

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 15

FLORES BACTERIENNES COMMENSALES  
DE L'HOMME SAIN ET MALADE

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

Mlle. Fatima Zahra BENARINA  
*Née le 30 Juin 1988 à Casablanca*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Flores bactériennes commensales – Effet de barrière – Probiotique.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mme. M. CHADLI

Professeur Agrégé de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ

الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31

صَلِّ عَلَى اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

<b>Doyen</b>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</b>	Professeur Mohammed AHALLAT
<b>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</b>	Professeur Taoufiq DAKKA
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</b>	Professeur Jamal TAOUFIK
<b>Secrétaire Général</b>	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie



**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
 Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
 Pr. EL YAACOUBI Moradh  
 Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
 Pr. LACHKAR Hassan  
 Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
 Pr. DAFIRI Rachida  
 Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
 Radiologie  
 Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
 Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
 Pr. CHAD Bouziane  
 Pr. CHKOFF Rachid  
 Pr. HACHIM Mohammed\*  
 Pr. KHARBACH Aïcha  
 Pr. MANSOURI Fatima  
 Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
 Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
 Cardiologie  
 Pathologie Chirurgicale  
 Pathologie Chirurgicale  
 Médecine-Interne  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Anatomie-Pathologique  
 Neurologie  
 Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
 Pr. AZZOUZI Abderrahim  
 Pr. BAYAHIA Rabéa  
 Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
 Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
 Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
 Pr. BENSOUDA Yahia  
 Pr. BERRAHO Amina  
 Pr. BEZZAD Rachid  
 Pr. CHABRAOUI Layachi  
 Pr. CHERRAH Yahia  
 Pr. CHOKAIRI Omar  
 Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
 Pr. KHATTAB Mohamed  
 Pr. SOULAYMANI Rachida  
 Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
 Pr. BENSOUDA Adil  
 Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
 Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
 Pr. CHRAIBI Chafiq  
 Pr. DAOUDI Rajae  
 Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

#### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie  
Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAI ABDELAH\*

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*

Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. GOURINDA Hassan  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HADDOUR Leila  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. ISMAEL Farid  
 Pr. JAAFAR Abdeloiihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*

Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique





Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila

Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disposition)



Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL



Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhousain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Anesthésier réanimation  
 Parasitologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale



### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KADI Said \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Traumatologie orthopédique  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique



Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Moutassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSAGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHEF EL KETTANI Mohamed Ali

Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-ENTÉROLOGIE  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation



Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHANIMI Zineb  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### *PROFESSEURS / PRs. HABILITES*

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le  
Service des Ressources Humaines*





# *Dédicaces*





*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*



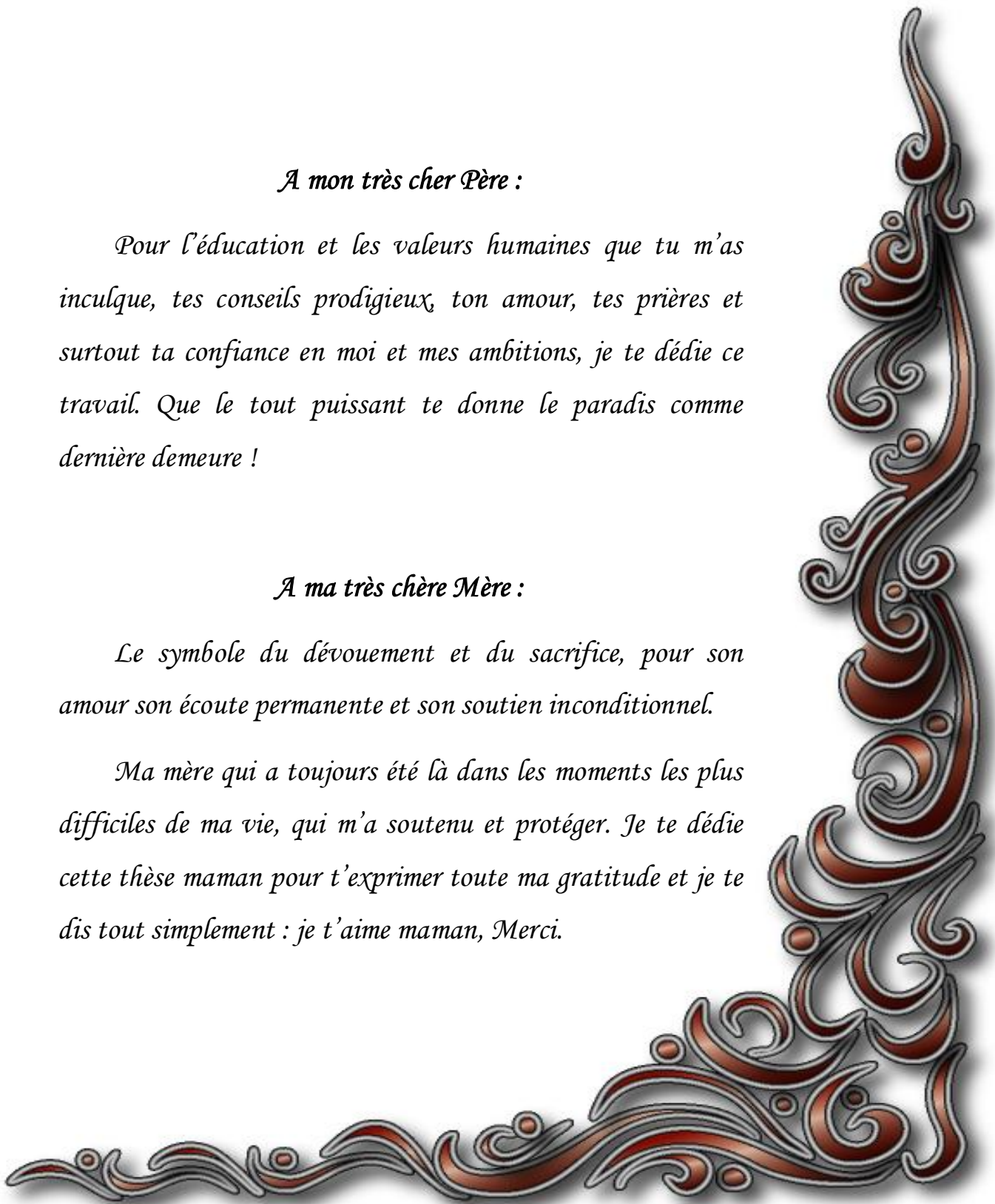
*A mon très cher Père :*

*Pour l'éducation et les valeurs humaines que tu m'as inculqué, tes conseils prodigieux, ton amour, tes prières et surtout ta confiance en moi et mes ambitions, je te dédie ce travail. Que le tout puissant te donne le paradis comme dernière demeure !*

*A ma très chère Mère :*

*Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour son écoute permanente et son soutien inconditionnel.*

*Ma mère qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protégé. Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude et je te dis tout simplement : je t'aime maman, Merci.*



*A Mon cher frère Tarik :*

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.*

*A ma sœur Imane :*

*Pour ton soutien ton dévouement et ta serviabilité dont tu m'as fait preuve le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail. Qu'il soit le témoignage de mon affection et la récompense de tes sacrifices.*

*Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.*



*A Mes Tantes Najat, Zineb, Sabah, Latifa  
et à ma grande mère :*

*L'amour que je vous porte est sans égal, votre soutien et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance, et la profonde affection.*

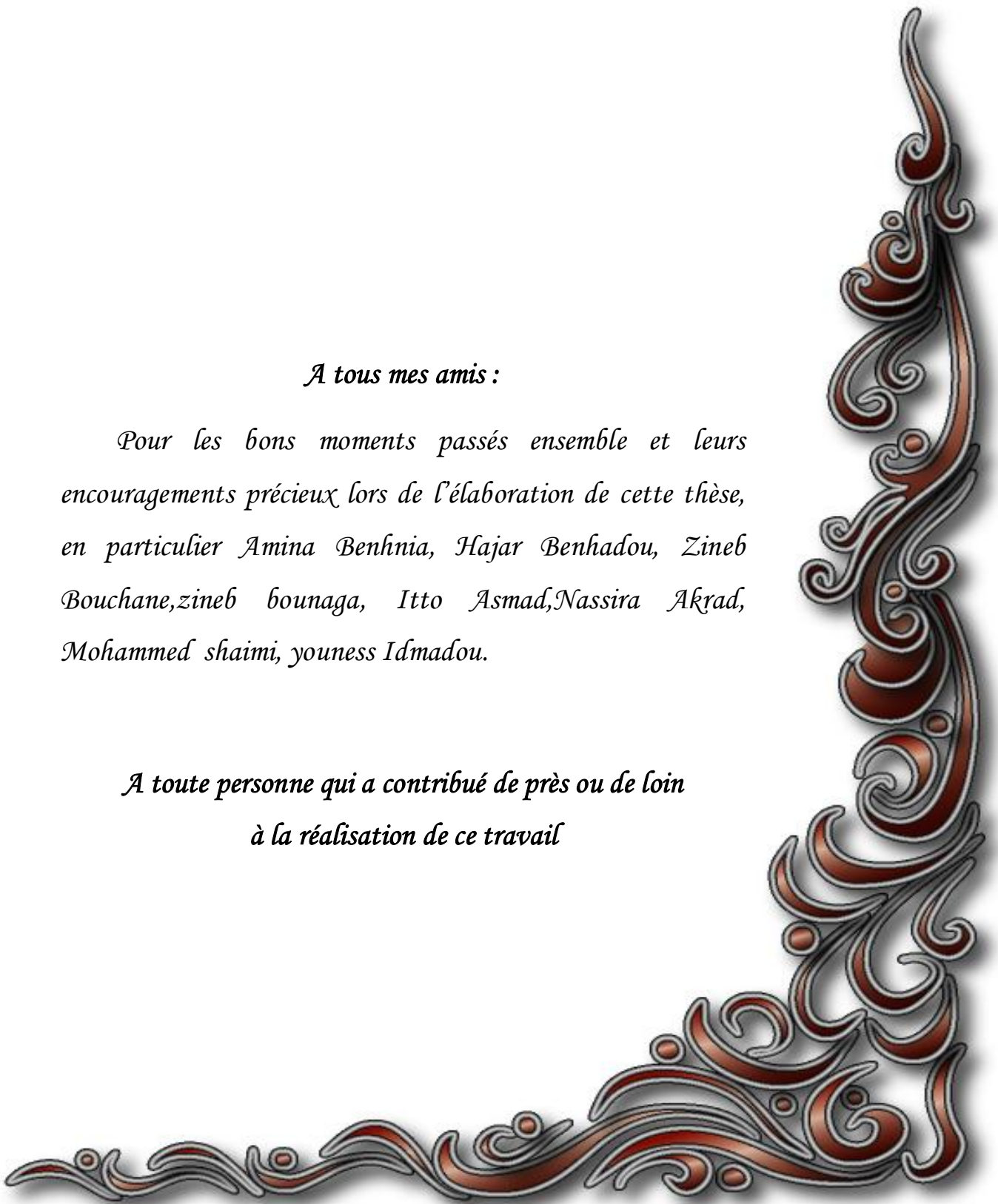
*Que dieu vous protège et vous assure une bonne santé et une longue et heureuse vie.*



*A tous mes amis :*

*Pour les bons moments passés ensemble et leurs encouragements précieux lors de l'élaboration de cette thèse, en particulier Amina Benhnia, Hajar Benhadou, Zineb Bouchane, zineb bounaga, Itto Asmad, Nassira Akrad, Mohammed shaimi, youness Idmadou.*

*A toute personne qui a contribué de près ou de loin  
à la réalisation de ce travail*





# *REMERCIEMENTS*



*A Notre Maitre et Président de thèse*

*Mr. Pr. ZOUHDI MIMOUN*

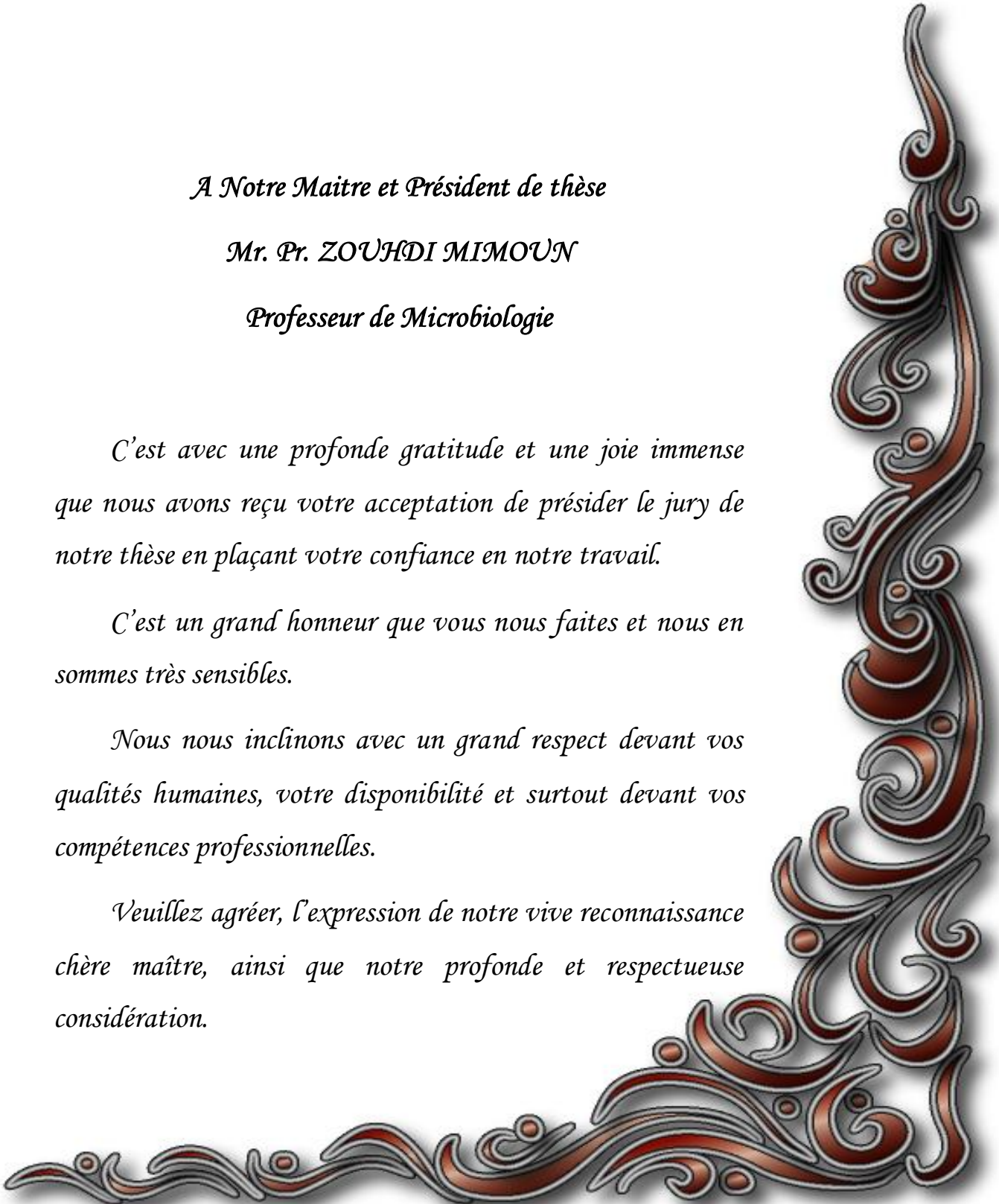
*Professeur de Microbiologie*

*C'est avec une profonde gratitude et une joie immense que nous avons reçu votre acceptation de présider le jury de notre thèse en plaçant votre confiance en notre travail.*

*C'est un grand honneur que vous nous faites et nous en sommes très sensibles.*

*Nous nous inclinons avec un grand respect devant vos qualités humaines, votre disponibilité et surtout devant vos compétences professionnelles.*

*Veillez agréer, l'expression de notre vive reconnaissance chère maître, ainsi que notre profonde et respectueuse considération.*



*A Notre Maitre et Rapporteur de Thèse*

*Mme. Pr. CHADLI MARIAMA*

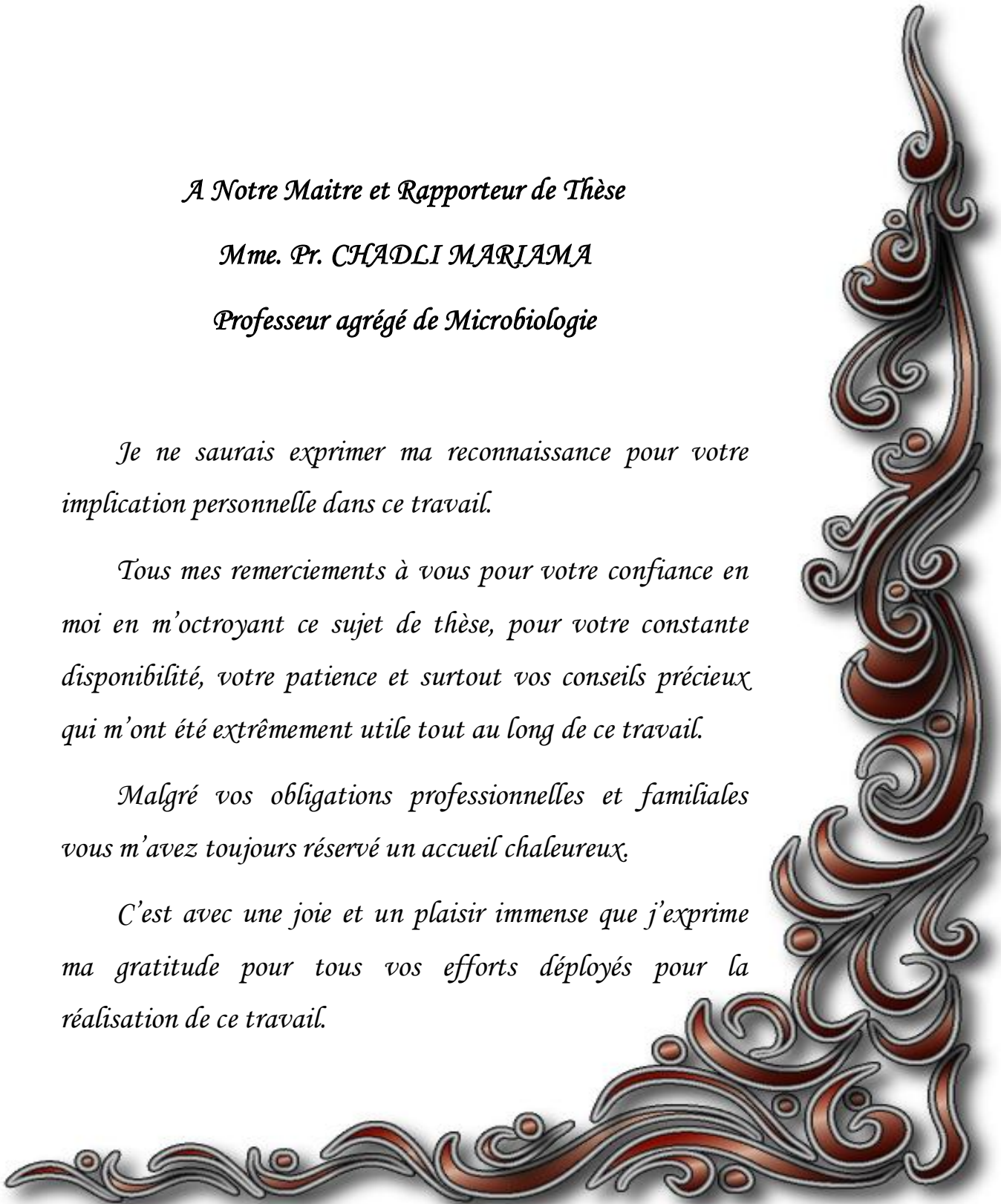
*Professeur agrégé de Microbiologie*

*Je ne saurais exprimer ma reconnaissance pour votre implication personnelle dans ce travail.*

*Tous mes remerciements à vous pour votre confiance en moi en m'octroyant ce sujet de thèse, pour votre constante disponibilité, votre patience et surtout vos conseils précieux qui m'ont été extrêmement utile tout au long de ce travail.*

*Malgré vos obligations professionnelles et familiales vous m'avez toujours réservé un accueil chaleureux,*

*C'est avec une joie et un plaisir immense que j'exprime ma gratitude pour tous vos efforts déployés pour la réalisation de ce travail.*





*A Notre Maitre et Juge de Thèse*

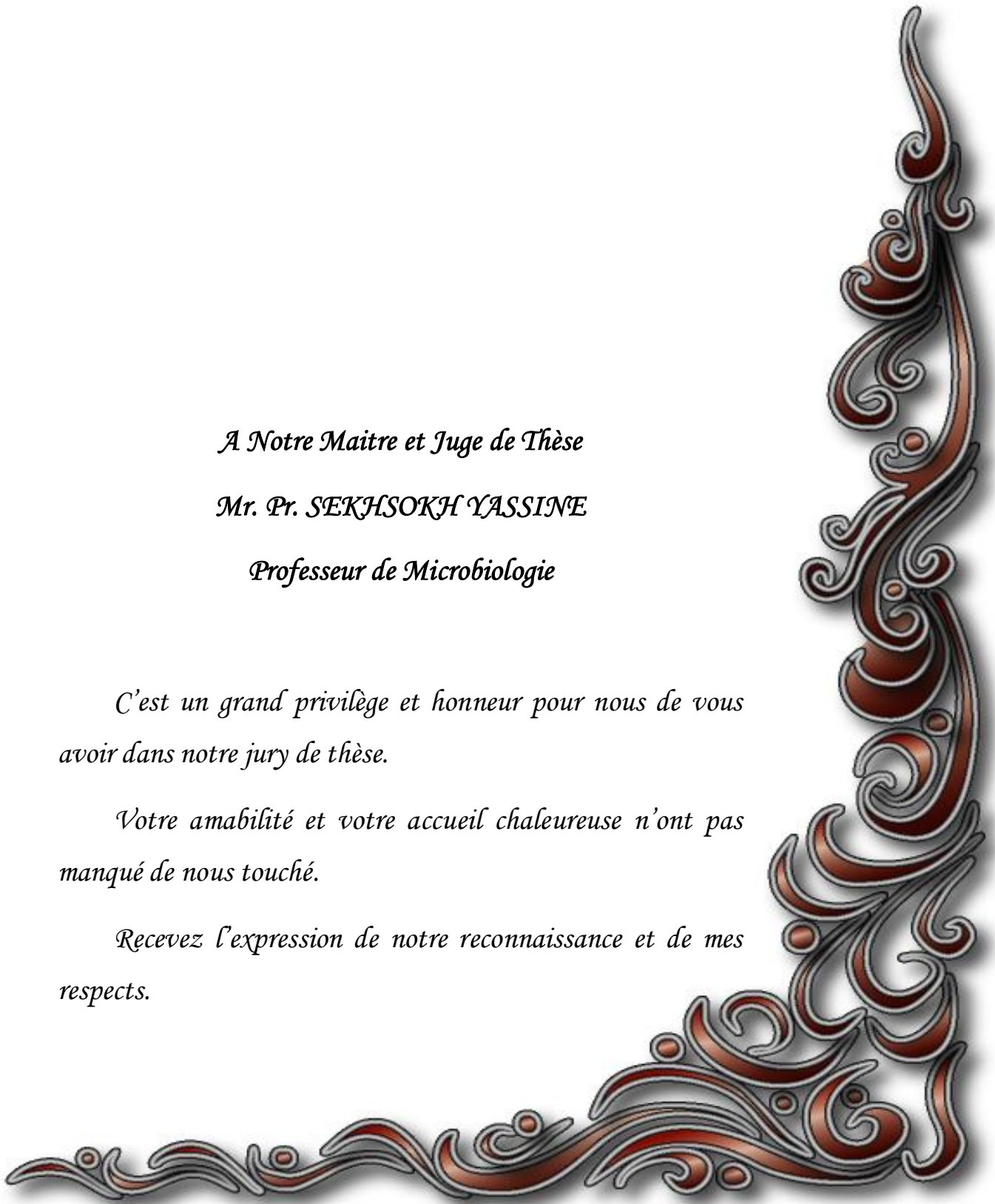
*Mr. Pr. SEKHSOKH YASSINE*

*Professeur de Microbiologie*

*C'est un grand privilège et honneur pour nous de vous avoir dans notre jury de thèse.*

*Votre amabilité et votre accueil chaleureuse n'ont pas manqué de nous touché.*

*Recevez l'expression de notre reconnaissance et de mes respects.*



*A Notre Maitre et Juge de Thèse*

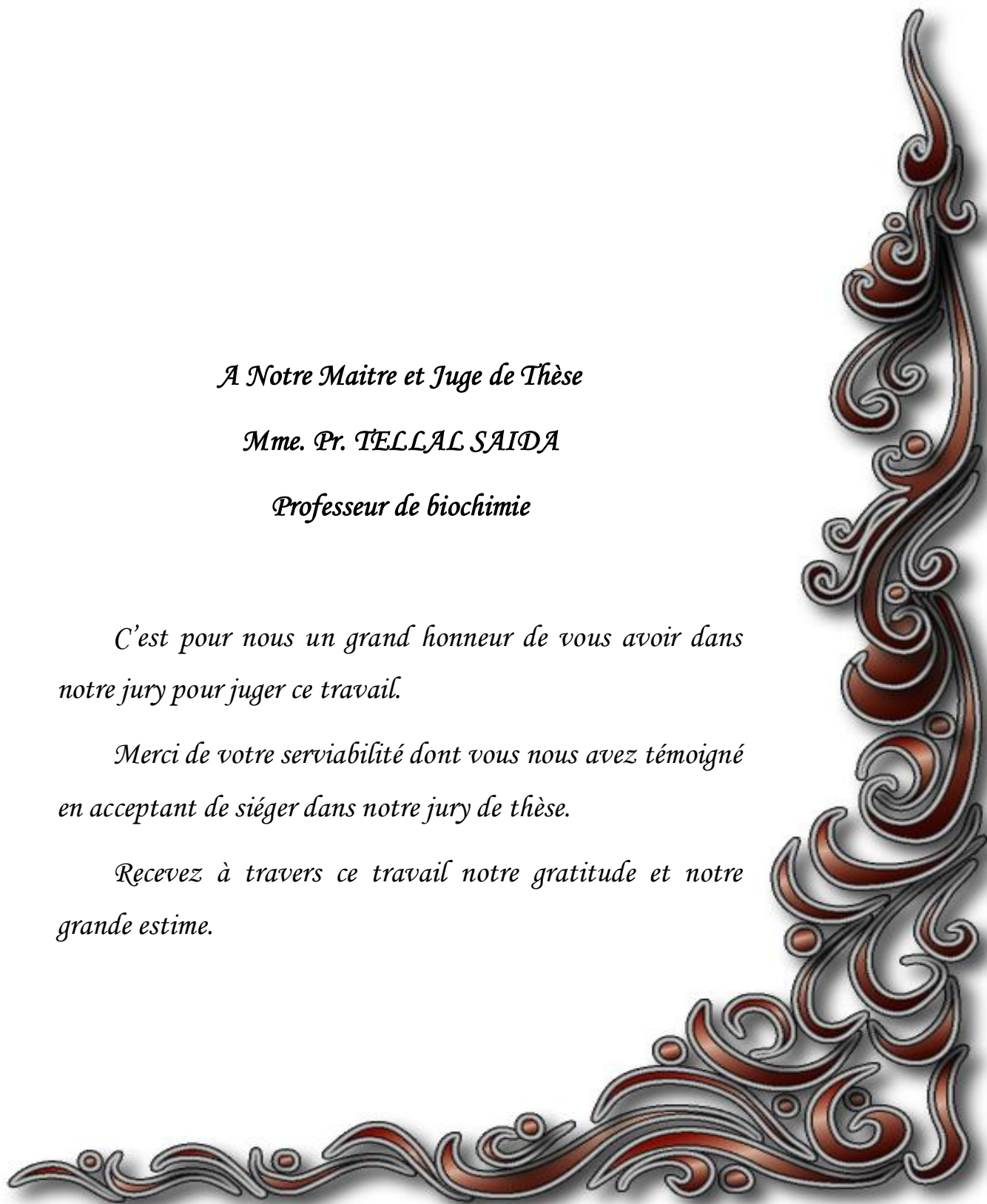
*Mme. Pr. TELLAL SAIDA*

*Professeur de biochimie*

*C'est pour nous un grand honneur de vous avoir dans  
notre jury pour juger ce travail.*

*Merci de votre serviabilité dont vous nous avez témoigné  
en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.*

