



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Microbiologie

قسم : الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

***Effet de l'alimentation moderne sur la composition du
microbiote intestinal***

Présenté par : - Fettouhi Oualaa Roudaina

Le : 15/06/2024

- Bouzidi Yasmina

Jury d'évaluation :

Président : GUERGOURI Ibtissem

(Dr- UFM Constantine).

Encadrant : ALATOU Radia

(Pr –UFM Constantine).

Examineur(s): GACI Meriem

(Dr –UFM Constantine).

Année universitaire
2024 - 2025

Remerciements

Tout travail ne peut être réalisé sans l'aide de Dieu le plus puissant.

*Alors, et en premier lieu, on remercie notre créateur qui nous a donné la force
et la santé pour en être là aujourd'hui.*

*Nous tenons à exprimer notre gratitude à notre encadrante Professeur ALATOU
Radia pour le choix du thème et pour son aide et ses conseils précieux qui ont
contribué à l'accomplissement de ce travail.*

*Nos remerciements les plus sincères s'adressent également aux membres du jury
Dr.GUERGOURI Ibtissem et Dr.GACI Meriem qui ont accepté d'examiner
notre mémoire et qui nous ont fait l'honneur de siéger dans notre jury.*

*Nous tenons également à remercier nos familles pour nous avoir montré un
énorme soutien tout au long de notre parcours éducatif et surtout pendant notre
travail, ainsi que nos amis et collègues pour tout leur amour et leur soutien.*

*Notre cycle d'études ainsi que la réalisation de ce travail ne se seraient pas
aussi bien déroulés sans l'aide des enseignants et le personnel administratif, nos
remerciements les plus vifs vont à eux également.*

Dédicace

Nous n'avons emprunté les débuts que par sa grâce, et nous n'avons atteint les fins que par sa faveur.

Louange à Dieu, une louange abondante qui apaise les âmes, pour ce que nous avons accompli comme objectifs.

Aujourd'hui, après un parcours de plusieurs années chargé de difficultés, jetant fièrement ma casquette de diplômée.

À mon âme grande et forte, celle qui a patienté, résisté, et obtenu ce qu'elle a désiré.

À celui qui a affronté la vie pour moi, à celui dont le nom ne se sépare jamais du mien, à cet homme extraordinaire : mon cher père.

À celle qui a semé le rêve dans mon cœur et l'a arrosé de prières, à celle qui a été la lumière de mon chemin, mon ombre dans les épreuves de la vie : ma mère.

À mon pilier inébranlable, à ceux qui ont fortifié mon bras, à mes sources inépuisables : mes frères Haydar et son fils, Khalil, Idris, et à ma sœur Zahra.

À celle qui a partagé avec moi les moments les plus difficiles à la main qui m'a soutenue dans les instants d'effondrement : Binôme, Yasmine.

À celles qui ont été la lumière de mon: mes chères amies, Amina, qui est devenue l'épouse de mon frère, Nada, qui était comme une grande sœur pour moi et un soutien tout au long de mon parcours scolaire.

Roudaina.

Dédicace

Louange à Dieu par amour, gratitude et reconnaissance pour le début et la fin.

Louange à Dieu qui a facilité les commencements, achevé les fins et nous a permis d'atteindre les objectifs.

Me voici aujourd'hui, couronnant mes derniers instants sur ce chemin et tournant une page de réussite.

À moi-même, celle qui a dit "je l'aurai" et je l'ai eue.

À celui dont je porte le nom avec fierté, à celui qui m'a tracé la voie du savoir, semé le confort, soutenue sans limites et donné sans retour : à mon père.

À celle pour qui Dieu a placé le paradis sous ses pieds, dont les prières ont été le secret de ma réussite et le baume de mes blessures : ma chère mère.

À une âme précieuse qui m'a quittée, J'aurais tant voulu que tu sois là pour couronner mon parcours : à mon cher Islam.

À ceux qui sont ma fierté, sur qui je compte, dont la présence me rend plus forte, mes frères et sœurs : Ibrahim et son épouse Hamida, Soumia, Khadija, Mouhamed et Wissal, et tous leurs enfants.

À ma cher binôme qui a été un soutien précieux dans ce mémoire : à Roudaina.

À mes compagnons du premier pas et du dernier, à ceux qui ont été, durant les années de sécheresse : mes amis, et en particulier Dalal et Amina.

Yasmina.

Résumé

L'alimentation humaine a connu une évolution considérable au fil du temps, depuis la préhistoire jusqu'à nos jours. À l'origine, l'homme se nourrissait des plantes disponibles dans son environnement, ensuite il est passé progressivement à la chasse, à la cuisson, puis aux techniques de conservation. Ces transformations ont été amplifiées par l'apparition de l'agriculture et, plus tard, par les méthodes industrielles de production alimentaire. De ce fait, l'alimentation moderne a progressivement pris la place de la cuisine familiale et traditionnelle, elle est marquée par une prédominance des sucres raffinés, des matières grasses et autres substances chimiques. Ce régime alimentaire influence de façon significative la composition et le fonctionnement du microbiote intestinal, qui est considéré comme un organe à part entière grâce à ses rôles essentiels dans la santé (métaboliques, immunitaires, neurologiques etc. ...). Le déséquilibre causé par un régime alimentaire non approprié est connu sous le nom de dysbiose, se manifeste par une croissance anormale de bactéries pathogènes, une réduction du nombre de bactéries bénéfiques et une perte de la variété des espèces microbiennes. L'ensemble de ces altérations est susceptible d'engendrer des problèmes de santé ainsi que des maladies non transmissibles, les quelles peuvent, dans certains cas, évoluer vers des formes chroniques.

Les mots clés : L'alimentation moderne - Le microbiote intestinal - La dysbiose – Altérations.

Abstract

The human diet has evolved considerably over time, from prehistoric times to the present day. Originally, humans fed on plants available in his environment, then he gradually moved to hunting, cooking, and then the techniques of conservation. These changes were amplified by the emergence of agriculture and, later, industrial production methods food. As a result, modern food has gradually taken the place of family and traditional cooking, it is marked by a predominance of refined sugars, fats and other chemical substances. This diet significantly influences the composition of and the functioning of the intestinal microbiota, which is considered a full organ because of its essential roles in health (metabolic, immune, neurological etc.). The imbalance caused by an inappropriate diet is known as dysbiosis, which is manifested by abnormal growth of pathogenic bacteria, reduction in beneficial bacteria and loss of species variety microbial. All these alterations are likely to lead to health problems and non-communicable diseases, which may, in some cases, develop into chronic forms.

Keywords : Modern diet - intestinal microbiota - dysbiosis – alterations.

لقد تطور النظام الغذائي البشري بشكل كبير مع مرور الوقت، من عصور ما قبل التاريخ إلى يومنا هذا. في الأصل، الإنسان كان يتغذى على النباتات المتوفرة في بيئته، ثم انتقل تدريجياً إلى الصيد والطبخ ومن ثم إلى تقنيات الحفظ. ولقد تفاقمت هذه التغييرات مع ظهور الزراعة، ثم أساليب الإنتاج الصناعي للطعام في وقت لاحق. ونتيجة لذلك، حل الطعام الحديث تدريجياً محل الطبخ العائلي والتقليدي، ويتميز بسيادة السكريات المكررة، الدهون والمواد الكيميائية الأخرى. يؤثر هذا النظام الغذائي بشكل كبير على تكوين وعمل الكائنات الحية الدقيقة المعوية التي تعتبر عضواً كاملاً لأدوارها الأساسية في الصحة (الأيضية، المناعية، العصبية، الخ). يُعرف الخل الناتج عن اتباع نظام غذائي غير مناسب باسم خلل التوازن الجرثومي، والذي يتجلى في النمو غير الطبيعي للبكتيريا المسببة للأمراض، وانخفاض البكتيريا المفيدة وفقدان التنوع الميكروبي. ومن المرجح أن تؤدي كل هذه التغييرات إلى مشاكل صحية وأمراض غير معدية وقد تتطور في بعض الحالات إلى أمراض مزمنة.

الكلمات المفتاحية : الطعام الحديث- الكائنات الحية الدقيقة المعوية - خلل التوازن الجرثومي – التغييرات.

Table des matières

RESUME

LISTE DES FIGURES I

LISTE DES ABREVIATIONS.....II

INTRODUCTION 1

CHAPITRE 1 : LE MICROBIOTE INTESTINAL 3

1. QU'EST-CE QU'UN MICROBIOTE INTESTINAL ? 4

2. ÉVOLUTION DU MICROBIOTE INTESTINAL AU COURS DE LA VIE..... 4

2.1. LA THEORIE DES 1 000 JOURS 4

2.2. L'ENFANCE 5

2.3. VIE ADULTE..... 6

2.4. VIEILLESSE..... 7

3. INFLUENCE DU MODE D'ACCOUCHEMENT SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL 7

4. REPARTITION DES BACTERIES DU TUBE DIGESTIF 8

4.1. L'ESTOMAC 8

4.2. L'INTESTIN GRELE 8

4.3. LE COLON 9

5. LA COMPOSITION..... 9

5.1. MICROBIOTE DOMINANT 10

5.1.1. Firmicutes 10

5.1.2. Bactéroidètes 11

5.1.3. Actinobactéries..... 11

5.2. MICROBIOTESOUS-DOMINANT 11

5.2.1. Protéobactéries..... 11

5.2.2. Verrucomicrobes 12

5.3. MICROBIOTE DE PASSAGE 12

5.3.1. Les archées 12

5.3.2. Les champignons microscopiques (micromycète) 12

5.3.3. Les virus..... 13

5.3.4. Les Helminthes..... 13

CHAPITRE 2 : METHODES D'ANALYSES DU MICROBIOTE INTESTINAL 14

1. LA MISE EN CULTURE 15

2. LA BIOLOGIE MOLECULAIRE..... 15

2.1. LA METAGENOMIQUE 16

2.1.1. L'ARN ribosomique 16s..... 16

2.1.2. Le séquençage Shut Gun 17

2.2. LA PCR QUANTITATIVE (QPCR) 18

CHAPITRE 3 : FONCTIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL	19
1. FONCTIONS METABOLIQUES.....	20
1.1. LE METABOLISME DES GLUCIDES	20
1.2. LE METABOLISME DES PROTEINES	20
1.3. LE METABOLISME DES LIPIDES	21
1.4. LE METABOLISME DES GAZ	21
1.5. LA SYNTHÈSE DES VITAMINES.....	22
2. FONCTION ENDOCRINE	22
3. FONCTION NEUROLOGIQUE.....	24
4. FONCTION IMMUNITAIRE	24
5. FONCTION DE BARRIÈRE	26
5.1. BARRIÈRE PHYSIQUE	26
5.2. BARRIÈRE CHIMIQUE.....	28
 CHAPITRE 4 : L'ALIMENTATION MODERNE	29
1. LES MODES D'ALIMENTATION	30
1.1. L'ALIMENTATION VÉGÉTARIENNE	30
1.2. L'ALIMENTATION VÉGÉTALIANNE	30
1.3. L'ALIMENTATION OMNIVORE	30
1.4. LE FLEXITARISME	31
1.5. LE PESCETARISME	31
2. L'ÉVOLUTION DE L'ALIMENTATION AU COURS DE L'HISTOIRE DE L'HOMME	31
2.1. AVANT L'APPARITION DE L'AGRICULTURE.....	31
2.2. DE L'APPARITION DE L'AGRICULTURE A LA RÉVOLUTION INDUSTRIELLE	33
2.3. ALIMENTATION A PARTIR DE LA RÉVOLUTION INDUSTRIELLE	33
3. LES ALIMENTS.....	34
3.1. LES MICRONUTRIMENTS	34
3.2. LES MACRONUTRIMENTS	34
3.2.1. Les protéines	34
3.2.2. Les lipides	34
3.2.3. Les glucides	34
4. CONSOMMATION D'ALIMENTS MODERNES	35
4.1. LES PRODUITS LAITIERS.....	35
4.2. LES CÉRÉALES RAFFINÉES.....	35
4.3. LE SUCRE RAFFINE	35
4.4. LES HUILES VÉGÉTALES RAFFINÉES.....	35
4.5. LE SEL	36
4.6. LA VIANDE D'ÉLEVAGE.....	36
 CHAPITRE 5 : ALIMENTATION MODERNE, DESEQUILIBRE DU MICROBIOTE INTESTINAL ET IMPLICATIONS POUR LA SANTÉ	37
1. LE DESEQUILIBRE DU MICROBIOTE INTESTINAL	38
2. LES SYMPTÔMES D'UN DESEQUILIBRE DU MICROBIOTE	39
2.1. SYMPTÔMES DIGESTIFS	39

2.1.1. Ballonnements et gaz excessifs.....	39
2.1.2. Diarrhée et constipation.....	39
2.1.3. Douleurs abdominales.....	39
2.2. SIGNES EXTRA-DIGESTIFS D'UN DESEQUILIBRE DU MICROBIOTE.....	39
2.2.1. La fatigue chronique.....	40
2.2.2. Troubles de l'humeur et anxiété.....	40
2.2.3. Problèmes de la peau.....	40
2.2.4. Prise de poids inexpliqué.....	40
2.2.5. Diminution du système immunitaire.....	40
3. IMPACT DE L'ALIMENTATION MODERNE SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL ET CONSEQUENCES POUR LA SANTE.....	41
3.1. LIPIDES.....	41
3.2. ÉDULCORANTS ARTIFICIELS NON-CALORIQUES.....	41
3.3. ADDITIF ALIMENTAIRES.....	43
4. EXEMPLES DES MALADIES ASSOCIEES AU DYSBIOSE INTESTINAL.....	43
4.1. L'OBESEITE ET LE DESEQUILIBRE DE MICROBIOTE INTESTINAL.....	43
4.2. LE DIABETE.....	44
4.3. LE CANCER COLORECTAL.....	45
4.4. MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIES NEUROLOGIQUES.....	46
4.5. MICROBIOTE INTESTINAL ET AUTISME.....	46
5. QUELLE ALIMENTATION POUR UN MICROBIOTE SAIN ?.....	47
5.1. Les fruits et légumes.....	47
5.2. LES CEREALES COMPLETES.....	47
5.3. LES LEGUMINEUSES.....	48
5.4. LES ALIMENTS FERMENTES.....	48
5.5. LES FRUITS A COQUE ET LES GRAINES.....	48
5.6. L'HUILE D'OLIVE.....	48
5.7. LE CHOCOLAT NOIR.....	48
5.8. LES OMEGA-3.....	49
5.9. LES FIBRES.....	49
6. COMMENT EXPLOITER LE MICROBIOTE DANS LE TRAITEMENT DE DIVERSES MALADIES ?.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
6.1. INTEGRER LE MICROBIOTE DANS LES TRAITEMENTS.....	53
6.2. UTILISATION DU MICROBIOTE DE PATIENTS SAINS.....	50
6.3. MAXIMISER LE POTENTIEL DU MICROBIOTE.....	50
CONCLUSION.....	52
REFERENCES BIBIOLGRAPHIQUES.....	55

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des bactéries le long du tractus digestif (20)	9
Figure 2 : Les fonctions entéro-endocrines du microbiote intestinal (53).....	23
Figure 3 : Le système lymphoïde associé à l'intestin (58)	26
Figure 4 : Rôle de barrière du microbiote intestinal (66).....	27
Figure 5 : La pyramide alimentaire	54

Liste des abréviations

ABS: Billiaires secondaires

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADNC : ADN complémentaire

AGCC : Acide gras à chaîne courte.

AGPI: Acides gras polyinsaturé

AHC : Amines hétérocycliques

AhR : Arylhydrocarbone

ALC : Acide linoléique conjugué

ANSES: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARN : Acide Ribonucléique

CCK: Cholécystokinine

CPA: Cellules présentatrices de l'antigène

DCA : Acide désoxycholique

GALT: Gut Associates lymphoid Tissue

GIP : Polypeptide insulinothèque dépendant du glucose

GLP-1: Glucagon-like-peptides 1

GLP-2: Glucagon-like-peptides 2

GPR : Protéines G

GPR 41/43 : Récepteurs couplés aux protéines G 41 et 43

H2 : Dihydrogène

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

IgA: Immunoglobuline A

LPS: Lipopolysaccharides

MI : Microbiote intestinale

NGS : Séquençage de nouvelle génération

Nod2: Nucleotide-binding oligomerization domain-binding

PAM: Peptide antimicrobien

PCR : Polymerase Chain Reaction

PGE 2 : Prostaglandine E2

PYY: Peptide YY

SNE: Système nerveux entérique

TGR 5: Takeda G-protein -coupled Receptors

TLR: Toll-like receptors

Introduction

Le corps humain abrite une vaste communauté de micro-organismes, communément appelée microbiote. Mais que signifie réellement le terme "microbiote" ?

Longtemps connu sous le nom de flore microbienne ou microflore, le microbiote est un terme dérivé du grec « mikros » (petit) et « bios » (vie) (1), ce qui désigne l'ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement spécifique de l'organisme (1). Chez l'être humain, on distingue divers types de microbiotes, tels que le microbiote cutané, buccal, nasal, oculaire, pulmonaire, vaginal, urinaire, ainsi que le microbiote intestinal. Chacun joue un rôle spécifique dans le maintien de l'équilibre local et global de l'organisme (1).

Ce dernier n'était pas vraiment pris en considération dans le passé. Toutefois, avec les récentes avancées scientifiques et son lien étroit avec la santé, il suscite aujourd'hui un grand intérêt (2). Certains chercheurs vont même jusqu'à le considérer comme un « deuxième cerveau ». Il s'agit d'un écosystème complexe et étonnant résidant dans nos intestins. Il est composé de 100 000 milliards de bactéries, ce qui correspond à un poids d'environ deux kilogrammes soit la plus grande concentration de micro-organismes de tout l'organisme (3).

