



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 20

MICROBIOTE INTESTINAL ET OBESITE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Chadia BENHAMOU

Née le 28 Janvier 1998 au Canada

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Microbiote intestinal ; Obésité ; Akkermansia muciniphila ; Lipogenèse ;
Transplantation du microbiote fécal.

Membres du Jury :

Monsieur Taoufiq DAKKA

Professeur de Physiologie

Monsieur Badr Eddine LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

Madame Hafida NAOUI

Professeur de Parasitologie Mycologie

Madame Hakima KABBAJ

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

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 :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la EMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de EMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

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

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. ALAyachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 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. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI 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 Meryem
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.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

****Enseignant militaire***

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 *

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 *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI EL Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*





A ma très chère maman :

A celle qui m'a soutenu pendant toutes ces années d'études. Je vois en toi une maman parfaite, toujours prête à se sacrifier pour le bonheur et la réussite de ses enfants.

J'espère t'avoir rendu fier de ce que je suis devenue. Un grand merci à toi d'avoir veillé sur moi et fait de moi la personne que je suis.

A mon très cher papa:

A toi mon cher papa qui a tant donné pour ses filles. Je te dédie ce travail, que j'espère être à la hauteur de tes attentes, avec tous mes sentiments de respect, d'amour et de reconnaissance pour tous les sacrifices déployés pour assurer mon éducation dans les meilleures conditions.





A mes chères sœurs Ramia et Afaf :

Avoir deux grandes sœurs m'a été d'une très grande aide pour accomplir ce travail. Votre persévérance, bienveillance, passion pour ce que vous faites et optimisme m'ont beaucoup apporté.

A celles qui n'ont cessé de me motiver, un grand merci à vous mes adorables sœurs.

A ma très chère cousine Aabla Benlyamani :

Merci de m'avoir encouragée à poursuivre mes rêves.

A la mémoire de mes grands parents et à toute ma famille :

Un grand merci à vous.





**A mes amies Nada Zenjari, Rim Zenjari, Kawtar Ouhammou et Hiba
Rabhi:**

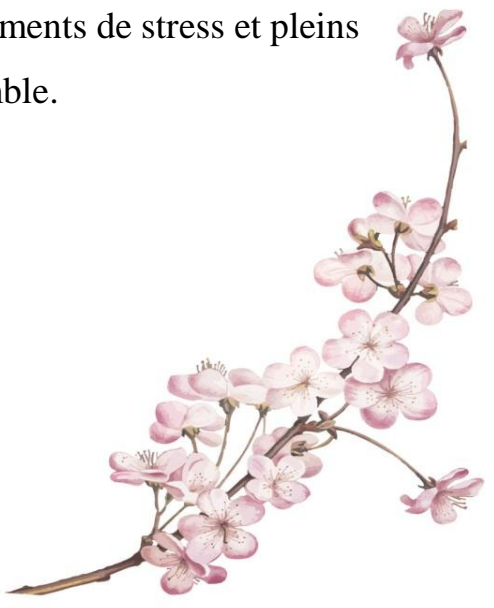
A celles qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont apporté beaucoup de
positivité dans ma vie.

A mon ami Wahab Abouhassan :

Merci de m'avoir soutenu.

A ma très chère amie Fatima Zahra El Hachimi :

Pour toutes les nuits blanches, les fous rires, les moments de stress et pleins
d'autres souvenirs vécus ensemble.








A notre Maître et Président de thèse :

Monsieur Taoufiq DAKKA

Professeur de Physiologie

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de mon jury de thèse. Vos qualités professionnelles m'ont beaucoup marqué mais encore plus votre bienveillance et votre sympathie. Veuillez accepter, cher Maître, mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.





A notre Maitre et rapporteur de thèse :

Monsieur Badr Eddine LMIMOUNI

**Chef du service de parasitologie et mycologie médicale à l'Hôpital
Militaire d'Instruction Mohamemed V RABAT**

Pour l'honneur de m'avoir proposé ce sujet, de m'avoir encadré et pour le temps que vous m'aviez accordé malgré votre planning chargé. J'ai eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail l'expression de ma sincère reconnaissance.






A notre Maitre et juge de thèse :

Madame Hafida NAOUI

Professeur de Parasitologie Mycologie

Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi le jury de ma thèse. Veuillez accepter, chère Maitre, l'assurance de ma grande estime et mon profond respect.






A notre Maitre et juge de thèse :

Madame Hakima KABBAJ

Professeur de Microbiologie

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement de vous associer au jury de ma thèse. Veuillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de ma haute considération et de mon sincère respect.





*Liste
des abréviations*

Abréviations

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AGCC	: Acide Gras à Chaine Courte
AMP	: Adénosine Monophosphate
ARNr	: Acide Ribonucléique Ribosomique
Av JC	: Avant Jésus-Christ
ChREBP	: Protéine de liaison à l'élément de réponse aux glucides
FAIJ	: Facteur Adipocytaire Induit par le Jeûne
FFAR	: Récepteur d'acide gras libre
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridization
GLP-1	: Glucagon Like Peptide-1
GPCR	: G Protein-Coupled Receptors
GPR	: Récepteur couplé aux Protéines G
Ig	: Immunoglobuline
IMC	: Indice de Masse Corporel
LDL	: Low-Density Lipoprotein
LPS	: LipoProtein Lipase
MetaHIT	: Metagenomics of Human Intestinal Tract
MI	: Microbiote Intestinal
MII	: Maladie Intestinale Inflammatoire
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PDX	: Patient Derived Xenografts
PPAR	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PYY	: Peptide YY

RAGL	: Récepteur d'Acide Gras Libre
RYGB	: Roux-en-Y Gastrique Bypass
SREBP	: Protéine de liaison à l'élément régulateur de stérol
SSG	: Souris sans germes
TLR	: Toll-Like Receptors
TMF	: Transplantation de Microbiote Fécale
TNF	: Tumor Necrosis Factor
UFC	: Unités Formant les Colonies



*Liste
des illustrations*

Liste des figures

Figure 1: Répartition des articles selon les bases de données.	10
Figure 2: Les différents microbiotes chez l'Homme	15
Figure 3: Epithélium intestinal	18
Figure 4: Description du microbiote intestinal	20
Figure 5: MI d'une personne en bonne santé vs dysbiose du MI	21
Figure 6: Méthode de séquençage de Shotgun	23
Figure 7: Concentration des bactéries au niveau du tube digestif	26
Figure 8: Répartition des bactéries le long du tube digestif	28
Figure 9: Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries	29
Figure 10: Les espèces bactériennes constituant le microbiote intestinal sain	30
Figure 11: L'évolution du MI de la naissance à 2ans	32
Figure 12: Corpulence selon l'Indice de Masse Corporelle	47
Figure 13: Les facteurs les plus communs qui mènent à la prise de poids	49
Figure 14: Illustration des organes intervenant dans la régulation de la prise alimentaire	50
Figure 15: Complications liées à l'obésité	52
Figure 16: Différences entre organisme d'une personne avec IMC normal et une autre obèse	67
Figure 17: Passage des LPS de la lumière intestinal aux organes, muscles et à la circulation sanguine	73
Figure 18: Mécanismes sous-jacents à l'association entre l'obésité et le MI	74
Figure 19: Schéma de transplantation de microbiote fécal	84

Liste des tableaux

Tableau 1: Liste des mots-clés divisés en items PICO et utilisés pour la recherche dans les bases de données.....	7
Tableau 2: Exemple de taxonomie.....	19
Tableau 3: Variations du microbiote au sein des individus.....	34
Tableau 4: Pathologies ou troubles fonctionnels associés à des dysbioses du microbiote intestinal ...	39
Tableau 5: Liste élaborée des polyphénols alimentaires et du microbiote intestinal impliqués dans sa transformation.....	44
Tableau 6: Classification de l'obésité selon l'OMS.....	53
Tableau 7: Histoire du microbiote intestinal et l'obésité : relation, causalité et résultats des études humaines	56
Tableau 8: Résultats d'une études cohorte dont été inscrits 78enfants au service de pédiatrie de l'hôpital San Paolo de Milan.....	63
Tableau 9: Les bactéries intestinales impliquées dans l'obésité et leur rôle dans le métabolisme de l'hôte	68
Tableau 10: Mécanismes suggérés par lesquels le microbiote intestinal peut être impliqué dans le début et la progression de l'obésité	75
Tableau 11 : Aperçu de certaines interventions alimentaires et modifications du microbiote.....	77
Tableau 12: Effets de différents régimes alimentaires et fibres sur le microbiote intestinal et leur impact sur la santé de l'hôte.....	79
Tableau 13: Variabilité de la méthodologie de transplantation du microbiote fécal.....	86



I. Introduction	2
II. Matériels et méthodes	5
A. Définition de la question principale	5
B. Identification de la littérature	5
1. Choix des bases de données	5
2. Stratégie de recherche documentaire	6
a) Choix des mots clés	6
b) Assemblage des mots clés en équation	6
c) Recherche de la formule adéquate	7
3. Critères d'admissibilité	8
a) Critères d'inclusion	8
b) Critères d'exclusion	8
III. Résultats	10
A. Résultats relatifs aux étapes de tri des articles	10
1. Résultats après lecture des titres	10
2. Résultats après lecture des résumés	11
3. Résultats après lecture des textes intégraux	11
IV. Discussion	13
A. Évaluation qualitative des études	13
1. Choix des articles	13
B. Discussion des résultats	13
Chapitre 1 : Microbiote intestinal.....	13
a. Rappel notions de base	13
i. Notion de microbiote.....	14
ii. Notion de microbiome	16
iii. Notion de métagénome	16

iv. Épithélium intestinal	16
v. Notion sur la taxonomie en bactériologie	19
vi. Le microbiote intestinal	19
vii. Dysbiose du microbiote intestinal	21
b. Composition du microbiote	22
i. Méthodes d'exploration du microbiote intestinal	22
(i) Histoire	22
(ii) Principe du séquençage	24
ii. Généralités	24
iii. Distribution des bactéries le long du tube digestif	25
iv. Description des bactéries prédominantes dans le MI	27
v. Composition d'un MI sain	30
c. Origine de la formation du microbiote	31
i. Changement du microbiote du nourrisson selon le mode d'accouchement	32
ii. Changement du microbiote du nourrisson selon la lactation	33
iii. Changement du microbiote selon l'éthnicité, habitudes alimentaires et culturelles	35
d. Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal	36
e. Fonctions du microbiote	39
i. Fonction métabolique	40
ii. Fonction immunitaire	45
Chapitre 2 : Obésité.....	46
a. Définition	46
b. Prévalence de l'obésité	47
c. Etiologies	48
d. Rôle du cerveau et du tube digestif dans la régulation de la prise alimentaire	49
e. Qualité de vie	51
f. Troubles et maladies majeurs associés à l'obésité	51

g. Coût social de l'obésité	53
Chapitre 3 : Relation entre le microbiote intestinal et l'obésité	54
a. Premières expériences	54
b. Discussion des résultats des articles étudiés.....	61
i. Etude chez les enfants et les adolescents	61
ii. Etudes chez les femmes enceintes	63
iii. Etudes chez les humains adultes en bonne santé	64
c. La différence de composition du MI chez les personnes obèses et non obèses	64
d. Explication du lien entre le MI et l'obésité	69
e. Relation entre le régime alimentaire et le microbiote intestinal	76
Chapitre 4 : Transplantation du microbiote fécal : solution future pour le traitement de l'obésité.....	81
a. Définition	82
b. Méthodologie de transplantation de matières fécales	82
i. Préparations du MI du donneur	82
ii. Administration de la TMF	85
iii. Protocole de la TMF	85
c. Expériences menées pour prouver l'efficacité de la TMF sur l'obésité	87
d. Risque potentiel	88
i. Effets indésirables de la TMF	89
e. Réglementation	90
V. Conclusion	93
VI. Résumé	95
VII. Bibliographie	99



I. Introduction :

Depuis la fin du XXe siècle, l'obésité et le surpoids sont un véritable fléau pour l'humanité. En effet, ce défi de santé majeur est multifactoriel. Il est lié à une mauvaise hygiène de vie, des facteurs psychologiques et notamment à des caractéristiques génétiques responsable d'un déséquilibre du microbiote intestinal.

Ces dernières années, nous avons assisté à une augmentation exponentielle des personnes obèses dans le monde. En effet, les données les plus récentes ont estimé à plus de 2 milliards de personnes le nombre de personne en surpoids [1].

Le microbiote intestinal, ou communauté microbienne qui habite l'intestin, a récemment été démontré comme un facteur environnemental important dans la survenue de l'obésité et les troubles métaboliques qui y sont associés [2]. Il comprend jusqu'à 100 000 milliards de microbes, en symbiose avec leurs hôtes humains, porteurs d'au moins 150 fois plus de gènes que le génome humain [3]. Ce dernier régule de nombreux processus physiologiques par le biais d'interactions avec l'hôte, telles que la digestion des aliments, l'absorption et le métabolisme des nutriments, la synthèse de vitamines et d'acides biliaires, ainsi que la modulation de l'immunité innée, la croissance épithéliale, la prévention de la propagation de micro-organismes pathogènes, et même la régulation de l'expression des gènes de l'hôte[2]. Les composants non digérés de chaque aliment que nous consommons devient une source de nourriture pour notre microbiote, qui à son tour nous redonne d'autres métabolites, qui sont importants pour la récupération d'énergie. La présence de micro-organismes dans l'intestin est connue depuis seulement le siècle dernier, et l'on a vite présumé qu'il existait une véritable symbiose entre notre organisme et ce microbiote intestinal.

Aujourd'hui, le rôle du microbiote intestinal est de mieux en mieux connu. On sait désormais qu'il joue un rôle dans les fonctions digestive, métabolique, immunitaire et neurologique. En conséquence, l'altération qualitative et quantitative de la flore intestinale ou dysbiose est une piste sérieuse pour comprendre l'origine de certaines maladies, notamment celles sous-tendues par des mécanismes autoimmuns ou inflammatoires. Il est donc tout à fait logique de considérer la communauté microbienne comme cible potentielle de stratégies cliniques pour identifier et traiter diverses pathologies[3].

L'obésité est associée à une altération de la qualité de vie et à une myriade de problèmes de santé on cite le syndrome métabolique, diabète, cancers, problèmes respiratoires et cardiovasculaires ainsi que la prédisposition à l'apparition du syndrome métabolique. Par conséquent, l'obésité résulte d'interactions complexes entre les gènes et les facteurs environnementaux tels que l'alimentation, les composants alimentaires et/ou le mode de vie. Ce qui aboutit à un déséquilibre positif à long terme entre l'apport et les dépenses énergétiques avec une augmentation excessive de la graisse corporelle. Dans l'ensemble, les voies complexes qui conduisent au développement du surpoids et ses conséquences ne sont pas complètement éludées.

Dans cette optique, de nombreuses études menées ont suggéré que le microbiote intestinal (les billions de bactéries qui résident normalement dans le tractus gastro-intestinal (GI) humain) devrait être pris en compte dans cette équation[1].

Sur la base de ces informations, il a été émis l'hypothèse que la modulation du microbiote intestinal pourrait fournir une nouvelle cible de traitement de l'obésité. Plusieurs facteurs environnementaux, dont le régime alimentaire, ainsi que la composition du microbiote intestinal, influencent le métabolisme de l'hôte[4].

L'objectif de cette thèse est, à travers une revue de littérature, d'établir la relation entre le microbiote intestinal et l'obésité ainsi que l'utilisation de la transplantation fécale comme éventualité thérapeutique pour traiter l'obésité.

Le premier chapitre de cette thèse bibliographique porte sur la présentation du microbiote intestinal : comment se définit-il ? , quelle est sa composition ainsi que ses fonctions ? Ensuite, le deuxième chapitre se porte sur l'obésité. Puis dans le troisième chapitre, nous analysons l'impact du microbiote intestinal sur la prise de poids. Enfin en dernier lieu, nous nous pencherons sur l'étude de la transplantation fécale comme solution future pour le traitement de l'obésité.



II. Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une revue de littérature réalisée à partir d'un protocole qui couvre tous les aspects de la méthodologie de cette revue. Il a été développé avant de commencer notre revue et a tenu compte des points ci-dessous :

- Définition de la question principale ;
- Identification de la littérature ;
- Stratégie de recherche documentaire ;
- Critères de sélection de la littérature (Critères d'admissibilité) ;
- Analyse et étude de la sélection ;
- Evaluation qualitative des risques de biais ;
- Conclusion.

A. Définition de la question principale :

L'objectif principal de notre revue est d'évaluer l'impact du contenu du microbiote intestinal sur la prise de poids et ses issues thérapeutiques.

B. Identification de la littérature :

Pour cette revue systématique de littérature, nous avons adopté une recherche exclusivement informatique dans les bases de données sur internet, comme définit ci-suit.

1. Choix des bases de données :

La collecte des données a été effectuée à partir de trois moteurs de recherche à savoir :

- **Pubmed**
- **ScienceDirect**
- **Google scholar**

2. Stratégie de recherche documentaire :

Une formule a été établie à partir d'une association de mots clés et déchiffrée par les moteurs de recherche afin de sélectionner les articles admis.

a) Choix des mots clés :

Les mots clés ont été répertoriés et divisés en plusieurs blocs par le biais des items P-I-C-O.

Cet outil a pour rôle de nous faciliter l'assemblage de l'équation et l'établissement des critères de choix des articles.

L'acronyme P-I-C-O, permet d'établir un portrait exact et précis de chaque étude :

P : Patient ou Problème évalué / **I** : Investigation ou Intervention évaluée / **C** : Comparateur ou Groupe témoin / **O** : "Outcomes " en anglais qui veut dire Résultat clinique ou Critère de jugement.

Pour chaque item, des mots clés ont été extirpés à partir des MeSH terms (Medical Subject Headings) disponibles sur PubMed (Tableau 1).

b) Assemblage des mots clés en équation :

Les équations booléennes ont permis la mise en place d'une connexion logique entre des termes de recherche ou mots-clés à l'aide des différents opérateurs booléens: ET (AND) OU (OR) SAUF (NOT).

Notre stratégie de recherche informatique s'est appuyée sur ces équations par l'intermédiaire des mots clés anglo-saxons.

Tableau 1: Liste des mots-clés divisés en items PICO et utilisés pour la recherche dans les bases de données.

PICO	Blocs du PICO	Mots clés
P (Patient ou Problème évalué)	Personne en surpoids	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obesity ▪ Overweight person
I (Investigation ou Intervention évaluée)	Microbiote intestinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microbiota ▪ Gut microbiota ▪ Intestinal flora ▪ Intestinal microbiota
C (Comparateur ou Groupe témoin)	Personne non obèse	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non obese person
O (Outcomes, pour les résultats cliniques ou Critères de jugement).	Relation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Difference in composition
	Traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecal microbiota transplantation ▪ Fecal transplant

c) Recherche de la formule adéquate :

L'équation booléenne primaire a été composée de quatre blocs en utilisant les mots-clés précités dans le tableau 1.

Bloc 1: Overweight person **OR** Obesity

AND

Bloc 2: Microbiota **OR** Gut microbiota **OR** Intestinal flora **OR** Intestinal microbiota

AND

Bloc 3: Difference in composition

AND

Bloc 4 : Fecal microbiota transplantation **OR** Fecal transplant

AND

Bloc 5: Non obese person

De cette équation de départ, d'autres équations ont été créées en fonction des caractéristiques des recherches de chaque moteur et qui ont permis de réduire au mieux le "bruit".

3. Critères d'admissibilité :

Pour que les études soient sélectionnées, elles doivent répondre aux critères d'inclusion et d'exclusion décrits dans les sections suivantes.

a) Critères d'inclusion :

Les articles retenus dans notre revue bibliographique sont des articles de revues et des livres ayant répondu aux critères d'inclusion suivants :

- Des études publiées entre 2016 et 2021;
- Portant sur la relation entre la composition du microbiote intestinal et l'obésité ainsi que l'effet de la transplantation fécale sur la perte de poids ;
- Des articles en français ou en anglais.

b) Critères d'exclusion :

Ont été exclus, tous les articles :

- Ne répondant pas aux objectifs de notre revue après le tri initial, lecture des résumés ou du texte intégral ;
- Écrits en langues autres que l'anglais ou le français.



III. Résultats :

A. Résultats relatifs aux étapes de tri des articles :

1. Résultats après lecture des titres :

La recherche primaire sur la base de données **MEDLINE (Pubmed)**, via l'équation booléenne établie, a permis d'identifier *3472 articles*. Après élimination des publications par application des filtres, à savoir des articles publiés avant l'année 2016 et des articles payants, *103 articles* ont été maintenus.

La requête finale sur le moteur **ScienceDirect** a donné *4585 articles*. Nous avons retenu de ce nombre *127 articles* en utilisant les filtres disponibles, c'est-à-dire l'année de publication et le type d'article.

Enfin, après élimination des doublons, nous nous sommes trouvés avec *1295 études* sur **Google scholar**. L'élimination des publications ne correspondant pas à nos critères d'inclusions a donné *153 articles*

Après filtrage par lecture des titres, nous avons conservé *230 articles* et *9122* ont été éliminés selon les critères d'exclusion préétablis.

Les articles sont répartis comme suit : *75 articles* sur Pubmed, *65* sur Google Scholar et *90* sur ScienceDirect.

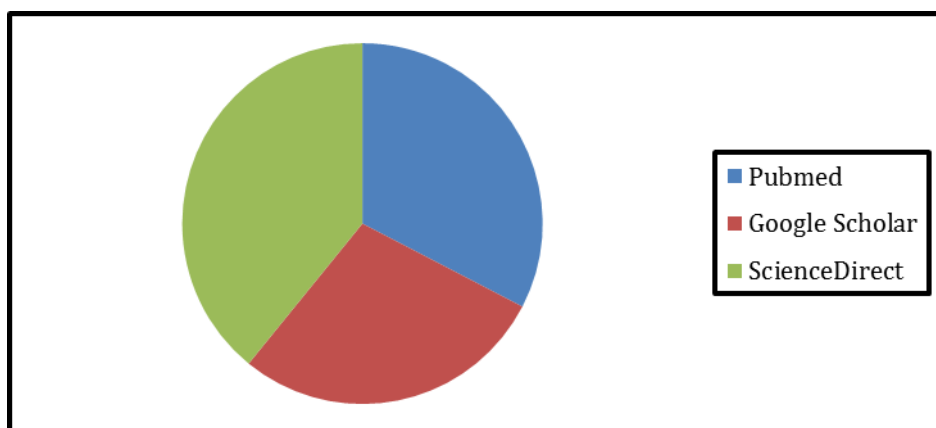


Figure 1: Répartition des articles selon les bases de données.

2. Résultats après lecture des résumés :

- Pour ce deuxième niveau de tri, nous n'avons gardé que 158 **des articles**.
- Nous n'avons pas réussi à accéder au texte intégral d'*un article* et par conséquent, il a été éliminé.

3. Résultats après lecture des textes intégraux :

- Nous avons procédé à la lecture du texte intégral des 157 articles retenus. Il en a résulté que 25 *articles* ayant une qualité méthodologique admise et pouvant répondre aux objectifs de notre étude.



IV. Discussion :

Plusieurs études ont été menées au fil des années pour évaluer l'impact du microbiote intestinal sur la santé, en particulier **l'obésité**. En revanche les études se portant sur la transplantation du microbiote fécale sont limitées.

Dans le but de réaliser une revue systématique basée sur des faits et des preuves validées scientifiquement, **une recherche électronique méthodique** a été réalisée sur les trois moteurs les plus communs dans le domaine médical, à savoir PubMed, ScienceDirect et Google Scholar. Seuls les **articles** étalés sur une **période de 5 ans** (de Janvier 2016 à Décembre 2021) ont été retenus.

A. Évaluation qualitative des études :

1. Choix des articles :

Le choix de la fourchette de 5 ans a généré des résultats de recherche très importants qui n'ont pas pu tous répondre aux objectifs de notre revue systématique et donc ont été exclus lors des étapes de tris.

La recherche sur Google Scholar n'était pas évidente, mais elle a donné des résultats pertinents et nombreux.

Sur les 9352 articles retrouvés sur les moteurs de recherche, seulement 25 ont répondu directement à notre question principale établie antérieurement à l'aide de l'acronyme P-I-C-O.

B. Discussion des résultats :

Chapitre 1: Microbiote intestinal

Avant de donner une définition du microbiote intestinal, il faut tout d'abord définir quelques notions.

a. Rappel notions de base :

i. Notion de microbiote:

Le corps humain renferme et cohabite avec des milliards de microorganismes, qui vivent en symbiose (la flore et son hôte ne peuvent pas survivre l'un sans l'autre). Ces bactéries résident à différents endroits de l'organisme. Anciennement appelée «-flore-», de nos jours le terme microbiote est utilisé pour désigner l'ensemble des microorganismes composant un milieu donné. On retrouve quatre microbiotes principaux : cutané, respiratoire, génital et digestif.

Le microbiote, n'est pas réparti de façon homogène le long du tube digestif humain. Sa présence est relativement discrète dans les deux premiers segments de l'intestin grêle où le transit est rapide. Elle augmente fortement dans l'iléon pour atteindre des niveaux de population élevés dans le côlon et le rectum (Figure 2). Avoir une "bonne santé" chez l'Homme dépend de l'équilibre de ce microbiote qui le protège de l'ingestion de bactéries pathogènes et stimule le système immunitaire[5].