*Recevez à travers ce travail notre gratitude et notre  
grande estime.*





*LISTE DES  
ILLUSTRATIONS*



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AGCC</b>	: Acides Gras à Courtes Chaines
<b>ARN</b>	: Acide Ribonucléique
<b>Bf</b>	: Bifidobacterium
<b>BLRs</b>	: Récepteur des cellules B
<b>C. albicans</b>	: Candida albicans
<b>C. difficile</b>	: Clostridium difficile
<b>CPA</b>	: Cellules présentatrices d'antigènes
<b>DAA</b>	: Diarrhée Associée aux Antibiotiques
<b>E. coli</b>	: Escherichia coli
<b>FAO</b>	: Food and Agriculture Organization
<b>G. vaginalis</b>	: Gardnerella vaginalis
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Peroxyde d'hydrogène
<b>ICD</b>	: Infection à Clostridium difficile
<b>ICDR</b>	: Infection à Clostridium difficile Récidivante
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>L</b>	: Lactobacillus
<b>L. acidophilus</b>	: Lactobacillus acidophilus
<b>L. amylovorus</b>	: Lactobacillus Amylovorus

<b>L. gallinarum</b>	: Lactobacillus Gallinarum
<b>L. gasser</b>	: Lactobacillus gasser
<b>L.crispatus</b>	: Lactobacillus crispatus
<b>L.johnsonii</b>	: Lactobacillus johnsonii
<b>NE</b>	: Von Evaluable
<b>O2</b>	: Oxygène
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>S. aureus</b>	: Staphylococcus aureus
<b>S. epidermidis</b>	: Staphylococcus epidermidis
<b>SFCA</b>	: Short Chain Fatty Acids
<b>SIBO</b>	: Small intestinal bacterial overgrowth
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: facteur de croissance des tumeurs $\beta$
<b>TLRs</b>	: Récepteur des cellules T
<b>TTGE</b>	: Electrophorèse sur gel à gradient de température
<b>UFC</b>	: Unité Formant Colonie
<b>VB</b>	: Vaginose Bactérienne

## LISTE DES FIGURES

Numéro	Titre	Page
1	Schéma d'une bactérie	6
2	Structure de la peau	15
3	Les voies respiratoires et microbe	23
4	Composition et concentration des espèces microbiennes dominantes dans les différentes régions du tractus gastro-intestinal	30
5	Diversité de la population bactérienne humaine Microscopie électronique à balayage sur matières fécales humaines	31
6	Flore fécale cultivable	33
7	Flore intestinale et effet barrière	38
8	Localisation du vagin au sein de l'appareil génital féminin	40
9	Aspect d'une sécrétion vaginale normale : Coloration de Papanicolaou Grossissement WX 100	41
10	Flore lactobacillaire normale : Coloration de Gram : Grossissement X	42
11	Lactobacillus acidophilus : Coloration de Gram ; Grossissement X 400	43
12	Mécanismes mis en jeu par les lactobacilles vaginaux pour inhiber les pathogènes	49
13	Modes d'action sur les pathogènes du peroxyde d'hydrogène et de ses dérivés produits par les lactobacilles	51
14	Mode d'action sur les pathogènes des acides organiques produits par les lactobacilles	52
15	Mode d'action sur les pathogènes des bactériocines produites par les lactobacilles	53

16	Inhibition des pathogènes par compétition nutritionnelle vis-à-vis de l'arginine consommée par les lactobacilles	54
17	Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par un effet barrière dû à l'adhésion des lactobacilles à l'épithélium vaginal	55
18	Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par adhésion des lactobacilles à la fibronectine	56
19	Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par un effet barrière des biosurfactants produits par les lactobacilles	57
20	Impact de l'antibiothérapie sur la flore intestinale et les diarrhées associées	70
21	Évolution du microbiote fécal dominant pendant et après un traitement antibiotique chez des volontaires sains	71
22	Analyse du microbiote fécal chez des patients atteints de diarrhée associée aux antibiotiques en rapport avec <i>Clostridium difficile</i>	73
23	Résumé schématique sur les mécanismes d'action des probiotiques qui peuvent améliorer la santé de l'homme	85
24	Effets bénéfiques des probiotiques proTh1	89
25	Effets bénéfiques des probiotiques proTh2	90
26	Colonisation humaine par <i>Staphylococcus aureus</i>	94
27	Mécanismes d'échappement de <i>S. aureus</i> à l'opsonophagocytose	99

## LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
1	Les voies de pénétration des bactéries	8
2	Les trois zones majeures de microenvironnement de la peau	16
3	la flore cutanée bactérienne de l'adulte	19
4	Les bactéries commensales de la cavité buccale	25
5	Les bactéries commensales du pharynx	27
6	Composition de la flore cervico-vaginale normale de la femme adulte	44
7	Quelques bactériocines et leurs origines	87





# *SOMMAIRE*



<b>INTRODUCTION</b> .....	2
<b>CHAPITRE 1 : LE MONDE MICROBIEN</b> .....	5
I.DECOUVERTE DU MONDE MICROBIEN .....	5
II.CARACTERISTIQUE DU MONDE BACTERIEN.....	6
III.MODE DE TRANSMISSION DES BACTERIES .....	8
IV.RELATION A L'O2 ET TYPES DE FLORES.....	9
V.RELATIONS HOTE-BACTERIES .....	11
<b>CHAPITRE2 : FLORES BACTERIENNES COMMENSALES DE L'HOMME</b> .....	14
I.DEFINITION .....	14
II -LES TYPES DE FLORES BACTERIENNES COMMENSALES .....	14
1.La flore cutanée.....	14
1.1 La flore bactérienne cutanée du sujet sain.....	17
a.La flore cutanée résidente (ou commensale ou flore profonde).....	17
b.Flore transitoire (ou superficielle) .....	21
1.2.Rôles de la flore cutanée.....	21
2.La flore de l'arbre respiratoire.....	22
2.1. Composition de la flore de l'arbre respiratoire.....	23
a.Flore bactérienne commensale de la bouche.....	23
b.Flore bactérienne commensale du pharynx.....	26
c.Flore bactérienne commensale des fosses nasales.....	28
d.Flore bactérienne commensale des narines.....	28
e.Flore bactérienne commensale de la trachée et des bronches.....	29
2.2. Rôle de la flore de l'arbre respiratoire .....	29
3. La flore digestive.....	29
3.1.Composition de la flore commensale du tube digestive .....	30
a.Flore microbienne des fèces .....	31

b.Flore des divers compartiments du tube digestif.....	33
3.2.Rôle de la flore digestive .....	35
4. La flore génitale .....	39
4.1. La flore vaginale de la femme saine .....	39
a.Composition de la flore bactérienne commensale de la femme saine.....	41
b.Evolution de la flore normale.....	45
4.2. Flore génitale masculine.....	46
a.Composition de la flore urétrale.....	46
b.Composition de la flore du gland .....	47
4.3. Rôle de la flore génital .....	48
<b>CHAPITRE 3 : DEFENSES DE L'ORGANISME CONTRE L'AGRESSION</b>	
<b>BACTERIENNE.....</b>	<b>59</b>
I.COMPOSANTES DE L'IMMUNITE .....	59
II.DEFENSES NON SPECIFIQUES .....	60
III.DEFENSES SPECIFIQUES .....	62
<b>CHAPITRE 4 : FACTEURS MODIFIANT LES DIFFERENTES FLORES</b>	
<b>COMMENSALES ET RUPTURE DE L'EFFET DE BARRIERE .....</b>	<b>64</b>
I.INTRODUCTION.....	64
II.FACTEURS MODIFIANT LA FLORE CUTANEE.....	64
III.FACTEURS MODIFIANT LA FLORE RESPIRATOIRE .....	66
IV.FACTEURS MODIFIANT LA FLORE DIGESTIVE .....	66
V.MODELE DE RUPTURE DE L'EFFET BARRIERE SUITE A UNE	
ANTIBIOTHERAPIE.....	69
1.Diarrhée associée aux antibiotiques .....	69
1.Infection à Clostridium difficile(ICD) .....	72
2.Altérations du développement du système immunitaire intestinal .....	74
VI. FACTEURS MODIFIANT LA FLORE VAGINALE.....	74
VII.MODELE DE RUPTURE DE L'EFFET BARRIERE DE LA FLORE	
VAGINALE .....	76

<b>CHAPITRE 5 : MODULATION DES ECOSYSTEMES MICROBIENS ET RESTAURATION DE L'EFFET BARRIERE PAR LES PROBIOTIQUES</b>	<b>80</b>
I. PROBIOTIQUES : LE CONCEPT	80
1. Découverte et historique des probiotiques	80
2. Définition des probiotiques	81
3. Définition des prébiotiques et symbiotiques	82
3. Classification d'un probiotique (FAO/OMS, 2001)	83
II. EFFETS BENEFIQUES SUR LA FLORE INTESTINALE DE L'HOMME	84
1. Les effets directs	86
1.1. La digestion	86
1.2. Restauration de l'effet barrière	86
2. Les effets indirects	88
2.1. Les effets des probiotiques proTh1	89
2.2. Les effets des probiotiques proTh2	90
III. EFFET BENEFIQUES SUR LA FLORE VAGINALE	91
IV. Intérêt des probiotiques en préventifs au niveau des autres flores de l'organisme	92
1. Flore ORL	92
2. Flore cutanée	92
<b>CHAPITRE 6 : DYNAMISME COLLECTIVE DES FLORES COMMENSALES : LE MODELE DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS</b>	<b>94</b>
I. INTRODUCTION	94
II. LE PORTAGE DE S. AUREUS CHEZ L'INDIVIDU SAIN	95
III. PASSAGE DU PORTAGE A L'INFECTION	95
IV. METHODES DE TYPAGE	96
V. MECANISMES DE VIRULENCE DE S. AUREUS CHEZ L'HOMME	97
<b>CONCLUSION</b>	<b>101</b>
<b>RESUME</b>	
<b>REFERENCE</b>	



# *INTRODUCTION*



## **INTRODUCTION**

In utero, l'être humain baigne dans un environnement stérile, et ce n'est que lors de l'accouchement qu'il entre en contact avec les microorganismes de la flore commensale maternelle. L'écosystème corporel s'installe avant sa première respiration pour ne plus le quitter [1]. Les microorganismes de ces écosystèmes tapissent la peau et les muqueuses des différents organes de l'Homme (les voies respiratoires, les tractus digestifs et génitaux, ...) formant la flore commensale de l'Homme. Cette dernière est estimée à environ  $10^{14}$  cellules, et surpasse en nombre les cellules eucaryotes du corps humain (estimées à  $10^{13}$ ) [2]. Elle est le plus souvent constituée de bactéries issues de communautés mixtes composées de différentes espèces qui existent majoritairement sous forme de biofilms.

Ces biofilms résidents sont en interaction permanente avec les microorganismes de l'environnement, potentiellement pathogènes, et protègent normalement l'organisme des infections [3] et participent même au développement de notre système immunitaire [4].

La diversité en espèces de ces communautés microbiennes varie selon les conditions environnementales locales : les paramètres physico-chimiques tels que le pH, la température, ou l'humidité conditionnent la nature et la dynamique de développement de ces flores bactériennes commensales.

Chez un être sain, la relation entre les biofilms résidents de la flore commensale et leur hôte est maintenue à l'équilibre. Mais en présence de certains facteurs déclencheurs (antibiothérapie, chimiothérapie, faiblesse du système immunitaire, traumatisme, pose d'implants...) cette « bio-harmonie » peut être rompue et favorise ainsi l'apparition d'infections [5].

Le but de cette thèse est d'amener le lecteur, à découvrir les 4 flores bactériennes commensales de l'organisme humain, de savoir les différentes fonctions biochimiques et physiologiques exercées par cette flore, toute en expliquant la rupture de l'effet de barrière de l'organisme par deux modèles pathologique : l'infection à *Clostridium difficile* (ICD) et les vaginoses bactériennes (VB). Le but aussi de ce travail est de prouver le rôle primordial des probiotiques qui pourrait dès lors être considéré comme bénéfique. Enfin nous discuterons les mécanismes de passage du commensalisme à l'infection et nous prenons comme exemple la colonisation à *Staphylococcus aureus*.



# CHAPITRE 1





## **CHAPITRE 1 : LE MONDE MICROBIEN**

### **I. DECOUVERTE DU MONDE MICROBIEN**

Anton VAN LEEUWENHOEK (1632-1723), drapier hollandais et grand amateur de loupes et instruments d'optique, découvre et décrit entre 1674 et 1687 le monde microbien (« les Animalcules »). Mais celui-ci n'est véritablement reconnu qu'à partir du milieu du XIXe siècle à la suite des travaux de Louis PASTEUR et de ses élèves.

En 1876, Robert Koch (1843-1910), biologiste allemand a joué un rôle déterminant dans le règlement de la controverse en rendant possible l'isolation des souches bactériennes par la technique de culture sur milieu solide, et il a également mis en évidence que l'agent causal de la maladie de l'anthrax est la bactérie *Bacillus anthracis*, confirmant ainsi la théorie des germes de Pasteur, et en conclura plus tard que chaque maladie correspond à une espèce bactérienne.

L'accent des recherches de Koch et Pasteur sur les maladies infectieuses a contribué à jeter le trouble dans les esprits pendant la première moitié du siècle dernier et jusqu'à aujourd'hui, montrant du doigt les bactéries, « les microbes », comme les ennemies absolues de nos existences et les agents impitoyables de toutes les corruptions et maladies. Néanmoins, les observations sur les désordres infectieux ont eu aussi pour effet de stimuler les premières grandes recherches sur l'écologie des microorganismes dans les sols ainsi que dans les milieux aquatiques et d'améliorer notre compréhension de la diversité du monde microbien[6].

## II. CARACTERISTIQUE DU MONDE BACTERIEN

Les bactéries (Figure 1) sont des organismes vivants unicellulaires procaryotes à structure simple, caractérisées par une absence de noyau et d'organites.

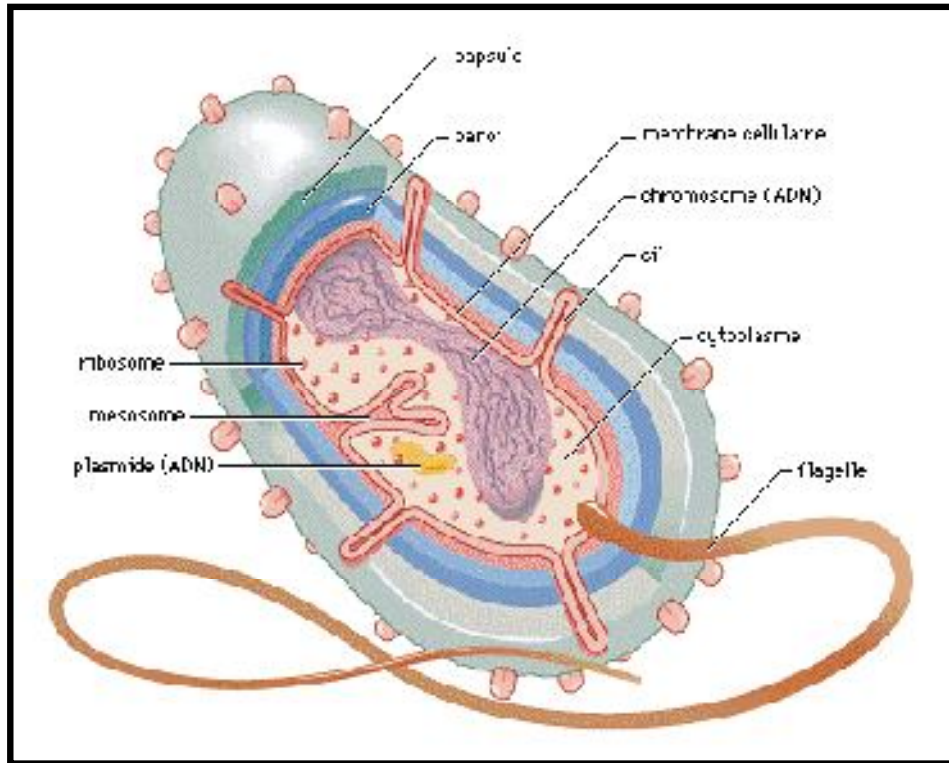


Figure 1 : Schéma d'une bactérie

De petite taille (<math><2-3\mu\text{m}</math>), se multiplie par fission binaire : la bactérie grandit puis se divise en deux cellules filles séparées par un septum de division formé par la paroi cellulaire. Durant la division, l'ADN se duplique ainsi que les autres constituants. Divers systèmes enzymatiques de synthèse et de dégradation participent à la division cellulaire.

Une caractéristique importante des bactéries est la paroi cellulaire. La structure de cette paroi permet de diviser les bactéries en deux groupes : Gram négatives et Gram positives. Cette division est basée sur la différence de la structure et de la

composition chimique de la paroi cellulaire mise en évidence grâce à la coloration de Gram. Les bactéries positives à la coloration de Gram possèdent une paroi cellulaire contenant un peptidoglycane épais et des acides teichoïques; alors que les bactéries Gram négatives présentent un peptidoglycane fin et localisé entre la membrane cytoplasmique et la membrane cellulaire externe. C'est la paroi qui donne à la bactérie sa forme et qui la protège contre l'éclatement sous l'effet de la pression osmotique du cytoplasme.

La mobilité des cellules est assurée par des structures extra-cellulaires comme des flagelles. Cette structure peut être utilisée par les bactéries hétérotrophes pour se diriger vers des zones riches en substances organiques (chimiotactisme). Certaines bactéries peuvent parcourir plus de 10 fois leur taille en moins de 1 seconde (*Bacillus*).

Certaines bactéries peuvent fabriquer des couches externes à la paroi cellulaire, généralement constituées d'exopolysaccharides. Cette substance permet aux bactéries d'adhérer à un support, de former des biofilms et une protection physique externe.

Le support de l'hérédité est localisé au niveau intracellulaire sous forme d'ADN circulaire. L'absence de noyau fait que l'ADN est ainsi libre dans le cytoplasme. En plus de cet ADN génomique, les bactéries peuvent contenir des molécules d'ADN extrachromosomique appelées plasmides.

Trois types d'ARN (Acides Ribonucléiques) assurent chacun une fonction particulière dans la messagerie de l'information génétique : (1) l'ARN messager (ARNm) qui va copier un brin d'ADN pour créer un message lors de la synthèse des protéines ; (2) l'ARN de transfert (ARNt) constitue de petites molécules d'ARN qui, portent les acides aminés au ribosome pour la synthèse protéique ; et (3) l'ARN ribosomal<sup>5</sup> (ARNr) qui représente 80% de l'ARN total d'une cellule [6].

### III. MODE DE TRANSMISSION DES BACTERIES

La source de l'infection est liée au statut de bactérie pathogène ou opportuniste et à l'écologie de la bactérie : notion de réservoir de bactéries (Homme, animaux, environnement). Notion de maladie strictement humaine (exemple : infection à méningocoque ou pneumocoque, coqueluche), d'anthropozoonose (maladie animale et plus rarement humaine) (exemple : brucellose, peste).

Il y a quatre modes de transmission des bactéries :

- ✓ Transmission directe : contamination par contact avec le réservoir (contact direct avec individu ou animal infecté).
- ✓ Transmission indirecte: contamination par l'intermédiaire d'objet infecté, aliment contaminé, eau souillée,... Notion de survie possible de la bactérie dans l'environnement pendant un certain délai.
- ✓ Transmission horizontale (contamination interhumaine), par opposition à la transmission verticale (in utero) [6].

Il y a 4 voies principales de pénétration des bactéries (tableau 1) :

Tableau 1 : Les voies de pénétration des bactéries

<b>Voies de pénétration</b>	<b>Exemples de bactéries</b>	<b>Manifestations cliniques</b>
<b>Digestive</b>	<i>Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, E. coli, Vibrio cholerae</i>	Diarrhée
<b>Génitale</b>	<i>Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis</i>	Ulcération génitale Urétrite, cervicite
<b>Respiratoire</b>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (du groupe A) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (BK)	Diphthérie Angine, scarlatine Pneumonie, méningite Tuberculose
<b>Cutanée (peau lésée)</b>	<i>Staphylococcus(S) aureus</i> <i>Clostridium(C) tetani</i>	Impétigo, furoncle... Tétanos

#### IV. RELATION A L'O<sub>2</sub> ET TYPES DE FLORES

La croissance des bactéries est soumise à l'influence de la tension partielle de l'oxygène dans l'atmosphère où elles se multiplient.

On distingue les bactéries pour lesquelles l'oxygène est indispensable, ce sont les aérobies strictes ; celles pour qui l'oxygène est nocif, ce sont les anaérobies strictes et celles qui se développent aussi bien en présence qu'en l'absence d'oxygène, ce sont les aéro-anaérobies facultatives; d'autres qui ont besoin d'oxygène mais sous une tension partielle plus faible que celle de l'air sont dites microaérophiles [6].

##### ➤ Bactéries aérobies strictes

Ne se développent qu'en présence d'air. Leur source principale d'énergie est la respiration. L'oxygène moléculaire, ultime accepteur d'électron, est réduit en eau, on trouve les bactéries Gram négatives tel que : *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* et les bactéries gram positives : *Bacillus*, constitutives de la flore saprophyte et non plus la flore normale de l'Homme.

##### ➤ Bactéries microaérophiles

Se développent si la pression partielle d'oxygène est inférieure à celle de l'air, on trouve le groupe HACECK : *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium* - *Eikenella* - *Capnocytophaga* - *Kingella*, constitutives des flores commensales des muqueuses humaines (vaginale, oropharyngée, ...).

##### ➤ Bactéries aéro-anaérobies facultatives

Se développent en présence ou en absence d'oxygène, l'énergie provient de l'oxydation des substrats et de la voie fermentaire. On trouve les entérobactéries (*Escherichia*, *Salmonella*), les streptocoques, les staphylocoques, constitutives des flores commensales cutanées (Gram+) et digestives (Gram-).

➤ **Bactéries anaérobies strictes**

Les bactéries anaérobies strictes sont des bactéries incapables de se multiplier en présence d'air car elles sont très sensibles à l'oxygène. Ces bactéries doivent se cultiver sous atmosphère réductrice. La totalité de l'énergie est produite par fermentation. Certaines bactéries anaérobies strictes survivent dans l'environnement sous forme sporulée et constituent la flore exogène faite essentiellement de *Clostridium*. Elles deviennent pathogènes quand elles pénètrent accidentellement dans l'organisme par effraction cutanée ou intestinale, y retrouvent leur forme végétative et y produisent leur toxine.

D'autres font partie de la flore endogène (flore de Veillon) commensales de la peau et des cavités naturelles de l'Homme; elles se comportent comme des opportunistes. Les genres les plus fréquents de cette flore sont les suivants.

- ✓ Cocci à Gram positif : *peptococcus*, *peptostreptococcus*.
- ✓ Cocci à Gram négatif : *Veillonella*.
- ✓ Bacilles à Gram positif : *Eubacterium*, *Propionibacterium*.
- ✓ Bacilles à Gram négatif : *Fusobacterium*, *Bacteroides*.

## **V. RELATIONS HOTE-BACTERIES**

Dès sa naissance, l'Homme est placé dans un environnement microbien considérable. Très rapidement, vont s'établir entre eux des relations qui relèvent de divers aspects : saprophytisme, commensalisme, parasitisme, Pathogénicité [6].

### **Définitions :**

#### **➤ Saprophytisme**

« Saprophyte : qui se nourrit de matières en décomposition. »

Dans ce type de relation, bactéries et Homme ont un comportement strictement indépendant l'un de l'autre.

Les bactéries saprophytes vivent dans le milieu extérieur (air, eau, sol, végétaux) et se développent dans la nature aux dépens de déchets organiques. Ces bactéries interviennent dans les grands cycles de dégradation de la matière.

Peuvent être retrouvées (état transitoire) à la surface de la peau et des muqueuses chez l'Homme et leur présence est totalement inoffensive, mais s'il y a des facteurs favorisants elles peuvent devenir pathogène [6].

#### **➤ Commensalisme**

Étymologiquement, le commensalisme désigne des associations biologiques où les individus « mangent à la même table ». De manière plus scientifique, le commensalisme est l'association biologique facultative liant deux êtres vivants et où l'un d'eux profite de la protection et d'une partie de la nourriture acquise par le second, ceci à ses dépens mais sans toutefois lui nuire directement. Le bénéfice est de ce fait non-réciproque mais le commensal est cependant le plus souvent ignoré de l'hôte. Seul le commensal a besoin de son hôte pour survivre.

Dans un grand nombre de cas, le commensal vit dans les cavités de l'hôte [6].

➤ **Parasitisme**

En termes de microbiologie clinique « le parasite » peut être une bactérie, un parasite, un champignon ou un virus. L'organisme parasite vit aux dépens d'un hôte qui lui fournit un biotope et/ou des éléments nutritifs nécessaires à sa survie.

➤ **Pathogénicité**

Capacité d'un parasite à provoquer une maladie chez l'Homme, on distingue :

- ✓ les bactéries pathogènes spécifiques : bactérie qui quand elles sont présentes chez l'Homme, entraînent toujours une maladie cliniquement définie (tuberculose, typhoïde, la blennorragie...).
- ✓ les bactéries pathogènes opportunistes : bactéries le plus souvent commensales parfois saprophytes qui à l'occasion d'une diminution des défenses immunitaires de l'Homme ou modification importante de leur environnement deviennent pathogènes.

Les infections à bactéries opportunistes sont surtout observées en milieu hospitalier : chez les malades de réanimation, les leucémiques, les cirrhotiques, les brûlés [6].





## CHAPITRE 2



## **CHAPITRE2 : FLORES BACTERIENNES COMMENSALES DE L'HOMME**

### **I. DEFINITION**

Les flores bactériennes commensales de l'Homme regroupent des micro-organismes présents à l'état normale dans ou sur les individus, variable selon les sites, l'âge et selon l'environnement (effet structure de soin, effet antiseptique, effet antibiotique...).

Ces micro-organismes constituent la flore commensale de la peau, cavité vaginale, oropharyngée, intestinale de l'Homme et l'animal. Celles-ci participent activement au maintien de la santé.

Elles ne sont pathogènes chez l'Homme que s'il y a des facteurs favorisants (immunodépression, rupture de l'effet de barrière naturelle...).

Les bactéries commensales peuvent être réparties en 4 flores principales (cutanée, respiratoire, génitale et digestive).

### **II -LES TYPES DE FLORES BACTERIENNES COMMENSALES**

#### **1. La flore cutanée**

La peau est l'organe souple qui recouvre la surface du corps. Elle est essentiellement constituée de trois couches: l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

- ✓ L'épiderme ou épithélium stratifié est limité à l'extérieur par la couche cornée et à l'intérieur par la couche basale germinative qui renferme les mélanocytes.
- ✓ Le derme est formé de tissu conjonctif dans lequel circulent des vaisseaux capillaires et lymphatiques. C'est à ce niveau que se situe la base des poils. On y trouve aussi des fibres et des récepteurs nerveux.

✓ L'hypoderme est la couche la plus profonde.

La peau comporte aussi deux types d'organes annexes : les glandes sudoripares et l'appareil pilosébacé comme illustré par la figure suivante (figure 2).

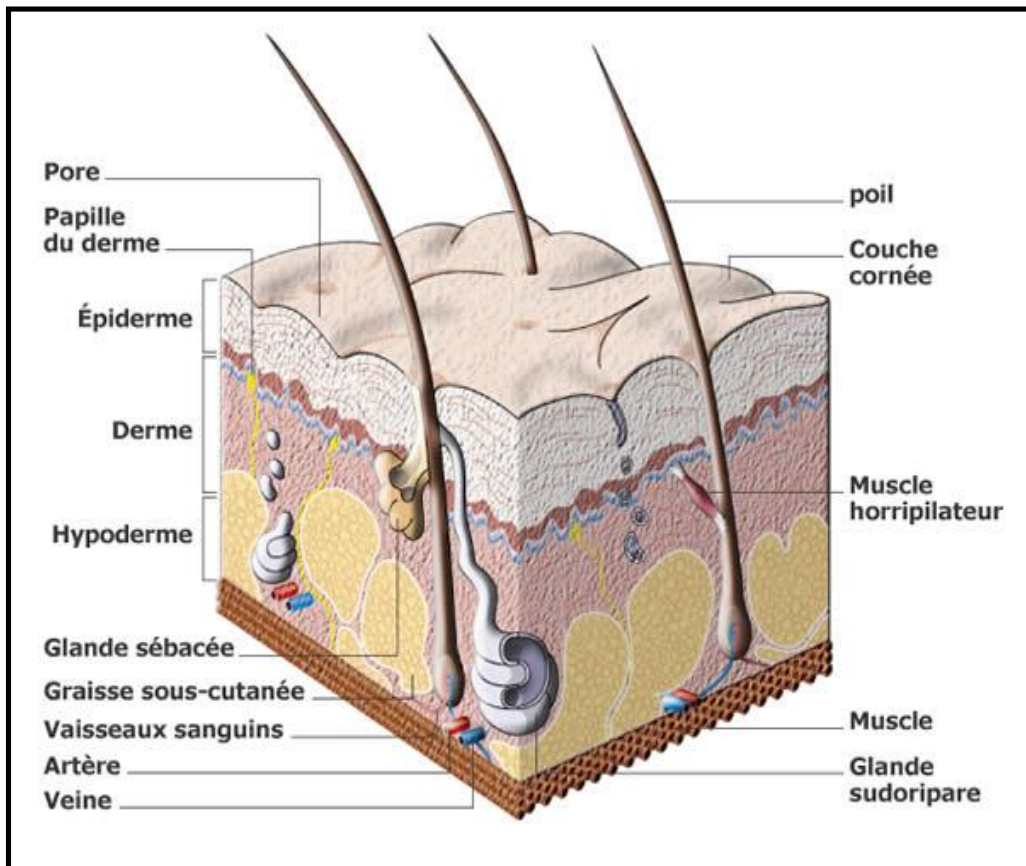


Figure 2: Structure de la peau

La peau est colonisée par des trillions de microorganismes ; bactéries, levures, champignons, virus, archées, petits arthropodes, collectivement appelés microbiote.