Le microbiote regroupe notamment des bactéries, des virus et des champignons, il influence non seulement la digestion et l'absorption des nutriments, mais impacte également notre système immunitaire, notre humeur, et même notre comportement (3). Il est reconnu que le microbiote intestinal remplit de nombreux rôles essentiels : fonctions métaboliques, comme la fermentation des aliments et la synthèse des vitamines ; fonctions neurologiques, par interaction avec le cerveau ; fonctions endocrines ; fonctions immunitaires, notamment la protection contre les agents pathogènes ; ainsi qu'un rôle de barrière, qui résulte des interactions bénéfiques qu'il entretient avec son hôte (4). Un état de déséquilibre de ce microbiote peut affecter la santé et entraîner diverses maladies (5).

Dans un monde en constante évolution, les habitudes alimentaires ont profondément changé sous l'influence de la mondialisation et de l'industrialisation de la production alimentaire (6). Aujourd'hui, nous parlons de plus en plus de nutrition et santé, car l'effet de l'alimentation sur la santé humaine devient clair (4). L'alimentation moderne, dominée par des produits industrialisés, riches en sucres raffinés, en graisses saturées, en sel et en additifs chimiques, s'est largement éloignée des pratiques alimentaires traditionnelles (7).

Parmi les éléments essentiels influencés par notre alimentation figure le microbiote intestinal, considéré comme un élément clé de notre santé (4). Lorsqu'il est équilibré, il joue un rôle positif dans le transit intestinal et dans le renforcement de notre système immunitaire(8).

Un microbiote sain se caractérise par une prédominance de bactéries bénéfiques ainsi qu'une grande diversité de micro-organismes (8). D'un point de vue évolutif, un microbiote sain est celui qui permet d'optimiser l'extraction de l'énergie à partir des aliments (9). Un lien étroit existe entre la santé du microbiote intestinal et notre propre alimentation car il tire son énergie des aliments que nous ingérons. Ainsi, grâce à une alimentation appropriée, il est possible d'ajuster et de stimuler le microbiote intestinal, ce qui contribue à améliorer notre état de santé (10). Les déséquilibres causés par une alimentation inappropriée peuvent avoir des conséquences importantes sur l'équilibre de microbiote intestinal (11).

Ce mémoire a pour objectif principal d'analyser l'impact de l'alimentation moderne sur la composition du microbiote intestinal, en mettant en évidence les déséquilibres microbiens potentiellement induits par les habitudes alimentaires contemporaines, et leurs conséquences sur la santé humaine. Dans notre recherche bibliographique, nous avons abordé dans un premier temps la composition du microbiote intestinal ainsi que son évolution avec l'âge, ensuite nous nous sommes penchés sur les méthodes d'analyse de ce microbiote, ainsi que sur ses principales fonctions, par la suite nous nous sommes intéressés à la composition de l'alimentation moderne et ces principaux composants. Nous avons développé un axe sur l'impact que pouvait provoquer l'alimentation moderne sur le microbiote intestinal, en mettant en évidence les différentes pathologies qui lui sont associée, nous avons conclu notre modeste travail sur des recommandations qui pourraient préserver l'intégrité de ce microbiote essentiel à la santé humaine.

Chapitre 1 : Le microbiote intestinal

1. Qu'est-ce qu'un microbiote intestinal ?

Le microbiote désigne la communauté de micro-organismes vivant dans un milieu spécifique (12). Dans le contexte du corps humain, on identifie plusieurs microbiotes dont le microbiote intestinal, qui est le plus scruté (12).

Le microbiote intestinal correspond aux bactéries qui colonisent notre tube digestif spécifiquement **l'intestin grêle** (13). On estime actuellement environ 10^3 espèces bactériennes qui constituent le microbiote intestinal dominant chez un adulte, avec une population bactérienne d'environ 10^{14} . Notamment, son patrimoine génétique, estimé à 10^8 , 100 à 150 fois plus important que le génome humain (12).

Chaque individu possède un microbiote intestinal unique qui évolue avec l'âge. Cet ensemble forme un écosystème fonctionnant comme un organe distinct (12).

La densité bactérienne dans le tractus digestif est inégale, avec une concentration qui augmente progressivement vers les régions inférieures. Cette distribution est principalement déterminée par la disponibilité en oxygène et l'acidité du milieu. Le péristaltisme de l'intestin grêle consomme l'oxygène, créant un environnement anaérobie dans le côlon, idéal pour la croissance bactérienne. À l'opposé, la partie haute du système digestif, caractérisée par une forte acidité et une présence significative d'oxygène, freine le développement bactérien (4).

2. Évolution du microbiote intestinal au cours de la vie

2.1. La théorie des 1 000 jours

Durant la grossesse, la qualité du microbiote intestinal maternel est crucial, à la fois pour sa propre santé et pour l'établissement d'un microbiote sain chez le futur enfant. Il est établi qu'une dysbiose intestinale chez la mère est un facteur qui augmente les risques de diabète gestationnel, d'obésité infantile et d'allergies. Il existe aussi d'autres microbiotes, tels que les microbiotes vaginal et oral, qui peuvent également être responsables d'avortements et de prématurité (4).

Le microbiote mammaire possède également un rôle significatif. Il subit des modifications dès le troisième trimestre de la grossesse pour devenir mature

à l'accouchement, il persiste durant l'allaitement et disparaît avec le sevrage, laissant place au microbiote habituel du sein. Pendant l'allaitement, les bactéries du microbiote mammaire sont transmises à l'enfant, soulignant l'importance de sa qualité.

Suite à l'accouchement, l'établissement du microbiote initial de l'enfant est influencé par plusieurs facteurs comme l'environnement, l'alimentation et l'exposition aux antibiotiques, ce qui indique la formation irrégulière et instable du microbiote intestinal chez l'enfant (14).

2.2.L'enfance

Au début de la vie d'un nouveau-né, son microbiote intestinal est constitué de certaines bactéries aérobies et anaérobies facultatives tels que les staphylocoques, les entérocoques et aussi les entérobactéries. Ces bactéries rendent le milieu plus acide par la formation d'acide acétique et lactique, ce qui leur permet de mieux se développer en arrêtant la croissance d'autres bactéries (4).

L'alimentation du bébé est un facteur clé pour son futur microbiote intestinal, malgré que les études sur l'allaitement maternel et le lait infantile présentent des résultats parfois contradictoires, l'allaitement reste l'option la plus adaptée et recommandée pour le bébé. Effectivement le lait maternel est très complexe et spécifiques à chaque mère, Il est constitué de plusieurs éléments qui influencent considérablement le microbiote du nourrisson (4).

Le lait maternel contient des bactéries qui viennent majoritairement du microbiote intestinal de la mère via un passage entéro-mammaire impliquant les cellules dendritiques et les macrophages, et une petite partie issue du microbiote mammaire présent sur les aréoles (15). À chaque tétée, le bébé ingère une quantité très importante des bactéries (10^5 à 10^7 bactéries par jour) qui amorcent la colonisation de son tube digestif et favorisent le développement de son futur microbiote intestinal (4).

Les bactéries colonisant l'intestin du nourrisson sont alimentées par le lait maternel qui contient les oligosaccharides (20 g/L dans le colostrum et 10 g/L dans le lait mature). Ces derniers agissent comme des prébiotiques non digestibles par l'enfant, favorisant la croissance des bifidobactéries et expliquant leur prédominance dans le microbiote des bébés allaités. En outre, grâce à la diversité de ses oligosaccharides, le lait maternel

peut inhiber l'adhérence de certains pathogènes intestinaux, offrant ainsi une protection contre des bactéries comme *Campylobacter jejuni* ou *Escherichia coli* (16).

Le lysozyle et le lactoferrine sont des éléments présents dans le lait maternel qui ont un impact sur l'évolution du futur microbiote intestinal du nourrisson. Ils possèdent une action bactéricide, ce qui permet la favorisation de certaines bactéries et limite le développement d'autres (16).

Paradoxalement, le microbiote d'un enfant allaité au biberon est moins diversifié, il est caractérisé par un établissement des Actinobacteria, on trouve les *Lactobacillus*, et une diminution des proteobacteria et des Firmicutes (4).

La composition du microbiote intestinal du nourrisson est particulièrement sensible aux changements d'alimentation. Elle peut être modifiée facilement par le passage d'un régime d'allaitement maternel exclusif à une alimentation à base de lait maternisé ou à une combinaison des deux, la diversification alimentaire vers des textures semi-solides et solides favorise l'accroissement des entérobactéries, en particulier *Escherichia coli*, ainsi que des bactéries du genre *Bacteroides* (4).

2.3.Vie adulte

Chaque individu possède un microbiote spécifique et se met en place au début de la vie. Il se stabilise généralement entre l'âge de 1 à 5 ans (4). Toutefois, il peut être varié en raison de plusieurs facteurs, parmi eux: la prise des médicaments en particulier les antibiotiques, le type et la qualité de l'alimentation, ou l'exposition à des pathogènes. Le microbiote se caractérise par un phénomène de résilience, qui lui permet de revenir à son état originale dans une période de 1 à 3 mois suite à des perturbations ponctuelles restant ainsi stable durant toute la vie. Mais, si les perturbations dépassent un certain niveau, la diversité bactérienne réduit. Ces changements peuvent laisser des "cicatrices écologiques" et se traduire par des signes cliniques, un phénomène désigné sous le terme de dysbiose. Bien que l'équilibre du microbiote intestinal chez l'adulte soit dynamique, mais la population bactérienne dominante tend à rester stable chez l'adulte sain (17).

2.4.Vieillesse

Les changements observés dans le microbiote intestinal des personnes âgées sont les résultats des transformations physiologiques liées à l'âge, ainsi que des modifications du mode de vie et de l'alimentation. La variabilité interindividuelle de la flore intestinale est plus marquée que chez les adultes (4).

L'étude du microbiote intestinal chez les personnes âgées est complexe. Premièrement, en raison de la difficulté à déterminer un âge précis pour définir cette population (4). Deuxièmement, l'hétérogénéité de cette tranche d'âge en termes de leur état de santé, leur prise médicamenteuse et leurs habitudes d'hygiène de vie (4).

Par conséquent, l'interprétation des résultats des diverses études sur le microbiote intestinal des personnes âgées est souvent délicate et aboutit à des conclusions contradictoires. Ainsi, avec l'âge on observe soit une diminution soit une augmentation des phyla dominants (Firmicutes et Bacteroidetes) (4).

Toutefois, les études s'accordent sur une augmentation des bactéries anaérobies facultatives, telles que les entérobactéries, les entérocoques et les streptocoques (18). De plus, l'évolution du microbiote s'observe sur une longue période. L'étude ELDERMET selon Claesson et al., (2012) suggère que l'alimentation et le lieu de résidence (à domicile ou en établissement de soins) exercent une influence significative sur la composition du microbiote intestinal (19).

3. Influence du mode d'accouchement sur le microbiote intestinal

Il est établi que les nourrissons subissent une colonisation microbienne rapide lors de l'accouchement et dans les premières heures de vie. Les nourrissons nés par voie basse acquièrent principalement des bactéries d'origine vaginale et fécale maternelle, tandis que ceux nés par césarienne sont colonisés par des microbes environnementaux, notamment ceux présents dans le milieu hospitalier, le personnel soignant et les autres nourrissons (20).

De nombreuses études ont mis en évidence des différences dans la composition du microbiote intestinal des nourrissons nés par voie basse ou par césarienne (20).

Une étude récente sur neuf femmes et leurs dix nourrissons a révélé : les nourrissons nés par voie basse présentent un microbiote riche en *Lactobacilles*, des bactéries vaginales maternelles, dans les premières heures de vie. À l'inverse, les nourrissons nés par césarienne présentent un microbiote dominé par des staphylocoques, des bactéries cutanées maternelles (21).

Une autre étude a démontré que les bébés nés par césarienne présentent une colonisation accrue par la bactérie *Clostridium difficile*, qui est un agent pathogène qui provoque des diarrhées et des colites, à cause de la production de toxines (22).

Une étude en Finlande sur 168 nourrissons d'un mois, a révélé que les bébés nés par voie vaginale et par césarienne aient des bactéries similaires (*Clostridium*, *Bifidobactéries* et *Lactobacillus*). Néanmoins, une différence significative a été observée dans la quantité de *Bifidobactéries* : les bébés nés par voie basse avaient des concentrations 1300 fois plus élevées que ceux nés par césarienne (20).

4. Répartition des bactéries du tube digestif

La répartition du microbiote intestinal se fait de haut en bas (**Figure 1**)

4.1. L'estomac

Parmi les caractéristiques de l'estomac on peut citer: La forte acidité (pH = 1-2) et aussi la présence d'oxygène due à la déglutition. Ces derniers présentent des conditions généralement défavorables au développement des bactéries. Seulement les bactéries acidotolérantes comme les *Streptococcus* et les *Lactobacillus*, survivent dans cette partie du tube digestif (12).

4.2. L'intestin grêle

Contrairement à d'autres parties du tube digestif, l'intestin grêle héberge une faible quantité de bactéries, principalement des microorganismes anaérobies facultatifs. Cela est dû à plusieurs facteurs, notamment les sécrétions digestives (sels biliaires, sécrétions pancréatiques, ...) et le péristaltisme, qui est un facteur antibactérien. On peut identifier dans cet environnement des anaérobies facultatives : *Streptococcus*, des *Lactobacillus*, des Enterobacteries ainsi que des anaérobies stricts : *Bacteroides* et *Clostridies* (12).

4.3. Le côlon

C'est le dernier segment du tube digestif, il est caractérisé par une diversité bactérienne maximale. Le manque d'oxygène avec la lenteur du transit favorisent la croissance microbienne. Par conséquent le microbiote intestinal est plus complexe (12).

Dans le gros intestin et spécifiquement près du côlon distal, il existe des bactéries anaérobies strictes comme *Bifidobacterium*, *Clostridium* et aussi *Bacteroides* (12).

Le nombre de la population bactérienne augmente entre le colon proximal et distal. En revanche, les bactéries anaérobies facultatives telles que *Lactobacillus*, *Streptococcus*, etc., sont peu abondantes dans le côlon (environ 25% de la flore dominante) (12).

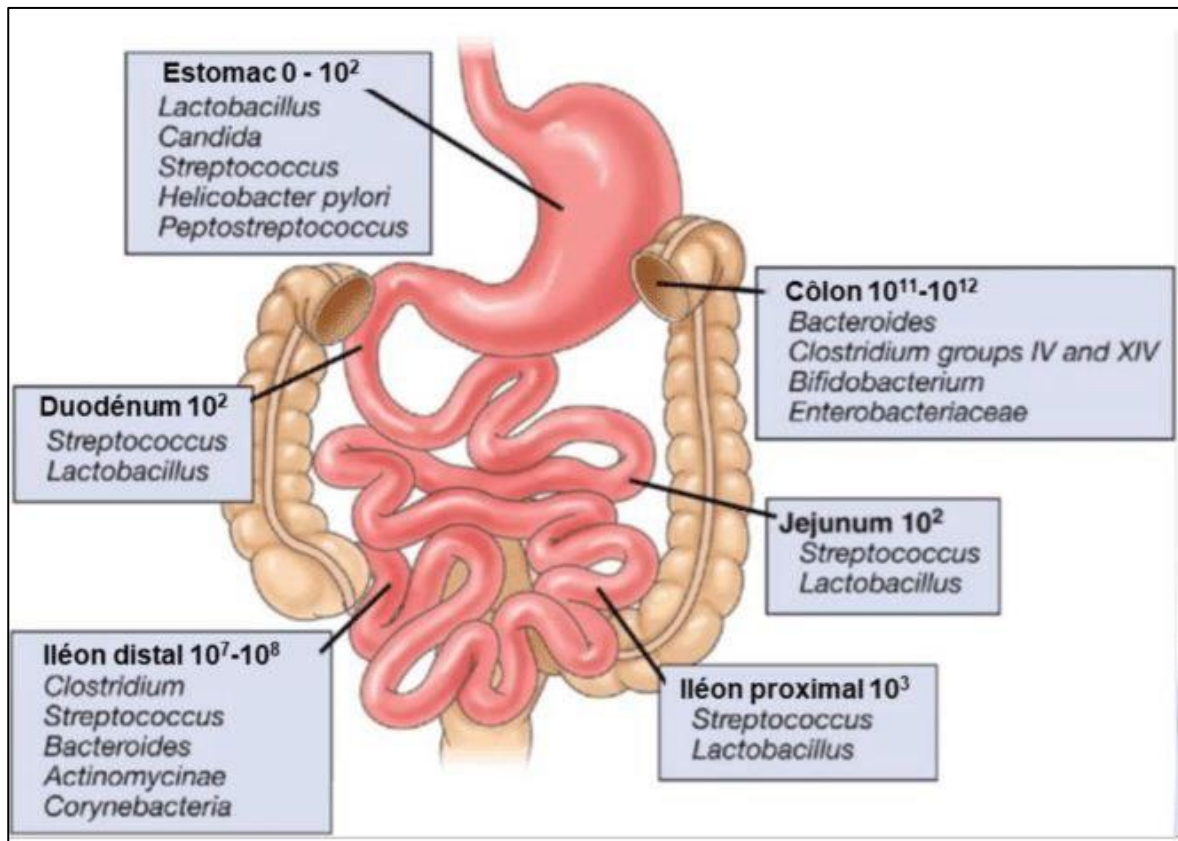


Figure 1 Répartition des bactéries le long du tractus digestif (20)

5. La composition

Chaque individu possède un microbiote qui le rend unique, dans ce but on le compare avec une « empreinte digitale » ou un « code-barres ». La composition du

microbiote intestinal est caractérisée par une prédominance bactérienne, les bactéries représentant plus de 90% de la population microbienne (23). Les chercheurs ont découvert que des dizaines de types de bactéries sont les mêmes chez tous les individus, alors qu'un individu en bonne santé possède 160 types (24). La partie commune est appelée "noyau microbien", elle est composée des espèces dominantes qui jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie qui est la caractéristique d'un écosystème qui résiste aux changements et conserve un état d'équilibre (25).