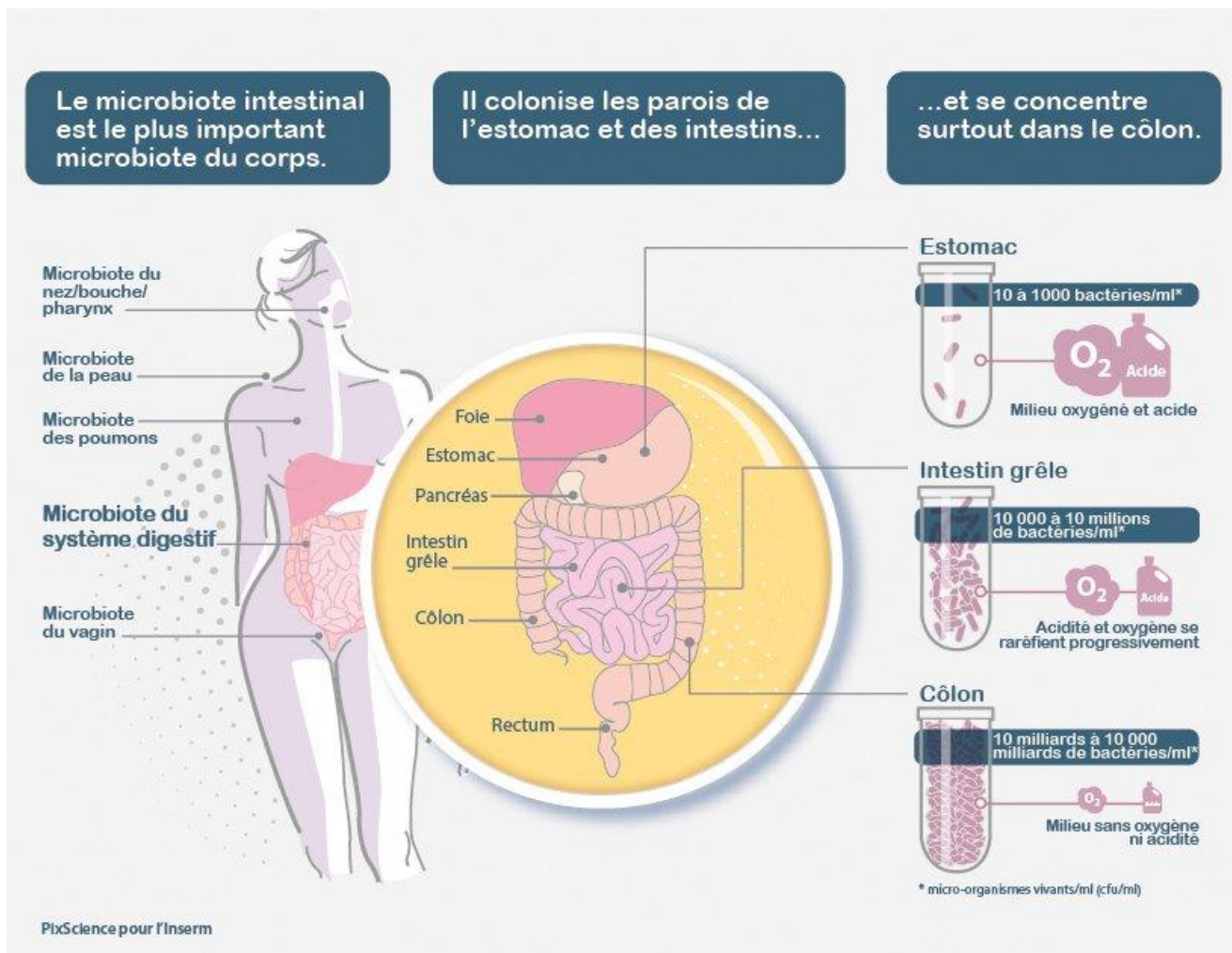


Figure 2: Les différents microbiotes chez l'Homme[6].

Le microbiote intestinal est le plus riche et le plus complexe des quatre principaux microbiotes de l'Homme. Il englobe l'ensemble des microorganismes tapissant les 400m² de la surface intestinale[7]. Ces bactéries entretiennent une relation privilégiée avec les cellules intestinales de l'hôte et avec les nutriments transitant par le tractus gastro-intestinal. Tout au long de cette thèse, nous utilisons le terme «-microbiote-» comme référence au microbiote intestinal.

ii. Notion de microbiome :

Le microbiome est défini comme l'ensemble des micro-organismes vivant à la surface et à l'intérieur du corps. Le microbiome intestinal, qui peut contenir plus de 100 fois le nombre de gènes de notre génome, nous confère des caractéristiques fonctionnelles que nous n'avons pas eu à développer nous-mêmes[8].

Si le microbiome correspond à l'ensemble de cette flore, le microbiote est restreint à la flore d'un seul organe.

iii. Notion de métagénome :

Le métagénome est l'ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire le génome de l'Homme associé au microbiome. La métagénomique utilise des méthodes de séquençage ADN afin d'identifier des gènes et leur expression.

iv. Epithélium intestinal :

L'ensemble de l'épithélium gastro-intestinal est organisé en invaginations appelées cryptes, avec des protubérances appelées villosités présentes uniquement dans l'intestin grêle. Cette architecture permet d'augmenter la surface, permettant une absorption nutritionnelle maximale par les entérocytes situés en surface, tout en minimisant l'exposition de la base de la crypte au contenu luminal. L'épithélium gastro-intestinal est caractérisé par un renouvellement cellulaire extrêmement élevé [9].

On distingue quatre types de cellules épithéliales :

- *les entérocytes,
- *les cellules en gobelet,
- *les cellules de Paneth,
- *et les cellules endocrines.

La **cellule entérocyte**, est la cellule la plus abondante au niveau de l'épithélium intestinal. Elle a pour rôle principal l'assimilation de l'eau, des électrolytes et des nutriments. Ces cellules sont recouvertes d'une enveloppe formée de glycoprotéines, glycocalix, qui héberge de nombreuses hydrolases impliquées dans la digestion.

Les **cellules caliciformes** ou **cellules à mucus** aussi appelées **en gobelet**, sont des cellules mucipare produisant le mucus dans le tube digestif, ces cellules sont en forme de calice.

Les **cellules de Paneth**, qui sont situées au fond des cryptes et qui interagissent avec les cellules souches, renferment des substances antimicrobiennes, principalement les défensines, qui jouent un rôle dans l'immunité innée de la barrière intestinale ; ces cellules sont absentes au niveau du côlon pour ne pas interférer avec la flore bactérienne.

Les **cellules endocrines** libèrent des hormones, telles que la sécrétine, la cholécystokinine et la somatostatine, qui vont intervenir par voie endocrine, paracrine et autocrine dans la régulation de la motricité et des sécrétions digestives [9].

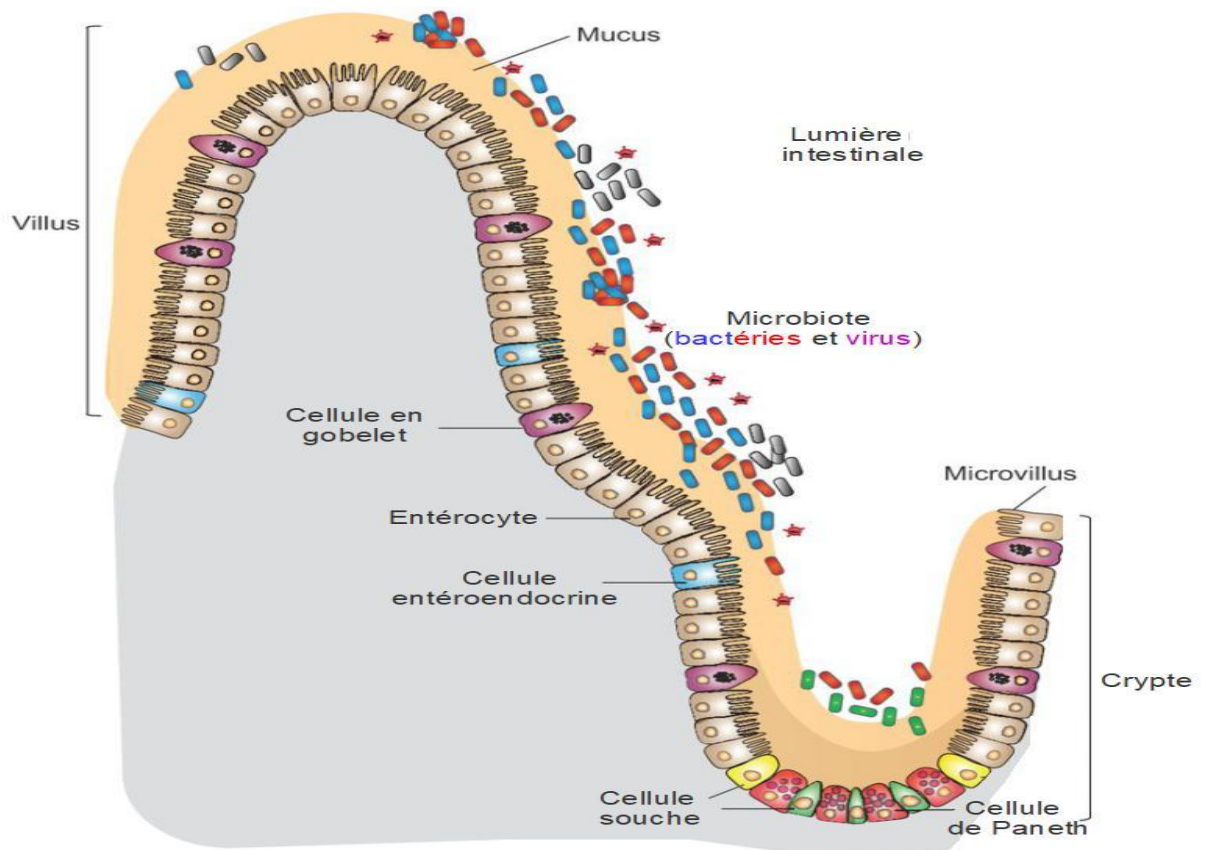


Figure 3: Epithélium intestinal[9].

v. Notion sur la taxonomie en bactériologie :

Il est important de bien distinguer la classification scientifique des bactéries, avant d'entamer la description du microbiote intestinal.

La taxonomie est la science qui en biologie étudie la classification des êtres vivants. La classification actuelle comprend le règne, l'embranchement (ou phylum), la classe, l'ordre, la famille, le genre et l'espèce. L'espèce constitue l'unité de base dans la classification du vivant.

Tableau 2: Exemple de taxonomie[10].

Règne	Bacteria
Embranchement	Firmicutes
Classe	Clostridia
Ordre	Clostridiales
Famille	Clostridiaceae
Genre	Clostridium
Espèce	Clostridium Difficile

On peut voir que l'espèce Clostridium Difficile, appartient au genre des Clostridium et au phylum des Firmicutes.

vi. Le microbiote intestinal :

Notre MI peut être représenté comme un organe microbien placé dans un organe hôte : il est composé de différentes communautés bactériennes capables de communiquer aussi bien entre elles qu'avec les cellules de l'hôte. Il consomme, stocke et redistribue l'énergie[11].

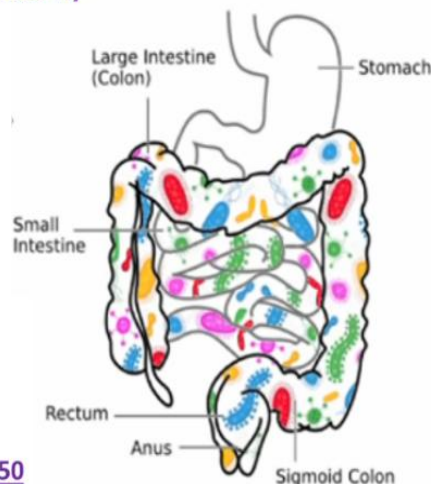
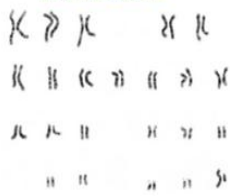
Il intervient dans les transformations chimiques physiologiquement importantes et il peut se maintenir et se réparer par autoréplication. Le nombre, le type et la fonction des microbes varient le long du tractus gastro-intestinal mais la majorité se trouve dans le gros intestin où ils contribuent à la fermentation des composants alimentaires non digérés, en particulier les glucides et les fibres, et à la constitution de la masse fécale.

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes - bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes, dits commensaux - qui vivent dans un environnement spécifique. Les écosystèmes microbiens diffèrent chez l'hôte en fonction de leur localisation, ainsi le microbiote buccal ou celui de la peau est très différent du microbiote intestinal.

MICROBIOTE INTESTINAL HUMAIN

MICROBIOTE (intestin et surtout colon)

- 2 Kg
- 100 mille milliards de germes
- 150 génomes humains



CELLULES HUMAINES

- 70 Kg
- 30 mille milliards de cellules
- 1 génome humain



Figure 4: Description du microbiote intestinal[5].

vii. Dysbiose du microbiote intestinal :

Une dysbiose peut être définie comme une réduction de la diversité microbienne et une combinaison de la perte de bactéries bénéfiques telles que les souches *Bacteroides* et de bactéries productrices de butyrate telles que Firmicutes et une augmentation des pathobiontes (bactéries symbiotiques qui deviennent pathogènes dans certaines conditions), dont les Protéobactéries. , qui englobe *Escherichia coli* à Gram négatif[13].

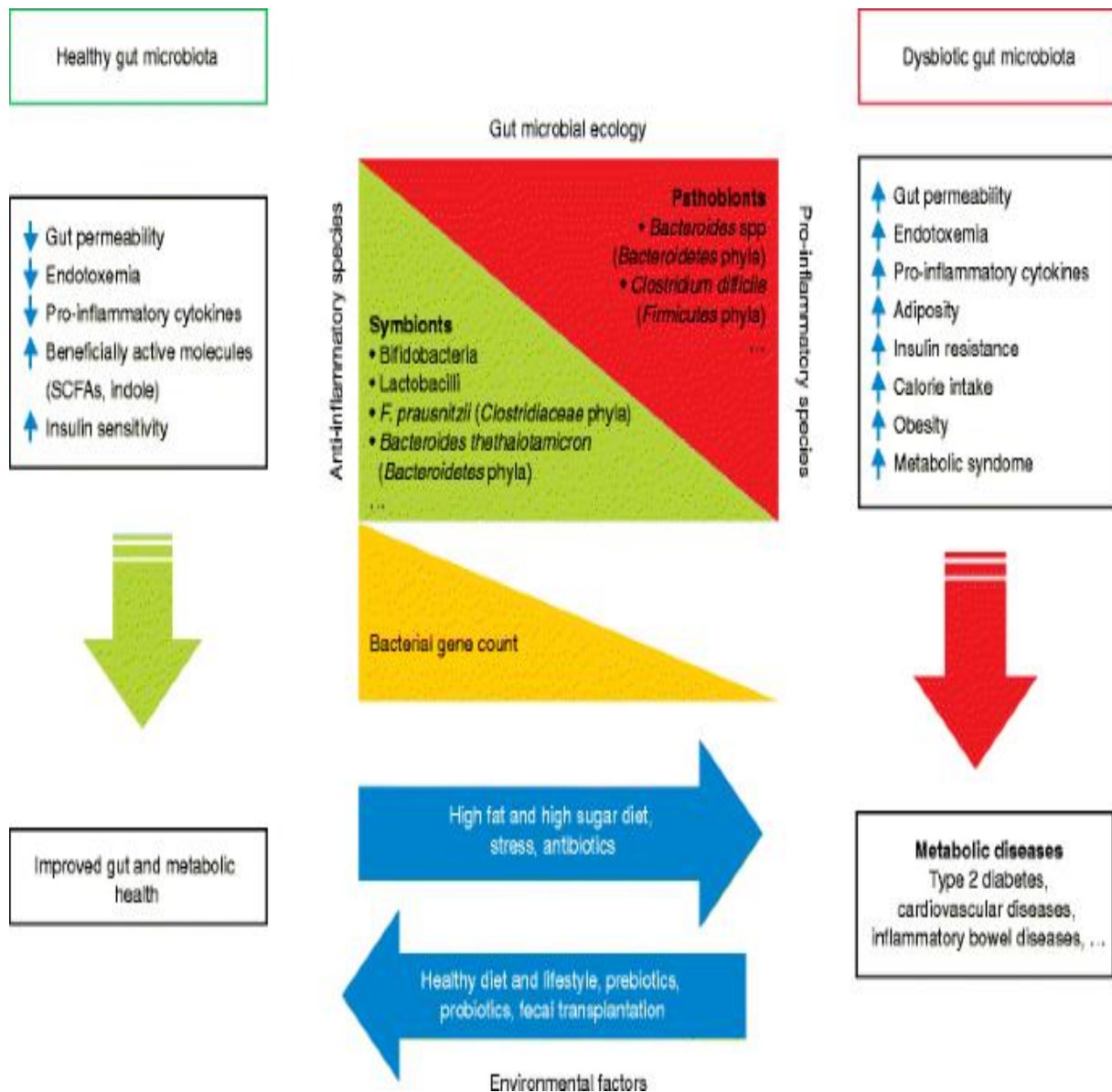


Figure 5: MI d'une personne en bonne santé vs dysbiose du MI [13].

b. Composition du microbiote:

Le MI est constitué majoritairement par des espèces (anaérobies strictes) qui ne sont pas cultivables in vitro ou qui ont besoin d'un milieu de culture spécifique cela a fait qu'on ne pouvait étudier les MI que partiellement. Le pourcentage des espèces constituant la flore commensale cultivable in vitro est de 30%. La composition du MI a pu être étudiée en détail avec l'avènement de la biologie moléculaire et le développement du séquençage[14].

i.Méthodes d'exploration du microbiote intestinal :

(i) Histoire :

De nombreuses études sur le microbiote intestinal humain se sont appuyées sur le gène de l'ARNr 16S. Le gène de l'ARNr 16S englobe neuf régions variables différentes, c'est-à-dire V1 à V9, chacune flanquée de séquences d'ADN hautement conservées qui conviennent pour la liaison d'amorces PCR. Cependant, il n'existe pas d'approche standard pour sélectionner la paire d'amorces PCR la plus appropriée qui est tout aussi efficace pour amplifier la partie du gène codant pour l'ARNr 16S pour tous les taxons et phylotypes présents dans les échantillons biologiques, et très souvent la décision d'employer une paire d'amorces particulière est basée sur l'utilisation historique, les preuves anecdotiques ou/et la littérature actuelle[16]. En outre, aucune des technologies de séquençage de l'ADN actuellement disponibles n'offre de séquençage des gènes à une profondeur suffisante pour un multiplexage rentable de plusieurs échantillons en un seul passage. Une alternative au catalogage du MI humain via le profilage microbien du gène de l'ARNr 16S est le séquençage métagénomique Shotgun. Cette approche contourne l'amplification spécifique du gène et séquence potentiellement tout l'ADN (fragmenté) extrait de l'échantillon environnemental analysé, y compris celui des bactéries et des virus non classés. La métagénomique Shotgun fournit beaucoup plus d'informations, y compris des informations sur les aspects fonctionnels de la communauté microbienne, que le profilage microbien basé sur le gène de l'ARNr 16S. À cet égard, il ne souffre pas du biais potentiel de la réaction d'amplification requise pour le profilage basé sur le gène de l'ARNr 16S. Plus précisément, les données peuvent être utilisées pour explorer le répertoire des gènes participant à un large éventail de processus métaboliques, tels que ceux impliqués dans la

biosynthèse de composés, par exemple, les acides gras à chaîne courte, ou dans le catabolisme des nutriments, par exemple, les carbones sources. La classification fonctionnelle des lectures métagénomiques du fusil de chasse grâce à l'utilisation de bases de données personnalisées peut également fournir des informations sur une pléthore d'aspects fonctionnels du microbiome intestinal, tels que la résistance aux antibiotiques, la dégradation des sels biliariés conjugués, la présence de (pro)phages, les structures extracellulaires responsables de l'adhésion et l'immunomodulation. De plus, une approche basée sur l'assemblage peut être exploitée pour reconstruire des génomes complets ou partiels de taxons jusqu'à présent non cultivés, permettant l'exploration de ce que l'on appelait jusqu'à récemment la matière noire microbienne [16].

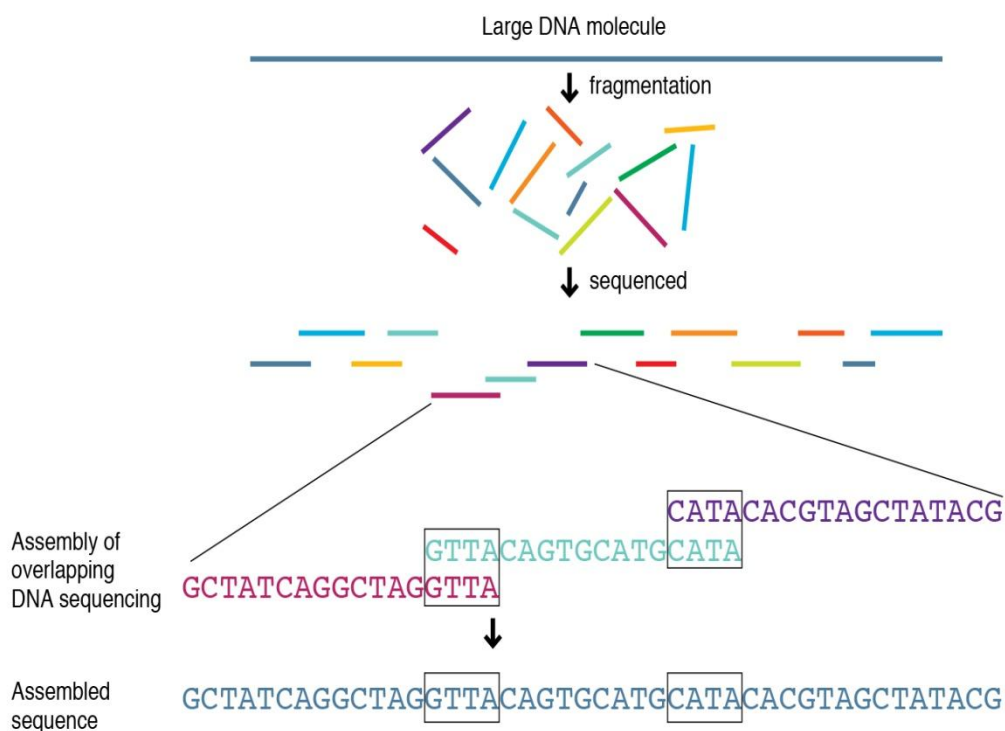


Figure 6: Méthode de séquençage de Shotgun [17].

(ii) *Principe du séquençage :*

Le séquençage de l'ADN (Claude et al. 2011) consiste à déterminer l'enchaînement des nucléotides d'un fragment d'ADN donné. Depuis plus de 30 ans, le séquençage de l'ADN était réalisé par la méthode de synthèse enzymatique de Sanger. A partir des années 2000 sont apparus les premiers appareils à séquençage haut débit permettant d'effectuer le séquençage à une vitesse beaucoup plus rapide. Dans un premier temps, les molécules d'ADN à analyser sont amplifiées. La seconde étape permet l'incorporation des bases complémentaires du brin à séquencer, puis on termine par la lecture de la séquence. Pour déterminer la composition du MI (Qin et al. 2010), le séquençage du gène codant l'ARN ribosomal 16S est majoritairement utilisé. L'ARN ribosomal 16S est une molécule présente dans toutes les bactéries. Elle possède des régions conservées communes à l'ensemble du domaine Bacteria, des régions variables communes aux bactéries d'un groupe bactérien et des régions hypervariables spécifiques d'une espèce. L'analyse métagénomique est l'analyse de l'ensemble des génomes bactériens présent dans un écosystème donné. Le but est de découvrir l'ensemble des organismes qui composent un mélange complexe. L'étude MetaHIT, lancée en 2008, a eu pour objectif d'identifier l'ensemble des génomes microbiens intestinaux (métagénome) par séquençage haut débit. Cette étude a été fondée sur l'analyse d'échantillons de selles recueillies auprès de 124 personnes. Elle a ainsi identifié un total de 3,3 millions de gènes différents, appartenant à plus de 1 000 espèces différentes, dont une large majorité est d'origine bactérienne.

Au plan individuel, cette étude a montré que chaque individu portait en moyenne 540 000 gènes microbiens, soient plus d'une centaine d'espèces, réparties en sept phyla différents. Il y a donc 150 fois plus de gènes dans le génome du microbiote que dans le génome humain. Ce fut surtout la première étude à démontrer l'extrême richesse de la flore intestinale, en identifiant des centaines d'espèces bactériennes inconnues jusque-là[14].

ii. Généralités :

En ce qui concerne la composition du microbiome, l'analyse métagénomique a montré que 40% du microbiote intestinal est partagé entre tous les individus du monde entier, soutenant

ainsi l'existence d'un microbiome central. Bien que, en raison de la génération de résultats différents selon l'algorithme utilisé, ce concept soit discutable, la notion d'empreinte du microbiote, une stabilité microbienne dans le temps, indépendamment de toutes les possibilités de variation (c'est-à-dire l'âge, le mode de vie, le sexe, les changements diurnes, sédentaire, activité physique, etc.) permet la conservation de plusieurs voies fonctionnelles importantes, y compris le métabolisme énergétique [1].

iii. Distribution des bactéries le long du tube digestif :

Le nombre de microorganismes constituant le microbiote intestinal est de l'ordre de 10^{12} à 10^{14} soit 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules qui constituent notre corps, pour un poids de 2 kilos [15].

La répartition de la flore varie selon les segments du tube digestif dépend de la teneur du milieu en oxygène, des sécrétions du tube digestif haut, des nutriments disponibles et de la vitesse du transit (rapide de la bouche au caecum, plus lent ensuite). Globalement il existe un gradient croissant oral-aboral :

- ✓ Au niveau de l'**estomac** : du fait d'un pH bas, la flore est quasi inexistante (inférieure à 10^3 UFC/g) ;
- ✓ Au niveau de l'**intestin grêle** : on observe une variation quantitative (duodénum 10^3 - 10^4 UFC/g, jéjunum 10^4 - 10^6 UFC/g, iléon 10^6 - 10^8 UFC/g) et qualitative : diminution progressive des bactéries aérobies au profit des bactéries anaérobies strictes. Il y a peu de bactéries dans l'intestin grêle où elles ne jouent pratiquement aucun rôle,
- ✓ Au niveau du **côlon**, le transit, très fortement ralenti, est à l'origine d'une stase d'où l'augmentation importante de la population bactérienne (de 10^9 à 10^{11} UFC/g). C'est une véritable chambre de fermentation, siège de très nombreuses biotransformations des aliments non assimilés au niveau du grêle. Le côlon est la seule zone colonisée de façon permanente : la flore microbienne essentiellement anaérobie est dense et active, produisant localement de nombreux métabolites[1].

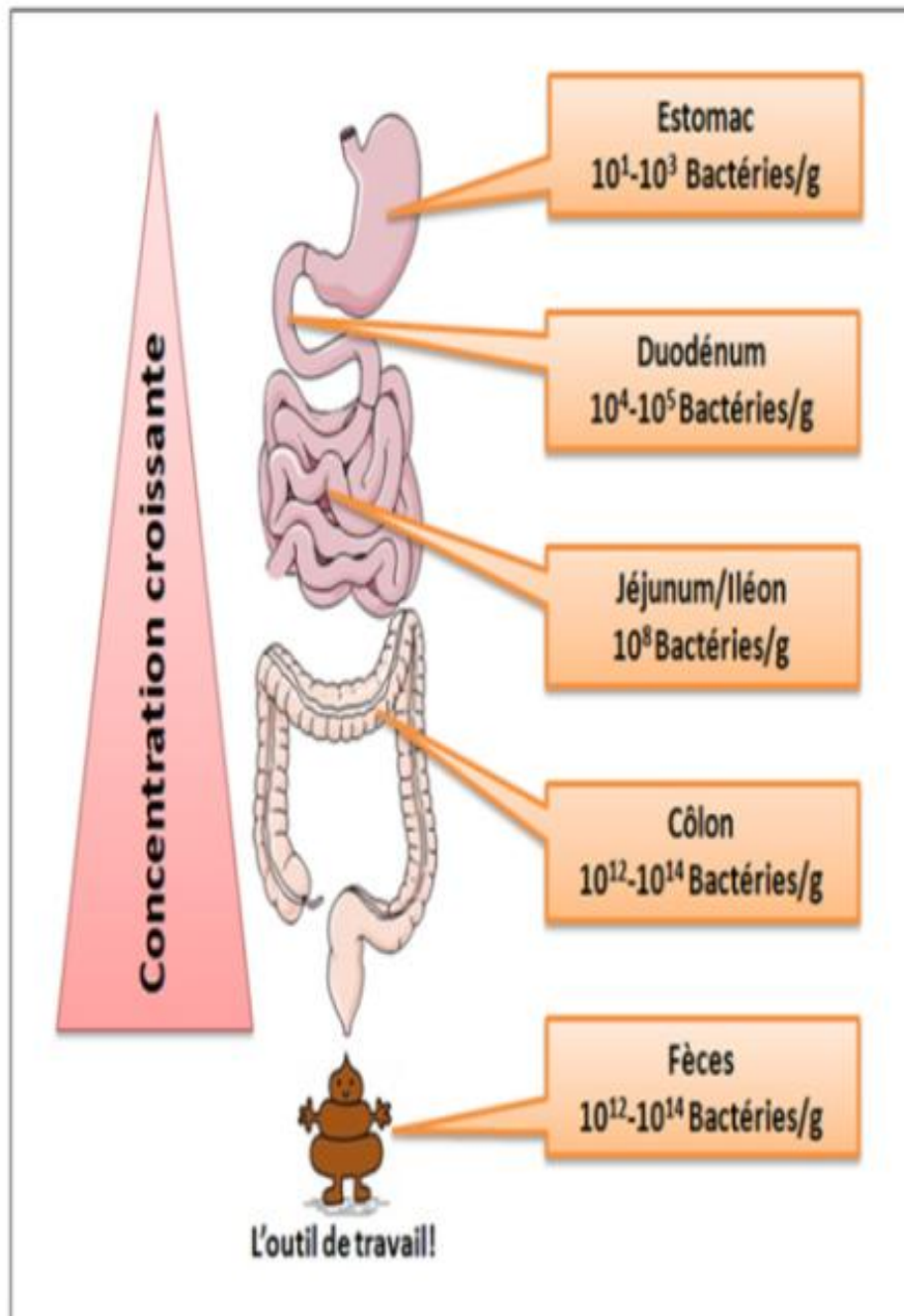


Figure 7: Concentration des bactéries au niveau du tube digestif[18].