Les espèces bactériennes et fongiques constituent la flore commensale cutanée. Cette flore vit sur la surface et dans la profondeur de l'épiderme. Elle réalise ainsi un

écosystème complexe dont la composition résulte d'un équilibre entre les conditions locales et les propriétés métaboliques de ces micro-organismes.

L'ensemble des bactéries du corps humain s'élève à près de 1 000 milliards pour un individu adulte, soit environ 10 fois plus que ses propres cellules. Le nombre de bactéries présentes sur la peau, que ce soit à sa surface, sur les phanères ou au niveau des glandes, peut atteindre près d'un million par  $\text{cm}^2$ . La densité microbienne est plus importante au niveau des aisselles, du crâne, de la plante des pieds et du front. Celle des bactéries aérobies est de  $10^7$  bactéries/ $\text{cm}^2$  dans les zones humides, telles les aisselles, et de  $10^3$  bactéries ou moins/ $\text{cm}^2$  dans les zones sèches, tel le tronc. Enfin, les bactéries anaérobies, dont la densité varie entre  $10^6$  et  $10^7$  bactéries/ $\text{cm}^2$ , sont essentiellement présentes au niveau des régions sébacées comme illustré par le tableau suivant [7] (tableau 2).

Tableau 2 : Les trois zones majeures de microenvironnement de la peau.

<b>Zones</b>	<b>Localisations</b>	<b>Densité de la flore microbienne cutanée</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zones lipidiques : riches en glandes sébacées</li> </ul>	Tête, tronc et haut du dos.	De $10^6$ à $10^7$ UFC/ $\text{cm}^2$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zones humides : riches en glandes sudoripares</li> </ul>	Creux axillaires, périnée, plis interdigitaux, paumes	De $10^5$ à $10^8$ UFC/ $\text{cm}^2$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zones sèches: pauvre en glandes sébacées et sudoripares</li> </ul>	Dos de la main, face externe des membres	De $10^3$ à $10^4$ UFC/ $\text{cm}^2$

En 1938, P.-B. PRICE proposait une classification, toujours d'actualité, de la flore cutanéomuqueuse en deux populations distinctes [8] :

- ✓ la flore résidente : dont la quantité et la répartition sont relativement stables et qui peuple, sous forme de micro-colonies, la couche cornée et les couches superficielles de l'épiderme ;
- ✓ la flore transitoire : constituée de micro-organismes vivant librement à la surface des téguments, surtout sur les parties découvertes, qui proviennent de sources exogènes ou d'autres flores commensales de l'organisme (la flore digestive par exemple).

### **1.1 La flore bactérienne cutanée du sujet sain**

#### **a. La flore cutanée résidente (ou commensale ou flore profonde)**

La peau d'un individu sain possède une flore bactérienne résidente bénéfique, les micro-organismes à ce niveau sont organisés sous forme de biofilms.

La peau est colonisée dès la naissance par des micro-organismes, dont le nombre et la nature varient en fonction de l'âge de l'individu et de la région anatomique concernée [9]. Aucune zone de la peau n'a une flore représentative de la totalité de la flore cutanée [10].

La flore cutanée bactérienne du jeune enfant est constituée par les micro-organismes suivants *Streptococcus albus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, streptocoques et corynebactéries. A l'adolescence, la flore s'enrichit en coques [9].

La flore cutanée bactérienne de l'adulte est, quant à elle, composée essentiellement de bactéries Gram positives, appartenant à trois genres principaux comme illustré par le tableau suivant (tableau 3) [11] :

- **Genre *Staphylococcus* (S):** *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*.

*Staphylococcus epidermidis* : le micro-organisme le plus abondamment représenté au sein de la flore commensale cutanée [12],

- **Genre *Corynebacterium* (C),**
- **Genre *Propionibacteriu* (P):** *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium avidum*.

Tableau 3 : la flore cutanée bactérienne de l'adulte

<b>Genre <i>Staphylococcus</i></b>			<b>Genre <i>Corynebacterium</i></b>		<b>Genre <i>Propionibacterium</i></b>	
<b>Espèces</b>	<b>Localisations</b>	<b>Densité</b>	<b>Espèces</b>	<b>Localisations</b>	<b>Espèces</b>	<b>Localisations</b>
<i>S. epidermidis</i>	Tous le territoire cutanés, mais surtout sur la face, les narines, les creux axillaires.	- Zones humides : 10 <sup>3</sup> à 10 <sup>6</sup> UFC/cm <sup>2</sup>	<i>C. lipophiles</i>	Abondantes au niveau : - des narines, - espaces interdigitaux - le périnée	<i>P. acnes</i>	Il apparaît à la puberté au niveau : - des zones riches en acides gras libres : cuir chevelu, ailes du nez, face ; - sur les muqueuses - il colonise le canal du follicule pilo-sébacés en superficie
<i>S. haemolyticus</i>	Les zones humides : - bras, - jambes, - espaces interdigitaux	- Zones sèches : 10 à 10 <sup>3</sup> UFC/cm <sup>2</sup>				
<i>S. hominis</i>	dans : - les creux axillaires, - les plis inguinaux, - périnée					
Le portage de <i>Staphylococcus aureus</i>	Chez 19 à 40 % de la population au niveau des narines, des creux axillaires et les plis inguinaux		<i>C. jeikeium</i>	Colonise : - les mains du personnel hospitalier : jusqu'à 18 % - la peau du sujet sain : 11 à 36 % - la peau des malades non immunodéprimés : 13 à 79 %	<i>P. granul- osum</i>	

				-la peau des malades immunodéprimés : 40 à 82 %		
<i>S. haemolyticus</i> <i>S. hominis</i> <i>S. simulans</i> <i>S. epidermidis</i>	Espèces principaux au niveau des mains.	4 à 7 log <sub>10</sub> /cm <sup>2</sup>	<i>C. urealyticum</i>	Portage cutané fréquent en milieu hospitalier	<i>P. avidum</i>	
			<i>C. jeikeium</i> <i>C. urealyticum</i>	Espèces principaux au niveau des mains.		
<i>S. haemolyticus</i>	Prédominant, avec les <i>Corynebacterium</i> dans les espaces interdigitaux.		<i>C. lipophiles</i> <i>C. urealyticum</i> <i>C. minutissimum</i>	Avec les <i>S. haemolyticus</i> , ils prédominent dans les espaces interdigitaux des mains.		



### **b. Flore transitoire (ou superficielle)**

Composée de microorganismes véhiculés par l'air ou rassemblés sur les objets contaminés, c'est une flore de passage acquise au contact des personnes, des surfaces ou objets touchés au cours des gestes quotidiens.

Elle est surtout importante au niveau des parties découvertes, notamment les mains. Il s'agit essentiellement:

- ✓ Entérobactéries.
- ✓ *Staphylococcus aureus*.
- ✓ *Streptococcus sp.*
- ✓ Spores de *Bacillus spp*, *Pseudomonas aeruginosa* provenant de l'environnement.
- ✓ *Acinetobacter baumannii* (environnement hospitalier si épidémie).
- ✓ *Enterococcus spp* provenant de la flore digestive.

### **1.2. Rôles de la flore cutanée**

Les micro-organismes de la flore cutanée protègent la peau de l'Homme de l'invasion par des bactéries pathogènes, de façon directe et indirecte [11].

On peut citer comme mécanismes de protection directe :

- ✓ La production de bactériocines ou de métabolites toxiques,
- ✓ Des mécanismes de compétition pour les phénomènes d'adhérence et d'adhésion à la surface de la peau dans le cadre de la formation de biofilms. Par exemple, *Staphylococcus epidermidis*, qui fait partie de la flore cutanée résidente de l'Homme, peut empêcher *Staphylococcus aureus* de se fixer à la surface de la peau et de former un biofilm, en se

liant de façon compétitive aux récepteurs des kératinocytes. *Staphylococcus epidermidis* inhibe donc de façon compétitive l'une des premières phases de formation de biofilm de *Staphylococcus aureus* [13].

- ✓ Des mécanismes d'inhibition de la croissance des micro-organismes pathogènes. Par exemple, la production d'acides gras issus de la lipolyse réalisée par *Propionibacterium acnes* acidifie le milieu cutané et inhibe de ce fait la croissance de *Streptococcus pyogenes* [14].

Les mécanismes de protection indirecte de l'invasion par des bactéries pathogènes sont la stimulation de la phagocytose et la production d'anticorps et de cytokines par les micro-organismes de la flore cutanée [11].

La flore cutanée résidente participe au maintien de la fonction barrière de l'épiderme, par la production d'enzymes, des céramidases par exemple, intervenant dans des réactions métaboliques impliquant les lipides de la couche cornée [15].

La flore cutanée résidente, organisée sous forme de biofilms, à une présence bénéfique pour l'hôte, puisqu'elle le préserve de l'invasion et de la colonisation par des bactéries pathogènes. Toute modification de l'équilibre de la flore bactérienne, autrement dit toute rupture de l'homéostasie bactérienne, entraîne des troubles cutanés et est à l'origine de dermatoses. Ces dermatoses sont généralement très difficiles à traiter. [16]

## **2. La flore de l'arbre respiratoire**

Les voies aériennes inférieures sont normalement stériles grâce aux différents mécanismes de défense mécanique (réflexe de toux, division bronchique, mouvements ciliaires de l'épithélium respiratoire), humorale (IgA sécrétoires, IgG, lysozyme, surfactant, antiprotéases) et cellulaire (macrophages, lymphocytes, polynucléaires). À

l'inverse, les voies aériennes supérieures sont colonisées par une flore abondante et variable comme illustré par la figure suivante (figure 3).

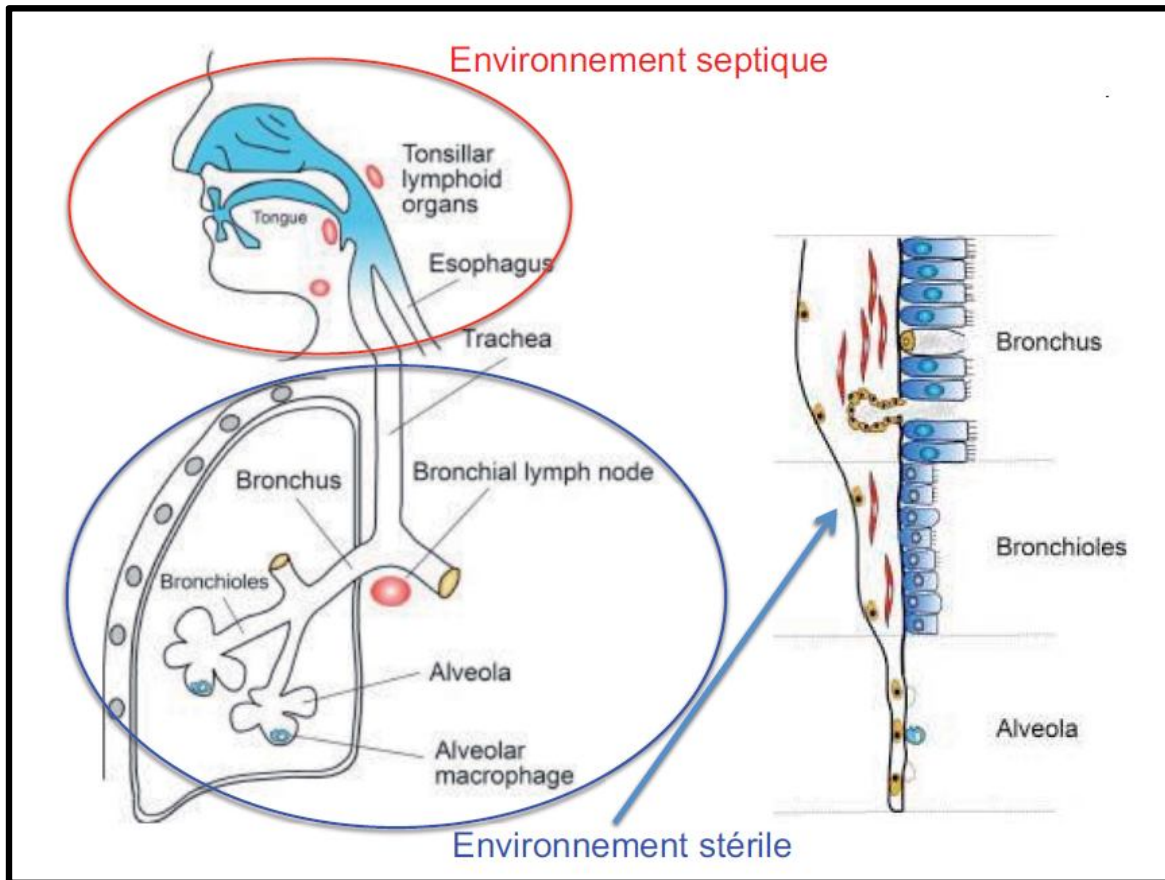


Figure 3 : Les voies respiratoires et microbe.

## **2.1. Composition de la flore de l'arbre respiratoire**

### **a. Flore bactérienne commensale de la bouche**

La cavité buccale, comme toute surface corporelle, est colonisée par des microorganismes qui constituent sa flore normale. La relation hôte-microbes propre à la cavité buccale est toutefois particulière, principalement pour deux raisons : d'abord, le grand nombre de microorganismes différents aptes à s'y établir, (on peut dénombrer

jusqu'à 500 espèces bactériennes différentes), et ensuite la complexité des facteurs qui influencent les conditions du milieu buccal. Il s'agit d'un véritable écosystème dont les caractéristiques se rapportent à quatre éléments : les cellules épithéliales, les dents, la salive et le fluide gingival.

Parmi les espèces les plus abondantes de la bouche, il y a des streptocoques peu pathogènes appelés des « streptocoques viridans », des petits bacilles à Gram négatif fragiles capnophiles (c'est-à-dire ayant besoin d'une concentration élevée en gaz carbonique), des coques et des bacilles anaérobies.

Les bactéries commensales de la cavité buccale sont présentées dans le tableau suivant (tableau 4), parmi les 21 bactéries commensales, 10 sont potentiellement pathogène [5].

Tableau 4 : Les bactéries commensales de la cavité buccale

Bactéries commensales	Langue
<i>Staphylococcus epidermis</i>	++
<i>Staphylococcus aureus</i> *	+
<i>Streptococcus mitis</i>	++
<i>Streptococcus salivarius</i>	++
<i>Streptococcus Mutans</i> *	++
<i>Enterococcus faecalis</i> *	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	+
<i>Streptococcus Pyogènes</i> *	+
<i>Niesseria sp</i>	+
<i>Niesseria meningitidis</i> *	+
Enterobactéries	+
Proteus	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	+/-
<i>Haemophilus influenza</i> *	+
<i>Bacteroides sp</i> *	-
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	-
<i>Lactobacillus sp</i>	++
<i>Clostridium sp</i> *	+ /-
<i>Corynebactéria</i>	+
Spirochète	++
Mycoplasme	+

++ : Prévalence proche de 100°/°

\* : bactéries commensale potentiellement pathogène

+ : Prévalence autour de 25°/°

+ /- : Prévalence de moins de 5°/°

**b. Flore bactérienne commensale du pharynx**

L'oropharynx est habité par une flore assez comparable à celle de la bouche : on y trouve une grande abondance de bactéries ; il y prédomine des streptocoques viridans ; il y a des espèces anaérobies, mais moins abondantes que dans la plaque dentaire. Une particularité de l'oropharynx est d'héberger assez souvent une espèce bactérienne virulente, *Streptococcus pyogenes*, le « streptocoque bêta-hémolytique du groupe A ». La présence de ce germe de mauvaise réputation est banale chez les enfants d'âge scolaire, et occasionnel chez les adultes, surtout s'ils vivent au contact d'enfants.

Le nasopharynx offre aussi la particularité remarquable d'héberger parfois des espèces bactériennes de haute virulence : *Neisseria meningitidis* (les « méningocoques »), ou des souches d'*Haemophilus influenzae* pourvues d'une capsule et, plus souvent encore, *Streptococcus pneumoniae* (les « pneumocoques »). Il s'agit là de l'échantillon des germes les plus dangereux de la bactériologie : ils provoquent parfois des infections sanguines sévères et rapides et des méningites, surtout chez les enfants.

Le nasopharynx peut encore héberger de façon naturelle un des sérotypes respiratoires de *Klebsiella pneumoniae*. Ces sérotypes sont rares, et il ne faut pas les confondre avec les sérotypes supérieurs, beaucoup plus fréquents, qui ne font pas partie de la flore naturelle des voies respiratoires.

Les bactéries commensales du pharynx sont présentées dans le tableau suivant [5](tableau5) :

Tableau 5 : Les bactéries commensales du pharynx

Bactéries commensales	Pharynx
<i>Staphylococcus epidermis</i>	++
<i>Staphylococcus aureus</i> *	+
<i>Streptococcus mitis</i>	+
<i>Streptococcus salivarius</i>	++
<i>Streptococcus mutans</i> *	+
<i>Enterococcus faecalis</i> *	+/-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	+
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	+
<i>Niesseria sp</i>	++
<i>Niesseria meningitidis</i> *	++
Enterobacteries	+/-
Proteus	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	+/-
<i>Haemophilus influenza</i> *	+
<i>Bacteroides sp</i> *	-
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	-
<i>Lactobacillus sp</i>	+
<i>Clostridium sp</i> *	-
<i>Corynebacteria</i>	+
Spirochete	+
Mycoplasme	+

++ : Prévalence proche de 100°/°

+: Prévalence autour de 25°/°

+ /-: Prévalence de moins de 5°/°

\* : bactéries commensale potentiellement pathogène

**c. Flore bactérienne commensale des fosses nasales**

Bouche et pharynx hébergent des bactéries en très grand nombre. Il n'en est pas de même pour les fosses nasales.

Nous arrivons ici dans un écosystème différent : des muqueuses couvertes d'une couche épaisse de mucus. Le mucus est hostile aux bactéries. Il l'est de deux façons :

D'abord parce que le mucus est mobile : la couche de mucus qui tapisse une bonne partie de l'arbre respiratoire se déplace, par l'action des cils vibratiles. Et parce que les bactéries qui se déposent sur la couche de mucus sont ainsi ramenées vers d'autres sites, plus superficiels ; ces bactéries sont celles qui entreprennent une migration à la surface de l'épithélium, à partir du pharynx, ou celles qui tourbillonnent en suspension dans l'air inspiré.

Mais un autre facteur intervient : la plupart des espèces bactériennes vivent mal à la surface du mucus ou dans le mucus.

Parmi les espèces naturelles des voies respiratoires, trois seulement sont douées pour cet écosystème : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (souches non capsulées incluses) et *Moraxella catarrhalis*. Qu'elles apprécient de vivre dans le mucus paraît probable, puisqu'elles sécrètent toutes trois des facteurs ciliostatiques, qui réduisent l'activité des cils vibratiles, favorisant ainsi la stagnation du mucus ; de toute façon, ce sont les seules espèces bactériennes naturelles que l'on retrouve régulièrement à la surface des voies respiratoires tapissées de mucus[5].

**d. Flore bactérienne commensale des narines**

En avant des fosses nasales, les narines sont un écosystème hostile : l'épithélium est de type cutané ; la température est peu élevée ; les mouvements de l'air font que cette région est sèche. Seules des bactéries très rudes peuvent vivre à la surface des narines. C'est le royaume des staphylocoques : des staphylocoques « blancs », peu pathogènes, chez tous ; des staphylocoques « dorés » (*Staphylococcus aureus*) par



intermittence, chez un bon nombre de gens.

Ces staphylocoques dorés doivent nous préoccuper : il s'agit d'une espèce de grande virulence, capable de provoquer des infections très purulentes et nécrosantes, douée d'un grand pouvoir de circuler dans le sang et de s'implanter ainsi dans toutes sortes d'organes profonds [11].

#### **e. Flore bactérienne commensale de la trachée et des bronches**

Les muqueuses de la trachée et des bronches sont recouvertes d'une couche épaisse de mucus. Ce mucus est déplacé vers le pharynx par l'action des cellules ciliées. En temps normal, très peu de bactéries résistent à ce système protecteur, et on peut considérer que la trachée et les bronches sont très pauvres en bactéries. Donc les voies respiratoires post-pharyngées ou voies respiratoires inférieures sont normalement stériles.

### **2.2. Rôle de la flore de l'arbre respiratoire**

La flore bactérienne commensale de l'arbre respiratoire constitue à la fois une protection contre les bactéries étrangères et un réservoir de germes potentiellement pathogènes.

## **3. La flore digestive**

Le tube digestif héberge à l'état naturel de nombreux micro-organismes avec lesquels il forme une symbiose. La microflore exerce de nombreuses fonctions physiologiques, notamment la fermentation et l'effet de barrière par lequel elle s'oppose à la colonisation de l'intestin par des micro-organismes pathogènes.

Le terme microbiote intestinal définit l'ensemble des microorganismes qui peuplent le tractus digestif d'un individu [17]. Ce microbiote constitue une biomasse très importante, comprenant notamment des centaines d'espèces bactériennes différentes. Cet environnement microbien dense est à l'origine d'une intense activité

fonctionnelle qui le rend physiologiquement très important pour l'Homme. On parle d'un « organe microbien » faisant partie intégrante de l'hôte [17]. La densité de cette flore varie le long du tractus gastro-intestinal (Figure 4).

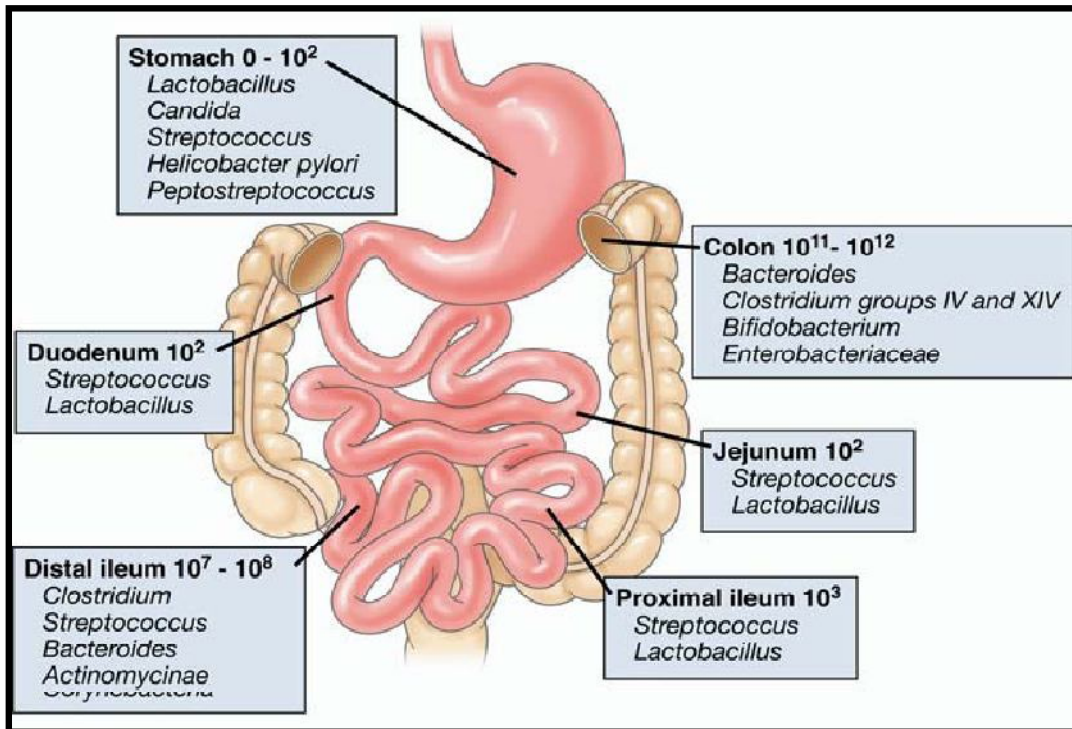


Figure 4 : Composition et concentration des espèces microbiennes dominantes dans les différentes régions du tractus gastro-intestinal [18].

### 3.1. Composition de la flore commensale du tube digestive

La flore du tube digestive est constituée par une flore endogène résidente, ou autochtone, et une flore de transit ou allochtone [19].

#### ✓ La flore autochtone :

La flore autochtone est présente de manière permanente dans l'écosystème intestinal, elle est capable de coloniser des sites spécifiques et de s'y multiplier. La flore autochtone est divisée en deux sous-groupes, la flore dominante qui correspond à 1% ou plus des bactéries totales et la flore sous-dominante. Cette flore, de part son

tropisme cellulaire et tissulaire spécifique et son isolement répété au sein de la flore sur une longue durée, est caractéristique de l'individu. On parle de « carte d'identité bactérienne ». Effectivement, on se plaît à dire qu'un Homme devrait être identifiable grâce à sa microflore intestinale ! [20].

✓ La flore allochtone :

La flore allochtone ou fluctuante possède un pouvoir d'implantation transitoire. Elle voyage tout au long du tube digestif en restant dans l'intestin qu'un laps de temps court. Elle reflète les infections, les changements d'environnement. Cette flore est non pathogène car constamment contrôlée par les flores citées au-dessus [20].

**a. Flore microbienne des fèces**

La flore fécale de l'Homme a été de loin la plus étudiée en raison de la facilité du prélèvement. Elle ne reflète naturellement que l'équilibre présent dans la dernière partie du côlon, mais on peut aussi dire que l'on y retrouve toute population bactérienne présente dans un des segments antérieurs du tube digestif (figure 5).

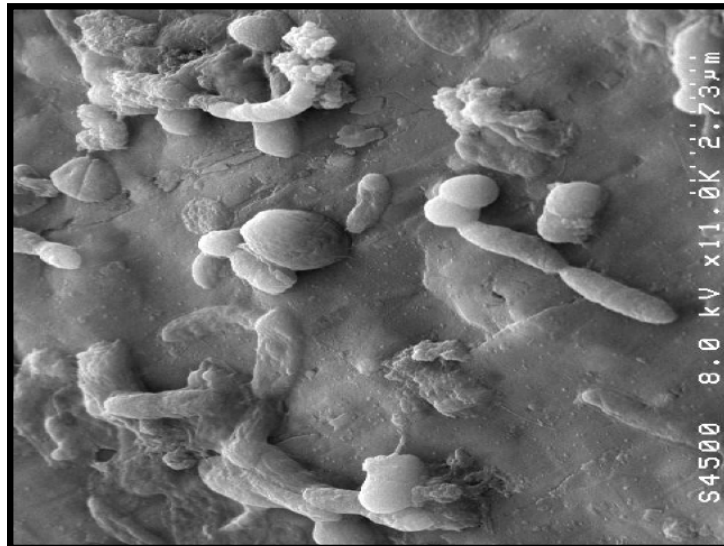


Figure 5 : Diversité de la population bactérienne humaine  
Microscopie électronique à balayage sur matières fécales humaines

Il est bien établi que la fraction dominante de la microflore fécale de l'homme adulte est largement constituée de bactéries anaérobies strictes. Parmi celles-ci, 1 à 42% sont extrêmement sensibles à l'oxygène (EOS), c'est-à-dire qu'elles perdent leur viabilité après 1 heure ou moins d'exposition à l'air. On a coutume d'affirmer que cette flore est qualitativement variée et on a même avancé des chiffres de l'ordre de 400 à 500 espèces bactériennes différentes présentes dans la flore.

De ce fait, toutes les études démontrent que la fraction prédominante de la flore fécale de l'homme adulte, quels que soient son régime alimentaire ou sa localisation géographique, est composée seulement de cinq genres microbiens présents entre  $10^9$  et  $10^{11}$  bactéries par gramme : *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* et coques anaérobies stricts à Gram positif répartis provisoirement dans des genres variés (*Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*...) comme illustré par la figure suivante[20] (figure 6) .