Les bactéries sont regroupées dans quatre embranchements ou phyla qui sont (26) :

- Bacillota, précédemment Firmicutes.
- Bacteroidota, précédemment Bacteroidetes.
- Actinomycetota, précédemment Actinobacteria.
- Pseudomonadota, précédemment Proteobacteria.

Les deux premiers phylums mentionnés précédemment constituent à eux seuls 90 % de l'écosystème (27).

5.1. Microbiote dominant

On y retrouve parmi les phylums :

5.1.1. Firmicutes

C'est le grand phylum bactérien, ce sont des bactéries anaérobies à Gram positif et faible G+C%, ils se caractérisent par leur activité post-biotique (27), contiennent 300 genres répartis en trois classes (28, 29) :

- Les Clostridia: principalement du genre *Clostridium*.
- Les Erysipelotrichia : incluent maintenant les Mollicutes.
- Les Bacilli : comprenant des genres variés tels que *Bacillus*, *Listeria*, *Staphylocoques*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Lactococcus* et *Streptocoques*.

Faecalibacterium prausnitzii : dispose de propriétés anti-inflammatoires. Elle produit des acides gras à chaîne courte (AGCC) à partir de la fermentation microbienne anaérobie de fibres alimentaires non digestibles (27).

Blautia : joue un rôle dans l'atténuation des maladies inflammatoires et métaboliques ainsi que ses propriétés antimicrobiennes (27).

5.1.2. Bactéroidètes

Les bactéroidètes contiennent une vingtaine de genre, anaérobies stricts à Gram négatif, et se trouvent dans les sols, l'eau, la flore animale et humaine (dans le colon) (28, 30).

Elles regroupent deux genres : *Bacteroides* et *Prevotella* qui jouent un rôle dans la production d'AGCC, la fermentation des fibres végétales et de polysaccharides complexes par des voies métaboliques. Ce sont vraiment une source d'énergie qui a des effets positifs mais aussi des effets négatifs comme la libération des produits toxiques lors de la dégradation des protéines (27).

5.1.3. Actinobactéries

Ce sont des bactéries filamenteuses aérobies, Gram positif avec un G+C% élevée (17), principalement saprophytes ce qui signifie qu'elles se nourrissent des débris végétaux et animaux, elles sont utilisées comme antibiotiques. On trouve dans ce phylum les *Bifidobacterium* qui ont des bienfaits sur la santé et inhibent la multiplication des agents pathogènes (27).

5.2. Microbiote sous-dominant

Parmi les phylums, on distingue :

5.2.1. Protéobactéries

Parmi les taxons les mieux étudiés pour leur impact significatif sur la santé et les activités humaines. Ce sont des bactéries à Gram négatif, aéro-anaérobies facultatives, leur

membrane externe est constituée d'une couche épaisse de lipopolysaccharides (endotoxines), et pauvre en peptidoglycane (27).

Escherichia, *Salmonella*, *Helicobacter*, sont des genres capables de stimuler une inflammation et une infection associée à la niche écologique (31).

5.2.2. Verrucomicrobes

Ils appartiennent au super phylum des PVC (Planctomycetes - Verrucomicrobia - Chlamydiae) (32). Elles regroupent des espèces distinctes présentes dans divers environnements : sols, eaux douces et marines, et des milieux très acides (32).

5.3. Microbiote de passage

Un élément peu fréquent de l'écosystème, se caractérise par sa variabilité en fonction de la présence et la quantité des microorganismes dans une population donnée (27).

5.3.1. Les archées

En 2005, une étude a été réalisée par une équipe américaine sur une personne saine afin de déterminer le microbiote intestinal fécal et muqueux (33).

Selon l'analyse phylogénétique, *Methanobrevibacter smithii* est l'archée prédominante, représentant de 25 à 95 % de la population microbienne, alors que 395 phylotypes bactériens ont été identifiés.". Cette espèce est anaérobie obligatoire, elle accélère la fermentation et la production d'énergie sous forme de d'AGCC, produit du méthane dans des conditions anoxiques " archée méthanogènes " (27).

Les archées sont des procaryotes totalement différents des bactéries, elles partagent certaines similitudes avec les eucaryotes (27).

5.3.2. Les champignons microscopiques (micromycète)

Sont un élément mineur du microbiote intestinal (moins de 0.1%). Selon le séquençage de nouvelle génération (NGS), ces derniers sont des communautés fongiques représentées par les phyla Ascomycota, Zygomycota et Basidiomycota (34).

Candida albicans qui est la levure du genre *Candida*, qui colonise fréquemment le tube digestif, les voies urogénitales et respiratoires de l'homme, donc elle permet d'étudier le rôle physiopathologique du microbiote intestinal (34).

5.3.3. Les virus

Les virus représentent un nouvel élément identifié dans les interactions entre le microbiote et son hôte. Ils forment une part de l'écosystème intestinal, ces entités acellulaire ont pu être caractérisés pour la première fois dans le tube digestif humain grâce au séquençage de nouvelle génération, aussi ils sont considérés comme des bactériophages donc leur réplication nécessite la présence de l'hôte, ils jouent un rôle très important dans la régulation des différentes espèces de bactéries qui vivent en symbiose dans le corps humain (27).

5.3.4. Les Helminthes

Des parasites qui favorisent une plus grande diversité. Il existe quatre types: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Trichuris trichiura* et enfin *Strongyloides stercoralis* (ANTS) (35).

***Chapitre 2 : Méthodes
d'analyses du Microbiote
intestinal***

Pour identifier la composition du microbiote intestinal il est important d'aborder ses méthodes d'analyse. Pendant une longue durée, le microbiote intestinal était inconnu, et depuis quelques années, les scientifiques s'y sont intéressés. Malgré la reconnaissance actuelle du microbiote en tant qu'organe, il reste difficile à étudier (4).

1. La mise en culture

Au passé, la culture était la base pour examiner le microbiote intestinal, même si les informations étaient restreintes en raison d'une compréhension limitée des méthodes de culture et de croissance, ce qui rendait la culture des microbes intestinaux difficile (20), les scientifiques ont rencontrés plusieurs problèmes. Un problème de récupération des bactéries à étudier, les conditions de vie (pH, oxygène, ...) varient le long du tube digestif, et une diversité de la population bactérienne en fonction de sa localisation. Par ailleurs, il existe des bactéries qui se trouvent dans le biofilm intestinal, contrairement à d'autres qui se retrouvent aisément dans la lumière intestinale. La plupart des études sur le microbiote intestinal se font par l'analyse des selles, mais toutes les bactéries ne sont pas présentes dans les selles, ce qui signifie qu'on ne peut pas les étudier toutes (4).

Deuxièmement, les chercheurs trouvent un grand problème, qui correspond aux conditions difficiles dans lesquelles les bactéries vivent. Toutefois, l'étude classique de ces bactéries dans des boîtes de Pétri nécessite d'épargner l'environnement convenable. Le problème c'est que les conditions physico-chimiques nécessaires sont difficiles à reproduire en laboratoire, ce qui s'applique sur les bactéries anaérobies présentes dans le côlon. De ce fait environ 70% du microbiote intestinal restait inaccessible à l'étude (36).

Aujourd'hui, grâce au développement des connaissances sur les besoins des bactéries et la disponibilité de plusieurs milieux de culture, il est devenu possible de cultiver différents microorganismes (20).

2. La biologie moléculaire

Les avancées dans les techniques de la biologie moléculaire ont ouvert la voie à une nouvelle méthode pour l'étude du microbiote intestinal (12).

2.1. La métagénomique

Il est possible, à partir d'un prélèvement (selles, sol, salive...), de récupérer l'acide désoxyribonucléique (ADN) de l'échantillon, et de le comparer avec des bases de données afin d'identifier de façon qualitative et quantitative les espèces détectées (37, 38, 39). Pour cela, il est nécessaire d'extraire l'ADN par diverses techniques. Cependant, ces derniers basent toutes sur un principe commun. Tout d'abord, les cellules sont lysées par un détergent dans le but de briser les membranes cellulaires et nucléaires. Ensuite, l'élimination des protéines et les autres acides nucléiques tels que l'acide ribonucléique (ARN) et enfin l'ADN est précipité par l'alcool pour le concentrer (40).

La métagénomique est une méthode d'analyse qui s'appuie sur le séquençage de la totalité du matériel génétique des organismes présents dans un échantillon donné (41). Cette technique est une conséquence des avancées des technologies de séquençage à haut débit (42). Le résultat de cette analyse est la quantification relative et la diversité des microorganismes présents dans un échantillon spécifique (12). Toutefois, les progrès scientifiques ont considérablement enrichi la compréhension du microbiote intestinal, particulièrement grâce aux découvertes fondamentales concernant l'ADN (43).

La métagénomique rend possible l'étude post-génomique comme la transcriptomique et la protéomique qui permettent d'étudier les protéines produites par les bactéries. Pour cela, l'ADN est introduit dans une bactérie cultivable qui est capable de réaliser la sécrétion des protéines, donc l'analyse des fonctions du microbiote intestinal. Cette approche permet de déterminer les rôles fonctionnels des communautés microbiennes (4).

Il existe deux techniques analytiques actuellement utilisées qui permettent d'analyser le génome du microbiote intestinal (4); la métagénomique shotgun et le séquençage de l'ARN 16s (12).

2.1.1. L'ARN ribosomique 16s

Les méthodes moléculaires reposent majoritairement sur l'utilisation de l'ARNr 16s. Ce dernier est présent dans toutes les bactéries. Il renferme des zones fortement conservées qui permettent de sélectionner la séquence, et d'autres très variables qui permettent de mettre en évidence des taxons bactériens, ce qui permet de différencier les espèces à partir de leur comparaison (4,12). Ce gène est varié d'un genre bactérien à l'autre (44).

Le séquençage, qu'il soit total ou partiel de ce gène, représente la carte d'identité de chaque espèce bactérienne (12). Grâce à cette méthode, on peut déterminer la composition bactérienne d'un échantillon (44). Pour séquencer l'ARNr 16S, on utilise des méthodes de séquençage nouvelle ou troisième génération dans le but de lire des zones spécifiques amplifiées par PCR (Polymerase Chain Reaction) (45).

- **Processus de séquençage de l'ARNr 16s**

Il consiste en plusieurs étapes : l'extraction de l'ADN génomique, l'amplification PCR ciblée, la construction de bibliothèques, le séquençage et l'analyse bio-informatique. Après le prélèvement des échantillons et l'extraction de l'ADN, il est soumis à des évaluations rigoureuses de qualité et de concentration. L'amplification PCR ciblant des régions spécifiques du gène est réalisée à l'aide d'amorces spécifiques. Après l'amplification, une électrophorèse sur gel est utilisée pour vérifier la taille et la pureté des produits de PCR. La purification des produits PCR du système réactionnel est ensuite réalisée à l'aide de kits d'extraction sur gel ou de kits de purification de produits PCR (45).

Pour finir, le processus comprend le contrôle qualité et le filtrage des données de séquençage, puis l'analyse avec des logiciels tels que QIIME (Quantitative Insights Into Microbial Ecology) ou Mothur pour regrouper, annoter et classifier les séquences. Ceci génère des annotations taxonomiques et des analyses de diversité, permettant de comparer les communautés microbiennes entre échantillons et d'étudier leurs liens avec l'environnement, avec des tests statistiques pour valider les différences (45).

2.1.2. Le séquençage Shot Gun

En génétique, le séquençage shotgun est une technique utilisée pour le séquençage complet des brins d'ADN aléatoires de l'ensemble des microorganismes identifiés dans l'échantillon (12). Cette technique consiste en deux méthodes : le shotgun "génomique complet" et le shotgun hiérarchique (46).

- Le shotgun "génomique complet" : utilisé pour les génomes simples et s'appuyant sur la cartographie et la bio-informatique pour diminuer les erreurs d'assemblage.
- Le shotgun hiérarchique ("clone par clone") : qui découpe le génome en grands clones (100-200 kb) séquencés individuellement pour éviter les erreurs sur de longues distances.

La métagénomique Shotgun comprend les étapes suivantes (46) :

- Tout d'abord, le génome est découpé en fragments puis ils sont intégrés dans un vecteur (BAC, YAC, ...).
- Cosmide ou BAC sous-cloné en fragments de petite taille.
- Le séquençage des clones extrait aléatoirement.
- La reconstruction de séquences contiguës se réalise par identification de régions de recouvrement, suivie d'une détermination ciblée des séquences restantes.

Dans cette technique la fragmentation des ADNs extraits se fait par des procédés chimiques, mécaniques et enzymatiques, afin d'avoir des fragments dont la taille varie entre 75 et 300 paires de bases. Ensuite, les amorces de séquençage présentées dans des adaptateurs et les index sont additionnées aux fragments. Après le séquençage de ces derniers, les données sont alignées sur des génomes de référence pour déterminer la composition des échantillons en organismes (42).

De cette manière, pendant l'analyse des résultats, les utilisateurs reçoivent des indicateurs cruciaux comme : la diversité ou l'état d'équilibre du microbiote intestinal, une cartographie complète et précise, ainsi que le potentiel fonctionnel du microbiote. Celui-ci exprime la fonction que les bactéries identifiées ont dans notre corps. Cependant, le terme "potentiel" est employé par-ce-que la métagénomique consiste à étudier l'ADN bactérien (44).

2.2. La PCR quantitative (qPCR)

La PCR quantitative est parmi les techniques les plus utilisés pour déterminer les ADN et les ARN (4), et aussi mesurer l'abondance des gènes. L'amplification par PCR est une méthode qui permet de multiplier un fragment d'ADN spécifique en grand nombre à partir d'une très petite quantité initiale trouvée dans un échantillon. En mesurant la quantité d'ADN produite, on peut identifier la quantité du gène correspondant dans l'échantillon original (47).

Si l'on cible l'ARN, on doit d'abord créer un ADN complémentaire (ADNc) avant de procéder à la mesure (47).

Chapitre 3 : Fonctions du Microbiote intestinal

Il existe un large éventail d'interactions entre une bactérie et son hôte (commensalisme, parasitisme et symbiose), certaines étant bénéfiques, d'autres non (4).

Au sein du microbiote intestinal, les interactions bactériennes sont majoritairement de type symbiotique, mais il peut également abriter des bactéries commensales et, dans certaines situations des bactéries parasitaire. La normobiose désigne un microbiote intestinal sain, qui contribue activement à la santé de l'individu par ses multiples fonctions (4).

1. Fonctions métaboliques

Le microbiote intestinal est influencé par les substrats fermentescibles disponibles, tire son énergie essentielle des glucides et des fibres alimentaires (protéines) non digérées dans la partie haute du système digestif. Le mécanisme de fermentation et dégradation permet la production des AGCC, gaz, ammoniac, ces derniers favorisent la croissance des bactéries (20). Le microbiote est nécessaire pour la digestion, il assure des fonctions métaboliques de fermentation des aliments et produits non digestibles. Il hydrolyse les polysaccharides ainsi que la cellulose, aussi il permet la production de certaines enzymes (k, B8, B12...), il favorise le métabolisme des protéines, glucides, lipides,... (13).

1.1. Le métabolisme des glucides

Environ 10 à 60 g de glucides fermentescibles (issus des fruits, légumes et céréales) atteignent le côlon chaque jour. Ils comprennent surtout l'amidon non digéré et des fibres végétales comme la cellulose et les pectines (20). Ces glucides sont dégradés par le microbiote intestinal en AGCC : butyrate, propionate et acétate. Ces AGCC fournissent de l'énergie aux cellules du côlon, régulent l'appétit via des hormones comme GLP-1 (glucagon-like peptides 1), PYY (le peptide YY) et la leptine, et renforcent le système immunitaire. Ils participent aussi à la protection de la barrière intestinale, réduisent l'inflammation, limitent le stockage des graisses, et le butyrate peut avoir un effet anticancéreux (20,27).

1.2. Le métabolisme des protéines

Le métabolisme des protéines est moins important que celui des glucides, mais il produit davantage de métabolites toxiques. Il est réalisé par des bactéries protéolytiques

(*Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*) et leurs enzymes (les protéases) (13). Ce processus est essentiel car il fournit l'azote nécessaire aux bactéries. Il est optimal dans le côlon distal (pH neutre) (13). La protéolyse produit des peptides et acides aminés utilisés comme énergie par d'autres bactéries, menant à la formation d'AGCC et d'ammoniac, essentiels à la synthèse protéique bactérienne (20).

1.3. Le métabolisme des lipides

La majorité des acides gras sont digérés dans l'intestin grêle, mais une petite partie atteint le côlon (27). Certaines bactéries intestinales hydrolysent les triglycérides et métabolisent l'acide linoléique en acide linoléique conjugué (ALC), bénéfique pour l'hôte (sensibilité à l'insuline, athérosclérose) (48). Le microbiote intestinal participe également à la production hépatique d'acides gras mono insaturés, l'élongation des acides gras polyinsaturés (AGPI) et l'acétate (48). Les lipases bactériennes ciblent surtout les acides gras de moins de 20 carbones (49). Elles régulent l'expression des gènes et jouent un rôle dans le métabolisme du cholestérol (20,49).

1.4. Le métabolisme des gaz

La fermentation colique produit environ 300 ml de dihydrogène (H_2) par gramme de substrat. Ce gaz est en partie éliminé par les poumons ou l'anus, mais aussi réutilisé par des microorganismes hydrogénotrophes (20), via trois voies : méthanogenèse, acétogenèse et sulfato-réduction (27).

La méthanogenèse est un ensemble de voies métaboliques produisant le méthane (CH_4) chez certains microorganismes comme *Methanobrevibacter smithii*, présents chez 30 à 50 % des adultes (50).

L'acétogenèse, des bactéries comme *Ruminococcus*, *Clostridium* et *Streptococcus* transforment H_2 en acétate. Elles produisent environ 35 % de l'acétate total du côlon (Les non-méthano-excréteurs utilisent le H_2 pour produire du sulfate (SO_4) (51,27).