Cette concentration sensiblement plus élevée de bactéries au niveau des intestins est due à une motilité plus lente caractérisée par des contractions anti-péristaltiques qui permettent la rétention du contenu colique pendant de longues périodes. De plus, le pH intestinal est tamponné grâce à la sécrétion de bicarbonate qui rend l'environnement plus favorable à la colonisation bactérienne [10].

iv. Description des bactéries prédominantes dans le MI :

Le microbiote intestinal est assez spécifique à chaque individu : il est unique sur le plan qualitatif et quantitatif. Il semble que l'on puisse distinguer des groupes homogènes de populations, selon la nature des espèces qui prédominent dans le microbiote[20]. On distingue trois grands groupes – ou entérotypes – principaux : Bacteroides, Prevotella et Ruminococcus. Indépendants de l'origine géographique, ils seraient en revanche associés aux habitudes alimentaires au long cours. Ainsi, une alimentation riche en protéines et graisses animales est souvent associée à l'entérotype dominé par le genre bactérien Bacteroides, par contre une alimentation riche en fibres, fruits et légumes l'est davantage à l'entérotype Prevotella [20].

RÉPARTITION DES BACTÉRIES LE LONG DU TUBE DIGESTIF (d'après DRASAR et BARROW modifié - 1985)

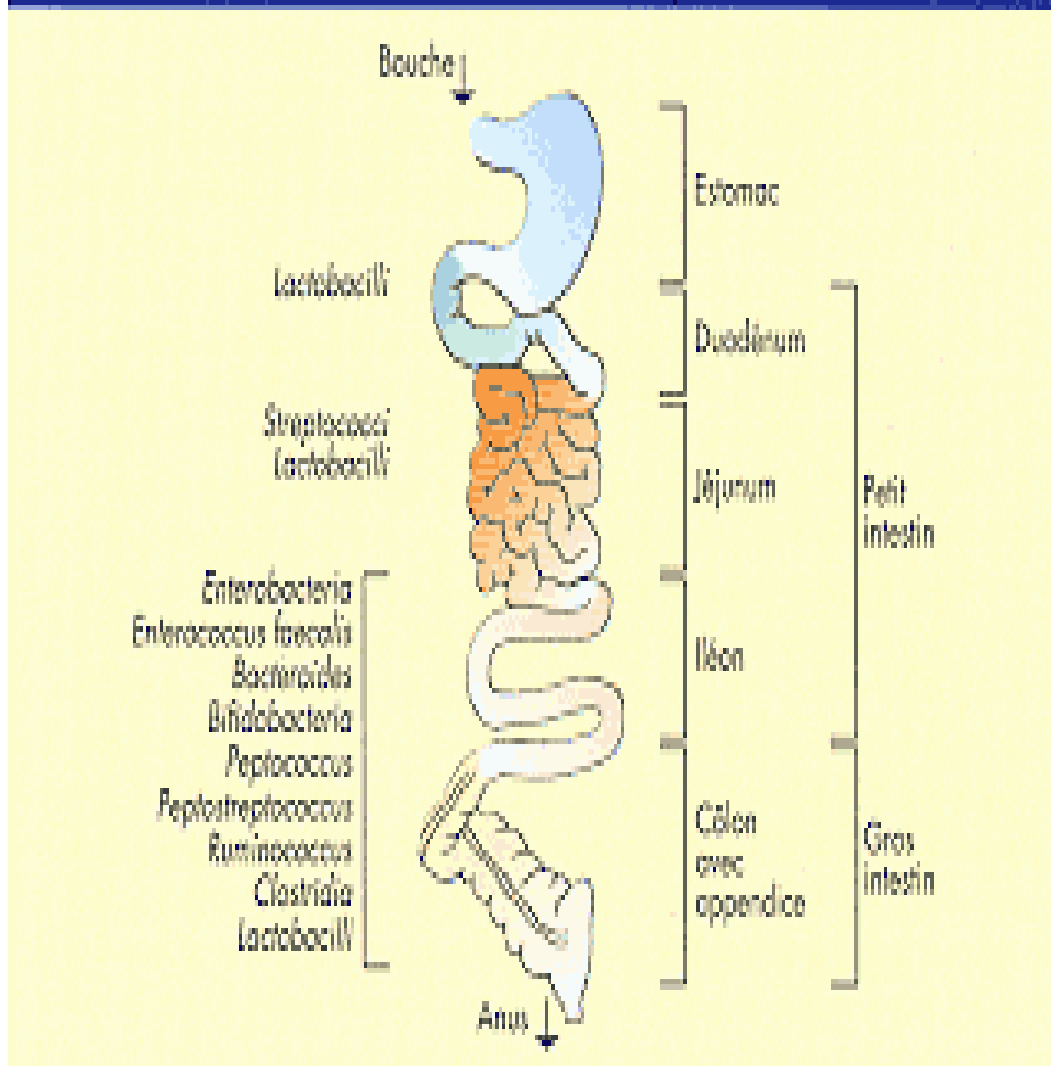


Figure 8: Répartition des bactéries le long du tube digestif[21].

Le microbiote intestinal est composé de plusieurs espèces de micro-organismes, notamment des bactéries, des levures et des virus. Seuls quelques phylums sont représentés, comptant plus de 160 espèces. Les phylums microbiens intestinaux dominants sont Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria et Verrucomicrobia, les deux phylums Firmicutes et Bacteroidetes représentant 90 % du microbiote intestinal. Le phylum Firmicutes est composé de plus de 200 genres différents tels que Lactobacillus, Bacillus, Clostridium, Enterococcus et Ruminococcus. Les genres Clostridium représentent 95% des embranchements Firmicutes. Les Bacteroidetes se composent de genres prédominants tels que Bacteroides et Prevotella. Le phylum des Actinobactéries est proportionnellement moins abondant et principalement représenté par le genre Bifidobacterium[22].

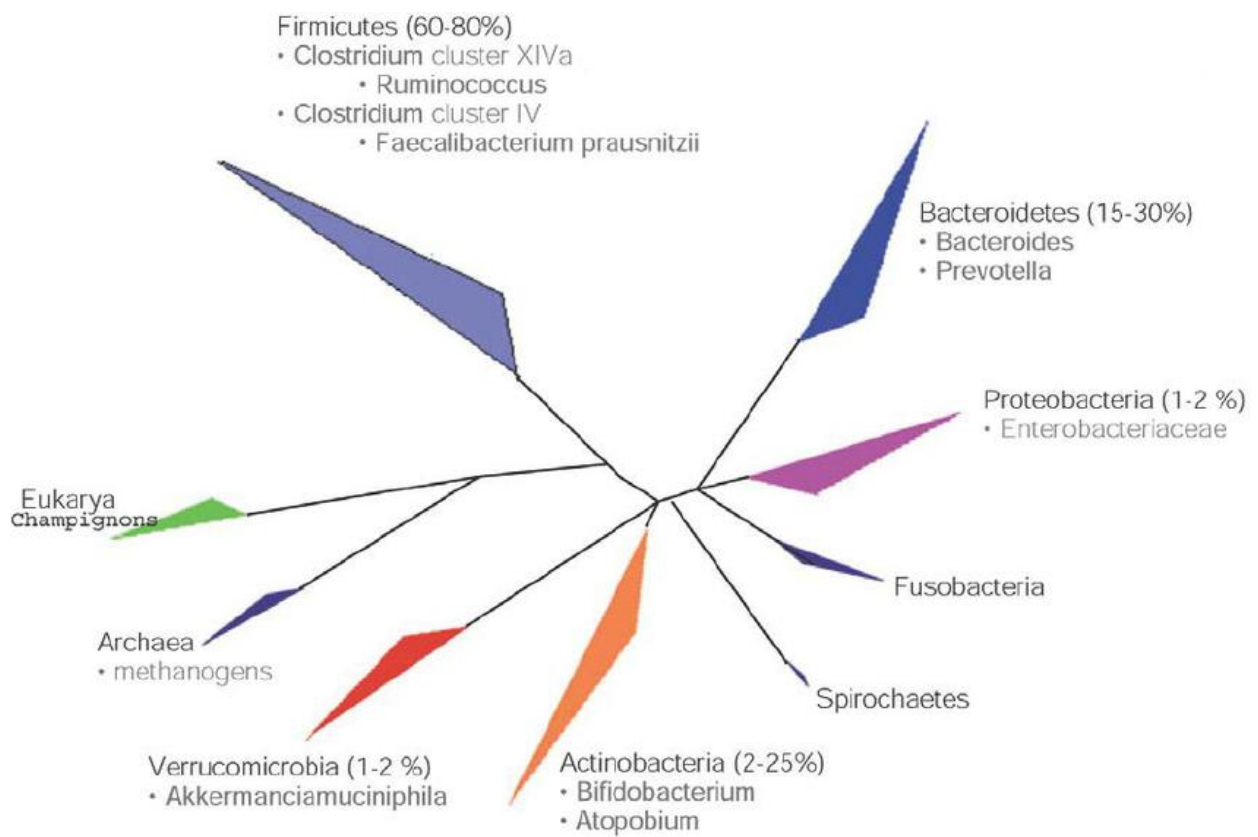


Figure 9: Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries (Figure issue de Cheng et al., 2013) [23].

v. Composition d'un MI sain :

Auparavant on pensait que le microbiote intestinal composé de 500 à 1000 espèces, une étude récente à grande échelle a estimé que la microflore intestinale humaine collective est composée de plus de 35 000 espèces bactériennes. Il pourrait y avoir plus de 10 millions de gènes non redondants dans le microbiome humain[24].

Les bactéries appartenant au phyla de Protéobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobactéria et Cyanobactéria sont largement répandues dans les populations humaines, mais sont peu abondantes. Bien que controversé, le ratio des Firmicutes-Bacteroidetes a été étudié et associé à la prédisposition des maladies. De plus, la faible abondance des Protéobactéries associées à une grande quantité du genre *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus* a été associée à un microbiote intestinal sain. Le maintien d'un microbiote en bonne santé est important pour une relation de symbiose avec l'hôte. L'écosystème intestinal d'un adulte sain est généralement composé de 1000 espèces moléculaires dont on estime que 60-70% restent incultivées à ce jour[25].

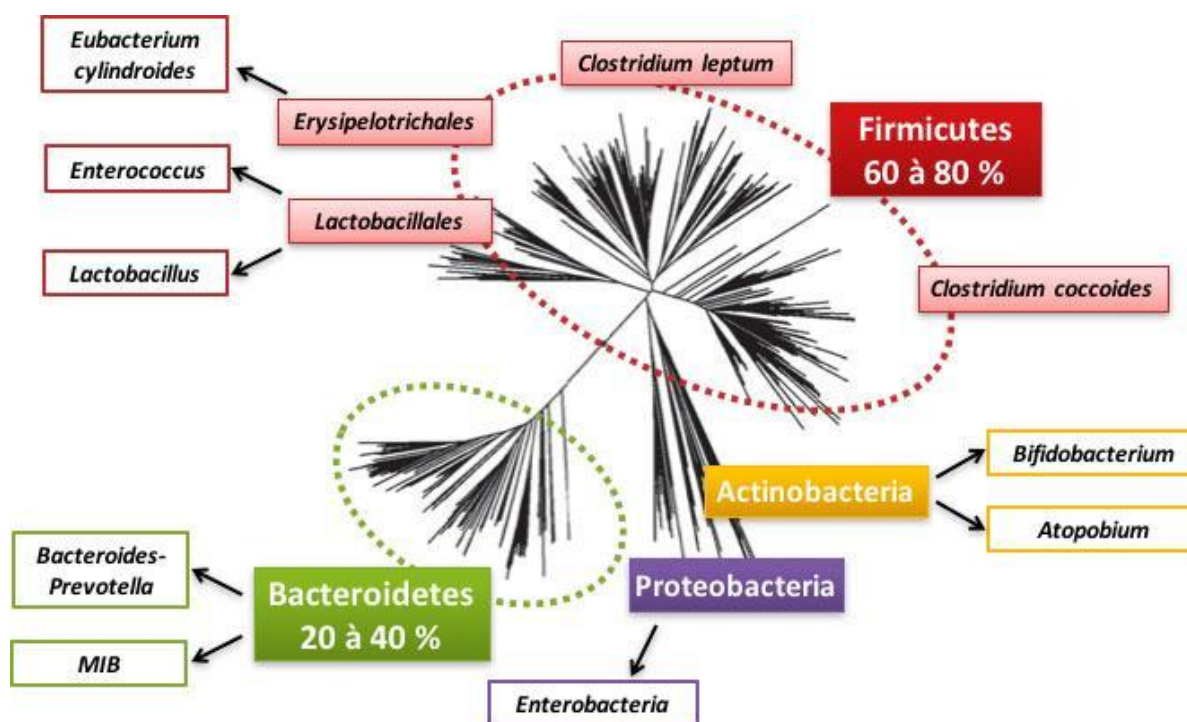


Figure 10: Les espèces bactériennes constituant le microbiote intestinal sain[25].

Firmicutes : sont positivement corrélées avec l'absorption du calcium[26].

Bacteroidetes : sont des concurrents très performants dans les écosystèmes intestinaux, présentant une flexibilité nutritionnelle considérable et une capacité à répondre aux stress imposés par l'hôte et l'environnement intestinal. Il est difficile de décider dans l'ensemble si les Bacteroidetes intestinaux ont des conséquences négatives ou positives pour l'hôte. En tant que membres de consortiums de dégradation des polysaccharides, ils contribuent à la libération d'énergie à partir des fibres alimentaires et de l'amidon; cependant, ils sont également impliqués dans la libération de produits toxiques provenant de la dégradation des protéines. Les membres de ce groupe ont des activités qui peuvent aider à supprimer l'inflammation, mais ils ont également le potentiel de favoriser l'inflammation et certains sont connus pour être des agents pathogènes opportunistes[27].

c. Origine de la formation du Microbiote :

Le microbiote s'installe progressivement dans l'intestin dès la naissance, on estime qu'un nourrisson naît avec une absence de bactéries dans son tractus intestinal ou tout du moins avec un nombre limité de ceux-ci [7]. Il estensemencé principalement à la naissance et est initialement indifférencié dans les divers habitats du corps.

Chez le nourrisson, les sources du MI comprennent les communautés microbiennes maternelles vaginales, orales, intestinales, de la peau et du lait maternel. Les données indiquent qu'elles contribuent ensemble avec la majorité des espèces qui s'établissent dans l'intestin du nourrisson [28].

Durant les premières 48 heures de vie, la colonisation du tractus digestif se fait essentiellement par des bactéries aérobies et anaérobies facultatives : streptocoques, entérocoques et entérobactéries. Lorsque ces dernières croissent, elles consomment de l'oxygène et génère un milieu anaérobie favorisant l'apparition des anaérobies stricts (bifidobactéries, clostridium, Bacteroides ssp et les streptocoques anaérobies) dès le troisième jour de vie. On estime que pendant la première année de vie, le microbiote intestinal subit de grandes variations et il faut attendre la fin de ce laps de temps pour observer une certaine

stabilisation. Ainsi, c'est vers l'âge de deux ans que l'on retrouve une colonisation bactérienne de l'intestin similaire à celle de l'adulte[7].

La colonisation par le microbiote commensal a lieu de façon progressive. Divers facteurs, y compris la méthode d'accouchement (voie vaginale versus césarienne), l'allaitement et le sevrage, influencent le microbiote du nourrisson.

i. Changement du microbiote du nourrisson selon le mode d'accouchement :

Le microbiote des bébés délivrés par voie vaginale est dominé par *Lactobacillus*, *Prevotella* et *Atopobium*, alors que les bébés délivrés par césarienne ont un microbiote qui ressemble plus au microbiote cutané maternel, les staphylocoques étant un membre précoce dominant[10].

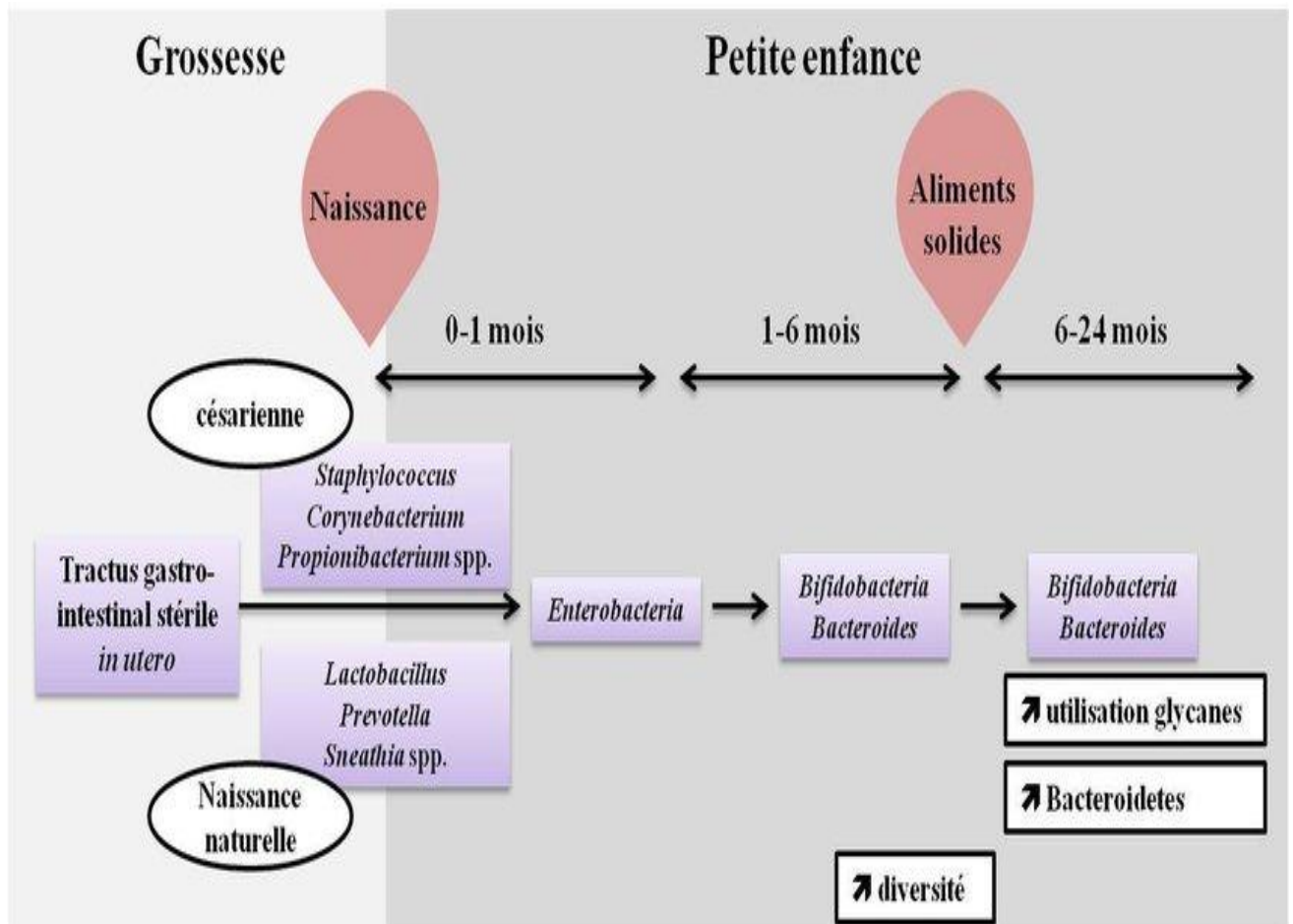


Figure 11: L'évolution du MI de la naissance à 2ans [22].

ii. Changement du microbiote du nourrisson selon la lactation :

L'alimentation par le lait maternel ou le lait artificiel serait corrélée à un microbiote intestinal différent. De plus, l'oligosaccharide présent dans le lait maternel aurait une interaction avec certaines bactéries intestinales jouant ainsi un rôle dans la digestion alimentaire et la constitution du microbiote intestinal (Institute of Medicine of the National Academies, 2013)[10].

Le tableau ci-dessous résume le changement de ce microbiote selon l'âge gestationnel, le mode d'accouchement et la lactation.

Tableau 3: Variations du microbiote selon l'âge gésationnel, le mode d'accouchement et la lactation.

[22].

		Gut Microbiota Abundance						Bacteria Diversity
		Actinobacteria	Bacteroidetes	Firmicutes	Proteobacteria	Fusobacteria	Verrucomicrobia	Euryarchaeota
Small intestine				<i>Lactobacillus</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> *			
Anatomical part of gut tract	Colon		<i>Bacteroidaceae</i> * <i>Prevotellaceae</i> * <i>Rikenellaceae</i> *	<i>Lachnospiraceae</i> * <i>Ruminococcaceae</i> *				
	Preterm birth (<37 weeks of gestation)	<i>Bifidobacterium</i> spp.↓ <i>Atopobium</i> spp.↓	<i>Bacteroides</i> *↓ (non-secretor mothers)	Firmicutes *↓ (non-secretor mothers) <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Ruminococcus</i> spp. <i>Lachnospiraceae</i> * <i>Peptostreptococcaceae</i> * <i>Clostridiaceae</i> *	<i>Enterobacteriaceae</i> *↑ <i>Enterococcus</i> spp.↑			↓
Gestational age	Full-term birth	<i>Bifidobacterium</i> spp.↑	<i>Bacteroidetes</i> *↑	<i>Ruminococcus</i> spp. <i>Lachnospiraceae</i> * <i>Peptostreptococcaceae</i> * <i>Clostridiaceae</i> *	<i>Enterobacteriaceae</i> *			↑
	Vaginal delivery	<i>Bifidobacterium</i> spp.↑ <i>Bifidobacterium longum</i> ↑ <i>Bifidobacterium catenulatum</i> ↑	<i>Prevotella</i> ↑ <i>Bacteroides fragilis</i> ↑	<i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Staphylococcus</i> ↑ <i>Streptococcus</i> ↑	<i>Escherichia</i> ↑	<i>Sneathia</i> ↑		↑
Type of delivery	C-section	<i>Corynebacterium</i> ↑ <i>Propionibacterium</i> ↑	<i>Bacteroides</i> *↓	<i>Staphylococcus</i> ↑	<i>Escherichia</i> ↓ <i>Shigella</i> ↓			↓
	Breast milk	<i>Bifidobacterium</i> ↑↑		<i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Staphylococcus</i> ↑	<i>Enterococcus</i> ↑			↑
Methods of (milk) feedings	Artificial milk	<i>Bifidobacterium</i> ↑	<i>Bacteroides</i> ↑	<i>Clostridium</i> ↑ <i>Clostridium difficile</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> ↑	<i>Escherichia</i> ↑			↓
	Introduction of solid food	<i>Bifidobacterium</i> ↑	<i>Bacteroidetes</i> *↑ <i>Bacteroides</i> ↑	Firmicutes *↑ <i>Lactobacilli</i> ↑ <i>Clostridium coccoides</i> ↑				↑

iii. Changement du microbiote selon l'éthnicité, habitudes alimentaires et culturelles:

La dynamique microbienne intestinale peut certainement être influencée par le mode de vie et les choix culturels alimentaires. Une étude menée auprès d'enfants européens (nourris avec le régime occidental) et d'enfants burkinabés (en supposant une alimentation riche en mil (céréales) + légumes locaux contenant très peu de lipides et de protéines animales) a révélé que le microbiote des enfants africains possède une abondance remarquable de *Prevotella* et de *Xylanibacter*. De plus, *Shigella* et *Escherichia* sont largement sous-représentées.

Une autre étude a comparé les chasseurs-cueilleurs Hadza et le microbiote intestinal italien. Au niveau du phylum, le microbiote intestinal Hadza est largement enrichi en protéobactéries et spirochètes, qui sont extrêmement rares dans le microbiote intestinal italien, tandis que les actinobactéries, un composant sous-dominant important du microbiote intestinal italien, sont presque absentes. Au niveau du genre, le microbiote intestinal Hadza est relativement enrichi en *Prevotella*, *Eubacterium*, *Oscillibacter*, *Butyricoccus*, *Sporobacter*, *Succinivibrio* et *Treponema* et appauvri en conséquence en *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Blautia*, *Dorea*, *Roseburia*, *Ruminocobacterium* et *Escherichia coli*.

Ces deux études ont montré que le microbiote intestinal africain possède clairement un entérotype *Prevotella* (entérotype II) ; le régime africain riche en mil + légumes locaux contenant très peu de lipides et de protéines animales permet une dégradation des mucines en synergie avec les *Desulfovibrionaceae*. Le microbiote intestinal européen (régime occidental) possède principalement un entérotype *Bacteroides* (entérotype I) : le régime européen riche en lipides et protéines animales permet la production d'énergie à partir de glucides et de protéines par fermentation.

David et al. a comparé le microbiome du régime alimentaire à base de plantes (riche en fibres et faible en graisses et protéines) avec le microbiome du régime alimentaire d'origine animale (faible teneur en fibres et riche en graisses et protéines) et les changements respectifs du microbiome sur l'un ou l'autre régime et a démontré qu'un passage à un régime à base d'animaux augmente l'abondance de micro-organismes tolérants à la bile (*Alistipes*, *Bilophila*

et Bacteroides) et diminue les niveaux de Firmicutes qui métabolisent les polysaccharides végétaux alimentaires (Roseburia, Eubacterium rectale et Ruminococcus bromii). De plus, l'activité microbienne s'équilibre entre la fermentation des glucides et celle des protéines lorsque le type de régime change respectivement. Ce changement s'est produit seulement un jour après que le régime ait atteint le microbiote intestinal distal. David et al. ont montré que l'alimentation modifie le microbiote humain de manière rapide et reproductible[22].

