par les antibiotiques et l'ICD et correction de la dysbiose suite à la TMF (142)

A ce jour, la TMF est uniquement indiquée dans le traitement des « infections récidivantes à *Clostridium difficile*, réfractaires au traitement antibiotique conventionnel » ou dans le cas d'absence d'alternative thérapeutique disponible. Cette TMF est le traitement le plus efficace de cette pathologie avec une guérison de 80 à 90 % des patients, supérieure à celle des traitements par antibiothérapie.

Et plus encore, la TMF constitue une approche thérapeutique potentielle pour toutes les pathologies liées à un désordre du microbiote intestinal telles que les MICI, les troubles

fonctionnels intestinaux, l'obésité, les maladies métaboliques et auto-immunes, et les troubles neuropsychiatriques. La TMF pourrait également représenter une indication potentielle dans certains contextes non pathologiques tels que le portage sain de bactéries indésirables (154).

4.2. Cadre législatif et contexte réglementaire

4.2.1. En France

Le **Code de la Santé publique** (CSP) ne prévoit pas de statut particulier pour le microbiote fécal. Cependant, dans la mesure où il est utilisé à visée thérapeutique à l'égard de pathologies humaines, il doit être considéré comme un médicament conformément à l'article L. 5111-1 du CSP. En effet, un médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, etc. » (156). Le statut de médicament exige en France que la préparation des selles en vue d'une TMF soit réalisée sous la responsabilité finale de la **Pharmacie à Usage Intérieur** (PUI) d'un établissement de santé. Lorsque la PUI ne dispose pas de moyens techniques et/ou de locaux appropriés pour préparer les TMF et/ou si l'organisation locale le requiert, une convention de sous-traitance peut être signée avec une autre PUI. Le pharmacien responsable de la PUI « a pour obligation de procéder à la validation pharmaceutique, à la libération et à la dispensation de la préparation ». Toutes les étapes doivent être renseignées dans un dossier de lot et sous réserve de l'accord formalisé par l'Agence Régionale de Santé (ARS) (157).

Toutefois, à ce stade précoce de développement et en l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM), la TMF est uniquement utilisée dans les hôpitaux en tant que « préparation magistrale et hospitalière » (article L.5121-1 du CSP) et dans les essais cliniques (article L.5121-1-1 du CSP). Pour mieux évaluer la balance bénéfice/risque, l'ANSM encourage la mise en place d'essais cliniques contrôlés afin d'évaluer les effets attendus, les risques immédiats (infectieux, allergiques, etc.) mais également les risques à long terme liés au remplacement d'un écosystème complexe de micro-organismes par un autre.

4.2.2. Au niveau international

Les différents pays ne donnent pas le même statut au microbiote intestinal : les Etats-Unis le considèrent comme un médicament alors que d'autres pays comme le Royaume-Uni, le Danemark et les Pays-Bas le considèrent comme un tissu (156) (158).

4.3. Sélection du donneur

Lorsqu'une TMF est envisagée, la première étape consiste en la sélection d'un donneur.

Celui-ci peut être un proche du patient receveur (conjoint ou proche parent) ou un donneur sain anonyme non apparenté. L'avantage d'un donneur choisi dans la famille du receveur est qu'il partage le même environnement et les mêmes habitudes de vie que le patient, limitant ainsi le risque de transmission d'agents pathogènes.

S'il y a recours à un donneur anonyme, il doit être réalisé d'après les principes généraux régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain d'après l'article L.1211-5 du CSP : « Le donneur ne peut connaître l'identité du receveur, ni le receveur celle du donneur. Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don d'un élément ou d'un produit de son corps et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée. Il ne peut être dérogé à ce principe d'anonymat qu'en cas de nécessité thérapeutique ». De même, « le(s) don(s) d'un même donneur peu(ven)t être destiné(s) à des receveurs différents conformément au fait qu'il n'existe pas d'argument en l'état des connaissances en faveur d'un donneur unique dirigé vers un seul receveur ». L'unicité du don n'apparaît donc pas être un pré-requis indispensable (155).

Quel que soit le type de donneur présélectionné, celui-ci est soumis à un questionnaire rigoureux sur son état clinique, ses traitements médicamenteux et ses antécédents médicaux et de voyage. En plus de ce questionnaire, un entretien médical, des prélèvements de sang et de selles sont réalisés dans le cadre d'un bilan biologique classique et pour le dépistage de virus, bactéries et parasites (voir Annexe 1). Le bilan biologique doit comporter au moins une glycémie à jeun, une créatinine, un bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, phosphatase alcaline et bilirubine), une CRP⁵², une numération de la formule sanguine, un INR⁵³ et un TCA⁵⁴. Ensuite, un dépistage du CCR doit être réalisé à l'aide d'un FOBT dans les selles.

⁵² La CRP (protéine C-réactive) joue un rôle important dans les réactions inflammatoires et sert de marqueur biologique à celles-ci.

⁵³ L'INR (International Normalized Ratio) fait partie des marqueurs qui permettent de surveiller certains facteurs sanguins impliqués dans la coagulation

⁵⁴ Temps de Céphaline Activée : Test semi-global de la coagulation sanguine

Ces selles doivent obligatoirement faire l'objet d'un examen macroscopique (aspect, absence de glaires ou de sang) voire microscopique (en particulier, absence d'hématies et de trainée de mucus de leucocytes). De plus, le dosage de la calprotectine fécale doit également être effectué pour écarter tout donneur présentant une inflammation de la muqueuse intestinale. Enfin, des tests de dépistage de maladies transmissibles sont aussi réalisés (voir Annexe 2). Le profil idéal des donneurs ainsi que les critères de non inclusion sont indiqués dans les tableaux ci-dessous (Tableaux 4 à 6).


Tableau 4 : Profil idéal d'un donneur de microbiote fécal (144)

<ul style="list-style-type: none"> - Age : 18-65 ans - IMC<30 - Absence de pathologies chroniques - Absence de traitement curatif au long cours - Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don - Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don - Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale - Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don - Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans les 3 mois précédant le don - Absence d'antécédents de fièvre typhoïde - Aspect macroscopique normal des selles - Dépistage négatif d'agents infectieux (cf. liste proposée en annexe 1)

Tableau 5 : Critères de non inclusion d'un donneur sain de microbiote fécal (144)

CRITERES DE NON INCLUSION	INCLUSION SUR LA BASE D'UNE APPRÉCIATION INDIVIDUELLE
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Episode de diarrhée (>3 selles molles à liquide /j) chez le donneur ou les membres de son entourage ▪ Situations à risque de contamination : <ul style="list-style-type: none"> - Voyage à l'étranger - Contact avec du sang humain (piercing, tatouage, piqûre, plaie, projection, soins dentaires...) - Comportement sexuel à risque - Présence de lésions anales (afin de limiter le risque de transmission du virus du papillome humain et des virus de l'herpès) 	<p>Recherche des évènements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consultation médicale (motif) ▪ Maladie contractée (laquelle, date et durée) ▪ Prise de médicaments (lesquels, date de la dernière prise)

Tableau 6 : Critères de non inclusion absolue/relative d'un donneur sain de microbiote fécal (144)