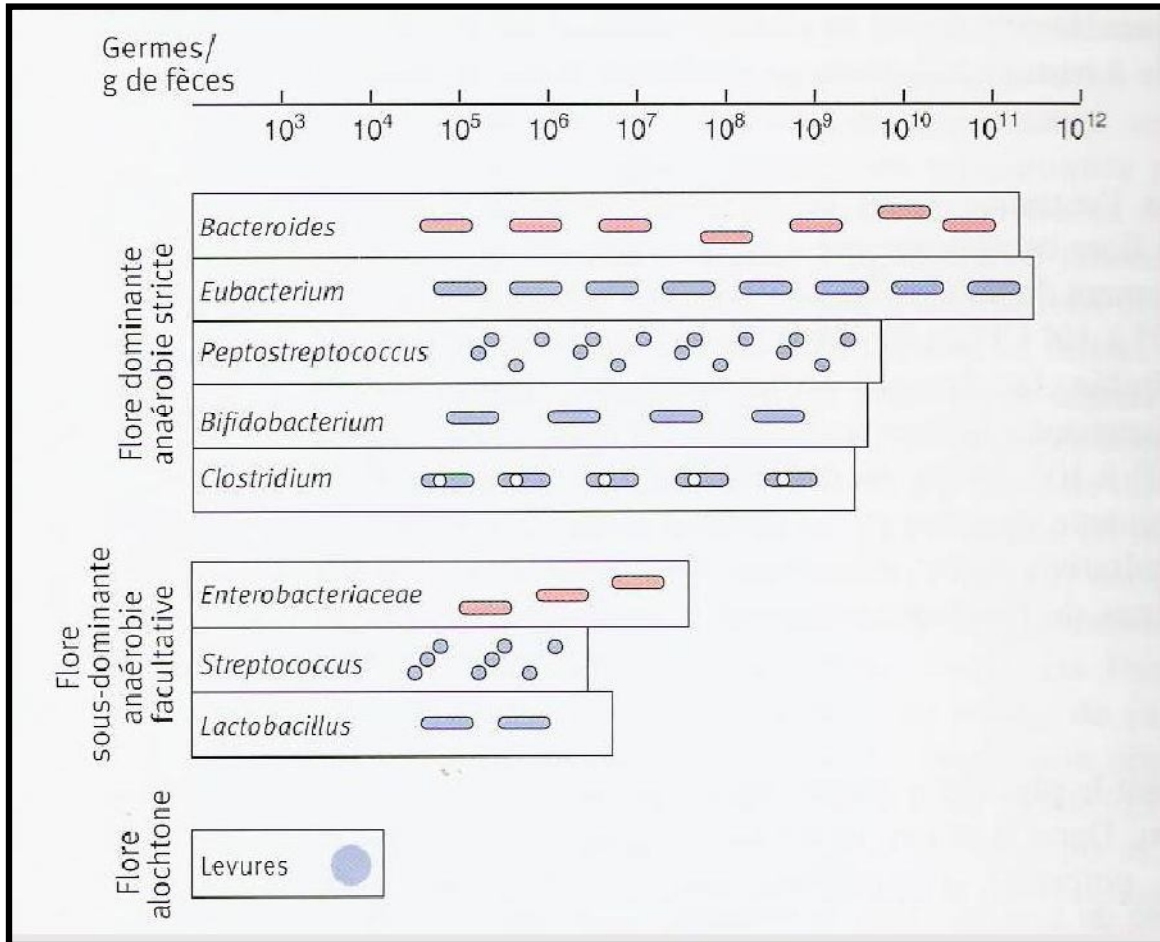


Figure 6 : Flore fécale cultivable [19].

## b. Flore des divers compartiments du tube digestif

### ➤ Estomac

L'estomac est particulièrement acide chez l'Homme puisque son pH peut atteindre 2, il contient très peu de bactéries endogènes. Telles que des populations du genre *Helicobacter pylori* chez des individus bien-portants ainsi que d'autres comme des streptocoques et des lactobacilles, n'atteignant des niveaux élevés leur permettant de jouer un rôle sur l'hôte que dans des situations pathologiques comme l'achlorhydrie par exemple [21].

➤ **Premiers segments de l'intestin grêle, jéjunum et duodénum**

Ils sont particulièrement pauvres en bactéries. On n'y trouve guère que quelques streptocoques en très faible nombre. Il a été souvent attribué un effet antibactérien important aux sécrétions digestives arrivant à ce niveau, sels biliaires, sécrétion pancréatique. Mais il a été démontré expérimentalement que le facteur essentiel d'élimination de la flore était le péristaltisme intestinal [21].

➤ **Iléon terminal**

Dans l'iléon terminal, on voit coexister des flores qui peuvent atteindre jusqu'à  $10^7$  entérobactéries et streptocoques et  $10^8$  *Bacteroides*. On arrive donc là à des niveaux où l'effet des populations bactériennes peut être significatif pour l'Homme en jouant plusieurs fonctions bénéfiques [22].

➤ **Au-delà de la valvule iléocaecale**

C'est après le passage de la valvule iléocaecale que la flore anaérobie se développe fortement et que l'écosystème devient proche de ce que nous avons décrit dans les fèces. Le temps de transit dans les 150 cm du gros intestin atteint 60 à 70 heures ce qui permet largement aux bactéries de se multiplier et d'interagir entre elles. Dans une étude récente, il a été montré que les bactéries anaérobies facultatives représentent environ 25 % de la flore dominante du côlon proximal et que leur concentration reste constante dans le côlon distal. En revanche, la population de bactéries anaérobies strictes augmente de plus de 100 fois du côlon proximal au côlon distal. Dans la même étude, on observe que les espèces appartenant aux genres *Bacteroides* et *Bifidobacterium* sont en nombre significativement plus important dans les selles que dans le côlon[23].

### **3.2. Rôle de la flore digestive**

La microflore intestinale joue un rôle multiple et complexe, aussi bien sur le plan nutritionnel que sur le développement des défenses immunitaires de la muqueuse intestinale.

#### **Fonctions métaboliques :**

Ces agents microbiologiques interviennent à tous les stades du métabolisme des aliments [24] :

##### **• Métabolisme des glucides**

Les glucides sont métabolisés d'une part par des enzymes digestives et d'autre part par des microorganismes.

La fermentation des hydrates de carbone dans l'intestin est une source importante d'énergie. Les hydrates de carbone, non digestibles par des enzymes intestinales, incluent de grands polysaccharides (cellulose, hémicellulose, lignine, pectine et gommes), quelques oligosaccharides (fructooligosaccharides, inuline, galactosaccharides et lactulose), des sucres inabsorbables et des alcools. Le produit final du métabolisme est la génération d'acides gras à courte chaîne et d'oses.

##### **• Métabolisme des lipides**

La flore intestinale exerce une action indirecte en modifiant le métabolisme du cholestérol et des sels biliaires. Les lipides servent de substrat aux lactobacilles et aux bifidobactéries, d'où la production d'acides gras à chaînes courtes, et notamment de propionate.

Le propionate agirait alors de la même façon que les résines chélatrices de sels biliaires, en fixant les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble. Le cycle entero-hépatique des acides biliaires est alors inhibé et leur élimination fécale

augmentée. De plus, le cholestérol absorbé est alors utilisé pour la synthèse de nouveaux acides biliaires et le taux sanguin de cholestérol diminue.

• Métabolisme des protéines

Le métabolisme anaérobie des peptides et des protéines par la microflore microbienne produit des acides gras à courte chaîne, mais aussi en même temps une série de substances potentiellement toxiques incluant l'ammoniac, des amines, des phénols, des thiols et des indoles. Les protéines disponibles incluent l'élastine et le collagène d'origine alimentaire, les enzymes pancréatiques, les cellules épithéliales dégénérées et les bactéries lysées.

• Métabolisme minéral et vitaminique

Les microorganismes du côlon jouent aussi un rôle dans la synthèse des vitamines et dans l'absorption du calcium, du magnésium et du fer. En effet, certaines bactéries ont la capacité de synthétiser des vitamines, dont la vitamine K, la vitamine B12, l'acide folique (B9), la biotine (B8), la riboflavine (B2) et l'acide pantothénique (B5).

L'absorption des ions dans le caecum est améliorée par la fermentation des hydrates de carbone et la production d'acides gras à chaîne courte, particulièrement l'acétate, le propionate et le butyrate. Tous ces acides gras ont des fonctions importantes dans la physiologie de l'hôte. Le butyrate est presque entièrement consommé par l'épithélium du colon et c'est une source majeure d'énergie pour les colonocytes. Acétate et propionate passent dans le sang de la circulation porte et sont éventuellement métabolisés par le foie (propionate) ou par les tissus périphériques en particulier le muscle en ce qui concerne l'acétate. Acétate et propionate pourraient avoir un rôle de modulateurs du métabolisme du glucose en améliorant la sensibilité à l'insuline.



Le rôle bénéfique des bactéries intestinales sur le développement des cellules de la muqueuse a été évoqué précédemment, par leur activité métabolique propre avec production de vitamines et de certains nutriments.

Nous insistons maintenant plus précisément sur le rôle trophique de certaines de ces substances sur les cellules de l'intestin.

### **L'effet barrière du à la microflore intestinale :**

La microflore et les cellules épithéliales intestinales de l'Homme entretiennent une relation symbiotique dont la conséquence est un effet de barrière protectrice efficace. La microflore résidente évite la colonisation de l'intestin par les bactéries potentiellement pathogènes et protège l'hôte de substances environnementales qui pourraient être nocives lors de leur présence dans le tube digestif.

Il a été montré que la microflore intestinale assure une protection vis à vis d'un grand nombre d'agents enteropathogènes, Clostridia, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, et limite la multiplication de levures saprophytes comme *Candida albicans*. Cette protection est exercée par interférence bactérienne. Cette interférence bactérienne se fait par occupation des sites d'attachement des bactéries pathogènes par les bactéries «bienfaisantes » de la flore intestinale, la monopolisation de toute la nourriture disponible par le microbiote intestinal empêche les bactéries «agresseurs » de se fixer et de se multiplier au sein de l'écosystème intestinal.

Outre son occupation territoriale et sa consommation des ressources énergétiques, sa fonction de protection est exercée également par la synthèse de molécules spécifiques : les bactériocines, à action bactéricide et même le pH légèrement acide, résultant du processus de fermentation des bactéries lactiques et de la production d'acides gras courts, inhibe le développement des germes potentiellement pathogènes dans le tube digestif.

On parle donc de réel « effet barrière » : le microbiote intestinal empêche la fixation des agents pathogènes sur son territoire, exerçant ainsi une réelle protection chez l'Homme (voir figure 7).

Ceci explique l'importance d'entretenir la flore intestinale commensale en favorisant sa croissance afin d'assurer un rôle protecteur efficace [24].

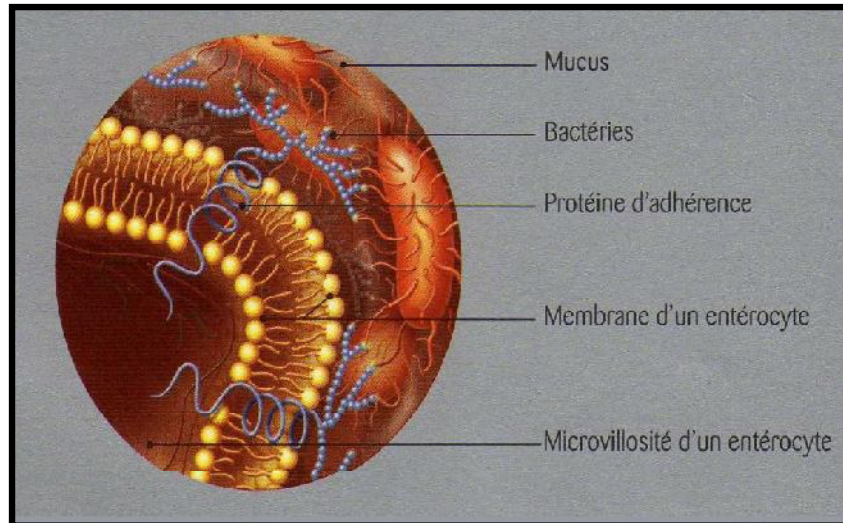


Figure 7 : Flore intestinale et effet barrière.

### **L'immunité gastro-intestinale :**

Le système immunitaire local associé à la muqueuse digestive ainsi que le système immunitaire systémique sont fortement stimulés ou parfois inhibés par certaines des bactéries de la flore du tube digestif. Les effets stimulateurs participent aux défenses de la muqueuse contre les micro-organismes pathogènes du contenu digestif. Les effets inhibiteurs modulent la tolérance aux antigènes alimentaires.

De ce fait la diversité et la richesse de la microflore assurent un développement efficace des défenses au niveau intestinal et renforcent la spécificité des défenses immunes vis-à-vis d'un grand nombre de pathogènes (*Clostridium*, *E. coli*, *Giardia duodenalis*...).

Ainsi, la flore intestinale joue un rôle très important en optimisant les fonctions du système immunitaire, permettant de ce fait le maintien de l'homéostasie du milieu intestinal profitable à la fois à la flore intestinale et à l'hôte qui l'héberge [24].

#### **4. La flore génitale**

##### **4.1. La flore vaginale de la femme saine**

L'appareil génital féminin est composé de deux secteurs microbiologiques. Le premier secteur comporte la vulve, le vagin, et l'exocol. Il est largement colonisé par les flores commensales. Inversement, le second secteur, composé de l'endocol, la cavité utérine, la cavité tubaire et le pelvi-péritoine, est stérile. Ces deux secteurs sont séparés par le col de l'utérus qui peut être considéré comme un véritable « verrou » microbiologique très efficace contre l'ascension des bactéries cervico-vaginales. Le milieu vaginal (figure 8) est composé d'une phase liquide, riche en eau et en substances d'origine plasmatique complétées par les composantes de la glaire cervicale. Les éléments solides et figurés du milieu vaginal consistent en cellules vaginales exfoliées, leucocytes et bactéries dont la concentration varie de  $10^6$  à  $10^{12}$  bactéries par gramme de sécrétion vaginale.

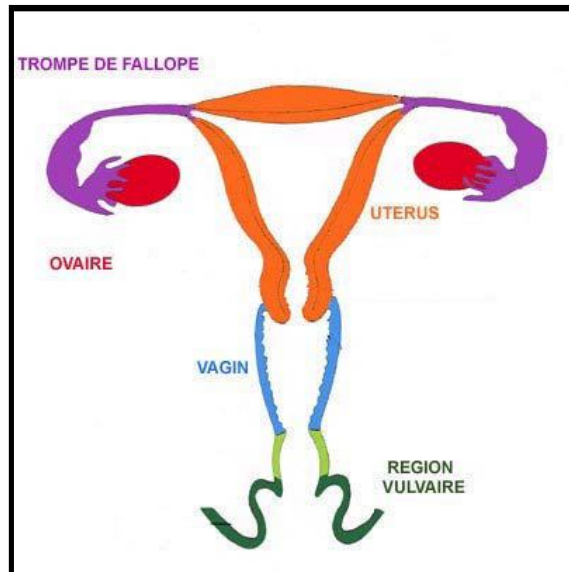


Figure 8 : Localisation du vagin au sein de L'appareil génital féminin.

La cavité vaginale, comme toutes les cavités naturelles, est tapissée d'un épithélium malpighien constitué de plusieurs couches cellulaires superposées (épithélium pluristratifié) qui se renouvellent constamment sous l'effet synergique des hormones sexuelles. Cependant, l'humidification constante des muqueuses en raison de la sécrétion des glandes sous jacentes et l'absence de cornification (kératinisation), facilitent le phénomène d'adhérence bactérienne.

Les voies génitales basses sont normalement habitées par de très nombreuses bactéries, de type varié, dont l'équilibre et la nature conditionnent l'état physiologique (figure 9).

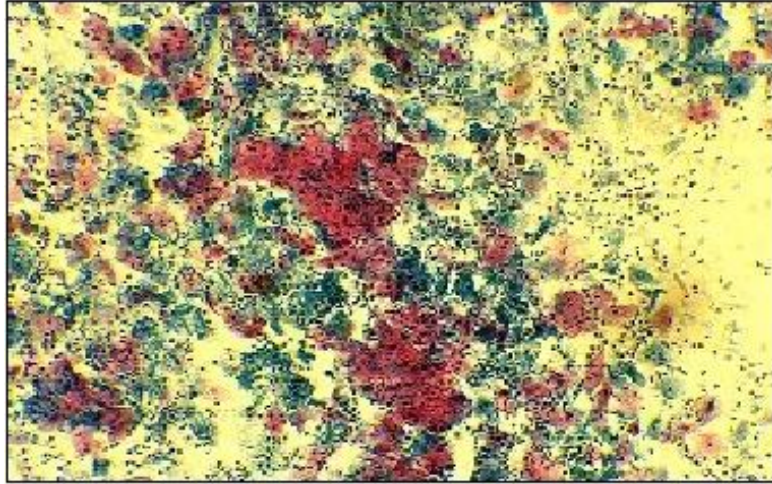


Figure 9 : Aspect d'une sécrétion vaginale normale : Coloration de Papanicolaou ;  
Grossissement WX 100.

**a. Composition de la flore bactérienne commensale de la femme saine**

L'écologie vaginale d'une femme saine comporte un système bactérien dynamique et mouvant en fonction des différents stades de la vie génitale. Les bactéries commensales dominantes au sein de la flore vaginale d'une femme normale sont les lactobacilles (bactéries en forme de bacilles ou de cocobacilles Gram positif appartenant au groupe des bactéries lactiques) [25]. Leur nombre est affecté par le taux de glycogène des cellules épithéliales intermédiaires, de même que par le pH, le taux des hormones sexuelles et la fréquence des rapports sexuels (figure 10).

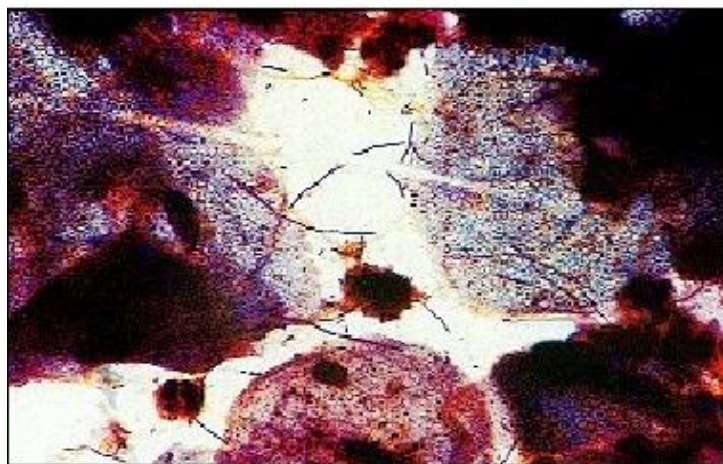


Figure 10 : Flore lactobacillaire normale : Coloration de Gram : Grossissement X

La première description de la flore vaginale fut faite en 1892 par Doderlein qui donna son nom à ces bacilles « microflore de Doderlein » qu'il considérait, avec ses collègues, comme constituant une population homogène de bacilles à Gram positif. Les essais d'identification et de classification ne leur ont attribué leur nom définitif qu'en 1901 par Beijerinck. Il a fallu attendre 1960 pour différencier les espèces de lactobacilles qui composent la flore vaginale, confirmer leur prédominance et leur attribuer la valeur indice de « bonne santé ».

Avant les années 1980, les principales souches identifiées par méthode phénotypique étaient assignées à l'espèce *Lactobacillus (L) acidophilus* (voir figure 11). Or depuis, grâce aux méthodes d'analyse génomique, le groupe *Lb. acidophilus* a été séparé en deux groupes pour former six espèces du complexe *Lb. acidophilus* (*Lb. acidophilus* A1, *Lb. crispatus* A2, *Lb. amylovorus* A3, *Lb. gallinarum* A4, *Lb. gasseri* B1 et *Lb. johnsonii* B2) [25].

Les espèces les plus couramment rencontrées sont :

- Majoritairement *Lb. crispatus*, *Lb. gasseri*, *Lb. jensenii* et *Lb. iners*,
- Puis *Lb. vaginalis*, *Lb. ruminis*, *Lb. oris* et *Lb. reuteri*.

La concentration usuelle des lactobacilles en l'absence de pathologie est située entre  $10^5$  et  $10^8$  bactéries par gramme de sécrétions vaginales, soit entre 1 et 1000 bactéries par champ microscopique sur un frottis des sécrétions vaginales grossièrement étalées sur une lame et colorées par la coloration de Gram (figure 11).

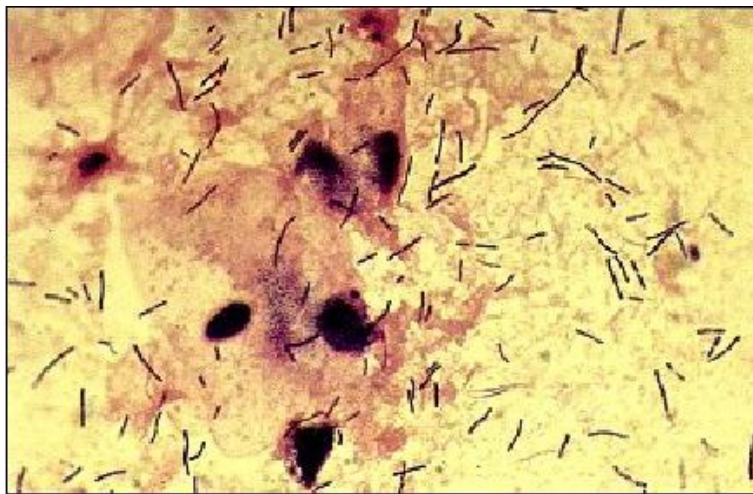


Figure 11 : *Lactobacillus acidophilus* : Coloraton de Gram ; Grossissement X 400

D'autres espèces sont présentes à des taux très variables parmi lesquelles dominant des espèces anaérobies : *Peptostreptococci*, *Prevotella bivia*, *Prevotella spp*, *Bacteroides spp*, *Eubacterium spp*. La présence de *Mycoplasma hominis* ou d'*Ureaplasma urealyticum* est inconstante et pose la question de la Pathogénicité potentielle de ces 2 espèces particulières. On peut isoler aussi au sein de la flore vaginale normale *Staphylococcus aureus*, *Eschrichia coli* et d'autres entérobactéries mais en proportions minimales et occasionnelles (voir tableau 6).

De plus, quelques espèces de bifidobactéries (microorganismes polymorphes Gram variable apparentés au groupe des bactéries lactiques) ont aussi été isolées mais moins fréquemment : *Bifidobacterium* (Bf) *bifidum*, *Bf. breve*, *Bf. adolescentis* et *Bf. longum* [25].

Tableau 6 : Composition de la flore cervico-vaginale normale de la femme adulte

<b>Espèces bactériennes</b>	<b>Flore normale</b>
<i>Lactobacillus spp</i>	++++ $\geq 10^7$ /ml*
<i>Veillonella</i>	+++
Cocci Gram + A	+++
<i>Prevotella</i>	++
<i>Porphyromonas</i>	++
<i>Fusobacterium</i>	+
<i>Atopobium vaginae</i>	+
<i>Gardnerella</i>	±
<i>Mobiluncus</i>	±
<i>E. coli</i>	(±)
<i>S. aureus</i>	(±)
<i>Chlamydia sp</i>	+ (NE)
<i>Mycoplasma spp</i>	(±)

++++ =  $\geq 10^7$  ufc/ml/sécrétions vaginales

NE : non évaluable



## **b. Evolution de la flore normale**

La flore vaginale est évolutive et subit d'importantes modifications en fonction de l'âge [25]:

### ➤ AVANT LA PUBERTÉ

À la naissance la flore est nulle puis rapidement le vagin sera colonisé par des bactéries issues des fèces et des mains de la mère ou du personnel soignant mais cette flore est quantitativement pauvre. Elle est formée majoritairement de bactéries fécales et cutanées (*Escherichia coli*, staphylocoques), cependant au cours des 6 premières semaines de la vie, la muqueuse vaginale est imprégnée d'œstrogènes maternels et la flore vaginale peut comporter des lactobacilles.

### ➤ AU MOMENT DE LA PUBERTÉ

On entre dans la phase d'imprégnation oestrogénique débutante et la sécrétion d'œstrogènes s'accompagne de la colonisation progressive du vagin par une flore d'adulte : lactobacilles, bactéries anaérobies.

La synthèse de glycogène liée à la sécrétion d'œstrogènes va constituer le substrat préférentiel de *Lactobacillus spp*, avec production d'acétate et lactate, donnant un pH acide qui assure l'élimination des pathogènes éventuels. Les espèces les plus actives à cet effet sont *L. crispatus* et *L. jensenii*.

### ➤ CHEZ LA FEMME ADULTE

Cette évolution se confirme mais va subir des variations liées aux différentes étapes de la vie génitale de la femme. La flore vaginale normale stimule le système immunitaire et la sécrétion probable de peptides antibactériens de type « défensines » va compléter les systèmes de défense chez la femme saine. Cependant l'écosystème vaginal est fragilisé après les menstruations, l'accouchement et les rapports sexuels, et l'équilibre vaginal sera rompu par un nombre élevé de partenaires sexuels, par la

présence d'un stérilet ou d'autres facteurs tels que l'usage de la douche vaginale : le déséquilibre de la flore vaginale entre dans le cadre de « la vaginose bactérienne ».

➤ **APRÈS LA MÉNOPAUSE**

La flore génitale s'appauvrit à mesure que l'imprégnation hormonale diminue et qu'un état d'atrophie vaginale s'installe en l'absence d'usage d'œstrogènes de substitution locaux [25]. De plus l'atrophie favorise la survenue de vaginite infectieuse, la protection par la flore normale étant défaillante. L'emploi d'œstrogènes en crèmes intra vaginales améliore l'état de la muqueuse et réduit la sensibilité à l'infection.

**4.2. Flore génitale masculine**

La flore génitale masculine est d'une complexité bien moindre que la flore génitale féminine. L'urètre régulièrement lavé par les mictions est très peu colonisé par les bactéries, surtout à distance du méat.

En revanche, la flore des organes génitaux externes est riche et ceci d'autant plus que l'on se rapproche de la région périnéale et anale.

**a. Composition de la flore urétrale**

L'urètre est l'aboutissement de l'appareil urogénital masculin et le lieu de passage des urines et de toutes les sécrétions glandulaires des organes génitaux masculins. En communication directe avec l'environnement extérieur, la muqueuse urétrale offre des conditions favorables à une colonisation bactérienne.

Selon la nature de l'épithélium de revêtement, on distingue plusieurs zones :

- l'urètre pénien antérieur constitué d'un épithélium glandulaire ;
- la portion terminale muqueuse ou fosse naviculaire ;

- l'orifice externe et le gland, constitués d'un épithélium malpighien non kératinisé.

Le passage de l'urètre profond à l'orifice externe s'accompagne de modifications quantitatives et qualitatives de la flore bactérienne qui devient plus abondante et est constituée d'un plus grand nombre d'espèces de bactéries.

Une grande variété de micro-organismes peut être trouvée dans l'urètre antérieur des individus sains. Les espèces suivantes ne sont habituellement pas impliquées dans des manifestations pathologiques : staphylocoques coagulase négative, *Streptococcus spp.* corynébactéries, entérobactéries, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, Neisseria non pathogène, *Mycoplasma hominis*. Parmi les anaérobies on trouve : *Actinomycetes spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*

Les espèces habituellement impliquées dans des manifestations pathologiques sont quantitativement minoritaires dans la flore urétrale. Leur présence en grand nombre est souvent corrélée avec des symptômes cliniques variés, allant de la simple gêne urétrale, avec quelques brûlures mictionnelles, à l'urétrite vraie ou la méatite.

Les espèces impliquées sont : *Staphylococcus aureus*, entérocoques, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* ; concernant les anaérobies : *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, [26] .

#### **b. Composition de la flore du gland**

Elle comporte un grand nombre de bactéries saprophytes [27] :

- Corynébactéries ;
- Staphylocoques blancs ;

- *Staphylococcus aureus* ;
- Anaérobies (*Bacteroides*...);
- Bacilles Gram négatif ;
- Spirochètes saprophytes ;
- *Mycobacterium smegmatis* ;
- Mycoplasmes ;
- *Candida non albicans* ;
- *Candida albicans*.

On s'intéressera dans la suite de notre sujet uniquement à la flore vaginale de la femme vu sa complexité et son importance ; surtout que la flore génitale masculine n'est qu'une flore de passage.

#### **4.3. Rôle de la flore génital**

##### **Rôle protecteur des lactobacilles au niveau vaginal :**

Pour une femme saine, les lactobacilles constituent l'essentiel de la flore et jouent un rôle protecteur vis-à-vis des microorganismes potentiellement pathogènes. Des études in vitro ont montré des effets inhibiteurs des lactobacilles isolés du milieu vaginal contre des pathogènes :

- *Candida albicans* est inhibé par le peroxyde d'hydrogène produit par les lactobacilles, une peroxydase et du thiocyanate (cette action a été révélée par la méthode de détection du diamètre d'inhibition sur double couche de gélose) [28] ;

- *Gardnerella vaginalis* et les germes anaérobies sont sensibles aux acides organiques et/ou au peroxyde d'hydrogène sécrétés par les lactobacilles (ce

phénomène a été mis en évidence par la technique de diffusion des surnageants de cultures déposés dans des puits) [29] ;

• *Escherichia coli* est inhibé par simple acidification du milieu par les lactobacilles (ces essais ont été réalisés en co-cultures) [30].