Le MI peut changer sous l'influence de plusieurs facteurs autres la diversification alimentaire, on cite la génétique, le niveau d'hygiène, les traitements médicaux reçus (comme l'antibiothérapie) et l'environnement. La composition du microbiote intestinal va évoluer qualitativement et quantitativement pendant les premières années de vie.

d. Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal :

Suite à l'influence d'un certain nombre de facteurs, aussi bien endogènes, que de facteurs environnementaux, l'homéostasie intestinale peut être perturbée et aboutir à un état de dysbiose. Le microbiote intestinal humain varie taxonomiquement et fonctionnellement dans chaque partie du tractus gastro-intestinal et subit des variations chez le même individu en raison des transitions du nourrisson [29].

- L'âge :

Les nouveau-nés peuvent avoir une flore très diversifiée selon différents facteurs tels que l'alimentation, le mode d'accouchement et le terme de naissance (voir la partie précédente). Le microbiote ne sera stable pour un enfant donné qu'entre l'âge de 2 et 4 ans. La variabilité interindividuelle des souches qui composent la flore intestinale des personnes âgées est très importante et supérieure à celle observée chez des adultes plus jeunes. Les variations observées sont différentes en fonction du lieu de vie de la population et de leur mode d'alimentation et ne permettent pas d'établir des modifications spécifiques relatives au vieillissement[14].

- L'alimentation :

La colonisation bactérienne n'est pas la même selon le type d'alimentation, notamment l'allaitement par rapport au lait artificiel. Il a été également observé des différences marquantes entre les populations ayant un régime végétarien, ou sans gluten, par rapport au reste de la population. Par ailleurs il semble exister des différences frappantes liées au pays, même au sein de pays ayant le même niveau de vie ce qui suggère que les différentes habitudes alimentaires et les modes de vie impactent fortement le microbiote intestinal sur le long terme.

- L'usage de médicaments tels que les antibiotiques :

Le rôle des antibiotiques est par définition de détruire les bactéries. Cette action ne se limite pas aux bactéries pathogènes mais touche également les bactéries de la flore commensale. L'altération de la flore dépendra de la sensibilité des bactéries selon le spectre de l'antibiotique utilisé et de la durée d'utilisation. Cette dysbiose va provoquer des troubles digestifs à type de diarrhée, mais sera majoritairement transitoire et réversible à l'arrêt des antibiotiques.

- Les hospitalisations :

Lors d'une hospitalisation, une rencontre avec certains germes peut aboutir à une colonisation de la flore intestinale qui aboutira au développement de ce germe aux dépens des espèces commensales. C'est le cas lors d'une infection par la bactérie *Clostridium Difficile*, qui peut rester latente mais qui peut se développer suite à une fragilisation de la flore (par exemple suite à la prise d'antibiotiques).

- L'environnement :

Les membres de la famille ont également été décrits comme un facteur environnemental pertinent pouvant influencer le schéma de colonisation du microbiote intestinal du nourrisson[16]. Il a été démontré que les nourrissons âgés de 1 mois, qui ont été recrutés dans le cadre de l'étude de cohorte de naissance KOALA aux Pays-Bas, avec des frères et sœurs plus âgés ont un nombre plus élevé de Bifidobactéries dans leur microbiote intestinal que les

nourrissons sans frères et sœurs[30]. Il a également été rapporté, dans ce cas dans le cadre de l'étude ALLERGYFLORA, que les nourrissons sans frères et sœurs plus âgés présentaient des proportions élevées d'entérobactéries non *Escherichia coli* ainsi que des *Clostridia* dans l'intestin, mais également un rapport anaérobie/anaérobie facultatif plus faible[31].

La situation géographique peut également avoir un impact sur le microbiote, car les différences du microbiote semblent être liées aux habitudes alimentaires et au mode de vie dans une zone spécifique [16].

- Certaines situations cliniques :

Il est maintenant suggéré que des pathologies liées à des troubles de l'immunité, ou des désordres métaboliques peuvent être déclenchés, ou tout du moins aggravés, par les bactéries que nous hébergeons[32]. Ainsi, au cours des dernières années, plus de 25 pathologies ou troubles fonctionnels ont été associés de façon plus ou moins convaincante avec des modifications du microbiote intestinal. Le tableau 4 résume les dix pathologies pour lesquelles il existe des preuves solides d'interactions microbiote–pathologies (Tableau issu de De Vos, 2012). D'autres situations pathologiques ont été associées à des déséquilibres du microbiote intestinal mais ces associations apparaissent plus anecdotiques ou pas encore suffisamment appuyées par des études. Ainsi des modifications du microbiote ont aussi été proposées dans la maladie d'Alzheimer, l'athérosclérose, le syndrome de fatigue chronique, la colique infantile, les maladies cardio-vasculaires, la dépression et l'anxiété, la fragilité, la sclérose en plaque, la maladie de Parkinson, la polyarthrite rhumatoïde[33].

Tableau 4: Pathologies ou troubles fonctionnels associés à la dysbiose du microbiote intestinal[33].

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

e. Fonctions du microbiote:

Les principales sources d'énergie du microbiote intestinal sont les glucides et les protéines contenues dans les fibres alimentaires non digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur et qui parviennent dans le côlon. La nature et la quantité des substrats disponibles dépendent donc des individus et de leur régime alimentaire qui constitue un facteur environnemental susceptible d'influencer l'équilibre du microbiote. La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote colique, d'une part, permet aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et, d'autre part, génère la production d'une diversité de métabolites qui sont pour la plupart absorbés et utilisés par l'hôte[34].

La relation symbiotique qu'entretient le MI avec la muqueuse intestinale lui confère des fonctions immunologiques, métaboliques et intestinales protectrices importantes chez l'individu sain. Le microbiote intestinal, qui tire son nutriment des composants alimentaires de l'hôte et libère des cellules épithéliales, est un organe en lui-même doté d'une capacité métabolique étendue et d'une plasticité fonctionnelle substantielle[35]. Cette section donne un bref aperçu des principales fonctions du microbiote intestinal.

Le MI a un rôle important dans le métabolisme des macromolécules endogènes et exogènes (composés chimiques, composés alimentaires ingérés et pharmaceutiques issus de l'environnement).

i. Fonction métabolique :

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

➤ Métabolisme des carbohydrates :

Tous les genres bactériens coliques (principalement *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*) ont une caractéristique commune: la capacité de fermentation de polysaccharides complexes, mais le type des fibres métabolisées est spécifique à chaque espèce. Ces réactions de fermentation conduisent à la production de métabolites, notamment des gaz (principalement de l'hydrogène, du dioxyde de carbone et du méthane, chez les individus dits méthano-excréteurs) et des produits de fermentation finaux, comme AGCC que sont l'acétate, le butyrate et le propionate. Ces acides gras constituent une source d'énergie importante pour les cellules épithéliales coliques. Ils participent, comme les Firmicutes, à l'induction de la production et à la sécrétion de sérotonine, qui stimule la motricité intestinale et le transit[36].

➤ **Métabolisme des gaz :**

Les processus fermentaires produisent de grandes quantités d'hydrogène dans le côlon. L'efficacité de la fermentation dépend de la capacité de l'écosystème à éliminer cet hydrogène. Pour cela différentes voies vont être utilisées. Une partie de l'hydrogène est éliminée par voie pulmonaire et par les gaz rectaux, mais la majorité est métabolisée par les micro-organismes du microbiote dits hydrogénotrophes. Ils sont de 3 types qui utilisent chacun une voie métabolique différente : les archées méthanogènes (présentes chez 40% des adultes) produisent du méthane, les bactéries acétogènes produisent de l'acétate et les bactéries sulfatoréductrices produisent des sulfures qui sont potentiellement délétères pour le colonocyte[14].

➤ **Métabolisme des protéines :**

Le phénomène de putréfaction va également produire des AGCC, mais aussi des corps aromatiques, potentiellement toxiques pour l'hôte. La biodégradation des protéines va faire intervenir plusieurs espèces bactériennes aux activités complémentaires. Dans un premier temps, les bactéries dites protéolytiques (Bacteriodes, Clostridium, Streptococcus, Lactobacillus) vont hydrolyser les protéines en petits peptides grâce à leur activité protéasique. Certaines espèces vont assimiler ces peptides et les transformer en acides aminés libres. La fermentation des acides aminés par des réactions d'oxydation et de réduction aboutit à la production d'AGCC : acétate, propionate et butyrate (comme la fermentation des glucides), mais aussi d'ammoniaque et d'autres composés potentiellement toxiques pour l'hôte qui vont être absorbés et détoxifiés dans la muqueuse colique puis excrétés dans les urines. L'ammoniaque quant à elle est absorbée dans le côlon et rejoint le foie par la circulation portale où elle est convertie en urée, qui est éliminée par voie urinaire. Elle est également utilisée comme source d'azote par des bactéries pourvues d'activité aminotransférase qui l'utilisent pour la synthèse d'acides aminés[14].

➤ **Métabolisme des lipides :**

Dans la lumière colique, les lipides proviennent de trois origines : les lipides arrivants du tractus intestinal en amont, les lipides provenant de la desquamation des cellules épithéliales

coliques et les lipides bactériens. Les acides gras non absorbés dans l'intestin grêle sont transformés dans le côlon par les bactéries du microbiote par des phénomènes d'hydrolyse, d'oxydation, de réduction et d'hydroxylation. Le cholestérol colique est transformé en coprostanol par le microbiote, il n'est pas absorbé et est donc éliminé dans la matière fécale [14].

➤ **Métabolisme des sels biliaires :**

Ce métabolisme, qui débute au niveau des hépatocytes sous l'action de la 7- α -hydroxylase, est à l'origine de la formation d'acides biliaires primaires à partir du cholestérol. La majorité (95 à 97 %) de ces acides biliaires primaires est réabsorbée au niveau des entérocytes de l'iléon terminal, puis recyclés via la circulation entéro-hépatique. Une faible proportion (5 à 10 %) des acides biliaires primaires est déconjuguée par les bactéries intestinales, notamment par des espèces anaérobies appartenant aux genres *Bacteroides*, *Eubacterium* et *Clostridium*, et forment les acides biliaires secondaires, plus hydrophobes, et dont l'excrétion fécale est facilitée [36].

➤ **Synthèse de la vitamine K et des composants de la vitamine B :**

La synthèse de la vitamine K et de plusieurs composants de la vitamine B est une autre fonction métabolique majeure du MI. Il a été démontré que les membres du genre *Bacteroides* synthétisent de l'acide linoléique conjugué connu pour être antidiabétique, anti athérogène, anti obésogène, hypolipémiant et ayant des propriétés immunomodulatrices. Le MI, en particulier *Bacteroides intestinalis*, et dans une certaine mesure *Bacteroides fragilis* et *Escherichia coli*, a également la capacité de déconjuguer et de déshydrater les acides biliaires primaires et de les convertir en acides biliaires secondaires désoxycholique et lithocholique dans le côlon humain. Il a également été démontré que le MI normal confère un métabolome sain dans le sérum en augmentant les concentrations d'acide pyruvique, d'acide citrique, d'acide fumarique et d'acide malique, qui sont tous des indicateurs d'un métabolisme énergétique plus élevé.

Des études récentes ont montré que le MI humain est également impliqué dans la dégradation de divers polyphénols (composés phénoliques) consommés dans l'alimentation. Les métabolites secondaires polyphénoliques se trouvent dans une variété de plantes, de fruits et de produits dérivés de plantes (thé, cacao, vin), par exemple, les flavanones, les flavan-3-ols, les anthocyanidines, les isoflavones, les flavones, les tanins, les lignanes et les acides chlorogéniques. Parmi ceux-ci, les flavonoïdes et les sous-familles de flavonoïdes sont le plus souvent absorbés par l'intestin. Les polyphénols existent sous forme de dérivés glycosylés liés à des sucres tels que le glucose, le galactose, le rhamnose, le ribulose, l'arabinopyrinose et l'arabinofuranose. Les polyphénols, qui restent généralement inactifs dans l'alimentation, sont bio transformés en composés actifs après élimination de la fraction sucre par le microbiote intestinal, entre autres facteurs. La spécificité structurelle du polyphénol et la richesse individuelle du microbiote déterminent le niveau de biotransformation qui se produit dans l'intestin. Les produits actifs finaux sont absorbés par la veine porte et se déplacent vers d'autres tissus et organes, fournissant ainsi une action antimicrobienne et autre métabolique. Cela peut être illustré par la conversion des isoflavones inactives en aglycone equol, qui a des effets anti-androgènes et hypolipémiants[37].

Tableau 5: Liste élaborée des polyphénols alimentaires et du microbiote intestinal impliqués dans sa transformation[37].

Composés polyphénoliques	Classes impliquées	Aliments contenant des polyphénols	Microbiote intestinal
Flavanols	Kaempferol, Quercetin, Myricetin.	Oignons, câpres, pommes, brocolis, raisins et prunes	<i>Bacteroides distasonis</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i> et <i>Eubacterium ramulus</i>
Flavanones	Hesperetine, Naringenine	Agrumes et tomates	<i>Clostridium</i> sps, <i>E. Ramulus</i>
Flavan-3-ols	Catéchine, épicatechine, gallocatéchine	Thé vert, cacao, cola, banane, grenade	<i>Bifidobacterium infantis</i> et <i>Clostridium coccides</i>
Anthocyanidines	Cyanidine, pélagonidine, malvidine	Myrtilles et tous les fruits rouges, bleus et violets (en particulier les baies)	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium longum</i>
Isoflavones	Daidzein, Geinsein, Formonontin	Soja, haricots, lentilles, pois chiches (famille Fabaceae)	<i>Lactobacillus</i> et <i>Bifidobacterium</i>
Flavones	Lutéoline, Apigénine	Céréales, persil, thym, céleri et agrumes	<i>C. orbiscinden</i> , <i>Enterococcus avium</i>
Tannins	Tannins gallo, Ellagitannins	Framboises, canneberges, fraises, noix, raisins et grenade	<i>Butyrivibrio</i> sps
Lignines	Secoisolariciésinol, metaresinol, pinoresinol, larciresinol, isolarciésinol, syringiresinol	Graines de lin, céréales, fraises et abricots	<i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> et <i>Eubacterium</i>
Acides chlorogéniques	Acide caféïque, acide féruique	Pêche, prunes et café	<i>E. coli</i> , <i>Bifidobacterium</i> sps et <i>L. gasseri</i>

➤ **Métabolisme des xénobiotiques et des médicaments :**

La capacité du microbiome intestinal à métaboliser les xénobiotiques et les médicaments a été reconnue pour la première fois il y a plus de 40 ans. Un nombre croissant de preuves a maintenant fourni des informations suffisantes sur le rôle du microbiote intestinal sur le métabolisme des xénobiotiques, ce qui pourrait avoir un impact profond sur le traitement de diverses maladies à l'avenir. Des études récentes ont montré qu'un métabolite microbien intestinal, le p-crésol, peut réduire la capacité du foie à métaboliser l'acétaminophène en raison de l'inhibition compétitive des sulfotransférases hépatiques [25].

ii. Fonction immunitaire :

L'étude de souris axéniques (sans microbiote) (CDU-HGE 2014) a démontré le rôle essentiel joué par la flore intestinale dans le développement et la maturation du système immunitaire. En effet, ces animaux ont présenté de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal, mais aussi au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques qui n'étaient pas structurés et présentaient des zones lymphocytaires atrophiées. Au niveau intestinal, une diminution du nombre des plaques de Payer, une altération de la maturation des follicules lymphoïdes isolés, une diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, une diminution des sécrétions intestinales d'IgA, de la concentration d'Ig sériques et de la production de cytokines[34]. L'ensemble de ces anomalies peut être « réparé » en quelques semaines en inoculant un microbiote complexe à ces souris axéniques, ou en inoculant seulement des espèces spécifiques choisies.

L'homéostasie intestinale est sous la dépendance d'un équilibre entre les lymphocytes T effecteurs et les lymphocytes T régulateurs. Certaines bactéries vont stimuler l'un ou l'autre des populations lymphocytaires notamment par l'intermédiaire des AGCC qu'elles produisent[14].

Nous venons de présenter les différents aspects du MI, en partant de sa définition à ses différentes fonctions. On va par la suite, se pencher sur le terme obésité pour pouvoir mieux établir le lien entre ces deux mots clés (MI et obésité).

Chapitre 2: Obésité

L'obésité est considérée comme un problème de santé publique majeur et classée comme la cinquième cause de décès dans le monde. Le surpoids et l'obésité sont l'une des principales maladies liées au mode de vie qui entraînent d'autres problèmes de santé et contribuent à de nombreuses maladies chroniques, notamment les cancers, le diabète, le syndrome métabolique et les maladies cardiovasculaires. L'organisation mondiale de la santé a également prédit qu'en 2030, 30% des décès dans le monde seront déclenchés par des maladies liées au mode de vie et peuvent être arrêtés grâce à l'identification et au traitement approprié des facteurs de risque associés. Ainsi, détecter et diagnostiquer l'obésité le plus tôt possible est crucial[38].

a. Définition :

L'obésité se caractérise par un excès de tissu adipeux et survient lorsqu'il existe un déséquilibre entre l'apport énergétique et la dépense énergétique[39].

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé (OMS, 2016a). Un indice de masse corporelle (IMC) de 25 kg/m^2 est généralement considéré comme surpoids, tandis que l'obésité est considérée avec un IMC de 30 kg/m^2 . Il est bien connu que l'obésité et le surpoids sont un problème croissant à l'échelle mondiale avec des taux élevés dans les deux pays développés et en voie de développement (Capodaglio & Liuzzi, 2013 ; OMS, 2016a, 2016b) [40].

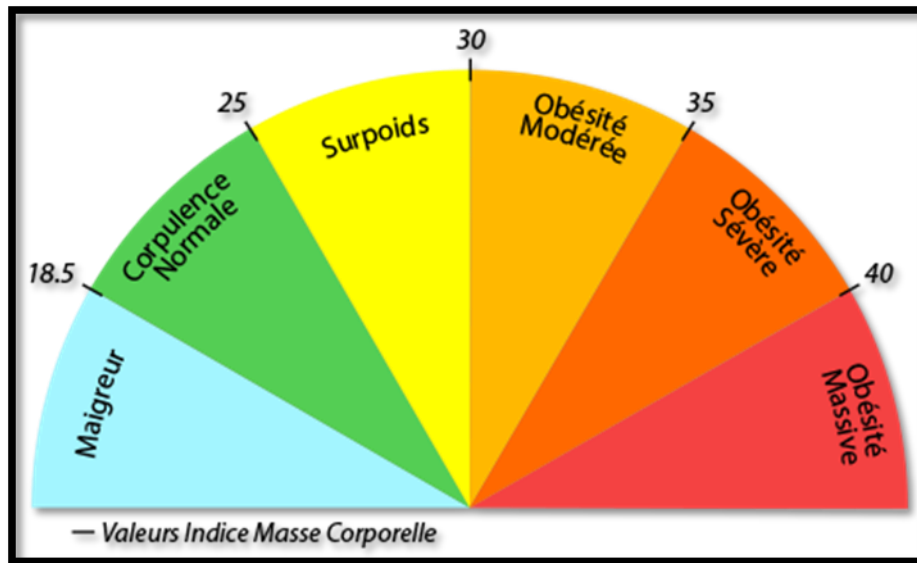


Figure 12: Corpulence selon l'Indice de Masse Corporelle[41].

b. Prévalence de l'obésité :

En 1995, il y avait environ 200 millions d'adultes obèses dans le monde. Cependant, en l'an 2000, le nombre était passé à 300 millions et n'a cessé d'augmenter depuis lors[42].

La prévalence de l'obésité a augmenté au sein de la population marocaine au cours des dernières années. En 1984/1985, 4,1 % de la population adulte était obèse et la prévalence est passée à 10,3 % en 1998/1999. Dans la dernière enquête en 2000, 13,3 % des personnes âgées de 20 ans et plus étaient obèses (22 % chez les femmes et 8 % chez les hommes). Le surpoids est plus présent en milieu urbain qu'en milieu rural, variable selon la résidence géographique, associé positivement à l'âge et négativement au niveau d'éducation[43].

Les tendances à l'augmentation de l'obésité sont largement répétées dans toute l'Europe occidentale et une augmentation similaire a été observée aux États-Unis. En 1986, 1 adulte sur 200 en Amérique était atteint d'obésité morbide ; en 2004, le chiffre était de 1 sur 50. Actuellement, 1 adulte sur 5 souffre d'obésité morbide en Amérique. Les taux d'obésité ont augmenté de la même manière au Royaume-Uni depuis les années 1980, cette augmentation devrait se poursuivre. Le rapport 2008 de l'enquête sur la santé pour l'Angleterre a indiqué

qu'un adulte sur quatre était obèse [42].

Depuis 1991, la prévalence de l'obésité a augmenté de 65 % chez les hommes et de 25 % chez les femmes. On estimait qu'en 2010, l'Angleterre comptait 6,6 millions d'hommes obèses (33 % de la population) et 5,9 millions de femmes obèses (28 % de la population). La proportion d'hommes prédits obèses était supérieure à la proportion de femmes. On estime que selon les tendances actuelles, d'ici 2050, 60 % des hommes et 50 % des femmes seront obèses[42].

Le risque d'avoir un IMC au delà de 25kg/m² est plus élevé chez les hommes que les femmes dans les pays développés, par contre dans les pays en voie de développement la prévalence est plus élevée chez les femmes[44].

c. Etiologies :

La prise de poids peut être due à plusieurs facteurs quels soit environnementaux, génétiques ou encore économiques.

On cite: le fonctionnement neurologique, l'exercice physique, la personnalité et/ou intelligence, l'inactivité physique, l'alimentation insuffisante et/ou déséquilibrée, le statut socio-économique (passé ou présent), le diabète et/ou intolérance au glucose, le sexe, l'IMC maternel élevé, l'hypertension, la dyslipidémie, l'intensité du stress et/ou de la dépression ainsi que la modification du MI[38].



Figure 13: Les facteurs les plus communs qui mènent à la prise de poids[38].

d. Rôle du cerveau et du tube digestif dans la régulation de la prise alimentaire :

L'axe intestin/cerveau est un composant essentiel de la régulation à court terme de la prise alimentaire. L'arrivée des aliments dans l'estomac entraîne une distension gastrique: les mécanorécepteurs de la paroi gastrique sont stimulés et transmettent, par voie vagale, les informations au système nerveux central. L'intestin joue également un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire dans la mesure où l'arrivée des aliments dans le tube digestif entraîne la sécrétion d'hormones dont le GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1), l'oxyntomoduline et le PYY3-36 (peptide YY) qui envoient au cerveau un message de satiété. En outre, l'intestin est un acteur majeur dans l'absorption et le métabolisme des lipides[45].

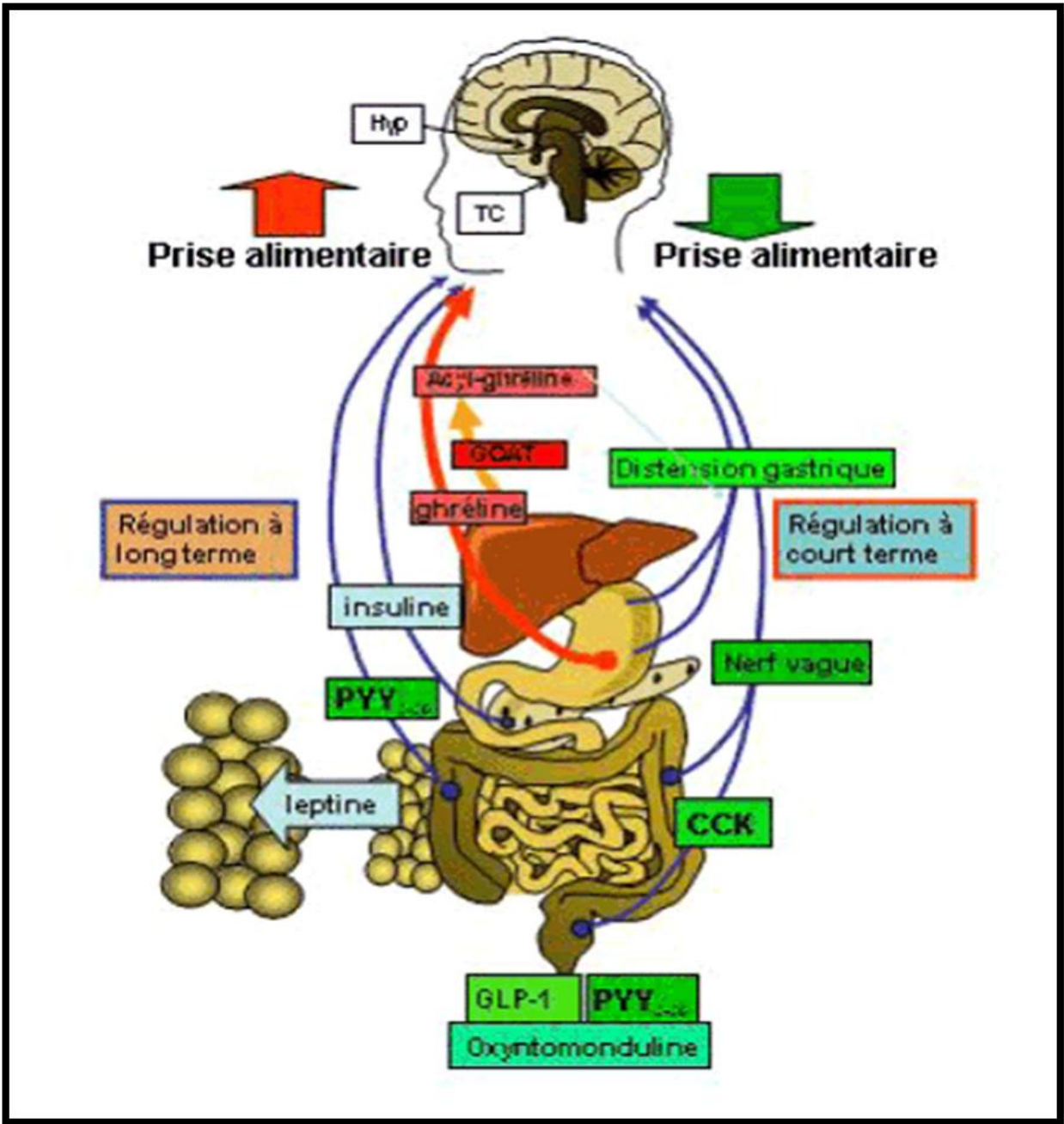


Figure 14: Illustration des organes intervenant dans la régulation de la prise alimentaire[46].

e. Qualité de vie :

L'obésité est associée à un essoufflement, des maux de dos, une mobilité réduite, une mauvaise qualité de vie et une charge psychologique et sociale accrue. Dans la population plus âgée, l'obésité entraîne une dégradation du cartilage et augmente le risque de l'handicap physique et cognitif. La sarcopénie est une condition de perte de masse et de force musculaire liée à l'âge et un problème courant chez les personnes âgées. Les preuves suggèrent que les personnes âgées atteintes de sarcopénie et d'obésité ont une fonction physique pire que celles atteintes de sarcopénie seule[42].