La sulfato-réduction, des bactéries comme *Desulfovibrio* réduisent les sulfates en sulfures (toxiques pour les cellules eucaryotes), processus influencé par l'alimentation et le mucus (27).

1.5. La synthèse des vitamines

Le microbiote intestinal humain abrite plusieurs vitamines issues de la nourriture (13). La production des vitamines par ce microbiote est importante pour compléter l'apport exogène (13). Il synthétise en particulier la ménaquinone (vitamine K2), essentielle à la coagulation (27), et aussi des vitamines du groupe B tels que la cobalamine (B12) et la biotine (B8), en grande proportions (13).

Les vitamines B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B6 (pyridoxine) et B9 (folate) sont aussi synthétisées mais en quantités insuffisantes (13). S'ajoutent à cela l'acide nicotinique (B3) et l'acide pantothénique (B5) (27).

Les bactéries du genre *Bifidobacterium* peuvent fabriquer des vitamines *in vitro* (13). Les Bactéroidètes sont reconnus comme les producteurs majeurs des vitamines B (27).

2. Fonction endocrine

Le microbiote intestinal est un régulateur important de la fabrication et de la synthèse des hormones gastro-intestinales. Il est l'organe principal du système endocrinien en termes de masse, s'identifie par la présence de cellules entéro-endocrines dédiées dans la fabrication et la sécrétion d'hormones le long du tractus digestif (52) (**figure 2**).

Nous retrouvons 20 hormones présentes dans les cellules entéro-endocrines tels que, les glucagon-like peptides 1 et 2 (GLP-1 GLP-2), le PYY, le polypeptide insulinothéropique dépendant du glucose (GIP), la cholécystokinine (CCK), la ghréline, de même que les amines bioactives dont la sérotonine. La prise alimentaire, la motilité intestinale, la perméabilité intestinale, les dépenses énergétiques, l'homéostasie du glucose et le métabolisme des lipides sont régulés par ces hormones (53).

Le microbiote intestinal, via les AGCC synthétisé par la fermentation des fibres, ayant un impact sur les cellules entéro-endocrines pour la régulation de la sécrétion d'hormones par l'intermédiaire des récepteurs GPR41/43 (Récepteurs couplés aux protéine G 41 et 43) et TGR5 (Takeda G-protein-coupled Receptor 5), par l'exerce d'une action anti-inflammatoire et maintenant l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale (52).

Les GLP secrétés par les cellules entéro-endocrines L (dans l'iléon et le côlon). Le GLP-1, libéré après la prise d'aliments, a un rôle crucial dans le contrôle de la glycémie, favorise la libération d'insuline et influence le processus de vidange gastrique. En ce qui concerne GLP_2, il participe au maintien de la barrière intestinale en stimulant la prolifération cellulaire et en assurant la protection des cellules intestinales (52). Le PYY, sécrété par des cellules de la portion terminale de l'intestin et du côlon, participe à la sensation de satiété en agissant sur l'hypothalamus. Le microbiote intestinal influence la sécrétion de PYY par l'intermédiaire de l'activation des récepteurs GPR41 et 43 par des acides gras, de même que par l'action des acides biliaires sur les récepteurs TGR5 (52).

Le GIP, hormone produit par les cellules K de l'intestin grêle, favorise la synthèse de l'insuline et la prolifération des cellules B pancréatiques, influençant de ce fait la régulation glycémique. Un défaut de signalisation du GIP pourrait expliquer la diminution de la sécrétion d'insuline en présence d'un taux de glucose élevé chez les diabétiques de type 2 (53).

La CCK libérée par les cellules entéro-endocrines du haut de l'intestin grêle, intervient dans la régulation de l'appétit, de la vidange gastrique et de la motilité intestinale, et favorise la libération de bile et d'enzymes pancréatiques (52). La sérotonine, dont 95% est synthétisé dans l'intestin par des cellules entérochromaffines, influence la motilité intestinale et le métabolisme périphérique (52).

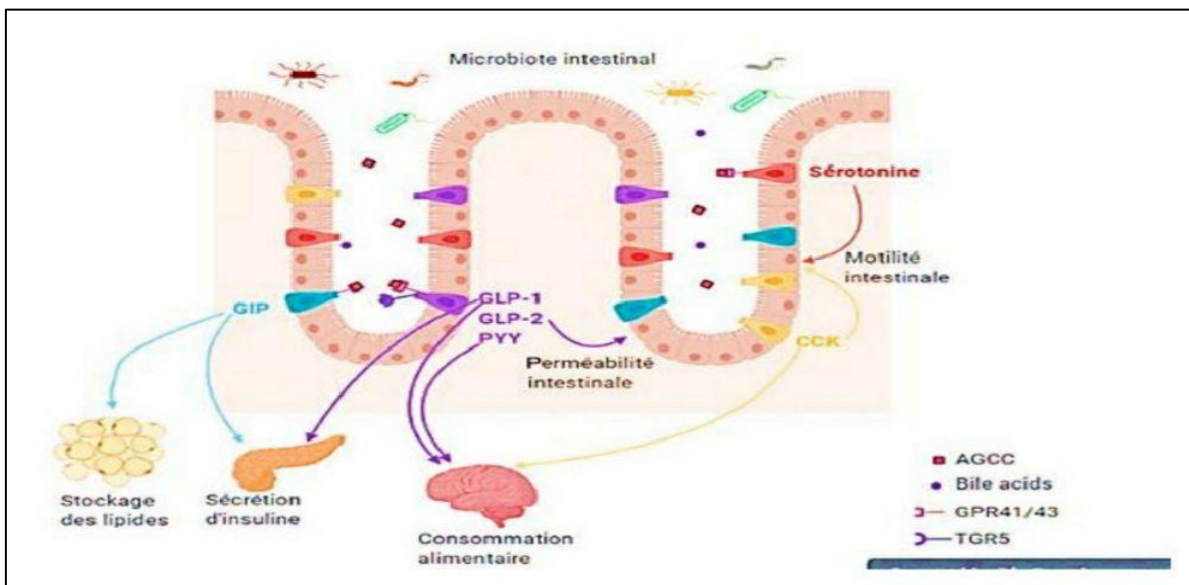


Figure 2 Les fonctions entéro-endocrines du microbiote intestinal (53)

3. Fonction neurologique

Le système digestif, doté de son propre réseau nerveux le système nerveux entérique (SNE), communique avec le cerveau par l'axe intestin-cerveau impliquant des signaux chimiques (humoraux) et nerveux (sympathiques et parasympathiques). L'influence significative du microbiote intestinal sur la régulation de cet axe transforme la notion d'axe intestin-cerveau en celle d'axe microbiote-intestin-cerveau. Le SNE du tube digestif, constitué de neurones et de cellules gliales entériques, régule la barrière épithéliale et la motricité digestive (52).

Divers médiateurs bactériens qui se trouvent dans le microbiote intestinal jouent un rôle clé dans la maturation et les activités de cerveau et de l'intestin en agissant sur le système nerveux et aussi sur les barrières épithéliales intestinales et hématoencéphalique (53). Des recherches réalisées chez les rongeurs qui ne possèdent pas du microbiote, ont révélé des anomalies au niveau de l'architecture neuronale et gliale, parfois même une réduction (53).

Le microbiote intestinal intervient ainsi dans les mécanismes digestifs et cérébraux à travers des médiateurs bactériens qui régulent les activités des neurones entériques et centraux notamment la survie, l'expression de neuromédiateurs,...(52). Parmi ces médiateurs localisés dans la barrière épithéliale intestinale, on compte les AGCC, les biliaires secondaires (ABS) et le récepteur arylhydrocarbène (AhR), qui fonctionnent en tant que capteurs de la signalisation microbienne vers le SNE (52).

Les lipopolysaccharides (LPS) stimulent les cellules gliales entériques, ce qui entraîne la production de facteur neurotrophique. Ce dernier active les cellules lymphoïdes innées, induisant la production d'interleukine 22, ce qui renforce la barrière épithéliale intestinale (52).

4. Fonction immunitaire

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la maturation et le développement du système immunitaire. De ce fait, la barrière intestinale, première ligne de défense, est renforcée par ce système immunitaire intestinal (13). Il existe 60 à 70% des cellules immunitaires qui se trouvent au niveau de la muqueuse du côlon et l'intestin grêle. Chaque jour, la muqueuse intestinale est confrontée à une grande diversité d'antigènes provenant de

virus, de bactéries, de parasites ou d'alimentation, qui peuvent causer des réactions inflammatoires, allergiques ou infectieuses (54).

Le tissu lymphoïde lié au tube digestif ou GALT (Gut Associates lymphoid tissue), constitue le principal centre du système immunitaire au niveau du tube digestif (**figure 3**). Son rôle est de stimuler une protection contre l'invasion des agents pathogènes ingérés. Le GALT est une forme spécialisée du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (13).

Le microbiote intestinal joue un rôle important en stimulant des réponses immunitaires protectrices contre les virus, bactéries et parasites endogènes. Des études indiquent que les souris axéniques présentent des anomalies immunitaires par rapport aux souris conventionnelles, notamment au niveau intestinal (13).

Les souris axéniques présentent une hypoplasie des plaques de Peyer, une diminution des lymphocytes intraépithéliaux, ainsi qu'une baisse de la production d'immunoglobulines et de cytokines. Ces altérations peuvent être atténuées en quelques semaines après une transplantation de microbiote provenant de souris conventionnelles (54).

Certaines bactéries intestinales contribuent à l'homéostasie en modulant les lymphocytes Th17 et T régulateurs via les AGCC qu'elles fabriquent (55).

Le système immunitaire intestinal a aussi pour rôle de limiter les réponses inflammatoires excessives face aux antigènes présents dans la lumière intestinale, en induisant des réponses suppressives (56). Dans le GALT, situé surtout dans l'intestin grêle et le côlon, les antigènes peuvent être captés par ; les plaques de Peyer et nodules lymphoïdes, les cellules dendritiques projetant des prolongements dans la lumière, ou les cellules épithéliales.

Le passage des antigènes dans les plaques de Peyer se fait via les cellules M, où ils sont captés par des Cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Ces plaques contiennent des lymphocytes B et T immatures (54), qui se sensibilisent après l'exposition antigénique. Les lymphocytes activés quittent les plaques par le système lymphatique, traversent les ganglions mésentériques et le canal thoracique, puis rejoignent la circulation sanguine pour migrer vers les muqueuses intestinales, complétant ainsi le cycle hémolymphatique.

Une fois dans les muqueuses intestinales, les lymphocytes B matures deviennent des plasmocytes producteurs d'IgA, tandis que les lymphocytes T assurent une défense contre les infections (57).

L'immunité adaptative se divise en sites inducteurs (plaques de Peyer, follicules lymphoïdes) et sites effecteurs (villosités avec lymphocytes T et plasmocytes), reliés par les voies hémolymphatiques (58).

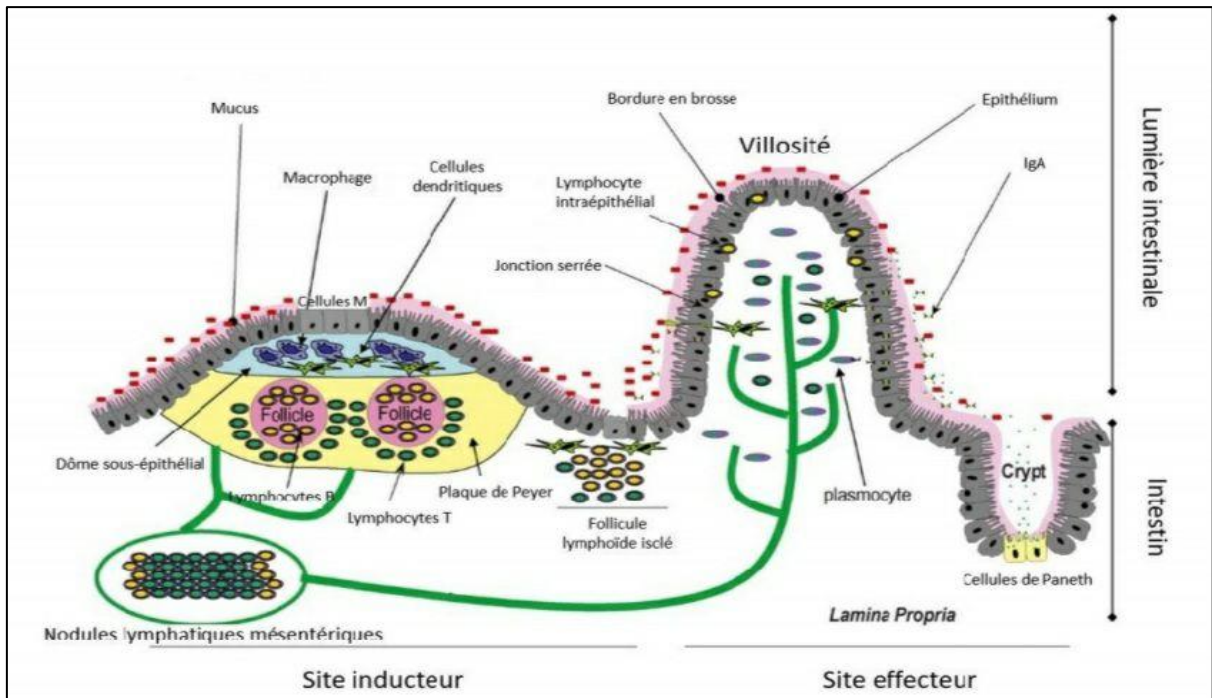


Figure 3 Le système lymphoïde associé à l'intestin (58)

5. Fonction de barrière

L'épithélium intestinal constitue une ligne de défense contre les attaques de l'environnement et absorbe les nutriments. L'effet de barrière protège contre les bactéries pathogènes et les bactéries commensales potentiellement nocives (13). Pour coloniser l'intestin, une bactérie exogène doit avoir un avantage sur les sites d'adhérence, souvent lors d'une altération de l'effet barrière, comme pendant une antibiothérapie, favorisant *Clostridium difficile* (59).

5.1. Barrière physique

Les jonctions serrées forment des liaisons étanches entre les cellules épithéliales, bloquant le passage des micro-organismes, antigènes et enzymes digestives (13).

Hoffmann *et al.*, (2016) ont démontré que l'expression des gènes des claudines est diminuée chez les souris axéniques comparées aux conventionnelles (60). Les claudines sont des protéines transmembranaires tétraspannes, localisées au niveau des jonctions serrées. Elles jouent un rôle essentiel dans la régulation des propriétés de barrière de ces contacts intercellulaires (61).

La couche de mucus produite par les cellules caliciformes est une composante de la barrière. Son épaisseur varie selon les segments du tube digestif, maximale dans l'iléon terminal et le côlon. Le remplacement accéléré des cellules épithéliales renforce cette barrière (62) (**figure 4**).

Le mucus se compose d'une couche externe riche en bactéries et d'une couche interne imperméable. Les mucines forment le mucus. Van der Sluis *et al.*, (2006) ont démontré que les souris sans le gène muc2 perdent la couche interne et développent une inflammation (63).

Barcelo *et al.*, (2000) Ont observé que les bactéries et leurs métabolites régulent les gènes des mucines et modulent la quantité de mucus (64). Le butyrate stimule la production de mucine (65). Ainsi, le microbiote renforce sa propre barrière. Il favorise aussi l'épaississement de la muqueuse et le développement des villosités, tout en maintenant cohésion de la barrière intestinale (13).

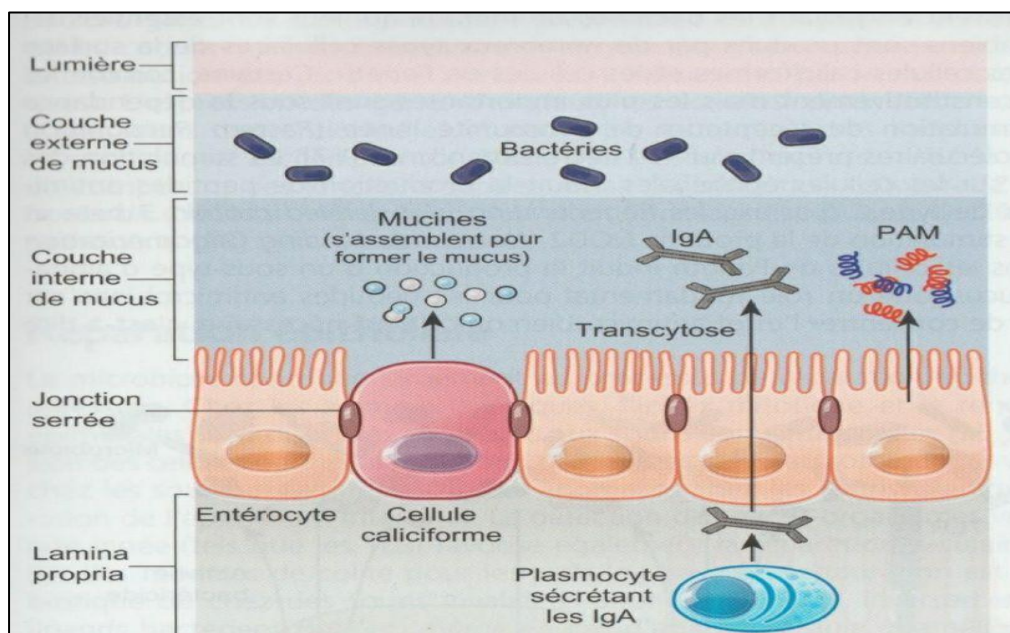


Figure 4 Rôle de barrière du microbiote intestinal (66). **PAM** : Peptide antimicrobien ; **IgA** : immunoglobuline A

5.2. Barrière chimique

La barrière chimique est assurée par les peptides antimicrobiens (PAM) (défensines, cathélicidines, lectines C) produits par les cellules épithéliales (62,67) et retenus par le mucus. Ils neutralisent ou inhibent les bactéries ; certains sont produits en continu, d'autres induits par les microbes (62).

Les défensines sont activées par les récepteurs de l'immunité innée (68), via Nucleotide-binding oligomerization domain-containing G protein 2 (Nod2) (69) ou les Toll-like receptors (TLR) (70). Les IgA, produites par les plasmocytes, protègent l'épithélium, maintiennent les jonctions serrées, et empêchent le contact bactérien. Les IgA sécrétoires sont libérées par transcytose (71) après activation des lymphocytes B des plaques de Peyer (72). Les *Lactobacillus* produisent de l'acide lactique qui inhibe les bactéries (67). Les acides biliaires secondaires, comme l'acide désoxycholique (DCA), renforcent la barrière, réduisent la prostaglandine E2 (PGE2) et inhibent des pathogènes comme *Clostridium difficile* (72, 73). La dégradation de cette barrière est liée à plusieurs pathologies (13).

CHAPITRE 4 : L'alimentation moderne

Depuis plusieurs dizaines d'années, notre alimentation a enduré des transformations majeures (74), modelées par des contextes historiques et économiques changeants. Seul le régime méditerranéen, profondément ancré dans les traditions, semble résister, mais il indique des signes de déclin (75).

Dans le passé, les régimes alimentaires étaient transformés par les guerres, le commerce et la politique. Avec l'évolution du monde, l'échange rapide d'informations et de produits provoque des bouleversements alimentaires sans précédent en quelques décennies uniquement et les méthodes industrielles de production alimentaire prennent la place de la cuisine familiale et traditionnelle (75).

1. Les modes d'alimentation

Il existe plusieurs modes alimentaires : l'alimentation végétarienne, l'alimentation végétalienne (76), alimentation omnivore, flexitarisme et pescétarisme.

1.1. L'alimentation végétarienne

De nombreuses catégories s'abstiennent de viande et de produits carnés. Un certain nombre mangent du poisson et des œufs.

Un régime végétarien bien équilibré, englobe certains produits tels que : les légumes, les fruits, céréales et légumineuses, les produits laitiers (sources de protéines comparables à la viande), ne présente pas de risques de carences. Cependant, une attention particulière doit être portée à l'apport en fer, principalement présent dans la viande rouge (76).

1.2. L'alimentation végétalienne

Ces derniers consomment uniquement les végétaux et s'abstiennent de poisson, de viande, des œufs et aussi des produits laitiers. Cela peut entraîner une carence en vitamine B12, vitamine D, calcium, phosphore, zinc, iode, et sélénium chez eux (76). Ce régime alimentaire est fortement déconseillé aux femmes enceintes, aux enfants et aux adolescents en raison de leurs besoins nutritionnels pendant ces périodes (76).

1.3. L'alimentation omnivore

Elle est la plus recommandée pour être en bonne santé. Elle consiste à manger toutes sortes d'aliments (légumes, fruits, viande, poisson, produits laitiers, céréales...), en tenant compte notamment des saisons et des préférences gustatives (77).

1.4. Le flexitarisme

Est un régime alimentaire principalement végétarien, mais qui autorise consommation occasionnelle des produits d'origine animale (78).

1.5. Le pescétarisme

Aussi le pesco-végétarien consiste à manger du poisson et des fruits de mer et à exclure de son alimentation la viande (79).

2. L'évolution de l'alimentation au cours de l'histoire de l'homme

L'histoire de l'alimentation humaine a été marquée par deux révolutions majeures : l'agriculture et la révolution industrielle (4).

Au début de la vie, l'homme commence à chercher sa nourriture dans des environnements difficiles par la chasse, la pêche et aussi la cueillette. Avant 400 000 ans, ils ont découvert le feu ce qui a permis à l'alimentation d'évoluer progressivement, de crue elle est passée à cuite. La sédentarisation des populations au Néolithique a marqué une étape cruciale, entraînant la découverte de l'agriculture céréalière et de l'élevage. L'alimentation est devenue plus aisée. Par ailleurs, les explorations ont enrichi le régime alimentaire avec des produits exotiques tels que tomates, chocolat et ananas (4). Par la suite la révolution industrielle permis d'améliorer la conservation des aliments et une production massives, rendant l'alimentation encore plus aisée (80).

2.1. Avant l'apparition de l'agriculture

La détermination du régime alimentaire des hommes préhistoriques repose sur l'interprétation des vestiges archéologiques. Parmi ceux-ci, les dents sont particulièrement informatives : des stries verticales sont associées à un régime carné, tandis qu'une usure horizontale est un indice d'une alimentation végétale, aussi la nature des outils découverts est susceptible de refléter le régime alimentaire, les stratégies de chasse et les habitudes de découpe des aliments (81).

On peut donc penser que les premiers hominidés ayant un système digestif différent de celui de l'homme moderne, ils se nourrissaient principalement de végétaux, complétés probablement par de la charogne (4).

L'alimentation des hommes préhistoriques reposait sur deux piliers : les animaux (principalement le gibier, mais aussi occasionnellement oiseaux, œufs, etc., et animaux marins dans certains contextes) et les végétaux (plantes, baies, fruits, racines). Au début, leur régime était surtout végétal, mais la part animale a augmenté graduellement, atteignant environ 35% chez l'*Homo Sapiens* (4).

Une autre étude pour la détermination du régime alimentaire de l'*Homo Sapiens* permet la comparaison avec des groupes actuels de chasseurs-cueilleurs des zones subtropicales, révèle une prédominance des végétaux (50 à 80%) dans leur alimentation, le reste étant constitué de produits animaux (82).

L'apport calorique quotidien de l'Homme du Paléolithique supérieur était probablement d'au moins 3000 Kcal/J, composé de 65% de végétaux et complété par une part de viande (35%) (83).

Une étude est réalisée par Eaton et Konner (1985) afin de comparer la répartition des calories entre l'alimentation préhistorique et moderne montre que (84) :

-L'alimentation préhistorique était beaucoup plus riche en protéines (33%, dont 75% d'origine animale) que l'alimentation moderne (11%, dont 62% d'origine animale).

-Lipides : Leur quantité a augmenté, passant de 22 % (41 % d'origine animale) à 37 % (75 % d'origine animale).

-Glucides : Le pourcentage reste proche (45 % contre 52 %), mais avant il n'y avait presque pas de saccharose ni de lactose, alors qu'ils représentent maintenant 27 % et 5 %.

Pendant la période préhistorique, deux évolutions majeures ont été observées (4) :

Avant 2,5 millions d'année, l'Homme a commencé à tailler les outils afin de chasser le plus gros gibiers (4).

La deuxième évolution est avant 400 000 ans dans laquelle le feu a été inventé. Ce qui lui permet de commencer à consommer des aliments cuits, réduisant ainsi les parasitoses (85).

2.2. De l'apparition de l'agriculture à la révolution industrielle

Il y a environ 10 000 ans, au Néolithique, l'avènement de l'agriculture a profondément modifié le régime alimentaire humain, ce qui entraîne l'introduction des céréales tels que le blé, l'orge, etc., et l'élevage des animaux (le porc, le bœuf, le mouton, et la chèvre). Cette révolution rend l'homme capable de manger le lait et ses dérivés, et la consommation de viande a diminué au profit d'une plus grande part de céréales (4).

Ils ont trouvé les caries dentaires premièrement chez les habitants qui vivaient à cette époque à cause de la consommation des céréales pleines de sucres (83).

L'agriculture a révolutionné l'alimentation humaine en permettant d'adapter l'environnement aux besoins alimentaires plutôt que de dépendre des ressources naturelles.

Bien que cette évolution ait facilité l'accès à la nourriture, l'alimentation est restée une source de problèmes. Par exemple, les guerres et les aléas climatiques ont provoqué des famines, tandis que la proximité avec les animaux d'élevage a accru les risques de parasitoses. De plus, les intoxications alimentaires étaient fréquentes, dues notamment à l'eau contaminée et à la mauvaise conservation des aliments, comme l'ergot du seigle causant le "mal des ardents" (4). L'Homme a cependant développé des techniques de conservation comme le salage et le fumage (4).

Cette période est marquée par l'introduction de nouvelles denrées alimentaires, provenant des pays éloignés comme : les agrumes, les fruits exotiques, l'artichaut et la pomme de terre (86).

2.3. Alimentation à partir de la révolution industrielle

Depuis la révolution industrielle (il y a environ deux siècles), l'alimentation humaine a été profondément transformée grâce aux progrès dans la conservation des aliments (conserves, réfrigération). Cela a entraîné une hausse de la consommation de produits industrialisés et une baisse des produits frais (4).

La qualité de vie s'est améliorée, réduisant les famines et les intoxications alimentaires. Toutefois, les deux guerres mondiales ont ramené la famine. Après la Seconde Guerre mondiale, la reconstruction a favorisé l'agriculture industrielle et l'apparition des centres commerciaux (4).

Aujourd'hui, l'homme moderne consomme davantage de produits transformés et consacre moins de temps à cuisiner. La consommation des plats préparés, produits sucrés et boissons non alcoolisées a augmenté, tandis que celle de la viande, des fruits, légumes, céréales et pain a diminué. De plus, on mange de moins en moins à domicile, au profit des restaurants, cantines et bars (4).

3. Les aliments

3.1. Les micronutriments

Les vitamines et les minéraux, représentent environ 2% de notre alimentation mais sont essentiels à l'organisme. Bien qu'ils ne fournissent pas d'énergie, ils jouent un rôle crucial dans de nombreuses réactions métaboliques et dans la composition de certains éléments comme les os (calcium). Les vitamines peuvent être liposolubles ou hydrosolubles et comprennent les vitamines A, B1, B2, B12, D, E,... (4).

3.2. Les macronutriments

Protéines, lipides et glucides, associés à l'eau, représentent 98% de l'alimentation. Ils fournissent l'énergie nécessaire à l'organisme, mesuré en calories, qui correspond à la chaleur libérée lors de leur oxydation (4).

3.2.1. Les protéines

Les protéines sont des molécules composées d'environ 20 acides aminés. Elles peuvent être d'origine animale ou végétale et sont cruciales pour la formation et la réparation des tissus, des anticorps et des hormones. Elles fournissent une énergie modérée (4 Kcal/g) et devraient représenter 10 à 15 % de l'apport énergétique total dans une alimentation équilibrée (4).

3.2.2. Les lipides

Les lipides ont un rôle de réserve énergétique (9 Kcal/g), structurel (membranes), de transport (vitamines liposolubles), et sont précurseurs de molécules importantes (stéroïdes, prostaglandines). Ils devraient représenter 35-40% de l'apport énergétique total (10-12% de l'alimentation) (4).

3.2.3. Les glucides

Il existe plusieurs types de glucides qui sont : les monosaccharides, les disaccharides et les polysaccharides. Ces derniers comprennent les holosides (un polymère d'oses) et les hétérosides contenant une partie glucidique et une autre non glucidique (4).

4. Consommation des aliments modernes

4.1. Les produits laitiers

La consommation humaine de produits laitiers provenant d'autres espèces animales est une pratique relativement récente, datant d'environ 6 000 ans. Cette pratique a commencé à se développer et rendue possible par la domestication des animaux d'élevage, alors qu'auparavant, l'obtention de lait par la chasse était difficile (87).

4.2. Les céréales raffinées

L'intégration des céréales dans l'alimentation humaine, il y a environ 10 000 ans, marquait le début de leur culture et de techniques pour les rendre plus digestes (broyage et cuisson). Toutefois, à cette époque, les céréales étaient consommées dans leur totalité. La consommation actuelle se distingue par l'omniprésence des céréales raffinées, transformées industriellement depuis seulement 100 à 150 ans. Ce raffinage, qui retire le germe et le son par des procédés mécanisés, provoque une perte significative de leurs qualités nutritionnelles originelles (87).

4.3. Le sucre raffiné

Depuis la révolution industrielle, la consommation de sucre raffiné n'a cessé d'augmenter dans le monde. Bien que le miel fût autrefois la seule source de sucre, les premières traces de sucre cristallisé remontent à l'Inde vers 500 av. J.-C (4).

Au cours des 30 dernières années, une nouvelle méthode appelée chromatographie d'enrichissement en fructose a permis la production industrielle du sirop de maïs à haute teneur en fructose. Ce sirop, mélange de fructose et de glucose, a largement remplacé le saccharose dans l'industrie alimentaire (87).

4.4. Les huiles végétales raffinées

Depuis les années 1990, la consommation de ces derniers a connu une augmentation significative, en parallèle de l'industrialisation et de la mécanisation de l'industrie des

oléagineux. Les premières huiles végétales, produites par compression et pressage il y a environ 5 000 ans, étaient issues des noix, des amandes, des olives, des graines de sésame et de lin. Leur utilisation initial était majoritairement non culinaire, destiné à l'éclairage, à la lubrification et à la médecine, l'huile d'olive constituant une exception (4).

L'invention des expulseurs mécaniques en acier et l'utilisation de l'extraction par l'hexane ont industrialisé la production d'huile végétale et permis l'émergence de nouvelles huiles, comme celle de coton. De plus, de nouveaux procédés de fabrication, notamment l'hydrogénation mise au point en 1897, ont permis de solidifier partiellement les huiles végétales (margarine) et à l'apparition d'isomères d'acides gras transe, auparavant absents de l'alimentation humaine (87).

4.5. Le sel

L'extraction, la fabrication et le transport réguliers du sel ont commencé au Néolithique. Après la Seconde Guerre mondiale, la consommation de sel a augmenté, notamment à cause des plats industriels riches en sel et de l'habitude de saler à table (4).

4.6. La viande d'élevage

Avant le Néolithique, l'homme consommait de la viande maigre issue de la chasse. Les graisses étaient rares, surtout chez les petits animaux, et n'étaient abondantes que pendant certaines saisons (4).

L'élevage, apparu au Néolithique, a permis une disponibilité plus régulière de graisses animales en nourrissant les bêtes de manière continue. Pour assurer la disponibilité des graisses tout au long de l'année, des techniques de transformation et de conservation ont été développées dès le Néolithique. Cela a aussi permis de produire et conserver des produits riches en graisses saturées comme le fromage et le beurre (4).

À partir du XIXe siècle, les progrès techniques ont révolutionné l'industrie de la viande avec l'apparition des parcs d'engraissement. Alors qu'un bovin mettait 4 à 5 ans à atteindre sa taille d'abattage en 1850, aujourd'hui cela ne prend que 14 mois. Toutefois, cette rapidité modifie la qualité de la viande, qui devient plus grasse et moins équilibrée en acides gras. Cette production rapide entraîne un marbrage important et un déséquilibre entre les oméga-3 et oméga-6, ce qui altère la qualité nutritionnelle de la viande (87).

***CHAPITRE 5 : Déséquilibre
du microbiote intestinal et
l'effet sur la santé***

Contrairement à une alimentation équilibrée, le régime moderne est marqué par une prédominance des sucres raffinés et les matières grasses et une insuffisance en fibres, minéraux et vitamines, il est souvent chargé en substances chimiques, ce qui provoque l'obésité et diverses maladies (7).

L'alimentation est parmi les facteurs essentiels pour notre microbiote (88). Avec ses composants alimentaires, tels que les additifs et les nutriments, elle peut modifier la composition et le fonctionnement du microbiote intestinal (5). Ce dernier constitue des milliards de micro-organismes ayant des fonctions essentielles dans l'immunité, la digestion et la santé mentale (89).

Les recherches indiquent une relation entre le déséquilibre du microbiote intestinal et des maladies non contagieuses tels que l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et le syndrome du côlon irritable (5), la diarrhée, la maladie de Crohn, la vaginose bactérienne ou encore la dermatite atopique (90).

1. Le déséquilibre du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est aujourd'hui reconnu pour son influence sur d'autres organes comme le foie, le cerveau etc. Ainsi que sur plusieurs systèmes tels que le système nerveux, immunitaire etc (91). Notre flore intestinale héberge naturellement à la fois des bactéries bénéfiques et des bactéries pathogènes. Ces dernières peuvent entraîner des problèmes de transit. Un fonctionnement correct repose sur une majorité de bonnes bactéries (92). Une communauté microbienne déséquilibrée est un état connu sous le nom de dysbiose qui est lié à plusieurs aspects de notre santé (5), il a des conséquences variables d'une simple dérégulation, à la pathologie voire à la disparition transitoire ou définitive des bienfaits qu'il prodigue habituellement (12).

Cet état de dysbiose se manifeste principalement de trois manières ; une croissance excessive des bactéries pathogènes, une diminution du nombre de bonnes bactéries et une perte de la variété des espèces microbiennes (92).

Ce que nous consommons comme aliments influence de façon directe et significative la composition et le fonctionnement de notre flore intestinale (3). Manger trop de protéines,

de glucides ou de lipides peut déséquilibrer la flore intestinale. Ces nutriments difficiles à digérer et fermentent dans le côlon, ce qui favorise la croissance des pathogènes (92).

2. Les symptômes d'un déséquilibre du microbiote

2.1. Symptômes digestifs

Les symptômes digestifs sont les signes précoces d'un trouble au niveau de la flore intestinal, peuvent être variés en gravité et leur régularité (93).

2.1.1. Ballonnements et gaz excessifs

Les ballonnements représentent un symptôme d'un microbiote perturbé et se manifestent par un ventre « gonflé » ou distendu après les repas. Cela peut résulter d'une formation excessive de gaz dans l'intestin (94), qui peut être provoquée par divers facteurs tels qu'un repas trop riche, de mauvaises habitudes alimentaires ou certaines maladies (95).

2.1.2. Diarrhée et constipation

Le déséquilibre du microbiote intestinal peut influencer la régularité intestinale, se traduisant par de la constipation ou la diarrhée. Cette dernière peut être causée par un excès de mauvaises bactéries, et la constipation par un manque de bonnes bactéries nécessaires à la digestion (93).