Les différents mécanismes mis en jeu sont décrits dans la Figure 12 :

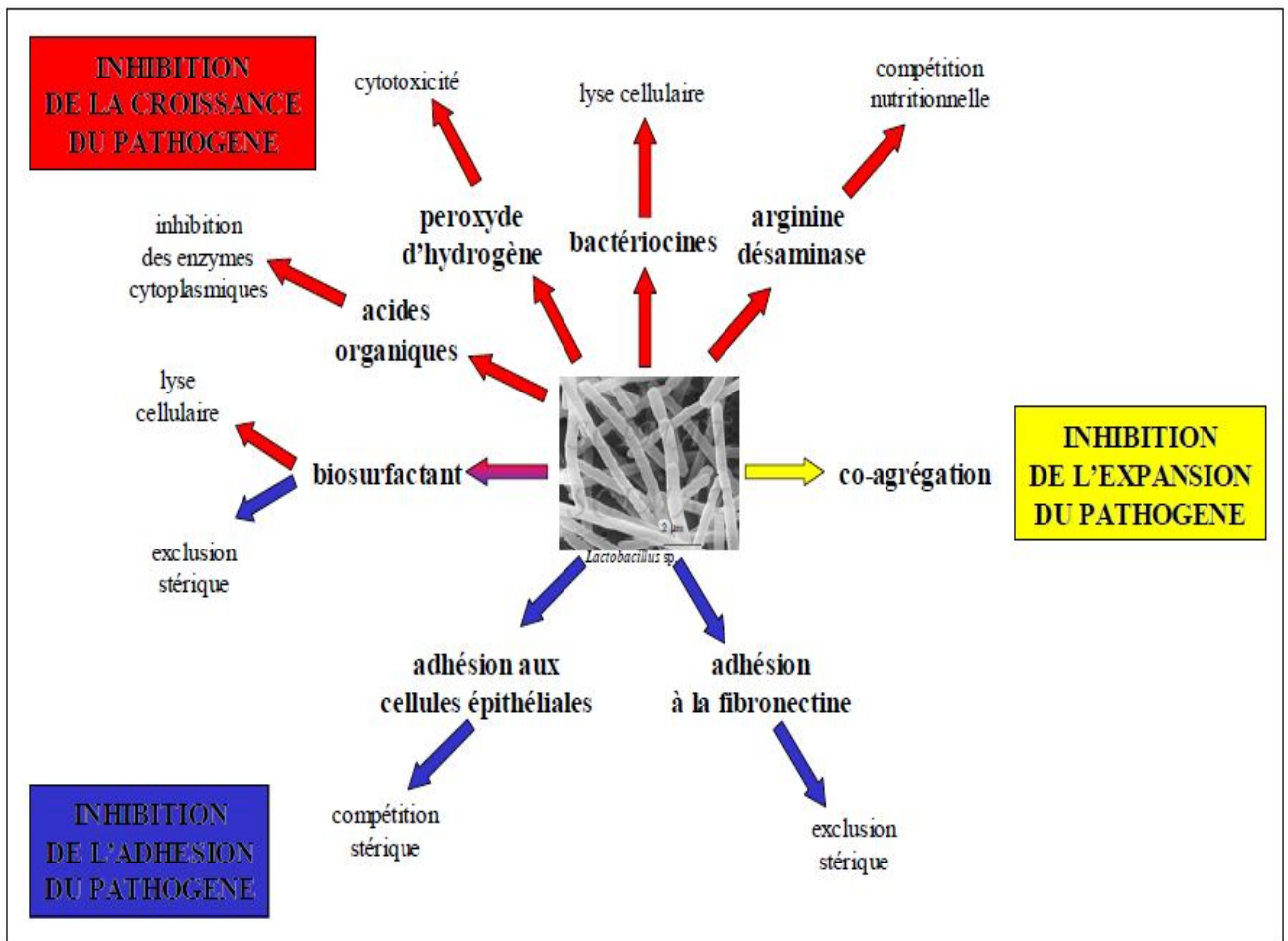


Figure 12 : Mécanismes mis en jeu par les lactobacilles vaginaux pour inhiber les pathogènes [31].

✓ **Inhibition de la croissance des pathogènes par production de peroxyde d'hydrogène :**

La production de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) semble être une caractéristique de grande importance des lactobacilles vaginaux. En effet, 96 % des femmes saines ont une flore à lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène contre 3,5 % des femmes atteintes de vaginose bactérienne [32].

Le peroxyde d'hydrogène est produit par certains lactobacilles en aérobiose. Ces derniers ne possèdent pas d'hème et n'utilisent pas le système cytochrome pour l'oxydation terminale pendant le processus respiratoire mais une oxydase flavoprotéinique qui réduit l'oxygène en peroxyde d'hydrogène. Les conditions pour lesquelles ce dernier est produit in vivo dans le milieu vaginal où la pression partielle en oxygène est faible, ne sont pas encore connues. La toxicité du peroxyde d'hydrogène est due au pouvoir oxydant de la molécule elle-même ou de ses métabolites OH (radical hydroxyle) et O<sub>2</sub> (anion superoxyde) produits par des agents réducteurs (ions halogénures du type Cl<sup>-</sup>) et des enzymes peroxydases qui sont présentes dans le fluide vaginal. Les réactions sont décrites dans la figure 13. Ces molécules peuvent agir sur les protéines (inactivation des enzymes cytoplasmiques), les lipides membranaires (augmentation de la perméabilité membranaire) et les acides nucléiques (induction de mutations de l'ADN). Par contre, l'autodestruction des lactobacilles est évitée pour ceux possédant une NADH peroxydase qui transforme le peroxyde d'hydrogène [33].

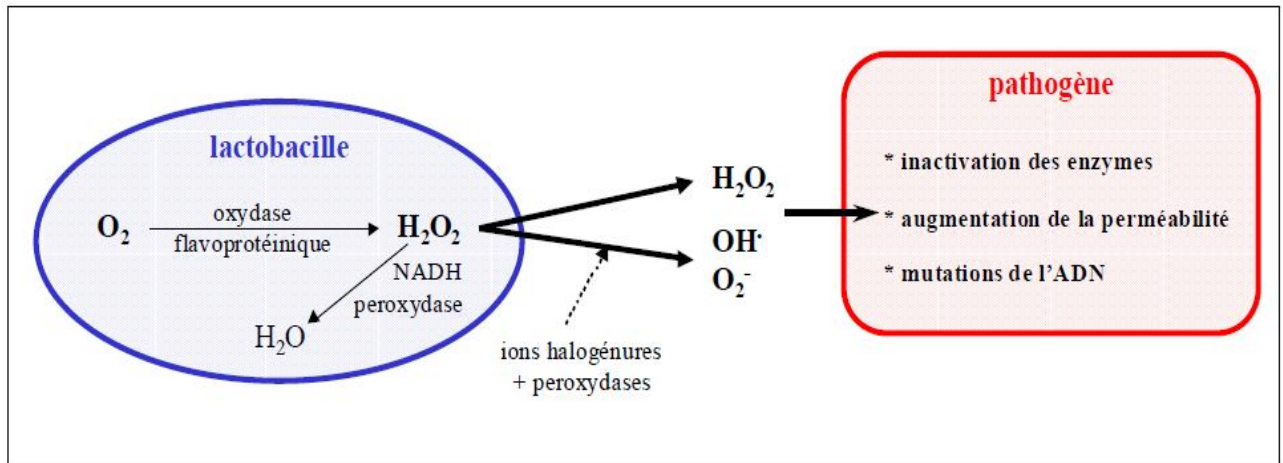


Figure 13 : Modes d'action sur les pathogènes du peroxyde d'hydrogène et de ses dérivés produits par les lactobacilles.

✓ **Inhibition de la croissance des pathogènes par production d'acides organiques :**

La production d'acides organiques est une autre caractéristique importante des lactobacilles.

Le pH normal du vagin est de l'ordre de 4. La principale molécule responsable de l'acidification du vagin est l'acide lactique. Elle est synthétisée via la fermentation lactique du glycogène présent dans le fluide vaginal par les lactobacilles (produisant les formes D- et/ou L- lactate) et par l'épithélium (produisant seulement la forme L-lactate). Or, les sécrétions vaginales contiennent plus de 50 % de D- lactate.

Ainsi, les lactobacilles sont la première source d'acide lactique dans le vagin [34].

D'autres acides organiques peuvent être produits par fermentation lactique comme l'acide acétique qui est 10 fois moins concentré que l'acide lactique dans le milieu vaginal.

Les acides organiques produits peuvent diffuser passivement à travers la membrane sous leur forme non dissociée. Ils acidifient le cytoplasme après dissociation et inhibent l'activité enzymatique cellulaire des pathogènes acido sensibles [34]. Le mode d'action est décrit dans la Figure 14.

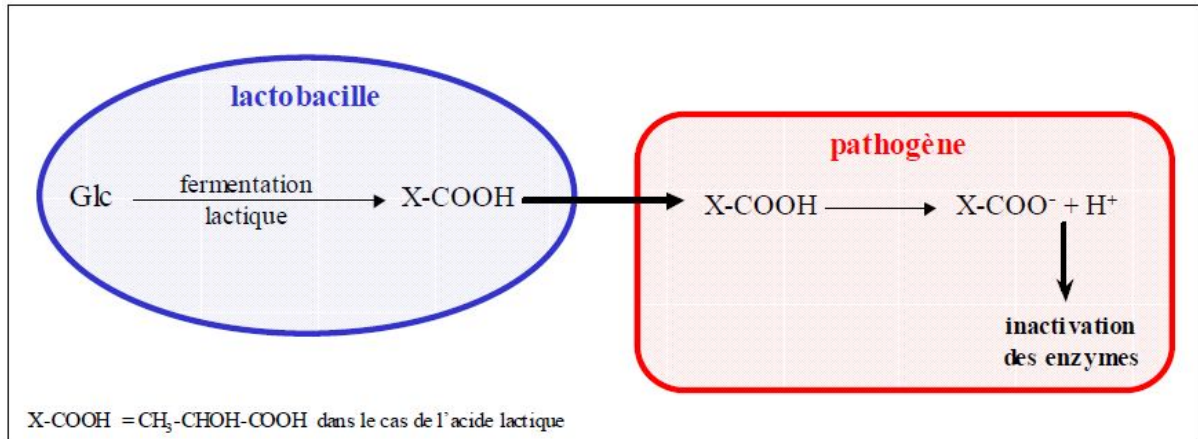


Figure 14 : Mode d'action sur les pathogènes des acides organiques produits par les lactobacilles.

#### ✓ Inhibition de la croissance des pathogènes par d'autres mécanismes

D'autres molécules bactéricides peuvent être produites par les lactobacilles :

- les bactériocines (peptides ou protéines de faible masse molaire possédant un spectre d'activité bactéricide restreint).
- des substances proches des bactériocines appelées « bacteriocin-like » (substances incomplètement définies qui ont un spectre d'activité plus large que les bactériocines).

Le mécanisme d'action des bactériocines est décrit dans la Figure 15. Elles s'ancrent sur la paroi, forment des pores et induisent ainsi la fuite du contenu cytoplasmique [35]. Peu de bactériocines sont pour l'instant complètement caractérisées chez les lactobacilles vaginaux [35].



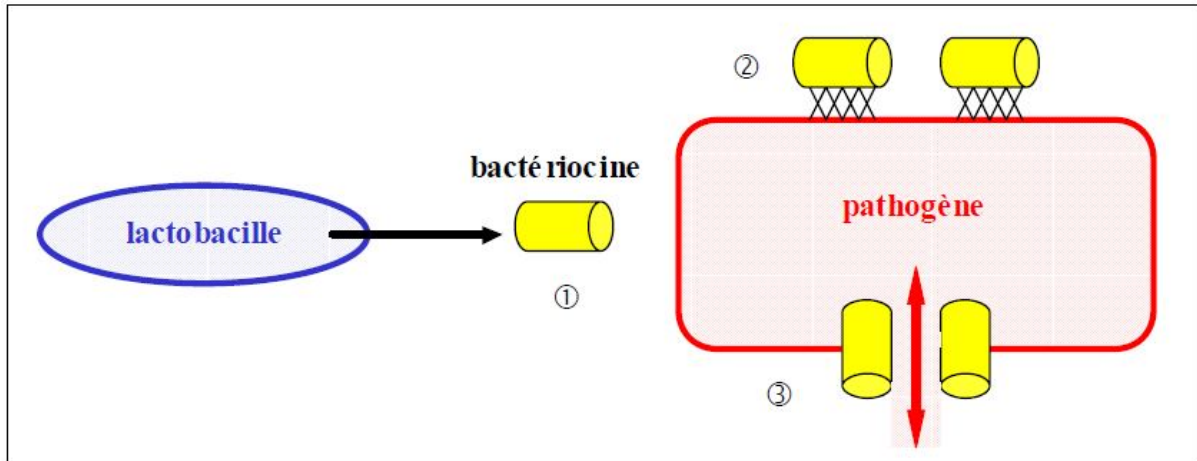


Figure 15 : Mode d'action sur les pathogènes des bactériocines produites par les lactobacilles.

Les lactobacilles peuvent inhiber certains pathogènes (flore anaérobie de la vaginose autre que *G. vaginalis*) par compétition nutritionnelle comme dans le cas des souches possédant l'activité arginine désaminase. Cette enzyme catalyse la transformation irréversible de l'arginine en citrulline et ammonium apportant ainsi du carbone, de l'azote et de l'énergie aux cellules. Elle réduit donc la disponibilité en arginine dans le milieu pour les pathogènes qui la métabolisent normalement via l'arginine décarboxylase en polyamines caractéristiques de la vaginose bactérienne [36]. Le mécanisme est décrit dans la Figure 16.

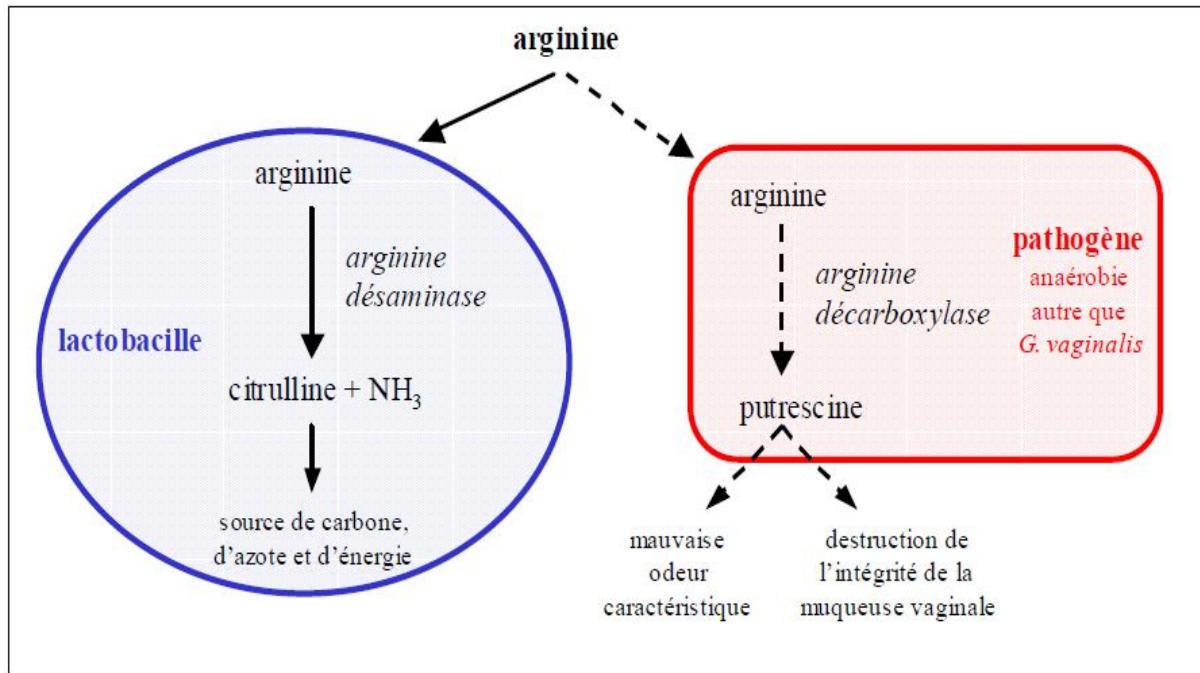


Figure 16 : Inhibition des pathogènes par compétition nutritionnelle vis-à-vis de l'arginine consommée par les lactobacilles.

### ✓ Inhibition de l'adhésion des pathogènes

L'adhésion aux cellules vaginales se fait soit de manière non spécifique par des interactions électrostatiques ou hydrophobes, soit de manière spécifique par des récepteurs impliquant des glycoprotéines ou des acides lipotéichoïques à la surface des bactéries et des glycolipides sur les cellules vaginales [37]. Le mécanisme est décrit dans la Figure 17. En général, la compétition des lactobacilles avec les pathogènes est plutôt due à un encombrement stérique qu'à un blocage spécifique d'un site récepteur des pathogènes [38].

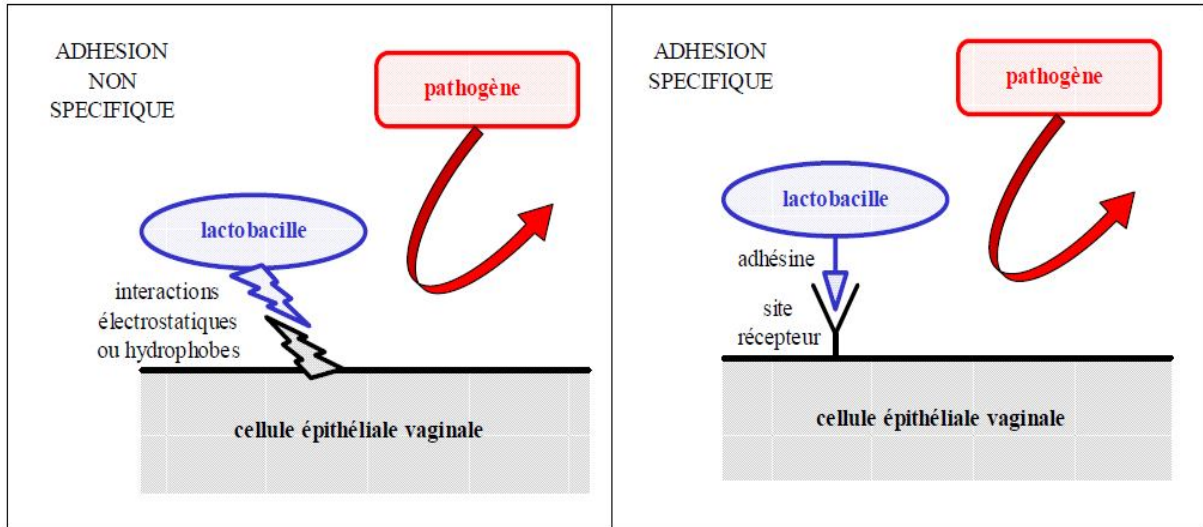


Figure 17 : Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par un effet barrière dû à l'adhésion des lactobacilles à l'épithélium vaginal.

L'adhésion des bactéries peut aussi se faire sur une matrice de fibronectine. Cette dernière est une glycoprotéine de masse molaire élevée, qui est présente sous forme soluble dans le fluide vaginal et qui forme à la surface de l'épithélium des polymères, structure de base pour l'attachement des microorganismes. Des souches de lactobacilles vaginaux ont montré des capacités à adhérer de façon spécifique à la fibronectine, empêchant ainsi les pathogènes de s'installer par encombrement stérique [39]. Le mécanisme est décrit dans la Figure 18.

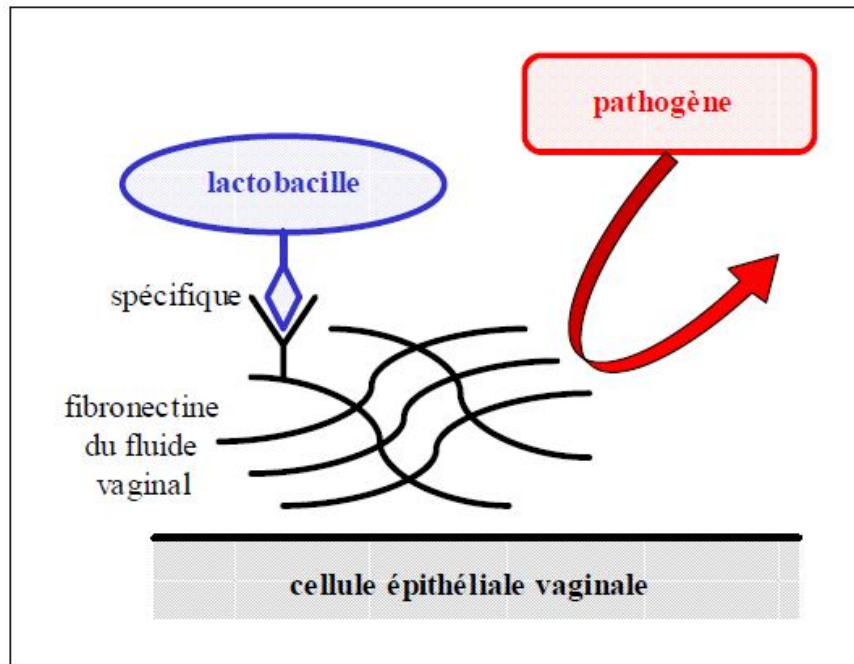


Figure 18 : Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par adhésion des lactobacilles à la fibronectine.

Par ailleurs, certains lactobacilles sont capables de synthétiser des molécules jouant un rôle de biosurfactant à la surface de la muqueuse et empêchant ainsi l'adhésion de certains uropathogènes. Ces biosurfactants sont des molécules amphiphiles du type glycolipide ou lipopeptide, qui agissent sur les tensions de surface aux interfaces. Ils participent à l'adhésion des bactéries qui les produisent et créent une barrière compétitive vis-à-vis de l'adhésion des pathogènes. Le mécanisme est décrit dans la figure 19. Certaines de ces molécules peuvent aussi avoir une activité antibiotique en désintégrant les parois des bactéries [40].

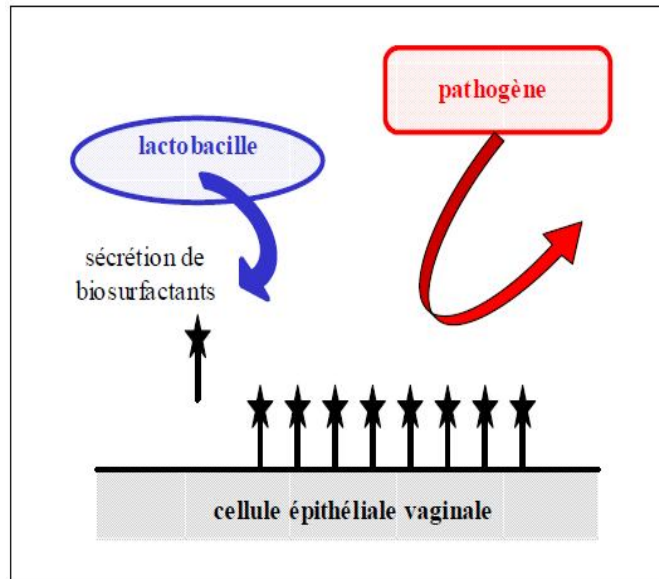


Figure 19 : Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par un effet barrière des biosurfactants produits par les lactobacilles.

#### ✓ Inhibition de l'expansion des pathogènes :

L'agrégation de bactéries entre elle est un mécanisme à l'origine de la formation de biofilms. Certains lactobacilles sont capables de s'autoagréger entre eux mais peuvent aussi co-agréger avec des microorganismes pathogènes. Ils créent ainsi un microenvironnement particulier autour du pathogène avec une concentration plus importante des substances inhibitrices dirigées contre celui-ci [41]. Les molécules impliquées dans l'agrégation sont soit localisées à la surface des cellules (acides lipotéichoïques, protéines ou glucides), soit sécrétées par celles-ci (peptides ou protéines solubles) [42].

Les lactobacilles peuvent aussi agir indirectement sur les pathogènes en modulant le système immunitaire de l'hôte. Peu de données sont disponibles sur la modulation immunitaire au sein de l'écosystème vaginal mais il semble que certains lactobacilles vaginaux peuvent stimuler la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et TGF $\beta$ ) [43].



## CHAPITRE 3



## **CHAPITRE 3 : DEFENSES DE L'ORGANISME CONTRE L'AGRESSION BACTERIENNE**

### **I. COMPOSANTES DE L'IMMUNITE**

L'immunité est la science qui traite des problèmes de distinction entre soi et non-soi. Elle participe donc à l'intégrité d'un organisme et à l'élimination de tout ce qui nuit à cette intégrité. La reconnaissance d'une structure, moléculaire ou cellulaire, comme étrangère conduit à sa neutralisation et à son élimination. Traditionnellement, on distingue deux types principaux de défense : une défense non spécifique et une défense spécifique.

La composante non spécifique, l'immunité naturelle (ou innée) est un ensemble de mécanismes de reconnaissance et de destruction d'un pathogène par l'intermédiaire de récepteurs et de fonctions cellulaires non spécifiques de ce seul pathogène, plus simplement sans intervention du TLRs (récepteur des cellules T) et/ou du BLRs (récepteur des cellules B).

Par opposition, la composante spécifique, l'immunité acquise (ou adaptative), permet la reconnaissance et l'élimination de ce pathogène par l'intermédiaire de récepteurs qui sont spécifiques de ce pathogène et de lui seul, les TLRs et BLRs.

A cette spécificité s'ajoute un phénomène de mémoire immunitaire : l'organisme se souvient qu'il a déjà rencontré ce pathogène et réagit plus vite à une nouvelle rencontre. En réalité, l'immunité acquise et l'immunité naturelle n'opèrent pas indépendamment l'une de l'autre ; elles sont intégrées et elles fonctionnent comme un système hautement interactif et coopératif. Elles produisent ainsi une réponse totale plus efficace que si chacune d'elles était mise en œuvre séparément.

## II. DEFENSES NON SPECIFIQUES

L'immunité naturelle apporte la première ligne de défense contre un pathogène avant qu'il n'ait activé le système immunitaire adaptatif. Elle peut être considérée comme constituée de quatre types de barrières défensives : anatomiques, physiologiques, phagocytaires et inflammatoires [44].

### Barrières anatomiques :

#### **Peau :**

- Pas de passage de bactéries à travers la peau intacte.
- Les lipides cutanés ont une action bactériostatique. Le dégraissage cutané d'une zone précise de la peau entraîne une croissance bactérienne augmentée par rapport à une peau normale, intacte. Les lipides cutanés ont la capacité d'inhiber la croissance, in vitro et in vivo, de certaines bactéries Gram positives comme *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium spp* et des levures comme *Candida albicans*. Ces propriétés bactériostatiques sont qualitativement différentes selon le sébum de l'individu considéré, et selon son âge. Elles s'exercent lorsque la population microbienne cutanée résidente est faible.

- sécheresse, acidité (pH5), desquamation rapide.

#### **Muqueuses :**

- Le mucus enrobe les micro-organismes étrangers (Mucus des systèmes respiratoire, gastro-intestinal et urogénital).
- protéines antibactériennes : lysozyme, défensines, lactoferrine.
- Les cils rejettent les micro-organismes hors du corps.



### **Barrières physiologiques :**

#### **Température :**

➤ La température corporelle normale inhibe la croissance de certains pathogènes.

➤ La fièvre inhibe la croissance de certains pathogènes et active la phagocytose et la prolifération lymphocytaire.

#### **PH et la composition des sécrétions :**

➤ l'acidité cutanée, urinaire, vaginale et gastrique

➤ l'alcalinité duodénale

➤ la bile, les larmes ...

#### **Les mouvements physiologiques :**

➤ le péristaltisme, la toux, l'éternuement, le flux urinaire

➤ le mouvement muco-ciliaire de l'épithélium respiratoire

### **Barrières phagocytaires ou endocytaires :**

➤ Certaines cellules internalisent (endocytosent) et fragmentent les macromolécules étrangères.

➤ Des cellules spécialisées (monocytes du sang, neutrophiles, macrophages tissulaires) internalisent (phagocytose), tuent et digèrent des micro-organismes entiers.

### **Barrières inflammatoires :**

➤ L'atteinte cellulaire et l'infection induisent une fuite du fluide vasculaire qui contient des protéines sériques douées d'une activité antibactérienne ; elles induisent aussi un influx de cellules phagocytaires dans la zone affectée [45].

### **III. DEFENSES SPECIFIQUES**

Pendant que l'immunité naturelle élimine les microorganismes, l'immunité spécifique se met en place par l'intermédiaire de cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Celles-ci sont constituées principalement par les cellules dendritiques, mais aussi par d'autres types cellulaires qui ont également cette propriété : les macrophages et les cellules B.

Lors d'une première rencontre avec un microorganisme, cette réponse est tardive (4 à 8 jours) par rapport à l'immunité naturelle. Elle aboutit à la mise en place de récepteurs cellulaires (TLRs/BLRs) et humoraux (anticorps) qui reconnaissent des structures spécifiques de ce microorganisme et de lui seul. Les complexes formés à l'aide de ces récepteurs aboutiront à l'élimination du microorganisme [46].