Bien qu'il soit bien documenté que l'obésité est fortement associée à la morbidité et à la mortalité, on en sait moins sur l'impact de l'obésité sur l'état fonctionnel et la qualité de vie liée à la santé. Cependant, ces dernières années, des recherches ont été menées pour estimer l'impact de l'obésité sur la qualité de vie des patients et pour déterminer les effets de la réduction du poids sur la qualité de vie liée à la santé. La majorité des études publiées indiquent que l'obésité altère la qualité de vie et que des degrés plus élevés d'obésité sont associés à une plus grande déficience[47].

f. Troubles et maladies majeurs associés à l'obésité :

Les conséquences de l'obésité à l'âge adulte sont nombreuses et complexes. L'une des plus préoccupantes est que l'obésité augmente les risques d'autres maladies primaires liées au mode de vie, notamment les maladies coronariennes, l'hypertension et les accidents vasculaires cérébraux, le diabète de type 2 (mellitus), l'apnée du sommeil et l'arthrose[38].

Obésité

Complications

Maladies pulmonaires:
Apnées du sommeil
Syndrome
d'hypoventilation

Maladies du foie :
Stéatose hépatique
Cirrhose

Problèmes
de vésicule
biliaire

Anomalies
gynécologiques :
Règles anormales
Ovaires polykystiques
Stérilité

Ostéoarthrite

Peau

Goutte

Hypertension
intercrânienne

Attaque

Cataractes

Maladies
coronariennes

Diabète
Dyslipidémie
Hypertension

Pancréatite
sévère

Cancers :
sein, utérus,
col de l'utérus,
colon, oesophage,
pancréas,
rein, prostate

Phlébite

Figure 15: Complications liées à l'obésité[48].

g. Coût social de l'obésité :

L'obésité induit à de nombreuses complications médicales aiguës et surtout chroniques, ainsi environ 32% des individus obèses vivent avec une affection de longue durée (versus 15 % de la population de poids normal).

Un modèle pour déterminer la diminution de l'espérance de vie chez les personnes obèses ou en surpoids montre que les personnes en surpoids perdent en moyenne une année et demie d'espérance de vie, contre 3,5 années pour les individus obèses de classe I ; 4,5 années pour ceux en classe II et 8 années chez ceux atteints d'une obésité de classe III[44].

Tableau 6: Classification de l'obésité selon l'OMS[49].

Classe de l'obésité		IMC (kg/m ²)
Insuffisance pondérale		< 18,5
Poids normal		18,5-24,9
Surpoids		25,0-29,9
Obésité	I Obésité modérée	30,0-34,9
	II Obésité sévère	35,0-39,9
	III Obésité morbide	≥ 40

Selon l'enquête sur la santé et la protection sociale de 2012, un individu obèse dépenserait environ 2190 euros par an en soins de ville comparé à 1320 euros pour un individu de poids normal. Cependant, on note que les individus obèses sont en général plus âgés et moins aisés, ce qui pourrait expliquer en partie cette différence en termes de surcoût en soins. Il est possible de considérer qu'une personne obèse aura dépensé au cours de sa vie plus qu'une personne de poids normal mais cela doit être confirmé en tenant compte des différentes composantes du coût social du pays.

L'accroissement de la prévalence de l'obésité chez les enfants et adolescents est alarmant surtout que la probabilité de rester obèse à l'âge adulte est de 50% à 70%. Cette augmentation est prédictive d'une croissance future des dépenses de santé. L'explication de cette épidémie mondiale est complexe et multifactorielle, notamment le développement économique associé à une meilleure accessibilité alimentaire et sédentarité croissante. L'émergence de l'obésité s'est effectuée sur une période de temps relativement restreinte[44].

Après avoir traité les différents aspects des deux mots clés à savoir le microbiote intestinal et l'obésité. On va étudier par la suite le lien entre ces deux derniers.

Chapitre 3: Relation entre le microbiote intestinal et l'obésité

Hippocrate a écrit que « la mort siège dans les entrailles » et « la mauvaise digestion est la racine de tous les maux » en 400 av JC. En outre, depuis l'antiquité, l'importance de la fonction digestive dans la santé humaine est reconnue.

Au cours des dernières décennies, la plupart des recherches sur l'impact des bactéries dans l'environnement intestinal se sont concentrées sur la façon dont les agents gastro-intestinaux sont impliqués dans la genèse de certaines pathologies[50]. Nous allons nous focaliser dans cette partie sur le lien entre prise de poids et modification du MI ; nous allons ainsi étudier cette différence de composition de ce dernier chez les personnes obèses et non obèses.

a. Premières expériences :

La première preuve du rôle du microbiote intestinal sur la masse grasseuse de l'hôte provient d'études sur des animaux sans germe (SG), c'est-à-dire des animaux dépourvus de bactéries et élevés dans des isolateurs stériles [27]. Ces données cliniques suggèrent qu'il existe une étroite association entre le microbiote intestinal et l'IMC, comme cela est déjà rapporté dans des études sur les animaux[4],[51],[52].

Les pionniers de la découverte du rôle du MI dans l'obésité :

1-En 1983, **Wostmann et ses collègues** ont observé que les rongeurs SG ont besoin de 30 % de calories en plus pour maintenir leur masse corporelle que les rongeurs conventionnels (possédant leur propre microbiote) [53].

2-Ces résultats ont été clarifiés par **Bäckhed et ses collègues** au début des années 2000 sur des souris sans germes. Lors de cette expérience : suite à une greffe de microbiote issu de l'élevage conventionnel des souris obèses sur les SSG. Les SSG ont développé un métabolisme altéré : résistance à l'insuline et systématiquement présentaient une augmentation de la masse grasseuse, même avec un régime hypocalorique. Ces données corroborent le rôle du microbiote dans la récupération d'énergie, même avec un régime hypocalorique. Cette expérience suggèrent également la capacité de modifications du métabolisme général suite à une greffe de MI chez les souris receveuses [53].

3- Cependant malgré ces études prometteuses sur la relation MI et obésité, les mécanismes potentiels expliquant cette observation sont restés incertains jusqu'à de récentes études marquantes. Provenant principalement du laboratoire de **Jeffrey Gordon** à l'Université de Washington, Saint-Louis, MO, États-Unis en 2004. En effet, ils ont été les pionniers de l'étude du microbiote intestinal autant que facteur influençant le stockage des graisses et l'obésité [27]. Ils ont découvert que les souris élevées de manière conventionnelle ont 42 % plus de graisse corporelle totale, bien que les souris SG consomment plus de nourriture[4].

Afin d'évaluer si les communautés microbiennes peuvent affecter de la même manière le gain ou la perte de poids chez les êtres humains, plusieurs études cohortes ont examiné les MI d'individus obèses et maigres, mais les résultats n'ont pas toujours été cohérents. Le tableau 7 présente les résultats des expériences effectuées entre l'année 2006 et 2013.

Tableau 7: Histoire du microbiote intestinal et l'obésité : relation, causalité et résultats des études humaines [31].

Année et Pionniers	Sujet d'étude	Comparison	N° de sujets	Communauté mesurée	Résultats
2006 Ley et al.	Personnes adultes	Obèses vs. témoins	12 obèses, 2 de poids normal	Bacteroidetes Firmicutes	Diminution significative des <i>Bacteroidetes</i> chez les sujets <u>obèses</u> .
2006 Turnbaugh et al.	Jumeaux	Jumeaux obèses et de poids normal, Maman	154 sujets: 31 paires de jumeaux monozygotes, 23 paires de jumeaux dizygotes, 46 mères	Bacteroidetes Firmicutes Proteobacteria Actinobacteria	Réduction significatif du niveau de <i>Bacteroidetes</i> chez les <u>obèses</u> et augmentation des <i>Actinobacteria</i> .
2008 Collado et al.	Femmes enceintes	Surpoids et mince	18 en surpoids, 36 femmes enceintes de poids normal	Bacteroides Bifidobacteria Staphylococcus aureus	Nombres élevés de <i>Bacteroides</i> et <i>S.aureus</i> chez les femmes enceintes en <u>surpoids</u> .
2009 Zhang et al.	Personnes adultes	Obèses vs témoins vs après RYGB	3 de poids normal, 3 obèses, 3 post-RYGB	Firmicutes Bacteroidetes Proteobacteria Actinobacteria Fusobacteria Verrucomicrobia	Plus de <i>Bacteroidetes</i> chez les sujets <u>obèses</u> (pas très significatif). <i>Prevotellacee</i> (phylum <i>Bacteroidetes</i>) et <i>Coriobacteriacee</i> (phylum <i>Actinobacteria</i>) <u>augmente</u> chez les personnes <u>obèses</u> . <u>Augmentation</u> significatif de <i>Methanobacteriales</i> chez les personnes <u>obèses</u> .
2008 Kalliomaki et al.	Enfants	Surpoids/ obèse vs personnes de poids normal	25 en surpoids : 7 obèses, 24 de poids normal	Bifidobacteria Lactobacilli Clostridia Staphylococcus aureus	Diminution du nombre de <i>Bifidobacteria</i> et <u>augmentation</u> du nombre de <i>S. aureus</i> chez les personnes <u>obèses</u> .
2008	Homme	Obèse vs. Poids	15 obèses, 14	Bacteroides	Pas de différence de <i>Bacteroides</i> chez

Année et Pionniers	Sujet d'étude	Comparison	N° de sujets	Communauté mesurée	Résultats
Duncan et al.		normal	minces	Firmicutes (E.rectale/C. coccoides)	les sujets obèses et de poids normal. Réduction significative, dépendante du régime alimentaire, d' <i>Eubacterium rectale/C. coccoides</i> (phylum <i>Firmicutes</i>) chez les sujets <u>obèses</u> .
2009 Armougom et al.	Personnes adultes	Anorexique, poids normal et obèses	20 poids normal, 20 obèses, 9 anorexiques	Lactobacillus M. smithii Bacteroidetes Firmicutes	Diminution significatif des <i>Bacteroidetes</i> chez les sujets <u>obèses</u> versus les sujets en bonne santé ($p < 0.01$). Le taux de <i>Firmicutes</i> est le même chez les 3 catégories. Niveau élevé de <i>Lactobacillus</i> et de <i>M. smithii</i> chez les sujets <u>anorexiques</u> ($p < 0.05$).
2009 Mai et al.	Personnes adultes	Africain Américain et Caucasiain Américain	98 sujets	Bacteroidetes Clostridia cluster XIV (Firmicutes)	Pas de différence significatif de <i>Bacteroidetes</i> .
2009 Nadal et al.	Adolescents	Avant et après 10 semaines de régime hypocalorique	39 adolescents en surpoids	Bacteroidetes/Prevotella Bifidobacterium C. histolyticum E. rectale/C. coccoides Lactobacillus/Enterococcus	Une perte de poids plus importante après un programme de traitement multidisciplinaire associé à : une réduction significative de <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Clostridium coccoides</i> et <i>C. histolyticum</i> ; augmentation significatif de <i>Bacteroides/Prevotella</i> .
2009 Santacruz et al.	Adolescents	Avant et après 10 jours de régime hypocalorique et d'activité sportive	36 adolescents obèses	Bacteroides fragilis Lactobacillus C. coccoides C. leptum Bifidobacterium Escherichia coli	Après que le groupe d'adolescents obèses subit un programme de perte de poids >4 Kg: Diminution significative <i>C.coccoides</i> ; augmentation du groupe <i>Bacteroides fragilis</i> et <i>Lactobacillus</i> .

Année et Pionniers	Sujet d'étude	Comparison	N° de sujets	Communauté mesurée	Résultats
2010 Schwiertz et al.	Adultes	Obèses vs. En surpoids vs. De Poids normal	98 sujets: 30 minces, 35 en surpoids, 33 sujets obèses	Firmicutes Bacteroidetes Bifidobacteria	Augmentation significative des <i>Bacteroidetes</i> chez les sujets <u>obèses</u> et diminution des <i>Firmicutes</i> . Diminution significative en <i>Bifidobacteria</i> et <i>Methanobrevibacter</i> spp. chez les personnes <u>obèses</u> .
2010 Balamurugan et al.	Enfants	Obèses vs. non obèses	15 obèses, 13 poids normal	Bacteroidetes Bifidobacterium Lactobacillus acidophilus E. rectale F. prausntzi	Pas de différence significative en <i>Bacteroides/Prevotella</i> et <i>Bifidobacterium</i> spp. ; augmentation significative de <i>Fecalibacterium prausntzi</i> (<i>Firmicutes</i>) chez les sujets <u>obèses</u> .
2010 Santacruz et al.	Femmes enceintes	Femmes enceintes en surpoids vs. Femmes de poids normal	16 enceintes en surpoids, 34 enceintes de poids normal	Bifidobacterium Lactobacilli Bacteroidetes Escherichia coli Staphilococcus	Diminution significative de <i>Bifidobacterium</i> et <i>Bacteroides</i> chez les femmes enceintes <u>obèses</u> . Diminution des <i>Staphilococcus</i> et <i>E. coli</i> chez les femmes en <u>surpoids</u> .
2010 Furet et al.	Obèses après RYGB	Sujets obèses inscrits dans un programme de chirurgie bariatrique	30 obèses après RYGB, 13 minces	Bacteroides/Prevotella E. Coli F. Prausnitzii Bifidobacterium Lactobacilli	<i>Bacteroides/Prevotella</i> groupe était plus <u>bas</u> chez les sujets <u>obèses</u> que chez les sujets témoins et ont <u>augmenté</u> après 3 mois. <i>Escherichia coli</i> après 3 mois est inversement corrélé à la masse grasse et aux taux de leptine. <i>F. prausnitzii</i> était <u>bas</u> chez les <u>sujets diabétiques</u> associés négativement aux marqueurs inflammatoires.
2010 Million et al.	Adultes	Obèses, en surpoids, mince et sujets anorexiques	263 sujets: 134 obèses, 38 en surpoids, 76 minces, 15 anorexiques	Bacteroidetes Firmicutes, M. smithii Lactobacillus spp. E .coli	<i>L. reuterii</i> était positivement corrélé avec l'IMC. <i>M. smithii</i> était négativement associé à l'IMC. <i>Bacteroidetes</i> n'était pas corrélé avec l'IMC.

Année et Pionniers	Sujet d'étude	Comparison	N° de sujets	Communauté mesurée	Résultats
2011 Abdallah Ismail et al.	Adultes et enfants	Obèses vs. de poids normal	79 sujets: 51 obèses, 28 de poids normal	Bacteroidetes Firmicutes	Augmentation significative de distribution des <i>Bacteroidetes</i> et <i>Firmicutes</i> chez le groupe <u>obèse</u> .
2011 Zuo et al.	Adultes	Obèse vs. sujets de poids normal	52 obèses, 52 de poids normal	Bacteroides Clostridium perfringens	Diminution significatif de <i>Clostridium perfringens</i> et <i>Bacteroides</i> chez la population <u>obèse</u> .
2011 Payne et al.	Enfants	Obèses vs. enfants de poids normal	30 sujets: 15 obèses, 15 de poids normal	Bacteroides Firmicutes Roseburia/E.rectale Lactobacillus Bifidobacterium Enterobacteriaceae F. prausnitzii	Pas de différences chez les deux groupes.
2011 Vael et al.	Enfants	Enfants de 3, 26 et 52 semaines	138 sujets	Bacteroides fragilis Bifidobacterium Lactobacillus Enterobacteriaceae Staphylococcus Clostridium	Hausse des <i>Bacteroides fragilis</i> <i>intestinaux</i> et faibles concentration du <i>Staphylococcus</i> chez les <u>nourrissons</u> âgés de 3 semaines à 1 an sont associées à un <u>risque plus élevé d'obésité</u> plus tard dans la vie.
2012 Patil et al.	Adultes	Minces, de poids normal, obèses et sujets obèses traités par chirurgie	20 sujets: 5 minces, 5 de poids normal, 5 obèses, 5 traités chirurgiquement	Bacteroidetes Firmicutes	<i>Bacteroides</i> sont <u>prédominants</u> chez les sujets <u>obèses</u> .
2012 Zupancic et al.	Adultes	Stratifiés par l'IMC	310 sujets	Bacteroidetes spp. Firmicutes spp.	Le ratio <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> n'est pas associé à l' <u>IMC</u> ou au <u>traitement du syndrome métabolique</u> .
2012 Xu et al.	Enfants	De poids normal, en surpoids ou	175 enfants: 91 de poids normal, 62 en	Bacteroidetes Firmicutes	Diminution des <i>Bacteroidetes</i> chez le groupe des <u>enfants obèses</u> ($p = 0.002$). Pas de différence au niveau

Année et Pionniers	Sujet d'étude	Comparison	N° de sujets	Communauté mesurée	Résultats
		obèses	surpoids, 22 obèses		des <i>Firmicutes</i> entre les enfants mince et ceux en surpoids ($p = 0.628$).
2012 Million et al.	Adultes	Obèses vs de poids normal	115 sujets: 68 obèses, 47 témoins	Lactobacillus spp. Bacteroidetes Firmicutes M. smithii	<i>L. paracasei</i> est significativement associé au statut <u>maigre</u> . <i>L. reuteri</i> , <i>L. gasseri</i> sont associés à l' <u>obésité</u> . <i>M. smithii</i> est <u>moins abondants</u> chez les <u>obèses</u> . Les <i>Bacteroidetes</i> sont <u>moins abondants</u> chez les personnes <u>obèses</u> .
2013 Simões et al.	Jumeaux	Obèses, en surpoids, de poids normal	20 paires de jumeaux	Eubacterium rectale, Clostridium leptum, Lactobacillus, Bacteroides spp.	L'abondance et la diversité des groupes bactériens <u>ne diffèrent pas</u> entre les individus de poids normal, en surpoids et obèses. L'alimentation joue un rôle important dans la modulation du microbiote des selles, en particulier <i>Bacteroides</i> spp. et <i>Bifidobacteria</i> .
2013 Ferrer et al.	Adolescents	Sujets minces et obèses	1 obèse, 1 mince	Bacteroidetes Firmicutes Actinobacteria Proteobacteria	<u>Baisse</u> de l'abondance des <i>Bacteroidetes</i> et <u>plus grandes</u> fréquences de <i>Clostridia</i> (<i>Firmicutes</i> spp.) chez le sujet <u>obèse</u> .
2013 Bervoets et al.	Enfants	Obèses, en surpoids et obèses sévères et de poids normal, minces	26 en surpoids/obèses, 27 minces	Bacteroides Bifidobacterium Clostridium Staphylococcus Lactobacillus	Concentrations <u>élevés</u> de <i>Lactobacillus</i> spp. chez le microbiote des personnes <u>obèses</u> . <u>Augmentation</u> des <i>Firmicutes</i> et <u>diminution</u> de la concentration des <i>Bacteroidetes</i> chez les enfants <u>obèses</u> .

La principale différence entre le MI des personnes obèses et non obèses est au niveau des deux phylums dominants Firmicutes et Bacteroidetes. La variation de ces derniers a été ainsi étudiée par plusieurs pionniers (tableau 7). Ces résultats confirment que la composition du microbiote dépend de plusieurs facteurs : à savoir principalement la grosseur, l'âge, le mode

de vie, l'éthnie... (Voir chapitre 1, 4^{ème} partie).

Les résultats des articles étudiés pour cette revue de littérature s'étalant entre janvier 2016 à janvier 2021 ne sont pas tous concordants. On discutera dans la partie suivante la valeur, la précision et les possibles dissemblances entre ces différents travaux.

b. Discussion des résultats des articles étudiés:

Sur les 20 articles sélectionnés, qui discutent le lien entre MI et l'obésité, la totalité confirme l'existence de ce lien, à part 2 articles qui mettent en doute l'impact du MI sur la prise de poids et de là incite à confirmer ou pas ce lien par la réalisation d'autres études.

Ces études présentent la différence de proportion des Firmicutes et Bacteroidetes chez les sujets obèses et non obèses.

On a trié les articles selon la trache d'âge étudiée, enfants/adolescents, femmes enceintes et personne adultes.

i. Etude chez les enfants et adolescents :

L'augmentation du poids corporel chez les enfants a été l'un des problèmes de santé publique les plus préoccupants du siècle actuel. La prévalence de l'obésité infantile a augmenté à un rythme alarmant, l'OMS estimant qu'en 2010, le nombre d'enfants en surpoids de moins de cinq ans était de plus de 42 millions[58].

Une étude prospective a utilisé l'hybridation fluorescente in situ (FISH) pour analyser la composition du microbiote fécal de 25 enfants obèses/en surpoids et 24 enfants normaux à 5 et 12 ans, respectivement, et comparée à tout changement de l'IMC. Le nombre de Bifidobactéries pendant la petite enfance était plus élevé chez les enfants ayant conservé un poids normal que chez les enfants en surpoids. D'autre part, des niveaux réduits de *S. aureus* étaient liés à un poids normal. Les résultats ont indiqué que des différences dans le microbiote intestinal peuvent précéder le développement du surpoids. Un autre travail a validé la découverte de niveaux réduits de Bifidobactéries dans le microbiote intestinal d'enfants devenus obèses à l'âge de 10 ans par rapport à l'âge de trois mois. Les différences de

microbiote fécal dominant chez les enfants obèses par rapport à leurs pairs normaux ont été évaluées pour vérifier si le microbiote intestinal était un acteur crucial dans le développement de l'obésité.

Des études PCR quantitatives n'ont montré aucune différence significative dans les niveaux des groupes *Bacteroides-Prevotella*, *Eubacterium rectale*, *Bifidobacterium* et *Lactobacillus acidophilus* entre les enfants indiens obèses et non obèses. Néanmoins, les sujets obèses présentaient des niveaux significativement plus élevés de *Fecalibacterium prausnitzii*, une souche de Firmicutes capable de fermenter les glucides non absorbés. La présence de cette bactérie à des concentrations élevées chez les enfants peut entraîner une augmentation de la récupération d'énergie à partir des glucides non absorbés[59].

Une autre étude égyptienne a également examiné *Bacteroidetes* et fréquences de Firmicutes dans les selles d'individus obèses et de poids normal, enfants et adultes, et ont constaté que l'obésité était associée à des niveaux accrus de Firmicutes et de *Bacteroidetes*[57].

Bervoets et al ont mené une recherche au niveau du genre par culture quantitative pour identifier la concentration de *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Staphylococcus* et *Lactobacillus* chez les enfants maigres et obèses. Les résultats de cette étude sont en accord avec ceux d'une enquête espagnole ultérieure, menée à travers une enquête métagénomique comparative des communautés microbiennes intestinales d'adolescents obèses et maigres. Il y avait un rapport Firmicutes/*Bacteroidetes* élevé dans le microbiote intestinal des enfants et adolescents obèses. Le groupe *Bacteroides fragilis* et *Clostridium* spp. était limité, mais pas significativement différents entre le groupe obèse/surpoids et le groupe maigre ($p = 0,05$ et $p = 0,074$ respectivement). D'autre part, la concentration fécale de *Lactobacillus* spp. était significativement plus élevée dans le premier groupe par rapport aux enfants et adolescents maigres ($p = 0,035$). La pertinence de cette étude réside principalement dans l'association entre l'apport énergétique et les modifications de la composition du microbiote intestinal. En fait, les enfants et les adolescents ayant un apport énergétique plus élevé possédaient des concentrations fécales plus élevées de *Staphylococcus* spp. quel que soit l'IMC[57].

Une étude cohorte d'enfants de 6 à 16ans de la même zone géographique (afin de réduire les variations non liées à l'obésité) avec 36 témoins (IMC=25) et 42obèses a été réalisée à Milan, les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 8: Résultats d'une études cohorte dont été inscrits 78enfants au service de pédiatrie de l'hôpital San Paolo de Milan[60].

	Témoins	Obèses
Firmicutes	60,9±14,1	72±12,1
Bacteroidetes	30±12,6	16,6±11,8
Ratio Firmicutes/Bacteroidetes	26±1,83	7,7±7,1
Ruminococcacées	33,3±11,5	42,5±12,7
Bacteroidacées	21,4±12,2	10±7,1

Les principaux métabolites produits par les bactéries intestinales, les acides gras à chaîne courte (AGCC), étaient plus élevés chez les enfants obèses, suggérant une utilisation élevée du substrat. Plusieurs taxons étaient corrélés avec les niveaux d'AGCC, renforçant le lien étroit entre le microbiote, les AGCC et l'obésité. Ces résultats suggèrent que la dysbiose du microbiote intestinal et l'activité de fermentation élevée peuvent être impliquées dans l'étiologie de l'obésité infantile[4] [60].

ii. Etudes chez les femmes enceintes :

Les deux études qui ont étudié la différence du MI chez les femmes enceintes obèses/ en surpoids et ceux non obèses présente des résultats opposés.

Une étude a trouvé que pendant la grossesse, le microbiote des femmes obèses contient des proportions plus faibles de Bacteroidetes et des proportions plus élevées de Firmicutes que ceux des personnes non obèses. Tandis que la deuxième a conclu que les concentrations de Bacteroidetes et de S. aureus étaient significativement plus élevées chez les femmes en surpoids que chez les femmes de poids normal et des proportions plus élevées de Bacteroidetes étaient associées à une prise de poids excessive pendant la grossesse[4] [52].

iii. Etudes chez les humains adultes en bonne santé :

Après la lecture des articles sélectionnés, il s'est avéré que la littérature scientifique accumule continuellement des preuves qui associent des modifications du MI avec la santé humaine (Zuo et al., 2020), bien que des approches scientifiques plus critiques pour l'établissement de la causalité du MI dans des maladies soient encore nécessaires (Walter, Armlet, Finlay et Shanahan, 2020). En ce qui concerne l'obésité, le MI a été lié à une récolte d'énergie accrue et à la formation de molécules de signalisation capables d'influencer les dépôts adipeux (Heiss & Olofsson, 2018) et à avoir un rôle important dans l'apparition et l'établissement de l'obésité (Rosenbaum, Knight, & Leibel, 2015)[61].

c. La différence de composition du MI chez les personnes obèses et non obèses :

Les articles étudiés démontrent que l'obésité était associée à un microbiote intestinal altéré caractérisé par une proportion élevée d'AGCC, des niveaux élevés de Firmicutes (augmentation de 20%)[22] et des niveaux appauvris de Bacteroidetes (diminution de 50%)[22][62] chez les personnes obèses comparées aux personnes de poids normal. De ce fait augmentation du ratio Firmicutes/Bacteroidetes chez les personnes obèses comparées aux personnes de poids normal [4][13][63][12][64][53][65]. Ils rapportent que ce changement de MI ne concerne pas que ces deux phylums dominants seuls mais aussi d'autres bactéries à savoir :

-**Akkermansia muciniphila** :

En plus des Bacteroidetes et des Firmicutes, il a été démontré que d'autres espèces du microbiote intestinal ont des relations avec des aspects du métabolisme énergétique et de l'obésité. Les humains avec une abondance accrue d'*A. muciniphila* avaient un indice de masse corporelle (IMC) inférieur et présentaient un métabolisme robuste. L'augmentation de l'abondance initiale d'*A. muciniphila* a entraîné une amélioration plus profonde de la sensibilité à l'insuline après un régime alimentaire restrictif en calories.