2.1.3. Douleurs abdominales

Les douleurs abdominales font souvent partie des symptômes courants d'un déséquilibre du microbiote intestinal. Elles peuvent varier en intensité et fréquemment déranger la vie quotidienne. Ce type de figure parmi les symptômes fréquents d'un déséquilibre du microbiote intestinal, avec une intensité variable, perturbant souvent la vie quotidienne (96).

2.2. Signes extra-digestifs d'un déséquilibre du microbiote

L'influence du microbiote intestinal s'étend bien au-delà de la digestion. Son déséquilibre peut engendrer divers symptômes dans d'autres parties du corps, des manifestations extra-digestives qui ne semblent pas immédiatement connectées à l'intestin (93).

2.2.1. La fatigue chronique

La fatigue chronique, qui persiste malgré un repos convenable, peut être liée à un écosystème intestinal déséquilibré qui a un impact ainsi sur l'assimilation des nutriments indispensables à la production d'énergie. Le manque de vitamines et de minéraux, combiné à une inflammation chronique, peut causer une sensation persistante de fatigue et de faiblesse (93).

2.2.2. Troubles de l'humeur et anxiété

Grâce à l'axe intestin-cerveau, une voie de communication bidirectionnelle régulée en grande partie par le nerf vague, la flore intestinale influence notre cerveau. Un déséquilibre de ce microbiote peut altérer la production de neurotransmetteurs essentiels comme la sérotonine, synthétisée par les bactéries intestinales. Ce déséquilibre peut contribuer à l'anxiété, à la dépression et à d'autres affections de l'humeur, se manifestant par des changements d'humeur et un stress accru (93).

2.2.3. Problèmes de la peau

Le microbiote intestinal a un impact sur la santé de la peau en produisant des substances telles que les acides gras saturés, qui contribuent à réguler l'inflammation. Un déséquilibre de ce microbiote, peut provoquer une inflammation chronique, se manifestant par des affections cutanées comme l'acné, l'eczéma ou le psoriasis (97).

2.2.4. Prise de poids inexpliqué

Le microbiote intestinal aide à digérer les aliments consommés, il influence l'absorption des nutriments ainsi que leur stockage sous forme d'énergie dans l'organisme. Certaines bactéries participent à la régulation de l'appétit et le stockage des graisses. Ainsi un déséquilibre peut entraîner une prise de poids inexpliquée (98).

2.2.5. Diminution du système immunitaire

Le microbiote a un rôle essentiel dans la régulation du système immunitaire. Un déséquilibre peut affaiblir les défenses naturelles, ce qui rend l'organisme plus sensible aux infections. On peut remarquer une survenue fréquente de rhumes, d'infections urinaires ou de maladies opportunistes, un indicateur d'un système immunitaire déstabilisé (93).

3. Impact de l'alimentation moderne sur le microbiote intestinal et conséquences pour la santé

Actuellement, l'alimentation moderne est devenue riche en sucres et graisses, ce qui cause plusieurs problèmes de la santé et aussi les maladies chroniques non inflammatoires. Elle a aussi un impact sur le microbiote intestinal qui joue un rôle important dans ces maladies modernes (4).

Plusieurs études sont réalisées pour la compréhension de l'effet de dysbiose. Néanmoins les résultats ne sont pas unanimes, divers montrent qu'il y a une augmentation des Firmicutes avec une baisse de Bactéroides chez les individus souffrant en obésité, tandis que d'autres recherches n'indiquent pas des changements du microbiote intestinal (87).

3.1. Lipides

L'alimentation moderne est riche en lipides, qui peuvent être nocifs pour la santé (4).

Selon les travaux de Turnbaugh et al. (2008), un régime alimentaire riche en lipides chez la souris provoque la prolifération des Firmicutes et particulièrement les Erysipelotrichi, de plus la réduction de diversité du microbiote (99). D'autres études indiquent que le type de lipides trouvés dans l'aliment consommé a une importance dans l'influence sur le microbiote. Par exemple l'apport de lipides saturés fourni par le lait stimule *Bilophila wadsworthia*. Cependant cette bactérie est pro-inflammatoire (99).

3.2. Édulcorants artificiels non-caloriques

L'alimentation moderne définie par la consommation excessive de sucres. À cause de l'épidémie d'obésité mondiale, les industriels ont mis en avant une décision à utiliser les édulcorants artificiels sans calories comme l'aspartame ou la saccharine (100). Dans ces dernières années, *l'usage des édulcorants artificiels* sans calories a connu une forte hausse. Ils permettent de donner aux aliments industriels une saveur sucrée, en évitant une augmentation des calories. Les édulcorants sont bien accueillis grâce à leur prix réduit, leur faible teneur en calories, et aussi leur capacité de lutter contre l'obésité et le surpoids. Malgré qu'ils soient couramment employés et considérés notamment sûrs, ils ont un impact sur la santé (100).

La majorité des édulcorants artificiels non-caloriques passent à travers le tractus gastro-intestinal humain sans être digérés arrivant au microbiote intestinal, pour déduire l'effet des édulcorants artificiels les chercheurs ont réalisés des expériences sur des souris et des humains (4).

Dans la première étude ils ont utilisé deux groupes de souris l'un comme témoin consommant du glucose et l'autre consommant la saccharine (0,1 mg/ml). Ces souris sont exposés à un régime riche en graisses. Les résultats obtenus indiquent que les souris qui consomment la saccharine ne tolèrent pas le glucose contrairement aux souris témoins (les résultats sont les mêmes chez les souris maigres et obèses) (4).

La deuxième consiste à traiter les souris témoins et qui consomment la saccharine avec des antibiotiques. Premièrement la ciprofloxacine (0,2g/L) et le métronidazole (1 g/L) qui ciblent les Gram négatif. Après quatre semaines, l'expérience a montré que les différences d'intolérance au glucose entre les souris témoins et les souris tests disparaissaient, tant chez les souris maigres que chez les souris obèses. Ces résultats ont été confirmés par l'utilisation de vancomycine (0,5 g/L), un antibiotique ciblant les bactéries Gram positif (100).

Nous pouvons donc dire que l'intolérance au glucose provoquée par la saccharine est due aux changements dans le microbiote intestinal, ainsi que l'intervention de diverses bactéries. La transplantation du microbiote fécal des souris témoins et testées dans des souris axéniques a induit l'apparition du phénotype d'intolérance au glucose, ce qui démontre que le microbiote intestinal est la cause principale de l'intolérance au glucose (4).

Ensuite ils ont effectué des séquençages des gènes bactériens en utilisant l'ADN ribosomal 16s. Ils ont réussi à prouver que les microbiotes des groupes tests sont caractérisés par un déséquilibre, contrairement aux témoins (4). Après cela, une analyse métagénomique a révélé qu'il y avait une modification des fonctions de la flore intestinal des souris qui s'alimentaient de la saccharine. Ils ont démontré une élévation des voies de dégradation des glycanes. Ces derniers sont fermentés pour produire plusieurs composés comprenant les AGCC (propionate, acétate, butyrate). Chez les souris qui consomment la saccharine le taux de propionate et d'acétate trouvé dans les selles est plus élevé que chez celles consommant de glucose. En revanche, le taux de butyrate est identique dans les deux groupes (100).

3.3. Additif alimentaires

Les additifs alimentaires sont largement employés dans les produits industriels. Ils possèdent plusieurs fonctions. Parmi ces additifs on rencontre : les colorants, les conservateurs, les antioxydants, les agents de textures, les exhausteurs de goût, les acidifiants, les émulsifiants... (4)

Un additif alimentaire est un composant qui n'est pas habituellement ingéré comme un aliment ou utilisée comme un ingrédient dans l'alimentation, selon l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Ils sont additionnés aux denrées pour une raison technologique au stade de production, de transformation, de la préparation, du traitement, du conditionnement, du transport ou de stockage, et se retrouvent donc dans la composition du produit final. Il y a deux types de conservateurs: les naturels et ceux de synthèse (4).

Un additif alimentaire ne peut être autorisé que s'il est sans risque pour le consommateur aux doses employées, et la justification de son effet technologique sans tromper le consommateur (4).

Pour voir l'impact des agents émulsifiants sur le microbiote intestinal, les chercheurs ont fait des études utilisant la polysorbate-80 et le carboxyméthylcellulose à des doses égales à celle autorisées pour l'homme sur des souris. Ils ont trouvé une modification dans leur microbiote, ce qui le rend pro-inflammatoire. En raison de cela, le microbiote peut assimiler et pénétrer dans le mucus couvrant l'intestin, dans les conditions normales le mucus intestinal est stérile (19). Des bactéries sécrétant de la flagelline et du LPS ont été identifiées, ce qui a activé une réponse pro-inflammation chez l'hôte. Les souris ont ensuite présenté des colites chroniques, une augmentation du tissu adipeux et une hyperglycémie (4).

4. Exemples des maladies associées au dysbiose intestinal

4.1. L'obésité et le déséquilibre de microbiote intestinal

La relation entre le microbiote et l'obésité a été démontrée en 2006 par le groupe de Jeffrey Gordon, lorsqu'ils ont fait un transfert du microbiote caecal de souris obèses vers des souris minces. Ce transfert a permis aux ces derniers de développer les caractéristiques de l'obésité (101). Dernièrement, il a été prouvé que le microbiote d'individus obèses est

varié de celui d'individus normo-pondéraux, ce dysbiose est présent chez plusieurs animaux soit en forme d'obésité génétique soit causé par des régimes riche en calories (102).

Le groupe de Gordon révèle également que les souris axéniques qui ne possèdent pas de microbiote n'obésissent pas même s'ils mangent des aliments hypercaloriques. Ce qui ouvre la voie à plus de recherches pour comprendre le rôle de microbiote (103).

Parmi les résultats obtenus dans ces dernières années, la diversité et la richesse des bactéries intestinales ont une relation avec l'obésité (103). Plus la personne est obèse, plus elle se caractérise par une faible diversité bactérienne. Contrairement lorsque cette diversité est élevée le métabolisme s'améliore et l'inflammation diminue (104). Malgré cela, les chercheurs ne trouvent pas des marqueurs clairs indiquant qu'une personne souffre d'obésité ou du diabète (103).

Il existe des espèces bactériennes associées à une diminution de l'adiposité comme *Akkermansia muciniphila* (phylum des Verrucomicrobia) qui dégrade le mucus de la paroi intestinale (105), aussi le genre *Blautia* (Firmicutes), qui produisent le butyrate et l'acétate par la régulation de l'activité des récepteurs couplés aux protéines G (GPR) 41 et 43 (106). Autres sont associés avec une augmentation de l'adiposité comme les bactéries du genre *Lactococcus* (phylum des Firmicutes) ou les *Allobaculum* (phylum des Bacteroidetes) (105). Ainsi que, *Enterobacter cloacae* B29, une bactérie pro-inflammatoire qui provoque une insulino-résistance chez les souris, donc le développement des bactéries qui produisent des endotoxines comme une réponse à une alimentation équilibrée cause l'obésité (107).

4.2. Le diabète

Une alimentation déséquilibrée est en rapport avec la perturbation du microbiote intestinal qui entraîne des maladies métaboliques telles que le diabète (108).

Le développement du diabète, une maladie chronique causée par un problème dans la production ou l'utilisation de l'insuline (l'hormone qui contrôle la glycémie). Parmi les causes environnementales, le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle important (109). Les chercheurs mettent en évidence que des modifications de la composition du microbiote intestinal provoquent une augmentation du propionate d'imidazole au niveau du sang.

Cette molécule rend les cellules résistantes à l'insuline ce qui entraîne l'augmentation de risque de diabète de type 2 (108).

L'alimentation joue un rôle crucial dans la composition du microbiote intestinal. Effectivement, les bactéries intestinales produisent des composés organiques, métaboliques à partir des aliments consommés, qui ont un effet sur la santé s'ils sont présents en très grande ou trop faible quantité dans l'organisme. A titre d'exemple, une quantité plus faible des bactéries productrices de butyrate (acide gras qui améliore la sensibilité à l'insuline) Indique qu'il y a un risque de diabète (108).

Autres études montrent que le cas d'une dégradation du microbiote intestinal perturbe le métabolisme de l'acide aminé histidine. Ce qui résulte une augmentation des niveaux de propionate d'imidazole qui bloque l'action de l'insuline. Le microbiote intestinal des personnes souffrant de pré-diabète ou de diabète de type 2 présente une réduction importante en bactéries (108).

4.3. Le cancer colorectal

L'élévation du cas des cancers colorectaux précoces est en rapport avec les modifications du microbiote intestinal. Plusieurs bactéries fabriquent des substances mutagènes qui encouragent la progression du cancer. Plusieurs recherches sont réalisées pour identifier les profils mutationnels liés aux bactéries intestinales. Ces études soulignent le rôle de la perturbation dans la cancérogenèse colorectale (110).

Certaines études montrent qu'un sous type d'*Escherichia coli* permet de fabriquer la colibactine (un composant mutagène associé au cancer). Ce qu'indique qu'un contact précoce à cette bactérie augmente le risque de développer un cancer à un âge plus jeune (110).

Une dysbiose intestinal, marquée par une modification de la composition bactérienne dans l'intestin, est associée au cancer colorectal par des processus comme l'inflammation, la génotoxicité et le stress oxydatif. Quelques bactéries spécifiques tels que *Streptococcus bovis* et *Fusobacterium spp.* ayant un rôle important dans ce mécanisme (110).

Les symptômes de ce type de cancer sont une perte de poids inexplicée, des douleurs abdominales persistantes et des changements du transit intestinal (110).

La consommation de viandes rouges et de charcuteries représente un facteur de risque pour le cancer du côlon et du rectum. La consommation de viandes transformées (dont la charcuterie) est classée cancérigène pour l'homme, tandis que la consommation de viandes rouges est classée probablement cancérigène (111).

Le développement du risque de cancer colorectal associée à la consommation de viandes et de charcuteries peuvent être associé à plusieurs mécanismes: production de composés N-nitrosés cancérigènes ; production de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires associés à un excès de fer héminique ; apports de sels nitrités par quelques charcuteries ; production d'amines hétérocycliques (AHC) ou d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), associée à la cuisson à une température élevée (111).

Des études indiquent que les biofilms présent dans les cancers du côlon droit abritent et favorisent l'interaction coordonnée de bactéries telles que l'*entérotoxigénique B. fragilis*, l'*Escherichia coli* pks+ (polykétide synthase, colibactine), le *Streptococcus gallolyticus* et *Morganella morganii*, dont les toxines ou métabolites induisent des dommages à l'ADN (112).

4.4. Microbiote intestinal et maladies neurologiques

Des recherches ont montré qu'il existe un dialogue direct entre les intestins et le cerveau. Ainsi, les scientifiques se sont intéressés à l'influence du microbiote intestinal sur les maladies neurodégénératives. Diverses études ont trouvé une relation entre la dysbiose et l'aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson, ainsi qu'avec l'inflammation cérébrale observée dans la maladie d'Alzheimer. Des études ont montrés que le microbiote intestinal a un impact sur les maladies neuropsychiatriques, comme la schizophrénie et les troubles de l'humeur, par exemple les troubles bipolaires et la dépression chronique (113).

Enfin, des scientifiques ont mis en évidence que les troubles du microbiote pouvaient impacter l'efficacité des traitements contre ces affections neuropsychiatriques, en particulier les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dans la dépression (113).

4.5. Microbiote intestinal et autisme

Des recherches ont mis en évidence une dysbiose chez les enfants atteints d'autisme, avec une réduction des niveaux d'*Akkermansia muciniphila* et de *Bifidobacterium spp.* dans leurs selles (114).

Une autre étude menée sur des biopsies intestinales d'enfants autistes souffrant des troubles gastro-intestinaux, a révélé une prolifération de certains phylotypes, en particulier ceux de la famille *Alcaligenaceae* et du genre *Sutterella*, notamment les espèces *S. wadsworthensis* et *S. stercoricanis* (115).

Afin d'étudier l'influence des bactéries intestinales sur le comportement, l'utilisation de probiotiques a été étudiée. Par exemple, la prise de *Lactobacillus casei* pendant deux mois a entraîné une réduction de l'anxiété chez des patients souffrant du syndrome de fatigue chronique (116).

5. Quelle alimentation pour un microbiote sain ?

5.1. Les fruits et légumes

Les fruits et légumes jouent un rôle essentiel dans l'enrichissement du microbiote intestinal, en raison des bactéries qu'ils hébergent, ces derniers colonisent l'intestin humain et favorisent l'enrichissement et la diversité du microbiote intestinal (117). Environ 2 % des bactéries intestinales propres à un individu proviennent de ces aliments d'origine végétale (118). Notamment, divers fruits et légumes renfermant des sucres particuliers qui favorisent la croissance des bactéries du microbiote comme les artichauts, les pissenlits, les oignons, les poireaux, les tomates, les bananes et les pommes (119).

5.2. Les céréales complètes

Les céréales complètes comprennent le grain et son enveloppe, ce qui les rend plus riches en vitamines, minéraux et oligo-éléments. Et surtout en fibres (120). Le riz complet, le pain au levain, le quinoa et l'avoine fournissent des glucides complexes et des fibres solubles, essentielles à la croissance des bonnes bactéries (121).

Aujourd'hui, les produits à base de céréales complètes sont liés à une alimentation équilibrée et saine (122). Grâce à leur richesse en fibres, ils favorisent le transit intestinal et relâchent progressivement leurs nutriments, notamment le sucre, car leur digestion est plus lente (120).

5.3. Les légumineuses

Les légumineuses, comme les haricots, les lentilles, les pois et les pois chiches, représentent une richesse en fibres et en protéines. Elles soutiennent le développement des bonnes bactéries du microbiote intestinal et participent à une digestion saine (123).

5.4. Les aliments fermentés

Les aliments fermentés, tels que la choucroute, le yaourt ou le kéfir, sont une source naturelle de probiotiques des micro-organismes vivants qui s'installent dans l'intestin et soutiennent les défenses immunitaires. Ils aident également à maintenir l'équilibre du microbiote intestinal et à améliorer la digestion (123), à condition de privilégier ceux disponibles au rayon frais (124).

5.5. Les fruits à coque et les graines

Les fruits à coque sont des aliments santé, ils sont riches en fibres, en acides gras importants, en antioxydants et sources de vitamines et oligo-éléments. En intégrant régulièrement (idéalement une poignée par jour selon les nutritionnistes), les noix, amandes, les pistaches et autres noisettes permettent de réduire le taux de cholestérol, et d'atténuer le risque de diabète et de maladies cardiovasculaires (125).

5.6. L'huile d'olive

Elle renferme des acides gras monoinsaturés et des polyphénols reconnus pour leurs effets anti-inflammatoires et leur action positive sur le microbiote intestinal. Elle soutient le développement des bactéries bénéfiques et contribue à la protection de la muqueuse intestinale (123).

5.7. Le chocolat noir

Des recherches scientifiques ont également révélé que le chocolat noir à 85 % participe à améliorer la diversité des communautés microbiennes intestinales. Selon les auteurs, cette action bénéfique sur la flore intestinale serait principalement due à la forte teneur en polyphénols du cacao, lesquels freinent la prolifération des bactéries pathogènes tout en stimulant la croissance des bactéries bénéfiques (126).

5.8. Les oméga-3

Les études indiquent que les oméga-3 représentent un facteur essentiel pour la santé générale (118). Ces acides gras polyinsaturés, indispensables à l'organisme, sont abondamment présents dans l'huile de colza, les noix, les graines de chia ou de lin, mais aussi dans les poissons gras de petite taille comme les sardines (124). Ils augmentent la diversité de certaines bactéries dans l'intestin. La famille bactérienne Lachnospiraceae, souvent liée à une baisse de l'inflammation et du risque d'obésité, est notamment associée aux oméga-3 (127).

5.9. Les fibres

Également appelées « prébiotiques » (127), ce sont de longues chaînes de polysaccharides qui se trouvent en grande quantité dans les légumes frais ou secs, les fruits et les céréales. Elles constituent la principale source d'énergie du microbiote (9), elles jouent un rôle dans la digestion, ainsi que la prévention des maladies comme le diabète, les maladies cardiaques et le cancer colorectal (128).

Les fibres ont la capacité de réduire le risque de cancer de plusieurs façons (128):

- Elles se lient aux agents cancérogènes dans l'intestin et favorisent leur élimination par les selles.
- Les bonnes bactéries présentes dans le côlon transforment les fibres en AGCC, qui limitent la capacité des cellules intestinales à devenir cancéreuses.
- En procurant une sensation de satiété prolongée, les fibres aident à maintenir un poids santé, un facteur important dans la prévention de certains cancers
- Elles diminuent l'absorption des glucides dans le sang, réduisant ainsi la résistance à l'insuline, ce qui contribue à abaisser le risque de diabète et de certains types de cancer.

6. Comment exploiter le microbiote dans le traitement de diverses maladies ?

Il n'est pas encore clairement établi si les déséquilibres du microbiote intestinal sont à l'origine de certaines maladies ou s'ils en résultent. Néanmoins, les scientifiques s'intéressent de près à ces liens pour mieux comprendre de multiples pathologies (113).

6.1. Intégrer le microbiote dans les traitements

Dans les cas où la maladie est causée ou entretenue par une dysbiose, diverses approches sont envisagées (113):

- Une alimentation riche en fibres pour rééquilibrer le microbiote.
- Des antibiotiques visant les bactéries impliquées.
- L'administration de probiotiques et/ou de prébiotiques pour favoriser le développement de la flore intestinale.

Ces méthodes ont été testées dans différentes maladies, mais les résultats restent limités, probablement en raison de la grande variabilité du microbiote d'un individu à l'autre (113).

6.2. Utilisation du microbiote de patients sains

La transplantation fécale vise à transférer dans le tube digestif d'un patient une partie de la flore intestinale présente dans les selles d'un donneur sain. Cette procédure contribue à rétablir la composition et les fonctions de la flore intestinale. Au cours des mois suivant l'intervention, le microbiote du patient se régénère peu à peu (129).

Actuellement, cette technique thérapeutique n'est recommandée que pour une seule indication : les infections récidivantes à *Clostridium difficile*, avec un taux de succès supérieur à 90 % (130).

6.3. Maximiser le potentiel du microbiote

Certaines stratégies visent à réduire les éléments perturbateurs du microbiote, comme les additifs alimentaires ou certains antibiotiques. D'autres tentent à contrer les conséquences de molécules nocives produites lors d'un déséquilibre, comme le propionate

d'imidazole dans le diabète de type 2. À l'inverse, des composés bénéfiques issus du microbiote, appelés post-biotiques sont à l'étude pour leurs effets thérapeutiques (111).

Conclusion

En conclusion, il a été démontré que l'alimentation moderne influence la composition du microbiote intestinal, ce qui peut entraîner l'apparition de diverses maladies. Donc, pour maintenir un microbiote sain et préserver une bonne santé, il est essentiel de suivre les recommandations suivantes :

➤ **Suivre une cure de probiotiques et de prébiotiques**

L'objectif est d'enrichir et de soutenir le microbiote intestinal. Les probiotiques apportent de nouvelles bactéries vivantes, tandis que les prébiotiques fournissent les nutriments nécessaires à leur développement (131).

➤ **Respecter les recommandations du Programme National Nutrition Santé**

Ce programme conseille (132) :

- Consommer au minimum cinq portions de fruits et légumes par jour.
- Intégrer des féculents à chaque repas, en fonction de l'appétit.
- Manger trois produits laitiers quotidiennement (lait, yaourt, fromage).
- Prendre une à deux portions de viande, d'œufs ou de produits de la mer chaque jour.
- Réduire la consommation de matières grasses ajoutées, de sucre et de sel.
- Boire de l'eau à volonté tout au long de la journée.
- Augmenter le niveau d'activité physique au quotidien.

➤ **Limitier autant que possible les produits industriels**

Il faut cuisiner les repas dans la maison, ce qui permet de limiter la consommation de produits industriels transformés et ultra-transformés. C'est la meilleure façon pour avoir une alimentation saine. L'utilisation des produits bruts permet d'avoir des aliments bénéfiques pour le microbiote intestinal (122).

Le schéma ci-dessous (**figure 5**) représente la pyramide alimentaire, qui illustre l'équilibre nutritionnel quotidien. Elle montre les quantités recommandées pour chaque groupe d'aliments, du plus essentiel à consommer (à la base) au moins nécessaire (au sommet) (133).

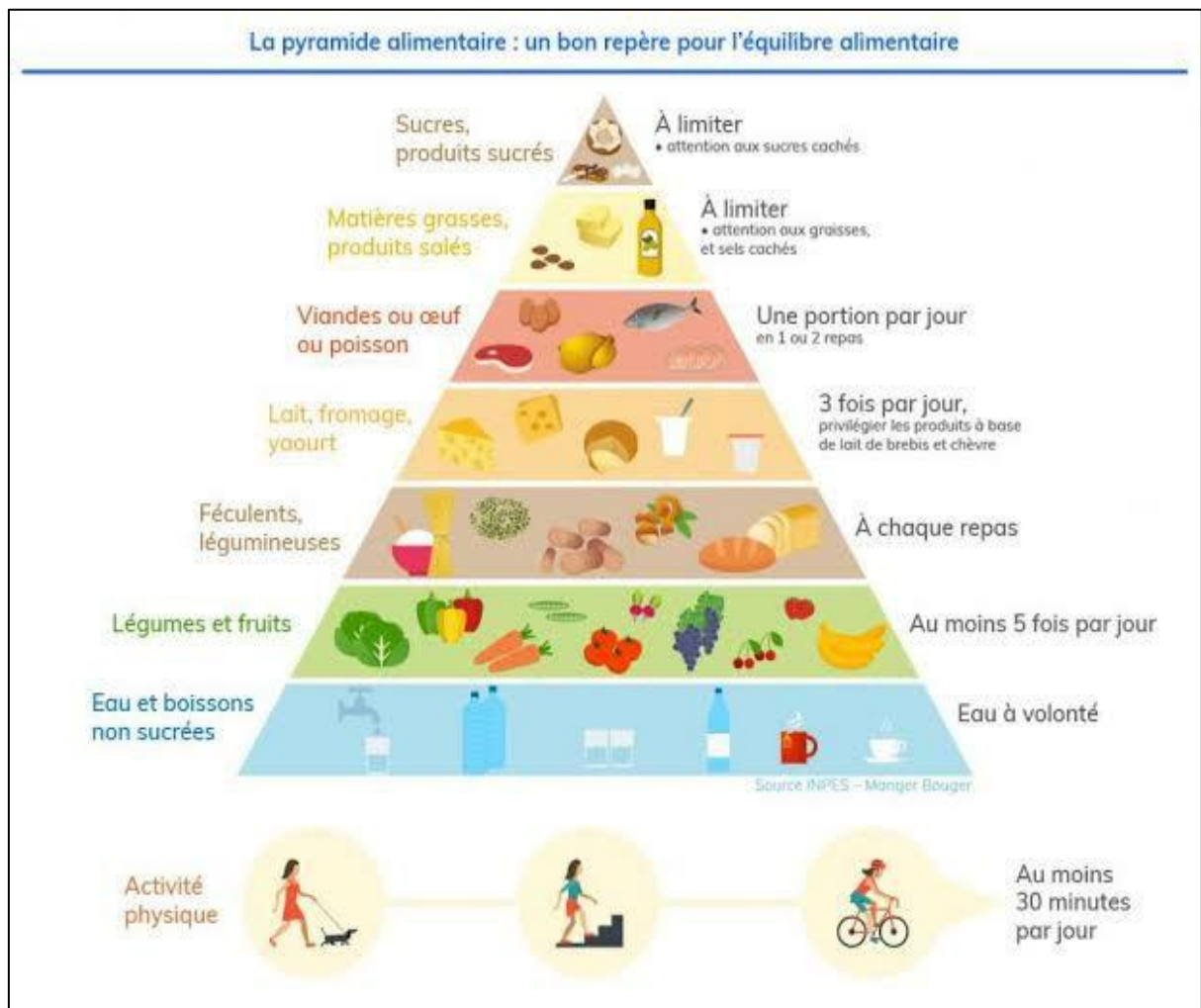


Figure 5 La pyramide alimentaire (134)

Références Bibliographiques

- (1) <http://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
- (2) <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
- (3) Favreau, D. C. (2024, février 10). Aliments Bruts vs Transformés : Conséquences sur le Microbiote Intestinal. Pharmacie de Rivoli. <https://pharmaciederivoli.fr/aliments-bruts-vs-transformes-consequences-sur-le-microbiote-intestinal/>
- (4) Marie Carillo. Microbiote intestinal et alimentation : un fragile équilibre menacé par le Western diet. Sciences pharmaceutiques. 2018. ffdumas-01845508f
- (5) Microbiote intestinal : Tout savoir sur cet organe surprenant. (s. d.). Euphytose France. Consulté 20 juin 2025, à l'adresse <https://www.euphytosegamme.fr/etre-zen/stress-et-digestion/microbiote/microbiote-intestinal>
- (6) La mondialisation des habitudes alimentaires. (s. d.). Consulté 20 juin 2025, à l'adresse <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/4734866c-ae26-400c-89e7-270eafbc54de/content/state-of-agricultural-commodity-markets/2024/globalization-dietary-patterns.html#gsc.tab=0>
- (7) Aide Pour Maigrir. L'alimentation moderne : La vérité qui choque ! [en ligne]. Disponible sur : <https://aidepourmaigrir.com/l'alimentation-moderne-la-verite-qui-choque/> (consulté le 4 mai 2025).
- (8) Microbiote intestinal : Tout savoir sur cet organe surprenant. (s. d.). Euphytose France. Consulté 20 juin 2025, à l'adresse <https://www.euphytosegamme.fr/etre-zen/stress-et-digestion/microbiote/microbiote-intestinal>
- (9) Microbiote, la révolution intestinale—Bien nourrir son microbiote | INRAE. (s. d.). Consulté 20 juin 2025, à l'adresse <https://www.inrae.fr/actualites/microbiote-revolution-intestinale-bien-nourrir-son-microbiote>
- (10) Quelle alimentation pour un bon microbiote ? – Les solutions PiLeJe. (s. d.). Consulté 20 juin 2025, à l'adresse <https://www.pileje.fr/revue-sante/alimentation-bon-microbiote>

- (11) Alimentation et microbiote intestinal—Gut Microbiota for Health. (s. d.). Consulté 20 juin 2025, à l'adresse <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/a-propos-du-microbiote-intestinal/alimentation-et-microbiote-intestinal/>
- (12) Abdellaoui,B. Amor,K. (2021).Microbiote intestinal et probiotiques:effets sanitaires et nutritionnels chez l'homme. Mémoire de Fin d'Etudes pour l'obtention du diplôme de Master Académique: Microbiologie Appliquée. Djelfa: Université Ziane Achour de Djelfa, 38.
- (13) Benjamin, G. (2022). Contribution du microbiote intestinal dans l'équilibre du système digestif et au métabolisme des médicaments. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie: pharmacologie. France: Université de Limoges, Faculté de Pharmacie, 105p.
- (14) La revue des microbiotes. 2015. N°3.
- (15) Florence, C, Anne, J, Waligora, D, et al. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. 2007. Gastroenterol Clin Biol. 31, 533 – 542.
- (16) S. Hazebrouck. Allergies alimentaires : influence de l'allaitement et du microbiote intestinal. 2017. Revue française d'allergologie.
- (17) J. Doré, G. Corthier. Le microbiote intestinal humain. 2010. Gastroentérologie clinique et biologique. 34, 7-16.
- (18) Cherbuy, C, Thomas, M, Langella, P. (2013). Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge. Innovations agronomiques. 33, 37-46.
- (19) Claesson M.J., Jeffery I.B., Conde S., et al., 2012. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature 488: 178-184.
- (20) Adrien, N. (2022). Le microbiote intestinal : fonctions physiologiques, interactions avec les probiotiques et nouvelles avancées thérapeutiques. Thèse de doctorat: Science pharmaceutique. France, Marseille : Aix Marseille université, 112p.
- (21) Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al., 2010 Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA

- (22) Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. (2010). Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev*.
- (23) Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. mars 2010;464(7285):59-65.
- (24) Inserm [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbioteintestinal-flore-intestinale/>.
- (25) Larousse É. Définitions : homéostasie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hom%C3%A9ostasie/40213>.
- (26) Panda A, Islam ST, Sharma G. Harmonizing Prokaryotic Nomenclature: Fixing the Fuss over Phylum Name Flipping. *Zhulin IB*, éditeur. *MBio*. 28 juin 2022;13(3):e00970-22.
- (27) Loren Maëva Quimeby. Le microbiote intestinal, la clé de notre santé mentale ? Implication de l'axe intestin-cerveau dans la physiopathologie de la dépression et de la maladie de Parkinson. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2024. ffdumas-04642929f
- (28) Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol*. 6 Oct 2015; 6:1050.
- (29) Galperin MY. Genome Diversity of Spore-Forming Firmicutes. *MicrobiolSpectr*. déc 2013;1(2):TBS-0015-2012.
- (30) Taxonomie des bactéries anaérobies : de la reclassification à la découverte de nouveaux pathogènes [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748308/document>
- (31) Raven, Johnson, Mason, Losos, Singer. *Biologie* 3e édition. De Boeck. 2014. 1280 p.

- (32) Lee KC, Webb RI, Janssen PH, Sangwan P, Romeo T, Staley JT, et al. Phylum Verrucomicrobia representatives share a compartmentalized cell plan with members of bacterial phylum Planctomycetes. *BMC Microbiol.* 8 janv 2009;9:5.
- (33) Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne.* juin 2016;37(6):418-23.
- (34) Bonnin A, Dalle F. Importance des micromycètes dans le microbiote intestinal : le modèle *Candida albicans*. *Bull Académie Natl Médecine.* sept 2018;202(7):1401-12.
- (35) Rubel MA, Abbas A, Taylor LJ, Connell A, Tanes C, Bittinger K, et al. Lifestyle and the presence of helminths is associated with gut microbiome composition in Cameroonians. *GenomeBiol.* 25 mai 2020;21:122.
- (36) Martine Armand. Un nouvel organe : notre microbiote. 54èmes journées nationales de diététique et nutrition.
- (37) P. Lepage. Le microbiome digestif humain : interactions avec l'hôte et dysfonctions. 2017. *Revue des maladies Respiratoires.*
- (38) S. M. Diene, C. Bertelli, T. Pillonel, et al. Génomique et métagénomique bactériennes : applications cliniques et importance médicale. 2014. *Revue médicale suisse.* 10, 2155-61.
- (39) Bardut Frédéric, Joly Francisca. Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose. *Hepato-gastro et oncologie digestive.* 2010. 17-6.
- (40) Professeur Dufourcq. Cours de pharmacie. *Biologie moléculaire.* 2012.
- (41) <https://www.resalab.fr/biologie-moleculaire/la-metagenomique/>
- (42) User, S. (2019, janvier 10). Analyse du microbiome. *Biomnigene.* <https://www.biomnigene.fr/fr/nos-solutions/analyse-du-microbiome.html>
- (43) Joël Doré, Marie-Christine Multon, Jean-Michel Béhier et al. Microbiote intestinal : qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique ? 2017. *Thérapie.* 72, 1-19.