INFORMATIONS	CRITERES DE NON INCLUSION ABSOLUE	CRITERES DE NON INCLUSION « RELATIVE » (à justifier)
Co-morbidités	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Donneur avec une pathologie chronique connue ▪ Antécédent de fièvre typhoïde ▪ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don 	Donneurs avec antécédents familiaux : <ul style="list-style-type: none"> - MICI (lien de parenté) - maladies auto-immunes (lien de parenté) - cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un traitement curatif au long cours	Donneur traité par anti-infectieux au cours des 3 mois précédant le don ³
Voyages	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Séjour en zone intertropicale au cours des 3 mois précédant le don ▪ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale ▪ Hospitalisations à l'étranger de plus de 24h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)¹ 	
Âge	Donneur mineur ²	Donneur âgé (>65 ans) ⁴
Statut pondéral	Non limitant mais 	Donneur avec IMC>30 ⁵

A partir du questionnaire de présélection et au cours de l'entretien qui suit, il appartient aux médecins de décider de l'inclusion ou non des candidats donneurs, sur la base d'un bilan biologique négatif. L'entretien de présélection est l'occasion pour les professionnels de santé de sensibiliser le donneur potentiel sur l'importance de limiter tout risque de contamination jusqu'au jour du don en lui fournissant des recommandations au niveau de l'alimentation, des voyages et des comportements à risque. Le délai entre le dépistage et le don correspond au délai d'obtention des résultats d'analyse. Il doit être le plus court possible (< 7 jours) afin de réduire le risque potentiel de contamination durant ce laps de temps (Figure 29). C'est pourquoi un deuxième questionnaire accompagné d'un entretien médical est requis immédiatement avant le don. C'est seulement à l'issue de ce second entretien que le donneur sera ou non sélectionné définitivement pour le don (156).

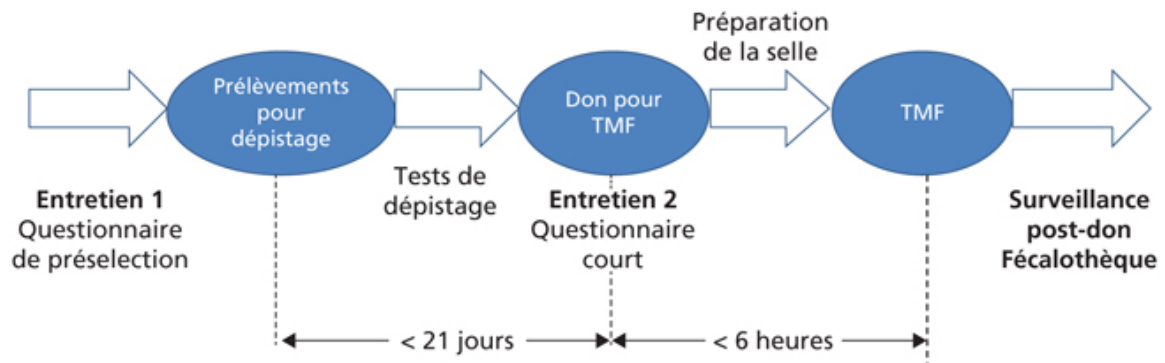


Figure 29 : Chronologie des événements pour le donneur avant une TMF (147)

4.4. Préparation de la suspension fécale

4.4.1. Recueil des selles du donneur

La veille du don, l'utilisation d'un laxatif osmotique (*e.g.* lactulose, lactitol, macrogol, etc.) peut être envisagée afin de faciliter le recueil et la manipulation de l'échantillon. Le jour du don, les selles sont émises, de préférence dans l'établissement de santé réalisant la préparation, afin de réduire le délai entre l'émission du don et l'administration de la préparation. Le don doit être caractérisé par un aspect normal tel que des selles moulées et un examen macroscopique normal avec une absence d'urine, de sang ou de pus. Un délai court de moins de six heures (24 heures maximum) entre le recueil des selles et l'administration de la préparation doit être respecté (112). Toutefois, si les résultats des examens de dépistages préalables ne sont pas encore disponibles, la préparation, congelée à -80°C pour assurer la préservation et la viabilité du microbiote fécal, est stockée en quarantaine. Elle peut être conservée jusqu'à six mois dans ces conditions, sans altération du microbiote fécal ni modification de son efficacité thérapeutique (159). C'est seulement lorsque l'ensemble des résultats du bilan biologique sera disponible avec des résultats négatifs que la préparation pourra être libérée pour utilisation.

A noter qu'une congélation systématique pourrait permettre de limiter le risque de transmission d'agents infectieux et de s'affranchir de l'étape de présélection, le bilan de dépistage étant effectué sur le transplant lui-même (156).

4.4.2. Dilution, filtration et conditionnement

Dans le cas d'une administration immédiate, les selles sont diluées dans du sérum physiologique stérile afin de respecter l'isotonie du prélèvement. Elles sont ensuite

homogénéisées pour obtenir une suspension pâteuse de consistance « bouillie liquide » en évitant la formation de bulles d'air et ainsi l'oxygénation de la préparation. La préparation est ensuite filtrée au moyen de compresses de gaze en coton stérile. Certaines études (Hamilton et al., 2012 ; Ott et al., 2017) ont mis en œuvre un principe de filtration au travers d'une série de tamis autoclavables en acier inoxydable pour enlever les grosses particules, *e.g.* des débris alimentaires non digérés qui pourraient obstruer les systèmes d'administration (160) (161). Cette suspension de matières fécales est ensuite conditionnée pour être administrée par coloscopie ou par sondes (cf. § III.4.5). Le volume final est adapté en fonction de la voie d'administration, c'est-à-dire 25 mL à 60 mL pour la voie haute, et 250 mL à 500 mL pour la voie basse (155). Le conditionnement est réalisé dans des seringues de 60 mL disposant d'un embout permettant le raccordement à la sonde ou au canal à biopsie du coloscope (Figure 30). En cas de besoin, la préparation peut être conditionnée dans des pots ou tubes en matière plastique stérile (155) (159).

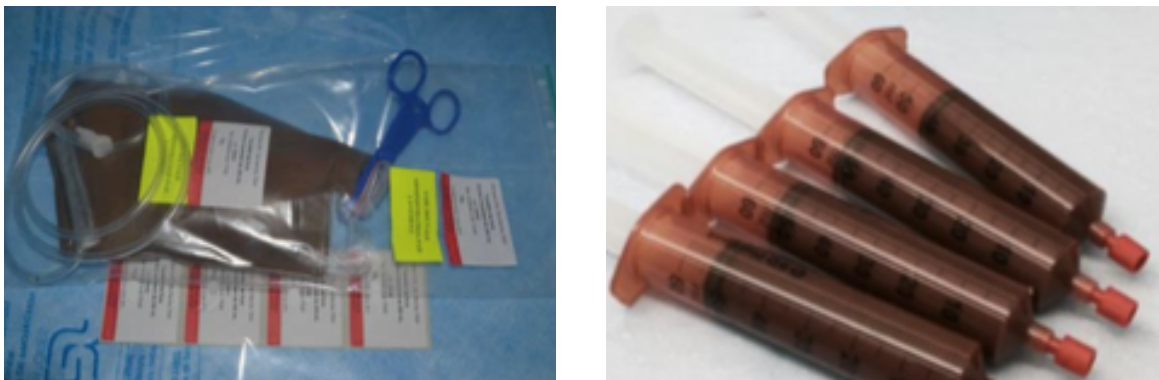


Figure 30 : Conditionnements de la préparation (162)

La préparation, conservée entre + 2 °C et + 8 °C, est alors transportée jusqu'à l'unité de soin réalisant l'administration au patient receveur pour être administrée dans un délai inférieur à 6 heures après l'émission du don.

Dans le cas d'une administration retardée, la dilution est réalisée dans une solution de conservation contenant du glycérol qui permet une conservation par congélation à - 80 °C.