Son abondance est diminuée chez les individus avec un syndrome métabolique [66]. À l'inverse, les effets de la metformine ou de la chirurgie bariatrique, deux traitements visant respectivement à réguler la glycémie et lutter contre l'obésité, sont associés à une

augmentation de l'abondance de cette bactérie [67, 68]. L'administration d'*A. muciniphila* diminue le développement de l'obésité causée par un régime hyperlipidique chez les souris. Ces résultats ont été confirmés par d'autres recherches ainsi un effet protecteur d'*A. muciniphila* a également été montré pour d'autres pathologies comme l'athérosclérose [69]. *A. muciniphila* présente donc un intérêt important dans le développement de stratégies visant à diminuer l'incidence du syndrome métabolique.

-Bifidobacteria and Enterobacter :

Il a été démontré que des niveaux accrus de Bifidobactéries sont corrélés à des AGCC élevés, à une diminution du lipopolysaccharide luminal (LPS) et à une amélioration de la fonction de la barrière intestinale. Les humains obèses présentent une abondance plus faible de bifidobactéries et de Bacteroides. *Enterobacter cloacae*, une bactérie Gram-négative isolée d'un sujet humain obèse et inoculée à une souris sans germe, a provoqué l'obésité et la résistance à l'insuline chez la souris nourrie avec un régime riche en graisses sans germe[62].

-Acides gras à chaîne courte :

Le microbiote intestinal des souris obèses présentait une plus grande quantité de gènes codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides et une plus grande capacité à extraire l'énergie du régime alimentaire et à produire des acides gras à chaîne courte, par rapport aux souris non obèses. En outre, les souris sans germe étaient résistantes à l'obésité induite par le régime alimentaire.

Les AGCC se lient aux récepteurs couplés aux protéines G (GPCR41 et GPCR43). L'acétate se lie principalement au GPCR43, le propionate se lie à la fois au GPCR41 et au GPCR43, et le butyrate se lie au GPCR41. Les récepteurs GPCR41 et GPCR43 sont exprimés dans l'épithélium intestinal et dans le tissu adipeux. La présence de RCPG dans le tissu adipeux suggère que ce tissu est une cible importante pour les métabolites produits par le microbiote intestinal. Une étude a montré que les rats nourris avec un régime riche en graisses avaient une expression plus élevée du GPCR43 dans le tissu adipeux. Les AGCC ont augmenté l'expression des PPARs, un médiateur important de l'adipogenèse. Les AGCC qui sont liés au GPCR41 stimulent l'expression de la leptine dans les adipocytes et ceux qui se lient au GPCR43 semblent stimuler l'adipogenèse. Ainsi, le profil des acides gras produits peut être lié au développement de l'obésité. Cependant des études supplémentaires doivent être menées

pour confirmer ces résultats chez l'homme[25].

D'autres différences liées à l'obésité ont également été identifiées dans le contenu des microbes, tels que *Clostridium innocuum*, *Eubacterium dolichum*, *Catenibacterium mitsuokai*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus sakei*, et *Actinobacteria*, et en nombre d'Archaea plus rares des organismes tels que *Methanobrevibacter smithii*[4].

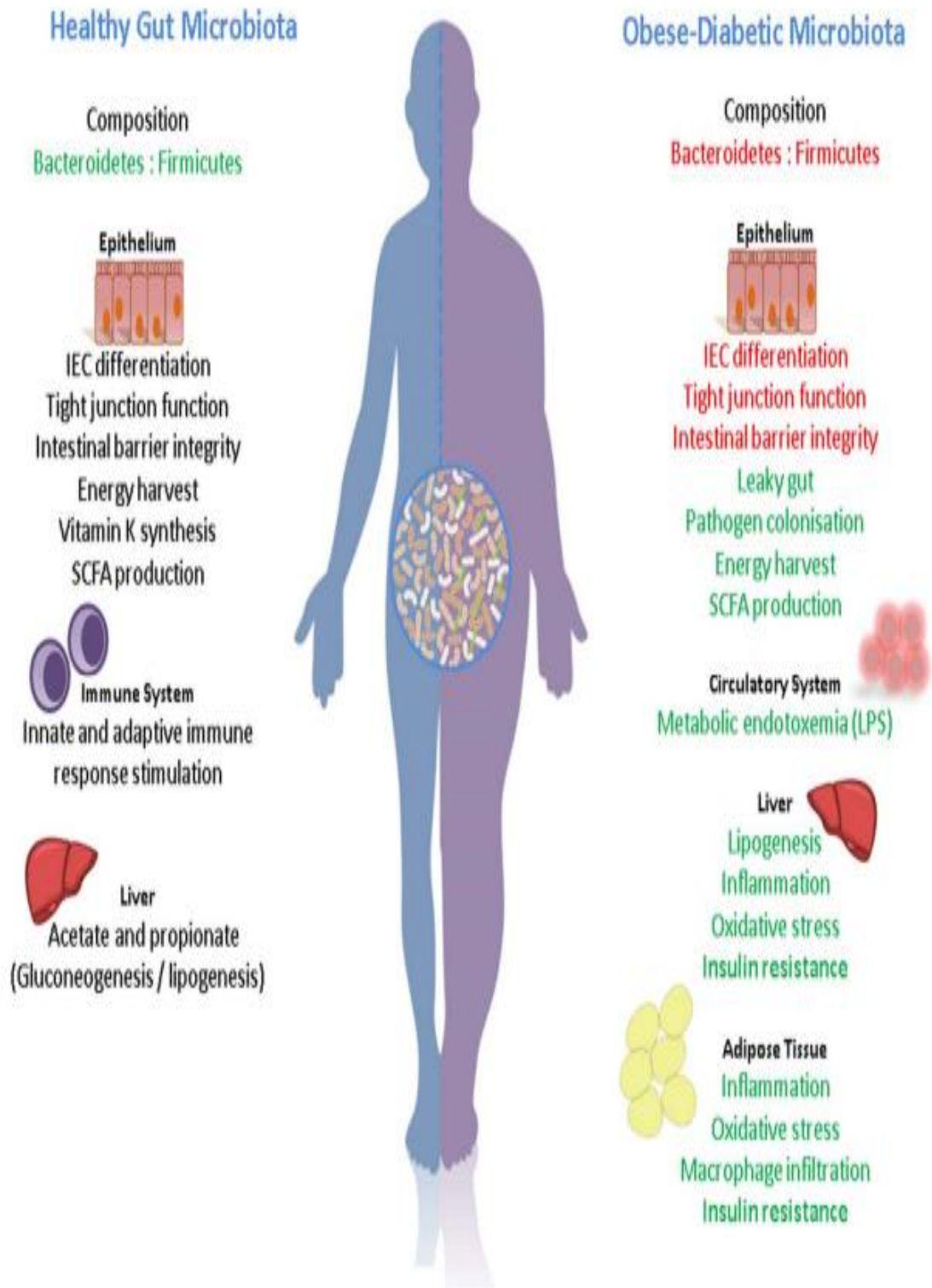


Figure 16: Différences entre organisme d'une personne avec IMC normal et une autre obèse[70].

Tableau 9: Les bactéries intestinales impliquées dans l'obésité et leur rôle dans le métabolisme de l'hôte[62].

Bactéries	Niveau de bactéries et leur rôle dans le métabolisme de l'hôte
Akkermansia muciniphila (phylum de Verrucomicrobia)	Augmentation de l'abondance liée à une diminution de l'IMC et à un métabolisme sain.
Bifidobacteria (phylum d'Actinobacteria)	Moins d'abondance chez les humains obèses. Augmentation des AGCC, diminution du LPS, amélioration de la barrière intestinale. Augmente dans un régime riche en fibres. Augmente chez les nourrissons qui ont maintenu un poids corporel normal.
Bacteroidetes	Augmentation chez les humains maigres, perte de poids corporel. Non héritable.
Bacteroides (phylum de Bacteroidetes)	Une plus faible abondance de B. thetaiotaomicron chez les humains obèses, un régime riche en graisses pendant la grossesse entraîne une diminution chez les nourrissons. Augmentation chez les femmes enceintes en surpoids.
Chrisstensenellaceae (phylum de Firmicutes)	Taxon le plus héritable. Associé à un IMC normal.
Lactobacillus (phylum de Firmicutes)	Augmente dans un régime riche en fibres.
Clostridium ramosum (phylum des Firmicutes)	La monocolonisation chez des souris sans germes nourries avec un régime riche en graisses a entraîné une augmentation du gain de poids corporel.
Staphylococcus (phylum de Firmicutes)	Augmentation de l'abondance de S. aureus chez les enfants en surpoids pendant la petite enfance. Augmentation chez les femmes enceintes en surpoids.

Cependant, alors que certaines études ont décrit des augmentations de la proportion de Firmicutes à Bacteroidetes dans le phénotype obèse, par rapport aux individus de poids normal. Ainsi la perte de poids est censée réduire le rapport Firmicutes/Bacteroidetes chez les sujets humains, ces résultats ne sont pas universels et donc l'utilité du ratio Firmicutes/Bacteroidetes en tant que biomarqueur compositionnel de l'obésité reste incertain[63].

D'autres études bibliographiques ont rapporté la présence de ce lien entre le MI et l'Ob ; cependant, définir quel groupe microbien « indicateur » est responsable de l'obésité reste un sujet de débat, car il existe de nombreuses conclusions contradictoires concernant la présence ou l'absence d'un microbiote particulier lors de l'obésité. Les divergences observées dans les résultats pourraient être dues aux antécédents génétiques de l'hôte, à l'âge, au sexe, au temps de transit intestinal, à l'emplacement géographique et à la nature diversifiée du microbiote intestinal. Une étude approfondie du microbiote intestinal à des niveaux fonctionnels, c'est-à-dire des études de métagénomique, ainsi qu'un accent sur la méta-transcriptomique et la méta-protéomique, fourniraient une meilleure vision de l'image en corrélant les mécanismes interdépendants. Les résultats aideront certainement à comprendre les fonctions métaboliques connues et inconnues auxquelles adhère le microbiote intestinal de l'hôte pour entraîner ou prévenir l'obésité [59],[60], [73],[70] .

d. Explication du lien entre le MI et l'obésité :

La prévalence de l'obésité a augmenté ces dernières années, les facteurs génétiques ne peuvent être la seule cause. De là vient tout l'intérêt d'investiguer la composition du microbiote intestinal et de chercher la possible relation entre ce dernier et l'obésité. Plusieurs hypothèses ont été proposées par rapport au rôle du MI dans le stockage des graisses et sa contribution à l'absorption par l'hôte de glucides et de lipides. Cela serait dû à l'effet d'induction de la lipogenèse hépatique et du stockage des triglycérides dans les adipocytes par le microbiote[34].

Plusieurs mécanismes par lesquels la communauté microbienne intestinale influence la masse grasseuse ont été élucidés. En règle générale, le MI peut affecter le métabolisme de l'hôte par deux voies possibles: en affectant l'extraction de l'énergie et des nutriments des aliments ou

en affectant l'expression de certains gènes de l'hôte impliqués dans le métabolisme énergétique. En outre, le MI pourrait également favoriser l'accumulation de graisse en supprimant la production de graisse beige fonctionnelle dans le tissu adipeux blanc. Pour rappel, les humains ont deux types de graisses : la graisse blanche « normale » qui stocke l'énergie et qui est liée au diabète et à l'obésité, et la « bonne » graisse, de couleur brune, qui convertit rapidement la graisse en énergie. Les bébés naissent avec cette dernière et l'utilisent comme défense naturelle. Mais il a été découvert un troisième type, la graisse beige, qui peut brûler de la graisse blanche et la transformer en graisse brune. Les hypothèses des mécanismes liant le MI et l'obésité incluent une augmentation de l'extraction énergétique de l'alimentation et une induction des changements du métabolisme des lipides et du glucose via le MI. L'interaction entre des signaux microbiens avec le système endocrinien de l'hôte et une inflammation chronique de bas grade induisant une résistance à l'insuline semblent aussi jouer un rôle dans la pathogénie de l'obésité. Une étude récente a montré que le MI des personnes obèses est enrichi en gènes qui gouvernent l'extraction énergétique via la production d'AGCC. Or nous avons vu que les AGCC sont une source directe d'énergie mais aussi un signal moléculaire effecteur, agissant sur le récepteur GPR41 dans les cellules entéro-endocriniennes. En réponse, le temps de transit est diminué et on observe une augmentation de la récupération des AGCC et une augmentation de l'adiposité (Barko et al., 2018)[74].

Les métabolites du microbiote semblent jouer un rôle prépondérant. Les AGCC représentent environ 10 % des ressources énergétiques pour notre métabolisme. Chez les individus en surpoids ou obèses, le niveau d'AGCC est légèrement plus élevé - une conséquence de l'excès calorique - par rapport aux individus non obèses. C'est un aspect extrêmement important, non seulement d'un point de vue purement énergétique, mais aussi pour leur rôle potentiel de molécules de signalisation, capables d'effectuer des changements fonctionnels dans le métabolisme de l'hôte. De plus, l'action anti-inflammatoire des AGCC - par l'inhibition des histones désacétylases, le récepteur Toll-like et en stimulant la différenciation des cellules régulatrices T - ne doit pas être sous-estimée. Par conséquent, certaines conséquences métaboliques pourraient s'expliquer en partie par l'augmentation de la production d'AGCC.

AGCC sont probablement impliqués dans l'homéostasie du glucose - améliorant la sensibilité au glucose - et le métabolisme des lipides par les récepteurs d'acides gras libres (RAGL2/RAGL3), ce qui conduit à une activation de l'AMP activé protéine kinase. Les conséquences métaboliques stimulent l'activation de la néoglucogenèse hépatique et lipogénèse, inhibant simultanément l'oxydation des acides gras dans les muscles[57].

L'obésité est associée à une forte abondance de bactéries capables de fermenter les glucides qui augmentent le taux de biosynthèse des AGCC, fournissant une source d'énergie supplémentaire pour l'hôte, qui finit par être stockée sous forme de lipides ou de glucose. La diminution de l'expression du facteur adipeux induit par le jeûne (FAIJ), un inhibiteur de la lipoprotéine lipase circulante (LPL), entraîne une augmentation du stockage des graisses dans le tissu adipeux blanc. Ces derniers changements dans le microbiote activent le système endocannabinoïde dans l'intestin. Ce mécanisme contribue à augmenter la perméabilité intestinale, ce qui augmente les taux plasmatiques de LPS et exacerbe la perturbation de la barrière intestinale[74]. L'augmentation du tonus endocannabinoïde ainsi que les niveaux accrus de LPS contribuent à l'augmentation de l'adipogénèse[4].

-Les lipopolysaccharides et barrière intestinale modifiée :

Il est important de souligner que les deux phylums les plus répandus appartiennent à des groupes différents dans la classification clinique conformément à la coloration de Gram, les Firmicutes sont des bactéries Gram-positives et les Bacteroidetes sont des bactéries Gram-négatives. Les bactéries à Gram négatif contiennent du LPS, un puissant activateur du récepteur 4 de type péage (TLR4), qui s'exprime dans la plupart des cellules et des macrophages et reconnaît le modèle moléculaire associé aux agents pathogènes (PAMP). La liaison du LPS au TLR4 active une voie de signalisation cellulaire étendue qui induit la réponse inflammatoire et l'expression et la sécrétion de cytokines. Des données ont montré que les niveaux circulants de LPS sont élevés chez les rongeurs obèses et les humains. Bien que cela puisse sembler un paradoxe, car dans le microbiote de l'obésité, il y a une augmentation du pourcentage de Firmicutes, qui sont Gram positif, il a été montré que cette augmentation de LPS est directement liée à une augmentation de la perméabilité intestinale. Cette perméabilité altérée est probablement due à une expression réduite de la zonula

occludens-1 (ZO-1), de la claudine et de l'occludine, protéines qui composent la jonction serrée, créant un intestin avec une barrière épithéliale qui empêche la population bactérienne et les produits de la lumière intestinale d'atteindre la circulation. La dégradation de la fonction de jonction étroite conduit à la translocation du LPS, qui peut être un facteur précoce dans le développement de l'inflammation et de la résistance à l'insuline chez l'homme et la souris. En plus de la modulation de la barrière intestinale, il a été démontré que le LPS est transporté avec les chylomicrons dans la circulation, contribuant à expliquer pourquoi un régime riche en graisses peut augmenter l'absorption de ce lipide (Figure 17). Un effet protecteur de l'AGCC sur la barrière intestinale est bien établi, et une réduction de la population de bactéries qui produisent du butyrate peut contribuer à une altération de la perméabilité intestinale. Un point important à souligner est de savoir si une augmentation des taux de LPS circulants est capable d'induire, en plus d'une inflammation subclinique et d'une résistance à l'insuline, une augmentation de la masse adipeuse. Des données antérieures ont montré que l'infusion de LPS pendant 1 mois chez des souris témoins sous régime est capable d'induire non seulement une inflammation, une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose, mais aussi l'obésité[76].

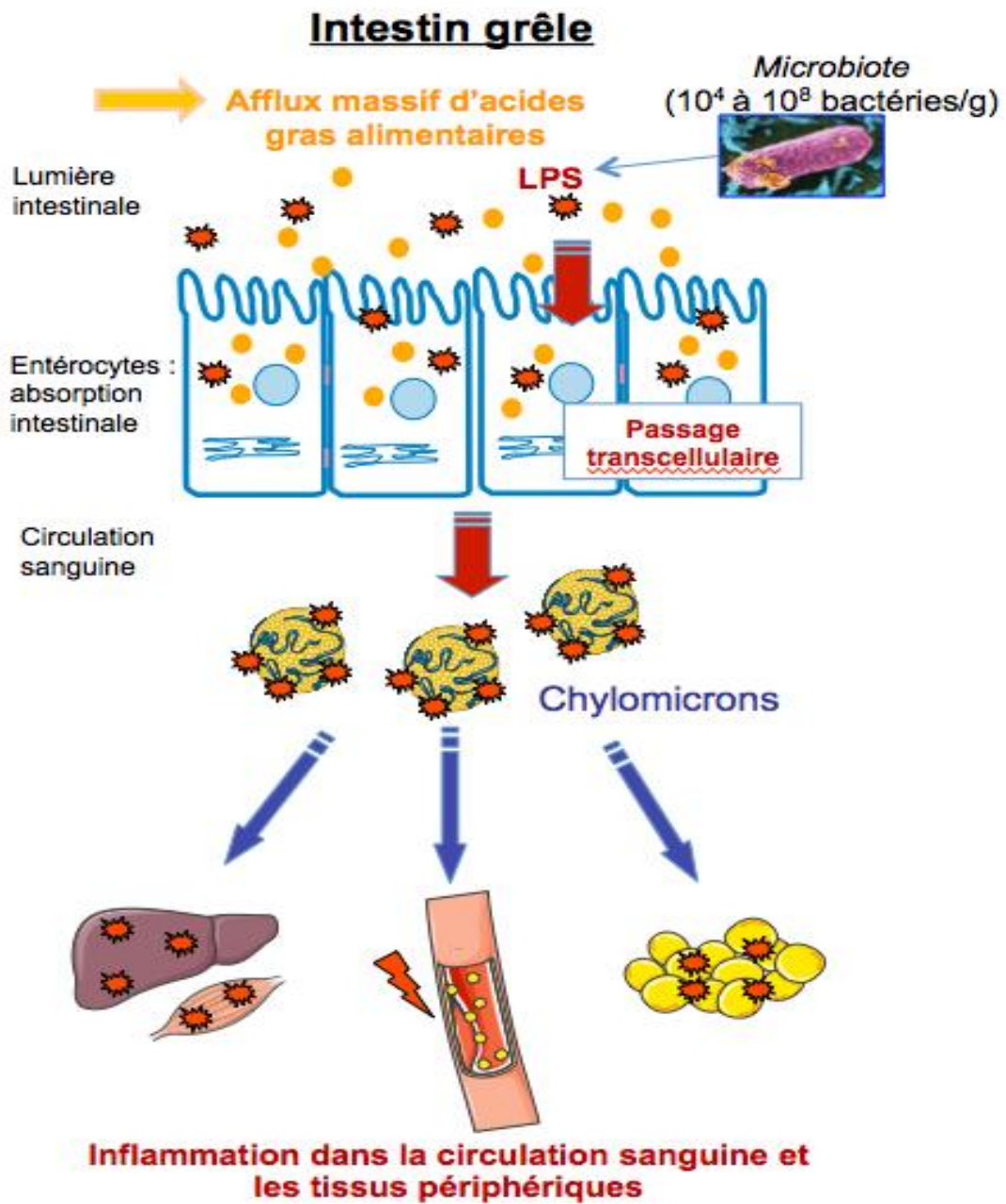


Figure 17: Passage des LPS de la lumière intestinal aux organes, muscles et à la circulation sanguine[76].

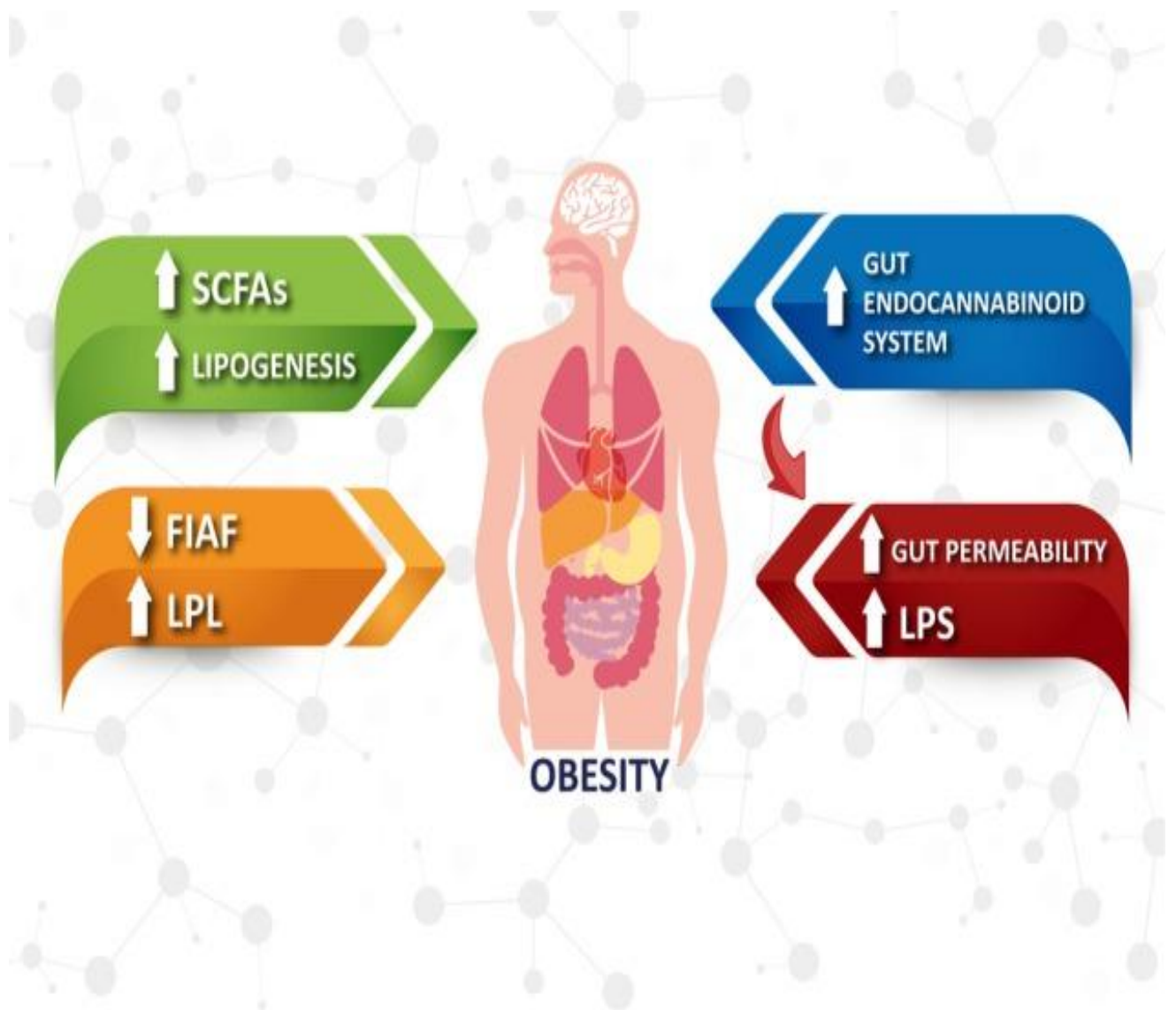


Figure 18: Mécanismes sous-jacents à l'association entre l'obésité et le MI[4].

Tableau 10: Mécanismes suggérés par lesquels le microbiote intestinal peut être impliqué dans le début et la progression de l'obésité[77].

Tissus/Organe cible	Mécanisme suggéré	L'effet chez l'hôte lié à l'obésité
Entérocytes coliques	↑ Production d'AGCC	↑ Récupération d'énergie
Foie	↑ Expression du foie ChREBP/SREBP (facteurs de transcription acteurs majeurs de la régulation du métabolisme lipidique hépatique).	↑ Absorption du glucose
Tissus adipeux, foie	↑ Expression de GPR41 et GPR43	↑ Adipogenèse et lipogenèse hépatique de novo
Côlon	↑ Circulation de l'acide biliaire ↑ Inflammation chronique du bas grade	↑ Transport inverse du cholestérol ↑ Inflammation (TNF- α , NF- κ B, TLR4)
Gros intestin	↑ Translocation LPS ↑ Activation du système endocannabinoïde	↑ Endotoxémie ↑ Perméabilité du microbiote
Tissu adipeux blanc et brun	↑ Suppression de FAIJ	↑ Lipolyse
Cellules L coliques, cerveau	↑ Augmentation de péptide YY et GLP-1	↓ Appétit et ↑ réponse de satiété
Cellules L coliques, tissus adipeux	↑ Activation de GPR41 and GPR43	↑ Appétit
Cerveau	↑ Production de métabolites dérivés de bactéries	Régulation de l'appétit et de la réponse de satiété
Tissus adipeux, côlon	↑ Inhibition de l'activité histone désacétylase	Modulation de l'expression des gènes de l'hôte (gènes <i>FFAR3</i> , <i>TLR4</i> , et <i>TLR2</i>)

En conclusion, de nouvelles études chez l'homme remettent en question les observations initiales sur le rapport Firmicutes-à-Bacteroidetes et concluent qu'il n'y a pas de signature taxonomique simple de l'obésité dans le microbiote intestinal humain[78].

e. Relation entre le régime alimentaire et le microbiote intestinal :

Les habitudes alimentaires influencent fortement la sélection du microbiote intestinal. Des études d'intervention à court terme impliquant des adultes en bonne santé exposés à des régimes alimentaires limités à la consommation de viande ou de légumes ont montré des réponses rapides et reproductibles du microbiote intestinal. La consommation de viande enrichit sélectivement le microbiote métabolisant la bile, dont l'expansion est associée à une maladie inflammatoire de l'intestin, et la consommation de végétaux augmente les organismes fermentant les polysaccharides. Il a également été rapporté que les personnes ont des réponses métaboliques très différentes à des repas identiques[79].