## CHAPITRE 4



## **CHAPITRE 4 : FACTEURS MODIFIANT LES DIFFERENTES FLORES COMMENSALES ET RUPTURE DE L'EFFET DE BARRIERE**

### **I. INTRODUCTION**

Comme nous venons de le décrire, chez un être sain, la relation entre les biofilms résidents de la flore commensale et leur hôte est maintenue à l'équilibre. En présence de certains facteurs déclencheurs (antibiothérapie, chimiothérapie, faiblesse du système immunitaire, traumatisme, pose d'implants...) cette « bio-harmonie » peut être rompue et favoriser l'apparition d'infections [47].

Qu'il s'agisse de pathogènes opportunistes, d'un déséquilibre du système immunitaire, de maladies génétiques, ces déséquilibres de la flore commensale génèrent des surinfections qui compliquent l'état de santé des patients [48] mais sont aussi une voie d'accès pour les microorganismes pathogènes externes. Il peut alors s'en suivre la formation de biofilms à l'origine d'infections chroniques.

### **II. FACTEURS MODIFIANT LA FLORE CUTANEE**

De nombreux facteurs modifient la composition et la densité de la flore cutanée, parmi ces facteurs on cite :

- L'âge : la composition en lipides épidermiques se modifie avec l'âge, par conséquent la fonction barrière de l'épiderme diminue avec l'âge. les micro-organismes ne sont pas les mêmes ; la flore cutanée résidente est différente chez le jeune enfant et chez les personnes âgées [49].
- la région du corps : dans les zones séborrhéiques et les plis, la densité bactérienne est plus élevée que sur la peau sèche [50].

- Certains traitements: Les antibiotiques, utilisés par voie générale ou en application locale réduisent la flore saprophyte et augmentent la colonisation par des germes à Gram négatif résistants et par *Candida albicans* [51]. Les œstroprogestatifs augmentent la colonisation par les levures. La corticothérapie per os entraîne un changement de la flore cutanée et favorise le développement de germes de la flore transitoire aux dépens de la flore permanente [52,53]. Les traitements oraux par rétinoïdes modifient aussi la flore, en diminuant la sécrétion sébacée et entraînant un dessèchement cutané peu favorable à la croissance des germes [54].

Dans certains cas la flore résidente de la peau (constituée majoritairement de *S. epidermidis* et *Propionibacterium acnes*), normalement non pathogène, mais dont les bactéries peuvent devenir des pathogènes opportunistes à l'origine d'infections[55]. Celles-ci sont dues au franchissement par les bactéries de la barrière cutanée et de leur dissémination dans la circulation sanguine consécutivement à un traumatisme de la surface de la peau (plaie ouverte, insertion d'un dispositif médical, piqûre, cathéter...) [56].

D'autres facteurs peuvent modifier la flore cutanée comme l'influence du climat, de la profession (travail en atmosphère humide), l'utilisation de savons (rendant le pH cutané plus alcalin) et d'antiseptiques ou encore certaines pathologies comme le diabète, l'immunodépression ou la dialyse chronique qui favoriseraient le portage de *S. aureus*.

### **III. FACTEURS MODIFIANT LA FLORE RESPIRATOIRE**

#### **Inhalation du contenu stomacal :**

Il crée des lésions œsophagiennes ou bronchiques et permet l'installation de bactéries provenant de la flore bucco-dentaire, comme les bactéries sont abondantes et variées dans la salive, et qu'elles peuvent exprimer une certaine virulence lorsqu'elles sont nombreuses et multiples, il y a là un risque d'infection.

La fausse déglutition est d'autant plus grande que la plaque dentaire est évoluée, donc plus riche en bactéries, et surtout en bactéries nécrosantes. Le meilleur marqueur clinique du risque de pneumonie infectieuse par la flore de la bouche est la constatation d'une parodontite.

### **IV. FACTEURS MODIFIANT LA FLORE DIGESTIVE**

La composition et les fonctions de la microflore du tractus gastro-intestinal sont influencées par divers facteurs liés au changement des conditions physiologiques de l'homme (âge, état de santé,...), de la composition du régime alimentaire et des circonstances environnementales (contamination par les pathogènes, antibiothérapie, chimiothérapie, climat, stress, hygiène ...) [57].

Parmi ces facteurs on cite :

- L'acidité gastrique

En cas d'apochlorhydrie ou hypochlorhydrie, la prolifération bactérienne s'accroît au niveau de l'intestin grêle. Cette prolifération conduit à un nombre important de bactéries d'origine fécale et orale, créant ainsi un SIBO (Small intestinal bacterial overgrowth) avec ou non toutes les pathologies en découlant. Il faut donc être vigilant quant à la prise médicamenteuse d'antiacides, de type inhibiteur de la pompe à protons, véritable « bombe » au sein de l'écosystème intestinal [58].

- Le péristaltisme

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe une réelle différence de motricité entre l'intestin grêle et le côlon. Les ondes motrices à l'intérieur même de l'intestin grêle endossent le rôle d'housekeeper « nettoyeurs » qui poussent les germes vers l'extrémité inférieure du tube digestif [19].

En cas de diminution du péristaltisme, il se crée une colonisation bactérienne composée d'une flore partagée entre celle de l'oropharynx et celle du côlon dans des niches digestives où elle n'a pas lieu d'être.

- Les sécrétions digestives

Le mucus forme une réelle barrière physique entre la lumière et les cellules épithéliales de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon, mais concentre aussi de nombreuses substances antimicrobiennes comme les immunoglobulines, IgA, la lactoferrine, la lactoperoxydase et le lysozyme. Il a cette capacité également de fixer les micro-organismes grâce à ses sucres qui miment les récepteurs bactériens. La diminution de la sécrétion de ces polymères de mucopolysaccharides, par le jeûne et l'alimentation parentérale totale, entraîne une prolifération microbienne.

- Le système immunitaire intestinal

La diminution des IgA provoque un important développement d'infections intestinales récurrentes. Les IgA sont connues non seulement pour inhiber la prolifération bactérienne, mais aussi pour empêcher son adhésion à l'épithélium de la muqueuse [19].

- L'alimentation

La microflore intestinale se distingue par deux types de flores :

- la flore de putréfaction ou espèces protéolytiques
- la flore de fermentation ou espèces saccharolytiques.

La première utilise des substrats tels que les protéines, les peptides et les acides aminés, la seconde se nourrit essentiellement d'hydrates de carbone, comme les fibres insolubles, amidon résistant, et inuline. Cependant, les deux voies biochimiques aboutissent à la formation d'acides gras organiques à courtes chaînes ou SFCA (Short Chain Fatty Acids) et de gaz.

Un régime carné augmente la flore de putréfaction, entraînant une augmentation de volume de la partie distale du côlon, alors qu'un régime sucré surdéveloppe la flore de fermentation, gonflant la partie proximale du côlon [59].

- L'antibiothérapie

Chez le nourrisson et l'enfant, l'emploi d'une antibiothérapie est fréquent et peut entraîner une perturbation de l'équilibre de l'écosystème intestinal.

L'antibiothérapie conduit à une redistribution de la population bactérienne de l'écosystème, à la pullulation de microorganismes insensibles au traitement et à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Par modification de la flore intestinale, l'antibiothérapie peut altérer la fonction de protection contre la colonisation et également agir directement sur le pouvoir pathogène de certaines bactéries en induisant la production de toxines bactériennes, de facteurs d'adhérence et de virulence. Cependant, les antibiotiques qui n'altèrent pas la flore intestinale anaérobie n'ont pas d'action sur ces facteurs d'adhérence et de virulence [60].

Plusieurs facteurs interviennent sur l'intensité des modifications de l'écosystème intestinal au cours d'un traitement antibiotique donné, notamment la concentration d'antibiotique qui atteint la lumière intestinale, l'activité intrinsèque de la substance sur les bactéries qui composent l'écosystème, la fixation de la substance à des composants du bol alimentaire (protéine, cellulose) et son inactivation éventuelle dans le contenu intestinal [61].



En effet, les concentrations d'antibiotiques présentes dans la lumière intestinale sont notablement différentes des concentrations sériques qui servent à définir la sensibilité ou la résistance des souches bactériennes d'un point de vue thérapeutique, ce qui donne lieu à l'observation d'effets apparemment paradoxaux de certains antibiotiques sur l'écosystème et on observe également de grandes variations interindividuelles de la modification de la flore intestinale après l'antibiothérapie et selon les souches d'une bactérie.

Ces divers facteurs peuvent perturber l'équilibre de l'écosystème intestinal en favorisant des espèces particulières par rapport à d'autres. Dans certains cas, ce déséquilibre peut être très favorable à la prolifération de microorganismes opportunistes pathogènes pouvant compromettre la santé et le bien-être de l'hôte. Il serait donc impératif de rechercher des solutions alternatives permettant la restauration de l'équilibre de la microflore intestinale de l'hôte.

## **V. MODELE DE RUPTURE DE L'EFFET BARRIERE SUITE A UNE ANTIBIOTHERAPIE**

### **1. Diarrhée associée aux antibiotiques**

Les antibiotiques sont chez l'Homme une cause bien connue de diarrhée (émission de plus de trois selles par jour), dont la fréquence peut aller jusqu'à 25 % chez les patients ambulatoires et 39 % chez les patients hospitalisés, en fonction notamment de l'antibiotique utilisé. Cette diarrhée est la conséquence d'une réduction du métabolisme des hydrates de carbone et des sels biliaires par les bactéries anaérobies.

L'impact de l'antibiothérapie sur la flore intestinale est illustré dans la figure suivante (figure 20).

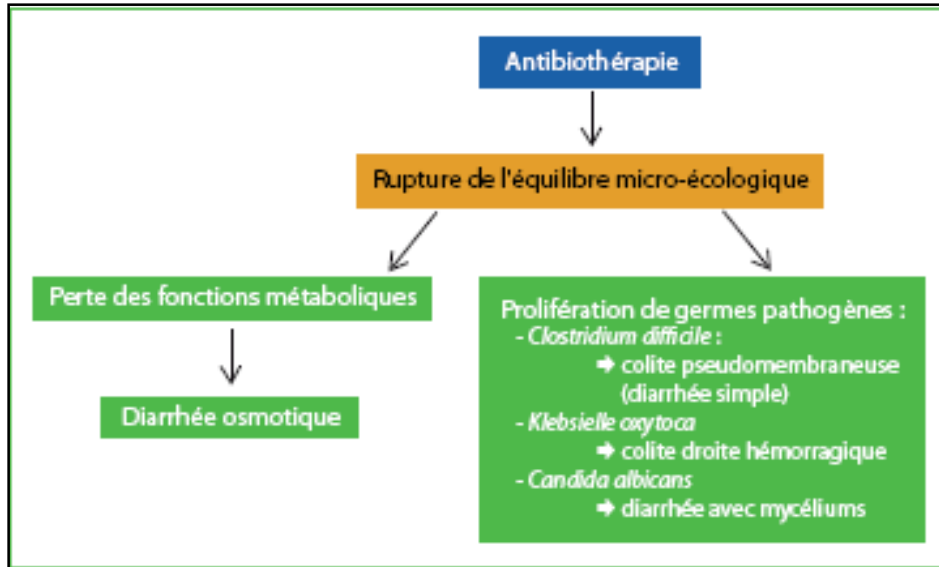


Figure 20 : Impact de l'antibiothérapie sur la flore intestinale et les diarrhées associées

Commentaire :

Certains traitements antibiotiques sont réputés pour être responsables des troubles digestifs, en particulier de diarrhées. La survenue de la diarrhée s'explique par un déséquilibre de l'écosystème bactérien intestinal lié à l'antibiothérapie qui entraîne une modification de la composition de la flore responsable de la perte de l'effet barrière qui conduit à la prolifération de germes pathogènes. Le métabolisme bactérien se retrouve lui aussi modifié, provoquant une baisse des activités hydrolytiques et de la fermentation de la flore.

Sachant que les diarrhées osmotiques sont les plus fréquentes et surviennent en général quelques jours après le début de l'antibiothérapie. Mais elles peuvent se déclencher également suite à l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à six semaines après. Elles régressent à l'issue du traitement.

Les antibiotiques à large spectre, qui altèrent plus profondément la flore anaérobie, ont une probabilité plus grande de causer une diarrhée. L'amoxicilline, la clindamycine et les céphalosporines de troisième génération sont les premiers pourvoyeurs de diarrhée associée aux antibiotiques (DAA). Il est possible d'analyser la flore fécale chez des volontaires sains recevant un antibiotique. Après administration

d'amoxicilline pendant 5 jours, on observe une diminution précoce de la diversité du microbiote, en 2-4 jours (figure 21) [62]. La flore s'est normalisée habituellement en 4 semaines, mais a pu, dans quelques cas, rester anormale pendant une période pouvant aller jusqu'à 2 ans [63].

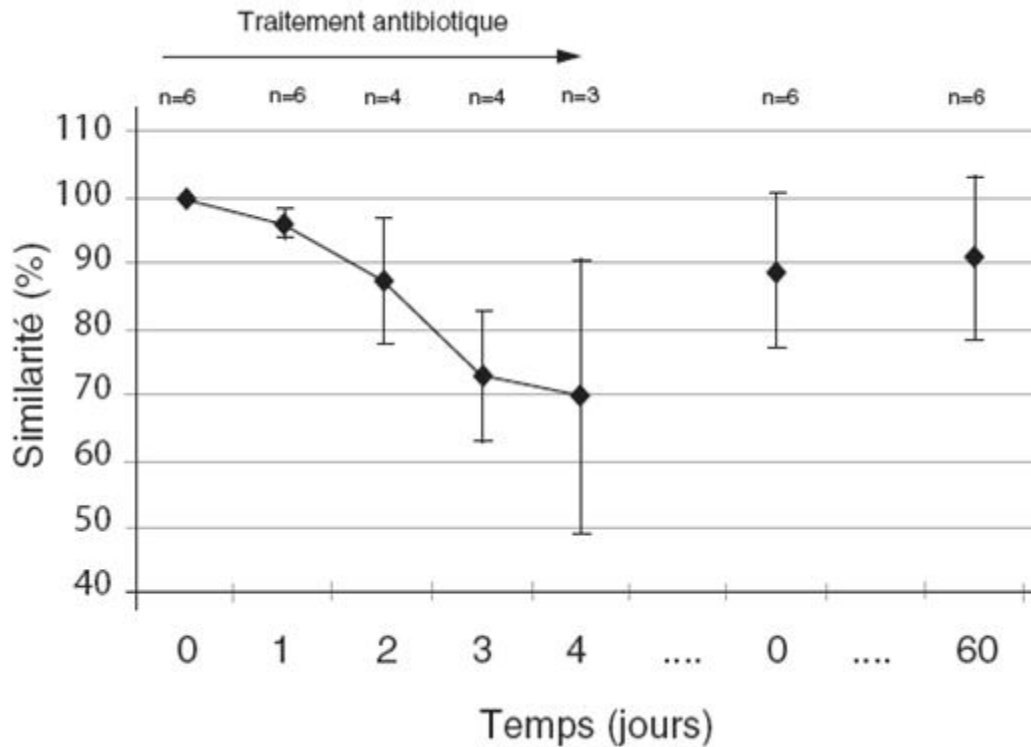


Figure 21 : Evolution du microbiote fécal dominant pendant et après un traitement antibiotique chez des volontaires sains.

Indices de similarité (%) des profils TTGE (électrophorèse sur gel à gradient de température) de j1 à j60. n, nombre de sujets traités (d'après [83]).

Commentaire :

Après administration d'amoxicilline pendant 5 jours à des volontaires sains, le taux du microbiote fécale diminue quantitativement et qualitativement au bout de 4 jours allant de 100°° à 70°°.

## **1. Infection à Clostridium difficile(ICD)**

L'exemple de pathologie induite par les antibiotiques le mieux documenté est celui de la colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* producteur de toxines, expliquant l'effet des antibiotiques sur la flore intestinale[64].

*Clostridium difficile* est un bacille à Gram positif anaérobie à l'origine de plusieurs manifestations cliniques. En effet, les patients porteurs peuvent être asymptomatiques, développer une simple diarrhée compliquant une antibiothérapie, ou encore présenter une colite pseudomembraneuse. L'exposition aux antibiotiques, particulièrement à ceux qui affectent la flore digestive anaérobie, favorise l'émergence du bacille [65].

Les facteurs de risque bien reconnus d'ICD sont l'exposition à des antibiotiques ou à une chimiothérapie anticancéreuse, l'hospitalisation, le grand âge, l'immunosuppression et les comorbidités. *Clostridium difficile* affecte essentiellement les sujets de plus de 65 ans ; la fréquence et la mortalité de l'infection sont maximales après 85 ans. Ceci peut s'expliquer par l'immunosuppression relative ou des modifications du microbiote. In vitro, il a été montré que les polynucléaires des sujets âgés ont une capacité bactéricide vis-à-vis de *Clostridium difficile* inférieure à celle de sujets plus jeunes [66]. Comme pour le microbiote, les études chez les sujets âgés n'ont pas montré de modification du nombre total d'UFC ou de la proportion de *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus*, mais une diminution de *Bacteroides* et une augmentation d'*Escherichia coli* et *Enterococcus* [67].

Le traitement préventif comprend l'usage raisonné des antibiotiques et le respect rigoureux des mesures d'hygiène. Le traitement curatif consiste en une antibiothérapie à base de métronidazole orale, la plupart des patients atteints d'ICD vont répondre favorablement aux antibiotiques. Cependant, 10-20 % d'entre eux développent après la fin du traitement des symptômes récidivants. Cette situation est appelée ICD récidivante (ICDR), ou *Clostridium difficile* à rechute dans les publications plus

anciennes. Après une récurrence, le risque de récurrence ultérieure atteint 40-60 %. Il oblige à des cures répétées d'antibiotique et amorce un cercle vicieux de récurrences qui sont vraisemblablement liées au déséquilibre persistant de la flore. Cette théorie est étayée par une étude du microbiote menée chez 7 patients atteints d'ICD et 3 témoins. Chez ceux qui ont développé une ICDR, il y avait une diminution significative et cohérente de la richesse phylogénétique de la flore, par comparaison à des témoins et à des cas d'ICD sans récurrences (figure 22) [68].

Donc en cas de rechute répétée, l'immunothérapie et les agents bloquant la toxine pourraient être envisagés.

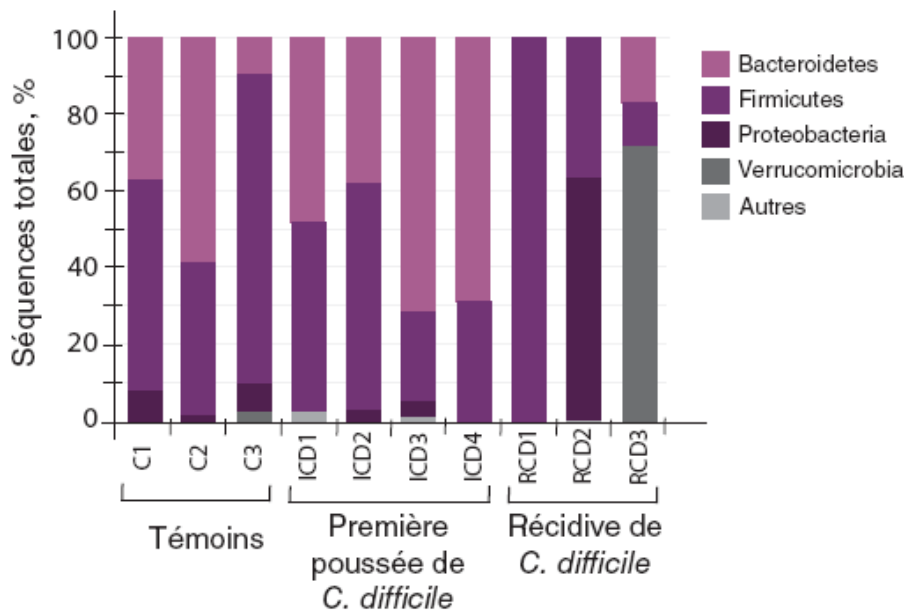


Figure 22 : Analyse du microbiote fécal chez des patients atteints de diarrhée associée aux antibiotiques en rapport avec *Clostridium difficile* [89].

Commentaire :

Comparaison du microbiote fécal des témoins avec des cas d'ICD sans récurrence et avec récurrence, de telle façon qu'il y a une diminution significative et cohérente de la richesse phylogénétique de la flore normale avec une substitution qualitative et quantitative des bactéries de la flore normale par d'autres bactéries surtout dans les cas d'ICD avec récurrences.

## **2. Altérations du développement du système immunitaire intestinal**

Plusieurs études récentes mettent en évidence l'importance d'une antibiothérapie précoce sur les altérations du développement du système immunitaire intestinal et tout particulièrement sur l'acquisition de la tolérance immunitaire ; à partir d'études épidémiologiques et cliniques, il a été émis l'hypothèse que l'association de traitements antibiotiques et les habitudes alimentaires dans les pays développés pouvaient altérer le mécanisme de tolérance immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale par modification du microbiote, et conduire à une augmentation des pathologies respiratoires allergiques. Des données intéressantes ont été rapportées sur l'utilisation précoce d'une antibiothérapie chez le nourrisson conduisant à une modification de la flore intestinale, avec des conséquences sur le système immunitaire.

Dans ce cadre, il a été rapporté l'action délétère de l'antibiothérapie en période néonatale sur la survenue d'un asthme du nourrisson à un an [69] ; une étude récente, réalisée chez 1098 enfants atteints de maladie de Crohn et 6550 contrôles nés entre 1973 et 1997, suggère un lien entre l'administration précoce d'antibiotiques, entre la période néonatale et l'âge de 5 ans et la survenue d'une maladie de Crohn [70].

## **VI. FACTEURS MODIFIANT LA FLORE VAGINALE**

Les lactobacilles dominent la microflore normale, mais ils coexistent avec une multitude d'autres espèces dont des pathogènes potentiels. Une rupture de cet équilibre peut être un facteur qui induit des infections.

Les facteurs modifiants la flore vaginale sont multiples :

- ✓ hormonales dans les cas de troubles de la sécrétion glycoyénique lors d'une grossesse, d'alcalinisation du milieu vaginal lors des périodes de menstruation, de la prise de contraceptifs oraux et de la ménopause.

- ✓ physiques dues à certaines habitudes sexuelles, une mauvaise hygiène intime, l'utilisation de spermicides, de diaphragmes, de dispositifs intra-utérins et parfois de tampons.
- ✓ pathologiques dans le cas de patientes diabétiques ou immunodéficiences.
- ✓ iatrogènes induites par des traitements aux antibiotiques à large spectre d'action, par la prise d'ovules, par l'utilisation d'antiseptiques, par la radiothérapie et par des interventions chirurgicales [71].

Le mécanisme des infections vaginales peut s'expliquer par une cascade de changements de population de la flore vaginale. Les facteurs cités précédemment induisent en parallèle une augmentation du pH et une diminution des lactobacilles, laissant alors à la plupart des pathogènes la possibilité de se développer [71].

En effet, le pH est un bon indicateur de l'équilibre ou du déséquilibre de la microflore :

- en absence d'infection, le pH est voisin de 4 sauf en période de menstruation où il augmente.
- dans les cas infectieux de vaginose bactérienne, de vaginite parasitaire (due à *Trichomonas vaginalis*) ou de vaginite à lactobacilles (due à des lactobacilles ayant perdu leur pouvoir antipathogène), le pH est supérieur à 4,5.
- dans le cas infectieux de vaginite à levure, le pH est inférieur à 4 [71].

Parmi toutes ces infections vaginales, la plus courante est la vaginose bactérienne.

## VII. MODELE DE RUPTURE DE L'EFFET BARRIERE DE LA FLORE VAGINALE

### Vaginose : déséquilibre de la flore vaginale

La vaginose bactérienne est une des affections génitales les plus fréquentes. Elle résulte d'un profond déséquilibre de l'écosystème vaginal dont les mécanismes restent mystérieux.

La vaginose bactérienne est une infection polymicrobienne qui est due à une association de *Gardnerella (G) vaginalis* avec une flore majoritairement anaérobie dont *Atopobium vaginae*, des bactéries des genres *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Eggerthella-like*, *Megasphaera*, de *Papillibacter*, de *Mobiluncus* et de trois nouvelles bactéries de l'ordre des Clostridiales [72].

La présence de cet ensemble bactérien associé à *G. vaginalis* est maintenant considérée comme spécifique de la vaginose bactérienne.

D'après un travail récent, il apparaît que *G. vaginalis* serait la bactérie la plus virulente [73]. En effet, à elle seule, elle est à la fois capable d'adhérer aux cellules de l'épithélium vaginal, de former un biofilm et de posséder une forte activité cytotoxique. L'analyse de son génome [74] a permis de caractériser une forme pathogène ou forme cohésive (qu'une équipe propose de nommer *Gardnerella genitalis*) laquelle s'attacherait en groupes très concentrés de bactéries formant les clue-cells, à la différence des souches de la forme dispersée de *G. vaginalis* que l'on rencontre dans la flore vaginale commensale et qui sont isolées chez 50 % des femmes saines [75].

La flore lactobacillaire est également sujette à de profondes modifications au cours de la vaginose bactérienne. Ainsi, *L. iners*, à l'inverse des autres lactobacilles, est toujours présent au cours des vaginoses bactériennes [76].



Ainsi, il faut considérer que la vaginose bactérienne s'accompagne soit de modifications quantitatives de la flore lactobacillaire, soit de modifications qualitatives de cette flore sans modifications quantitatives.

**L'aspect clinique :**

Les caractéristiques de la vaginose sont [77] :

- leucorrhées blanc-grisâtre, fluides, homogènes et adhérent à la muqueuse vaginale ;
- odeur de « poisson pourri », soit spontanée, soit après addition d'une goutte de potasse à 10 % aux sécrétions vaginales (sniff-test) ;
- pH vaginal supérieur à 4,5 ;
- présence de clue-cells à l'examen direct des sécrétions vaginales (cellules exocervicales tapissées de petits bacilles donnant un aspect clouté aux cellules).

**Le diagnostic de la bactériose vaginale :**

L'examen microscopique :

Le diagnostic basé sur ces critères est caractérisé par le score de Nugent-Krohn-Hillier [78]. (Score basé sur l'observation par coloration de Gram de la morphologie bien caractéristique des bactéries issues de prélèvements vaginaux) :

- score de 0 à 3 : flore normale dominée par des lactobacilles,
- score de 4 à 6 : population intermédiaire avec présence de Gram négatif ou Gram variable,
- score de 7 à 10 : vaginose avec forte diminution de lactobacilles.

D'autres techniques :

D'autres techniques sont à prendre en considération : en particulier le diagnostic enzymatique fondé sur la détection de la sialidase [79], enzyme destructrice du mucus vaginal produite en grande quantité par les deux géotypes de *G. vaginalis* impliqués dans la VB [80], et par les bactéries anaérobies. Une évaluation semi-quantitative de cette sialidase contenue dans les sécrétions vaginales serait d'un très grand intérêt : un taux de 10 à 14 nmoles à partir de 12 semaines de gestation serait associé très significativement à un risque de prématurité.



## CHAPITRE 5



## CHAPITRE 5 : MODULATION DES ECOSYSTEMES MICROBIENS ET RESTAURATION DE L'EFFET BARRIERE PAR LES PROBIOTIQUES

### I. PROBIOTIQUES : LE CONCEPT

#### 1. Découverte et historique des probiotiques

Dans les années 1900, deux chercheurs découvrent, en observant des microorganismes, que ces derniers ont le pouvoir de moduler la flore intestinale. Eli Metchnikoff, chercheur à l'Institut Pasteur et Prix Nobel en 1908, s'interroge sur l'effet bénéfique procuré sur le corps humain ou animal par la simple ingestion de certains aliments enrichis en microorganismes. Il suggère une dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis de l'alimentation, ce qui rend possible une modification de la flore intestinale. Il suffit de « remplacer les microbes dangereux par les microbes utiles » [81].

A l'époque, sa théorie est essentiellement basée sur l'observation de paysans bulgares. Metchnikoff lie leur longévité à leur consommation pantagruélique de lait fermenté. Il identifie deux bactéries bienfaitantes : *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus*.

Parallèlement, Henry Tissier, pédiatre français, remarque que les bactéries trouvées dans les selles des enfants sains présentent une morphologie particulière, en Y, elles sont dites bifides. Lors d'un épisode infectieux tel que la diarrhée, le nombre de ces bactéries diminue dans les selles des enfants malades.

Il suggère d'administrer ces bactéries positives en quantité importante chez les jeunes patients souffrant de diarrhées afin de restaurer la flore microbienne intestinale.

Metchnikoff et Tissier sont donc les premiers à émettre l'idée d'administrer des microorganismes exogènes afin de pallier un éventuel dysfonctionnement de notre écosystème intestinal. Le concept « probiotiques » est né.

Mais il faudra attendre 1954 pour réellement voir apparaître le terme de « probiotique » dans la revue *Hippocrates* dans un article intitulé « «Anti Rund probiotika » de Ferdinand Vergin. Dans cet article, il traite des effets délétères des antibiotiques et des effets positifs de certaines substances antimicrobiennes sur la flore intestinale [82]. Il nomme alors les bactéries capables de synthétiser ces substances positives pour l'hôte « probiotiques ». Selon l'étymologie grecque du mot, « *pro* » qui signifie « pour » et « *bios* » qui signifie « la vie », Vergin montre bien l'opposition entre les termes antibiotiques et probiotiques. Il cherche à souligner l'importance des effets bénéfiques qu'apportent ces microorganismes sur la flore intestinale [82].