- (44) Le commandeur, E. (2021, juin 17). Quelle est la meilleure méthode analyse du microbiote intestinal ? | Blog Nahibu. Microbiote intestinal & Bien-être.
<https://blog.nahibu.com/quelle-est-la-meilleure-analyse-du-microbiote-intestinal/>
- (45) Introduce to 16S rRNA and 16S rRNA Sequencing | CD Genomics Blog. (2024, avril 13). <https://www.cd-genomics.com/blog/introduce-to-16s-rrna-and-16s-rrna-sequencing/>
- (46) GÉNET - Les outils de génétique moléculaire. (s. d.). Consulté 20 juin 2025, à l'adresse https://genet.univ-tours.fr/gen001300_fichiers/GEN05D3/GEN05D3EC2.HTM
- (47) Techniques-innovantes-ssp@brgm.fr / v.1 – 01/10/2020. (s. d.). Bing. Consulté 20 juin 2025, à l'adresse https://www.bing.com/search?q=techniques-innovantes-ssp%40brgm.fr+%2F+v.1++01%2F10%2F2020&cvid=ca79d2abdc5c467182a0ad3cb41a9021&gs_lcrp=EgRlZGdlKgYIABBFgDkyBggAEEUYOdIBCDU0MTFqMGoxqAIAAsAI&FORM=ANAB01&PC=U531.
- (48) Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr MetabDisord*. 2019; 20(4):461-72.
- (49) Schmiel D.H., Miller V.L. – Bacterial phospholipases and pathogenesis. *Microbes Infect.*, 1999, 1, 1103-12.
- (50) Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 30 juin 2020; 8:103.
- (51) Bernalier A., Rochet V., Leclerc M., Doré J., Pochart P. Diversity of H₂/CO₂-utilizing acetogenic bacteria from feces of non-methane-producing humans. *Curr. Microbiol.*, 1996,
- (52) Colomb, E.(2024). Population pédiatrique et microbiote intestinal : bonnes pratiques et conseils pharmaceutiques. Diplôme d'état de docteur en pharmacie: Faculté de pharmacie. Marseille:Université d'Aix-Marseille, 111.
- (53) Lecerf JM, Delzenne N. Le microbiote intestinal et santé humaine. Elsevier Masson. 2021.

- (54) Sokol H. Microbiote intestinal. *La revue du praticien*. sept 2019;(69):776.
- (55) Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
- (56) Rambaud JC. Flore microbienne intestinale : Physiologie et pathologie digestives. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2004. 247 p.
- (57) Chapel H, Haeney M, Misbah S. Immunologie clinique : de la théorie à la pratique, avec cas cliniques. Bruxelles: De Boeck; 2004. (Sciences médicales).
- (58) Magalhaes JG, Tattoli I, Girardin SE. The intestinal epithelial barrier: How to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Seminars in Immunology*. 1 avr 2007; 19(2):106-15.
- (59) Raibaud P. Ecologie bactérienne du tube digestif. *Annales de Gastroentérologie et d'Hépatologie*. 1990; 26(3):119-22.
- (60) Hoffmann TW, Pham HP, Bridonneau C, Aubry C, Lamas B, Martin-Gallausiaux C, et al. Microorganisms linked to inflammatory bowel disease-associated dysbiosis differentially impact host physiology in gnotobiotic mice. *ISME J*. févr 2016; 10(2):460-77.
- (61) Furuse M, et al. "Claudins and tight junctions of the digestive tract." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Biomembranes*, vol. 1778, no. 3, 2008, pp. 588–593. ScienceDirect, <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.08.024>.
- (62) Beaugerie L, Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie digestive : enseignement intégré, appareil digestif. Elsevier-Masson. 2014. 262 p. (DFGSM 2-3).
- (63) Van der Sluis M, De Koning BAE, De Bruijn ACJM, Velcich A, Meijerink JPP, Van Goudoever JB, et al. Muc2-Deficient Mice Spontaneously Develop Colitis, Indicating That MUC2 Is Critical for Colonic Protection. *Gastroenterology*.juill 2006; 131(1):117-29.
- (64) Barcelo A. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *Gut*. 1 févr 2000; 46(2):218-24.

- (65) Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 27(2):104-19.
- (66) Marteau P, Doré J, Cossart P. *Le microbiote intestinal, un organe à part entière*. Montrouge : John Libbey Eurotext. 2017. 338 p.
- (67) Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2010; 90: 861.
- (68) Hooper L, Gordon J. Commensal Host-Bacterial Relationships in the Gut. *Science*. 11 mai 2001; 292(5519):1115-8.
- (69) Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, et al. Nod2 dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science*. 4 févr 2005; 307(5710):731-4.
- (70) Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 30 déc. 2008; 105(52):20858-63.
- (71) Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *PNAS*. 17 févr 2004; 101(7):1981-6.
- (72) Zhang Z, Tang H, Chen P, Xie H, Tao Y. Demystifying the manipulation of host immunity, metabolism, and extraintestinal tumors by the gut microbiome. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 1 Oct 2019; 4(1):1-34.
- (73) Sorg JA, Sonenshein AL. Bile salts and glycine as cogerminants for *Clostridium difficile* spores. *J Bacteriol*. Avr 2008; 190(7):2505-12.
- (74) Le rôle de l'alimentation moderne dans le déclenchement des pathologies digestives | LIEGE CREATIVE. (2021, mai 11). <https://www.liegecreative.be/evenements/le-role-de-l'alimentation-moderne-dans-le-declenchement-des-pathologies-digestives-0>

- (75) Biscontin, Andrea. Habitudes alimentaires : évolution, caractéristiques, impact sur la santé et génétique nutritionnelle. Thèse de doctorat en pharmacie, Université d'Aix-Marseille, 2018. HAL, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01812567v1>. Consulté le 11 mai.
- (76) Le grand livre de l'alimentation | Éditions Eyrolles. (s. d.). Consulté 20 juin 2025, à l'adresse <https://www.editions-eyrolles.com/livre/le-grand-livre-de-l-alimentation>
- (77) Z'Homnivores, L. (2019, mai 21). Qu'est-ce que le régime omnivore ? Les Z'Homnivores. <https://leszhomnivores.fr/regime-omnivore/>
- (78) Flexitarisme : Le régime flexitarien qu'est-ce que c'est ? | Le Guide Santé. (s. d.). Consulté 22 juin 2025, à l'adresse <https://www.le-guide-sante.org/actualites/nutrition/flexitarisme-regime-flexitarien-bienfaits>
- (79) *Régime pescetarien ou pesco végétarien : Tout savoir*. (2022, mai 15). <https://www.passeportsante.net/>.
<https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=regime-pescetarien-pesco-vegetarien-savoir>
- (80) Jean-Louis Flandrin, Massimo Montanari. Histoire de l'alimentation. 1996. Fayard.
- (81) <https://www.hominides.com/html/dossiers/alimentation-prehistoire-nutrition-prehistorique.php>
- (82) Stephanie L. Schnorr, Marco Candela, Simone Rampelli, et al. Gut microbiome of Hadza hunter-gatherers. 2014. Nature. 5, 3654.
- (83) Di Costanzo Jacques. L'alimentation préhistorique: alimentation de demain ? 2001. Nutrition clinique métabolique, 15, 124-30.
- (84) L'alimentation ou la troisième médecine—Babelio. (s. d.). Consulté 20 juin 2025, à l'adresse <https://www.babelio.com/livres/Signalet-L'alimentation-ou-la-troisieme-medecine/195942>
- (85) Programme éducation nationale. Cours CE2. 2018.
- (86) Jean vitaux La mondialisation à table. Chapitre 7.

- (87) Cordain Loren, Eaton S Boyd, Sebastian Antony, ET al. Origins an evolution of the Western diet health implications for the 21st century. 2005. The American journal of clinical nutrition. 81, 2, pp341-354.
- (88) Comment l'alimentation influence-t-elle le microbiote ? Améliore ta Santé, <https://amelioretasante.com/comment-lalimentation-influence-t-elle-le-microbiote/>. Consulté le 4 mai 2025.
- (89) Microbiote et maladies : Quel impact ? | FRM. (s. d.). Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.frm.org/fr/maladies/recherches-autres-maladies/microbiote-intestinal/focus-microbiote-intestinal>
- (90) Microbiote et troubles associés | Biocodex Microbiota Institute. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/microbiote-et-troubles-associes>
- (91) LE MICROBIOTE – Microbiome Foundation. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://microbiome-foundation.org/le-microbiote/>
- (92) Microbiote intestinal déséquilibré : Quels sont les facteurs ? (s. d.). Euphytose France. Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.euphytosegamme.fr/etre-zen/stress-et-digestion/microbiote/facteurs-pouvant-favoriser-desequilibre-microbiote-intestinal>
- (93) Déséquilibre du microbiote : Les symptômes de la dysbiose. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://fondationhcl.fr/notre-action/recherche-et-innovation/informations-sur-les-maladies-et-la-recherche-medicale/desequilibre-microbiote-symptomes/>
- (94) 10 signes d'un microbiote en mauvaise santé—Andréanne Martin, Conférencière, auteure et fondatrice de la Clinique Épithélia. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://andreannemartin.com/blogue/10-signes-dun-microbiote-en-mauvaise-sante/>
- (95) Ballonnement, flatulence et aérophagie—Symptômes, causes, traitements et prévention. (2023, décembre 8). VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/ballonement-flatulence-aerophagie.html>

- (96) Douleur abdominale : Symptômes et traitements. (s. d.). Elsan. Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/glossaire-medical/cardiologie/douleur-thoracique>
- (97) L'axe intestin-peau : Le sentir dans son intestin, le porter sur la peau—Gut Microbiota for Health. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/laxe-intestin-peau-le-sentir-dans-son-intestin-le-porter-sur-la-peau/>
- (98) Symptômes dysbiose intestinale—Novalturel. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://novalturel.fr/symptomes-dysbiose-intestinale/?srsltid=AfmBOopJAv1X9CxOhhdMVIVvLKjW0DeZqJWSYhsSsoagbUZHKAtzCDi6>
- (99) Claudia Sanmiguel, Arpana Gupta, Emeran A. Mayer. Gut microbiome and obesity : a plausible explanation for obesity. 2015. *Currobes*. 4(2), 250-261.
- (100) Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. 2014. *Nature*. 514, 181-186.
- (101) Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444:1027–31.
- (102) Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the Microbiome in Energy Regulation and Metabolism. *Gastroenterology*. 2014;146:1525–33.
- (103) Mélanie, F. (2021). Etude de la relation entre le microbiote intestinal et le comportement alimentaire chez le rongeur soumis à un régime obésogène. Thèse de doctorat: Nutrition et Pathologies Métaboliques. France: Université de Rennes1, 301
- (104) Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541–6.
- (105) Parks BW, Nam E, Org E, Kostem E, Norheim F, Hui ST, et al. Genetic Control of Obesity and Gut Microbiota Composition in Response to High-Fat, High-Sucrose Diet in Mice. *Cell Metabolism*. 2013; 17:141–52.

- (106) Ozato N, Saito S, Yamaguchi T, Katashima M, Tokuda I, Sawada K, et al. *Blautia* genus associated with visceral fat accumulation in adults 20–76 years of age. *NpjBiofilms Microbiomes*. 2019;5:28.
- (107) Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *The ISME Journal*. 2013;7:880–4
- (108) Un dérèglement du microbiote est associé à la formation d’une molécule favorisant le diabète de type 2—Salle de presse de l’Inserm. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l’adresse <https://presse.inserm.fr/un-dereglement-du-microbiote-est-associe-a-la-formation-dune-molecule-favorisant-le-diabete-de-type-2/41586/>
- (109) Diabète de type 2 | Contenus pour le grand public | Institut du Microbiote. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l’adresse <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/diabete-de-type-2>
- (110) Cancer colorectal : Des bactéries en cause. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l’adresse <https://www.lavieensante.com/2025-04-30-l-bacteries-intestinales-et-risque-de-cancer-du-colon/>
- (111) Alimentation : Prévention primaire. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l’adresse <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/prevention-et-depistages/prevention/alimentation/alimentation-prevention-primaire>
- (112) Fidelle, M., Chen, J., Roberti, M. P., Kroemer, G., & Zitvogel, L. (2023). Impact du microbiote intestinal dans les cancers colorectaux. *Bulletin de l’Académie Nationale de Médecine*, 207(9), 1234-1241. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2023.09.009>
- (113) Microbiote et maladies : Quel impact ? | FRM. (s. d.). Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). Consulté 21 juin 2025, à l’adresse <https://www.frm.org/fr/maladies/recherches-autres-maladies/microbiote-intestinal/focus-microbiote-intestinal>
- (114) Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Low relative abundances of the mucolytic bacterium *akkermansiamuciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in feces of children with autism. *Appl Environ Microb*

- (115) Williams BL, Hornig M, Parekh T, Lipkin WI. Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *MBio* 2012;3.
- (116) Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009;1.
- (117) Les effets insoupçonnés des fruits et des légumes sur le microbiote intestinal. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/microbiotes-effets-insoupconnes-fruits-legumes-microbiote-intestinal-108763/>
- (118) De la ferme à l'intestin : Les étonnants effets des fruits et légumes sur le microbiote intestinal | Contenus pour les professionnels de santé | Institut du Microbiote. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/de-la-ferme-lintestin-les-etonnants-effets-des-fruits-et-legumes-sur-le-microbiote-intestinal>
- (119) Microbiote intestinal : Comment protéger son équilibre ? (s. d.). Alvityl. Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://alvityl.fr/conseils/microbiote-intestinal-protoger-son-equilibre/>
- (120) Alimentation et flore intestinale : Les céréales complètes. (2023, novembre 14). <https://www.omni-biotic.com/fr-fr/blog/flore-intestinale-cereales-completes/>
- (121) Alimentation et microbiote : 10 aliments pour prendre soin de sa flore intestinale. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.copmed.fr/fr/content/359-alimentation-microbiote-meilleurs-aliments>
- (122) Améliorer son microbiote intestinal : 5 règles à suivre. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://basalnutrition.com/blogs/blog-basal/ameliorer-son-microbiote>
- (123) Microbiote intestinal : Ces 7 aliments à privilégier pour une flore en bonne santé. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.frequence medicale.com/pneumologie/patient/183091-Microbiote-intestinal-ces-7-aliments-a-privilegier-pour-une-flore-en-bonne-sante>

- (124) Top 10 des aliments bons pour le microbiote intestinal. Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.laboratoire-lescuyer.com/blog/top-10-des-aliments-bons-pour-le-microbiote-intestinal>
- (125) Defforge, A. (2020, octobre 20). Fruits à coque : Leurs bienfaits sur les intestins, par Sophie Lohner. Enkamaania. <https://www.enkamaania.fr/fruits-a-coque-bienfaits-sur-les-intestins/>
- (126) Pour voir la vie en rose mangez du chocolat noir ! | Contenus pour le grand public | Institut du Microbiote. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pour-voir-la-vie-en-rose-mangez-du-chocolat-noir>
- (127) Learn How Omega-3 Fatty Acids Improve Your Gut Health. (s. d.). Floré by Sun Genomics. Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://flore.com/blogs/learn/omega-3-for-gut-health>
- (128) Wholegrains and fibre and cancer risk | Cancer Council. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.cancer.org.au/cancer-information/causes-and-prevention/diet-and-exercise/food-and-nutrition/wholegrains-and-fibre>
- (129) Transfert de Microbiote Fécral (TMF). (s. d.). CHUV. Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.chuv.ch/fr/min/min-home/patients-et-familles/consultation-ambulatoire/transplantation-de-microbiote-fecal-tmf>
- (130) Transplantation fécale : Un traitement pas comme les autres. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://www.vidal.fr/actualites/30393-transplantation-fecale-un-traitement-pas-comme-les-autres.html>
- (131) Comment équilibrer son microbiote intestinal—Inconforts digestifs. (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://mes-inconforts-digestifs.fr/nos-conseils/comment-reequilibrer-mon-microbiote-intestinal/>
- (132) Quelles sont les recommandations alimentaires du PNNS ? (s. d.). Consulté 21 juin 2025, à l'adresse <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/nutrition-pratique/recommandations-nutritionnelles/quest-ce-que-pnns>

(133) PNNS. La pyramide alimentaire et les recommandations nutritionnelles en France. www.mangerbouger.fr, Santé publique France. Consulté en mai 2025.

(134) Penser Santé. La pyramide alimentaire : un équilibre parfait. Penser Santé, 2024, <https://www.pensersante.fr/la-pyramide-alimentaire>. Consulté le 18 mai 2025.

Année universitaire : 2024/2025	Présenté par : - Fettouhi Oualaa Roudaina - Bouzidi Yasmina
L'effet de l'alimentation moderne sur la composition du microbiote intestinal	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Moléculaire des Microorganismes	
<p>L'alimentation humaine a connu une évolution considérable au fil du temps, depuis la préhistoire jusqu'à nos jours. À l'origine, l'homme se nourrissait des plantes disponibles dans son environnement, ensuite il est passé progressivement à la chasse, à la cuisson, puis aux techniques de conservation. Ces transformations ont été amplifiées par l'apparition de l'agriculture et, plus tard, par les méthodes industrielles de production alimentaire. De ce fait, l'alimentation moderne a progressivement pris la place de la cuisine familiale et traditionnelle, elle est marquée par une prédominance des sucres raffinés, des matières grasses et autres substances chimiques. Ce régime alimentaire influence de façon significative la composition et le fonctionnement du microbiote intestinal, qui est considéré comme un organe à part entière grâce à ses rôles essentielles dans la santé (métaboliques, immunitaires, neurologiques etc...). Le déséquilibre causé par un régime alimentaire non approprié est connu sous le nom de dysbiose, se manifeste par une croissance anormale de bactéries pathogènes, une réduction du nombre de bactéries bénéfiques et une perte de la variété des espèces microbiennes. L'ensemble de ces altérations est susceptible d'engendrer des problèmes de santé ainsi que des maladies non transmissibles, lesquelles peuvent, dans certains cas, évoluer vers des formes chroniques.</p>	
Mots-clés : L'alimentation moderne - Le microbiote intestinal - La dysbiose – Altérations.	
Président : GUERGOURI Ibtissem Encadrant : ALATOU Radia Examineur(s) : GACI Meriem	(Dr - UFM Constantine). (Pr - UFM Constantine). (Dr - UFM Constantine).