De nombreux chercheurs ont étudié comment l'alimentation peut moduler le ratio Firmicutes-Bacteroidetes. Par exemple, le microbiote fécal des enfants africains une alimentation riche en fibres a montré un enrichissement significatif en Bacteroidetes et une déplétion en Firmicutes, avec une abondance particulière de bactéries de Prevotella et Xylanibacter (Bacteroidetes) chez les enfants européens qui suivent un régime occidental. En revanche, les gram-négatifs les bactéries telles que Shigella et Escherichia étaient significativement sous-représenté chez les enfants africains[79].

On a ainsi résumé les modifications que portent les différents régimes alimentaires sur le MI dans le tableau 11.

Tableau 11 : Aperçu de certaines interventions alimentaires et modifications du microbiote[53].

Type de régime	Durée	Modification du MI	Caractéristiques
Régime de base animal	5jours	↑ Alistipes, Bilophila, Bacteroides; ↓ Roseburia, Eubacterium rectale, Ruminococcus bromii	Pas d'effet rapporté
Régime à base de plante	5jours	↑ Roseburia, Eubacterium rectale, Faecalibacterium prausnitzii ↓ Prevotella	Pas d'effet rapporté
Régime macrobiotique	3semaines	↑ Ruminococcus, Blautia Akkermansia, Faecalibacterium,	↓Glucose postprandial, LDL, résistance à l'insuline
Régime de grains entiers	3semaines	↑ Bifidobacterium, Lactobacillus	Pas d'effet rapporté
Régime hypocalorique hyperprotéiné	6semaines	↑Diversité (non précisé)	↓Résistance à l'insuline, triglycérides
Régime occidental	4semaines	↑ Bifidobacterium ; ↓ Bacteroides, Odoribacter, Desulfovibrionaceae, Ruminococcus	Pas d'effet rapporté
Régime Méditerranéen	12semaines	↑ Roseburia, Oscillospira ; ↓ Prevotella	↑Sensibilité à l'insuline
Régime pauvre en graisses et riche en glucides	12semaines	↑ Prevotella, Faecalibacterium prausnitzii ;↓ Roseburia	↑Sensibilité à l'insuline
Régime très hypocalorique	3mois	↓ Akkermansia, Alistipes, Clostridium leptum, ↓ Bacteroides	↓Sensibilité à l'insuline
Régime végétarien strict	6semaines	↑Firmicutes/Bacteroidetes, Enterobacteriaceae ; ↑ Bacteroides fragilis, Clostridium	Pas d'effet rapporté
Supplément galacto-oligosaccharide	6semaines	↓ Blautia hydrogenotrophica ; ↓ Enterorhabdus, Slackia, Howardella, Clostridia, Streptococcaceae, Subdoligranulum	Pas d'effet rapporté
Régime enrichi de grains entiers	8semaines	↑ Faecalibacterium prausnitzii Prevotella copri	↓Marqueurs d'inflammation
Régime céréalier raffiné	8semaines	↑ Bacteroides thetaiotaomicron	Pas d'effet rapporté

Régime de base animal: composé de viandes, d'œufs et de fromages;

Alimentation à base de plantes : riche en céréales, légumineuses, fruits et légumes.

Il est évident qu'un régime trop calorique, ou trop riche en graisses, glucides et/ou protéines, comme le régime dit occidental, s'il est constamment prolongé dans le temps, détermine des changements structurels décisifs dans le microbiote intestinal. Même ce que nous ne mangeons pas (fibres, micronutriments, minéraux) peut altérer considérablement les bactéries intestinales. Une alimentation sans fibres alimentaires - et donc sans entrée de glucides peu digestibles présents dans les fibres - conduit généralement à une diversification réduite de la flore bactérienne.

Ces données ont été confirmées par des expériences menées sur des souris soumises à un régime riche en graisses et en sucre, comme le régime alimentaire occidental classique qui faisait grossir les souris et modifiait leur microbiote, modifiant le rapport entre Firmicutes (hautement capable de métaboliser les glucides simples) et Bacteroidetes, réduisant considérablement le nombre de ces derniers. L'importance des habitudes alimentaires est confirmée par la minimisation de l'altération du microbiote de souris ramenées à un régime qui limite la prise de poids, soulignant le lien étroit entre la fonctionnalité métabolique du microbiote et la nutrition[53].

D'autres études sur les rongeurs et les humains confirment le lien existant entre l'alimentation et la composition du MI, ces résultats sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12: Effets de différents régimes alimentaires et fibres sur le microbiote intestinal et leur impact sur la santé de l'hôte[78].

Type de régime et composition du régime	Modèle d'étude	Effet sur le microbiote intestinal	Effet sur la santé de l'hôte
Riche en fibres Régime normal complété par 25 g de polysaccharide non amylicé et 22 g d'amidon résistant	Adultes en bonne santé	↑ Abondance de <i>Ruminococcus bromii</i>	Production élevée d'AGCC avec un régime à haute résistance en amidon. Augmentation de la production de butyrate (22 %) <i>R. bromii</i> facilite la fermentation des glucides (cellulose, pectine et amidon) et augmente la disponibilité énergétique.
Régime riche en graisses complété avec 10 % d'inuline	Souris mâles sans germe	↑ Production d'AGCC et ↑ prolifération bactérienne	Pas d'augmentation de la graisse corporelle. Augmentation de l'expression des gènes impliqués dans la lipogenèse hépatique.
500 g de produits d'avoine/kg et 130 g d'amidon de blé/kg	Rats Wistar	↑ <i>Bifidobacteria</i> ↑ Production d'AGCC	Augmentation de la production de l'acétate. Excrétion élevée d'acides biliaires. Diminution du cholestérol LDL.
10 g de fibre	Enfants en bonne santé	↑ <i>Bacteroides</i> ↓ Firmicutes ↓ Enterobacteriaceae ↑ Production d'AGCC ↓ Abondance de <i>Shigella</i> et <i>Escherichia</i>	Prévention de certains microbes intestinaux potentiellement pathogènes causant la diarrhée (c'est-à-dire une diminution des entérobactéries telles que <i>Shigella</i> et <i>Escherichia</i>).
Riche en matière grasse 72%	Souris mâles	↓ <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , et <i>Prevotella</i>	Augmentation de la perméabilité intestinale et association avec des biomarqueurs inflammatoires (IL-1, TNF- α)
60% de matière grasse	Souris déficientes en	↑ Firmicutes ↓ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Ruminococcus</i>	Augmentation de la perméabilité intestinale et des biomarqueurs

Type de régime et composition du régime	Modèle d'étude	Effet sur le microbiote intestinal	Effet sur la santé de l'hôte
	TLR4	↑ Rickenellaceae ↓ Prevotellaceae	inflammatoires (TNF- α , IL- β et IL-6).
35% carbohydrates, 20% protéines, 45% matière grasse	Rats Sprague-Dawley	↑ Clostridiales	Augmentation de l'activation sérique du LPS et du TLR4 ; altération de la jonction serrée et translocation de l'occludine.
Régime occidental (13,1 % de protéines, 60,6 % de matières grasses, 26,3 % de glucides, principalement du saccharose)	Souris femelles	↑ <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides</i> , et <i>Prevotella</i>	Augmentation de la perméabilité intestinale et altération de la couche de mucus.
60% matière grasse (95% saindoux et 5% huile de soja)	Souris mâles	↑ Bactérie Sulfidogenic (espèce <i>Desulfobulbus</i> , espèce <i>Desulfobacter</i> ; et <i>Bilophila wadsworthia</i>)	Altération des jonctions serrées et infiltration de macrophages.
Régime hyperprotéiné 53% protéines	Rats mâles Wistar	↓ <i>Clostridium coccoides</i> , <i>Clostridium leptum</i> , et <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Augmentation de la production de butyrate. Augmentation de la disponibilité du substrat.
29% protéines, 66% matière grasse, 5% carbohydrates	Humain obèses	↓ <i>Roseburia</i>	Diminution des AGCC fécaux totaux. Augmentation des métabolites dangereux (composés N-nitroso).
Édulcorant artificiel Et amidon résistant	Humain en bonne santé	↑ <i>Bifidobacteria fécal</i> , <i>Lactobacilli</i> , propionate et butyrate .	Pas de changement significatif dans les habitudes intestinales ou les symptômes intestinaux.

De ces deux tableaux une question fondamentale découle de cette interaction aliment-microbiote : est-il possible de prévenir les maladies par l'alimentation ? La réponse pour le moment n'est pas encore claire ; cela peut-être vrai, mais cela doit certainement être adapté à chaque personne.

L'obésité comme on l'a vu présente un réel problème de santé, de ce fait cette relation entre le MI et l'obésité prouvée par la majorité des chercheurs a énormément aidé d'autres scientifiques à aller plus loin et trouver une solution qui peut-être révolutionnaire qui est la transplantation de microbiote fécal de sujet sain au sujet malade/obèse et aider plusieurs patients avec des des maladies chronique comme le diabète, la malade de Crohn...ainsi que ceux obèses.

Chapitre 4: Transplantation du microbiote fécal : solution future pour le traitement de l'obésité

La TMF utilisée comme option de traitement de l'obésité et d'autres maladies métaboliques a récemment émergé. Les raisons pour lesquelles la modulation du microbiote intestinal pourrait affecter de manière bénéfique le contrôle de la masse grasseuse ont été largement discutées et incluent ses actions sur la production d'AGCC, la composition altérée des acides biliaires et l'inflammation du tissu adipeux.

La TMF a été étudiée dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) puisque l'étiologie de cette maladie résulte, au moins en partie, d'une dysbiose. Cependant, il y a eu peu d'essais contrôlés randomisés pour les patients atteints de maladie intestinale inflammatoire et il n'y a aucune preuve que la TMF améliore les résultats cliniques. Dans l'ensemble, la TMF a été réalisée chez des personnes principalement malades qui présentent un risque élevé de complications. Par conséquent, les risques potentiels et les complications pour les patients relativement sains atteints d'obésité ou de syndrome métabolique restent hypothétiquement inférieurs aux études précédentes réalisées chez des patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin réfractaires, récurrentes[80].

a. Définition :

La transplantation de microbiote fécal est l'administration d'une solution de matières fécales d'un donneur sain dans le tractus intestinal d'un receveur afin de modifier directement la composition microbienne du receveur et de conférer un avantage pour la santé[81].

b. Méthodologie de transplantation de matières fécales :

Bien que la TMF soit relativement facile à réaliser, il existe une grande variabilité interinstitutionnelle dans la méthodologie. Par exemple, en vue de la TMF, certaines institutions administrent à leurs patients plusieurs doses de doxycycline ou de vancomycine dans le but de réduire la population dysbiotique indigène[82]. Dans de nombreuses institutions, juste avant la TMF, les patients reçoivent généralement une préparation de côlon en polyéthylène glycol pour augmenter les chances que le microbiome transplanté colonise avec succès l'intestin, que la TMF soit introduite dans le tractus gastro-intestinal supérieur ou par coloscopie. Cependant, il n'y a aucune preuve publiée suggérant que cette préparation améliore les résultats cliniques de la TMF[83].

Le traitement des matières fécales pour la transplantation n'est pas standardisé et doit être validé expérimentalement pour une efficacité optimale. Le principe général, cependant, est plus ou moins universel et se présente comme suit :

i. Préparations du MI du donneur :

Diverses institutions ont élaboré des protocoles individuels concernant la sélection des donneurs et des receveurs, la préparation du matériel et la voie d'administration.

Selon les directives de pratique standard formelles de 2011 pour la TMF, Bakken et ses collègues suggèrent qu'un certain nombre de critères doivent être satisfaits dans la sélection universelle des donneurs. Au minimum, le donneur doit faire l'objet d'un dépistage des agents infectieux, mais un dépistage beaucoup plus rigoureux des donneurs est recommandé. Étant donné le rôle important du microbiote intestinal dans le système digestif (y compris le métabolisme énergétique systémique et la modulation du système immunitaire), les donneurs

souffrant de troubles gastro-intestinaux, de syndrome métabolique, de maladies auto-immunes ou de maladies allergiques doivent être exclus. A l'heure actuelle, aucun test n'existe pour déterminer la composition microbienne du microbiote de manière à prédire l'activité thérapeutique et la fonction du matériel, bien que l'exclusion des agents pathogènes soit cruciale. La santé globale du donneur est donc un guide important pour la santé du microbiote intestinal.

De toute évidence, si la sélection des donneurs doit être aussi rigoureuse que suggéré, il serait déraisonnable de charger les patients qui sont souvent très malades de rechercher des donneurs potentiels, la responsabilité de la sélection des donneurs devrait incomber au centre de traitement et non au patient eux-mêmes. Une solution possible à ce problème est la mise en place de programmes de donateurs dans lesquels des volontaires sont recrutés et sélectionnés[84].

Le processus consiste généralement à sélectionner d'abord un donneur sans antécédents familiaux d'auto-immunité, métaboliques et malignes et dépistage de tout agent pathogène potentiel[81]. Les selles données sont d'abord mélangées avec une solution saline pour les homogénéiser en un échantillon liquide, puis sont filtrées pour éliminer les matières fécales solides susceptibles d'interférer avec la greffe[80].

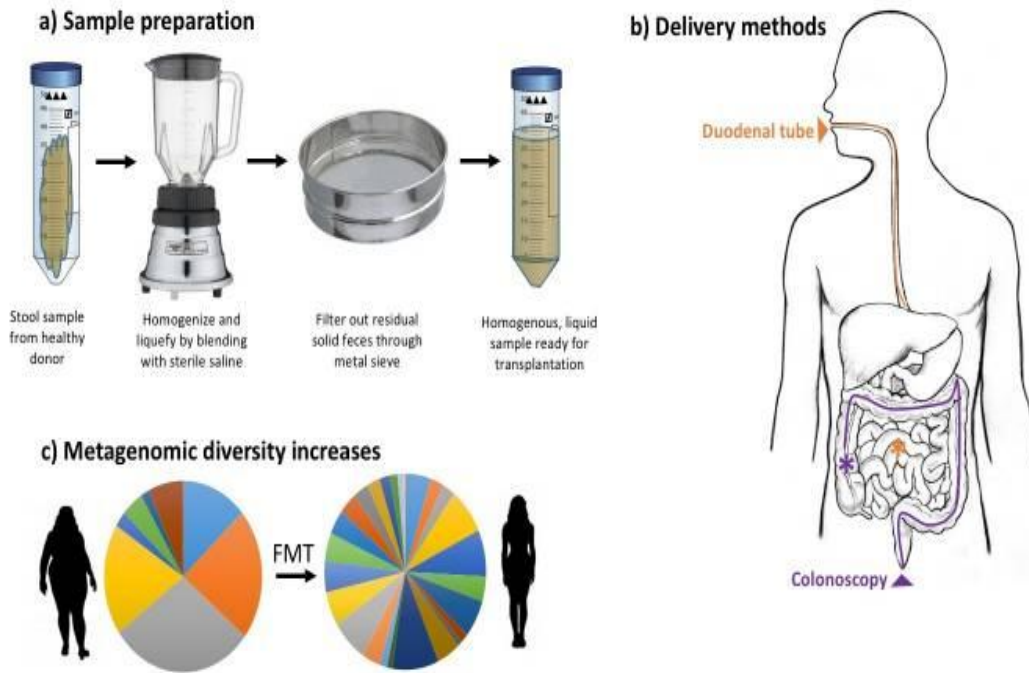


Figure 19: Schéma de transplantation de microbiote fécal[80].

- a) Les matières fécales du donneur sont mélangées avec une solution saline et passées au tamis métallique pour obtenir une solution liquide homogène.
- b) Le microbiote fécal traité est soit délivré via un tube duodéal ou une coloscopie.
- c) Données représentatives montrant que la diversité métagénomique augmente après la TMF, du donneur maigre au receveur obèse.

ii. Administration de la TMF:

Le mélange peut être administré par sonde nasogastrique, sonde nasojejunale, œsophagogastroduodéoscopie, coloscopie ou lavement de rétention.

Les matières fécales traitées sont généralement délivrées dans le tractus gastro-intestinal du patient par coloscopie ou sonde duodénale/endoscopie supérieure. Bien que la voie d'administration varie souvent d'une étude à l'autre, aucune différence statistiquement significative dans les résultats n'est signalée entre les méthodes d'administration pour le traitement de l'infection à *Clostridium Difficile*. Ce résultat reste à valider pour le traitement d'autres maladies, comme l'obésité[81].

iii. Protocole de la TMF:

Bien que la TMF soit utilisée depuis plus de 50 ans, elle a récemment pris de l'ampleur en raison de sa grande efficacité dans l'éradication de l'infection à *Clostridium Difficile*. La plupart des expériences cliniques avec la TMF proviennent du traitement d'une infection récurrente ou réfractaire à *Clostridium Difficile*. Récemment, plusieurs essais ont évalué la possibilité de modifier le microbiome intestinal en tant que traitement potentiel de l'obésité et du syndrome métabolique [81].

Le protocole de la TMF est très variable, comme résumé dans le tableau 13, et la standardisation de cette technique devrait aider à élucider l'efficacité de la TMF.

Tableau 13: Variabilité de la méthodologie de transplantation du microbiote fécal[75].

Points de variabilité	Méthodologie potentielle	Implications potentielles
Préparation des patients	Type/durée du traitement antibiotique, durée.	L'état du microbiome intestinal du patient pourrait avoir un impact sur la susceptibilité à la greffe.
Donneur	Parent du patient, « super donneur ».	L'identification des « super-donneurs » laisse entrevoir la possibilité d'évoluer vers la création de communautés de probiotiques synthétiques plus sûres et plus standardisables.
La préparation des échantillons	Aérobie vs anaérobie ; frais vs congelé vs lyophilisé.	Un essai clinique récent n'a signalé aucune différence dans la résolution clinique entre l'utilisation d'échantillons fécaux frais ou congelés pour la transplantation.
Administration	Tube duodéal, coloscopie, lavement, pilule.	Maximiser la praticité de cette technique tout en maintenant son efficacité pourrait avoir un impact sur sa prescription et son coût.
Lieu de livraison	Côlon, intestin grêle.	La dynamique spatiale du microbiome humain reste mal caractérisée, mais pourrait conduire à une thérapie plus ciblée.

Super donneur : il s'agit de ceux dont les selles peuvent fournir les bactéries nécessaires pour restaurer les produits chimiques intestinaux qui font défaut dans des maladies telles que les maladies inflammatoire de l'intestin et le diabète.

c. Expériences menées pour prouver l'efficacité de la TMF sur l'obésité :

La justification de l'utilisation de la TMF pour induire une perte de poids provient de deux sources. Premièrement, le microbiome intestinal des individus obèses s'est avéré augmenter le stockage d'énergie par rapport aux individus maigres avec le même apport calorique, même si ces résultats ont été remis en question depuis. Deuxièmement, étant donné que la TMF de souris obèses à des receveurs sans germe est capable de transférer en partie le gain de poids, il est tentant de spéculer qu'en revanche, l'utilisation de TMF de donneurs maigres à des individus obèses en surpoids pourrait avoir un impact sur le poids des receveurs, fournissant ainsi une approche innovante potentielle dans le contrôle du poids. Ce concept non prouvé est actuellement débattu.

Une étude récente a observé que la TMF de souris avec un régime alimentaire normal chez des souris soumises à un régime riche en graisses induisait un gain de poids significativement plus important que celui obtenu par le régime seul. En ce qui concerne les humains, certaines preuves s'accumulent suggérant que la TMF pourrait induire une prise de poids dans des cas spécifiques. En effet, la TMF d'un individu de poids normal (IMC = 25) à une patiente souffrant d'anorexie mentale a conduit le receveur à augmenter (donc se normaliser) et à stabiliser son poids pendant 36 semaines post-TMF. En outre, un rapport a observé qu'une patiente souffrant d'une infection par la maladie de Crohn prenait du poids et devenait encore obèse après avoir reçu la TMF de sa fille en surpoids, bien qu'elle suive un régime strict et une activité physique. Il convient de noter que la prise de poids dans ces exemples cités pourrait simplement refléter le fait que la TMF chez les patients malnutris permet de rétablir une situation saine avec un microbiote intestinal eubiotique et induit un stockage d'énergie chez les patients souffrant d'un état chronique de dénutrition, qui pourrait donc être plus efficace qu'en sujet en surpoids [85].

Un rapport de cas a documenté la transmission d'un phénotype obèse d'un donneur en surpoids à un patient maigre à la suite d'une TMF pour le traitement de l'infection à *Clostridium Difficile*. Le donneur était un jeune parent obèse subissant une prise de poids

rapide au moment du don, le bénéficiaire était une personne qui n'avait jamais été obèse. Après la TMF, le receveur a eu un gain de poids rapide et involontaire qui ne pouvait s'expliquer par la récupération de l'infection à Clostridium Difficile seul. Fait intéressant, le bénéficiaire a signalé une augmentation de l'appétit. Ces observations restent controversées étant donné qu'il s'agit d'un rapport de cas. Cependant, cela concorde avec les études sur les rongeurs où le transfert de matières fécales de souris obèses à des souris sans germe transmet le phénotype métabolique. Quoiqu'il en soit, les résultats de ce rapport ont affecté le protocole de la TMF dans de nombreuses institutions qui excluent désormais les donneurs obèses du don.

Un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo a été conçu pour tester l'innocuité des gélules FMT et leur capacité à modifier le microbiome intestinal chez les adultes obèses, et pour rechercher un lien de causalité entre les changements microbiens et le métabolisme. Après 6 semaines d'administration de capsules FMT, ce dernier modifiait de manière durable la composition du microbiome intestinal pour la majorité des participants sans effets indésirables graves et en l'absence de tout prétraitement ou lavage antibiotique. Malgré le signal encourageant de prise de greffe, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les groupes de TMF et placebo en ce qui concerne le poids corporel ou la plupart des autres marqueurs métaboliques chez ces adultes obèses. Les réponses métaboliques et microbiotiques à la TMF étaient très variables, suggérant une dynamique hôte-receveur complexe[86].

Les effets de la TMF provenant de donneurs maigres ont été testés chez des patients en surpoids/obèses en termes de modulation du poids, et aucun effet sur le poids n'a été observé. Ainsi, à ce jour, il n'existe aucune preuve significative que la TMF, même s'il provient de donneurs maigres, est suffisant pour induire une perte de poids.

d. Risque potentiel :

L'un des défis de la TMF est la difficulté de trouver des mesures précises des effets indésirables. Jusqu'à présent, une grande majorité des receveurs sont malades et il est difficile de faire la différence entre la progression normale de la maladie et les effets de la TMF.

Néanmoins, bien que des centaines de personnes aient subi une TMF, peu de résultats négatifs ont été rapportés, même chez des patients immunodéprimés. La majorité des symptômes négatifs signalés sont bénins, notamment la diarrhée ou la fièvre. La mortalité a été observée dans les essais TMF, mais elle a été attribuée à des causes non liées chez des patients gravement malades ou âgés. Le microbiote peut prédisposer la susceptibilité à l'athérosclérose en utilisant des preuves causales chez la souris et des preuves corrélatives chez l'homme. De plus, la propagation des maladies transmissibles, bien qu'elle ne soit pas signalée, reste une menace viable, en particulier pour les personnes immunodéprimées (par exemple, un patient atteint d'une maladie inflammatoire de l'intestin sous traitement immunomodulateur, un patient infecté par le VIH avec une infection à Clostridium Difficile). Ces rapports soulignent l'importance d'une sélection rigoureuse des donneurs. Enfin, ces risques doivent être tempérés par la morbidité et la mortalité liées à l'obésité et à ses maladies métaboliques associées, pour lesquelles il existe encore peu de traitements efficaces. Les propriétés obésogènes du microbiome intestinal peuvent également être transmises par la TMF.

i. Effets indésirables de la TMF :

Bien que le principal avantage de la TMF soit qu'il a des effets indésirables limités, ceux-ci restent un problème. À l'heure actuelle, les plus fréquents sont des effets indésirables légers liés à une gêne abdominale (comme des douleurs, des ballonnements, des nausées ou même des vomissements), mais des effets indésirables graves ont également été rapportés, notamment une perforation intestinale, un sepsis post-greffe ou une bactériémie. Malgré ces problèmes de sécurité liés au transfert d'une communauté microbienne complexe et vivante d'un humain à un autre, il existe très peu d'informations actuelles sur la pratique de la TMF. Les patients doivent d'abord être informés des risques potentiels avant de consentir à la procédure. Le donneur optimal doit être choisi en fonction de ses antécédents médicaux et de ses tests de laboratoire. Un certain nombre de précautions et de risques doivent être pris en compte lors de la sélection des donneurs. Les donneurs potentiels doivent être dépistés pour les symptômes qui peuvent conférer un risque accru de transmission de l'infection. De plus, les donneurs doivent être exempts de maladies ou d'affections qui peuvent, même théoriquement, être transmissibles par les selles. L'évaluation du risque potentiel de la TMF

vis-à-vis d'éventuelles infections futures, de maladies auto-immunes ou métaboliques ou même de cancers est toujours nécessaire. Enfin, afin de développer la thérapie de TMF, un grand nombre d'essais cliniques humains doivent être menés[81].

e. Réglementation :

Il existe un besoin de plus en plus urgent de réguler la transplantation de microbiote fécal en raison de l'intérêt remarquable que suscite cette thérapie. La réglementation de la TMF varie considérablement d'un pays à l'autre.

Aux États-Unis, l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux a déterminé que le microbiote fécal administré par coloscopie constitue un produit biologique et un médicament utilisé pour diagnostiquer, guérir, atténuer, traiter ou prévenir une maladie ou influencer la structure ou la fonction du corps. Le médecin doit obtenir le consentement éclairé, préciser les risques et les avantages de l'intervention et expliquer qu'il s'agit d'une thérapie expérimentale. De plus, le donneur doit être connu du patient ou du fournisseur de soins de santé et les selles doivent faire l'objet d'un dépistage des agents pathogènes. Initialement, l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux considérait la TMF comme un nouveau médicament expérimental, ce qui la rend difficile à utiliser pour les praticiens jusqu'à ce que toutes les autres options thérapeutiques aient été épuisées. Cependant, en 2014, l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux a déclaré qu'elle exercerait un pouvoir discrétionnaire en matière d'application, permettant aux médecins d'utiliser la TMF sans applications de nouveau médicament expérimental pour le traitement de l'infection à *Clostridium Difficile*. Pour des indications plus expérimentales de TMF, une demande comme étant un nouveau médicament expérimental auprès de l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux est toujours requise.

De même, Santé Canada considère la TMF et les thérapies synthétiques de selles connexes comme un « nouveau médicament » qui suit le processus d'une demande d'essai clinique pour s'assurer que les normes de qualité et de sécurité sont respectées.

Au Royaume-Uni, où la TMF a également été utilisée pour traiter l'infection à Clostridium Difficile, le traitement est considéré comme sûr et efficace.