La préparation de microbiote fécal peut également être administrée par voie orale sous forme de gélules avec un taux de succès de 90 % (159) (162).

Louie et al. (2016) ont rempli des gélules de suspensions de selles fraîches de donneurs apparentés. Ce traitement par voie orale est uniquement utilisé, pour le moment, quand aucun autre traitement n'a fait effet ou n'est toléré, à partir de trois récurrences d'ICD. Chaque traitement consiste pour le patient à ingérer 24 à 34 gélules, dans un délai de 5 à 15 minutes. Les gélules sont préparées le jour même de la TMF : 100 g de selles de donneurs sont mises en solution saline, centrifugées, décantées et remises en suspension pour être pipetées et introduites dans des gélules qui sont ensuite scellées. La Food and Drug Administration⁵⁵ (FDA) n'a toujours pas agréé cette technique expérimentale qui constitue pourtant une avancée fantastique (163).

Par ailleurs, Youngster et al. (2014) ont mis en gélules des selles congelées de donneurs non apparentés. Ce traitement par voie orale est utilisé chez des patients âgés de plus de 7 ans, avec au moins trois épisodes d'ICD légers ou modérés ou deux épisodes d'ICD nécessitant une hospitalisation. Les matières fécales ont été mélangées, tamisées, centrifugées et mises en suspension sous forme concentrée dans une solution saline stérile contenant 10 % de glycérol. Ensuite, la suspension a été encapsulée deux fois dans des capsules d'hypromellose et conservée à – 80 °C jusqu'à 6 mois en attendant son utilisation. Les patients doivent ingérer 15 gélules par jour pendant 2 jours consécutifs (165).

Dans ces études, les patients sont suivis avec des questionnaires structurés enregistrant la fréquence des selles, le bien-être général et gastro-intestinal, et les éventuels événements indésirables. Le critère d'évaluation principal est la disparition des signes cliniques et l'absence de rechute (164).

4.4.3. Contrôles de la préparation

Seul un suivi strict du mode opératoire permet de garantir la reproductibilité et la qualité des préparations sachant que les selles de donneurs sont de composition, de volume et de densité variables et qu'elles ne présentent pas de paramètres physico-chimiques ou microbiologiques standardisés. Toutefois, l'aspect, le volume et la viscosité des préparations pourront être contrôlés en fin de fabrication (155).

⁵⁵ Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments

4.4.4. Documentation de la préparation

Pour chaque préparation, un « dossier de lot » (ou dossier de fabrication) indique l'origine des selles en identifiant le donneur, la date et l'heure du don. Il contient également le protocole de fabrication qui relève de la responsabilité de la PUI, en indiquant notamment les locaux, le matériel utilisé et les différentes étapes du procédé. Il est important que ce protocole garantisse le maintien de la qualité du don et l'absence de contamination, de son recueil à l'administration au receveur (156). Le dossier de lot mentionne enfin tous les résultats des examens auxquels a été soumis le donneur sélectionné. Un « dossier de délivrance » avec l'identité du receveur, les justificatifs de l'utilisation de la TMF chez ce patient et son consentement éclairé doit être joint au dossier de lot (155).

4.4.5. Traçabilité et mise en échantillotèque

Une traçabilité rigoureuse doit être mise en place pour permettre d'identifier et faire le lien entre les différentes étapes du prélèvement, les différentes étapes de la transplantation et le(s) donneur(s) et receveur(s). Ainsi, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), une « échantillothèque » aussi appelée « coprothèque » ou « fécothèque » doit être réalisée, regroupant d'une part des selles brutes émises par le donneur lors du premier bilan de dépistage et le jour du don, et d'autre part un échantillon de la préparation finale, *i.e.* le transplant lui-même qui sera administré. Ces échantillons sont conservés dans des conditions de stabilité optimale à – 80 °C durant un minimum de deux ans, temps requis de surveillance des effets indésirables éventuels.

Par ailleurs, dans le cas où une congélation de selles serait requise, il est conseillé de recueillir des données relatives à la méthode de décongélation, au temps nécessaire et au délai entre la décongélation et la transplantation (155) (156).

4.5. Préparation du receveur

Après signature d'un consentement éclairé par le receveur, la transplantation se fait sous contrôle médical, dans le cadre d'une hospitalisation de 48 heures (voir Annexe 3). La prise d'antibiotique doit être arrêtée entre 1 et 3 jours avant la TMF et le patient doit observer un jeûne de 6 heures avant la transplantation. L'administration peut être réalisée par voie haute ou voie basse.

Par voie haute, on introduit la préparation par une **sonde naso-gastrique** (SNG) descendant jusqu'à l'estomac ou une **sonde naso-jéjunale** (SNJ) ou **naso-duodénale** (SND) descendant jusque dans l'intestin (Figure 31). Le volume administré est compris en général entre 25 à 60 mL. La vitesse d'administration doit être limitée pour éviter un reflux et améliorer la concentration du microbiote. Cette voie d'administration a l'avantage d'être moins invasive pour le patient car elle ne nécessite pas d'anesthésie.

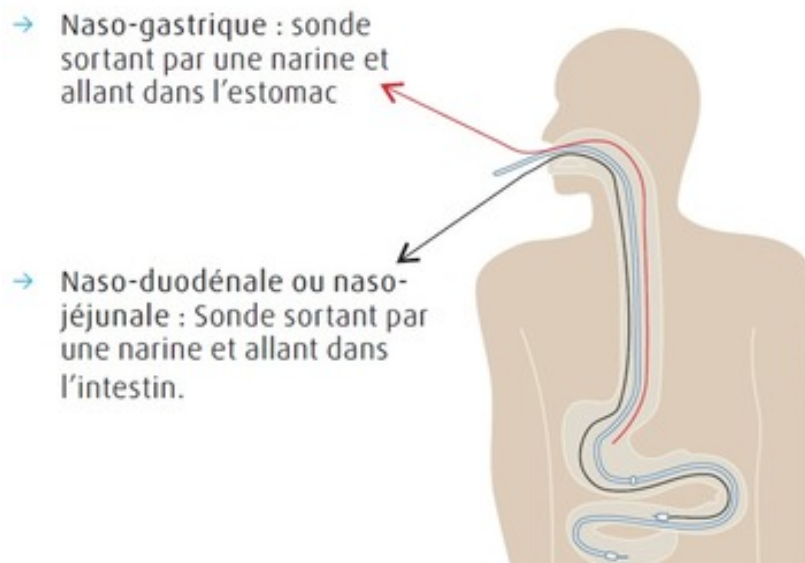


Figure 31 : Les différents types de sondes pour l'administration par voie haute (151)

Par voie basse, on introduit la préparation directement dans le côlon, lors d'une coloscopie ou d'un lavement à raison de 250 mL à 500 mL de préparation. Cette procédure est plus invasive car elle nécessite une anesthésie. Il est alors recommandé d'encourager les patients à retenir la préparation transplantée au moins 30 à 45 minutes et de préférence plus de 4 heures. On peut aussi donner aux patients un ou deux comprimés d'anti-diarrhéique, *e.g.* lopéramide, afin de diminuer le péristaltisme intestinal juste après la TMF.

Dans tous les cas, il est indispensable d'assurer une surveillance des patients non seulement dans les heures suivant la procédure mais aussi à long terme, au minimum 2 ans, cette durée étant corrélée à celle de la conservation des coprothèques.

Les protocoles de TMF varient d'un établissement à un autre en fonction du choix du donneur, de la nature (fraîches ou congelées) et du volume (25 mL à 500 mL) des selles administrées, du mode de préparation, des conditions environnementales, du prétraitement des patients et surtout du mode d'administration.