Ensuite, jusqu'en 2002, chaque groupe de scientifique y va de sa définition dans le but de rendre le terme probiotique le plus précis possible.

## **2. Définition des probiotiques**

Un panel d'experts des commissions « Food and Agriculture Organization of the United Nations » et de l'organisation mondiale de la santé ont défini en 2001 les probiotiques comme étant des « microorganismes vivants, qui, administrés en quantité suffisante, confèrent des effets bénéfiques pour son hôte au-delà de leurs valeurs nutritionnelles » [81].

Les probiotiques sont principalement des bactéries et des levures présentes ou réintroduites dans la flore intestinale résidente. Les microorganismes les plus utilisés sont les bactéries appartenant aux genres *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Bifidobacterium* mais également aux genres *Enterococcus*, *Propionibacterium*,

*Bacillus* et *Escherichia*. Des levures comme *Saccharomyces boulardii* sont également des probiotiques.

Cependant, cette définition ignore l'action des bactéries mortes. Or celles-ci peuvent continuer à exercer un rôle bénéfique en raison de :

- substances produites antérieurement par elles dans les aliments ingérés : enzymes demeurées actives, acide lactique, acide acétique, peroxyde d'hydrogène, bactériocines (protéines secrétées par des bactéries et ayant un pouvoir antimicrobien plus ou moins spécifique), autres métabolites comme les peptides immunomodulateurs.
- leur adhérence à la membrane des cellules intestinales.
- La stimulation du système immunitaire par des bactéries mortes ou par des fragments de leur paroi.

### **3. Définition des prébiotiques et symbiotiques**

#### Les prébiotiques

Le terme de prébiotique a été récemment introduit par Gibson et Roberfroid en 1995. Il désigne un ingrédient alimentaire non digestible par l'hôte mais stimulant sélectivement la croissance et / ou l'activité de certaines bactéries du côlon comme par exemple les bifidobactéries[83]. Pour qu'un ingrédient alimentaire soit classé comme prébiotique, il doit :

- Ni être hydrolysé, ni être absorbé dans la partie haute du tube digestif.
- Être un substrat sélectif d'une ou plusieurs bactéries bénéfiques, commensales du côlon, dont la croissance est alors stimulée et / ou le métabolisme activé.
- En conséquence, induire une composition plus saine de la flore colique.

Les prébiotiques peuvent être des sucres non digestibles, des peptides ou des protéines et même des lipides qui, en raison de leur structure ne sont pas absorbés dans l'intestin grêle.

Les symbiotiques :

Un probiotique peut être associé à un substrat, qui lui est spécifique, appartenant à la classe des prébiotiques. Le mélange ainsi constitué est alors appelé symbiotique : un fructo-oligosaccharide peut être associé de cette manière à une souche de bifidobactéries ou bien du lactitol à un lactobacille [83].

Ce type de préparation devrait permettre une survie plus longue des bactéries dans le supplément alimentaire, avec en conséquence une date limite d'utilisation plus tardive, un nombre accru de bactéries atteignant le colon sous forme viable, une stimulation dans le colon de la croissance et de l'implantation des bactéries exogènes et une activation de leur métabolisme [84].

### **3. Classification d'un probiotique (FAO/OMS, 2001)**

La classification d'un probiotique est organisée en genre bactérien composé lui-même d'espèces puis de souches.

L'identité de la souche demeure très importante car elle crée un lien direct avec l'effet « santé » du microorganisme probiotique :

- *Lactobacillus acidophilus* LA 401 possède une grande capacité d'inhibition de la croissance du *Candida albicans*.
- *Lactobacillus acidophilus* LA 201 détient en priorité une véritable fonction protectrice que l'on appelle « effet barrière » ou résistance à la colonisation.

L'identification de la souche bactérienne se fait selon des méthodes précises : les tests phénotypiques doivent être réalisés avant l'identification génotypique. Une fois l'identification terminée, la Consultation exige que les probiotiques soient nommés selon le code international de nomenclature pour une compréhension universelle. Les souches doivent être déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international.

## **II. EFFETS BENEFIQUES SUR LA FLORE INTESTINALE DE L'HOMME**

Les bactéries probiotiques ont le potentiel d'améliorer la santé gastro-intestinale de l'Homme et d'atténuer les symptômes de certaines maladies. Les effets santé des probiotiques peuvent être classés selon trois modes d'action généraux. D'abord, ils peuvent influencer la réponse immunitaire de l'hôte, incluant l'immunité innée. Ensuite, ils peuvent moduler la microflore intestinale en influençant la production de certaines substances microbiennes (toxines), en faisant compétition avec les pathogènes ou en modifiant la physico-chimie de la lumière intestinale. Finalement, ils ont aussi le potentiel d'agir sur la fonction de barrière intestinale de l'Homme en stimulant la production de mucine et en maintenant les jonctions serrées de l'épithélium intestinal (figure 23) [85]. Ces modes d'action sont grandement impliqués dans la défense contre les infections, la prévention du cancer, la stabilisation et la reconstitution du microbiote intestinal de même que dans la physiologie intestinale de l'Homme.



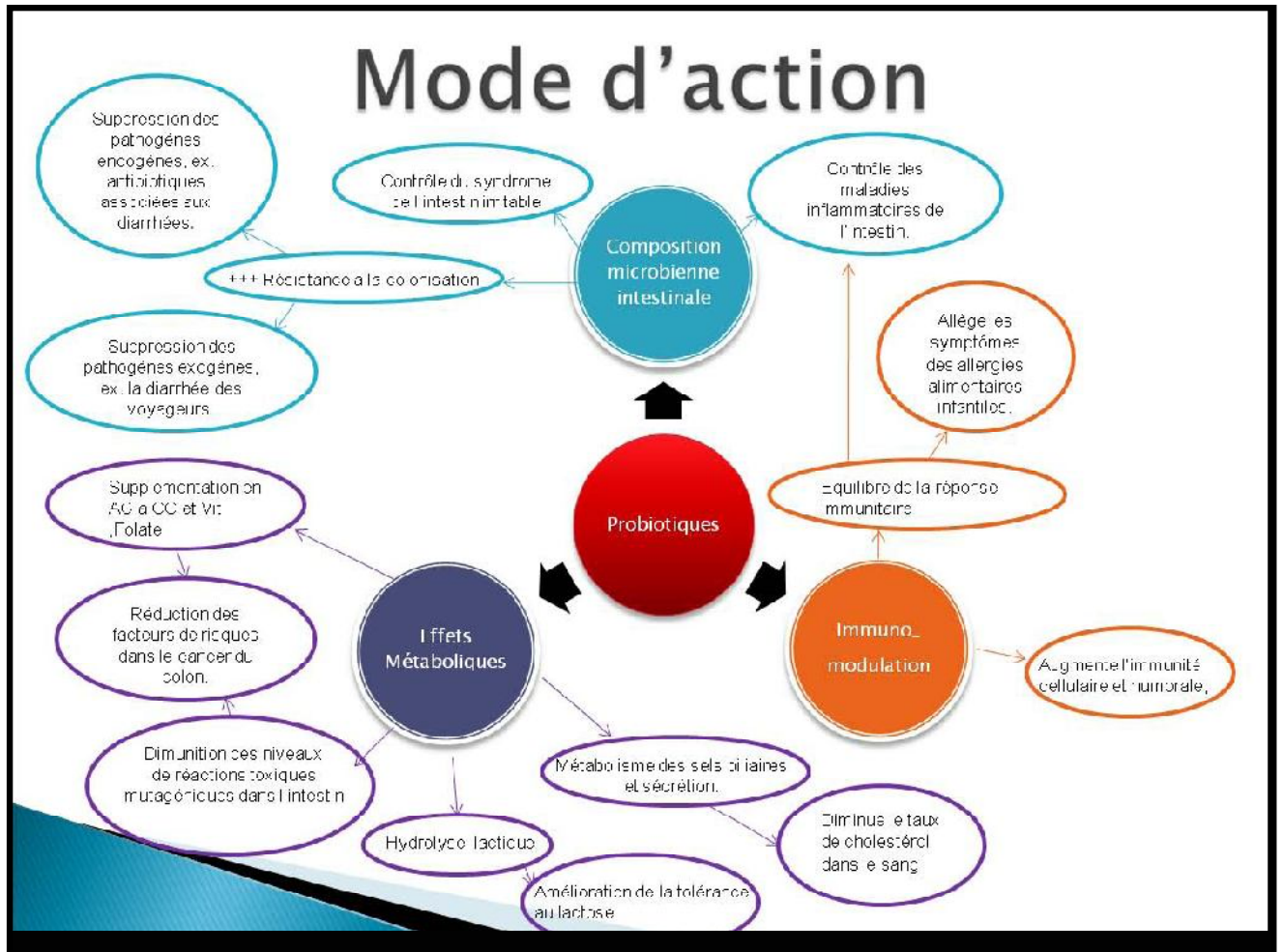


Figure 23 : Résumé schématique sur les mécanismes d'action des probiotiques qui peuvent améliorer la santé de l'homme.

Ces effets peuvent se manifester soit directement sur le chyme, la flore, ou la muqueuse intestinale, soit indirectement par modifications de l'écosystème microbien.

## **1. Les effets directs**

### **1.1. La digestion**

Les effets des probiotiques sur la digestion sont les plus faciles à étudier. La lactase des bactéries du yaourt participe à la digestion du lactose chez les sujets déficients en lactase, l'ingestion de *Saccharomyces cerevisiae* contenant une saccharase aide à la digestion du saccharose chez des enfants déficients en saccharase (9).

### **1.2. Restauration de l'effet barrière :**

Plusieurs souches probiotiques présentent in vitro et in vivo un effet favorable sur la fonction barrière de l'intestin, augmentant ainsi la résistance transépithéliale et diminuant la perméabilité intestinale.

L'effet des probiotiques sur la résistance transépithéliale est généralement accompagné par un maintien de l'intégrité fonctionnelle du cytosquelette des cellules épithéliales intestinales, régulée par les jonctions serrées [87].

Les souches probiotiques se fixent sur les sites d'ancrage situés sur la muqueuse intestinale, évite la fixation des bactéries pathogènes et le relargage des bactériotoxines. Cela empêche une disjonction des desmosomes, une hyperperméabilité intestinale et des pathologies liées aux toxines bactériennes [88].

Les effets des probiotiques sur l'inhibition de la croissance des bactéries pathogènes Gram négatif, et sur la stabilisation de la barrière épithéliale sont également associés à une diminution de la translocation bactérienne [87].

Cette activité antimicrobienne est due en fait à trois facteurs :

- ✓ La diminution du pH par la production des acides gras à courtes chaînes (AGCC). L'acidification du contenu colique par ces AGCC favorise la

croissance des bactéries endogènes, en particulier les acido-résistantes, elles-mêmes responsable de la production d'AGCC d'une part. D'autre part, les AGCC semblent moduler la sécrétion de mucus dans le côlon, permettant le maintien d'un pH constant au voisinage des cellules épithéliales. Ils réduisent également la prolifération et/ou l'adhésion à la muqueuse colique de certains germes enteropathogènes, comme *Salmonella typhimurium*, et la production de toxine de *Clostridium difficile*.

- ✓ La production de bactériocines agit comme un véritable antibiotique. Ce fait est déjà connu depuis longtemps dans le monde agroalimentaire (voir tableau 7)[58].

Tableau 7 : Quelques bactériocines et leurs origines [58]

<b>Bactériocines</b>	<b>Probiotiques</b>
acidoline	<i>L. acidophilus</i>
acidophiline	<i>L. acidophilus</i> DDS-1
Bifidine	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
Bulgaricine	<i>L. bulgaricus</i>
Lactacine F	<i>L. johnsonii</i>
lactocidine	<i>L. fermentum</i>
lactococcine	<i>Lactococcus lactiscremoris</i>
nisine	<i>Lactococcus lactis</i>
plantaricine	<i>Lactococcus plantarum</i>
reuterine	<i>Lactobacillus reuteri</i>
sakacine	<i>Lactobacillus sake</i>
subtiline	<i>Bacillus subtilis</i>

- ✓ La production de peroxyde d'hydrogène sert également d'agent bactéricide.

## **2. Les effets indirects**

Ces effets indirects sont dus à une modification de l'écosystème intestinal.

L'interaction hôte-flore n'est encore pas très bien connue. Les signaux moléculaires identifiés sont des peptides formylés, des lipopolysaccharides, des peptidoglycanes composants de la paroi cellulaire et des nucléotides.

L'hôte distingue les signaux émis par les microorganismes grâce aux récepteurs Toll like receptors (TLR) présents dans les cellules épithéliales et sur les cellules périphériques présentatrices d'antigènes. Les cellules utilisent plusieurs TLR pour détecter simultanément différents signaux d'un même microorganisme :

- Les TLR 2 reconnaissent les lipoprotéines et les peptidoglycanes et déclenche la réponse vis-à-vis de bactéries Gram positives et des levures,

- Les TLR 4 médient la réponse aux lipopolysaccharides des bactéries Gram négatives, Les TLR 1 et 6 participent à l'activation des macrophages par les bactéries Gram positives alors que les TLR 5 et 9 reconnaissent respectivement la flagelline et de l'ADN CpG bactérien. L'ADN bactérien stimule les lymphocytes. La stimulation des cellules dendritiques par l'ADN CpG est associée à la production de cytokines de type Th1.

Enfin, les probiotiques influencent le développement des cellules T régulatrices, ce qui permet d'expliquer leur efficacité dans les maladies immunologiques impliquant la réponse Th1 (l'immunité cellulaire) et Th2 (l'immunité humorale).

## 2.1. Les effets des probiotiques proTh1



Figure 24 : Effets bénéfiques des probiotiques proTh1.

## 2.2. Les effets des probiotiques proTh2

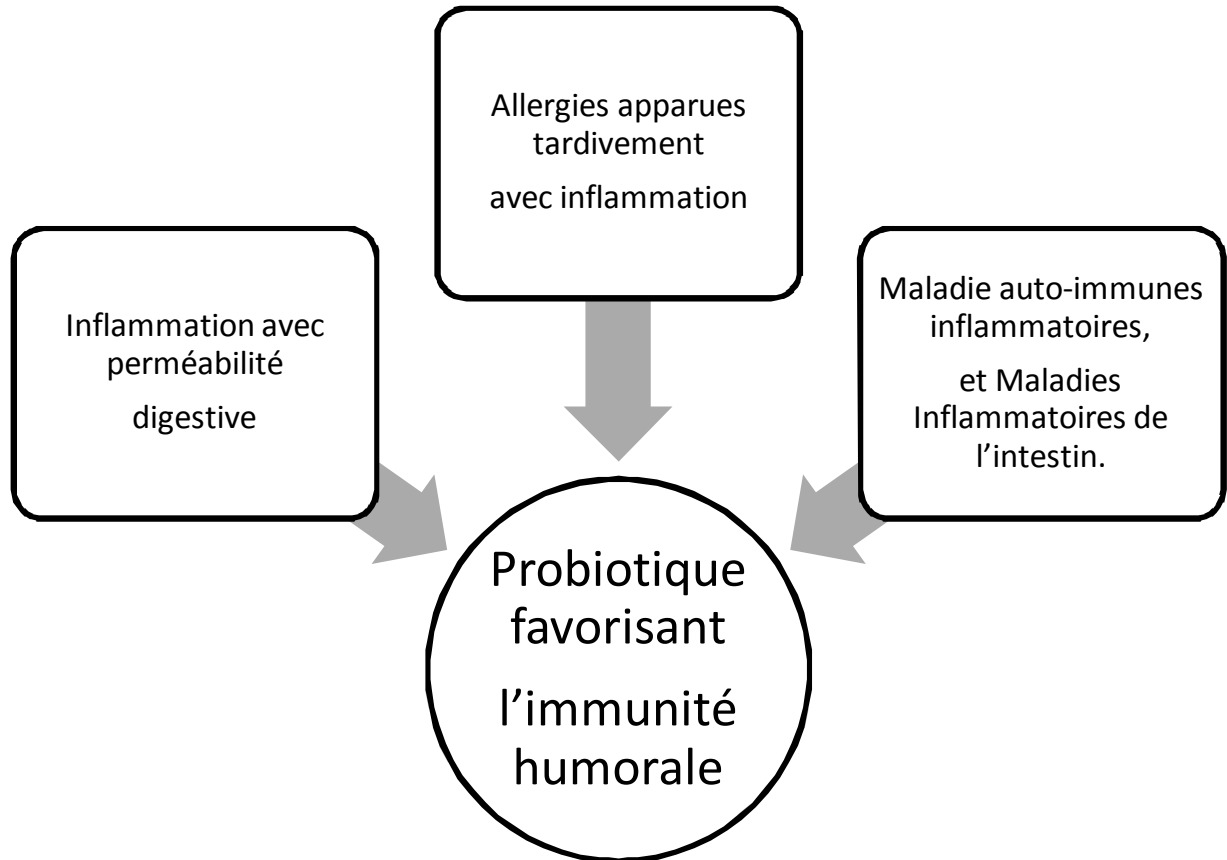


Figure 25 : Effets bénéfiques des probiotiques proTh2.

### **III. EFFET BENEFIQUES SUR LA FLORE VAGINALE**

En gynécologie, les probiotiques sont des lactobacilles. L'idée de suppléer une flore défaillante par une flore de remplacement est séduisante.

In vitro, les qualités de certaines souches de lactobacilles renforcent l'impression d'une implication possible de ces microorganismes dans la prévention des récurrences de vaginose bactérienne.

In vivo, les résultats obtenus sont contrastés. Des résultats encourageants ont été obtenus dans la prévention des récurrences de vaginose bactérienne avec des souches de Lactobacille rhamnosus GR-1 et de *L. reuteri* [89]. Une étude [90] versus placebo utilisant des capsules gynécologiques contenant des *L. gasseri* et des *L. rhamnosus* dix jours par mois pendant trois mois de suite après les règles a montré un allongement du délai de récurrence dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (étude sur 76 patientes au total). Cependant, il est difficile de se faire une exacte opinion sur l'efficacité des probiotiques, même si comme le souligne une étude Cochrane [91], les associations métronidazole /probiotiques et oestriol/probiotiques sont prometteuses.

Les études sont, en effet, très hétérogènes tant en ce qui concerne les souches de lactobacilles utilisées, que les voies d'administration, que les groupes de patientes concernées. Il n'y a aucun consensus, en particulier, sur le mode d'administration : voie orale ? Voie vaginale ? Doit-on utiliser des associations de lactobacilles et si oui, lesquelles ? Quelle durée optimale de traitement ? Quel rythme d'administration ? Autant de questions qui montrent bien que la recherche clinique en matière de probiotiques reste un long chemin.

## **IV. Intérêt des probiotiques en préventifs au niveau des autres flores de l'organisme**

### **1. Flore ORL**

De récentes études ont montré des effets positifs des probiotiques sur le système respiratoire, en particulier dans la prévention et la réduction de la sévérité des infections respiratoires, en raison d'une augmentation des cellules sécrétant des immunoglobulines A dans la muqueuse bronchique. Certaines souches sont capables de diminuer le portage de bactéries pathogènes au niveau nasal et de réduire la fréquence et la durée des infections respiratoires. C'est pourquoi, face aux infections hivernales, certaines sont utilisées pour stimuler la réponse immunitaire, prévenir les infections et aider à la récupération post-infection [92, 93,94].

### **2. Flore cutanée**

Les probiotiques auraient des effets bénéfiques dans les troubles cutanés d'ordre allergique. Ils joueraient notamment un rôle dans la prévention de la dermatite atopique. Des études portant sur des mères issues de famille atopique (ayant au moins un membre direct atteint d'eczéma, de rhinite allergique ou d'asthme) et traitées par *L. rhamnosus* avant l'accouchement, après, puis au cours de l'allaitement, ont révélé que la fréquence de survenue de dermatite atopique était réduite de moitié chez les enfants ayant reçu des probiotiques [95].





## CHAPITRE 6



## CHAPITRE 6 : DYNAMISME COLLECTIVE DES FLORES COMMENSALES : LE MODELE DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

### I. INTRODUCTION

*Staphylococcus aureus* occupe encore aujourd'hui, de part sa virulence et sa résistance aux antibiotiques usuels, une grande importance en pathologie humaine. Cette bactérie à paroi Gram positive, sans flagelle, pouvant croître en conditions aérobies ou anaérobies, appartenant à la famille des Micrococcaceae, est un commensal de la peau et des muqueuses de l'Homme.

Les fosses nasales antérieures constituent, avec les zones humides de la peau (aisselle, poignets, périnée...), le site essentiel de *S. aureus* (voir figure 26) [96].

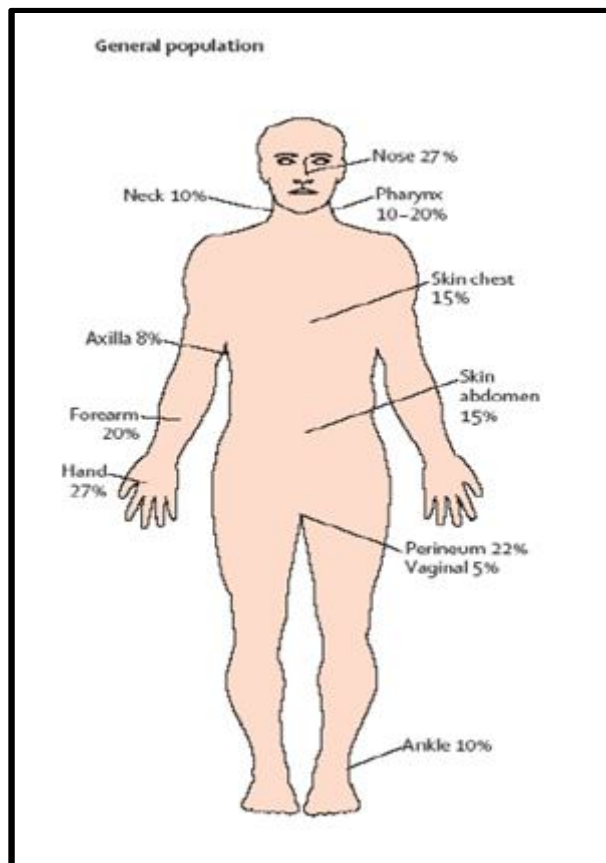


Figure 26 : Colonisation humaine par *Staphylococcus aureus*

## **II. LE PORTAGE DE *S. AUREUS* CHEZ L'INDIVIDU SAIN**

Le portage de *S. aureus* au sein de la population varie considérablement en fonction des pays, avec plus de 30 % de porteurs dans les pays industrialisés (États-Unis, Pays-Bas) et environ 15% dans les pays en voie de développement. Mais toutes s'accordent à dire qu'environ 20% de la population sont des porteurs permanents. Parmi ces 20% de porteurs sains, il semblerait que la grande majorité soit colonisée par des souches sensibles à la méthicilline (MSSA), avec seulement 1 à 3% des souches isolées résistantes à la méthicilline (MRSA). Ces porteurs sains servent de réservoir à la bactérie et permettent sa dissémination au sein de la population, ces souches peuvent devenir pathogènes dans certains cas. Donc quels sont les facteurs de risque qui permettent le passage de *S. aureus* du portage à l'infection ?

## **III. PASSAGE DU PORTAGE A L'INFECTION**

La plupart des personnes colonisées par *S. aureus* ne développant pas d'infection, elles n'ont pas de symptômes non plus. Toutefois, si cette bactérie parvient à pénétrer dans le corps, elle peut causer une infection.

La transmission se fait dans la plupart des cas par le biais de mains contaminées, soit de manière directe parce que la personne est porteuse saine soit de manière indirecte parce qu'elle s'est transitoirement contaminée auprès d'un autre réservoir. La contamination par contact avec des sources environnementales est beaucoup plus rare.

L'intoxication alimentaire est également un mode de contamination possible dans le cas de souches excréant des entérotoxines.

Il semblerait que les porteurs soient plus à même de développer des infections à *S. aureus* que les non porteurs et ce d'autant plus s'ils sont colonisés par une souche résistante à la méthicilline. Dans tous les cas, ils constituent un réservoir de la bactérie

qui pourra être à l'origine d'une infection lors d'effractions cutanées ou d'immunodépression chez le porteur ou toute personne en contact [97].

La vie en communauté, les contacts rapprochés et le manque d'hygiène ont été établis comme des facteurs de risque. Paradoxalement, un accès aux antibiotiques et des traitements antérieurs sont également des facteurs de risques [97].

L'âge apparaît comme un facteur déterminant dans la gravité de l'infection avec une atteinte plus importante chez les personnes âgées (>65) et les jeunes enfants. Ainsi toute personne ayant une atteinte de la fonction leucocytaire ou plus généralement du système immunitaire, est plus à même de développer une infection à *S. aureus* [97].

Les cathéters sont aussi reconnus comme favorisant l'infection à *S. aureus*, en effet ils traumatisent l'endothélium vasculaire et provoquent la formation de thrombus favorisant l'adhérence des bactéries [97]. C'est également le cas des sutures qui perturbent la phagocytose et favorisent l'infection à *S. aureus* [97].

Ces facteurs de risques ont cependant attirés l'attention sur ce germe pour développer des méthodes de typage qui vont permettre de typer les souches de *S. aureus*.

#### **IV. METHODES DE TYPAGE**

Les méthodes de génotypage des souches bactériennes sont utilisées pour permettre une meilleure compréhension des dynamiques des infections bactériennes.

En ce qui concerne plus précisément l'infection à *S. aureus*, différentes techniques sont utilisées. Ces techniques comprennent l'électrophorèse en champ pulsé (pulsed-field gel electrophoresis ou PFGE), le séquençage de 7 gènes de ménage (multilocus sequence typing ou MLST), le séquençage du gène de la protéine A (*spatyping*), le typage des répétitions en tandem polymorphes (multi locus VNRT analysis ou MLVA) et le typage de la cassette *SCCmec*, uniquement présente chez les

*S. aureus* méticilline résistant (SAMR). Ces méthodes, même si elles présentent toutes un bon pouvoir discriminant, sont complémentaires, permettant ainsi d'apporter chacune leurs propres qualités spécifiques et d'affiner les études épidémiologiques.

## **V. MECANISMES DE VIRULENCE DE *S. AUREUS* CHEZ L'HOMME**

La Pathogénicité des infections à *S. aureus* est liée à sa capacité à coloniser les tissus de l'hôte, à proliférer et à contourner le système de défense immunitaire grâce à des facteurs de virulence spécifiques facteurs d'adhésion, production d'enzymes et de toxines. Les composés toxiques peuvent être classés en superantigènes, en toxines formant des pores ou « pore forming toxins », protéases et toxines ADP-ribosylantes. Parmi ces toxines, certaines sont responsables de syndromes spécifiques [97].

Les étapes de colonisation, prolifération et contournement du système immunitaire de l'Homme par *S. aureus* seront détaillées dans la partie qui suit.

### **➤ Colonisation de l'hôte :**

*S. aureus* possède un grand nombre de protéines de surface dénommées adhésines de la classe MSCRAMMs « Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules » [98], tel que leur classification l'indique, elles permettent une adhésion spécifique à des composants du tissu de l'hôte. On citera la protéine liant le fibrinogène (Clumping factor A ou ClfA), les protéines liant la fibronectine FnBPA et FnBPB (fibronectin-binding protein A et B) [99], la protéine liant le collagène (Cna) ainsi que la protéine liant l'élastine (EbpS ou ElastinbindingProtein) [98]. D'autres protéines de surface décrites également chez *S. aureus* peuvent avoir un rôle dans la colonisation comme Eap (for Extracellular adherence protein, Ebh (for Extracellular matrix binding homologue protein) et Emp (for Extracellular matrix bindingprotein) [100].

➤ **Prolifération tissulaire :**

Après son adhésion aux tissus grâce aux protéines spécifiques décrites précédemment, *S. aureus* sécrète de nombreuses enzymes extracellulaires qui lui permettent de détériorer les tissus de l'hôte. Parmi ces enzymes, on cite : les protéases, l'élastase, et la hyaluronidase [101]. Simultanément, la production de toxines par *S. aureus* telles que les hémolysines  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , et  $\gamma$ , la leucocidine et les toxines formant des pores qui peuvent lyser les membranes cytoplasmiques des cellules immunitaires, favorisent la multiplication et la propagation du pathogène. Le système immunitaire de l'hôte est alors stimulé pour combattre l'infection mais est-ce toujours efficace ?