Cependant, en Europe, l'Agence européenne des médicaments n'a toujours pas réglementé la TMF pour traiter l'infection à Clostridium Difficile, tandis qu'en Australie, où la TMF n'est pas considérée comme un médicament ou réglementée pour aucune indication, « The Therapeutic Goods Administration » n'a fourni aucune communication concernant la TMF. Bien que plusieurs essais TMF soient en cours en Chine, rien n'indique que le ministère de la Santé ait l'intention d'exercer son autorité sur la procédure[81].

Compte tenu du nombre d'études cliniques contrôlées testant actuellement la TMF pour le traitement du syndrome métabolique, nous devrions avoir une indication claire dans les prochaines années pour savoir si les changements du microbiote sont causals ou corrélatifs dans cette épidémie croissante, et si la modification du microbiome intestinal par la TMF ou des procédures similaires offrira de nouvelles options thérapeutiques pour l'obésité et ses troubles métaboliques associés[81].



V. Conclusion :

Dans cette thèse, nous avons réalisé une étude bibliographique sur le rôle du microbiote intestinal et son incidence sur l'obésité, ainsi que la possibilité d'utiliser la transplantation du microbiote fécale pour perdre du poids. Le surpoids et l'obésité sont devenus des problèmes de santé publique extrêmement préoccupants touchant quasiment tous les pays. Leurs répercussions sur l'état de santé des différentes populations est considérable; par conséquent il devient primordial de développer des stratégies qui peuvent aider à limiter ces répercussions. De ce fait plusieurs études scientifiques publiées ont rapporté des preuves qui suggèrent que le maintien d'un microbiote intestinal sain joue un rôle essentiel dans la préservation d'une bonne santé ainsi que dans la prévention du développement de l'obésité et des troubles métaboliques associés. Cependant, bien qu'il soit connu que chaque espèce spécifique du microbiote intestinal peut avoir un rôle pathogène ou protecteur dans la progression de l'obésité, une étude longitudinale adaptée et adéquate mettant en évidence la corrélation entre les bactéries commensales intestinales et le développement de l'obésité n'a pas encore été réalisée. Les études réalisées jusqu'à présent confirment l'existence de ce lien entre le microbiote intestinal et l'obésité. Il est donc évident que des études approfondies sur le(s) mécanisme(s) d'interaction entre le microbiote intestinal et l'hôte doivent être menées dans différentes populations. Tandis qu'en parallèle, un travail clinique bien contrôlé avec des bactéries commensales est essentiel pour garantir un résultat sûr pour les patients obèses voulant utiliser la transplantation du microbiote fécale comme solution pour perdre du poids. Cette méthode n'ayant pas encore connue un grand succès, l'utilisation des prébiotiques et probiotiques est quand à elle très prometteuse et a prouvé son efficacité dans ce domaine de lutte contre l'obésité ; compte tenu des bénéfices et de l'absence quasi totale des risques de leur utilisation.

A l'avenir, les progrès scientifiques pourraient permettre aux traitements de récupération du microbiote de devenir un choix commun dans le traitement des patients atteints de maladies liées à l'obésité et à la dysbiose métabolique en général. De plus, étant donné que cette recherche a ouvert une approche entièrement nouvelle pour la compréhension et le traitement de l'obésité, la transplantation de microbiote fécale peut être considérée comme une thérapie potentiellement utile pour d'autres affections à l'avenir.



VI. Résumé :

Titre: Microbiote intestinal et obésité

Auteur: Chadia Benhamou

Directeur de la thèse: Pr Badre Eddine LMIMOUNI

Mots clés: Microbiote intestinal ; Obésité ; Akkermansia muciniphila ; Lipogenèse ; Transplantation du microbiote fécal.

Le microbiote intestinal se définit comme un réel organe à part entière, interagissant avec son hôte. Les recherches sur le métagénome ont permis d'augmenter de façon considérable les études sur cette flore intestinale. L'étude de ce dernier est d'une grande importance. En effet, le microbiote est un élément essentiel avec lequel l'hôte vit en symbiose. Le microbiote interagit physiologiquement avec de nombreux organes de notre organisme. De plus il a été retrouvé que la dysbiose intestinale serait impliquée dans de nombreuses pathologies, dont l'obésité, qui sera le sujet de cette revue. Ceci explique l'intérêt d'étudier le microbiote, qui demeure assez complexe de part la diversité de sa composition. Sa composition exacte n'a pu réellement être étudiée que depuis l'avènement du séquençage haut débit, du fait du caractère anaérobie de la majorité des bactéries. En outre, la recherche portant sur les bactéries commensales n'a cessé de progresser. Ainsi de nombreux rôles du microbiote restent encore à découvrir. Celui-ci serait composé à 90% de Bacteroidetes et Firmicutes avec des proportions respectives différentes chez chaque personne au dépend de plusieurs facteurs tels que la génétique, le mode de vie et l'âge. Afin d'étudier le lien microbiote intestinal-obésité, le ratio Firmicutes-Bacteroidetes a été étudié chez les personnes obèses par plusieurs chercheurs pionniers qui ainsi ont conclu, pour la majorité, la différence de ratio Firmicutes-Bacteroidetes chez les personnes obèses et non obèses et de la présence de ce lien entre le microbiote intestinal et l'obésité. Cette découverte a incité les scientifiques à penser à la modulation du microbiote intestinal pour équilibrer cette flore et aider les personnes obèses à perdre du poids. En effet cet équilibre peut se faire par la transplantation fécale, véritable méthode révolutionnaire qui a prouvé son efficacité dans les infections à *Clostridium Difficile*. Malheureusement les études sur la transplantation fécale chez les personnes obèses sont encore rares. Cette méthode peut être une solution future pour traiter l'obésité.

Abstract

Title: Gut microbiota and obesity

Written by: Chadia BENHAMOU

Director of the thesis: Pr Badre Eddine LMIMOUNI

Keywords: Gut microbiota; Obesity; Akkermansia muciniphila; Lipogenesis; Fecal microbiota transplantation.

The intestinal microbiota is defined as a real organ in its own right, interacting with its host. Research on the metagenome has considerably increased studies on this intestinal flora. The study of the latter is of great importance. Indeed, the microbiota is an essential element with which the host lives in symbiosis. The microbiota interacts physiologically with many organs in our body. In addition, it has been found that intestinal dysbiosis is involved in many pathologies, including obesity, which will be the subject of this review. This explains the interest of studying the microbiota, which remains quite complex due to the diversity of its composition. Its exact composition has only been studied since the advent of high-throughput sequencing, due to the anaerobic nature of the majority of bacteria. In addition, research on commensal bacteria has continued to progress. Thus many roles of the microbiota remain to be discovered. This would be composed of 90% of Bacteroidetes and Firmicutes with different respective proportions in each person at the expense of several factors such as genetics, lifestyle and age. In order to study the intestinal microbiota-obesity link, the Firmicutes-Bacteroidetes ratio was studied in obese people by several researchers who thus concluded, for the majority, the difference in the Firmicutes-Bacteroidetes ratio in obese and non-obese people and of the presence of this link between the intestinal microbiota and obesity. This discovery prompted scientists to think about modulating the gut microbiota to balance this flora and help obese people losing weight. Indeed, this balancing can be done by faecal transplantation, a truly revolutionary method that has proven its effectiveness in *Clostridium Difficile* infections. Unfortunately studies on fecal transplantation in obese people are still rare. This method may be a future solution to treat obesity.

ملخص

العنوان: جراثيم الأمعاء البشرية والسمنة

الكاتبة: شادية بنهمو

المشرف: الأستاذ بدر الدين ميموني

الكلمات الأساسية: الجراثيم المعوية - السمنة - *Akkermansia muciniphila* - تكوين الدهون- زرع الجراثيم البرازية

تعتبر جراثيم الأمعاء عضوًا بحد ذاته يتفاعل مع المضيف. زادت الأبحاث التي أُجريت على هذه النبيت الجرثومي المعوي بشكل مطرد منذ البحث عن الميتاجينوم. دراسة هذا الأخير لها أهمية كبيرة. إنه عنصر أساسي في أجسامنا يعيش معه في تعايش. تتفاعل جراثيم الأمعاء من الناحية الفسيولوجية مع العديد من وظائف الجسم. نجد أن خلل التنسج المعوي متورط بشكل متزايد في العديد من الأمراض بما في ذلك السمنة ، موضوع هذه المراجعة. وهذا ما يفسر الاهتمام بدراسة هذه الجراثيم المعقدة نظرًا لتنوع تكوينها. تمت دراسة تركيبته الدقيقة فقط منذ ظهور التسلسل عالي الإنتاجية ، بسبب الطبيعة اللاهوائية لغالبية البكتيريا. بالإضافة إلى ذلك ، استمرت الأبحاث حول البكتيريا المتعايشة في التقدم. وبالتالي لا يزال يتعين اكتشاف العديد من أدوار الجراثيم. يتكون هذا الأخير من 90 ٪ من البكتيريوات والثبات بنسب مختلفة عند كل شخص على حساب عدة عوامل مثل الوراثة ونمط الحياة والعمر. من أجل دراسة ارتباط الجراثيم المعوية بالسمنة ، تمت دراسة نسبة البكتيريوات والثبات عند الأشخاص الذين يعانون من السمنة من قبل العديد من الباحثين الرائدون الذين خلصوا ، بالنسبة للغالبية العظمى ، إلى اختلاف في نسبة الجراثيم عند الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة ووجود هذا الرابط بين الجراثيم المعوية والسمنة. دفع هذا الاكتشاف العلماء إلى التفكير في تعديل جراثيم الأمعاء البشرية لمساعدة الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة. في الواقع ، يمكن إجراء هذا التوازن عن طريق زرع البراز ، وهي طريقة أثبتت فعاليتها في التهابات المطثية العسيرة. لسوء الحظ ، لا تزال الدراسات حول زرع البراز عند الأشخاص الذين يعانون من السمنة نادرة. قد تكون هذه الطريقة حلاً مستقبلياً لعلاج السمنة



Bibliographie :

- [1] A. Ballini, S. Scacco, M. Boccellino, L. Santacroce, et R. Arrigoni, « Microbiota and Obesity: Where Are We Now? », *Biology*, vol. 9, n° 12, Art. n° 12, nov. 2020, doi: 10.3390/biology9120415.
- [2] E. Masson, « Actualité du microbiote intestinal », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/865781/actualite-du-microbiote-intestinal> (consulté le 12 janvier 2022).
- [3] « M4402019.pdf ». Consulté le: 30 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/17786/M4402019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [4] on behalf of the Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group *et al.*, « Gut microbiota: a new path to treat obesity », *Int. J. Obes. Suppl.*, vol. 9, n° 1, p. 10-19, avr. 2019, doi: 10.1038/s41367-019-0011-7.
- [5] « Dossier : Microbiote intestinal et obésité », *Institut Danone*. <https://institutdanone.org/objectif-nutrition/microbiote-intestinal-et-obesite/dossier-microbiote-intestinal-et-obesite/> (consulté le 8 novembre 2021).
- [6] « INSERM, Microbiote intestinal (flore intestinale) Une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies. Microbiote intestinal © PixScience pour l'Inserm. ».
- [7] J. Simon, « Le microbiote intestinal: un `` organe `` méconnu », p. 129.
- [8] E. Dolié, « Partie 1 : Le microbiote intestinal »:, p. 114.
- [9] A. Iftekhar et M. Sigal, « Defence and adaptation mechanisms of the intestinal epithelium upon infection », *Int. J. Med. Microbiol.*, vol. 311, n° 3, p. 151486, avr. 2021, doi: 10.1016/j.ijmm.2021.151486.

- [10] A. Gandon et G. Loyot, « Microbiote et naissance : Quelles perspectives pour les sages-femmes ? », p. 210.
- [11] L. V. Hooper et J. I. Gordon, « Commensal Host-Bacterial Relationships in the Gut », *Science*, vol. 292, n° 5519, p. 1115-1118, mai 2001, doi: 10.1126/science.1058709.
- [12] « Dysbiosis - an overview | ScienceDirect Topics ». <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/dysbiosis> (consulté le 15 novembre 2021).
- [13] C. L. Boulangé, A. L. Neves, J. Chilloux, J. K. Nicholson, et M.-E. Dumas, « Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease », *Genome Med.*, vol. 8, n° 1, Art. n° 1, déc. 2016, doi: 10.1186/s13073-016-0303-2.
- [14] E. Dolié, « Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel des probiotiques et futures indications », Toulouse, 2018. [En ligne]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2231/1/2018TOU32040.pdf>
- [15] J. Doré *et al.*, « Microbiote intestinal : qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique ? », *Therapies*, vol. 72, n° 1, p. 1-19, févr. 2017, doi: 10.1016/j.therap.2017.01.001.
- [16] C. Milani *et al.*, « The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota », *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 81, n° 4, p. e00036-17, doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
- [17] Abdelmalek, « BioEduc | Learning biology ». <https://bioeducmalek.blogspot.com/2018/09/> (consulté le 7 janvier 2022).
- [18] « Le microbiote intestinal : un organe à part entière - PARLONS SCIENCES - Museum ». <https://www.museum.toulouse.fr/-/le-microbiote-intestinal-un-organe-a-part-entiere> (consulté le 6 janvier 2022).

- [19] B. Allam-Ndoul, S. Castonguay-Paradis, et A. Veilleux, « Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n° 17, p. 6402, sept. 2020, doi: 10.3390/ijms21176402.
- [20] G. Telega, « Intestinal Microbiome In Obesity », p. 16.
- [21] « Dossier : COMPOSITION ET ROLES DE LA FLORE INTESTINALE », *Institut Danone*. <https://institutdanone.org/objectif-nutrition/composition-et-roles-de-la-flore-intestinale-mieux-connaître-son-importance/dossier-composition-et-roles-de-la-flore-intestinale/> (consulté le 26 octobre 2021).
- [22] E. Rinninella *et al.*, « What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases », *Microorganisms*, vol. 7, n° 1, Art. n° 1, janv. 2019, doi: 10.3390/microorganisms7010014.
- [23] J. Cheng, A. M. Palva, W. M. de Vos, et R. Satokari, « Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age », *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, vol. 358, p. 323-346, 2013, doi: 10.1007/82_2011_189.
- [24] « Le microbiote dans les maladies du foie et du tube digestif: la révolution annoncée », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-307/le-microbiote-dans-les-maladies-du-foie-et-du-tube-digestif-la-revolution-annoncee> (consulté le 14 janvier 2022).
- [25] A. C. Gomes, C. Hoffmann, et J. F. Mota, « The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity », *Gut Microbes*, p. 1-18, avr. 2018, doi: 10.1080/19490976.2018.1465157.
- [26] « Firmicutes - an overview | ScienceDirect Topics ». <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/firmicutes> (consulté le 30 octobre 2021).

- [27] « Bacteroidetes - an overview | ScienceDirect Topics ». <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/bacteroidetes> (consulté le 30 octobre 2021).
- [28] M. F. Laursen, M. I. Bahl, et T. R. Licht, « Settlers of our inner surface – factors shaping the gut microbiota from birth to toddlerhood », *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 45, n° 4, p. fuab001, janv. 2021, doi: 10.1093/femsre/fuab001.
- [29] F. Di Meo, S. Margarucci, U. Galderisi, S. Crispi, et G. Peluso, « Curcumin, Gut Microbiota, and Neuroprotection », *Nutrients*, vol. 11, n° 10, p. 2426, oct. 2019, doi: 10.3390/nu11102426.
- [30] J. Penders *et al.*, « Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy », *Pediatrics*, vol. 118, n° 2, p. 511-521, août 2006, doi: 10.1542/peds.2005-2824.
- [31] I. Adlerberth *et al.*, « Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 120, n° 2, p. 343-350, août 2007, doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.018.
- [32] F. De Luca et Y. Shoenfeld, « The microbiome in autoimmune diseases », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 195, n° 1, p. 74-85, janv. 2019, doi: 10.1111/cei.13158.
- [33] C. Cherbuy, M. Thomas, et P. Langella, *Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge*. 2013. doi: 10.13140/2.1.2936.8964.
- [34] C. Landman et E. Quévrain, « Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 37, n° 6, p. 418-423, juin 2016, doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.
- [35] E. Masson, « Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1033625/le-role-potentiel-du-microbiote-intestinal-dans-le> (consulté le 14 janvier 2022).

- [36] F. Lajoie, G. Rousseau, S. Blanquet-Diot, et L. Etienne-Mesmin, « Syndrome de l'intestin irritable - Rôle du microbiote intestinal », *médecine/sciences*, vol. 37, n° 6-7, Art. n° 6-7, juin 2021, doi: 10.1051/medsci/2021095.
- [37] S. M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam, H. Vuyyuru, M. Sasikala, et D. N. Reddy, « Role of the normal gut microbiota », *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 21, n° 29, p. 8787-8803, août 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- [38] M. Safaei, E. A. Sundararajan, M. Driss, W. Boulila, et A. Shapi'i, « A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity », *Comput. Biol. Med.*, vol. 136, p. 104754, sept. 2021, doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104754.
- [39] « Obesity and overweight ». <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (consulté le 1 novembre 2021).
- [40] S. M. Fruh, « Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management », *J. Am. Assoc. Nurse Pract.*, vol. 29, n° S1, p. S3-S14, oct. 2017, doi: 10.1002/2327-6924.12510.
- [41] « Obesity and overweight are affecting more and more seniors », *Senior Citizens Observatory*, 18 janvier 2018. <https://observatoire-des-seniors.com/en/lobesite-et-le-surpoids-touchent-de-plus-en-plus-de-seniors/> (consulté le 6 janvier 2022).
- [42] M. Agha et R. Agha, « The rising prevalence of obesity: part A: impact on public health », *Int. J. Surg. Oncol.*, vol. 2, n° 7, p. e17, août 2017, doi: 10.1097/IJ9.000000000000017.
- [43] M. Rguibi et R. Belahsen, « Prevalence of obesity in Morocco », *Obes. Rev.*, vol. 8, n° 1, p. 11-13, 2007, doi: 10.1111/j.1467-789X.2006.00260.x.
- [44] J. Matta, C. Carette, C. Rives Lange, et S. Czernichow, « Épidémiologie de l'obésité en France et dans le monde », *Presse Médicale*, vol. 47, n° 5, p. 434-438,

mai 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2018.03.023.

- [45] myriam HERNANDEZ -, « Obésité de l'adulte: Pratiques et attentes des médecins généralistes dans le dépistage et la prise en charge en Picardie en 2015. », 2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01328158/document>.
- [46] S. Luquet, N. Marsollier, C. Cruciani-Guglielmacci, et C. Magnan, « Les signaux de la régulation du comportement alimentaire », *Obésité*, vol. 3, n° 3, p. 167-176, sept. 2008, doi: 10.1007/s11690-008-0133-5.
- [47] « Obésité : définition ». <https://www.docteurcliv.com/encyclopedie/les-mecanismes-de-l-obesite.aspx> (consulté le 6 janvier 2022).
- [48] K. R. Fontaine et I. Barofsky, « Obesity and health-related quality of life », *Obes. Rev.*, vol. 2, n° 3, p. 173-182, 2001, doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00032.x.
- [49] « OMS | Dix faits sur l'obésité ». <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/fr/> (consulté le 6 janvier 2022).
- [50] I. Sekirov, S. L. Russell, L. C. M. Antunes, et B. B. Finlay, « Gut Microbiota in Health and Disease », *Physiol. Rev.*, vol. 90, n° 3, p. 859-904, juill. 2010, doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- [51] F. Bäckhed *et al.*, « The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, n° 44, p. 15718-15723, nov. 2004, doi: 10.1073/pnas.0407076101.
- [52] R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, et J. I. Gordon, « Human gut microbes associated with obesity », *Nature*, vol. 444, n° 7122, p. 1022-1023, déc. 2006, doi: 10.1038/4441022a.
- [53] A. Ballini, S. Scacco, M. Boccellino, L. Santacroce, et R. Arrigoni, « Microbiota and Obesity: Where Are We Now? », *Biology*, vol. 9, n° 12, Art. n° 12, nov. 2020, doi: 10.3390/biology9120415.

- [54] M. Kalliomäki, M. C. Collado, S. Salminen, et E. Isolauri, « Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 87, n° 3, p. 534-538, mars 2008, doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.
- [55] S. H. Duncan *et al.*, « Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss », *Int. J. Obes. 2005*, vol. 32, n° 11, p. 1720-1724, nov. 2008, doi: 10.1038/ijo.2008.155.
- [56] V. Mai, Q. M. McCrary, R. Sinha, et M. Gleib, « Associations between dietary habits and body mass index with gut microbiota composition and fecal water genotoxicity: an observational study in African American and Caucasian American volunteers », *Nutr. J.*, vol. 8, p. 49, oct. 2009, doi: 10.1186/1475-2891-8-49.
- [57] A. N. Payne, C. Chassard, M. Zimmermann, P. Müller, S. Stinca, et C. Lacroix, « The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization », *Nutr. Diabetes*, vol. 1, p. e12, juill. 2011, doi: 10.1038/nutd.2011.8.
- [58] « WHO. Overweight and Obesity. Available online: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/ (accessed on 1 June 2019). »
- [59] L. Abenavoli *et al.*, « Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics », *Nutrients*, vol. 11, n° 11, Art. n° 11, nov. 2019, doi: 10.3390/nu11112690.
- [60] A. Riva *et al.*, « Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in *F. irmitutes* populations », *Environ. Microbiol.*, vol. 19, n° 1, p. 95-105, janv. 2017, doi: 10.1111/1462-2920.13463.
- [61] T. Requena, Y. Song, C. Peláez, et M. C. Martínez-Cuesta, « Modulation and metabolism of obesity-associated microbiota in a dynamic simulator of the human gut microbiota », *LWT*, vol. 141, p. 110921, avr. 2021, doi: 10.1016/j.lwt.2021.110921.
- [62] « Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT) - Lee - 2019 - Diabetes, Obesity and Metabolism -

- Wiley Online Library ». <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.13561> (consulté le 22 novembre 2021).
- [63] P. Gérard, « Gut microbiota and obesity », *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 73, n° 1, p. 147-162, janv. 2016, doi: 10.1007/s00018-015-2061-5.
- [64] L. H. S. Lau et S. H. Wong, « Microbiota, Obesity and NAFLD », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 1061, p. 111-125, 2018, doi: 10.1007/978-981-10-8684-7_9.
- [65] O. A. Baothman, M. A. Zamzami, I. Taher, J. Abubaker, et M. Abu-Farha, « The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes », *Lipids Health Dis.*, vol. 15, n° 1, p. 108, juin 2016, doi: 10.1186/s12944-016-0278-4.
- [66] M. Derrien, C. Belzer, et W. M. de Vos, « Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions », *Microb. Pathog.*, vol. 106, p. 171-181, mai 2017, doi: 10.1016/j.micpath.2016.02.005.
- [67] K. Forslund *et al.*, « Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota », *Nature*, vol. 528, n° 7581, p. 262-266, déc. 2015, doi: 10.1038/nature15766.
- [68] H. Zhang *et al.*, « Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 106, n° 7, p. 2365-2370, févr. 2009, doi: 10.1073/pnas.0812600106.
- [69] J. Li, S. Lin, P. M. Vanhoutte, C. W. Woo, et A. Xu, « Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe^{-/-} Mice », *Circulation*, vol. 133, n° 24, p. 2434-2446, juin 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645.
- [70] E. Patterson *et al.*, « Gut microbiota, obesity and diabetes », *Postgrad. Med. J.*, vol. 92, n° 1087, p. 286-300, mai 2016, doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133285.

- [71] D. K. Dahiya *et al.*, « Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review », *Front. Microbiol.*, vol. 8, p. 563, avr. 2017, doi: 10.3389/fmicb.2017.00563.
- [72] Y. Liu *et al.*, « Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 27, n° 9, p. 1257-1265, sept. 2019, doi: 10.1016/j.joca.2019.05.009.
- [73] P. D. Cani et A. Everard, « Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs », *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 60, n° 1, p. 58-66, 2016, doi: 10.1002/mnfr.201500406.
- [74] « telecharger.pdf ». Consulté le: 3 décembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=2511>
- [75] C. Meng, C. Bai, T. D. Brown, L. E. Hood, et Q. Tian, « Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer », *Genomics Proteomics Bioinformatics*, vol. 16, n° 1, p. 33-49, févr. 2018, doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.

- [76] M. J. A. Saad, A. Santos, et P. O. Prada, « Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance », *Physiol. Bethesda Md*, vol. 31, n° 4, p. 283-293, juill. 2016, doi: 10.1152/physiol.00041.2015.
- [77] A. Cuevas-Sierra, O. Ramos-Lopez, J. I. Riezu-Boj, F. I. Milagro, et J. A. Martinez, « Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications », *Adv. Nutr. Bethesda Md*, vol. 10, n° suppl_1, p. S17-S30, janv. 2019, doi: 10.1093/advances/nmy078.
- [78] A. Cuevas-Sierra, O. Ramos-Lopez, J. I. Riezu-Boj, F. I. Milagro, et J. A. Martinez, « Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications », *Adv. Nutr.*, vol. 10, n° Suppl 1, p. S17-S30, janv. 2019, doi: 10.1093/advances/nmy078.
- [79] S. V. Lynch et O. Pedersen, « The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, n° 24, p. 2369-2379, déc. 2016, doi: 10.1056/NEJMra1600266.
- [80] « Focus: Microbiome: Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045147/> (consulté le 30 novembre 2021).
- [81] « Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy », *HORMONES*, vol. 13, n° 3, déc. 2017, doi: 10.14310/horm.2002.1742.
- [82] M. J. Grehan, T. J. Borody, S. M. Leis, J. Campbell, H. Mitchell, et A. Wettstein, « Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 44, n° 8, p. 551-561, sept. 2010, doi: 10.1097/MCG.0b013e3181e5d06b.
- [83] A. Zarrinpar et R. Loomba, « Review article: the emerging interplay among the gastrointestinal tract, bile acids and incretins in the pathogenesis of diabetes and non-alcoholic fatty liver disease », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 36, n° 10, p. 909-921, nov. 2012, doi: 10.1111/apt.12084.

- [84] T. J. Borody et A. Khoruts, « Fecal microbiota transplantation and emerging applications », *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 9, n° 2, p. 88-96, févr. 2012, doi: 10.1038/nrgastro.2011.244.
- [85] J. Aron-Wisnewsky, K. Clément, et M. Nieuwdorp, « Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes? », *Curr. Diab. Rep.*, vol. 19, n° 8, p. 51, août 2019, doi: 10.1007/s11892-019-1180-z.
- [86] E. W. Yu *et al.*, « Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial », *PLOS Med.*, vol. 17, n° 3, p. e1003051, mars 2020, doi: 10.1371/journal.pmed.1003051.



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 humaine.*
- 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.*

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِقِسْمِ اللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاو 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 وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهُ عَلَىٰ مَا نَقُولُ شَهِيدٌ



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2022
رقم: 20

جراثيم الأمعاء البشرية و السمنة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة شادية بنهمو

المزودة في 28 يناير 1998 بكندا

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الجراثيم المعوية - السمنة - *Akkermansia muciniphila* - تكوين

الدهون- زرع الجراثيم البرازية

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد توفيق دكا

أستاذ في علم وظائف الأعضاء

السيد بدر الدين لميموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيدة حفيظة الناوي

أستاذة في علم الطفيليات والفطريات

السيدة حكيمه قباچ

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

رئيس

مشرف

عضو

عضو