4.6. Effets indésirables et suivi du patient

Les effets indésirables potentiels d'une TMF peuvent être liés à la procédure ou à l'administration de la préparation elle-même. Concernant les effets indésirables liés à la procédure, les deux voies d'administration (haute et basse) ont leurs propres risques :

- La voie haute est moins contraignante car moins invasive mais il existe un risque potentiel de vomissements si l'administration est trop rapide ou que le volume est trop important (163).
- La voie basse par coloscopie doit être réalisée par un médecin qualifié pour garantir un faible risque de perforation ou d'hémorragie pendant la procédure.

A ce jour, les effets indésirables observés à brève échéance suite à une TMF chez les patients immunocompétents restent mineurs. Il s'agit surtout de diarrhées, de constipation, de ballonnements voire de douleurs abdominales apparaissant dans les heures suivant la transplantation et ne dépassant pas 48 heures. Aucune étude n'a signalé la transmission de maladies infectieuses ou de cas de septicémie (156).

4.7. Pharmacovigilance

La TMF doit faire l'objet d'une évaluation continue du rapport bénéfice/risque afin de garantir la sécurité du patient. En effet, les effets indésirables, les précautions d'emploi, les mises en garde, les contre-indications, les interactions médicamenteuses, les utilisations pendant la grossesse et l'allaitement, etc. sont répertoriés et importants pour prescrire avec un maximum de sécurité d'emploi. Chaque professionnel de santé est tenu de déclarer sans délai auprès des centres régionaux de pharmacovigilance tout effet indésirable imputable aux TMF, pour assurer une meilleure gestion des risques liés à l'utilisation de cette technique et d'en actualiser les informations médicales. Une attention particulière doit être portée aux populations sensibles, *e.g.* les enfants, les sujets immunodéprimés, les sujets âgés ou encore les femmes enceintes (154).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les nombreuses recherches et études sur le microbiote intestinal se multiplient et nous aident à comprendre de mieux en mieux son fonctionnement et son implication physiologique. Aujourd'hui, son rôle est central dans le développement de certaines pathologies intestinales, métaboliques ou extra-intestinales. Ainsi, la recherche de l'équilibre du microbiote intestinal devient une priorité dans le maintien ou le rétablissement de la santé de l'organisme.

De nombreux produits comme les probiotiques, les prébiotiques et les symbiotiques sont commercialisés au vu de maintenir ou de rééquilibrer le microbiote intestinal. La transplantation de microbiote fécal, alternative thérapeutique attractive et originale aux médicaments conventionnels, ouvre des perspectives médicales nouvelles et présente un intérêt croissant en termes de santé publique dans de nombreuses situations cliniques impliquant une dysbiose. Elle n'est cependant aujourd'hui indiquée que dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* alors que d'autres pathologies telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les cancers colorectaux, les troubles fonctionnels intestinaux, l'obésité, les maladies métaboliques et auto-immunes et les désordres neuropsychiatriques pourraient également bénéficier de cette « révolution thérapeutique ». Par ailleurs, d'autres indications telles que la décolonisation intestinale de bactéries multirésistantes sont émergentes et la meilleure connaissance du microbiote intestinal devrait permettre de proposer des thérapeutiques ciblées dans bien d'autres indications. Cependant, en France, moins d'une dizaine d'hôpitaux maîtrise cette technique.

Dans ce contexte, le Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF) a été créé en 2014 afin de regrouper les professionnels de santé (médecins, pharmaciens) activement impliqués dans la pratique et/ou la recherche sur la transplantation de microbiote fécal. Ses objectifs sont triples : (1) harmoniser et sécuriser la transplantation de microbiote fécal dans la pratique clinique pour les indications déjà reconnues, (2) informer les professionnels de santé et le grand public sur la transplantation de microbiote fécal et (3) évaluer l'intérêt potentiel de la transplantation de microbiote fécal dans d'autres pathologies.

Une autre voie de recherche est la méthode utilisée pour la transplantation de microbiote fécal. En effet, proposer aux patients des formes orales (gélules et capsules à double enveloppe et gastro-résistantes) pour remplacer les méthodes actuelles par sondes, lavements ou coloscopie est une innovation galénique majeure et un véritable progrès.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs (156)

	SANG	SELLES
Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Treponema pallidum</i> 	Coproculture standard et orientée: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Clostridium difficile</i> ▪ <i>Listeria monocytogenes</i> ▪ <i>Vibrio cholerae</i> / <i>Vibrio parahaemolyticus</i> ▪ <i>Salmonella</i> ▪ <i>Shigella</i> ▪ Bactéries multirésistantes aux antibiotiques
Virus ¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)² ▪ Virus T-lymphotropique humain (HTLV) ▪ Virus des hépatites B et C (HVB² HVC²) ▪ Cytomégalovirus (CMV) / Virus Epstein-Barr (EBV)³ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adénovirus ▪ Astrovirus ▪ Calcivirus (norovirus, sapovirus) ▪ Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi) ▪ Rotavirus ▪ Virus des hépatites A et E
Parasites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Strongyloïdes stercoralis</i> ▪ <i>Toxoplasma gondii</i>³ ▪ <i>Trichinella sp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Strongyloïdes stercoralis</i> ▪ <i>Cryptosporidium sp.</i> ▪ <i>Cyclospora sp.</i> ▪ <i>Entamoeba histolytica</i> ▪ <i>Giardia intestinalis</i> ▪ <i>Isospora sp.</i> ▪ <i>Microsporidies</i>

Annexe 2 : Bilan de dépistage du donneur (164)

Identification du prescripteur

Identification du patient

A, le

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE)

Faire pratiquer le bilan sanguin suivant :

- NFP
- CRP
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie à jeun
- ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine
- Bilan de coagulation : TP, TCA, fibrinogène
- Sérologies : TPHA-VDRL, VIH, HTLV, CMV, et hépatites A, B, C et E
- Si consommation de gibier : sérologie *Trichinella*
- Si séjour en zone à risque : sérologie *Strongyloides stercoralis*
- Si séjour en zone à risque : sérologie amibiase

Sur prélèvements de selles

- Coproculture standard avec recherche de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* + recherche de *Clostridium difficile*
- Examen parasitologique des selles sur 3 prélèvements différents :
 - o incluant les recherches spécifiques de *Cyclospora*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides*, *Iso spora* *Giardia intestinalis* et *microsporidies*.
 - o Si patient immunodéprimé : *Cryptosporidium sp*
 - o Si séjour en zone d'endémie : PCR *Entamoeba histolytica*
- Examen virologique des selles :
 - o norovirus
 - o rotavirus (ce dernier uniquement si le donneur est un enfant <8ans)
- Recherche de bactéries multi-résistantes par écouvillon sur échantillon de selles :
 - o entérobactéries productrices de beta-lactamase à spectre élargie,
 - o entérobactéries productrices de carbapénémase,
 - o entérocoques résistants aux glycopeptides.

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (MALADIES INTERCURRENTES)

Annexe 3 : Consentement éclairé pour sujet receveur (164)

Consentement éclairé pour sujet receveur de transplantation de microbiote fécal

Page 1/2

Je soussigné(e) déclare avoir été informé(e)

1. que je souffre d'une infection intestinale dont le traitement par antibiotiques n'était plus ou pas efficace
2. qu'il s'agit d'une infection par une bactérie dénommée *Clostridium difficile*

J'autorise les services compétents du Centre Hospitalier à effectuer sur ma personne une transplantation de microbiote fécal (TMF), c'est-à-dire l'administration d'une préparation pharmaceutique à base de selles.

Je comprends :

1. que tout retard à cette TMF est de nature à compromettre mes chances de guérison,
2. qu'aucun praticien ne procédera à des soins qu'il considérerait comme outrepassant ses capacités et ses compétences,
3. que cette TMF consiste à m'administrer une préparation au moyen d'un lavement par voie rectale, d'une coloscopie ou d'une sonde naso-gastrique ou naso-duodénale,
4. que les médecins ne peuvent pas garantir la réussite absolue de cette tentative de traitement, mais je sais qu'en cas d'échec d'autres tentatives thérapeutiques peuvent être effectuées, soit au moyen d'un autre TMF, soit au moyen des traitements antibiotiques conventionnels,
5. qu'il me sera demandé de revenir en consultation dans le Centre Hospitalier afin de vérifier à des temps réguliers que mon état de santé s'est amélioré ou non,
6. qu'une autre possibilité de traitement consisterait à reprendre une cure prolongée d'antibiotiques dont je sais qu'elle peut également être accompagnée de certains risques.

Le donneur

On m'a informé :

- que ce donneur n'est pas porteur des signes cliniques et biologiques d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin au moment du don des selles,
- que cette préparation est constituée de selles sur lesquelles sont pratiquées des analyses biologiques permettant d'éliminer le risque de transmission :
 - o des virus suivants : VIH1, VIH2, HTLV1, HTLV2, hépatite A, hépatite B, hépatite C, hépatite E, CMV
 - o des bactéries suivantes : *Treponema pallidum*, *Clostridium difficile*, bactéries entéro-pathogènes, et en particulier *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, et *Salmonella*
 - o des parasites suivants : *Strongyloides stercoralis*, *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora*, *Isospora*, *Cryptosporidium*, microsporidies, *Giardia intestinalis*.

Je connais le donneur des selles qui feront l'objet de cette préparation et j'approuve ce choix.

Je ne connais pas le donneur de selles, mais je consens à ce que cette TMF soit effectuée avec un donneur anonyme dès lors que toutes les précautions à l'égard du risque de transmission de maladies infectieuses ont été prises.

Risques liés à la technique

Cette procédure de TMF est réalisée au plan international depuis plusieurs années et, si actuellement elle est considérée comme incapable de transmettre certaines maladies, ce risque ne peut être totalement exclu, qu'il s'agisse d'une maladie infectieuse ou d'une autre maladie.

En ce sens, si les données scientifiques entourant les TMF, sont, dans l'état actuel de nos connaissances, parfaitement rassurantes, il n'est pas possible d'exclure un risque de complication infectieuse ou immunitaire.

En signant le présent document ci-dessous, je certifie être majeur et avoir compris le projet thérapeutique de TMF et je consens à ce qu'il soit effectué sur ma personne.

Je reconnais qu'il m'a été possible de poser toutes les questions sur ce sujet.

Dans le cadre de cette procédure, une analyse des données recueillies sera réalisée. Un traitement informatique des données nominatives sera effectué en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 "Informatique et Liberté" du 06 janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 06 août 2004. Conformément aux dispositions de cette loi, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette procédure et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Signature du patient :

A le

Signature du médecin :

Je soussigné, Docteurreconnais avoir expliqué

à M. l'organisation du traitement qui lui était proposé et en particulier la TMF à laquelle nous envisageons de procéder. J'en ai expliqué les risques potentiels, les complications éventuelles y compris en cas d'absence de traitement et le patient m'a indiqué qu'il avait compris l'ensemble des informations que je lui avais communiquées.

Signature :

A le

BIBLIOGRAPHIE

1. DFGSM3_UE_appareil_digestif_Anatomie_du_tube_digestif.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/UE_appareil_digestif/Ressources_locales/DFGSM3_UE_appareil_digestif_Anatomie_du_tube_digestif.pdf
2. L'appareil digestif - cours.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie13/site/html/cours.pdf>
3. Anatomie-digestive.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <https://natyinfirmiere.files.wordpress.com/2010/10/anatomie-digestive.pdf>
4. Cavité buccale - Définition [Internet]. Journal des Femmes Santé. [cité 6 nov 2017]. Disponible sur: <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/38357-cavite-buccale-definition>
5. Microsoft Word - Appareil digestif.docx - appareil-digestif.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://coursinfirmiere.free.fr/styled-4/styled-69/files/appareil-digestif.pdf>
6. Coudeyras S, Forestier C. Microbiote et probiotiques : impact en santé humaine. *Can J Microbiol.* 17 juill 2010;56(8):611-50.
7. Systeme__768_me_digestif.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p239/systeme__768_me_digestif.pdf
8. L'estomac - cours-2-l'estomac_1328283375977.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/medias/fichier/cours-2-l'estomac_1328283375977.pdf
9. Gérard P. Le microbiote intestinal: composition et fonctions. *Phytothérapie.* 1 avr 2011;9(2):72-5.
10. Le microbiote intestinal (ou flore intestinale) - par Biocodex [Internet]. [cité 19 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.microbiote-intestinal.fr/>
11. 4e93f792-b98c-4e66-9033-6443c4d1e7d7 [Internet]. [cité 26 oct 2016]. Disponible sur: <http://pepите-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/4e93f792-b98c-4e66-9033-6443c4d1e7d7>
12. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science.* 10 juin 2005;308(5728):1635-8.
13. DEBRE LE GALL site - 9.12.14-DEBRE-LE-GALL-site.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2014/12/9.12.14-DEBRE-LE-GALL-site.pdf>
14. Fumery M, Corcos O, Kapel N, Stefanescu C, Thomas M, Joly F. Intérêt et technique de la transplantation fécale. *J Anti-Infect.* déc 2013;15(4):187-92.
15. Gérard P. Les relations entre microbiote intestinal et lipides. *Cah Nutr Diététique.* nov 2014;49(5):213-7.

16. Microbiote: des bactéries qui nous veulent du bien [Internet]. CNRS Le journal. [cité 19 oct 2016]. Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/articles/microbiote-des-bacteries-qui-nous-veulent-du-bien>
17. Burcelin R, Chabo C, Luche É, Serino M, Corthier G. Les lipopolysaccharides bactériens et les maladies métaboliques. *Cah Nutr Diététique*. juin 2010;45(3):114-21.
18. Chap-13_Fondamentaux-pathologie-digestive_Octobre-2014 - chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur: http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
19. Le microbiote intestinal : un organe à part entière [Internet]. [cité 19 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.microbiote-intestinal.fr/description-du-microbiote>
20. JNDN_54_2013_REVUE_revue_v1_22_(130402_1723).indd - 54e37cf60cf2b2314f5d30a1.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Martine_Armand/publication/272416248_Un_nouvel_organe_notre_microbiote/links/54e37cf60cf2b2314f5d30a1.pdf
21. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides - 5493e9f00cf22d7925da4401.pdf [Internet]. [cité 30 nov 2016]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Abdessamad_El_Kaoutari/publication/261255132_Gut_microbiota_and_digestion_of_polysaccharides/links/5493e9f00cf22d7925da4401.pdf
22. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal Microflora in Healthy Infants Born by Different Methods of Delivery: Permanent Changes in Intestinal Flora After Cesarean Delivery. *ResearchGate*. 1 févr 1999;28(1):19-25.
23. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. /data/revues/03998320/00310005/533/ [Internet]. 26 mars 2008 [cité 30 oct 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/130208>
24. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. *Ann Pharm Fr*. janv 2014;72(1):15-21.
25. Corthier G. Flore intestinale et santé : quels enjeux ? *Nutr Clin Métabolisme*. juin 2007;21(2):76-80.
26. Simhon A, Douglas JR, Drasar BS, Soothill JF. Effect of feeding on infants' faecal flora. *Arch Dis Child*. janv 1982;57(1):54-8.
27. Sepp E. Development of intestinal microflora during the first month of life in Estonian and Swedish infants. *Microb Ecol Health Dis*. 1 janv 2000;12(1):22-6.
28. Gras-Le Guen C, Launay E, Colas H, Potel G, Caillon J. Microbiote intestinal et antibiothérapie périnatale. *J Anti-Infect*. juin 2011;13(2):103-8.
29. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. mai 2007;56(5):661-7.

30. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. Cah Nutr Diététique. 1 avr 2007;42:28-36.
31. Microbiote intestinal et lipides : impact sur la santé humaine Microbiote intestinal et lipides : impact sur la santé humaine - ocl2012194p223.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.ocl-journal.org/articles/ocl/pdf/2012/04/ocl2012194p223.pdf>
32. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. Rev Médecine Interne. juin 2016;37(6):418-23.
33. Diapositive 1 - Probio2013_DROY.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur: https://www.craaq.qc.ca/documents/files/MEALI007/Probio2013_DROY.pdf
34. Gérard P. Le microbiote intestinal: composition et fonctions. Phytothérapie. 1 avr 2011;9(2):72-5.
35. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. Cah Nutr Diététique. 1 avr 2007;42:28-36.
36. Système immunitaire et bactéries intestinales : les clefs d'une cohabitation équilibrée [Internet]. Institut Pasteur. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/systeme-immunitaire-et-bacteries-intestinales-les-clefs-d-une-cohabitation-equilibree>
37. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. Trends Microbiol. mars 2004;12(3):129-34.
38. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system : Article : Nature Reviews Immunology [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.nature.com/nri/journal/v4/n6/full/nri1373.html>
39. Doré J, Corthier G. The human intestinal microbiota. Gastroentérologie Clin Biol. 1 sept 2010;34:S7-15.
40. Bonaz B, Pellissier S. Mon cerveau et mon intestin communiquent, parfois mal ! Prat Neurol - FMC. déc 2013;4(4):240-57.
41. Inra SE pour. Microbiote et cerveau : des bactéries qui réduisent le stress [Internet]. 2015 [cité 19 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.inra.fr/Grand-public/Alimentation-et-sante/Tous-les-dossiers/Cerveau-et-nutrition/Microbiote-et-cerveau-bacteries-reduisent-le-stress>
42. L'intestin, notre second cerveau ? [Internet]. probiotiques-sante.fr. 2016 [cité 2 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.probiotiques-sante.fr/lintestin-notre-second-cerveau/>
43. Les secrets du microbiote.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur: http://fmoq-mdq.s3.amazonaws.com/2014/10/vp/004-014_VieProfessionnelle_1014_5.pdf
44. Neufeld K-AM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. ResearchGate. 1 juill 2011;4(4):492-4.
45. Poenaru L. Un cerveau enterique et psychodynamique ? À jour Psychother-Berufsentwicklung. 30 déc 2015;1(2):67-70.

46. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 1 juill 2004;558(Pt 1):263–75.
47. 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*. 20 sept 2011;108(38):16050–5.
48. [Microbiote_Cerveau_2014.pdf](#).
49. Masopust D, Vezys V. Mucosal immunology: Infection induces friendly fire. *Nature*. 4 oct 2012;490(7418):41–3.
50. Diapositive 1 - 308948883.pdf [Internet]. [cité 15 déc 2016]. Disponible sur: <http://reamartigues.hautetfort.com/media/01/00/308948883.pdf>
51. Normand S, Secher T, Chamaillard M. [Dysbiosis, a new medical concept]. *ResearchGate*. 29(6–7):586–9.
52. Quévrain E, Seksik P. Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales. *Presse Médicale*. 1 janv 2013;42(1):45–51.
53. Abély M. Flore digestive et antibiothérapie. *Arch Pédiatrie*. 1 juin 2010;17(6):859–60.
54. Gras-Le Guen C, Launay E, Caillon J. Microbiote intestinal et antibiothérapie périnatale. *Rev Francoph Lab*. 1 mars 2015;2015(470):39–42.
55. Alcool et santé [Internet]. [cité 29 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante>
56. Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Stärkel P, Torralba M, Schott E, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology*. janv 2011;53(1):96–105.
57. Bull-Otterson L, Feng W, Kirpich I, Wang Y, Qin X, Liu Y, et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment. *PloS One*. 2013;8(1):e53028.
58. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Stärkel P, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 oct 2014;111(42):E4485–4493.
59. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1 mai 2012;302(9):G966–978.
60. Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, Shidakova NA, Lebedeva OV, Sidorov PI, et al. Probiotics Restore Bowel Flora and Improve Liver Enzymes in Human Alcohol-Induced Liver Injury: A Pilot Study. *Alcohol*. déc 2008;42(8):675–82.
61. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr*. juin 2012;95(6):1323–34.

62. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet Lond Engl.* 8 févr 2003;361(9356):512-9.
63. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology.* mai 2014;146(6):1513-24.
64. Mir H, Meena AS, Chaudhry KK, Shukla PK, Gangwar R, Manda B, et al. Occludin deficiency promotes ethanol-induced disruption of colonic epithelial junctions, gut barrier dysfunction and liver damage in mice. *Biochim Biophys Acta.* avr 2016;1860(4):765-74.
65. Plantefève G, Bleichner G. Translocation bactérienne : mythe ou réalité ? *Réanimation.* 1 sept 2001;10(6):550-61.
66. Troché G. Translocation bactérienne : place de la nutrition artificielle. *Nutr Clin Métabolisme.* 1 janv 1993;7(2):101-10.
67. Inra SE pour. Microbiote et cerveau : des bactéries qui réduisent le stress [Internet]. 2015 [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.inra.fr/Grand-public/Alimentation-et-sante/Tous-les-dossiers/Cerveau-et-nutrition/Microbiote-et-cerveau-bacteries-reduisent-le-stress>
68. Bonaz B, Pellissier S. Mon cerveau et mon intestin communiquent, parfois mal ! *Prat Neurol - FMC.* 1 déc 2013;4(4):240-57.
69. Hayley S, Audet M-C, Anisman H. Inflammation and the microbiome: implications for depressive disorders. *Curr Opin Pharmacol.* 1 août 2016;29(Supplement C):42-6.
70. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 7 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18723164>
71. Denou E, Bercik P, Jackson W, Jury J, Verdu EF, Collins SM. W1618 Early Depression-Like Behaviour in Maternal Separation Mice Is Associated with Altered Microbiota. *Gastroenterology.* 1 mai 2009;136(5):A-703.
72. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. *Ann Pharm Fr.* janv 2014;72(1):15-21.
73. Gouvernement du Canada A de la santé publique du C. Fiche de renseignements sur le *Clostridium difficile* (C. difficile) - Agence de la santé publique du Canada [Internet]. 2008 [cité 19 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/cdiff-fra.php>
74. Lepape A. Infections à *Clostridium difficile*. In: Mallédant Y, Seguin P, éditeurs. *Les infections intra-abdominales aiguës* [Internet]. Springer Paris; 2007 [cité 19 déc 2016]. p. 181-92. (Le point sur ...). Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-69814-9_14
75. Épidémiologie et physiopathologie des infections intestinales [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 6 nov 2017]. Disponible sur: <http://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-infections-intestinales/les-infections-intestinales-2/>

76. Gouvernement du Canada A de la santé publique du C. Clostridium difficile - Fiche technique santé - sécurité : agents pathogènes - Agence de la santé publique du Canada [Internet]. 2001 [cité 20 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds36f-fra.php>
77. Cortot A, Pineton de Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Gower Rousseau C. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? Gastroentérologie Clin Biol. août 2009;33(8-9):681-91.
78. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [Internet]. [cité 15 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici>
79. Conséquences physiopathologiques de la dysbiose associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. - document [Internet]. [cité 25 oct 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01214956/document>
80. WGO Practice Guidelines style template - inflammatory-bowel-disease-french-2009.pdf [Internet]. [cité 16 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-french-2009.pdf>
81. MICI.pdf [Internet]. [cité 15 déc 2016]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Franck_Hansmann/publication/304247313_HEGEL_2016_2_5print/links/576a653308aea502083d2a8d.pdf
82. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 21 août 2007;104(34):13780-5.
83. Quévrain E, Seksik P. Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales. Presse Médicale. janv 2013;42(1):45-51.
84. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. Am J Gastroenterol. sept 2010;105(9):1994-2002.
85. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. janv 2013;144(1):36-49.
86. Nicolas S. Impact du microbiote intestinal sur le développement des allergies. Rev Fr Allergol. 1 avr 2016;56(3):133-4.
87. Dermate atopique ou eczéma atopique [Internet]. [cité 29 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/dermatite-atopique>
88. française LD. Allergies alimentaires : état des lieux et propositions [Internet]. [cité 29 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000423/index.shtml>
89. Rachid R, Chatila TA. The role of the gut microbiota in food allergy. Curr Opin Pediatr. déc 2016;28(6):748-53.

90. Une nouvelle cible dans le traitement des douleurs abdominales [Internet]. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/espace-journalistes/une-nouvelle-cible-dans-le-traitement-des-douleurs-abdominales>
91. WGO Practice Guidelines style template - SYNDROME DE L INTESTIN IRRITABLE (26 Pages - 528 Ko).pdf [Internet]. [cité 20 déc 2016]. Disponible sur: [http://www.psychanalyse.com/pdf/SYNDROME%20DE%20L%20INTESTIN%20IRRITABLE%20\(26%20Pages%20-%20528%20Ko\).pdf](http://www.psychanalyse.com/pdf/SYNDROME%20DE%20L%20INTESTIN%20IRRITABLE%20(26%20Pages%20-%20528%20Ko).pdf)
92. Watier A, Rigaud J, Labat J-J. Syndrome de l'intestin irritable, syndrome du releveur, proctalgie fugace et douleurs pelvipérinéales chroniques. Prog En Urol. nov 2010;20(12):995-1002.
93. Bonaz B, Pellissier S. Mon cerveau et mon intestin communiquent, parfois mal ! Prat Neurol - FMC. 1 déc 2013;4(4):240-57.
94. Microbiote et cancer colorectal : des bactéries génotoxiques dans le tractus intestinal | Académie nationale de médecine [Internet]. [cité 21 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/publication100036350/>
95. Stades du cancer colorectal - Cancer du côlon | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 22 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Stades-du-cancer-colorectal>
96. cancer colon et foie.pdf [Internet]. [cité 21 déc 2016]. Disponible sur: http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/wp-content/uploads/2015/03/03_Robert-Schwabe-Peer-Bork_intestinal-cancer_FR1.pdf
97. Inserm. Cibler le microbiote intestinal pour lutter contre le cancer du côlon [Internet]. [cité 21 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/cibler-le-microbiote-intestinal-pour-lutter-contre-le-cancer-du-colon>
98. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, et al. Microbial Dysbiosis in Colorectal Cancer (CRC) Patients. PLOS ONE. 27 janv 2011;6(1):e16393.
99. oncologie.pdf [Internet]. [cité 21 déc 2016]. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/06/1667-%C3%A0-1684.pdf>
100. Buffet C, Buffet C. Les hépatopathies stéatosiques non alcooliques et le microbiote intestinal. Médecine Mal Métaboliques. 1 mai 2015;9(3):301-10.
101. Béorchia S. Non Alcoholic Steato-Hepatitis - A multifaceted metabolic disorder and an associated challenge for hepatologists [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/53498>
102. Inserm. Stéatose hépatique : comment les cellules grasses pourraient devenir tumorales [Internet]. [cité 29 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.ethique.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/steatose-hepatique-comment-les-cellules-grasses-pourraient-devenir-tumorales>
103. Diagnostic et orientations thérapeutiques de la NAFLD (stéato-hépatite non alcoolique).pdf.

104. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 21 déc 2006;444(7122):1022-3.
105. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. juill 2013;58(1):120-7.
106. SGC nutrition.pdf [Internet]. [cité 29 déc 2016]. Disponible sur: http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/18_Joly_1_600_v1.pdf
107. Tiandaza O, Zerbib P. Syndrome du grêle court. In: *Pathologie vasculaire du tube digestif* [Internet]. Springer Paris; 2012 [cité 29 déc 2016]. p. 153-9. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0276-3_8
108. Joly F, Boehm V, Bataille J, Billiauws L, Corcos O. Parcours de soins du patient adulte souffrant de syndrome de grêle court avec insuffisance intestinale. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 déc 2016;30(4):385-98.
109. Goulet O, Joly F. Microbiote intestinal dans le syndrome du grêle court. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 sept 2010;34(4, Supplement 1):41-7.
110. De Truchis P, de Truchis A. Diarrhées aiguës infectieuses. *Presse Médicale*. 1 avr 2007;36(4, Part 2):695-705.
111. Diarrhees_infectieuses.pdf.
112. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. *Science* [Internet]. 6 sept 2013 [cité 29 oct 2017];341(6150). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3829625/>
113. Obésité [Internet]. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/obesite>
114. Microbiote intestinal et santé [Internet]. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/microbiote-intestinal-et-sante>
115. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 août 2005;102(31):11070-5.
116. INRA. Pauvre ou riche (en bactéries) : pas tous égaux face aux maladies liées à l'obésité [Internet]. 2013 [cité 7 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.inra.fr/Grand-public/Alimentation-et-sante/Tous-les-dossiers/Metagenome-intestinal/Pauvre-ou-riche-en-bacteries-pas-tous-egaux-face-aux-maladies-liees-a-l-obesite>
117. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 21 déc 2006;444(7122):1027-31.
118. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med*. 21 févr 2013;11:46.

119. Diabète de type 1 (DID) [Internet]. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-1-did>
120. Andreelli F, Amouyal C. Transplantation de la flore intestinale et diabète de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 févr 2015;9(1):27-31.
121. INRA. Diabète de type 2: où en est-on aujourd'hui ? Les pistes privilégiées par la recherche [Internet]. 2016 [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.ara.inra.fr/Toutes-les-actualites/Diabete>
122. Chassaing B, Ley RE, Gewirtz AT. Intestinal Epithelial Cell Toll-like Receptor 5 Regulates the Intestinal Microbiota to Prevent Low-Grade Inflammation and Metabolic Syndrome in Mice. *Gastroenterology*. 1 déc 2014;147(6):1363-1377.e17.
123. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age | BMC Microbiology | Full Text [Internet]. [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2180-9-123>
124. Diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) [Internet]. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid>
125. Ohnmacht C, Park J-H, Cording S, Wing JB, Atarashi K, Obata Y, et al. MUCOSAL IMMUNOLOGY. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ ⁺ T cells. *Science*. 28 août 2015;349(6251):989-93.
126. Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol*. juill 2015;27(4):373-80.
127. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. févr 2014;20(2):159-66.
128. Passeron T, Lacour J-P, Fontas E, Ortonne J-F. Traitement de la dermatite atopique par prébiotiques et symbiotiques : étude comparative randomisée chez l'enfant de plus de 2 ans. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 juin 2005;132(6, Part 1):599-600.
129. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2011;184(2):198-205.
130. Deschildre A, Mordacq C, Delvart C, Le Mée A, Thumerelle C. Comment l'allergie doit-elle être prise en compte dans le traitement de l'asthme de l'enfant ? *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2013;53(3):316-8.
131. Just J, Amat F. Allergie alimentaire et asthme exacerbateur. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2016;56(3):106-8.
132. Clerc S, Deschildre A. Asthme et allergie alimentaire. *Rev Mal Respir Actual*. 1 mai 2015;7(2):184-6.

133. La sclérose en plaques est une maladie auto-immune qui affecte le système nerveux central. [Internet]. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>
134. Cabre P. Rôle du microbiote dans la SEP et les maladies inflammatoires du SNC. *Rev Neurol (Paris)*. 1 mars 2017;173(Supplement 2):S191.
135. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Low relative abundances of the mucolytic bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in feces of children with autism. *Appl Environ Microbiol*. sept 2011;77(18):6718-21.
136. Aw W, Fukuda S. Toward the comprehensive understanding of the gut ecosystem via metabolomics-based integrated omics approach. *Semin Immunopathol*. janv 2015;37(1):5-16.
137. Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, Thomson M, Montgomery SM, Davies S, et al. Enterocolitis in children with developmental disorders. *Am J Gastroenterol*. sept 2000;95(9):2285-95.
138. Hsiao EY, McBride SW, Chow J, Mazmanian SK, Patterson PH. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 31 juill 2012;109(31):12776-81.
139. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 19 déc 2013;155(7):1451-63.
140. Meyrel M, Varin L, Detaint B, Mouaffak F. Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la dépression ? *L'Encéphale* [Internet]. 24 avr 2017 [cité 29 oct 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700617300891>
141. 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 Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. déc 2011;23(12):1132-9.
142. 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*. 20 sept 2011;108(38):16050-5.
143. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites [Internet]. [cité 9 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.pnas.org/content/106/10/3698.abstract>
144. Painsipp E, Herzog H, Holzer P. Implication of neuropeptide-Y Y2 receptors in the effects of immune stress on emotional, locomotor and social behavior of mice. *Neuropharmacology*. juill 2008;55(1):117-26.
145. Painsipp E, Herzog H, Holzer P. Evidence from knockout mice that neuropeptide-Y Y2 and Y4 receptor signalling prevents long-term depression-like behaviour caused by immune challenge. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. oct 2010;24(10):1551-60.

146. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Que savons-nous des probiotiques ? Actual Pharm. 1 sept 2013;52(528):18-21.
147. Netgen. Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-352/Place-des-probiotiques-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-intestinales>
148. De Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2008;111:1-66.
149. Prébiotiques | Biocodex BMI [Internet]. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/prebiotiques>
150. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. J Food Sci Technol. déc 2015;52(12):7577-87.
151. Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing Clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of normal faeces. Scand J Infect Dis. 1984;16(2):211-5.
152. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 31 janv 2013;368(5):407-15.
153. Bibbò S, Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Fecal microbiota transplantation: past, present and future perspectives. Minerva Gastroenterol Dietol. déc 2017;63(4):420-30.
154. Netgen. Récidives d'infection à Clostridium difficile : l'importance du microbiote intestinal [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-402/Recidives-d-infection-a-Clostridium-difficile-l-importance-du-microbiote-intestinal>
155. Batista R, Kapel N, Megerlin F, Chaumeil J-C, Barbut F, Bourlioux P, et al. Le transfert de microbiote fécal lors d'infections récidivantes à Clostridium difficile. Cadre et aspects pharmacotechniques. Ann Pharm Fr. 1 sept 2015;73(5):323-31.
156. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-transplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniques-Point-d-Information2>
157. Batista R, Kapel N, Megerlin F, Chaumeil J-C, Barbut F, Bourlioux P, et al. Le transfert de microbiote fécal lors d'infections récidivantes à Clostridium difficile. Cadre et aspects pharmacotechniques. Ann Pharm Fr. 1 sept 2015;73(5):323-31.
158. Comprimés orodispersibles de prednisolone [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.google.com/patents/EP2082732A1>
159. Modalités pratiques pour la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (TMF). [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.gftf.fr/45+modalites-pratiques-pour-la-realisation-d-une-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf.html>

160. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. mai 2012;107(5):761-7.
161. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, Moltzau-Anderson J, Bharti R, Grasis JA, et al. Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology*. 1 mars 2017;152(4):799-811.e7.
162. XXVIIème Congrès SF2H - Nantes 2016 [Internet]. SF2H. [cité 9 nov 2017]. Disponible sur: <https://sf2h.net/congres/xxviieme-congres-sf2h>
163. Batista R, Kapel N, Megerlin F, Chaumeil J-C, Barbut F, Bourlioux P, et al. Le transfert de microbiote fécal lors d'infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Cadre et aspects pharmacotechniques. *Ann Pharm Fr*. 29 mars 2015;73.
164. Documents utiles [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.gftf.fr/54+documents-utiles.html>

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

CACHIA Charlotte

Transplantation de microbiote intestinal : intérêt thérapeutique et organisation pharmaceutique

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2017, 107p

RESUMÉ

Depuis quelques années, on observe un regain d'intérêt pour l'étude du microbiote intestinal, ensemble complexe de micro-organismes vivant en symbiose avec l'hôte. L'avènement de nouvelles technologies a permis de connaître plus précisément la composition de ce microbiote, les relations étroites qu'il entretient avec l'organisme ainsi que ses multiples fonctions dans le maintien de la santé : on le qualifie même de « deuxième cerveau » humain. On sait désormais que le microbiote intestinal joue un rôle clé dans la protection de la physiologie digestive, ainsi que dans les fonctions métaboliques et immunitaires. L'équilibre de ce microbiote constitue un facteur essentiel de la bonne santé de l'organisme. Cependant, cet équilibre peut être perturbé par de multiples facteurs comme l'environnement, les antibiotiques, l'alcool, l'alimentation ou encore la présence de certaines pathologies. Ces déséquilibres ou « dysbioses » sont à l'origine de l'initiation et/ou l'entretien de diverses pathologies intestinales, métaboliques ou extra-intestinales plus ou moins graves. Dès lors, équilibrer ou rééquilibrer le microbiote intestinal est une voie thérapeutique à prendre en compte dans la prise en charge des pathologies et/ou le maintien de la santé. Ainsi, en dehors de l'utilisation de probiotiques, prébiotiques, symbiotiques, la transplantation de microbiote fécal, actuellement uniquement utilisée pour le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile*, pourrait devenir une véritable « révolution » thérapeutique en restaurant le microbiote intestinal au cours de multiples pathologies, d'autant plus facilement qu'elle pourra se faire à l'aide de formes orales, comprimés, gélules ou capsules.

MOTS CLÉS

Microbiote intestinal, micro-organismes, dysbiose, transplantation.

JURY

Président : Pr. Fabrice PIROT

Membres : Dr. Damien SALMON

Dr. Eva FROMONT

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 8 Décembre 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR

26 Rue des Ebazoires – 21000 Dijon