➤ **Contournement du système immunitaire :**

Pour expliquer le passage à l'infection il est à noter que *S. aureus* est doté de facteurs qui lui permettent d'échapper au système de défense de l'hôte (figure 27). Tout d'abord, il est partiellement protégé de la phagocytose grâce à la capsule polysaccharidique qui décore sa paroi externe. Ce pathogène produit des protéines CHIPS (CHemotaxis Inhibitory Protein of Staphylococci), présentes chez environ 60% des souches de *S. aureus*, qui se lient à certains récepteurs de leucocytes et empêchent leur recrutement vers le site d'infection. De plus, la protéine A de *S. aureus* est capable de neutraliser les anticorps en se liant à leur partie fixe. *S. aureus* sécrète également une sérine protéase V8 qui clive les chaînes lourdes d'immunoglobulines.

Ces trois mécanismes de virulence sont accentués par la capacité de *S. aureus* à former des biofilms tridimensionnels lors du cycle infectieux. En effet, lors de la phase initiale de construction de ces biostructures, la synthèse de matrice exopolymérique par les cellules adhérentes va renforcer leur ancrage aux tissus et favoriser leur colonisation et prolifération chez l'hôte. Le développement d'assemblages biologiques tridimensionnels va également conférer aux cellules de nouvelles propriétés leur permettant en particulier une très forte aptitude à résister aux agressions locales du système immunitaire : résistance à la prédation des macrophages, la matrice

exopolymérique leur condamnant l'accès aux cellules cible, résistance au stress oxydant associé à une réponse inflammatoire par une physiologie adaptée mais également, à l'action des antibiotiques utilisés pour juguler l'infection. En échappant à la fois au système immunitaire de l'hôte et aux traitements prophylactiques, *S. aureus* possède une très grande faculté à persister dans l'organisme (parfois pendant plusieurs années)... l'infection devient alors chronique [102].

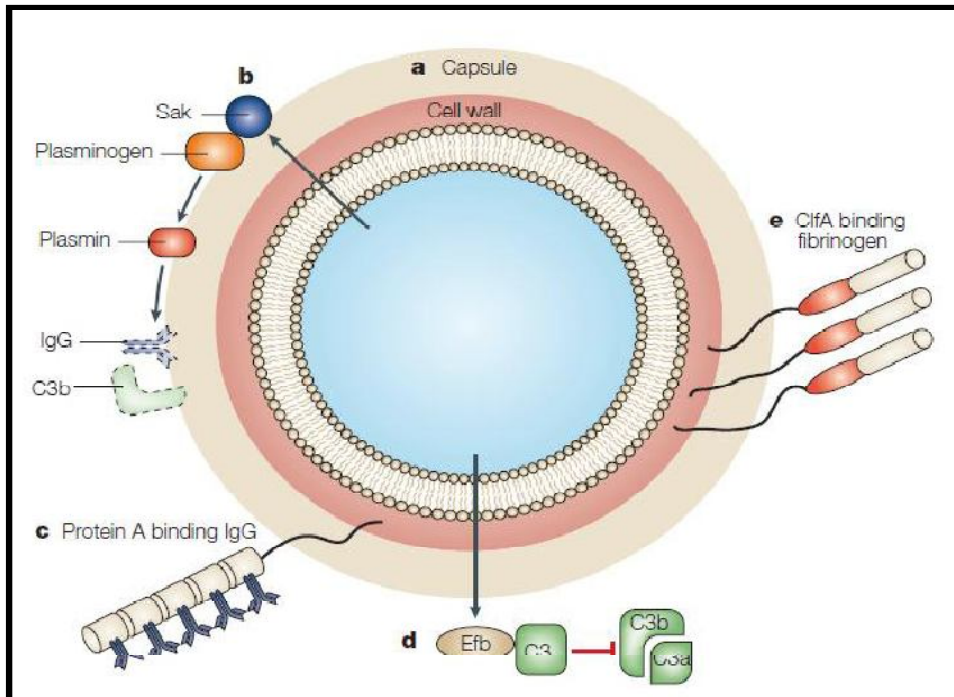


Figure 27 : Mécanismes d'échappement de *S. aureus* à l'opsonophagocytose [103].

Commentaire :

Cette figure illustre : (a) la capsule polysaccharidique qui empêche l'accès des neutrophiles pour leur fixation au complément et à l'anticorps. (b) l'enzyme staphylokinase extracellulaire (Sak) active le plasminogène lié à la cellule et coupe IgG et C3b. (c) la protéine A avec 5 domaines de fixation pour l'immunoglobuline G (IgG). (d) la protéine extracellulaire liant le fibrinogène (Efb) se lie au complément C3 et bloque son dépôt sur la surface de la bactérie, l'inactivation du complément C3 empêche l'opsonisation. (e) le Clumping facteur A (ClfA) se fixe à la chaîne- $\gamma$  du fibrinogène.



## CONCLUSION





## **CONCLUSION**

Les quatre flores bactériennes commensales de l'Homme (cutanée, respiratoire, génitale et digestive), contribuent à assurer un équilibre dans le développement harmonieux de l'individu grâce à la présence d'un effet barrière, ce qui constitue une défense antibactérienne efficace.

L'altération de ces flores commensales s'accompagne d'une plus grande facilité d'implantation de diverses espèces capables de créer des infections opportunistes sur des terrains favorables ou immunodéprimés.

Pour contrecarrer ces altérations, les probiotiques par leur pouvoir d'implantation au moins temporairement, dans l'appareil gastro-intestinal de celui qui les consomme, ils pourraient être employés comme véhicules pour transporter des gènes. Une fois le gène intégré au probiotique, le microorganisme pourrait élaborer des composés tels que les vitamines, l'insuline ou la lysine, par exemple. Ces produits pourraient être élaborés lors de la croissance du probiotique puis sécrétés dans le milieu intestinal.

Cependant, les barrières scientifiques sont nombreuses pour atteindre cet objectif. Il faut aussi intégrer les réticences et contraintes politiques et sociales liées à l'introduction sur le marché de nourriture génétiquement modifiée. Néanmoins, les progrès scientifiques devraient permettre de fabriquer ces probiotiques modifiés et apporter la preuve de leur totale innocuité, afin de permettre leur approbation par les professionnels de santé, les responsables politiques et bien sûr les consommateurs. Les enjeux économiques sont très importants.



## *RESUME*



## **RESUME**

**Titre : Flores bactériennes commensales de l'Homme sain et malade.**

**Auteur : Benarina Fatima zahra**

**Mots clés : flores bactériennes commensales - effet de barrière-probiotique.**

Les flores bactériennes commensales de l'Homme regroupent des micro-organismes présents à l'état normale dans ou sur les individus, variable selon les sites, l'âge et l'environnement.

Ces bactéries commensales peuvent être réparties en 4 flores principales (cutanée, respiratoire, génitale et digestive), qui participent activement au maintien de la santé.

Parmi les flores les plus complexes c'est la flore du tube digestif qui porte en permanence environ 100 milliards de bactéries, présentes tout au long du tractus digestif, elle est essentiellement localisée dans le côlon.

Concernant la flore cutanée, elle est variable en qualité et en quantité selon la topographie, on cite la flore résidente et la flore transitoire qui est plus polymorphe et peut comporter des germes potentiellement pathogènes, provenant du tube digestif ou du rhinopharynx.

La flore de l'arbre respiratoire supérieure est très variable et abondante au niveau du rhinopharynx. Elle contient de nombreux opportunistes majeurs. l'arbre respiratoire inférieur est stérile.

Enfin la flore génitale joue un rôle de protection essentiel chez la femme; formée surtout par les lactobacilles ou bacilles de Döderlein, et leur concentration peut atteindre  $10^7$  UFC par ml de sécrétions vaginales, leur présence assure l'équilibre écologique du vagin.

Ces flores bactériennes commensales jouent un véritable rôle de protection de l'organisme face à des infections par la présence d'une véritable homéostasie bactérienne. Mais tout désordre de cette homéostasie entraîne des troubles tels que les vaginoses bactériennes et les infections à *Clostridium difficile*.

Pour moduler ces écosystèmes microbiens, les probiotiques sont avérés la meilleure solution pour restaurer l'effet de barrière surtout que leur objectif étant d'apporter, à un moment donné, un soutien immunitaire et une barrière de défense contre des agents pathogènes.

## **SUMMARY**

**Title: commensal bacterial floras of healthy and diseased Human**

**Author: Fatima zahra**

**Keywords: commensal bacterial flora - effect of barrier-probiotic.**

Human Commensal bacterial floras include micro-organisms that are usually present on or in individuals, variable depending on the site, age and environment. These commensal bacteria can be divided into 4 main floras (skin, respiratory, digestive and genital), that actively participate in maintaining health.

Among the more complex flora is the digestive tract flora who are constantly having about 100 billion bacterias present throughout the digestive tract, which is mainly located in the colon.

Concerning skin flora, it is variable in quality and quantity according to the topography; the resident flora and transient flora which are polymorphic and can contain potentially pathogenic germs from the digestive tract or nasopharynx.

The floras of the upper respiratory tract are highly variable and abundant in the nasopharynx. It contains many major opportunistic. In the trachea, the floras are minimal and actively opposed by the mucus, cilia, macrophages, etc. .... the lower respiratory tract is sterile.

Finally genital flora play an essential protection for women, formed mainly by the lactobacilli or Döderlein bacilli, and their concentration can reach  $10^7$  UFC per ml of vaginal secretions; their presence ensures the ecological balance of the vagina.

These commensal bacterial flora play an important role in protecting the body from infections due to the presence of a true bacterial homeostasis. But any disruption homeostasis will result in disorders such as bacterial vaginosis and *Clostridium difficile* infections.

To modulate these microbial ecosystems, probiotics have proven to be the best solution to restore the barrier effect especially since their objective is to provide, at a given moment, immune support and defense barrier against pathogens.

## ملخص

**العنوان:** الفلورا البكتيرية المتعايشة عند الإنسان السليم والمريض

**من طرف:** فاطمة الزهراء بنعريشة

**الكلمات الأساسية:** الفلورا البكتيرية المتعايشة، عامل الصد، البروبيوتك

عند الإنسان ، تضم الفلورا البكتيرية المتعايشة مجموعة من الكائنات الحية الدقيقة، المتغيرة حسب الموقع والعمر والبيئة.

ويمكن تقسيم هذه البكتيريات المتعايشة إلى أربع فلولارات رئيسية؛ على مستوى الجلد، الجهاز التنفسي، الجهاز الهضمي والجهاز التناسلي، حيث تساهم في الحفاظ على صحة الجسم.

نميز من بين الفلولارات الأكثر تعقيدا فلورة الجهاز الهضمي التي تحتوي على 100 مليار بكتيريا والمتمركزة أساسا على مستوى القولون.

بالنسبة للفلورا الجلدية فهي متغيرة حسب النوعية، الكمية والتموضع ونذكر الفلورا المقيمة والفلورا العابرة وهي متعددة الأشكال، ويمكن أن تحتوي على الجراثيم الممرضة، القادمة من الجهاز الهضمي أو البلعوم الأنفي.

فلورة الجهاز التنفسي العلوي جد متغيرة ووفيرة على مستوى البلعوم الأنفي وتحتوي على عدد هائل من البكتيريات الانتهازية. أما على مستوى القصبة الهوائية فالفلورا جد قليلة بسبب تواجد المخاط، الأهداب، البلعميات... ويعتبر الجهاز التنفسي السفلي خالي من البكتيريات.

تلعب فلورا الجهاز التناسلي دورا هاما في حماية المرأة من التعفونات والتي تتكون أساسا من اکتوباسيلوس أو عصيات دودرلاين، وقد يصل تركيزها إلى  $10^7$  وحدة مكونة مستعمرة في المليلتر الواحد من الإفرازات المهبلية وهي تضمن التوازن الإيكولوجي للمهبل.

تلعب الفلولارات البكتيرية المتعايشة دورا أساسيا في حماية الجسم من التعفونات بفضل وجود التوازن البكتيري. لكن أي خلل في هذا التوازن يسبب اضطرابات خطيرة على سبيل المثال التهاب المهبل البكتيري أو التعفونات المطثية العسيرة.

لتعديل هذه النظم الإيكولوجية الميكروبية، يعتبر البروبيوتك الحل الأفضل لاستعادة عامل الصد خصوصا أن هدف البروبيوتك هو توفير دعم مناعاتي وحاجز دفاع ضد مسببات الأمراض.



## *REFERENCE*



- [1] Rosenthal, M., Goldberg, D., Aiello, A., Larson, E. and Foxman, B. (2011). Skin microbiota: Microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infect Genet Evol* 11, 839-848.
- [2] Foxman, B., Goldberg, D., Murdock, C., Xi, C. and Gilsdorf, J.R. (2008) Conceptualizing human microbiota: from multicelled organ to ecological community. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2008, 613979.
- [3] Kranich, J., Maslowski, K.M. and Mackay, C.R. (2011). Commensal flora and the regulation of inflammatory and autoimmune responses. *Semin Immunol* 23, 139-145.
- [4] Tlaskalova-Hogenova, H., Stepankova, R., Hudcovic, T., Tuckova, L., Cukrowska, B.,Lodinova-Zadnikova, R., Kozakova, H., Rossmann, P., Bartova, J., Sokol, D., Funda, D.P., Borovska, D., Rehakova, Z., Sinkora, J., Hofman, J., Drastich, P. and Kokesova, A. (2004) Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett* 93, 97-108.
- [5] Sixou, M., Diouf, A. and Alvares, D. (2007) Biofilm buccale et pathologies buccodentaires. *Antibiotiques* 9, 181-188.
- [6] G. J. Tortora, B. R. Funke, C. L. Case, L. Martin, (2012)., Introduction à la microbiologie, 2e édition, ERPI, 88-100.
- [7] Blaser MJ. Harnessing the power of the human microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(14):6125-6.

- [8] Corthier G et al. Diversité du microbiote et de ses fonctions. *Obes* 2007; 2(3):215-20. 3. Solt I et al. The human microbiome. *Harefuah* 2011; 150(5):484-8.
- [9] Martini MC (2006) Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. Deuxième Edition. Editions Tec et Doc Lavoisier.
- [10] Marples MJ (1969) The normal flora of the human skin. *Brit. J. Derm.* 81 (suppl 1): 2-13.
- [11] Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ (2001) Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 6(3): 170-174.
- [12] Masako K, Hideyuki I, Shigeyuki O, Zenro I (2005) A novel method to control the balance of skin microflora. Part 1. Attack on biofilm of *Staphylococcus aureus* without antibiotics. *Journal of Dermatological Science*, 38: 197- 205.
- [13] Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR, Maibach HI (1983) The *Staphylococcus aureus* receptor for fibronectin. *J. Invest. Dermatol.* 80: 494-496.
- [14] Hentges DJ (1993) The anaerobic microflora of the human body. *Clin. Infect. Dis.* 16 : 175-180.
- [15] Humbert P (2003) Conséquences fonctionnelles des perturbations des lipides cutanés. Colloque sur les lipides de la peau. *Pathologie Biologie.* 51 : 271-274.
- [16] Burkhart (2003) Microbiology's principle of biofilms as a major factor in the pathogenesis of acne vulgaris. *International Journal of Dermatology.* 42: 925-927.



- [17] Savage, D.C. (1977) Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 31: 107-133.
- [18] Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577–594.
- [19] Rambaud, J., Buts, J., Corthier, G., & Flourié, B. (2004). Flore microbienne intestinale. PARIS: John Libbey Eurotext.
- [20] Raibaud P Main unsolved problems in human gastrointestinal tract microecology. *Microecol Ther* 1996; 24: 1-9.
- [21] Brandi G, Pisi A, Biasco G. Ultrastruttura e microecologia del canale alimentare. EDRA Medical Publishing and New Media. Boulogne 1996 : 43-53.
- [22] Marteau P, Pochart P, Dore J, Bernalier A, Corthier G, Rambaud JC Composition of the caecal flora in healthy humans and comparison with the fecal flora. *Gut* 1996; 39 : A135.
- [23] Pochart P, Lemann F, Flourie B, Pellier P, Goderel I, Rambaud JC Pixigraphic sampling to enumerate methanogens and anaerobes in the right colon in healthy humans. *Gastroenterology* 1993; 105: 1281-1285.
- [24] Ducluzeau R, Bellier M, Raibaud P Transit digestif de divers inoculums bactériens introduits per os chez des souris axéniques et holoxéniques (conventionnelles) : effet antagoniste de la microflore du tractus gastro-intestinal. *Zentralbl Bakteriologie Parasitenkunde Infektionskrankheiten Hygiene* 1970; 213 : 533-548.

- [25] ZARIFFARD MR, SAIFUDDIN M, SHA BE, et al. Detection of bacterial vaginosis-related organisms by real time PCR for Lactobacilli, Gardnerella vaginalis and Mycoplasma hominis. FEMS Immunol Med Microbiol 2002; 34: 277-81.
- [26] David LM et al. Genital colonisation and infection with Candida in heterosexual and homosexual males. Genitourin Med 1997; 73: 394-96.
- [27] Janier M et al. Male urethritis with or without discharge: a clinical and microbiological study. Sex Transm Dis 1995; 22: 244-52.
- [28] Fitzsimmons N. and Berry D. (1994) Inhibition of Candida albicans by Lactobacillus acidophilus: evidence for the involvement of a peroxidase system. Microbios 80:125-133.
- [29] MacLean N. and MacGroarty J. (1996) Growth inhibition of metronidazole-susceptible and metronidazole-resistant strains of Gardnerella vaginalis by lactobacilli in vitro. Applied and Environmental Microbiology 62(3):1089-1092.
- [30] Juarez M., Ocana V., Wiese B. and Nader-Macias M. (2003) Growth and lactic acid production by vaginal Lactobacillus acidophilus CRL 1259, and inhibition of uropathogenic Escherichia coli. Journal of Medical Microbiology 52(12):1117-1124.
- [31] Lepargneur J. and Rousseau V. (2002) Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 31:485-494.

- [32] Eschenbach D., Davick P., Williams B., Klebanoff S., Young-Smith K., Citchlow C. and Holmes K. (1989) Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *Journal of Clinical Microbiology* 27:151-256.
- [33] Ocana V. and Nader-Macias M. (2004) Production of antimicrobial substances by lactic acid bacteria II: screening bacteriocin-producing strains with probiotic purposes and characterization of *Lactobacillus* bacteriocin. *Methods in Molecular Biology* 268:347-354.
- [34] Boskey E., Cone R., Whaley K. and Moench T. (2001) Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Human Reproduction* 16(9):1809-1813.
- [35] Ocana. and Nader-Macias M. (2001) Adhesion of *Lactobacillus* vaginal strains with probiotic properties to vaginal epithelial cells. *Biocell* 25(3):265-273.
- [36] Famularo G., Pieluigi M., Coccia R., Mastroiacovo P. and DeSimone C. (2001) Microecology, bacterial vaginosis and probiotics : perspectives for bacteriotherapy. *Medical Hypothesis* 56(4):421-430.
- [37] Boris S., Suarez J., Vazques F. and Barbes C. (1998) Adherence of Human vaginal *Lactobacilli* to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infection and Immunity* 66(5):1985-1989.
- [38] Boris S. and Barbes C. (2000) Role played by *lactobacilli* in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes and Infections* 2(5):543-546.

- [39] Nagy E., Froman G. and Mardh P. (1992) Fibronectin binding of *Lactobacillus* species isolated from women with and without bacterial vaginosis. *Journal of Medical Microbiology* 37:38-42.
- [40] Velraeds M., VanDeBelt-Gritter B., Busscher H., Reid G. and VanDerMei H. (2000) Inhibition of uropathogenic biofilm growth on silicone rubber in human urine by lactobacilli a teleologic approach. *World Journal of Urology* 18(6):422-426.
- [41] Mastromarino P., Brigidi P., Macchia S., Maggi L., Pirovano F., Trinchieri V., Conte U. and Matteuzi D. (2002) Characterization and selection of vaginal *Lactobacillus* strains for the preparation of vaginal tablets. *Journal of Applied Microbiology* 93(5):884-893.
- [42] Boris S., Suarez J. and Barbes C. (1997) Characterization of the aggregation promoting factor from *Lactobacillus gasseri*, a vaginal isolate. *Journal of Applied Microbiology* 83(4):413-420.
- [43] Reid G., Sanders M., Gaskins H., Gibson G., Mercenier A., Rastall R., Roberfroid M., Rowland I., Cherbut C. and Klaenhammer T. (2003) New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology* 37(2):105-18.
- [44] Ley, R. E., F. Backhed, et al. (2005). "Obesity alters gut microbial ecology." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(31): 11070-5.
- [45] Goldsby, R. A., T. J. Kindt, et al. (2000). "Immunology "88(32):10-8.

- [46] Kraehenbuhl, J. P. and M. R. Neutra (2000). "Epithelial M cells: differentiation and function." *Annu Rev Cell Dev Biol* 16: 301-32.
- [47] Sixou, M., Diouf, A. and Alvares, D. (2007) Biofilm buccale et pathologies buccodentaires. *Antibiotiques* 9, 181-188.
- [48] Costerton, J.W., Stewart, P.S. and Greenberg, E.P. (1999) Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science (New York, NY)* 284, 1318-1322.
- [49] Rotimi VO, Duerden BI. The development of the bacterial flora in normal neonates. *J Med Microbiol* 1981; 14: 51-62.
- [50] Sarkany I, Gaylarde CC. Bacterial colonisation of the skin of the newborn. *J Pathol Bacteriol* 1968 ; 95 : 115-122
- [51] Marples RR, Kligman AM. Ecological effects of oral antibiotics on the microflora of human skin. *Arch Dermatol* 1971; 103: 148-153
- [52] Melby LD. Clinical pharmacology of systemic steroids. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 511-527.
- [53] Roth RR, James WD. Microbiology of the skin: resident flora, ecology, infection. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 367-390.
- [54] Leyden JJ, McGinley KJ. Effect of 13-cis-retinoic acid on sebum production and *Propionibacterium acnes* in severe nodulocystic acne. *Arch Dermatol Res* 1982; 272: 331-337.

- [55] Dekio, I., Hayashi, H., Sakamoto, M., Kitahara, M., Nishikawa, T., Suematsu, M. and Benno, Y. (2005) Detection of potentially novel bacterial components of the human skin microbiota using culture-independent molecular profiling. *Journal of medical microbiology* 54, 1231-1238.
- [56] Otto, M. (2008) Staphylococcal biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol* 322, 207-228.
- [57] Hopkins, M. J. and G. T. Macfarlane (2002). "Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection." *J Med Microbiol* 51(5): 448-54.
- [58] Mouton, G. (2007). *Ecosystème intestinal et santé optimale* (Vol. I, 3ème édition.). Embourg: Resurgence.
- [59] Seignalet, J. (2004). *L'alimentation ou la troisième médecine* (Vol. 5ème édition). Paris: François-Xavier de Guibert.
- [60] Sullivan, A., C. Edlund, and C. E. Nord. 2001. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 1:101-14.
- [61] Edlund, C., and C. E. Nord. 2000. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 46 Suppl 1:41-8; discussion 63-5.
- [62] Patterson JL, Stull-Lane A, Girard PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation, and cytotoxicity suggest a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology* 2010;156:392-9.

- [63] Harwich Jr MD, Alves JM, Buck GA, Strauss III JF, Patterson JL, Oki AT, et al. Drawing the line between commensal and pathogenic *Gardnerella vaginalis* through genome analysis and virulence studies. *BMC Genomics* 2010; 11:375.
- [64] Sullivan, A., C. Edlund, and C. E. Nord. 2001. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 1:101-14.
- [65] Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:273-80.
- [66] Bassaris HP, Lianou PE, Legakis NJ, Papavassiliou JT. Interaction between *Clostridium difficile* and polymorphonuclear leucocytes from the elderly and post-operative cancer patients: phagocytosis and bactericidal function. *Med Microbiol Immunol* 1984; 173:49-55.
- [67] Enck P, Zimmermann K, Rusch K, Schwiertz A, Klosterhalfen S, Frick JS. The effects of ageing on the colonic bacterial microflora in adults. *Z Gastroenterol* 2009; 47:653-8.
- [68] Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiote in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008;197:435-8.

- [69] Alm B, Erdes L, Möllborg P, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics* 2008;121: 697-702.
- [70] Hildebrand H, Malmberg P, Askling J, et al. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:961-6.
- [71] Ling XZ, Kong MJ, Liu F, Zhu BH, Chen YX, Wang ZY, et al. Molecular analysis of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics* 2010; 11:488.
- [72] Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353:1899–911.
- [73] Patterson JL, Stull-Lane A, Girard PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation, and cytotoxicity suggest a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology* 2010; 156:392–9.
- [74] Harwich Jr MD, Alves JM, Buck GA, Strauss III JF, Patterson JL, Oki AT, et al. Drawing the line between commensal and pathogenic *Gardnerella vaginalis* through genome analysis and virulence studies. *BMC Genomics* 2010; 11:375.
- [75] Teixeira GS, Soares-brandao KM, Sampaio JL, Nardi RM, Mendonça M, Almeida RB, et al. Antagonism and synergism in *Gardnerella vaginalis* strains isolated from women with bacterial vaginosis. *J Med Microbiol* 2010; 59: 891–7.



- [76] Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, De Backer E, Temmerman M, Vanechoutte M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiol* 2009; 2(9):116.
- [77] Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74:14–22.
- [78] Nugent R, Krohn M, Hillier S. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram strain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29:297–301.
- [79] Wiggins R, Crowley T, Horner PJ, Soothill PW, Millar MR, Corfield AP. Use of 5- bromo-4-chloro-3-indoyl-a-D-N-acetylneuraminic acid in a novel spot test to identify sialidase activity in vaginal swabs from women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2000;38(8):3096–7.
- [80] Lopes Dos Santos Santiago G, Deschagh P, El Aila N, Kiama TN, Verstraelen H, Jefferson KK, et al. *Gardnerella vaginalis* comprises three distinct genotypes of which only two produce sialidase. *A J Obstet Gynecol* 2011; 204(5):450.e1–7.
- [81] FAO/OMS. (2001). Report of a joint FAO/OMS Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional properties of Probiotics in food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, ARGENTINE.

- [82] Vergin, F. (1954). Anti -und probiotika. *Hippokrates* (25), pp. 16-119.
- [83] GIBSON G.R., ROBERFROID M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota : introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.*, 1995, 125: 1401-12.
- [84] BERGMARK S. Ecological control of the gastrointestinal tract: the role of probiotic flora. *Gut*, 1998, 42: 2-7.
- [85] Collado, M.C., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Calabuig, M., and Sanz, Y. (2009) Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol* 62: 264-269.
- [86] Rambaud, J., Buts, J., Corthier, G., & Flourié, B. (2004). *Flore microbienne intestinale*. PARIS: John Libbey Eurotext.
- [87] FAO/OMS. (2002). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario, CANADA.
- [88] Nutergia. (2010). Ecosystème Intestinal, stress et Nutrition Cellulaire Active. Capdenac. 13 (10), 1143-1147.
- [89] Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections – a systematic review. *J Chemother* 2009; 21(3):243–52.
- [90] Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health* 2008; 8:3.

- [91] Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4).
- [92] Schneider SM. Probiotiques. *Médecine des maladies métaboliques*. 2008;2:363-7.
- [93] Aureli P. Probiotics and health: an evidence-based review. *Pharmacological Research*. 2011;63:366-76.
- [94] Bernier L. Les probiotiques en 2010 : une revue de la littérature. 2010. Thèse Pharm: Université d'Angers. 2010.
- [95] Guerin E. Dermatitis atopiques et conseils à l'officine. 2006. Thèse Pharm : Université d'Angers. 2006; 98.
- [96] Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus* ? *Trends Microbiol* 2001;9:605-10.2 : Sivaraman 2009
- [97] Lowy, F.D. (1998) *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 339, 520-532.
- [98] Foster, T.J. and Hook, M. (1998) Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology* 6, 484-488.
- [99] Greene, C., McDevitt, D., Francois, P., Vaudaux, P.E., Lew, D.P. and Foster, T.J. (1995) Adhesion properties of mutants of *Staphylococcus aureus* defective in fibronectin-binding proteins and studies on the expression of *fnb* genes. *Molecular microbiology* 17, 1143-1152.

- [100] Hussain, M., Becker, K., von Eiff, C., Schrenzel, J., Peters, G. and Herrmann, M. (2001) Identification and characterization of a novel 38.5-kilodalton cell surface protein of *Staphylococcus aureus* with extended-spectrum binding activity for extracellular matrix and plasma proteins. *Journal of bacteriology* 183, 6778-6786.
- [101] Vincenot, F., Saleh, M. and Prévost, G. (2008) Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. *Revue Francophone des Laboratoires* 407, 61-69.
- [102] Leid, J.G., Shirtliff, M.E., Costerton, J.W. and Stoodley, P. (2002) Human leukocytes adhere to, penetrate, and respond to *Staphylococcus aureus* biofilms. *Infect Immun* 70, 6339-6345.
- [103] Foster, T.J. (2005) Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol* 3, 948-958.

# *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أحس بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - السويسي  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 15

سنة: 2014

## الفلورا البكتيرية المتعايشة عند الإنسان السليم والمريض

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

الآنسة: فاطمة الزهراء بنعربينة

المزادة في: 30 يونيو 1988 بالدار البيضاء

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الفلورا البكتيرية المتعايشة - عامل الصد - البروبيوتك.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: مريم الشادلي

أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية